

Yumuşak Doku Ve Kronik Kemik Enfeksiyonlarında Gentamisin PMMA Zincirlerinin Uygulanışı

Mehmet S. BİNNET
Ertan MERGEN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara

THE USE OF GENTAMYCIN-PMMA BEADS IN
THE TREATMENT OF CHRONIC OSTEOMYELITIS
AND SOFT TISSUE INFECTIONS

Geliş Tarihi: 22 Mayıs 1985

ÖZET

Antibiyotikli kemik çimentosu lokal antibiyotik tedavisinin yeni bir şeklidir. Gentamisin - PMMA zincirleri son beş yıldır devamlı irrigasyon ve drenaj metoduna alternatif olarak bir çok ülkede kullanılmaktadır.

Bu çalışmamızda Gentamisin - PMMA zincirleri ile tedavi ettiğimiz kronik osteomyelit ve yumuşak doku enfeksiyonu bulunan 22 olgu sunulmuştur. Olgularımızın takip süresi 6-18 ay arasında değişmektedir. 22 olgunun 21'inde iyi sonuç elde edilmiştir.

Yöntem ile enfekte bölgede, uzun süreli yüksek antibiyotik konsantrasyonu elde edilmektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik osteomyelit, Gentamisin-PMMA zincirleri

T Kİ Tıp Bili Araş Dergisi C.4, s. 1-2, 1986, 121-130

SUMMARY

Gentamycine-PMMA beads is a new form of local antibiotic therapy. Since last five years Gentamycine-PMMA bead has been used an alternative method to continuous irrigation-suction drainage at several countries.

In this paper 22 patients with chronic osteomyelitis and soft tissue infections whose were treated with Gentamycine-PMMA beads reported. They were followed up 6-18 months. In twenty one of them results were good. Extremely high tissue concentrations are obtained resulting in a substantial increase in bacterial effects.

Gentamycine loaded PMMA beads release the antibiotic by diffusion in high concentrations over a period of several months.

Key words: Chronic osteomyelitis, Gentamycine-PMMA breads.

T J Research Med Sci V. 4, N. 1-2, 1986, 121-130

Osteomyelit ilk çağlardan beri bilinmesine rağmen, tedavisinde büyük güçlük çekilen kemik ve iliğinin enfeksiyonudur. Halen akut hematogen osteomyelite bağlı mortalite hemen hemen % 0'a indiği halde, % 15-30 arasındaki akut formlar kronik osteomyelite dönüşmektedir (25).

Günümüzde özellikle trafik kazalarına bağlı olarak giderek artan açık ve ağır kırıklar nedeni ile her yaş grubu insanlarda osteomyelit gelişebilmekte ve bu tip enfeksiyonlar sıklıkla kronik seyirli olmaktadır. Ortopedik implantlarla yapılan osteosentez uygulamasının yaygınlaşması ise iatrojenik etyolojili posttravmatik kronik osteomyelitlerin oranını arttırmaktadır.

Osteomyelit tedavisinin temelini cerrahi tedavi

ile birlikte uygulanan yeterli antibiyotik tedavisi oluşturur. Son yıllarda çok sayıda etkin antibiyotik geliştirilmiş olmakla beraber, osteomyelit tedavisi hâlâ önemini korumaktadır. Patojen ajanlar antibiyotiklere hassas olsalar bile oral, parenteral antibiyotik tedavisinin özellikle kemik enfeksiyonlarında yetersiz kalması günümüzde lokal antibiyotik uygulamalarının tercih edilmesine neden olmuştur.

Lokal uygulamalar antibiyotikğin instilasyonu ve enjeksiyonları ile başlamıştır (5). 1962 yılında Willenegger emici-yıkayıcı drenaj sistemini (yıkama drenleri) geliştirilip uygulama alanına sokmuştur (36). 1967 yılında Compore, Metzger ve Mitra dirençli fokal enfeksiyonların tedavisinde deterjan ve bir veya daha fazla antibiyotik kapsayan solü-

yonların topik olarak instilasyonunu uygulamışlardır (8). 1970'li yıllarda Total Kalça Artroplastilerinin yaygınlaşması ile birlikte Polmethylenmethakrilatın (P.M.M.A.) kemik çimentosu olarak kullanım alanı genişlemiştir. Bu tip operasyonlarda kemik çimentosu içerisine antibiotik eklenmesiyle yüksek orandaki enfeksiyon riski azaltılmıştır (1, 2). Bu şekilde gentamisinli kemik çimentosu Total Kalça Artroplastilerinde terapötik ve profilaktik amaçla başarıyla kullanılmıştır.

Bu uygulamanın başarılı sonuçları, konu ile çalışanları antibiotikli kemik çimentosunun, kemik enfeksiyonlarında enfeksiyon bölgesinde uzun süreli yüksek antibiotik konsantrasyonu oluşturması amacıyla kullanılmaya itmiş ve 1973 yılında Klemm gentamisinli kemik çimentosunu osteomyelitik kaviteler içerisinde solit biçimde uygulamaya başlamıştır (18). Antibiotikli çimentonun kitle olarak uygulanış güçlükleri nedeniyle Klemm 1974 yılında Gentamisin-P.M.M.A. zincirleri ile bilyalarını geliştirmiştir (17).

Uygulamada esas madde olan gentamisin ile karıştırılmış P.M.M.A. taşıyıcı görevi üstlenerek etkin maddenin ortama diffüzyon ile yayılmasını sağlar (13, 17, 31). Gentamisinin ortama ulaştığı in vivo olarak yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (32). Klinik uygulamadaki hastaların biokimyasal yöntemlerle serum, idrar ve enfeksiyon bölgesindeki sekresyonda gentamisin konsantrasyonunun hastayı hiç bir şekilde rizikoya sokmadığı gözlemlendikten sonra uygulama yaygınlaştırılmıştır (13, 31, 32). Uygulamada lokal tedavi ile enfeksiyon bölgesinde yüksek gentamisin konsantrasyonu direkt etki ederek lokal bakteriyel flora ortadan kaldırılmaktadır.

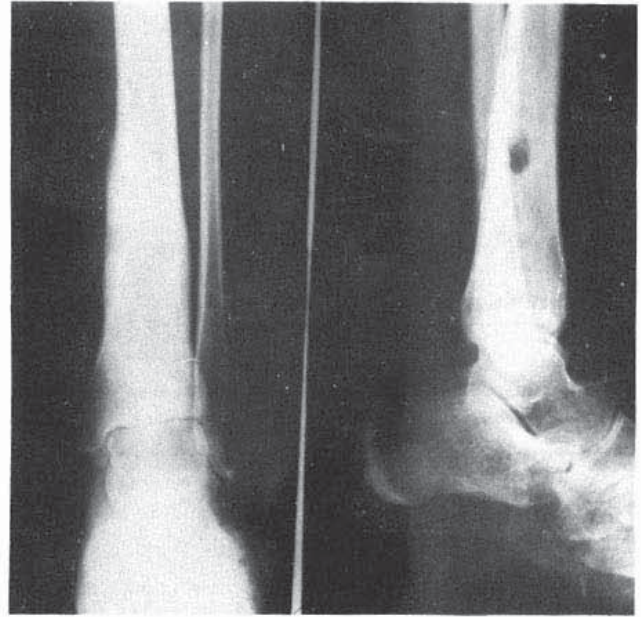
1976 yılından bu yana, Avrupa'nın bir çok Ortopedi ve Travmatoloji kliniklerinde başarılı sonuçlarla uygulanmakta olan yöntemi, kliniğimizde de son bir buçuk yıldır uygulamaya başladık. Materyel teminindeki güçlük nedeniyle serimizin kısıtlı olmasına karşın, tekniğin tanıtılması amacıyla çalışmamızı yayınlamayı faydalı bulduk.

MATERYAL VE METOD

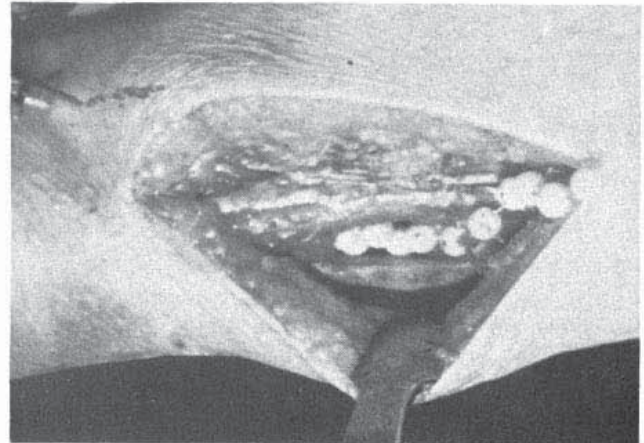
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalında, 1982 yılından bu güne kronik osteomyelit ve yumuşak doku enfeksiyonu olan 22 olguya, Gentamisin-PMMA zincirleri uygulanmıştır.

Gentamisin-PMMA zincirleri; 30 cm uzunluğunda, çapı 7 mm olan 30 adet bilyadan oluşan ve bu bilyaların tellerle birbirine tutturulması ile meydana gelen steril standart halde bulunmaktadır.

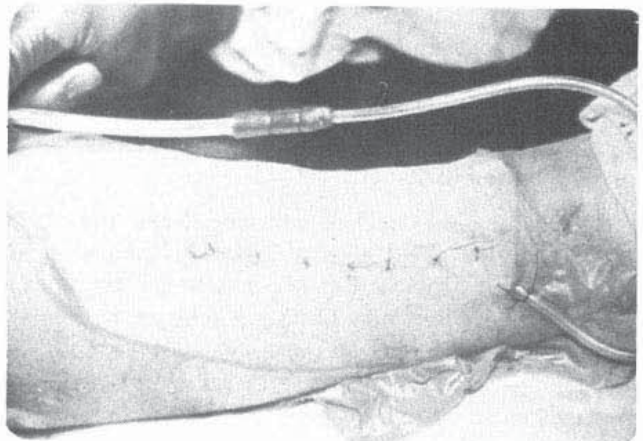
Çalışmamıza temel olan 22 olgumuzun, 17'si erkek (% 77,2), 5'i kadındır (% 22,7). Ortalama yaş 21,9'dur (En küçük 4, en büyük 51 yaşındadır).



Şekil-1. S.S. 18 yaş, birbuçuk yıllık tibia kronik osteomyeliti preoperatif grafisi.



Şekil-2. Ameliyat sırasında radikal cerrahi debridmanı takiben kavitenin içi temizlenerek zincirlerin yerleştirilmesi.



Şekil-3. Bir bilye dışarıda kalacak şekilde kesi yerinin kapatılması.

Gentamisin-PMMA zincirleri uyguladığımız olgularımızdan 19'unda enfeksiyon kemikte (% 86,3), 3'ünde ise yumuşak dokudadır (% 13,6).

Olgularımızın geliştikleri kemiklere göre dağılımı şöyledir: 2 olgu (% 9) humerus, 1 olgu (% 4,5) pelvis, 7 olgu (% 31,8) femur, 6 olgu (% 27,2) tibia, 3 olgu (% 13,6) fibula.

Kemik enfeksiyonundaki etyolojik nedenler: 11 olguda (% 50) kronik osteomyelit, 6 olguda (% 27,2) kronik posttravmatik osteomyelit, 2 olguda (% 9) enfekte pseudoartrozis olarak belirlenmiştir.

Kemik enfeksiyonunun ilk ortaya çıkışından itibaren bu çalışmamızdaki Gentamisin-PMMA zincirleri uygulamamıza kadar geçen süre ortalama 28,1 aydır (en az 5, en fazla 72 ay). Kronik osteomyelite dönüşen 11 olgunun (% 50), 6'sına (% 27,2) bu yöntem öncesi ortalama 1,6 kez cerrahi girişimde (drenaj, yıkama drenleri, sekestrektomi) bulunmuştur. Bu olgularımızın tümünde girişimlerden sonra da enfeksiyonda süreklilik devam etmiştir.

Çalışmamıza başlarken etyolojik ajan tayini için rutin antibiogram ve hassasiyet testi yapıldı. Bu işlem için 9 olguda (% 40,9) kültür sinüs yolundan, 13 olguda (% 59) kültür cerrahi girişim sırasında alındı. Kültür sonuçlarına göre olgularımızın 15'inde (% 68,1) monoenfeksiyon, 3'ünde (% 13,6) miksenfeksiyon, 3'ünde (% 13,6) bakteri üremedi.

13 olguda (% 59) ajan patojen Staf. Aureustu. Diğer olgularda ajan patojenler farklı idi (Klebsiella, Pseudomonas, Staf. Albus, E. Coli, vs.).

Rutin antibiogramda: 13 olgu (% 59) gentamisine hassas, 2 olgu (% 9) gentamisine rezistan, 4 olgu (% 18,1) ise hassasiyet testi yapılmadan cerrahi girişim uygulandı.

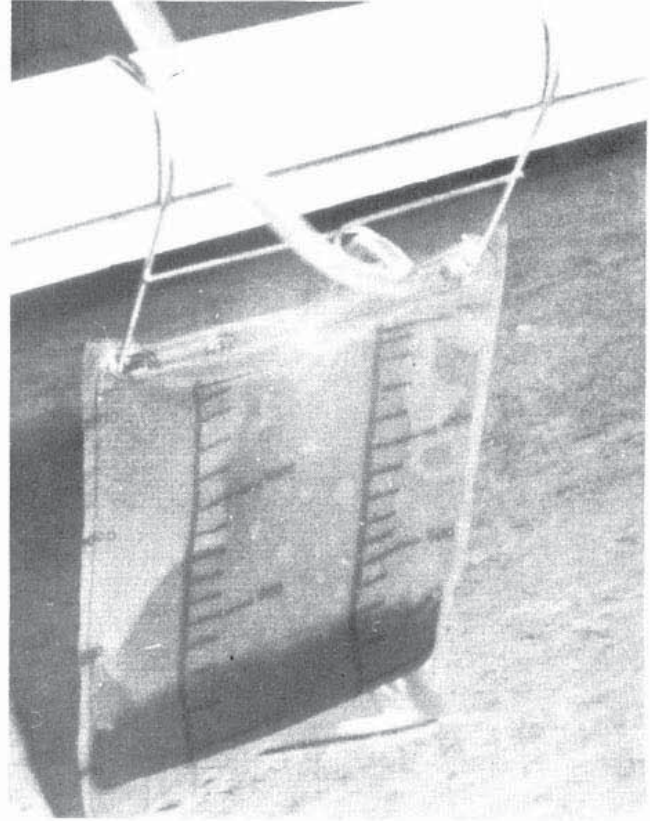
Ameliyat öncesi Sedimentasyon hızı ortalama 55,4 mm/saat'tir (En az 36, en fazla 125 mm/saat).

Olgularımızda cerrahi girişime hazırlanırken, belirli bir plan takip edildi: Preoperatif, klinik, radyolojik ve kültür-antibiogramları göz önüne alınarak değerlendirdiğimiz olgularımızdan fistüllü olanlar ameliyattan 1 gün önce, ürografın yardımı ile fistülogram yapılarak ölü boşluğun boyutları hakkında fikir sahibi olunuldu.

Cerrahi girişimden 12 saat önce, ince bir kateter ile sinüs yolundan girilerek, boşluğun genişliğine göre % 2'lik metilen mavisi verilerek, ölü dokular ile sinüs yolunun boyanması sağlanarak, yapılacak cerrahi girişimde, nekrotik dokuların tanınmasında kolaylık sağlandı.

Fistül gelişmemiş olgularımızda bu işlemler yapılmadı, olgular klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgularına göre değerlendirildi.

Cerrahi girişimde tüm devital dokuların radikal



Şekil-4. Pasif drenaj için konulan drenin torbaya bağlanması.

temizliği, ölü kemiklerinin tamamen çıkarılması (Sekestrektomi), fistül ağzı ve yolunun rezeksiyonu, osteomyelitik kavitenin içinin temizlenmesi aseptik prensipler içerisinde gerçekleştirildi. Bu girişim esnasında nekrotik dokuların yanısıra, enfekte zemin üzerinde bulunan ortopedik implantlar (çivi, plak, vida, vs.) çıkarıldı ve enfekte bölgenin izotonik ile yeterli irrigasyonu sağlandı.

Bu aşamadan sonra, Gentamisin-P.M.M.A. zincirlerinin yerleştirilmesi Klemm'in önerdiği üç şekilde yapıldı (18):

a) Kemik enfeksiyonlarında kısa süreli geçici uygulama: Osteomyelitik kavitenin veya medülanın içine, bir bilyesi ciltten dışarda kalacak şekilde yerleştirildi ve dren konularak tabakalar kapatıldı. Ortalama 14 gün sonra, reoperasyon gerektirmeksizin zincirler ciltten çıkan son bilyeden çekilmek sureti ile çıkarıldı.

b) Kemik enfeksiyonlarında uzun süreli uygulama: Aynı cerrahi prensipler içerisinde, zincirler bütünü ile, kemikte hazırlanan kaviteye yerleştirildi ve 1-3 ay bırakıldı. Bu süre sonunda, ikinci bir girişimle ya zincirler çıkarıldı veya enfeksiyonun arındığı bu bölgeye taze kemik greftleri konularak kemiğin devamlılığı sağlanmak sureti ile tedaviye devam edildi.

c) Yumuşak doku enfeksiyonlarında geçici uygulama: Yeterli cerrahi revizyonu takiben zincir-

ler enfekte bölgeye yerleştirildi. Aşırı sekresyonun olduğu olgularda dren konularak sekresyonun birikmemesi için pasif drenaj yapıldı. Yumuşak dokudaki enfeksiyonlarda, zincirlerin çevresindeki kapsüle granülasyon dokusu süratle geliştiğinden, çıkarılmasında iki yol izlenildi: Ortalama 7-10 gün sonra ciltten dışarıda kalan bilyeden çekilmek suretiyle bütünü ile çıkarılabildiği gibi, günde birer veya ikişer çekilmek sureti ile aynı sürede zincirin bütünü çekilmiş olundu.

Serimizdeki olgularımızda Gentamisin PMMA zincirleri: Yumuşak doku enfeksiyonlarında ortalama 12 gün, (en az 6, en fazla 19 gün), kemik enfeksiyonlarında ortalama 23,7 gün (en az 16, en fazla 29 gün) sonra çıkarıldı. 4 olguda (% 18,1) ikinci cerrahi girişim çeşitli yönlerden risk oluşturduğu için sürekli bırakıldı.

Zincirler enfeksiyonun kemikte olduğu olgularda; ortalama 30 bilyelik yumuşak dokudaki olgularda ortalama 9-10 bilyelik zincir uygulandı.

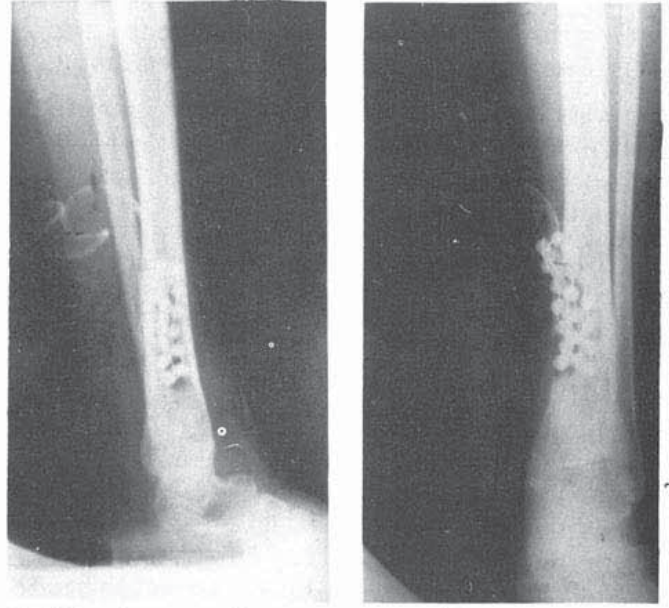
Gentamisin-P.M.M.A. zincirlerinin uygulandığı olgularda aktif drenaj (Hemovaks, Gomco, vs.) kontrendike olduğundan, dren konulan tüm olgularımızda pasif drenaj yapıldı (18). Olanaklar elverdiğince drenler steril bir idrar torbasına bağlanarak çıkan mayi konusunda bilgi sahibi olunuldu.

Uygulamanın temel ilkelerden biri olan açılan enfekte bölgenin yeterli doku ile kapatılmasını sağlayamadığımız, tibia 1/3 orta bölümdeki geniş cilt defekti üzerine kas-deri flebi kaydırıldı. Enfeksiyonun yumuşak dokuda lokalize olduğu 2 olgumuza (diz altı ampute güdüğü, iliak kanat'ın üstü) zincirlerin üzerini kapamak için yeterli doku olmadığından sentetik deri özelliği olan Epigart ile örtüldü. Bu olgularımızda Epigart'ın altında süratle granülasyon dokusunun geliştiği ve enfeksiyonun ortadan kalktığı gözlemlendi. Enfekte pseudoartroz olan 1 olgumuzda osteogenezi hızlandırmak için Gentamisin-P.M.M.A. zincirleri ile birlikte doğru akım elektrik stimülasyonu uygulandı.

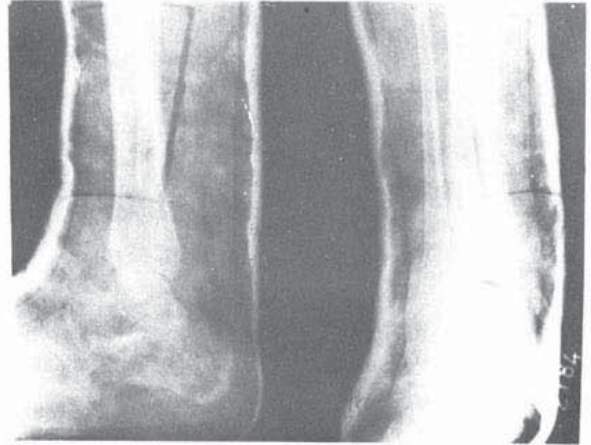
Uygulanan lokal antibiotik tedavisine ilave olarak, postoperatif dönemde antibiograma göre seçilen, gentamisin ile sinerjik etkili bir antibiotik parenteral veya oral olarak verildi.

Olgularımızın son kontrolleri en az 6, en fazla 18 ayda yapıldı. Ortalama 8,3 ay takip edilen olguların sonuçları: 19'unda (% 86,3) primer iyileşme, 2'sinde (% 9) sekonder iyileşme, 1'inde (% 4,5) ise enfeksiyonda devamlılık tesbit edildi.

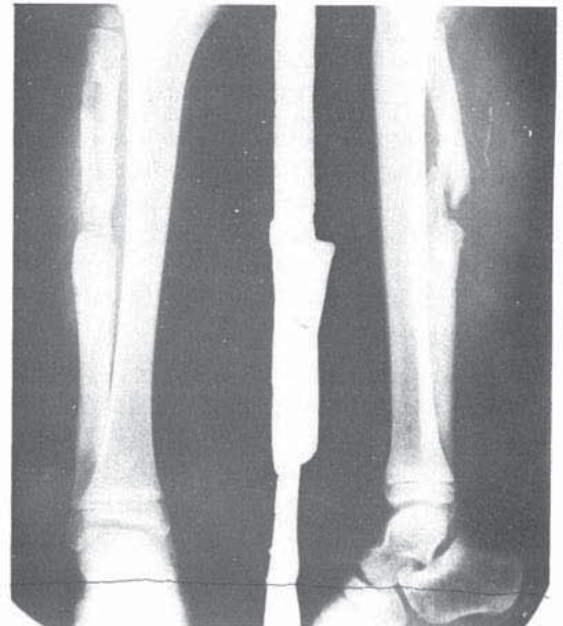
Ameliyat sonrası 4 haftalık ilk kontrol süreci içerisinde 3 olguda (% 13,6) enfeksiyonda devamlılık görüldü. Bunların birinde enfeksiyon ikinci aylık kontrolde ortadan kalktığı izlenildi. Diğer olgumuzda birinci operasyondan 1,5 ay sonra Gentamisin -



Şekil-5. Postoperatif ön arka ve yan grafisi.



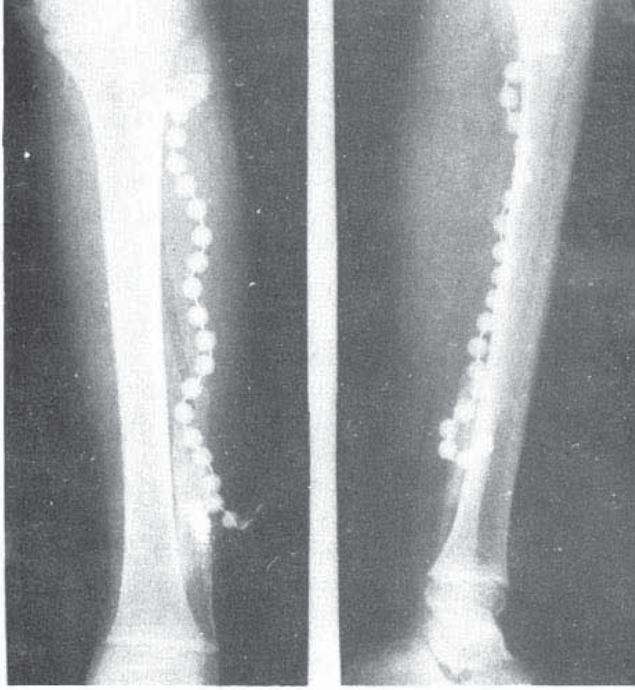
Şekil-6. Cerrahi girişiminde 6 hafta sonraki grafisi.



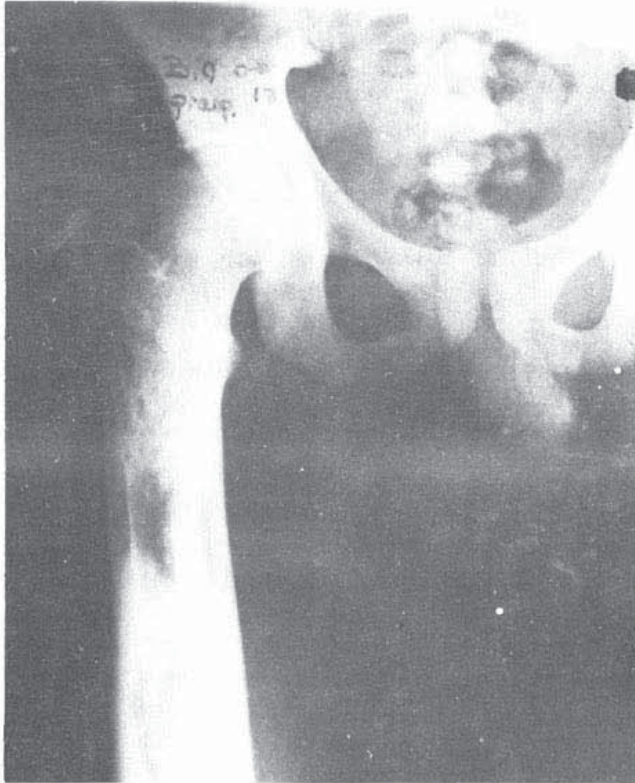
Şekil-7. S.T. 8 yaş, bir yıllık fibula kronik osteomyeliti, preoperatif görünüm.

PMMA zincirleri tekrar uygulandı ve enfeksiyon ortadan kalktı. Bu olgularımızı serimizde sekonder iyileşenler grubuna soktuk. Gerek primer, gerekse sekonder iyileşen olgularımızın son kontrollerinde enflamasyon bulgularına rastlanmadı. Geri kalan tek olgu (% 4,5) serimizin enfeksiyonda süreklilik gösteren olgusu idi.

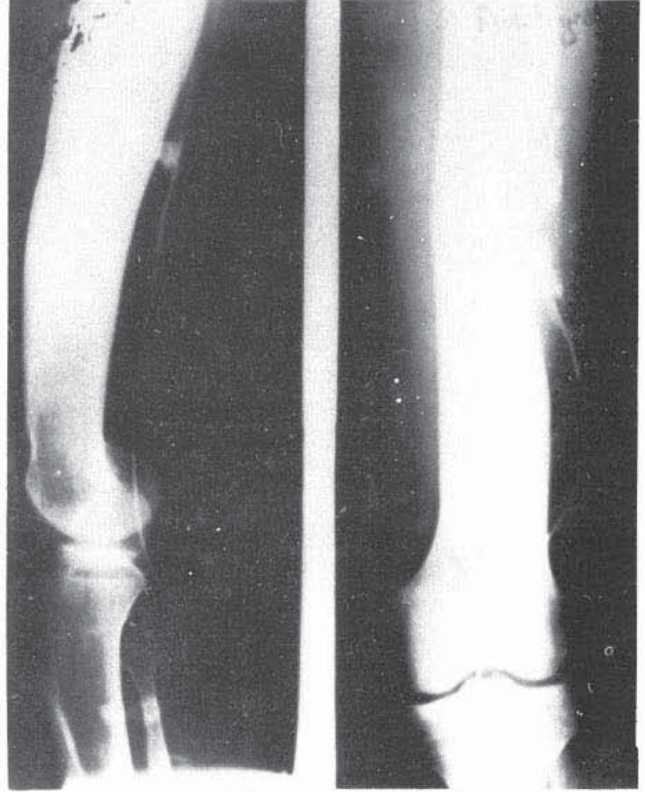
Olgularımızın hastanede yatış süresi ortalama 9,3 gündür (en az 5, en fazla 21).



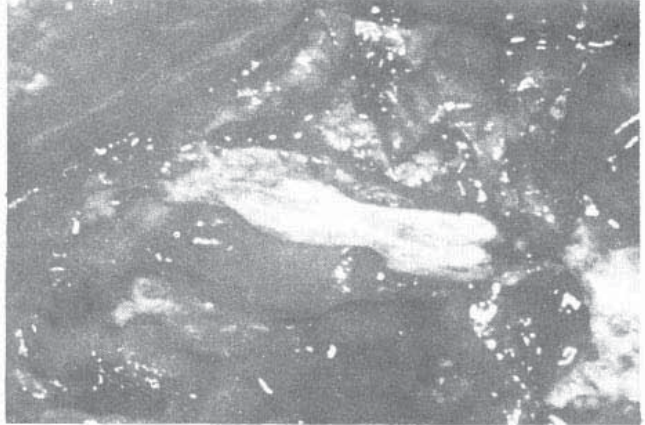
Şekil-8. Aynı hastanın postoperatif grafisi.



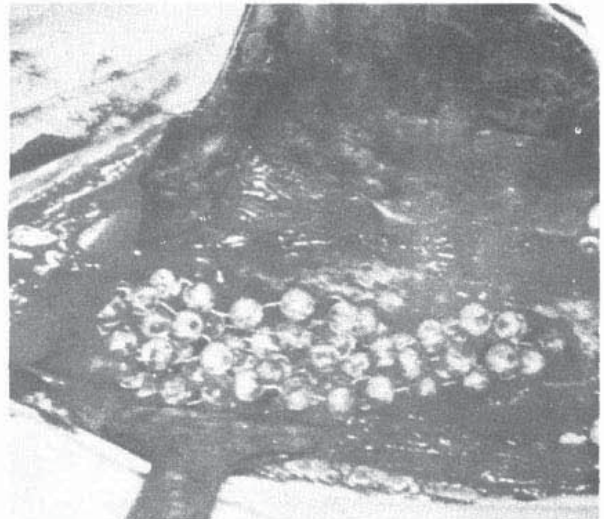
Şekil-9. B.O. 17 yaş, iki yıllık femur kronik osteomyeliti.



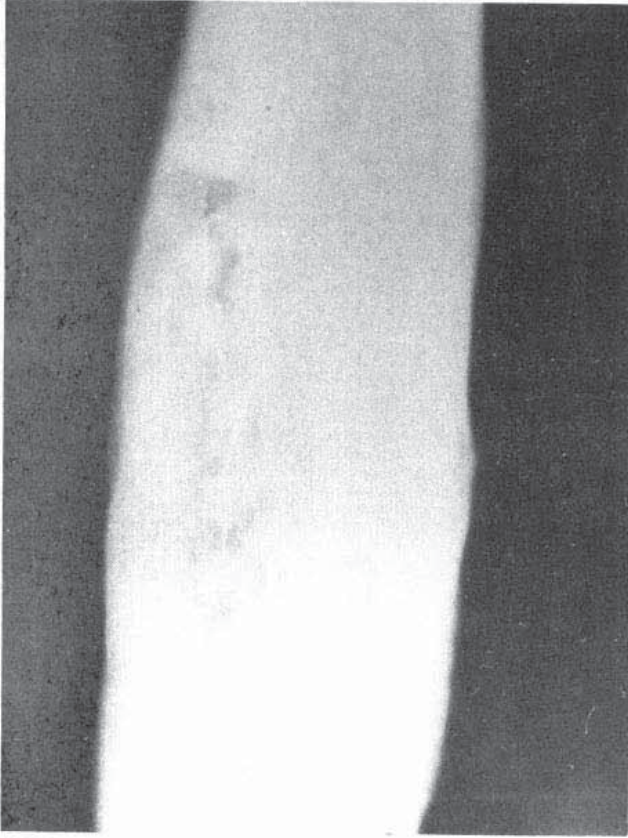
Şekil-10. Preoperatif bir gün önce yapılan fistülografisi.



Şekil-11. Cerrahi girişim sırasında enfekte bölge ve seksetrin görünümü.



Şekil 12. P.M.M.A. zincirlerinin yerleştirilmesi.



Şekil-13. Postoperatif görünüm.



Şekil-14. Postoperatif 3 ay sonra cerrahi girişim ile zincirler çıkarıldıktan sonraki görünüm.

TARTIŞMA

Çocukluk çağının yeterli tedavi edilmeyen osteomyelitlerinde, kan damarlarının trombozu, periostun sıyrılması, enfekte kortikal kemik ve altındaki metafizial spongios kemik kanla beslenmesini bozar ve sonuçta kemiğin ölümüne yol açar.

Kronik osteomyelit tedavisindeki temel düşünce; hastalığın enfeksiyondan çok iskemiye bağlı olduğunun bilinmesidir. Organizmalar avasküler kemik ve nedbe dokusu içerisinde ürerler ve osteomyelitik kavitenin kalın skleroze duvarları verilen antibiotiklerin karşısına geçilmesi olanaksız bir membran gibi dikilir. Bu yüzden etkili tedavi, septik cerrahinin tüm kurallarına uyularak yapılan cerrahi revizyonla birlikte etkili ve düzenli antibiotik tedavisi uygulamaya, üçüncü olarak ta, yara kapatıldıktan sonra oluşabilen ölü boşluğu ortadan kaldırmaya yönelik olmalıdır (6, 7).

Kronik osteomyelitli olgularda tedavi endikasyonu konulduğunda vakit geçirmeksizin medikal tedaviye başlanılmalı ve bununla birlikte ekstremiteler dışardan kontrolü mümkün kılacak şekilde istirahat alınmalıdır. Kültür ve antibiogram sonuçlarını beklemeksizin uygulanacak başlangıç tedavisi için, eski literatürlerde penisilline ağırlık verildiği bilinmektedir (27, 28). Son yıllardaki yayınlarda sunulan serilerde elde edilen bakterilerin büyük çoğunluğunun penisilline dirençli olduğu görülerek, başlangıç tedavisinde metisillin, ampisillin, beta laktamaz dirençli olduğu için cloxasillin ve beraberinde fusidik asid önerilmektedir (6, 22).

Tachdjian; penisillin ile sodyum metisillini birlikte vermektedir (26). Yanat ve Altinel'in 90 olgularının sonuçlarına göre, penisillin başlangıç tedavisi için yetersiz olduğunu bildirmişlerdir (29). Sabaht, başlangıç tedavisinin penisillin veya sefalosporin ve penisillinler ile yapılacak ilk tedavide antibiotiklerin yeterli dozlarda kullanılmaması sonucu toleransın kısa sürede geliştiği ve bu gibi durumlarda antibiotiklerin çok yüksek dozlarının ancak bakterisid özellik gösterdiğini bildirmektedir (24).

Çalışmamıza başlangıç tedavisi olarak ampisillin ve sefalosporin grubu antibiotikler tercih edilmiştir. Olgularımızın bir bölümünde hastalığın başlangıç tedavisi poliklinikten ve farklı hekimlerce yapıldığından bu konuda net bilgi sahibi olunamamıştır.

Dingeldein, alındığı bölgeye bakılmaksızın, kültür'den doğru yanıt alınması için belirli kurallara uyulması gerekliliğini bildirmiştir: Kültür alınmasından bir hafta önce antibiotik tedavisi kesilmeli, kültür cerrahi girişim sırasında alınıyorsa, değişik bölgelerden birkaç örnek alınmalı, özellikle anaerobik bakterileri izole edebilmek için uygun taşıma vasatı kullanılmalı ve alınan kültür materyalleri mümkün

olduğunca çabuk ekilmelidir (13). Fistül ağzından alınan kültür örneklerinin güvenilirlik derecesi tartışmalıdır (13, 15, 21). Bununla birlikte, ajan patojen tayini için en güvenilir yolun, enfekte kemik zemininde alınan materyaller olduğu bilinen bir gerçektir.

Çalışmamızda kültür materyali; 9 olguda sinüs yolundan, 13 olguda ise cerrahi girişim sırasında alındı. Her olgumuzu aynı laboratuvarında tetkik etme olanağı bulamadığımızdan, bu konuda gerçekçi bir ajan patojen karşılaştırması yapamadık.

Grieben; Gentamisin-P.M.M.A. zincirleri uygulanan toplam 1045 olgunun % 80'inin monoenfeksiyon, % 20'sinde miksenfeksiyon tesbit etmiştir. Monoenfeksiyonların % 69'unda gr (+) bakteriler (% 61 Staf. Aereus), % 30'unda çeşitli gram (-) bakteriler izole edilmiştir (14). Olgu sonuçlarımızın bu konuda literatürle aynı doğrultuda olduğu izlenmektedir. Bakteri üremeyen 3 olgumuzda kültür alınmasında yaptığımız hatalara bağlanabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde, Staf. Aereus'un kronik osteomyelitin etyolojisinde primer etken olarak rol oynadığı konusunda geniş bir fikir birliği vardır (3, 6, 9, 13, 15, 19, 22, 26, 27, 33, 36). Kayser ve Eberle'nin serisinde Staf. Aereus'un diğer mikroorganizmalara göre oranı % 86/16'dır (15). Bu oran, Clawson ve Dunn'un serilerinde % 71,1 (6), Mollan ve Piggot'tan % 93,5 (22), Mitchell, Ehrlich ve Siffert'e % 32,9'dir (29). Burri, oranı daha geniş tutarak, % 40-80 arasında değişebileceğini bildirmiştir (3). Çalışmamızda ise bu oran % 59 olarak belirlenmiştir.

Son yıllarda kronik osteomyelit oluşmasında, gr (-) bakterilerin rolü artmıştır (27). Kelly, Wilkonse ve Washington, gr (-) bakterilerle oluşan osteomyelitin tamamen standardize edilmiş antibiyotik tedavi rejimi olmadığını belirtmektedir. Yazarlara göre kültürde gr (-) bakteri elde edildiği zaman bir çok ilaç ile duyarlılık testi yapılmalı ve böylece etkili, ama en az toksik ilaç saptanmalıdır. Buna rağmen, birçok gr (-) organizma penisillinlere ve sefalosporinlere dirençli olduğundan, gentamisin ve kanamisin ile tedaviyi önermektedir (25). Ruedy; koliform organizmaların klinikte izole edilen şuşlarına, daha dikkatli antibiyotik seçimi yapılması gerektiği ve tedavi rejimine yine gentamisin ve kanamisin ile başlamanın yararlı olacağını belirtmektedir (23). Ancak kanamisin, pseudomonas'a etkisiz olduğu ve bu tip enfeksiyonlarda primer antibiyotığın gentamisin olduğu bilinmektedir (25). Yanat'ın çalışmasında, gr (-) organizmaların büyük bir çoğunluğunun gentamisine duyarlı olduğunu bildirmektedir (29). Gentamisin Aminoglykozit kompleksi'dir ve bakterizid etkilidir. Antibiyotığın bakterizid etkisi vitro olarak düşük dozlarda bile penisillin ve sefalosporinlerden kuvvetlidir (25). En etkili olduğu bakteri ise Pseudomonastır.

Tedavi sırasında gentamisine karşı rezistans gelişmesi nadirdir (18, 32). Gr (-) şuşlarda primer rezistans gelişmesi görülmemesine karşın, pseudomonas enfeksiyonlarında % 0,1 - 5 arasında bildirilmiştir (25). Gentamisin I.M. uygulamalardan sonra 5,1 µg/ml'lik maksimum serum konsantrasyonuna 1 saat sonra ulaşır ve bu değer, 6 saat sonra 0,6 µg/ml seviyesine düşer (5). Enjeksiyonu takiben antibiyotik konsantrasyonu kandaki seviyelere paralel olarak, normal kemiğe ancak yarı yarıya düşük konsantrasyonlarda ulaşmaktadır (35). Spongiozadan zengin bölgelere bu oranda ulaşırken, gerek kortikal, gerekse spongioz kemiğin az olduğu bölgelerde daha da düşük değerlere inmektedir. Bu değerler fizyolojik yapısı bozulmamış kemikte olduğuna göre, vasküler yapısı bozulmuş, sekrete ve kavitelelerin çevresindeki kalın skleroze bölgelerle korunan enfekte odaklara antibiyotığın terapötik dozlarda ulaşamayacağı açıktır. Parenteral antibiyotik uygulamalarının kronik kemik enfeksiyonlarında yetersiz kalması, uzun süreli lokal antibiyotik implantasyonlarını yeni ve güçlü bir alternatif olarak karşımıza çıkarmıştır.

Chapman kemik çimentosu ile 12 farklı antibiyotığı karşılaştırarak; Staf. Aereus, E. Coli, Staf. Epidermis vasatlarına ekmiş ve 24 saat sonra gentamisin sülfat'ın çevresinde % 100'lük bakteriel inhibisyon ile elde edilen bakterizid etkinin 2-4 haftalık periyodu kapsayacağını bildirmiştir (4). Diğer antibiyotikler içerisinde gentamisin'in lokal uygulamalarda tercih edilmesinin nedenleri şöyle sıralanmaktadır: Geniş antibakteriyel etki alanına sahiptir, allerjik etkileri minimum düzeydedir, yüksek ısıya karşı dayanıklıdır, sıvı ortamda çözünürlük özelliği vardır (18, 32).

Willenegger tarafından geliştirilip uygulama alanına sokulan emici-yıkayıcı drenaj sistemi bu uygulamanın ikinci basamağını oluşturmaktadır (36). Akut osteomyelitlerin tedavisinde seçkin bir yöntem olan yıkama drenleri (20, 34), kronik osteomyelit tedavisindeki etkileri çeşitli yan koşulları gerektirdiğinden tartışmalıdır (14, 30). Bu görüşü savunan ötürler yıkama drenlerinin dezavantajlarını; uygulama güçlüğü, uygulandığı sürece hastayı yatağa bağlaması, sistemde kolayca ortaya çıkan tıkanmalar, sıvı uygulaması nedeni ile ıslanmalar, uzun süreli yatma sonucu ortaya çıkan komplikasyonlar, hasta ve personel için temizlik sorunu, özellikle gr (-) süper enfeksiyonların ortaya çıkması şeklinde sıralamaktadırlar.

Gentamisin - P.M.M.A. zincirleri ile tedavi ettiğimiz olgularımızda ortalama yatış süresi 9,3 gündür. Yandaş girişimler yapılmaksızın salt zincirleri uyguladığımız olguların ameliyat sonu bakımı aseptik ameliyatlara gibi olduğundan, dikişler alındıktan sonra hastalar erken mobilize olabilmektedirler. Clawson, Davis ve Hansen'in de vurguladıkları gibi osteomyelit ile ilgili tedavinin zorluğunu aşan ikinci

zorluk ta, bu hastaların takiplerindeki güçlütür (7). Aynı güçlük, Yanat'ın serisinde de göze çarpmaktadır (30).

1973 yılında Dingeldein, Wahlig ve Klemm tarafından geliştirilip uygulama alanına sokulan Gentamisin - P.M.M.A. zincirleri, günümüzde lokal antibiyotik tedavisinin en geliştirilmiş örneğidir. Uygulanacak P.M.M.A. zincirlerinin küçük bilye ve zincirler şeklinde hazırlanarak uygulanması toplam antibiyotik salgılama yüzeyini arttırmakta, drenajı engellemekte, kemiğin biomekanik özelliklerini bozmamakta, taşıma görevi bittiğinde zincirler dokuya zarar vermeden kolaylıkla çıkarılabilmektedir (16, 17).

Gentamisin'in ortama karışması, ameliyat sonrası ölü boşluktaki hematoma difüzyon yolu ile olmaktadır. Hematom içerisindeki gentamisin, duyarlı şuşlar üzerine bakterizid tesirini direkt yapmaktadır. Organize olan hematoma, bağ dokusuna dönüşerek, ölü boşluğun kısa sürede dolmasını sağlar; bu şekilde, Clawson'un vurguladığı kronik osteomyelit tedavisinin üçüncü aşaması olan, ölü boşluğun ortadan kaldırılması sağlanabilmektedir (7). Wahlig, 9 olgusunda, zincir implantasyonunu takiben 30-70 gün sonra yaptığı bağ dokusu tetkiklerinde, yüksek oranda gentamisin konsantrasyonu tesbit etmiş ve enfeksiyon ortamındaki, etyolojik ajanın bu yüksek antibiyotik düzeyi ile ortadan kalktığının bu biopsi materyallerinin tetkiki ile kanıtlandığını bildirmiştir (32).

Deneyisel osteomyelit geliştirilmiş köpek femurlarına, intramedüller Gentamisin - P.M.M.A. zincirlerinin konulmasından 6 ay sonra yapılan ikinci girişimde, zincir tanelerinin çevresinde fibröz tabaka ve yeni şekillenen spongios kemikler tesbit edilmiştir (18). Yöntemin kemikteki uygulamalarında, gerek kortikal, gerekse spongios kemik sinüzoidlerinde antibiyotik terapötik dozlarda bulunmuştur (13, 15, 18).

Etkin madde olan gentamisin'in uzun süre kullanımına bağlı toksik etkileri ve direnç gelişimi nedeni ile problem yaratabileceği önemli tartışma konusudur. 80-180 arasında Gentamisin - P.M.M.A. zincirleri uygulanan 10 olguda yapılan hematolojik çalışmalarda kandaki gentamisin seviyesinin hiç bir olguda 0,5 µg/ml seviyesinin üstüne çıkmadığı ve ameliyat sonrası 10'uncu gününden sonra kanda gentamisin görülmediği bildirilmiştir. Değerlerin tümü toksik olarak kabul edilen 10-12 µg/ml düzeyinin çok altındadır. Çalışmada gentamisin'in idrardaki konsantrasyonunun sürekli 10 µg/ml düzeyinin altında olarak ve ameliyattan sonra 4 ay boyunca idrarla atılmasının zincirlerden sürekli salgılamanın kanıtı olarak kabul edilmektedir (32). Gentamisine bağlı allerjik reaksiyonlar son derece nadir görülmektedir (25). Grieben'in 1045 olguluk geniş serisinde allerjik reaksiyon görülmediği bildirilmektedir (14).

Çalışmamızda da allerjik reaksiyonla karşılaşmadık. Direnç gelişimi tüm antibiyotik türlerinde olduğu gibi, gentamisin için de önemli bir sorundur. Dingeldein, yüksek M.I.K.da dahi direnç gösteren bazı şuşlara rastladıklarını ve tedavi sırasında ender de olsa, gentamisine dirençli şuşların gelişebileceğini bildirmişlerdir (11).

Gentamisin'in primer ototoksik ve nefrotoksik yan tesirleri vardır (28, 29, 30). Özellikle böbrek fonksiyonlarının azaldığı hastalardan yüksek dozlarda, aşırı yükleme yapıldığında yan tesirler görülmektedir. Gentamisin - P.M.M.A. zincirleri ile yapılan lokal antibiyotik tedavilerinde, gerek serum, gerekse idrarda yapılan çalışmaların sonuçlarına göre gentamisin oranları patolojik düzeye ulaşmamakta ve böylece gentamisine bağlı yan tesirler ortaya çıkmamaktadır (12).

Gentamisin - P.M.M.A. zincirleri ile lokal antibiyotik tedavisi planlanıldığında, etyolojik ajana karşı, rutin duyarlılık testleri yapılmalıdır. Etüolojik ajan gentamisine rezistans bile olsa gentamisin P.M.M.A. zincirleri ile yapılan tedavilerden başarılı sonuçlar alınmaktadır (14). Grieben, bu şaşırtıcı sonuçların yüksek lokal antibiyotik konsantrasyonu ile parenteral antibiyotik tedavisinde ulaşılan konsantrasyonlara oranla duyarlı ve rezistan şuşları etkileyebileceğini bildirmektedir (14). Çalışmamızdaki duyarlılık testlerine göre, 16 olgu hassas, 2 olgu rezistans, 4 olguda duyarlılık testi yapılmaksızın Gentamisin - P.M.M.A. zincirleri uygulanmıştır. Serimizdeki 1 olgunun enfeksiyonunda süreklilik gösterdiği göz önünde tutulursa, sonuçlarımızın Grieben'in açıklamalarını doğruladığı görülebilir.

Yöntemle lokal antibiyotik uygulamasındaki temel ilkelerden bir diğeri de, enfekte bölgenin yeterli drenajı sağladıktan sonra cilt ve altındaki tabakaların sıkıca kapatılmasıdır. Primer kapatılan bölgeledeki yara şifası aseptik girişim uygulanan olgular gibidir (18).

Açık yara tedavisi yapılan olgularda, yalnızca Gentamisin - P.M.M.A. zincirlerinin uygulaması hatadır. Çünkü bu tip olgularda, enfekte bölgede oluşacak antibiyotik konsantrasyonu sekresyonla birlikte dışarıya akmakta ve ancak zincirlerin çevresinde küçük inhibe olmuş bakterizi zon oluşmakta, bu ise dirençli şuşların sayısını artırma riski yaratmaktadır (20). Klemm, eğer cilt veya enfekte bölgenin üzeri kapatılamıyorsa, zincirler yerleştirildikten sonra, üzerinin sentetik deri özelliği olan Epigart ile kapatılmasını önermekte ve bu şekilde hematomun dışarıya akması önlediği gibi, granülasyon dokusunun gelişimi hızlanmaktadır (27). Granülasyon dokusunun üzerine split deri greftleri konabildiği gibi, epitelizeasyonu gelişmesi de beklenebilir. Çalışmamız içerisinde zincirleri uygulanıp, üzerine yeterli doku kapayamadığımız iki olgumuza Epigart'ı uyguladık.

Lidren, geniş, açık ve enfekte bölgelere zincir implantasyonunu takiben, üzerinin çeşitli rekonstrüktif cerrahi girişimlerle kapatılmasını önermektedir (20). Serimizde bu özelliklere sahip bir olguya, zincirlerin üzerine kruristen kas-deri flebi kaydırılarak örtüldü.

Tüm kırıklarda olduğu gibi enfekte kırıkların tedavisinde de yeterli kallüs gelişene kadar stabil fiksasyon gereklidir. Enfekte zemin üzerinde bulunan osteosentez materyalleri enfeksiyonun devamı için risk oluşturduğundan çıkarılması zorunludur. Bu tür olgularda kemiğin devamlılığının sağlanabilmesi için, en az düzeyde osteosentez materyali kullanılmalı ve yeni internal fiksasyon aracının sakıncalarından dolayı eksternal fiksator ile stabilizasyon tercih edilmelidir (16). Bu görüş doğrultusunda olgularımızdan üçüne ekstrenal fiksator uygulanmıştır.

Serimizdeki tüm olgularımızda, ameliyat sonrasında antibiograma göre ilave bir antibiotik oral veya parenteral verilmiştir. Klemm ilave sistemi antibiotik tedavisinin yalnızca "Pin track" enfeksiyonlarına karşı veya cerrahi girişim sırasında aseptik ilkelere uyulmadığında kullanılabileceğini bildirmiştir (18). De Groote bunlara ilave olarak septisemi olasılığına karşı sistemik antibiotik tedavisini önermektedir (10).

Çalışmamızın sonuçlarına göre, yöntem ile % 83,5 oranında başarılı sonuç elde edilmiştir. Grieben, 1980 yılında yayınladığı makalesinde, Avrupa'nın çeşitli kliniklerinde Gentamisin - P.M.M.A. zincirleri ile tedavi edilen ve 3 ila 54 ay arasında takipleri yapılan 1045 olgunun 890'ında enfeksiyonun birinci operasyonun sonrasında kontrol altına alındığı bildirilmiştir. Yazar kronik osteomyelit tedavisinde % 85 oranındaki başarılı sonucun

effektif cerrahi girişim ile Gentamisin - P.M.M.A. zincirlerinin kombinasyonuna bağlamış ve ilk operasyondan sonra gelişebilecek başarısız sonuçlarda da kötümser olunmaması gerektiğini, olgular tüm yönleriyle tekrar değerlendirilerek ikinci girişimin faydalı olacağını bildirmektedir (14).

Gentamisin - P.M.M.A. zincirleri büyük ölçüde kullanım amaçlarına ulaşırken çeşitli otörler % 3-15 oranında başarısızlık bildirmişlerdir. Yöntemi savunan otörlere göre başarısız sonuçlarda olgunun değerlendirilmesinde ve cerrahi girişimde ortaya çıkabilecek hataların unutulmamasını vurgulamaktadırlar (14). Özellikle sekestrize ve skleroze kemiklerin tamamen çıkarılmadığı, osteosentez materyallerinin enfeksiyon zemininde bırakıldığı, cildin iyi kapatılamayıp hematoma aktığı veya vakumlu drenlerle aktif drenaj uygulanan olgularda uygulanacak lokal antibiotik tedavisinden sonuç alınmayacağı gibi enfeksiyonun reaktivasyon kanacağı beklenmelidir (18). Cerrahi girişim sırasında zincirlerin uygulanmasına karşın, teknik olarak yetersiz sayıda kullanılması, medulla içinde kısa kalması başarısızlık riskini arttıran diğer bir faktördür.

Çalışmamızın sonucunda oluşan düşüncemize göre, Gentamisin - P.M.M.A. zincirleri yumuşak doku enfeksiyonlarında ve özellikle kronik osteomyelit tedavisinde ileri bir adım oluşturmaktadır. Önümüzdeki yıllar kronik osteomyelit oranında azalma olup olmayacağını gösterecektir. Yöntemi eleştirenler tarafından öne sürülen ve bakterilerin gentamisin'e karşı dirençlerinde gelişebilecek değişiklikler düşünülebilir, fakat Gentamisin - P.M.M.A. zincirleri ile yapılan tedavi benzer veya daha iyi sonuçlar veren bir alternatif yöntem buluncaya kadar devam edebilmesinin faydalı olacağı görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. Buchholz HW and H Engelbrecht: Über die Depotwirkung einiger Antibiotica bei Vermischung mit dem Kunstharz Palacos. Chirug. 41, 511-515, 1970.
2. Buchholz HW and HD Gartman: Infektionsprophylaxe und operative Behandlung der schleichenden tiefen Infektionen bei der totalen Endoprothese. Chirug. 43, 446-453, 1972.
3. Burri C: Posttraumatische Osteitis. 2. Aufl. Huber, 2. Allgemein Bern, 1979.
4. Chapman MW, WK Hadley: The Effect of Polymethylmethacrylate and Antibiotic Combinations on Bacterial Viability. J. Bone Joint Surg. 58 A, 76-81, 1976.
5. Chisholm GD, PM Calnan, ND Reis Waterworth: Distribution of gentamycin in body fluids. Brit. Med. J. 2: 22, 1968.
6. Clawson DK, AW Dunn: Management of Common Bacterial Infections of Bones and Joints. J. Bone Joint Surg. 49A, 164, 1967.
7. Clawson DK, FJ Davis and ST Mansen: Treatment of Chronic Osteomyelitis with Emphasis on Closed Section Irrigation Technic, Clin. Orthop. 96: 88, 1973.
8. Compere EL, WI Metzger, RN Mitra: The Treatment of Pyogenic Bone and Joint Infections by Closed Irrigation with a Non-Toxic Detergent and One or More Antibiotics, J. Bone Joint Surg. 49A, 614, 1967.
9. Crenshaw AH (Editor): Campbell's Operative Orthopaedics P. 1298, Saint-Louis, Mosb., 1981.
10. De Groote W, et al: The use of gentamycin-PMMA beads in the treatment of osteomyelitis. Local antibiotic treatment in osteomyelitis and soft-tissue infections Symposium. Editors: Th. J.G. van Rens and FH Kayser, pp. 44-49. Excerpta Medica Amsterdam, 1980.
11. Dingeldein B, H Wahling: Gentamycin-konzentrationen in Körperflüssigkeiten von Patienten nach Implantation von Gentamycin-PMMA Kugeln, Unfallchirurgie, Sonderheft 1-8, 1976.

12. Dingeldein B: Spectrun und Empfindlichkeit bakterieller Erregerunter der Behandlung von Knocheninfektionen mit Gentamycin-polymetyl-methacrylat. Act. Prob. Ch. Orth. Vol. 12, Huber Bern/Sutt./Wien, 1979.
13. Dingeldein B: Bacteriological studies in patients treated with Gentamycine-PMMA beads. Local antibiotic treatment in osteomyelitis and soft-tissue infections Symposium. Editors: Th. J.G. van Rens and FH Kayser, pp. 18-23, Excerpta Medica, Amsterdam, 1980.
14. Grieben A: Clinical results of Septopal in bone and soft-tissue infections. A survey of clinical trials. Local antibiotic treatment in osteomyelitis and soft-tissue infections Symposium. Editors: Th. J.G. van Rens and FH Kayser, pp. 144-154. Excerpta Medica, Amsterdam, 1980.
15. Kayser FH, H Eberle: Bacteriological aspects of chronic posttraumatic osteomyelitis. Local antibiotic treatment in osteomyelitis and soft-tissue infections Symposium.
16. Klemm K: Treatment of infecter non-unions gentamycine-PMMA beads and external fixation. In: External Fixation - the Current State of the Art, Chapter 19, p. 285, Eritors: AF Brooker and Ch.C Edwards. The Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1979.
17. Klemm K: Gentamycine-PMMA-Kugeln in der Behandlung abzedierender Knochen-und Weichteilinfektionen. Zentralbl. Chir., 104-934, 1979.
18. Klemm K: Septopal a new of local antibiotic therapy. Local antibiotic treatment in osteomyelitis and soft-tissue infections Symposium. Editors: Th. JG van Rens and FH Kayser, pp. 24-37, Excerpta Medica, Amsterdam, 1980.
19. Lindgren L, C Törholm: Intramedullary reaming in chronic diaphysary osteomyelitis. Clin. Orthop., 151-215, 1980.
20. Lingren L: Basics in the treatment of orthopaedic infections, with special reference to Septopal, local antibiotic treatment in osteomyelitis and soft-tissue infections Symposium. Editors: Th. JG van Rens and FH Kayser, pp. 41-43, Excerpta Medica, Amsterdam, 1980.
21. Mackowiak PA, SR Jones, JW Smith: Diagnostic value of sinustract cultures in chronic osteomyelitis. J. Am. Med. Assoc., 239, 2772, 1978.
22. Mollan RA, J Piggot: Acute osteomyelitis in children, J. Bone Surg. 59B : 2, 1977.
23. Ruedy J: Antibiotics. Clin. Orthop. 96 : 31, 1973.
24. Sabaht LD, N Wheeler, M Laverdierre, D Blazevic and BJ Wilkinson: A new type of penicillin resistance of Staphylococcus aureus, Lancet, 1, 443, 1977.
25. Simon C, W Stille: Antibiotika-Therapie, F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, 1979.
26. Tachdjian MO: Pediatric Orthopaedics, p.352, Philadelphia Saunders, 1972.
27. Turek SL (Editör: Age R): Ortopedi. Yargıçoğlu Mat., 1980.
28. Vescoi V: Long term results in the treatment of septic bone and soft-tissue diseases with gentamycine-PMMA chains and beads. Local antibiotic treatment in osteomyelitis and soft-tissue infections Symposium. Editors: Th. JG van Rens and FH Kayser, pp. 50-61, Excerpta Medica, Amsterdam, 1980.
29. Yanat AN, Altinel E: Non-spesifik Kemik ve Eklem Enfeksiyonlarında Etkenin ve Tedavi Uygulamasında Antibiotik Duyarlılığının Belirlenmesi. VI. Milli Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı, Yargıçoğlu Mat., 1980.
30. Yanat AN: Spesifik Kemik Enfeksiyonlarının Tedavisinde Uyguladığımız Devamlı İrrigasyon-Drenaj Yöntemi ve Sonuçları, VII. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı, Yargıçoğlu Mat., 1983.
31. Wahlig H, et al: The Release of Gentamycine from Polymethacrylate Beads, J. Bone Joint Surg., 60-B : 270, 1978.
32. Wahlig H: Gentamycine-PMMA beads, a drug delivery system: basic results. Local antibiotic treatment in osteomyelitis and soft-tissue infections Symposium. Editors: Th. JG van Rens and FH Kayser, pp. 9-17, Excerpta Medica, Amsterdam, 1980.
33. Waldvogel FA, G Medolf and MN Swarts: Osteomyelitis: A review of Clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects, New Engl., J. Med. 282, 198, 1970.
34. Weise K, S Weller: Indication and use of Septopal in chronic osteitis. Local antibiotic treatment in osteomyelitis and soft-tissue infections Symposium, Editors: TH. JG van Rens and FH Kayser, pp. 82-90, Excerpta Medica, Amsterdam, 1980.
35. Wiggins CE, et al.: Concentration of antibiotics in normal bone, J. Bone Joint Surg.: 60-A 93, 1978.
36. Willenegger J and W Roth: Die antibakterielle Spüldrainage als Behandlungsprinzip bei chirurgischen Infektionen, Dtch. Med. Wochenschr., 87, 1485, 1962.