



T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL OSTEOMİYELİT MODELİNDE SES DALGASI
(ULTRASON) UYGULAMASININ OSTEOMİYELİT
TEDAVİSİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Ahmet KARAÇOR

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Yrd.Doç. Dr. İrfan AYAN

Mersin-2008



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL OSTEOMİYELİT MODELİNDE SES DALGASI
(ULTRASON) UYGULAMASININ OSTEOMİYELİT
TEDAVİSİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Ahmet KARAÇOR
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Yrd.Doç. Dr. İrfan AYAN

**Bu tez, BAP-TF OT (AK) 2007-2 TU kodlu proje olarak Mersin Üniversitesi
Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.**

Mersin-2008

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, yoğun çalışma şartlarına rağmen bu eğitim sürecinde temel prensiplerden hiçbir zaman ödün verilmediğini gördüğüm, uzmanlaşmanın yalnızca cerrahi uygulamaları yapabilme yeteneği olmadığını, tedavi etmek için öncelikle hastayı anlamak gerektiğini öğrendim. Bu bakış açısını kazanmamda ve bir cerrah ve daha önemlisi bir hekim olarak bizlere örnek olan, insan sevgisinin mesleğimizde ne kadar önemli olduğunu gösteren ,Sayın Hocam Prof.Dr. Fehmi KUYURTAR`a en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tanıştığımız günden itibaren bana sürekli destek olan, tezimin şekillenmesi ve hazırlanmasında yardımın esirgemeyen tez danışmanım Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji A.D Öğretim Üyesi Sayın Hocam Yrd.Doç. Dr. İrfan AYAN'a Anabilim Dalımız öğretim üyeleri Sayın hocalarım Doç. Dr .F.Volkan ÖZTUNA, Doç. Dr .Metin.M.ESKANDARİ , Doç. Dr .Abtullah MİLCAN, Doç.Dr.Cengiz YILMAZ ve Yrd.Doç. Dr. Mehmet Çolak'a sonsuz teşekkür borçluyum.

Ayrıca birlikte çalıştığım ve bana yardımlarını esirgemeyen tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma , Çalışmamın mikrobiyolojik kısımlarında yardımcı olan, M.E.Ü.T.F Mikrobiyoloji A.D öğretim üyesi Doç.Dr. Gönül ASLAN' a,

Çalışma sonuçlarının uygun istatistiki değerlere yansıtılmasında yardımcı olan M.E.Ü.T.F Biyoistatistik A.D öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Banu Taş a ,

Çalışma sonrasında alınan dokuların histopatolojik incelemesini yapan M.E.Ü.T.F Patoloji A.D öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr. Tuba Karabacak a

Eğitimim ilk yıllarından itibaren bana daima yol gösteren, elimden tutan, ahlaki prensiplerini benimle paylaşan, her zaman yakınlığını hissettiğim sevgili aileme, Teşekkürlerimi bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENELBİLGİLER	9
Ultrasoundun Tarihçesi	9
Osteomyelit	12
Tanım	12
Patogenez	12
Sınıflama	13
Mikrobiyolojik yaklaşım	14
Klinik	16
Tedavi	19
Deneysel Osteomyelit modelleri	33
GEREÇ VE YÖNTEMLER	34
Ratların Hazırlanışı ve Cerrahi Prosedür	38
Sakrifikasyon	45
Mikrobiyolojik Örneklerin Alınması	46
BULGULAR	46
Mikrobiyolojik değerlendirme	48
İstatistiksel Değerlendirme	51
TARTIŞMA	51
SONUÇLAR VE ÖNERİLER	57
KAYNAKLAR	59
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	66
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	67
TABLolar DİZİNİ	67

ÖZET

Günümüzde osteomyelit tedavisinde, cerrahi ve antibiyoterapilere ek olacak ozon ve hiperbarik oksijen gibi ek tedaviler araştırılmaktadır. Bu çalışmada, osteomyelitli kemik dokusuna ses dalgası cihazı (Exogen® Smith & Nephew. Reg. USA) ile uygulanan ses dalgalarının, mikroorganizmaların oluşturdukları koloni sayıları üzerine etkilerinin invivo araştırılması değerlendirilecektir.

Bu çalışma 300-350 mg ağırlığındaki ratlar üzerinde yapıldı. Tüm ratların sağ tibiaları genel anestezi altında dekortike edilerek tibia içerisine Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) verilerek osteomyelit modeli oluşturuldu. Kontrol grubu (Grup 1) dört hafta boyunca sadece takip edildi. Antibiyotik verilen (Grup 2) gruba dört hafta boyunca hergün Teikoplanin 20mg/kg/gün 1x1 I.M verildi. Sadece ultrason alan (Grup 3) gruba genel anestezi verilerek, osteomyelitli tibia üzerine dört hafta boyunca hergün 1,5mHz frekansında ve 30-161mW/cm² gücünde 20 dk/gün ses dalgası uygulandı. Antibiyotik + ultrason (Grup 4) grubuna ; 4 hafta boyunca hem Teikoplanin 20mg/kg/gün 1x1 I.M hemde ,osteomyelitli tibia üzerine genel anestezi altında ses dalgası uygulandı. Ardından tüm ratların tibialarından alınan kemik doku örneklerinden kültürleri yapıldı. CFU/ml birimindeki bakteri koloni sayıları karşılaştırıldı.

Gruplararası karşılaştırmalarda ; Tukey HSD (Honestly Significant Difference) post hoc testinden yararlanıldı. Antibiyotik verilen grup ile Antibiyotik + ultrason verilen gruptan elde edilen koloni sayılarında kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma olduğu görüldü. (P=0,00), P=0,00). Kontrol grubu (Grup 1) ile Ultrason (Grup 3) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü. (P=0,07).

Sonuç olarak, 1,5mHz frekansında ve 30-161mW/cm² gücünde 20 dk/gün ses dalgası, enfekte tibia üzerine uygulandığında bakteri koloni sayılarındaki görülen azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. (P=0.07)

Ancak, bu azalmanın 0,05'e yakın olması çalışmanın daha geniş bir denek grubu ve farklı süre ve frekanslarda ses dalgaları ile tekrar değerlendirilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Exogen, koloni sayıları , osteomyelit, ultrasound

ABSTRACT

(The effects of Ultrasound waves applications in experimental osteomyelitis treatment)

Currently in the treatment of osteomyelitis in addition to surgery and antibiotic treatment, ozone and hyperbaric oxygen treatment are investigated.. In this study ultrasound device (Exogen® Smith & Nephew. Reg. USA) was used to bone tissue with osteomyelitis. The effects of the ultrasound waves on the colony number of the microorganisms were determined by in_vivo investigation.

In this study the weight of 300-350 mgr rats were used. All of the rats' tibias were decorticated by general anesthesia. Osteomyelitis were composed by injection of Mcfarland 0.5 standardised MRSA (Metisiline resistant S.Aerius) in to the tibia. The control group (Group 1) was just observed up to four weeks. In group 2 up to four weeks Teikoplanin 20mg/kg/days 1x1 IM was given. In group 3 only ultrasound was applicated to the infected tibia under the general anesthesia up to four weeks . Everyday 1,5mHz frequency and 30-161mW/cm² power ultrasound waves were applicated 20 min/day. In group 4 antibiotic and ultrasound waves were both applicated. Up to four weeks both Teikoplanin 20mg/kg/days 1x1 IM was given and ultrasound was applicated to the infected tibia under the general anesthesia. Then the samples which were taken from tibia were cultured. The number of the bacteria were evaluated by units of CFU/grm and colony numbers were compared between these groups.

Tukey HSD (Honestly Significant Difference) post hoc test was used to compare the groups. The total number of colonies from group 2 decreased significantly when compared to the control group. (P=0,00). The total number of colonies from group 4 decreased as well significantly when compared to the control group. (P=0,00). There is not a significant difference between group 1 and group 3. (P=0,07).

As a result the colonies of bacteria decreased after applications of the 1,5mHz frequency and 30-161mW/cm² power ultrasound waves to the infected tibia, is not is not a significant. (P=0.07)

As a result the p values of group 1 and 3 are close to 0.05, therefore bigger research should be carried out with more and other animal trials .

Key Words: Colony numbers , Exogen, Osteomyelitis, Ultrasound

GİRİŞ VE AMAÇ

Osteomyelit, yaklaşık olarak M.Ö 2000 yıllarında yaşamış eski Mısır 'lılara ait mumyalarda saptanmış ve Hipokrat tarafından da tanımlanmış bir hastalıktır. Çeşitli mikroorganizmalara bağlı olarak gelişen, kemik ve kemik iliğinin inflamatuvar bir hastalığı olarak tanımlanır.

Osteomyelit tedavisi, 1940'larda penisilin klinik kullanımı amacıyla üretilmesinden bu yana önemli gelişme göstermiştir. Enfeksiyon tedavisindeki bu devrimden sonra osteomyelit, yüksek mortalitesi olan bir hastalık olmaktan çıkıp; daha çok yüksek morbiditeli bir hastalık grubuna girmiştir^{1,2}.

Osteomyelitin nedenleri henüz kesin olarak aydınlatılamamış olmakla beraber, sosyo-ekonomik ve çevresel koşullar, bireyin biyolojik ve kalıtsal özellikleri, hastalığın başlamasında etkilidir. Günümüzde, kronik osteomyelitin etyolojisinde, travmatik nedenler ve cerrahi girişimler daha sık yer almakta ve hematogen yayılıma göre daha ön plana çıkmaktadır^{1,2,3}.

Osteomyelit, tedavi süresinin uzun, başarı oranının düşük olması, hasta açısından bu sürede sayısız pansumanlar, ilaç uygulamaları olması nedeniyle, hastanın ruh halini olumsuz etkilemekte ve yaşam konforunu bozmaktadır. Bu nedenle bilim adamlarını yeni tedavi arayışlarına itmektedir. Medikal teknolojiye baş döndürücü ilerlemeler sayesinde yeni üretilen son kuşak ilaçlar, cerrahi girişimler ve basınçlı oksijen tedavileri kullanılarak osteomyelite karşı yeni uygulamalar yapılmaktadır. Ancak, bu tekniklerle bile %100 başarı sağlanabilmiş değildir.

Kemik dokusunun enfekte olan alanındaki kan akışının azalması ve siklerotik kemik dokusunun beslenmesinin bozulması nedeniyle ilaç tedavisinin enfekte siklerotik alana etkisi kısıtlıdır. Bu nedenle sadece antibiyoterapi yeterli olmaz buna destek olacak cerrahi tedavi sıklıkla uygulanır.

Temel olarak başarılı bir osteomyelit tedavisi; kemik biopsisi ile tanı konduktan sonra radikal bir şekilde ölü dokuların temizlenmesi ve uzun süreli etkin antibiyoterapi ile olur^{4,5,6,7}.

Günümüzde görülme sıklığı azalsa da erken yada geç cerrahi komplikasyon olarak osteomyelitle karşılaşmaya devam ediyoruz. Bu komplikasyonlar arasında, opere kemikte gelişen enfeksiyonlar hem ciddi

morbiditeye neden olmakta hem de tedavi maliyetlerini arttırarak sağlık ekonomisi açısından önemli bir yük oluşturmaktadır.

Osteomyelitte, infeksiyonun tuttuğu kemik, hastalığın oluş mekanizması ve süresi, hastanın yaşı, altta yatan hazırlayıcı bir olayın varlığı ve diğer bazı konak faktörleri, etken mikroorganizmayı, tedaviyi ve hastalığın prognozunu belirleyen belli başlı faktörler olarak sıralanabilir.

Kemiğe olan küçük bir travmanın, mikroorganizmanın bağlanabileceği reseptörleri ortaya çıkarması olası olup bu yüzden kemik enfeksiyonu için travma, predispozan bir faktör olarak değerlendirilebilir. Bakterilerin yüzey hücreleri ve bunların taşıdığı reseptörler, özellikle osteomyelit ve septik artritte önemli rollere sahiptir. Kollajen bağlayan protein ve fibronektin bağlayan protein yapıları, *Staphylococcus aureus* (S. Aureus) ve *Staphylococcus epidermidis* (S. Epidermidis)'in virölansını etkileyen faktörlerdir^{8,9}.

Osteomyelit, çoğu zaman bakteriyel kökenli olup kabaca iki oluşum şekli vardır.

1. Hematojen yayılım ile oluşan osteomyelit,
2. Bulaşma ile oluşan osteomyelit (cerrahi, travma, komşu enfeksiyon odağı).

Bazı yazarlar vasküler hasar sonrası gelişen osteomyelit olgularını (diyabetik ayaklar vb), metabolik, iskemik ve nöropatik süreçlerinin olması nedeniyle farklı bir başlık altında değerlendirirler^{4,5}.

Günümüzde osteomyelit; sanayi devrimi sonrasında insanın makinalarla temasının üretim ve kullanım aşamasında artması ağır travmalara yol amaktadır^{4,5}. Bu yüzden artık osteomyelit, sıklıkla açık kırık veya rekonstrüktif cerrahi sonrası veya damarsal yetersizlik sonucu komşu odaktan yayılımla meydana gelmektedir.

Son zamanlarda hastane kökenli olgularda da artış görölmektedir. Gram negatif basiller ve anaeroplarda osteomyelite etken olabilir. Antibiyotiklere dirençli bakterilerin prevalansındaki artış tedaviyi önemli oranda güçleştirmektedir. Osteomyelitin kesin tanısı kemik biyopsisi ile konur. Materyal, bir biyopsi iğnesi ile perkütan olarak veya cerrahi debridman ile alınmalıdır. Eğer kemik likefiye ise sadece aspirat da alınabilir. Alınan örnek mutlaka hem mikrobiyolojik hem de patolojik açıdan incelenmelidir.

Günümüzde osteomyelit tedavisinde cerrahi ve medikal yaklaşımlar kullanılmakta olup çoğu zaman iki yöntem birlikte kullanılmaktadır. Osteomyelit tedavisinin başarı oranı yüksek değildir. Bu nedenle tedavisi zor olan bu konudaki çalışma ve araştırmalar tüm dünyada devam etmektedir. Son yirmi yıl içerisinde osteomyelit tedavisinde antibiyoterpide kullanılan ilaçlarda yeni kuşakların üretilmesi ile olumlu gelişmeler olmuştur.

Bu çalışmada, osteomyelitli kemik dokusuna Ses dalgası cihazı (Exogen® Smith & Nephew. Reg. USA) ile uygulanan ses dalgalarının, mikroorganizmaların oluşturdukları koloni sayıları üzerine etkilerinin invivo çalışma ile araştırılması değerlendirilecektir.

Literatür araştırmalarımız sonucunda, ses dalgalarının osteomyelitli kemik dokusu üzerine etkisini araştıran invivo yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışma ile ses dalgalarının kemik enfeksiyonlarında etkinliği gösterilebilirse, bu yöntem klinik olarak kemik enfeksiyonlarında, cerrahi ve antibiyoterapiye yardımcı bir tedavi olarak kullanılabilir bir yöntem olacaktır. Böylece osteomyelit tedavisine ciddi katkı sağlayacağı ve ortopedinin önemli bir probleminin çözümüne ışık tutacağı düşüncesindeyiz.

Cerrahi sonrası kemik enfeksiyonlarının incelenmesinde ilk adım kuşkusuz deney hayvanlarında literatürde kabul gören bir osteomyelit modeli oluşturmaktır.

Bu çalışmada;Kandemir,Ö. ve ark. nın deneysel osteomyelit modeli referans alınmıştır¹⁰. Bu model ilk olarak Mader, JT. nin bir makalesinde belirtildiği gibi ilk olarak Zak O. tarafından sıçanlarda başarıyla oluşturulmuştur¹¹. Bu modelin basit, güvenilir ve kontrollü bir model olduğu belirtilmiştir¹¹.

GENEL BİLGİLER

Ultrasonografinin Tarihçesi

Ultrasonografi; vücut içerisinde kan akımı ve organların hastalıklarının tanısında kullanılan, bu işi de yüksek sıklıktaki ses dalgalarının yansımalarını değerlendirerek yapan bir cihazdır. İçerisinde bulunan transducer ile hedefe gönderilen ses dalgası ekrana yansıtılır. Ses dalgası cihazının ana ünite ve prob olmak üzere iki parçası vardır. Tetkik esnasında incelenen vücut alanına konulan ses dalgası parçasına "prob" denir. Yüksek frekanslı sesler, prob içinde bulunan transdüser (çevirici) aracılığıyla elektrik enerjisine dönüştürülür. Vücuttan gelen ses dalgalarının oluşturduğu enerji de yine aynı şekilde transdüser aracılığıyla elektrik enerjisine çevrilir. Bu değişimler prob içindeki piezoelektrik kristallerde gerçekleşir. Böylece vücuttan gelen ses dalgaları görüntüye çevrilerek TV ekranında görünür hale getirilir. Oluşturulan görüntüye "sonogram" denir. Bu görüntüler fotoğraf baskı aracı ile anında kaydedilebilir.

Ses dalgalarının yayılma hızı, ortamın yoğunluğuna bağlıdır. Ses dalgaları 3'e ayrılır.

1. İnftrasound (sesötesi) ; frekansı 20 hertz veya altındaki sestir.
2. İşitilebilir ses ; frekansı 20-20 000 hertz arasında olan işitilebilir sestir.
3. Ultrases ; 20 000 hertz üzerinde (2 – 15 MHz) frekansa sahip işitilemeyen sestir.

Ses dalgasının yoğunluğu absorbsiyon, refleksiyon ve dağılma ile azalır. Doku absorbsiyonu ultrasound dalgasının frekansının artmasıyla artar. Ses dalgası demeti belli akustik özellikli bir dokudan farklı akustik özellikli bir dokuya geçtiği zaman ses demetinin bir bölümü yansır.

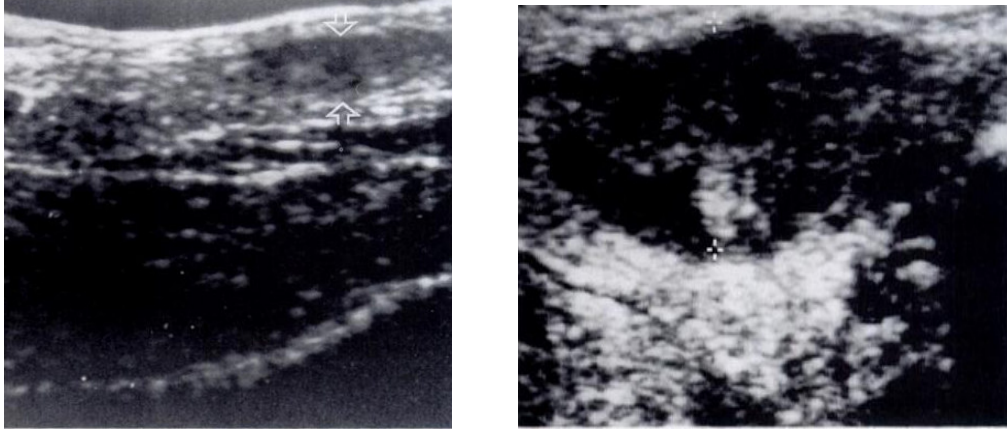
Ortopedide Ultrasonun Kullanım Alanları

Ses dalgası cihazları ile vücudun pekçok bölümü incelenmekle birlikte ses dalgası denince akla ilk olarak jinekoloji ve gebelik gelmektedir. Ancak günümüzde , ultrason sıklıkla travmatik ve enflamatuvar hastalıkların tanısının konulmasında da sıklıkla kullanılan noninvaziv bir yöntemdir.

Normal tendon homojenik ve yüksek ekojenik karakterde iken herhangi bir travma sonrasında ekojenitede diffüz ve lokal azalmalar ve tendon volümünde artma ultrasonda görülebilir. Omuz ekleminde rotator kaf

yaralanması, biceps tendiniti, aşil tendiniti , tendon rüptürleri ve kistik yapılar-hematom gibi hastalıklar tanınabilir.

Konjenital kalça eklemi dislokasyonlarının doğum öncesi ve sonrasında tespiti ve aynı zamanda ilk 6 ayda da takibinde ultrasound kullanılır. Septik artrit, sinovit gibi pediatrik vakalarda eklem arası sıvı tutulumu yorumlanabilir. Yumuşak doku iltihaplarının tanısında oldukça yararlıdır¹².



Resim 1 : Aşil tendonu parsiyel ve total rüptürlerinin ultrasonografik görüntüsü*

Ayrıca son dönemlerde kemik kaynama gecikmesi yada kaynamaması durumundada direk olarak kırık alanına uygulanmaktadır.

Ses dalgaları Exogen® cihazı yardımı ile kırık hattında mikrokırıklar oluşturarak, encondral ossifikasyonu ve kondrogenezisi hızlandırır. Ses dalgalarının kırık iyileşmesini % 38 hızlandırdığı bildirilmiştir^{13,14}. Bizim çalışmamızda da aynı ses dalgası cihazı kullanılmıştır.

Osteomyelit

Tanım; Osteomyelit, enfektif ajanlar tarafından oluşan, kemik ve kemik iliğinin inflamatuvar bir hastalığıdır¹⁵.

Kemik ve eklem enfeksiyonlardaki tedavinin başarısı, anatomik ve patofizyolojik bazı özellikler nedeniyle, vücudun diğer bölgelerindeki enfeksiyonların tedavisinde elde edilen başarılarla kıyasla düşüktür.

Hastaların çoğu, defalarca ameliyat edilen, uzun süre değişik antibiyotik

* **Dipnot:** Injury of the Achilles tendon: diagnosis with sonography. *AJR* 1990; 155: 103 1–6.

tedavileri alan, ama enfeksiyonu hala devam eden olgulardır.

Osteomyelitin bu süreğen hali hastada, hem fiziksel olarak kısıtlama hem de ruhsal sekeller bırakabilen bir tablodur.

Patogenez; Osteomyelit, bakteriyeminin neden olduğu yayılım yoluyla, komşuluğundaki yumuşak doku veya eklem enfeksiyonu ile yada delici bir travma veya cerrahi sonrası mikroorganizmanın direk bulaşması gibi çeşitli yollarla oluşabilir¹⁶.

1. Kemik doku, osteomyelit oluşumunun öncesinde bir incinme veya yabancı bir cisim yoksa enfeksiyonlara oldukça dirençlidir.

Bazı mikroorganizmalar örneğin; S. Aureus, kemiğe fibronektin, laminin kollajen yada siyaloglikoprotein reseptörleri ile bağlandığından ve deri ile burun mukozasında sıklıkla kolonize olabildiğinden özellikle osteomyelite neden olur^{8,9}.

Akut hematojen osteomyelit çoğunlukla çocuklarda ve yaşlılarda meydana gelip, fizyopatoloji ve klinik tablo yaşla ilişkilidir¹⁶.

2. Yakın zamanlardaki olgu serileri ileri yaş grubundaki görülme sıklığında bir artışa dikkat çekmektedir, bundan dolayı da yaş dağılımında iki kez pik yapar^{17,18}.

3. Çocuklarda genellikle femur, tibia ve humerusun metafizlerinde oluşur; çünkü bu kemiklerin kan akımı, çok az fagositik hücre içeren ve minor travmalardan sonra vasküler obstrüksiyona eğilimli olan besleyici arterin küçük kapillerlerinden sağlanır.

Çocuklukta metafizyel ve epifizyel dolaşım arasında anastomoz yapan damarsal bağlantılar yoktur. Kan akımı azalınca hematojen yayılmaya eğilimli küçük kemik nekrozları gelişir. Bu infekte avasküler kemik alanları sekestre olur.

Bir yaşın altındaki çocuklarda enfeksiyon, büyüme plağını geçen kapillerler aracılığı ile epifiz ve eklem aralığına yayılabilir.

Bir yaşın üzerindeki çocuklarda ise enfeksiyon metafizle sınırlıdır, dolayısıyla enfeksiyon Haversian ve Volkman kanalları yoluyla lateral olarak yayılır, korteks rüptürü ve subperiosteal apse oluşabilir. Bu kuralın istisnası proksimal femur, humerus ve radiusta olduğu gibi intrakapsüler metafizlerde osteomyelit gelişmeştir.

Hematojen yayılım arteriyel ve venöz yolla (Batson 'un venöz pleksusundan retrograd yolla) oluşabilir, ancak arteriyel yol daha yaygındır. Vertebral osteomyelitte eğilim oluşturan yaygın bakteriyemi kaynakları arasında damar içi araçlar, pnömoni ve üriner sistem infeksiyonu yer alır.

Bir hemoglobin yapı bozukluğu olan orak hücre anemisinde oluşan kemik enfarktleri bakterilerin kolonizasyonuna zemin hazırlar. Birçok odakta birden osteomyelit görülmesiyle sık karşılaşılır. Salmonella türleri ve *S. aureus* en sık rastlanan patojenlerdir^{18,19}. Osteomyelitli hastalardan izole edilen mikroorganizmalar Tablo 1'de özetlenmiştir²⁰.

Sınıflandırmalar

Osteomyelit için iki ana sınıflandırma şeması kullanılmaktadır. Bunlardan birincisi; Waldvogel ve ark.¹⁷ 1970 yılında yaptıkları sınıflandırmadır. Kemik infeksiyonlarını hematojen ve komşu odaktan kemiğe yayılan olarak iki sınıfa ayırmışlar ve bu iki ana sınıflandırmadan sonra infeksiyonu vasküler yetmezliğin olup olmamasına göre alt gruplara bölmüş ve sonrasında da akut ve kronik osteomyelit (KOM) olarak ikiye ayırmışlardır.

1- Akut ve Kronik Osteomyelit: Bu klinik ayırım bazen güç yapılır. Bu durum tedavi ve prognozla ilgili durumları ayırt etmeye yarayabilir¹⁷. Klinik ayırım bazen güç olabilir. Akut olgular, ilk defa ortaya çıkan tablolardır. Akut hematojen osteomyelit (AHO) için günlerle ifade edecek kadar kısa veya komşuluk yoluyla gelişen osteomyelit için haftalar- aylar geçecek kadar uzun olabilir. KOM olguları daha önce hastalığın saptandığı yerde tekrar hastalık gelişmiş olanlardır. KOM'un başarıyla tedavisi daha zordur ve prognozu daha kötüdür. Genellikle cerrahi müdahale gereklidir¹⁷.

2- Patojenik sınıflandırma: En kullanışlı klinik sınıflandırma taslağı Waldvogel ve ark.¹⁷ belirlediği patogeneze dayanan sınıflandırmadır .

a) Akut hematojen osteomyelit; kemikte bakteriyemik yayılma olmasının bir sonucu olarak gelişir.

b) Komşu odaktan yayılan osteomyelit; ameliyat sonrası infeksiyon, travmaya bağlı inokülasyon veya yumuşak doku infeksiyonu bölgesi gibi yakın bir infeksiyon odağından yayılımla meydana gelir.

c) Periferik damar hastalığına bağlı osteomyelit; büyük damar yetmezliği olsun yada olmasın genellikle diyabetli hastalarda gelişir.

3- Diğer sınıflandırmalar:

Kronik osteomyelit için Cierny ve Mader tarafından 1985 yılında önerilen bir sınıflandırma yapılmıştır. Bu sınıflama tedavi sonuçlarının karşılaştırılmasını olanaklı kılmaktadır²¹.

Subakut osteomyelit için tutulumun anatomik düzeyine bağlı olarak Subakut Osteomyelit Gledhill Sınıflaması yapılmıştır²².

Mikrobiyolojik Yaklaşım

Osteomyelit tedavisi için en uygun antimikrobiyal ajanların seçimi, enfeksiyona yol açan mikroorganizmaların tam olarak ortaya konmasına ve antimikrobiyal duyarlılıklarının bilinmesine dayanır^{3,4,23}. Tutulan dokunun tüm kültürleri elde edilinceye kadar antibiyotik tedavisi genellikle verilmemelidir.

Fistül sürüntü kültürleri polimikrobiyal enfeksiyonu kestirmede çok kesin bilgiler vermez, ancak *S.aureus* tek ajan olarak izole edildiğinde yararlı olabilir²⁴. Çalışmamızda kullanılan MRSA ile oluşturulan osteomyelit modelinde, alınan kontrol kültürlerinde sadece aynı etken üremiştir. Bu oluşturulan osteomyelit modelinin güvenilirliğini arttırmaktadır.

Kültür için kemik biyopsisi ve/veya cerrahi debridman sırasında mümkün olduğu kadar çok doku ve pürülan materyal elde edilmelidir.

S. aureus, çocuklarda ve erişkinlerde AHO'nun en sık nedenidir. Ancak *S. aureus*'a bağlı AHO oranı %60-80'a civarındadır¹⁷.

Bazı hasta grupları, belli organizmalara bağlı hematojen enfeksiyonlara eğilimlidir. Örneğin, orak hücre anemili hastalar *Salmonella* ve *S. aureus*'a, yeni doğanlar *Enterobacteraceae* ailesi ve grup B streptokoklara, intravenöz madde kullananlar ise *Pseudomonas aeruginosa* ve *S. aureus*'a duyarlıdır. *Haemophilus influenzae* bebekler ve çocuklarda enfeksiyona yol açar; fakat invazif hastalık insidansı çocuklara uygulanan *H.influenzae* tip b konjuge aşısına bağlı olarak azalmaktadır.

Streptokoklar, enterokoklar, *S.aureus*, aerobik Gram negatif basiller ve anaerobların hepsi patojen olabilir. *S. aureus* en sık rastlanan etkidir. Olguların yaklaşık %50-60'ında etkidir, Eklemden protez varsa etken olarak *S. Epidermidis* düşünülmelidir. Bu enfeksiyonlar sıklıkla yavaş bir seyir gösterirler ve protez yerleştirildikten sonra devamlı bir ağrı şeklinde belirti verirler^{25,26}.

Tablo 1: Bakteriyel osteomyelitli hastalardan izole edilen mikroorganizmalar

Koagülaz Negatif stafilokok	Ortopedik fiksasyon cihazı varsa siktir
Enterobacteriaceae	Nozokomiyal infeksiyon ya da kontamine açık fraktürler
<i>Salmonella</i> ya da <i>Streptococcus pneumoniae</i> ve <i>S. aureus</i>	Orak hücreli anemi
Anaerobik bakteriler	Diyabetiklerin ya da insan veya hayvan ısırığından sonra gelişen ayak osteomyeliti
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	İntravenöz madde kullananlar ve delici yaralanmalar sonrası oluşan osteomyelit
<i>Staphylococcus aureus</i>	Her tür osteomyelitinin en sık nedeni
Streptokoklar	Diyabet, ısırığa bağlı yaralanmalar
<i>Pasteurella multocida</i> ya da <i>Eikenella corrodens</i>	Isırma şeklindeki yaralanmalar

Ortopedik fiksasyon cihazlarda *S. aureus* ya da koagülaz negatif stafilokoklara bağlı monomikrobiyal infeksiyon daha sık görülür. *Pasteurella multocida* osteomyeliti sıklıkla kedi ısırıklarının bir komplikasyonu olarak gelişir²⁷. *P. aeruginosa* ayak osteomyelitinin yaygın bir etkenidir²⁸. Bu türde genellikle yabancı cisim batması sonrası görülür. Diyabet hastalarında ve Periferik damar hastalığına bağlı osteomyelitte stafilokoklar en sık izole edilen bakteriler olup bunları streptokoklar ve anaeroplara takip ederler²⁹.

Klinik Yaklaşım

Hastaların çoğu üç haftadan kısa süren belirtiler gösterir. Çocuklar ve bebekler bir haftadan daha kısa sürede semptomatik olabilirler. AHO en fazla hızlı büyüyen kemikte gelişir, bu da çocuklardaki sıklığını açıklar. AHO'nun klasik tablosu ani başlayan kemik ağrısı, yüksek ateş, üşüme ve terleme ile genel durum bozukluğudur.

Yumuşak dokuda şişlik, lokal hassasiyet ve ekstremitede hareket etmede azalma (psödoparalizi) en sık rastlanan bulgulardır. Atipik tablolar daha sık görülür ve beklenmedik bölgelere daha sık yerleşirler^{17,30,31}.

Postoperatif infeksiyonlar komşu odaktan yayılan osteomyelitin önemli bir kısmını oluşturur. En fazla zemin yaratan cerrahi işlem kapalı kırıkların açık redüksiyonudur. Bu infeksiyonlar antibiyotik tedavisine dirençli bir infeksiyon yuvası görevi yapabilen metal, plastik ve kemik çimentosu gibi yabancı cisimlerin kullanılmasıyla daha da karışık olabilirler.

Kırık zemininde gelişen iltihap; kırığın açık kırık olması yada kapalı kırıklarda kırık hematunun iltihap için iyi bir ortam oluşturması ile ortaya çıkar. Bu iltihap, yara iyileşmemesi, kırık kaynamaması ya da geç kaynamasına neden olur. Kaynama sorunları ve iltihap hastanın kliniğini kronikleştirir.

Osteomyelit sıklıkla kemik zemininde altta yatan bası ülserleri olduğunda oluşur ve özellikle de tanı konması zordur, burada kemik biyopsisi yararlı olabilir³².

Periferik damar hastalığına bağlı osteomyeliti olan hastaların büyük çoğunluğu diyabetiktir. Ayağında problemi olan diyabetik hastaların çoğunda mekanik veya termal yaralanmalara zemin hazırlayan nöropati mevcuttur. Travmaya bağlı olarak gelişen ülserlerin iyileşmesini bozan, kronikleşmesine ve çoğunlukla kemiğe ulaşmasına yol açan doku iskemisi mevcuttur. İskemik alanlara antibiyotiklerin geçişinin kötü olması cerrahi debridmanı zorunlu kılar³⁰.

Uzun süreli diyabete bağlı yan etkiler çoğunlukla baskın bulgulardır. Bunlar arasında nöropati, arteriyel nabızların zayıflaması veya kaybolması, cilt ve tırnak değişiklikleri, retinopati ve nefropati sayılabilir.

Bu gibi komplikasyonların varlığı hastalığın gidişini kötü etkiler³³.

Akut Hematojen Osteomyelit

AHO olan hastaların yaklaşık %40–50 'sinde kan kültürleri pozitifdir. AHO yada diğer türlerde şüphesi olan bütün hastalardan kan kültürleri alınmalıdır. Patojenin duyarlılık testlerinin elde edilmesi, antimikrobiyal tedavinin yönlendirilmesi için şarttır. Her yaş grubunda erkeklerde daha sık olmasına rağmen genelde çocuklarda daha sık görülür³⁴.

Yenidoğan osteomyelitleri çoğunlukla bakteriyemi ile seyreder. Çocuklarda hızlı büyüyen kemiklerin metafizlerinin tutulumu önemlidir. Kemiğe bakteri bulaşının olması yangıya bu da, kemikte bölgesel iskemik nekroza neden olur. Ardından abse formasyonu oluşur. Abse büyüdükçe intramedüller basınç artar kortikal iskemi oluşur, korteksten subperiostal alana doğru pürülan göç oluşur. Sekestrum oluşu sonrasında kronik osteomyelit oluşabilir. (Şekil-1)

Çocuklarda 2 yaş altı ve 8–12 yaşlarında daha sık olmak üzere osteomyelit sıklığı iki dönemli seyreder. Osteomyelit çocuklarda yaş, kan dolaşımı ve kemik anatomik yerleşimi enfeksiyonun şiddetini belirler. Enfeksiyon lokalizasyonu fizis ve epifizise ise büyümeyi durdurur veya açısal deformiteye neden olabilir.

Fizis her zaman bariyer görevi yapar. İki yaş altında osteomyelitın sık görülmesinin nedeni de fizis bariyerinin yeterince iyi olmamasıdır. Fakat büyük çocuklarda metafiz kalın olduğundan diafize doğru tutulum olabilir.

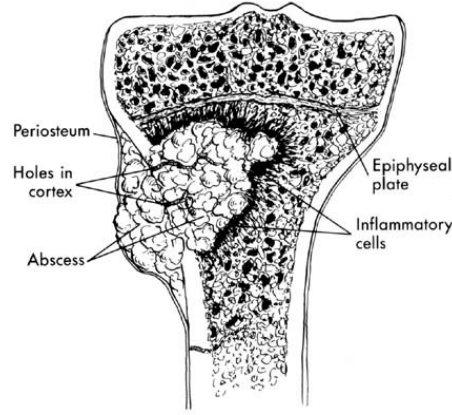
Hastalık ilerledikçe çoğunlukla Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) yükselir. ESH'nin normal olması tanıyı ekarte ettirmez. Başarılı bir tedavi ile ESH giderek azaldığından, yükselmiş ESH tedaviye cevabın izlenmesi için mükemmel bir parametredir. C-reaktif protein (CRP) düzeyi genellikle hastalık tablosu oluştuğunda yüksektir ve başarılı bir tedavi ile düşer^{35,36}.

Diafiz tutulumunda endosteal kan dolaşımı bozulabilir. Erişkinde hematojen yolla osteomyelit ancak düşkün bakımsız hastalarda olur. Metafizde fagositik hücre yoğunluğu diğer yerlere göre daha azdır böylece burada enfeksiyon tutulumu daha sıktır.

Osteomyelit zemininde septik artrit oluşumu hastanın yaşı ile doğrudan ilişkilidir. İki yaş altı metafiz –epifiz kan dolaşımı fizisten kolaylıkla sağlanır, böylece bu yaş grubunda septik artrit sık olur. Küçük çocuklarda en sık kalça eklemi ve sonra da omuz eklemi tutulumu olur.

Bebek, çocuk ve immün sistemi zayıf hastalarda klinik vermeyebilir. Ağrı ve lokal hassasiyet en sık şikayetlerdir. Akut osteomyelit, kronik osteomyelit ve periferik damar hastalığına eşlik eden osteomyelit gibi diğer osteomyelit şekillerinde kan kültürlerinin pozitif olması olasılığı daha azdır. İki veya dört ayrı kan kültürü seti alınmalıdır. Başarılı bir tedavi ile ESH giderek azaldığından, ESH tedaviye cevabın izlenmesinde kullanılır.

Radyografik değerlendirme çok yararlı olup hastaların tümünde rutin olarak yapılmalıdır. Radyolojik değişiklikler klinik tablodan günler ya da haftalar sonra (en erken 10–14 gün) gelişebilir. Hastalığın erken döneminde kemik sintigrafisi daha ayrıntılı bilgi verebilir. Bununla birlikte kemik harabiyeti mevcut ise daha ileri görüntüleme yöntemine gerek yoktur. Ödem ve subperiostal kalınlaşma en erken saptanan patolojidir.



Şekil -1 : Hematojen yayılımın patofizyolojisi *

Sintigrafi akut hastalık seyri sırasında, erken dönemde bulgular gelişmeden önce en yararlı olan yöntemdir. Hastalık belirtilerinden ilk bir, iki gün içerisinde sintigrafi sonucu olumlu olabilir. Özellikle de üç fazlı sintigrafiler en fazla kullanılanlardır.

İndiyumla işaretlenmiş lökositlerle yapılan sintigrafi, erken osteomyelitin tespit edilmesinde mükemmel duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Bu yöntem teknik olarak biraz daha zor olup teknesyumlu kemik sintigrafilerine göre daha fazla yüksek radyasyon miktarına sahiptir³⁷. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), yumusak doku infeksiyonunu saptamak, kemik iliğinin infeksiyonundan ayırt etmek, apse ve sellülit arasında ayırım yapmak için kullanılır. Vertebral osteomyelitin tanısı için en sık tercih edilen yöntemdir. Bilgisayarlı tomografi (BT) kemik korteksi için mükemmel görüntü sağlar ve biyopsinin yerinin belirlenmesi için kullanılır^{38,39}.

Tedavi

Uygun tedavinin erken başlanması morbititeyi belirgin olarak azaltır. Hastaların bir kısmında sadece ilaç tedavisi olumlu cevap alınırken bazılarında da ilaç ve cerrahi birbirini tamamlayıcı tedaviler olarak başlanır. Maliyeti az toksisitesi az ve bakterisidal etkisi fazla olan ilaçlar tercih edilmelidir. Abse oluşumu yoksa ilaç tedavisi başarılı olabilir. Akut osteomyelitli hastaya sıvı takviyesi yapılmalı tutulan organ istirahate alınmalıdır.

* **Dipnot:** Modified from Hobo T: Acta Scholae Med Kioto 4:1, 1921.

Kemikte abse oluşumu yoksa alınan kültür gram boyası sonrasında uygun I.V tedavi başlanır. Tedavi sırasında hastanın takibinde CRP, 3 günde bir ölçülüp kaydedilmelidir. İlk iki gün içinde klinikte düzelme olmazsa kemikte bir abse formasyonu aranmalıdır. Abse varlığı ve İntravenöz (İ.V.) tedaviye cevap alınamadığı durumlarda cerrahi endikasyon doğar.

Cerrahi sırasında subperiostal abse varlığında kemikte medullaya doğru küçük delikler açılmalıdır. Medulladan pü gelirse kemik pencere açılmalıdır. Açılan pencereye diren konulmalı ve ekstremitte diz 20 derece fleksiyon, ayakbileği 90 derecede atele alınmalıdır.

Subakut Hematojen Osteomyelit

Subakut hematojen osteomyelitin sinsi seyrinin konak direncinin artması, bakteri virulansının zayıf olması, semptomlardan önce ilaç kullanılmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Kemik biyopsi kültürü yapılsa bile kültürde patojen üretilmesi ancak %60 civarındadır. Ancak tanı koymada biyopsi her zaman kullanılması gereken bir yöntemdir. Subakut hematojen osteomyelitte en sık görülen etken S.Aureus ve S. Epidermidis'tir.

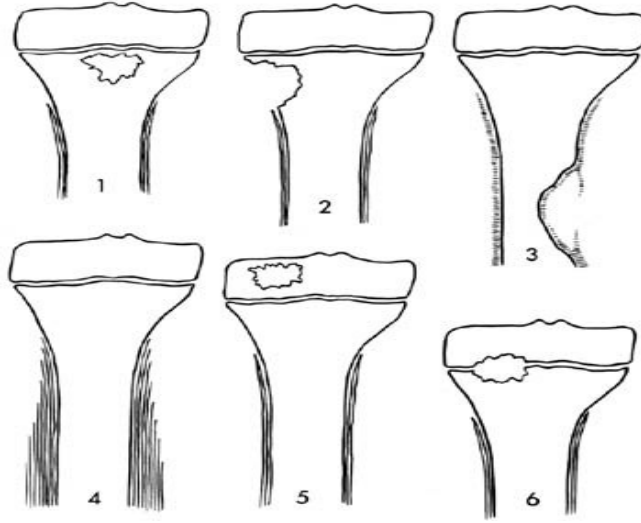
Ross- cole ve ark. görünen her lezyon için biyopsi küretaj ve uygun ilaç tedavisini önermektedir⁴⁰.

Jones ve ark. tüm kemik enfeksiyonlarının %35'nin subakut hematojen osteomyelit olduğunu bildirmiştir⁴¹.

Subakut hematojen osteomyelitte Gledhill Sınıflaması kullanılır²² (Şekil -2)

Subakut Osteomyelit Gledhill Sınıflaması

1. Etrafı reaktif yeni kemik oluşumu ile çevrilmiş alan soliter lokalize radyolusen alan (Brodi apsesi)
2. Kortikal erozyonlu metafizer radyolusen alan
3. Diafizde kortikal hiperostozis, soğan zarı görünümü yok
4. Subperiostal kemik oluşumu ve soğan zarı görünümü
5. Epifizde radyolusen alan
6. Vertebra korpus destrüksiyonunu ilgilendiren osteomyeliti



Şekil -2 : Subakut Osteomyelit Gledhill Sınıflaması

1996 da Hamdy ve ark. Subakut osteomyelitli 44 hasta üzerinde yapılan çalışmada konservatif tedavi ve cerrahi tedavi arasında bir fark olmadığı görülmüştür⁴². Bu çalışmaya göre küretaj, dirençli yada agresif seyirli hastalarda önerilmektedir. Eğer basit abse odağı metafiz ve epifizde bulunuyorsa biyopsi önerilmez.

Brodi Apsesi; alt ekstremitelerin uzun kemiklerinde özellikle genç erişkinlerde görülen lokalize subakut osteomyelittir. Erişkinlerde epifizo-metafiziyal bileşke tutulur. Fizis kapanmadan önce en sık metafiz tutulumu olur. Lokalize ağrı en sık olan şikâyettir. Grafide etrafı sklerotik kemik dokusu ile sarılmış bir abse görünümü vardır. Hastaların yarısında etken *S. aureus*dur. Biyopsi küretaj yeterlidir.

Kronik Osteomyelit

Kronik Osteomyelit, tedavisi açısından bakıldığında belki de tedavisi en zor olan ve osteomyelit denilince çoğu zaman aklımıza gelen bir osteomyelit türüdür. Akut alevlenme dönemlerinde ilaç tedavisi ile ataklar bastırılabilir.

Nekrotik kemik dokusu avasküler bir yapıya sahip olduğundan enfeksiyonun dirençli olmasına ve tedavisinin zahmetli olmasına neden olur.

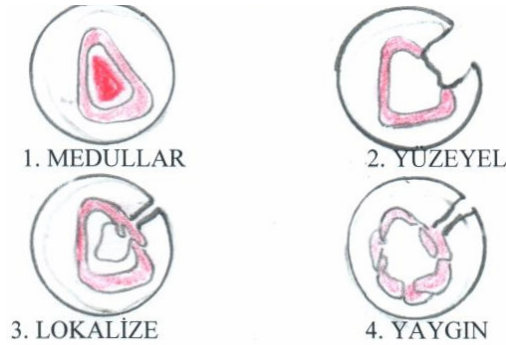
Fistül ağzından alınan kültürlerle çok güvenilmemeli ve mutlaka kemik kültürü alınmalıdır^{4,43}. Kronik Osteomyelit en fazla komşu odaktan yayılan veya periferik damar hastalığına bağlı osteomyelitten gelişir⁴⁴.

Cierny- Mader infeksiyon evresinin belirlenmesinde fizyolojik ve anatomik sınıflama yapmış ve bunu tedavi sürecinde kullanmıştır²¹. Bu sınıflama, tedavinin basit veya karmaşık, küratif veya geçici, ekstremitte koruyucu veya ablatif olacağını belirlenmesinde yararlıdır

Tanı

Altın standart tüm osteomyelitlerde olduğu gibi kemikten alınan kültür sonucu ile konulmalıdır. Cierny ve Mader sınıflaması;

Anatomik Tip Sınıflama



Şekil -3 Cierny ve Mader sınıflaması

- Evre 1: Medüller osteomyelit
- Evre 2: Yüzeysel osteomyelit
- Evre 3: Lokalize osteomyeli
- Evre 4: Yaygın osteomyelit

Fizyolojik Tip Sınıflama

A Konak: Normal

B Konak: Riskli

Sistemik riskler (Bs),

Lokal riskler (Bl)

Sistemik ve lokal riskler(Bs+Bl)

Bs → B : Fizyolojik riskli konak grubu

s/l : Sistemik yada lokalize risk

C Konak: Tedavi hastalıktan daha kötü, metabolizma ve lokal vaskülatürü etkileyen sistemik ve lokal faktörler:

Lokal (Bl) hastalıklar; kronik lenfödem, majör damar yetersizliği, küçük damar hastalıklarıdır. Sistemik (Bs) hastalıklar; malnütrisyon, renal-hepatik yetersizlik, diyabet , kronik hipoksidir.

Bu sınıflama sistemi, kemik anatomisi ve konağın fizyolojik durumuna dayanır. Bu sistem, klinik çalışmalarda medikal ve cerrahi tedavi yaklaşımlarını kıyaslamada oldukça yararlıdır. Dört evreye ayrılır²¹.

Hastalığa örnek olarak, hematogen osteomyelit ve infekte intramedüller odaklar verilebilir. **(Evre 1)** Bir yumuşak doku infeksiyonunun tabanındaki kemik yüzeyinin osteomyeliti **(Evre 2)** osteomyelite örnek olabilir. Kortikal sekestrasyon olsun veya olmasın, kemiğin stabilitesini bozmadan debride edilebilen, kemiğin tüm tabakalarını tutan bir osteomyelit **(Evre 3)** hastalığı oluşturur.

Kemiğin tamamını tutan ve yeterli bir debridman için genellikle segmental rezeksiyon gerektiren (kemiğin stabilitesini genellikle tehlikeye atan debridman), **(Evre 4)** osteomyelittir. Direk grafi tanı koymada asıl seçenek olmasa da mutlaka hasta ile ilk karşılaşmada direk grafi istenilmelidir. Kortikal yıkım ve periost reaksiyonu bulguları osteomyeliti düşündürmelidir. Hastalığın takibinde ESH, CRP, Beyaz Küre(BK)' ye bakılmalıdır^{36,37}.



Resim 2 : Kronik vertebra osteomyelitinde rim sign MR Findings

Nükleer İzotop kemik sintigrafisi kronik osteomyelite kıyasla akut formda daha faydalıdır, çünkü akut osteomyelitte düz grafiler negatiftir. Osteoblastik aktivite artışı veya kan akımı artışı olan bölgelerde uptake artışını gösteren teknesyum 99m kemik sintigrafisi, özellikle değildir. Galyum sintigrafisi lökosit veya bakterilerin biriktiği alanlarda tutulum artışı gösterir. Galyum sintigrafisinin normal olması hemen daima osteomyelit olmadığını gösterir⁴⁵. Bu nedenle, cerrahi sonrasındaki takipte faydalıdır. İndiyum 111-işaretili lökosit sintigrafisi

teknesyum veya galyum sintigrafisinden daha duyarlıdır, özellikle kronik osteomyeliti diabetik ayağın nöropatik artropatisinden ayırmada faydalıdır ⁴⁶.

Kronik osteomyelitte MRG'da aktif hastalık odağının çevresinde yüksek sinyal yoğunluğu ile çevrili belirgin bir halka görülür (rim sing) ⁴⁷. (Resim 2)

Osteomyelitte, altın standart biyopsi, kültür ve antibiyogramdır. Biyopsi sadece tanının konması için değil, aynı zamanda uygun antibiyotik tedavinin uygulanması için de yardımcıdır ^{4,5,6}.

Kronik Rekürren Multifokal Osteomyelit

Hastalığın tekrarlayıcı olma eğilimi vardır. Reuland P ve ark.⁴⁸ tarafından bu hastalık tanımlanmıştır. Günümüze kadar yaklaşık 200 vaka bildirilmiştir. Kültür sonucu genellikle negatiftir. Etkili bir tedavi tanımlanamamıştır. Kültür negatif olduğunda ilaç tedavisi önerilmez.

Vertebral Osteomyelit

Hastalar daha çok sırt ve yan ağrısından şikayet ederler. Genellikle sırt ağrısı sürekli vardır ve hareketle artar. Enfeksiyonla uyumlu alanda dokunmayla ağrı olur. BK ve ESH değerlerinde yükselme vardır. Vertebraların tutulumu genelde yaygın vasküler yapılar sayesinde hematogenik yolla olur. Genitoüriner müdahale ve enfeksiyonlar venöz pleksus komşuluğu, Baston venöz pleksusu ile pelvisten yayılımında etkili olabilir. Hastada eğer diskrit varsa bu osteomyelitin hematogenik yolla yayıldığını gösterir⁴⁹.

Genelde bu hastalar 5 ve 6. dekatlarda daha sık görülür. Genelde torakal ve lomber vertebra tutulumu daha fazladır. Antibiyoterapide sadece vankomisin kullanımının vankomisin ve rifampisin kombinasyonuna göre daha az etkili olduğu hayvan deneylerinde gösterilmiştir⁵⁰.

Vertebral osteomyelitte kesin cerrahi endikasyonları;

- Kord basısı gibi nörolojik komplikasyonlar
- Paravertebral abse direnağı
- İğne biyopsi ile tekrarlayan tanılar
- Medikal cevabın yetersiz olması
- Ciddi kemik defekti oluşmasıdır⁵¹.

Tüberküloz Osteomyelit

Etken çoğunlukla, Mycobacterium tuberculosis (M. tüberkülozis) tir. Antibiyotik ve cerrahi müdahaleye rağmen iyileşme olmayan osteomyelitlerde

tüberküloz osteomyeliti düşünölmelidir. Human Immunodeficiency Virus (HİV) ve enfekte tüberküloz vakalarının üçte birinde osteomyelit görölmektedir⁵².

Genelde akciğerlerden hematogenik yolla yayılır. Böbrek veya iskelet sisteminin tüberkülozu genellikle birlikte tutulum gösterir. Tüberküloz tutulumu genelde de omurga ve alt uzuvlarda göröölür. Kliniği son derece sinsi seyirli olup parapleji ve nörolojik semptomlarla karşımıza çıkabilir.

Fungal Osteomyelit

Başta kandidalar olmak üzere bir çok mantar enfeksiyonunun invazyonu ile enfeksiyon yapabilir. Özellikle günümüzde organ nakli yapılan hasta sayısının artması ile fungal osteomyelit önem kazanmıştır. Ayrıca, Salaoum ve ark.⁵³ ise İ.V. ilaç kullanan bir hastada aspergillus osteomyeliti olduğunu göstermişlerdir.

Tedavi

Kronik osteomyelit tedavisi cerrahi seçenekler düşünölmeden yapılmamalıdır. Sadece verilen ilaç tedavisi hem zaman hemde maliyet açısından büyük kayıplara neden olur.

Cerrahinin hedefi yaşayan, vasküler bir ortam sağlayarak enfeksiyonun ortadan kaldırılmasıdır. Kronik osteomyelitte cerrahi tedavi, sekestrektomi ile skar dokusu, infekte kemik ve yumuşak dokunun rezeksiyonundan oluşur.

Debridman

Debridman kronik osteomyelitte ciddi ve sabırla yapılması gereken bir tedavidir. Yetersiz debridman hastalığın tekrarı açısından önemli bir nedendir. Debridman yapılırken öölü kemik ve yumuşak doku tamamiyle debride edilmelidir. Yapılan debridmanın sınırlarını kısıtlayan anatomik yapılar; sağlıklı kemik, nörovasküler yapılar ve kemiğin stabilitesinin bozulmasıdır.

Yapılan debridman aşırı korteks kaybına yol açıyorsa postoperatif atel kullanılmalıdır. Kemik ve yumuşak dokuların uygun bir şekilde rekonstrüksiyonu gerekebilir. Rekonstrüksiyon işlemleri için deri greftleri, kas ve kas-deri flepleri, bazen serbest flepler gerekeceğinden bu işlemler için tecrübeli bir plastik cerrah ve enfeksiyon hastalıkları konsültanıyla birlikte çalışılmalıdır⁵⁴.

Çoğu hekim arasında 6 haftalık İ.V. tedavi konusunda genel bir fikir birliği vardır. Swiontkowski ve ark.⁵⁵ sadece 1 hafta İ.V. antibiyotik kullanımından sonra 6 haftalık oral tedavi ile %91 başarı bildirmişlerdir.

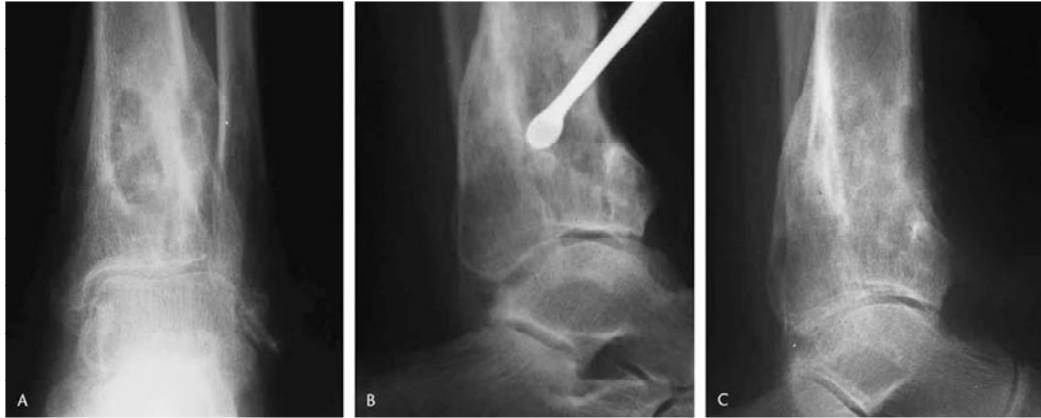
Kronik Osteomyelitte Sekestrektomi ve Küretaj

Bu tedavi seçeneği genelde ilaç tedavisi sonrasında yada aynı anda kullanılan bir yöntemdir. Enfekte kemik dokusunun beslenmesinin ya hiç olmadığı yada yetersiz olduğu düşünülürse antibiyoterapinin etkisinin istenilen düzeyde olmadığı görülür. Cerrahiden 24 saat önce sinüs yollarına metilen mavisi injekte edilirse, operasyonda sinüs yolları daha kolay lokalize edilebilir ve eksizyonu gerçekleştirilebilir . Kemik ve yumuşak doku defektleri fonksiyon kaybını ve enfeksiyonun devamını önlemek için kapatılmalıdır.

Açık Kemik Greftleme

Kronik osteomyelit tedavisinde başka bir yöntem olan açık kemik greftleme tekniğini ilk kez Papineau ve ark.⁵⁶ tanımladılar. Kaynama ve enfeksiyonun sonlandırılmasında otojen süngerimsi kemik greftlerinin kullanımı sonrasında kırık alanı hızlı vaskülarize olur ve enfeksiyona dirençlidir. Tedavi basit olarak özetlenirse involukrum, sekestrum vb ölü kemik dokusu uzaklaştırılıp aynı alana taze otogreft kemik konularak kanlanımı ve kaynamanın gelişmesi sağlanır. Bu işlemin genel olarak ana prensipleri;

- İnfekte alan tamamen çıkarılır.
- Ameliyat sonrasında yeterli drenaj sağlanır .
- Antibiyotikler uzun dönem kullanılır⁵⁶.



Resim 3 : (A) Tibiada Kronik osteomyeliti bulunan hasta (B) hastaya açık küretaj +otogreftleme yapılmış (C) Beş yıl sonraki takibinde enfeksiyon tekrarı yok.

Panda, M. ve ark. 41 kronik osteomyelitli hastanın tedavisinde Papineau tekniği kullanarak %89 başarı bildirmişlerdir⁵⁷. Papineau ve ark.nın tedavisine ek olarak son zamanlarda hem kemik hemde yumuşak doku iyileşmesine yardımcı olan kapalı vakum destekli tedavinin sonuçları başarıyı arttırmıştır⁵⁸.

Yine benzer bir çalışmada Papineau ve ark.nın tekniği ile açık küretaj ve greftleme başarıyla uygulanmıştır⁵⁹.

Operasyon 3 evreye ayrılır. Bunlar; stabilizasyon yaparak veya yapmadan infekte dokuların eksizyonu, süngerimsi otogreftleme, cildin kapatılmasıdır.

Polimetilmetakrilat Antibiyotikli Boncuk Zincirleri (PMMA)

Enfekte alanlarda kan dolaşımı yetersiz olduğundan ilgili bölgeye lokal antibiyotik uygulayabilmek için son dönemlerde Antibiyotikli polimetilmetakrilat (PMMA) kullanımı gündeme gelmiştir. Antibiyotikli PMMA zincirlerin kısa vadede ölü alanları doldurmak için daha sonra ise PMMA üzerinden çevreye yayılan antibiyotiklerin etkisinden yararlanılabilir

Mendel W. ve ark. kronik osteomyelit tedavisinde antibiyotik ile doyurulmuş PMMA boncukları ile iyi sonuçlar bildirmiştir⁶⁰.

Amaçlanan yöntem, antibiyotiğin sistemik minimal inhibitör konsantrasyonu(MİK) aşan düzeylerde lokal olarak verilmesidir. Farmakokinetik çalışmalar lokal antibiyotik uygulamasıyla sistemik antibiyotik verildiğinde ulaşılan düzeylerin 200 katı kadar yüksek antibiyotik düzeyleri elde edilebildiğini göstermiştir⁶¹.



Resim 4 : Gentamisinli PMMA boncukları

Bu yüksek antibiyotik düzeylerinin hastada serum ve idrar konsantrasyonlarına yansımadağı görülmüştür. Böylece yüksek konsantrasyonda düşük yan etki hedeflenir ve böbrek ve karaciğeri etkileyen toksik yan etki azalır.⁶²

Ancak yara alanında yüksek konsantrasyon oluşturmak için ya yara tamamen sızdırmayacak şekilde kapatılmalı yada sızmasına engel olacak naylon bantlarla sarılmalıdır.(PMMA Boncuk poş tekniğı)^{60,61} . (Resim 4)

PMMA boncuklarının; bir dezavantajı da kullanılabilen antibiyotiklerin ekzotermik süreç nedeniyle kısıtlı olması ve belirli bir süre etki etmesidir. Mesela aminoglikozidler, penisilinler, sefalosporinler bu çeşit kullanılan kısıtlı gruptandır. Florokinonlar, tetrasiklin, polimiksin B sement sertleşirken oluşan ekzotermik süreçte parçalandıklarından, PMMA boncuklarında kullanılamaz⁶¹.

Antibiyotikli PMMA boncuklarının kısa dönem, uzun dönem hatta kalıcı implantasyonu mümkündür. PMMA boncukları implant olarak 2–10 hafta kadar iltihap alanında kalabilir. Tüzüner, T. ve ark.nınyaptığı bir çalışmada; teikoplanin ve kalsiyum fosfat emdirilmiş PMMA antibiyotikli boncuklarının akut enfeksiyon ve kemik nekrozunda belirgin bir azalmaya neden olduğı görülmüştür⁶³.

Heard, GS. ve ark.nın yaptığı bir çalışmada medikal tedaviye dirençli S. aureus osteomyelitinde gentamisin ve klindamisin emdirilmiş PMMA tedavisinin iyi sonuçları bildirilmiştir⁶⁴ .

Ersöz, G. ve ark.nın bir çalışmasında da; teikoplanin ve teikoplanin + fusidik asit emdirilmiş kemik matriksi kombinasyonu tedavileri kıyaslanmış, ve sadece tekoplaninle eliminasyon oranı % 55.6 iken kombine tedavide % 81.8 olduğı görülmüştür⁶⁵.

PMMA tedavisinin toplam en geç 6 hafta civarında sonlandırılması tavsiye edilmektedir. PMMA boncuklarının çıkarılması mantığı, lokal bakterisidal antibiyotik düzeyi boncuklar yerleştirildikten sonraki 4. haftalarda sona ermesi, (Resim 5), PMMA'nın zaman içerisinde antibiyotik içeriğinin kaybolması, PMMA iskeletinin yabancı cisim olarak enfeksiyon kaynağı oluşturması gibi çeşitli faktörlere dayanır. Ayrıca PMMA, bazı fagositer hücrelerde immun supresyon etkisi nedeniyle lokal immün cevabı baskılayabilir.



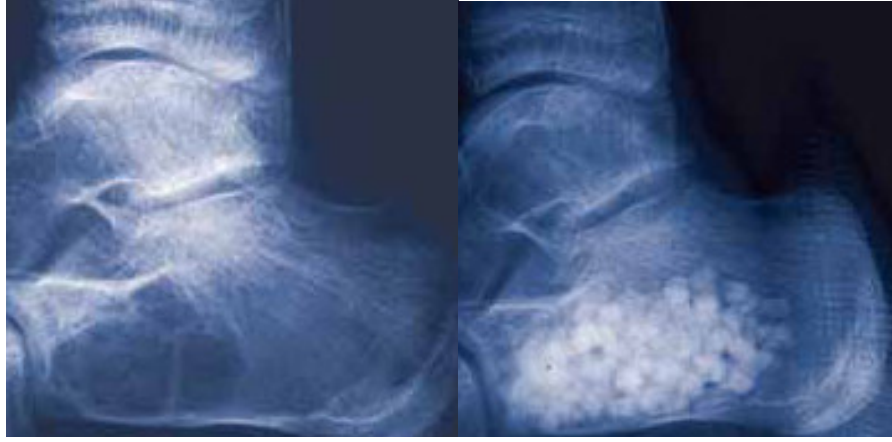
Resim 5 :Kronik osteomyelit tedavisinde Gentamisinli PMMA boncukları uygulaması

Boncuk poşu sık aralıklarla değiştirilmelidir, yara yumuşak dokuyla kapama işlemine hazır olana kadar debridman tekrarlanmalıdır. Tüm bu tedavi sürecinde ekstremiteler immobilize edilmelidir. PMMA uygulaması üç günde bir yenilenmelidir.

Parçalanabilen Antibiyotik Materyalleri

Bu uygulamalarda kullanılan materyal absorbable olduğundan geride kalan atık materyal olmaz. Böylece ikinci bir materyal çıkarma operasyonuna gerek kalmaz. Üstelik biyolojik olarak parçalanabilen maddelerin bazıları kalsiyum içerir, böylece yeni kemik oluşumunda da kullanılabilir.

Rezorbe edilebilen antibiyotik boncukları üretmek için kalsiyum sülfatlı bir ürünü, Osteoset emilebilen boncuk kiti adı ile (Osteoset Resorbable bead kit), Wright medikal şirketi (Wright Medical Group, Inc .Arlington,Tenn) piyasaya sürmüş ve bununla ilgili yapılan çalışmalarda başarılı sonuçlar elde edilmiştir⁶⁶. (Resim 6)



Resim - 6: Kalkaneus osteomyelitinde Osteoset Resorbable bead kit uygulaması

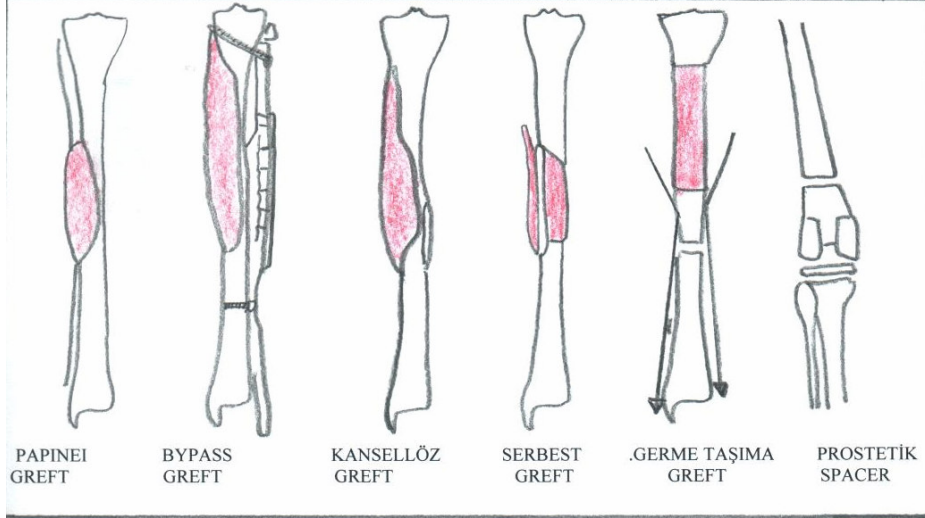
Bu boncuklar ölü alanı doldurmada kullanılabilir, osteokondaktif kemik grefti yerine geçebilir. Bunlar tipik olarak cerrahiden 8 hafta kadar sonra rezorbe olur. Eskandari, MM.ve ark.nın bir çalışmasında da, cerrahi sırasında derin bölgelerdeki kanamaları durdurmak için kullanılan spongostanın yüzey alanı üzerine önce N-Butil-2-siyanoakrilat sürülmüş sonrada vankomisin'in toz halinde hazırlandığı kap içerisinde bekletip, vankomisin'in spongostana iyice yapışması sağlanmıştır⁶⁷. Oluşturulan materyal ile invivo ve invitro ilaç salınımı değerlendirilmiştir. Vankomisin salınımı floresan polarizasyon tekniği (fluorescence polarization immunoassay technique) ve lökosit sayımı (leukocyte count-based grading system) ile değerlendirilerek, bu deneysel ortamda vankomisin'in yüksek konsantrasyonda yavaş salındığı ve tedavide etkinliği gösterilmiştir.

Yumuşak Doku Transferi

Osteomyelit tedavisi uzun süren ilaç ve cerrahi operasyonlarla debritlemlerle devam eden bir süreçtir. Debritlemlere sağlıklı kemik dokusu görülene kadar devam etmek gerekir. İçerde enfekte doku olması sonuçları olumsuz etkiler .

Flebin yaşaması ve oluşan doku defektinin doldurulması açısından debritlemler çok iyi yapılmalıdır. Oluşan kemik dokusu defekti ve ölü boşlukları doldurmak için lokal kas flebinden, vasküler saplı mikrovasküler serbest dokuya kadar değişen yumuşak doku transferleri yapılabilir. Transfer edilen kas grubunun kanlanması iyi olması bu iskemik alanın daha canlı bir doku ile

doldurulması enfeksiyonu geriletir. Kan akımının sağlanması konağın savunma mekanizmaları için olduğu kadar; antibiyotiğin ulaşması, kemik ve yumuşak dokuların iyileşmesi için de önemlidir.



Şekil 4 :Kronik osteomyelit tedavisinde Küretaj sonrasında defektin canlı doku ve spongiöz kemik ile doldurulması

Mikrovasküler doku transferi üstü deriyle kaplı kas dokusundan veya miyokütan, osseoz, osteokütan fleplerden oluşabilir. Başlangıçta debridman yeterli yapılırsa flep sağlıklı bir ortama yerleşir, bu da işlemin başarısında yardım eder.

Tibiada segmental kemik kayıpları için serbest fibuler greft kullanılabilir. Eğer kronik osteomyelit hem tibia hem de fibulada segmental kemik kaybına yol açıyorsa serbest fibuler greft sonuçları iyi değildir. Bu durumda amputasyon veya İlizarov tekniği tavsiye edilir⁶⁸.

İlizarov Tekniği

Osteomyelitli kemik dokusunun ortamdaki uzaklaştırılıp yeni, sağlıklı kemik dokusu oluşması sağlanıp daha sonra, kemikte oluşan uzunluk kaybı için aynı sistemle uzatma yada sağlıklı kemik segmentin transferi yapıp defekt giderilir. Bu teknik enfekte kemiğin radikal rezeksiyonuna izin verir. Hastalıklı alanın distal ve proksimal ucundaki normal kemikte kortikotomi yapılır. Kaynama sağlanana kadar kemik transportu gerçekleştirilir. Bu tekniğin

dezavantajları solid kaynama sağlanana kadar zamana ihtiyaç duyulması ve bu teknikle ilişkili komplikasyonların yüksek olmasıdır.

Çocuklarda kronik osteomyelit tedavisinde debritleme + sekestrektomi sonrası ilizarov yöntemi uygulmasının iyi bir tedavi alternatifi olduğu gösterilmiştir⁶⁹.

Bu problemlere rağmen ilizarov tekniği geniş kemik rezeksiyonu yapılan olgularda faydalıdır, stabiliteyi sağlayacak rekonstrüksiyona yardım eder. Osteomyelitli bir kemik üzerine ilizarov ile Intrameduller çivinin kombine uygulanmasının erken rehabilitasyona faydalı olduğu ve ilizarov implantının hasta konforu ve psikolojisi üzerindeki olumsuz etkisini azalttığı bildirilmiştir^{70,71}.

Hiperbarik Oksijen Tedavisi

Hiperbarik oksijen (HBO2) tedavisinin kronik osteomyelit üzerine tedavi sürecinde etkisi kanıtlanmamış olup teorik olarak yüksek oksijen basıncının kanda ve dolayısıyla kemik dokusu üzerinde oksijen konsantrasyonunun artmasına neden olmaktadır. Hiperbarik oksijen tedavisi sadece geleneksel tedavi yöntemlerine yardımcı tedavi (adjuvan) olarak tavsiye edilebilir⁷². Çözünmüş oksijenin; antihipoksik, antiödematöz, antitoksik ve antibakteriyel etkisi mevcuttur.

HBO2' nin, yara iyileşmesi üzerine etki ise bir kaç yönlüdür. Hücresel hipoksi nedeniyle bozulmuş olan yara iyileşmesi üzerindeki etkisini; fibroblastik aktivite ve kollajen üretiminin ve neovaskülarizasyonun artışı, epitilizasyonun desteklenmesi, osteoblastik ve osteoklastik aktivitenin optimizasyonu ile osteogenezin artışı şeklinde özetlemek mümkündür.

Kapalı Emme Drenleri

Bu sistemde, enfeksiyon alanına yüksek volümde antibiyotik içeriği verilip atık borusuyla, yara alanından yada enfekte kemikten nekrotik dokuların uzaklaşması sağlanmaktadır⁷³. Bu sistem en fazla 3 hafta kullanıyor ve antibiyotiğin girişine ve çıkışına izin veren kapalı emme sistemi ortama hidrofilik gram-negatif organizmalar gibi yeni bakteriler taşıyabilmektedir. Genelde terk edilmeye başlanmış bir yöntemdir.

DeneySEL Osteomyelit Modelleri

DeneySEL çalışmalarda Wistar tür ratların kullanılması Zak ve ark.nın öncülüğünde başlamıştır. Mader JT ve ark.¹¹ rat kemiği korteksi kırılarak medullasına %5 lik 0.05 ml sodyum morfoat ve 0.05 ml S.aureus enjekte ederek osteomyelit modelini ilk olarak Zak, O. nun oluşturduğunu bildirmişlerdir..

Bu yöntem; güvenilir, ucuz ve histopatolojik olarak kronik posttravmatik osteomyelite benzer bir modeldir. Böylece osteomyelit araştırmalarında çok değerli bilgiler elde edilmiştir. Mader JT bir makalesinde Zak,O. nun oluşturduğu modelin Cierny-Mader sınıflamasına göre diffüz yada 4A sınıfında olduğunu belirtmiştir.¹¹

Bunun dışında, Spagnolo, N. ve ark.ları, genel anestezi altında kemik korteksi açıldıktan sonra 5 mikrolitre Fibrin glue daha sonra da *S. aureus* (2 x 10⁶CFU/5 microlitre) inoküle edilerek osteomyelit modeli oluřturmuřlardır⁷². Yine Kandemir, O. ve ark.ları¹⁰, genel anestezi altında kemik korteksi açıldıktan sonra 50 mikrolitre morrhuate sodium (sklerozan ajan) daha sonrada 0.1 mikrolitre bakteriyal inokulum Spektrofotometrede Mcfarland 0,5 *S. aureus* kemiğe verilerek osteomyelit oluşturulması gibi farklı osteomyelit modelleri oluşturulmuştur.

Biz alışmamızda; deneysel osteomyelit modelini oluşturmak için Kandemir, O. ve ark.nın deneysel düzeneğinden yararlandık¹⁰. Genel anestezi altında, kemik korteksinin dekortike edilmesi sonrasında 50 mikrolitre Atherosyklarole (sklerozan ajan) kemik içine intramedüller bölgeye verildi. Sonrasında aynı alana 0.1 mikrolitre bakteriyal inokulum Spektrofotometrede Mcfarland 0,5 *S. aureus* kemiğe verilerek osteomyelit modeli oluşturuldu. Deneklerden rastgele üç tanesi sakrifiye edilerek alınan kemik materyallerinde MRSA kolonisi üretilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Etik Kurul onayı

Çalışma Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındıktan sonra (19.11.2007 tarih ve 2007/9 sayılı onay belgesi) ME.Ü.Tıp Fakültesi Hastanesi Deneysel araştırma laboratuvarında yapılmıştır.

Deney Hayvanları ve Deneyin Yapıldığı Ortam

Bu çalışma Me.Ü.T.F Ortopedi ve Travm. A.D tarafından üniversitemiz bünyesinde bulunan deneysel hayvan yetiştirme ünitesinden alınan 48 adet (300-350 mg ağırlığındaki 6ay -1 yaş arası) Wistar cinsi dişi ratlar ile yapılmıştır. Osteomyelit modeli oluşturmak için kullanılacak S. Aureus suşu mikrobiyoloji laboratuvarında izole edilmiştir. Spektrofotometrede Mcfarland 0,5 sıvı standardı elde edilip, bu sıvıdan istenilen sayıda bakteri içeren dilüsyonlar hazırlanarak kullanılmıştır¹⁰. Çalışma sürecinde ratlar sabit sıcaklıkta tutulmuş, uygun yem ve sınırsız su verilmiştir.

Uygulanacak Yaklaşım Ve Yöntemler

Bu çalışma Me.Ü.T.F Ortopedi ve Travm. A.D tarafından üniversitemiz bünyesinde bulunan deneysel hayvan yetiştirme ünitesinden alınan 48 adet 300-350 mg ağırlığındaki 6ay -1 yaş arası Wistar cinsi dişi ratlar ile yapıldı. Me.Ü.T.F Mikrobiyoloji A.D tarafından Spektrofotometrede Mcfarland 0,5 standardı elde edilmiş bakteri sedimenti hazırlandı. Bu sıvıdan istenilen sayıda bakteri içeren dilüsyonlar hazırlandı.

Cerrahi model

Ratlara, 10mg/kg Ksilazin hidroklorur (Rompun®, Bayer, Türkiye) ve 90 mg/kg ketamin (Ketalar® Phizer W.Lambert Türkiye) İntramüsküler (İ.M.) verilerek, genel anestezi uygulanmıştır. Uygulamadan 5 dk. sonra ilk ilaç verilen rattan başlanarak genel anestezi altında ratlar cerrahiye alınmıştır.

Her bir ratın solunumu kontrol edilip solunum arresti olmadığı kontrol edildi. 20 x 20 cm lik tahta zemin üzerine yatırılarak sadece sağ ayağı serbest kalacak şekilde zemine ratların uzuvları bantlandı.



Resim 7 : Genel anestezi verilen ratın steril boyanması ve delikli örtü ile örtülmesi

Ratlar supin pozisyonda yatırılarak tıraş edilen sağ bacakları povidon iyodin ile önce sağ ayağı daha sonrada sağ bacağı ve uyluğu boyanarak steril hale getirildi. (Resim 7)



Resim8 : Cerrahi alanın traşlanması (Tibia 1/3 proksimali)

Diz eklemi palpe edilerek diz eklemine uzanmayan tibia 1/3 proksimaline doğru bölge traşlanarak sterilite açısından güvenli bir cilt oluşturulmuştur. (Resim 8)



Resim 9: Tibia 1/3 proksimali diz eklemi dahil edilmeden yapılan cilt insizyonu

Onbir numara bisturi ile tibia diafizi üzerinden longitudinal insizyon yapıldı. Cilt-ciltaltı geçilerek kemiğe ulaşıldı. (Resim 9)



Resim 10: Tibia metafiz diafiz bileşkesinde korteksin enjektör ucu ile dekortike edilmesi açılması

Cilt-ciltaltı geçilerek kemiğe ulaşıldıktan sonra , enjektör ucu ile tibia anterior korteksine 1x2 mm genişlikte kortikotomi yapıldı.(Resim10)



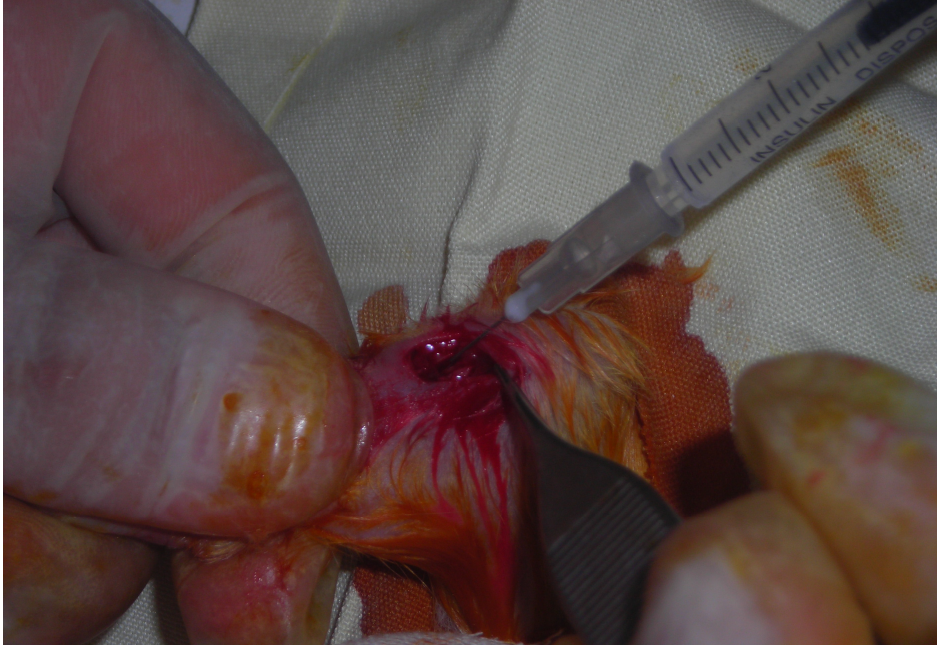
Resim 11 : Dekortike edilmiş tibia korteksi.

Enjektör ucu ile dekortike edilen oyuk genişletildi(Resim11).



Resim 12 : Dekortike alana Atherosyklarole 50 mikrolt verilmesi .

Bu alanda ; 50 mikrolit sklerozan madde Atherosyklarole ile kemik içerisine mikropipet yardımı ile boşaltıldı.(Resim12)



Resim 13 :Dekortike kemik dokusu içerisine S.Aureus verilmesi

Aynı seansta 0.1 ml MRSA suşu dekortike kemik dokusu içerisine enjekte edildi. (Resim13) Cilt 3/0 non-absorbable suture (ipek) ile kapatıldı. Denekler uygun sıcaklık ve beslenme ortamında çalışma tarihinden 2 hafta sonra ; osteomyelit modeli oluşumunun kontrolü için rastgele 3 adet rat seçildi. Deneklere 10mg/kg Rompum® ve 90 mg/kg Ketalar® İ.M. olarak verilerek , genel anestezi uygulandı . Aynı insizyon skarı kullanılarak kemik kortekse ulaşıldı.

İki ratın tibia korteksinde, fistül oluştuğu ve geniş granülasyon dokusu olduğu ancak pürülan bir akıntı olmadığı gözlemlendi. Üçüncü ratta herhangi bir akıntı gözlenmedi. Daha önce enfekte edilen sahadan mini ronjer yardımı ile kemik dokusu alındı. Alınan kemik kültürlerinde Teikoplanine duyarlı MRSA üremesi ve verilen S. Aureus suşu ile aynı antibiyograma sahip olması üzerine tüm ratlarda osteomyelit olduğu kabul edilmiştir¹⁰. Bu şekilde tüm deneklerde 2. hafta sonunda; Cierny-Mader sınıflamasına göre diffüz yada 4A sınıfı osteomyelit modeli oluşturulduğu varsayıldı^{11,74}.

Deney Grupları

45 adet rat eşit olarak 4 gruba ayrıldı.

- **Grup 1 (n =11)** : Kontrol grubu; Osteomyelit modeli oluşturulup sadece takip edildi.
- **Grup 2 (n =11)** : Osteomyelit modeli oluşturulduktan sonra 4 hafta boyunca hergün, antibiyotik (Teikoplanin 20mg/kg/gün 1x1 I.M.) uygulandı¹⁰.
- **Grup 3 (n =11)** : Osteomyelit modeli oluşturulduktan sonra 10mg/kg Rompun® ve 90 mg/kg Ketalar® İ.M. verilerek genel anestezi altında osteomyelitli tibia üzerine dört hafta boyunca hergün, 1,5 mHz frekansında ve 30-161mW/cm² gücünde 20 dk/gün ses dalgası uygulandı. Osteomyelitli tibia üzerine 28.48-kHz frekansında ve 300-mW/cm² gücünde günde 20dk. ses dalgası (Exogen® cihazı ile) genel anestezi altında uygulandı.
- **Grup 4 (n =12)** : Osteomyelit modeli oluşturulduktan sonra 10mg/kg Rompun® ve 90 mg/kg Ketalar® I.M. genel anestezi verilerek, osteomyelitli tibia üzerine dört hafta boyunca hergün, 1,5mHz frekansında ve 30-161mW/cm² gücünde 20 dk/gün ses dalgası ve antibiyotik (Teikoplanin 20mg/kg/gün 1x1 I.M.) verildi.

Ses dalgası uygulama yöntemi

Grup 3 ve Grup 4' teki ratlara, 10mg/kg Rompun®, ve 90mg/kg Ketalar® İ.M. olarak verilerek , genel anestezi uygulandı. Tüm ekstremiteler flaster yardımı ile zemine tespitlendi. Genel anestezi altında palpasyonla sağ tibia proksimal ucundaki osteomyelitli kemik dokusu üzerine jel sürülüp ses dalgası probunu sabit tutan kemer kullanılarak ses dalgası uygulandı. Her rata 20 dk/gün olmak üzere ses dalgası uygulandı.(Resim 14)

Hayvanlar kafeslerine alınıp, antibiyotik içermeyen su ve sıkıştırılmış hayvan yemi ile beslenerek toplam 6 hafta süre ile takip edildi. Takip süresince hayvanların beslenmeleri, davranışları, yara yerleri (kızarıklık, akıntı vs.) yakından takip edildip ve değişiklikler günlük olarak not edildi.

Mikrobiyolojik Örneklerin Alınması Bütün ratlara 6. haftada, 10mg/kg Rompun®, ve 90mg/kg Ketalar® İ.M. olarak verilerek , genel anestezi uygulandı. Steril koşullarda kemik ortaya konularak bir steril mini ronjer yardımı ile kemik doku alındı.(Resim15)



Resim 14 : Osteomiyeliteli tibia üzerine ses dalgası uygulaması.



Resim 15: Tibiada fistülize olmuş osteomiyelit modeli

Mikrobiyolojik örneklerin alınması

Alınan kemik örnekleri steril falkon tüplere konuldu. Daha sonra hassas terazide (Shimadzu, Libror AEG-120, Japonya) tartılarak kemikler steril havanda, mekanik olarak homojenize edildi.



Resim 16 : Enfekte kemik dokusu, ronjer yardımı ile tamamen alındıktan sonraki hali

Örnekler seri dilusyonlar yapılarak triptik soy agara yayıldı, 24 saat inkubasyondan sonra bakteri sayısı kantitatif (CFU/ml) olarak saptandı. Ekim yapılan besiyerlerinde S. Aureus dışında bakteri saptanmadı. Her gruptaki kemik dokular tartılıp gram cinsinden kayıt edilmiştir.(Tablo-2)

Tablo-2: Deneklerden alınan kemik materyali gram cinsinden ağırlıkları

Kemik doku (Gr)	Grup1(n=11)	Grup2(n=11)	Grup3(n=11)	Grup4(n=11)
1.denek	0.121	0.179	0.416	0.208
2. denek	0.093	0.117	0.252	0.64
3. denek	0.113	0.130	0.256	0.191
4. denek	0.064	0.166	0.472	0.124
5. denek	0.115	0.169	0.160	0.210
6. denek	0.092	0.192	0.136	0.143
7. denek	0.117	0.121	0.159	0.118
8. denek	0.116	0.213	0.137	0.105
9. denek	Osteomyelit yok	0.158	0.161	0.218
10. denek	Osteomyelit yok	0.289	0.480	0.296
11. denek	Osteomyelit yok	0.159	Osteomyelit yok	0.205
12. denek	*	*	*	Eks oldu.

* Osteomyelit modeli kontrolü için sakrifiye edilen ratlar

Tablo-3 : Graplardan elde edilen koloni sayıları

Grup1 Koloni sayısı	Grup 2 Koloni sayısı	Grup 3 Koloni sayısı	Grup 4 Koloni sayısı
500	300	1.000	550
105	1	1.000	9
1.000	18	320	550
450	320	1.000	450
19	320	20	38
24	45	1.000	400
400	400	150	450
34	400	750	5
Osteomiyelit yok	350	300	1
Osteomiyelit yok	102	1.000	850
Osteomiyelit yok	14	Osteomiyelit yok	400

Alınan örneklerde görülen üremelerin miktarı koloni sayısı olarak Tablo-3 de belirtilmiştir.

Bu değerler; aşağıdaki formül kullanılarak, ünite başına düşen koloni sayısı hesaplanmıştır¹⁰.

a : Koloni sayısı ,100 ile çarpılmadan

b : Dilüsyon sayısı = 10

c : Ekilen miktar. 0.5 öze ise 20 , 1 lik öze ise 10 ile çarpılacak

d : Doku ağırlığı

$$CFU: \frac{a \times b \times c}{d}$$

Sakrifikasyon

Denekler genel anestezi altında iken servikal dislokasyon yapılarak sakrifiye edildi. Patolojik değerlendirme için cilt-kas- kemik dokusu örnekleri alındı ve tüplere konuldu.

Spesimenler %10'luk formalin içerisinde 24 saat fikse edildikten sonra standart dehidratasyon ve parafine gömme prosedürleri uygulandı. Preparatlar standart metodlar kullanılarak Hematoksilen ve Eosin ile boyandı.

İstatiksel Yöntem

Bağımsız değişkenlere ait veriler tüm grupların kemikten alınan örneklerden izole edilen bakteri sayılarının diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı araştırıldı.

Değerlerin normal dağılıma uygunluğu kontrol edildi. Normal dağılım gösterdiği için gruplar arası farklılık ANOVA® testi ile değerlendirildi. Veriler ortalama \pm Standart sapma olarak ifade edildi ve $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi. Tüm istatistiksel değerlendirmeler için SPSS programı (SPSS For Windows®, Chicago, USA) kullanıldı.

Çalışmanın Power analizi aşağıdaki gibidir.

Güç ve örneklem genişliği (Power and Sample Size)

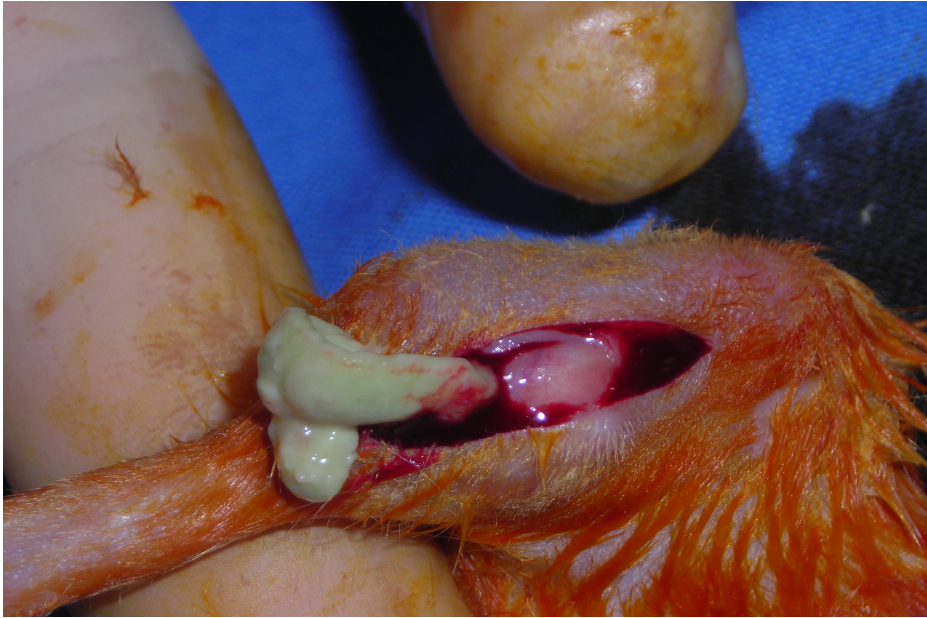
Tek yönlü analiz yöntemi (One-way ANOVA)

Sigma = 0,7757 Alpha = 0,05 Number of Levels = 4

	Sample Size	Target Power	Actual Power	Maximum Difference
SS Means	6	0,8000	0,8695	1,78

BULGULAR

Bu çalışma toplam 48 dişi rat ile yapılmıştır. 3 adet rat enfeksiyon varlığının tespiti için ikinci haftada sakrifiye edilmiştir. Diğer grup üyeleri çalışma sonuna kadar takip edilmiştir. Dördüncü grubun içerisinde bir tane rat anestezi sonrasında ölmüştür. İkinci grupta Resim 17 de görüldüğü üzere iki adet rat tibiası üzerinde yaklaşık 1x1cm büyüklüğünde apse olduğu tespit edildi. Birinci grupta 4 hayvanın tibiasında eritem, bir hayvanda ise kırık zemininde psödoartroz olduğu görülmüştür.



Resim 17: Ses dalgası grubunda 1x1 cm büyüklüğünde apse

Mikrobiyolojik değerlendirme

Tüm deneklerden genel anestezi altında alınan kemik doku örnekleri, kültür sonuçları ve koloni sayıları Tablo-3 de gösterilmiştir. Kontrol grubunda üç ve ses dalgası grubunda bir hayvanda hiç üreme olmadığı görülmüş ve bu ratlarda osteomyelit modelinin oluşturulamadığına Mikrobiyoloji A.D na danışılarak karar verilip çalışmadan çıkarılmıştır. Postoperatif 6.hafta sonrasında alınan kemik doku örnekleri kültür sonuçları gruplardan elde edilen koloni sayıları olarak Tablo- 3 de belirtilmiştir.

Alınan örneklerde görülen üremelerin miktarı koloni sayıları bir önceki sayfada belirtilen formül kullanılarak ünite başına düşen koloni sayısı hesaplanmıştır.

Ünitede üreyen koloni sayıları Tablo - 4 te ve Koloni sayıları için Tanımlayıcı istatistik tablosu ise Tablo - 5 de verilmiştir.

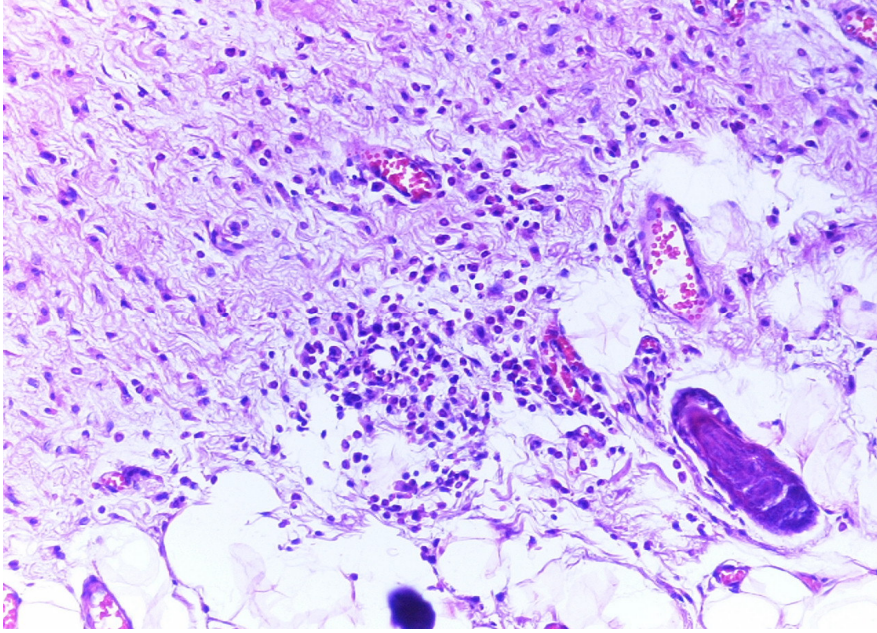
Tablo- 4 :Ünitede üreyen koloni sayıları

Grup 1 Koloni (cfu/mL)	Grup 2 Koloni (cfu/mL)	Grup 3 Koloni (cfu/mL)	Grup 4 Koloni (cfu/mL)
225000	330000	50000	5000
1700000	1000	380000	3000
1400000	27000	20000	57000
330000	300000	120000	72000
520000	3700	2500000	38000
5200000	47000	1400000	5500
7400000	66000	62000	760000
580000	9000	10000	9000
Osteomyelit yok	3700	370000	900
Osteomyelit yok	50000	41000	50000
Osteomyelit yok	1000	Osteomyelit yok	30000

Işık mikroskopik değerlendirmede Grup 4 ve Grup 3 te birer adet örnekte dermiste ve subkutan yağ dokusunda nötrofil ve lenfohistiositik hücre toplulukları izlendi.(Resim18)

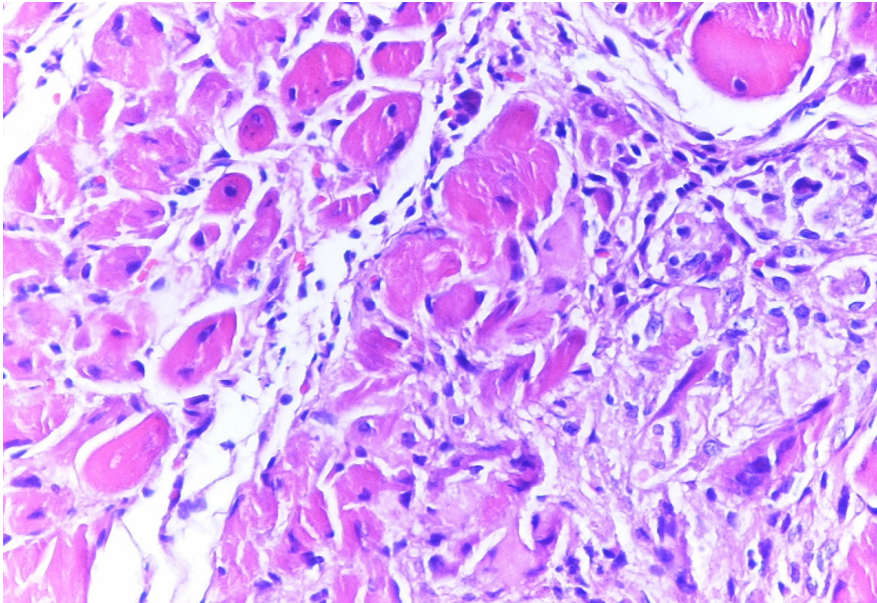
- Koloni sayıları açısından en iyi gruplar sırasıyla Grup 4 (teikoplanin +ultrason) ve grup 2 (teikoplanin) idi.
- Grup3 yani ultrason grubunun koloni sayıları kontrol grubuna göre belirgin azdı.

- Ultrason uygulanan gruplarda makroskopik cilt-kas dokusu bulguları görülmemiştir.



Resim 18: Dermide ve subkutan yağ dokusunda nötrofil ve lenfohistiositik hücre toplulukları

Yine aynı gruplarda Çizgili kas lifleri arasında yaygın iltihabi hücre infiltrasyonu ve kaslarda dejenerasyon izlendi. (Resim19)



Resim 19: kas lifleri arasında yaygın iltihabi hücre infiltrasyonu ve kaslarda dejenerasyon

İstatistiksel Sonuçlar

Gruplar içerisinde en düşük ve en yüksek koloni sayıları Tablo - 5 te ve Tablo-6 da gösterildiği gibi; Kontrol grubunda oldukça geniş bir fark olduğu tespit edilmiştir. Bu fark standart sapmada da ortaya çıkmaktadır.

Tablo 5: Koloni sayıları ilişkin tanımlayıcı istatistiksel tablolar

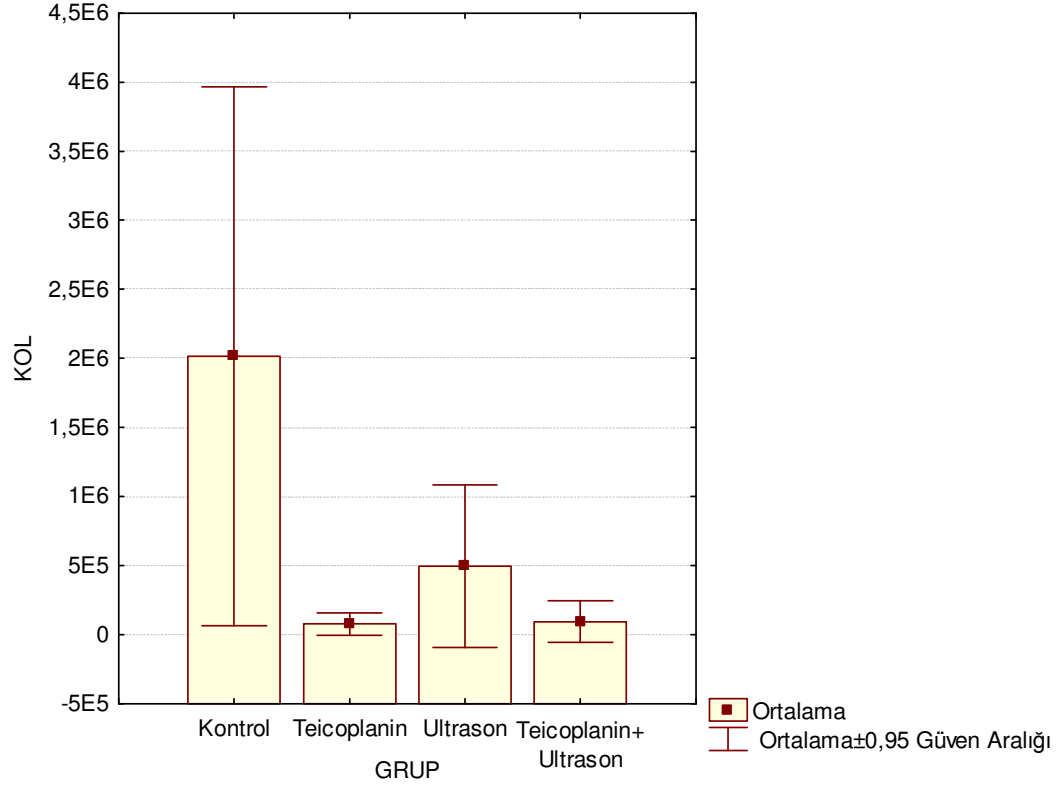
GRUP		N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Grup 1 (kontrol)	Kol.	8	225000,0	7400000	2015000,0	2536796,7
Grup 2 (Teikoplanin)	Kol.	11	1000,0	330000	76218,1	120375,6
Grup 3 (Ultrasound)	Kol.	10	10000,0	2500000	495300,0	820636,8
Grup 4 (Teikoplanin +Ultrasound)	Kol.	11	900,0	760000	93672,7	222374,1

Tablo 6: Logaritması alınmış koloni sayıları için tanımlayıcı istatistiksel tablolar

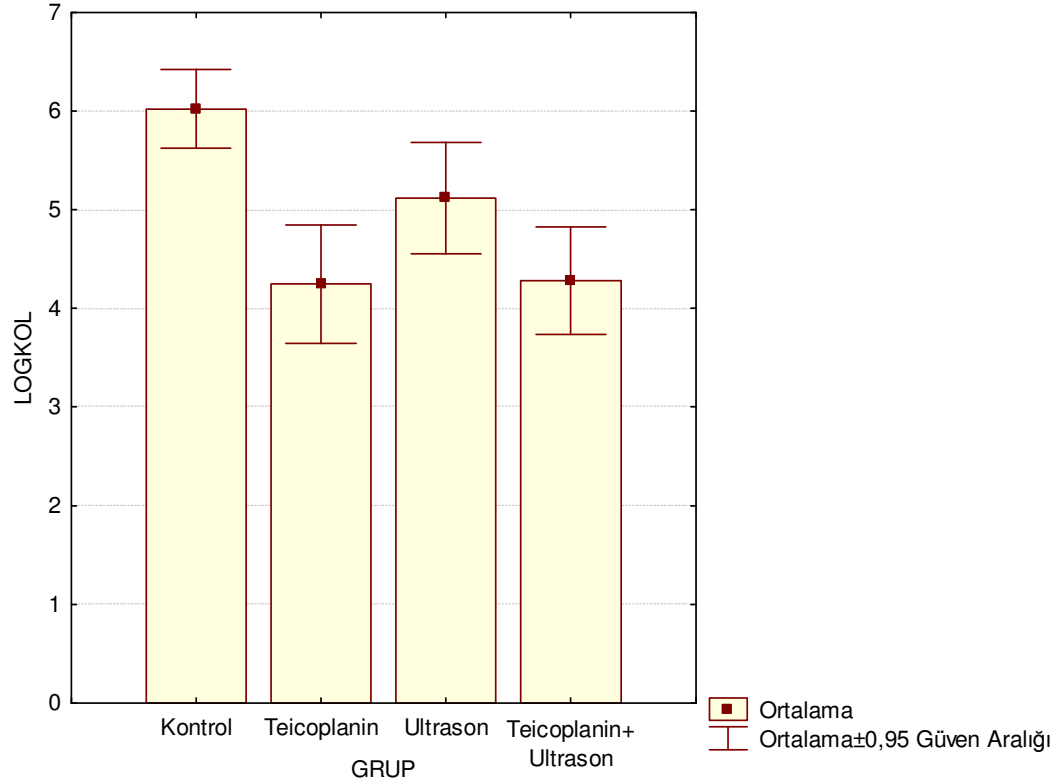
GRUP		N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Kontrol	LogKol.	8	5,35	6,87	6,0227	,51694
Teiokoplanin	LogKol.	11	3,00	5,52	4,2462	,89409
Ultrason	LogKol.	10	4,00	6,40	5,1176	,78648
Teiokoplanin+u ltrason	LogKol.	11	2,95	5,88	4,2795	,81017

Koloni sayılarının arasında bulunan büyük farkların kapatılması için bu değerlerin logaritma 10 tabanına göre logaritmik değerleri alındı. Bu değerler Tablo - 6 de belirtilmiştir.

Şekil 5 : Koloni sayılarının sunumu (koloni sayısı x 10⁶)



Şekil 6 : Logaritmik Koloni sayılarının sütun grafi türü ile sunumu



Koloni Sayılarına İlişkin İstatistik Analiz Sonuçları

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olup olmadığı varsa bu farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu incelemek amacıyla Tukey HSD (Honestly Significant Difference) post hoc testinden yararlanılmıştır. Bu teste ait sonuçlar Tablo-7 de verilmiştir.

Post hoc analizi sonucunda Tablo- 7 Grup 1 ile Grup 2 arasında ($P=0,000$). ve Grup 1 ile Grup 4 arasında ($P=0,000$) anlamlı bir farklılık olduğu, diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak önemli bir farklılık olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Grup 1 (kontrol grubu) ile Grup 3 (ultrason grubu) arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. ($P= 0,070$)

Tablo 7: Gruplar arası anlamlılık değer tablosu

Tukey HSD test; variable LOGKOL (ahmet2) Approximate Probabilities for Post Hoc Tests Error: Between MS = ,60169, df = 37,000					
Cell No.	GRUP	{1}	{2}	{3}	{4}
1	1	6,0227	4,2462	5,1176	4,2795
2	2	0,000216	0,070262	0,065485	0,999669
3	3	0,070262	0,065485	0,081196	
4	4	0,000235	0,999669	0,081196	

TARTIŞMA

Osteomyelit; bir mikroorganizmanın infeksiyöz ve inflamatuvar süreçler ile kemik dokuda hasarlar yaratması sonucu ortaya çıkan ilerleyici karakterde tedavisi zor olan bir hastalıktır⁷⁵.

Günümüzde osteomyelit tedavisinde cerrahi ve medikal yaklaşımlar kullanılmakta olup çoğu zaman iki yöntem birlikte kullanılmaktadır. Ancak başarı oranları çok yüksek değildir. Bu nedenle osteomyelit tedavisinin başarısını arttırmak için bu iki ana tedaviye, HBO2, ozon tedavisi ve antibiyotik taşıyıcı sistemler gibi yardımcı tedavi yöntemleri uygulanmakta ve bu yardımcı tedavilerle ilgili araştırmalar halen devam etmektedir.

Biz bu çalışmamızda, ses dalgasının enfekte kemik modelindeki etkilerini, antibiyotik uygulanan ve uygulanmayan gruplar ile karşılaştırarak araştırdık.

Sonuç olarak, tüm grupların koloni sayılarına bakıldığında, koloni sayılarında en fazla azalma antibiyotik + ses dalgası uygulanan (Grup 4) grupta görüldü. Sadece ses dalgası uygulanan grupta bakteri koloni sayılarında belirgin azalma vardı. Ancak bu istatikselsel olarak anlamlı değildi. (P=0,07) (Tablo 7)

Ses dalgası ve kemik arasındaki ilişki günümüzde kırığın kaynamaması ve kaynama gecikmesi durumunda ortaya konmuştur^{76,77}.

Literatürde MRSA ile osteomyelit modeli oluşturulan ratlara, Ersöz, G. ve ark.nın⁶⁴ ile Kandemir, Ö, ve ark.nın¹⁰ çalışmalarında 20 mg/kg/gün dozda teikoplanin verilmiş ve teikoplaninin belirtilen dozunun kemik enfeksiyonuna etkili olduğu gösterilmiştir.

Bu nedenle biz de çalışmamızda da teikoplanin dozu 20 mg/kg/gün olarak uyguladık. ve antibiyotik uygulanan gruplarda, diğer gruplara göre koloni sayılarında istatikselsel olarak anlamlı bir azalma tespit ettik.(P=0.00)

Çalışmamızla benzer olan in vivo bir yayın bulunmamakta olup, bu konuyla ilgili invitro çalışmalar yapılmıştır. Bunlar arasında Blume, T. ve ark.nın⁷⁸ bir çalışmasında; şehir şebekesi suyuna uygulanan ses dalgalarının sudaki koloni sayısını azalttığı gözlenmiştir. Diğer bir çalışmada da Ensing, G. ve ark.⁷⁹, ciltaltına konulan enfekte biyofilm tabaka üzerine ses dalgası

uygulamışlar ve Ses dalgalarının biyofilm tabakayı parçalayarak, burada antibiyotik etkinliğinin arttığını göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda da kontrol grubu (Grup 1) ile ultrason grubu (Grup 3) arasındaki kıyaslamada koloni sayılarında belirgin ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma görüldü.(P=0,07) Ancak “P” değerinin 0,05 yakın olması nedeniyle, bu konunun yapılacak yeni çalışmalarla ses dalgasının, frekans, güç ve süre ayarı ile araştırılmaya değer olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda koloni sayıları en az olan grup, ses dalgası+ antibiyotik grubu (Grup 4) idi. Bu bulgu da ses dalgası uygulamasının, cerrahi ve antibiyoterapiye ek bir tedavi olabileceğini desteklemektedir.

Antibiyotik grubu (Grup 2) ile ultrason grubu (Grup 3) arasındaki kıyaslamada Grup 2'nin koloni sayılarındaki belirgin azalmaya rağmen aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (P=0,06) . Bunun yanında Grup 4 ve Grup 2 arasındaki kıyaslamada da aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Oysa Grup 4'te her iki tedavi kombine uygulandığından koloni sayılarında anlamlı bir azalma beklenirdi. Her iki sonuçta da muhtemel neden, verilen antibiyotik dozlarının, yada ultrason frekans, güç ve/veya sürelerinin yetersizliği olabilir.

Günümüzde osteomyelitin yaygın tedavisi için cerrahi ve medikal tedavilere ek yardımcı tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Bunlar arasında HBO2, ozon, PMMA, parçalanabilir antibiyotik materyalleri bulunmaktadır.

Literatürde, Chen, CY. ve ark.nın⁸⁰ yaptığı bir çalışmada kronik böbrek yetmezliği olan osteomyelitli hastalarda agresif cerrahi ve antibiyoterapiye ek olarak HBO2 tedavisinin de verilmesiyle tedavide %80 başarı bildirilmiştir. Chen, CY. ve ark.nın⁸¹ yaptığı başka bir çalışmada da; femurun kronik osteomyelitinde HBO2 tedavisinde %92 başarı elde edilmiş ve bu yöntem osteomyelit tedavisinde cerrahi ve medikal tedaviye ek olarak önerilmiştir.

Steinhart, H. ve ark.nın⁸² bir çalışmasında ozon tedavisinin uygulandığı grupta kontrol grubuna göre tedavi sonrası bakteri kültür konsantrasyonlarında belirgin bir azalma olduğu bulunmuştur. Aynı makalede bu yöntem, yine cerrahi ve medikal tedaviye yardımcı bir tedavi olarak önerilmiştir.

Mendel W. ve ark. ⁶⁰ kronik osteomyelit tedavisinde, antibiyotik ile doyurulmuş PMMA boncukları ile oldukça iyi sonuçlar bildirmiştir. Yine bu makalede kombine tedavilerin başarıyı daha da arttıracığı bildirilmiştir.

Yaptığımız bu çalışmada, osteomyelitli kemik dokusuna Exogen® Cihazı ile uygulanan ses dalgalarının, bakteri koloni sayıları üzerine etkilerinin *in vivo* araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda sadece ultrason uygulanan grup (Grup 3) ile kontrol grubu kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da koloni sayılarında belirgin bir azalma olmuştur (P=0,07). Bu sonuçla ses dalgasının mevcut osteomyelit tedavilerine yardımcı olacak ek bir modalite olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca bu tedavi sonrasında histopatolojik incelemelerde ses dalgasının cilt ve kas dokusu üzerinde bir patolojiye yol açmadığı görülmüştür. Bu incelemede tüm denekler içinde sadece iki denekte görülen dejenerasyon ve enflamatuvar hücre infiltrasyonunun mevcut olan enfeksiyona bağlı olduğu düşünülmüştür.

Deney süresi içerisinde, Grup 3 ve Grup 4'teki ratlara 4 hafta hergün yaklaşık 30 dk. genel anestezi uygulanmıştır. Tüm çalışma boyunca sadece bir tane rat genel anestezi komplikasyonu sonucu kardiyo-pulmoner arrest nedeniyle ölmüştür. Altı haftalık süreç içerisinde ratların genel fiziksel görünümünde zayıflama, halsizlik gibi olumsuz bir durum gözlenmemiştir. Ratlar olası dış etkenlerden en az etkilenmiştir. Bu sonuç kafes bakımından, sakrifikasyonuna kadar olan süreç içerisinde yapılan titiz çalışmanın bir göstergesidir.

Birçok osteomyelit modeli Mader JT bir çalışmada bahsettiği Zak O. ve ark.nın oluşturduğu modelden kaynak alınarak yapılmıştır¹¹. Zak O. ve ark.nın¹¹ modeli Cierny-Mader sınıflamasına göre diffüz yada 4A sınıfındadır. Bizim çalışmamızdaki denekler de Cierny Mader- 4A (normal konak-yaygın osteomyelit) dir.

Ses dalgasının ; hastalıklarda tanı amaçlı kullanımı sırasında frekans ve güç özellikleri değişiklikler gösterebilir. Bu seçenekler dokunun serliğine hava boşluğu içeriğine, yoğunluğuna göre değişir. Ancak osteomyelit tedavisi için önerilen bir doz yoktur. Osteomyelit zemininde de kaynama gecikmesi yada kaynamama da olabileceği için çalışmada uygulayacağımız dozu insanlardaki kaynama problemleri için önerilen doz olan 20 dk./gün olarak seçtik⁸³.

Kronik osteomyelit tedavi sürecinde hastanın birkaç kez aynı bölgeden ameliyat olması nedeniyle, bu bölgede geniş bir cilt-kas skar dokusu oluşmaktadır. Bu skar dokusu hem mevcut bölgenin anatomisinin bozulmasına

hemde cerrahi açıdan diseksiyonda zorluklara yol açmaktadır. Granülasyon dokusundaki kanamalar ameliyatı zorlaştırmaktadır.

Ameliyat sonrasında cilt kapatılması esnasında daha önceden gelişmiş skar dokusu, kemik ve kas gruplarının üzerini kapatmakta zorluklara neden olmaktadır. Ayrıca bu nedbe dokusu yara takibi esnasında iyileşme sürecini uzatmaktadır. Ses dalgaları; invaziv olmayan bir yöntem olması nedeniyle diğer tedavilere ek olarak kolayca uygulanabilir. Bu yüzden; geniş skar dokusu, fistülize yara, nekrotik dokular, siyanotik alanlara, eksternal ve internal tespit cihazları bulunan alanlara kolayca uygulanabilir. Exogen cihazı tamamen lokal etkili olup sistemik bir yan etki oluşturmazlar.

Ses dalgalarının sağlıklı bir cilt dokusu üzerine uygulanması ile ilişkili, mevcut bir komplikasyondan bahsedilmemiştir.

Ses dalgalarının cilt ve kemik üzerine etkileri ısı artışı zemininde cilt reaksiyonu ve nörovasküler yapıların etkilenmesi bir endişe kaynağı olabilir. Ancak yüksek frekans ve güçte ses dalgası uygulamalarının yumuşak dokulara olan etkisi üzerine yapılan bir çalışmada ses dalgalarının kemik korteksi üzerinde 0.5°C den az, kemik iliğinde ise 0,15°C den az bir ısı artışı kaydedilmiştir⁸³. Bu ısı artışının yumuşak doku hattına etkisi açısından net bir bilgi yoktur. Çalışmamızda ses dalgası verilen gruplardaki sadece iki denekte dermiste ve subkutan yağ dokusunda nötrofil ve lenfohistiositik hücre toplulukları izlenmiştir. Yine aynı gruplarda çizgili kas lifleri arasında yaygın iltihabi hücre infiltrasyonu ve kaslarda dejenerasyon izlenmiş olup bu bulgular kronik enfeksiyona bağlanmıştır.

Osteomiyelitte, multidisipliner yaklaşım olmadan tedaviye başlanmamalıdır. Ekipte ortopedist, mikrobiyolog, enfeksiyon hastalıkları uzmanı bulunmalıdır. Gerektiğinde bu bölümler arasında konsültasyonlar kısa zamanda istenmelidir. Aynı serviste artroplasti, travma cerrahisi gibi enfeksiyona hassas cerrahiler yapılıyorsa osteomiyeliteli hastalar, kontaminasyon açısından korumalı odalarda tedavi edilmelidir. Bu da bu hastalığın belirli standartları olan daha merkezi hastanelerde tedavi edilmesini gerektirir. Ses dalgası tedavisi ise hastalar tarafından evde yada hastanede aralıklarla doktor kontrolünde uygulanabilen bir yöntemdir. Uygulama pratikliği açısından son derece kullanışlıdır.

Kırığın kaynamaması nedeniyle kullanılan ses dalgası cihazı bilinen ses dalgası cihazlarından daha hafif ve daha kullanışlıdır.

Ses dalgası günümüzde sadece kaynamama ve geç kaynama durumunda kullanılmaktadır. Özellikle osteomyelit zemininde kırık yada kırık hematomu sonrasında gelişebilecek enfeksiyonda, kaynamaya kanıtlanmış olumlu mikrokırık etkisinin yanında, antibakteriyal etkiside eklenirse enfeksiyon zemininde kırık kaynama gecikmesinde, bu iki mekanizmayla tedaviye de yararlı olacaktır.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Kırık kaynama sürecinde kallus oluşumunun hızlanmasında ses dalgaları önemli bir etkiye sahiptir. Enfeksiyonun kırık kaynamasını geciktirici etkisi bilinmektedir. Ses dalgaları bu yüzden osteomyelit zemininde gelişen kaynama gecikmesi yada kaynamama durumunda kullanılıp böylece hem enfeksiyonu engellemede hemde kaynamayı hızlandırmada, cerrahi ve medikal tedavilere yardımcı tedavi olarak kullanılabilir.

Bu çalışmada sabit frekans ve sürede ses dalgaları kullanılmış ve bakteri koloni sayılarında azalma tespit edilmiştir. Bu nedenle, farklı frekans ve sürelerde yapılacak yeni çalışmalar ile ses dalgalarının kemik enfeksiyonlarındaki daha yüksek etkinliği gösterilebilirse, bu yöntemin osteomyelit tedavisine ciddi katkı sağlayarak ortopedinin önemli bir problemine ışık tutacağı düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Jawetz E. Penicillins and cephalosporins. In: Katzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology. 5th ed. Norwalk: Appleton & Lange; 1992.626-38.
2. Kharbanda Y, Dhir RS. Natural course of hematogenous pyogenic osteomyelitis (a retrospective study of 110 cases).J Postgrad Med 1991;37:69-75.
3. Norden CW. Acute and chronic osteomyelitis. In: Armstrong D, Cohen J, editors. Infectious diseases. Barcelona: Mosby, Harcourt Publishers;1999;43:18-2.
4. Lazzarini L, Mader JT, Calhoun JH: Osteomyelitis in long bones. J Bone Joint Surg 2004;86:2305-18.
5. Lew DP, Waldvogel FA: Osteomyelitis. N Engl J Med 1997;336:999–1007.
6. Lahiji A, Esterhai JL: Principles of Treatment of Infection and Antimicrobial Therapy. In: Chapman's Orthopaedic Surgery, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2001:3505–32.
7. Lew DP, Waldvogel FA: Osteomyelitis. Lancet 2004;364:369–79
8. Ryden C, Yacoub AI, Maxe I, Heinegard D, Oldberg A, Franzen A, Ljungh A, Rubin K. Specific binding of bone sialoprotein to Staphylococcus aureus isolated from patients with osteomyelitis. Eur J Biochem 1989;184(2):331-6.
9. Nilsson M, Frykberg L, Flock JI, Pei L, Lindberg M, Guss B: A fibrinogen-binding protein of Staphylococcus epidermidis. Infect Immun 1998;66,2666–73.
10. Kandemir O, Oztuna V, Colak M, Akdag A, Camdeviren H. Comparison of the efficacy of tigecycline and teicoplanin in an experimental methicillin-resistant Staphylococcus aureus osteomyelitis model. Chemother. 2008;20.53–7.
11. Mader JT. Am J Med. 1985;28.213–7. Animal models of osteomyelitis
12. Ultrasound In Clinical Orthopaedics. 491. Vol. 74-B, No. 4, From Salford Royal And Hope Hospitals, Salford.1992.

13. Kristiansen TK, Ryaby JP, McCabe J, Frey JJ, Roe LR. Accelerated Healing of Distal Radial Fractures With the Use of Specific, Low-Intensity Ultrasound. *J Bone Joint Surg* 79-A: 961–973. (1997)
14. Heckman JD, Ryaby JP, McCabe J, Frey JJ, Kilcoyne RF. Acceleration of Tibial Fracture-Healing, by Non-Invasive, Low-Intensity Pulsed Ultrasound. *J Bone Joint Surg* 76-A : 26-34. (1994)
15. Lew and FA Waldvogel, Osteomyelitis. *N Engl J Med* 336 999–1007. (1997),
16. Kahn DS, Pritzker KPH. The pathophysiology of bone infection. *Clin Orthop* 1973;96:12-9
17. Waldvogel FA, Vasey H. Osteomyelitis. the part decade. *Engl J Med* 1980;303:360-64.
18. Wald ER Risk factors for osteomyelitis *AM J. Med.* 1985;78:206-7
19. Piehl FC, Davis RJ, Prug SL. Osteomyelitis in sickle cell anemia. *J. Pediatric Orthop* 1993;13;225-7.
20. Douglas R, St eckelberg JM. Osteomyelitis, infectious arthritis an prosthetic joint infections. in Wilson WR and sande MA, *Current Diagnosis & treatment in infectious diseases.* McGraw Hill, New York 2001:191-202.
21. Cierny mader JT, Pennick JJ. Roberts JM, Drummond DS, Breed AL A clinical staging system dor osteomyelitis *contemp orthop* 1985;10:10:17–29
22. Chesney J. Modified from osteomyelitis. *J Pediatr Orthop* 1982;2.249–4.
23. Mader JTOritz M, Calhoun JH Update on the diagnosis and management of osteomyelitis *Clin pediatr Med. Surg* 1996;4.701-8.
24. Pichichero ME, Friensen HA. Polymicrobial osteomyelitis: report of three cases and a review of the literature. *Rev Infect Dis* 1982;4.86-8
25. Gillspie WJ. Prevention and management of after total joint replacement. *Clin. Infect Dis* 1997;25:1310–5.
26. Kandemir Ö, Milcan A, Şahin E, Çolak M, Kaya A. Ortopedik endoprotez ve açık redüksiyon-incelemeşi tespit operasyonları sonrası infeksiyonlar. *Klimik Dergisi* 2003;16:34–3.
27. Beli DB, Marks MI, Eickof TC. *Pasteurella multocida* Arthritis and Osteomyelitis. *JAMA* 1999;210:343-5.

28. Aldona L. Baltch, Raymond P Pseudomonas Aeruginosa: Infections and Treatment By. Smith 2000.
29. L. J. Wheat, Diabetic foot infections. Bacteriologic analysis, *Arch Intern Med* 1996;146:35-42.
30. Cragien MAC, Watters J, Hackett JS. The changing epidemiology of osteomyelitis in children. *J Bone Joint Surg* 1992;74:541-8.
31. Gentry LO. Overview of osteomyelitis. *Orthop Rev* 1987;16:255-63
32. Lipsky BA. osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 1997;25:1318-29.
33. Khatri G, Wagner D.K. Effect of bone biopsy in guiding antimicrobial therapy of osteomyelitis complicating open wounds. *Am J Med Sci* 2001;321:367-71.
34. Dietz HG, Bachmeyr A, Joppich I. [Osteomyelitis in children *Orthopade*. 2004 ;33:287-96 .
35. Roine I et al. Serial serum C-reactive protein to monitor recovery from acute hematogenous osteomyelitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:40-3.
36. Leila Unkila-Kallio MD, Markku J.T. Heikki Peltola MD, and Juhani Eskola MD, Serum C-Reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate, and White Blood Cell Count in Acute Hematogenous Osteomyelitis of Children, *Pediatrics* Vol. 93 No. 1 January 1994, 59-62.
37. Sammack B. et al. Osteomyelitis: a review of currently used imaging Techniques. *Eur Radiol* 1999;98:84-6.
38. Tehranzadeh J, et al. Imaging of osteomyelitis in the mature skeleton. *Radiol Clin North Am* 2001;39:169-76.
39. Acute Hematogenous Osteomyelitis of Children: Assessment of Skeletal Scintigraphy-Based Diagnosis in the Era of MRI. Leonard P. Connolly, MD, Susan A. Connolly, MD, Laura A. Drubach, MD, Diego Jaramillo, MD and S. Ted Treves, MD, *Massachusetts Journal of Nuclear Medicine* Vol. 43 No. 10 1310-1316,
40. Guildford, England, Ross ER, Cole WG, Treatment of subacute osteomyelitis in childhood. Royal Surrey County Hospital, *J Bone Joint Surg Br.* 1985;67:443-8

41. Jones NS, Anderson DJ, Stiles PJ. Osteomyelitis in a general hospital. A five-year study showing an increase in subacute osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Br.* 1987 ;69:779-83.
42. Hamdy RC, Lawton L, Carey T, Wiley J, Marton D. Subacute hematogenous osteomyelitis: are biopsy and surgery always indicated. *J Pediatr Orthop.* 1996 ;16:220-3.
43. Brady RA, Leid JG, Calhoun JH. Osteomyelitis and the role of biofilms in chronic infection. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2008 Jan;52(1):13–22. Epub 2007 Dec .
44. Gentry LO. Approach to the patient with chronic osteomyelitis. *Curr Clin Top Infect Dis.* 1987;8:62-83..
45. Lankinen P, Mäkinen TJ, Pöyhönen TA, Virsu P, Salomäki S, Jalkan Ga-DOTAVAP-P1 PET imaging capable of demonstrating the phase of inflammation in healing bones and the progress of infection in osteomyelitic bones. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007.
46. Turpin S, Lambert R, Role of scintigraphy in musculoskeletal and spinal infection, *Radiol Clin North Am.* 2001 ;39:169-89.
47. Rim sing MR Findings: The Internet Journal of Radiology. 2006; Volume 5, Number 1.
48. Reuland P, Feine U, Handgretinger R, Kaiserling E, Klingebiel T, Chronic multifocal osteomyelitis. *Skeletal Radiol.* 1992;21:478-81. Case report 756..
49. Ring D, Wenger DR , Pyogenic infectious spondylitis in children: the evolution to current thought. *Am J Orthop* 1996;25:342.
50. Torda AJ, Gottlieb T, Bradbury R. Pyogenic vertebral osteomyelitis: analysis of 20 cases and review. *Clin Infect Dis.* 1995 ;20:320-8
51. Huang T, Bendo JA. Bull Vertebral osteomyelitis, *Hosp Jt Dis.* 2000;59:211- HJD Spine Center, NYU-Hospital for Joint Diseases
52. Watts HG, Lifeso RM Tuberculosis of bones and joints. *J Bone Joint Surg Am.* 1998 ;80:604.
53. Salloum A, Rao S, Havasi A, Miljkovic G, Amoateng-Adjepong Y. Am Aspergillus rib and vertebral osteomyelitis in a former intravenous drug user *J Med.* 2004 1;116:208-9.

54. Nejedlý A, Dzupa V, Záhorka J, Tvrdek M. Acta Muscle flap transfer of the treatment of infected tibial and malleolar fracture and chronic osteomyelitis of the tibia Chir Orthop Traumatol Cech. 2007 ;74:162-70.
55. Swiontkowski MF, Hanel DP, Vedder NB, Schwappach JR. A comparison of short- and long-term intravenous antibiotic therapy in the postoperative management of adult osteomyelitis. J Bone Joint Surg Br. 1999 ;81:1046-50. University of Washington, Seattle, USA.
56. Mosher CM. The Papineau bone graft: a limb salvage technique Orthop Nurs. 1991 ;10:27-32, 34.
57. Panda M, Ntungila N, Kalunda M, Hinsenkamp M. Treatment of chronic osteomyelitis using the Papineau technique. Int Orthop. 1998;22:37-40.
58. Archdeacon MT, Messerschmitt , Modern papineau technique with vacuum-assisted closure. J Orthop Trauma. 2006 ;20:134-7.
59. Beals RK, Bryant RE. The treatment of chronic open osteomyelitis of the tibia in adults. Clin Orthop Relat Res. 2005:212-7.
60. Mendel V, Simanowski HJ, Scholz HC, Heymann H. Therapy with gentamicin-PMMA beads, gentamicin-collagen sponge, and cefazolin for experimental osteomyelitis due to Staphylococcus aureus in rats. Arch Orthop Trauma Surg. 2005 ;125:363-8. Epub 2005 Apr 30.
Department of General Surgery, Medical School, Hannover, Germany
61. Campbell's Operative Orthopedics Türkçe baskısı Cilt 1 Bölüm 16 Osteomyelit Çeviri, Editörü: I_ık Akgün Çeviren : Metin Küçükkaya Hayat Tıp Kitapçılık 2007 istanbul
62. Zentralbl Chir. Wahlig H, Dingeldein E, Experimental and pharmacokinetic studies with gentamicin PMMA beads 1979;104:923-33.
63. Tuzuner T, Sencan I, Ozdemir D, Alper M, Duman S, Yavuz T, In vivo evaluation of teicoplanin- and calcium sulfate-loaded PMMA bone cement in preventing implant-related osteomyelitis in rats. J Chemother. 2006 ;18:628-33.
64. Heard GS, Oloff LM, Wolfe DA, Little MD, Prins DD. J Am Podiatr Med PMMA bead versus parenteral treatment of Staphylococcus aureus osteomyelitis Assoc. 1997 ;87:153

65. Ersoz G, Oztuna V, Coskun B, Eskandari MM, Bayarslan C, Kaya A
Addition of fusidic acid impregnated bone cement to systemic teicoplanin
therapy in the treatment of rat osteomyelitis. *J Chemother.* 2004 ;16:51-5.
66. Chang W, Colangeli M, Colangeli S, Adult osteomyelitis: debridement
versus debridement plus Osteoset T pellets. *Acta Orthop Belg.* 2007
;73:238-43.
67. Eskandari MM, Goruroglu Ozturk O, Eskandari HG, Balli E, Yilmaz C.
Cyanoacrylate Adhesive Provides Efficient Local Drug Delivery. *Clin
Orthop* 451:242–250, 2006.
68. Campbell's Operative Orthopedics Türkçe baskısı Cilt 1 Bölüm 16
Osteomyelit Çeviri, Editörü: Işık Akgün Çeviren : Metin Küçükaya Hayat
Tıp Kitapçılık 2007 istanbul
69. Kucukkaya M, Kabukcuoglu Y, Tezer M, Kuzgun U. Management of
childhood chronic tibial osteomyelitis with the Ilizarov method
J Pediatr Orthop. 2002; 22:632-7.
70. Kocaoglu M, Eralp L, Rashid HU, Sen C, BilseK. Reconstruction of
segmental bone defects due to chronic osteomyelitis with use an external
fixator and an intramedullary nail *J Bone Joint Surg Am.* 2006; 88,2137–
45.
71. Eralp L, Kocaoglu M, Yusof NM, Bulbul M, Distal tibial reconstruction with
use of a circular external fixator and an intramedullary nail
The combined technique. *J Bone Joint Surg Am.* 2007 Oct;89(10):2218–24.
72. Davis JC, Heckman JD, DeLee JC, Chronic non-hematogenous
osteomyelitis treated with adjuvant hyperbaric oxygen
J Bone Joint Surg Am. 1986; 68,1210–7.
73. Turčić J, Gjetvaj G, Androcec V. Unfallchirurg. [Mathematical model of
hydrodynamic flow in irrigation-suction drainage][Article in German] 1996
Jun;99.435–9.
74. Spagnolo N, Greco F, Rossi A, Ciolli L, Teti A, Posteraro. Chronic
staphylococcal osteomyelitis: a new experimental rat model
Infect Immun. 1993; 61:5225-30.
75. Lazzarini L, Mader JT, Calhoun JH: Osteomyelitis in longbones. *J Bone
Joint Surg* 2004, 86-A(10):2305–18.
76. Korstjens CM, Nolte PA, Burger EH, Albers GH, Semeins CM, Aartman J.

- Stimulation of bone cell differentiation by low-intensity ultrasound--a
Histomorphometric in vitro study. *Orthop Res.* 2004; 22:495-500
77. Nolte PA, van der Krans A, Patka P, Janssen IM, Ryaby JP, Albers GH.
Low-intensity pulsed ultrasound in the treatment of nonunions. *J Trauma.*
2001 ;51:693-702; discussion 702-3.
78. Blume T, Neis U ,Improved wastewater disinfection by ses dalgasic pre-
treatment *Sonochem.* 2004 ;11:333-6.
79. Ensing GT, Roeder BL, Nelson JL, van Horn Effect of pulsed ultrasound in
combination with gentamicin on bacterial viability in biofilms on bone
cements in vivo. *J Appl Microbiol.* 2005;99:44
80. Chen CY, Lin KP, Lu SH, Chen YJ, Lin CF.
Adjuvant hyperbaric oxygen therapy in the treatment of hemodialysis
patients with chronic osteomyelitis *Ren Fail.* 2008;30(2):233-7.
81. Chen CE, Ko JY, Fu TH, Wang CJ.
Results of chronic osteomyelitis of the femur treated with hyperbaric
oxygen: a preliminary report. *Chang Gung Med J.* 2004 Feb;27:91-7.
82. Steinhart H, Schulz S, Mutters Evaluation of ozonated oxygen in an
experimental animal model of osteomyelitis as a further treatment option
for skull-base osteomyelitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1999;256(3):153-7.
R.Universitäts HNO-Klinik Homburg/Saar, Germany.
83. Premarket Approval P900009/Supplement 6, Summary of Safety and
Effectiveness Data (2000):Low-Intensity Pulsed Ultrasound Device for the
Noninvasive Treatment of Nonunions, Exogen, aSmith & Nephew
Company

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- AHO: Akut hematojen osteomyelit
- BHS: Beta hemolitik streptokok
- BT: Bilgisayarlı tomografi
- CRP: C-reaktif protein
- ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı
- HBO: Hiperbarik oksijen
- KOM: Kronik osteomyelit
- MRG: Magnetik rezonans görüntüleme
- MRSA: Metisiline dirençli S. aureus
- MSSA: Metisiline duyarlı S. aureus
- MSKNS: Metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilokok
- PMMA: Polimetilmetakrilat

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa no

Resim 1: (Aşil tendonu parsiyel ve total rüptürleri)	11
Resim 2: (Kronik vertebra osteomyelitinde rim sing)	22
Resim3: (Tibiada Kronik osteomyeliti bulunan hastaya açık küretaj +otogreftleme)	25
Resim 4: (Kronik osteomyelit tedavisinde Gentamisinli PMMA boncukları uygulaması)	26
Resim 5 : (Gentamisinli PMMA boncukları uygulaması)	28
Resim 6 : (Kalkaneus osteomyelitinde Osteoset Resorbable bead kit uygulaması)	29
Resim 7 : (Genel anestezi verilen radın steril boyanması ve delikli örtü ile örtülmesi)	34
Resim 8 : (Cerrahi alanın traşlanması (Tibia 1/3 proksimali)	34
Resim 9 : Tibia 1/3 proksimali diz eklemi dahil edilmeden yapılan cilt insizyonu)	35
Resim 10 : (Tibia metafiz diafiz bileşkesinde korteksin enjektör ucu ile dekortike edilmesi açılması)	35
Resim 11 : (Dekortike edilmiş tibia korteksi)	36
Resim 12 : (Dekortike alana Atherosyklarole 50 mikrolt verilmesi)	36
Resim 13 : (Dekortike kemik dokusu içerisine S.Aureus verilmesi)	37
Resim 14 : (Osteomyelitli tibia üzerine ses dalgası uygulaması).	39
Resim 15: (Tibiada fistülize olmuş osteomyelit modeli)	39
Resim 16 : (Enfekte kemik dokusu, ronjer yardımı ile tamamen lındıktan sonra)	40
Resim 17: (Ses dalgası grubunda 1x1 cm büyüklüğünde apse)	43
Resim 18 : (Dermisde ve subkutan yağ dokusunda nötrofil velenfohistisositik hücre toplulukları)	45
Resim 19: (Kas lifleri arasında yaygın dejenerasyon)	45

ŞEKİLLER DİZİNİ	Sayfa No
Şekil -1 : (Hematojen yayılımın patofizyolojisi)	18
Şekil -2 : (Subakut Osteomyelit Gledhill Sınıflaması)	20
Şekil -3 : (Cierny ve Mader sınıflaması)	21
Şekil-4 : (Kronik osteomyelit tedavisinde Küretaj sonrasında defektin canlı doku ve spongioz kemik ile doldurulması)	30
Şekil 5 : (Koloni sayılarının sunumu (koloni sayısı x 10 ⁶))	30
Şekil 6 : (Logaritmik Koloni sayılarının sütun grafi türü ile sunumu	31

TABLULAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1: (Bakteriyel osteomyelitli hastalardan izole edilen mikroorganizmalar)	16
Tablo 2: (Deneklerden alınan kemik materyalinin ağırlıkları)	42
Tablo 3: (Gruplardan elde edilen koloni sayıları)	43
Tablo 4 : (Ünitede üreyen koloni sayıları)	44
Tablo 5 : (Koloni sayıları ilişkin tanımlayıcı istatistiksel tablolar)	46
Tablo 6 : Logaritması alınmış koloni sayıları için tanımlayıcı istatistiksel Tablolar	46
Tablo 7: (Gruplararası anlamlılık değer tablosu)	48

