



T.C

**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**RATLARDA
DENEYSEL, İMPLANT İLİŞKİLİ,
METİSİLİN DİRENÇLİ STAFİLOKOKUS AUREUS
OSTEOMİYELIT MODELİNDE
TİGESİKLİN VE TEİKOPLANİN
ANTİBİYOTİKLERİNİN ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Erdem DEĞİRMENCİ

ORTOPEDİ ve TRAVMATOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Zafer ORHAN

DÜZCE 2008

TEŐEKKÜR

Asistanlık eğitim sürecim boyunca bugüne dek benden bilgi, gürüş ve tecrübesini esirgemeyen ve tezimin hazırlanmasında büyük katkıları olan değerli hocam Doç. Dr. Zafer ORHAN başta olmak üzere, eğitim sürecim boyunca bilimsel konular haricinde insani ve mesleki etik kurallar konusunda her zaman örnek olan ve bundan sonrada örnek alacağım Doç. Dr. Tolga TÜZÜNER ve Yrd. Doç. Dr. İstemi YÜCEL'e; asistanlığım ve deneysel çalışmalarım süresince benden yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım kliniğimiz asistanları Dr. Seçkin Y. DUMAN, Dr. Okan KARADUMAN ve diğer klinik asistanları arkadaşlarıma, asistanlık hayatım boyunca sürekli uyum içinde çalıştığımız servis, poliklinik ve ameliyathane hemşire ve personellerimize, deneysel çalışmamın mikrobiyolojik incelemelerini özveriyle yapan Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD Öğretim Üyesi Prof. Dr. Lütfiye Mülazımoğlu'na,

Benim bugünlere gelmemde sonsuz emekleri olan ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen annem, babam ve kardeşime,

İlk karşılaştığımız andan itibaren hayatımın en değerli varlıkları olan eşim ve biricik kızıma,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Erdem DEĞİRMENCİ

İÇİNDEKİLER

1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	4
2.1. Osteomyelit Tanımı	4
2.2. Osteomyelit Tarihçesi	4
2.3. Osteomyelit Sınıflaması	6
2.4. Osteomyelit Etiyolojisi	8
2.4.1. Stafilokoklar	11
2.4.2. Metisilin Dirençli Stafilokokus Aureus	12
2.5. Osteomyelit Epidemiyolojisi	14
2.6. Osteomyelit Patogenezi	14
2.7. Akut Hematojen Osteomyelit	14
2.8. Subakut Hematojen Osteomyelit	16
2.9. Kronik Osteomyelit	16
2.9.1. Kronik Osteomyelit Sınıflaması	17
2.9.2. Kronik Osteomyelitte Tanı	18
2.9.3. Kronik Osteomyelitte Tedavi	19
2.10. Teikoplanin	25
2.10.1. Kimyasal Özellikleri	25
2.10.2. Antibakteriyel Etki	25
2.10.3. Farmakokinetik Özellikleri	26
2.11. Tigesiklin	26
2.11.1. Absorbsiyon	27
2.11.2. Dağılım	27
2.11.3. Metabolizması	28
2.11.4. Atılımı	28
2.11.5. Farmakodinamiği	28
2.12. Bakteri İmplant Osteomyelit İlişkisi	30

3. Gereç ve Yöntemler	33
3.1. Çalışma Grupları	33
3.2. Hayvanların Hazırlanması ve Cerrahi	34
3.3. Deneysel Çalışma	35
3.4. Mikrobiyoloji	37
3.5. İstatistik	37
4. Bulgular	39
5. Tartışma	43
6. Sonuç	50
7. Türkçe Özet	51
8. İngilizce Özet	52
9. Kaynaklar	53
10. Resimlemeler Listesi	64
11. Özgeçmiş	65

SİMGE ve KISALTMALAR

MRS: Metisilin dirençli stafilokokus

MRSA: Metisilin dirençli stafilokokus aureus

S. aureus: Stafilokokus aureus

M. tuberkülozis: Mikobakterium tuberkülozis

H. influenza: Hemofiluz influenza

E. koli: Escherichia coli

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

CRP: C-reaktif protein

CFU: Koloni oluşturan birim

SPP: Species

TBC: Tüberküloz

FDA: Food drug association

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

DKE: Doz konsantrasyon eğrisi

MIC: Minimum inhibe edici konsantrasyon

µg/mL: Mikrogram/mililitre

Cmax: Maksimum konsantrasyon

mm : Milimetre

mg/L: Miligram/Litre

Vss: Kararlı düzey hacmi

K-teli: Kirşner teli

PMMA: Polimetilmetakrilat

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda enfeksiyonlara karşı alınan profilaktik yöntemlerde çok önemli ilerlemeler kaydedilsede eklem yenileme cerrahisi ve kırıkların internal fiksasyonu sonrası gelişebilen kronik osteomyelitlerin tedavisi, çözüm bekleyen çok önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır.

Ortopedik bir implantın operasyon sonrası enfeksiyonu çok yıkıcı sonuçlar ortaya çıkarır. İmplant yüzeyinde oluşan biyofilm tabakası bakterinin, antibiyotiklere ve hastanın immün sistemine karşı direncini kuvvetlendirir. Uygulanan lokal ve sistemik antibiyotiklerin biyofilm tabakası içine geçip etken mikroorganizmayı etkisiz hale getirmesi beklenen bir sonuç değildir. Bu nedenle implantın çıkarımı olmadan bu tür implant ilişkili kronik osteomyelit enfeksiyonlarının tedavi edilmesi çok zordur.^{1,2}

Medikal teknolojiye baş döndürücü ilerlemeler sayesinde, son derece düşük profilli ancak biyomekanik olarak stabil ve güvenilir, implantlar kullanılarak hastalar çok erken ve güvenle mobilize edilebilmektedir. Özellikle eklem yenileme cerrahilerinde elde edilen başarılı sonuçlar sonrası bu operasyonlar yaygın olarak uygulanmaya başlanmıştır. Bu sık kullanımla beraber, görülme sıklığı son yıllarda ciddi olarak azalsa da erken ya da geç cerrahi komplikasyonlarla da karşılaşmaktadır. Bu komplikasyonlar arasında, gelişen enfeksiyonlar hem ciddi morbiditeye neden olmakta hem de tedavi maliyetlerini arttırarak sağlık ekonomisi açısından önemli bir yük oluşturmaktadır.

Elektif cerrahiler sonrası gelişen enfeksiyon oranları düşük iken özellikle implant kullanılan operasyonlar sonrası bu oran yükselmektedir. Tüm profilaktik yöntemlere karşın protez operasyonlarından sonra % 1-2 oranında enfeksiyon saptanmaktadır.³ Bu tür enfeksiyonlarda bakterinin implanta yapıştığı ve kendisini koruyan bir glikokaliks yapı oluşturduğu bilinmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda gram pozitif salgı oluşturan bakterilerin özellikle stafilokokus aureusun bu tarz enfeksiyonların % 71-84'ünde etken patojen olduğunu ortaya koymaktadır.⁴

Klinik çalışmalar, cerrahi sahada biyomateryal varlığının, konak dokusunu hem erken hem de geç dönemde enfeksiyona duyarlı hale getirdiğini göstermiştir⁵. Benzer şekilde ölü

kemik dokusu ve travmatize olmuş yumuşak dokuların varlığında da konak enfeksiyona duyarlı hale gelir. İmplant edilen materyal yüzeyinde oluşan bakteriyel biyofilm tabaka, direnç gelişimindeki en önemli faktördür ⁵

Metisilin dirençli stafilokoklar (MRS) ortopedik enfeksiyonlardaki en sık organizmalardan biridir ve bu organizmaların tedavisinde kullanılabilecek ajanlar sınırlıdır. ⁶ Bu mikroorganizmaların kinolon, klindamisin, ko-trimaksazol ve rifampisin gibi ilaçlara duyarlılığı değişkendir. Benzer şekilde parenteral yolla uygulanan glikopeptid grubu ilaçlara da duyarlılığı sınırlıdır. Glikopeptidlerin ciddi MRS enfeksiyonunun tedavisinde altın standart olarak kabul görmesi ile beraber stafilokokların glikopeptidlere rezistansı tanımlanmakta ve belirtilmektedir. ⁷ Klinik çalışmalarda MRS enfeksiyonlarına karşı quinuristin, dalfobristin, ve linezolid gibi ilaçların, son zamanlarda denenmeye başlandığı bildirilmektedir. ^{8,9} Fakat hiçbirinin osteomyelit tedavisindeki etkinliği tam olarak araştırılmamıştır.

Teikoplanin kimyasal yapısı genel olarak vankomisine benzemekle birlikte, bazı önemli farkların ilacın farmakokinetik özelliklerini belirlediği bilinmektedir. Teikoplanini diğer glikopeptidlerden ayıran en önemli özelliği, yapısındaki yağ asidi nedeni ile vankomisinden daha lipofilik olması olarak bildirilmektedir. ¹⁰ Ayrıca fenolik gruplar ile karboksil ve amino uçlarının oluşturduğu asid yükü ise fizyolojik pH'da çözünmesini sağlamaktadır

Teikoplanin antibakteriyel etkisini vankomisin ile benzer şekilde peptidoglikan polimerizasyonunu ve dolayısı ile hücre duvar sentezini engelleyerek göstermektedir. ^{10, 11} Antibakteriyel spektrumunda vankomisine benzerlik gösteren bu antibiyotik gram pozitif bakterilere oldukça etkili olduğu bilinmektedir. Pnömonokok, enterokok dışı streptokoklar, metisilin dirençli türler de dahil stafilokok türleri, klostridium türleri, korinebakterium jeikeium, propionibakterium aknes türlerine bakterisidal etkili olduğu bildirilmektedir.

Yapılan deneysel hayvan çalışmalarında, uygulanan eşit dozlarda teikoplaninin kemik konsantrasyonunun vankomisinden daha yüksek olduğu saptanmıştır ¹². Yine eklem yenileme cerrahisi geçiren hastaları içeren klinik çalışmalarda teikoplaninin yüksek kemik penetrasyonu tespit edilmiştir ¹³.

Tigesiklin invitro ve invivo çalışmalarda metisilin dirençli stafilokokus aureus (MRSA), vankomisin dirençli enterokok, penisilin dirençli / makrolid dirençli pnömokok, peptostreptokok, mikobakteria ve minosiklin dirençli organizmaları da içeren gram pozitif, gram negatif, aerobik ve anaerobik organizmalara karşı mükemmel sonuçları bildirilmekte olan, yeni tanımlanmış enjekte edilebilir bir glisilsiklin antibiyotik olarak bilinmektedir. ¹⁴⁻¹⁷ İyi

tolere edildiği bilinen ilacın güvenliği ve etkinliği ile ilgili hayvan deneyleri ve klinik çalışmalar devam etmektedir.

Bu çalışmada deneysel rat modellerinde, tigesiklin ve teikoplanin antibiyotiklerinin MRSA etkenli, implant ilişkili osteomyelit tedavisindeki etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Osteomyelit Tanımı

Osteomyelit, enfeksiyona neden olan bir mikroorganizmanın yol açtığı kemik inflamasyonudur.¹⁸ Enfeksiyon kemiğin tek bir bölgesine sınırlı olabileceği gibi; medulla, korteks, periost ve hatta etraftaki yumuşak dokulara kadar yayılabilmektedir. 1900'lerin başında osteomyelitli hastaların yaklaşık %20'sinin öldüğü, yaşayanlarda da önemli sorunların olduğu bilinmektedir.¹⁹ Günümüzde antibiyotiklerin kullanımı ve agresif cerrahi gibi modern metodların kullanılması ile osteomyelit morbiditesi ve mortalitesinin önemli ölçüde azaldığı bildirilmektedir. Yine de osteomyelitin efektif tedavisi hala çok zor olduğu bilinmektedir. Başarılı bir tedavinin anahtarı, erken tanıyla birlikte uygun cerrahi ve antimikrobiyal tedavinin yapılmasıdır.²⁰

2.2 Tarihçe

Osteomyelit ile ilgili en eski veriler bundan 291-250 milyon yıl önce yaşamış permian dönemindeki dinazorlara ait kırık vertebra fosilinden elde edilmiştir. Kemiğin düzensizleşip şişliğin olduğu bölgedeki inflamasyonu gösteren ve enfekte bir kırık paternini temsil eden açık deliller bulunmaktadır. Bu durumun histolojik kanıtları da mevcuttur.^{21, 22}

Osteomyelit 4000 yıl önce yaşamış eski Mısırlılara ait mumyalarda da saptanmış olup MÖ 460-370 yılları arasında Hipokrat tarafından kırılan kemiğin enfeksiyonu fark edilmiş olsa da, akut hematojen osteomyelit tanımı 1773 yılında Bromfield tarafından "medulladaki apse" tanımlaması ile yapılmıştır.²³ 1831 yılında Yale Üniversitesi'ndeki ilk cerrahi profesör olan Smith tarafından hastaların çoğunun uzun süre yataklı tedavi almasına rağmen ataklar

geçirdiği ve bazılarının fatal seyrettiği tespit edilerek, kemiğin ölümünü belirtmek amacıyla hastalık nekroz olarak tanımlanmıştır.²⁴ Nelaton ise 1884’ de ilk defa osteomyelit tanımını kullanarak ödüle layık görülmüştür.²⁵

Ogston (1844 -1929) abselerden elde ettiği steril örneklerde grup halinde olan ve zincirler oluşturan 2 farklı mikroorganizma tanımlamıştır. Üzüm salkımlarına benzettiği grup halindeki organizmaları stafilokok, zincir şeklinde olanları ise streptokok olarak isimlendirmiştir.²⁶

1940 yılında Chain ve arkadaşları tarafından penisilinin bulunmasından önce osteomyelit tedavisinin Amerikalı cerrah Winnett Orr’un (1887 -1956) geliştirdiği yöntemler ile yapıldığı ve bu yöntemlerin, radikal ve konservatif yöntemlerin bir kombinasyonundan oluştuğu bildirilmiştir. Bu yöntemde ilk olarak enfekte kemiğin tamamının cerrahi ile temizlenmesi önerilmekteydi. Bu yöntemin hastalığın herhangi bir evresinde yapılabileceği ve akut veya kronik evreler arasında bir fark olmadığı söylenmekteydi. Ölü kemiğin çıkartılmasından sonra yara açık bırakılmakta ve vazelinli gaz ile örtülerek ekstremitelere nötral pozisyonda immobilize edilmekteydi.^{27, 28}

Osteomyelitle ilgili ilk yayın 1948’de Glaskow Royal Çocuk Hastanesi’nden çıkmıştır ve penisilinin osteomyelit tedavisindeki belirgin etkisinden bahsetmektedir.²⁹ Yayında belirtilen seride 30 septisemik tarzdeki osteomyelit hastası penisilin ile tedavi edilmiş ve bunların 28’i (%93) tamamen iyileşmiş ve radyolojik tetkiklerinde hastalığa ait bulgulara rastlanmadığı belirtilmiştir. 1950’li yılların başlarında Wilkinson akut hematojen osteomyelitin ölümcül veya sakat bırakıcı bir hastalık olmadığını erken tanı ve uygun penisilin tedavisi ile hastalığın mortalite riskinin sıfıra inebileceğini belirtmiştir.³⁰

Osteomyelitin de tüberküloz gibi önüne geçilmiş fakat etyolojisinde birbirinden farklı birçok mikroorganizmanın rol oynayabilmesi nedeniyle tamamen ortadan kaldırılması mümkün olmamıştır. Bununla birlikte sekestrasyonların, sinus formasyonu ve erken alevlenmelerin eskiye göre çok nadir gerçekleştiği görülmüştür. Bu önemli yaklaşımın, zaman içinde kendini geliştirdiği ve 1983’de Nade tarafından “akut osteomyelit tedavi edilebilir bir hastalıktır” açıklamasının yapılmasına yol açtığı bildirilmiştir.³¹

1959 yılında ise Trueta kemiğin 3 farklı şekildeki kanlanması tarifleyerek hastalıkla ilgili bilinenlere çok önemli bir katkı yapmıştır.³² 1959 yılında Gilmour 328 vakalık bir seriyi incelemiştir.³³ 1944 -1950 yılları arasındaki 27 hastalık grupta penisilinin mükemmel sonuç verdiğini 1950’den sonra ise penisilin dirençli stafilokokların görülmesiyle beraber hastalığın frekans, ciddiyet ve yaş insidansı açısından yeni bir karakter kazandığını belirtmiştir.1965’de

Haris ve Kirkaldy-Willis primer subakut pyojenik osteomyelit tanımını yapmıştır.³⁴ Temel klinik karakter, tanıdan önce haftalar veya aylar süren uzun hikaye olması ve tipik olarak çok az sistemik reaksiyon ve minimal fiziki bulgular mevcut olması olarak bildirilmiştir.

Antibiyotiklerin yardımıyla kronik osteomyelit potansiyel olarak tedavi edilebilir bir boyuta gelmiştir fakat etkilenen kemiğin vasküler beslenmesini sağlamak ve uygulanan antibiyotikğin bölgeye ulaşması bakımından bölgedeki skar dokusunun uzaklaştırılması amacıyla cerrahi gerekmektedir.³⁴ Eksizyon sonrası oluşan ölü boşluk ise iyi kanlanan, yaşayan bir dokuyla doldurulmalıdır. Serbest cilt ve kas fleplerinin ise bazı bölgelerde uygulanması teknik olarak imkansızdır. De Oliveira enfeksiyona dirençli olan kansellöz kemik greftini 120 osteomyelitli hastada uygulamış ve sadece 4'ünde nüks tespit etmiştir.³⁵

İnternal fiksasyonla tedavi edilmiş uzun kemiklerin enfeksiyonunda ise Lautenbach prosedürü öne sürülmüştür.³⁶ Bu yöntem debritleme, intramedüller oyma ve çift lümenli tüpün medüller kaviteye yerleştirilmesini içermektedir. İçerideki tüp antibiyotikğin yıkama sıvısıyla bölgeye ulaşmasını sağlarken dışarıdaki tüp vakum sistemine bağlanarak içerideki sıvıyı drene etmeye yardımcı olur. Drenaj sıvısından ardışık 3 kültürde üreme olmaması ve kavitenin dolmasıyla beraber tedavi sonlandırılıyordu. Edinburg'da Profesör Simpson ve arkadaşlarının 50 hastayı içeren çalışmalarında 5 mm ve daha fazla temiz dokuyla beraber yapılan geniş rezeksiyon ve 6 haftalık intravenöz ve 6 haftalık oral antibiyotik uygulaması sonrası hiçbir hastada rekürrens saptamamışlardır.³⁷

Özet olarak akut hematojen osteomyelit gelişmiş ülkelerde hızlı ve çok başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir. Yaşam kalitesi, hijyen ve beslenme kalitesindeki artış ile beraber akut hematojen osteomyelit insidansı azalmıştır. Buna karşın gelişmekte olan ülkelerde halen hastalık ciddiyetini korumaktadır. Kronik osteomyelit tedavisinde kesinleşmiş bazı temeller bulunmasına rağmen her yerde komplikasyonlar ve zorluklarla karşılaşmaktadır.

2.3. Osteomyelit Sınıflaması

Osteomyelitte enfekte olan kemik, hastalığın oluş mekanizması, hastalığın süresi, hastanın yaşı, altta yatan hazırlayıcı bir olayın varlığı ve diğer bazı konakçı faktörler, etken mikroorganizmayı, tedaviyi ve hastalığın prognozunu belirleyen belli başlı etkenler tablo-1'de belirtilmiştir. Bütün bunlar göz önüne alınarak osteomyelit değişik sınıflandırmaları yapılmıştır.³⁸⁻⁴¹

Tablo-1 Osteomyelit sınıflaması ³⁸⁻⁴¹

A) Hastalığın Süresine Göre

1. Akut: Sistemik hastalık var, kemik değişikliği yok, hikaye 10 günden az.
 2. Subakut: Sistemik hastalık hafif, kemik değişikliği var, hikaye 10 günden fazla daha önce atak yok
 3. Sistemik hastalık var veya yok, kemik değişikliği var, hikaye eski, önceden enfeksiyon atağı veya atakları var
-

B) Konakçı Cevabına Göre

1. Piyojenik: Etken gram pozitif veya gram negatif bakterilerdir
 2. Nonpiyojenik (Granulamatöz): Etken spiroket ve mikobakteriler gibi bakterilerdir
-

C) Oluş Mekanizmasına Göre

1. Hematojen osteomyelit (Sekonder veya indirekt)
 2. Primer osteomyelit (Direkt osteomyelit)
 3. Vasküler yetmezliğe bağlı olan osteomyelit
 4. Kronik osteomyelit
-

D) Tuttuğu Yere ve Konakçı Özelliğine Göre

Anatomik Sınıflama

- Evre 1: Meduller osteomyelit
Evre 2: Superfisyal osteomyelit
Evre 3: Lokalize osteomyelit
Evre 4: Diffüz osteomyelit
-

Fizyolojik Sınıflama

A: Normal konakçı

B: İmmünitelyi veya yara iyileşmesini bozan lokal(L) veya sistemik(S) faktörlerin olması

Bs: Sistemik olarak riskli konakçı: İleri yaş, steroid tedavisi, malnütrisyon, böbrek veya karaciğer yetmezliği, diyabetes mellitus, malign hastalıklar

B1: Lokal olarak riskli konakçı: Kronik olarak lenfodemi, venöz staz, arteritis, büyük ve küçük damar yetmezliği, lokal duyu kaybı, sigara alışkanlığı, radyasyon fibrozisi ve skara bağlı olumsuz faktörlerin varlığı

C: Minimal sakatlık, engelleyici morbidite ve/veya kür için kötü prognoz

2.4. Osteomyelit Etiyolojisi

Osteomyelit etkeni olan mikroorganizmalar sıklık yüzdelerine göre tablo-2'de sıralanmıştır. Buna göre stafilokokus aureus (S. aureus) en sık etken olarak görülmektedir. ⁴²

Tablo-2 Osteomyelit etkenleri

Etken	%
Stafilokokus aureus	60
Enterobakteriasea	20-30
Proteus spesies (Spp.)	
Escherichia koli (E. koli)	
Klebsiella spp.	
Enterobacter spp.	
Salmonella spp.	
Streptokokkus spp.	10
Pseudomonas spp.	5
Diğer	5

Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda elde edilen sonuçlar da benzerdir. Kasımoğlu ve arkadaşlarının kronik osteomyelitleri kapsayan çalışmalarında en sık izole edilen bakteri olarak (%46) stafilokok aureus saptanmıştır. ⁴³ Hacettepe Üniversitesinden Duru ve arkadaşları 17 osteomyelit olgusunun 12'sinde etkeni stafilokokus aureus, 3'ünde pseudomonas, 2'sinde klebsiella olarak saptamışlardır. ⁴⁴

Tablo-3'de oluş mekanizmasına göre gelişen osteomyelitte hazırlayıcı faktörler, tutulan kemikler ve etken mikroorganizmalardaki farklılıklar görülmektedir. ³⁸ Yaşa göre de osteomyelit etkenleri farklılık göstermektedir. Kan ve kemikten B grubu streptokok ve e. coli izole edilme oranının daha yüksek olduğu, hemofilus influenza (H. influenza)'nın 1-4 yaş arasındaki çocuklarda etken olabildiği bilinmektedir. ³⁸

Tablo-3 Oluş mekanizmasına göre osteomyelitlerde etken, hazırlayıcı faktör ve tutulan kemikler

	Hematojen osteomyelit	Yakın enfeksiyon odağına bağlı osteomyelit	Vasküler yetmezliğe bağlı osteomyelit
Etken	S. aureus H. influenza Gram negatif basiller (E. coli, klebsiella, salmonella, proteus, pseudomonas)	(Genellikle karışık) S. aureus Gram negatif basiller Anaerop bakteriler	(Karışık olabilir) S. aureus S. epidermidis Enterokoklar Streptokoklar Gram negatif basiller Anaerop bakteriler
Hazırlayıcı Faktörler	Bakteriyemi Travma	Operasyon Açık kırık redüksiyonu Yumuşak doku enfeksiyonu (Dekubitis ülseri)	Diabetes mellitus Periferik damar hastalıkları
Tutulan Kemikler	Uzun kemiler (Çocukta) Vertebra (Yetişkinde)	Femur, tibia, kafatası, mandibula	Ayak

Hangi kemiğin tutulmuş olduğu da etken hakkında ipucu olabilir. Örneğin mandibula veya kafatası osteomyelitinde olay dental bir enfeksiyon ile ilgili olabilir ve etkenin anaerop olma olasılığı yüksektir. Vertebral osteomyelitte ise venöz ilişkileri nedeniyle etken üriner sistem kaynaklı dolayısıyla gram negatif enterik basil olabilir. Birden fazla kemiğin aynı anda tutulması da etken hakkında ipucu olabilir. Bu durumda salmonella türleri kriptokokkus neoformans'ın etken olma olasılığı söz konusudur.

Tablo-4' de osteomyelitte etken mikroorganizmanın türü ile altta yatan hastalıkların ilişkisi görülmektedir. ³⁹

Tablo- 4 Osteomyelit etkenleri ve hazırlayıcı faktörler ³⁹

Osteomyelit Etkeni		
Hazırlayıcı Faktör	Predominant	Diğerleri
Orak hücreli anemi	Salmonella spp.	S. aureus H. influenza S. pnomnia
Eroin alışkanlığı	S. Aureus	Pseudomonas spp. Gram negatif basil
Hemodializ	S. Aureus	S. epidermidis Mikobakterium tuberkulosis (M. tuberkulosis)
Pulmoner tbc	M. tuberkulosis	
Brusella	Brusella spp	

Osteomyelitin hastanede gelişmiş olması da etken hakkında ipucu olabilmektedir. Bu durumda, gram negatif basiller ve dirençli enterokokların etken olması olasılığının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Uzun süre intravenöz tedavi gören kronik hastalarda fungal osteomyelit gelişebildiği ve enfeksiyonun protez sonrası gelişmesi söz konusu ise, etken s. epidermidis, propionibakterium aknes ve difteroidlerin etken olabileceği bildirilmektedir. ^{42, 38}

Üretilmeleri için özen gösterildiğinde anaerop bakteriler daha yüksek oranda saptanabilmektedir. Anaeroplara en sık etken olanları bakteroides ve peptokokkus türleridir

Tablo-5’de osteomyelitte etkenin anaerop olabileceği belli başlı durumlar gösterilmiştir.

Tablo-5 Osteomyelitte etkenin anaerop olabileceği belli başlı durumlar

- 1- Abdominal sepsis kaynaklı osteomyelit
- 2- Dekubitis ülseri kaynaklı osteomyelit
- 3- Kafatası ve yüz kemiği osteomyeliti
- 4- Kronik ayak ülseri kaynaklı osteomyelit

Tablo-5 (Devam) Osteomiyelitte etkenin anaerop olabileceği belli başlı durumlar

-
- 5- Kötü kokulu eksuda varlığı
- 6- Yaymada bakteri varlığı, kültürde üreme olmaması
-

2.4.1. Stafilokoklar

Stafilokoklar mikrokokkasea familyası içinde yer alan, katalaz pozitif, gram pozitif koklardır. İnsanda en sık hastalığa neden olan türler ise stafilokokus aureus, stafilokokus epidermidis ve stafilokokus saprofitikustur. Stafilokoklar doğada; tozda, toprakta, hayvanların deri, mukoza dokularında ve dışkı ve idrar gibi çıkartılarında yaygın olarak bulunan, insanların deri, burun boşluğu ve lezyonlarında çoğalan bakterilerdir.

Stafilokok genusunda bulunan bakteriler gram pozitif kok görünümündedirler. Tekli, ikili, dördü hücreler halinde bulunabilirler, üç veya dört hücreden oluşan kısa zincirler yapabilirler ve düzensiz üzüm salkımı benzeri şekiller oluşturmaktadırlar. Hareketsiz, spor oluşturmeyen, genellikle katalaz pozitif, oksidaz negatif, kapsülsüz olup, anaerop, katalaz negatif olan ve karbohidratlardan gaz oluşturmeyen stafilokokus sakharolitikus ve S. aureus subspecies anaerobius haricinde fakültatif anaerop olarak bilinmektedirler. Daha çok aerop üremeyi tercih ederler. Anaerobik ortamda glukozdan asit oluştururlar. Çoğu % 7,5-10 NaCl içeren basit besiyerlerinde, 18-45 °C’de kolaylıkla ürerler. Birçok türünde karotenoid pigment bulunabilir. Basitrasın, furazolidon, lizostafine duyarlı olmakla birlikte lizozime direnç gösterirler.⁴⁵

Stafilokoklar basit besiyerleri dahil birçok besiyerlerinde üreyebilmektedirler. Ancak kanlı besiyerlerinde daha iyi çoğalmaktadırlar. S. aureus’a ait koloniler geniş (6-8 milimetre (mm) çapında), düz, yüzeyden hafifçe kabarık, yarı şeffaf görünümündedir. Çoğu suşa ait koloniler krem-sarı, portakal rengi pigmentasyon göstermektedirler. S. aureus kanlı agarda beta hemoliz yapmaktadır. S.aureus hem aerop hem de anaerop ortamda üremektedir.^{45, 46} Plazmayı pıhtılaştırma yeteneğini gösteren koagülaz deneyi, S. aureus’u diğer stafilokoklardan ayırt etmede en yaygın olarak kullanılan, en çok önem taşıyan ve genel olarak kabul gören identifikasyon kriteri olarak bilinmektedir. S. aureus koagülaz pozitifdir ve iki farklı yöntemle koagülaz testi yapılabilmektedir. Birincisi stafilokokların besiyerine saldıkları serbest koagülazın araştırıldığı tüp testi, ikincisi ise kümeleştirme faktörü olarak da

bilinen bağı koagülazın araştırıldığı lam deneyi olarak bilinmektedir. Lam deneyi hızlı sonuç vermekle birlikte, S. aureus suşlarının %10-15'i bu yöntemle negatif sonuç verebilmektedir. Mannitol yalnız S. aureus tarafından parçalanmaktadır. Koagülaz negatif stafilocokların ise mannitolü parçalayamadıkları bilinmektedir. Mannitole etki deneyi, koagülaz testinden sonra S. aureus'u diğer stafilocoklardan ayırt etmede en yararlı deney olarak bildirilmiştir. S. aureus'un parçaladığı diğer karbonhidratlar arasında trehaloz, mannoz, maltoz, sükroz ve laktoz yer almaktadır. Ksiloz, sellobioz, arabinoz ve rafinoz ise S. aureus tarafından parçalanamamaktadırlar. S. aureus nitratları nitritlere indirgeme özelliği taşımaktadır ve oksidaz olumsuz olarak bilinmektedir.^{45, 47}

2.4.2. Metisilin Dirençli Stafilocokus Aureus (MRSA)

Stafilocoklar 100 yıldan uzun bir süredir en önemli enfeksiyon etkenlerinden biri olarak tıp dünyasını meşgul etmektedir. İlk kez 1878 yılında Robert Koch tarafından tanımlanan ve 1881 yılında Alexander Ougston tarafından fare ve kobaylarda hastalık yaptığı gösterilen stafilocoklar; o dönemlerde insanlarda çok ağır seyreden, tedavisi güç, ölümcül enfeksiyonlara neden olmaktadır. Alexander Fleming'in 1928 yılında penisilini bulmasını takiben 1940 yılında bu antibiyotiğin klinik kullanıma girmesi ile birlikte stafilocok enfeksiyonlarının tedavisinde önemli başarılar sağlanmıştır. Bununla birlikte, penisilin çok yaygın kullanılmasının sonucunda, penisilini parçalayan stafilocok türleri ortaya çıkmaya başlamıştır. Stafilocoklarda penisilin direnci 1940' lı yılların ortalarından itibaren gittikçe artmış, 1950' li yıllarda penisilin yanı sıra tetrasiklin, eritromisin ve streptomisin gibi diğer antibiyotiklere de direnç gelişimine tanık olunmuştur. 1960 yılında metisilin, daha sonra da stafilocoklar tarafından üretilen penisilini parçalayan enzimlere (Penisilinaz) dayanıklı penisilin türleri geliştirilmiştir. Bu sayede, stafilocok enfeksiyonlarının tedavisinde ikinci büyük başarı kazanılmıştır. Ancak bu başarının üzerinden henüz bir yıl geçmişken (1961), stafilocoklarda metisilin direnci tanımlanmış ve 1970'li yılların sonu ile 1980'li yılların başlarından itibaren de MRSA türlerinde çoklu antibiyotik direnci ortaya çıkmaya başlamıştır.

48

Günümüzde direnç sorununun giderek yaygınlaşması ile birlikte MRSA tüm dünyada hastane enfeksiyonu salgınlarına yol açan çok ciddi bir sorun haline gelmiştir. Başlangıçta MRSA enfeksiyonlarının yalnızca tedavisine yönelik çalışmalar yapılmış, kısıtlı kontrol

önlemleri dışında, korunma yöntemlerine çok az başvurulmuş, etkenin eradikasyonu (Tamamen ortadan kaldırılması) ise hiç düşünülmemiştir. Bunda biraz da küçük çaplı hastanelerde MRSA enfeksiyonu görülmemesinin rolü olmuştur. Bindokuzyüz doksanlı yılların başlarından itibaren MRSA enfeksiyonlarının hastane ortamında yayılmasının önlenmesindeki zorluklar fark edilmeye başlanmıştır. Bunun üzerine; söz konusu enfeksiyonların kontrol altında tutması ve hastane ortamında yayılmasının en aza indirilmesine yönelik olarak yoğun çalışmalar başlatılmıştır ve halen sürdürülmektedir.⁴⁸

MRSA enfeksiyonlarının, yukarıda da kısaca değinildiği gibi, ölümcül enfeksiyonlara neden olmasının dışında diğer bir ürkütücü yanı da; penisilinaz enzimine dirençli tüm penisilinlere (Metisilin, oksasilin, nafsilin, kloksasilin ve dikoloksasilin), sefalosporinlere, ayrıca klindamisin, eritromisin, tetrasiklin ve aminoglikozidler gibi daha birçok antibiyotiğe dirençli olmasıdır. Başka bir anlatımla; MRSA enfeksiyonlarında tedavi seçeneği olarak çok sınırlı sayıda antibiyotik bulunmaktadır. Günümüzde MRSA ile infekte olguların tedavisi ancak; nadiren etkili olan birkaç antibiyotik dışında, glikopeptid grubu olarak adlandırılan ve sadece damar içi yoldan uygulanabilen vankomisin ve teikoplanin adlı iki antibiyotikle mümkün olabilmektedir. Diğer önemli bir husus ise, uygun dozda kullanılsa bile vankomisin, hastada mevcut MRSA kolonizasyonunu ortadan tamamen kaldıramamasıdır; yani MRSA enfeksiyonu olduğu için etkin olarak tedavi edilen bir hastanın tedavi bitiminden sonra da bu bakteri ile kolonize olma olasılığı bulunmaktadır. Diğer taraftan, kontrol edilemeyen, örneğin açık akıntılı yara gibi, bir MRSA enfeksiyonu olan ya da kötü hijyenik alışkanlıkları nedeniyle bir hastanın izolasyona alınması zorunluluğu; hasta kadar yakınlarını da rahatsız eden ve sıkıntıya sokan önemli bir sosyal problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle de hangi hastaların izole edilmesi gerektiği iyi bilinmeli, daha doğrusu bir protokolle belirlenmelidir.⁴⁸

Metisilin; stafilokoklara etkili, ancak ısı ve benzeri fiziksel etkenlere oldukça duyarlı bir antibiyotiktir. Örneğin antibiyotik duyarlılık testi sırasında test ortamında 2 °C'lik bir ısı değişimi olması, test sonuçlarının yanlış değerlendirilmesine (Duyarlı ↔ dirençli gibi) sebep olabilmektedir. Bu nedenle, mikrobiyoloji laboratuvarlarında metisilin yerine, aynı amacı karşılayan daha stabil bir antibiyotik olan oksasilin kullanılmaktadır. Uygun laboratuvar koşullarında test edildiğinde oksasilin direnci; bir stafilokok aureus türünün metisilin dirençli olduğunu gösterir.⁴⁹

2.5. Osteomyelit Epidemiyolojisi

Osteomyelit bütün yaş gruplarını etkilemekte ancak akut hematojen osteomyelit daha çok çocukluk çağı hastalığı olarak bilinmektedir. Erişkinlerde elli yaşından sonra hafif bir artış görülmektedir. Hematojen osteomyelitteki son yıllardaki azalmaya karşın trafik kazaları ve artan çeşitli ortopedik girişimler nedeniyle direkt osteomyelitlerde bir artış olduğu bilinmektedir. İmmün yetmezliği olan hasta grubundaki artışla birlikte bu grupta görülen osteomyelit oranı ve beklenen etken mikroorganizmaların dışında mikroorganizmaların saptanma olasılığı artmıştır.³⁹

Yapılan bir araştırmada farklı ülkelerde farklı insidansların bulunduğu bildirilirken, aynı çalışmada mevsimsel bir insidans bulunmuştur. Daha çok yaz sonu ve sonbahar başında arttığı tespit edilmiştir.⁵⁰

Yapılan çalışmalarda erkeklerde daha fazla görüldüğü ve etnik gruplar arasında da insidans farkı bulunduğu bildirilmiştir.^{39, 50}

Genel insidans 100.000' de 15 ile 170 arasında değişmektedir.⁴³

2.6. Osteomyelit Patogenezi

Osteomyelit gelişmesi sırasında mikroorganizmalar kemiğe 3 yolla ulaşırlar:

1. Hematojen yol (Sepsis veya bakteriyemi sırasında)
2. Direkt inokülasyon (Açık kırık, penetrasyon, ponksiyon veya cerrahi girişim sonrası)
3. Komşu dokulardan yayılım

Lokal travma, kronik hastalık, malnutrisyon ve immün yetmezlik gibi faktörler de osteomyelit gelişmesinde kolaylaştırıcı rol oynamaktadırlar.⁵¹

2.7. Akut Hematojen Osteomyelit

Kemik enfeksiyonlarının en sık rastlanan tipidir, genellikle çocuklarda görülür. Her yaş grubunda erkeklerde daha sık olduğu bilinmektedir. Akut hematojen osteomyelit,

bakteriyemi sonucunda oluşur. Bakteriyemi çocuklarda daha sık görülmektedir. Bakteriyemi nedenleri çok çeşitlidir. Kemiğe bakterilerin ekilmesinde genellikle lokalize travma, kronik hastalık, malnütrisyon ve immün sistem yetersizliği gibi başka faktörler de etkilidir.⁵²

Çocuklarda osteomyelit genellikle hızlı büyüyen uzun kemiklerin metafizini tutmaktadır.⁵³ Bakterilerin ekilmesi inflamatuvar reaksiyona neden olmakta, bu da kemiğin lokal iskemik nekrozuna yol açmaktadır. Ardından apse formasyonu gelişir. Apsenin büyüdüğü intramedüller basınç artar, kortikal iskemik gelişmekte ve bu durum korteksten subperiostal alana doğru pürülan maddenin kaçışına izin verecek olursa subperiostal apse oluşumu görülmektedir. Bu durum tedavisiz kalırsa, yoğun sekestrum oluşumu ve kronik osteomyelit ile sonuçlanmaktadır.⁵⁴ Çocuklarda akut hematojen osteomyelitinin dağılımı bimodaldir ve genellikle 2 yaşın altındaki çocuklar ile 8-12 yaş grubunu etkilemektedir. Çocuklarda osteomyelitinin etkileri yaşa, o bölgedeki kan dolaşımına ve kemiğin anatomik yapısına göre değişmektedir.⁵⁵

İki yaşından küçük çocuklarda bazı kan damarları fizisi çaprazlamakta ve enfeksiyonun yayılmasına neden olabilmektedirler. Bebeklerde fizis veya epifizin enfeksiyondan hasar görmesi, ekstremitelerde kısalığı veya angular deformite riskini arttırmaktadır. Aslında fizis metafizyel apsenin epifiz içine direkt yayılımını engelleyen fiziksel bir bariyer görevi yapmaktadır. Fizis ve diafiz kıyasla metafizde nispeten daha az fagositik hücre bulunmakta ve bu yüzden bu alanda enfeksiyon çok daha kolay oluşmaktadır. Apsenin oluştuğunda ince metafizyel korteksi kırıp subperiostal abse oluşumuna neden olmaktadır. Diafiz tutulumu ve yoğun sekestrasyon çok ağır olgular dışında oldukça nadir olarak görülmektedir.^{56, 57}

İki yaşından büyük çocuklarda fizis etkin bir bariyer gibi görev yaparak metafizyel absenin yayılmasını önlemektedir. Ancak büyük çocuklarda metafizyel korteks kalın olduğu için diafiz tutulma riskinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Enfeksiyonun diafiz yayılması halinde endosteal kan dolaşımının riske girebileceği ve beraberinde subperiostal abse oluştuğu takdirde periostal kan akımının bozulduğu bilinmektedir. Yeterli tedavinin uygulanmadığı durumlarda yoğun sekestrasyon oluşumu ve kronik osteomyelit görüldüğü bildirilmiştir.⁵⁸

Fizisler kapandıktan sonra akut hematojen osteomyelit daha nadir görülmektedir. Erişkinde kemiğe hematojen yolla enfeksiyonun yayılması ancak düşük hastalarda söz konusudur. Her ne kadar herhangi bir kemiğin herhangi bir parçasını tutabilirse de en sık vertebra korpusları etkilenir. Bu hastalarda abse yavaş yayılmakta ve nadiren büyük sekestralar oluşmaktadır. Eğer kortikal kemikte lokal destrüksiyon olursa patolojik kırık oluşabilmektedir.^{57, 58}

2.8. Subakut Hematojen Osteomyelit

Akut osteomyelite göre sinsi başlangıçlı olan subakut hematojen osteomyelitin semptomlarının daha hafif seyretmesi nedeniyle tanısı daha zor konmaktadır. Subakut osteomyelit nispeten daha sık görülmektedir.⁵⁹ Jones ve arkadaşları primer kemik enfeksiyonlu hastaların %35'inin subakut osteomyelit olduğunu bildirmiştir.⁶⁰ Subakut osteomyelitin sinsi seyri nedeniyle tanı 2 haftadan daha uzun sürede konabilmektedir. Sistemik semptom ve bulguların çok az olduğu subakut hematojen osteomyelitte, genellikle ateş yoktur, olursa hafif yükselmiştir. Tanıyı destekleyen tek sabit belirti, hafif orta şiddette ağrı olarak bildirilmektedir. Lökosit sayısı genellikle normaldir. Eritrosit sedimentasyon oranı olguların sadece %50'sinde yükselmiştir ve kan kültürü genellikle negatiftir. Uygun kemik aspiratı veya biopsisi yapılsa bile olguların sadece %60'ında patojen tanımlanabilmektedir. Düz röntgenogramlar ve kemik sintigrafisinin genellikle pozitif sonuç verdiği bildirilmektedir.⁶¹

Subakut osteomyelitin sinsi seyrinin kemiğin direncinin artmış olması, bakterinin virulansının düşük olması veya semptomlar başlamadan önce antibiyotik kullanılmış olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.⁶² Düşük virulanslı organizma ve güçlü konak cevabı kombinasyonunun klinik belirti ve bulguya yol açmadan kemikte inflamasyonun devam etmesine izin verebileceği ileri sürülmektedir. Doğru tanı klinik şüphe ve röntgenografik bulgulara dayanmaktadır.⁶³

2.9. Kronik Osteomyelit⁶⁴

Kronik osteomyelit akut enfeksiyonun sekeli olarak ortaya çıkmaktadır. Enfeksiyonun devam etmesine bağlı olarak, kronik iltihap hücrelerinin osteomyelit odağına gelmesi, osteoklastik aktivasyon, fibroblastik proliferasyon ve yeni kemik oluşumunu içeren onarım reaksiyonunun başladığı bilinmektedir. Geniş periost parçalarının kemikten ayrılması sonucunda sekestrum olarak bilinen irili ufaklı nekrotik kemik fragmanları oluşabilmektedir. Sekestrum yani nekrotik kemik kalıntıları osteoklastlar tarafından rezorbe edilebilmektedirler. Bu koşullar altında reaktif osteblastik aktivite yeni kemik üreterek enflamasyon alanını örten

involutrum oluşturur. Etken mikroorganizmalar orijinal enfeksiyondan sonra yıllarca sekestrum içerisinde canlılıklarını sürdürebilirler.

Kronik osteomyelitte bazen enfeksiyon kendini sınırlayarak daha sonradan spontan sterilizasyona giden ya da kronik enfeksiyon nidusu haline gelebilen lokalize bir apse oluşturur ki bu da Brodi apsesi olarak adlandırılır.

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

2.9.1 Kronik Osteomyelitin Sınıflaması

Kronik osteomyelit anatomik ve fizyolojik olmak üzere 2 ana grup altında sınıflandırılmaktadır. Fizyolojik kriterleri konağa göre üç sınıfa ayırmak mümkün olmaktadır. Konağın enfeksiyon ve cerrahiye cevabı normal olduğu durumlar sınıf A konak olarak tanımlanmaktadır. Sınıf B konakta ise konak cevaplarının bozulduğu ve yara iyileşmesi cevaplarının defektli olduğu durumlar yer almaktadır. Tedavi sonuçlarının mevcut durumdan potansiyel olarak daha fazla zarar verici olduğu hallerde ise sınıf C konaktan bahsedilmektedir.

Anatomik kriterler 4 tipten oluşmaktadır. Tip 1, bir medüller lezyon, endosteal hastalıkla karakterizedir. Tip 2' de kemik yüzeyi ile sınırlı yüzeysel osteomyelit vardır ve enfeksiyon üst örtü defektine sekonder olarak gelişmektedir. Tip 3'de ise tam kat kortikal sekestrasyon ve kavitasyon ile, sınırları belirli stabil lezyon içeren lokalize bir enfeksiyon bulunmaktadır. Tip 4' de hastanın başvurusunda veya tedaviden sonra mekanik instabilite oluşturacak diffüz osteomyelitik lezyon bulunmaktadır. Anatomik ve fizyolojik sınıflar 1-12 arası değişen kronik osteomyelitin klinik evrelerini tanımlamak üzere kombine edilmektedirler. Örneğin sınıf A konakta tip 2 lezyon olduğunda evre 2A osteomyelit olarak ifade edilmektedir. Bu sınıflama tedavinin, basit veya kompleks, küratif veya palyatif, ekstremitte koruyucu veya ablatif olacağına belirlenmesinde yardımcı olmaktadır. Tablo-6'da Cierny ve Mader'in enfeksiyon evresini belirlemek için fizyolojik ve anatomik kriterlere dayanan kronik osteomyelit sınıflaması görülmektedir.⁴⁰

Tablo-6 Kronik osteomyelitte Cierny ve Mader evreleme sistemi ⁴⁰

Anatomik Tip

1	Medüller	Endosteal hastalık
2	Süperfisyal	Örtü defekti nedeniyle kortikal yüzey enfektedir
3	Lokalize	Stabilite yaratmadan çıkarılabilecek kortikal sekestrum
4	Diffüz	1, 2 ve 3' e ek olarak debridman öncesi ve sonrası mekanik instabilite

Fizyolojik Sınıf

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

2.9.2 Kronik Osteomyelitte Tanı

Kronik osteomyelitin tanısı klinik, laboratuvar ve görüntüleme çalışmalarına dayanır. Altın standart infekte kemikten histolojik ve mikrobiyolojik değerlendirme için bir biopsi elde etmektir. ⁶⁵

Fizik muayenede deri ve yumuşak doku bütünlüğüne odaklanılmalı, hassasiyet bölgeleri belirlenmeli, kemik stabilitesi ölçülmeli ve ekstremitenin nörovasküler durumu değerlendirilmelidir. Laboratuvar incelemeleri genellikle nonspesifiktir, enfeksiyonun şiddetini belirtmez. Eritrosit sedimentasyon oranı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) hastaların çoğunda yükselmekte ve lökosit sayısı hastaların sadece %35'inde artmaktadır. ⁶⁵

Kronik osteomyelitin değerlendirilmesinde çok sayıda görüntüleme çalışması kullanılabilir. Bununla birlikte hiçbir teknik osteomyelitin varlığını tam olarak

ispatlayamamakta ya da dışlayamamaktadır. Görüntüleme çalışmaları tanıyı doğrulamak için ya da cerrahi tedaviye hazırlık amacıyla yapılmaktadır.⁶⁶

Düz röntgenogramlar, kronik osteomyelit tanısında oldukça değerli bilgiler verebilmeleri nedeniyle yapılacak ilk işlem olarak seçilmelidirler. Osteomyelit tanısını kuvvetle destekleyen bulgular arasında kortikal destrüksiyon ve periost reaksiyonuna ait bulgular yer almaktadır. Bilgisayarlı tomografinin sekestrumların belirlenmesinde çok faydalı olduğu bilinmektedir. Eğer bir sinüs yolu varsa sinografi yapılabileceği, bunun da cerrahi planlamasında çok değerli olabileceği bildirilmektedir.^{65, 67}

Akut osteomyelitte düz grafilerin negatif olması nedeniyle izotop kemik sintigrafisinin kronik osteomyelite kıyasla akut formda daha faydalı olduğu bilinmektedir. Osteoblastik aktivite artışı veya kan akımı artışı olan bölgelerde uptake artışını gösteren teknesyum 99m kemik sintigrafisi spesifik değildir. Galyum sintigrafisinin normal olması hemen daima osteomyelit olmadığını gösterir ve cerrahiden sonra takipte faydalı olabilmektedir. Özellikle kronik osteomyeliti diabetik ayağın nöropatik artropatisinden ayırmada faydalı olan indium 111 işaretli lökosit sintigrafisi, teknesyum ve galyum sintigrafisinden daha duyarlı olarak bilinmektedir. Bilgisayarlı tomografi, kortikal kemiği mükemmel bir şekilde göstermesi, etrafındaki yumuşak dokuları orta derecede tanımlaması ve özellikle sekestrumun gösterilmesinde faydalı olması nedeniyle önemli bir tetkik yöntemi olarak bildirilmektedir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), özellikle yumuşak dokuların değerlendirilmesinde daha faydalı olması nedeniyle bilgisayarlı tomografiye göre üstünlük sağlamaktadır.

MRG ile kemikteki ödem alanları da izlenmektedir. Kronik osteomyelitte MRG'de aktif hastalık odağının çevresinde yüksek sinyal yoğunluğu ile çevrili belirgin bir halka görülmektedir (Kenar işareti). T2 ağırlıklı görüntülemelerde sinüs yolları ve selülit alanlarında sinyal artışı izlenmektedir. Bu tekniğin dezavantajları maliyet, metal implant etrafındaki dokuları göstermede zorluk ve kortikal kemiğin iyi tanımlanamamasıdır. Daha önce belirtildiği gibi, osteomyelitte altın standart tanı yöntemleri biyopsi, kültür ve antibiyogramdır. Biopsinin sadece tanının konması için değil, aynı zamanda uygun antibiyotik tedavinin uygulanması için de yardımcı olduğu bildirilmektedir.^{65, 66, 67}

2.9.3 Kronik Osteomyelitte Tedavi

Osteomyelitin tedavisi tipine ve klinik tablonun özelliklerine göre değişik şekillerde yapılmaktadır.

A) Tedavi İlkeleri ve Planlama: Uygun ve yeterli drenaj ile debridman, ölü boşluğun doldurulması, yara bakımı ve uygun antibiyotik kullanımı kronik osteomyelit tedavisinin temel bileşenleridir. ^{68, 69} Eğer hasta yetmezlikli bir hasta ise öncelikle bu yetmezlikler düzeltilmeye çalışılmalıdır. Özellikle iyi beslenme, sigarayı bırakma ve diabet gibi hastalıklarda hastalığın kontrol altına alınmasına dikkat edilmelidir. Böylece hastanın beslenmesinin, medikal durumunun ve vasküler durumunun düzeltilmesiyle, optimal tedavi sağlanabilir. Osteomyelit tedavisi, ortopedistler, enfeksiyon hastalıkları uzmanları, plastik cerrahlar ve uygun diğer uzman hekimleri içeren bir takım çalışması ile yapılmalıdır. ^{70, 71} Geniş rekonstrüksiyon veya amputasyonla karşı karşıya kalan ve klasik cerrahi tedavi seçenekleri artık yetersiz kalan hafif nökslü hastalarda tedavi gerekemeyebilir. Bunlarda absenin insizyonu ve kısa süreli antibiyotik baskısı, enfeksiyonun lokal ve sistemik yayılmasını engelleyebilir. ⁷²

Kronik osteomyelitın iyileşmesi için agresif cerrahi ile antibiyoterapi kombinasyonu gerekir. Fistülün geçici olarak kapandığı ve enfeksiyonun halen aktif olduğu hastalarda tedavi devam etmelidir. Bu hastalarda yüksek ateş, sekresyonlarda birikim ve basınç artışı olur. Enfeksiyonun değişik yerlere yayılma riski vardır. ⁷² İlerleyici kemik ve yumuşak doku kaybı olan aktif kronik enfeksiyonlarda tedavi zorunludur. Aktif kronik osteomyelit yoksa cerrahi için relatif endikasyon söz konusudur. ⁷² Cerrahi tedavi için diğer endikasyonlar, akıntıda artma, kötü koku veya nöks sıklığında artma olmasıdır. ⁷³

Ameliyat öncesi dönemde hastanın genel durumu ayrıntılı olarak değerlendirilerek, antibiyotik alerjisi araştırılmalıdır. CRP, ESR, ve beyaz küre değerleri çalışılmalı, maksimal antibiyotik dozunu verebilmek açısından hastanın boyu, kilosu, karaciğer ve böbrek fonksiyonları araştırılmalıdır. ^{70, 71} Ameliyattan bir gün önce, yüksek basınçla verilen metilen mavisıyla yapılan bir fistülografi, daha önce bahsedilen görüntüleme yöntemlerine ek bilgiler verebileceğinden, ameliyat öncesi planlamada oldukça geniş yeri vardır. ⁷²

B) Klasik Tedavi Yöntemleri: 1- Sistemik antibiyotik tedavisi: Kronik osteomyelitın tedavisinde oral ve parenteral antibiyotik tedavisi kullanılmaktadır. Oral yoldan kullanım da parenteral yol kadar etkili olabilmektedir. ^{74, 75} Sefalosporinler, hem gram (+), hem de gram (-) bakterilerin çoğunda etkilidir. S. aureus'a karşı penisilinlerin etkinliği vardır. Fakat penisiline karşı direnç söz konusuysa, oksasilin ve sodyum metisilin gibi sentetik penisilinler kullanılabilir. ^{74, 75} İn vitro olarak etkili olmasa bile, üçüncü kuşak sefalosporinler S. aureus'a karşı klinik olarak etkili bulunmuşlardır. İmipenem, tikarsillin-klavulonik asit ve diğer geniş spektrumlu antibiyotiklerin de S. aureus'a karşı etkili olduğu bildirilmiştir. ⁷⁴ Metisilin direnci kromozomal mekanizma ile oluşur ve metisilin dirençli S. aureus türlerinde vankomisin ve

teikoplanin tercih edilmelidir. ⁷⁴ Koagülaz negatif stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde de benzer ilkeler geçerlidir. ⁷⁴ Pseudomonas'a karşı aminoglikozidler etkilidir, ancak potansiyel nefrotoksik ve ototoksik etkilerinden dolayı dikkatli kullanılmalıdırlar. ^{69,74}

Klindamisin, rifampin, kotrimoksazol ve fluorokinolonlar da osteomyelitin oral tedavisindeki etkinlikleri kanıtlanmış antibiyotiklerdir. Klindamisin en çok gram (+) etkinlik gösteren, mükemmel bir biyoyararlanırlığı olan bir linkozamid grubu antibiyotiktir. Güncel tedavide, 1-2 haftalık parenteral başlangıç tedavisi sonrası oral olarak kullanılır. Linezolid metisilin rezistan S. aureus türlerine etkili yeni bir antibiyotiktir ve osteomyeliti de içeren ciddi enfeksiyonların tedavisinde etkili bulunmuştur. Osteomyelitli erişkin hastalarda, gram (-) mikroorganizmalara karşı kinolonlarla oral tedavi güncel olarak kullanılmaktadır. Üçüncü ve dördüncü jenerasyon kinolonlar, stafilokok türleri ve anaerobik bakterilere karşı etkili bulunmuşlardır. Dördüncü jenerasyon kinolon olan trovafloksasin, sadece yatan hastaların tedavisinde uygundur ve az sayıda hastada ciddi karaciğer yetmezliğine yol açtığı gösterildiği için dikkatli kullanılmalıdır. Kinolon grubu antibiyotikler artiküler kıkırdak hasarı yaptıkları için pediatrik hastalarda kullanılmamalıdırlar. ^{68,69} Uzun süreli parenteral antibiyotik tedavisinin, implante edilen kataterler (Hickman, Groshong) aracılığıyla yapılabilmesi mümkündür. ^{72,76} Hastanın sosyal ve fiziksel şartları müsaitse, osteomyelit hastaları ayaktan parenteral antibiyotik tedavisi için çok uygundurlar. ⁷⁷ Bu tedavi ile tedavi maliyetleri azaltılabilir ve hastanın yaşam kalitesi artırılır. ^{68,69} Parenteral veya oral antibiyotik tedavisi kararı, mikroorganizmanın duyarlılığına, hasta uyumuna, enfeksiyon hastalıkları konsültasyonuna ve cerrahın deneyimine dayanır. Bazı durumlarda bir oral ve parenteral antibiyotik kombinasyonu kullanılabilir. Oral rifampin, S. aureus enfeksiyonları için hem oral hem de parenteral rejim kombinasyonunda güncel olarak kullanılan bir ilaçtır. Bu amaçla, siprofloksasin veya fusidik asitle kombinasyonları kullanılabilir. Ancak hızlı direnç gelişimi görüldüğünden tek başına kullanılmamalıdır. ^{68,69} Genelde hematogen osteomyelitin tedavisinde serum bakterisidal aktivite iyi sonuçlarla ilişkili görülse de, serum bakterisidal seviyelerinin takibi gerekli değildir. Çünkü çoğu tedavi yetmezliği muhtemelen, yetersiz antibiyotik etkinliğinden çok yetersiz cerrahi debridmana bağlıdır. Serum seviyelerinin takibi belki relatif olarak dirençli türlere enfekte olan hastalarda veya oral antibiyotik tedavisinin etkinliğini ölçmek için gerekebilir. ⁶⁸ Kemik biyopsisi ile veya debridman sırasında kültür örneği elde edildikten sonra, klinik olarak şüphelenilen patojenleri içeren bir parenteral antibiyotik rejimine başlanır. Mikroorganizmalar saptandığı zaman, bu mikroorganizmaların duyarlılığına uygun olarak mevcut antibiyotik rejimi modifiye edilir. Bununla beraber akut

şiddetli hastalığı olanlarda, antibiyotik tedavisi kemik biyopsisini beklemek için geciktirilmemelidir. ^{68, 69}

İzole edilen mikroorganizmada seçilecek tedavi alternatifleri şunlardır: Penisilin duyarlı *S. aureus* için benzilpenisilin, sefazolin, klindamisin, vankomisin kullanılabilirken penisilin dirençli *S. aureus* için nafsilin veya sefazolin, ikinci kuşak sefalosporin, klindamisin, vankomisin, rifampisinle siprofloksasin veya levofloksasin kombinasyonu, MRSA için vankomisin ve teikoplanin tercih edilebilir. Çeşitli streptokoklar için benzilpenisilin, klindamisin, eritromisin, vankomisin etkilidir. Enterik gram (-) basiller için kinolonlar, üçüncü kuşak sefalosporin *Serratia spp*; *Pseudomonas aeruginosa* için piperasilin ve aminoglikozidler, sefepim veya kinolon ve aminoglikozidler, anaeroblar için klindamisin, ampisilin-sulbaktam gram (-) anaeroblar için metronidazol kullanılır. Karışık enfeksiyonlar (Aerobik ve anaerobik) için ampisilin-sulbaktam, imipenem tercih edilir. Kronik osteomyelitte antibiyotik tedavisinin süresi açısından oluşmuş ortak kanaat 4-6 haftalık tedavinin yeterli olacağı yönündedir. Bunun mantığı, hayvan çalışmalarının sonuçlarına ve kemik debridmanı sonrası dört haftada revaskülarizasyonun gözlemlenmesine dayanır. ^{78, 79} Daha uzun parenteral veya oral antibiyotik tedavisinin altı haftalık uygulamaya bir üstünlüğü gösterilememiştir. Klinik çalışmalarda gösterilen yetmezlikler, genellikle ya yetersiz debridmanın ya da dirençli türün varlığının sonucudur. ⁶⁸

2- Cerrahi Tedavi: Osteomyelitin cerrahi tedavisi çok zorlu olabilir. Herhangi bir enfeksiyonun tedavi prensipleri, kemik enfeksiyonunun tedavisine aynı şekilde uygulanabilir. Bu prensipler, yeterli drenaj, tüm nekrotik dokuların geniş debridmanı, ölü boşluğun doldurulması, yeterli yumuşak doku örtüsü ve etkili kan dolaşımının restorasyonunu içerir. Cerrahi tedavi, yetmezlikli hastalarda daha da zorlu olabilir. Bu nedenle tüm hastalarda osteomyelitin standart cerrahi tedavisi uygun olmayabilir. Bazı hastalar, özellikle şiddetli yetmezlikli hastalar daha radikal tedavilere (Örnek: Amputasyon), veya cerrahi dışı tedavilere (Örnek: Antibiyotik baskısı) aday olabilirler. ^{80, 81}

Kemik Debridmanı: Debridmanın amacı geride canlı ve sağlıklı doku kalana kadar tüm enfekte ve nekrotik dokuların ortamdaki uzaklaştırılmasıdır. Tüm implantlar, tüm eski suture materyalleri ve tüm sinüs traktları çıkarılmalıdır. Kemik debridmanı noktasal kanama görülünceye kadar (Paprika işareti) yapılır. Diafiz intramedüller olarak oyulur, metafiz için yüksek hızlı burr kullanılabilir. Bununla beraber, tüm nekrotik dokular yeteri kadar debride edildiği zaman bile, geride kalan doku yatağı hala kontamine olarak değerlendirilmelidir. ^{79, 82}

Kemik Defektlerinin Rekonstrüksiyonu ve Ölü Boşluk Tedavisi: Yeterli debridman geride “ölü boşluk” olarak adlandırılan geniş bir kemik defekti bırakabilir. Bu boşluk kötü

kanlandığı için, potansiyel bir problemdir. Enfeksiyonun ısrarı için yatkınlık yaratan bir durumdur. Debridman sonrası oluşan bir ölü boşluğun uygun tedavisi, kemiğin bütünlüğünün sürdürülmesi ve hastalığın sona erdirilmesi için zorunludur. Ölü boşluk tedavisinin amacı, ölü kemik ve skar dokusunu yerine sağlam, kanlanan dokuların konmasıdır. Bir serbest vaskülarize kemik grefti, ölü boşluk doldurulması için başarıyla kullanılabilir. Bu greftler genellikle ilium veya fibuladan elde edilirler. Lokal doku flepleri veya serbest flepler de ölü boşluk doldurulması için kullanılabilirler. Bir alternatif teknikte, yapısal augmentasyon gerektiğinde, lokal veya transfer edilmiş dokuların altına kansellöz kemik greftlerinin yerleştirilmesidir. Serbest doku transferi bir seçenek olmadığı ve lokal doku flepleri yetersiz olduğu zaman, yumuşak doku örtüsü olmadan açık kansellöz greftler yararlıdır.^{80, 82}

Antibiyotik emdirilmiş akrilik boncuklar ölü boşluğun sterilizasyonu ve geçici olarak doldurulması için kullanılabilirler. Bu boncuklar genellikle 2-4 hafta içerisinde çıkarılıp, yerlerine kansellöz kemik greftleri konur. Bu boncuklarda en çok kullanılan antibiyotikler sefazolin, moksalaktam, sefotaksim, tobramisin, gentamisin, vankomisin ve tikarsilindir.^{80, 83} Antibiyotik emdirilmiş kansellöz kemik greftleri üzerine de başarılı çalışmalar mevcuttur. Antibiyotikler (Klindamisin ve amikasin) ayrıca, implante edilebilen bir pompa aracılığıyla direkt olarak ölü boşluğun içine verilebilir. Bu yolla çok yüksek lokal ve düşük sistemik antibiyotik seviyeleri elde edilebilir. Ayrıca kemik enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilen birçok antibiyotik taşıyıcı sistem de vardır.⁸⁴⁻⁸⁷

Yumuşak doku yaralarının iyileşmesine yardım edebilecek bir diğer seçenek, vakum destekli kapatma sistemleridir. Bu sistemde, cihaz yara yüzeyi üzerine lokalize negatif basınç uygular ve sıvının dışarı çıkmasına yardımcı olur. Granülasyon dokusu oluşma hızını artırır ve yaranın iyileşmesini hızlandırır. Daha sonra yara primer olarak veya cilt grefti ile kapatılabilir. Bu sistemin ümit verici sonuçları vardır. Bununla beraber osteomyelitli hastalarda bu tedavinin yararları ve riskleri üzerine geniş ve kontrollü çalışmalar yoktur.⁶⁸

Kemik Stabilizasyonu: Enfeksiyon bölgesinde bir iskelet instabilitesi mevcutsa, ya da yapılacak debridman instabilite oluşturacaksa stabilite plaklar, vidalar, rodlar ve/veya eksternal fiksatorlerle sağlanabilir. Ancak sağlam korteks %70'den fazla ise profilaktik stabilizasyona gerek yoktur. Eksternal fiksasyon, internal fiksasyondan daha çok tercih edilir çünkü intramedüller rodların olduğu bölgeler sekonder enfeksiyon gelişmesine ve mevcut enfeksiyonun yayılmasına eğilimlidirler. Eksternal fiksasyon monolateral veya sirküler fiksatorlerle yapılabilir. İlizarov eksternal fiksatorler zor enfekte psödoartritlerin ve segmental defektlerin rekonstrüksiyona izin verir. Bu metod distraksiyon osteogenezi tekniğine dayanır. Kemiğin metafizyal bölgesinde bir osteotomi yapılır ve defektin doldurmak için yavaş yavaş

distrakte edilir. İlizarov tekniği zorlu osteomyelit vakalarında, stabilizasyon ve kemik uzatılması gerektiğinde, kullanılır. Ayrıca nonunionlarda kompresyon ve malunionlarda iyi bir uyum kurmayı ve uzun bir tedavi periyodu gerektirir (Ortalama 8,5 ay). İlave olarak, pin dibi enfeksiyonu görülebilir ve cihazı taşımak ağrılı olabilir.⁸⁸

Yumuşak Doku Kapatılması: Osteomyelitin sona erdirilmesi için kemiğin yeterli yumuşak doku ile örtülmesi gereklidir. Küçük yumuşak doku defektleri split-thickness cilt greftleri ile kapatılabilir. Geniş yumuşak doku defekti veya yetersiz yumuşak doku kaplaması mevcudiyetinde, lokal kas flepleri veya, serbest vaskülarize kas flepleri bir veya iki basamakta yerleştirilebilirler. Lokal kas flepleri ve serbest vaskülarize kas transferleri, hasta defans mekanizmaları, antibiyotik taşınması ve kemik ve yumuşak doku iyileşmesi için önemli olan vasküler beslenmeyi sağlayarak, lokal biyolojik çevreyi düzeltirler.^{68,69}

Amputasyon: Osteomyelit tedavisine cevapsız kalan enfeksiyonun veya gelişen bir sistemik komplikasyonun (Örnek: Amiloidoz) hayatı tehdit ettiği, genel durum bozukluğu olan hastalar veya aşırı yumuşak doku yada kemik stoğu kaybı olan hastalarda amputasyon uygulanabilir.^{78, 86} Gustilo'ya göre; 1. Tibiada aktif akıntılı kronik osteomyelitle beraber, duyusu olmayan bir ayağın bulunduğu, 2. Geniş bir alanda kemiğin açıkta olduğu, akıntılı kronik osteomyelitle beraber ayakta sertlik bulunan, arteriyel dolaşım yetersizliğinden dolayı lokal veya serbest flep uygulamasının yapılamayacağı bir ekstremitenin olduğu, 3. Çok sayıda başarısız cerrahi girişimin denendiği ve hastanın da amputasyon istediği durumlarda, erken amputasyon endikasyonu vardır.⁸⁹ Bazen osteomyelit malign bir olayla beraber görülmekte veya fistüldeki epitelden malign dejenerasyon gelişebilmektedir. Bu tür olgularda tercih genellikle amputasyon olmaktadır. Osteomyelite en sık eşlik eden malign tümör yassı epitel hücreli karsinomdur.⁹⁰ Retikulum hücreli sarkom ve fibrosarkom diğer sık rastlanan malign tümörlerdir. Arteriyel yetmezlik, major sinir paralizileri, eklem kontraktürleri ve eklem sertliği gibi ekstremitenin fonksiyonel kullanım kapasitesinin çok azaldığı olgularda da amputasyon endikasyonu vardır.⁹¹

2.10. Teikoplanin

Bir glikopeptid antibiyotik olan teikoplanin, 1970'li yılların sonlarında aktinoplanes teikomisetikus'un fermantasyon ürünlerinden elde edilmiştir. 1984 yılında Avrupa'da klinik kullanıma girmiştir. ⁹²

2.10.1. Kimyasal Özellikleri

Yaklaşık 2000 dalton molekül ağırlığındaki teikoplanin kompleks bir yapıdan oluşmaktadır. Kimyasal yapısı genel olarak vankomisine benzemekle birlikte, bazı önemli farkların ilacın farmakokinetik özelliklerini belirlediği bilinmektedir. Teikoplanini diğer glikopeptidlerden ayıran en önemli özelliği, yapısındaki yağ asidi nedeni ile vankomisinden daha lipofilik olması olarak bildirilmektedir. ⁹³ Ayrıca fenolik gruplar ile karboksil ve amino uçlarının oluşturduğu asid yükü ise fizyolojik pH'da çözünmesini sağlamaktadır.

2.10.2 Antibakteriyel Etki

Teikoplanin antibakteriyel etkisini vankomisin ile benzer şekilde peptidoglikan polimerizasyonunu ve dolayısı ile hücre duvar sentezini engelleyerek göstermektedir. ^{65,66} Antibakteriyel spektrumuda vankomisine benzerlik gösteren bu antibiyotiğin gram pozitif bakterilere oldukça etkili olduğu bilinmektedir. Pnömonokok, enterokok dışı streptokoklar, metisilin dirençli türler de dahil stafilokok türleri, klostridium türleri, korinebakterium jeikeium, propionibakterium aknes türlerine bakterisidal etkili olduğu bildirilmektedir. Bu türler sıklıkla 0.025 ile 3,1 mg/L teikoplanin konsantrasyonlarında inhibe olmaktadır. ⁹² Genellikle stafilokoklara vankomisin kadar, streptokok ve klostridiuma ise en az 4-8 katı daha etkilidir. Ancak bazı teikoplanine dirençli S. epidermidis ve S. hemolitikus suşları vankomisine duyarlı olabilmektedirler. ⁹⁵ Enterokok türleri için vankomisinden daha aktif olmakla birlikte bu türlere teikoplanin de bakteriyostatik etki göstermektedir. Aminoglikozid ve rifampisin ile sinerjistik etkili olabilmektedir. ^{94, 96} Hastane enfeksiyonu etkeni türler

arasında vankomisin ve teikoplanine dirençli enterokok türleri saptanmıştır. Laboratuvarında dirençli geliştirilen *S. aureus* türlerinin yeni bir protein sentezlediği ve hücre yüzeyinin yeniden düzenlediği saptanmıştır. Ancak direnç mekanizması ve burada sentezlenen yeni proteinin rolü bilinmemektedir.⁹⁴

2.10.3. Farmokokinetik Özellikleri

Teikoplanin, oral yolla verildiğinde absorbe olmayan, fizyolojik pH' da çözünebilirliği nedeni ile kas içine uygulanabilen bir antibiyotiktir. Bu uygulama ile injeksiyon yerinde hafif bir ağrı olduğu ve çok iyi absorbe olarak damar içine uygulama ile sağlanana yakın kan düzeyleri sağlandığı bilinmektedir.⁹⁴ Damar içine uygulamada 3 mg/kg'lık dozları 5 dakikada infüze edildiği durumda sırası ile 53 ve 112 miligram/Litre (mg/L)'lik kan maksimum düzeyi ve 24 saat sonra 2,1 ve 4,2 mg/L teikoplanin düzeyi sağlanmaktadır. Kanda %90 proteine bağlandığı ve lipofilik yapısı nedeniyle hücre ve dokulara penetrasyonunun çok iyi olduğu bilinmektedir. Ancak kemik dokusu, periton sıvısı ve beyin omurilik sıvısında ulaştığı düzey ile ilgili henüz çok fazla bilgi bulunmamaktadır. Muhtemelen yüksek proteine bağlanma oranı ve doku penetrasyonu özellikleri, eliminasyon yarı ömrünün çok uzun olmasına yol açmaktadır (33-48 saat). Bu yüzden 24 saat gibi çok uzun aralıklarla uygulanabilmektedir. Vankomisine göre çok daha düzgün, sabit kan düzeyi sağlanmaktadır. Ancak sabit kan düzeyi sağlayabilmek için 5 tedavi gününün geçmesi gerekmektedir. Teikoplaninin %80'i idrar ile aktif formda atılmaktadır. Periton zarından 2 yönlü geçiş söz konusudur, ancak hemodializ ile atılamamaktadır.

2.11. Tigesiklin

Tigesiklin, minosiklinin 9-t-butilglisilamido sentetik türevi olup yeni jenerasyon antibiyotik olan glisilsiklin grubunda yer almaktadır. Tigesiklinin kenar zincirinde yapılan modifikasyonla 30S ribozomal subüniteye bağlanması artırılarak, protein sentezini ve MRSA'yı da içeren geniş spektrumdaki patojenlerin bakteriyel gelişimini inhibe etme özelliği geliştirilmiştir.⁹⁷ Ayrıca bu yapısal modifikasyon tetrasiklin ve diğer antibiyotiklerde de görülebilen direnç mekanizmasının gelişmesini de engellemektedir. Tigesiklin Amerika

Birleşik Devletleri'nde MRSA'ya bağlı komplike cilt ve cilt altı enfeksiyonlarının tedavisi için 15.06.2005 tarihinde The Food and Drug Association (FDA) onayı almıştır. İlacın aynı zamanda sadece MRSA etkenli olan komplike intraabdominal enfeksiyonların tedavisi için de onay aldığı bilinmektedir. Henüz MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde tigesiklin kullanımına ait yayınlanmış sınırlı sayıda deneyim bulunmaktadır.^{98,99}

2.11.1 Absorbsiyonu

Oral biyoyararlanımı düşük olduğundan intravenöz formu mevcuttur. 12,5-300 mgr'lık tekli dozlarda 1 saatlik intravenöz infüzyon sonrası, ortalama maksimum tigesiklin serum konsantrasyon (Cmax) değerleri 0,11-2,82 µg/mL sınırlarında bulunmuştur.¹⁰⁰ Her ne kadar besinler ilacın tolerabilitesini artırsa da tigesiklinin farmakokinetiğini belirgin olarak etkilemezler.

2.11.2 Dağılımı

Tigesiklin vücudun dokularına çok hızlı ve geniş yayılım gösterir. Yaygın doku penetrasyonunu gösteren, dağılımın kararlı düzey volümü (Vss) yaklaşık olarak 7-10 L/kg'dır.¹⁰⁰ İnsan plazmasında ultrafiltrasyon ve ultrasentrifigasyon teknikleri kullanılarak Tigesiklin'nin in-vitro proteinlere bağlanması değerlendirilmiştir ve artan konsantrasyonlarda yüksek bağlanma izlenmiştir. Bu olayın mekanizması halen net olarak ortaya konulmasa da Tetrasiklin'de ortaya konulan metal- iyon kompleksi formasyonu ile açıklanabilir.¹⁰⁰ İnsan plazmasında 0.1 ve 1.0 mikrogram/mililitre (µg/mL) ilaç konsantrasyonlarında yapılan ultrafiltrasyon tekniği ile proteinlere bağlanma oranı %71 ve %87 ultrasentrifigasyon ile %73 ile %79 arasında değiştiği izlenmiştir.¹⁰⁰ İnsan dokularına dağılımı hakkındaki bilgiler sınırlıdır fakat yapılan bir fare deneyinde ilacın çeşitli dokulara yüksek oranda geçtiği gösterilmiştir.¹⁰¹ Bu çalışmada ilacın kemik, karaciğer, dalak ve böbrek dokularında plazma konsantrasyonundan 8 kat daha fazla bulunduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla ilacın serum konsantrasyonu total ilaç dağılımı hakkında fikir vermez.

2.11.3. Metabolizması

Tigesiklin'in farmakolojik olarak aktif metaboliti henüz tanımlanmadığından dolaşımında ana ilaç olarak bulunur. 2004 yılında Hoffman ve ark. tarafından yapılan çalışmada tigesiklinin metabolitleri ortaya konulmuştur. Tigesiklin'nin farmokolojik inaktif epimeri, nonenzimatik yolla oluşur. Tigesiklin için 2 major metabolik yol tanımlanmıştır. Major meabolitler ana molekülün glukronidasyonu ile oluşur. Sekonder metabolik yolun ürünü olarak ise N-asetil-9-aminominosiklin molekülü oluşur.

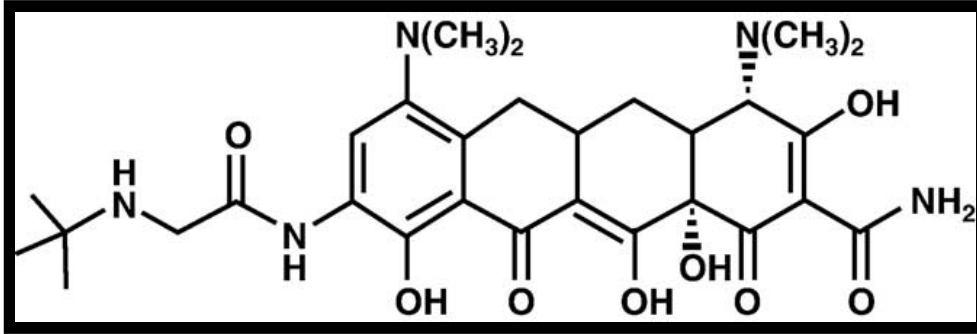
2.11.4. Atılımı

Sağlıklı bireylerde ilacın total sistemik klirensi (CLt) ve yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) belirlenmiştir. Yaklaşık olarak 40 saati bulan yarılanma ömrü vardır.¹⁰⁰ Tek çoklu intravenöz uygulamanı sonrası CLt değeri ise 0.2 ile 0.3 L/h/kg arası değişir.¹⁰⁰ Yine 2004 de Hoffman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tigesiklinin primer atılım yolunun safra atılımı dolayısıyla feçes ile olduğu sekonder atılımın ise üriner yolla olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda ilacın farmakokinetiğinin yaş ve cinsiyete göre değişmediği de ortaya konmuştur.¹⁰⁰

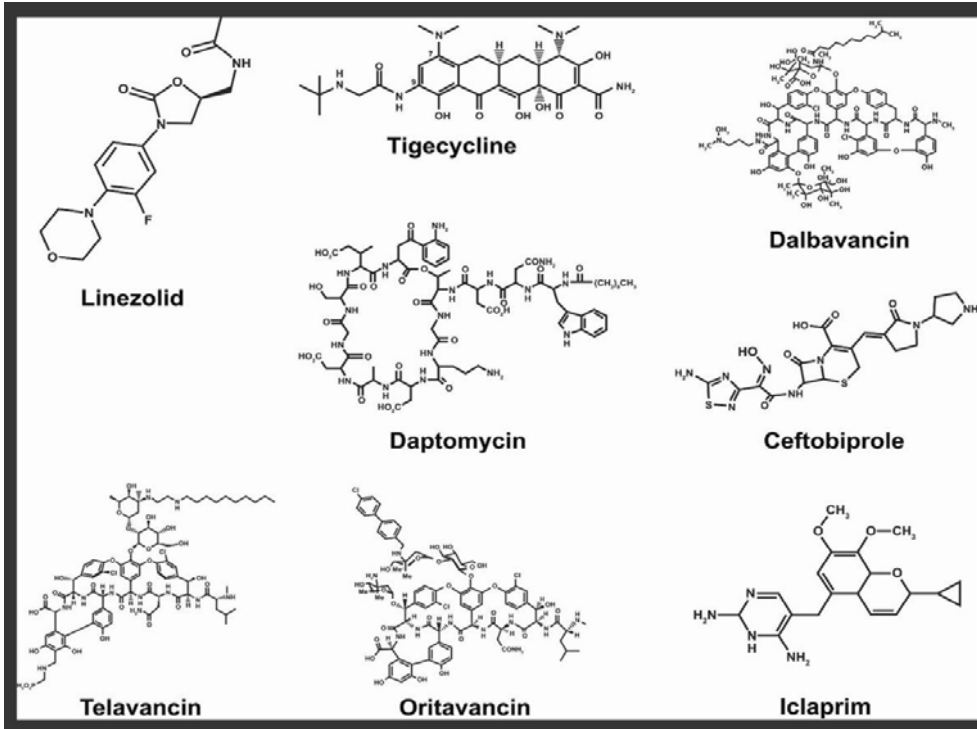
2.11.5 Farmakodinamiği

Tigesiklin yapılan invitro çalışmalarda streptokokus pnömonia, hemofilus influenza ve neiseria gonoreye karşı zaman ilişkili bakterisidal etki göstermektedir.¹⁰⁰ Organizmanın minimum inhibitör konsantrasyonu değerini aşan zamanlarda FK/FD indeks ilacın bakteriyi öldürme mekanizması ile ilişkilidir. Tigesiklin ile ilgili yapılan insan kaynaklı klinik deneylerde PF/PD analizlerin sonuçları henüz net değildir. Tigesiklin'nin in-vivo antimikrobiyal etkisi elde edilen yaygın insan patojenleri (Streptokokus pnömonia, S. aureus, E. koli, ve klebsiella pneumoniae) üzerinde değerlendirilmiştir. 0,75 ile 192 mg/kg arasında değişine tigesiklin dozları intravenöz olarak ratlara uygulanmıştır ve alınan serum örneklerinde ilaç konsantrasyonları ve PF parametreler değerlendirmiştir. Ratlarda en yüksek

doz olan 48 mg/kg’ da yarılanma ömrü 1,05 ile 2,34 arasında değişen doğrusal olmayan bir kinetik göstermiştir ve serum proteinlerine bağlanma oranı %59 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda tigesiklinin zaman ilişkili bakterisidal etki gösterdiği belirlenmiştir. İnsanlarda ise tigesiklin lineer kinetik gösterir.¹⁰⁰ Yine benzer olarak Tigesiklin nin yarılanma ömrü insanda çok daha uzundur (40 saat) fakat bu ratlarda 1-2 saat olarak bulunmuştur.



Şekil-1 Tigesiklinin kimyasal yapısı



Şekil-2 MRSA enfeksiyonlarında etkili yeni jenerasyon antibiyotiklerin moleküler yapıları

2.12. Bakteri-İmplant ve Osteomyelit İlişkisi

Günümüzde sıklığı giderek artan metal implantların kullanıldığı cerrahi girişimlerde iki önemli sorun biyomateryal merkezli enfeksiyonlar ve implant ile konak arasındaki doku uyumsuzluğu olarak bilinmektedir. ¹⁰² Bugüne kadar yapılan çalışmalar, biyomateryal varlığında komşu konak dokusunun erken ve geç enfeksiyona karşı duyarlılığında artış olduğunu göstermektedir. ^{103, 104, 105} Ölü kemik ya da travmatize olmuş yumuşak dokular benzer etkiyi yaparlar. Biyomateryallerin başarılı doku bütünleşmeleri ise temas halinde oldukları dokuların hücrelerine çok iyi yapışmaları, biyomateryal yüzeyi ve membran molekülleri arasında kimyasal bağların kurulabilmesine bağlıdır. ^{106, 107, 108} Biyomateryal yüzeyine yapışmak için doku hücreleri ile bakteriler arasında bir yarış başlamakta ve implant yüzeyinin kaderi bu yarışın sonucuna bağlı olmaktadır. Bu yarış doku tarafından kazanılacak olursa, yüzey işgal edilmiş ve savunulmuş hale gelmektedir. Böylece implantın yüzeyi bakterilerin kolonizasyonuna daha az elverişli hale almaktadır. Aksi halde implant yüzeyi bakteriler tarafından işgal edilecek ve enfeksiyon süreci başlayacaktır. ¹⁰²

Doğal ekosistemde yapılan çalışmalarla, hareketsiz yüzeylerde, bakterilerin %99.9'undan fazlasının iç yüzeylere yapışarak mikrokoloniler oluşturduklarını ve bu sayede oluşturdukları biyofilm tabakalarda yaşadıklarını gösterilmiştir. ¹⁰⁹ Biyomateryaller üzerinde kolonize olan bu bakteriler, aynı zamanda kalın ve biyomateryallere yapışık biyofilm tabakalar içerisinde de büyümektedirler. ^{105, 110}

İlk olarak Gristina, bir hastasının femurundan enfeksiyon sonrasında implantı incelemiş ve implant yüzeyinde glikokaliks kaplı biyofilm tabakalar içerisinde yaşayan bakteriyel mikrokolonileri göstermiştir. ¹¹¹

Bakteriler, biyomateryalin implantasyonu sırasında ya da geçici bir bakteriyemi esnasında biyomateryallerin yüzeyine taşınarak yapışmaktadırlar ¹¹²⁻¹¹⁵ Bu bakterilerin biyomateryal yüzeylerine yapışması, hem konak savunmasına hem de antibiyotiklere karşı direnci arttıran önemli bir virulans faktörü olarak bilinmektedir. ^{116, 117} Aynı zamanda, virulan bakterilerin implant yüzeylerine yapışmaları, onları kimyasal bakterisitlere ve antiseptiklere karşı da korumaktadır. ¹¹⁸

Yüzeylere yapışabilme özelliği hemen hemen bütün bakterilerin ortak özelliğidir ve karmaşık, çözülmesi güç bazen de çok ince özel olaylar dizisine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu olaylar, bakterinin kolonize olacağı materyalin yüzeyine, onu çevreleyen sıvı alana ve bakterinin özelliklerine bağlıdır. ¹⁰²

Yapılan çalışmalarda, enfekte biyomateryallerin yüzeyinde en sık *S. epidermidis* ve *S. aureus* izole edilmiştir. ^{107, 109, 119} İzole edilen diğer mikroorganizmalar arasında *E. coli*, peptokoklar, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* ve beta hemolitik streptokoklar yer almaktadır. ^{107, 109} Elde edilen mikroorganizmaların çeşitliliği metotlar geliştikçe ve çoğaldıkça artmaktadır.

S. epidermidis, insan cildinde bulunan nonpatojenik saprofitik bir bakteri olmasına rağmen biyomateryal kaynaklı enfeksiyonlarda ciddi bir patojen olduğu görülmüştür. Vasküler protezler, kontakt lensler, total eklem gibi polimer yüzeyli ya da biyomateryalin kompleks yapısı içerisinde polimerlerin bulunduğu implantlarda daha sık enfeksiyon etkeni olduğu bildirilmiştir. ¹⁰⁹ *S. aureus* ise daha çok biyometallerde, kemik, eklem ve yumuşak doku enfeksiyonlarında major etken patojen olarak öne sürülmektedir. Füzyonun yapıldığı ölü ya da hasar görmüş kemik dokularının bulunduğu ortamlarda *S. aureus* en sık izole edilen enfeksiyon ajanı olarak bildirilmektedir.

Salgı oluşturan bakterilerin ekstraselüler polisakkarit maddeleri, büyük kısmı iyonik bağlarla bağlı düşük veya yüksek moleküler ağırlıklara sahip polimerlerden oluşan gevşek ve şekilsiz yapılardır. Ekzopolisakkaritler, D-glukoz, D-galaktoz, D-mannoz, L-fruktoz ve L-rhamnoz gibi nötral monosakkaritlerden, aminoşekerlerden, üronik asitten ve polyollerden (ribitol ve gliserol) oluşur. Ekstraselüler salgıların, biyomateryal kaynaklı enfeksiyonun oluşmasında ve devamında önemli bir faktör olduğu düşünülür. ¹²⁰ Bugün sadece *S. epidermidis*'in eksopolisakkarit salgısında çok sayıda aminoasit ve monomerik karbonhidratlar bulunmuştur. ¹²¹

Biyomateryal konak dokuya implante edildikten sonra fibronektin, fibrinojen, kollagen ve diğer proteinleri içeren glikoprotein yapısındaki biyofilmler oluşmaktadır. Oluşan biyofilmler biyomateryallerin ve konak dokusunun biyomateryallerle temas eden yüzeyini kaplamaktadırlar. Böylece bakterilerin ve konak doku hücrelerinin adezyonu için gerekli olan reseptör bölge sağlanmış olmaktadır. ^{122, 123} Bu biyofilm tabakanın her bir makromoleküler yapısının, her organizma veya doku hücresi için özel rolü bulunmaktadır. Cam, seramik ve titanyum gibi materyallerde, biyofilm tabakaların oluşturulması ile yapılan deneylerde, osteointegrasyonun bu biyofilm tabakalar tarafından inhibe edildiği gösterilmiştir. ¹²⁴

Günümüz ortopedik cerrahilerde kullanılmakta olan pek çok implant, bir ya da daha fazla metal ve polimerden oluşmaktadır. Biyolojik çevredeki biyomateryaller, yabancı cisimler, devitalize dokular ve kemikler, implante edildikleri biyolojik ortamda pasif, fizyokimyasal olarak ise aktiftirler. Enfeksiyona direnç gösteremezler ve enfeksiyona karşı hassastırlar. ¹⁰²

Sonuç olarak, implant yüzeyine yapışık biyofilm tabakalar içerisindeki glikokalikslerle kaplı mikrokoloniler, biyomateryal ilişkili enfeksiyonların hem antimikrobiyal tedaviye hem de konak savunmasına karşı dirençli olmasını açıklamaktadır.^{125-128, 115}

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1.Çalışma Grupları

Bu çalışma için T.C. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu' ndan 07/ 03/ 2008 ve 100/1 protokol no ile onay alınmıştır. Çalışma grupları için Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanlarını Üretme ve Araştırma Laboratuvarı'ndan elde edilen 60 adet erişkin dişi Wistar Albino cinsi rat kullanılmıştır. Ratlar 220-275 gram ağırlıkta ve 5 - 7 aylık olacak şekilde temin edilmiştir. Ratlarda kronik osteomyelit geliştirilirken Norden'nin modifiye deneysel osteomyelit modeli kullanılmıştır.¹²⁹ Ratlar başlangıçta rastgele 10'arlı 6 gruba ayrılmıştır. Bu gruplardan 1.grup implant yerleştirilmesi sonrasında MRSA ile osteomyelit geliştirilen ve tedavi verilmeyen, 2.grup implant yerleştirilmesi sonrasında MRSA ile osteomyelit geliştirilen ve intramuskuler teikoplanin tedavisi verilen, 3.grup implant yerleştirilmesi sonrasında MRSA ile osteomyelit geliştirilen ve subkutan tigesiklin tedavisi verilen, 4. grup implant yerleştirilmesi sonrasında MRSA ile osteomyelit geliştirilen ve implant çıkarımı sonrasında intramuskuler teikoplanin tedavisi verilen, 5. grup implant yerleştirilmesi sonrasında MRSA ile osteomyelit geliştirilen ve implant çıkarımı sonrasında subkutan tigesiklin tedavisi verilen 6. grup implant yerleştirilmesi sonrasında MRSA ile osteomyelit geliştirilen ve implant çıkarımı sonrasında tedavisiz bırakılan ratlardan oluşmaktadır. Tablo-7'de tüm gruplar belirtilmiştir.

Çalışmanın ilk gününde 5 rat anestezi komplikasyonu sebebiyle, 2 rat 3. günde 3 rat 8. günde ve 1 rat 17. günde sebebi tespit edilemeyen bir şekilde ölmüştür. Ölen ratlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Tablo-7: Çalışma grupları

GRUP	İMLANT	TEDAVİ	N
Grup 1	İmplant Var	Tedavi yok	6
Grup 2	İmplant Var	Teikoplanin	9
Grup 3	İmplant Var	Tigesiklin	9
Grup 4	Yok	Teikoplanin	9
Grup 5	Yok	Tigesiklin	9
Grup 6	Yok	Tedavi yok	7

3.2. Hayvanların Hazırlanması ve Cerrahi

Tüm ratların sağ tibia proksimal metafizlerine implante edilen Kirşner Teli (K-teli) ile beraber yerleştirilen 0,2 ml' lik (1×10^7 koloni oluşturan birim (CFU) /ml) MRSA türleri sonrasında 3 haftalık takip ile beraber radyolojik olarak değerlendirmeye alınıp grade 2-4 arası osteomyelit gelişen ratlar çalışmaya dahil edilmiştir. 1. grup ve 3. hafta sonunda implantları çıkarılan 6. grup tedavisiz bırakılarak 4 ve 5. grupların 3. haftada implantlarının çıkarılması sonrasında sırasıyla 2 ve 4. gruplara teikoplanin (20 mgr/kg) intramusküler ve 3 ve 5. gruplara tigesiklin (7 mgr/kg) subkutan olarak 4 hafta süreyle uygulanmıştır. Toplamda 7. hafta sonunda tüm ratlar eter anestezi ile sakrifiye edilip sağ tibia proksimal metafizindeki enfekte kısım alınarak mikrobiyolojik olarak değerlendirilip ilaçların patojen üzerindeki etkinliği karşılaştırılmıştır.

Metisilin rezistan stafilokokus aureus türü 43 yaşındaki bir osteomyelit hastasından Api-Staph (Bio Meriux) testi ile tanımlanması sonucu elde edildi. Organizmanın antibiyotik duyarlılığı Kirby-Bauer metodu kullanılarak belirlendi. Organizma ürettiği salgılar bakımından da kalitatif test ile test edildi. Son olarak organizma 35 derecede cam tüp içinde tiptik soy agara ekildi (TSB, Oxoid). 24 saat sonra birkaç damla toluidin mavisi bakteriyel kültüre eklendi ve agar bir başka tüpe alındı. Daha sonra tüp salgı üretimi açısından test edildi. Renk olmaması veya hava sıvı seviyesinde mavi halka belirmesi negatif sonuç olarak yorumlandı. Saf bakteri kültürleri kanlı agar üzerinde izole edildi ve hazırlanan süspansiyonlar ile standardize edildi (10^7).

3.3. Deneysel Çalışma

Operasyondan bir gün önce cerrahide kullanılacak aletler buharlı otoklavda (Amsco, USA) 134 C°de sterilize edilmiştir. Ratlara 0. dakikada 1.5 mg Xylazin hidroklorid (Rompun®) ve 3. dakikada 15mg Ketamine HCL (Ketalar®) verilerek anestezi sağlandıktan sonra şekil-3'deki gibi tiyoglikolat içerikli tüy dökücü krem (Lapiden®) ile sağ diz eklemi ve kruris bölgesi kıllarından arındırılmıştır.



Şekil -3: Rat sağ kruris hazırlık safhası

%10 Povidone iode solüsyonu ile antisepsi sağlanarak steril delikli kompres uygulandı. Ratlar 10'arlı 6 gruba ayrılarak sadece antiseptik ile silinmiş olan ekstremitte steril sahada kalacak şekilde örtünme sağlandı. Tüm ratların sağ krurislerine proksimal anteromedial insizyonla girilip cilt, cilt altının geçilmesi sonrasında tibia proksimali medial korteksten dental burr yardımıyla 0,2 cm lik delik açılarak medullaya ulaşıldı. Tibia proksimal metafiz korteksinde burr yardımıyla açılan yuvalara 0,2 mL lik (1×10^7 CFU/ml) MRSA türleri ve 5,0 x 1,0 mm'lik K-teli yerleştirilerek enfeksiyon odağı yaratıldı. Korteksteki giriş yerleri dental çips ile kapatıldı. Fasia ve cilt altı yumuşak dokular 2/0 emilebilir poliglaktin, cilt emilemeyen 3/0 polipropilen ile suture edilerek insizyon yeri

kapatıldı ve povidone iode solüsyonu ile yara yeri temizlendi. Preoperatif ve postoperatif 3. haftada çekilen direkt grafilerde ratların sağ krurisleri radyolojik olarak tablo-8'de belirtilen An ve arkadaşlarının modifiye edilmiş kriterlerine göre değerlendirilerek kronik osteomyelit tespit edildi.¹³⁰

Tablo-8 An ve arkadaşlarının modifiye edilmiş radyolojik kronik osteomyelit kriterleri¹³⁰

1- Periosteal reaksiyon
2- Osteolizis
3- Yumuşak doku şişliği
4- Deformite
5- Sekestrum formasyonu

Parametreler, An ve arkadaşlarına göre her rat için 0 (yok), 1 (hafif), 2 (orta), or 3 (ciddi) olarak belirlendi.¹³⁰ Aynı zamanda ratların kuyruk venöz yapılarından alınan kan örneklerindeki ESR ve CRP değerleri ile de kronik osteomyelit teyid edildi. Osteomyelit gelişmeyen ratlar çalışma dışı bırakıldı. 4, 5 ve 6. gruptaki ratların implantları 3. haftada çıkarıldı. 1. ve 6. gruplar tedavisiz bırakıldı. 2. ve 4. gruplara teikoplanin 20 mgr/kg 1x1 intramuskuler, 3 ve 5. gruplara ise tigesiklin 7 mgr/kg 1x1 subkutan olarak 4 hafta süreyle uygulandı. Tolam 4 hafta antibiyotik uygulaması sonunda tüm ratlar yüksek doz eter anestezisi ile sakrifiye edildi. Sağ tibiaları eksize edilip yumuşak dokudan temizlendikten sonra patojenik kemik yapı 1cc'lik salin solüsyonu ile beraber steril kaplar içine alınarak mikrobiyolojik inceleme için ayrıldı. Mikrobiyolojik doku kültürlerinde kemik dokudaki MRSA kolonizasyonu sayısal olarak tespit edilerek tüm gruplar karşılaştırılmıştır.



Şekil-4: Postoperatif 3. hafta rat tibia lateral röntgenogramı: K-teli etrafında kemik lizisi görülmekte

3.4. Mikrobiyoloji

Her hayvandan aseptik şartlarda alınan kemik örnekleri steril falkon tüplere konuldu. Daha sonra hassas terazide (Shimadzu, Libror AEG -120, Japonya) tartılarak kemikler steril havanda, mekanik olarak homojenize edildi. Homojenizasyonu takiben örnekler seri dilusyonlar yapılarak triptik soy agara yayıldı, 37 C° de 24 saat inkubasyondan sonra bakteri sayısı kantitatif (CFU/gr) olarak saptandı. Ekim yapılan besiyerlerinde s. aureus dışında bakteri saptanmadı.

3.4. İstatistik

Çalışmamızda, verilerin değerlendirilmesinde SPSS-13 (Statistical Package for Social Science; Chicago, IL, USA) yazılımı kullanılmıştır. Elde edilen verilerin normal dağılıma

uyup uymadığının tespit edilmesi amacıyla Saphiro-Wilk testi kullanılmış, normal dağılıma uymadığının görülmesi üzerine istatistiksel incelemelerde nonparametrik testler kullanılmıştır. Bağımsız değişkenlere ait veriler ikili gruplar halinde ‘‘Mann Whitney-U’’ testi ile değerlendirilmiştir. Veriler ortanca \pm SD olarak ifade edilmiş ve $P<0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmamızda 6 grup altında incelenen ratlarda osteomyelit odağında üreyen ortalama mikroorganizma sayıları (median \pm SD) tablo-9' da görülmektedir.

Tablo-9: 6 grup altında incelenen ratlarda üreyen ortalama mikroorganizma sayıları

Gruplar (n)	Median \pmSD (CFU/gram kemik)	Minumum-maksimum (CFU/gram kemik)
Grup 1 (6)	13835,50 \pm 64496,58	6176 - 146341
Grup 2 (9)	8064,00 \pm 104403,86	0,00 - 322580,0
Grup 3 (9)	49650,00 \pm 54689,56	0,00 - 147058,00
Grup 4 (9)	0,00 \pm 1387,49	0,00 - 3225,00
Grup 5 (9)	697,0 \pm 1407,78	0,00 - 3448
Grup 6 (7)	13636,0 \pm 35021,33	2368,0 - 102272,00

Tablo-9'da tigesiklin ve teikoplanin tedavisi alan gruplar ile kontrol gruplarına ait ortalama Mann-Whitney U ve p değerleri görülmektedir.

Tablo-10: Tigesiklin ve teikoplanin tedavisi alan gruplar ile kontrol gruplarına ait ortalama Mann-Whitney U ve p değerleri

Gruplar	Mann-Whitney U değeri	p değeri
Grup 1-2	17.00	0.27
Grup 1-3	25.50	0.86
Grup 2-3	30.00	0.34
Grup 4-6	3.00	0.00
Grup 5-6	3.00	0.00
Grup 4-5	25.00	0.19
Grup 3-5	19.00	0,04
Grup 2-4	18.00	0.03
Grup 1-6	16.00	0.47

Tablo-11: Her gruptaki ratlardan alınan kemik örneklerine ait koloni oluşturan birim sayıları

GRUPLAR	RAT NUMARALARI	CFU/GR
Grup 1	1	146341
	2	12820
	3	6176
	4	125000
	5	12500
	6	14851
Grup 2	1	0
	2	0
	3	48387
	4	0
	5	9615
	6	322580
	7	8064
	8	36000
	9	6976
Grup 3	1	65217
	2	125000
	3	53846
	4	0
	5	147058
	6	0
	7	14814
	8	45454
	9	2564
Grup 4	1	3225
	2	0
	3	0
	4	0
	5	2439
	6	0
	7	0
	8	0
	9	2564
Grup 5	1	3448
	2	2587
	3	566
	4	2272
	5	3260
	6	697
	7	0
	8	0
	9	416
Grup 6	1	17000
	2	102272
	3	36667
	4	13636
	5	10344
	6	2368
	7	6097

Tablo-11’de her gruptaki ratların enfekte tibialarından alınan örneklerde, gram kemik başına bakterilerin koloni oluşturan birim sayıları verilmiştir.

İmplant ilişkili osteomyelit kontrol grubu (Grup 1) ve teikoplanin tedavisi alan implantlı osteomyelit grubu olan grup 2’nin karşılaştırılmasında, grup 2’de 3 ratta hiç mikroorganizma saptanmamasına rağmen elde edilen değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucunda anlamlı bir fark elde edilememiştir ($p>0,05$).

Benzer şekilde implant ilişkili osteomyelit kontrol grubu (Grup 1) ile implantlı osteomyelit olan ve tigesiklin tedavisi alan grup 3’ün karşılaştırılmasında grup 3’de 2 ratta hiç mikroorganizma ürememesine rağmen verilerin istatistiksel karşılaştırılmasında anlamlı bir fark elde edilememiştir ($p>0,05$).

Teikoplanin tedavisi alan implant ilişkili osteomyelit grubu grup 2 ile tigesiklin tedavisi alan grup 3’ün karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Grup 4’ de implantsız osteomyeliti olan ve teikoplanin tedavisi alan ratlardan elde edilen değerler ile implantsız osteomyelit kontrol grubu olan grup 6’daki rat değerlerinin karşılaştırılmasında 4. grupta üreyen mikroorganizma sayısının grup 6 ‘ya göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Benzer şekilde 5. ve 6. çalışma grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmıştır. Buna göre, implantsız osteomyelit olan fakat 4 hafta boyunca tigesiklin ile tedavi edilen 5. grupta üreyen ortalama mikroorganizma sayısının, implantsız osteomyelit olan ve tedavisiz bırakılan 6. grupta üreyen ortalama mikroorganizma sayısından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

İmplantsız osteomyeliti olan ve teikoplanin tedavisi alan grup 4 ile yine implantsız osteomyeliti olan ve tigesiklin tedavisi alan grup 5’in karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tigesiklin tedavisi alan 2 farklı grubun karşılaştırılmasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiştir. Buna göre implantlı osteomyeliti olan ve tigesiklin tedavisi alan grup 3’e göre, implantsız osteomyeliti olan ve yine tigesiklin tedavisi alan grup 4’de üreyen mikroorganizma sayısı anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Benzer şekilde teikoplanin tedavisi alan ve implantlı osteomyeliti olan grup 2 ile yine teikoplanin tedavisi alan ve implantsız osteomyeliti olan grup 4’ ün karşılaştırılmasında grup 4’ de üreyen mikro organizma sayısının grup 2’ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

İmplant ilişkili osteomyelit kontrol grubu olan grup 1 ile implant ilişkisiz osteomyelit kontrol grubu olan grup 6'nın karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

İmplant yerleştirilen cerrahi operasyonlardan sonra uygun cerrahi şartlara ve profilaktik antibiyotiklere rağmen antibiyotiklere dirençli, implant yüzeylerinde biyofilm tabakaların oluştuğu enfeksiyonlar günümüzde ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir. Ortopedik cerrahi enfeksiyonlarının bazıları hastane ortamından kaynaklanmaktadır.¹³¹ Bu tarz enfeksiyonların etkeni olan ajanlar ise genellikle çoklu ilaç direncine sahiptirler.

Teknolojideki gelişmelerin tıp sektörüne yansımaları sonucu geliştirilen özel implantlar sayesinde önceleri tedavileri çok güç olan birçok hastalık günümüzde çok kolay bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Özellikle eklem yenileme cerrahisinde kullanılan protez materyallerinin yapı ve dizaynındaki yenilikler sayesinde günümüzde bu tür cerrahiler çok yaygın olarak uygulanmaktadır.

İmplant içeren cerrahilerin yaygınlaşması beraberinde çeşitli komplikasyonları da getirmiştir. Bunların en bilineni ve korkulanı da enfeksiyondur. Elektif cerrahiler sonrası gelişen enfeksiyon oranları düşük iken özellikle implant kullanılan operasyonlar sonrası bu oran yükselmektedir. Tüm profilaktik yöntemlere karşın protez operasyonlarından sonra % 1-2 oranında enfeksiyon saptanmaktadır.³ Özellikle implant içeren cerrahiler sonrası gelişen enfeksiyonların sonuçları hasta açısından çok katastrofik olabilmektedir. İmplantın çıkarılması, kemik ve yumuşak doku kayıpları, hatta amputasyonla sonuçlanabilen komplikasyonlar gerçekleşebilir. Bunun yanında ekonomik olarak da yüksek maliyetler ortaya çıkabilir. İngilterede implant ilişkili enfeksiyonların yıllık maliyetinin 7-11 milyon paund arasında değiştiği tespit edilmiştir.¹³²

Klinik çalışmalar, cerrahi sahada biyomateryal varlığının, konak dokusunu hem erken hem de geç dönemde enfeksiyona duyarlı hale getirdiğini göstermiştir⁵. Benzer şekilde ölü kemik dokusu ve travmatize olmuş yumuşak dokuların varlığında da konak enfeksiyona duyarlı hale gelir. İmplant edilen materyal yüzeyinde oluşan bakteriyel biyofilm tabaka, direnç gelişimindeki en önemli faktördür⁵

Stafilokoklar osteomyelit vakalarında en sık görülen mikroorganizma olmakla beraber, gram negatif organizmalar da saptanabilmektedir.¹³³ Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda elde edilen sonuçlar da benzerdir. Kasımoğlu ve arkadaşlarının kronik

osteomyelitleri kapsayan çalışmalarında en sık izole edilen bakteri olarak (%46) stafilokok aureus saptanmıştır. ⁴³ Hacettepe Üniversitesinden Duru ve arkadaşları 17 osteomyelit olgusunun 12'sinde etkeni stafilokokus aureus, 3'ünde pseudomonas, 2'sinde klebsiella olarak saptamışlardır. ⁴⁴

İmplant ilişkili enfeksiyonlarda MRSA etkenli enfeksiyonların MSSA etkenlilere göre hem tedavisi daha zor hem de prognozu daha kötüdür. ¹³⁴ Bakteriyel adezyon bu enfeksiyonlar için öngörülen bir sonuçtur ve çeşitli çalışmalar bazı gram pozitif bakterilerin özellikle bu tarz enfeksiyonların %71-84'ünden sorumlu olan S. aureus'un bu adezyonu sağlayan özel salgıları olduğunu ortaya koymuştur. ¹³⁵ Glikokaliks salgı antibiyotik başarısını zayıflatır ve konağın bakteriyi öldürmek için geliştirdiği defans mekanizmalarını engeller. ¹⁶⁶ Bu enfeksiyonlar için kullanılan tedavi edici ajanlar ise sınırlıdır. Tüm stafilokok türlerine karşı etkisi ortaya konmuş ve kemik enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın çalışmalar yapılmış tek ilaç glikopeptidlerdir. Maalesef son zamanlarda bu ilaçlara karşı tespit edilen dirençli mikroorganizmalar gram pozitif bakterilerin tedavisinde major problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Vankomisin dirençli enterokok dünya çapında yayılmıştır ve bu tür bir direncin diğer gram pozitif organizmalara geçiş yapmasının mümkün olduğu in vitro olarak ve çok yakın zaman önce hastalar üzerinden de belirtilmiştir ^{137, 138} Bunun da ötesinde bazı ülkelerde vankomisin dirençli S.aureus türleri saptanmıştır. ^{139, 140} Bundan dolayı çoklu ilaç dirençli patojenlerin tedavisi için alternatif antimikrobiyal ajanların elde edilmesi çok önem taşımaktadır.

Bir bakterinin kemikten sistemik antibiyotik uygulaması yolu ile eradike edilmesi çok zor bir iştir. Çeşitli osteomyelitli hayvan modellerinde çalışmalar yapılmıştır. ¹⁴¹ Bu çalışmalardan çıkarılan sonuç, uzun süreli antibiyotik tedavisine rağmen kemikte canlı bakterilerin saptanabileceğidir. Daha fazla bakterinin eradikasyonu ise antibiyotik tedavisinin süresinin uzatılmasıyla doğru orantılıdır. ¹⁴² 4 haftalık antibiyotik uygulaması sonrasında antibiyotik rejimlerinin büyük çoğunluğu stafilokoku kemikten eradike edemez. Bu gerçek ışığında bakteriyel eradikasyon için çeşitli antimikrobiyal ajanların etkinliğinin karşılaştırılması ihtiyacı doğmuştur.

Bu doğrultuda gerek oral gerekse parenteral kullanımı olan antibiyotiklerin osteomyelit üzerindeki etkinliği çeşitli çalışmalarla karşılaştırılmıştır. Henry ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada siprofloksasin, rifampin ve vankomisin ayrı ayrı etkinlikleri ile siprofloksasin rifampin ve vankomisin rifampin kombinasyonlarının ratlardaki kronik osteomyelit modellerinde etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak rifampinin tek başına bakteri titrelerini düşürdüğü fakat diğer ajanların tek başına etkisiz olduğunu,

vankomisin rifampin kombinasyonunun, tek başına rifampin etkisinden farklı olmadığını fakat siprofloksasin rifampin kombinasyonunun hem tek başına rifampinden hem de diğer kombinasyonlardan daha etkili olduğu sonucuna varmışlar.¹⁴³

Benzer şekilde Dworkin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada siprofloksasin, perfloksasin ve vankomisin rifampin ile kombinasyonlarının sadece rifampinin etkinliğinden yüksek olduğunu saptamışlar ve kinolonların rifampin ile kombinasyonlarının vankomisin rifampin kombinasyonu kadar etkili olduğu sonucuna varmışlardır.¹⁴⁴

Yapılan bir klinik çalışmada 56 implant ilişkili kronik osteomyelit hastası değerlendirilmiştir. Uygun cerrahi prosedür sonrası (Debridman veya implant çıkarımı) günlük tek doz ve haftalık 3 doz olarak 2 farklı doz şemasında teikoplanin tedavisi uygulanmıştır. İmplantlı ve implantsız osteomyelitlerde teikoplanin uygun cerrahi ile kombine edildiğinde etkinliğinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Özellikle enfekte implant çıkarıldıktan sonra uygulanan teikoplanin etkinliğinin daha da arttığı gözlemlenmiştir. Uygulanan 2 farklı doz şeması arasında ise anlamlı bir fark bulunamamıştır. İlacı hastanın ayaktan alabilmesi ise maliyet açısından önemli avantajlar kazandırmıştır.¹⁴⁵ Benzer şekilde bizim çalışmamızda da teikoplaninin etkinliği implantı çıkarılan osteomyelit grubunda implantlı osteomyelit grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.

Vankomisin ve teikoplanin gibi glikopeptid yapıdaki antibiyotiklere olan dirençli vakaların saptanması ile beraber bu antibiyotiklere alternatif olabilecek yeni jenerasyon antibiyotiklerin etkinlikleri de karşılaştırılmıştır. Linezolid sentetik bir oksazolidon türevi olup MRSA etkenli enfeksiyonların tedavisinde vankomisine üstünlüğü saptanmıştır.¹⁴⁶

Yapılan bir klinik çalışmada yeni jenerasyon oksazolidon grubu antibiyotik olan linezolid, MRSA etkenli kas iskelet sistemi enfeksiyonlarının tedavisinde değerlendirilmiştir. 1999 ve 2005 yılları arasında 14 hasta takip altına alınmış ve uygun cerrahi prosedür sonrası linezolid tedavisi verilmiştir. Radikal cerrahi ile kombine uygulanan linezolid tedavisinin tedavide başarılı olduğu tespit edilmiştir ve özellikle teikoplanine karşı reaksiyon gelişen hastalarda ve teikoplanin dirençli mikroorganizmaların etken olduğu enfeksiyonlarda linezolid hem parenteral hem de oral uygulama şekilleri ile teikoplanine alternatif olabileceği belirtilmiştir.¹⁴⁷

Dalbavansin, telavansin ve oritavansin yeni jenerasyon semisentetik glikopeptid grubu antibiyotikler olup özellikle MRSA etkenli enfeksiyonlarda etkinlikleri vankomisin ve teikoplanine ile karşılaştırılmıştır ve çeşitli enfeksiyonlarda üstünlükleri tespit bildirilmiştir.

148, 149, 150

Li-Yan-Yin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise tigesiklin ve vankomisin etkinliği MRSA osteomyelitli tavşan modellerinde karşılaştırılmıştır. Çalışmada ilaçların tek başına ve rifampisin ile kombinasyonlarının da etkinliği değerlendirilmiştir ve sonuç olarak tigesiklinin vankomisine göre tigesiklin rifampisin grubunun da tigesiklin grubuna göre çok daha etkili olduğu belirtilmiştir.¹⁵¹ Fakat çalışmada tigesiklin uygulanan tavşanlarda özellikle enterokolit benzeri yan etkilere bağlı olarak ölüm oranı çok yüksek olmuştur. Tüm bunlar sonucunda tigesiklinin ortopedik enfeksiyonlarda vankomisine alternatif olabileceği belirtilmiştir.

Özellikle implant ilişkili osteomyelit tedavisinde sistemik antibiyotik uygulamasının en büyük dezavantajı verilen antibiyotiğin sistemik dolaşımında ve çevre yumuşak dokularda çok yüksek dozlara ulaşmasına rağmen enfekte implant ve osteomyelit bölgesinde yeterli yüksek konsantrasyonlara ulaşamamasıdır. Dolayısıyla uzun süre yüksek dozda uygulanan antibiyotiklerin sistemik komplikasyonları ortaya çıkmaktadır.

Kronik osteomyelitin cerrahi tedavisi sonrasında debride edilen kemik ve yumuşak doku alanlarında boşluklar kalabilir. Bu bölgelerin kanlanması zayıf olmasından dolayı da enfeksiyona zemin hazırlar. Hem bu bölgelerin geçici doldurulması hem de bu bölgeye yerleşebilecek mikroorganizmanın etkisiz hale getirilebilmesi için antibiyotik emdirilmiş akrilik boncuklar ve lokal antibiyotik salınımı yapan sistemler üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Bu boncuklarda en çok kullanılan antibiyotikler sefazolin, moksalaktam, sefotaksim, tobramisin, gentamisin, vankomisin ve tikarsilindir.^{80, 83} Antibiyotikler (Klindamisin ve amikasin) ayrıca, implante edilebilen bir pompa aracılığıyla direkt olarak ölü boşluğun içine verilebilir. Bu yolla çok yüksek lokal ve düşük sistemik antibiyotik seviyeleri elde edilebilir.

Perry ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 42 kronik osteomyelitli hastada lokal antibiyotik salınımı yapan pompa sistemi yerleştirip takip edilmiştir. Hastaların hastanede yatış süreleri azalmış, çok yüksek lokal antibiyotik konsantrasyonlarına ulaşılmış ve 30 hastada enfeksiyon uzun süreli olarak baskı altında tutulmuştur. Fakat bu metodun komplikasyonu olarak pompa ve katater etrafında gelişen enfeksiyonlar ortaya çıkmıştır.¹⁵²

Polimetilmetakrilat (PMMA), hidroksiapatit, hemihidrat kalsiyum sülfat gibi biyolojik olmayan materyallerle de lokal antibiyotik salınımı başarılmıştır. Her ne kadar PMMA'nın antibiyotik salınım özelliğinin yavaş olması ve çıkartmak için ikinci bir cerrahi girişim gerektirse de özellikle endoprotez cerrahilerinde kullanılıyor olmasından dolayı bu tür çalışmalarda en sık kullanılan materyal olmuştur.¹⁵³ Bu çalışmalardaki amaç sistemik

dolaşımında daha düşük antibiyotik dozları ile antibiyotiklerin yan etkilerinden kurtularak osteomyelitli alanda daha yüksek antibiyotik seviyelerine ulaşmak olmuştur.

Giaveresi ve arkadaşlarının osteomyelit oluşturulan tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmada intramedüller yerleştirilen gentamisin ve vankomisin içerikli PMMA sistemi + sistemik antibiyotik uygulamasının debridman ve sistemik antibiyotik uygulamasına üstünlüğünü tespit etmişlerdir.¹⁵⁴

Hem PMMA'daki antibiyotiğin yavaş salınım özelliğini geliştirmek ve enfekte bölgede daha kısa sürede daha yüksek antibiyotik konsantrasyonlarına ulaşmak için hem de biyolojik maddeler kullanarak, materyali çıkartmak için gereken ikinci bir cerrahi girişimi ortadan kaldırmak için çeşitli çalışmalar yürütülmektedir. Tüzüner ve arkadaşlarının yaptığı deneysel bir çalışmada ratlarda geliştirilen implant ilişkili osteomyelitte teikoplanin ve kalsiyum sülfat yüklü PMMA kemik çimentosu uygulamasının tedavide sadece teikoplanin yüklü PMMA'a karşı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde etkili olduğu gösterilmiştir.¹⁵⁵ Benzer şekilde Orhan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada biyolojik bir materyal olarak sitozan ve pektin kullanılmış ve siprofloksasin hidroklorid yüklü sitozan moleküllerinin sistemik antibiyotik uygulamasına göre daha başarılı olduğu tespit edilmiştir.¹⁵⁶

Lokal antibiyotik salınım sistemlerinin dezavantajları biyolojik olmayan materyallerin antibiyotik salınım süreleri bittiğinde, genellikle 4. haftada, ikinci bir cerrahinin gereksinimi olmasıdır. Biyolojik materyallerde ise antibiyotik salınımının istenen sürede ve dozda sürmediği gözlemlenmiştir.

Bütün bu çalışmalara rağmen asıl amaç özellikle implant ilişkili osteomyelitte implantı çıkarmadan ikinci bir cerrahi gereksinimi ortadan kaldırarak sistemik antibiyotik uygulaması yolu ile enfeksiyonu tedavi etmektir. Bizim çalışmamızda da bu amaç doğrultusunda implant ilişkili osteomyelit tedavisinde, etki spektrumu çok geniş, yeni jenerasyon bir antibiyotik olan tigesiklin ile bu tür tedavilerde halen kullanılmakta olan teikoplaninin etkinlikleri karşılaştırılmıştır.

Teikoplaninin implant ilişkili osteomyelitinin en sık görülen etkenleri olan MRSA'yı ve koagülaz negatif stafilokokları da içeren geniş bir etki spektrumu vardır.¹⁵⁷ Enfekte implantların bakteriyolojisi ile ilgili bir araştırmada en etkili antibiyotiklerin vankomisin (99,2) ve teikoplanin (%96,4) olduğu gösterilmiştir.¹⁵⁷ Teikoplaninin kemiğe olan penetrasyonu yüksektir. Serum konsantrasyonun %65'i kemiğe penetre olur.¹⁵⁸ Vankomisin ve teikoplanin gibi antibiyotikler, dirençli mikroorganizmaların tespit edilmeye başlanmasından dolayı enfeksiyonun profilaksisi amacıyla kullanılmamalıdır.¹⁵⁹

Tigesiklin, minosiklinin 9-t-butilglisilamido sentetik türevi olup yeni jenerasyon antibiyotik olan glisilsiklin grubunda yer almaktadır. Tigesiklinin kenar zincirinde yapılan modifikasyonla 30S ribozomal subünitine bağlanması artırılarak, protein sentezini ve MRSA' yı da içeren geniş spektrumdaki patojenlerin bakteriyel gelişimini inhibe etme özelliği geliştirilmiştir. ⁹⁷ Ayrıca bu yapısal modifikasyon tetrasiklin ve diğer antibiyotiklerde de görülebilen direnç mekanizmasının gelişmesini de engellemektedir.

Tigesiklin invitro ve invivo çalışmalarda metisilin dirençli stafilokok aureus (MRSA), vankomisin dirençli enterokok, penisilin dirençli / makrolid dirençli pnömokok, peptostreptokok, mikobakteria ve minosiklin dirençli organizmaları da içeren gram pozitif, gram negatif, aerobik ve anaerobik organizmalara karşı mükemmel sonuçları bildirilmekte olan, yeni tanımlanmış enjektele bir glisilsiklin antibiyotik olarak bilinmektedir. ¹⁰⁻¹³ MRSA enfeksiyonlarına karşı etkinliği çeşitli çalışmalarda bildirilse de tigesiklinin implant ilişkili osteomyelit tedavisindeki etkinliği ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Kandemir ve arkadaşlarının MRSA osteomyelitli ratlar üzerinde yaptığı çalışmada tigesiklinin teikoplanine istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlüğü tespit edilememiştir. ¹⁶⁰

Tigesiklin ile yapılan deneysel çalışmalarda değişik dozlar uygulanmıştır. Yapılan bir çalışmada MRSA endokarditli hayvan modellerinde 14mgr/kgr' lık doz günde 2 kez uygulanmış ve 40mgr/kgr/gün' lük teikoplanin tedavisinden daha etkin olduğu tespit edilmiştir. ¹⁶¹ Yine benzer rat deneylerinde 80 mgr/kgr/gün'e kadar dozlar denenmiştir fakat özellikle Li-Yan-Yin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 14mgr/kgr' lık dozlarda tavşanlarda ciddi yan etkiler nedeniyle ölümler olduğu belirtilmiştir. ¹⁵¹

Bizim çalışmamızda, 4 hafta boyunca 7 mgr/kgr dozunda uygulanan tigesiklin tedavisi ile implantsız osteomyelit odağında kolonize olan ortalama mikroorganizma sayısının implantsız kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığı görülmüştür. Ayrıca doz bağımlı olarak gelişen hiçbir yanetki gözlemlenmemiştir. Benzer şekilde, Li-Yan Yin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 14mgr/kgr dozda, 4 hafta uygulanan tigesiklin tedavisinin de kontrol grubuna göre anlamlı derecede etkili olduğu bildirilmiştir. ¹⁵¹

İmplantlı osteomyelit kontrol grubu ile tigesiklin tedavisi alan İmplantlı osteomyelit grubu arasında osteomyelit odağında üreyen ortalama mikroorganizma sayısı açısından anlamlı bir fark gösterilememiştir.

Çalışmamızda, 4 hafta boyunca uygulanan teikoplanin tedavisi ile implantsız osteomyelit odağında kolonize olan ortalama mikroorganizma sayısının implantsız kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığı görülmüştür. Kandemir ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada da teikoplanin tedavisi uygulanan grupta, kontrol grubuna göre daha az mikroorganizmanın koloni olduğu tespit edilmiştir. ¹⁶⁰

Çalışmamızda tigesiklin uygulaması ile teikoplanin uygulaması arasında özellikle implantlı osteomyelit odağında kolonize olan ortalama mikroorganizma sayısı açısından anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. Bu da elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda tigesiklinin implantlı ilişkili osteomyelit tedavisinde teikoplanine üstünlüğünün olmadığını düşündürmektedir.

Tigesiklinin hem deneysel hayvan modellerinde hem de osteomyelitin klinik tedavisinde, kullanılması gereken optimum dozun net olarak ortaya konulamamış olmasının da çalışmamızdaki sonuçları etkileme olasılığı mevcuttur. İlacın henüz oral formunun üretilmemiş olması ve subkutan olarak uygulanabiliyor olması ise deneysel ve klinik kullanımdaki dezavantajdır.

Değişik ilaç dozları kullanılarak ve geliştirilmiş tekniklerle yapılabilecek benzer çalışmalar vasıtası ile tigesiklin ve benzeri yeni nesil antibiyotiklerin özellikle implant ilişkili osteomyelitin medikal tedavisi üzerindeki etkilerini araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu tür araştırmalarla bu enfeksiyonların hasta üzerindeki olumsuz komplikasyonları ve tedavi maliyetleri konusundaki olumsuz etkileri ortadan kaldırılmaya çalışılmalıdır.

6. SONUÇ

60 adet erişkin dişi Wistar Albino cinsi rat 10'arlı 6 gruba ayrılarak, sağ tibia metafizlerinde dental burr yardımıyla 0,2 cm'lik delik aadıldı. K teli ve MRSA suşu yerleştirilerek enfeksiyon odağı yaratıldı.

Tüm ratlar 3. hafta sonunda radyolojik olarak değerlendirilerek, gelişen osteomyelitin tespitinden sonra 3 grubun implantları ıkarıldı. İmplantlı ve implantsız 1'er grup tedavisiz bırakıldı diğer gruplara 4 hafta süreyle antibiyoterapi uygulandı.

7.hafta sonunda sakrifiye edilen ratların osteomyelitli bölgelerinden alınan örnekler mikrobiyolojik olarak değerlendirilerek tigesiklin ve teikoplaninin etkinliği karşılaştırıldı.

Bu değerlendirmeler sonucunda implantsız ve implantlı gruplarda, antibiyotik uygulanan gruplarla, kontrol grupları arasında anlamlı derecede fark gözlenirken, tigesiklin uygulanan gruplarla teikoplanin uygulanan gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Elde edilen sonuçlar doğrultusunda tigesiklinin implant ilişkili ve implantsız osteomyelit tedavisinde teikoplanine bir üstünlüğünün olmadığı tespit edilmesine rağmen klinik uygulamalarda teikoplanine alternatif olabileceği düşünölmektedir.

7. TÜRKÇE ÖZET

Giriş: Akut ve kronik ortopedik enfeksiyonlarının tedavisi zordur ve genellikle uzun süreli antibiyoterapi uygulanımı ve cerrahi tedavi gerektirir. Özellikle MRSA etkenli ve implant ilişkili osteomyelit enfeksiyonlarının medikal tedavisinde kullanılabilecek ajanlar sınırlıdır.

Amaç: Çalışmamızda deneysel rat modellerinde, MRSA etkenli, implant ilişkili osteomyelit tedavisinde tigesiklin ve teikoplanin antibiyotiklerinin etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamızda 60 adet erişkin dişi Wistar Albino cinsi rat kullanıldı. Tüm ratlar 10'arlı 6 gruba ayrılarak, sağ tibia metafizlerinde MRSA etkenli, implant ilişkili, osteomyelit geliştirildi. 3. hafta sonunda 3 gruptan implantlar çıkarıldı, 1 implantlı 1 implantsız 2 grup tedavisiz bırakılarak geri kalan 4 gruba 4 hafta süreyle 2 farklı antibiyotik tedavisi verilerek sonuçlar karşılaştırıldı.

Bulgular: Antibiyotik uygulanan gruplarda kolonize olan mikroorganizma sayısının kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu bulunurken, tigesiklin uygulanan grupların implantlı ve implantsız gruplarda teikoplanin uygulanan gruplar ile aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Sonuç: Yeni nesil antibiyotiklerden olan tigesiklinin deneysel osteomyelit tedavisinde teikoplanine karşı üstünlüğünün saptanmamasına karşın klinik uygulamalarda teikoplanine alternatif olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte özellikle implant ilişkili osteomyelitin medikal olarak daha etkin tedavi edilebilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: MRSA, deneysel implant ilişkili osteomyelit, tigesiklin, teikoplanin

8. SUMMARY

Background: Treatment of acute and chronic orthopaedic infections is difficult and often requires prolonged antibiotic therapy and surgical treatment. The agents which are used to treat osteomyelitis infections that implant related and caused by MRSA are limited.

Objective: Our aim was to investigate the comparative evaluation of tigecycline and teicoplanin in the treatment of implant related, MRSA osteomyelitis on experimental rat models.

Materials and Methods: Sixty female adult Wistar Albino rats, divided into 6 groups in which each group included 10 rats were used in our study. In these rat groups, implant related MRSA osteomyelitis was implanted in their right tibial metaphysis. At the end of 3 weeks, implants were removed from 3 groups. Two groups, including 1 implanted and 1 without implant were left untreated, while the remaining 4 groups were treated with two different antibiotics for 4 weeks. At the end of the study period, the results of the 6 groups were compared.

Results: The number of colonising microorganisms were found to be significantly lower than the control groups, while there were no statistically significant differences between tigecycline and teicoplanin groups.

Conclusions: Despite there was no superiority of a new generation antibiotic tigecycline to teicoplanin, it has been considered as an alternative to teicoplanin in clinical settings. However, further studies are needed for more effective medical treatment of implant-related osteomyelitis.

Key Words: MRSA, experimental implant-related osteomyelitis, tigecycline, teicoplanin.

9.KAYNAKLAR

1. Gristina AG, Costerton JW. Bacterial adherence and the glycocalyx and their role in musculoskeletal infection. *Orthop Clin North Am* 1984;15:517-35.
2. Gristina AG, Costerton JW. Bacterial adherence to biomaterials and tissue; The significance of its role in clinical sepsis. *J Bone Joint Surg[Am]* 1985;67-A:264-73.
3. Leblebicioglu H, Sanic A, Gunaydin M, Sencan I, Dabak N, Nas Y. In-vitro release of vancomycin and netilmisin from bone cement. *Clin Microbiol Infect* 1996;1(3): 211-212.
4. Veyries ML, Faurisson F, Joly-Guillou ML, Rouveix B Control of staphylococcal adhesion to polymethylmethacrylate and enhancement of susceptibility to antibiotics by poloxamer 407. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(4):1093-1096.
5. Gristina AG, Naylor P, Myrvik Q. Infection from biomaterials and implants: A race for the surface. *Med Prog Technol.* 1998;14:205-24
6. Waldvogel FA. Osteomyelitis. In: Gorbach SL, B. Nartlett JG, Blacklow NR, editors. *Infectious Disease.* Philadelphia: Saunders,1988.
7. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, Cruz C, Lancaster MV, Robinson-Dunn B, et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus Aureus* Working Group. *New England Journal of Medicine* 1999;340,493-501.
8. Johnson AP, Livermore DM. Quinupristin/dalfopristin, a new addition to the antimicrobial Arsenal. *Lancet* 1999;354, 2012-3.
9. Livermore DM. Quinupristin/dalfopristin and linezolid: where, when, which and whether to use? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2000;46,347-50.
10. Glew R. Vancomycin. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, editors. *Infectious Disease.* Pennsylvania: W.B. Saunders Company, 1992;231.
11. Fekety R Vancomycin and teicoplanin Mandell In: GL, Bennet JE, Dolin R 4th. ed, editors. *Principles and Practice of Infectious Disease.* New York: Churchill Livingstone Inc, 1995;346.
12. Drago L, De vecchi E, Fassina MC, et al. Serum and bone concentrations of teicoplanin and vancomycin: Study in an animal model. *Drugs Exp. Clin Res.* 1998;24:185-190

13. Lazzarini L, Novelli A, Marzano N, et al. Regional and systemic prophylaxis with teicoplanin in a total knee arthroplasty: A tissue penetration study. *J. Arthroplasty.* 2003;18:342-346.
14. Boucher HW, Wennersten CB, Eliopoulos GM. In vitro activities of the glycylicycline GAR-936 against gram positive bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2000;44:2225-9
15. Gales AC, Jones RN. Antimicrobial activity and spectrum of the new glycylicycline, GAR-936 tested against 1,203 recent clinical bacterial isolates. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2000;36:19-36.
16. Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV, Warren Y, Tyrrell K. Comparative in vitro activities of GAR-936 against aerobic and anaerobic animal and human bite wound pathogens. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2000;44:2747-51.
17. Petersen PJ, Jacobus NV, Weiss WJ, Sum PE, Testa RT. In vitro and in vivo antibacterial activities of a novel glycylicycline, the 9-t-butylglycylamido derivative of minocycline (GAR-936) *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1999;43:738-44.
18. McGuire MH. The pathogenesis of adult osteomyelitis. *Orthop Rev* 1989;18:564-70.
19. Waldvogel FA, Vasey H. Osteomyelitis: The past decade. *N. Eng. J. Med.* 1980;7:360-70.
20. Gustilo RB, editor. *Orthopaedic infection: Diagnosis and treatment.* Philadelphia, 1989.
21. Saunders WB, Moodie RL. *An introduction to the ancient evidences of disease.* Illinois: University of Illinois Press, 1923;243-82.
22. Moodie RL. *An introduction to the ancient evidences of disease.* Illinois: University of Illinois Press, 1923;Plate XV.
23. Bromfield W. *Chirurgical observations and cases.* In: Cadall T., London: Vol II, 1773;19-24.
24. Smith N. *Medical and surgical memoirs.* William A. Francis WA. Baltimore, 1831; 97.
25. Nelaton A. *Elements de pathologie chirurgical.* Paris:Germer Bailliere, 1844;586:595-7.
26. Ogston A. Report upon micro-organisms in surgical diseases. *Br Med J* 1881;1:369-75.
27. Chain E, Florey HW, Gardner AD, et al. Penicillin as a chemotherapeutic agent. *The Lancet* 1940;2:226-8.
28. Orr HW. The treatment of acute osteomyelitis by drainage and rest. *J Bone Joint Surg* 1927;9:733-9.
29. Dennison WM. Haematogenous osteitis in children. *J Bone Joint Surg [Br]* 1948; 39-B:110-23

30. Wilkinson FR. Acute haematogenous osteomyelitis. *J Bone Joint Surg [Br]* 1951;33-B:6-7.
31. Nade S. Acute haematogenous osteomyelitis in infancy and childhood. *J Bone Joint Surg [Br]* 1983;65-B:109-19.
32. Trueta J. The three types of acute haematogenous osteomyelitis: a clinical and vascular study. *J Bone Joint Surg [Br]* 1959;41-B:671-80.
33. Gilmour WN. Acute haematogenous osteomyelitis. *J Bone Joint Surg [Br]* 1962;44-B:841-53.
34. Harris NH, Kirkaldy-Willis WH. Primary subacute pyogenic osteomyelitis. *J Bone Joint Surg [Br]* 1965; 47-B:526-32.
35. De Oliveira JC. Bone grafts and chronic osteomyelitis. *J Bone Joint Surg [Br]* 1971;53-B:672-83.
36. Hashmi MA, Norman P, Saleh M. The management of chronic osteomyelitis using the Lautenbach method. *J Bone Joint Surg [Br]* 2004;86-B:269-75.
37. Simpson AH, Deakin M, Latham JM. Chronic osteomyelitis: The effect of the extent of surgical resection on infection-free survival. *J Bone Joint Surg [Br]* 2001;83-B:403-7.
38. Mader JT, Calhoun J. Osteomyelitis. In: Mandell GL, Douglas RG, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone Inc, 2000;1182.
39. Gillespie WJ. Haematogenous osteomyelitis. In: D'ambrosia RD, Marier RL, editors. *Orthopaedic Infections*. New Jersey:1989:1.
40. Cierny G. Classification and treatment of adult osteomyelitis. In: Evarts GM editor. *Surgery of the Musculoskeletal System*. New York: Churchill Livingstone Inc, 1990;4337.
41. Cierny G, Mader JT. Adult chronic osteomyelitis. *Orthopaedics* 1984;7:1557.
42. Brooks GF, Pons VG. Osteomyelitis. In: Hoepfich PD, Jordan MC, Ronald AR editors. *Infectious Diseases*. Philadelphia: J.B Lippincott Company,1994;1390.
43. Kasımoğlu Ö, Dağoğlu T. Kronik osteomyelit vakalarından izole edilen bakteriler ve antibiyotiklere hassasiyetleri. *İst. Tıp Fak. Mecm.* 1975;38:48.
44. Duru S, Yuluğ N, Mümtaz A. Ofloxacin in osteomyelitis *International Congress for Infectious Disease*, 1990 July 15-19; Montreal, Canada.
45. Waldvogel FA, editor. *Staphylococcus aureus (Including Staphylococcal Toxic Shock)*. In: Mandell.
46. Bilgehan H. Gram Olumlu Koklar. *Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları*, İzmir, Fakülteler Kitabevi, 2000; 239-268.

47. Cengiz AT, Ustaçelebi Ş. Staphylococcus. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji Kitabı, Ankara, Güneş Kitabevi,1999; 339- 346.
48. Boyce JM et al. Methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA): a briefing for acute care hospitals and nursing facilities. Infection Control and Epidemiology 1994;15(2): 105-115.
49. Wenzel RP, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus outbreak: A consensus panel's definition and management guidelines. American Journal of Infection Control 1998; 26(2):102-110.
50. Gillespie WK. The epidemiology of acute haematogenous osteomyelitis of childhood. Inter J Epidemiol 1985; 14: 600.
51. Warner CW. Osteomyelitis. In: Crenshaw Atl, editor. Campbell's Operative Orthopaedics. New York: Mosby Company, 1992;131.
52. Emslie KR, Nade S. Acute haematogenous staphylococcal osteomyelitis: a description of the natural history in an avian model. Am J Pathol 1983;110:333.
53. Dormans JP, Drummond DS. Pediatric haematogenous osteomyelitis: new trends in presentation, diagnosis, and treatment. J Am Acad Orthop Surg 1994;2:333.
54. Emslie KR, Fener LM, Nade SML. Acute haematogenous osteomyelitis. II. The effect of a metaphyseal abscess on the surrounding blood supply. J Pathol 1984; 142:129.
55. Gillespie WJ. The epidemiology of acute haematogenous osteomyelitis of childhood. Int J Epidemiol 1985;14:600.
56. Gibson WK, Bartosh R, Timperlke R. Acute hematogenous epiphyseal osteomyelitis. Orthopedics 1989;14:705.
57. Kramer SJ, Post J, Susman M. Acute hematogenous osteomyelitis of the epiphysis. J Pediatric Orthop 1986; 6:493.
58. Longjohn DB, Zions LE, Stott NS. Acute hematogenous osteomyelitis of the epiphysis. Clin Orthop 1995; 316:227.
59. Gledhill RB. Subacute osteomyelitis in children. Clin Orthop 1973; 96:57.
60. 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 1987; 9B:779.
61. Green NE, Beauchamp RD, Griffin PP. Primary subacute epiphyseal osteomyelitis. J Bone Joint Surg 1981; 63A:107.
62. Roberts JM, Drummond DS, Breed AL, Chesney J. Subacute hematogenous osteomyelitis in children: a retrospective study. J Pediatr Orthop 1982; 2:249.
63. Ross ERS, Cole WG. Treatment of subacute osteomyelitis in childhood. J Bone Joint Surg

1985; 67B:443.

64. Burns DK, Kumar V, Cotran RS, Robbins SL, editörler. Kas iskelet sistemi. Robbins Temel Patoloji, 7.Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti, 2003;755-788.

65. Cierny G III, Mader JT. Approach to adult osteomyelitis. Orthop Rev 1987;16:259.

66. Cierny G III, Mader JT. Adult chronic osteomyelitis: an overview. In D'Abrosia RD, Marier RL, editors. Orthopaedic infections. Thorofare NJ, SLACK 1989;1.

67. Couch L, Cierny G, Mader JT. Inpatient and outpatient use of the Hickman catheter for adults with osteomyelitis. Clin Orthop 1987; 219:226.

68. Lazzarini L, Mader JT, Calhoun JH. Osteomyelitis in long bone. J Bone Joint Surg Am 2004;86;2305-18.

69. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. Lancet. 2004;364:369-79.

70. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. N Engl J Med 1997;336:999-1007

71. Ray PS, Simonis RB. Management of acute and chronic osteomyelitis. Hosp Med 2002;63:401-7.

72. Walenkamp GH. Chronic osteomyelitis. Acta Orthop Scand 1997;68:497-506.

73. Bühne KH, Bohndorf K. Imaging of posttraumatic osteomyelitis. Semin Musculoskelet Radiol 2004;8:199- 204

74. Mader JT, Shirliff ME, Bergquist SC, Calhoun JH. Antimicrobial treatment of chronic osteomyelitis. Clin Orthop Relat Res 1999;360:47-65.

75. Mert A, Özaras R. Ardışık antibiotik tedavisi. In: Uzun Ö, Ünal S, editors. Güncel bilgiler ışığında infeksiyon hastalıkları Vol:3. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi;2000. p.

76. Mader JT, Shirliff ME, Calhoun JH. Staging and staging application in osteomyelitis. Clin Infect Dis 1997;25:1303-9.

77. Tice AD. Outpatients parenteral antimicrobial therapy for osteomyelitis. Infect Dis Clin North Am 1998;12:963-77.

78. Garvin KL, Hanssen AD. Infection after total hip arthroplasty. Past, present and future. J Bone Joint Surg Am 1995;77:1576-88.

79. Rissing JP. Antimicrobial therapy for chronic osteomyelitis in adults: role of the quinolones. Clin Infect Dis 1997;25:1327-33

80. Cierny G 3rd, Mader JT, Penninck JJ. A clinical staging system for adult osteomyelitis. Clin Orthop Relat Res 2003;414:7-24.

81. Hashmi MA, Norman P, Saleh M. The management of chronic osteomyelitis using the Lautenbach method. J Bone Joint Surg Br 2004;86:269-75.

82. Tetsworth K, Cierny G 3rd. Osteomyelitis debridement techniques. *Clin Orthop Relat Res* 1999;360:87-96.
83. Parsons B, Strauss E. Surgical management of chronic osteomyelitis. *Am J Surg* 2004;188:57-66.
84. Calhoun JH, Mader JT. Treatment of osteomyelitis with a biodegradable antibiotic implant. *Clin Orthop Relat Res* 1997;341:206-14.
85. Garvin KL, Miyano JA, Robinson D, Giger D, Novak J, Radio S. Polylactide/polyglycolide antibiotic implants in the treatment of osteomyelitis. A canine model. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76:1500-6.
86. Kapukaya A, Arslan H, Necmioğlu S, Uluç D, Yıldırım K. Kronik kalkaneal osteomyelitin parsiyel rezeksiyonla tedavisi. *Acta Orthop Trauma Turc.*1997;31:212.
87. Kawanabe K, Okada Y, Matsusue Y, Iida H, Nakamura T. Treatment of osteomyelitis with antibiotic-soaked porous glass ceramic. *J Bone Joint Surg Br* 1998;80:527-30.
88. Dendrinis GK, Kontos S, Lyritys E. Use of the Ilizarov technique of non-union of the tibia associated with infection. *J Bone Joint Surg Am* 1995;77:835-46.
89. Calhoun JH, Henry SL, Anger DM, Cobos JA, Mader JT. The treatment of infected nonunions with gentamicin polymethylmethacrylate antibiotic beads. *Clin Orthop Relat Res* 1993;295:23-7.
90. Sağlık Y, Arikan M, Altay M, Yildiz Y. Squamous cell carcinoma arising in chronic osteomyelitis. *Int Orthop* 2001;25:389-91.
91. Warner Jr. WC. Osteomyelitis. In: Campbell's Operative Orthopaedics. (Ed) Canale, ST, St. Louis, Mosby; 1998. p. 563-78.
92. Trautmann M, Wiedeck H, Ruhnke M, Orthinger M, Marre R. Teicoplanin: 10 years of clinical experience. *Infection.* 1994;22: 430.
93. Glew R. Vancomycin. In:Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, editors. *Infectious Disease.* Pennsylvania:W.B. Saunders Company, 1992;231.
94. Fekety R. Vancomycin and teicoplanin. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R 4th. ed, editors. *Principles and Practice of Infectious Disease.* New York: Churchill Livingstone Inc, 1995;346.
95. Greenwood D. Microbiological properties of teicoplanin. *J Antimicrob Chemother.* 1988;21 (Suppl A): 1.
96. Pasqual A, De Arellano R, Perea EJ. Activity of glycopeptides in combination with amikacin or rifampin against *S. epidermidis* biofilms on plastic catheters. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1994; 13: 515.

97. Rose WE, Rybak MJ. Tigecycline: first of a new class of antimicrobial agents. *Pharmacotherapy* 2006;26:1099–110.
98. Breedts J, Teras J, Gardovskis J, et al. Safety and efficacy of tigecycline in treatment of skin and skin structure infections: results of a double-blind phase 3 comparison study with vancomycin-aztreonam. *Antimicrob. Agents Chemother* 2005;49:4658–66.
99. Sacchidanand S, Penn RL, Embil JM, et al. Efficacy and safety of tigecycline monotherapy compared with vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and skin structure infections: results from a phase 3, randomized, double-blind trial. *Int J Infect Dis* 2005;9:251–61
100. Muralidharan G, Fruncillo RJ, Micalizzi M, Raible DG, Troy SM. Effects of age and sex on single-dose pharmacokinetics of tigecycline in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Apr;49(4):1656-9
101. Gabler WL. Fluxes and accumulation of tetracyclines by human blood cells. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1991 Apr;72(1):39-51
102. Gristina AG. Biomaterials centered infection. Microbial adhesion versus tissue integration. *Science* 1987; 237:1588-95.
103. Dougherty SH, Simmons RL. Infections in bionic man: The pathobiology of infections in prosthetic devices- Part I. *Curr. Prob. Surg.* 1982;19: 221-264.
104. Dougherty SH, Simmons RL. Infections in bionic man: The pathobiology of infections in prosthetic devices- Part II. *Curr. Prob. Surg.* 1982;19: 269-318.
105. Gristina AG, Costerton JW. Bacterial adherence and the glycocalyx and their role in musculoskeletal infection. *Ort Clin North Am.* 1984;15:517-35.
106. Albrektsson T, *ibid.* 1985; 1, 53
107. Gristina AG, Hobgood CD, Barth E. In: Pulverer G, Quie PG, Peters G, editors. *Pathogenesis and clinical significance of coagulase-negative staphylococci.* Fischer Verlag: Stuttgart, 1987; 143-157.
108. Kasemo B, Lausmaa J. *CRC Crit.Rev.Biocompat* 1986;2:335.
109. Christensen GD, Simpson WA, Beachey EH. In: Savage DC, Fletcher MM, editors. *Bacterial Adhesion: Mechanisms and Physiological Significance.* New York: Plenum, 1985;279- 305.
110. Gristina AG, Costerton JW. Bacteria-Laden Biofilms: A hazard to orthopedic prosthesis. *Infect. Surg* 1984;3:655-662.
111. Gristina AG, Costerton JW, Leake E, Kolkin J, Jon and Wright MJ. Bacteria and their relationship to biomaterials. *Orthop Trans* 1981;5:332.

112. D'Ambrosia RD, Hiromu S, Heater R. Secondarily infected total joint replacement by hematogenous spread. *J Bone and Joint Surg* 1976;58-A:450-453.
113. Gristina AG, Kolkin J. Current concepts review. Total joint replasment and sepsis. *J Bone And Joint Surg* 1983;65-A:128-134.
114. Prince A, Neu HC. Microbiology of infections of the prosthetic joint. *Orthop Rev* 1979;8:91-96.
115. Stinchfield FE, Bigliani LU, Neu HC, Goss TP, Foster CR. Late hematogenous infection of total joint replacement. *J Bone and Joint Surg.* 1980;62-A:1345-1350.
116. Bandyk DF, Berni GA, Theile BL, Townw JB. Aorto-femoral greft infection due to Staf. *Epidermitis. Arch. Surg.* 1984;119:102-108.
117. Christensen GD, Simpson WA, Bisno AL, Beachey EH. Adherence of slime-producing strains of Staf. *epidermitis to smooth surfaces. Infect. and immun* 1982;37:318-326.
118. Gristina AG, Costerton JW. Bacterial adherence to biomaterials and tissue; the significance of its role in clinical sepsis. *J Bone Joint Surg (Am)* 1985;67-A:264-73.
119. Sugarman B, Young EJ, editors. *Infections associated with prosthetic devices.* Boca Raton FL: CRC Pres,1984.
120. Gristina AG, Oga M, Webb LX, Hobgood CD. *Science* 1985;228, 990
121. Knoth H, Larrick RB. Distraction fusion of the lumbar spine. *Ohio State Med.* 1964;12:1140-1142.
122. Baier RE, Meyer AE, Natiella JR, Natiella RR, Carter JM, *J. Biomed. Mater. Res.* 1984;18:337.
123. Dankert J, Hogt AH, Feijen J. *CRC Crit. Rev. Biocompat.* 1986;2:219.
124. Albektsson T, Arnebrandt T, Larsson K, Nylander T, Sennerby L. In: Williams DF, editor. *Transactions of the 5th europen conference on biomaterials.* Amsterdam: Elsevier, 1985;151-152.
125. Bombelli R, Giangrande A, Malacrida V, Puricelli G. The control of infection in orthopedic surgery. *Orthop Rev.* 1981;10:67-72.
126. Burchholz HW, Elson RA, Engelbrecht E, Lodenkamper H, Röttger J, Siegel A. Management of deep infection of total hip replacement. *J Bone and Joint Surg.* 1981; 63 B(3);342-353.
127. Eftekhar NS. Wound infection complicating total hip joint arthroplasty. Scope of the problem and its diagnosis. *Orthop Rev.* 1979;8:49-64.
128. Gristina AG, Costerton JW, Leake E, Kolkin J. Bacterial colonization of biomaterials: Clinical and laboratory studies. *Orthop Trans.* 1980;4:355.

129. Norden CW.. Experimental osteomyelitis. I. A description of the model. *Journal of Infectious Diseases* 1970;122:410-418.
130. An YH, Friedman RJ. Animal models of orthopedic implant infection. *J Invest Surg* 1998;11(2):139-146.
131. Holtom PD, Zamorano D, Patzakis MJ. Osteomyelitis attributable to vancomycin-resistant enterococci. *Clinical Orthopaedics* 2002;403:38–44.
132. Haris LG, Richards RG. Staphylococci and implant surfaces: a review. *Injury*. 2006 May;37,S2:3-14
133. Cunha BA. Osteomyelitis in elderly patients. *Clinical Infectious Diseases* 2002;35:287–93.
134. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, et al. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible staphylococcus aureus bacteremia: A metaanalysis. *Clinical Infectious Diseases* 2003;36:53-9.
135. Veyries ML, Faurisson F, Joly-Guillou ML, Rouveix B. Control of staphylococcal adhesion to polymethylmethacrylate and enhancement of susceptibility to antibiotics by poloxamer 407. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(4):1093-96.
136. Naylor PT, Myrvik QN, Gristina A. Antibiotic resistance of biomaterial-adherent coagulase-negative and coagulase-positive staphylococci. *Clin Orthop Relat Res* 1990;261:126-33.
137. Chang S, Sievert DM, Hageman JC, et al. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the vanA resistance gene. *New England Journal of Medicine* 2003;348:1342–7.
138. Noble WC, Virani Z, Cree RG. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiology Letters* 1992;72:195-8.
139. Hiramatsu, K. The emergence of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin in Japan. *American Journal of Medicine* 1998; 104, 7–10.
140. Hamilton-Miller JM. Vancomycin-resistant staphylococcus aureus: a real and present danger?. *Infection* 2002;30:118-24.
141. Rissing JP. Animal models of osteomyelitis: knowledge, hypothesis and speculation. *Infectious Disease Clinics of North America* 1990;4:377-90.
142. Norden CW. Lessons learned from animal models of osteomyelitis. *Review of Infectious Diseases* 1988;10:103-10.

143. Henry, N. S., M. Rouse, A. Whitesell, M. McConnell, and W. R. Wilson. Treatment of methicillin resistant *S. aureus* experimental osteomyelitis with ciprofloxacin or vancomycin alone or in combination with rifampin. *Am. J. Med.* 1987;82 (Suppl.4A):73-75
144. Dworkin R, Modin G, Kunz S, Rich R, Zak O, Sande M. Comparative efficacies of ciprofloxacin, pefloxacin, and vancomycin in combination with rifampin in a rat model of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* chronic osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990 Jun;34(6):1014-6.
145. Pensotti C, Nacinovich F, Vidiella G, Carbone E, Martin M, Medicina, Teiocoplanin in the treatment of bone and joint infections due to methicillin resistant staphylococci (Experience in adult patients). *Medicina (B Aires).* 2002;62 Spp 2: 40-7
146. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003;124:1789–97.
147. Jahoda D, Nvc O, Pokorny D, Landor I, Sonsa A. Linezolid in the treatment of antibiotic-resistant gram-positive infections of the musculoskeletal system. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2006 Oct;73(5): 329-33.
148. Raad I, Darouiche R, Vazquez J, et al. Efficacy and safety of weekly dalbavancin therapy for catheter-related bloodstream infection caused by gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis* 2005;40:374–80
149. <http://ir.theravance.com>
150. Ward KE, Mersfelder TL, LaPlante KL. Oritavancin-an investigational glycopeptide antibiotic. *Expert Opin Investig Drugs* 2006;15:417–29
151. Yan Yin L, Lazzarini L, Li F, Melinda Stevens C, Jason H. Calhoun Comparative evaluation of tigecycline and vancomycin, with and without rifampicin, in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* experimental osteomyelitis in a rabbit model. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2005;55:995–1002.
152. Perry CR. Pearson RL. Local antibiotic delivery in the treatment of bone and joint infections. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1991 Feb;263:215-26.
153. Majid SA, Lindberg LT, Gunterberg B, Siddiki MS. Gentamicin-PMMA beads in the treatment of chronic osteomyelitis. *Acta Orthop Scand.* 1985;56(3):265-268
154. Giavaresi G, Borsari V, Fini M, Giardino R, Sambri V, Gaibani P, Soffiatti R. Preliminary investigations on a new gentamicin and vancomycin-coated PMMA nail for the treatment of bone and intramedullary infections: An experimental study in the rabbit. *J Orthop Res.*

155. Tuzuner T, Sencan I, Ozdemir D, Alper M, Duman S, Yavuz T, Yıldırım M. In Vivo evaluation of teicoplanin- and calcium sulfate-loaded PMMA bone cement in preventing implant-related osteomyelitis in rats. *Journal of Chemotherapy* 2006 Vol. 18 - n. 6 (91-?) -
156. Z. Orhan, E. Cevher, L. Mülazimoğlu, D. Gürcan, M. Alper, A. Araman, Y. Özsoy The preparation of ciprofloxacin hydrochloride-loaded chitosan and pectin microspheres. *J Bone Joint Surg [Br]* 2006;88-B:270-5.
157. Gambhir AK, Hanson B, Wroblewski BM, Kay PR. The mechanical properties of modern additional antibiotics in acrylic bone cement. *J Bone Joint Surg (Br)* 2001;83-B, Supp IV: 393.
158. Periti P, Mini E, Mosconi G. Antimicrobial prophylaxis in orthopaedic surgery: the role of teicoplanin. *J Antimicrob Chemother* 1998;41(3):329-340.
159. Hanssen AD, Osmon DR. The use of prophylactic antimicrobial agents during and after hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1999;369:124-138.
160. Kandemir O, Oztuna V, Colak M, Akdag A, Camdeviren H. Comparison of the efficacy of tigecycline and teicoplanin in an experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis model. *J Chemother.* 2008 Feb;20(1):53-7.
161. Murphy, T. M., Deitz, J. M., Petersen, P. J. et. al. Therapeutic efficacy of GAR-936, a novel glycylcycline, in a rat model of experimental endocarditis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2000;44,3022-7

10. RESİMLEMELER LİSTESİ

TABLolar

Tablo-1 Osteomiyelit sınıflaması

Tablo-2 Osteomiyelit etkenleri

Tablo-3 Oluş mekanizmasına göre osteomiyelitlerde etken, hazırlayıcı faktör ve tutulan kemikler

Tablo-4 Osteomiyelit etkenleri ve hazırlayıcı faktörler

Tablo-5 Osteomiyelitte etkenin anaerop olabileceği belli başlı durumlar

Tablo-6 Kronik Osteomiyelitte Cierny ve Mader Evreleme Sistemi

Tablo-7 Çalışma grupları

Tablo-8 An ve ark. modifiye edilmiş radyolojik kronik osteomiyelit kriterleri

Tablo-9 6 grup altında incelenen ratlarda üreyen ortalama mikroorganizma sayıları

Tablo-10 Tigesiklin ve teikoplanin tedavisi alan gruplar ile kontrol gruplarına ait ortalama Mann-Whitney U ve p değerleri

Tablo-11 Her gruptaki ratlardan alınan kemik örneklerine ait koloni oluşturan birim sayıları

ŞEKİLLER

Şekil-1 Tigesiklinin kimyasal yapısı

Şekil-2 MRSA enfeksiyonlarında etkili yeni jenerasyon antibiyotiklerin moleküler yapıları

Şekil-3 Rat sağ kruris hazırlık safhası

Şekil-4 Postoperatif 3. hafta rat tibia lateral röntgenogramı: K-teli etrafında kemik lizisi görülmekte

11. ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Zonguldak'ta doğdum. İlkokulu Kozlu Kılıç İlkokulu'nda, ortaokulu ise Kozlu Lisesi'nde bitirdim. Lise öğrenimimi 1991-1995 yılları arasında Zonguldak Anadolu Öğretmen Lisesi'nde tamamladım. Tıp eğitimimi 1995-2002 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde aldıktan sonra 2003 yılı Ocak ve Haziran ayları arasındaki 6 aylık sürede Kars Sarıkamış Devlet Hastanesi'nde pratisyen hekim olarak çalıştım. 2003 yılı Temmuz ayından Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda ihtisasa başladım. Evli ve 1 kız çocuk babasıyım.