



HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**OSTEOMİYELİTLİ HASTALARDA OKSİDAN VE
ANTIOKSİDAN KAPASİTELERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Melek HAMİDANOĞLU

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMANLAR
Yrd.Doç.Dr. Süda TEKİN KORUK
Prof.Dr. Nurten AKSOY

ŞANLIURFA
2011



HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**OSTEOMİYELİTLİ HASTALARDA OKSİDAN VE
ANTIOKSİDAN KAPASİTELERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Melek HAMİDANOĞLU

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMANLAR
Yrd.Doç.Dr. Suda TEKİN KORUK
Prof.Dr. Nurten AKSOY

Bu tez, Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından 1013 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA
2011

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında bana destek olan tez danışmanlarım Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Yrd .Doç. Dr. Süda TEKİN KORUK ile Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr Nurten AKSOY hocalarıma, desteklerini esirgemeyen Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Hasan KARSEN'e ve Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Yrd. Doç. Dr. İbrahim KORUK'a, rotasyon programlarında çalışmaktan onur duyduğum İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim görevlileri ve asistanlarına ve de eski anabilim dalı başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Fatma SIRMATEL'e teşekkür ederim. Birlikte çalışmaktan kıvanç duyduğum arkadaşlarım Uzm.Dr. Gökhan UNUTMAZ, Uzm.Dr. Fazilet DUYGU, Uzm.Dr. Leman KARAAĞAÇ, Dr. Öznur TAVŞAN, ve Dr. Celal ÇALIŞIR'a ve çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen bölüm sekreterimiz Gülender AYKUTLU ve hastane enfeksiyon kontrol komitesi hemşiresi Leyla YILMAZ'a teşekkür ederim.

Yetişmemde katkıları olan bütün hocalarıma, birlikte çalıştığımız tüm yardımcı hastane personeline teşekkür ederim.

Özellikle; hayatımın her aşamasında karşılık beklemeden arkamda olan ve evlatları olmaktan onur duyduğum değerli annem ve babama ve yoğun tempoma ve nöbetlerime anlayışla ayak uyduran sevgili eşim Mesut'a ve kızım Duru'ya olmak üzere bu süreçte bana destek olan tüm aileme ve yakınlarıma da gönülden teşekkürler.

Dr. Melek HAMİDANOĞLU
Ocak 2011

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II-IV
KISALTMALAR	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
TABLolar DİZİNİ	VII
ÖZET	VIII-IX
ABSTRACT	X-XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. OSTEOMİYELİT	2
2.1.1 Tarihçe	3
2.1.2 Patogenez	4
2.1.3 Sınıflandırmalar	7
2.1.4 Etyoloji	9
2.1.5 Epidemiyoloji	14
2.1.6 Klinik	15
2.1.7 Tanı	17
2.1.7.1 Laboratuvar bulgular	18
2.1.7.2 Radyolojik bulgular	19
2.1.8 Osteomiyelitin özel şekilleri	23
2.1.8.1. Akut hematojen osteomiyelit	23
2.1.8.2.Kronik osteomiyelit	25
2.1.8.3. Vertebral osteomiyelit	26
2.1.8.4. Protez cihazı ile ilişkili osteomiyelit	28
2.1.8.5. Brodie apsesi	29
2.1.8.6.Tüberküloz osteomiyeliti	30
2.1.8.7. İntervertebral disk aralığının enfeksiyonu (diskit)	31
2.1.8.8. Fungal osteomiyelit	32
2.1.9. Ayırıcı tanı	32
2.1.10. Tedavi	33

2.1.10.1.Hiperbarik oksijen tedavisi	37
2.1.10.2.Cerrahi tedavi	37
2.1.11. Komplikasyonlar	38
2.1.12. Prognoz	39
2.1.13. Korunma	40
2.2. OKSİDATİF STRES	40
2.2.1. Serbest Radikaller (SR)	42
2.2.2. Reaktif oksijen türleri	43
2.2.2.1. Süperoksit Radikali (O ₂ ^{·-})	44
2.2.2.2. Hidrojen Peroksit (H ₂ O ₂)	44
2.2.2.3. Hidroksil radikali (·OH)	45
2.2.2.4. Singlet Oksijen (¹ O ₂)	45
2.2.2.5. Nitrik Oksit (NO [·])	46
2.2.3. Serbest Radikallerin Etkileri	46
2.2.4. Antioksidan Sistem	47
2.2.4.1. Antioksidan Etki Mekanizmaları	48
2.2.4.2. Total Antioksidan Kapasite (TAOK)	50
3. GEREÇ VE YÖNTEM	51
3.1. Hasta Seçimi	51
3.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri	51
3.1.2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri	52
3.2. Örneklerin Hazırlanması	52
3.3. Kullanılan Araç ve Gereçler	53
3.4. Kullanılan Kimyasal Maddeler	53
3.5. Toplam Oksidan Status (TOS) Düzeyi Ölçümü	54
3.6. Toplam Antioksidan Kapasite Ölçümü	54
3.7. Oksidatif Stres İndeksi Ölçümü	55
3.8. İstatistiksel Analiz	56
4. BULGULAR	56
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	67
7. KAYNAKLAR	68

KISALTMALAR

AHO	Akut hematojen osteomyelit
BKİ	Beden kitle indeksi
BK	Beyaz Küre
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CRP	C-reaktif protein
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
KOM	Kronik Osteomyelit
MRG	Magnetik Rezonans Görüntüleme
OSI	Oksidatif stres indeksi
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
RNS	Reaktif Nitrojen Türleri
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SOD	Süperoksit dismutaz
TAS	Total antioksidan seviye
TOS	Total oksidan seviye
USG	Ultrasonografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1 : Femur Anatomik Görüntüsü	5
Şekil 2 : Metafizyel ve Epifizyel Dolaşım Arasındaki Anastomoz	5
Şekil 3 : Akut Hematojen Osteomyelitin Patolojisi	23
Şekil 4 : Brodie Absesinin Radyolojik Görüntüsü	29
Şekil 5 : Radikallerin Yol Açtığı Hücre Hasarı	47
Şekil 6 : Antioksidan Sistemler	48
Şekil 7 : Hasta ve Kontrol Grubunda TOS Seviyelerinin Karşılaştırması	60
Şekil 8 : Hasta ve Kontrol Grubunda TAS Seviyelerinin Karşılaştırması	61
Şekil 9 : Hasta ve Kontrol Grubunda OSİ Seviyelerinin Karşılaştırması	61

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Osteomiyelit Etkenleri ve Görülme Yüzdeleri	11
Tablo 2: Oluş Mekanizmalarına Göre Osteomiyelitlerde Etken, Hazırlayıcı Faktör ve Tutulan Kemikler	12
Tablo 3 : Bakteriyel Osteomiyelitli Hastalardan İzole Edilen Mikroorganizmalar	13
Tablo 4: Tanıda Kullanılan Testlerin Avantaj ve Dezavantajları	22
Tablo 5: Osteomiyelitte Etken Mikroorganizmaya Göre Antibiyotik Tedavisi	36
Tablo 6: Radikal ve Radikal Olmayan Reaktif Oksijen Türleri	41
Tablo 7: Serbest Oksijen Radikalleri Oluşturan Kaynaklar	43
Tablo 8: Hidrofilik ve Lipofilik Fazda Bazı Antioksidanlar	49
Tablo 9: Hasta ve Kontrol Grubunda Demografik Özellikler	56
Tablo 10: Olası Osteomiyelit Nedenlerinin Oranları	57
Tablo 11: Osteomiyelit Tanısında Kullanılan Parametrelerin Dağılımı	57
Tablo 12: Osteomiyelit Tanısı Konmasında Kullanılan Yöntemlerin Dağılımı	58
Tablo 13: Tanıda Kullanılan Radyolojik Yöntemlerin Dağılımı	58
Tablo 14: Hasta ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Bulgularının Dağılımı	59
Tablo 15: Hasta ve Kontrol Grubunun Oksidatif Kapasite, Antioksidan Kapasite, Oksidatif Stres İndeksinin Dağılımı	59

ÖZET

OSTEOMİYELİTLİ HASTALARDA OKSİDAN VE ANTIOKSİDAN KAPASİTELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Melek HAMİDANOĞLU

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Osteomyelit; bir mikroorganizmanın enfeksiyöz ve inflamatuvar süreçler ile kemik dokuda hasar yaratması sonucu ortaya çıkan ilerleyici karakterde bir hastalıktır. Vücudun başka yerindeki bir enfeksiyon odağından kaynaklanan bakteriyeminin neden olduğu yayılım yoluyla, komşuluğundaki yumuşak doku veya eklem enfeksiyonu ile ya da delici bir travma veya cerrahi sonrası mikroorganizmanın direk bulaşması gibi çeşitli yollarla oluşabilir. Ağrı, şişlik, ısı artışı, eklem hareket kısıtlılığı gibi klinik bulguları olan hastada; kemikten püy aspire edilmesi ve/veya kemik ya da kan kültüründe üreme olması ve/veya radyolojik bulguların olması ile tanı konulabilmektedir. Osteomyelitin patogenezinde serbest oksijen radikallerinin rolü olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada osteomyelit tanısı alan 30 hastadan alınan kan örneklerinde total oksidan ve total antioksidan seviyelerin değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışma, Ocak 2008 ile Eylül 2010 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğinde yapıldı. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ile Ortopedi ve Travmatoloji Kliniklerinde ayaktan ve/veya yatarak osteomyelit tanısı alan 30 hasta ve osteomyeliti olmayan 30 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Hastaların ve kontrol grubunun TAS (Total antioksidan seviye) ve TOS (Total oksidan seviye) düzeyleri tam otomatik kolorimetrik yöntemle çalışıldı. TOS/TAS oranı hesaplanarak oksidatif stres indeksi (OSI) bulundu. Hastaların TAS, TOS ve OSI düzeyleri sağlıklı kişilerin sonuçları ile kıyaslandı.

Çalışmaya alınan 30 osteomiyelit olgusunun 20'si (%67.7) erkek idi. Hasta ve kontrol grubunda yaş ortalaması sırasıyla 31.9 ± 15.2 (15-65) yıl ve 31.4 ± 15.3 (15-65) yıl; beden kitle indeksi (BKİ) ortalaması 24.3 ± 4.5 kg/m² ve 25.7 ± 3.4 kg/m² olarak hesaplandı. Çalışma grupları yaş, cinsiyet, BKİ ortalaması açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark olmadığı görüldü (hepsi için $p>0.05$).

Osteomiyelitli hastaların ve kontrol grubunun TAS, TOS ve OSİ düzeylerinin birbirinden farklı olduğu görüldü. TOS ve OSİ düzeyleri osteomiyelitli hastalarda yüksek, kontrol grubunda ise düşük olduğu bulundu ($p=0.001$). TAS düzeyi osteomiyelitli hasta grubunda düşük, kontrol grubunda yüksek olduğu bulundu ($p=0.024$).

Çalışma sonuçları osteomiyelitli hastaların şiddetli oksidatif strese maruz kaldıklarını, TAS, TOS ve OSI seviye ölçümlerinin bu hastaların takibinde kullanılabilecek biyokimyasal parametreler olduğunu ve ayrıca tedaviye destekleyici olarak antioksidanların eklenmesi ile gelişme sağlanabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu sonucu teyit edebilmek için daha geniş populasyonlarla daha kapsamlı yapılacak çalışmalara gerek vardır.

Anahtar kelimeler: Osteomiyelit, TAS, TOS, OSI

ABSTRACT

EVALUATION OF TOTAL OXIDANT AND ANTIOXIDANT CAPACITIES IN THE PATIENTS WITH OSTEOMYELITIS

Melek HAMIDANOGLU, MD.

Infectious Diseases and Clinical Microbiology Expertise Thesis

Osteomyelitis is a progressive disorder and results in bone destruction due to the infectious and inflammatory processes caused by a microorganism. Microorganisms may infect bone through the several ways: 1. With the bloodstream from another infection focus to the bone during bacteriemia, 2. From an infection in an adjacent soft tissue or adjacent joint, and/ or 3. Direct invasion due to a penetrating trauma or surgery. It is diagnosed by the clinical symptoms including pain, swelling and warmth in the infected area, restriction of joint movement; from bone aspiration; and/or positive bone or blood culture; and/or radiological findings. It is suggested that free oxygen radicals may have a part in the osteomyelitis pathogenesis.

The purpose of this study is to evaluate the total antioxidant and total oxidatant levels in the blood samples from 30 patients with osteomyelitis.

The study was conducted in Harran University, Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology during January 2008 - September 2010. Thirty out- and/or in-patients with osteomyelitis in the Departments of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and Orthopedic and Traumatology and thirty volunteers without osteomyelitis were included in the study. TAS (Total antioxidant level) and TOS (Total oxidant level) levels of the patients and the healthy volunteers were evaluated by fully automatic colorimetric method. Oxidative stress index (OSI) was identified by the estimation of TOS/TAS ratio. The pre-treatment levels of TAS, TOS and oxidative stress index (OSI) of the patients were compared with those of the healthy volunteers.

Of 30 osteomyelitis cases, 20 patients (67.7%) were male. The mean of age was estimated as 31.9 ± 15.2 (15-65) years and 31.4 ± 15.3 (15-65) years, respectively in the

patient and control groups. The mean of body mass index (BMI) was estimated as 24.3 ± 4.5 kg/m² and 25.7 ± 3.4 kg/m² respectively. No statistically significant differences were found in terms of age, gender and mean of body mass index (BMI) between the study groups. ($p > 0.05$).

It was observed that the levels of TAS, TOS and OSI of the patients and control groups were different. It was found that TOS and OSI levels were higher in the osteomyelitis patients than those in the control group. ($p = 0.001$). TAS levels were lower in the osteomyelitis patients than those in the control group ($p = 0.024$).

The results of the study implicated that the patients with osteomyelitis were exposed to a severe oxidative stress and the estimation of TAS, TOS and OSI levels may be used as biochemical parameters to follow up these patients, and also that a supportive treatment with antioxidants may improve osteomyelitis therapy. However, more comprehensive studies with larger populations should be conducted to confirm this result.

Key words: Osteomyelitis, TAS, TOS, OSI

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteomyelit; bir mikroorganizmanın enfeksiyöz ve inflamatuvar süreçler ile kemik dokuda hasar yaratması sonucu ortaya çıkan ilerleyici karakterde bir hastalıktır. Kemğin sadece bir bölümü tutulabildiği gibi medüller kanal, periost, korteks ve çevre yumuşak dokuların tümü bu tabloya katılabilir. Kemik ve eklem enfeksiyonlarındaki tedavinin başarısı, anatomik ve patofizyolojik bazı özellikler nedeniyle, vücudun diğer bölgelerindeki enfeksiyonların tedavisinde elde edilen başarılarla kıyasla düşüktür. Hastaların çoğu, defalarca ameliyat edilen, uzun süre değişik antibiyotik tedavileri alan, ama enfeksiyonu hala devam eden olgulardır. Osteomyelit bu süregen hali hastayı, hem fiziksel olarak kısıtlayan hem de psikiyatrik sekeller bırakabilen bir tablodur.

Oksidatif stres doku veya hücrede oluşan serbest oksijen radikallerinin konsantrasyonunun antioksidan kapasiteyi aşması olarak tanımlanır. Oksidatif stres geri dönüşümlü ya da geri dönüşümsüz hücre hasarına yol açar. Oksidatif stres akut ya da kronik olabilir. İskemi-reperfüzyonda, akut enflamasyonda ve hiperokside kısa süreli bir oksidatif stres varken, kronik enflamasyonda uzun süreli bir oksidatif stres vardır. (1,2).

Serbest radikaller organizmada hücrel metabolizma sonucunda veya çevresel faktörlerin etkisiyle oluşabilir (3). Organizmada çeşitli yollarla oluşan serbest oksijen radikallerine karşı oksidatif hasarı önleyen, sınırlayan ya da kısmen tamir eden, anti-oksidanlar olarak adlandırılan koruyucu mekanizmalar vardır (4).

Enfeksiyon hastalıklarında, inflamatuvar hücrelerin aktive olarak reaktif oksijen ve nitrojen türleri salgıladıkları gösterilmiştir. Birçok enfeksiyon hastalığında oksidatif stresle ilgili araştırma yapılmış, malaryada, intraabdominal sepsiste, kızamıkta, farelerde alt üriner sistem enfeksiyonlarında *Escherichia (E.) coli*'de antioksidasyon, *Histoplasma (H.) capsulatum* enfeksiyonunda, hepatit B ve hepatit C enfeksiyonunda, *N. gonore* enfeksiyonunda, sepsiste, gebelerdeki üriner sistem enfeksiyonunda, hepatit C ile enfekte son dönem böbrek hastalarında, *P. Braciliensis* enfeksiyonunda oksidatif stresin arttığı gösterilmiştir (5,6). Total antioksidan durumun ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler verebilir. Bu yüzden kanın antioksidan durumunu saptamada bireysel antioksidanlardan

ziyade bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır (7,8).

Osteomiyelitde oksidatif stresin varlığı ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamakla birlikte, osteomiyelitde de diğer enfeksiyon hastalıklarında olduğu gibi oksidan kapasitenin arttığı antioksidan kapasitenin azaldığı gösterilebilirse tedavide antioksidanların kullanımı ile osteomiyelit tedavisinde gelişme sağlanacağı kanısındayız.

Bu çalışmada osteomiyelit tanısı alan 30 hastadan alınan kan örneklerinde total oksidan ve total antioksidan kapasite seviyelerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. Osteomiyelit

Osteomiyelit; bir mikroorganizmanın enfeksiyöz ve inflamatuvar süreçler ile kemik dokuda hasar yaratması sonucu ortaya çıkan ilerleyici karakterde bir hastalıktır (9,10).

Kelimenin köklerinden de anlaşılacağı üzere “osteon” kemiği oluşturan en küçük birim, “myelo” kemik iliği ve “itis” inflamasyon anlamındadır (9). Osteomiyelit, vücudun başka yerindeki bir enfeksiyon odağından kaynaklanan bakteriyeminin neden olduğu yayılım yoluyla, komşuluğundaki yumuşak doku veya eklem enfeksiyonu ile ya da delici bir travma veya cerrahi sonrası mikroorganizmanın direk bulaşması gibi çeşitli yollarla oluşabilir (11).

Osteomiyelit, mikroorganizmaların kemiğin periost, medüller kavite, korteks gibi çeşitli komponentlerini invazyonu sonucu gelişen enflamasyon destrüksiyon, nekroz ve yeni kemik oluşumuyla karakterize bir patolojidir (12).

Kemik ve eklem enfeksiyonları, antibiyotik çeşit ve etkinliğinin artmasına, operasyon teknikleriyle ameliyathane koşullarının iyileştirilmesine rağmen nispeten sık karşılaşılan, tanı ve tedavide özellikle kanıta dayalı verilerin az olmasından dolayı sorunların yaşandığı, ciddi morbiditeye, kalıcı sakatlığa, paraliziye ve hatta nadir de olsa ölüme neden olabilen enfeksiyon hastalıklarındandır (12).

Osteomyelit terimi ile birlikte en çok, enfeksiyonun başlangıç ve semptomların süresine göre akut ya da kronik; enfeksiyona neden olan etkenin bulaşma şekline göre hematogen ya da eksojen; immun sistemin verdiği cevaba göre piyojenik ya da granülomatöz terimleri kullanılır (13).

2.1.1. Tarihçe

Osteomyelit, insanlık tarihinin başlangıcından itibaren varolan sinsi ve inatçı bir hastalıktır. Mısır mumyalarında 4000 yıllık kronik osteomyelit (KOM) lezyonları saptanmıştır (14,15). Tarihteki ilk osteomyelit kayıtlarına, MÖ 2500 yıllarındaki Hindu yazıtlarında rastlanmaktadır (16). M.Ö. 500-400 yıllarında Hipokrates, kemik enfeksiyonu ile travma arasındaki belirgin ilişkiyi ortaya koymuş; vücutta oluşan enfekte sekestrumun atılışını ve bu işlemin hızlandırılmasını sağlayan cerrahi girişimi tanımlamıştır. İyileşmeyen sinüs akıntısı ile ölü kemik doku arasındaki bağlantıyı da kurmuştur (16). M.S. 1. yüzyılda Celcus, hastalık patolojisinin anlaşılması için ilk girişimde bulunmuştur. Celcus, iltihabın dört ana belirtisini; kızarıklık, şişlik, sıcaklık ve ağrı olarak tanımlamıştır. Kemik patolojisini ise çürüme, ülserasyon, siyahlık, fistüller ve gangrenle açıklamaya çalışmıştır (17). Brodie 1830'da ise, kronik kemik abseli dokuz vakalık serisini yayınlamış ve düşük virülanlı mikroorganizmalarla meydana gelen osteomyelit tipini ortaya koymuştur (15,16,17,18).

Osteomyelitte sulfonamidlerin kullanımı 1938'de Michtell; penisilin kullanımı ise 1941'de Trueta tarafından bildirilmiştir. Bu sayede daha önceleri hayati tehlikesi olan bu hastalıkta kemoterapötiklerin devreye girmesiyle mortalite oranı %20'lerden %3,5'lara düşmüştür (15,19). Çeşitli antibiyotiklerin keşfi, cerrahi tekniklerdeki ilerlemeler ve osteomyelit patogenezinin daha iyi anlaşılması ile mortalite hemen hemen ortadan kaldırılmış olmasına karşın; osteomyelit, yine de tedaviye zaman zaman cevapsız kalabilmektedir (17,20). Willenegger 1962'de, osteomyelitlerin tedavisinde devamlı irrigasyon ve drenaj sistemini uygulamaya koymuştur (21). İmplantların ortopedik enfeksiyon riskini arttırdığının anlaşılması üzerine; 1969'larda Bucholz tarafından, enfekte total kalça protezlerinin revizyonu sırasında antibiyotikli kemik çimentosu kullanılmaya başlanmıştır (22). Klemm

1972’de, Almanya’nın Darmsadt kentinde gentamisin emdirilmiş çimentolu boncuk ve zincirlerini geliştirmiştir (23).

Günümüzde iyileşme oranlarındaki bu artışa karşın, osteomyelit halen ortopedistleri, pediatristleri ve enfeksiyon hastalıkları uzmanlarını uğraştıran bir konu olarak karşımızda durmaktadır. Tedaviden 40 yıl sonra tekrar alevlenen osteomyelitli olgular olduğunu düşünürsek, bu hastalığın küründen bahsetmenin ne kadar zor olduğu anlaşılacaktır (17,20).

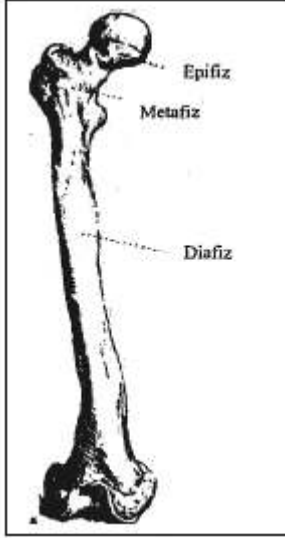
Özet olarak akut osteomyelit, gelişmiş ülkelerde başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Yaşam kalitesi, hijyen ve beslenme kalitesindeki artış ile beraber akut hematojen osteomyelit (AHO) insidansında azalma meydana gelmiştir. Buna karşın gelişmekte olan ülkelerde halen hastalık ciddiyetini korumaktadır. KOM’un tedavisinde kesinleşmiş bazı temel kurallar bulunmasına rağmen her yerde komplikasyonlar ve zorluklarla karşılaşılabilir.

2.1.2. Patogenez

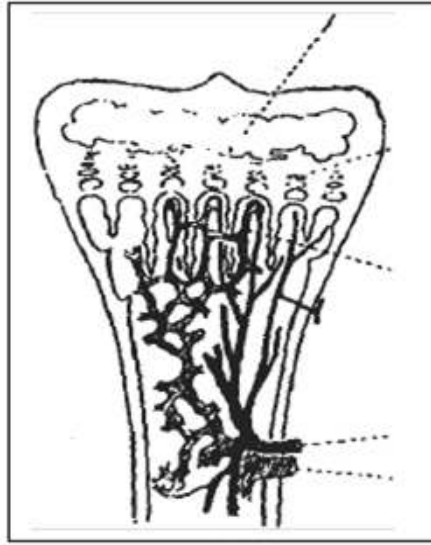
Osteomyelit, vücudun başka yerindeki bir enfeksiyon odağından kaynaklanan bakteriyeminin neden olduğu yayılım yoluyla, komşuluğundaki yumuşak doku veya eklem enfeksiyonu ile ya da delici bir travma veya cerrahi sonrası mikroorganizmanın direk bulaşması gibi çeşitli yollarla oluşabilir(11).

Kemik doku osteomyelit oluşumunun öncesinde bir travma veya yabancı bir cisim yoksa, enfeksiyonlara oldukça dirençlidir. Bazı mikroorganizmalar örneğin; *Staphylococcus* (S.) *aureus*, kemiğe fibronektin, laminin kollajen ya da siyaloglikoprotein reseptörleri ile bağlandığından ve deri ile burun mukozasında sıklıkla kolonize olabildiğinden özellikle osteomyelite neden olur. AHO sıklıkla çocuklarda ve yaşlılarda meydana gelir. Fizyopatoloji ve klinik tablo yaşla ilişkilidir (24). Yaş dağılımı bimodaldir(25,26). Çocuklarda genellikle femur, tibia ve humerusun metafizlerinde (Sekil 1) oluşur; çünkü bu kemiklerin kan akımı, çok az fagositik hücre içeren ve minör travmalardan sonra vasküler obstrüksiyona eğilimli olan besleyici arterin küçük kapillerlerinden sağlanır. Çocuklukta metafizyel ve epifizyel dolaşım arasında anastomoz (Sekil 2) yapan damarsal bağlantılar yoktur. Kan akımı azalınca hematojen yayılmaya eğilimli küçük kemik nekrozları gelişir. Bu enfekte avasküler kemik

alanları sekestre olur. Çocukta kemiğe daha gevşek tutunan periost, iltihap nedeniyle korteksten ayrılır ve kemiğin beslenmesinin bozulmasına neden olur. Bu ölü kemik ve çevresindeki reaktif granülasyon dokusuna sekestrum adı verilir. Zamanla subperiosteal yeni kemik meydana gelerek sekestrum canlı ve sklerotik kemik ile çevrelenir. Buna involukrum adı verilir. Bu durum tedavisiz kalırsa, yoğun sekestrum oluşumu ve KOM ile sonuçlanmaktadır (16,27).



Şekil 1.



Şekil 2.

Bir yaşın altındaki çocuklarda enfeksiyon, büyüme plağını geçen kapillerler aracılığı ile epifiz ve eklem aralığına yayılabilir. Bir yaşın üzerindeki çocuklarda ise enfeksiyon metafizle sınırlıdır, dolayısıyla enfeksiyon Haversian ve Volkman kanalları yoluyla lateral olarak yayılır, korteks rüptürü ve subperiosteal apse oluşabilir. Bu kuralın istisnası proksimal femur, humerus ve radiusta olduğu gibi intrakapsüler metafizlerde osteomiyelit gelişmesidir (28).

Küçük çocuklarda femur proksimali ve femur başı sekonder kemikleşme merkezi gelişene kadar tek vasküler kaynaktan beslenir. Fizis plağının gelişmesi ile metafiz ile epifizin kanla beslenmesi ayrı ayrı kaynaklardan meydana gelir. Bununla birlikte femur proksimal metafizi, radius proksimal metafizi, distal tibia ve fibula metafizi ve humerus proksimal metafizi eklem kapsülü tarafından örtündükleri için bu bölgelerde meydana gelen osteomiyelite bağlı olarak eklem de etkilenip septik artrit tablosu meydana gelebilir. Septik artrit gelişmesinde sinovial dokunun vasküler yapıdan zengin olması ve bazal membranının olmayışı önemli rol oynar (29).

Erişkinlerde AHO, çocuklarda olduğundan çok daha seyrekdir. Sıklıkla birbirine komşu iki vertebrayı ve vertebralar arası disk boşluğunu tutar (vertebral osteomyelit). Hematojen yayılım arteriyel ve venöz yolla (Batson'un venöz pleksusundan retrograd yolla) oluşabilir ancak arteriyel yol daha yaygındır. Vertebral osteomyelite eğilim oluşturan yaygın bakteriyemi kaynakları arasında damar içi araçlar, pnömoni ve üriner sistem enfeksiyonu yer alır (28).

Bir hemoglobin yapı bozukluğu olan orak hücre anemisinde oluşan kemik enfarktları ve ilik trombozu kemikte bakterilerin kolonizasyonuna zemin hazırlar. Birçok odakta birden osteomyelit görülmesiyle sık karşılaşılır. Salmonella türleri ve *S.aureus* en sık rastlanan patojenlerdir (30,31).

İntravenöz uyuşturucu bağımlılarında yineleyen damar içi enfeksiyonlar ve hemodiyaliz hastalarındaki damarsal girişimler AHO görülme sıklığında artışa yol açar (32,33).

Bir odaktan komşuluk yoluyla oluşan osteomyelit erişkinlerde çocuklarda olduğundan çok daha yaygındır ve sıklıkla 50 yaşın üzerindekilerde görülür. Bir odaktan komşuluk yoluyla oluşan osteomyelit komşuluğundaki eklem ya da yumuşak dokudan yayılıma sekonder ya travma ya da cerrahi yoluyla mikroorganizmaların direkt inokülasyonu ile oluşur. Sıklıkla ortopedik fiksasyon aletlerinin neden olduğu eş zamanlı enfeksiyon görülür. Uzun süreli diyabeti olan hastalarda görüldüğü şekilde vasküler yetersizlik sıklıkla tekrar eden yumuşak doku enfeksiyonuna ve sonrasında alttaki kemiklerin komşuluk yoluyla oluşan osteomyelite yol açar. Konağa bağlı faktörler, doğrudan kemikte ya da çevre dokuda enfeksiyon gelişmesinde ve yayılmasında predispozandırlar. Konaktaki immun yetmezlik bakteriyemiye, bakteriyemi de hematojen osteomyelite neden olmaktadır. Yine konak immun yetmezliği, delici yaralanma nedeniyle oluşan enfeksiyona ya da çevre enfeksiyon odağının yayılarak osteomyelit oluşturmaya neden olabilmektedir (17,34,35).

Etken patojenin varlığının, histolojik olarak veya kültürle ispatlanması kesin osteomyelit tanısını koydurmakla birlikte etken mikroorganizmayı izole etmek zordur. Bu sebeple klinik ve radyolojik bulgulara dayanılarak tanıyı koyup tedavi başlamak günümüzde kabul gören bir yaklaşımdır. Aşağıdaki kriterlerin ikisinin varlığında osteomyelit tanısı koyulabilir. Bunlar:

- a) Kemikten püri aspire edilmesi,
- b) Kemik ya da kan kültüründe üreme olması,

- c) Ağrı, şişlik, ısı artışı, eklem hareket kısıtlılığı gibi klinik bulgular olması,
- d) Radyolojik bulgular (36).

2.1.3. Sınıflandırmalar

Ostomiyelit sınıflaması; hastalığın süresine, hastanın yaşına, altta yatan hazırlayıcı faktörün varlığına, konakçı faktörlerine, etken mikroorganizmaya, enfeksiyonun oluş mekanizmasına ve konağın enfeksiyona cevabına göre değişmektedir (23,38,39).

1-Hastalığın Süresine Göre:

Akut: Sistemik bulguların varlığı, ancak kemik değişikliğinin olmaması, hikayenin 10 günden az sürede olması

Subakut: Hafif sistemik bulgulara eşlik eden kemik değişikliğinin varlığı, ancak daha önce atağın olmaması, hikayenin 10 günden fazla sürede olması

Kronik: Sistemik bulgular olsun veya olmasın, kemik değişikliğinin olması. Öyküde önceden geçirilmiş enfeksiyon atak veya atakları mevcuttur.

- a. Aktif kronik osteomiyelit
- b. İnaktif kronik osteomiyelit

2- Patojenik sınıflandırma: En kullanışlı klinik sınıflandırma taslağı Waldvogel ve arkadaşlarının belirlediği patogeneze dayanan sınıflandırmadır (41).

- a. AHO; kemikte bakteriyemik yayılma olmasının bir sonucu olarak gelişir.
- b. Komşu odaktan yayılan osteomiyelit; ameliyat sonrası enfeksiyon, travmaya bağlı inokülasyon veya yumuşak doku enfeksiyonu bölgesi gibi yakın bir enfeksiyon odağından yayılımla meydana gelir.
- c. Periferik damar hastalığına bağlı osteomiyelit; büyük damar yetmezliği olsun ya da olmasın genellikle diyabetik hastalarda gelişir.

3- Diğer sınıflandırmalar: Diğer sınıflandırma sistemleri aşağıdaki özel durumlara dayanılarak yapılır;

- a. Özel bir yaş grubu (yenidoğan osteomiyeliti),
- b. Özel bir klinik durum (örneğin, intravenöz uyuşturucu bağımlılığı, orak hücreli anemi gibi),

c.Mikrobiyolojik etken (Gram negatif, anaerop vb.),

d.Olağandışı bir anatomik yerleşim (örneğin, vertebral osteomyelit).

Diğer bir sınıflandırma şeması ise, Cierny ve Mader tarafından 1985 yılında önerilen bir sınıflandırmadır ve tedavi sonuçlarının karşılaştırılmasını olanaklı kılmaktadır (44). Bu sınıflama sistemi, kemik anatomisi ve konağın fizyolojik durumuna dayanır. Bu sistem, klinik çalışmalarda medikal ve cerrahi tedavi yaklaşımlarını kıyaslamada oldukça yararlıdır. Hematojen osteomyelit ve enfekte intramedüller odaklar evre 1 hastalığa örnek olarak verilebilir. Bir yumuşak doku enfeksiyonunun tabanındaki kemik yüzeyinin osteomyeliti evre 2 osteomyelite örnek olabilir. Kortikal sekestrasyon olsun veya olmasın, kemiğin stabilitesini bozmadan debride edilebilen, kemiğin tüm tabakalarını tutan bir osteomyelit evre 3 hastalığı oluşturur. Kemiğin tamamını tutan ve yeterli bir debridman için genellikle segmental rezeksiyon gerektiren (kemiğin stabilitesini genellikle tehlikeye atan debridman), evre 4 osteomyelittir.

Anatomik Tip

Evre 1: Medüller osteomyelit

Evre 2: Yüzeysel osteomyelit

Evre 3: Lokalize osteomyelit

Evre 4: Yaygın osteomyelit

Fizyolojik sınıflama

A: Normal konak

B: İmmüniteyi 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,

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

C: Hastalığın yetersiz tedavisi (9,45).

2.1.4. Etyoloji

Osteomyelit tedavisi için en uygun antimikrobiyal ajanların seçimi, enfeksiyona yol açan mikroorganizmaların tam olarak ortaya konmasına ve antimikrobiyal duyarlılıklarının bilinmesine dayanır. Tutulan dokunun tüm kültürleri elde edilinceye kadar antibiyotik tedavisi genellikle verilmemelidir (46).

Mikobakteri ve mantar gibi sık rastlanmayan organizmalar için çalışmalar, sadece bu organizmalar klinik olarak kuşulanıyorsa yapılmalıdır. *S. aureus*'un teikoik asit gibi hücre duvarı komponentlerinin serolojik olarak saptanması klinik olarak yararlı değildir. Fistül sürüntü kültürleri polimikrobiyal enfeksiyonu kestirmede çok kesin bilgiler vermez, ancak *S. aureus* tek ajan olarak izole edildiğinde yararlı olabilir (48).

Kültür için kemik biyopsisi ve/veya cerrahi debridman sırasında mümkün olduğu kadar çok doku ve pürülan materyal elde edilmelidir. Tüm örnekler vakit kaybedilmeden mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilmelidir. Doku örnekleri ise hem mikrobiyoloji hem de patoloji laboratuvarına gönderilmelidir. Anaerobik kültür örnekleri ise uygun transport ortamı gerektirir (49).

Tüm örneklerin öncelikle Gram boyaması yapılmalıdır. Mantar ya da aside dirençli basil boyamaları seçilmiş olgularda yararlı olabilir. Aerobik ve anaerobik bakteri kültürleri rutin olarak yapılır. Öykü, fizik muayene ve intraoperatif bulgular, sıra dışı bir enfeksiyonu düşündürüyorsa mantar, mikobakteri, *Mycoplasma* spp, *Brucella* spp ve diğer mikroorganizmalar için özel kültür teknikleri gerekebilir. İlk debridman sırasında bu kültürlerin elde edilememesi, daha sonra kültür için materyal elde etmeye yönelik bir takım gereksiz girişimler yapılmasına ve uygun debridmana rağmen tedavi başarısızlığına yol açabilir (50).

Patolog öncelikle inflamasyon olup olmasına baksa da granülom gibi spesifik tipte bir inflamasyon bulgusunu saptayabilir. Bu durumda mantar ve mikobakteri için ek doku boyaları uygulamak yararlı olur. Hematojen ve eksojen osteomyelite neden olan etkenler yaşa ve travmanın çeşidine göre değişebilmektedir. Hematojen kaynaklı osteomyelite çoğunlukla tek tip patojen izole edilir. İnfantlarda görülen hematojen osteomyelite; *S. aureus*, *Streptococcus (S.) agalactiae* ve *E. coli* kan ya da kemik kültürlerinden en çok üretilen mikroorganizmalardır. Bir yaşından büyük çocuklarda en sık izole edilen

mikroorganizmalar *S. aureus*, *S. pyogenes* ve *Haemophilus influenza'*dir (45). Dört yaşından sonra *H. influenza* görüme sıklığı azalmıştır fakat *Salmonella* ve *P. aeruginosa* suşlarında artış meydana gelmektedir (51,52).

Yetişkinlerde *Neisseria gonorrhoeae* (*N. gonorrhoeae*) sıklığında artış görülmesine rağmen *S. aureus* yetişkin yaş grubunda en sık izole edilen mikroorganizmadır (53). *S. epidermidis* olguların yaklaşık %5'inde etkindir. Bu organizma kültürleri sık kontamine ettiği için, bir patojen olarak gerçek rolü bilinmemektedir. Beta hemolitik streptokoklar ve aerobik gram negatif basillerin etken olduğu hematojen osteomyelit çok daha seyrektiler. Bazı hasta grupları, belli organizmalara bağlı hematojen enfeksiyonlara eğilimlidir. Örneğin orak hücre anemili hastalar *Salmonella* spp ve *S. aureus*'a, intravenöz madde kullananlar ise *Pseudomonas aeruginosa* ve *S. aureus*'a duyarlıdırlar. *Haemophilus influenzae* bebekler ve çocuklarda enfeksiyona yol açar; fakat invazif hastalık insidansı çocuklara uygulanan *H.influenzae* tip b konjuge aşısına bağlı olarak azalmaktadır (54). Anaerobik ve polimikrobiyal enfeksiyonlar seyrektiler. *S. aureus*, vertebral osteomyelitin en sık etkenidir. Aerobik Gram negatif basiller, özellikle üriner sistem enfeksiyonundan kaynaklanan hematojen yayılımla ilişkili olmak üzere enfeksiyonların %30'una neden olur. Koagülaz Negatif stafilokoklar, *S. aureus* ve aerobik Gram negatif basiller spinal bir cihaz yerleştirme olsun ya da olmasın medulla spinalis cerrahisinden sonra vertebral osteomyelitin yaygın etkenleridir. Polimikrobiyal enfeksiyon seyrektiler. Kandidal enfeksiyon, damar içi bir aracın enfeksiyonuna bağlı olarak kandidemiden sonra oluşabilir. Eksojen osteomyelitte ise tekli ve çoklu patojenler etken olarak üretilmiştir. Yapılan çalışmalarda % 40-80 oranında tekli patojen üretildiği ve en çok *S. aureus* olduğu bildirilmiştir (9,13,16).

Kayser, posttravmatik osteomyelitli 86 olgudan aldığı 300 kültür üzerinde çalışmalar yapmıştır. Altmışüç olguda enfeksiyonda tek bakteri etken iken, geri kalan 17 olguda birden fazla bakterinin etken olduğu görüldü. Olguların % 77'sinde *S. aureus*, ya tek başına ya da baskın bakteri olarak tespit edilmiştir (55).

Kemik tuberkülozu esas olarak *M. tuberculosis*'e bağlı oluşan primer enfeksiyonun, erken dönemlerde hematojen yolla bulaşmasıyla meydana gelir. Ender olarak da komşu kazeifiye lenf nodlarından yayılmasıyla oluşur. Atipik mycobacterium enfeksiyonları arasında *M. marinum*, *M. avium-intracellulare*, *M. fortium* ve *M.gordonae* kemik enfeksiyonlarından en sık izole edilen patojenlerdir (9).

Osteomyelite neden olan mikroorganizmalar, sıklık yüzdelerine göre Tablo 1’de sıralanmıştır. Buna göre *Stafilococcus aureus* (*S. aureus*) en sık izole edilen mikroorganizma olarak görülmektedir (40).

Tablo 1: Osteomyelit Etkenleri ve Görülme Yüzdeleri

En sık (>%50)
<i>S.aureus</i>
Koagülaz negatif stafilokok
Seyrek (>%25)
Streptokoklar
Enterokoklar
<i>Pseudomonas</i> spp.
<i>Enterobacter</i> spp.
<i>Proteus</i> spp.
<i>Escherichia coli</i>
<i>Serratia</i> spp.
Anaeroblar (<i>Finegoldia</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Bacteroides fragilis</i>)
Nadiren (<%5)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>Mycobacterium avium complex</i>
Hızlı büyüyen mikobakteriler
Dimorfik mantarlar
<i>Candida</i> spp.
<i>Aspergillus</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Tropheryma whipplei</i>
<i>Brucella</i> spp.
<i>Salmonella</i> spp.
<i>Actinomyces</i>

Oluş mekanizmasına göre gelişen osteomyelitte hazırlayıcı faktörler, tutulan kemikler ve etken mikroorganizmalardaki farklılıklar Tablo 2’de görülmektedir (39).

Tablo 2: Oluş Mekanizmasına Göre Osteomyelitlerde Etken, Hazırlayıcı Faktör ve Tutulan Kemikler

	Hematojen osteomyelit	Yakın enfeksiyon odağına bağlı osteomyelit	Vasküler yetmezliğe bağlı osteomyelit
Etken	<i>S.aureus</i> <i>H.influenzae</i> Gram negatif basiller (<i>E.coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Pseudomonas</i>)	(Genellikle mikst) Gram negatif basiller Anaerop bakteriler	(mikst olabilir) <i>S.aureus</i> <i>S.epidermidis</i> 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 kemikler (çocukta), Vertebra (yetişkinde)	Femur, tibia, kafatası, mandibula	Ayak kemikleri

Yaşa göre de osteomyelit etkenleri farklılık göstermektedir. *H. influenza*’nın 1-4 yaş arasındaki çocuklarda etken olabildiği bilinmektedir. Kan ve kemikten B grubu Streptokok ve *E. coli* izole edilme oranının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (40).

Normal oral flora ve *Actinomyces* spp., periodontal infeksiyondan sonra mandibuler ya da kafatası osteomyelitine neden olabilir (56). Toprak kontaminasyonu varsa *Clostridium* spp., *Bacillus* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Nocardia* spp. ve daha nadiren çeşitli mikobakteriler ve mantarlar enfeksiyona neden olabilir (57). *Pasteurella multocida*

osteomyeliti sıklıkla kedi ısırıklarının bir komplikasyonu olarak gelişir (58). *P. aeruginosa* tırnak ya da diğer keskin cisimlerin batmalarına bağlı olarak gelişen ayak osteomyelitinin yaygın bir etkenidir (59). Periferik damar hastalığına bağlı osteomyelit olgularında, örneğin diyabet hastalarında yara akıntısı ve cerrahi kemik örneği kültürlerinin çoğundan Gram pozitif, Gram negatif ve anaerob organizmalardan oluşan karışık bir flora elde edilir (60). Stafilocoklar en sık izole edilen bakteriler olup bunları streptokoklar ve Gram negatif organizmalar ve anaeroplara takip ederler (61).

Bakteriyel osteomyelitli hastalardan izole edilen mikroorganizmalar tablo 3'de gösterilmiştir (28).

Tablo 3: Bakteriyel osteomyelitli hastalardan izole edilen mikroorganizmalar

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

Osteomyelitin hastanede gelişmiş olması da etken hakkında ipucu olabilmektedir. Bu durumda, gram negatif basiller ve dirençli enterokokların etken olma olasılığının daha yüksek

olduğu bilinmektedir. Uzun süre intravenöz tedavi gören kronik hastalarda fungal osteomyelit geliştiği ve enfeksiyonun protez sonrası gelişmesi söz konusu ise, etken *S. epidermidis*, *Propionibacterium acnes* ve difteroidlerin etken olabileceği bildirilmektedir. Üretilmeleri için özen gösterildiğinde anaerop bakteriler daha yüksek oranda saptanabilmektedir. Anaeroplardan en sık etken olanları *Bacteroides* ve *Peptostreptococcus* türleridir (40,62).

Son olarak ülkemizden yapılan bildirimlerde durumun ne olduğuna bakılırsa, Aslan ve ark. 32 olguluk (14 akut/subakut, 18 kronik osteomyelit) bir serilerinde en sık etkeni 23 olgu ile *S.aureus* olarak bildirirken, iki olguda *Enterobacter spp.*, iki olguda *Proteus spp.*, bir olguda *Pseudomonas spp.* izole ettiklerini, dört olguda ise etken saptayamadıklarını belirtmişlerdir (63). Osteomyelitte etkenin anaerop olabileceği belli başlı durumlar aşağıda belirtilmiştir (37,62).

1. Abdominal sepsis kaynaklı osteomyelit
2. Dekubitis ülseri kaynaklı osteomyelit
3. Kafatası ve yüz kemiği osteomyeliti
4. Kronik ayak ülseri kaynaklı osteomyelit
5. Kötü kokulu eksuda varlığı
6. Yaymada bakteri varlığı, kültürde üreme olmaması

2.1.5. Epidemiyoloji

Osteomyelit bütün yaş gruplarını etkiler, ancak AHO daha çok çocukluk çağı hastalığıdır. Erişkinlerde, elli yaşından sonra hafif bir artış göstermektedir. Hematojen osteomyelitte son yıllarda azalma görülmesine karşın trafik “kazaları ve artan çeşitli ortopedik girişimler nedeniyle direkt osteomyelitlerde belirgin bir artış olmuştur. Yapılan çalışmalarda farklı ülkelerde farklı insidanslar olduğu bildirilmiştir. Mevsimler arasında da farklılıklar olduğu ve daha çok yaz sonu ve sonbahar başında arttığı tesbit edilmiştir (64). Genel insidans 100,000’de 15 ile 170 arasında değişmektedir (19).

İmmün yetmezliği olan hasta grubundaki artışla birlikte bu grupta görülen osteomyelit oranı ve beklenen etken mikroorganizmaların dışında, mikroorganizmaların saptanma olasılığı artmıştır. Erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmektedir (14,19,31,65).

2.1.6.Klinik

AHO'da ateş, irritabilite ve letarji gibi akut enfeksiyon bulguları ve lokal inflamasyon bulguları görülür. Ancak antibiyotiklerin yaygın olarak kullanılması AHO'nun klinik bulgularının değişmesine ya da maskelenmesine yol açmaktadır (9).

Bebeklerde çoğunlukla bakteriyemiye ait sistemik bulgular vardır ve etkilenen ekstremitede şişlik, kızarıklık, ödem ve hareketsizlik dikkat çeker. Çocuklarda ise sistemik bulguların yanı sıra ağrı ön plandadır (12).

Yenidoğanda ve süt çocuklarında ateş olmayabilir, fakat çocuk çok huzursuzdur. Etkilenen ekstremitede aktif hareket eksikliği (pseudoparalizi) görülebilir (9). Eğer alt ekstremitede tutulum mevcut ise yük vermeden kaçınma ve aksayarak yürüme görülebilir. Etkilenen ekstremitte genellikle fleksiyonda tutulur ve çevre kas dokusunda genellikle spazm mevcuttur (66).

Erişkin osteomyelitlerinde genellikle başvuru sırasında bir-üç aydır ara ara devam eden ekstremitte ağrısı mevcuttur. Sistemik enfeksiyon ve ciltte lokal enflamasyon bulgularına daha nadir rastlanır. Kontagiyöz odak osteomyeliti gelişen hastalarda genellikle travma, cerrahi bası ya da yara bölgesinde lokal kemik, eklem ağrısı, eritem, ödem veya akıntı vardır (12).

Subakut osteomyelit, sinsi başlangıçlı olup semptomlar akut osteomyelite göre daha hafif olduğundan tanısı daha zordur. Subakut hematogen osteomyelitin sinsi seyrinin konak direncinin artması, bakteri virulansının zayıf olması, semptomlardan önce ilaç kullanılmasına bağlı olduğu düşünülmüştür (67). Primer kemik enfeksiyonlarının %35'ini subakut osteomyelit oluşturur (13).

Klinik seyri yüzünden tanı genellikle 2 hafta gecikir. Nadiren hafif ateş olur. Tanıyı destekleyen tek sabit bulgu hafif-orta düzeyde ağrıdır. Osteomyelitlerin kronikleşmesi, lokal kemik kaybı, nekrotik doku alanları (sekestr) ve skleroz gelişimiyle sonuçlanırken, hastalar

çoğunlukla ağrı ve akıntı yakınmasıyla başvurmaktadır. Bu olgularda da lokal ödem ve yumuşak doku apsesi gelişebilir (12).

Vertebral osteomyeliti olan hastalarda genelde dinlenmekle azalmayan, akşamları artan bezdirici düzeye çıkabilen ciddi sırt ağrısı vardır. Ağrı sinir ilgili köklerinin etkilenmesiyle torasik ve abdominal bölgelere yansıyabilir. Bu olgularda ateş ve nörolojik semptomların duruma eşlik etmesi tıbbi bir acil olan spinal epidural apse habercisi olabilir (12).

Orak hücre anemili hastalarda osteomyelitin klinik belirti ve bulguları akut ağrılı krizde görülenlere çok benzediği için tanısı güçtür. Bu nedenle akut ağrılı krizi olan orak hücreli anemili hastalarda mutlaka kan kültürleri alınmalıdır. Yakın bir odaktan kaynaklanan osteomyelitte ise kemik ve eklem ağrısı, eritem, şişme, travma, yara veya ameliyat yerinde drenaj başlıca bulgulardır. Ateş, terleme, titreme akut fazda olabilir. Dekübitüs ülseri, yara enfeksiyonu, açık kırık sonunda ülser geliştiği durumlarda olay kronikleşinceye kadar tanımlanamamış olabilir (37).

Periferik damar hastalığına bağlı osteomyeliti olan hastaların büyük çoğunluğu diyabetiktir. Bununla birlikte, şiddetli ateroskleroza veya vaskülit olan hastalarda, diyabet olmaksızın da osteomyelit gelişir. Hastaların çoğu 50 yaşından büyüktür ve en sık ayaklarla ve ayak parmaklarının kemikleri tutulur. Ayağında problemi olan diyabetik hastaların çoğunda mekanik veya termal yaralanmalara zemin hazırlayan nöropati mevcuttur. Travmaya bağlı olarak gelişen ülserlerin iyileşmesini bozan, kronikleşmesine ve çoğunlukla kemiğe ulaşmasına yol açan doku iskemisi mevcuttur. Bu iskemik alanlara antibiyotiklerin geçişinin kötü olması cerrahi debridmanı zorunlu kılar (69). Bu hastaların küçük bir bölümünde sistemik belirtiler bulunur ve sepsis nadirdir. Şişlik ve eritem gibi lokal belirti ve semptomlar baskındır. İleri derecede nöropatisi olan hastalarda ağrı olmayabilir. Osteomyelit kemik çıkıntıları üzerindeki deride oluşan ülserlerden yayılımla meydana gelir. Osteomyelit daha çok kronik, derin ve geniş yaralarla birlikte olma eğilimindedir. Hem aerobik hem de anaerobik enfeksiyonla birlikte yumuşak dokuda krepitasyon bulunabilir. Anaeroplara ve nekrotik dokulara bağlı olarak kötü koku bulunabilir (69).

Brodie apsesi: Kemik ağrısı, yüksek olmayan ateş ile seyreden bir klinik tablodur. Radyolojik olarak skleroz ile çevrili santral destrüksiyon şeklinde görülen bir lezyonun saptandığı hastalık 20 yaşın altında daha sık görülür. Enflamatuvar lezyonlar ve kemik tümörleri ile

ayırıcı tanı gerekir. Tanı biyopsi ve *S.aureus* veya bir diğer mikroorganizmanın izolasyonu ile yapılır (37).

2.1.7.Tanı

Osteomyelit tanısı, anamnez ve fizik muayene bulgularının yanı sıra etkenin izolasyonu ve kemiğin görüntülenmesiyle konur. Osteomyelitte erken tanı ve tedavi hastalığın seyri açısından son derece önemlidir. Bu nedenle kemik ağrısı, yumuşak doku şişliği, ekstremitte hareketlerinde kısıtlılık gibi bulguların varlığında hastalar osteomyelit açısından ayrıntılı bir şekilde araştırılmalıdır (37).

Antimikrobiyal tedaviye bir an önce başlanabilmesi açısından uygun materyalin alınarak, etkenin belirlenmesi önemlidir. Tutulan dokunun tüm kültürleri elde edilinceye kadar antibiyotik tedavisi genellikle verilmemelidir (46).

Daha önceleri sinüs drenajı kültürü kullanılırken, yapılan çalışmalarla kemik biyopsisi kültürünün hem özgüllük hem de duyarlılık açısından daha üstün olduğu saptanmıştır. Özellikle gram negatif bakteriler ve enterokok gibi *S.aureus* dışındaki gram pozitif kokları üretebilmek için kemik biyopsisi kültürünü ihmal etmemek gerekir (47).

Tüm örnekler vakit kaybedilmeden mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilmelidir. Doku örnekleri ise hem mikrobiyoloji hem de patoloji laboratuvarına gönderilmelidir. Bu örneklerin mikrobiyolojik incelenmesinde aerop ve anaerop kültür kesinlikle yapılmalıdır. Sık karşılaşılan etkenlerin izole edilmediği durumlarda fungal ve mikobakteriyel kültür yolları da denenmelidir (12).

Tüm örneklerin öncelikle Gram boyaması yapılmalıdır. Mantar ya da aside dirençli basil boyamaları seçilmiş olgularda yararlı olabilir. Aerobik ve anaerobik bakteri kültürleri rutin olarak yapılır. Öykü, fizik muayene ve intraoperatif bulgular, sıra dışı bir enfeksiyonu düşündürüyorsa mantar, mikobakteri, *Mycoplasma* spp, *Brucella* spp ve diğer mikroorganizmalar için özel kültür teknikleri gerekebilir. İlk debridman sırasında bu kültürlerin elde edilememesi, daha sonra kültür için materyal elde etmeye yönelik bir takım gereksiz girişimler yapılmasına ve uygun debridmana rağmen tedavi başarısızlığına yol açabilir (50).

Patolog öncelikle inflamasyon olup olmamasına baksa da granülom gibi spesifik tipte bir inflamasyon bulgusunu saptayabilir. Bu durumda mantar ve mikobakteri için ek doku boyaları uygulamak yararlı olur. Kan kültürleri osteomyelit şüphesi olan bütün hastalardan alınmalıdır. AHO'su olan hastaların yaklaşık %50'sinde kan kültürleri pozitifdir. Yenidoğan osteomyelitleri çoğunlukla bakteriyemi ile seyreder. Komşu odaktan gelişen osteomyelit, KOM ve periferik damar hastalığına eşlik eden osteomyelit gibi diğer osteomyelit şekillerinde kan kültürlerinin pozitif olması olasılığı daha azdır. İki veya dört ayrı kan kültür seti alınmalıdır (62).

Polimeraz zincir reaksiyonu ile etken tayini teorik olarak mümkünse de, günümüzde ancak gelişmiş birtakım araştırma merkezlerinde uygulanabilmektedir (12).

Vertebral osteomyelitlerin tanısında truçut iğne ile biyopsi veya cerrahi materyalin bakteriyolojik ve mikobakteriyolojik incelemeleri önem taşır. Bruselloz düşünülen olgularda özellikle endemik bölgelerde uygun serolojik ve bakteriyolojik incelemeler unutulmamalıdır. Vertebral osteomyelitlerde kan kültürü akut dönemlerde faydalı olabilirse de, kronik olgularda değerini yitirmektedir (12).

2.1.7.1.Laboratuvar bulgular

AHO'da ve KOM'un akut ataklarında lökositoz görülür. Lökosit formülünde polimorf nüvelilerin arttığı görülür. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) değeri de artmıştır. Başarılı tedavi sonrası ESH ve CRP değerlerinde düşme olur. Tedavi süresince ESH hızının normale dönmesinin prognostik bir önemi vardır (66,70).

Bununla birlikte uygun tedavi sonrası tekrarlayan ESH yükselişleri, immunsuprese hastalarda iyi değerlendirilmelidir. Bu tip hastalarda ESH yükselişlerinin nedeni osteomyelit dışı olabilir. CRP akut osteomyelitte kullanılan akut faz reaktanıdır. ESH'a göre daha erken yükselir ve daha erken düşer. Tedaviye verilen cevabı izlemede ESH'a göre erken sonuç alınır (71).

Subakut osteomyelitte lökosit sayısı genellikle normal olup, ESH sadece %50 vakada yükselmiştir. Kan kültürü genellikle negatiftir. Kemik aspirasyonu ya da biyopsisi yapılırsa da

% 60 olguda ancak patojen tanımlanabilir. Laboratuvar çalışmaları genellikle nonspesifiktir. BK sayısı %35 vakada yükselmiştir (13).

2.1.7.2.Radyolojik bulgular

Osteomyelit tanısında görüntüleme yöntemleri önemli bir yer tutmaktadır. Direkt radyografiler, kolay uygulanılan ve ucuz yöntemlerdir.

Konvansiyonel Radyografi: osteomyelitin tanısında, derecelendirilmesinde ve progresin değerlendirilmesinde önemlidir. AHO'nun ilk on gününde derin yumuşak doku dansitesinde bir artış görülmesi tanıda önemli bir bulgudur. Onuncu günden itibaren periost reaksiyonu ve osteopeni ortaya çıkar. Subakut dönemde kemik harabiyetini gösteren litik alanlar görülür ve az da olsa sekestrler vardır, patolojik kırıklar saptanabilir. Radyolojik düzelme uygun tedaviye rağmen klinik düzelmeden daha geç olur (37).

KOM'larda, apse ve kemik destrüksiyonu varlığında tanıda yardımcıdır (12). Çevre odaktan yayılma ile oluşan osteomyelitte radyografik bulgular; daha müphem, spesifik olmayan bulgulardır. Bu bulgular, klinik ile birlikte değerlendirilmelidir ve tanısal değeri tartışmalıdır (9).

Kemik Sintigrafisi: Radyonüklid sintigrafisi akut hastalık seyri sırasında, direkt grafide bulgular gelişmeden önce en yararlı olan yöntemdir. Hastalık belirtilerinden 24 saat sonraki sintigrafisi sonucu olumlu olabilir. Teknesyum radyofosfatlarla yapılan, özellikle de üç fazlı sintigrafiler en fazla kullanılanlardır. Radyasyona maruz kalma yaklaşık olarak standart direkt grafi kadardır ve çocuk hastalar için kontrendike değildir. Tc99 m (bir teknesyum fosfat bileşiği) kemik metabolik aktivitesinin arttığı bölgelere bağlanır. Erken tanıda yardımcıdır. Tc99m ile yapılan kemik sintigrafilerinde (3 fazlı) osteomyelitte uptake artmıştır. Ancak dejeneratif, post travmatik veya ameliyat sonrası değişikliklerden osteomyeliti ayırt etmek güçtür. Primer veya metastatik tümör, osteonekroz, artrit, selülit ve apse yalancı pozitifliğe neden olabilir. Kronik olguların değerlendirilmesinde Tc99m sintigrafisi daha az yararlı. Çünkü pozitif bulgular yıllarca aktif enfeksiyon olmadan kalabilir (37).

Ga sitrat, lokalize inflamatuvar lezyonlarda 3 fazlı kemik sintigrafisi ile birlikte yapılır. Ga uptake artışı inflamatuvar aktivite alanlarını gösterir (37). Ancak Ga67'nin

osteomyelit dışında yumuşak doku enfeksiyonu, hematoma, bazı tümörlerde de tutulum gösterebileceği ve antibiyotik alan hastada yabancı negatiflikler verebileceği akılda tutulmalıdır. İki yöntemin bir arada kullanımı ise maliyeti arttırmaktadır (12).

İndiyumla işaretlenmiş lökositlerle yapılan sintigrafi erken osteomyelitin tespit edilmesinde mükemmel duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Bu yöntem teknik olarak biraz daha zor olup teknesyumlu kemik sintigrafilerine göre daha fazla yüksek radyasyon miktarına sahiptir (72).

Kombine kemik ve lökosit sintigrafisinin sensitivitesi ve spesifitesi yüksektir. Tek başına lökosit sintigrafisinden daha yüksek sensitiviteye; kemik sintigrafisinden de daha yüksek spesifiteye sahiptir (73).

Kombine kemik ve gallium sintigrafisinin sensitivitesi düşük, spesifitesi yüksektir. Kombine kemik ve gallium sintigrafisi, sadece kemik sintigrafisinden daha yüksek spesifiteye fakat daha az sensitiviteye sahiptir. Kombine kemik ve lökosit sintigrafisinden ise spesifite ve sensitivite açısından belirgin bir fark yoktur (73).

Sonuç olarak, tüm tanı yöntemleri karşılaştırıldığında Fluodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi (FPET), KOM tanısında en iyi yöntemdir. Bununla birlikte FPET, sadece KOM tanısı şüpheli olan vakalarda birinci tercih olarak kullanılmalıdır. Tanıya giderken ilk olarak her zaman direkt radyografiler ile başlanmalıdır (73).

Bilgisayarlı Tomografi (BT): BT'nin osteomyelit teşhisinde konvansiyonel radyografiye göre iki avantajı vardır: 1. İntramedüller veya müsküler ödem gibi yumuşak doku değişikliklerinin incelenmesinde daha duyarlıdır. 2. Çeşitli planlarda inceleme imkanı verir.

Akut osteomyelitin BT teşhisi enfekte kemikte dansitenin azalması, intraosseöz hava görüntüsünün görülmesi veya yumuşak kitleleri dansitesinin azalmasının görüntülenmesi esasına dayanır. BT tedavi takibinde de değerlidir. Kemik iliği dansitesinin artması etkili tedaviyi gösterir. BT kemik korteksi için mükemmel görüntü sağlar ve biyopsinin yerinin belirlenmesi için kullanılır (74). BT dekübit ülserlerine bağlı osteomyelitlerde gelişen destrüksiyonu saptamada daha güvenilirdir (12).

Osteoartiküler enfeksiyonların tanısında BT'nin sınırlı kullanım alanı mevcuttur. Ancak, BT omurga ya da pelvisin yumuşak doku apselerini ortaya koymada yararlıdır. Direkt grafiye göre kemik erozyonunu ve sklerozu göstermede daha sensitiftir (9,73).

Fluodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi (FPET): FPET 'in sensitivite ve spesifite değerleri birbirine yakın ve yüksektir. Sensitivite değeri diğer görüntüleme yöntemlerine göre belirgin yüksektir. Spesifite değeri; lökosit sintigrafisinden, kemik sintigrafisinden ve magnetik rezonansdan belirgin olarak yüksektir. Fakat kombine kemik ve lökosit sintigrafisi ile kombine kemik ve gallium sintigrafisinden spesifite açısından belirgin bir farkı yoktur (73).

Magnetik rezonans görüntüleme (MRG): Yumuşak doku ve kemik iliği incelenmesinde BT ve konvansiyonel radyografiden çok üstündür. Ancak, belirgin kortikal anormalliklerde bu yöntemlerden daha zayıftır. Bu nedenle osteomyelitin erken döneminde kemik iliği ödeminin gösterilmesi yönünden uygun ve duyarlı olabilir. Periosteal reaksiyon veya sekestrum gibi geç kemik değişiklikleri için ise uygun değildir (37). Vertebral osteomyelitin tanısı için en sık tercih edilen yöntemdir. MRG, tedavi başarısızlıklarını değerlendirmek ve cerrahi işlemleri planlamak için de yararlıdır. MRG, KOM tanısında spesifitesi ve sensitivitesi yüksek bir yöntemdir. Metal bir yapının varlığı BT ve MRG de yanlış değerlendirmelere yol açabilir. Ultrasonografi (USG) özellikle çocuklardaki akut osteomyelitlerin tanısında faydalı olabilir (9).

Doppler veya anjiyografik incelemeler bölgesel damar lezyonlarının saptanması ve eğer saptanırsa tutulan ekstremitede makrosirkülasyonun düzeltilebilmesi için gereklidir. Lezyona giden kan dolaşımının düzelmesi yara iyileşmesini geliştirir ve hastalıklı dokuya antibiyotiklerin ulaşmasını artırır.

Tanıda kullanılan çeşitli testlerin avantaj ve dezavantajları Tablo 4'de özetlenmiştir (75).

Tablo 4: Tanıda kullanılan testlerin avantaj ve dezavantajları

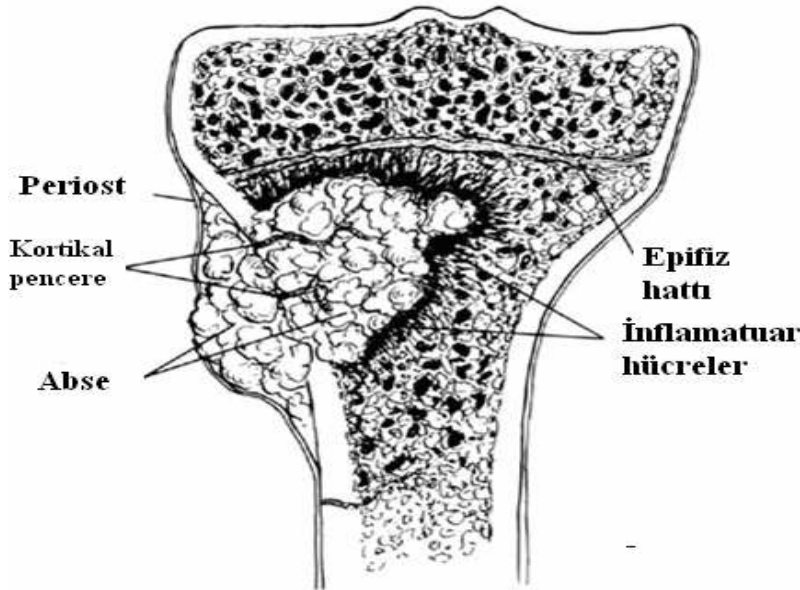
TEST	ROL	PROBLEMLER
Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, lökosit sayımı	Spesifik olmayan destekleyici kanıt başta yüksekse seri izlem faydalı	Özgüllüğün olmaması
Kan kültürü	Etken izolasyonu	Yalnızca akut enfeksiyonlarda faydalı
Düz film	Yumuşak dokuda şişlik, efüzyon,artrit,kemik yıkımı, periost reaksiyonu,skleroz metal yabancı cisim varsa gevşeme saptanabilir.	Bu değişikliklerin gelişmesi için nispeten uzun bir zaman geçmiş olması gerekliliği
Ultrasonografi	Sinüs gelişimi, periost reaksiyonu,yumuşak dokuda ödem,apse saptayabilir. aspirasyona yardımcı olabilir.	Teknik uzmanlık gerektirir.
Sinogram	Sinüsün ilişkili olduğu anatomik bölgelerin saptanması	Teknik olarak zor ağırlı
Tc99 sintigrafi	Osteoblastik reaksiyonu gösterir	Duyarlı ama düşük özgüllüklü enfeksiyon ayırımında nadiren başarılı
Lökosit sintigrafisi	Kemik içindeki dahil enflamasyon göstergesi	Düşük duyarlılık genelde diğer izotoplarla kombine edilmeli
MRG	Kemik içi yumuşak dokudaki ödemi kottikal yıkımı apse oluşumunu spinal kord sinir anatomisini göstermekte cerrahi planda faydalı	Metal kalp pili varlığında sorunlu,klostrofobi normalleşmesi uzun sürer.
Kemik biyopsisi	Kültür ve patoloji	Teknik uzmanlık gerektirir. ultrasonografi gerekebilir. örneklem hatası nedeniyle yanlış sonuç verebilir.
Operasyon materyali	Kültür ve patoloji	Antibiyotik kullanımı varsa kültür ile etken izolasyonu zor örneklem hatası
Polimeraz zincir reaksiyonu	Patojen saptamada oldukça duyarlı	Geliştirilmeli

2.1.8.Osteomyelitin Özel Şekilleri

2.1.8.1.Akut Hematojen Osteomyelit (AHO)

AHO, kemik enfeksiyonlarının en sık rastlanan tipidir. Her yaş grubundan erkeklerde daha fazla görülmesine rağmen, genelde çocuklarda daha sık görülür. AHO olan hastaların yaklaşık %40–50 'sinde kan kültürleri pozitifdir. AHO ya da diğer türlerde tanısı şüpheli olan bütün hastalardan kan kültürleri alınmalıdır (76).

Çocuklarda osteomyelit uzun kemiklerin metafizini tutar. Bakteriler inflamatuvar reaksiyona neden olur. Bu inflamatuvar reaksiyon ödeme; ödem de vasküler konjesyona ve sonuçta küçük damarlarda tromboza neden olur. Kemik dokudaki lokal iskemi, nekroza neden olur. Nekroz ilerledikçe abseleşir; abse ilerledikçe intramedüller basınç artar. Böylece kortikal iskemi gelişir. Abse zayıflamış korteksi geçerse subperiostal abse meydana gelir (Şekil 3). Eğer, akut osteomyelit bu aşamaya kadar tedavi edilirse kronikleşmenin önüne geçilebilir (13). Enfeksiyonun, ölü kemik dokunun ve yetersiz konak cevabın bir arada oluşu, hastalığın kronikleşmesine yol açar. Akut osteomyelit yetersiz tedavi edildiğinde KOM'a yol açtığı klinik ve histolojik çalışmalarla gösterilmiştir (35).



Şekil 3: Akut Hematojen Osteomyelitin Patolojisi

AHO'da klinik bulgular, hastalığın şiddetine, yerleşme yerine, enfeksiyonun yayılmasına, hadisenin süresine, hastanın yaşına ve direncine göre değişiklik arz eder. Çocuklarda belirti ve bulgular çok farklı olabilir. En sık ateş, irritabilite ve letarji gibi akut enfeksiyon bulguları ve lokal inflamasyon bulguları görülür. Başlangıçta yüksek ateş, şiddetli ve sürekli ağrı, titreme, kusma, karın ağrısı ve huzursuzluk gibi sistemik bulgular tabloya hakimdir. Bu aşamada medüller ve subperiostal enfeksiyon ilerler. Üç-dört gün içinde inflamasyon yumuşak doku kısımlarını da sararak iltihabın dört major bulgusunu meydana getirir (kızarıklık, şişlik, ısı artışı, ağrı). Ancak antibiyotiklerin yaygın olarak kullanılması AHO'nun klinik bulgularının değişmesine ya da maskelenmesine yol açabileceği unutulmamalıdır (9).

Hematojen osteomyelit ve çevre enfeksiyon odağı kaynaklı osteomyelitte sıklıkla kemik ya da eklem üzerinde ağrı, şişlik, ısı artışı, kızarıklık; travma bölgesinde drene sinüs, yara yeri enfeksiyonu görülebilir. Gece terlemesi, ateş ve titreme gibi bakteriyemi semptomları osteomyelitin akut fazında görülebilen bulgulardandır (9).

Osteomyelitin tanısı için; kan, enfekte kemik doku ya da enfekte eklem sıvısından yapılan kültür ile patojeni üretmek altın standarttır. Kan kültürü ile hastaların %50'sinde patojen tanımlanabilmektedir. Kemik doku aspirasyonu eğer başarılı olursa gerçek bakterinin tanımlanmasını sağlar. Kalça veya vertebra osteomyelitinde BT ya da USG yardımıyla biyopsi yapılabilir. Kültürler alınmadan önce genellikle ampirik antibiyotik tedavisi başlanmış olmaktadır. Dolayısıyla bu örnekler mümkün olduğunca antibiyotik başlanmadan önce ya da antibiyotik tedavisine 3 gün ara verdikten sonra alınmalıdır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), *M. pneumoniae*, *Brucella*, *Bartonella henselae*, tüberküloz ve tüberküloz dışı sık rastlanılmayan ya da üretilmesi zor olan patojenlerin tespitini sağlar (77,78).

Pott hastalarında alınan materyal formaldehid ile fikse edilip, parafin bloklarına gömülerek hazırlanan preparatlardan PCR yöntemi ile üretilerek tanı konulabilmektedir (79).

2.1.8.2.Kronik Osteomyelit

KOM en fazla komşu odaktan yayılan veya periferik damar hastalığına bağlı osteomyelitten sonra gelişir (80). Tekrarlayan bir sorun olarak tanımlanan KOM'da hasta daha önce aynı yerdeki osteomyelit nedeniyle tedavi görmüştür (41). KOM'un prognozu akut osteomyelitten daha kötüdür. KOM'da tedavi başarısızlığı oranı akut şekilden daha yüksek olup tedavi de farklıdır. Tedavi açısından bakıldığında belki de tedavisi en zor olan ve osteomyelit denilince çoğu zaman aklımıza ilk gelen osteomyelit türüdür. KOM'u tamamen eradike etmek zordur. Osteomyelit sistemik semptomları yatışmış olsa da kemik dokuda bir veya birkaç odakta pürülan materyal, enfekte granülasyon dokusu ve sekestrum kalabilir. Yıllar süren aralıklı akut alevlenmeler olabilir. KOM'un patolojik özelliği; ölü kemik dokusu, bunu çevreleyen yeni kemik doku oluşumu, büyük miktarda lenfosit, histiyosit ve arada sırada plazma hücrelerinin bulunduğu kronik enflamasyon dokusu olarak özetlenebilir. Yeni kemik oluşumu ölü kemik dokusu içinde sağlam kalmış periostum ve endosteum tarafından sağlanır. Enfekte kemik etrafındaki yumuşak doku pürülan materyal tarafından delinerek kendine yol oluşturur. Bu yol ile pürülan materyal deri yüzeyine açılır ve sinüs ağzı şeklini alır. Zamanla yeni kemik dokusu yapımının devam etmesiyle, involukrumun yoğunluğu ve kalınlığı diafiz bir kısmı ya da tamamında artar. Yeni kemik oluşumu, enfeksiyonun devam ettiği haftalar ve aylar boyunca devam eder (9).

KOM'un teşhisi, fizik muayene, klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerine dayanır. Altın standart ise enfekte kemik dokusundan alınan materyalin histolojik ve mikrobiyolojik olarak değerlendirilmesidir. Hastalar, genellikle kronik ağrı ve mevcutsa fistül ağzından akıntı şikayeti ile başvururlar. Ateş genellikle yoktur, olduğunda da subfebrildir (9). *S. aureus* en sık rastlanan patojendir. Stafilokokal enfeksiyonlar başlangıç epizodundan yıllar sonra tekrarlayabilir. Gram negatif bakteriler de olaya karışabilir. Tedaviye biyopsiden alınan kültürlerin sonuçlarına göre başlanmalıdır. Hastalığın aktivitesinin yaygınlığının tespit edilmesi ve neden olan patojenin belirlenmesi güç olabilir. Bakteriyemi nadir olduğundan kan kültürleri çoğunlukla yararlı olmaz. Laboratuvar çalışmaları genellikle nonspesifiktir. Lökosit sayısı %35 vakada yükselmiştir. Hastaların ESH ve CRP'si yükselir. ESH ve CRP, uygulanan tedaviye verilen cevabın değerlendirilmesinde ve hastanın takibinde kullanılan parametrelerdir (81).

Eğer aktif bir sinüs ağzı daha önceden mevcutsa ve yakın zamanda inaktif hale geldiyse hastalık lokalize abse oluşumu veya akut yumuşak doku enfeksiyonu ile kendini gösterebilir (9). Aerobik, anaerobik, mikobakteriyel ve fungal kültürler yapılmalıdır. Kronik olguların birçoğu eninde sonunda cerrahi gerektirir. Tanısal ve tedaviye yönelik bir girişim antibiyotiklerin başlanmasından önce tercih edilir. Cerrahi örneklerden yapılan Gram boyama başlangıçtaki ampirik antibiyotik seçiminde yararlı olabilir (82).

Daha önceki kemik bozuklukları nedeniyle direkt radyolojik değerlendirme güç olabilir. Karşılaştırma yapmak üzere elde eski radyografiler yoksa yeni veya ilerleyici anormalliklerin ayırımını yapmak mümkün değildir. Teknesyum radyofosfat sintigrafisi akut osteomyelitlere göre daha az yararlıdır. Sintigrafi bulguları aktif enfeksiyon olmasa bile yıllar boyunca pozitif kalabildiği için, sintigrafinin negatif olması aktif hastalığı ekarte ettirir. İndiumla işaretli lökosit sintigrafileri aktif enfeksiyonun saptanmasında değişken duyarlılık gösterirler (83). BT ve MRG KOM'larda sekestrin gösterilmesinde, iğne ile aspirasyonun yönlendirilmesinde ve operasyon yaklaşımının planlanmasında yararlıdır (69). Drene sinüs ağzından alınan materyalde yapılan kültür ile patojen kemik biyopsisinden alınan materyalde yapılan kültür arasında korelasyon yoktur. Ayrıcalıklı olarak bir patojen var ki; o da *S. aureus*'tur. Hem sinüs ağzından hem de kemik biyopsisinden üretilmiştir (84,85).

2.1.8.3. Vertebral Osteomyelit

Vertebral osteomyelit daha sık olarak yaşlı hastalarda meydana gelir ve kemikte ya hematogen yolla yayılım, ya da operasyon sonrası gelişen yara enfeksiyonundan ve komşuluk yoluyla yayılım sonucu gelişebilir. Risk faktörleri arasında diyabet, immün sistem yetersizliği ve intravenöz olarak kullanılan uyuşturucu bağımlılığı yer alır. Ender olmakla birlikte, bu hastalığın insidansı artmakta olup bütün piyojenik osteomyelit olgularının %2-4'ünü oluşturmaktadır (42,86).

Intervertebral disk aralığı enfeksiyonu (diskit), vertebral diskin inflamatuvar veya infeksiyöz bir durumunu ifade eder. Diskit hematogen yayılım nedeniyle gelişebilir (87). Erişkinde görülen diskit omur cerrahisinden sonra postoperatif olarak diskografiden sonra ve intravenöz uyuşturucu bağımlılarında bildirilmiştir (88,89,90).

Erişkin olguların büyük bölümünde piyojenik bakteriler üretilmiştir ve komşu vertebraların gövdelerinin tutulduğu radyografik olarak gösterilmiştir. Erişkinlerdeki diskrit klinik olarak piyojenik vertebral osteomyelit gibi davranır ve ona da bu şekilde yaklaşılmalıdır. Spontan vertebral osteomyelit olguları en çok hematogen yayılımla gelişir. Enfeksiyonun arteriyel yolla yayılmasına ek olarak üriner sistemden veya pelvis ve belkemiği arasında doğrudan bağlantı sağlayan venöz bir pleksus olan Batson pleksusu yoluyla pelvisteki bir kaynaktan gelişmesi mümkündür. Batson pleksusundaki yoğun anastomozlar bulunmasının ve venlerde kapakçıkların olmamasının, özellikle yaşlılıkta genitoüriner girişimlerden veya idrar yolları enfeksiyonundan sonra, komşu vertebralara enfeksiyonun yayılımını kolaylaştırdığına inanılmaktadır. Diğer olgular yakın bir enfeksiyon odağından, özellikle de disk cerrahisinden sonra gelişir. Komşu odaktan gelişen osteomyelit olguları giderek artan sayılarda bildirilmektedir (82).

Vertebral osteomyelit insidansı 50 yaş ve üzerindeki erişkinlerde en yüksektir. Bu insidans artışının eksenindeki basınç artışının yol açtığı subkondral vasküler değişiklikler ve yaşla birlikte gelişen osteoartritten dolayı olduğu düşünülmektedir. İntravenöz uyuşturucu bağımlılığına eşlik eden osteomyelit genç erişkinlerde ortaya çıkar ve insidans 20 ile 50 yaşlar arasında zirve yapar. Belirtilerin süresi daha kısadır ve genellikle üç aydan daha azdır (90).

En fazla lumbar vertebralar tutulmaktadır, bunları torakal ve daha sonra da servikal vertebralar takip eder. İlaç bağımlılarında servikal omurga tutulumu insidansı yüksektir (91). Genellikle stafilokoklarla intravenöz kanüle bağlı sepsis nedeniyle gelişen nozokomiyal enfeksiyon giderek artan bir sorun haline gelmiştir (86).

Klinik belirtilerin ortaya çıkışı ile tanı arasında düzensiz bir gecikme vardır. Sırt ağrısı, künt ve sürekli olarak tarif edilir ve en fazla rastlanan belirtidir. Bu ağrı istirahat sırasında da mevcuttur, hareket veya zorlanmayla şiddetlenir fakat analjeziklerle ancak bir miktar düzelir. Bölgesel paraspinal kas spazmı, omurga üzerinde vurma ile hassasiyet ve tutulan omurda processus spinosus üzerinde noktasal hassasiyet sık görülür. Sinir kökü irritasyonuna bağlı gelişen yansıyan ağrı, muayene eden kişiyi yanıltabilir ve dikkati vertebral kolon tutulumundan saptırabilir. Lumbar hastalık, örneğin kalça veya bacakta ağrı ile kendini gösterebilir (82).

Nörolojik komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Hastalığın sessiz seyirinden dolayı hastalar, parapleji veya menenjit gibi geç nörolojik sekellerle gelebilir (42,86).

Bir seride, hastaların yarısında ekstremitte güçsüzlüğü tespit edilmiştir (92). Bu hastalardan kan kültürleri alınmalıdır, ancak sıklıkla negatiftir. Hastaların %24 ile 50'sinde kan kültürlerinin pozitif olduğu bildirilmektedir ve bir patojen için sonuç pozitifse bunun etiyolojik ajan olduğu kabul edilir. Lökosit sayısı hastaların çoğunda yükselmiştir (92).

ESH genellikle yükselmiştir (80-90 mm/saat) ve vertebral osteomyelit tanısını destekleyen yararlı bir test olarak düşünülebilir. ESH normal bulunursa vertebral osteomyelit tanısının sorgulanması gerekir. CRP seviyeleri de aynı zamanda yükselmiştir (42).

Radyolojik değerlendirme örneğin spinal filmler şarttır. İntervertebral disk tutulumu piyogenik enfeksiyon veya tüberküloz tanısını destekler. Ancak bulgular genellikle özgün değildir. Kemik sintigrafileri yararlı olmakla birlikte daha önce bahsedildiği gibi kısıtlı yönleri mevcuttur. MRG spinal enfeksiyonun tanısında oldukça duyarlı ve özgül olup kemik sintigrafilerinden çok daha kesin anatomik bilgi sağlar. Bu yöntem, vertebral osteomyelitin değerlendirilmesinde önemli ölçüde tomografinin yerini almıştır (93).

Tanının kesin kanıtlanması ve eğer kan kültürlerinde üreme olmamışsa kültür örneği alınması için iğne biyopsisi veya açık biyopsi şarttır (92,93). Ne yazık ki, olguların %25 kadarında kemik biyopsi kültürü negatif olabilir. Bu durumda biyopsinin histolojik olarak incelenmesi osteomyelitle uyumlu inflamatuvar değişiklikleri doğrulayabilir. İlk örneğin kültürü negatif çıkarsa ikinci bir iğne biyopsisi önerilir. Eğer ikinci iğne biyopsisinde sonuç negatif olursa, açık cerrahi biyopsi düşünülmelidir (93).

2.1.8.4. Protez Cihazı İle İlişkili Osteomyelit

Protez cihazı ile ilişkili enfeksiyonlar olguların %1 ile %5'inde ortaya çıkar (94). Protez cihazı ile ilişkili enfeksiyonlarda stafilokoklar (*S.aureus* ve koagülaz negatif stafilokoklar) en sık etken olup, tüm protez enfeksiyonlarının %42-66'sından sorumludur (37). Genellikle cerrahiden sonra 3-24 ayda gelişen yavaş seyirli enfeksiyonlara koagülaz negatif stafilokoklar, viridans streptokoklar, gram pozitif koklar ve korinebakterium gibi virulan olmayan mikroorganizmalar sebep olur (40).

Bu enfeksiyonların tedavisi özellikle zordur, fakat tüm olgularda protezin çıkarılması gerekmez. Bazı enfeksiyonlar tek başına antibiyotik tedavisine cevap verir. Protez cihazları

bir yabancı cisim görevi yaparlar. Protez çıkarılmalı mıdır, yoksa uzun süre tek başına antibiyotik tedavisi yeterli olacak mıdır sorusu her zaman ortaya çıkar. İntramedüller tespit çivileri özel bir durum arz ederler çünkü enfekte olduklarında bile erken çıkarılmaları çoğunlukla kırığın tespit olmamasına, yanlış kaynamasına ve inatçı enfeksiyona yol açacaktır. Genellikle cihazın yerinde bırakılması zorunludur ve dikkatli bir bölgesel cerrahi debridman ve drenajın yanı sıra enfeksiyonun parenteral antibiyotiklerle tedavi edilmesi gerekir. Kemiklerin kaynaması gerçekleştiğinde çivi çıkarılır (95).

2.1.8.5. Brodie Absesi

Alt ekstremitelerin uzun kemiklerinde, özellikle genç erişkinlerde görülen lokalize subakut osteomyelittir. Fizler kapanmadan önce en sık metafizer bölge, erişkinlerde ise epifizometafiziyal bileşke tutulur. Uzun süre devam eden lokalize ağrı en sık olan şikayettir. Radyografide etrafı sklerotik kemik dokusu ile sarmal bir abse görünümü vardır.(Resim 4) Radyolojik olarak kemik tümörleri ile karışabilmektedir. Hastaların yarısında etken *S. aureus*'tur, %20'sinde ise kültür negatif kalır. Tedavide biyopsi ve küretajla birlikte antibiyoterapi yeterlidir (13).



Resim 4: Brodie Absesinin Radyolojik Görüntüsü

2.1.8.6. Tüberküloz Osteomyeliti

Vertebral osteomyelit veya herhangi bir yerleşimde olup antibiyotik tedavisine cevap vermeyen olgularda tüberküloz osteomyelitten şüphelenilmelidir. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile infekte tüberkülozlu bireylerin üçte birinde akciğer tutulumu olsun ya da olmasın, ekstrapulmoner hastalık mevcuttur (96).

Kemik tutulumu esas olarak hematogen yayılmayla gelişir ve en fazla akciğerden kaynaklanır. Kazeifiye lenf nodundan veya drenajdan yayılım da olabilir. Böbrek veya iskelet sistemi tüberkülozu bir arada bulunma eğilimindedir. Olguların neredeyse tamamında etken *Mycobacterium tuberculosis* iken, ender olgularda atipik mikobakteriler bildirilmektedir (97).

Tüberküloz osteomyelit esas olarak erişkinlerde görülür. İskelet tüberkülozu, pulmoner tüberkülozda olduğu gibi çocuklarda daha seyrek olarak görülür. Herhangi bir kemiğin tutulabilmesine rağmen, olguların %50'sinde omurga (%50 torakal, %25 servikal, %25 lumbal); %12'sinde pelvis, %10'unda kalça ve femur; %10'unda diz ve tibia; %7'sinde kaburgalar; %2'sinde ayak bileği, omuz, dirsek veya el bileği ve %3'ünde birden fazla bölge tutulur (96).

Bu olgular genellikle uzun süren sessiz bir seyre sahiptirler. Asemptomatik kemik lezyonları başka nedenlerle çekilmiş direkt radyografilerde fark edilebilir. Piyojenik organizmalarla olduğu gibi, omurgada tüberkülozu olan olgularda belirtiler kısıtlı olabilir ve paravertebral apse veya parapleji ve menenjit gibi nörolojik komplikasyonlar gelişinceye kadar hiç bir belirti olmayabilir. Ateş olabilir ya da olmayabilir. Bununla birlikte, nedeni bilinmeyen ateşi ve asemptomatik kemik lezyonu olan hastalarda tüberküloz osteomyelit daima akla gelmelidir. Ağrı en fazla rastlanan şikâyet olup bölgesel şişlik ve hassasiyet eşlik edebilir. Kronik olarak akan fistüller bulunabilir (97).

Bakteriyel osteomyelitin tanısında kullanılan olağan yöntemlere ek olarak kemik tüberkülozundan şüphelenilen hastalarda tanı için aşağıdaki testlerin yapılması önem taşır.

1. Akciğer tüberkülozu bulgularını araştırmak için göğüs radyografisi gereklidir. İskelet tüberkülozu olan hastaların yaklaşık olarak %50'sinde akciğer tüberkülozuna ilişkin bulgu olduğu için, göğüs radyografisinde bulgu saptanmaması hastalık olmadığını ispatlayamaz (98).

Aktif akciğer hastalığından kuşkulanıyorsa balgam kültürleri veya balgam elde edilemiyorsa mide sıvısı kültürü gereklidir.

2. Tüberkülin deri testi harabiyete yol açan, özellikle de monoartrit şeklinde veya omurgayı tutan bir kemik veya eklem lezyonunda yapılacak işlemlerin tamamlayıcısıdır. Deri testinin negatif olması hastalığın varlığını ekarte etmek için kullanılmamalıdır.

3. İğne biyopsisi veya açık biyopsi vertebral osteomyeliti olup etiyojisi bilinmeyen ve tüberkülozdan şüphelenilen kronik enfeksiyonu olan hastalarda, histopatolojik inceleme ve kültür için şarttır. Bakteri, mikobakteri ve mantarlar için özel boyalar ve kültürler yapılmalıdır.

Tedavi akciğer hastalığında verildiği şekilde iki aylık izoniyazit, rifampisin, pirazinamid ve etambutolden oluşan dört ilaçlı rejimden sonra dört ay daha iki ilaçla, rifampisin ve izoniyazitle devam edilir (99). Çok ilerlemiş vertebra dışı tutulum haricinde cerrahi nadiren gerekir. Deformitelerin önlenmesi, eklem fonksiyonlarının düzeltilmesi ve kemoterapiye cevap vermeyen hastalığın kontrol altına alınması için cerrahi gereklidir. Cerrahi genellikle antibiyotik tedavisinden iki ile üç ay kadar sonraya ertelenir (96).

2.1.8.7. İntervertebral Disk Aralığının Enfeksiyonu (Diskit)

İntervertebral diskin hastalık sırasında primer olarak mı tutulduğu yoksa enfeksiyonun yayılması sonucu mu geliştiği sıkça karşımıza çıkan bir sorudur. İntervertebral diskin avasküler bir yapıya sahip olduğu bilinmektedir. İntervertebral disk hematojenöz yolla veya direk inokülasyon yolu ile enfekte olabilir. Klinik olarak çocukluk diskiti, yetişkin disk aralığı enfeksiyonu, cerrahi sonrası disk enfeksiyonu, travma sonucu direkt enfeksiyon olarak karşımıza çıkabilir (100).

Diskit terimi çocuklarda intervertebral diskin enfeksiyonu olarak tanımlanmıştır. Sırt ağrısı ve radyografide disk aralığında daralma şeklinde görülür. Genellikle tek bir vertebral alan etkilenmiştir. Hastalık kendi kendini sınırlandırır ve çoğunlukla 72 saat içinde klinik olarak düzelme görülür. Etkilenen diskin rejenerasyonu altı hafta ile bir yıl arasında tamamlanır. En sık izole edilen etken *S. aureus* olmasına rağmen çoğunlukla kültür sonuçları

negatiftir. Yetişkinlerde de primer diskrit meydan gelebilir fakat çocukluk çağı diskriti ile ilişkisi yoktur (100).

Antibiyoterapi olmadan çocuk hastaların çoğunda, yetişkinlerinde bir bölümünde iyileşme meydana gelir. Bir çok araştırmacı sistemik hastalık olmadan veya spesifik mikroorganizma izole edilmeden antibiyoterapinin gereksiz olduğu görüşünü savunmaktadır. Eğer direk biyopsi ile organizma izole edilmiş ise duyarlı olduğu antibiyotik ile 4-6 hafta tedavi edilmelidir (100).

2.1.8.8. Fungal Osteomyelit

Fungal osteomyelit aralarında *Candida* türleri, *Aspergillus* türleri, *Sporothrix schenckii*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans* ve daha az rastlanan çeşitli patojenlerin sayılabileceği bir çok fungal patojenin invazif enfeksiyonu sonucunda osteomyelit gelişebilir. Rutin işlemlere cevap vermeyen sessiz osteomyeliti ya da disemine mantar enfeksiyonu bulguları olan her hastada fungal osteomyelit düşünülmelidir. Transplantasyon ve immünsüprese hasta sayısı arttıkça, fungal osteomyelitte gittikçe artan sıklıkta karşımıza çıkacaktır. Salvagio ve arkadaşları böbrek pankreas transplantasyonu yaptıkları bir hastada aspergillusu bağlı vertebral osteomyelit tespit etmişlerdir (101). Salaoum ve arkadaşları ise intravenöz ilaç kullanan bir olguda aspergillusu bağlı osteomyelit tespit etmişlerdir (102). Tedavi genellikle karmaşık ve uzun sürer (103).

2.1.9. Ayırıcı Tanı

Çocuklarda AHO, yumusak doku enfeksiyonu, infeksiyöz artrit ve Ewing sarkomu gibi malignitelerden ayırt edilmelidir. Vertebral osteomyelit, osteoartrit, metastatik malignite ve kompresyon fraktürü gibi erişkinlerde subakut bel ağrısı yapabilen pek çok hastalıktan ayırt edilmelidir. Yakın zamanda bir cerrahi işlem uygulanmışsa postoperatif ağrıyı ve

radyografik değişiklikleri enfeksiyona sekonder olanlardan ayırt etmek sıklıkla güçtür. Bir odaktan komşuluk yoluyla oluşan osteomyelit, kronik yumuşak doku enfeksiyonundan ve nadiren maligniteden ayırt edilmelidir. Diyabetik hastalarda ayakta gelişen, bir odaktan komşuluk yoluyla oluşan osteomyelit, nöropatik kemik hastalığından ayırt edilmelidir (28).

Ayırıcı tanıda en korkulan hata, maligniteye yanlışlıkla osteomyelit tanısı konmasıdır. Çünkü bu durumda tanı gecikebilir ya da daha önemlisi yanlış tedavi uygulanabilir. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer hastalıklar akut romatizmal ateş, selülit, eozinofilik granülom, infantil kortikal hiperosteoz, tromboflebitir (37).

2.1.10. Tedavi

Osteomyelitlerin tedavisinde, uygun antimikrobiyal tedavi ile tam ölü doku debridmanı, ölü boşluğun giderilmesi ve yara bakımının birlikte yapılması esastır. Ek olarak hastanın nütrisyonel ve vasküler desteğinin de iyileştirilmesi gerekir. Bunun için düzgün beslenme sağlanmalı ve sigara içimi engellenmeye çalışılmalıdır (12).

Antimikrobiyal tedaviye, kültür için örnekler alındıktan sonra başlanması iyi klinik uygulamanın esastır. Etken izole edildikten sonra tedavi değişikliği, duyarlılık test sonuçlarına göre yapılabilir. Antibiyotiklerin kemik dokusuna geçişleri genelde çok iyi olmadığından, başlangıç için antibiyotikler mutlaka parenteral uygulanmalıdır (12).

Osteomyelitte antibiyotik seçiminde etken mikroorganizmanın ne olduğu, konakçı faktörleri (yaş, böbrek, karaciğer fonksiyonlarının durumu v.s.) yanında seçilecek antibiyotiğin kemikte etkili düzeye ulaşabilmesi de önemlidir (62).

Osteomyelitte enfeksiyon yerinin fagositoz ve diğer savunma mekanizmalarından kısmen izole durumda olması nedeniyle bakterisid ilaçlar, bakteriyostatiklere tercih edilir (62).

Serum bakterisidal titresi de tedavide bir rehber olabilir. Dirençli bir bakteri etken ise veya ilaç alerjisi gibi bir nedenle alternatif bir antibiyotik kullanımı zorunluluğu varsa önemlidir. Yapılan çok merkezli bir çalışmanın sonucuna göre akut osteomyelitte ½ KOM'da ¼ ve daha yüksek serum bakterisidal titresi ile başarılı bir tedavi mümkün olmaktadır. Ölçülmesi gereken serum titresi doz öncesi (ortalama) olarak alınmalıdır (40,62,104).

Kombine antibiyotik tedavisi osteomyelit antibiyotik tedavisinde bir diğer önemli konudur. Örneğin, kronik stafilokoksik osteomyelitte nafsilin ve nafsilin+rifampisin

tedavisinin sonuçları karşılaştırıldığında kombine tedavi ile daha iyi sonuç alındığı saptanmıştır (40).

Osteomyelitte antibiyotik kullanım süresi de tartışılan bir diğer konudur. Dört haftadan az tedavi ile başarılı tedavi şansı çok azdır (40,47). Akut osteomyelitlerde kültür sonuçları çıkıncaya kadar tedavi geciktirilmesi gibi bir uygulama uygun değildir (12). Akut osteomyelitte 4 haftalık parenteral tedavi yapılır. Parenteral tedaviyi 4 hafta yapıp, tedaviye oral olarak devam edilerek 6 haftaya tamamlamak uygun olabilir. Akut osteomyelitte bulgular geriledikten sonra tedaviye devam edilmesi ve ESH normale dönmeden tedavinin kesilmemesi önerilmektedir (47,62,105).

KOM'da ise tedavi süresi daha uzundur. Kronik stafilokoksik osteomyelitte 4-6 haftalık i.v. tedaviden sonra 2 aylık oral tedavi önerilir (40). Eğer parenteral tedavi kullanılmayacak, sadece oral tedavi uygulanacaksa tedavi süresinin 6 aya kadar uzatılması uygun olur (37). KOM'un tam tedavisinin tanımlanması güçtür, çünkü relapslar sıktır ve çok agresif bir tedaviden aylar ve yıllar sonra ortaya çıkabilir (57).

Osteomyelitte antibiyotik tedavisine ne kadar erken başlanırsa o kadar iyi sonuç alınır. Bu nedenle osteomyelit gelişmesi olası durumlarda tanı ihmal edilmemelidir. Örneğin sickle cell anemide kemik iliği krizi ve osteomyelit karışabilir. Bu durumda osteomyelit olasılığı göz önünde tutulmalıdır (37).

Komşuluk yoluyla gelişen osteomyelit tedavisi AHO'nun tedavisine göre daha az başarılıdır. Olguların %40 ila %50'sinde relaps görülebilir (16,25,41,106).

Periferik damar hastalığına bağlı gelişen osteomyelitli hastalarda tek başına antibiyotiklere cevap genellikle yetersizdir. Hastaların çoğu tekrarlayan hastalık yüzünden çeşitli nedenlerle hastaneye yatırılırlar. Başlangıç tedavisi genellikle konservatif olup başlıca hedef amputasyonu önlemektir. Antibiyotik tedavisinin uzatılması sonuçları daha da düzeltir (61). Ancak cerrahi debridman genellikle gereklidir (107).

Osteomyelitte etken mikroorganizmaya göre antibiyotik tedavisi tablo 5'de verilmiştir (40).

Osteomyelitte oral antibiyotik tedavisi: Osteomyelitte olduğu gibi parenteral tedavinin uzun süre kullanılmasının güçlükleri vardır. Yeni kinolonlar tedaviye girmeden önce de kloksasilin ve TMP/SMZ+ rifampisin ile yapılan birkaç oral tedavi denemesi olmuşsa da oral tedavi çalışmaları geniş olarak yeni kinolonlarla başlamıştır (40,105). En çok siprofloksasin ile çalışmalar yapılmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır (108). Ağızdan verilen

ajanların uzun süreli (3- 6 ay) kullanımının KOM tedavisinde başarılı bulunduğu bildirilmiştir (109).

Osteomyelitte ampirik tedavi için antibiyotik seçimi: Osteomyelitin ampirik antibiyotik tedavisinde öncelikle etken mikroorganizmanın ne olabileceği göz önüne alınarak seçim yapılır. Osteomyelit bakteriyemi sonunda geliştiğinde kaynak, solunum yolu, üriner sistem veya deri olabilir. Kan kültürü veya kaynak ile ilgili bir kültür sonucu varsa yön gösterici olabilir. Olası etken mikroorganizmalara göre antibiyotik seçimi aşağıda olduğu gibi yapılır (40,47,110,111).

Etkenin *S.aureus* olma olasılığı kuvvetli ise: vankomisin ile tedaviye başlanır. Smear de gram negatif basil görülürse üçüncü jenerasyon sefalosporin eklenir.

S.aureus ve gram negatif enterik basillerin her ikisinin etken olabileceği durumlarda: (posttravmatik, postoperatif osteomyelitlerde olduğu gibi) siprofloksasin+rifampisin, tikarsilin-klavulonat, imipenem-silastatin, vankomisin+üçüncü jenerasyon sefalosporin kullanılabilir.

Polimikrobiyal olma olasılığı halinde (anaerop ve aerop): (Dekübitis ülser veya diabetik ayak ile ilgili ise) siprofloksasin+klindamisin, siprofloksasilin+metronidazol, imipenem-silastatin, aztreonam+klindamisin, tikarsilin-klavulonat, ampisilin-sulbaktam kullanılabilir.

Tablo 5: Osteomiyelitte etken mikroorganizmaya göre antibiyotik tedavisi (40)

Mikroorganizma	İlk seçenek	Alternatif tedavi
Metisilin duyarlı S. aureus	Nafsilin veya oksasilin 1,5-2 gr i.v.4 saatte bir 4-6 hafta veya sefazolin 1-2 gr 8 saatte bir i.v.4-6 hafta	Vankomisin 15 mg/kg 12 saatte bir 4-6 hafta bazen yanına rifampisin 600 mg/gün oral eklenebilir
Metisilin dirençli S.aureus	Vankomisin 15 mg/kg 12 saatte bir 4-6 hafta veya daptomisin 6 mg/kg/gün i.v.	Linezolid 600 mg oral/i.v 12 saatte bir 6 hafta veya levofloksasin 500-750 mg oral oral/i.v. + rifampisin 600-900 mg/gün oral 6 hafta (eğer her iki ilaca da duyarlı ise)
S.pneumonia	Penisilin G 20 Milyon U/gün i.v. 4-6 hafta veya seftriakson 1-2 gr /gün i.v. /i.m. 4-6 hafta veya sefazolin 1-2 gr 8 saatte bir i.v 4-6 hafta	Vankomisin 15 mg/kg 12 saatte bir 4-6 hafta
Enterokoklar veya streptokoklar (MIC \geq 0,5 μ g/ml) Abiotrophia ve Granulicatella spp.	Kristalize penisilin G 20 Milyon U/gün i.v 4-6 hafta veya ampisilin 12 gr/gün i.v + gentamisin 1 mg/kg 8 saatte bir i.v/i.m 1-2 hafta	Vankomisin 15 mg/kg 12 saatte bir 4-6 hafta + gentamisin 1 mg/kg 8 saatte bir i.v/i.m 1-2 hafta
Enterobacteriaceae	seftriakson 1-2 gr /gün i.v. 4-6 hafta	Siprofloksasin 500-750 mg 12 saatte bir oral 4-6 hafta
Pseudomonas aeruginosa	Sefepim 2 gr 12 saatte bir i.v 4-6 hafta	Siprofloksasin 750 mg 12 saatte bir oral 4-6 hafta veya seftazidim 2 gr 8 saatte bir i.v

2.1.10.1. Hiperbarik oksijen tedavisi

Osteomyelitlerin iyileşmesinde doku oksijenizasyonu önem taşır. Kemiğin anatomik yapısı ve osteomyelitte bu yapıda gelişen değişiklikler nedeniyle doku oksijenizasyonu kısıtlıdır ve hipoksik bir ortam söz konusudur. Hiperbarik oksijen tedavisinde amaç yüksek basınçlı oksijenle bu duruma müdahil olmaktır (12).

Özellikle KOM'un tedavisinde yararlı olabilecek bir yöntemdir. Diyabetes mellitus varlığında veya ciddi damar yetersizliği olan hastalarda gelişen inatçı osteomyelitlerde ve posttravmatik osteomyelitlerde kullanımı yararlı olabilir. Dokuda artan oksijen tansiyonu bakterilerin fagosite edilip temizlenmesine; kollajen doku artışı, angiogenezis ile doku iyileşmesine yardımcı olmaktadır. Anaerop mikroorganizmalar üzerine direkt bakterisitik ve bakteriyostatik etkisi vardır. Ayrıca hiperbarik oksijen tedavisi hipoksi durumunda etkisi azalan (aminoglikozidler, vankomisin, kinolonlar) antibiyotiklerin etkilerini güçlendirici rol oynamaktadır (40).

Sonuç olarak, insanlarda başlıca üç klinik durumda, cerrahi ve antimikrobiyal tedaviye ek olarak hiperbarik oksijen tedavisi uygulanması önerilebilir:

- Mandibulanın kronik (>3 ay) tedaviye refrakter osteomyeliti,
- Diğer bölgelerdeki kronik refrakter osteomyelitler,
- Hayati veya fonksiyonel tehdit oluşturan bölgelerde gelişen akut osteomyelitler (kafatası, vertebra, sternum, el, dirsek gibi) (12).

2.1.10.2. Cerrahi tedavi

Cerrahi tedavi belli durumlarda osteomyelit tedavisinin önemli bir kısmını oluşturur. Amaç hem antibiyotik tedavisini yönlendirmek üzere mikrobiyolojik inceleme için materyal alınması hem de hastalığın tedavisini kolaylaştırmak üzere drenaj, ölü dokunun temizlenmesi, uygun doku restorasyonu gibi iyileşmeyi kolaylaştıracak koşulların sağlanmasıdır. Cerrahi tedavi aynı zamanda vertebral ve kraniyal osteomyelitte olduğu gibi komplikasyonların düzelmesini içerir (37).

İğne aspirasyonu yapıldığında subperiostal püy gelmezse iğne kemik içine itilir, püy gelirse olgu drenaj için ameliyata alınmalıdır. Uygun antibiyotik tedavisinin 36-48 saat süreyle uygulanmasına karşın şişlik ve hassasiyetin azalması şeklindeki iyileşmenin ortaya çıkmadığı durumlarda aspirasyon tekrarlanmalı ve ağırlık cerrahiye verilmelidir (37).

Hastanın sistemik bulguları bozulmaya devam ediyorsa endokardit gibi olası bir uzak odak açısından da uyanık olunmalıdır. Akut osteomyelitte apse veya nekroz varlığı ve uygun antibiyoterapiye rağmen tedaviye yanıtızsızlık cerrahi endikasyonlardır (12).

Vertebral osteomyelitlerin tedavisinde antibiyotikler çoğu zaman yeterli olacaktır (12).

Vertebral osteomyelitte cerrahinin rolü tartışmalıdır. Kesin endikasyonları şunlardır:

- a. Kord basısı gibi nörolojik komplikasyonlar,
- b. Paravertebral apse drenajı,
- c. Tekrarlanan iğne biyopsilerinde bakteriyolojik tanının konulamaması,
- d. Tedaviye cevabın kötü olması ve
- e. Önemli şekil bozukluğu veya dayanıksızlığa yol açan büyük çaplı kemik yıkımı (93).

Dekübit ülserlerine bağlı osteomyelitlerde uygun antibiyoterapiye ek olarak uygun yara bakımı, basıncın kaldırılması, yaranın idrar ve dışkı ile bulaşının engellenmesi, uygun metabolik, endokrin ve besinsel düzenlemelere dikkat edilmesi sağlanmazsa rekürrens kaçınılmaz gibidir (12).

2.1.11. Komplikasyonlar

Osteomyelitinin medikal ya da cerrahi olarak başarılı tedavi edilememesi hep enfeksiyonun nüksüne yol açar. Tedavi gecikmişse osteomyelit yüzeysel olandan derin hastalığa ya da Cierny-Mader evre 1 ya da 2'den, evre 3 ya da 4'e geçebilir ve böylece eradike edilmesi çok daha güç olabilir. Ciddi olgularda enfeksiyonun kontrolü için amputasyon gerekebilir. Ayrıca çocuklarda AHO komşu eklemlere yayılabilir ve infeksiyöz artrit oluşturabilir (112).

Osteomyelitinin belli başlı komplikasyonları şöyle özetlenebilir:

1. Enfekte odaktan gelişen enfeksiyonlar (septik artrit, yumuşak doku enfeksiyonu multiple kemik odakları, beyin apsesi, endokardit)
2. Kronikleşme ve nüks (%10)

3. Patolojik kırık
4. Doku atrofisi
5. Büyüme bozuklukları (37).

2.1.12. Prognoz

Komplikasyonsuz AHO'lu hastaların tedavi sonuçları iyidir. Bununla birlikte prognoz etken organizma, tedaviden önceki belirtilerin süresi, hastanın yaşı ve antibiyotik tedavisinin süresi gibi faktörlerle ilişkilidir. AHO tedavisi gören hastalarda %10 ile %20 oranında nüks gözlenir (113). Nüksler erişkin hastalarda ve gereken süreden daha kısa süre tedavi alan hastalarda daha siktir. Gram negatif organizmalara bağlı hematogen osteomyeliti olan hastalarda nüks oranının daha yüksek olduğu görülmektedir (114). Tekrarlayan enfeksiyonu olan hastaların sadece %50'si tam cerrahi debridman ve 4-6 hafta boyunca uygulanan intravenöz antibiyotik ile iyileştirilebilir. AHO, kronik enfeksiyon gelişmesini önlemek için etkin bir şekilde ve yeterli süre tedavi edilmelidir (41).

Vertebral osteomyelitte erken tanı ile birlikte yeterli ve uygun tedavi verilirse prognoz genellikle iyidir. Birçok yayın gözden geçirildiğinde, mortalitenin %5 ile %7'den daha az olduğu, kalıcı nörolojik bozuklukların %7 ila %12 oranında görüldüğü saptanmıştır. Hastaların %80 ile %90'ının sadece antibiyotik tedavisi veya cerrahi ile birlikte antibiyotiklerin kullanımıyla sorunsuz olarak iyileştiği görülmüştür (8,42,43).

Vertebralosteomyelitin antibiyotikle tedavisi sırasında hastada kompresyona bağlı nöropati bulguları gelişirse, nöroşirürjik drenaj gerektiren bir püy birikimi olup olmadığının belirlenmesi için MRG yapılabilir. Hastalık tekrarlayabilir. Bir çalışmada hastaların %15'inde yani üç hastada, hastalık tekrarlamış olup bu üç hastanın ikisinde de etken organizmanın MRSA olduğu görülmüştür (92).

Uygun kemoterapiyle iskelet tüberkülozunun prognozu iyidir. Vertebra dışı tutulum olan olgularda deformite ve tutulan eklemden fonksiyonel bozukluk sonucu sekel gelişimi siktir. Bununla birlikte; hastaların çoğu tek başına antibiyotik tedavisinden sonra iyileşirler (96). Vertebral tutulum olan olgularda ise menenjit veya parapleji gibi merkezi sinir sistemi tutulumları, omurganın tüberküloz enfeksiyonunun en ciddi komplikasyonlarıdır.

Vertebraların harabiyeti sonucunda spinal deformiteler, kifoz ve skolyoz da meydana gelir. Bu deformiteler çocuklarda ilerleyici olabilir (99,115).

2.1.13. Korunma

Osteomyeliti önlemede özgün stratejiler osteomyelitin tipine dayanır. Geçici ya da uzamış bakteriyemiye eğilimli kılan enfeksiyonların insidansını azaltma hematojen osteomyeliti önleyecektir. Bundan dolayı pnömoni, üriner sistem enfeksiyonları ve yumuşak doku enfeksiyonları gibi toplumdan ya da hastaneden edinilen enfeksiyonların insidanslarını, aşılama, enfeksiyonu önleme tedbirleri ve enfeksiyonun erken tedavisi yoluyla azaltma çabaları hematojen osteomyeliti engelleyecektir. Bir odaktan komşuluk yoluyla bulaşan osteomyelitin insidansı, diyabetik hastalarda daha iyi bir ayak bakımı ve ortopedik ve nöroşirürjik işlemlerden sonra cerrahi bölge enfeksiyonlarının insidansını azaltma çabaları ile azaltılabilir (28,112).

2.2. Oksidatif Stres

Vücuttaki fizyolojik aktivitenin doğal ürünü olan serbest radikalleri, organizma doğuştan kazandığı çok hassas bir donanımla oksidan-antioksidan denge olarak tanımlanabilecek bir çizgide tutmaya çalışır. Bu dengenin bozulması oksidatif strese yol açar (116).

Organizmada hücrel savunma mekanizması vasıtasıyla ortadan kaldırıldan daha fazla reaktif oksijen türleri (ROS) meydana gelmesi oksidatif stres olarak tanımlanır. ROS, reaktif nitrojen türleri (RNS) ve sülfür merkezli radikaller oksidan sınıfına girer. Ancak tüm reaktif türleri radikal değildirler. Radikal olan ve olmayan reaktif türleri aşağıda özetlenmiştir (117,118).

Tablo 6: Radikal ve radikal olmayan reaktif oksijen türleri (119)

Reaktif Türleri	
Radikal	Non-Radikal
Hidroksil ($\cdot\text{OH}$)	Peroksinitrit (ONOO^-)
Alkoksil ($\text{L(R)O}\cdot$)	Hipoklorit ($-\text{OCl}$)
Hidroperoksil ($\text{HOO}\cdot$)	Hidroperoksit (L(R)OOH)
Peroksil ($\text{L(R)OO}\cdot$)	Singlet oksijen ($^1\text{O}_2$)
Nitrik oksit ($\text{NO}\cdot$)	Hidrojen peroksit (H_2O_2)
Süperoksit (O_2^-)	Ozon (O_3)

Serbest radikallerin en önemli tepkimeleri, moleküler oksijen ve onun reaktif türlerinin olduğu tepkimelerdir (120). Demir, bakır, mangan, molibden gibi geçiş metalleri de dış yörüngelerinde birer elektron taşımalarına rağmen radikal karakter göstermezler. Serbest radikal kabul edilen atom ve moleküller elektron dağılımlarının yanı sıra termodinamik yapıları ve lokal kinetik reaktiviteleri ile değerlendirilir (121,122).

Antioksidan ise; okside olabilen substrata göre ortamda daha az derişimde bulunan ve bu substratın oksidasyonunu belirgin şekilde geciktiren veya engelleyen madde olarak tanımlanabilir. Bu tanıma göre antioksidanların fizyolojik rolü, serbest radikalleri içeren kimyasal tepkimelerin sonucunda hücresele bileşenlere gelebilecek zararı önlemektir (123).

İnsan vücudunda normal fizyolojik şartlar altında serbest radikaller ve hidrojen peroksit sabit bir hızla üretilir. Serbest radikallerin zararlı etkileri antioksidan savunma sistemleri tarafından azaltılır. Normal hızda üretilen serbest radikallere karşı yeterli etkinlikte antioksidan savunma sistemleri bulunur. Ancak antioksidan savunma sistemlerinin büyük bir yedeğı yoktur. Hafif oksidan stres sonrası hasarlı moleküller tanınır, uzaklaştırılır ve yerine yenileri yapılırken şiddetli oksidan streste hücre hasarlanması olur. Geri dönüşümsüz oksidatif hasarın birikimi ile önce hücre daha sonra doku ve organ sistemlerinde yapısal ve işlevsel bozukluklar ortaya çıkabilir. Oksidatif stres ile ilişkili hastalıkların bazıları şunlardır: (124,125).

Astım,

Ateroskleroz

Pnömoni

Hepatit

İnflamatuar hastalıklar

2.2.1.Serbest Radikaller

Atom, pozitif yüklü proton ile yüksüz nötron parçacıklarını içeren çekirdek ve çekirdeğin çevresinde bulunan başka atomlarla kimyasal bağ yapma özelliğine sahip, negatif yüklü elektronlardan oluşur. Elektronun çekirdek çevresinde bulunduğu enerji düzeylerine yörünge, her bir yörüngeye enerji değerine kuantum düzeyi denir ve bu k, l, m, n, şeklinde gösterilir. Çekirdeğe en yakın düzey olan k düzeyi en düşük enerji değerine sahiptir. Atomun en dış kısmında bulunan elektronlar ise en yüksek enerjili elektronlardır. Atomda en aktif olan ve kimyasal tepkimelerinin çoğunun olduğu yer de bu en dış kısımdır. En dışta bulunan elektronların atomdan uzaklaşması veya yörüngeye bir elektron eklenmesi sonucunda iyonlar oluşur. Atom elektron kaybederse pozitif, kazanırsa negatif yüklü iyon olur. Her bir yörüngede en çok 2 elektron bulunur. Eğer bir yörüngede tek elektron bulunur ise o elektron eşleşmemiş olarak adlandırılır. Bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektronu bağımsız bulundurma yeteneği olan herhangi bir molekül, iyon ya da bileşik serbest radikal olarak adlandırılır(126).

Serbest radikaller kimyasal sembollerinin üst tarafına konulan nokta veya çizgiyle gösterilirler. Örneğin süperoksit radikali; O_2^- , hidroksil radikali; OH^- (125). Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir. Serbest oksijen radikali biyokimyasında anahtar rolü oynayan maddeler oksijenin kendisi, süperoksit, hidrojen peroksit, geçiş metallerinin iyonları ve hidroksil radikalidir. Oksijen molekülü iki adet eşleşmemiş elektron içermesi nedeniyle serbest radikal tanımının içinde yer almamaktadır. Oksijen molekülünün eşleşmemiş elektronlarından her biri farklı yörüngelerde bulunur ve bunlar birbirleriyle aynı yönde dönerler. Aynı yönde dönüş oksijenin zayıf reaktivitesinin nedenini açıklamaktadır. Dönüş kısıtlaması oksijenin radikal olmayan moleküllerle tepkimeye girmesini yavaşlatır(126). Serbest radikaller hücrede metabolik dengenin bir parçası olarak devamlı yapılırlar(127). Serbest radikaller 3 yolla meydana gelirler(126).

Serbest radikaller, pozitif yüklü, negatif yüklü ya da nötral olabilirler. Biyolojik sistemlerde en fazla elektron transferi ile oluşurlar (128). Her ne kadar serbest radikal reaksiyonları, bağışıklık sistemi hücrelerinden nötrofil, makrofaj gibi hücrelerin savunma

mekanizması için gerekli olsa da, serbest radikallerin fazla üretimi doku hasarı ve hücre ölümü ile sonuçlanmaktadır (129). Serbest oksijen radikalleri oluşturan kaynaklar endojen ve eksojen olmak üzere iki gruba ayrılabilir(128,130).

Tablo 7: Serbest oksijen radikalleri oluşturan kaynaklar

Endojen Kaynaklar	Eksojen Kaynaklar
1.Mitokondriyal ve mikrozomal elektron transport sistemler	1.Çevresel ajanlar
2.Fagositik hücreler	2.Radyasyon
3. Otooksidasyon	3.Antineoplastik ajanlar
4.Oksidan enzimlerin reaksiyonları	4. Stres
5. İskemi-reperfüzyon	
6. Prostaglandinler	

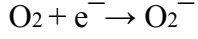
Örneğin bir nefes sigara dumanında yaklaşık 10^{14-16} serbest radikal bulunmaktadır. Aşırı egzersiz ile mitokondri oksijeninin yaklaşık %2-5'i serbest radikal yapımında kullanılmaktadır (127,131). Serbest radikallerin aerobik hücrelerde en önemli tepkimeleri moleküler oksijen ve onun reaktif türleri (süperoksit anyonu ve hidroksil radikali), peroksitler ve geçiş metallerinin olduğu tepkimelerdir (120).

2.2.2.Reaktif oksijen türleri

Normal şartlarda oksijen kararlı, kokusuz, tatsız, renksiz, sudaki çözünürlüğü sınırlı bir gazdır. İnsan hayatı için hem gerekli hem de toksik olan bir moleküldür. Oksijenin iki eşleşmemiş elektronlarının ayrı orbitallerde aynı yönde dönmesi sonucu oksijen bir radikaldir (128). Moleküler oksijen elektron transferiyle suya kadar indirgenir. Bu yol dört elektron gerektirir. Bu yolda süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksi radikalleri gibi reaktif ara moleküller oluşur. Bunlar önemli oksidatif stres ajanları olup ROS olarak adlandırılır (132).

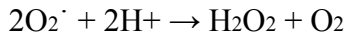
2.2.2.1.Süperoksit Radikali (O₂⁻)

Oksidatif fosforilasyonun ana bileşeni olan oksijene bir elektron eklenmesi ile süperoksit radikali oluşur (132).



Kendiliğinden, özellikle elektronca zengin bir ortam olan iç mitokondri zarında solunum zinciriyle birlikte oluşur. Süperoksit ayrıca iskemi-reperfüsyonda aktive olan ksantin oksidaz gibi flavoenzimlerce endojen olarak da oluşturulur. Lipooksijenaz ve siklooksijenaz ise diğer süperoksit oluşturan enzimlerdir(133,134).

Süperoksit ayrıca yüksek enerjili elektromanyetik dalgalar gibi fiziksel ve kimyasal ajanlar ile, bazı bileşiklerin otooksidasyonunda ve fagositozda oluşur. Süperoksit kimyası çözelti ortamına bağlı olarak farklılıklar gösterir. Süperoksit sulu çözeltide askorbik asit, tiyol gibi molekülleri oksitleyebilen zayıf bir oksitleyici ajandır. Bunun yanında süperoksit güçlü bir indirgeyici ajan olup sitokrom c ve ferrik-EDTA gibi çeşitli demir komplekslerini indirgeyebilir(135). Süperoksit, hidrojen peroksit ve moleküler oksijenin oluştuğu dismutasyon tepkimesinden dolayı sulu ortamda hızlıca kaybolur. Diğer taraftan süperoksit dismutaz (SOD) enzimiyle katalizlenen dismutasyon tepkimesi ise spontan dismutasyondan 109 kat daha hızlıdır(136).



2.2.2.2.Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

Hidrojen peroksit eşleşmemiş elektron içermediğinden radikal değildir. Oksijenin neden olduğu doku hasarında rol alan metabolitlerinden biridir. Biyolojik olarak önemli bir yükseltgendir. Doğal oksijene iki elektron katılması ve süperoksit radikalının bir elektron alması ile peroksit iyonu oluşmasıdır. Peroksit iyonu ortamdaki hidrojen iyonları ile birleşerek hidrojen peroksidi oluşturur(137,138).

Biyolojik zarlara nüfuz edebilmesi ve daha reaktif oksijen türlerinin yapım aşamasında aldığı rolden dolayı önemlidir. Diğer bir önemli işlevi ise hücre içi sinyal molekülü olarak görev yapmasıdır(132).

Hidrojen peroksit süperoksit radikalinin dismutasyon tepkimesi sonucu oluşur (137). Biyolojik önemi hidroksil radikali için kaynak oluşturmasıdır. Normalde mitokondri ve peroksizomlarda belirli miktarlarda üretilen hidrojen peroksit hücrelerden katalaz, glutatyon peroksidaz ve diğer bazı peroksidazlar aracılığıyla uzaklaştırılır (139).

2.2.2.3. Hidroksil radikali (OH⁻)

Bilinen en reaktif oksijen radikalidir. Biyolojik hasar yapma potansiyeli çok büyüktür. Hücre içindeki tüm moleküller ile reaksiyona girebilir ve serbest radikal zincir tepkimelerini başlatabilir. Hidroksil radikali membran yapısında yer alan doymamış yağ asitlerini peroksidasyona uğratarak lipid radikallerinin oluşmasına neden olmaktadır(126,140). Hidroksil radikalının major oluşumu suyun yüksek enerji ile iyonizasyonudur.



Hidrojen peroksit ise süperoksit ile tepkimeye girerek en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikali oluşturmak üzere kolaylıkla yıkılabilir(4,128).



2.2.2.4. Singlet Oksijen (¹O₂)

Singlet oksijen eşlenmemiş elektronu olmaması nedeniyle bir radikal değildir. Ancak çok reaktif olması ve üretimi sırasında bazı radikal tepkimeleri oluşturması nedeniyle serbest radikal sayılmaktadır. Biyolojik moleküllerdeki oksijenin yeniden elektriksiz düzenlenmesi ile oluşur. Bu radikalın DNA hasarı oluşturduğu ve mutajenik etkilerinin bulunduğu gösterilmiştir(126).

Moleküler oksijende paylaşılmamış iki dış elektron aynı yönde, ayrı yörüngelerdedir. Singlet oksijende ise elektron dönme yönleri birbirine zıttır ve oluşturdukları delta veya sigma formuna göre aynı veya ayrı yörüngelerde bulunurlar. Aynı yörüngede ise delta singlet oksijen, ayrı yörüngelerde iseler sigma singlet oksijen formu oluşur. Sigma formu delta formuna göre daha enerjetik olup kolayca delta formuna dönüşebilir (141,142).

2.2.2.5. Nitrik Oksit (NO^-)

NO^- enzimatik olarak nitrik oksit sentaz enzimi tarafından L-arjinin'den sentezlenir. L-arjinin + NADPH + $\text{O}_2 \rightarrow$ L-sitrullin + NO^- + NADP⁺. Her yerde bulunabilen nitrik oksitin pek çok fizyolojik olaya katıldığı, ancak aynı zamanda çok reaktif olmasına bağlı olarak zararlı hale dönerek fizyopatolojik süreçlerin içinde de yer aldığı gösterilmiştir (143). Nitrik oksit kemik hücre fonksiyonlarında önemli etkileri olan bir serbest radikaldir. Nitrik oksitin SOD enzimiyle yarışmaya girmesi ve süperoksit (O_2^-) radikaliyle etkileşmesi sonucu peroksinitrit (ONOO^-) oluşur. Böylece nitrik oksitin fizyolojik etkisi inhibe edilir, oksidatif etkisi ortaya çıkar. Vasküler tonüsün düzenlenmesi için süperoksit (O_2^-) ve nitrik oksit (NO^-) arasındaki fizyolojik dengenin önemli olduğu ileri sürülmektedir. Peroksinitrit, nitrik oksit toksisitesinin başlıca sorumlusudur. Peroksinitritin proteinlere doğrudan zararlı etkileri vardır ve azot dioksit (NO_2^\bullet), hidroksil radikali (OH^-), nitronyum iyonu (NO_2^+) gibi toksik ürünlere dönüşür. Peroksinitrit, nitrit (NO_2^-) ve nitrat (NO_3^-) oluşturmak üzere metabolize edilir. NO^- radikalinin stabil son ürünleri nitrit ve nitrattır. Plazma gibi çoğu vücut sıvısında nitritin çoğu nitrata dönüşmüştür (132,144).

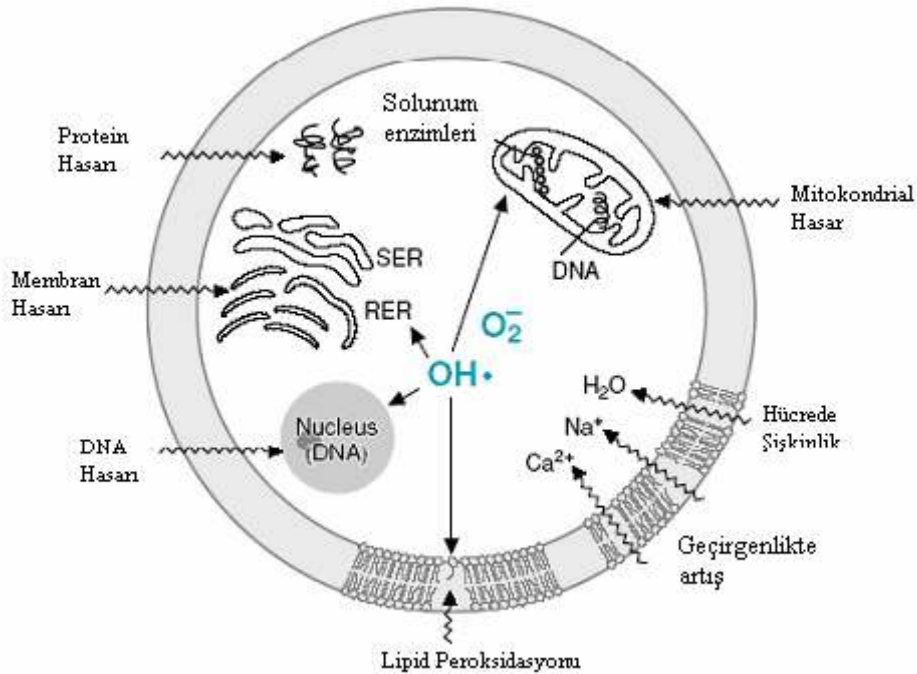
2.2.3. Serbest Radikallerin Etkileri

Sağlıklı bir organizmada toplam oksidan ve antioksidan düzeyleri bir denge halindedir. Organizmada normal fizyolojik olaylar sırasında gelişen ya da çevresel zararlı ajanlara maruz kalınmasıyla ortaya çıkan eksojen ve endojen oksidanlar belirli düzeyi aşarsa

veya antioksidanlar yetersiz kalırsa denge oksidanlar lehine bozulursa oksidatif stres ortaya çıkar. Serbest oksijen radikalleri organizmanın yapı elamanları olan protein, lipid, karbonhidrat, nükleik asitler ve yararlı enzimlere zarar vererek kalıcı hasara yol açarlar (145). Çoğu hastalıklarda artmış ROS hastalığın sebebi değildir, primer bozukluğa ikincil olarak oluşur ve ardından patogeneizde yer alırlar (146).

2.2.4. Antioksidan Sistem

Okside olabilen bir maddenin oksidasyonunu geciktiren ya da önleyebilen maddeler antioksidan olarak tanımlanmaktadır (147). Organizma içindeki radikaller, geri dönüşümsüz hücre hasarına yol açan birçok tepkimeye neden olurlar (118). Serbest oksijen radikallerinin oluşumunu ve neden oldukları hasarı önlemek için vücutta birçok savunma mekanizması gelişmiştir. Bunlar “antioksidan savunma sistemleri” veya “antioksidanlar” olarak adlandırılır. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya serbest oksijen radikallerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler (128,148).



Şekil 5: Radikallerin yol açtığı hücre hasarı.

2.2.4.1. Antioksidan Etki Mekanizmaları

Antioksidan etki mekanizmaları şunlardır;

A. **Toplayıcı etki:** Serbest oksijen radikallerini tutma veya çok daha zayıf bir moleküle çevirme işlemine toplayıcı etki denir. Antioksidan enzimler bu tipte etki gösterirler (128).

B. **Bastırıcı etki:** Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltan ve inaktif şekle dönüştüren olaya bastırıcı etki denir. A vitamini ve flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler (128).

C. Onarıcı etki

D. **Zincir kırıcı etki:** Serbest oksijen radikallerini kendilerine bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etkiye zincir kırıcı etki denir. Hemoglobin, seruloplasmin, E vitamini ve mineraller zincir kırıcı özellik gösterirler (128).

Antioksidan moleküller endojen ve eksojen kaynaklı yapılar olup, oluşan oksidan moleküllerin neden olduğu hasarı hem hücre içi hem de hücre dışı savunma ile etkisiz hale getirilirler (149).



Şekil 6: Antioksidan sistemler

Antioksidan sistem hasar öncesi radikal oluşumunu önler, oksidatif hasarı onarır, hasara uğramış molekülleri temizler ve mutasyonları önler. Nötralize olması gereken çeşitli reaktif ara ürünleri ve indirgenmesi gereken okside biyomolekülleri etkileyen hem lipofilik hem hidrofilik fazda pek çok antioksidan aşağıda özetlenmiştir (150).

Tablo 8: Hidrofilik ve lipofilik fazda bazı antioksidanlar

Antioksidan	Faz	Etki
Süperoksit Dismutaz(SOD)	Hidrofilik	$O_2^{\cdot -}$ 'nin H_2O_2 ve O_2 'e dismutasyonu
Katalaz(CAT)	Hidrofilik	H_2O_2 'nin H_2O ve O_2 'e dismutasyonu
Glutasyon peroksidaz(GSH-Px)	Hidrofilik veya Lipofilik	R-OOH'nin R-OH indirgenmesi
Glutasyon redüktaz (GSH-Rd)	Hidrofilik	Okside glutasyonun indirgenmesi
Glutasyon S Transferaz (GST)	Hidrofilik	R-OOH'nin GSH ile konjugasyonu
Metallotieninler	Hidrofilik	Geçiş metalleriyle nötralizasyon
Tiyoredoksinler	Hidrofilik	R-S-S-R'nin R-SH'a indirgenmesi
Glutasyon	Hidrofilik	R-S-S-R'nin R-SH'a indirgenmesi Serbest radikal temizleyicisi GSH-Px ve GST'nin kofaktörü
Ubikinon	Lipofilik	Serbest radikal temizleyicisi Lipid peroksidasyonunda korun
Askorbik asit	Hidrofilik	Serbest radikal temizleyicisi Tokoferol kazanımı Enzimlerin redükte formda korunması
Karotenler	Lipofilik	Serbest radikal temizleyicisi $O_2^{\cdot -}$ baskılayıcı
Tokoferol	Lipofilik	Selenyum absorpsiyonunu artırır Serbest radikal temizleyicisi Lipid peroksidasyonunda korun
Selenyum	Amfifilik	Tiyoredoksin, GSH-Px yapıtaşı

Antioksidanları hücre içi, hücre dışı ve zar antioksidanları olarak sınıflandırabiliriz. Örnek olarak Hücre içi antioksidanlar için süperokit dismutazlar, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon S transferaz, glutatyon redüktaz; Zar antioksidanları için E vitamini, β karoten, koenzim Q; Hücre dışı antioksidanlar da ise transferin, laktoferrin, haptoglobin, hemopeksin, albumin, seruloplasmin, ekstrasellüler süperoksit dismutaz, ekstrasellüler glutatyon peroksidaz, bilirubin, askorbik asit sayılabilir (4).

ROS'a karşı primer savunma enzimatik ve enzimatik olmayan intrasellüler antioksidanlarca yapılır (151).

2.2.4.2.Total Antioksidan Kapasite (TAK)

Normal fizyolojik koşullarda organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı oluşan oksidatif stres ile mücadele eden karışık bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Vücudun oluşan oksidan durumlara karşı indirgenme ayarını sürdürebilmesinde plazma çok önemlidir. Çünkü plazma, antioksidanların vücudun tüm bölümlerine taşınımını ve dağıtımını gerçekleştirir (152).

Total antioksidan kapasiteye en büyük katkı plazmada bulunan antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada serbest demiri toplayan transferrin ve seruloplazmin gibi proteinler yanında serbest radikalleri kapan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır. Albümin, ürik asit ve askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan durumun % 85'inden fazlasını oluşturur. Total antioksidan durumun ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler verebilir. Bu yüzden kanın antioksidan durumunu saptamada bireysel antioksidanlardan ziyade bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır (7,153).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Hasta Seçimi

Çalışma Ocak 2008 ile Eylül 2010 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğinde yapıldı. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ile Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalında ayakta ve/veya yatarak osteomyelit tanısı alan 30 hasta ve osteomyelit olmayan 30 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Çalışmada öncelikle tüm katılımcıların demografik bilgileri hazırlanan formlara kaydedildi. Hasta grubunda osteomyelit tanısı, kemikte akıntı veya derin doku kültüründe üremesi olan ve/veya direk grafi, tomografi, MRG veya sintigrafi gibi radyolojik yöntemlerin herhangi birinde osteomyelit bulgusunun varlığı ile konuldu. Hastalara tanı konulması amacıyla klinik, laboratuvar, radyoloji ve patoloji yöntemlerinden yararlanıldı. Hastaların tümüne direk grafi istendi. Ön tanıda osteomyelit düşünülen direk grafide lezyon görülmeyen veya tespit edilemeyen olgulara ileri radyolojik tetkik (BT, MRG veya Sintigrafi) istendi. Hastaların şikayetleri, semptom ve bulguları doğrultusunda, hemogram, CRP, ESH gibi laboratuvar değerlerine bakıldı (36,37).

3.1.1.Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 1.15-65 yaş arasındaki hastalar
2. Herhangi bir kronik hastalığı olmamak (Diyabet, hipertansiyon, damar hastalığı vb.)
3. Sigara kullanmıyor olmak
- 4.Osteomyelit kliniği olan, kemikte akıntı veya derin doku kültüründe üremesi olan ve/veya direk grafi, tomografi, MRG veya sintigrafi gibi radyolojik yöntemlerin herhangi birinde osteomyelit bulgusu olan hastaların çalışmaya dahil edilmesi planlandı.

3.1.2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

1. 15 yaşın altında olmak
 2. 65 yaşın üstünde olmak
 3. Malignitesi olan hastalar
 4. Herhangi bir kronik hastalığı olmak (Diabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hipertansiyon, kronik böbrek yetersizliği vb.)
 5. Metabolik kemik hastalığı olanlar
 6. Kollajen doku hastalığı olanlar
 7. Sigara içmek
 8. Alkol kullanmak
 9. İlaç bağımlılığı
- Çalışmada kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet olarak hasta grubuyla benzeşen, 15-65 yaş aralığında olan, herhangi başka bir kronik hastalığı olmayan sağlıklı gönüllüler alındı.

3.2. Örneklerin Hazırlanması

Osteomyelit tanısı konan ve yukarıda sayılan kronik hastalıkları olmayan, sigara ve alkol kullanmayan, ilaç bağımlılığı olmayan hastalardan bir kez, kontrol grubundan da bir kez olmak üzere total oksidan seviye ve total antioksidan kapasite ölçümü için 10 cc kan örneği heparinli biyokimya tüpüne alındı. Venöz kan örnekleri 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serum örnekleri derhal -80⁰ C de saklanarak çalışma tarihine kadar muhafaza edildi.

3.3.Kullanılan Araç ve Gereçler

Çalışmamızda Harran Üniversitesi Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarında rutin olarak kullanılan cihazlardan yararlanılmıştır.

- Santrifüj (Hettich® Universal 30 RF)
- Derin dondurucu (New Brunswick Scientifi, C54285® model)
- Hassas terazi (Sartorius® marka 0,0001 g'a duyarlı)
- Dijital pH-metre (Hanna®, pH 211 model Japon)
- Otomatik biyokimya analizörü (Aeroset®, USA)
- Moduler E 170 (Roche® - Almanya)

3.4.Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Louril sarkozin (Sigma®)
- Trizma base (Sigma®)
- Disodyum hidrojen fosfat (Merck®)
- Sodyum dihidrojen fosfat (Merck®)
- 2,4-dinitrofenilhidrazin (Sigma®)
- Hidroklorik asit (Merck®)
- Trikloroasetikasit (Merck®)
- 1,3 dietil tiyobarbitürik asit (Sigma®)
- o-Dianisidine (Sigma®)
- Ferroz amonyum sülfat (Merck®)
- Hidrojen peroksit (Merck®)
- Sülfürik asit (Merck®)
- Gliserol (Merck®)
- Xylenol orange (Sigma®)

3.5. Toplam Oksidan Seviye (TOS) Ölçümü

Örneklerin toplam oksidan seviye (TOS) düzeylerini ölçmek için, testin çalışma prensibinde ifade edildiği üzere örneklerin içerdiği oksidan moleküllerin ferroz iyonu ferrik iyonla kümülatif olarak oksitlemesine dayanan, kolorimetrik yöntem kullanıldı (154).

Total Oksidan Seviye Ölçümünde Kullanılan Ayraçlar:

Reaktif 1: 140 mM NaCl çözeltisi içerisinde 25 mM H₂SO₄ çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce % 10 oranında glycerol çözülüp daha sonra 250 uM xlenol orange çözülerek hazırlanır.

Reaktif 2: Ana solüsyon içerisinde önce 10 mM o-dianisidine dihydrochloride çözündürülüp sonra 5 mM Amonyum ferröz sülfat çözülerek hazırlanır. 560 nm'de spektrofotometrik olarak End-Point ölçüm yapılır.

Prensip: Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyonla oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xlenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (154).

3.6. Toplam Antioksidan Kapasite Ölçümü

Örneklerin toplam antioksidan kapasitesi Erel tarafından geliştirilen yöntemle ölçüldü. Bu yöntemde uzun ömürlü dayanıklı ABTS radikal katyonu oluşturulmuştur. Karakteristik olarak mavi-yeşil renkli bu radikalın rengi antioksidanlarca redüklenerek kaybolmaktadır. Numunedeki antioksidanların renk açıcı ve/veya renksizleştirme etkisi onların toplam antioksidan kapasitesi olarak değerlendirilmiştir. Standart olarak geleneksel olarak kullanılan Vit E' nin suda çözünür analogu olan Trolox kullanılmış ve sonuçlar µmol trolox equiv./L olarak ifade edilmiştir (155).

Total Antioksidan Seviye Ölçümünde Kullanılan Ayıraçlar

Reaktif 1: 75 mM Clark tamponu (pH:1.8) içerisinde 10 mM o-dianisidine dihydrochloride ve 45 uM Amonyum ferröz sülfat çözülerek hazırlanır.

Reaktif 2: Clark tamponu (pH:1.8) içerisinde 7,5 mM Hidrojen peroksit (H₂O₂) çözdürülerek hazırlanır. 240 nm'de spektrofotometrik olarak End-Point ölçüm yapılır.

Prensip

Fe²⁺-o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgen düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde 240 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir(156).

3.7.Oksidatif Stres İndeksi Ölçümü

Örneklerin OSI, örneklerin TOS düzeylerinin, örneklerin TAS oranına yüzdesi olarak belirtilir. Hesaplamadan önce TAS testinin birimindeki mmol değeri TOS testindeki gibi mikromol birimine çevrilir.OSI'nin yüksek olması oksidatif stresin arttığını gösterir(157-158).

Total Oksidatif Stres (TOS)

Oksidatif Stres İndeksi (OSI) = -----× sabit faktör

Total Antioksidan Status (TAS)

3.8.İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS 10.0 paket programı ile (SPSS® for Windows, 10.0, SPSS Inc., USA) yapıldı. Çalışma ve kontrol gruplarının karşılaştırılması için Student's t-testi, çalışılan parametrelerin birbiriyle ilişkisi, Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Sonuçlar mean ± SS olarak gösterildi. P<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

IV. BULGULAR

Çalışmaya alınan 30 osteomiyelit olgusunun 10'u (%33.3) kadın, 20'si (%67.7) erkek idi. Hasta ve kontrol grubunda yaş ortalaması sırasıyla 31.9 ± 15.2 (15-65) yıl ve 31.4 ± 15.3 (15-65) yıl; BKİ ortalaması 24.3 ± 4.5 kg/m² ve 25.7 ± 3.4 kg/m² olarak hesaplandı. Çalışma grupları yaş, cinsiyet, BKİ ortalaması açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark olmadığı görüldü (p>0.05).

Hasta ve kontrol grubuna ait demografik özellikler Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9: Osteomiyelit hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda demografik özellikler

Demografik özellikler	Hasta grubu (n=30) Ortalama±SS	Kontrol grubu (n=30) Ortalama±SS	P
Cinsiyet (E/K)	20/10	20/10	1.00
Yaş (yıl)	31.9 ± 15.2	31.4 ± 15.3	0.90
BKİ(kg/m ²)	24.3 ± 4.5	25.7 ± 3.4	0.18

*BKİ : Beden Kitle İndeksi

*SS:standart sapma

Hastaların %50'sine (n=15) Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ve %50'sine de (n=15) Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı tarafından osteomyelit tanısı konuldu. Hasta grubunda ortalama osteomyelit süresi 1165.1 ± 1128.1 (15-5400) gün idi. Hastaların % 16.7'sinde (n=5) altta yatan bir neden yokken, %83.3'ünde (n=25) altta yatan bir neden vardı.

Olası osteomyelit nedenleri %44 (n=11) travma, %28 (n=7) trafik kazası sonrası, %12 (n=3) operasyon sonrası, %8 (n=2) ateşli silah yaralanması, %4 (n=1) elektrik çarpması, %4 (n=1) enjeksiyon sonrası olarak görüldü.

Tablo 10: Olası osteomyelit nedenlerinin oranları

Olası osteomyelit nedenleri	Sayı (n)	Yüzde (%)
Travma	11	44
Trafik kazası	7	28
Operasyon sonrası	3	12
Ateşli silah yaralanması	2	8
Elektrik çarpması	1	4
Enjeksiyon sonrası	1	4

Hastaların % 100'üne (n=30) radyolojik bulgular ile, % 86.7'sine (n=26) klinik bulgular ile, % 46.7'sine (n=14) laboratuvar bulgular ile, % 10'una (n=3) patoloji ile tanı konuldu.

Tablo 11: Osteomyelit tanısında kullanılan parametrelerin dağılımı

Osteomyelit tanısında kullanılan parametre	Sayı (n)	Yüzde (%)
Radyolojik bulgular	30	100.0
Klinik bulgular	26	86.7
Laboratuvar bulguları	14	46.7
Patoloji bulguları	3	10.0

Hastaların %6.7'sine (n=2) osteomyelit tanısında kullanılan yöntemlerden sadece biri, %46.7'sine (n=14) en az ikisi, %43.3'üne (n=13) en az üçü, %3.3'üne (n=1) dördü de kullanılarak tanı konuldu.

Tablo 12: Osteomiyelit tanısı konulmasında kullanılan yöntemlerin dağılımı

Tanı yöntemleri dağılımı	Sayı (n)	Yüzde (%)
Sadece bir yöntem	2	6.7
En az iki yöntem	14	46.7
En az üç yöntem	13	43.3
En az dört yöntem	1	3.3

Radyolojik bulgular değerlendirildiğinde; Hastaların %73.3'üne (n=22) direk grafi ile tanı konuldu. Hastaların %60'ına (n=18) MRG istendi ve hepsinde (%100) bulgular osteomiyeliti desteklemekte idi. Diğer 12 hastanın kalp pili, vücudunda metal cisim (platin vb.) olması, kapalı alan fobisi gibi durumlar nedeniyle MRG tetkiki yapılamadı. Sekiz hastaya (%26.7) BT ve bir hastaya (%3.3) sintigrafi tetkiki istendi ve istenenlerin hepsinde pozitif bulgular mevcuttu (Tablo 13).

Tablo 13: Tanıda kullanılan radyolojik yöntemlerin dağılımı

Radyolojik yöntemler	Sayı (n*)	Yüzde (%)
Direk grafi	30	73.3
Magnetik rezonans	18	100.0
Bilgisayarlı Tomografi	8	100.0
Sintigrafi	2	100.0

*n: Radyolojik yöntem uygulanan hasta sayıları üzerinden belirlenmiştir.

Hastaların %43.3'ünde (n=13) sadece bir görüntüleme yöntemi, %53.3'ünde (n=16) en az iki çeşit görüntüleme yöntemi, %3.3'ünde (n=1) üç çeşit görüntüleme yöntemi kullanıldı. Direk grafi ile tanı konulan hastaların %59.1'inde (n=13) periost reaksiyonu, %27.2'sinde (n=6) involukrum, %9.2'inde (n=2) sekestrum, %4.5'inde (n=1) sekestrum+involukrum tesbit edildi. MRG ile tanı konulan hastaların %88.8'inde (n=16) osteomiyelitle uyumlu görünüm, %11.2'sinde (n=2) osteomiyelitle uyumlu görünüm+abse görüntüsü saptandı.

Hasta ve kontrol grubunda BK değerleri sırasıyla 7892.3 ± 2068.1 (4000-14000) /mm³ ve 6577 ± 1230.7 (4520-8790) /mm³, hemoglobin değerleri 12.6 ± 1.3 (9-15) g/dl ve 13.1 ± 0.8 (12-15) g/dl, CRP değerleri 3.2 ± 4.1 (0-14) mg/dl ve 0.2 ± 0.1 (0-1) mg/dl, ESH değerleri 47.0 ± 37.7 (3-126) mm/saat ve 10.3 ± 5.7 (3-23) mm/saat idi. BK sayısı olguların %96.7'sinde (n=29) normal iken, %3.3'ünde (n=1) yüksek saptandı. (BK >11000/mm³, CRP >

0.5mg/dl, ESH> 25mm/saat) CRP olguların %66.7'sinde (n=20) yüksek iken, %33.3'ünde (n=10) normal idi. ESH olguların %56.7'sinde (n=17) yüksek iken, %43.3'ünde (n=13) normal idi.

Tablo 14: Osteomiyelit tanısı alan hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun laboratuvar bulgularının dağılımı

Laboratuvar bulguları	Hasta Grubu n=30 ortalama±SS	Kontrol Grubu n=30 ortalama±SS
Beyaz küre/mm ³	7892.0± 2068.1	6577 ± 1230.7
Hemoglobin (g/dl)	12.6 ± 1.3	13.1 ± 0.8
C-reaktif protein (mg/dl)	3.2± 4.1	0.2 ± 0.1
ESH (mm/saat)	47.0 ± 37.7	10.3 ± 5.7

*SS: standart sapma

*ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

Her iki grup; TAS, TOS ve OSİ düzeyleri ölçülerek karşılaştırıldı. İki grubun da birbirinden farklı olduğu görüldü. TOS ve OSİ düzeyleri hasta grupta yüksek, kontrol grubunda düşük bulundu. TAS düzeyi hasta grupta düşük, kontrol grubunda yüksek bulundu. (Tablo.15). İki grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (sırasıyla p=0.001, p=0.024.).

Tablo 15: Hasta ve kontrol grubunun oksidatif kapasite, antioksidan kapasite, oksidatif stres indeksinin dağılımı

Parametre	Hasta Grubu(n=30) mean ± SS	Kontrol Grubu (n=30) mean±SS	P
TOS (µmol H ₂ O ₂ Eqv. /L)	22.84±5.81	15.6±4.09	< 0.001
TAS (mmol Trolox Eqv. /L)	0.58 ± 0.15	0.66±0.11	= 0.024
OSİ (Arbitrary Unit)	4.07 ± 1.28	2.43±0.79	< 0.001

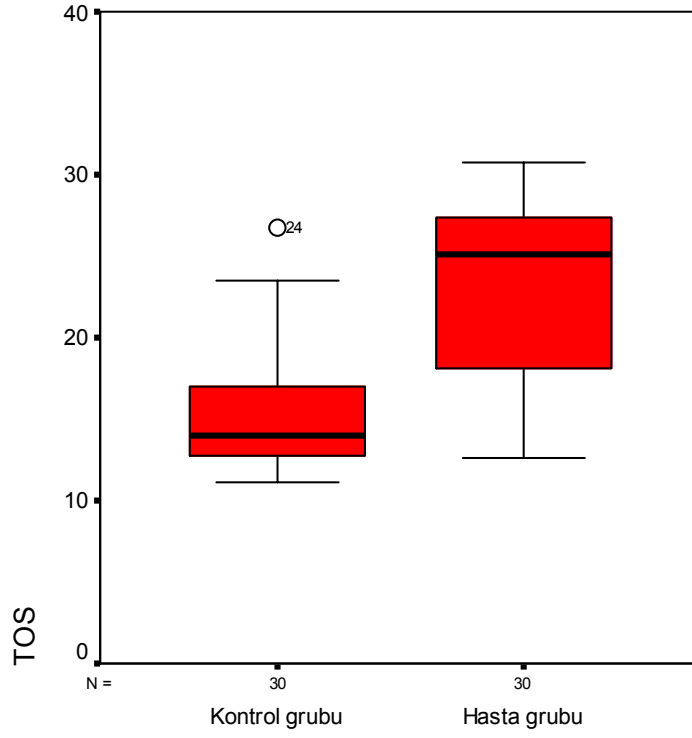
TOS: Total Oksidan Seviye

TAS: Total Antioksidan Seviye

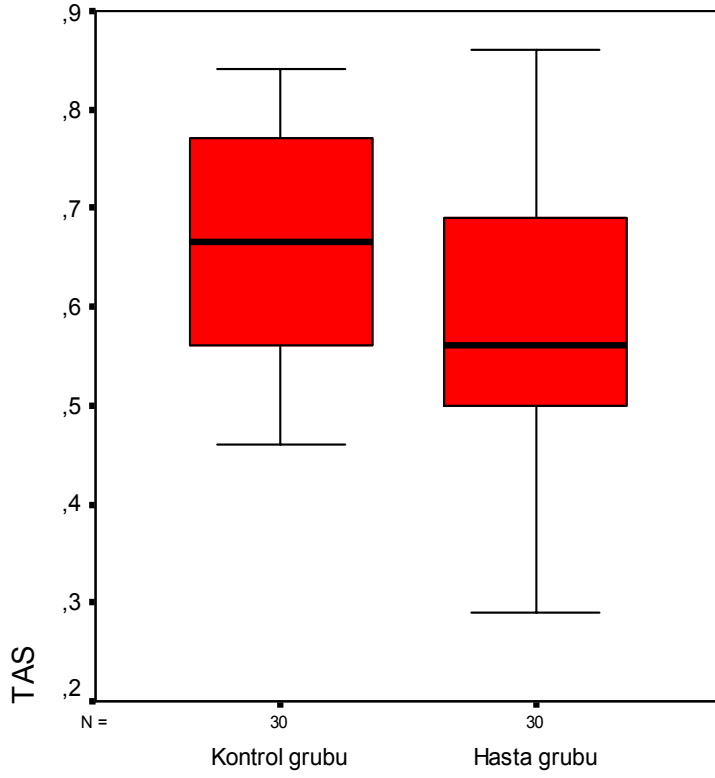
OSİ: Oksidatif Stres İndeksi

Gruplarda TAS, TOS ve OSİ düzeyleri grafiklerde gösterilmiştir.

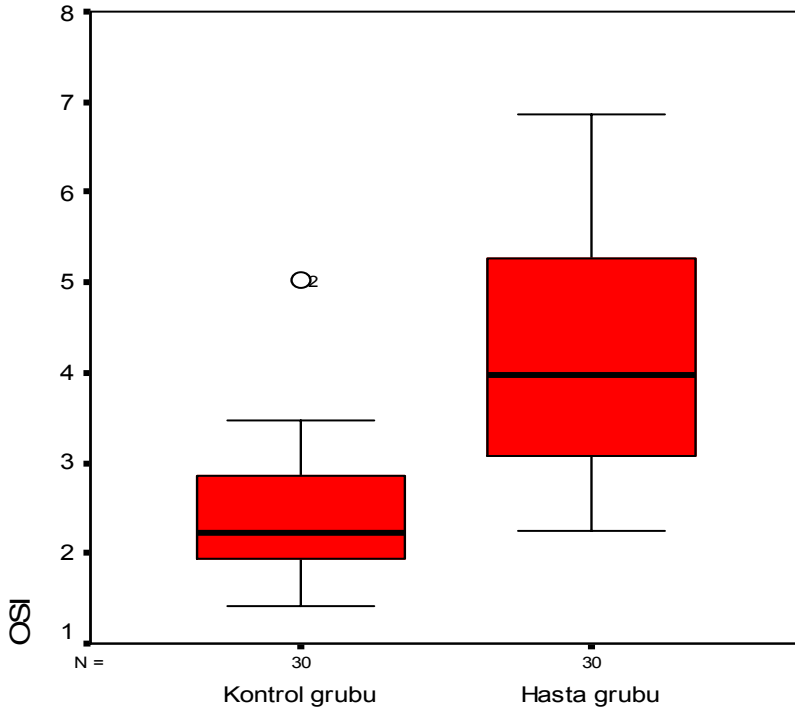
Hastalarda hemoglobin, BK, CRP ve ESH ile TAS, TOS, OSİ seviyeleri arasında korelasyon incelediğinde, hemoglobin ile TOS arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon saptandı ($r: 0.66, P=0.39$). Diğerleri arasında korelasyon bulunmadı ($P<0.05$).



Şekil 7: Hasta ve kontrol grubunda TOS seviyelerinin karşılaştırılması



Şekil 8: Hasta ve kontrol grubunda TAS seviyelerinin karşılaştırılması



Şekil 9: Hasta ve kontrol grubunda OSI seviyelerinin karşılaştırılması

V. TARTIŞMA

Osteomyelit; bir mikroorganizmanın infeksiyöz ve inflamatuvar süreçler ile kemik dokuda hasar yaratması sonucu ortaya çıkan ilerleyici karakterde bir hastalıktır. Kemiğin sadece bir bölümü tutulabildiği gibi medüller kanal, periost, korteks ve çevre yumuşak dokuların tümü bu tabloya katılabilir. Kemik ve eklem enfeksiyonlarındaki tedavinin başarısı, anatomik ve patofizyolojik bazı özellikler nedeniyle, vücudun diğer bölgelerindeki enfeksiyonların tedavisinde elde edilen başarılarla kıyasla düşüktür. Hastaların çoğu, defalarca ameliyat edilen, uzun süre değişik antibiyotik tedavileri alan, ama enfeksiyonu hala devam eden olgulardır. Osteomyelitin bu süregen hali hastayı, hem fiziksel olarak kısıtlayan hem de psikiyatrik sekeller bırakabilen bir tablodur. Etken patojenin varlığının histolojik olarak veya kültürle ispatlanması kesin osteomyelit tanısını koydurmakla birlikte etken mikroorganizmayı izole etmek zordur. Bu sebeple klinik ve radyolojik bulgulara dayanılarak tanıyı koyup tedavi başlamak günümüzde kabul gören bir yaklaşımdır. Aşağıdaki kriterlerin ikisinin varlığında osteomyelit tanısı koyulabilir (36,37):

1. Kemikten püri aspire edilmesi,
2. Kemik ya da kan kültüründe üreme olması,
3. Ağrı, şişlik, ısı artışı, eklem hareket kısıtlılığı gibi klinik bulgular olması ve
4. Radyolojik bulgular.

Malcius ve arkadaşlarının 183 hastayla yaptıkları çalışmada hastalara klinik semptomlar, laboratuvar bulguları ve radyolojik yöntemler kullanılarak tanı konulmuş. Hastaların 156'sına (%85) AHO tanısı konulmuş, 27'sine (%15) ise osteomyelit dışı tanılar konulmuştur(159). Bonhoeffer ve arkadaşlarının 90 hastayla yaptıkları çalışmada hastalara klinik, laboratuvar bulguları ve radyolojik bulgular kullanılarak tanı konulmuş.(160). Bizim çalışmamızda da hastalara klinik, laboratuvar bulguları ve radyolojik bulgular kullanılarak tanı konuldu. Çalışmamızda hastalardan derin doku kültürü alınmadığı için hepsinden anlamlı kültür sonuçları elde edilemedi. Bazı hastalar ayakta oral antibiyotik alarak kliniğimize başvurmuştu. Bu hastalarda fistül ağzı olanlardan alınan kültürlerde de üreme olmadı.

Osteomyelit erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmektedir (11,19). Ülkemizde KOM'un lokalizasyonu, yaş, cinsiyet ve tedavi seçeneklerine göre dağılımını bildiren en büyük seri Göksan ve arkadaşlarının 1972'de yayınladıkları 1002 olguluk seridir. Bu seride yaş gruplarına göre KOM en sık % 24.9 oranında 6-10 yaş grubunda, en seyrek % 1.5 oranında 61-73 yaş grubunda ve % 1.0 oranında 1 yaş altındaki çocuklarda görülmektedir. Erkeklerde % 67.2, kadınlarda %32.8 daha sık rastlanmıştır. Alt ekstremitede 837 olgu (% 83.5), üst ekstremitede 129 (%12.9) tespit edilmiştir (161). Aslan ve arkadaşlarının 2002'de yayınladıkları osteomyelit olgularını klinik ve mikrobiyolojik olarak değerlendirdikleri 32 olgudan oluşan çalışmada da erkeklerde %69, kadınlardan %31 daha sık rastlanmıştır (63). Bonhoeffer ve arkadaşlarının AHO ve septik artrit tanısında 20 yıllık deneyimlerini paylaştıkları 90 olgudan oluşan çalışmada erkeklerde %61, kadınlarda %39 daha sık rastlanmıştır (160). Bizim çalışmamızda vaka sayısı çok sınırlı olmakla birlikte cinsiyet dağılımı pareleldi. Çalışmamızda olgular 15-65 yaş arasındaydı.

Çalışma başlangıcında hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun BKİ ölçüldü. Yapılan çalışmalarda obezitede oksidatif stresin arttığı, antioksidan değerlerin azaldığı gösterilmiştir (162). Çalışmanın sağlığı açısından, obez hasta grubunu dışlamak için bu değerlere bakıldı. Hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığı gibi, her iki grupta da BKİ, düzeyleri normal ve normalin üst sınırındaydı.

KOM nedeni olarak travma ve cerrahi girişimler, hematogen yayılıma göre daha ön plana çıkmaktadır (163). Travmanın osteomyelit gelişmesini kolaylaştırabileceği öne sürülmüştür (164). Kabak ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada, lokal travmanın enfeksiyonu belirgin olarak arttırdığı gösterilmiştir (165). Bizim çalışmamızda da olası osteomyelit nedeni olarak travma en sık görülen neden olarak bulunmuştur. KOM'lar için çok ender ileri görüntüleme yöntemleri kullanılsa da, bu hastalık için duyarlılık ve özgünlüğü kanıtlanmış olan MRG tekniği, kemik harabiyet genişliğini ve püy birikintisinin yerini saptamak için kullanılabilir. Sintigrafi yöntemleri de uygun bir seçenektir.(166,167). Malcius ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hastalara çekilen 169 direk grafinin %100'ünde, 76 kemik sintigrafisinin %91.2'sinde, 82 USG'nin %66.1'inde, 38 MRG'ın %83.9'unda, 70 BT'nin %73.3'ünde osteomyelit açısından anlamlı patolojik bulgu saptanmış. Tanı koymada en duyarlı yöntem direk grafi daha sonra sırasıyla sintigrafi, MRG, BT, USG olduğu sonucuna varmışlar (159). Bonhoeffer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hastalara çekilen 39 direk grafinin %59'unda, 55 USG'nin %56'sında, 44 sintigrafinin %89'unda, 4 MRG'ın

%100'ünde patolojik bulgu saptamışlardır (160). Elgazzar ve arkadaşlarının osteomyelit tanısında görüntüleme yöntemlerinin karşılaştırıldığı 13 çalışmayı irdeledikleri araştırmada MRG'nin sensitivitesinin %92, kemik sintigrafisinin %88 olduğu sonucuna varmışlardır (168). Bizim çalışmamızda da oranlar benzer olmakla birlikte sintigrafinin oranının düşük olması az hastada istenmesine bağlandı. Bunun nedeni olarak da sintigrafinin hastanemizde yapılan bir tetkik olmaması olarak değerlendirildi.

Malcius ve arkadaşlarının çalışmalarında hastaların %68.3'üne iki veya üç farklı radyolojik yöntemle tanı konulmuş. Hastaların %4.9'una bir radyolojik yöntem, %10.9'una beş veya daha fazla radyolojik yöntem kullanılmış (159). Çalışmamızda en az iki yöntem kullanılarak tanı konulma oranı daha yüksek bulunmasına rağmen çalışmamızda sadece direk grafi ile tanı konulma oranı oldukça yüksek bulundu. Bu da osteomyelitli hastalarda daha ucuz bir yöntem olması nedeniyle radyolojik görüntüleme yöntemi olarak sadece direk grafiyle bile yüksek oranda tanı konulabileceğini göstermektedir.

Bonhoeffer ve arkadaşlarının 90 osteomyelitli hastayla yaptıkları çalışmada ESH hastaların %100'ünde, CRP %82'sinde, BK %58'inde yüksek bulmuşlardır (160). Dahl ve arkadaşlarının 86 osteomyelitli hastada yaptıkları çalışmada ESH hastaların %96'sında, CRP %89'unda ve BK %12'sinde artmış olarak bulunduğunu bildirmişlerdir (70). Unkila-Kallio ve arkadaşlarının 44 osteomyelitli olguda yaptıkları çalışmada ESH hastaların %92'sinde, CRP %98'inde, BK % 34'ünde yüksek olduğunu bildirmişlerdir (71). Bizim çalışmamızda vaka sayısı çok sınırlı olmakla birlikte ESH, CRP ve BK değerlerinin yükseklik oranları diğer çalışmalarla paraleldir. Yapılan bu çalışmada hastaların büyük çoğunluğunda BK değerleri normale yakın saptanmıştır. Dolayısıyla tanıda lökosit değeri, ESH ve CRP'den daha az yardımcı olmuştur.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından birisi de dahil edilen hasta sayısının az olmasıdır. Bu durumun en önemli sebebi çalışmaya hasta seçilirken kullanılan dışlama kriterlerinin spesifik bir hasta grubunu incelemeyi amaçlayarak düzenlenmiş olmasıdır.

Serbest radikaller bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip, kısa ömürlü, kararsız, molekül ağırlığı düşük ve çok etkin moleküller olarak tanımlanır (169,170). Serbest radikaller, hücrelerde endojen ve ekzojen kaynaklı etmenlere bağlı olarak oluşurlar. Serbest oksijen radikallerinin ilaç ve toksinle oluşan reaksiyonlar, kurşun zehirlenmesi, aminoglikozit nefrotoksitesisi, ağır metal nefrotoksitesisi, karbon tetraklorüre bağlı karaciğer hasarı, glomerulonefrit, hepatit B, iskemi ve reperfüzyon, Vitamin E eksikliği, kanser, amfizem,

hiperoksi, bronkopulmoner displazi, arteroskleroz, pankreatit ve romatoid artrit gibi pekçok hastalığın patogenezinde etkili oldukları öne sürülmektedir (171,172)

Antioksidanlar, hem direkt, hem de dolaylı olarak ksenobiyotiklerin, ilaçların, karsinojenlerin ve toksik radikal reaksiyonların istenmeyen etkilerine karşı hücreleri koruyan maddelerdir(128). Antioksidan sistem hasar öncesi radikal oluşumunu önler, oksidatif hasarı onarır, hasara uğramış molekülleri temizler ve mutasyonları önler (173).

Hücreler metabolik sürecin bir parçası olarak devamlı serbest radikal ve ROS'u oluştururlar. Bu serbest radikaller ve ROS kompleks bir antioksidan sistem tarafından nötralize edilirler. Oksidatif stres, ROS veya serbest radikaller ile antioksidan sistem arasında oluşan dengesizliktir ve bu dengesizlik önemli hücre bölümlerinde geri dönüşümsüz hasara neden olabilir. Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler. Hücrede ROS ve serbest radikallerin artışı hücre hasarının önemli bir nedenidir (146).

Sağlıklı bir organizmada toplam oksidan ve antioksidan düzeyleri bir denge halindedir. Organizmada normal fizyolojik olaylar sırasında gelişen ya da çevresel zararlı ajanlara maruz kalınmasıyla ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri belirli düzeyi aşarsa veya antioksidanlar yetersiz kalırsa denge oksidanlar lehine bozulursa oksidatif stres ortaya çıkar. Serbest oksijen radikalleri organizmanın yapı elamanları olan protein, lipid, karbonhidrat, nükleik asitler ve yararlı enzimlere zarar vererek kalıcı hasara yol açarlar (145).

Total antioksidan durumun ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler verebilir. Bu yüzden kanın antioksidan durumunu saptamada bireysel antioksidanlardan ziyade bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır (7,8).

Birçok enfeksiyon hastalığında oksidatif stresle ilgili araştırma yapılmış, malaryada, intraabdominal sepsiste, kızamıkta, farelerde alt üriner sistem enfeksiyonlarında *E. coli*'de antioksidasyon, *H. capsulatum* enfeksiyonunda, hepatit B ve hepatit C enfeksiyonunda, *N. gonore* enfeksiyonunda, sepsiste, gebelerdeki üriner sistem enfeksiyonunda, hepatit C ile enfekte son dönem böbrek hastalarında, *P. Braciliensis* enfeksiyonunda oksidatif stresin arttığı gösterilmiştir (5,6).

Goode ve ark. 1966-1992 yılları arasında yayınlanmış olan sepsisle ilgili klinik ve deneysel çalışmalarını irdeledikleri araştırmada, oksidatif hasarın sepsisin patogenezinde önemli yeri olduğu ve antioksidan tedavinin bu hastalığa karşı koruyucu rol oynayabileceği sonucuna

vardı (174). Crimi ve arkadaşları serbest radikallerin sepsisin patogeneğinde önemli yeri olduğu ve antioksidan tedavinin bu hastalığa karşı koruyucu rol oynayabileceği sonucuna vardı (175). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da osteomyelitli hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre toplam antioksidan kapasite anlamlı olarak düşük bulundu. Bu sonuca göre, TAS'ın hastalığın takibinde önemli bir parametre olabileceği kanısına varılabilir.

Osteomyelit patogeneğinde konak sitokinlerinin sayısı önemli rol oynamaktadır. Kemığın stafilokokal enfeksiyonlarında bu sitokinlerin ürünlerinin önemli olduğunu gösteren kanıtlar vardır (176). Kwan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kemik fizyolojisi ve patolojisinde inflamatuvar sitokinlerden tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), interlökin 1 (IL-1) ve interlökin 6 (IL-6) özellikle önemli olduğunu göstermişlerdir (177). Evans ve arkadaşlarının 1998 de, Klosterhalfen ve arkadaşlarının 1996 da yaptıkları çalışmalarda akut osteomyelitli hastalarda TNF- α , IL-1 β (IL-1'in salgılanan formu) ve IL-6'nın plazma düzeylerinin arttığını göstermişlerdir (178,179).

Daha önce osteomyelit hastalarında oksidatif parametrelerin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Ancak yukarıda belirtildiği gibi sitokinlerin artışı, inflamasyonun yoğunluğunu göstermektedir. Kemik ve eklem harabiyetinin olduğu osteoartritli hastalarda yapılan çalışmalarda, yaşlılıkla birlikte artan sitokinlere bağlı oksidatif stres artışının tetiklemesine bağlı gelişen kırıldak harabiyeti bu durumla ilişkilendirilmektedir (180).

Wright ve arkadaşlarının kemik hasarı ve stafilokok enfeksiyonlarının mekanizmasını inceleyen çalışmaları irdeledikleri araştırmada stafilokok enfeksiyonunda inflamatuvar yanıtın rolü olarak kemik matriks birikimi ve rezorpsiyonu sonuçta kemik yıkımının homeostatik dengeyi bozduğuna dikkat çekmişlerdir (176). Enfeksiyon hastalıklarında, inflamatuvar hücrelerin aktive olarak reaktif oksijen ve nitrojen türleri salgıladıkları gösterilmiştir (5,6). Literatürde osteomyelit de oksidatif stresin değerlendirildiği başka çalışma yoktur. Bu çalışmada, osteomyelitli hastalar ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldı. Çalışmanın, osteomyelitli hastalarda oksidan ve antioksidan kapasiteleri değerlendiren ilk çalışma olması nedeniyle değerli ve orijinal olduğunu düşünmekteyiz. Çalışma sonucumuzda bu hastaların çok şiddetli oksidatif hasara maruz kaldıklarını tespit ettik. Ancak çalışmamızın kısıtlılığı nedeniyle, tespit edilen oksidatif stresin osteomyelitinin sebebi mi yoksa progresyonu sırasında ortaya çıkan sonucu mu olduğunu söylememiz olanak dahilinde gözükmemektedir. Bununla birlikte, hastalığın asıl tedavisine ilave olarak verilecek antioksidanlardan oluşan destekleyici bir tedavinin kullanımı ile osteomyelit tedavisinde gelişme sağlanabileceği kanısındayız.

Ancak daha geniş hasta grupları ile yapılacak daha detaylı çalışmalarla sonuçlarımızın teyit edilmesi gerekmektedir.

VI.SONUÇ VE ÖNERİLER

Osteomyelit; bir mikroorganizmanın enfeksiyöz ve inflamatuvar süreçler ile kemik dokuda hasar yaratması sonucu ortaya çıkan ilerleyici karakterde bir hastalıktır. Kemik ve eklem enfeksiyonlarındaki tedavinin başarısı, anatomik ve patofizyolojik bazı özellikler nedeniyle, vücudun diğer bölgelerindeki enfeksiyonların tedavisinde elde edilen başarılarla kıyasla düşüktür. Hastaların çoğu, defalarca ameliyat edilen, uzun süre değişik antibiyotik tedavileri alan, ama enfeksiyonu hala devam eden olgulardır. Osteomyelitin bu süregen hali hastayı, hem fiziksel olarak kısıtlayan hem de psikiyatrik sekeller bırakabilen bir tablodur.

Mortalitesi düşük, morbiditesi yüksek olan bu hastalıkta hastaların çok şiddetli oksidatif hasara maruz kaldıklarını tespit ettik. Ancak çalışmamızın kısıtlılığı nedeniyle, tespit edilen oksidatif stresin osteomyelitin sebebi mi yoksa progresyonu sırasında ortaya çıkan sonucu mu olduğunu söylememiz olanak dahilinde gözükmemektedir. Bununla birlikte, hastalığın asıl tedavisine ilave olarak verilecek antioksidanlardan oluşan destekleyici bir tedavinin kullanımı ile osteomyelit tedavisinde gelişme sağlanabileceği kanısındayız. Ancak daha geniş hasta grupları ile yapılacak daha detaylı çalışmalarla sonuçlarımızın teyit edilmesi gerekmektedir.

VII. KAYNAKLAR

1. Skrzydlewska E, Stankiewicz A, Sulkowska M. Antioxidant status and lipid peroxidation in colorectal cancer. *J Toxicol Environ Health* 2001; 64(3): 213-22.
2. Breimer LH. Molecular mechanisms of oxygen radical carcinogenesis and mutagenesis: the role of DNA base damage. *Mol Carcinogenesis* 1990; 3(4): 188-97.
3. Freeman BA, Crapo JD. Biology disease. Free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982; 47: 412-26.
4. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995; 41: 1819-928.
5. Gantt KR, Goldman TL, McCormick ML, et al. Oxidative response of human and murine macrophages during phagocytosis of *Leishmania chagasi*. *J Immunol* 2001; 167: 893-901.
6. Murray HW, Teitelbaum RF. L-arginine-dependent reactive nitrogen intermediates and the antimicrobial effect of activated human mononuclear phagocytes. *J Infect. Dis* 1992; 165: 513-7.
7. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004; 37(2): 112-9.
8. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, et al. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data, *Free Radic Biol Med* 2000; 29(11): 1106-14.
9. Luka Lazarini, MD, Jon T. Mader, MD, Jason H. MD, Calhoun, MD; Osteomyelitis In Long Bones. *J BJS* 2004; 86: 2305-18.
10. Mader JT: Animal Models of Osteomyelitis. *Am J Med* 1985; 78(suppl 6B): 213-7.
11. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 999-1006.
12. Sipahi OR., Osteomyelit, Gündeş S.(editörler). *Deri, yumuşak doku, eklem ve kemik enfeksiyonları*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2008: 419-27.
13. Campbell's Operative Orthopaedics Editör: S. Terry Canale Türkçe baskı çeviri editörü: Işık Akgün 2007; 1: 661-80.
14. Nelaton A: *Elements de Pathologie Chirurgicale* 5.vols Paris.Gerner. Bailliere 1867;1844-59.
15. Bölükbaşı S: Osteomyelit Artroplastisi Artroskopik Cerrahi. 1992; 5: 39-44.

16. Evans RP, Nelson CL, Lange TA: Pathophysiology of Osteomyelitis. In: Surgery of the Musculoskeletal System. Mc Collister Ewerts (ed), Churchill Livingstone, 1990; 19-35.
17. Evans RP, Nelson CL, Lange TA: Pathophysiology of Osteomyelitis. In: Surgery of the Musculoskeletal System. Mc Collister Ewerts (ed), Churchill Livingstone, 1990; 4301-12.
18. Tachdjian's Pediatric Orthopaedics John Anthony Herring cilt:3 MD Çeviri Editörü: Tuncay Centel 2007; 1841-71.
19. Gillespie WJ: Hematogeneous Osteomyelitis. In Orthopedic İnfections. (Eds) D'Ambrosia RD, Marier RL; New Jersey, Slack Incorporated 1989.
20. Waldvogel FA, Papageorgiou PS. Osteomyelitis: The Past Decade. N Eng J. Med 1980; 7: 360-70.
21. Weise K, Weller S: Indication and use of Septopal in Chronic Osteitis. Aktuelle Traumatol 1980; 10(2): 57-64.
22. Selligson D, Klemm K: Antibiotic Bone Cement Combinations. In: Orthopedic İnfections. (Eds) D' Ambrosia, RD, Marier, RL, New Jersey, Slack Incorporated 1989; 385-7.
23. Cierny G. Classification and Treatment of Adult Osteomyelitis. In Mc Collister Ewerts M.(Ed) Surgery of the Musculoskeletal System 2nd ed; Vol 5:.. Churchill Livingstone, New York, 1990; 4337-79.
24. Kahn DS, Pritzker KPH. The pathophysiology of bone infection. Clin Orthop 1973; 96: 12-9
25. Waldvogel FA, Vasey H. Osteomyelitis: the past decade. N Engl J Med 1980; 303: 360-64
26. Gentry LO. Overview of osteomyelitis. Orthop Rev 1987; 16: 255-67.
27. Cierny G. Mader J. T: Adult Chronic Osteomyelitis: Overview. In D'Ambrosia R. D. (eds). Orthopaedic İnfections: Slack Incorporated, New Jersey, 1989: 31-47.
28. Douglas R, Steckelberg JM. Osteomyelitis, Infectious arthritis and Prosthetic-Joint infection. In Wilson WR and Sande MA (Eds) Current Diagnosis & Treatment in Infectious Diseases. McGraw Hill, New York 2001; 191-202.
29. Cayce IV KO, Galloway MT. İnfection. In: Fischgrund JS editor. Orthopaedic knowledge update 9. Rosemont; American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2008; 241-57.
30. Wald ER. Risk factors for osteomyelitis. Am J Med 1985;78 (Supp I. 6B):206-7.
31. Piehl FC, Davis RJ, Prugh SI. Osteomyelitis in sickle cell disease. J Pediatr Orthop 1993; 13: 225-7.

32. Chandrasekar PH, Narula AP. Bone and joint infections in intravenous drug abusers. *Rev Infect Dis* 1986; 8: 904-6.
33. Leonard A, et al. Osteomyelitis in hemodialysis patients. *Ann Intern Med* 1973; 78:651-4
34. Özdemir A, Özdemir H, Güngör F. Osteomyelitte Radyonüklid Görüntüleme T. *Klin. Tıp bilimleri* 1997; 17: 106-10.
35. Moutschen MB, Scheen AJ, Lefebvre PJ. Impaired immune responses in diabetes mellitus; analysis of the factors and mechanisms involved. Relevance to the factors and increased susceptibility of diabetic patients to specific infections. *Diabete Metab* 1992; 18: 187-2001
36. Green NE, Edwards K. Bone and Joint Infection in children. *Orthop Clin North Am.* 1987; 18: 555-76.
37. Ulutan F, Şenköylü A, Bölükbaşı S. Osteomyelit. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds): *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevi* 2008: 1353-62
38. Cierny G, Mader JT. Adult Chronic Osteomyelitis. *Orthopaedics* 1984; 7: 1557-64.
39. Mader JT, Calhoun J. Osteomyelitis. In: Mandell GL, Douglas RG, Dolin R, (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases.* New York: Churchill Livingstone Inc, 2000; 1182.
40. Berbari EF, Steckelberg JM, Osmon DR. Osteomyelitis. In: Mandell GL, Douglas RG, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases.* New York: Churchill Livingstone Inc, 2010; 1457-65.
41. Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations, and unusual aspects. *N Engl J Med* 1970; 282: 198-206.
42. Carragee EJ. Pyogenic vertebral osteomyelitis. *J Bone Joint Surg (Am)* 1997; 79: 874-9.
43. Huang T, Bendo JA. Vertebral osteomyelitis. *Butt Hosp Joint Dis* 2000; 59: 211-16.
44. Cierny G, Mader JT, Pennick JJ. A clinical staging system for adult osteomyelitis. *Contemp Orthop* 1985; 10: 17-29.
45. Mader JT, Shirliff M, Calhoun JH. Staging and staging application osteomyelitis. *Clin Infect Dis.* 1997; 25: 1303-13.
46. Mader JT, Ortiz M, Calhoun JH. Update on the diagnosis and management of osteomyelitis. *Clin Pediatr Med Surg* 1996; 4: 701-8.
47. Waldvogel FH., Lew DP. Osteomyelitis In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds). *Infectious Diseases,* Philadelphia, WB Saunders Company 2004: 1225-30.

48. Pichichero ME, Friesen HA. Polymicrobial osteomyelitis: report of three cases and a review of the literature. *Rev Infect Dis* 1982; 4: 86-8.
49. Brook I, Frazier EH. Anaerobic osteomyelitis and arthritis in a military hospital: a 10-year experience. *Am J Med* 1993;94:21-4.
50. Weinstein AJ. Osteomyelitis: microbiologic, clinical and therapeutic considerations. *Prim Care* 1981; 8: 557-63.
51. Song KM, Sloboda JF. Acute Hematogenous Osteomyelitis in children. *J. Am. Acad Orthop. Surg.* 2001; 9: 166-75.
52. De Jonghe M, Glaesener G. (Type B Haemophilus Influenzae Infection. Experience at the Pediatric Hospital of Luxemburg) *Bull Soc Sci Med Grand Duche Luxemb.* 1995; 132: 17-20.
53. Bylth MJ, Kincid R, Craigen MA, Bennet GC. The Changing Epidemiology Acute and Subacute Haematogenous Osteomyelitis in Children *JBJS* 2001; 83(1): 99-102.
54. Howard AW, Viskontas D, Sabbagh C. Reduction in osteomyelitis and septic arthritis related to haemophilus influenzae type B vaccination. *J Pediatr Orthop* 1999;19:705-8.
55. Kayser FH, Eberle H. Bacteriological aspects of chronic posttraumatic osteomyelitis. *Experta Medica ICS* 1981; 556-61.
56. Meyers BR. Clinical patterns of osteomyelitis due to gram-negative bacteria. *Arch Intern Med* 1973; 131: 228-31.
57. Haas DW, McAndrew MP. Bacterial osteomyelitis in adults: evolving considerations in diagnosis and treatment. *Am J Med* 1996; 101: 550-8
58. Beli DB, Marks MI, Eickhoff TC. *Pasteurella multocida* arthritis and osteomyelitis. *JAMA* 1999; 210: 343-5
59. Brook JW. Management of pedal puncture wounds. *J Foot Ankle Surg* 1994; 33: 463-5
60. Wheat LJ, Bamberger DM, Daus GP, Gerding DM. Diabetic foot infections: bacteriologic analysis. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1935-42.
61. Bamberger DM, Daus GP, Gerding DN. Osteomyelitis in the feet of diabetic patients. Longterm results, prognostic factors, and the role of antimicrobial and surgical therapy. *Am J Med* 1987; 83: 653-64.
62. Brooks GF, Pons VG. Osteomyelitis. In: Hoeprich PD, Jordan MC, Ronald AR (eds).. *Infectious Diseases*. Philadelphia: J. B Lippincott Company, 1994; 1390-8.
63. Aslan B, Aslan G, Ulukanlıgil M, Seyrek A. Osteomyelitis olgularının klinik ve mikrobiyolojik olarak değerlendirilmesi. *ANKEM Dergisi* 2002; 16: 427-9.

64. Gillespie WJ. The epidemiology of acute haematogenous osteomyelitis of childhood. *Inter J Epidemiol* 1985; 14: 600-1.
65. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 999-1012.
66. Clampolini J, Harding KG. Pathophysiology of chronic bacterial osteomyelitis. Why do antibiotics fail so often? *Postgrad Med. J.* 2000; 76: 479-83.
67. Chesney J. Modified from osteomyelitis. *J Pediatr Orthop* 1982; 2: 249–54.
68. Hamdy RC, Lawton L, Carey T, Wiley J, Marton D. Subacute hematogenous osteomyelitis: are biopsy and surgery always indicated. *J Pediatr Orthop.* 1996; 16: 220-3.
69. Lipsky BA. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 1997;25:1318-29.
70. Dahl LB, Hoyland AL, Dramshdahl H, Kaarsen Acute osomyelitis in children: a population-based retrospec study. 1965- 1994. *Scand J. Infect Dis* 1998; 30: 573-7.
71. Unkilo-Kallio L, Kallio MS, Eskola, Peltola H: Serum C- reaktive protein erythrocyte sedimentation rate and white blood cell count in acute hematogenous osteomyelitis of children. *Pediatric* 1994; 93: 59-62.
72. Sammack B. Osteomyelitis: a review of currently used imaging techniques. *Eur Radiol* 1999; 9: 894-906.
73. Asystemic review and meta-anlysis: The accuracy of Diagnostic imaging for the assement of Chronic Osteomyelitis. *JBJS* 2005; 87: 2464-71.
74. Tehranzadeh J. Imaging of osteomyelitis in the mature skeleton. *Radiol Clin North Am* 2001; 39: 223-30
75. Berendt T, Byren I. Bone and joint infection. *Clin Med* 2004 ;4: 510-8.
76. Dietz HG, Bachmeyr A, Joppich I. Osteomyelitis in children *Orthopade.* 2004; 33: 287-96
77. Zamier A, Drancourt M, Francschai SP, Aubaniac SM, Raout D: Value of the technique of celular lysis by thermic in the isolation bacteria causing, ostearticular infections. *Pathol Biol* 1991; 39: 543-6.
78. La Scalo B, Michel G, Rault D: The use of amplification and saquencing of the 16s rRNA gene to diagnose mycoplasma pneumanie osteomyelitis in a patient with hypgammaglobulinemia. *Clin Micr* 1999; 37: 3281-90.
79. Morato P. Cuelpo-Ortuna MI. Requera JM. Miralles F. Lopez-Gonzalez JJ: Diagnostic yield of PCR assay in focal complications of Brucellosis. *Clin. Micr.* 2001; 39: 3743-46.

80. Gentry LO. Approach to the patient with chronic osteomyelitis. *Curr Clin Top Infect Dis* 1987; 8: 62-8.
81. Roine I, Faingezicht I, Arguedas A, Herrera JF, Rodriguez F. Serial serum C-reactive protein to monitor recovery from acute hematogenous osteomyelitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 40-4.
82. Betts RF, Chapman SW, Penn RL. İnfeksiyon hastalıklarına pratik yaklaşımlar (çev. Tabak F). İstanbul medikal yayıncılık, 2005; 123-141.
83. Turpin S, Lambert R. Role of scintigraphy in musculoskeletal and spinal infections. *Radiol Clin North Am* 2001; 39:169-76.
84. Jenny G, Taglang G: Clinical experiences use of gentamisin- PMMA chains and beads in 200 cases of bone and soft tissue infections; early and late follow up results. Ğn: Local antibiotic treatment in osteomyelitis and soft tissue infections. Proceeding a symposium. (eds) Van Rensser, T, J, G Amsterdam, *Experta Medica* 1981; 556: 112-3.
85. Majid SA, Lindberg LT, Gunterberg B, Siddiki M. S: Gentamicin-pmma beads in the treatment of chronic osteomyelitis. *Acta. Orto. Scan.* 1985 ;56: 265-6.
86. Belzunegui J, et al. Hematogenous vertebral osteomyelitis in the elderly. *Clin Rheumatol* 2000; 19:344-8.
87. Honan M, White GW, Eisenberg GM. Spontaneous infectious discitis in adults. *Am J Med* 1996; 100: 85-93.
88. Dall BE, Rowe DE, Odette WG, Batts DH. Postoperative discitis. Diagnosis and management. *Clin Orthop* 1987;224: 138-46.
89. Fraser RD, Osti OL, Vernon-Roberts B. Discitis after discography. *J Bone Joint Surg (Br)* 1987; 69:26-8.
90. Sapico FL, Montgomerie JZ. Vertebral osteomyelitis in intravenous drug abusers: report of three cases and review of the literature. *Rev Infect Dis* 1980; 2: 196-202.
91. Fernandez M, Carrol CL, Baker CJ. Discitis and vertebral osteomyelitis in children: an 18 year review. *Pediatrics* 2000; 105: 1299-309.
92. Torda AJ, Gottlieb T, Bradbury R. Pyogenic vertebral osteomyelitis: analysis of 20 cases and review. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 320-6.
93. Huang T, Bendo JA. Vertebral osteomyelitis. *Butt Hosp Joint Dis* 2000;59:211-8
94. Gillespie WJ. Prevention and management of infection after total joint replacement. *Clin Infect Dis* 1997; 25:1310-6.

95. Patzakis MJ, Wilkins J, Wiss DA. Infection following intramedullary nailing of long bones. Diagnosis and management. *Clin Orthop* 1986; 212: 182-9.
96. Watts HG Lifeso RM. Current concepts review: tuberculosis of bone and joints. *J Bone Joint Surg (Am)* 1996; 78: 288-95.
97. Wolinsky E. Nontuberculous mycobacteria and associated diseases. *Am Rev Respir Dis* 1999; 119: 107-13.
98. Davidson PT, Horowitz I. Skeletal tuberculosis: a review with patient presentations and discussion. *Am J Med* 1970; 48: 77-81.
99. Pertuiset E, et al. Spinal tuberculosis in adults: a study of 103 cases in a developed country, 1980-1994. *Medicine* 1999; 78:309-16.
100. Cushing AH. Diskitis in children. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 1-7.
101. Yajima H, Kobata Y, Shigematsu K, Kawamura K, Kawate K, Tamai S, Takakura Y. Vascularized fibular grafting in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis and infected nonunion. *J Reconstr Microsurg* 2004; 20: 13-20.
102. Salloum A, Rao S, Havasi A, Miljkovic G, Amoateng-Adjepong Y. Aspergillus rib and vertebral osteomyelitis in a former intravenous drug user. *Am J Med.* 2004; 116: 208-9.
103. Johnson MD, Perfect JR. Fungal infections of the bones and joints. *Curr Infect Dis Rep* 2001; 3: 450-6.
104. Gentry LO. Antibiotic therapy for osteomyelitis. In: Mo-elle-ring RC, Norden CW, eds. *Infect Dis Clin of North Am* 1990; 4(3): 485.
105. Cierny G. Classification and treatment of adult osteomyelitis. In: Evarts GM ed. *Surgery of the Musculoskeletal System*. New York: Churchill Livingstone Inc; 1990: 4337.
106. Gentry LO. Overview of osteomyelitis. *Orthop Rev* 1987; 16: 255-63.
- Darouiche RO, Landon GC, Klima M, et al. Osteomyelitis associated with pressure sores. *Arch Intern Med* 1994; 154: 753-6.
107. Caputo GM. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N Engl J Med* 1994; 331: 834-41
108. Durbin M, Randall RL, James M, Sudilovsky D, Zoger S. Ewing's sarcoma masquerading as osteomyelitis. *Clin Orthop* 1998; 357: 176-85.
109. Mader JT, Shirtliff ME, Berquist SC, et al. Antimicrobial treatment of chronic osteomyelitis. *Clin Infect Orthop Relat Res* 1999; 360: 47-59.

110. Gentry LO. Newer concepts in antimicrobial therapy. *Clin Orthop Related Res* 1990; 261: 23.
111. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS. *The Sanford guide to antimicrobial therapy*, 40th edition 2010; 14-5.
112. Nolan RL, Chapman SW. Bone and Joint Infections. In Betts FR, Chapman SW and Penn RL. (Ed) *A Practical Approach To Infectious Diseases* 5th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2003: 127-72.
113. Karwowska A, Daries D, Jadavji T. Epidemiology and outcome of osteomyelitis in the era of sequential intravenous-oral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1021-9
114. Meyers BR. Clinical patterns of osteomyelitis due to gram negative bacteria. *Arch Intern Med* 1993;131:228-33.
115. Thirteenth report of the Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine; A 15 year assessment of controlled trails of the management of tuberculosis of the spine in Korea and Hong Kong. *J Bone Joint Surg* 1998; 80: 456-66.
116. Dündar Y, Aslan R. Oksidan-Antioksidan Denge ve Korunmasında Vitaminlerin Rolü, *Hayvancılık Araştırma Dergisi* 1999; 9(1-2): 32-9.
117. Abuja P.M, Albertini R. Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins. *Clinica Chimica Act* 2001; 306: 1-17.
118. Word RJ, Peters TJ. Free radicals. Kaplan LA, Pesce AJ editors. *Clinical chemistry*. 3th Ed. Mosby Year Book, Inc. 1996; 765-77.
119. Yeum KJ, Russell MR, Krinsky IN, Adlini G. Biomarkers of antioxidan capacity in hydrophilic and lipophilic compartments of human plasma. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2004; 430: 97-103.
120. Zwart De LL, Meerman JHN, Commandeur JNM, Vermeulen NPE. Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans. *Free Radical Biology and Medicine*, 1999; 26: 202-26.
121. Aslan R, Şekeroğlu MR, Bayiroğlu F. Serbest Radikal Türlerin Membran Lipid Peroksidasyonuna Etkileri ve Antioksidan Savunma, *YYÜ Sağlık Bil Derg* 1995; 2(1): 137-42.
122. Byung PY. Cellular Defenses Against Damage from Reactive Species. *Physiological Review* 1994; 74(1): 139-72.

123. Young I. S, Woodside J.V. Antioxidants in health and disease, *J Clin Pathol* 2001; 54: 176-86.
124. Clarkson P.M, Thompson H.S. Antioxidants: What role do they play in physical activity and health. *Am. J Clin Nutr* 2000; 72: 637-46.
125. Gutteridge JM. Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection, *Chem Biol Interact.* 1994; 91: 133-40.
126. Halliwell B, Gutteridge JMC .Free Radicals in Biology and Medicine, Third Edition, Oxford Science Publications, 2001; 22-4.
127. Urso ML, Clarkson MP. Oxidative stres, exercise, and antiooxidant supplemetation. *Toxicology* 2003; 189: 41-54
128. Akkuş İ. Serbest Oksijen Radikalleri ve Fizyopatolojik Etkileri. 1. Baskı Konya Mimoza Yayınları, 1995; 1-15
129. Halliwell B, Gutteridge JM, Cross CE. Free Radicals, antioxidants and human disease: Where are we now? *J Lab Clin Med* 1992; 119(6): 598-620.
130. Mccord JM: Human disease, free radicals, and the oxidant / antioxidant balance. *Clin. Biochem* 1993; 26: 351-7.
131. Church DF, Pryor WA. Free Radical chemistry of cigerette smoke and its toxicological implications. *Environ Health Perspect* 1985; 64: 111-26.
132. Nordberg J, Arner ESJ. Reactive Oxygen Species, Antioxidants and The Mammalian Thioredoxin System. *Free Radical Biology and Medicine* 2001; 31(11): 1287-317.
133. Zimmerman, B. J.; Granger, D. N. Mechanisms of reperfusion injury. *Am. J Med Sci* 1994; 307: 284-92.
134. McIntyre M, Bohr DF, Dominiczak AF. Endothelial function in hypertension. *Hypertension* 1999; 34: 539-45.
135. Oruç Özcan E. 2,4-Diamin ve Azinfosmetilin Tilapia Nilotica'da Karaciğerde Antioksidan Enzim Aktivitelerine ve Lipid Peroksidasyonuna Etkileri. Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana, 1998.
136. Hinder RA, Stein HJ. Oxygen-derived free radicals. *Arch Surg* 1991; 126: 104-5.
137. Schoneich C. Reactive oxygen species and biological aging: a mechanistic approach. *Exp Gerontol.* 1999; 34: 19-34
138. Sohal RS. Mitochondria generate superoxide anion radicals and hydrogen peroxide. *FASEB J.* 1997; 11: 1269-70.

139. Halliwell B, Gutteridge JMC. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J* 1984; 219:1-14
140. Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and concepts, *Arch Biochem Biophys* 1986; 246: 501-14.
141. Halliwell B, Gutteridge JM. Free radicals in biology and medicine. 2th Ed. Oxford: Clarendon Pres, 1989;125.
142. Ünal B. B Talasemi ve G6PD Enzim Eksikliğinde MDA Düzeyi. Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Adana, 1999.
143. Guix FX, Uribealago I, Coma M. The physiology and pathophysiology of nitric oxide in the brain. *Prog Neurobiol.* 2005; 76: 126-52.
144. Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry.* W.B. Saunders Company. Philadelphia, Pennsylvania, 1999; 1125-77.
145. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidan Savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1997; 3(4): 92-5.
- 146.Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Hastalıkların Patogenez ve Tedavisinde Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidanlar. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi.* 1997;3(4):96-101.
147. Rikans LE, Hornbrook KR. Lipid peroxidation, antioxidant protection and aging. *Biochim Biophys Acta.* 1997;1362:116-27
148. Bankson DD, Kestin M, Rifai N. Role of free radicals in cancer and atherosclerosis, *Clin Lab Med,* 1993;13(2):463-80
149. Altan N, Dinçel A.S, Koca C..Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres. *Türk Biyokimya Dergisi* 2006;31(2):51–6.
150. Sorg O. Oxidative stres: a theoretical model or biological reality. *C.R.Biologies* 2004;327:649-62
151. Bowler R.P, Crapo J.D. Oxidative Stres in Allergic Respiratory Diseases. *J. Allergy Clin Immunol* 2002;110(3):349-56.
152. Prior RL, Cao G. In vivo total antioxidant capacity: comparison of different analytical methods. *Free Radic Biol Med.* 1999;27(11):1173-81.
153. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, et al. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: Critical view and experimental data, *Free Radic Biol Med,* 2000;29(11): 1106-14.

154. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005; 38(12): 1103-11
155. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions, *Clin Biochem*, 2004;37(2): 112-19.
156. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *J. Clinical J. Clinical Biochemistry* 2005;47: 119-29
157. Harma M, Harma M, Erel O. Oxidative stress in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 2005;192: 656-7
158. Harma M, Erel O. Measurement of the total antioxidant response in preeclampsia with a novel automated method. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 2005;118(1): 47-51.
159. Malcius D, Jonkus M, Kuprionis G, Maleckas A, Monastyreckienė E, Uktveris R, Rinkevičius S, Barauskas V. The accuracy of different imaging techniques in diagnosis of acute hematogenous osteomyelitis. *Medicina (Kaunas)* 2009;45(8): 624-31
160. Bonhoeffer J, Haeberle B, Schaad UB, Heininger U Diagnosis of acute haematogenous osteomyelitis and septic arthritis: 20 years experience at the University Children's Hospital Basel *Swiss Med Wkly* 2001;131:575–81
161. Göksan M.A, Alturfan A, Kokino M, Tanaçan H. Kronik osteomiyelitin cerrahi tedavisi. *Acta Orthop. Turc.* 10:54. 1975 içinde Dr. Mehmet Tezer uzmanlık tezi gentamisinli polimetilmetakrilat ile kronik osteomiyelitin tedavisi Şişli Etfal Devlet Hastanesi 1.Ortopedi Kliniği İstanbul 1993.
162. Dandona P, Mohanty P, Ghanim H, et al. The suppressive effect of dietary restriction and weight loss in the obese on the generation of reactive oxygen species by leukocytes, lipid peroxidation, and protein carbonylation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:355-62.
163. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet* 2004;364:369-79.
164. Morrissy RT, Haynes DW. Acute hematogenous osteomyelitis: a model with trauma as an etiology. *J Pediatr Orthop* 1989; 9: 447-56.
165. Kabak S, Tuncel M, Halici M, Tutus A, Baktir A, Yildirim C:Role of trauma on acute haematogenic osteomiyelitis aetiology. *Eur J Emerg Med* 1999;6(3):219-22.
166. Ünal S, Dayıcan A, Demirel M, et al. Kronik osteomiyelitli çocuklarda cerrahi tedavi yöntemlerinin seçimi. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2006;40:56-61.
167. Tachdjian MO. Bone and joint infections. In: Herring JA, editor. *Tachdjian's pediatric orthopaedics*. 3rd ed. Texas: W. B. Saunders; 2002;1841-77.

168. Elgazzar AH, Abdel-Daydem HM, Clark JD, et al. Multimodality imaging of osteomyelitis. *Eur J Nucl Med* 1995;22:1043–63.
169. Abdollahi M, Bahreini-Moghadam A, Emmami B, Fooladian F, Zafarinet K,: Increasing intracellular cAMP and cGMP inhibits cadmium-induced oxidative stress in rat submandibular saliva. *Comp. Biochem. Physiol. C* 2003;135:331-6.
170. Abdollahi M, Ranjbar A, Shadnia S, Nikfar S, Rezaie A, Pesticides and oxidative stress : a review. *Med. Sci. Monit.* 2004;10:141-7.
171. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, McCord JM, Harman, Oxygene radicals and human disease. *Ann. Intern. Med.* 1987;107:526-45.
172. Özdem SS, Şadan G,: Serbest oksijen radikallerinin oluşumu ve klinik açıdan önemi. *Akdeniz Ü. Tıp Fak. Derg.* 1994;11:63-71.
173. Sorg O. Oxidative stres: a theoretical model or biological reality?. *C.R.Biologies*, 2004;327:649-62
174. Goode HF, Webster NR. Free radicals and antioxidants in sepsis. *Crit Care Med* 1993;21:1770-6
175. Crimi E, Sica V, Slutsky AS. Role of oxidative stress in experimental sepsis and multisystem organ dysfunction. *Free Radic Res* 2006;40(7):665-72
176. Wright JA, Nair SP. Interaction of staphylococci with bone *Int J Med Microbiol.* 2010;300(2-3):193–204
177. Kwan T.S. Padrines M. Theoleyre S. Heymann D. Fortun Y. IL-6, RANKL, TNF- α /IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004;15:49–60.
178. Evans C.A. Jellis J. Hughes S.P. Remick D.G. Friedland J.S. Tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and interleukin-8 secretion and the acute-phase response in patients with bacterial and tuberculous osteomyelitis. *J. Infect. Dis.* 1998;177:1582–7.
179. Klosterhalfen B. Peters K.M. Tons C. Hauptmann S. Klein C.L. Kirkpatrick C.J. Local and systemic inflammatory mediator release in patients with acute and chronic posttraumatic osteomyelitis. *J. Trauma* 1996;40:372–8.
180. Loeser RF, Carlson CS, Del Carlo M, Cole A. Detection of nitrotyrosine in aging and osteoarthritic cartilage: correlation of oxidative damage with the presence of interleukin-1 β and with chondrocyte resistance to insulin-like growth factor 1. *Arthritis Rheum* 2002;46:2349–57.