T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ
ANA BİLİM DALI

GÜMÜŞ KAPLI İMPLANTLARIN TAVŞANLARDA DENEYSEL OSTEOMİYELİT VE KIRIK MODELİNDE TEDAVİDEKİ ETKİNLİĞİ

Dr. Erdem Yunus UYMUR

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Orhan KARSAN

Uzmanlık Tezi
ERZURUM - 2013

İÇİNDEKİLER

ONAY ……...iii
TEŞEKKÜR ……...……..iv
ÖZET ……...…….vi
ABSTRACT ……...…….... vii
Kısaltmalar ve Simgeler Dizini ……...viii
Şekiller / Resimler Dizini …….. x
Tablolar Dizini …… xii

1. GİRİŞ VE AMAÇ ……...……..1
2. GENEL BİLGİLER ……..……3
2.1. TANIM ……3
2.2. SINIFLAMA ……... 4
2.2.1. Hastalığın Süresine Göre Sınıflama …… 4
2.2.1.A. Akut Osteomiyelit ……4
2.2.1.B. Subakut Osteomiyelit ……4
2.2.1.C. Kronik Osteomiyelit ……..6
2.2.2. Hastalığın Oluş Mekanizmasına Göre Sınıflandırma ……...8
2.2.3. Konağın Cevabına Göre Sınıflandırma ……9
2.2.4. Waldvogel Sınıflandırması ……...9
2. 3. PATOGENEZ ……...10
2.3.1 Konağa Ait Risk Faktörleri ……..11
2.3.2. Bakterilerin Patojenite Özellikleri, İmplant Kullanımı ……...11
2.3.3. Ostemiyelit Etkenleri ……..15
2.3.4. Cerrahi Teknik ……17
2.3.5. Akut Hematojen Osteomiyelit Patogenezi ……..17
2.3.6. Subakut Hematojen Osteomiyelit Patogenezi ……22
2.3.7. Brodie Absesi ……..23
2.3.8. Garré ’ nin Sklerozan Osteomiyeliti ……....23
2.3.9. Kronik Osteomiyelit ……....24
2.4. TEDAVİ MODALİTELERİ ……..26

2.4.1. Umut Vaat Eden Gelişmeler ……...26
2.4.2. Genel Bakış ……28
2.4.3. Akut Osteomiyelit Tedavisi ……....30
2.4.4. Subakut Osteomiyelit Tedavisi ……...31
2.4.5. Kronik Osteomiyelit Tedavisi ……32
2.5. DİĞER OSTEOMİYELİT ÇEŞİTLERİ ……33
3. GÜMÜŞ ……..……34
3.1. GENEL BİLGİLER VE KISA BİR TARİHÇE ……34
3.2. GÜNÜMÜZDE GÜMÜŞÜN TIP ALANINDA VE TEKNİK BİRİMLERDE KULLANIMI ……36
3.3. GÜMÜŞ KAPLAMA YÖNTEMLERİ ……38
3.3.1. ELEKTROLİTİK GÜMÜŞ KAPLAMA YÖNTEMİ (ELECTROPLATİNG) ….38
3.3.1.1. Klasik Yöntemler ……38
3.3.1.2. Siyanür İçermeyen Yöntemler ……39
3.3.2. SOL-JEL YÖNTEMİ ……..39
3.3.2.1. Genel Bilgiler ……..39
3.3.2.2. Sol-Jel Prosesinin Kullanıldığı Kaplama Yöntemleri ……..……...40
3.3.2.3. Daldırma Yöntemi (Dip - Coating) İle Kaplama ……...40
3.4. GÜMÜŞÜN ANTİMİKROBİYAL ETKİ MEKANİZMASI …….……..41
4. MATERYAL- METOD ……..……...45
4.1. KAPLAMA METODU ……....45
4.2. KULLANILACAK SOL-JEL YÖNTEMİYLE GÜMÜŞ KAPLI İMPLANTLARIN İN-VİTRO ETKİNLİĞİNİN BELİRLENMESİ ……..48
4.3. HAYVAN MODELİNDE ÇALIŞMA PLÂNI ……51
5. BULGULAR ……...57
5.1. GRUPLARDAN HİSTOPATOLOJİK KESİTLER ……....57
5.2 GRUPLARIN RÖNTGENOGRAMLARI ……68
5.3. SONUÇLARIN YORUMLANMASI ……...70
6. TARTIŞMA ……...……71
7. SONUÇ ……...……85
8. KAYNAKLAR ……...……87

ONAY

Bu çalışma için,

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı' nın 22.04.2011 tarih ve 147 sayılı yazısı gereğince; Cerrahi Tıp Bölümleri Bölüm Başkanlığı' nın 01.06.2011 tarih ve 02 sayılı oturumunun 06 nolu kararı ile ve Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu' nun 05.08.2011 tarih ve 8 sayılı oturumu ve 47 no lu kararı ile izin alınmış iken,

Çalışmanın materyal-metot bölümünün (çalışmanın yapılacağı yerin ve hayvan modelinin değiştirilmesinin de aralarında olduğu) revizyonu icap ettiğinden tekrar etik kurula başvurulmuştur.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı' nın 15.02.2012 tarih ve 73 sayılı yazısı gereğince; Cerrahi Tıp Bölümleri Bölüm Başkanlığı' nın 08.03.2012 tarih ve 01 sayılı oturumunun 04 no lu kararı ile ve Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu' nun 24.02.2012 tarih ve 2 sayılı oturumu ve 9 no lu kararı ile tekrar izin alınmıştır. Ancak,

Çalışmada kullanılması plânlanan istatistikî metodun ve patolojik irdelemenin değiştirilmesi nedeniyle (hayvan modeline ve diğer hususlara sadık kalınarak) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı' nın 22.08.2012 tarih ve 233 sayılı yazısı gereğince; Cerrahi Tıp Bölümleri Bölüm Başkanlığı' nın 14.09.2012 tarih ve 05 sayılı oturumunun 21 no lu kararı ile tekrar izin alınmıştır.

Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu' na Ortopedi Ve Travmatoloji Anabilim Dalının 06.12.2012 tarih B.30.2.ATA.0.1.1H.12/337 sayılı yazısı ile çalışmanın bitirilme süreci bildirilmiştir.

Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Protokolü BAP Proje No: 2011/273 ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim süreci boyunca asistanı olarak çalışmaktan gurur duyduğum, operasyonlardaki titizliği ile bizlere örnek bir cerrah olan ve bilgi ve tecrübelerini her an bizlerle paylaşan ve tezimin hazırlanması sürecinde rehberliği yanında her türlü desteğini daima hissettiğim Ana Bilim Dalı Başkanı muhterem Hocam Prof. Dr. Orhan KARSAN ’ a teşekkürü bir borç bilirim.

Kısa bir süre de beraber çalışma onuru kazandığım Hocalarım Prof. Dr. Ali OKUR ve Prof. Dr. Davut KESKİN ’ e teşekkürlerimi sunarım.

Asistanları olarak yetişmemizde büyük katkıları olan, bizleri himaye eden, operasyonlarda bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen kıymetli Hocam Prof. Dr. Ömer Selim YILDIRIM ’ a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimi süresince bizleri himaye eden, özellikle pediatrik ortopediyi bizlere sevdiren ve daima deneyimlerini bizimle paylaşan değerli Hocam Prof. Dr. Naci EZİRMİK ’ e teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimi boyunca bizlerin yetişmemizde emeği olan Hocam Yrd. Doç. Dr. Ali AYDIN ’ a teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmem için hiçbir fedakârlıktan çekinmeyen, haklarını hiçbir şekilde ödeyemeyeceğim annem ve babam Mevlüde ve Ekrem UYMUR ’ a sonsuz teşekkür ederim.

Zorlu geçen asistanlık süreci boyunca desteklerini esirgemeyen tüm asistan doktor arkadaşlarıma, poliklinik ve klinik hemşire, personel ve sekreterlerine teşekkür ederim.

Mikrobiyolojik örneklerin hazırlanması ve sonuçların okunması sürecinde gerekli her türlü olanağı kullanmama yardımcı olan Hocam Doç. Dr. Hakan USLU, asistanı Hayrunnisa HANCI ’ ya ve tüm mikrobiyoloji personeline teşekkür ederim.

Patolojik tetkik ve sonuçların yorumlanması hususunda Hocam Prof. Dr. Cemal GÜNDOĞDU, Yrd. Doç. Dr. Muhammet ÇALIK ve Yrd. Doç. Dr. Betül GÜNDOĞDU’ ya teşekkür ederim.

ATADEM bünyesinde rahat çalışma ortamı sağlayıp teknik ve altyapı desteğini esirgemeyen Hocam Doç. Dr. Sinan AKTAŞ ’ a ve ATADEM personeline teşekkür ederim.

Uzm. Vet. Hekim Ufuk DİNLER ve Vet. Hekim Soner IŞIKPINAR ’ a teknik ve tezin proje-tasarımı sürecindeki destekleri için teşekkür ederim.

Gümüş kaplama yapımı sürecinde yardımlarını esirgemeyen Nöroşirürji Uzmanı Dr. Kutsal Devrim SEÇİNTİ ve firması Kut-Ka Ltd Şirketi ’ ne ve Kimya Mühendisi Hocam Prof. Dr. Hanifi SARAÇ ’ a teşekkür ederim.

İstatistikî hesaplamalar için yardımını esirgemeyen Halk Sağlığı Anabilim Dalı Araştırma Gör. Dr. Sinan YILMAZ ’ a teşekkür ederim.

Dr. E. Yunus UYMUR
Erzurum, 2013

ÖZET

Bir mikroorganizmanın enfeksiyöz ve inflamatuvar süreçlerle kemik dokuda hasar oluşturmasıyla ortaya çıkan ilerleyici karakterde ve hasta için önemli derecede fiziksel ve ruhsal rahatsızlık verici bir hastalık olan osteomiyelitte, kemiğin bir kısmı etkileneceği gibi medüller kanal, periost, korteks ve çevre yumuşak dokuların tümü bu duruma katılabilmektedir. Kemiğin nutrisyonel desteğinin, periostun soyulması, intramedüller sahanın oyulması gibi sebeplerle kolayca bozulabilmesi, fraktür tespiti veya eklem replasmanı için bir implant konulması ve sonuçta biyofilm oluşumu, vücudun diğer yerlerinde enfeksiyona karşı kazanılan başarının kemik dokuda elde edilememesine yol açar. Dolayısıyla, immünitenin desteklenmesi ve lokomotor sistemde oluşacak enfeksiyonla mücadele etmede çeşitli yollar denenip araştırılmaktadır.

Bu çalışmada, antibakteriyel etkinliği yüzyıllardır bilinen gümüşün ortopedik implantlara kaplanmasının ardından tavşanlarda deneysel osteomiyelit ve kırık modelinde etkinliğinin araştırılması plânlandı. İmplantlar daha dayanıklı kaplama yapımına uygun olduğundan sol-jel metoduyla kaplandı. İmplantlar standart çelik k teli ve bunun gümüş kaplı şekliydi. 35 tavşan 7 grup ve her grupta 5 tavşan olacak şekilde ayrılıp plânlanan şekilde opere edildi. 28 gün boyunca medikal tedavileri ve ihtiyaçları karşılanarak takip edildi. Verilerin analizinde, Kruskal-Wallis ve gruplar arası ikili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testleri kullanılıp, analizlerde $p<0,05$ olarak alındı. İstatistikî olarak primer kemik oluşumu, kemik iliği oluşumu, fibrozis, hemoraji yönüyle anlamlı fark tespit edildi.

Sonuç olarak, gümüş kaplı implantlar kemik mimarisinin korunmasında destekleyici olup yeni kemik oluşumunda olumlu rol almaktadır. Kırık oluşturulup gümüşlü implant kullanılan gruplarda kemik iliği oluşumu kemik mikromimarisinde remodelizasyon süreci henüz olgunlaşmaya başladığı için daha az gözlenmiştir. Gümüş kaplı implant kullanılan gruplarda fibrozis diğer gruplara göre daha fazla gözlenmiştir. Hemoraji çelik implant kullanılan gruplarda daha fazla gözlenmiş olup inflamatuvar yanıtın devam ettiğinin göstergesi olarak düşünülmüştür. Gruplarda enfeksiyonun gözlenmemesi, tavşanların immünitesi ve verilen tedavi kombinasyonlarının neticesinde olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Gümüş, Gümüş, Ortopedik İmplantlar, Tavşan, Deneysel Osteomiyelit ve Kırık Modeli.

ABSTRACT

Osteomyelitis, in which a microorganism makes bony tissue destruction by infectious and inflammatory processes, has a progressive character and is a physically and physchiathrically disturbing disorder. Part of the bone or all of periosteum, medullary cavity, cortex and surrounding soft tissues may be involved. Easy destruction of nutritional support of bone by detaching periosteum or reaming intramedullary area, using implants for joint replacement or fracture fixation and eventually biofilm formation cause to failure against the infections compared to those on other body parts. So, various methods are researched and evaluated for supporting body immunity and fighting infection in the locomotor system.

In this study, after plating silver whose antibacterial activity has been known for centuries on orthopaedic implants, search of efficacy of silver in ostemyelitis and fracture model in rabbits was planned. Implants were plated by sol-gel process because of its suitability for more durable plating. Implants were standard steel k-wire and its silver-plated variant. 35 rabbits were divided into 7 groups having 5 rabbits each and operated in a planned manner. In analysis of datas, Kruskal-Wallis test and Mann-Whitney U test for groups comparison were used. While analysing, $p<0,05$ was chosen. Significiant difference was statistically found in primary bone formation, bone marrow formation, fibrosis, haemorrhagy.

As a result, silver plated implants supports bone structure protection and have a positive role in new bone-formation. In groups fractured and used silver plated implants, bone marrow formation' s observerd less since bone microstructure remodelisation process has just grown maturity. In groups used silver plated implants, fibrosis' s been observed more than other groups. Haemorrhagy' s been observed in the groups used steel implants and it is thought of continuation of inflamation. No observation of infection in the groups' s been concluded because of the immunity of the rabbits and administered treatment combinations.

Key words: Silver, Orthopaedic Implants, Rabbit, Experimental Osteomyelitis and Fracture model.

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

IL–1: İnterlökin–1

IL–6: İnterlökin–6

IL–11: İnterlökin–11

EDRF: Endotel-Derivated Relaxant Factor = NO: nitrik oksit

TNF: Tumor Necrozis Factor

COX: Siklooksijenaz

PG–E_2: Prostoglandin E_2

HIV: Human Immuno-deficiency Virus

ED50: Effective dose - 50

CFU / ml: Colony Forming Unit / ml

MSCRAMM: Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules

NAGA: N-asetil glukozamin

PIA: Polisakkarit interselüler adhezin

ESR: Erithrocyte Sedimentation Ratio – Eritrosit Sedimentasyon Hızı

CRP: C-Reactive Protein

CT: Computerised Tomography – Bilgisayarlı Tomografi

MRI: Magnetic Resonance Imaging – Manyetik Rezonans Görüntüleme

USG: Ultrasonography –- Ultrasonografi

PCR: Polimerase Chain Reaction – Polimeraz Zincir Reaksiyonu

WBC: White Blood Cell – Beyaz Küre

MİK: Minimum İnhibitör Konsantrasyon

MIR: (Rusça “Мир”: dünya veya barış), Rus Uzay İstasyonu

ISS: International Space Station – Uluslar arası Uzay İstasyonu

FDA: Food and Drug Administration – Amerikan İlâç ve Gıda Dairesi

VAP: Ventilatör - Associated –İlişkili– Pnömoni

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

RNA: Ribo Nükleik Asit

NADPH: Nikotinamid Adenin Dinükleotid – Fosfat – Hidrojen

ATP: Adenozin Tri – Fosfat

RNA: Ribo Nükleik Asit

cAMP: Siklik Adenozin Mono Fosfat

ATADEM: Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi

nHA: Nano Hidroksi – Apatit

MRSA: Metisillin – Resistan *S.aureus*

MSSA: Metisillin – Sensitif *S.aureus*

MRKNS: Metisilin-Resitan Koagülaz Negatif Staphylococcus

CoNS: Koagülaz Negatif Staphylococus

PNAG: β-1–6 bağlı N-asteil glukozamin

PMMA: Poli Metil Metakrilat

P - $BaSO_4$: Pure (Saf) Barium Sulphate

P - TCP: Pure (Saf) β– Tri–Calcium Phosphate

Y4 LPS: *Actinobacillus actinomycetemcomitans* tan izole edilen lipopolisakkarid

BALB/C: İlgili çalışmada kullanılan farenin tür ve özelliğinin kısaltması

C3H/HeJ: İlgili çalışmada kullanılan diğer farenin tür ve özelliğinin kısaltması

BW4AC: , 5–Lipoksijenazın spesifik inhibitörü

TRAP: İlgili çalışmada kullanılan “Mononükleer Preosteoclast” markeri, tartarat rezistant asit fosfataz

DSM: Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH

AgHA: Gümüş Hidroksi-Apatit (Sol-Jel Metoduyla Hidroksi-Apatit kaplama solüsyonuna, konsantrasyonuna göre konulan gümüş isimlendirilmesinin kısaltması)

ATCC: The American Type Culture Collection

HEPM: Human Embriyonic Palatal Mesenchymal

SBF: Simüle Edilmiş Vücut Sıvısı

dsDNA: Double-String Deoksiribo Nükleik Asit

ALP: Alkalen Fosfataz

SEM: Scanning - Taramalı Elektron Mikroskobu

ATR-FTIR spektroskopi: Attenuated Total Reflectance- Fourier Transform Infrared Spectroscopy - Özel bir spektroskopik tetkik

ŞEKİLLER / RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Subakut Osteomiyelit Sınıflaması

Resim 2: Cierny – Mader Evreleme Sistemine Göre Anatomik Sınıflama

Resim 3: Biyofilm tabakasının şematik yapısı

Resim 4: Akut Hematojen Ostemiyelitin Patofizyolojisi

Resim 5: Akut Osteomiyelitte radyoloji: sağ tibiada periost reaksiyonu, kemik destrüksiyonu ve yumuşak doku şişliği

Resim 6: Daldırma yöntemi

Resim 7: Kaplama yapılırken dikkate alınan devre şeması. Siyah katot: kaplanan metal, (indirgen) (2 numara), Kırmızı Anot. Kaplanan metal için çözünen metal (yükseltgen) (1 numara), Yeşil anot: Referans elektrot (3 numara)

Resim 8: Kaplama yapılan reaktör ve çevre birimlerinden bir kesit: 1: Ampermetre, 2: Reaktör, 3: Voltmetre, 4: Güç kaynağı (Power Supply). Devre çalıştırıldığında 24,9 mA, 0,598 Volt ile çalışmakta

Resim 9: Kaplama reaktörünün yakından görünüşü. 1: Anot, 2: Gümüş Tel, 3: Kaplama yapılan İmplant

Resim 10: Elektrolitik ve non-siyanid yöntemle gümüş kaplanıp steril edilmiş implant

Resim 11. Sol-Jel yöntemiyle Gümüş kaplı implantın çift kat paketlenip otoklavda sterilize edilmiş hali.

Resim 12. Standart implantın çift kat paketlenip otoklavda sterilize edilmiş hali.

Resim 13. Soldan sağa tüpler: standart implantın olduğu, gümüş kaplı implantın olduğu, mikroorganizma üretilen besiyerinin olduğu tüpler.

Resim 14: Tavşanın Anestezi sonrası batikonajını takiben steril örtüyle örtülmesi

Resim 15: Anterolateral cilt insizyonu

Resim 16: Tibianın subperiosteal diseksiyon sonrası explorasyonu

Resim 17: Anterolateralden drille delik açılıp medüller kaviteye ulaşılma

Resim 18: Sagittal testere ile osteotomi

Resim 19: Osteotomi yapılmayan gruba implant tatbiki

Resim 20: Çalışmada kullanılan *S. aureus* suşuna ait slime faktörünün tüp yapışma metoduna göre test edilmesi

Resim 21: *S. aureus* inoküle edilecek gruba mikroorganizmanın aseptik tekniğe uygun olarak tavşanın sağ tibiasına steril mikropipet yardımı ile ekimi
Resim 22–77: Patolojik değerlendirme karelerinden birer kesit
Resim 78–84: Deneklerin Röntgenogramları

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Subakut Osteomiyelit Sınıflaması

Tablo 2: Kronik Osteomiyelitte Cienry Mader Evreleme Sistemi

Tablo 3: İmmün Sistem, Metabolizmayı ve Lokal Vaskülariteyi Etkileyen Sistemik ve Lokal Faktörler

Tablo 4: İn vitro teste tabi tutulan implantlara ait sonuçlar

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Patolojik olarak irdelendiğinde tüm hastalıklar; ilgili organ veya sistemin

1. Konjenital veya akkiz anomalileri,
2. Disfonksiyonları,
3. Enfeksiyonları,
4. Neoplazileri sonucu ortaya çıkmaktadır.

Osteomiyelit; bir mikroorganizmanın enfeksiyöz ve inflamatuvar süreçler ile kemik dokuda hasar oluşturması sonucunda ortaya çıkan ilerleyici karakterde bir hastalıktır (1, 2).

Osteomiyelitte kemiğin sadece bir bölümü tutulabildiği gibi medüller kanal, periost, korteks ve çevre yumuşak dokuların tümü bu tabloya katılabilir (3).

Günümüzde ortopedik cerrahide pek çok cerrahi modalite seçeneği uygulanmaktadır. Cerrahi modalitelerde konvansiyonel çelik implantların yanında metalürjideki gelişmelere paralel olarak farklı tasarımların ve alaşımların da artan kullanım alanı bulduğu gözlenmektedir. Artan ortopedik cerrahi müdahaleler beraberinde ortopedik cerrahi alan enfeksiyonlarının sıklığının artmasını da beraberinde getirmektedir. Dahası, cerrahi sonrası veya akut hematojen osteomiyelitin bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkan kronik osteomiyelitli hastaların cerrahi tedavisinde sıklıkla uygulanan cerrahi modalitenin bir parçası veya komplikasyonu olarak ortaya çıkan kısalık, kemik doku kaybı gibi durumlar osteomiyelitte göz ardı edilemeyecek durumlardan sadece birkaçıdır.

Önceleri ölüm nedenleri arasında üst sıralarda olan osteomiyelit, günümüzde gelişen bakım şartları, sterilite uygulamaları ve yaklaşımları, cerrahi tedavi modaliteleri ve antibiyoterapilerle tedavi edilmeye çalışılmakta ve osteomiyelite bağlı ölümler artık gözlenmemektedir. Günümüzde kronik osteomiyelitin etiyolojisinde, travmatik nedenler

ve cerrahi girişimler daha sık yer almakta ve hematojen yayılıma göre daha ön plana çıkmaktadır (3).

Ortopedik cerrahinin diğer disiplinlerden farklı olan yönleri vardır. Bunlar; cerrahi işlem sırasında kemiğin vasküler desteğinde rol alan periostun sıyrılması, medüller kanalın oyulması gibi sebeplerle nutrisyonunun değişip bozulabilmesi, mikroorganizmaların kemik dokuya tutunmalarına yardımcı olan bir ortamın oluşması ve (tespit veya eklem replasmanı için) bir implantın kullanılması sonucu bir biyofilm tabakası oluşmasıdır (1, 4). Bunun dışında konağa ait faktörler, lokal faktörler, immün sistemin defansının düşük olması gibi sebepler de osteomiyelit patofizyolojisinde değerlendirilmesi gereken hususlardır. Osteomiyelit komplikasyonları arasında septisemi, septik artrit, kısalık, açısal deformiteler, patolojik fraktür, eklem kontraktürü, kronik osteomiyelit ve bunun komplikasyonu olarak amiloidoz, yassı epitel hücreli kanser, kırık ve psödoartroz sayılabilmektedir (5). Morbiditesiyle hastanın hayat kalitesini önemli oranda etkileyen osteomiyelit, gerek cerrahi, gerek medikal tedavinin kombinasyonuyla dahi tedavisi zor olan ve halen enfeksiyon hastalıkları ve ortopedistleri uğraştıran, klinik seyri nedeniyle hayatın bir veya birden fazla döneminde tekrarlayabilen bir hastalık olarak karşılaşılmaya devam etmektedir (6).

“Gümüşün, antibakteriyel özelliği yüzyıllardır bilinmektedir. Eski Romalı ve Yunanlıların sularının taze kalmasını sağlamak için gümüş kaplar kullanmaları, Avrupa‘ daki veba salgınında zengin ailelerin kendilerini salgından koruyacağını düşündükleri için gümüş tabaklardan yemek yemeleri, Amerika’ daki ilk göçmenlerin, bakterilerin oluşumunu önlemek için su ve süt taşıdıkları kaplara gümüş paralar koymaları bilinen örneklerdir. Yeni antibiyotikler keşfedilinceye kadar gümüş; yanık örtülerinde, burun ve göz damlalarında antiseptik olarak kullanılmıştır” (7).

Biz bu çalışmamızda tavşanlarda deneysel osteomiyelit ve kırık modeli oluşturup gümüş kaplı implantların tedavideki etkinliğini incelemeyi ve sonuçları değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. TANIM

Osteomiyelit, bir mikroorganizmanın enfeksiyöz ve inflamatuvar süreçler ile kemik dokuda hasar oluşturması sonucu ortaya çıkan ilerleyici karakterde bir hastalıktır (1, 2). Kemiğin sadece bir bölümü tutulabildiği gibi medüller kanal, periost, korteks ve çevre yumuşak dokuların tümü bu tabloya katılabilir.

20. yüzyılın ortalarına kadar osteomiyelitli hastaların yaklaşık 1/5 i hayatını kaybetmekteyken, günümüzdeki medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri, sterilite anlayışı, hasta bakımı ihtimamı ile artık osteomiyelitten dolayı oluşan ölüm vakaları görülmeyip, bu hastalığa bağlı oluşan sekel oranı %5 seviyesine indirgenmiştir (8). Kemikten alınan parçaların histopatolojik tetkiki neticesi teşhisin konmasıyla tüm ölü dokuların kökünün kazınıp debride edilmesi ve uzun süreli medikal antibiyotik tedavisi osteomiyelitin başarılı bir şekilde sağaltımında geçerli kuraldır (9). Osteomiyelitin tedavisi; ortopedik cerrahın, enfeksiyon hastalıkları uzmanının (ve önemli miktarlarda yumuşak doku kaybı olan kompleks vakalarda plastik cerrahın da duruma müdahil olduğu) multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir (4).

Lokomotor sistemin enfeksiyöz hastalıklarının tedavisinde yüz güldürücü sonuçlar, birtakım parametreler (patofizyolojik, anatomik) sebebiyle vücudun herhangi bir bölgesinde oluşan enfeksiyonların tedavisi sonucunda kazanılan başarılara nispetle azdır. Çoğu kez hastalar; mükerrer kere opere edilen, çeşitli modaliteli ve uzun müddetli antibiyotik tedavileri almış olmalarına rağmen, enfeksiyonu hâlâ daha süren vakalardır. Osteomiyelitin bu kronik seyirli hali, gerek fiziksel ve gerekse psikiyatrik olarak hastaların hayat kalitesini kısıtlayan bir hastalık olarak karşımıza çıkarmaktadır. 1946 yılında daha 15 yaşındayken dizine aldığı yaralanma sonrası osteomiyelit olan Amerikalı ünlü beysbol oyuncusu “Mickey MANTLE” a bu rahatsızlığın kariyeri boyunca, kendisine varlığını hissettirdiğini kendi hayat hikâyesinde görebiliriz (10).

2.2. SINIFLAMA

Ostemiyelit sınıflaması, enfeksiyona konağın cevap tipi, enfeksiyon oluş şekli ve hastalığın süresi gibi birkaç kriter üzerinde şekillenir.

Osteomiyelit:

Semptomların süresine bağlı olarak akut, subakut, kronik olarak;

Enfeksiyon mekanizmasına göre eksojen osteomiyelit [açık kırıklar, cerrahi (iyatrojenik), enfekte lokal dokudan bulaşma ile] veya hematojen osteomiyelit (bakteriemi sonucu ortaya çıkan) olarak;

Konak faktörleri esas alınarak piyojenik veya nonpiyojenik olarak sınıflanabilir.

2.2.1. Hastalığın süresine göre sınıflama:

a. Akut Osteomiyelit

b. Subakut Osteomiyelit

c. Kronik Osteomiyelit

c1. Aktif kronik osteomiyelit

c2. İnaktif kronik osteomiyelit

2.2.1.a. Akut Osteomiyelit:

Çoğunlukla pediatrik çağda gözlenen ve genelde akut enflamasyon bulgularının ve periostitin mevcut olup, radyolojik olarak radyolüsen görünümün ortaya çıktığı ilk 6 haftayı tanımlamada kullanılır (11). Akut osteomiyelit kliniği hastalığın şiddetine, enfeksiyonun yayılmasına, hadisenin süresine, yerleşim yerine, hastanın yaşına ve direncine bağlı olarak değişkenlik arz eder (1).

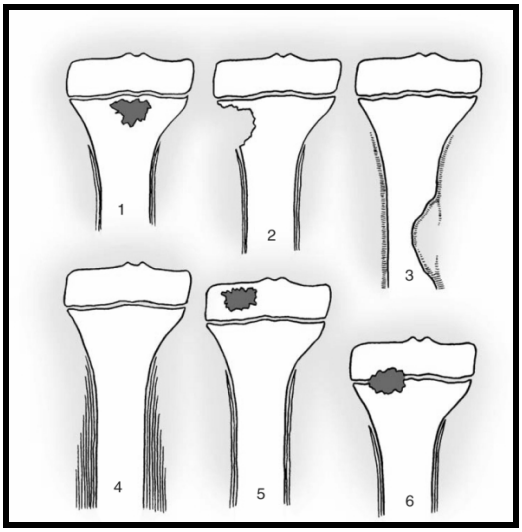
2.2.1.b. Subakut Osteomiyelit:

Mikroorganizmanın virülansı düşük olup mikroorganizma virülansı ve vücut direnci arasında bir denge varlığı halinde; inflamasyon yerleşme ve semptom vermesi

yönünden sınırlı olarak meydana gelir. Subakut osteomiyelitin birçok değişik şekli olup, sessiz gidişatından ötürü, teşhis tipik olarak 2 haftadan daha uzun süreli gecikmeyle konmaktadır (1, 4). Roberts ve arkadaşları Gledhill'in tanımladığı sınıflamayı modifiye ederek subakut osteomiyeliti sınıflamışlardır (1, 4, 12).

Tablo 1: Subakut Osteomiyelit Sınıflaması (4. ve 50. kaynaklardan alınmıştır).

Tip	**Gledhill Sınıflaması**	**Robert ve ark. sınıflaması**	**Ayırıcı Tanı**
I	Etrafı yeni kemik oluşumu ile çevrilmiş olan, lokalize, radyolüsen alan	Ia. Zımba ile delinmiş radyolüsensi Ib. Kenarı sklerotik zımba ile delinmiş radyolüsen lezyon	Langerhans hücreli histiyositoz Brodie absesi
II	Kortikal erozyonlu metafizer radyolüsen alanlar	-	Eozinofilik granülom Osteojenik sarkom
III	Diafizde kortikal hiperosteozis, soğan zarı görünümü yok	Lokalize kortikal ve periostal reaksiyon	Osteid osteoma
IV	Subperiosteal yeni kemik ve soğan zarı görünümü	Soğan zarı periostal reaksiyonu	Ewing sarkom
V	-	Epifizde santral radyolüsen alan	Kondroblastom
VI	-	Vertebra korpsunu tutan destrüktif alan	Tüberküloz, Osteojenik sarkom



Resim 1: Subakut Osteomiyelit Sınıflaması (4. ve 50. kaynaklardan alınmıştır).

2.2.1.c. Kronik Osteomiyelit:

Sistemik semptomların silik olabildiği, kemik içerisinde bir veya daha fazla odak halinde pürülan materyal, sekestrum veya granülasyon dokusunu bulundurabilen, aralıklı akut alevlenmelerin görülebildiği ve istirahat ve antibiyotiklere genelde yanıt veren formudur. Günümüzde en yaygın olarak Cienry ve arkadaşları tarafından tanımlanan ve Cienry Mader sınıflaması olarak bilinen sınıflama kullanımdadır. Sınıflama, fizyolojik ve anatomik kriterlere dayanarak enfeksiyonun evresini tayin eder (4, 50).

Tablo 2: Kronik Osteomiyelitte Cienry Mader Evreleme Sistemi (4. ve 50. kaynaklardan alınmıştır).

Anatomik Tip		
1	Medüller	Endosteal hastalık
2	Superfisyal	Örtüm defekti nedeniyle kortikal yüzey enfektedir
3	Lokalize	İnstabilite yaratmadan çıkarılabilen sekestrum
4	Diffüz	Diğer tiplerin kombinasyonu ve debridman öncesi ya da sonrası mekanik instabilite
Fizyolojik Sınıflama		
Konak A	Normal	Lokal damarlanması iyi olan sağlam immuniteli konak
Konak B	Bozulmuş	İmmüniteyi veya yara iyileşmesini bozan lokal ya da sistemik faktörlerin varlığı
Konak C	Engelleyici	Minimal sakatlık, engelleyici morbidite ve/veya kür için kötü prognoz

Tablo 3: İmmün Sistem, Metabolizmayı ve Lokal Vaskülariteyi Etkileyen Sistemik ve Lokal Faktörler (4. ve 50. kaynaklardan alınmıştır).

Sistemik (S)		**Lokal (L)**
Malnutrisyon	Immünosupresyon	Kronik lenfödem
Böbrek ve karaciğer yetmezliği	Sigara kullanımı	Venöz staz
Diabetes Mellitus	Malignite	Yoğun skar
Kronik hipoksi	İleri yaş	Radyasyon fibrozisi
İmmün yetmezlik		Lokal duyunun tümden ortadan kalkması

Fizyolojik kriterler konağın durumuna göre üç sınıfta incelenir.

Sınıf A: Konak enfeksiyon ve cerrahiye cevabı normaldir.

Sınıf B: Konakta sistemik (S) veya lokal (L) risk faktörleri mevcuttur, yara iyileşme yeteneğinde yetmezlik vardır.

Sınıf C: Tedavi sonuçları mevcut durumdan potansiyel olarak daha yıkıcı olduğunda, hasta Sınıf C konak olarak değerlendirilir. Bu gruptaki hastalar tedavi adayı olmayan hastalardır. Potansiyel morbidite oranı tedaviyle elde edilebilecek yararlardan daha fazla olduğundan radikal tedavi metotları önerilmez. Mümkün olduğunda palyatif tedavi yöntemlerinden istifade edilir (4).

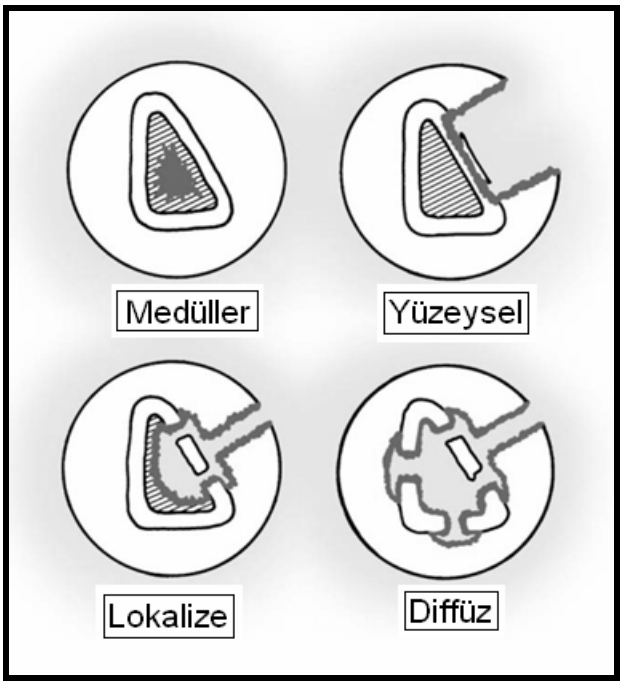
Anatomik kriterler 4 grupta irdelenir.

Tip 1: Enfeksiyon kemiğin medullasında bulunur. Hematojen osteomiyelit ve intramedüller çivi enfeksiyonları bu gruba verilebilecek örneklerdir.

Tip 2: Enfeksiyon kemik yüzeyinde sınırlıdır. Genelde doğrudan inokulasyon veya komşuluktaki enfeksiyondan kontaminasyonla ortaya çıkar (1).

Tip 3: Enfeksiyon kemiğin hem korteksi hem de medullasındadır. Bu tür lezyonlar kemiğin bütün çapı-tam katı etkilenmediği için instabil karakterde değildir. Tedavide tam debridman yapılması uygun olup; segmenter bir instabiliteye sebebiyet vermez. Enfekte kaynamış kırıklar ve rezistan pintrakt enfeksiyonları bu grupta yer alır (1).

Tip 4: Hastada, başvuru sırasında ya da tedavi sonrasında instabilite oluşturacak seviyede yaygın enfeksiyon mevcuttur (4).



Resim 2: Cierny – Mader Evreleme Sistemine Göre Anatomik Sınıflama (4. ve 50. kaynaklardan alınmıştır).

Fizyolojik ve anatomik evreleme birlikte kullanılarak 1–12 arasında sınıflama yapmak mümkündür. Bu da antibiyoterapi ve cerrahi tedavinin derecesini ve şeklini belirlemede önemli bir yol gösterici rol almaktadır.

2.2.2. Hastalığın oluş mekanizmasına göre sınıflandırma:

I. Eksojen Osteomiyelit

a. Travmatik eksojen osteomiyelit

b. İyatrojenik (cerrahi sonrası) eksojen osteomiyelit

c. Kontaminasyonla oluşan eksojen osteomiyelit

II. Hematojen Osteomiyelit

Hastalık etkeninin bulaşması başlıca iki şekilde olup:

Birincisi; travma veya cerrahi girişim esnasında ya da kontaminasyon yolu ile dışarıdan bulaşma ile ortaya çıkar.

İkincisi, vasküler sistem ile organizmanın başka bir yerinden taşınan etkenlerin kemikte yerleşmesi tarzında hematojen bulaşma şeklidir. Hematojen form bakteriemi sonucu ortaya çıkar.

2.2.3. Konağın cevabına göre sınıflandırma:

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

Enfeksiyon etkeninin cinsine göre organizmada genellikle bu iki cevaptan biri meydana gelir. En sık rastlanan şekli; genellikle *Staphylococcus* ların neden olduğu fulminan piyojenik enfeksiyon şeklidir. Daha az oranda piyojenik olmayan etkenlerle, klasik olarak aside dirençli bakterilerle oluşan, yavaş gidişli granülomatöz enfeksiyon görülür (4,11).

2.2.4. Waldvogel Sınıflandırması:

Waldvogel sınıflandırmasında hastalığın oluş şekli, süresi ve etkenin hangi yoldan bulaştığı önem kazanmaktadır. Hastalık 4 gruba ayrılarak incelenir.

I. Hematojen Osteomiyelit (sekonder veya dolaylı yoldan meydana gelen osteomiyelit)
II. Primer Osteomiyelit (direkt yoldan meydana gelen osteomiyelit)
III. Vasküler hastalıklarla beraber olan osteomiyelit
IV. Kronik osteomiyelit

Fakat bu sınıflama cerrahi tedavi ve antibiyoterapi için rehber olmamaktadır (12).

2. 3. PATOGENEZ

Osteomiyelitte kemik yapının hasarlanması;

1. Bakterinin salgıladığı endotoksinlerin yaptığı hasar (bakteriyel lipopolisakkarit)
2. Bakterinin osteoklastik aktiviteyi tetiklemesi
3. Kemik matriks sentezinin engellenmesi neticesinde ortaya çıkmaktadır (13).

Önceden, osteomiyelit sonrası oluşan kemik yıkımında enfeksiyöz mekanizmaların daha etkin olduğuna kanaat getirilmekteydi. Şu anda mikroorganizmanın fitilini ateşlediği inflamatuvar cevap ile kemik yıkımı arasındaki bağlantı çözülüp, bu yıkımda konağın immünite elemanı makrofajlardan ve bakteriyel lipopolisakkarit ile uyarılmış osteoblastlardan serbestleştirilen IL–1, IL–6, IL–11, Endotel–Derivated Relaxant Factor (EDRF = NO – nitrik oksit) ve Tumor Necrozis Factor – TNF gibi sitokinler kendilerine yer bulabilmektedir (14, 15). In vitro deneylerde kemik yıkımının COX – siklooksijenaz enzimi blokajı ve anti IL–1 serumu ile önüne geçilebilmesi bunu destekler niteliktedir (20).

Araşidonik asit metabolizmasının öteki bir yolağındaki lökotrienler de osteoklastik aktiviteyi arttırmakta ve 5–lipoksijenaz enzim inhibisyonu ile bu yolağın blokajı neticesinde kemik rezorbsiyonunda düşüş gözlenmiştir (16). O halde, klinikte uygun doz ve kombinasyonda antibiyotik ile kombine edilen anti-inflamatuvar ajanların uygulanması, semptomatik tedavi yanında tedavinin başarısını yükselteceği neticesi çıkarılabilir. *S. aureus*, inflamasyonun fitilini ateşleyip araşidonik asit metabolizması ürünlerinden olan prostoglandin E_2 – PG–E_2 sayesinde T lenfosit çoğalmasının önüne geçip (17), inflamasyon sahasına varan nötrofillere ve monositlere yerleşip, makrofajlardaki fagolizozomlardan ziyade, daha emniyetli olan makropinozomlara yerleşir (18). Konak hücrelerini infalamatuar sahaya doğru çeker, daha sonra bu hücrelerin içlerine yerleşerek vücudun immünitesinden korunur. Sonuç olarak, akut

alevlenmelerin görüldüğü kronik enfeksiyonların kaynağı oluşturulur (3). Gapstatin ve endotoksemiden sorumlu olan lipopolisakkarit gibi bakteri kaynaklı moleküller, kemik yıkımı ve kemik matriksteki kollajen üretiminin bloke edilmesinde görev alır ve osteoblastların mitozunu inhibe eder (13, 15).

2.3.1 Konağa ait Risk Faktörleri

Osteomiyelit gelişiminde konağa ait risk faktörleri de yadsınamaz karakterde olup konjenital ve sonradan kazanılmış olarak irdelenebilir.

Konjenital olan sebepler içerisinde; orak hücreli anemi, kronik granülomatöz hastalıklar, hipogammaglobulinemi, lökosit adhezyon defektleri, hemofililer, kompleman defektleri gibi immün sistemi zayıflatan hastalıklardan bahsedilebilir.

Sonradan kazanılmış sebepler içerisinde radyoterapiye maruziyet, HIV enfeksiyonları, sigara, diabetes mellitus, malignite, organ nakli ve dializ hastaları, üremi, malnutrisyon kendilerine yer bulur. Bunların arasından sigara, hastanın kendisi tarafından kaldırılabilecek bir risk faktörüdür. Dahası, kontrollü çalışmalarda sigara içme öyküsü olan hastaların, sigara içmeyenlere kıyasla kırık kaynama sürelerinde uzama ve enfeksiyon oranlarında artışa yol açmaktadır (19).

2.3.2. Bakterilerin Patojenite Özellikleri, İmplant Kullanımı

Hangi dokuda ne kadar mikroorganizmanın enfeksiyon oluşturacağını kestirmek mümkün değilken deneysel çalışmalarda bu sayı kontrollü olarak ayarlanabilir. Burada, deney grubunun en az %50'sinde (effective dose 50 - ED50) hastalığın ortaya çıkması için gereken ekim birim olarak alınır ve genelde 10^6–10^8 CFU/ml aralığındadır. [Bizim de üzerinde çalışacağımız tavşan tibiası için ortalama 10^6 colony forming unit – CFU/ml seviyesinde olup (3, 145, 146, 151, 152, 172), insanoğlunda çok daha az olabileceği tahayyül edilebilir (2)]. Dolayısıyla, cerrahi saha ve açık yaraların bol izotonikle irrige edilip ortamdaki mikroorganizma miktarını düşürmeye yönelik girişimler, hastalara faydalı olabilecek bir yaklaşım ve uygulamadır (3).

Ortamda yabancı materyalin enfeksiyonu kolaylaştırıp kolaylaştırmadığı sorusuna cevap pek çok çalışma ile irdelenmiş olup, farelerde yapılan bir çalışmada kemikte osteomiyelit oluşması için gerekli olan temel etmenin, kemik dokudaki hasar olduğu ve ortamda bulunan yabancı cismin enfeksiyonun şiddetini arttırmadığı gösterilmiştir (21). Kullanılan biyomateryallerin mikroorganizma çoğalmasına vasatlık edeceği belli olsa da, enfeksiyon oluşması için sadece kolonize olmuş bir organizma topluluğu yetmemektedir.

Klinik olarak, implantın yabancı cisim olma özelliği dışında implante edilmesinde meydana gelen doku harabiyeti de bu gidişatta rol almakta olup, Darouiche, R.O. ve arkadaşlarının in vivo çalışmasında çalışmada kullanılan hayvan modeline göre farklı sonuçların ortaya çıkabileceği (22), Gristina, A.G. ve arkadaşlarının çalışması sonucunda benzer aktivite in vivo gerçekleşirse, inert implant materyalin bakteriyel büyüme ve yayılmayı artırabileceği ve daha reaktif metal kullanıldığında azaltabileceği (23), Utlu, Ç. ve arkadaşlarının in vitro çalışmasında normal alüminyum ve duralüminyumdan yapılan implantların *E. coli* enfeksiyonu için, 0.5T6 metalinden yapılan implantların ise *S. aureus* enfeksiyonu için riskli olduğu gösterilmiştir (24).

S. aureus, osteoblastlara yerleşip (25), hücre içinde small-colony variants olarak adlandırılan bir süreçle metabolizmasını değiştirerek ortama adapte olur (26).

Kemikte mevcut sialoprotein ile salt olarak osteomiyelit oluşturan *S. aureus* suşları arasında - enfektif endokardite yol açan ajan olarak karşımıza çıkan *S. aureus* suşları ile oluşmayan - reversible, özgün, ortam sıcaklığından etkilenen bir bağlantı modelinin varlığı belirlenmiştir (30).

S. aureus, kemiğin yapısında yer alan kollajen olmayan osteonektin, osteokalsin, proteoglikan ve sialoprotein gibi protein yapıtaşlarını hedef alıp, *S. aureus*' un salgıladığı protein-A, Ig G nin Fc kısmına bağlanarak kompleman sistemini inhibe eder. Yine nötrofilleri lizise uğratan lökosidin adlı maddeyi salgılar (3).

Kollajen bağlayan protein ve fibronektin bağlayan protein yapıları, *S. aureus* ve *S. Epidermidis* ' in patojenitesini etkiler (30, 31).

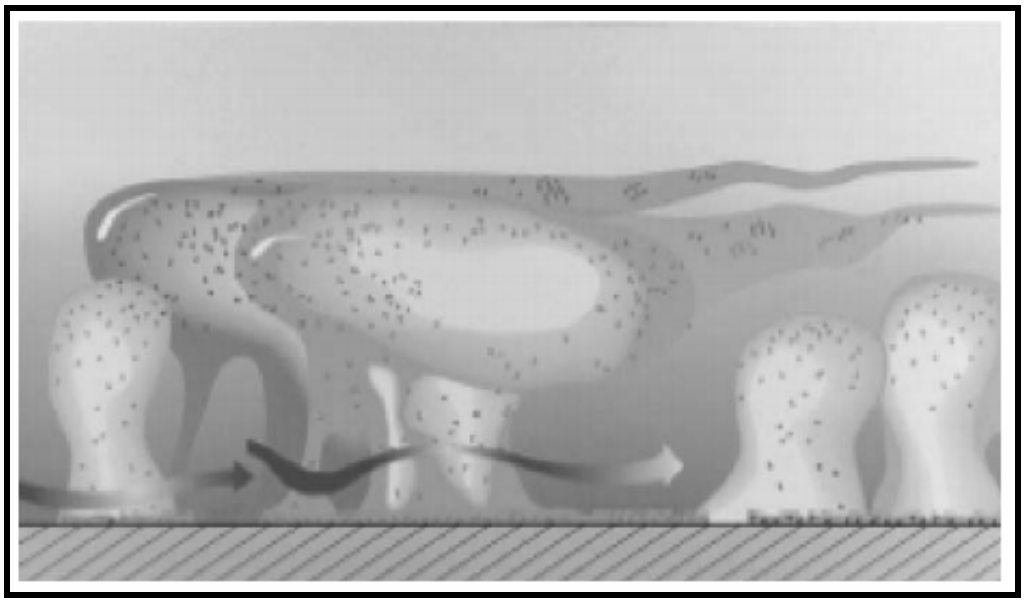
P. aeruginosa ise salgıladığı kollajenaz, elastaz ve lesitinaz gibi enzimlerle dokuda yıkım yapar ve abse oluşturur (27).

Tüm mikroorganizmaların nükleer materyalinde, her birinde farklılık arz edebilen, mikroorganizmanın virülansını tayin eden yüzey moleküllerini eksprese eden birer gen yapısı mevcuttur (ica, cna, map genleri) (28). Böylece, enfeksiyona yol açan mikroorganizmanın genetik koduna göre tedaviden elde edeceğimiz başarı da çeşitlilik arz edebilip, farklı mutant suşlar farklı tedavilere farklı yanıtlar, *S. epidermidis*' in ica gen mutasyonu sonrası virülansının azalıp daha kolay eradike edilebilen enfeksiyonlar oluşturması (29) misalindeki gibi oluşabilir.

Ortopedik cerrahilerden sonra ortaya çıkan enfeksiyonlarda etkin olan bir diğer virülans faktörü ise organizmanın biyomateryallere ve organik dokulara adhezyon ve biyofilm oluşturma kapasitesi olup, biyofilm, bakterilerin birbirlerine ve materyallere bağlanarak oluşturduğu polisakkarit yapılı, jele benzeyen bir tabakadır (26, 29). Biyofilm yapısı, konağın immün sistem elemanlarının ve tedavi amacıyla kullanılan antibiyotiklerin organizmalara ulaşmasını engelleyen bir tampon vazifesi görür (32, 33, 34) . Vücutta kateterler, implantlar, kalp kapakları, kontakt lensler, böbrek taşları ve organik dokularda bulunabilen biyofilmlerin 4/5 kadarı, kateter üzerine kolayca birikebilmesi, cerrahi sırasında yapılan işlemler sayesinde cilt florasının derin dokulara ve implant üzerine kolayca erişebilmesi sebebiyle stafilokok grubu mikroorganizmalarca üretilir (29). Vücut içinde bulunan yabancı cisimler tanınıp slime faktörü denilen yapıyı oluşturmak üzere laminin, fibronektin, vitronektin, kollajen ve fibrinojen içeren bir protein tabakası tarafından çevrilip mikroorganizma hem implanta hem de organik dokulara tutunma becerisi gösterebilir (31, 35, 36). Ayrıca stafilokokkal mikroorganizmaların çeperinde "microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules" (MSCRAMM) denen yapı, slime faktörü ile sıkı bir adhezyon yapıp glikokaliks tabaka (biyofilm) oluşur (3). Bu bağlantıda gram pozitif bakterilerin membran yapısında yer alan teikoik asit molekülü büyük yer alır (38). Biyofilm

tabakasının ana maddesi temel olarak karbonhidrat grubu üyesi bir madde olan NAGA’dır (N-asetil glukozamin) ve iki farklı polisakkarit yapısı içerir. Polisakkarit interselüler adhezin (PIA) de denilen tip 2 polisakkarit yapısı interselüler agregasyonu düzenleyip, hidrofilik yüzeylere fizikokimyasal bağlarla tutunma özelliğine sahip olan mikrobiyal komponent olma vasfını taşır (26, 29). Vücutta bulunan implantlar üzerine tutunma iki adımda olur. Birinci adımda hidrofobik güçler, Van der Waals güçleri gibi fizikokimyasal çekimler ile mikrobun yüzeye adhezyonu (yapışma fazı), ikinci adımda özel protein yapılarla slime faktörü oluşması ve bakterilerin birikmeye devam etmesi (birikme fazı) oluşur (39) . Her adımda çeşitli moleküller rol alırken, "biofilm associated protein" her iki süreçteki ana yapıdır. Sonuçta implant yüzeyi çok tabakalı hücre yığınları içeren biyofilm tabakası ile örtülür (3).

Biyofilm tabakası pek de rasgele denilmeyecek şekilde düzenlenmiş olup, yapısı incelendiğinde, arasından kanalların geçtiği mercan kayalıklar üzerindeki, piramit veya mantar şekilli uzantılardan oluşan bir oluşum görünüme sahiptir. Bu kanallar aracılığıyla ortamdaki maddelerin kullanımı, atık maddelerin de uzaklaştırılması söz konusudur (37).



Resim 3: Biyofilm tabakasının şematik yapısı (37. kaynaktan alınmıştır).

2.3.3. Ostemiyelit Etkenleri

Nozokomiyal osteomiyelit etkeni olarak koagülaz (-) stafilokoklarla, bilhassa akut hematojen osteomiyelitte en çok *S. aureus* ile karşılaşılır (1, 8, 11). *S. epidermidis* genelde, ortopedik implant konulduktan sonra kronik ve rekürren enfeksiyonlara sebebiyet vermektedir (8). Postoperatif erken periyotta karşılaşılan enfeksiyonlarda bile medikal antibiyoterapi ve debridman yetmeyip, tespit aracı veya prostetik replasman enstrümanı olan implantın sökülmesi durumu ortaya çıkmaktadır. Özellikle erişkin hastaların vertebral kolon tutulumlarında Gram negatifler, uzun süre hospitalize edilerek vasküler kateterize edilen hastalarda fungal etkenler, postravmatik gelişen osteomiyelitlerde mikst flora, uyuşturucu madde bağımlılarında *Pseudomonas* karşımıza çıkmaktadır. Hemoglobinopatili -bilhassa orak hücreli anemisi olan- hastalarda *Salmonella* cinsi bakterilerle daha sık karşılaşılır, ancak burada enfeksiyon metafizer olmaktan çok diafizer tutulum yapmaya meyillidir (4).

Akut hematojen osteomiyelitli infantlarda, *S. auerus* halen sıklıkla izolatlarda görülmekte, ancak B grubu streptokoklar ve gram negatif koliformlar da sıklıkla bulunmaktadır. *S. aureus* veya gram negatif organizmalar, %40 tan fazlası multifokal tutulumlu olan, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde tedavi geçiren prematüre infantlarda bulunan ortopedik enfeksiyonların yaygın nedenleridir (4).

H. influenzae enfeksiyonları başlıca 6 ay–4 yaş arası çocuklarda primer olarak ortaya çıkar. Bu organizmaya karşı rutin immünizasyonlardan dolayı bu enfeksiyonun insidansında dramatik olarak düşüş vardır (4).

S. aureus ve *S. epidermidis*, subakut osteomiyelitte tanımlanan predominant organizmalardır. Protez sonrası enfeksiyonlarda propionibakteriler de bulunabilir (41), dahası, pediatrik yaş grubu hastaların ayaklarında delici yaralanma ardından oluşan osteomiyelitlerde *Pseudomonas* etkeni hatırda tutulmalıdır (4, 41). Anaerob bakterilerden *B. fragilis* e bağlı enfeksiyon sıklığı artmakta olup, Mayo kliniğindeki bir çalışmada 182 osteomiyelitli hastadan 40 ' ında (yaklaşık % 22 sinde) anaerobik bakteri izole edilmiştir (4). Bunun için alınan materyalin anaerob ortamda çalışılması ve

subkültürlerin rutin olarak yapılması önem arz etmektedir ve daima çalışılması gereklidir. Mikst enfeksiyonlarda anaerob organizmaların daha çok kemiğe, diğerlerinin ise kullanılan implantlara affinite gösterdiği bulunmuştur (42). Yurdumuzda son senelerde tüberküloz enfeksiyonlarında artıştan dolayı osteomiyelit etkeni olarak *M. tuberculosis* de hatırlanmalıdır (3).

Osteomiyelit gelişiminde bahsi geçen etmenlerden, insanın normal mukoza ve cilt florası sıklıkla yadsınır (3). Normal florada, çevredeki vaskülarite, pH, oksijen seviyesi, sıcaklık gibi parametreler kılavuzluğunda, insanın yaşamı boyunca genellikle durağan olan bu mikroorganizmalar zaman zaman zararlı mikroorganizmalarla yarışarak immüniteyi desteklerken, bazen de bu mikroorganizmalarla hastalığı ortaya çıkaran etken olarak karşılaşılır. Ortopedik enfeksiyonlarda en çok cilt florası konu edilip, perine, parmak araları, koltuk altı gibi muhafazalı alanlar, gövde ve kol gibi açıktaki alanlara nispeten daha çok mikroorganizma bulundurur. Isı, cilt üzerindeki yağ tabakası, ter çoğaldıkça Gram (-) bakteri görülme ihtimali de yükselir (3, 41).

Protez operasyonlarından sonra yara yeri enfeksiyonlarda *S.aureus* (çoğu kez perine ve burun kavitesinde bulunup floranın ortalama olarak %10–40 ını kapsar) *ve S. Epidermidis* (normal aerobik cilt florasında dominant mikroorganizma) en sık etkenler olup (9, 41), postoperatif dönemde yara yeri enfeksiyonu görülme ihtimali ortalama % 2 (8, 42) dir. Atopik dermatit veya psöriasis gibi dermatolojik rahatsızlığı olanlarda *S.aureus'* un kolonize olma durumu %80 lere çıkabilmektedir. Ayrıca normal cilt florasında gram (-) basiller, propionibakteriler, streptokoklar da kendilerine yer bulmaktadır. Deri eklerinden olan tırnağın çevresi, periungual bölgenin florasında ek olarak *Mucor*, *Aspergillus*, *Penicillum* tipi mantarlarla da karşılaşılır. Oral kavitede viridans streptokoklar ve beta-hemolitik streptokok suşları ağırlıklı olarak kendilerine yer bulur. Dental girişimlerin ertesinde bu floranın ortalama ¼ ü geçici olarak kana karışmakta olup (bakteriemi), bu tür girişimler, özellikle protezi olan hastalarda profilaktik antibiyotik uygulamasını icap ettirir (41). Preoperatif uygun bir dezenfektanla yapılacak cilt temizliği ile sebase bezler ve kıl folliküllerindeki organizmaları tamamen eradike edilmese dahi mikroorganizma miktarı önemli miktarda düşürülebilir.

2.3.4. Cerrahi Teknik

Açık kırıklar ve cerrahi sonrası bulaşma ile oluşan osteomiyelitler, günümüzde ortopedistlerin en sık karşılaştıkları kemik enfeksiyonlar olup, kemiğin vasküler desteğini sağlayan periostun soyulup komşu yumuşak dokuların hasar gördüğü yüksek enerjili travmaların ortaya çıkardığı fraktürlerde, enfeksiyon görülme ihtimali yükselir (40). Açık kemik kırıklarında hem Gram pozitif, hem Gram negatif, hem de anaerob organizmalar ortamı kontamine edebilip, tam bir debridman ve uygun kombinasyon ile geniş spektrumlu antibiyotiklerle enfeksiyonların önüne geçilmesi için her türlü efor sarf edilmelidir. Zira ortopedi ameliyatlarının diğer cerrahi disiplinlerden farklı olan yönleri, cerrahi işlemler sırasında kemiğin vaskülaritesinin kolayca olumsuz yönde etkilenebilmesi (medüller kanalın oyulması, periostun soyulması vb.), mikroorganizmaların kemiğe adhezyonunu kolaylaştıran bir ortamın oluşması ve bir ortopedik implantın kullanılması söz konusu ise implant kullanımı sonucu biyofilm tabakası oluşmasıdır (1,4). Tüm bu faktörler enfeksiyon oluşması sürecine katkıda bulunurlar.

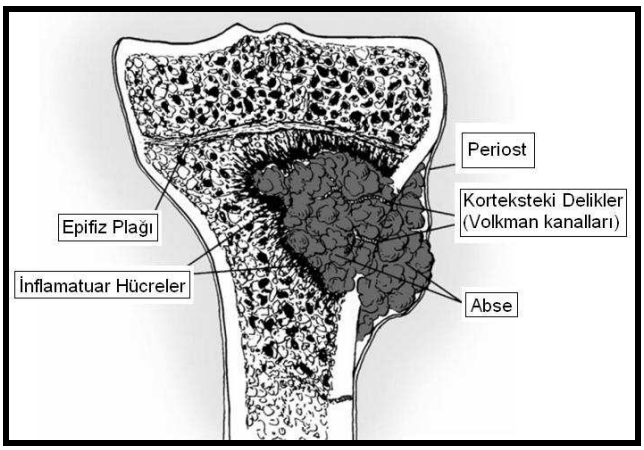
Cerrahi girişimlerden önce profilaktik antibiyotik uygulanması ve sterilite prensiplerine gereken ehemmiyetin verilmesi ile enfeksiyon oranları düşürülebileceği hakkında yapılan bir çalışma sonucunda, postoperatif periyotta gelişen enfeksiyonların önüne geçebilmek için, aseptik şartlara çok dikkat edilmesiyle, ameliyathane içindeki personelin lüzumsuz davranışlarının baskılanmasıyla, yumuşak doku diseksiyonlarında hassasiyet gösterilmesiyle enfeksiyon oranının %15'ten (tamamen sıfıra indirgenmese dahi) %1,1'e gerilediği bildirilmiştir (43).

2.3.5. Akut Hematojen Osteomiyelit Patogenezi

Kemik enfeksiyonlarının en yaygın şekli akut hematojen osteomiyelit olup genelde çocukluk çağında gözlenir. Son birkaç on yılda muhtemelen gelişmiş hijyen koşulları ve artmış yaşam kalitesi nedeniyle akut hematojen osteomiyelit insidansında dramatik bir şekilde azalma olduğu gözlenmektedir. Akut hematojen osteomiyelit etkilenen tüm yaş grupları içerisinde erkeklerde daha sıklıkla karşımıza çıkar.

Bakteriemi, çocukluk çağında oldukça yaygın bir hadise olup pek çok sebebi vardır. Tek başına dişlerin fırçalanması dahi ağız florası mikroorganizmalarının sistemik dolaşıma geçmesine vesiledir (3, 4). Kemikte bakteriyolojik ekim genelde lokalize travma, malnutrisyon, diyabet, yetersiz immün sistem, kronik hastalıklar ile ilişkili (1, 4, 9, 11) olup, lokal da sistemik olarak kemik dokunun direncini düşüren kolaylaştırıcı bir faktör daha olaya katılmadıkça kemikte enfeksiyon gelişmez (3). Bu konu ile ilgili yapılan bir deneysel çalışmada, 24 adet Yeni Zelanda beyaz tavşanı 3 gruba bölünerek 1. grupta sadece proksimal tibialarına travma, 2. grupta *S.aureus* ile standart bakteriemi, 3. grupta hem travma hem de bakteriemi uygulanmıştır. Sonra Galyum–67 sitrat sintigrafisi uygulanıp osteomiyelit tanısı için histolojik tetkik yapılmıştır. Grup 1 ’ in aksine, akut hematojen osteomiyelit grup 2 ’ de bir vakada ve grup 3 ’ te tüm vakalarda gözlenmiş olup, çalışmanın sonucu olarak lokal travmanın enfeksiyonu belirgin olarak artırdığı gözler önüne serilmiştir (44).

Akut hematojen osteomiyelitin yaş dağılımı, genel olarak 2 yaşından küçük çocukları ve 2–8 yaş arası çocukları etkileyecek biçimde bimodalite gösterir. Çocuklardaki osteomiyelitin klinik seyri, kemiğin anatomik yapısı ve kan desteğindeki farklılıkları temel alan yaşla birlikte değişiklik gösterir. Çocuklarda, enfeksiyon hızlı büyüyen uzun kemiklerin metafizlerini tutar. Septik emboli ile kemiğin metafizine gelen organizmalar, kemikte lokal iskemik nekroza ve ardından abse formasyonuna sebep olan inflamatuvar süreci başlatır.



Resim 4: Akut Hematojen Osteomiyelitin Patofizyolojisi (4. ve 50. kaynaklardan alınmıştır).

2 yaşından büyük çocuklarda, fizis, metafizyel absenin yayılmasında bir çeşit anatomik bariyer olarak etkili bir şekilde iş görür. Yine de, daha büyük çocuklarda metafizyel korteks daha kalın olsa bile, bu hastalarda diafiz daha fazla risk altındadır. Enfeksiyonun diafize yayılması durumunda, endosteal kan dolaşımı tehlikeye girebilmektedir. Aynı anda subperiosteal abse ile periosteal kan dolaşımı hasara uğrar ve düzgün şekilde tedavi edilmezse yaygın sekestrasyon ve kronik osteomiyelitle sonuçlanabilir. Yakın komşuluktaki ekleme enfeksiyonun yayılımı hastanın yaşıyla ilintili olup, 2 yaşından küçük çocuklarda, metafiz ve epifizin ortak kan desteği fizisi aşarak geçer ve metafizyel absenin epifize geçişine ve sonunda ekleme yayılmasına izin verebilir. Genç hastalarda en sıklıkla kalça eklemi etkilenir; ancak proksimal humerus, radius boynu ve distal fibula fizisi de intraartiküler yerleşimli olup bu bölgelerdeki enfeksiyon doğal olarak septik artrite gidişe öncülük edebilir. Fizisin ya da epifizin hasarlanması ileride açısal deformitelere veya ekstremitede kısalığa yol açabilir. Bu yaş grubunda akut osteomiyelitin diğer bir özelliği de, çok geniş bir involukrum gelişmesidir. Daha büyük çocuklarda, bu ortak dolaşım artık varlığını kaybetmiştir, septik artrit nadirdir. Fizler kapandıktan sonra, enfeksiyon doğrudan metafizden epifize genişleyebilir ve eklemi tutabilir. Akut hematojen osteomiyelitten dolayı sonuçlanan septik artrit genellikle sadece infantlarda ve erişkinlerde görülür (4).

Fizler kapandıktan sonra, akut hematojen osteomiyelit çok daha az görülür. Erişkinlerde kemiğin hematojen yolla ekimi genellikle immünitesi baskılanmış konakta görülür. Kemiğin herhangi bir yerinde ve herhangi bir zamanda ortaya çıkabilirse de, genellikle vertebra korpusları etkilenir. Bu hastalarda, abse yavaşça yayılır ve büyük sekestrum nadiren şekillenir. Şayet lokalize kemik yıkımı olursa, bu durum patolojik kırıklarla sonuçlanabilir. Oluşan enfeksiyon epifiz plağının kapanmış olmasından dolayı ekleme doğrudan yayılma imkânı verir ve septik artrite yol açar. Erişkinlerde görülen akut hematojen osteomiyelitin kronikleşme meyli çocuklara göre çok daha fazladır (12, 45, 46).

Metafizer kesimin venöz yapısı sinüzoidal ve dar lümenli (8 µm) olduğu için kan akımı diğer bölgelere göre bu kesimde yavaşlar ve mikroorganizmalar endotel duvarın arasındaki boşluklardan kemiğe kolayca geçebilme eğiliminde olmaktadırlar (47). Dahası, bu bölgedeki makrofajların sayısı ve aktivitesi, bu bölgede çok daha kolay

enfeksiyon gelişmesine olanak sağlayabilecek şekilde kemiğin diğer bölgelerine göre daha düşüktür ve deneysel çalışmalardan elde edilen bilgiler ışığında, inflamasyon sonrası ödem nedeniyle damarsal desteği olmayan bir alan ortaya çıkmaya başlar ve 48 saat içinde abse formasyonu oluşur (3). Çocuklarda, enfeksiyon genelde hızlı büyüyen uzun kemiklerin metafizini tutar. Bakteriyel ekim kemikte lokal iskemik nekroza ve peşi sıra gelen abse formasyonuna sebep olan inflamatuvar reaksiyona öncülük eder.

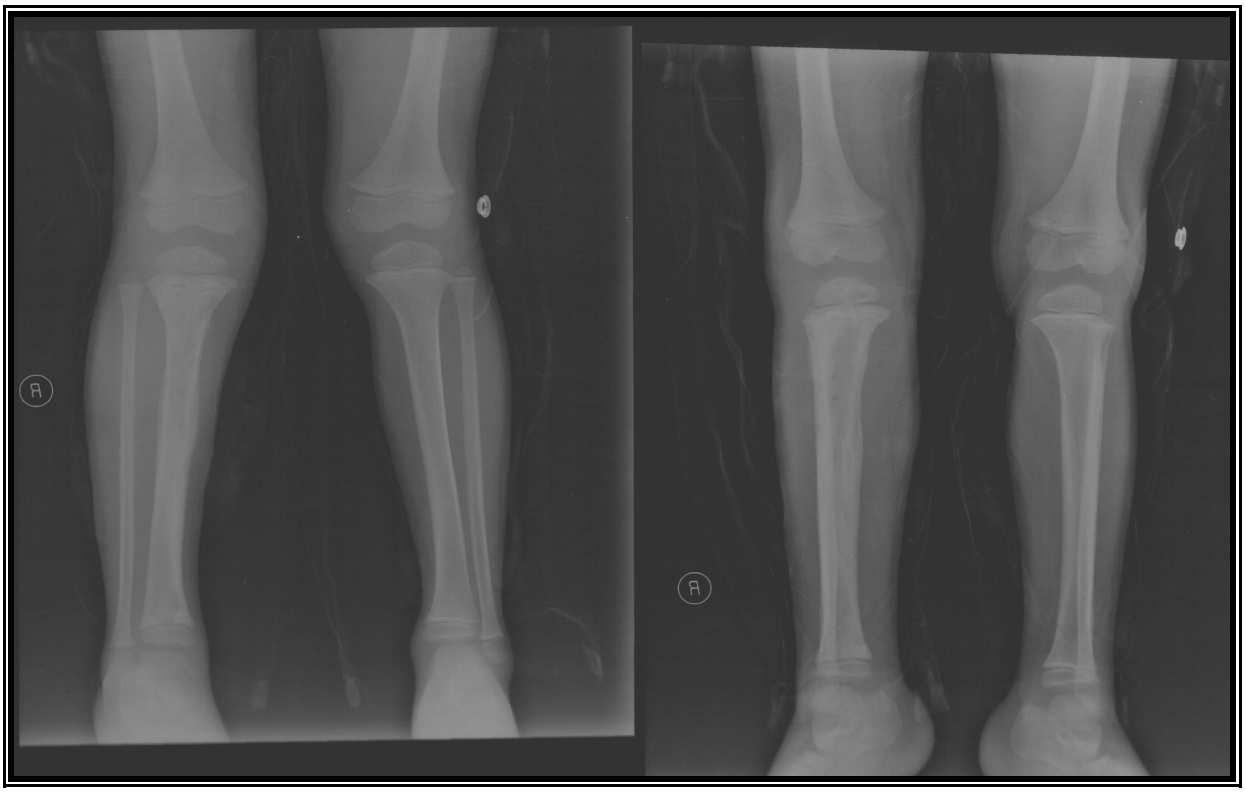
Daha sonra kemik iliğinde lokal nekroz oluşup nekroz çevresindeki ödem de büyüme kıkırdağının kalsifiye zonuna kadar erişir. Oluşan absenin ekspansiyonuyla kemik iliği basıncı da artar ve daha fazla kemik segmenti damarsal desteğini kaybeder. İnokulasyondan sonra geçen 96. saatte abse dokusu iyice genişleyip matür hale gelir (47). İntramedüller parsiyel oksijen basıncı azalır ve ortam pH sı düşüp ortam asidik hale gelir (1). Absenin ekspansiyonu, intramedüller basıncın artıp subperiosteal sahaya pürülan materyalin geçebilmesine yol açar ve ardından pürülan materyal korteksi penetre edip subperiosteal sahaya, komşu yumuşak dokulara ve cilde fistülize olur. Akut dönemde enfeksiyon iyi tedavi edilmediğinde, bu proses nihai olarak yaygın sekestrum formasyonuyla ve kronik osteomiyelitle sonuçlanır (3).

Akut osteomiyelitin değerlendirilmesine, diğer tüm rahatsızlıklarda olduğu gibi hikâye ve fizik muayene ile başlanmalıdır. Semptom ve bulgular çok çeşitli olabilir. İnfantlarda, yaşlılarda, immünsupresif hastalarda klinik bulgular minimal olabilir. Ateş ve rahatsızlık hissi, ağrı ve lokal gerginlik hissi yaygın belirtiler olmasına rağmen hastalığın erken dönemlerinde mevcut olmayabilir. Şişkinlik bazen öyle şiddetli olabilir ki literatürde çocuklarda kompartman sendromunun görüldüğü rapor edilmiştir (48).

Tam kan sayımı sıklıkla normal olup sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein seviyesi genelde yükselmiştir. Eritrosit sedimentasyon hızından daha hızlı olarak normale geldiği için C reaktif protein, akut osteomiyelitin tedavi süresinde monitörize etmede özellikle kullanışlıdır ve akut faz cevabının bir ölçüsüdür (50). Haftada bir kere ESR, CRP, WBC takibi yapılmalıdır ve bu değerler hasta yattığı andan itibaren başlanıp takip edilmelidir. Antibiyoterapi alan hastalar için 15 günde bir karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yapılmalıdır (4).

Diğer kültürler alınmadan önce genellikle ampirik antibiyoterapi başlanmakta olup, bu örnekler mümkün olduğunca antibiyotik başlanmadan önce ya da antibiyotik tedavisine 3 gün ara verdikten sonra alınmalıdır. Üç günlük antibiyoterapi sonrası ölçülen CRP değerinde belirgin düşme mevcudiyeti tedaviye iyi yanıt alındığının göstergesidir, diğer taraftan CRP ' nin çok yükselmesi komplikasyon kanısını güçlendirir. CRP, ESR ye nispeten daha sensitif bir parametre iken, normal olması osteomiyelit tanısını ekarte ettirmemektedir (49).

Standart röntgenler genelde negatif olup yumuşak doku şişliğini gösterebilirler. Enfeksiyondan 10–12 gün sonrasına kadar periost reaksiyonu ve kemik destrüksiyonu gibi radyolojik bulgular genelde gözlenmez. Hastaların %90–95 inde Tc–99m kemik sintigrafisi başlangıçtan 24–48 saat sonra teşhisi teyit edebilir (4). MRI yumuşak doku ve kemik iliğinde erken infalamatuvar değişiklikleri gösterebilir. Akut osteomiyelit tipik olarak MRI ’ da; T1 ağırlıklı görüntüde kemik iliğinde sinyal azalması, T2 ağırlıklı görüntüde ise kemik iliğinde artmış sinyal görüntüsü paterni gösterir (50). Sebep olan mikroorganizmaların yaklaşık %50 si kan kültürleri ile tanımlanabilir. Genelde uzun kemik metafizine karşılık gelen, şişkinlik ve gerginliğin azami olduğu bölgeden 16-18G lik iğnelerle kemik aspirasyonu yapılmalıdır ve bu genellikle kesin bakteriyolojik tanıyı koydurur. Dış korteks seviyesine ilk olarak iğne yerleştirilerek subperiosteal aralık aspire edilmelidir. Kalça veya vertebra osteomiyelitinden şüphelenilen hastalara USG veya tomografi desteğiyle aspirasyon yapılmalıdır. Materyal Gram yayma, kültür ve duyarlılık testlerine tabi tutulmalıdır (4). Ancak, birtakım araştırmaların sonucunda, elde edilen pürülan materyal çeşitli işlemlere tabi tutularak, mevcut patojenin miktarı artırılmıştır (49). Lizis sentrifugasyon tekniği tanımlanmış ve bu teknikle osteomiyelit tanısı için yapılan kültürlerin duyarlılığı arttırılmıştır (51). PCR tekniği, iyi bilinen bir teknik olup *Mycoplasma pneumoniae, Brucella, Bartonella henselae, M. tuberclosis* ve tüberküloz dışı sık rastlanılmayan ya da çoğaltılması zor olan patojenlerin belirlenmesine yardımcı olur (52, 53). Mal De Pott lu hastalardan elde edilen materyalin formol ile tespiti sonrası parafin bloklarına gömülerek hazırlanan preparatlardan PCR yöntemi ile ilgili genetik materyal çoğaltılıp tanı konulabilmektedir (50, 54).



Resim 5: Akut Osteomiyelitte radyoloji: sağ tibiada periost reaksiyonu, kemik destrüksiyonu ve yumuşak doku şişliği.

2.3.6. Subakut Hematojen Osteomiyelit Patogenezi

Akut osteomiyelite kıyasla, subakut hematojen osteomiyelit daha sinsi başlangıca ve bu rahatsızlığın teşhisini zorlaştıran müphem şikâyetlere sahiptir. Subakut osteomiyelit nispeten sık olup Jones ve arkadaşları primer kemik enfeksiyonlu hastalarının %35' inin subakut osteomiyeliti olduğunu bildirmiştir (55).

Subakut osteomiyelitin sinsi başlangıcından dolayı, tipik olarak teşhis 2 haftadan daha fazla gecikme ile konur. Sistemik belirti ve bulgular asgaridir. Ateş var ise sadece hafif olarak artmıştır. Hafif-orta şiddetli ağrı teşhisi düşündüren mevcut belirtilerden sadece biridir. Eritrosit sedimentasyon hızı hastaların sadece yarısında artmıştır ve genellikle kan kültürleri negatiftir. Yeterli biyopsi örneği veya kemik aspiratıyla bile, sadece %60 ' ında bir patojen tanımlanır. Düz radyografiler ve kemik taramaları genellikle müspet olarak sonuçlanır (4).

Subakut osteomiyelitin sinsi seyrine, semptomların başlangıcından önce antibiyotiklerin verilmesinin, azalmış bakteriyel virülansın veya artmış konak direncinin sonucunun yol açtığı düşünülmektedir. Güçlü konak yanıtı ile düşük virülanslı mikroorganizmanın kombinasyonunun, inflamasyonun semptom veya bulgu oluşturmaksızın kemikte süreğen olmasına izin verebildiği söylenir. Yine de, doğru teşhis büyük oranda klinik şüphe ve radyografik bulgulara bağlıdır (4).

Lezyonları primer kemik tümöründen ayırt etmek zor olabilir. Hempfing ve arkadaşları üç hastada cerrahi yaklaşımda ve durumun teşhisinde MRI ' nın değerli olduğunu bildirmiştir (56). Pürülan materyal biyopsi ile her zaman ele geçirilmez, ancak granülasyon dokusu yaygın bir bulgudur.

2.3.7. Brodie Absesi

Brodie absesi, genç erişkinlerin alt ekstremitelerinin uzun kemiklerinde en sık ortaya çıkan subakut osteomiyelitin lokalize formudur. Fizler kapanmadan önce, metafiz en sık olarak etkilenir. Erişkinlerde, metafizyel-epifizyel bölge tutulur. Etkilenmiş bölge üzerinde lokal hassasiyetle birlikte uzun süreli aralıklı ağrı başlangıç şikâyetidir. Düz radyografilerde, Brodie absesi genellikle bir sklerotik kemik kenarlı litik lezyon olarak görünür, ancak dikkate değer şekilde çeşitli görünüme sahip olabilir. Düz grafilerin dikkatli değerlendirilmesi radyolojik olarak neoplazi ile kolaylıkla karışabileceği için zorunludur. Düşük virülanslı organizmaların lezyona sebep olduğu düşünülmektedir. Hastaların %50 sinde S. Aureus kültüre edilir; hastaların %20 sinde kültür negatiftir. Bu durum sıklıkla teşhis koymak için açık biyopsili küretajı gerektirir. Yara dren üzerine gevşekçe kapatılmalıdır (4).

2.3.8. Garré ’ nin sklerozan osteomiyeliti

Sklerozan osteomiyelit kemiğin kalınlaşıp genişlediği, ancak abse ve sekestrumun olmadığı bir kronik hastalık formudur. Hastalık çocuklar ve genç erişkinleri tutar. Sebebi bilinmez, ancak düşük dereceli, muhtemelen anaerobik

bakterilerin sebep olduğu düşünülür. Hastalar orta yoğunluklu ve genellikle uzun süreli aralıklı ağrıdan yakınırlar. Etkilenen kemik üzerinde şişkinlik ve gerginlik bulunabilir. Radyografiler yaygın sklerozlu genişlemiş kemik gösterirler. Eritrosit sedimentasyon hızı genelde hafif artmıştır. Biyopsi örnekleri sadece kronik, düşük dereceli, nonspesifik osteomiyeliti gösterip alınan kültür örnekleri genellikle negatif sonuç verir. Başlangıçtan yıllar sonra ikincil bir lezyon başka uzak bir yerde ortaya çıkabilir. Hiçbir tedavi öngörülebilir şekilde yararlı olmamıştır, ancak sklerotik kemiğin fenestrasyonu ve antibiyotikler tavsiye edilir. Osteoid osteoma ve Paget hastalığından ayırımı yapılmalıdır (4).

2.3.9. Kronik osteomiyelit

Kronik osteomiyeliti tamamen eradike etmek zordur. Sistemik semptomlar yatışabilir ancak kemikte bir veya daha fazla odak sekestrum, enfekte granülasyon dokusu, pürülan materyal içerebilir, aralıklı akut alevlenmeler yıllar sonra oluşabilir ve sıklıkla istirahat ve antibiyotiklere cevap verir. Kronik osteomiyelitin ayırıcı özelliği yumuşak doku kılıfıyla çevrili enfekte ölü kemiktir. Kronik osteomiyelitin patolojik özelliği; ölü kemik doku (sekestrum), bunu çevreleyen yeni kemik doku oluşumu (involukrum), büyük miktarda lenfosit, histiyosit ve arada sırada plazma hücrelerinin var olduğu kronik inflamasyon dokusu olarak özetlenebilir. Kemiğin içindeki enfekte odak sklerotik, skarlaşmış kas ve cilt altı dokusuyla ve kalınlaşmış periosteumla çevrilmiş rölatif olarak avasküler kemikle sarılmıştır. Skar dokusunun bu avasküler kılıfı sistemik antibiyotikleri temelde etkisiz kılar (4). İnvolukrumun sınırları düzensizdir ve çevresindeki yumuşak doku dahil pürülan materyalle delinip yol oluşturulur. Bu yolla pürülan materyal cilde açılır, kronik sinüs halini alır. Zamanla yeni kemik dokusu yapımının devam etmesiyle, involukrumun yoğunluğu ve kalınlığı diafizin bir kısmı ya da tamamında artar. Yeni kemik oluşumu, enfeksiyonun devam ettiği haftalar ve aylar boyunca devam eder. Endosteumdaki yeni kemik oluşumu da devam eder ve sonunda medüller kanalı kapatır. Özellikle çocuklarda; vücut immün sistemi ile ya da cerrahi olarak sekestrumun rezeke edilmesi ile kalan ölü boşluk yeni kemik doku ile doldurulurken, erişkinlerde ise bu ölü boşluk fibröz doku ile doldurulur. Bu doku çoğu kez bir sinüs traktı ile cilt yüzeyine bağlıdır (1).

Kronik osteomiyelitte, sekonder enfeksiyonlar yaygındır ve sinüs traktı kültürleri genelde kemik biyopsisiyle alınan kültürlerle korelâsyon göstermez. Multipl organizmalar çevre kemik ve yumuşak dokunun açık biyopsi örneklerinden ve sinüs traktından alınan kültürlerde görülebilir (57).

Kronik osteomiyelitin tanısı klinik, laboratuar ve görüntüleme teknikleri ile konup altın standart yöntem etkilenmiş kemiğin histolojik ve mikrobiyolojik tetkiki için biyopsi materyali almaktır. Fizik muayene deri ve yumuşak dokunun bütünlüğü, kemik stabilitesinin değerlendirilmesi, ekstremitenin nörovasküler durumunun değerlendirilmesine odaklanmalıdır. Laboratuar genellikle nonspesifiktir ve kemikteki enfeksiyonun şiddetini değerlendirmeye yol göstermez. ESR ve CRP çoğu hastada, ancak WBC sayısı yaklaşık %35 inde artmıştır. Literatürde kronik osteomiyelitte ESR, CRP ve WBC sayısı gibi parametrelerin hangi sıklıkla bakılacağına dair bir veri olmadığı halde, genel kanı 15 günde bir bakılmasının uygun olduğu yönündedir. Yine de uzun süreli medikal antibiyoterapi alan hastalarda ilaç toksisitesini, nutrisyonel durumunu izlemde; karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum albümin, demir ve demir bağlama kapasitesinin de aralarında olduğu parametreler çalışılmalıdır (58, 59).

Kronik osteomiyeliti değerlendirmek için pek çok görüntüleme çalışması mevcut olup hiçbirisi de kesinlikle doğrulamaz veya dışlamaz. Görüntüleme çalışmaları teşhisi doğrulamada ve tedavinin hazırlanmasında yardımcı olmak için kullanılmalıdır. Düz röntgenler yapılan ilk çalışma olmalıdır ve kronik osteomiyelit teşhisini kanıtlamada değerli bilgi verebilip kortikal yıkım ve periost reaksiyonu osteomiyelit teşhisini güçlü şekilde telkin ettirir. CT elde edilebildiğinde sekestrumun belirlenmesinde oldukça fazla kullanışlıdır. Sinografi de sinus traktı varlığında ve cerrahi plânda yardımcı olarak yapılabilir (4).

İzotopik kemik tarama akut osteomiyelitte kronik osteomiyelitten daha kullanışlıdır. Artmış kan akımı veya osteoblastik aktiviteyi gösteren Tc–-99m kemik taraması, spesifik olmada yetersiz kalmaya meyillidir. Galyum taramaları lökosit veya bakteri birikiminin olduğu yerlerdeki artmış alımı gösterir. Indiyum–111 işaretli lökosit

taramaları teknesyum veya galyum taramalarından daha sensitiftir ve diyabetik ayaktaki artopatiden kronik osteomiyeliti ayırmada özellikle faydalıdır (4).

CT kortikal kemiği mükemmel tanımlama ve etraf yumuşak dokuyu da zayıf olarak değerlendirmeyi sağlayıp özellikle sekestrumu tanımlamada kullanışlıdır. MRI CT ’ den yumuşak dokuyu değerlendirmede daha kullanışlıdır.

Kaim ve arkadaşları, MRI ve kemik sintigrafi/immünosintigrafiyi kullanarak 18 postoperatif hastada enfeksiyon rekürrensini değerlendirdikleri çalışmada, MRI ’ nın nükleer çalışmalardan çok daha sensitif, yine de postoperatif ilk bir yıl esnasında MRI ’ nın, enfeksiyonu fibrovasküler skardan tam olarak ayırt edemediğini, kombine nükleer tıp çalışmalarının da bu süre zarfında en kullanışlı olduğunu göstermişlerdir (60).

2.4. Tedavi Modaliteleri

2.4.1. Umut Vaat Eden Gelişmeler

Daha önce bahsedildiği üzere, mikroorganizma yüzeylerindeki virülansı artırıcı çeşitli moleküler yapıların bilinmesiyle, gelecekte mümkün olabilecek yeni tedavilerden (örnek verilecek olursa, bu yapıların izole edilip canlılara inokülasyonu ile korunma sağlanabilen stafilokok aşısı) bahsetmemiz için yeni fikirlere yelken açılıp, sonuçta nozokomiyal enfeksiyonlardan korunmanın ilk adımları atılır (61).

İn vitro deneylerde kemik yıkımı, COX enzimi blokajı ve anti IL–1 serumu kullanılarak önlenebildiğinden osteomiyelitteki kemik kaybının önüne geçilebilir (20).

5–lipoksijenaz enzim inhibisyonu ile araşidonik asit metabolizmasının lökotrien yolağının blokajı neticesinde osteoklastik aktivite azaltılıp, kemik rezorbsiyonunda düşme elde edilebilir (16). Neticede, klinikte uygun doz ve kombinasyonda antibiyotik ile kombine edilen anti-inflamatuvar ajanların uygulanması, semptomatik tedavinin yanında uygulanan tedavinin başarısını yükselteceği neticesi çıkarılabilir.

Sistemik uygulamalarda toksik etkilerinden ötürü kemoterapötiklerin özellikle enfeksiyon alanında yüksek yoğunluklara erişmesini temin etmek maksadıyla lokal antibiyotik uygulamaları ve transport sistemler üzerinde çalışılmış olup kemik çimentosu, kemik greftleri, alçı, polilaktat ve poliglikolat membranlar, Ca sülfat-fosfat, hidroksiapatit, amiloz-nişasta implantları gibi transport elemanları araştırılmaktadır (71, 72, 73, 74). Şu anda en çok aminoglikozid grubu bir antibiyotik olan gentamisin içeren polimetilmetakrilat boncukları kullanılıp, ölü sahadaki defektin doldurulup lokal antibiyotik konsantrasyonunun 200 misli gibi (75) yüksek tutulması sağlanır (76). Kısa dönem (10 gün), uzun dönem (90 gün) ve kalıcı uygulama gibi çeşitli metotlarla tatbik edilebilir (3).

Ratlarda yapılmış bir osteomiyelit çalışmasında, parenteral teikoplanin tedavisine ilave olarak fusidik asitli kemik çimentosu tatbiki, tek antibiyotik kullanımına göre enfeksiyonu daha fazla baskılamıştır (77). Biyoçözünür (biodegradable) olan transport sistemleri, ileride çıkarılmalarına ihtiyaç olmadığından bir adım önde olup, antibiyotik salınımını kontrol eden biyoçözünür transport sistemleri üzerinde çalışılmaktadır.

Son zamanlarda hiperbarik oksijen tedavisinin, cerrahi müdahaleye ilave edilip kullanılması ile yararlı olabileceği üzerinde durulmaktadır. Zira Enfekte ve nekrotik dokunun bertaraf edilmesinin ardından verilen tedavilerin lokal dirençte yükselme gösterip, makrofaj migrasyonunu ivmelendirdiği, bilhassa diabetes mellituslu vakalarda dokunun oksijenlenmesini arttırıp neo-vaskülarizasyon oluşturduğu ve bakterisidal etki ortaya çıkardığı gözlenmektedir (26, 78) .

Ultrasonografinin kullanıldığı bir başka deneysel çalışmada, osteomiyelitli kemik dokusuna uygulanan ses dalgalarının, bakteri koloni sayıları üzerine etkileri in vivo araştırma konusu olmuştur. Sadece ultrason uygulanan grup ile kontrol grubu kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da koloni sayılarında belirgin bir azalma gözlenmiştir (6). Yine benzer şekilde tavşan modeli kullanılarak, ultrasonun varlığında veya yokluğunda kemik çimentosu üzerinde bakteriyel sağ kalım

değerlendirilmiş olup, ultrasonografinin lokal veya sistemik uygulanan gentamisinin etkinliğinin artırmasına eğilimli olduğunu gösterilmiştir (125).

2.4.2. Genel Bakış

Osteomiyelit tedavisinde esas ilkeler, ölü dokuların tamamen debridmanı, mevcut ölü boşlukların doldurulması ve etkili olan uzun vadeli antibiyotik tedavisidir (1, 9, 26, 41). Abse gelişen akut vakalarda ve kronik osteomiyelitlerde cerrahi müdahale temel teşkil edip; sekestrum (osteomiyelit neticesi ortaya çıkan nekrotik kemik), enfekte ve eskarlaşmış durumdaki mevcut yumuşak dokuların debridmanı ve iyi vaskülarize bir ortam teşekkülü sağlamak amaçlanır. Eksik yapılmış debridman işlemi çok büyük bir ihtimalle rekürrense yol açacaktır. Geniş rezeksiyon sonrası kemik ve yumuşak doku eksikliğini gidermek üzere rekonstrüktif prosedürler oluşan defektleri gidermek için gerekebilir. Bu nedenle ekipte enfeksiyon hastalıkları uzmanı ve gerekli olabilecek serbest kas veya kas-kemik flepleri için plastik cerrahın hazır bulunması zorunludur. Kemik defektinin olduğu vakalarda, fibuladan serbest greft kullanımı ve İlizarov metodu kullanılarak kür sağlanması hedeflenebilir.

Hem endosteal hem periosteal vasküler desteği kaybolmuş nekrotize sekestrum sahası, parenteral yolla verilen antibiyotiklerin ulaşabileceği bir alan olmayıp, ortopedik cerrahi işlemlerde kullanılan implant ve etraf dokuların üzerinde oluşan biyofilm tabakası da vücudun immün sistemlerini ve antibiyotikleri etkisiz hale getiren bir engelleyici tampon vazifesi görür. Öte yandan, pek çok vakada görülen fistüller sekonder enfeksiyona sebebiyet verirler. Sonuçta, kemik dokuya iyi penetre olup etken mikroorganizmayı hedef alan, biyofilm tabakasını hasarlatabilecek kemoterapötik ajanlar seçilmelidir (8, 26, 29). Kullanılan antibiyotikte, bakterisidal aktivite ve kemik dokuya yüksek oranda geçiş yapabilmek önem arz eder (47). Yapılan hayvan deneyi çalışmaları, kemiğe penetrasyonu en iyi olan ilâcın linkozamid grubu bir antibiyotik olan klindamisin olduğu, daha sonra da diğer ilaçların glikopeptid grubu üyesi vankomisin, penisilinaza rezistan penisilin olan nafsilin, aminoglikozid yapılı tobramisin, 1. kuşak sefalosporin olan sefazolin, yine 1. kuşak sefalosporin olan sefalotin olduğu belirlenmiştir (2, 3). Dahası, pek çok vücut alanının deneysel *S.aureus*

enfeksiyonlarının tedavisinde de antibiyotik kombinasyonu tedavileri de araştırma konusu olmuştur (77).

Güncel tedavi yaklaşımlarında, stafilokokların yol açtığı osteomiyelitlerde metisiline duyarlı suşlar için penisilinaz-rezistan penisilinler (nafsilin, metisilin, oksasilin) ya da alternatif olarak birinci kuşak sefalosporinler (3), metisilin-rezistan stafilokokların yol açtığı osteomiyelitlerde ise alternatif olarak glikopeptid grubu kemoterapötikler kendilerine kullanım alanı bulur (1, 62). Ancak, anaerob ortamda bu antibiyotiklerin minimum inhibitör konsantrasyon - MİK - değerlerinin yükselip, biyofilm tabakasına karşı etkisiz kalmaları ve bakterisidal aktivitelerinin azalmasından ötürü, bilhassa protezli vakalarda bu antibiyotiklerin tek başlarına kullanımı yetersiz olabilmektedir (63). Dolayısıyla sistemik ya da lokal çeşitli kombinasyon tedavileri tasarlanıp, sistemik kombinasyonlarda rifampin, kinolonlar ve makrolidler, makrofaj hücresine girerek intrasellüler mikroorganizmaları yok edebilme ve biyofilm tabakasını geçebilme özelliklerinden dolayı tercih edilmektedirler (64). Bilhassa makrolidlerin, (bakteriyostatik özelliği mevcuttur) mikroorganizma üzerine etkinliği fazla olmasa dahi biyofilm tabakasına etkili olmasından dolayı kombine rejimlerde kendine yer bulup, yapılan bir çalışmada, bir makrolid olan klaritromisinin, *P. aeruginosa* üzerine bakterisidal etkisi olmasa dahi, bu mikroorganizmanın yaptığı biyofilm tabakasını parçalayarak 3. kuşak sefalosporin olan seftazidim ile yapılan kombinasyon tedavisinin başarısını arttırdığı gözlenmiştir (65).

Stengel ve arkadaşları, yayınladığı bir meta-analizde en iyi antimikrobiyal ajan ya da ajanlar kombinasyonu hangisidir sorusuna cevap aramışlardır (66). Bu çalışmalarında beta-laktam, kinolon, glikopeptid ve rifampin tedavilerinin kıyaslandığı toplamda 22 çalışmanın irdelenmesi ile uzun süreli rifampin-siprofloksasin kombinasyonunun stafilokok enfeksiyonlarında etkili, fakat çalışmaların metotlarında var olan eksikliklerden ötürü tedavi protokolleri arasında mukayesenin güçlükleri anlatılmaktadır (3). Genel kural; antibiyotiklerin, implant konulmayan hastalarda 1,5 ay intravenöz yolla verilmesi olup, florokinolon grubunun rejime ilave edildiği vakalarda oral tedaviye geçilmesinde sakınca yoktur (1, 9) . Henüz yeni sayılabilecek linezolid umut verici olup daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duymaktadır (67). Steroid

yapısında bir antibiyotik olan fusidik asit de kombinasyon rejimlerinde yüz güldürücü neticeler sunan bir antibiyotiktir (68).

Protez sonrası enfeksiyon geliştiğinde, ilk 6 haftalık (erken dönem olarak düşünülebilecek) periyottaki enfeksiyonlarda protezin mekanik olarak stabilitesi iyiyse, iyi bir debridman ardından medikal antibiyotik tedavisiyle mevcut olan implantlar sökülmeden tedavi şansı verilebilip, bilhassa rifampin-siprofloksasin kombinasyonu ile iyi neticelerin elde edildiği rapor edilmiştir (70). Protezin çıkarılamadığı bu durumlarda standart tedavi süreleri artırılabilir hatta ömür boyu baskılama tedavileri düşünülebilir (8). Ancak protezde gevşeme varlığında yalnızca implantın sökülüp lokal-sistemik antibiyotik tedavisi, daha önce bahsedilen biyofilm tabakası salt olarak yabancı cisim yüzeylerinde değil, ayrıca etrafta mevcut organik dokularda da oluştuğundan kâfi gelmeyecektir, ek olarak biyofilm tabakası da medüller kanalın daha fazla rimirizasyonu ve burr hole tatbiki gibi mekanik yöntemlerle ortamdan temizlenmelidir (41, 69).

2.4.3. Akut Osteomiyelit Tedavisi

Akut hematojen osteomiyelit başlangıcından kısa zaman sonra başlatılan düzgün tedavi önemli derecede morbiditeyi azaltabilir. Cerrahi ve antibiyotik tedavisi tamamlayıcı rol alır ve bazı hastalarda tek başına antibiyotik tedavisi yeterlidir; diğerlerinde, cerrahi tedavisiz uzamış antibiyotik tedavisi başarısızlığa mahkûmdur. Antibiyotik seçimi de en yüksek bakterisidal aktivite, an az toksisite, en az maliyet üzerinde şekillenir (4).

Sekestre olan abse cerrahi drenaja ihtiyaç gösterir: yine de abse formasyonu olmadan basit inflamasyon tek başına antibiyotiklerle tedavi edilebilir. Nade bugün de uygulanmakta olan akut hematojen osteomiyelit tedavisi için beş prensip sunmuştur (79):

1. Püy formasyonundan önce düzgün bir antibiyoterapi etkilidir.
2. Antibiyotikler avasküler dokuları veya abseleri ve cerrahi olarak alınması gerekli bu gibi alanları sterilize etmez.

3. Bu gibi cerrahi tedavi etkili ise; antibiyotikler, bu gibi alanların tekrar oluşmalarını engellemelidir. Ayrıca primer yara kapatılması işleminin güvenli olması gereklidir.

4. Cerrahi zaten iskemik kemik ve yumuşak dokuyu daha fazla hasara uğratmamalıdır.

5. Cerrahi sonrası antibiyoterapiye devam edilmelidir.

Akut hematojen osteomiyelit düşünülen bir hastanın intravenöz sıvı, düzgün analjezi, etkilenen ekstremitenin rahat pozisyona alınmasını içeren genel destek bakımlarını alması gerekir. Subperiosteal veya kemik iliği aspiratından cerrahi drenaj gerektiren abse bulunmazsa, Gram boyama temelinde antibiyotik verilmeye başlanmalıdır ve hasta dikkatlice monitörize edilmelidir. Akut hematojen osteomiyelitte iki önemli cerrahi endikasyon drene edilmesi gereken abse varlığı ve düzgün verilen intravenöz antibiyoterapiye rağmen hastanın durumunun düzelmesinin gerçekleşmemesidir. Cerrahide amaç tüm nekrotik dokuları uzaklaştırıp var olan abseyi drene etmektir. İnfantta subperiosteal abse varlığında, medüller kanala uzanan korteksi geçen birkaç delik açılmalıdır ve intramedüller püyle karşılaşılırsa, küçük bir kemik pencere çıkarılır. Dren konulup üzeri gevşekçe kapatılır, ekstremite splintlenir ve patolojik fraktürü önlemek için birkaç hafta korunur. Antibiyotik tedavi süresi değişken olup enfeksiyon hastalıkları konsültasyonuyla bireyselleştirilmelidir (4).

2.4.4. Subakut Osteomiyelit Tedavisi

Ross ve Cole agresif görünümlü tüm lezyonlar için uygun antibiyoterapiyi takiben biyopsi ve küretajı tavsiye ederler. Epifiz veya metafizde basit bir abse gibi görünen lezyonlar için biyopsi tavsiye edilmez. Subakut hematojen osteomiyelitin karakteristiği olan bu tip lezyonlar 48 saat intravenöz antibiyoterapiyi takiben 6 haftalık oral antibiyoterapiyle tedavi edilmelidir. Rose ve Cole %87 başarı oranını bu tedavi rejimiyle elde etmişlerdir (80).

Hamdy ve arkadaşları subakut osteomiyelitli 44 hastayı gözden geçirip, benign görünümlü lezyonlar için cerrahi tedavi ve konservatif tedavi sonrası kazanımlar

arasında hiçbir farkın olmadığını gözlemleyip, yalnızca, tek başına antibiyoterapiye yanıt vermeyen agresif görünümlü lezyonlar için biyopsi ve küretajı önermişlerdir (81).

2.4.5. Kronik osteomiyelit Tedavisi

Kronik osteomiyelit genellikle cerrahi tedavi olmadan eradike edilemez. Tek başına antibiyotikler nadiren daha önce bahsi geçen birkaç sebepten ötürü enfeksiyonu eradike edebilirler. Kronik osteomiyelit için cerrahi; sekesktrektomi, skarlı ve enfekte kemik ve yumuşak dokunun rezeksiyonu içerir. Cerrahide canlı ve vasküler ortam oluşturulup enfeksiyonun eradikasyonu hedeflenir. Bu hedefi gerçekleştirmek için radikal debritman gerekebilir. Yetersiz debritman kronik osteomiyelitteki yüksek nüks oranları için bir sebep olabilmektedir.

Simpson ve arkadaşları 50 hastada kronik osteomiyelitin tedavisi için cerrahi rezeksiyon sınırlarının genişliğini değerlendirmişlerdir. Marjinal rezeksiyonla (5 mm den daha az) tedavi edilen hastalarda %28 nüks varken, geniş rezeksiyonla (5 mm den fazla) tedavi edilenlerde nüks gözlemlememişlerdir. Fizyolojik tip A konakta nüks gözlemlemeyip, marjinal rezeksiyonla tedavi edilen 16 fizyolojik tip B konağın yarısında nüks gözlemlemişlerdir (82).

Yeterli debritman işlemi, ardında nüksü önlemek için yapılması gerekli olan büyük bir ölü boşluk ve kemiksel instabiliteyle sonuçlanabilen önemli kemik kaybı bırakır. Enfeksiyon ajanın doğru tayini ve uygun kemoterapi rejimi sonrası kemik ve yumuşak doku defektlerinin rekonstrüksiyonuna ihtiyaç duyulabilir. Rekonstrüksiyon prosedürleri sinografi, CT, MRI, düz radyografilerle kemik içi yerleşimli abselerin ve sekestrumun tanımlanması ve dikkatli planlama sonrası yapılmalıdır (4).

Anatomik ve fizyolojik sınıflama tedavinin basit veya kompleks, küratif veya palyatif, uzuv koruyucu veya ablatif olmasının gerekip gerekmediğini belirlemede yardımcıdır.

Kronik osteomiyelit cerrahi tedavisinde, hasta odaklı değerlendirme yapıldıktan sonra küretaj ve sekestrektomi, açık kemik greftleme, antibiyotikli polimetilmetakrilat zincirleri, biyolojik olarak degrade edilebilen antibiyotik taşıyıcı sistemleri, kapalı emme sistemleri, yumuşak doku transferleri, İlizarov tekniği ve hiperbarik oksijen tedavisi gibi yöntemler hastanın kliniğine göre karar verilip kullanılabilmektedir. Gerekli olduğunda oluşan kemik ve yumuşak doku defektleri için kompozit greftler veya vaskülarize kemik greftleri veya İlizarov un fragman kaydırma yöntemi uygulanabilir (4).

2.5. Diğer Osteomiyelit Çeşitleri

Anaerobik osteomiyelit, kronik rekürren multifokal osteomiyelit, ayağın delici yaralanması sonrası oluşan osteomiyelit, diğer osteomiyelit çeşitleri olup özet olarak, hastaya yaklaşım ve tedavi anamnez ve klinik olarak karar verilip teşhiste şüphe varsa ve/veya tedavi amacıyla cerrahi (biyopsi alınması dahil) ve medikal tedaviyi içermektedir.

3. GÜMÜŞ

3.1. Genel Bilgiler ve Kısa Bir Tarihçe

Gümüş, Latince Argentum kelimesinden gelen, periyodik cetvelde Ag simgesi ile gösterilen, beyaz, parlak, değerli, metal elementidir. Özağırlığı 10,5 g/cm^3, erime noktası yaklaşık 961, 9 °C, kaynama noktası 1950 °C olup çoğu kez $^+$1 değerlikli olarak bileşiklerinde yer alır.

Gümüşten uzun süredir antibakteriyel özelliğinden dolayı faydalanılmaktadır. Sümerler, suların daha temiz kalmasını hedefleyerek yerleşkelerine su getiren boruları gümüşten imal etmişlerdir. Eski Batılı toplumlar, içleri süt dolu kaplardaki metalik gümüş para sayesinde sütü daha fazla süre taze tutmanın imkân dâhilinde olduğunu bilmektedirler. Fenikelilerin sirke, şarap ve su gibi içecekleri, bozulmalarını önlemek için gümüş şişelerde sakladıkları anlatılır. Tıbbın babası Hipokrat, gümüşün iyileşmeye faydalı ve hastalık önleyici özelliklerine sahip olduğunu yazmıştır (83). Antibiyotiklerden önce kolloidal gümüş germisid ve dezenfektan olarak kullanılmıştır (84). Koloidal gümüş preparatları gonore ve gonoreal konjonktivitin önlenmesi veya tedavisi için kullanılmıştır (85). Gümüş içerikli çeşitli preparatlar kollir olarak göz rahatsızlıkları için (86), çeşitli enfeksiyonlar için (87, 88), bazen de tropikal şpru, epilepsi, gonore ve soğuk algınlığı için kullanılmışlardır (89, 90, 91). Gümüş metali, doğaları gereği antimikrobiyal olup oligodinamik bir özelliğe sahiptir. Benzer özellik civa, kurşun gibi ağır metallerde, çinko ve bakır gibi metallerde mevcut ise de, bu elementlerin antimikrobiyal etkinliği gümüş kadar olmayıp, içlerinde de gümüş elementi asgari seviyede toksisiteye ve inert yapısından ötürü de asgari alerjik etkiye sahiptir.

Gümüş bileşiklerinin antiseptik olarak etkinliği, patojenlerin hücre membranında anahtar enzim sistemlerini irreversibl olarak hasarlamak için biyolojik olarak aktif gümüş iyonlarının maharetini esas alır (92). Gümüşün antibakteriyel etkinliğinin, elektrik alanının varlığıyla artırıldığı uzun zamandır bilinmektedir. Elektrolitik olarak

çözünen gümüş iyonları misal olarak, Rus MIR uzay istasyonu ve Uluslar arası Uzay İstasyonu (ISS) ’ nun içme suyu desteğinin dezenfektan ajanı olarak kullanılmıştır (93).

Gümüş ve gümüşlü bileşikler, 18. yüzyılın başlarında daha az kullanılmaya başlanırken gümüş nitrat, epilepsi ve diğer nörolojik bozuklukların sağaltımı amacıyla 19. yüzyılın sonlarına kadar kullanılmaya devam etti. Gümüş, arsefenamin ile bileşik halinde sifiliz sağaltımında kısmen 20. yüzyılın ortalarına kadar yer buldu. Günümüzde gümüş bileşikleri sadece lokal etkileri için kullanılıp, nitrat ve gümüş protein kompleksleri, sahip oldukları antibakteriyel özellikler için kullanılmaktadır. Gümüş nitrat ise bu gün zaman zaman yüksek konsantrasyonda yakıcı (koterize edici) etkisinden dolayı nasır ve siğil tedavisinde kullanılmaktadır (89, 94).

İbni Sina, 10. asrın sonuna doğru gümüş içerikli tabletler halinde gümüş kullanıp bunu da kötü ağız kokusunu önleyici, kan temizleyici, çarpıntı giderici amaçla reçete etmiştir. Diğer taraftan, oral gümüş alımı ertesinde skleral mavimtırak diskolorasyon ile beliren belki de kayıtlı ilk arjiri vakasını da bildirmiştir (95).

Doku ve kandaki gümüş birikimi üzerine yapılan son araştırmalar, popülâsyonlar arası farklılıklar, sanayi maruziyeti, çalışılan analitik metodun farklı olmasından dolayı ng/gr veya daha fazla olabileceğinden bahsetmektedir (96, 97).

Tıbbi kullanım ya da mesleki temas sonrası gelişen arjiri irdelenirse, Gettler ve arkadaşlarının, gençliğinde gümüş madeninde çalışan ve tüm vücudu gri-mavi renge büründüğü için sirklerde ”mavi adam” olarak sunulan 70 yaşında bir insandan (98), Blumberg ve Nelson’ un, cilt rengi gri-mavi olan bir hastayı kurşun intoksikasyonu öntanısıyla tetkik ettiklerinde, yapılan spektrofotometrik incelemeler neticesinde, kanda 0,5 mikrogram/ml gümüş (normalde 0,5 ng/ml seviyesinde - binde biri oranında - olması beklenir) tespit edilip bu durumun sebebi irdelendiğinde de, bu hastanın anamnezinde gastrointestinal semptomları için günde 3 defa 16 mg’ lık gümüş nitrat kapsülleri aldığından (99) bahsettiklerini görmekteyiz.

Eser element olarak kabul edilmese de, gümüşün normal aralıkları bir çalışmada şu şekilde verilmiştir (100, 103):

Serum: 2,1 ± 1,5 g/L (19,5 ±13,9 nmol/L)
Plazma: 0.68 ± 0.33 g/L (6,3 ± 5,8 nmol/L
Saf Trombosit: 29 ± 18 ng/gram (ıslak ağırlık) (269 ± 167 nmol/gram ıslak ağırlık)
24 saatlik idrar: <1 μg/gün (<9,3 nmol/gün)
Saç kılı: 0.02–1.00 μg/gram (kuru ağırlık) (0,2–9,3 nmol/gram) (kuru ağırlık)

3.2. Günümüzde Gümüşün Tıp Alanında ve Teknik Birimlerde Kullanımı

Gümüşün günümüzde tıp alanında ve pek çok teknik birimde kullanım alanı vardır. Bakır, alüminyum, kurşun, antimon, kadmiyum ve alaşım halinde endüstride, bu metallerin sertliğini, korozyon dayanıklılıklarını ve iletkenliğini artırmak maksadıyla ve havacılıkta, çeliğin kaplanmasında ve dahası telefon ve telgraf birimleri bünyesinde, telsiz sistemlerinde sinyal iletiminde kullanılan koaksiyel kabloların yapısında, sinyallerin daha az kayıpla iletilmesi maksadıyla geniş bir kullanım alanına sahiptir.

Bilhassa son yıllarda, gümüşün fiziksel özelliklerinden çok, onun antibakteriyel ve antifungal etkilerinden faydalanılmak üzere çeşitli biyoteknolojik çalışmalar kendisine yer bulmaktadır. Bihassa yoğun bakım ünitelerinde trakeostomili hastalarda kullanılan gümüş kanül, gümüşün antibakteriyel özelliğinden dolayı “gümüş kaplı” olup, bu bağlamda VAP (ventilatör associated (ilişkili) pnömoni) büyük morbiditeye yol açmaktadır. Kollef ve arkadaşlarının 2008 yılındaki çalışmasında, “gümüş kaplı endotrakeal tüplü hastalar, benzer şekilde kaplı olmayan tüplü hastalarda kıyaslandığında, istatistikî olarak VAP insidansında önemli miktarda azalma ve VAP oluşması için uzamış zamana sahiptir” sonucunu çıkarmışlardır (101). Ek olarak, FDA son zamanlarda VAP riskini azaltan çalışmalar sonrası mekanik ventilasyonda gümüşle kaplanmış endotrakeal tüplerin kullanımını onaylamıştır (102). Pediatrik hastaların yoğun bakım ünitelerinde kullanım için dizayn edilen gümüşle kaplanmış lavabolar, bünyesinde gümüş ihtiva eden pansuman malzemeleri, sütürasyon malzemeleri ve tıbbi yara flasterleri, çarşaflar, diyabetik hastalarda sık görülen bası yaralarının önüne geçmek için yapısında gümüş bulunduran kumaşlardan imal edilen çoraplar tıpta kendilerine kullanım alanı bulmakta olup, Ag-ion teknolojisi ismi verilen teknolojik uygulamada, yiyecekleri daha uzun süre taze tuttuğu belirtilen soğutucular, gümüş

içeren (ve dolayısı ile anti bakteriyel) deodorantlar da teknolojide gümüşün kendisine tekrar yer bulmaya başladığının göstergesidir (103).

Michigan Üniversitesi Tıp Okulu bünyesinde yürütülen bir çalışma "üriner kateter-ilişkili bakteriürinin azaltılması için gümüş alaşımlı üriner kateterlerin kullanımını destekleyen veriler makul karşılanacak şekilde güçlüdür" şeklinde sonuçlanmıştır. Bu çalışma ayrıca "Kısa süreli kateterizasyon alan erişkinlerde bakteriüriyi azaltmak için gümüş alaşımlı kateterlerin, standart kateterlerden daha etkili olduğunu çıkarmıştır ve standart üriner kateterlerden 6 dolar daha pahalıya mal olmalarına rağmen, kateter ilişkili enfeksiyon nozokomiyal enfeksiyon ve bakterieminin yaygın bir sebebi olduğu için, daha fazla değer de hak edebilir" şeklinde sonuçlanmıştır (104). İlişkili meta analiz, gümüş alaşımlı kateterlerin, gümüş oksit kateterlerden üriner trakt enfeksiyonunu önlemede belirgin olarak daha etkili olduğunu göstererek gümüş kaplı üriner kateterlerin erken sonuçları arasındaki çelişkili sonuçları berraklaştırmıştır (105). Bu sonuçlar Belçika Leuven Üniversite hastanesi (92) ve Almanya Halle Üniversite Hastanesi Anesteziyoloji ve Cerrahi Yoğun Bakım Biriminin (107) de aralarında olduğu çalışmalarla desteklenmiştir.

2007' de, "AGC Flat Glass Europe" firması ilk antibakteriyel camı hastanede kazanılmış enfeksiyonla mücadele etmek için takdim etmiş olup bu da ince bir gümüş tabakası ile kaplıdır (108). İyonize olabilen gümüş de kumaşlara bakteri yayılımını azaltmak için eklenir (92). Dahası, implant olarak da gümüş içerikli implant materyalleri pek çok çalışmada araştırma konusu olmuştur (103, 106, 116–119, 121, 122, 126, 130–134, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 169).

Kısaca gümüş: medikal alanda kendine antibiyotik özelliğinden faydalanılarak yara pansuman malzemelerinde, üretral drenaj kateterlerinde, intravasküler kateterizasyonda, intraserebral kanülasyonda ve intraperitoneal kullanımda, kardiyak aygıtlarda (pacemaker ve protezler), kemik çimentoları ve ortopedik aygıtlarda, suyun arıtılmasında, tekstil ve ev aletlerinde tekrar kullanım yeri bulmaktadır (170).

3.3. Gümüş kaplama yöntemleri

3.3.1 Elektrolitik Gümüş Kaplama Yöntemi (Electroplating)

3.3.1.1. Klasik Yöntemler

Elektrolitik metal kaplama yöntemi, elektrik akımı vasıtasıyla metal yüzeylerden iyonların itilmesi ve çekilmesi esası ile uygulanan, bir metali başka bir metale kaplamak maksadıyla kullanılan ilk yöntemdir. Üzeri başka bir metalle kaplanacak olan temel metal, sıradan bir doğru akım kaynağının negatif (-) ucuna bağlanır ve bu elektrot (katot), kaplama yapılması niyetlenilen metalin (bizim çalışmamızda bu gümüş metalidir) tuzunu bünyesinde ihtiva eden bir çözeltinin içerisine koyulur. Anot olarak da tercihen yine kaplama metali olarak belirlenen metal (çalışmamızda gümüş metali) seçilip pozitif (+) ucuna bağlanır. Yapılacak kaplamanın kalınlığı ve kaplama hızı; ortamdan geçirilen akım yoğunluğu ve akım süresi, ortam sıcaklığı ile doğru orantılı olarak değişir (103).

Kısaca, pratik hayatta flash (strike) ve normal gümüş kaplama solüsyonları, kaplamanın yapılacağı metal üzerine dayanıklı kaplama yapılması istenmeyen durumlarda kullanılmak üzere mevcuttur. Bunun dışında, çeşitli gümüş tuzları ve değişik ek bileşikler içeren birkaç banyo düzenlemesi kullanılarak da kaplama yapılabilmekteyken, ticari amaçlı gümüş kaplama banyolarında yalnızca siyanürlü bileşikler, siyanür ve gümüş iyonları arasında şekillenen kompleks bileşikleri yapıları gereği çok az gümüşün iyonlaşmasına elverip sonuçta da kaplanan gümüş beyaz, katı ve yapışık olduğu için tercih edilir. Gümüş, elektrik akımı tarafından solüsyonun dışına çıkmaya zorlanırken, ortamda daha çok gümüş iyonu oluşur ve gümüş-siyanür kompleksi, gümüş iyonları için bir depo işlevi yaparak yoğun, sıkı bir yapışıklığı olan bir kaplama oluşturmasına yetecek derecede iyonlaşmalarına yol açar (103).

3.3.1.2. Siyanür İçermeyen Yöntemler

Az önce bahsi geçen ve siyanür içeren sistemlerden başka, siyanür içermeyen kaplama sistemleri de vardır.

Kurt R. Grebe ve arkadaşlarının metodu kullanılarak yapılacak kaplamada
Amonyum fosfat 20–100 g/lt,
Sodyum fosfat 100–500 g/lt,
Gümüş nitrat 10–50 g/lt
Su 1 lt
pH > 8,5
Kaplanacak elektrottan geçecek akımın 15–45 ma/inç^2 aralıklarında olması tavsiye edilir (109).

Bunun dışında da pek çok yöntem de mevcut olup, son zamanda geliştirilen ve piyasaya arz edilen en bilindik sistem Silveron^{TM}, dur. (Silveron AG–100 Wire Plating Application, Rhom and Haas Electronic Materials L.L.C., USA) (103).

3.3.2. Sol-Jel Yöntemi

3.3.2.1. Genel Bilgiler

Sol-jel işlemi, düşük sıcaklıklarda, çözelti ortamında kimyasal reaksiyon yoluyla inorganik yapıların üretilip sentezlenmesi olup reaksiyonun en önemli özelliği, likit halden (çözelti veya kolloid solüsyon) katı hale (iki veya polifaze jel) geçişi mümkün hale getirmesidir. Bu işlem, bir sıvı faz içinde bulunan katı partiküllerden müteşekkil kolloidal süspansiyonların (sol) ve ardından devamlı bir sıvı faz içerisinde üçboyutlu katı inorganik ağ yapılarının (jel) oluşumunu kapsar. Kolloidal olarak seçilen partiküllerin 500 nm ve altında boyutları olduğu için (en büyük partiküllerin boyutları ışığın dalga boyuna eşit), ışık mikroskopu ile gözlenmeleri imkânsızdır. Sol-jel işleminde, reaktif inorganik monomer veya oligomer oluşturacak herhangi bir başlangıç malzemesi seçilebilir. Sol-jel sahasındaki pek çok çalışmada başlangıç maddeleri,

“$M(OR)_n$” genel biçiminde formüle edilen, uygun inorganik monomer kaynağı olan ve pek çok organik çözücüde çözülebilen alkoksitler (M: metal, n: değerlik, R: alkil, C_nH_{2n-1}) kullanılır (103, 111, 112).

Sol-jel sentezlenmesi zamana bağlı bir dizi işlem adımı ile oluşup özetle: ilk adım çözelti oluşturma adımıdır. Bu adımda çeşitli başlangıç maddelerinin uygun çözücülerle reaksiyonu neticesinde homojen çözelti hazırlanır. Tipik olarak çözelti hazırlamadan sonra nihai yoğun ürüne kadar süren sol-jel adımları; hidroliz, polimerizasyon, yoğunlaşma, jelleşme, yıkama ve yaşlandırma şeklindedir (112).

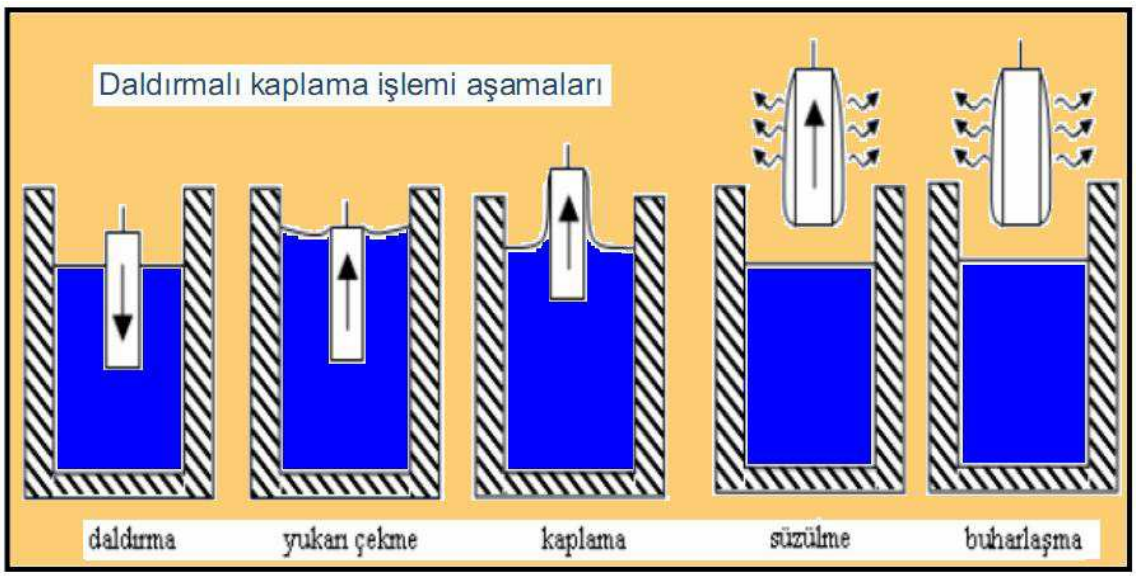
3.3.2.2. Sol-Jel Prosesinin Kullanıldığı Kaplama Yöntemleri

Sol-jel metodu cam, seramik, metal ve plastik altlıkların kaplanıp yüzey karakteristiklerini düzenleyip / iyileştirip yeni özellikler (optik, elektronik, kimyasal ve mekanik gibi) kazandırmak hedefiyle tatbik edilen bir kaplama tekniğidir (112).

Sol-jel prosesinde, jelleşme öncesi akışkan sol veya çözelti herhangi bir yüzeye boya sanayinde sıkça başvurulan döndürme, daldırma, püskürtme, akıtma, serigrafik baskı vb. şeklinde özetlenebilecek kaplama teknikleriyle ince film şeklinde kaplanabilmektedir. Fiziksel ve kimyasal buhar biriktirme gibi alışılagelen kaplama tekniklerine kıyasla, yüzeyde oluşturulan kaplamanın mikro yapısının (gözenek boyutu ve hacmi, yüzey alanı vb.) kontrol edilebilmesi ve oda şartlarında çalışabilmeye izin vermesi gibi avantajları vardır (103).

3.3.2.3. Daldırma Yöntemi (Dip - Coating) ile Kaplama

Homojen kaplama yapmak maksadıyla en çok tanınan, en önemli ve oldukça da sık kullanılan metot olup, daldırma yöntemi genel olarak daldırma, yukarı çekme, kaplama, süzülme ve buharlaşma (alkol gibi uçucu çözücüler kullanıldığında buharlaşma normal olarak yukarı çekme, kaplama ve süzülme aşamalarında da gerçekleşir) şeklinde 5 evreden ibarettir (103, 112).



Resim 6: Daldırma yöntemi (103. ve 112. kaynaklardan alınmıştır.)

Bu yöntemde: bir işlemle iki taraflı kaplama yapılabilmesi, iyi derecede homojenitesi olan kaplamaların sağlanması, çevreye karşı iyi derecede kararlı kaplamaların sağlanması (dış mekân kullanımı), kullanılan oksitlerdeki kimyasal çeşitlilik, farklı şekillerdeki düz materyallerin (çubuk, fiber, boru vb.) kolayca kaplanabilmesi gibi avantajlar ve geniş yüzeyler için büyük daldırma kaplarına ihtiyaç duyulması ve fazla miktarda kaplama çözeltisi gerektirmesi, bir yüzeye kaplama yapılması gerektiğinde diğer yüzeyin maskeleme işlemine tabi tutulması gerekliliği gibi dezavantajlar mevcuttur (103, 112, 113, 114).

3.4. Gümüşün Antimikrobiyal Etki Mekanizması

İntrasellüler gümüş, bakterinin enerji metabolizmasını bloke etmekte olup fosfat, sülfidril, karboksil, amino ve imidazol gruplarına affinitesi olup nihayetinde; prokaryot canlılarda DNA çoğaltılmasını bloke ederek mitoz bölünmeyi engellemektedir (115). Sellüler membranın selektif permeabilite özelliğini kaybettirip hücrenin konjesyone olup neticede lizisine yol açar, dokudaki mevcut proteinler ile etkileşime girip ya da gümüş klorid kompleksleri oluşturarak, proteolitik bakterilerin mitozu için esansiyel

olan çevrenin yapısını bozar (116). *E.coli*' de β-galaktosidaz enzim inhibisyonu ile respiratuar zinciri bloke edip hücre lizisine yol açarken, glukoz, gliserol, süksinat, D ve L – laktat, fumarat yükseltgenirken, serbest sülfidril gruplarını ve NADPH ' ın yükseltgenmesi engellenir ve hücrenin ATP (dolayısıyla enerji üretimi) etkilenir (117, 118).

Ayrıca gümüş, proteinlerden başka prokaryotların nükleer materyallerine (DNA ve RNA) bağlanma özelliği gösterir. Radyoaktif olarak işaretlenmiş gümüş ile yapılan bir çalışmada gümüşün, logaritmik üreme fazındaki *P.aeruginosa* DNA' sına bağlanarak replikasyonu inhibe ettiği ve *P. aeruginosa* DNA' sına kovalent olarak bağlanırken DNA'nın yapısını değiştirmediği, dahası çok daha az oranda olmak üzere bakteri RNA' sına ve diğer hücresel komponentlere de bağlandığı gösterilmiştir (119).

Gümüş, antimikrobiyal etkinliğini yukarıda bahsi geçen mekanizmalarla sağlarken, ortamda elektrik akımı varlığında, bakteri hücre membranı permeabilitesi artarak intrasitoplazmik içeriğin ve ATP' nin hücre dışı ortama kaçışına ve bakteri metabolizmasının altüst olmasına yol açar (120). Literatür incelendiğinde, gümüşe dirençli bakteri suşları bildirilse de, gümüş anot'a dirençli bir bakteri suşu henüz rapor edilmemiştir (103, 133, 134, 142).

Gümüşün antienfektif aktivitesinde, çevreye difüzyon yoluyla yayılan serbest haldeki gümüş iyonları ve gümüş bileşikleri sorumlu tutulmaktadır (121, 122). Gümüşün, kendiliğinden iyon salabilme özelliği mevcut olup, ortamda elektrik akımı varlığı olmasa dahi saf gümüş metali çevresinde zayıf bir antimikrobiyal etkinlik bulunmaktadır.

Gümüşün, elektrik kaynağının pozitif (+) ucuna bağlanarak (diğer metallerde de olduğu gibi) ortama salınan iyon miktarının artırılması prensibine dayanan [negatif (-) kutba bağlandığında tam aksine bu özellik azaltılır] gümüş anot uygulamasında, gümüş elektrot pozitif kutuplandığı için elektrot yüzeyinden ortama salınan gümüş iyonu miktarı artar. Ancak bu artış iyontoforez olayından farklı olarak geçirilen akım miktarıyla iyon salınımı – dolayısıyla antimikrobiyal aktivite artışı doğru orantılı

değildir. Antienfektif aktivitede artma, 20μA e kadar artış gösterdikten sonra plâto çizmektedir (123).

Elektrik akımının itici gücü desteğinin de ihtimal dâhilinde olduğu düşünülürse, ortama salınan gümüş iyonlarının bulundukları ortamda daha öteye gidebilmesi sağlanmakta ve dolayısıyla gümüşün antienfektif etkisi kat kat artmaktadır. Dahası, gümüşün diğer pek çok metale göre elektrot potansiyeli daha düşük olduğu için (0,2 Volt), diğer metallere göre çok daha düşük akım değerlerinde, daha fazla iyon salınımına izin vermesi ve biyolojik dokularda elektrik akımı ile çok daha güvenli olarak uygulanabilmesi söz konusudur (103).

Literatür irdelendiğinde, canlı dokuya elektrik uygulaması ile ilgili yapılan ilk çalışmalarda, iyileşme sürecindeki yaralı dokuda bir elektrik akımının varlığı, iyileşme sonrası bu akımın ortadan kaybolduğu, kronikleşen ya da iyileşmesi geciken yaralarda bu akımda kayıp ya da azalma gözlenmiştir. Yara bölgesine dışarıdan tatbik edilen akımla iyileşmenin tekrar hızlandığı saptanmıştır (103, 124, 126, 127, 128, 129).

Günlük şarj miktarı 2 Coulomb' luk yükü geçmediği sürece ve bu şarjın aniden değil de kademeli olarak gün içinde yapılması halinde {[Yük (Coulomb) = Akım (Amper) X Zaman (saniye)] bağıntısı ile belirlenip hesaplanabilecek yük miktarı} elektrik akımının pozitif ve negatif uçlarının etkileri şu şekilde özetlenebilir (103, 116):

Pozitif uca bağlı gümüş metali (Ag-Anot) ile:

a. Epitelyal büyüme ve organizasyon ivmelenir (103, 116).

b. Damarlarda büzülme (vazokonstrüksiyon) gelişir (103, 116).

c. Protein yapıların bozulup denatürasyon süreci hızlanırken lipid yapılarda peroksidasyon önlenir (103, 106).

d. Mast hücreleri inflamatuvar ortamın dışarısına itilir (128) ve ortama β-imidazol etanolamin (histamin) salınımında düşüş olur (103, 116).

e. Makrofajlar inflamasyon sahasına çekilir (103, 116).

f. Viral (130), bakteriyel (126, 129, 131), fungal (132) organizmalara germisid etkili ve antitümöraldir (133, 134).

g. İkinci habercilerden cAMP ve araşidonik asit metabolizması ürünü Prostoglandin E sentezi uyarılır (103, 116), osteolitik özelliği vardır (135).

Negatif uca bağlı gümüş metali (Ag-Katot) ile:

a. Lokal kan akımında artış ve nekrotik dokuda lizis gözlemlenir (103, 116).

b. Proteinler itildiği için (proteinler negatif yüklüdür) onkotik basınç azalıp, sonuçta ödem azalır (103, 116).

c. Epitelyal hücreler ve nötrofil parçalı hücreler yara sahasına çekilir (127) ve fibroblast hücre proliferasyonu, kollajen proteininin yapımı artar (136), granülasyon dokusu şekillenmesi ivmelenir (103, 116).

d. Osteoblastik hücresel aktivite artar (110, 131, 137, 138, 139, 171).

e. Nöron hücresinin rejenerasyonu ivmelenir (126).

Yapılan in vitro araştırmalar, gümüş anot uygulaması ile uzun süreli ve kalıcı antibakteriyel etkinin görüldüğü söylenebilir (130). Bir Petri kabına gümüş elektrotlar yerleştirilip bakteri içeren besi yeri dökülmesinin ardından elektrotlardan doğru akım kaynağına bağlanarak mikroamper (μA) düzeyinde yanlıca 30–45 dakika akım tatbiki sonrası dahi pozitif uca bağlı elektrot olan anot çevresinde bakteri üremesini olmadığı bir alan göze çarpmaktadır. Bu alan ortalama 8–11 mm genişliğe sahip olup, inhibisyon zonu olarak da adlandırılabilir (141, 143) ve akım kesildikten sonra dahi yaklaşık 2 ay boyunca – ortalama olarak besi yerlerinin özelliklerini muhafaza ederek saklanma süresi – üreme olmamaktadır (103).

4. MATERYAL- METOD:

4.1. Kaplama Metodu

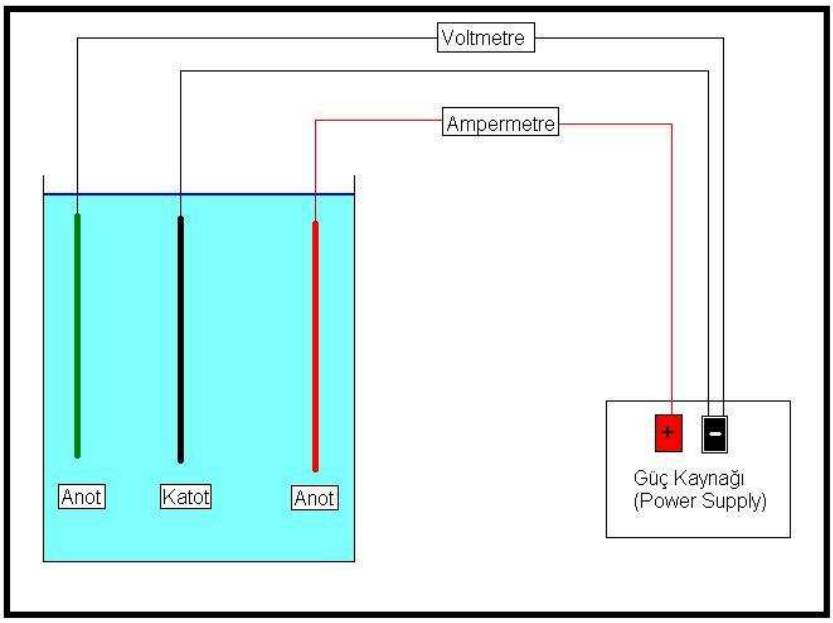
İlk etapta kaplama işlemi için, Kurt R. Grebe ve arkadaşlarının önerdiği sistem ile ilk kaplamamızı yaptık (97). Bu kaplamada kullanılacak maddelerin ve miktarlarının;

1. Amonyum fosfat 20–100 g/lt
2. Sodyum fosfat 100–500 g/lt
3. Gümüş nitrat 10–50 g/lt
4. Su 1 lt
5. pH > 8,5
6. Kaplanacak elektrottan geçecek akım 15–45 ma/inç^2

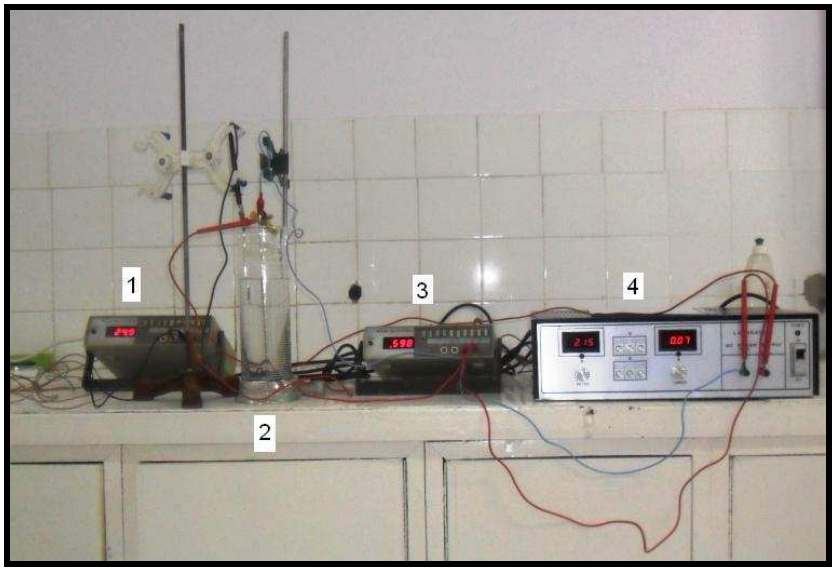
aralıklarında olması tavsiye ediliyordu.

Tavşanın vücut sıcaklığı 37, 5 °C olduğu da düşünülerek 37, 5 °C olarak reaktörün sıcaklığı ayarlandı.

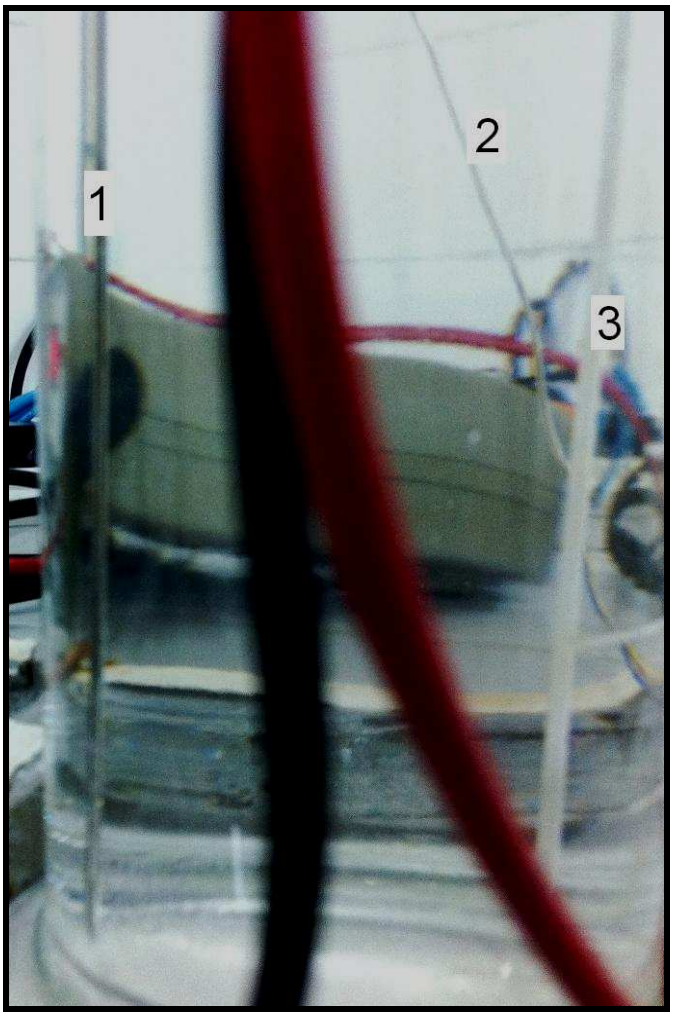
Bu aralıktaki şartlar sağlanıp üniversitemiz mühendislik fakültesinde kaplama işlemi yapıldı.



Resim 7: Kaplama yapılırken dikkate alınan devre şeması.
Siyah katot: kaplanan metal, (indirgen) (2 numara), Kırmızı Anot. Kaplanan metal için çözünen metal (yükseltgen) (1 numara), Yeşil anot: Referans elektrot (3 numara).



Resim 8: Kaplama yapılan reaktör ve çevre birimlerinden bir kesit: 1: Ampermetre, 2: Reaktör, 3: Voltmetre, 4: Güç kaynağı (Power Supply). Devre çalıştırıldığında 24,9 mA, 0,598 Volt ile çalışmakta.



Resim 9: Kaplama reaktörünün yakından görünüşü. 1: Anot, 2: Gümüş Tel, 3: Kaplama yapılan İmplant.

Bunun dışında da pek çok yöntem de mevcut olup, son zamanda geliştirilen ve piyasaya arz edilen en bilindik sistem Silveron^{TM}, dur. (Silveron AGM100 Wire Plating Application, Rhom and Haas Electronic Materials L.L.C, USA) (103).

Non-siyanid yöntemle yaptığımız bu kaplamada gümüşün sıkı bağlandığını, ancak cerrahi işlemlerde kullanılacak kadar dayanıklı olmadığını gözlemledik. Bu yüzden daha önce dayanıklılığı, biyouyumluluğu ve antibakteriyel etkinliği ispatlanan sol-jel prosesi ile kaplamayı düzenleyip (103); çalışmamıza devam kararı aldık.



Resim 10: Elektrolitik ve non-siyanid yöntemle gümüş kaplanıp otoklavda steril edilmiş implant.

4.2. Kullanılacak Sol-Jel Yöntemiyle Gümüş Kaplı İmplantların in-vitro etkinliğinin belirlenmesi

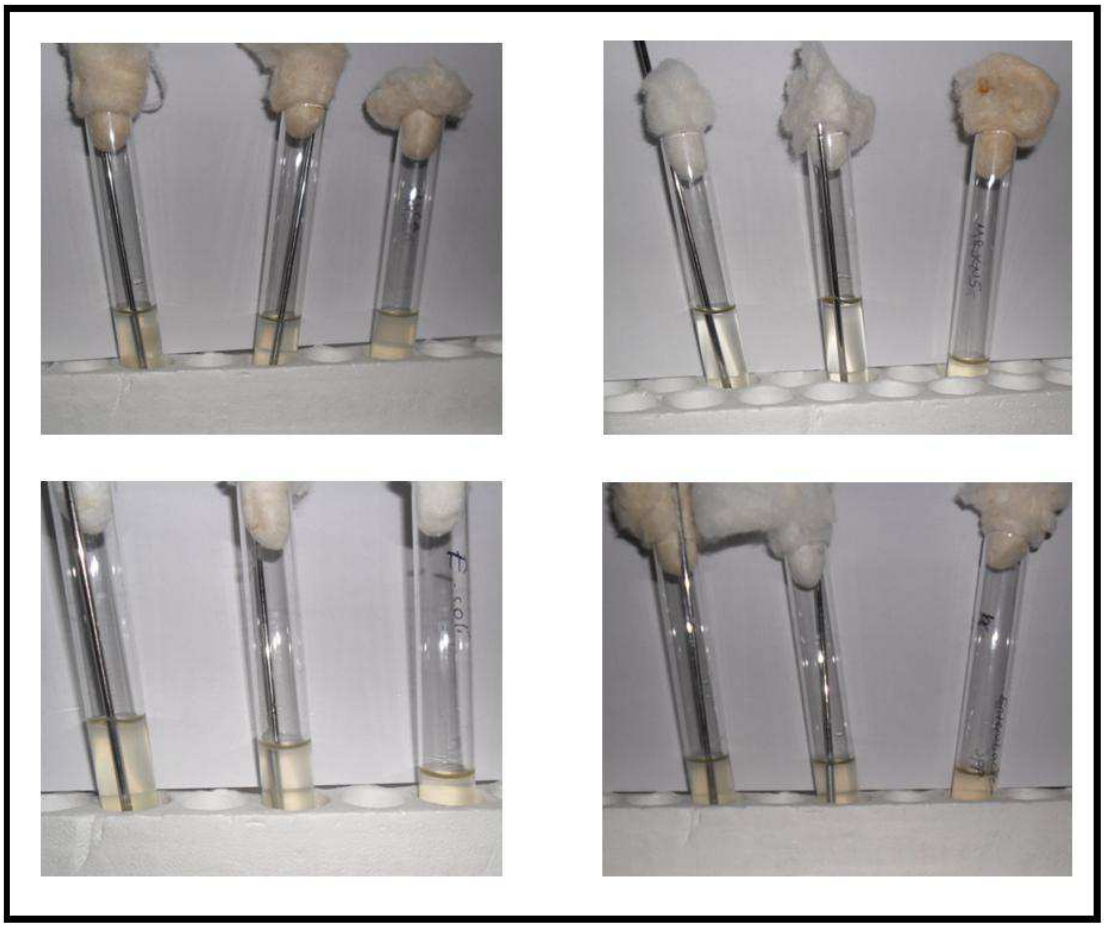
Çalışmada kullanılması plânlanan sol-gel tekniğiyle gümüş kaplı implantlar ve standart implantlar çift kat paketlenip otoklavda sterilize edildi. Daha sonra mikrobiyoloji laboratuarında elde mevcut mikroorganizmaların bir gün önceden ekilip hazırlanan sıvı besiyerine kontaminasyonu önlemek düşüncesiyle alev şemsiyesi altında çalışılıp steril şartlarda eldiven giyilip paketler açıldı ve implantlar teker teker alındı, besi yerine daldırıldı, ortalama 8 dakikada (7,5–9 dk) kurudukları gözlenen implantlar havada kurutuldu, daha sonra steril sıvı besi yerlerine implantlar daldırılıp bir gün boyunca etüve bekletildi.



Resim 11. Sol-Jel yöntemiyle Gümüş kaplı implantın çift kat paketlenip otoklavda sterilize edilmiş hali.



Resim 12. Standart implantın çift kat paketlenip otoklavda sterilize edilmiş hali.



Resim 13. Soldan sağa tüpler: standart implantın olduğu, gümüş kaplı implantın olduğu, mikroorganizma üretilen besiyerinin olduğu tüpler.

Üst solda, MSSA, üst sağda MRKNS, alt solda E.coli, alt sağda *Enterobacter spp*.

Sonuçlar [CFU (X) 10^8/ml olarak] :

	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
MRKNS										
Standart İmplant	1,6	1,4	1,8	1,6	1,6	1,4	1,4	1,6	1,8	1,4
Gümüşlü İmplant	0,4	0,2	0,4	0,6	0,4	0,4	0,6	0,4	0,6	0,2
MSSA										
Standart İmplant	3	3	3	2,8	3,2	2,6	3,2	2,4	2,6	3
Gümüşlü İmplant	1,4	1,2	1	1,4	1,4	1,6	1,2	1	1,2	1,4
E.Coli										
Standart İmplant	4	3,8	3,6	4,4	4,2	3,8	3,4	4,2	4	3,4
Gümüşlü İmplant	1,4	1,2	1,2	1,6	1,8	1,4	1,6	1,2	1,2	1,4
Enterobacter spp.										
Standart İmplant	4	4,2	3,8	4,2	3,6	4	3,4	4,6	4,4	4
Gümüşlü İmplant	1,6	1,4	1,2	1,8	1,6	1,8	2	1,4	1,6	1,2

Tablo 4: İn vitro teste tabi tutulan implantlara ait sonuçlar.

Çalışmada kullanılacak implantların konduğu tüplerdeki mikroorganizma miktarları 1 gün sonra tabloda gösterildiği şekilde belirlenip, gruplar arası karşılaştırma Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Analizlerde p değerleri 0,0001 olarak alındı. Tüm gruplarda gümüşlü implant lehine mikroorganizma miktarının azaltılması için anlamlı fark tespit edildi. Sonuç olarak, sol-jel metodu ile kaplanan gümüş kaplı implantların daha önce gösterilen antimikrobiyal özelliği (103) tekrar gözlenmiş oldu.

4.3. Hayvan Modelinde Çalışma Plânı

Bu çalışma için “Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu” ndan izin alındı. Çalışmada 35 adet *Yeni Zelanda* türü ortalama 2 kg ağırlığında tavşan kullanıldı.

Tavşanların haversian sistemleri mevcut olduğu için (158), çalışmada kullanılacak modelde hayvan olarak seçildi.

Hayvanlar Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) bünyesinde opere edilip preop ve postop dönemde takip edildi, ihtiyaçları karşılandı.

Tüm hayvanlara müdahale öncesi, anestezi protokolü olarak atropin premedikasyonundan 10 dk sonra xylazine 5 mg/kg im ve ketamine 50 mg/kg im uygulandı (144). Tavşanlara implant olarak [dayanıklılığı ve biyouyumluluğu ispatlanan sol-jel kaplama yöntemi kullanılarak (103)] gümüş kaplı Kirschner teli ve konvansiyonel çelik Kirschner teli tatbik edildi. Kaplama kalınlığı 1/1000 hassasiyetli mikrometre kullanılarak ortalama 4-6 μm olarak ölçüldü. Kırık uygulanan tavşanlara ayrıca splint tatbiki yapıldı.

Antibiyoterapi olarak tavşanlara sefazolin 15 mg/kg/doz günde 4 doz subkutan 28 gün” tedavisi verildi (145). Tavşanların sağ tibiaları burr hole ile hasarlanıp medüller kaviteleri 10^6 *S. aureus* suşu ile enfekte edildi (145, 146, 149, 151, 152). Çalışmada kullanılan mikroorganizma olan *S. aureus*, fakültemiz Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalında mevcut stok solüsyondan temin edilip kullanılması planlanan antibiyotik sefazolin de gözetilerek ve ortopedik implant kullanılacağı için slime faktörü 4 (+) olarak seçildi.

Tavşanların tibiaları açık yöntemle baldır uzun ekseni boyunca 1,5 cm ' lik lateral cilt kesisi ile açılıp, periost korunarak tibia osteotomisi yapılıp kırıldı (147).

Her bir grupta 5 adet olmak üzere tavşanlar 7 gruba ayrıldı:

1. gruptaki tavşanlara enfekte edilip burr hole tatbikinden hemen sonra gümüş kaplı çivi intramedüller tatbik edildi.

2. gruptaki tavşanların sağ tibiaları enfekte edilip burr hole tatbikinden hemen sonra antibiyotik tedavisine başlandı.

3. gruptaki tavşanların sağ tibiaları kırıldıktan hemen sonra enfekte edilip burr hole tatbikinden sonra gümüşlü çivi tatbik edildi.

4. gruptaki tavşanların sağ tibiaları kırıldıktan hemen sonra enfekte edilip burr hole tatbikinden sonra çelik çivi ve antibiyotik tedavisi başlandı.

5. grup tavşanların sağ tibiaları kırılıp gümüşlü çivi tatbik edildi.

6. grup tavşanların sağ tibiaları kırılıp çelik çivi tatbik edildi.

7. grup tavşanların sağ tibiaları kırıldıktan hemen sonra enfekte edilip burr hole tatbikinden sonra gümüşlü çivi tatbik edilip antibiyotik tedavisi verildi.

Tavşanların hepsine 28. gün sonunda 2 yönlü sağ tibia röntgen grafisi çekildi, ardından anestezi altında dekapitasyonla sakrifiye edildi (148), sakrifiye edilmeden önce anestezi altındayken sağ tibialarından patolojik ve mikrobiyolojik tetkik için materyal alındı.

Patolojik tetkikler için primer kemik oluşumu, hemoraji, fibrozis, polimorfonükleer hücre infiltrasyonu, mononükleer hücre infiltrasyonu, kemik iliği oluşumu ve kıkırdak oluşumu varlığı-yokluğu irdelenerek histolojik değerlendirme yok, az, orta ve belirgin olarak değerlendirildi (103, 149).



Resim 14: Tavşanın Anestezi sonrası batikonajını takiben steril örtüyle örtülmesi.



Resim 15: Anterolateral cilt insizyonu



Resim 16: Tibianın subperiosteal diseksiyon sonrası explorasyonu



Resim 17: Anterolateralden drille delik açılıp medüller kaviteye ulaşılma



Resim 18: Sagittal testere ile osteotomi



Resim 19: Osteotomi yapılmayan gruba implant tatbiki



Resim 20: Çalışmada kullanılan *S. aureus* suşuna ait slime faktörünün tüp yapışma metoduna göre test edilmesi



Resim 21: *S. aureus* inoküle edilecek gruba mikroorganizmanın aseptik tekniğe uygun olarak tavşanın sağ tibiasına steril mikropipet yardımı ile ekim

5. BULGULAR

Veriler sayı ve yüzde olarak verilmiş olup; SPSS 20 ile analiz edilmiştir. Analizde Kruskal-Wallis ve gruplar arası ikili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır. Analizlerde $p<0,05$ olarak alınmıştır.

Gruplarda enfeksiyona polimorfonükleer hücre infiltrasyonuna rastlanmadı.

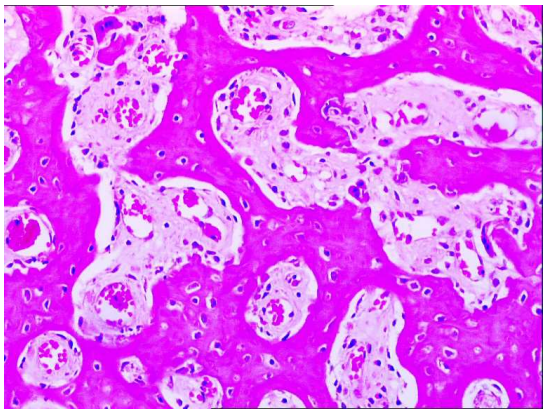
Primer kemik oluşumu, 2. grupta 1., 3., 4. ve 5. grupla kıyaslandığında (p değerleri sırasıyla 0.005, 0.020, 0.013, 0.021) daha az olduğu gözlendi.

Kemik iliği oluşumu 1. grupta 3., 4., 5. ve 6. grupla (p değerleri sırasıyla 0.005, 0.021, 0.005, 0.033) ve 2. grupta 3. ve 5. grupla kıyaslandığında (p değerleri sırasıyla 0.017, 0.017) daha fazla gözlendi.

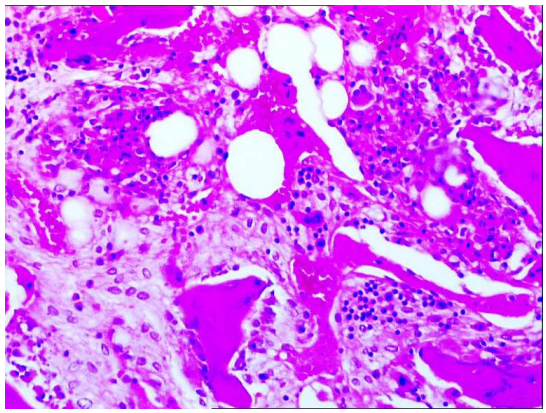
Fibrozis 5. grupta 1., 2., 6., 7. grupla kıyaslandığında (p değerleri sırasıyla 0.016, 0.007, 0.017, 0.031) daha fazla ve 3. ve 4. grupta 2. grupla kıyaslandığında daha fazla (sırasıyla p değerleri 0.020, 0.031) gözlendi.

Hemoraji 4. grupta 2–6. gruba kıyasla (sırasıyla p değerleri 0.031, 0.042) daha az gözlendi.

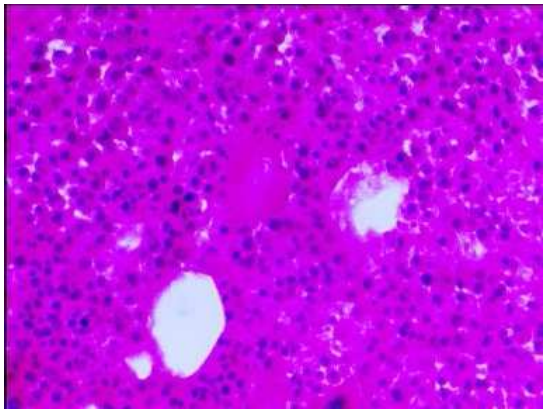
5.1. Gruplardan Histopatolojik Kesitler:



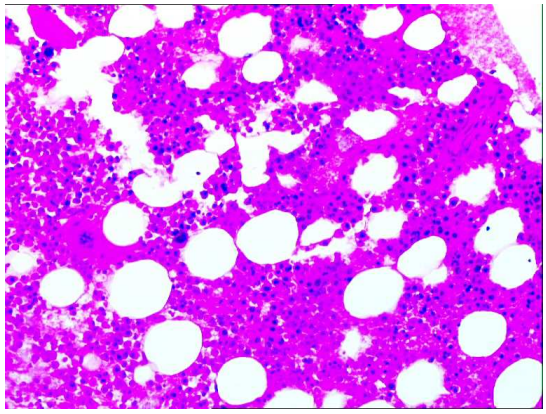
Resim 22:
Grup 1: Primer Kemik Oluşumu(Orta) X 10



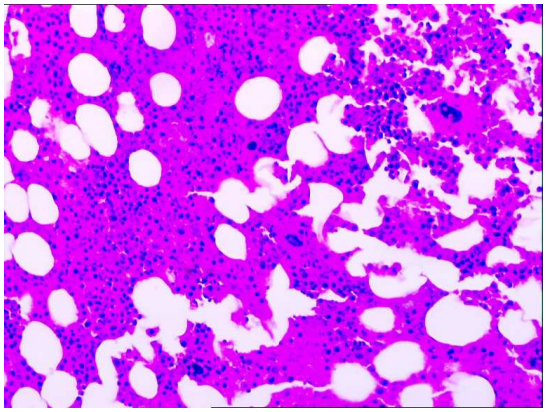
Resim 23:
Grup 1: Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu (Hafif) X 10



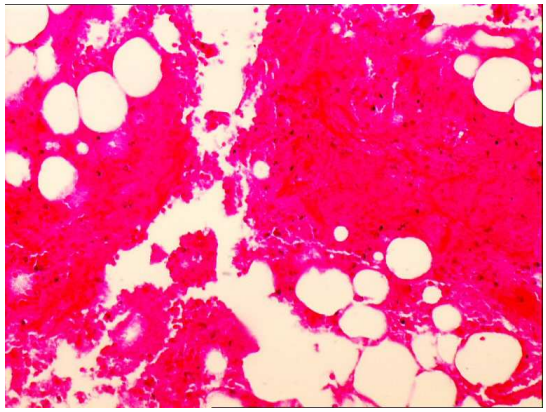
Resim 24:
Grup 1: Kemik İliği Oluşumu (Hafif) X 10



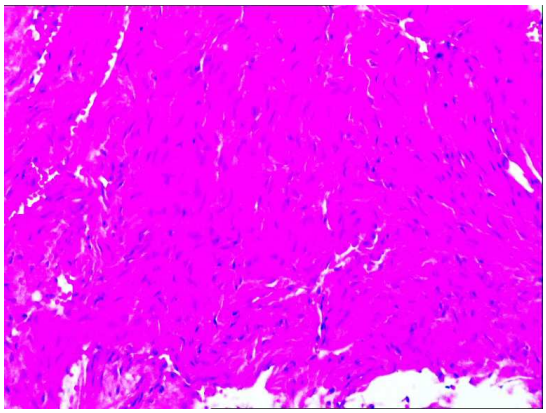
Resim 25:
Grup 1: Kemik İliği Oluşumu (Orta) X 10



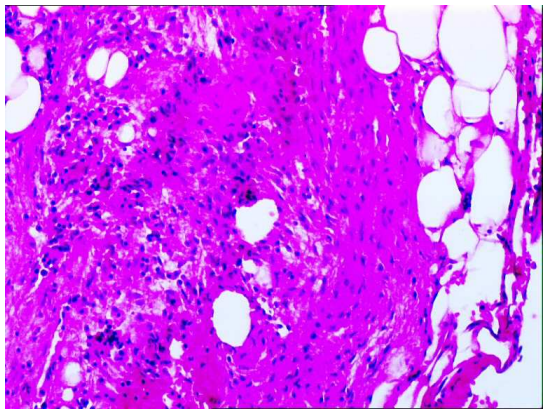
Resim 26:
Grup 1: Kemik İliği Oluşumu(Belirgin)X10



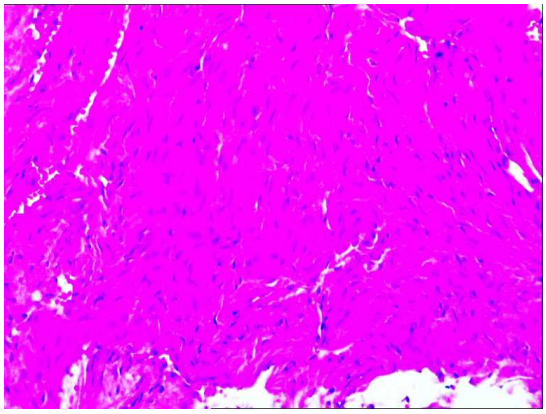
Resim 27:
Grup 1: Hemoraji (Hafif) X 10



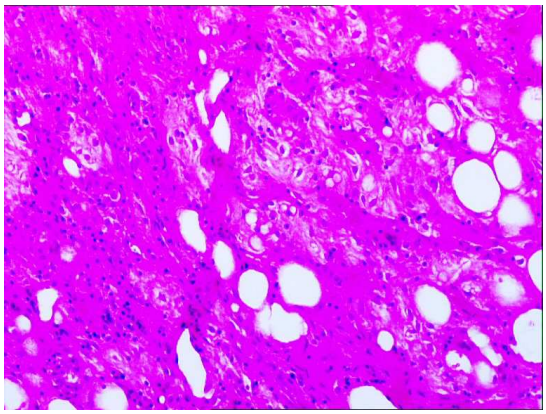
Resim 28:
Grup 1: Fibrozis (Orta) X 10



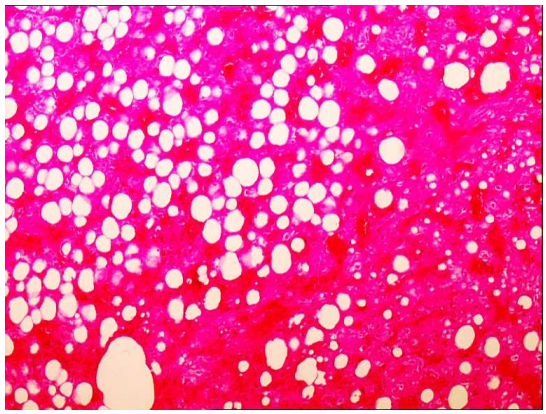
Resim 29:
Grup 1: Fibrozis (Hafif) X 10



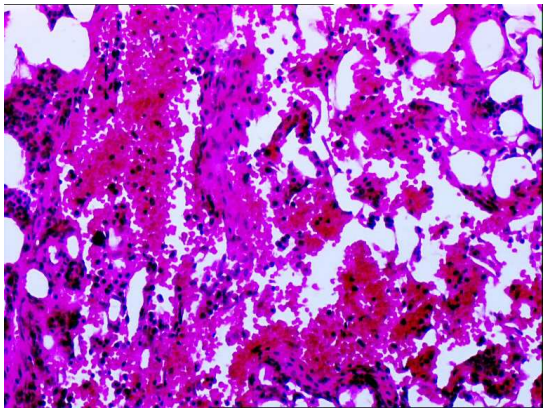
Resim 30:
Grup 1: Fibrozis (Orta) X10



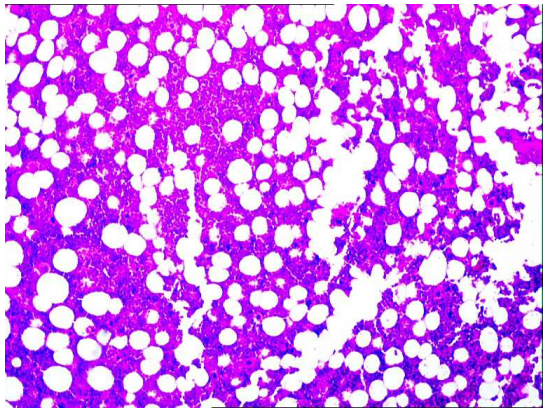
Resim 31:
Grup 2: Fibrozis (Hafif) X 10



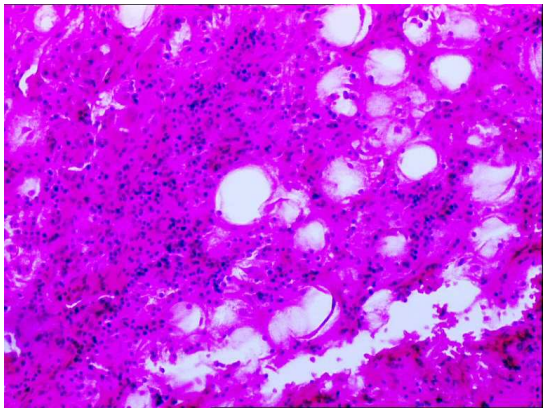
Resim 32:
Grup 2: Hemoraji (Orta) X 10



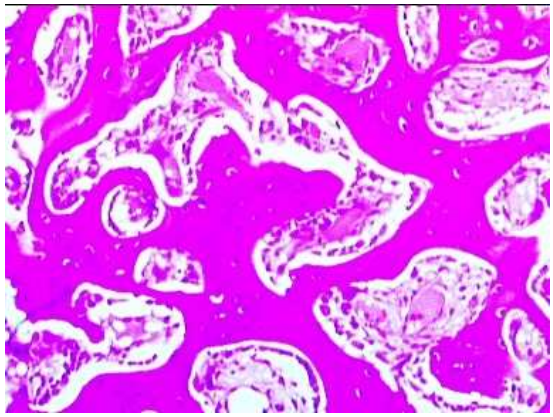
Resim 33:
Grup 2: Hemoraji (Hafif) X 10



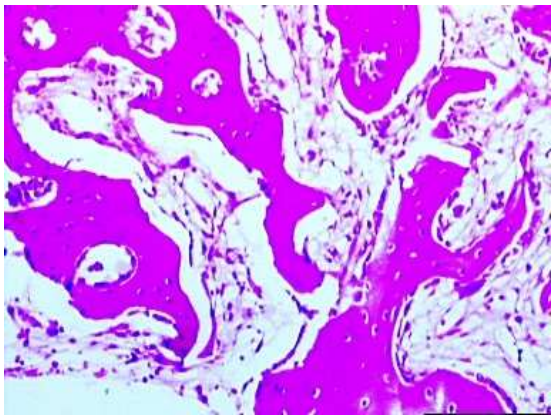
Resim 34:
Grup 2: Kemik İliği Oluşumu (Orta) X 10



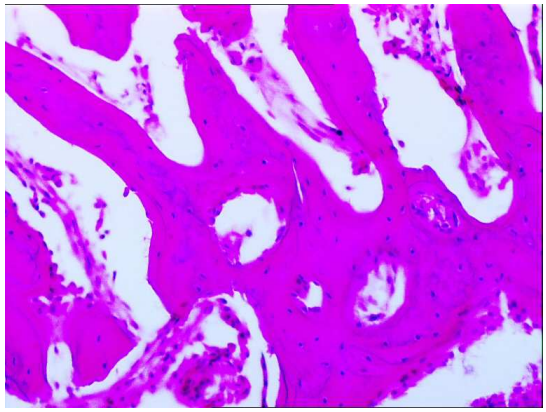
Resim 35:
Grup 2: Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu (Hafif) X 10



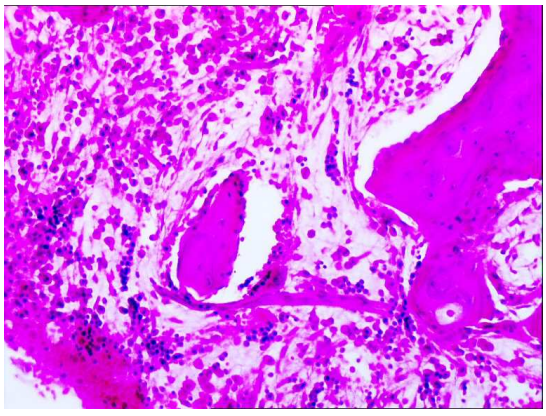
Resim 36:
Grup 2: Primer Kemikleşme (Hafif) X 10



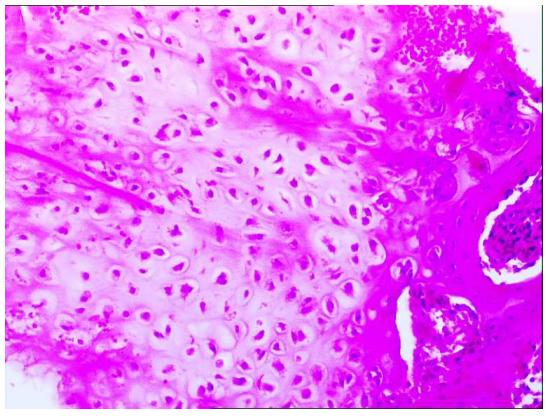
Resim 37:
Grup 3: Primer Kemikleşme (Hafif) X 10



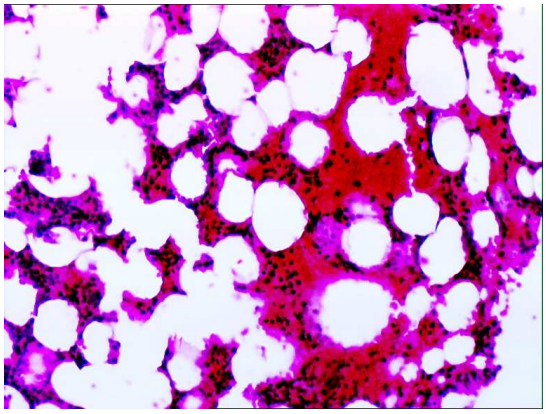
Resim 38:
Grup 3: Primer Kemikleşme (Orta) X 10



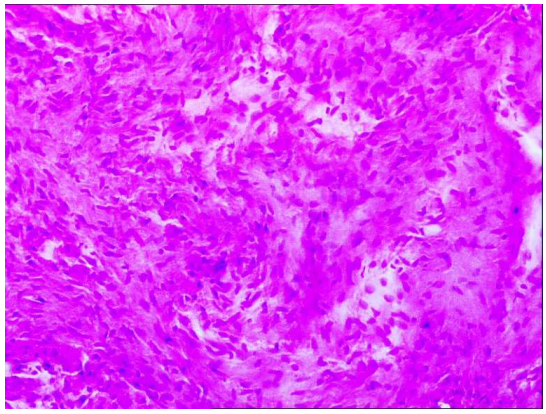
Resim 39:
Grup 3: Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu (Hafif) X 10



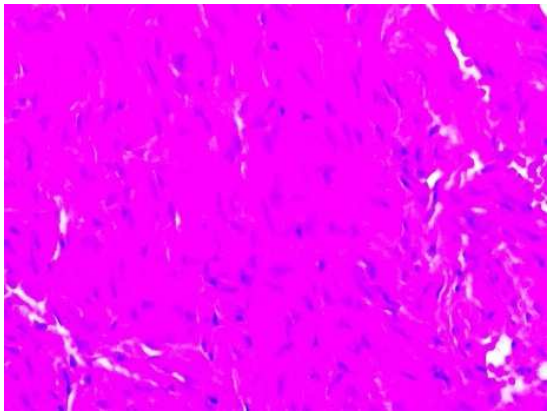
Resim 40:
Grup 3: Kıkırdak Oluşumu (Hafif) X 10



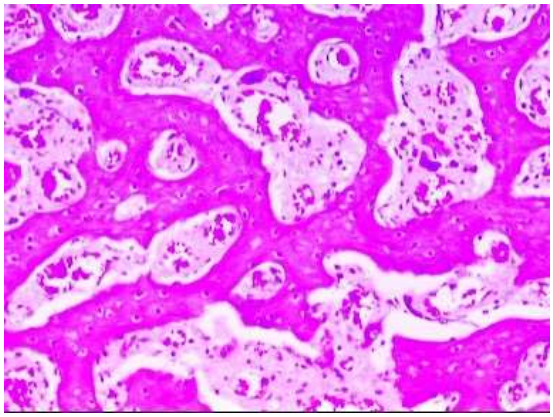
Resim 41:
Grup 3: Hemoraji (Hafif) X 10



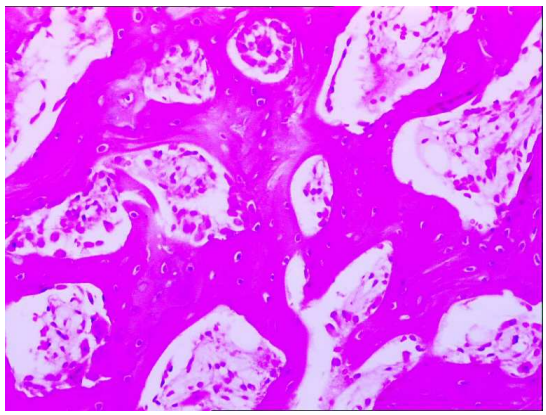
Resim 42:
Grup 3: Fibrozis (Hafif) X 10



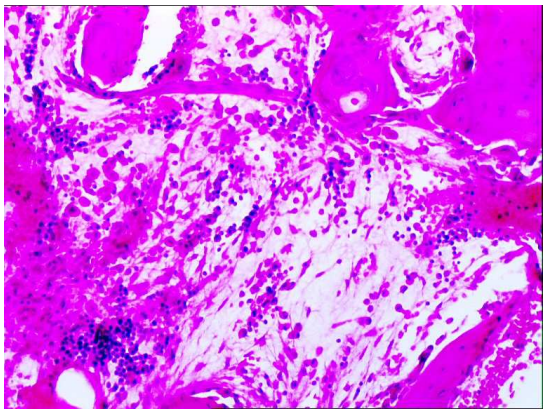
Resim 43:
Grup 3: Fibrozis (Orta) X 10



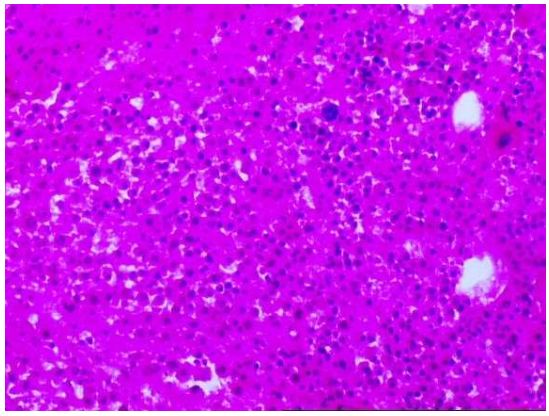
Resim 44:
Grup 4: Primer Kemik Oluşumu
(Orta) X 10



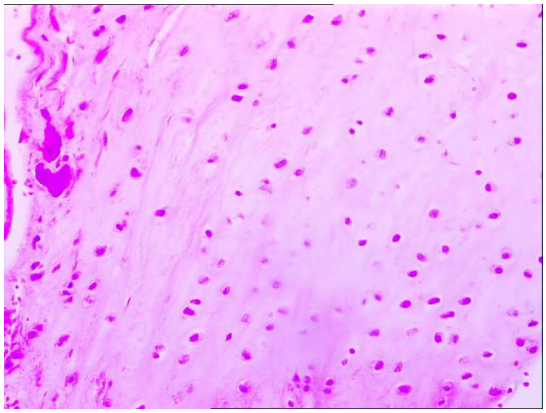
Resim 45:
Grup 4: Primer Kemik Oluşumu
(Belirgin) X 10



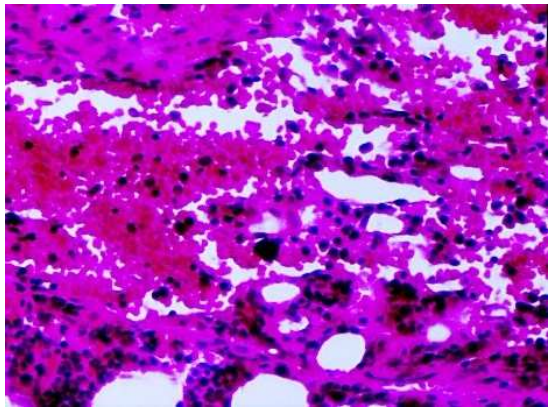
Resim 46:
Grup 4: Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu (Hafif) X 10



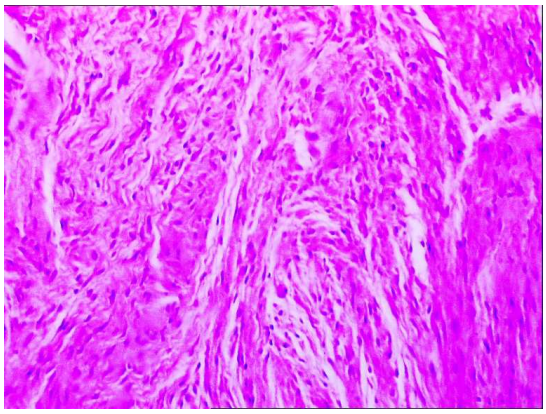
Resim 47:
Grup 4: Kemik İliği Oluşumu (Hafif) X 10



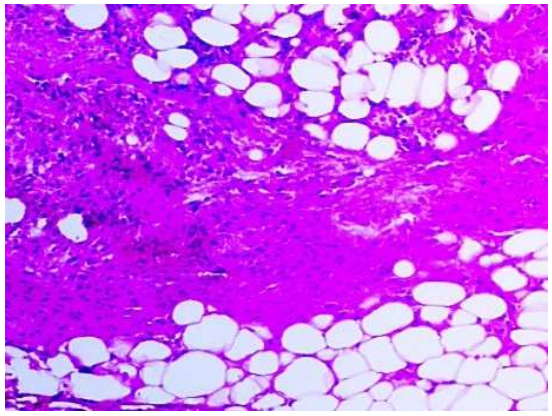
Resim 48:
Grup 4: Kıkırdak Oluşumu (Orta) X 10



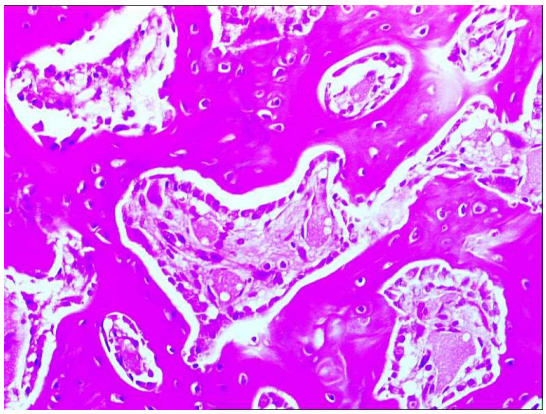
Resim 49:
Grup 4: Hemoraji (Hafif) X 10



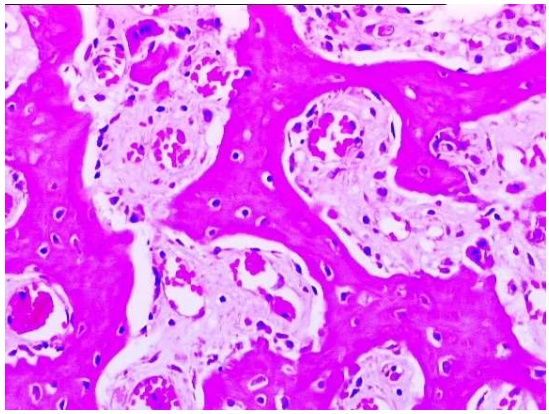
Resim 50:
Grup 4: Fibrozis (Orta) X 10



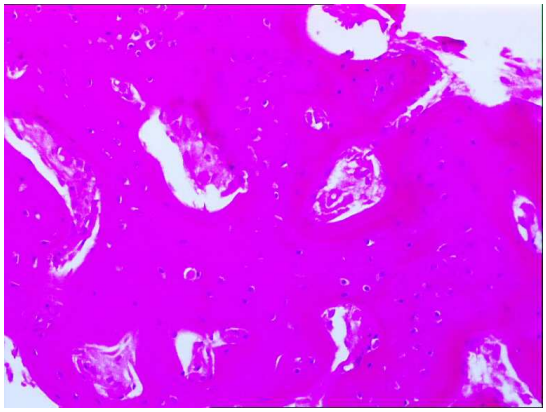
Resim 51:
Grup 4: Fibrozis (Hafif) X 10



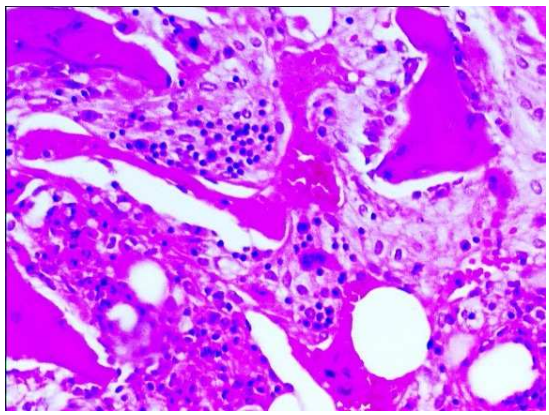
Resim 52:
Grup 5: Primer Kemik Oluşumu (Hafif) X 10



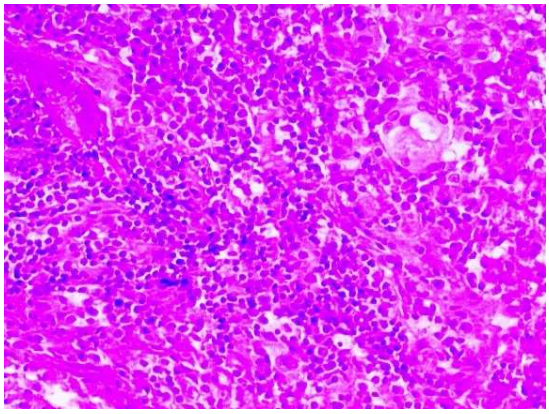
Resim 53:
Grup 5: Primer Kemik Oluşumu (Orta) X 10



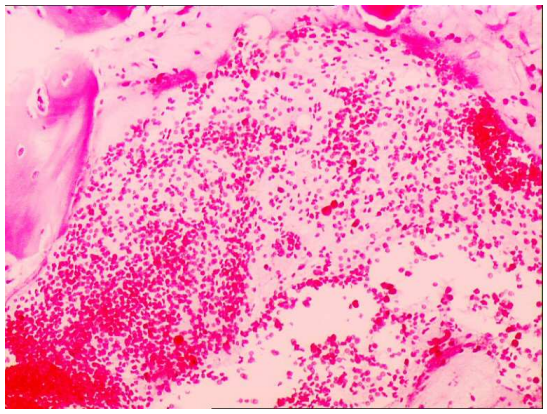
Resim 54:
Grup 5: Primer Kemik Oluşumu (Belirgin) X 10



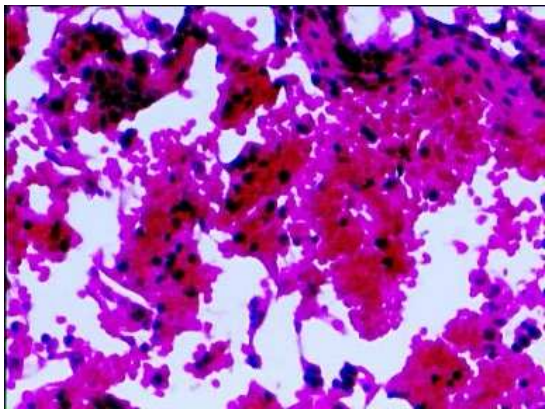
Resim 55:
Grup 5: Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu (Hafif) X 10



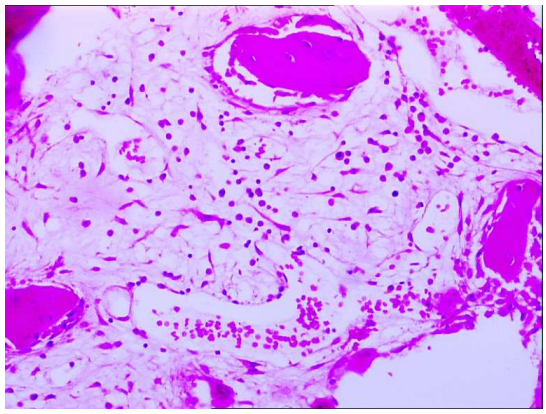
Resim 56:
Grup 5: Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu (Orta) X 10



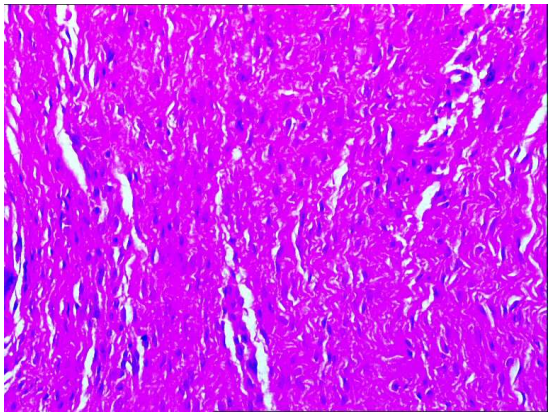
Resim 57:
Grup 5: Hemoraji (Orta) X 10



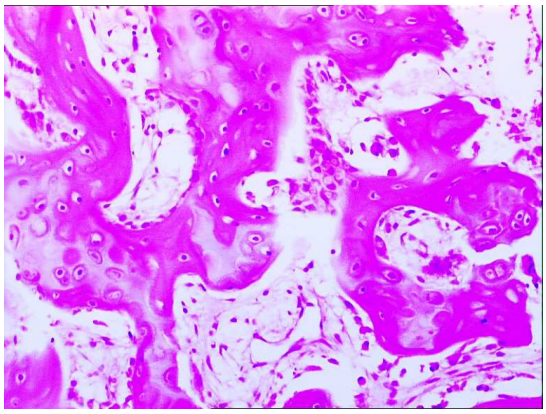
Resim 58:
Grup 5: Hemoraji (Hafif) X 10



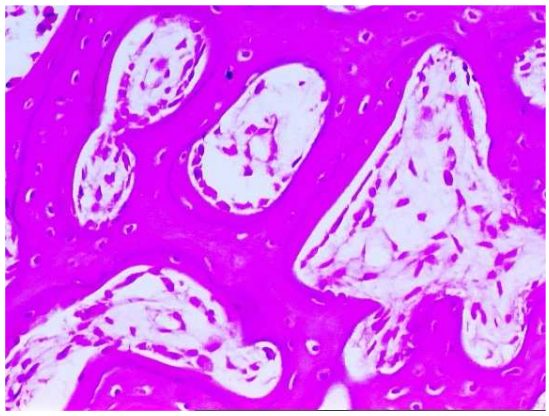
Resim 59:
Grup 5, Fibrozis, Orta X 10



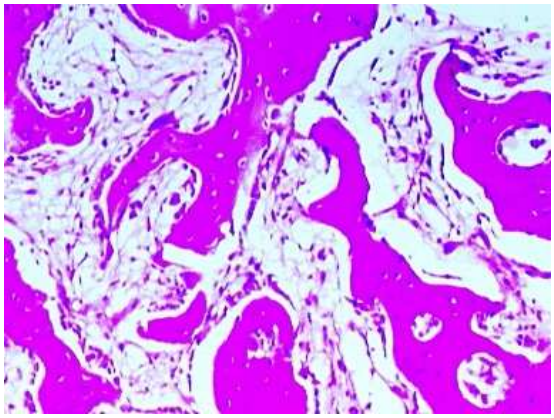
Resim 60:
Grup 5: Fibrozis (Belirgin) X 10



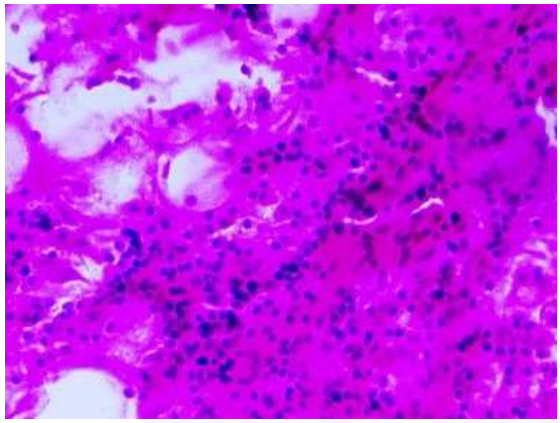
Resim 61:
Grup 6: Primer Kemik Oluşumu
(Belirgin X 10)



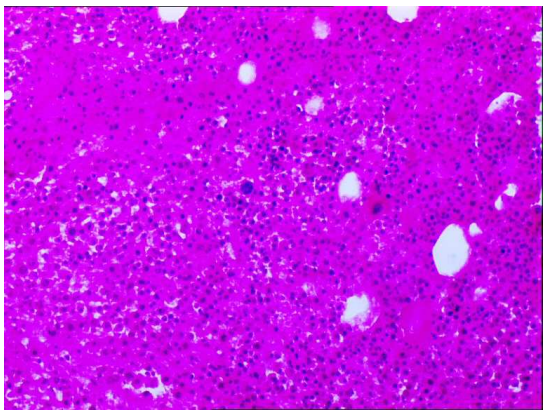
Resim 62:
Grup 6: Primer Kemik Oluşumu
(Orta) X 10



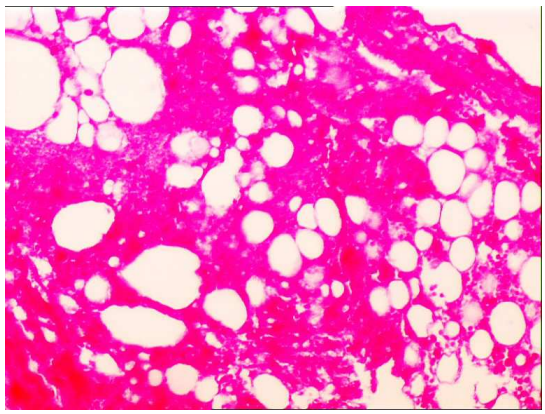
Resim 63:
Grup 6: Primer Kemik Oluşumu (Hafif) X 10



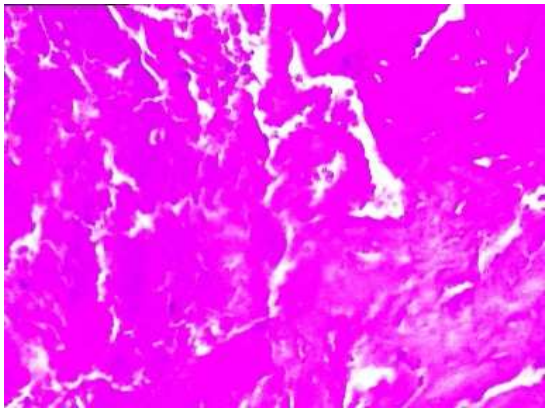
Resim 64:
Grup 6, Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu (Hafif) X 10



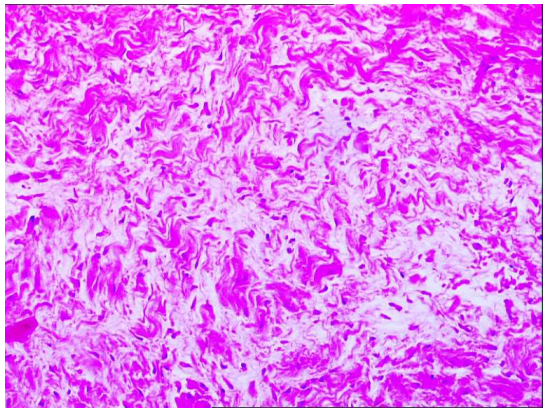
Resim 65:
Grup 6:Kemik İliği Oluşumu (Hafif) X 10



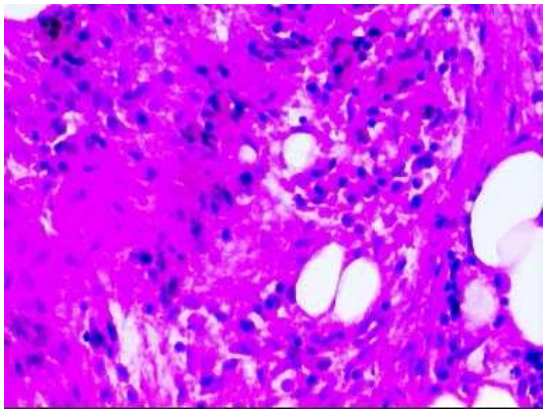
Resim 66:
Grup 6: Hemoraji (Orta) X 10



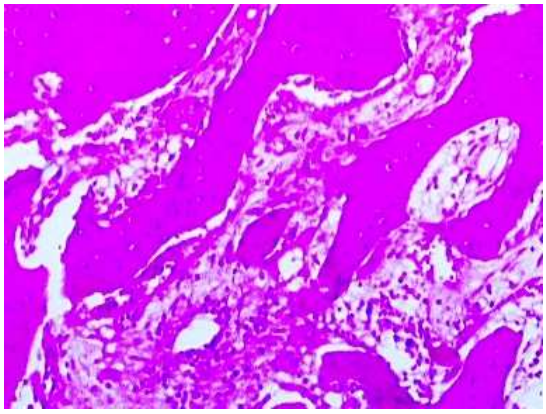
Resim 67:
Grup 6: Hemoraji (Hafif) X 10



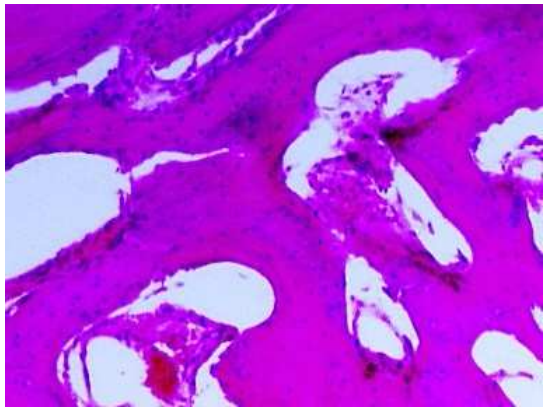
Resim 68:
Grup 6: Fibrozis (Orta) X 10



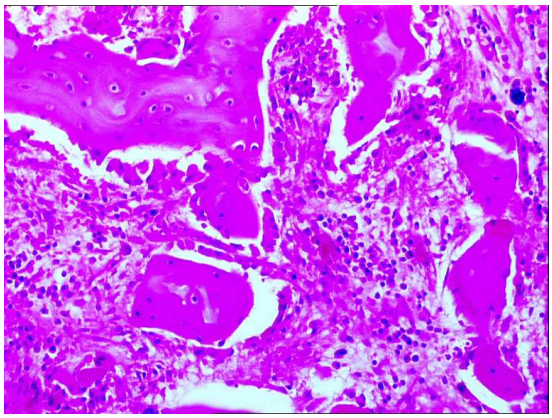
Resim 69:
Grup 6: Fibrozis (Hafif) X 10



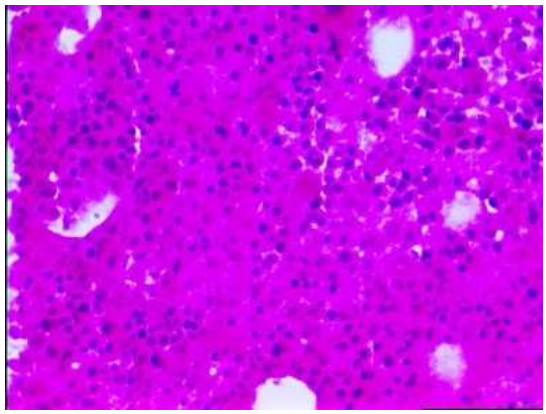
Resim 70:
Grup 7: Primer Kemik Oluşumu (Belirgin X 10)



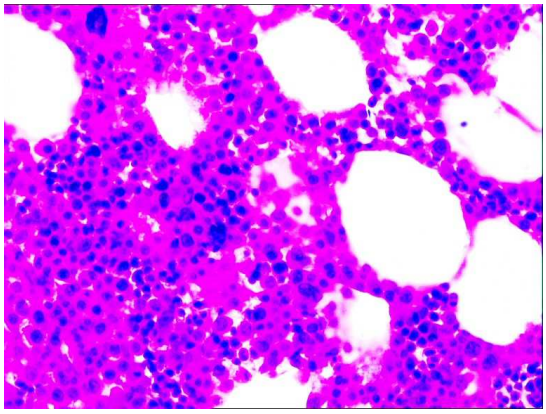
Resim 71:
Grup 7: Primer Kemik Oluşumu (Orta) X 10



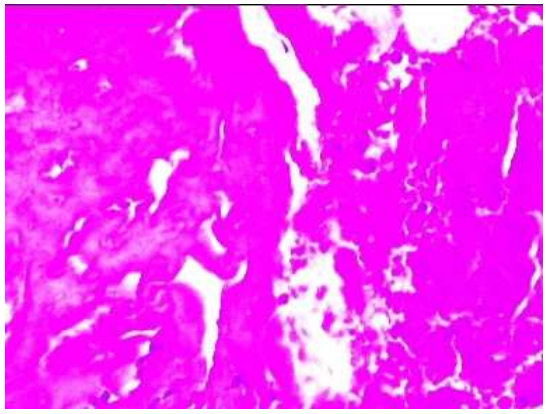
Resim 72:
Grup 7, Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu, Hafif X 10



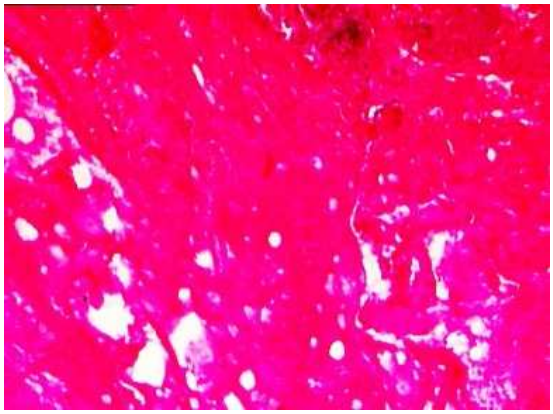
Resim 73:
Grup 7. Kemik İliği Oluşumu, Hafif X 10



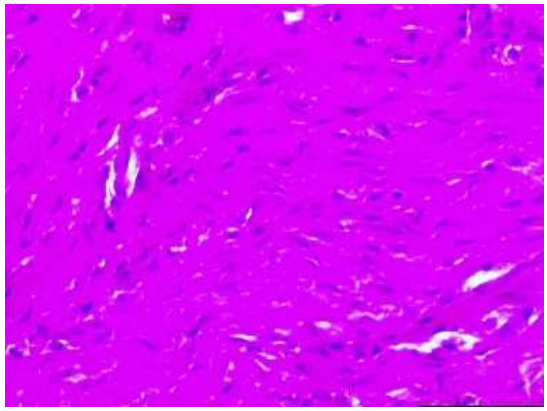
Resim 74:
Grup 7: Kemik İliği Oluşumu
Orta X 10



Resim 75:
Grup 7: Hemoraji (Hafif) X 10



Resim 76:
Grup 7: Hemoraji (Orta) X 10



Resim 77:
Grup 7: Fibrozis (Orta) X 10

5.2 Grupların Röntgenogramları:



Resim 78:
Grup 1: 28. gün.



Resim 79:
Grup 2: 28. gün.



Resim 80:
Grup 3: 28. gün



Resim 81:
Grup 4: 28. gün



Resim 82:
Grup 5: 28. gün



Resim 83:
Grup 6: 28. gün



Resim 84:
Grup 7: 28. gün

5.3. Sonuçların Yorumlanması

Gümüş kaplı implantlar kemik mimarisinin korunmasında destekleyici olup yeni kemik oluşumunda olumlu rol almaktadır.

Kırık oluşturulup gümüşlü implant kullanılan gruplarda kemik iliği oluşumu kemik mikromimarisinde remodelizasyon süreci henüz olgunlaşmaya başladığı için daha az gözlenmiştir.

Gümüş kaplı implant kullanılan gruplarda fibrozis diğer gruplara göre daha fazla gözlenmiştir.

Hemoraji çelik implant kullanılan gruplarda daha fazla gözlenmiş olup infalamatuvar yanıtın devam ettiğinin göstergesi olarak düşünülmüştür.

Gruplarda enfeksiyonun gözlenmemesi, tavşanların immünitesi ve verilen tedavi kombinasyonlarının neticesinde olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

6. TARTIŞMA

Osteomiyelit, bir mikroorganizmanın enfeksiyöz ve inflamatuvar süreçler ile kemik dokuda hasar oluşturması sonucu ortaya çıkan ilerleyici karakterde bir hastalıktır (1, 2). Kemiğin sadece bir bölümü tutulabildiği gibi medüller kanal, periost, korteks ve çevre yumuşak dokuların tümü bu tabloya katılabilir (3).

Günümüzde ortopedik cerrahide pek çok cerrahi modalite seçeneği uygulanmaktadır. Cerrahi modalitelerde konvansiyonel çelik implantların yanında metalürjideki gelişmelere paralel olarak farklı tasarımların ve alaşımların da artan kullanım alanı bulduğu gözlenmektedir. Artan ortopedik cerrahi müdahaleler beraberinde ortopedik cerrahi alan enfeksiyonlarının sıklığının artmasını da beraberinde getirmektedir. Dahası, cerrahi sonrası veya akut hematojen osteomiyelitin bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkan kronik osteomiyelitli hastaların cerrahi tedavisinde sıklıkla uygulanan cerrahi modalitenin bir parçası veya komplikasyonu olarak ortaya çıkan kısalık, kemik doku kaybı gibi durumlar osteomiyelitte göz ardı edilemeyecek durumlardan sadece birkaçıdır (5).

Literatürde, kronik osteomiyelit tedavisi için pek çok yöntemin araştırma konusu olduğu görülmekte olup, antibiyotik taşıyıcı sistemler, yumuşak doku transferleri, İlizarov tekniği, kapalı emme sistemleri, hiperbarik oksijen uygulaması, ultrasonik dalgaların kullanımının da aralarında olduğu pek çok çalışma göze çarpmaktadır. Böyle tedavisi güç ve hasta ve cerrah için sıkıntılı süreç yaşatan bu hastalık, hem morbiditeye yol açarken, hem de maliyetlerin artmasına sebep olmaktadır.

Ji-Le Jiang, Yun-Feli Li ve arkadaşları, tavşanlarda kemik defekti olan MRSA ile oluşturulan kronik osteomiyelitin tedavisi için vankomisin yüklü nano-hidroksiapatit pellet kullanımını incelemişlerdir. Çalışmalarında 45 Yeni Zelanda beyaz tavşanında kronik osteomiyelit oluşturup (3 hafta sonunda), tüm tavşanları debridman yaparak tedavi etmişlerdir. Tavşanlar üç gruba bölünüp, deney grubu (kemik vankomisin yüklü nano-hidroksiapatitle dolduruldu), kontrol grubu (kemik tek başına nano-hidroksiapatitle dolduruldu) ve boş grup olarak incelenmiştir. İlaç salınım profilleri in

vitro ve in vivo belirlenip röntgenogramlar, kemik örnekleri ve mikroorganizma kültürleri tedavinin etkinliğini belirlemek için değerlendirilmiştir. Sonuçta, vankomisin yüklenmiş nHA pelletlerin başarılı bir şekilde kemik defektlerini onarıp MRSA' nın oluşturduğu kronik osteomiyelitte enfeksiyonu kontrol altına aldığını, dahası, nHA pelletlerin MRSA' nın oluşturduğu kemik defektli osteomiyelit için etkili ve kontrollü-salınımlı vankomisin taşıyıcısı olduğunu ifade etmişlerdir (150).

Marc W. Nijhof ve arkadaşları, tek aşamalı revizyonda tobramisinli kemik çimentosu ve sistemik sefazolin tedavisini tavşan modelinde incelemişlerdir. 30 adet tavşanın tibiasına önceden şekillendirilmiş antibiyotik içermeyen çimento tıkaç, *S.aureus* lokal inokülasyonu sonrası konulup, 28 gün sonra implant -çimento- çıkarılmıştır. Ardından 3 gruba ayrılan tavşanlara tek aşamalı implant revizyonu yapılıp, bir gruba sadece tobramisinli kemik çimentosu, bir gruba sade kemik çimentosu ve bir gruba da (kontrol grubu) sade kemik çimentosu ve sistemik sefazolin tedavisi düzenlenip, revizyon prosedürlerinden 14 gün sonra tibialar eksize edilip, çimentoya komşu korteks kültüre gönderilmiştir. Sonuç olarak, enfekte implant için tek aşamalı revizyonda kullanılan tobramisinli kemik çimentosu ve sistemik sefazolin tedavisinin birlikte kullanımı, enfeksiyon oranı ve boyutunu düşürebileceğini, yine de, virülan enfeksiyonlu vakalarda, tek aşamalı revizyon prosedüründe, sistemik ve lokal antibiyotiklerin kombinasyonu gerekebileceğini ifade etmişlerdir (151).

Li-Yan Yin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 10^6-CFU MRSA ile deneysel osteomiyelit yapılmış tavşan modelinde rifampisinle kombine ve kombine olamayan tigesiklin ve vankomisinin mukayeseli değerlendirmesini incelemişlerdir. Hayvanları tigesiklinli, oral rifampisinli tigesiklinli, vankomisinli, oral rifampisinli vankomisinli, tedavi almamış kontrol ve tigesiklin kemik penetrasyonu şeklinde 6 gruba ayırıp 2 hafta sonra tedaviye başlamışlardır. Tigesiklin ve oral rifampisin alan tavşanlarda enfeksiyonun %100 temizlendiği, tigesiklinle tedavi edilen tavşanlarda bu oranın %90, vankomisinle tedavi edilenlerde bu oranın %81,8, vankomisin ve oral rifampisinle beraber tedavi edilenlerde bu oranın %90 olduğu, tedavi almamış kontrol grubunda bu oranın %26 olduğu sonucunu bulup, tigesiklinin MRSA osteomiyeliti tedavisinde vankomisine etkili bir alternatif olabileceği sonucunu çıkarmışlardır (152).

Norden ve arkadaşlarının yaptığı, rifampisinin tek başına ve sisomisin, sefalotin, sisomisin ve sefalotin, veya trimetoprim ile kombinasyonunu, tavşanlarda *S.aureus*' a bağlı kronik osteomiyelit modelinde irdelediği çalışma, tavşanları hiç tedavi almayan grup, günlük tek doz rifampisin enjeksiyonu, günde iki doz sisomisin enjeksiyonu, günde 3 doz sefalotin enjeksiyonu, günde dört doz trimetoprim enjeksiyonu, başka bir tedavi üzerine rifampisin ve rifampisine sisomisin ve sefalotinin birlikte kombinasyonu (her ajan için tek başına uygun doz ve sıklıkta) şeklinde 7 gruba ayırmıştır. Tedavi *S.aureus* inokülasyonun 14. gününden itibaren başlayıp 14 veya 28 gün sürdürülmüştür. Tüm tavşanlar 70. gün sonunda sakrifiye edilmiştir. 28 günlük tek ilaçlı rejimlerin çeşitli süre ve kombinasyonda kemiği sterilize etmede rölatif olarak etkisiz kaldığı (%5–55 oranında kemikte sterilite sağlandı), rifampinin diğer ajanlarla kombinasyonunun daha etkili (%75–100 oranında kemikte sterilite sağlandı) olduğu sonucunu çıkarmışlardır. Sadece 14 gün verilen rifampin, sisomisin ve sefalotin kombinasyonunun, tüm tedavi edilen tavşanları sterilize ettiği gözlenmiştir. Sonuçta, *S.aureus* a bağlı deneysel kronik osteomiyelitin tedavisinden elde edilen sonuçlarla, insanlarda osteomiyelitinin tedavi edilmesi için rifampisine klinik çalışmada yer verilebileceğini önermişlerdir (146).

Antimikrobiyal dirençle ilişkili olarak artan problemlerle beraber *Staphyococcus* türü mikroorganizmalar, nozokomiyal bakteriyel enfeksiyonların en yaygın sebebi olduğundan, bu enfeksiyonları tedavi etmek ve muhtemelen önlemek için immünoterapötik alternatiflere yönelim ihtiyacına gerek duyulmaktadır. En virülan, koagülaz (-) *staphylococcus* (CoNS) ve *S. aureus* izolatları, PNAG (β-1–6 bağlı N-asetil glukozamin rezidüleri) sentezleyen proteinleri enkode eden ica lokusu taşıyıp, hayvan çalışmaları saflaştırılmış PNAG pek çok klinik olarak önemli S*taphlycoccus* suşlarının geniş olarak koruyucu aşısı için potansiyelini gösteren CoNS ve *S.aureus* un her ikisine karşı koruyucu immünite ortaya çıkarabilir. Dolayısıyla, moleküler seviyede geliştirilmeye çalışılan aşılar, hedef patojenlerin yüzey moleküllerini hedef alacak şekilde tasarlanıp (*Staphylococcus* aşıları gibi), korunma sağlanabilir (61).

Mendel W. ve arkadaşları, kronik osteomiyelit tedavisinde, antibiyotik ile doyurulmuş PMMA – poli metil metakrilat – boncukları ile oldukça iyi sonuçlar bildirmiştir (153).

Gianluca Giavaresi, Elisa Bertazzoni Minelli ve arkadaşlarının yaptığı, osteomiyelit tedavisi için yeni antibiyotik yüklü PMMA bazlı kompozitler üzerinde mikrobiyolojik ve farmakolojik testler konulu çalışmada, gentamisin ve vankomisinli solüsyonda ıslatılmış, sadece $BaSO_4$ (P-$BaSO_4$) içeren veya β–trikalsiyum fosfat (P-TCP) ve $BaSO_4$ la zenginleştirilmiş iki PMMA bazlı çivi şekli verilmiş kompozitlerden, tavşan femurlarında lokal antibiyotik difüzyonunu incelemiştir. Mikrobiyolojik ve histolojik (Smeltzer skoru) olarak teyit edilerek antibiyotik yüklü çivilerle tedavili hayvanlarda hiç bakteri bulunmadığını, MRSA inokülasyonundan 7 hafta sonra belirgin osteomiyelit progresyonunun kaydedildiği gözlenmiştir. Kompozitlerden her iki antibiyotiğin salınımı, sağlıklı ve enfekte kemiğin ikisinde de yüksek ve hızlı olup, tüm kemik örneklerinde vankomisin miktarının gentamisinden daha fazla olduğu gözlenmiştir. Çivinin implante edilmesinden 3 hafta sonra, her iki kompozitin antibiyotiği hâlâ var olup, P-$BaSO_4$ kompoziti P-TCP den daha az antibiyotik salınımı yapmıştır. Gentamisin-vankomisin kombinasyonu in vivo mikrobiyolojik, histolojik ve klinik olarak sinerjistik bakterisid etki ortaya koymuş olup (enfeksiyon yok), ameliyat odasında gentamisin-vankomisinle ıslatılmış bu yeni porlu yapılı PMMA kompozitleri, osteomiyelit tedavisi için etkili ve kullanışlı ilâç taşıma sistemi olabileceği sonucunu çıkarmışlardır (154).

Ayrıca hiperbarik oksijen tedavisinin, cerrahi müdahaleye ilave edilip kullanılması ile yararlı olabileceği üzerinde durulmaktadır. Zira Enfekte ve nekrotik dokunun bertaraf edilmesinin ardından verilen tedavilerin lokal dirençte yükselme gösterip, makrofaj migrasyonunu ivmelendirdiği, bilhassa diabetes mellituslu vakalarda dokunun oksijenlenmesini arttırıp neo-vaskülarizasyon oluşturduğu ve bakterisidal etki ortaya çıkardığı gözlenmektedir (26, 78). Chen, CY. ve arkadaşları, kronik böbrek yetmezliği olan osteomiyelitli hastalarda agresif cerrahi ve antibiyotik tedavisine ilave edilen Hiperbarik Oksijen tedavisi ile, tedavide %80 başarı bildirmiştir (155). Yine Chen, CY. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonucunda, femurun kronik osteomiyelitinde Hiperbarik Oksijen tedavisi ilavesi ile %92 başarı elde edilip, bu yöntem osteomiyelit tedavisinde cerrahi ve medikal tedaviye ek olarak önerilmiştir (156). Steinhart, H. ve arkadaşları, hayvan modelinde yaptıkları çalışma sonucunda, ozon tedavisinin uygulandığı grupta kontrol grubuna göre tedavi sonrası *S.aureus*

bakteriyel kültür konsantrasyonlarında (belirgin olmasa da) azalma olduğu tespit edip, aynı çalışmada bu yöntemi, baş ve boyun bölgesinde refrakter osteomiyelit için “flush” şekilde uygulanması ile yine cerrahi ve medikal tedaviye ilave edilebileceğini önermiştir (157).

Ishihara Y., Nishihara T. ve arkadaşlarının yaptığı, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* lipopolisakkaridi ile indüklenen in vitro kemik rezorbsiyonunda interlökin–1 ve prostoglandinin rolünü irdelediği çalışmada, Y4 suşu *Actinobacillus actinomycetemcomitans* tan izole edilen lipopolisakkarid (Y4 LPS), BALB/c fare kalvariası organ kültüründe kemik rezorbsiyonunu indüklemiştir. Y4 LPS ile LPS-düşük cevaplı C3H/HeJ fare kalvariasından kalsiyum salınımının çok az olduğunu, indometazin Y4 LPS ile uyarılmış BALB/c fare kalvariasının prostoglandin E2 (PGE2) üretimini neredeyse tamamen inhibe ettiğini ancak, kalvariadan interlökin–1 (IL–1) salınımını baskılamadığını ve kısmen kemik rezorbsiyonunu baskıladığını gözlemlemişlerdir. Deksametazon, Y4 LPS in indüklediği kemik rezorbsiyonu kadar, Y4 LPS ile uyarılmış BALB/c fare kalvariası tarafından PGE2 ve IL–1 üretimini güçlü bir şekilde engelleyip, indometazinin yapmadığı, Y4 LPS ile uyarılmış osteoblastik hücrelerde membran IL–1 ekspresyonunu engellemiştir. Dahası, anti–IL–1 serumu kısmen Y4 LPS ile uyarılmış BALB/c fare kalvariasından kalsiyum salınımını kısmen baskılamıştır. Sonuç olarak, IL–1 ve PGE2 nin her ikisi de Y4 LPS ile indüklenmiş kemik rezorbsiyonunda in vitro yer alıp, bu moleküllere karşı yapılacak tedavi ile kemik yıkımının önüne geçilebilir (20).

Franchi–Miller C, Saffar JL nin yaptığı çalışmada, 5–lipoksijenazın spesifik inhibitörü olan BW4AC ile biyosentezlerinin inhibe edilerek kemik remodeling in iyi standardize edildiği modelde, kemik rezorbsiyonu üzerinde lökotrienlerin rolü test edilmiştir. Tek taraflı olarak üst molarlarin çıkarılmasından sonra, 30 Wistar rat 3 gruba ayrılıp 1. grup tedavisiz (kontrol grubu), 2. grup polietilen glikol 300 de çözülen 80 mg/kg/gün BW4AC verilen (deney grubu) ve 3. grup sadece taşıyıcı alan grup (yalancı tedavi grubu) olarak düzenlenmiştir. 4 günlük deneyden sonra tüm hayvanlar sakrifiye edildi ve rezorbsiyon profili antagonist mandibular bukkal korteks boyunca değerlendirilmiş olup: temel sonuç (tartarat rezistant asit fosfataz) TRAP–pozitif

mononükleer preosteoklastlar miktarının deney grubunda dramatik azalması olarak gözlenmiştir. Bu düşüş osteoklastların sayısında belirgin düşüşle ilişkili olup, ne diferansiye olmuş osteoklastların aktivasyonu ne de kemik yüzeye temas eden kesimleri BW4AC den etkilenmiştir. Yandaş olarak, periostun sınırlandırdığı vasküler ağın yanında yer alan mast hücresi popülâsyonu bariz ve önemli miktarda tedaviyle artış gösterip bu mast hücreleri, örnek verilecek olursa daha önce rezorbsiyonla ilişkili olarak bulduğumuz aktivasyon durumunda, çoğunlukla degranüle olmuşlardır. Bu veriler lökotrienlerin, osteoklastik progenitörlerin toplanmasında ve/veya preosteoklastlara farklılaşmasında yer alıp, lökotrien inhibisyonuna mast hücrelerinin cevap verdiğini göstermiştir. Sonuç olarak, 5–lipoksijenaz enzim inhibisyonu ile lökotrien yolağı blokajı ile osteoklastik aktivite azaltılıp, kemik rezorbsiyonu sınırlandırılabilir (16).

Ultrasonografinin kullanıldığı bir başka deneysel çalışmada, osteomiyelitli kemik dokusuna uygulanan ses dalgalarının, bakteri koloni sayıları üzerine etkileri in vivo araştırma konusu olmuştur. Sadece ultrason uygulanan grup ile kontrol grubu kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da koloni sayılarında belirgin bir azalma gözlenmiştir (6). Yine benzer şekilde tavşan modeli kullanılarak, ultrasonun varlığında veya yokluğunda kemik çimentosu üzerinde bakteriyel sağ kalım değerlendirilmiş olup, ultrasonografinin lokal veya sistemik uygulanan gentamisinin etkinliğinin artırmasına eğilimli olduğunu gösterilmiştir (125).

Bu çalışmamızda sol-jel metodu ile gümüş kaplaması yapılmış implantların tavşanlarda deneysel osteomiyelit ve kırık modelindeki etkinliği araştırıldı. Tavşanların haversian sistemleri mevcut olduğu için (158), çalışmada kullanılacak modelde hayvan olarak seçildi. Literatürde hayvan modellerinde osteomiyelit oluşturma için sodyum moruat gibi sklerozan madde enjeksiyonu (146) veya yüksek devirli burr kullanıp lokal medüller hasar yapma gereksiniminden bahsedilmektedir (3). Enfeksiyon yapıcı ajanın (genelde *S.aureus* tercih edilir), sistemik dolaşıma zerk edilmesi (sepsis riski mevcuttur), lokal olarak verilmesi, implantın enfekte edilip tatbik edilmesi gibi yöntemler kullanılıp enfeksiyon oluşturulabilir (21). Biz çalışmamızda, medüller kavitenin mekanik olarak burr hole tatbiki ile hasarlandırılmasından sonra fakültemiz mikrobiyoloji laboratuarından elde edilen *S.aureus* suşunun mikropipetle ölçülü olarak

1 X 10^6 adedinin, medüller kaviteye lokal olarak inokülasyonu metodunu kullandık (145, 146, 149, 151, 152).

Gümüşün antibakteriyel özelliği yüzyıllardır bilinmektedir. Geçmişte gümüşün madeni hali (gümüş sikkeler) ve gümüşün çeşitli preparatları (gümüş nitrat vb.) dezenfektan ve diğer pek çok endikasyonda hastalarca kullanılıp hekimlerce tavsiye edilmiştir.

Ventilatör ilişkili pnömoninin (VAP) önlenmesi veya ortaya çıkma süresinin geciktirilmesinde gümüş kaplı kanüllerin kullanılmasında amaç, gümüşün antienfektif özelliğinden yararlanmaktır (101). Dahası, FDA son zamanlarda VAP riskini azaltan çalışmalar sonrası mekanik ventilasyonda gümüşle kaplanmış endotrakeal tüplerin kullanımına onay vermiştir (102). Benzer şekilde pediatrik hastaların yoğun bakım ünitelerinde kullanım için dizayn edilen gümüşle kaplanmış lavabolar, bünyesinde gümüş ihtiva eden pansuman malzemeleri, sütürasyon malzemeleri ve tıbbi yara flasterleri, çarşaflar, diyabetik hastalarda sık görülen bası yaralarının önüne geçmek için yapısında gümüş bulunduran kumaşlardan imal edilen çoraplar tıpta kendilerine kullanım alanı bulmakta olup, Ag-ion teknolojisi ismi verilen soğutma teknolojisindeki uygulamada, yiyecekleri daha uzun süre taze tuttuğu belirtilen soğutucular, gümüş içeren (ve dolayısı ile anti bakteriyel) deodorantlar da teknolojide gümüşün kendisine tekrar yer bulmaya başladığının göstergesidir (103). Michigan Üniversitesi Tıp Okulu bünyesinde yürütülen bir çalışma “üriner kateter-ilişkili bakteriürinin azaltılması için gümüş alaşımlı üriner kateterlerin kullanımını destekleyen veriler makul karşılanacak şekilde güçlüdür” şeklinde sonuçlanmıştır. Bu çalışma ayrıca “Kısa süreli kateterizasyon alan erişkinlerde bakteriüriyi azaltmak için gümüş alaşımlı kateterlerin, standart kateterlerden daha etkili olduğunu çıkarmıştır ve standart üriner kateterlerden 6 dolar daha pahalıya mal olmalarına rağmen, kateter ilişkili enfeksiyon nozokomiyal enfeksiyon ve bakterieminin yaygın bir sebebi olduğu için, daha fazla değer de hak edebilir” şeklinde sonuçlanmıştır (104). İlişkili meta analiz, gümüş alaşımlı kateterlerin, gümüş oksit kateterlerden üriner trakt enfeksiyonunu önlemede belirgin olarak daha etkili olduğunu göstererek gümüş kaplı üriner kateterlerin erken sonuçları arasındaki çelişkili sonuçları berraklaştırmıştır (105). Bu sonuçlar Belçika Leuven Üniversite

hastanesi (106) ve Almanya Halle Üniversite Hastanesi Anesteziyoloji ve Cerrahi Yoğun Bakım Biriminin (107) de aralarında olduğu çalışmalarla desteklenmiştir. İyonize olabilen gümüş de kumaşlara bakteri yayılımını azaltmak için eklenir (106). 2007' de, "AGC Flat Glass Europe" ilk antibakteriyel camı hastanede kazanılmış enfeksiyonla mücadele etmek için takdim etmiş olup bu da ince bir gümüş tabakası ile kaplıdır (108).

Gümüşün antibakteriyel özelliği literatürde, daha önce bahsi geçen çalışmaların ve etki mekanizmalarının da aralarında olduğu pek çok in vivo ve in vitro çalışma ile irdelenmiş ve gösterilmiştir.

Literatür incelendiğinde, gümüş iyonunun daha fazla ortama salınması ve etkinliğinin artırılması için dışarıdan elektrik akımı verilmesi (gümüş anot / iyontoforez olarak adlandırılır) in vivo ve in vitro araştırma konusu olmuştur. Seçinti ve arkadaşlarının, zayıf elektrik akımının ve gümüş iyonlarının antibakteriyel ve antifungal etkileri konulu çalışmasında, gümüş fiber içerikli pansuman materyalleri anot ve katot olarak kullanılmak amacıyla küçültülüp kesilmiştir. Mikroorganizmaların gümüş iyonlarına veya gümüşlü preparatlara verdiği doğal cevabı değerlendirmek için de elektrik verilmeyecek yalancı elektrotlar da eklenmiştir. Klinik izolatlardan *E.coli, S.aureus, C.Albicans, S.epidermidis, P.aeruginosa, K.pneumonia* ve *A.baumanii* kullanılmıştır. Sonuçta, gümüş iyonlarının bilinmekte olan antibakteriyel ve antifungal etkileri doğrulanmışken elektrik akımı verilmesi ile bu cevabın değişkenliği irdelenmiştir. Anodik uygulama gümüş iyonu salınımını artırmakta ve antimikrobik etkinlikte artışa yol açmakta, katodik uygulama ise doğal iyon yayılımı azaltarak gümüş iyonlarının etkinliğini azaltmaktadır. Yalancı eletkrodlara verilen cevaplar incelendiğinde, mikroorganizmaların gümüşe karşı verdiği doğal cevap gözlenmektedir. Sonuçta da, gümüş iyonu içeren yara bakımı malzemelerinin elektrik olmaksızın da klinikte dekübitüs yaraları için tatbik edilebileceği, anodik akımla kombine edildiğinde bu etkinin artırılabileceği, fakat katodik uygulamanın uygun olmadığından bahsedilmektedir (159).

Robert Becker ve arkadaşları, kronik osteomiyelitin adjuvant tedavisinin yönetiminde elektrikle üretilen gümüş iyonlarını kullanarak klinik deneyimlerini

göstermeyi amaçlamışlardır. Gümüş iyontoforez metodunu kullanmak için gümüş iyontoforeze başlamadan önce tüm enfeksiyon odaklarının açılıp debridman dahil tüm ölü kemik dokunun çıkarılması gerekli olup, tedavi süresince, etkilenen kısım immobilize edilip sekresyonların serbestçe drene edilmesi sağlanmıştır. İyontoforez yöntemiyle gümüş iyonlarının penetrasyonu (yumuşak dokulara dahi) 1 cm den daha fazla olmayacağı farz edildiği için debridman sonrası standart antibiyoterapi adjuvant terapi olarak verilmiştir. Debridmanın sonunda nonunion sahasına %99,99 saflıkta, 0,625 mm çaplı gümüş elektrot nonunionun uzunluğuna ve telin pozisyonuna bağlı olarak uygun uzunlukta, son sekiz santimlik kısmı hariç teflonla yalıtılıp yerleştirilmiştir. Başlangıçta elektrot, sürekli akım cihazıyla üretilen maruz kalan telin 1 cm sine bir mikroamper akımlı cilt-yüzey elektrotuna göre elektriksel olarak pozitif idi. Bu akım cerrahiden sonra ilk 24 saat için genellikle yapıldı. Bu sürenin sonunda akım 1 cm e 100 nanoampere düşürüldü ve kemik üretimini artırmak için elektrot negatif yapıldı. Bu tedavi şekli, günlük voltaj ve akım monitörizasyonuyla, yaklaşık 6 haftalık sürede toplamda 1,5–2,5 joule enerji verilinceye kadar kesintisiz olarak devam ettirildi. Bu çalışmada total kalça replasmanı sonrası kronik drene olan sinüslü bir hasta, akut püyartrozlu ve dizinde osteomiyeliti olan bir hasta, tibiada kronik osteomiyelitli on üç hasta serisinde toplamda 15 tedavi girişiminde bulunmuşlardır. Yara debridmanı, gümüş iyontoforezi, ardından da yara bakımı (genellikle hasta tarafından yapılan) yapılan 15 tedavi girişiminin 12’ sinde enfeksiyonun kontrol altına alınması ve 3 ile 6 aylık takiplerde nonunionun iyileşmesi sonucunu çıkarmış olup, diğer üç girişimden birisi tamamen ve ikisi de kısmen başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Gümüşün kemik stimülasyonu için yerleştirilebilecek elektrot olduğu gözlenmiştir ve anodize olduğunda antibakteriyel özelliği operatif olarak kazanılan veya sessizce önceden var olan enfeksiyonları kontrol altına almada yardımcı olacaktır (160).

Aydın M. diş abselerinde gümüş anot uygulaması yaparak gümüş anot metodunun etkinliğini araştırmıştır. Çalışmasında, 46 hastanın 58 enfekte dişine apikal gümüş anot uygulamasını kullanmıştır. Çalışmasında, gümüş anot uygulamasının kök kanalı tedavisinin yerine geçmeyeceği, ancak kök kanalı tedavi(ler)i yapılmış olmasına rağmen persiste eden kök kanalı enfeksiyonları için bir “ek uygulama” olarak

düşünülebileceği, endodontide apikal rezeksiyondan önce kendine yerinin olduğunu savunmuştur (116).

Yine Aydın M. ve arkadaşlarının yaptığı, dişlerin kök kanalı sistemlerinde antibakteriyel anodik gümüşün depozisyon profilinin irdelendiği çalışmasında, kökleri laktatlı Ringer solüsyonuna kısmen daldırılmış olan, sökülmüş insan dişlerinin (n=26) ana kanallarına saf gümüş teller yerleştirilmiştir. 4 gün boyunca 17 μA anodik doğru akım gümüş tellerin bir grubuna (n=15) uygulanmıştır. Ardından teller alınıp her iki grup dişlerin kökleri altı parçaya bölünmüştür ve demineralize edilmiştir. Atomik absorpsiyon spektrofotometresiyle, kök kesitlerinin ve banyo solüsyonlarının gümüş konsantrasyonları ölçülmüştür. Anot grubunda, nonaktive olan kontrol grubuna kıyaslandığında, 10–100 kat daha fazla gümüş ölçülmüştür (161).

Osteoartrozun non-operatif tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilen ve piyasaya sunulan su bazlı, yüksek derecede viskoelastik, sentetik 3-boyutlu çapraz-bağlı gümüş içeren ve gümüş içerdiğinden dolayı antibakteriyel özelliğe sahip polimer olan Noltrex® non-absorbable intraartiküler sinoviyal sıvı endoprotezi ile Zar V.V., Zagorodniy N.V., Martinov D.V. un yaptığı çalışmanın sonucunda, osteoartoz tedavisinde, bazı viskosupplementasyon ürünleriyle ilişkili herhangi bir lokal reaksiyon olmaksızın bir yıllık periyot için dizinde osteoartrozu olan hastalarda ağrının azaltılabileceği ve fonksiyonları iyileştirebileceği sonucu çıkarılmıştır (162).

Poroshat Khalilpour ve arkadaşlarının yaptığı fraktür tespit araçlarının antimikrobiyal korunması için Ag/SiO_xC_y plazma polimer kaplaması (bir çeşit sol-jel metodu) üzerindeki çalışmada, plazma polimer kaplaması yoluyla gümüş kaplaması yapılan implantların antibakeriyel ve sitotoksisite testleri in vitro test edilip, in vivo biyouyumluluğun araştırılması için tavşanların paravertebral adalelerine aseptik şartlarda implante edildikten sonra implantlar 2., 7., 14., 28. günlerde çıkarılmış ve ex-vivo antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır. Ag/SiO_xC_y plazma polimer kaplama MRSA dâhil mükemmel antimikrobiyal etkinlik ve in vitro biyouyumluluk göstermiştir ve dolayısıyla, ortopedik travma cerrahisinde profilaktik ajan olarak yüksek bir potansiyele haizdir sonucunu çıkarmışlardır (163).

Furkert ve arkadaşlarının yaptığı yüzey-kaplı eksternal fiksasyon pinlerinin antimikrobiyal etkinliği konulu in vitro çalışmada, örnekler sırasıyla paslanmaz çelik, titanyum veya bakır şeklinde seçilmiştir. Tutabilmek amacıyla, sadece 5 mm lik işaretli bir alan kaplanmamıştır. Test örnekleri, polimer içeren nanopartiküler gümüş kaplı fiksasyon pinlerinin devamlı tabakalanması ile kaplanmıştır ve gamma radyasyonuyla implant üreticisi firma tarafından çalışma öncesi steril edilmiştir. Bu çalışmada, sentetik polimerlere ve intravenöz kateterlere tutunduğu gösterilen DSM 3269 suşu *S.epidermidis* kullanılmıştır. Test sonucunda, gümüş kaplı fiksasyon pinleri, kaplanmamış paslanmaz çelik ve titanyuma kıyasla biyofilm oluşturan bakteri miktarında 3 log basamak azalma göstermiştir: bakırdan yapılan pinler en yüksek antimikrobik aktiviteyi göstermiş olup bu çalışmada pozitif kontrol grubu olarak iş görmüştür (164).

Chen W. ve arkadaşlarının yaptığı in vitro çalışmada, ticari olarak elde edilen saf titanyuma sol-jel metoduyla hidroksiapatit kaplanıp, kaplamaya konulan % 1 (a) ve %1,5 (a) luk AgNO3 ile üç grup implant; HA kaplı, % 1 Ag ilave edilmiş HA (AgHA 1,0) %1,5 Ag ilave edilmiş HA (AgHA 1,5) incelenmiştir. Çalışmada başlangıç bakteriyel adhezyonu ATCC 35984 tipi *S.epidermidis* ve Cowan 1 türü *S.areus* kullanılarak, osteoblast hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu, osteoblast prekürsör hücre dizisi olan human embriyonic palatal mezenşimal hücreleri (HEPM) kullanılarak değerlendirilmiştir. Bakteriyel adhezyonlar, AgHA 1.0 ve AgHA 1.5 olan yüzeylerde, HA yüzeylere kıyasla belirgin azalma gösterip, *S.aureus* ve *S.epidermidis* in AgHA 1.0 a adhezyonu AgHA 1.5 e kıyasla belirgin olarak daha az olmuştur. Osteoblast prekürsör hücreleri tarafından yapılan dsDNA ve ALP spesifik aktivitesi arasında anlamlı fark görülmemiştir. Sonuç olarak, AgHA1.0 ın kemik hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu ile ilgili olarak, AgHA ile benzer biyolojik aktiviteye sahip olduğu ve ek olarak, başlangıçtaki bakteriyel adhezyonu minimize edebileceğini gözlemlemişlerdir (165).

Alt N. ve Gosheger G., malign tümör rezeksiyonu sonrası rekonstrüksiyon için modüler gümüş kaplı tümör protezini incelemişlerdir. Orta dönemli sonuçları ümit verici olup, standart titanyum tümör protezlerine kıyasla belirgin olarak enfeksiyon

oranları esasen düşmüştür. Periprostetik enfeksiyon geliştiğinde vakaların yaklaşık %38,5 inde son çare olarak ikincil amputasyon kaçınılmaz iken (167), aksine gümüşlü grupta beş yıllık takipte gerek kalmamıştır. Bakteriyel ve fungal geniş spektrumlu özelliklerinden ötürü, modüler evrensel tümör ve revizyon sistemine dâhil gümüş kaplı protezlerin, şimdiye kadar şiddetli veya toksik yan etkileri gözlenmezken periprostetik enfeksiyon oranını belirgin olarak düşürüp alt ekstremitede sekonder amputasyondan kaçınmayı desteklediğini çalışmalarının sonucunda belirtmişlerdir (166).

Hardes ve arkadaşlarının osteosarkomlu hastalarda gümüş kaplı megaprotezlerin periprostetik enfeksiyonlarını azaltma hakkındaki çalışmasında, 51 osteosarkomlu hastaya gümüş kaplı megaprotez yerleştirilip 5 yıldan fazla bir süre boyunca takip edilmiştir. Enfeksiyon oranları 74 kaplaması olmayan titanyum megaprotez yerleştirilen hastanın verileriyle kıyaslanmıştır. Sonuçta enfeksiyon oranı titanyum grubundaki %17,6 dan gümüşlü gruptaki %5,9 a önemli derecede gerilemiştir. Titanyum grubundaki hastaların %38,5 ine periprostetik enfeksiyon geliştiğinde nihai olarak amputasyona gidilmesi gerekse de, bu sakatlayıcı cerrahi işlemler gümüşlü grupta gerekmemiştir. Sonuçta, orta dönemde gümüş kaplı protezlerin kullanımı enfeksiyon oranlarını düşürmüştür. Dahası, gümüş kaplı protez grubunda daha az agresif enfeksiyon tedavisi mümkün hale gelmiştir. Sonuçlar, daha ileri çalışmalar için umut vericidir (167).

Ortopedik cerrahide kullanım için gümüş katılmış antibiyotikli kemik çimentosunun incelendiği in vitro çalışmada, ticari olarak var olan farklı akrilik ortopedik çimentolara gümüş eklenmesi işlemi uygulanıp, içeriği metilmetakrilat (monomer) %84.4, bütilmetakrilat %13.2, N:N dimetil p-toluidin %2.4, hidrokinon 20 ppm içerecek şekilde 16,4 gr toplam sıvı, metakrilat (kopolimer) %87.3, polimetil metakrilat %2.7, baryum sülfat %10, gümüş nitrat %20 toplam 40 gr toz olan çimento (BIOLOS3®) ve içeriği metilmetakrilat (monomer) 19.5 ml, N:N dimetil p-toluidine 0,5 ml, hidrokinon 1.5 mgr, 20 ml toplam sıvı, metil metakrilat (kopolimer) 30 gr, polimetil metakrilat 6 gr, baryum sülfat 4 gr, eritromisin 0,5 gr, kolistin sulfometat sodyum 3 milyon IU, $AgNO_3$ 8 gr toplam 41 gr toz olan çimento (ANTIBIOTIC SIMPLEX®) şeklinde nihai biyokompozitler ortaya konulup etkinlikleri irdelenmiştir. 14 gün

boyunca Kokubo ve arkadaşlarının (168) tarif ettiği prosedürle her iki materyalden örnekler simüle edilmiş vücut sıvısında (SBF) inkübe edilerek takip edilip, gümüş katılmış iki farklı çeşit metilmetakrilat bazlı biyokompozit mikroyapı ve biyoaktiviteleri yönüyle SBF araştırılmıştır. Elektrokimyasal ölçümler inkübasyonun ilk 2 haftası SBF içinde belirgin Ca^{+2} azalması göstermiş olup özetle, antibiyotiksiz kemik çimentosu, antibiyotik yüklü olana göre beş saatlik inkübasyon sonrası daha fazla gümüş iyonu salabilmektedir. Taramalı elektron mikroskobu - SEM - görüntüleri antibiyotik içeren biyomateryal yüzeyinde 14 gün inkübasyondan sonra mineralizasyon işleminin daha yoğun olduğunu gösterip, bu sonuç da inkübasyon süresince su alımıyla aynı zamanda ve hidroksiapatit tipi bileşikler için kalsiyum fosfat band karakteristiklerini kanıtlayan ATR-FTIR spektroskopi datasıyla doğrulanmıştır (169).

Seçinti' nin sol-jel metodu ile gümüş kaplamasını yaptığı ve bu metotla antienfektif, non-toksik, kontrol MRI incelemelerinde standart titanyum implantlar kadar artefakt veren, gümüş salınımına müsaade etmeyen, içerdiği gümüş kaplaması sıyrılmaya ve implanttan ayrılmaya karşı dayanıklı antibakteriyel vertebra implantlarını irdelediği çalışmada, retrospektif olarak son 5 yılın ortalamasını değerlendirip, lomber stabilizasyon operasyonlarına ait enfeksiyon oranları %3 ten, bu yeni uygulama ile % 0 a indirilmiştir. Bu metotla yani sol-jel yöntemiyle nanopartiküler gümüş iyonu kullanılarak gümüş kaplamaları yapılan implantlar hem vivo ve in vitro antibakteriyel etkinliğe sahip, hem non-toksik, hem gümüş salınımına izin vermeyen hem de biyofilm oluşumunu engelleyerek implant bağımlı enfeksiyonların gelişmesini engelleyen sistemler olarak öne çıkmaktadır ve üstelik kaplamaların, biyomekanik olarak da sıyrılmaya karşı dayanıklılığı gösterilmiştir. Çalışmada dikkat edilecek husus, sadece implantın (kendisinin) antibakteriyel olmasıdır: bu metot ile implant kendisini enfeksiyonuna karşı korumakta olup, yumuşak dokuda enfeksiyon gelişse dahi bu enfeksiyonun implantı etkilemeyeceğini savunmaktadır. Zira bu metotla kaplaması yapılan gümüş implanttan ortama salınmayıp implanta sıkıca tutunmaktadır: implant kendisini enfeksiyona ve dolayısıyla biyofilm oluşumuna karşı korumaktadır (103).

Colligne ve arkadaşlarının yaptığı "pintrakt enfeksiyonu: gümüş kaplı olanlar kaplanmamış pinlere karşı" isimli çalışmada, 36 gümüş kaplı ve 12 paslanmaz çelik pin

6 koyunun iliak kanadına S.aureus inokülasyonuyla beraber yerleştirilmiştir. Özetlenecek olursa, 2,5 hafta sonra pin yerleri hareket ve inflamasyon için muayene edilmiştir ve pin uçları kantitatif olarak kültüre edilip SEM ile muayene edilmiştir. Gümüş kaplı pinler daha az sıklıkta enfekte bulunmuştur. Pin hareketi enfeksiyonla yakın olarak korele olup, pin uçlarının SEM çalışması gümüş kaplı pinlerin yüzeyinde glikokaliks-korumalı kolonizasyonda azalmış seviye göstermiştir. Klinik olarak bu sonuçların, eksternal fiksasyondaki en önemli problemler olan pin yerinde hareket ve enfeksiyonda azalma ile sonuçlanacağı sonucunu çıkarmışlardır (106).

Biz de çalışmamızda sol-jel metodu ile gümüş kaplamaları yapılmış implantları kullandık. Sol-jel metodu ile gümüş kaplanmış çelik implantların antienfektif özelliklerinin yanında, kemik mimariyi koruduğunu, kırık iyileşmesini olumlu etkilediğini gözlemledik.

7. SONUÇ

Bir mikroorganizmanın enfeksiyöz ve inflamatuvar süreçler ile kemik dokuda hasar oluşturması ortaya çıkan ilerleyici karakterde bir hastalık olan osteomiyelit (1, 2), kemikte sadece bir bölümü tutabildiği gibi medüller kanal, periost, korteks ve çevre yumuşak dokuların tümü bu tabloya katılabilir (3). Önceleri ölüm nedenleri arasında üst sıralarda olan osteomiyelit, gelişen bakım şartları, sterilite anlayışı, cerrahi tedavi modaliteleri ve antibiyoterapilerle günümüzde tedavi edilmeye çalışılmakta ve osteomiyelite bağlı ölümler artık gözlenmemektedir. Günümüzde kronik osteomiyelitin etiyolojisinde, travmatik nedenler ve cerrahi girişimler daha sık yer almakta ve hematojen yayılıma göre daha ön plana çıkmaktadır (3). Dolayısıyla bu hastalık için halen tedavi metotları üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

Lipoksijenaz inhibitörlerinin kullanılması osteoklastik aktiviteyi azaltıp kemik rezorbsiyonunda azalma olması sonucu kemik yapı korunabilir ve osteomiyelite bağlı kemik hasarı bir miktar engellenebilir. Bunun için daha ileri in vitro ve in vivo çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sol-jel yöntemi ile gümüş kaplaması yapılan implantlar kemik mimariyi korumakta olup, kırık iyileşmesi için indüksiyonda da etkili olabilir. Bunun için daha çok in vitro ve in vivo çalışmalara ihtiyaç vardır.

İmplantlara sol-jel yöntemi ile gümüş kaplama sonrası elektrolitik yöntemle yapılacak gümüş kaplama ile; ilk yöntemle dayanıklı gümüş kaplaması ve ikinci yöntemle (teorik olarak da olsa) serbest gümüş iyonu salınımı yapabilen tasarımlar bulunabilir. Sonuçta bu ikili kaplama yöntemi implantın antienfektif özellik kazanmasında çok daha etkili olabilir. Zira sol-jel metodu ile kaplaması yapılan implantlar etrafa gümüş iyonu salmaktan yoksun ancak kendisini koruma özelliğine sahiptir. Elektrolitik yöntemle (teorik olarak da olsa) gümüş kaplama ile implant üzerindeki tüm gümüşün salınımı ihtimali mevcut olup, ikili kaplaması yapılan implantlarda 1. aşamada gümüş ortama salınarak ve implant üzerindeki elektrolitik kaplı gümüş kaybolduktan sonra da 2. aşamada sol-jel yöntemli gümüş implantta kalıp: önce

ortamdaki enfeksiyonun rezolüsyonu için ortama salınan gümüşten yararlanma ve peşi sıra da implantın kendisinin enfeksiyondan korunması hedeflenebilir. Hatta iyontoforez yöntemi ile elektrolitik olarak kaplanan gümüşün ortama salınması da hızlandırılıp daha öteye ulaştırılması mümkün olabilir. Bunun için arjiriye karşı güvenlik profilinin de aralarında olduğu daha fazla in vivo ve in vitro testlerin yapılması gerekmektedir.

Sol-jel yöntemiyle gümüş kaplaması yapılan implantlar, osteomiyelitin tedavisi için, standart cerrahi tedavi sonrası tespitin gerektiği hastalarda, tolere edebilenler için eksternal (pintrakt enfeksiyonlarının önüne geçebilmek için) ve tolere edemeyip yumuşak doku problemi olan hastalarda yumuşak doku ile ilgili patoloji çözülünceye kadar internal tespit materyali olarak kullanılabilir. Böylece yumuşak doku örtümü için zaman kazanılabilir. Yine de daha fazla in vitro ve in vivo çalışmaya ihtiyaç vardır.

Nadir de olsa gümüşe karşı hipersensitivite gelişebileceği için, preop ve perop hastanın kardiyak monitörizasyonu için kullanılan gümüş içerikli EKG paletlerinin ciltte temas ettiği göğüs duvarı ön yüzü muayenesi, hipersensitiviteyi önceden fark etmek ve önlemek adına pratik ve çok düşük maliyetli zahmetsiz bir çözüm gibi görünmektedir.

8. KAYNAKLAR

1. Lazzarini L, Mader JT, Calhoun JH: Osteomyelitis in long bones. J Bone Joint Surg. 2004, 86-A(10):2305–2318.

2. Mader JT: Animal models of osteomiyelitis. Am J Med 1985, 78(suppl 6B):213–217.

3. Osteomiyelit Patofizyolojisi ve Tedavi Prensipleri, Öztuna V. TOTBİD (Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği) Dergisi, 2005, Cilt: 4 Sayı: 1–2.

4. Osteomyelitis. In: Campbell's Operative Orthopaedics, Canale ST (ed), Mosby Year Book, St. Louis,2008, p:695–722

5. Ortopedi, Ed. Çakmak, M. 1998, Nobel Tıp, s:70–80.

6. Karaçor A, Uzmanlık Tezi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deneysel osteomiyelit modelinde ses dalgası ultrasound uygulamasının osteomiyelitli kemik doku üzerine etkileri, Mersin, 2008.

7. Hasırcı N, ODTÜ Kimya Bölümü, Haberodtü, 2007 Ekim Sayı:17.

8. Principles and Practice of Infectious Diseases, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) Churchill Livingstone, Philadelphia, 2005, s:1332–7.

9. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomiyelitis. N Engl J Med 1997, 336(14):999–1007.

10.http://en.wikipedia.org/wiki/Mickey_Mantle ve
http://www.mickeymantle.com/bio.htm web adresleri.

11. Evans R.P., Nelson C.L., Lange T.A.: Pathophisiology of Osteomyelitis. In McCollisster Evarts M.(Ed) Surgery of the Musculoskeletal system 2nd ed; Vol. 5: 4301–4312. Churchill Livingstone, New York,1990.

12. Cierny. G., Mader J.T. Adult Chronic Osteomiyelitis: Overview. In D’ Ambriosia R.D.(eds); Orthopaedic Infections: 31–47 Slack Incorparated, New Jersey, 1989.

13. Nair SP, Meghji S, Wilson M, Reddi K, White P, Henderson B: Bacterially induced bone destruction: mechanisms and misconceptions. Infect Immun 1996, 64(7):2371–2380.

14. Riancho JA, Salas E, Zarrabeitia MT, Olmos JM, Amado JA, Fernandez-Luna JL, Gonzalez-Macias J: Expression and functional role of nitric oxide synthase in osteoblast-like cells. J Bone Miner Res 1995, 10(3):439–446.

15. Millar SJ, Goldstein EG, Levine MJ, Hausmann E: Modulation of bone metabolism by two chemically distinct lipopolysaccharide fractions from Bacteroides gingivalis. Infect Immun 1986, 51(1):302–306.

16. Franchi-Miller C, Saffar JL: The 5-lipoxygenase inhibitor BWA4C impairs osteoclastic resorption in a synchronized model of bone remodeling. Bone 1995, 17(2):185–191.

17. Yoon KS, Fitzgerald RH, Sud Jr S, Song Z, Wooley PH: Experimental acute hematogenous osteomiyelitis in mice. Influence of staphylococcus aureus infection on T-cell immunity. J Orthop Res 1999, 17(3):382–391.

18. Gresham HD, Lowrance JH, Caver TE, Wilson BS, Cheung AL, Lindberg FP: Survival of Staphylococcus aureus inside neutrophils contributes to infection. J Immunol 2000, 164(7):3713–3722.

19. Castillo RC, Bosse MJ, MacKenzie EJ, Patterson BM: Impact of smoking on fracture healing and risk of complications in limb-threatening open tibia fractures. J Orthop Trauma 2005, 19(3):151–157.

20. Ishihara Y, Nishihara T, Maki E, Noguchi T, Koga T: Role of interleukin–1 and prostaglandin in vitro bone resorption induced by Actinobacillus actinomycetemcomitans lipopolysaccharide. J Periodontal Res 1991, 26(3 Pt 1):155–160.

21. Öztuna V, Ersöz G, Coskun B, Kaya A, Çolak M, Kuyurtar F: Farelerde oluşturulan osteomiyelit modellerinde yabancı cisim uygulanmasının lokal ve sistemik infeksiyon bulguları üzerine etkileri. Artroplasti Artroskopik Cerrahi 2002, 13(2): 94–98.

22. Darouiche RO, Landon GC, Patti JM, Nguyen LL, Fernau RC, McDevitt D, Greene C, Foster T, Klima M: Role of Staphylococcus aureus surface adhesins in orthopaedic device infections: are results model-dependent? J Med Microbiol 1997, 46(1):75–79.

23. Anthony G. Gristina, George D. Rovere, Hirumo Shoji, Joseph F. Nicastro. An in vitro study of bacterial response to inert and reactive metals and to methyl methacrylate. Journal of Biomedical Materials Research Volume 10, Issue 2, pages 273–281, March 1976.

24. Çağrıhan UTLU, D. Ekin TAŞATAN, Tansel ÖZTÜRK, D. Seyfettin ALDAĞ, İsmail KARABOZ. *Escherichia coli* ATCC 11230 ve *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P Bakterilerinin Tıpta Kullanılan Bazı İmplant Metallerine Karşı Affinitelerinin İncelenmesi. Orlab On-Line Mikrobiyoloji Dergisi Yıl: 2003 Cilt: 01 Sayı: 05 Sayfa: 12–20.

25. Hudson MC, Ramp WK, Nicholson NC, Williams AS, Nousiainen MT: Internalization of Staphylococcus aureus by cultured osteoblasts. Microb Pathog 1995, 19(6):409–419.

26. Lew DP, Waldvogel FA: Osteomyelitis. Lancet 2004, 364(9431):369–79.

27. Howe RA, Spencer RC: Macrolides for treatment of Pseudomonas aeruginosa infections? J Antimicrob Chemother 1997, 40(2):153–5.

28. Gillaspy AF, Lee CY, Sau S, Cheung AL, Smeltzer MS: Factors affecting the collagen binding capacity of Staphylococcus aureus. Infect Immun 1998, 66(7):3170–3178.

29. Gotz F: Staphylococcus and biofilms. Mol Microbiol 2002, 43(6):1367–1378.

30. Ryden C, Yacoub AI, Maxe I, Heinegard D, Oldberg A, Franzen A, Ljungh A, Rubin K. Specific binding of bone sialoprotein to Staphylococcus aureus isolated from patients with osteomiyelitis. Eur J Biochem 1989, 184(2):331–336.

31. Nilsson M, Frykberg L, Flock JI, Pei L, Lindberg M, Guss B: A fibrinogen-binding protein of Staphylococcus epidermidis. Infect Immun 1998, 66(6):2666–2673.

32. Baselga R, Albizu I, De La Cruz M, Del Cacho E, Barberan M, Amorena B: Phase variation of slime production in Staphylococcus aureus: implications in colonization and virulence. Infect Immun 1993, 61(11):4857–4862.

33. Gracia E, Lacleriga A, Monzon M, Leiva J, Oteiza C, Amorena B: Application of a rat osteomiyelitis model to compare in vivo and in vitro the antibiotic efficacy against bacteria with high capacity to form biofilms. J Surg Res 1998, 79(2):146–153.

34. Amorena B, Gracia E, Monzon M, Leiva J, Oteiza C, Perez M, Alabart JL, Hernandez-Yago J: Antibiotic susceptibility assay for Staphylococcus aureus in biofilms developed in vitro. J Antimicrob Chemother 1999, 44(1):43–55.

35. Nair SP, Meghji S, Wilson M, Reddi K, White P, Henderson B: Bacterially induced bone destruction: mechanisms and misconceptions. Infect Immun 1996, 64(7):2371–2380.

36. Herrmann M, Vaudaux PE, Pittet D, Auckenthaler R, Lew PD, Schumacher-Perdreau F, Peters G, Waldvogel FA: Fibronectin, fibrinogen, and laminin act as mediators of adherence of clinical staphylococcal isolates to foreign material. J Infect Dis 1988, 158(4):693–701.

37. Doç Dr. Serhan SAKARYA. Biyofilm Yapısıve İnfeksiyon Hastalıklarının Virülans ve Tedavisindeki Rolü. Kli. Mik Journal Cilt:18 Özel Sayı:1 Kasım 2005.

38. Hussain M, Heilmann C, Peters G, Herrmann M: Teichoic acid enhances adhesion of Staphylococcus epidermidis to immobilized fibronectin. Microb Pathog 2001, 31(6):261–270.

39. Galliani S, Viot M, Cremieux A, Van der Auwera P. Early adhesion of bacteremic strains of Staphylococcus epidermidis to polystyrene: influence of hydrophobicity, slime production, plasma, albumin, fibrinogen, and fibronectin. J Lab Clin Med 1994, 123(5):685–692.

40. Bowen TR, Widmaier JC: Host classification predicts infection after open fracture. Clin Orthop 2005, 433:205–211.

41. Lahiji A, Esterhai JL: Principles of Treatment of Infection and Antimicrobial Therapy. In: Chapman's Orthopaedic Surgey, Szabo MR, Marder R, Vince KG, Mann RA, Lane JM, McLain RF, Rab G (eds), Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2001, s:3505–3532.

42. Lambe DW Jr, Ferguson KP, Mayberry-Carson KJ, ToberMeyer B, Costerton JW: Foreign-body-associated experimental osteomyelitis induced with Bacteroides fragilis and Staphylococcus epidermidis in rabbits. Clin Orthop 1991, 266:285–294.

43. Mc Kissock W, Wright J, Miles AA: The reduction of hospital infections of wounds. A controlled experiment. Br Med J 1941, 2.375.

44. 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):219–222.

45. Waldvogel FA, Medoff G, Schwartz MN. Osteomyelitis: a rewiev of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects. N.Rngl J Med. 1970;282:198–206;316–322.

46. Cienry G 3rd, Mader JT, Penninck JJ, A clinical staging system for adult osteomyelitis.
Contemp Orthop. 1985;10.17–37

47. Norden CW: Lessons learned from animal models of osteomiyelitis. Rev Infect Dis 1988, 10(1):103–110.

48. Stott NS, Zionts LE, Holtom PD, Patzakis MJ. Acute hematogenous osteomyelitis. An unusual cause of compartment syndrome in a child. Clin Orthop Relat Res. 1995 Aug;(317):219–222.

49. Unkilo- Kallio L, Kallio MS, Eskola, Peltde H: Serum C- reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, and white blood cell count in acute hematogenous osteomyelitis of children. Pediatric, 1994, 93:59–62.

50. Dr. Serkan AKÇAY, Uzmanlık Tezi, Uzun Kemiklerde Kronik Osteomiyelitin Debridman Ve Antibiyotikli Polimetilmetakrilat Küreleri İle Tedavisi Ve Erken Dönem Klinik Sonuçlarımız. İstanbul, 2007.

51. Stein A, Bataille S.F., Drancourt M, Curuai G, Argenson S.N, Grauller P, Ranault D: Ambulatory treatment of multi-drug resistant Staphylococcus infected orthopedic implants with high dose oral Co-trmoxazole. Antimicrob. Agent Chemother. 1998.

52. Zamier A, Drancourt M, Francschai SP, Aubaniac SM, Raout D: Value of the technique of celular lysis by thermic in the isolation bacteria causing osteoarticular infections. Pathol. Biol. Paris 1991;39, 543–6. Article in French.

53. La Scalo B, Michel G, Rault D: The use of amplification and sequencing of the 16S rRNA gene to diagnose mycoplasma pneumanie osteomyelitis in a patient with hypgammaglobulinemia. Clin. Micr. 1999,37:3281–3290

54. Morato P., Cuelpo-Ortuna MI., Requera JM., Miralles F., Lopez-Gonzalez JJ.: Diagnostic yield of PCR assay in focal complications of Brucellosis. Clin. Micr. 2001,39:3743–3746.

55. Jones NS, Anderson DJ, Stiles PJ: Osteomyelitis in a general hospital: A five-year study showing an increase in subacute osteomyelitis. J Bone Joint Surg 1987; 69B:779.

56. Hempfing A, Placzek R, Göttsche T, et al: Primary subacute epiphyseal & metaepiphyseal osteotomyelitis in children: diagnosis and treatment guided by MRI. J Bone Joint Surg 2003; 85B:559.

57. Mackowiak PA, Jones SR, Smith JW: Diagnostic value of sinus-tract cultures in chronic osteomyelitis. JAMA. 1978 Jun 30;239(26):2772–5.

58. Majid SA, Lindberg LT, Gunterberg B, Siddiki M.S: Gentamicin-PMMA beads in the treatment of chronic osteomyelitis. Acta. Orto. Scan. 56:265; 1985.

59. 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. In: Local antibiotic treatment in osteomiyelitis and soft tissue infectıons. Proceeding a symposium.(eds) Van Rensser, T,J,G Amsterdam, Experta Medica ICS 556:112,1981.

60. Kaim A, Ledermann HP, Bongartz G, et al: Chronic post-traumatic osteomyelitis of the lower extremity: comparison of magnetic resonance imaging and combined bone scintigraphy/immunoscintigraphy with radiolabelled monoclonal antigranulocyte antibodies. Skeletal Radiol. 2000; 29:378.

61. Maira-Litran T, Kropec A, Goldmann D, Pier GB: Biologic properties and vaccine potential of the staphylococcal poly- N-acetyl glucosamine surface polysaccharide. Vaccine 2004, 22(7):872–879.

62 Marone P, Concia E, Andreoni M, Suter F, Cruciani M: Treatment of bone and soft tissue infections with teicoplanin. J Antimicrob Chemother 1990, 25(3):435–439.

63. Blaser J, Vergeres P, Widmer AF, Zimmerli W: In vivo verification of in vitro model of antibiotic treatment of device-relat-d infection. Antimicrob Agents Chemother 1995, 39(5): 1134–1139.

64. Schwank S, Rajacic Z, Zimmerli W, Blaser J: Impact of bacterial biofilm formation on in vitro and in vivo activities of antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 1998,42(4):895–898.

65. Kandemir O, Oztuna V, Milcan A, Bayramoglu A, Celik HH, Bayarslan C, Kaya A: Clarithromycin destroys biofilms and enhances bactericidal agents in the treatment of Pseudomonas aeruginosa osteomiyelitis. Clin Orthop 2005,430:171–175.

66. Stengel D, Bauwens K, Sehouli J, Ekkernkamp A, Porzsolt F:Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections. Lancet Infect Dis 2001, 1(3):175–188.

67. Rao N, Ziran BH, Hall RA, Santa ER: Successful treatment of chronic bone and joint infections with oral linezolid. Clin Orthop 2004, 427:67–71.

68. Ersoz G, Oztuna V, Coskun B, Eskandari MM, Bayarslan C, Kaya A: Addition of fusidic acid impregnated bone cement to systemic teicoplanin therapy in the treatment of rat osteomiyelitis. J Chemother 2004, 16(1):51–55.

69. Evans RP, Nelson CL, Lange TA: Pathophysiology of Osteomyelitis. In: Surgery of the musculoskeletal system, Mc Collister Ewarts (ed), Churchill Livingstone, 1990, s:19–35.

70. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE: Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. JAMA 1998, 279(19):1537–1541.

71. Gunal I, Seber S, Kiraz N, Turkay S, Oztuna V, Gokturk E: [In vitro evaluation of antibiotic diffusion from antibiotic impregnated xenografts] Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot 1996, 82(1):59–62.

72. Dion A, Berno B, Hall G, Filiaggi MJ: The effect of processing on the structural characteristics of vancomycin-loaded amorphous calcium phosphate matrices. Biomaterials 2005, 26(21):4486–4494.

73. Huneault LM, Lussier B, Dubreuil P, Chouinard L, Desevaux C: Prevention and treatment of experimental osteomyelitis in dogs with ciprofloxacin-loaded crosslinked high amylose starch implants. J Orthop Res 2004, 22(6):1351–1357.

74. Calhoun JH, Mader JT: Treatment of osteomyelitis with a biodegradable antibiotic implant. Clin Orthop 1997, 341:206–214.

75. Wahlig H, Dingeldein E, Bergmann R, Reuss K: The release of gentamicin from polymethylmethacrylate beads. An experimental and pharmacokinetic study. J Bone Joint Surg 1978, 60-B(2):270–275

76. Stabile DE, Jacobs AM: Development and application of antibiotic-loaded bone cement beads. J Am Podiatr Med Assoc 1990, 80(7):354–359.

77. (146) “Experimental Chronic Staphylococcal Osteomyelitis in Rabbits: Treatment with Rifampin Alone and in Combination with Other Antimicrobial Agents, Carl W.Norden, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania, 1983.” İçinde kaynakça 12. sırada
Steigbigel RT, Greenman RL, Remington JS. Antibiotic combinations in the treatment of experimental Staphylococcus aureus infection. J Infect Dis 1975;131:245–51.

78. Wang J, Li F, Calhoun JH, Mader JT: The role and effectiveness of adjunctive hyperbaric oxygen therapy in the management of musculoskeletal disorders. J Postgrad Med 2002, 48(3):226–233.

79. Nade, 1983. Nade S: Acute haematogenous osteomyelitis in infancy and childhood. JBJS 1983; 65B:109.

80. Ross and Cole, 1985. Ross ERS, Cole WG: Treatment of subacute osteomyelitis in childhood. J Bone Joint Surg 1985; 67B:443.

81. Hamdy RC, Lawton L, Carey T, et al: Subacute hematogenous osteomyelitis: are biopsy and surgery always indicated? J Pediatr Orthop 1996; 16:220.

82. Simpson AHRW, Deakin M, Latham JM: Chronic osteomyelitis: the effect of the extent of surgical resection on infection-free survival. *J Bone Joint Surg* 2001; 83B:403.

83. Grammaticos PC, Diamantis A (2008). "Useful known and unknown views of the father of modern medicine, Hippocrates and his teacher Democritus". Hellenic Journal of Nuclear Medicine 11 (1): 2–4. PMID 18392218.

84. Searle, A.B. (1920). "Chapter VIII: Germicides and Disinfectants". The Use of Colloids in Health and Disease. Gerstein - University of Toronto: Toronto Collection: London Constable & Co.
http://www.archive.org/stream/useofcolloidsinh00searuoft#page/70/mode/2up.

85. Fung MC, Bowen DL (1996). "Silver products for medical indications: risk-benefit assessment". Journal of Toxicology 34 (1): 119–26. doi:10.3109/15563659609020246. PMID 8632503.

86. Roe, A. L. (1915). "Collosol Argentum and Its Ophthalmic Uses". BMJ 1 (2820): 104. Doi:10.1136/Bmj.1.2820.104. PMC 2301624. PMID 20767446.

87. “http://en.wikipedia.org/wiki/Medical_uses_of_silver” internet sayfasında referans no:23
Macleod, C (1912). "Electric Metallic Colloids and Their Therapeutical Applications". The Lancet 179 (4614): 322. Doi:10.1016/S0140-6736(01)66545-0.

88. Searle, A.B. (1920). "Chapter IX: Colloidal Remedies and Their Uses". The Use of Colloids in Health and Disease.Gerstein - University of Toronto: Toronto Collection: London Constable&Co.
http://www.archive.org/stream/useofcolloidsinh00searuoft#page/83/mode/1up.

89. "Eighty-First Annual Meetıng Of The British Medical Association". Bmj 2 (2759): 1282. 1913. Doi:10.1136/Bmj.2.2759.1282.

90. "Colloidal Silver Products". National Center for Complementary and Alternative Medicine. December 2006. http://nccam.nih.gov/health/silver/. Retrieved 2008–10–06.

91. "About Herbs: Colloidal Silver". Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. 2008–07–25. http://www.mskcc.org/mskcc/html/69189.cfm. Retrieved 2008-10-03.

92.Lansdown AB (2006). "Silver in health care: antimicrobial effects and safety in use". Current Problems in Dermatology. Current Problems in Dermatology 33: 17–34. doi:10.1159/000093928. ISBN 3–8055–8121–1. PMID 16766878.

93. Spacecraft Water Exposure Guidelines for Selected Contaminants: Volume 1. U.S. National Academy of Sciences. 2004. p. 324. http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=10942&page=324.

94. Berman E. Toxic Metals and Their Analysis. London: Heyden and Sons; 1980. p.121–145.

95. Akhil Wadhera and Max Fung. Systemic argyria associated with ingestion of colloidal silver. Dermatology Online Journal 2005, 11(1):12.

96. Kehoe RA., Cholak J., Storey RV. A Spectrochemical Study Of The Normal Ranges Of Concentration Of Certain Trace Elements In Biologic Materials. J.Nutr.1940; 19: 579–592.

97. E.I. Hamilton, M.J. Minski and Cleary JJ. Problems concerning multi-element assay in biological materials. Sci Total Environ. 1972 May;1(1):1–14.

98. Gettler AO., Rhoads CP., Weiss S.. A Contribution To The Pathology Of Generalized Argyria With A Discussion Of The Fate Of Silver In The Human Body. Amer. J. Pathol. 1927; 3: 631.

99. Blumberg H., Nelson CT. Argyremıa: Detectıon Of Unsuspected And Obscure Argyria By The Spectrographic Demonstration Of High Blood Sılver. J. Amer. Med. Assoc. 1934; 103: 1521.

100. Norbert W. Tietz (Ed) Clinical Guide to laboratory tests. 3rd edition. W.B. Saunders Company Pennsylvania, 1995, pp:560.

101. Kollef MH, Afessa B, Anzueto A et al. (August 2008). "Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia: the NASCENT randomized trial". *JAMA* 300 (7): 805–13. doi:10.1001/jama.300.7.805. PMID 18714060.

102. "FDA Clears Silver-Coated Breathing Tube For Marketing". 2007-11-08. http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01741.html.

103. Dr. Kutsal Devrim Seçinti, Uzmanlık Tezi, Gümüş Anot Uygulaması ve Gümüş Kaplı Anti Bakteriyel Vertebra İmplantları, Ankara, 2010.

104. http://www.ahrq.gov/Clinic/ptsafety/chap15a.htm: Sanjay Saint, M.D., M.P.H. Chapter 15. Prevention of Nosocomial Urinary Tract Infections: University of Michigan School of Medicine, 1998.

105. Saint S, Elmore JG, Sullivan SD, Emerson SS, Koepsell TD (September 1998). "The efficacy of silver alloy-coated urinary catheters in preventing urinary tract infection: a meta-analysis". *The American Journal of Medicine* 105 (3): 236–41. doi:10.1016/S0002-9343(98)00240-X. PMID 9753027.

106. Collinge CA, Goll G, Seligson D, Easley KJ. Pin tract infections: silver vs uncoated pins. Orthopedics. 1994 May;17(5):445–448. PMID:8036188.

107. Loertzer H, Soukup J, Hamza A et al. (April 2006). "Use of catheters with the AgION antimicrobial system in kidney transplant recipients to reduce infection risk". *Transplantation Proceedings* 38 (3): 707–10. doi:10.1016/j.transproceed.2006.01.064. PMID 16647450.

108."AGC Flat Glass Europe launches world's first antibacterial glass". 2007-09-04. http://www.agc-flatglass.eu/AGC+Flat+Glass+Europe/English/Homepage/News/Press+room/Press-Detail-Page/page.aspx/979?pressitemid=1031.

109. Kurt R. Grebe, et al. Non-Cyanide Silve Plating Method, IBM Corporation, Armonk, N.Y., a Corporation of New York, No Drawing. http://www.google.com.tr/patents?hl=tr&lr=&vid=USPAT3406107&id=dFpyAAAAEBAJ&oi=fnd&dq=non+cyanide+silver+plating+patent+Kurt+R&printsec=abstract#v=onepage&q=non%20cyanide%20silver%20plating%20patent%20Kurt%20R&f=false.

110. Zichner L: Repair of nonunions by electrically pulsed current stimulation. Clin Orthop Rel Res 1981. 161:159–162.

111. Scherer GW. Sintering of Sol Gel Films. Journal of Sol Gel Science and Technology 1997 8: 353–363.

112. Yrd. Doç. Dr. Atilla Evcin, Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Kaplama Teknikleri Ders Notları, 2006.

113. Ramanathan S., Bhat R., Upadhyaya DD., Roy SK. Alumina ceramics by sol gel technique Bull. Mater. Sci., Vol.17, No. 2, April 1994, pp. 95–103.

114. Lentes FT. Modelling of the Generation and the Stability of Ag Colloids. In Thin Films on Glass. Ed. Bach H, Krause D. Springer-Verlag, Hiedelberg, Berlin, Germany. 2003 pp:285–289.

115. Berman E. Toxic Metals and Their Analysis. London: Heyden and Sons; 1980. p. 121–125.

116. Aydın M. Diş Abselerinde Gümüş Anot Uygulaması. Çukurova Üni. Diş Hekimliği Fakültesi Mikrobiyoloji Yan Dal Bitirme Tezi. Adana, 1996.

117. Chowlishaw J, Spadaro J.A, Becker R.O; Inhibition of enzyme Induction in E. Coli by anodic silver. Journal Of Bioelectricity, 1(3), 295–304 (1982).

118. Bragg PD, Rainnie DJ: The effect of silver ions on the respiratory chain of Escherichia coli. Can Microbiol 1974 20:883–889.

119. Modak SM, Fox CL: Binding of silver sulfadiazine to the cellular components of Pseudomonas aeruginosa. Biochem Pharm 1990 22: 2391–2404.

120. Eynard N, Sixou S, Duran N, Teissie J: Fast kinetics studies of Escherichia coli electrotransformation. Eur J Biochem 1992 209: 431–436.

121. Spadaro JA, Berger TJ, Barranco SD, Chapin SE, Becker RO: Antibacterial effects of silver electrodes with weak direct current. Antimic Agent Chem 1974 6: 637–642.

122. Spadaro JA. Silver anode inhibition of bacteria. Proceedings of the First International Conference on Gold and Silver in Medicine, Bethesda, MD, May 1987;13–14.

123. Powell KT, Morgenthaler AW, Weaver JC. Tissue electroporation. Biophys J.Biophysical Society Volume 56.

124. Gentzkow GD: Electrical stimulation to heal dermal wounds. J Derm Surg Oncol. 1993;19:753–758.

125. G.T. Ensing, B.L. Roeder, J.L. Nelson, J.R. van Horn, H.C. van der Mei, H.J. Busscher, and W.G. Pitt. Effect of pulsed ultrasound in combination with gentamicin on bacterial killing of biofilms on bone cements in vivo. J Appl Microbiol. 2005; 99(3): 443–448.

126. Falcone AE, Spadaro JA: Inhibitory effects of electrically activated silver material on cutaneous wound bacteria. Plastic and Reconstructive Surgery, 1986 77:455–458.

127. Feedar JA, Luther CK, Gentzkow GD: Chronic dermal ulcer healing enhanced with monophasic pulsed electrical stimulation. Physical Theraphy 1991 71:9.

128. Reich JD, Cazzaniga AL, Mertz PM, Kerdel FA, Eaglstein WH: The effect of electrical stimulation on the number of mast cells in healing wounds. J Am ACAD Dermatol 1991 25:40–46.

129. Rowley BA, McKenna J, Chase G: The influence of electrical current on an infecting microorganism in wounds. Ann NY Acad Sci 1974 238:543–551.

130. Marino AA: Modern Bioelectricity. Electrical silver antisepsis. IEEE Transactıons On Biomedical Engineering, Vol. BME–32, No. 5, May 1985, 336–337.

131. Duelnad R, Spadaro JA, Rahn BA: Silver antibacterial bone Cement. Clin Orthop 1982 169:264–268.

132. Berger TJ, Spadaro JA, Bierman R, Chapin SE, Becker RO: Antifungal properties of electrically generated metallic ions. Antimic Agents and Chem 1976 10:856–860.

133. Berger TJ, Spadaro JA, Chapin SE, Becker RO: Electrically generated silver ions: quantitative effects on bacterial and mammalian cells. Antimic Agents and Chem 1976 9:357–358.

134. Spadaro JA, Berger TJ, Chapin SE, Becker RO: Antitumor effects of silver electrodes in vitro. 3rd Annual Meeting of the society for biomaterials, 1977, NJ.

135. Davidovitch Z, Shanfeld JL, Montgomery PC, Lally E, Laster L, Furst L, Korostoff E: Biochemical mediators of the effects of mechanical forces and electric currents on mineralized tissues. J Int Calcif Tissue 1984 36;86–97.

136. Bourguignon GJ, Bourguignon LYW: Electric stimulation of protein and DNA synthesis in human fibroblasts. FASEB 1987 1:398–402.

137. Brighton CT, Robert MH: Ultrastructure of electrically induced osteogenesis in the rabbit medullary canal. J Orthop Res 1986 4:27–36.

138. Ceballos A, Pereda O, Ortega R,Balmaseda R: Electrically induced osteogenesis in external fixation treatment. Acta Orthopaedica Belgica 1991 57 2:102–108.

139. Spadaro JA, Webster DA, Becker RO: Silver polymethyl methacrylate antibacterial bone cement. Clin Orthop 1979 143:106–111.

140. Yuen TGH, Agnew FW, Bullara LA, Jacques S, McCreery DB: Histological evaluation of neural damage from electrical stimulation: consideration for the selection of parameters for clinical application. Neurosurgery 1981 9:100–107.

141. Aydın M, Köksal F, Günay I, Serin MS, Polat S: The effect of antibacterial silver electrodes and the nature of ion emission in the outer side of inhibition zone. Ann Med Sci Vol 5, Number 2, July 1996, 52–57.

142. Susanne Sütterlin, Eva Tano et al. Effects of Silver-based Wound Dressings on the Bacterial Flora in Chronic Leg Ulcers and Its Susceptibility In vitro to Silver. Acta Derm Venereol 2012; 92: 34–39.

143. Aydın M, Serin MS, Pelit A, Günay I. Silver anode induced phenotypical changes in bacteria. Ann Med Sci 1997;6:83–7.

144. Kaya, Ü., Apaydın, N., Kaya, A., Koç, B. Tavşanlarda Xylazine – Tiletamine - Zolazepam ve Xylazine - Ketamine Anestezilerinin Kardiyovasküler ve Respiratorik Etkilerinin Karşılaştırılması. Veteriner Cerrahi Dergisi (2002), 8 (3-4), 63-68

145. Jon T. Mader, Kenneth Adams, And Louis Morrison. Comparative Evaluation Of Cefazolin And Clindamycin İn The Treatment Of Experimental Staphylococcus Aureus Osteomyelitis İn Rabbits. Antimicrobial Agents And Chemotherapy, Oct. 1989, p.1760–1764.

146. Carl W.Norden. Experimental Chronic Staphylococcal Osteomyelitis in Rabbits: Treatment with Rifampin Alone and in Combination with Other Antimicrobial Agents. University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania, 1983.

147. Kemal Aktuğlu, Sinan Kara, Murat Argon, Memduh Taner, Yusuf Duman, Hakkı Önçağ. Kırık iyileşmesinde sitrik asidin yeri (Tavşan modelinde deneysel çalışma). Acta Orthop Traumatol Turc 29, 234–237, 1995.

148. Dr. Kudret Doğru. Deneysel Araştırmalarda Anestezi Ve Ötanazi. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Anabilim Dalı. Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Araştırıcılar (B Kategorisi) İçin Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası Eğitim Programı, 21 -30 Nisan 2008.

149. Secinti KD et al. Antibacterial effects of electrically activated vertebral implants. J Clin Neurosci (2007), doi:10,1016/j.jocn.2007.03.010

150. Ji-Le Jiang, Yun-Fei Li, Tao-Lin Fang, Jian Zhou, Xi-Lei Li, Yi-Chao Wang, Jian Dong. Vancomycin-loaded nano-hydroxyapatite pellets to treat MRSA induced chronic osteomyelitis with bone defect in rabbits. Inflamm. Res. (2012)61:207–215 DOI10.1007/s00011–011–0402-x.

151. Marc W. Nijhof, Andre Fleer, Karin Hardus, H. Charles Vogely, Leo M. Schouls, Abraham J. Verbout, Wouter J. A. Dhert. Tobramycin-Containing Bone Cement and Systemic Cefazolin in a One-Stage Revision. Treatment of Infection in a Rabbit Model Marc W. Nijhof. © 2001 John Wiley& Sons, Inc.

152. Li-Yan Yin, Luca Lazzarini et al. Comparative evaluation of tigecycline and vancomycin, with and without rifampicin, in the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus experimental osteomyelitis in a rabbit model. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2005) 55,995–1002 doi:10.1093/jac/dki109.

153. Mendel V, Simanowski HJ, Scholz HC, Heymann H. Therapy with gentamicin-PMMA beads, gentamicin-collagen sponge, and cefazolin for experimental osteomyelitis due to Staphylococcus aureus in rats. Arch Orthop Trauma Surg.2005;125:363–8.Epub 2005 Apr 30.

154. Gianluca Giavaresi, Elisa Bertazzoni Minelli, Maria Sartori et al. Microbiological and Pharmacological Tests on New Antibiotic-Loaded PMMA-Based Composites for the Treatment of Osteomyelitis. 22August2011 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI10.1002/jor.21531.

155. Chen CY, Lin KP, Lu SH, Chen YJ, Lin CF. Adjuvant hyperbaric oxygen therapy in the treatment of hemodialysis patients with chronic osteomyelitis Ren Fail. 2008;30(2):233–237.

156. Chen CE, Ko JY, Fu TH, Wang CJ. Results of chronic osteomyelitis of the femur treated with hyperbaric oxygen: a preliminary report.
Chang Gung Med J.2004 Feb;27:91–97.

157. Steinhart H, Schulz S, Mutters Evaluation of ozonated oxygen in an experimental animal model of osteomyelitis as a further treatment option for skull-base osteomyelitis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 1999;256(3):153–157.
158. Nunamaker DM: Experimental models of fracture repair. Clin. Orthop Relat Res 1998, 355: 56–65.

159. Antibacterial and Antifungal Effects of Weak Direct Current and Silver Ions. Kutsal Devrim Seçinti, Md et al. Turkiye Klinikleri J Med Sci 2009;29(3).

160. Robert O. Becker, M.D. And Joseph A. Spadaro, Ph. D. Treatment of Orthopaedic Infections with Electrically Generated Silver Ions. JBJS, Volume 60-A, No. 7 October 1978, Syracuse, New York.

161. Murat Aydın, İsmail Günay, Aykut Pelit, Mehmet Sami Serin. Deposition Profile of Antibacterial Anodic Silver in Root Canal Systems of Teeth. 1997 John Wiley & Sons,Inc. J Biomed Mater Res. 38(1) 1997:49-54. Received 5 July 1996; Accepted 8 November 1996.

162. Zar, V.V., N.V. Zagorodniy, and D.V. Martinov, Multi-centre, prospective, controlled blinded study of the safety and efficacy of viscosupplementation with a three-dimensional, silver containing polyacrylamide gel in patients with symptomatic OA of the knee. Moscow Regional Scientific-Research Clinical Institute, Russian University of Friendship of People, Moscow Regional Hospital of War Veterans, Moscow, 2009.

163. Poroshat Khalilpour, Kai Lampe, Michael Wagener et al. Ag/SiO_xC_y plasma polymer coating for antimicrobial protectionof fracture fixation devices. Published online 22 April 2010 in Wiley InterScience. (www.interscience.wiley.com).DOI:10.1002/jbm.b.31641.

164. Franz H. Furkert, Jan H. Sörensen, Jörg Arnoldi, Bernd Robioneck, Hartwig Steckel. Antimicrobial Efficacy of Surface-Coated External Fixation Pins. Curr Microbiol (2011) 62:1743–1751 DOI10.1007/s00284–011–9923–3.

165. W.Chen, S.Oh, A.P.Ong, N.Oh, Y.Liu, H.S.Courtney, M.Appleford, J.L.Ong. Antibacterial and osteogenic properties of silver-containing hydroxyapatite coatings produced using a sol gel process. Wiley InterScience DOI:10.1002/jbm.a.31197.

166. Nils Alt and Georg Gosheger. General Orthopaedics and Tumour Orthopaedics Clinic, University Hospital Münster. Modular Silver-coated Tumour Prostheses for Reconstruction after Resection of Malignant Bone Tumours. European Musculoskeletal Review, 2011; 6(3):166–8.

167. Hardes J, von Eiff C, Streitbuerger A, et al., Reduction of periprosthetic infection with silver-coated megaprostheses in patients with bone sarcoma, J Surg Oncol, 2010;101:389–95.

168. T. Kokubo et al. Ca, P-rich layer formed on high-strength bioactive glass-ceramic A-W. Journal of Biomedical Materials Research Volume 24, Issue 3, pages 331–343, March 1990.

169. S. Cavalu, V. Simon, C. Albon, C. Hozan. Bioactivity evaluation of new silver doped bone cement for prosthetic surgery. Journal Of Optoelectronics And Advanced Materials Vol. 9, No. 3, March 2007, P. 690 – 693.

170. Lansdown, Alan B.G. (2006). Silver in Health Care: Antimicrobial Effects and Safety in Use. "Biofunctional Textiles and the Skin". Current Problems in Dermatology.

Current Problems in Dermatology 33: 17–34. doi:10.1159/000093928. ISBN 3-8055-8121-1. PMID 16766878.

171. Michelle Griffin and ArdeshirBayat. Electrical Stimulation in Bone Healing: Critical Analysis by Evaluating Levels of Evidence. Journal of Plastic Surgery, 26 July 2011, p 303-353.

172. Volkan Öztuna. Ortopedi ve Travmatolojide Kullanılan Deneysel Hayvan Modelleri (Temel ilkeler, Etik unsurlar ve Modeller). TOTBİD (Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliði Derneği) Dergisi 2007,Cilt: 6 Sayı: 1–2, s: 47–55.

T.C.

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

""Gümüş Kaplı İmplantların Tavşanlarda Deneysel Osteomiyelit Ve Kırık Modelinde Tedavideki Etkinliği"

Dr. Erdem Yunus UYMUR

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi	:	11.12.2007
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi	:	08.05.2013
Uzmanlık Sınavı Tarihi	:	08.05.2013
Tez Danışmanı	:	Prof. Dr. Orhan KARSAN
Jüri Üyesi	:	Prof. Dr. Ömer Selim YILDIRIM
Jüri Üyesi	:	Prof. Dr. Naci EZİRMİK
Jüri Üyesi	:	Prof. Dr. Kadir YILDIRIM
Jüri Üyesi	:	Prof. Dr. Önder TAN

Prof. Dr. Orhan KARSAN

Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Başkanı

Mayıs 2013

ERZURUM