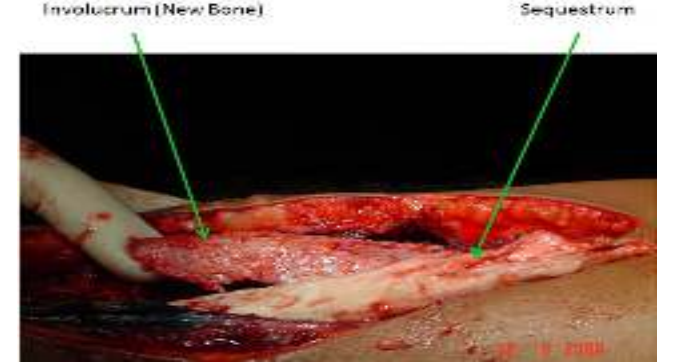


Kronik Osteomyelit

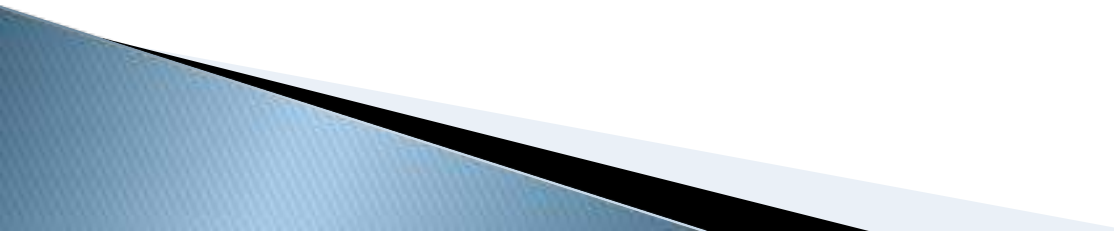


Aliye Bařtuđ

ANEAH Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Kliniđi

13.01. 2016

Sunum Planı

- ▶ Tanım ve Sınıflama
 - ▶ Patofizyoloji
 - ▶ Klinik
 - ▶ Etken
 - ▶ Tanı ve Tedavi
- 

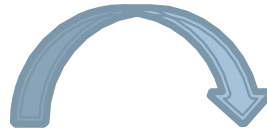
Osteomyelit

- ▶ Osteon (kemik) + Myelo (kemik iliđi)
- ▶ –itis (inflamasyon)



Nelaton (1834)

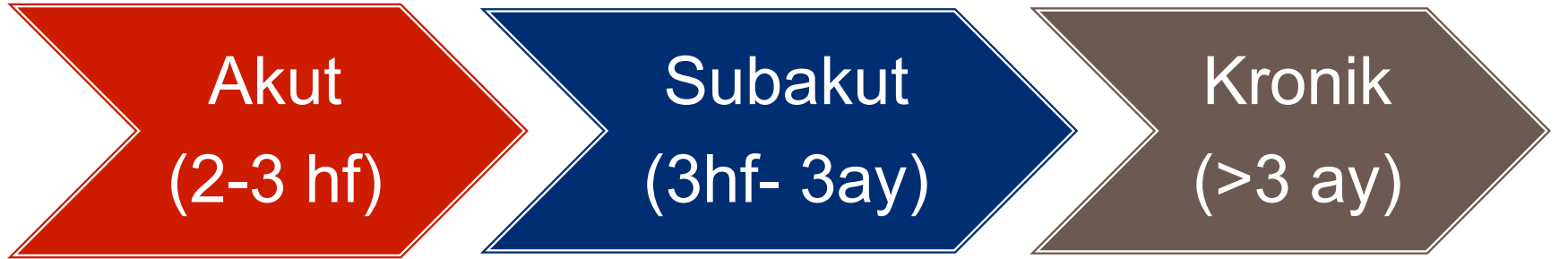
- ▶ İlerleyici enfeksiyöz süreç + kemiğin enflamatuvar yıkımı



Nekroz ve yeni kemik oluşumu ile karakterize

Woldvogel Sınıflaması – (1971)

Süre ile ilişkili sınıflama



Kızarıklık, ödem
Vasküler konjesyon

İskemi, nekroz,
sekestr

Woldvogel Sınıflaması – (1971)

**Direkt inokülasyon
Komşuluk yoluyla**

- Travma / Cerrahi
- Enfekte doku /eklemden yayılım

**Vasküler yetmezlik ile
ilişkili**

Diyabetik ayak /
Periferik vasküler hastalık zemininde

Hematojen yol

- Sıklıkla çocuklarda (uzun kemikler)
- Erişkinlerde - vertebra tutulumu
- IV ilaç, steroid, immunsupresyonda

Cierny Mader sınıflaması (1985)

- ▶ Enfeksiyonun şiddetini, lokalizasyonunu ve tedaviyi planlamada faydalı
 - Fizyolojik sınıflama
 - Anatomik sınıflama

Fizyolojik Sınıflama

A

- İmmunkompetan hastalar

B

- Lokal (vasküler yetmezlik) / sistemik olarak (diyabet,renal yetm,malignite) yara iyileşmesinde problem olan hastalar

C

- Radikal tedavinin yüksek risk oluşturacağı immünkompromize hastalar

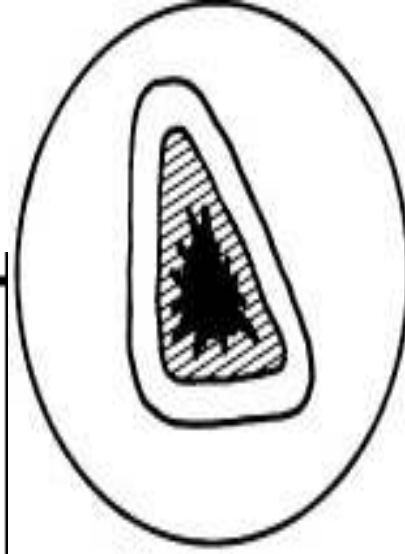
Ciorny Mader Siniflaması (1985)

Anatomic type

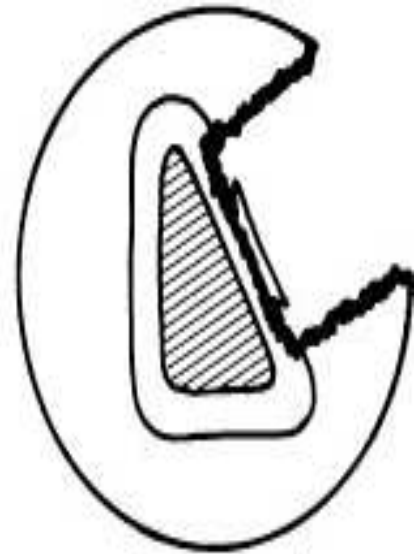
- Stage 1 Medullary osteomyelitis
- Stage 2 Superficial osteomyelitis
- Stage 3 Localized osteomyelitis
- Stage 4 Diffuse osteomyelitis

Physiologic class

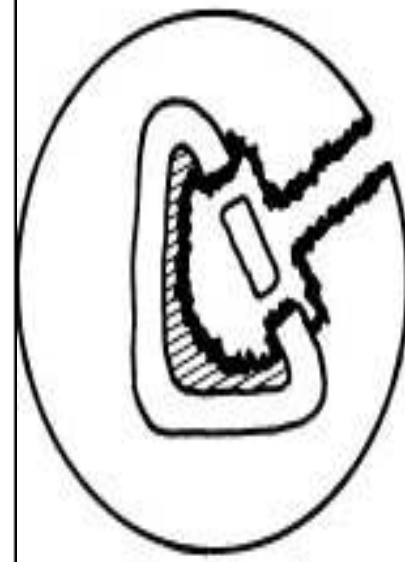
- A host Normal
- B host
- Bs Systemic compromise
- Bl Local compromise
- Bls Systemic and local compromise
- C host Treatment worse than the disease



Medullary



Superficial



Localized



Diffuse

Patofizyoloji

- ▶ Normal kemik enfeksiyona dirençlidir
- ▶ Yüksek miktarda mikroorganizma inokülasyonu
- ▶ Travmaya bağlı kemik hasarı
- ▶ Yabancı cisim varlığı
- ▶ Mikroorganizma virülansı
- ▶ Konağın immun durumu
- ▶ Kemiğin vaskülaritesi

Patofizyoloji

Enfeksiyona sekonder inflamasyon



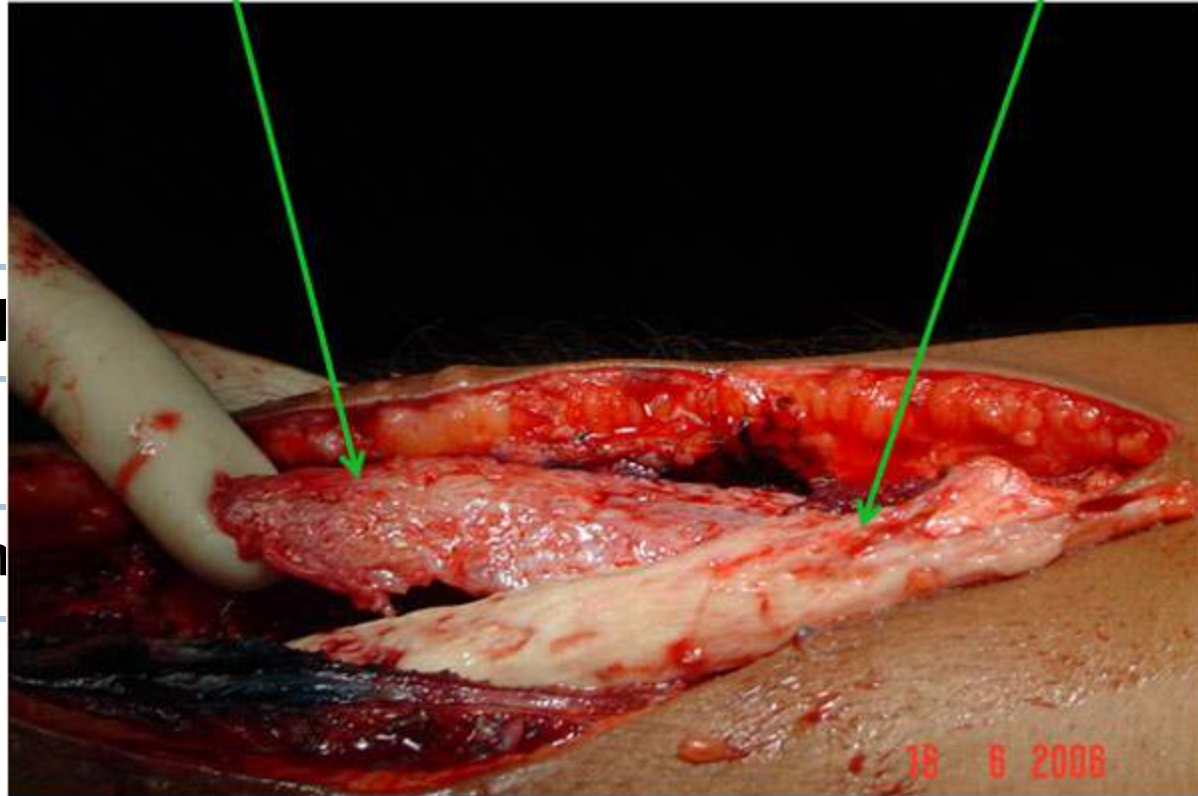
Involucrum (New Bone)

Sequestrum

arttırır



Periost h



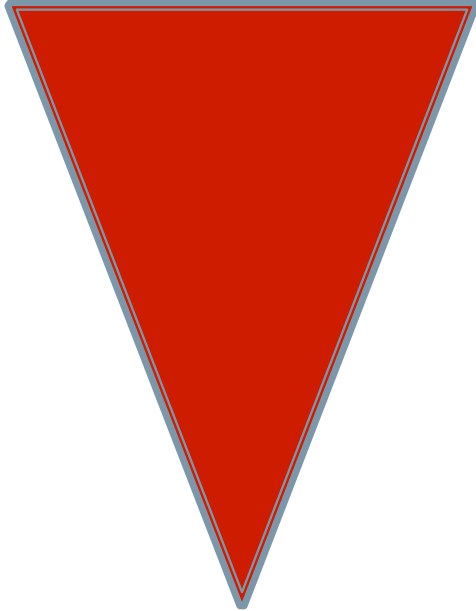
(sekestr

ukrum)

Kronik Osteomyelit

Osteomyelit- Semptomlar

Akut epizod



Ateş

Kızarıklık

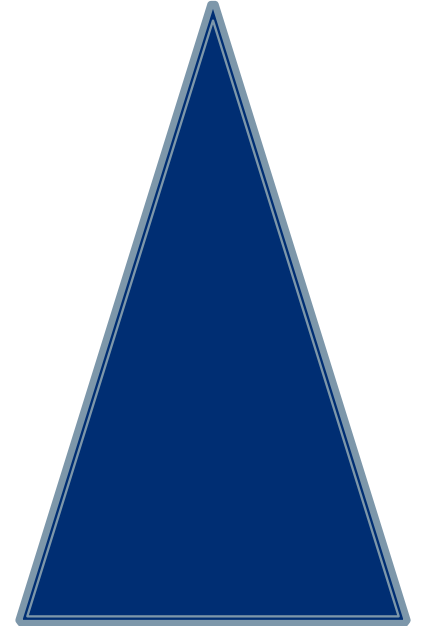
Şişlik

Lökositoz

Fistül

Pürülans

Kronik epizod



Kronik Osteomyelit

- Sekestr
- Kemik nekrozu
- Fistül
- İnvolutrum

Osteomyelit - Etkenler

Sık karşılaşılan (>%50)

- *S.aureus* (%70-90)
- Koagulaz negatif stafilokoklar

Bazen karşılaşılan (>%25)

- Streptokoklar
- Enterokoklar
- *Pseudomonas spp*
- *Enterobacter spp*
- *Proteus spp*
- *E. coli*
- *Serratia spp*
- *Anaeroblara*

► Nadiren karşılaşılan (<%5)

- *M.tbc*
- MAC
- Hızlı üreyen mikobakteriler
- Dimorfik mantarlar
- *Candida spp*
- *Aspergillus spp*
- *Mycoplasma spp*
- *T.whipplei*
- *Brucella spp*
- *Actinomyces spp*

En sık Etken Stafilokoklar?

- ▶ *S.aureus* ve *S.epidermis* ----- Cilt florası elemanı
- ▶ **MSCRAMM**----- (microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules)
 - Fibronektin, kollagen ve laminin gibi kemik matriks proteinleri için yüksek afiniteli reseptörler üretir (adesinler)

En sık Etken Stafilokoklar?

- ▶ **“Biyofilm”** (polisakkarit “slime” tabaka) ----
bakteriyel adherensi arttırır
- ▶ **Enzimler** (Koagulaz, Protein A) ----- Konak
immün yanıtından kaçış
- ▶ **İnaktif “L” form** ----- yıllarca dormant kalabilir

Osteomyelit - Etkenler

Klinik durum	Mikroorganizma
Osteomyelit herhangi bir tipi (En sık)	<i>S.aureus</i> (MSSA / MRSA)
Yabancı cisim ilişkili enfeksiyon	KNS / <i>Propionibacterium spp</i>
Nazokomiyal enfeksiyon	Enterobacteriaceae, <i>P.aeruginosa, Candida spp</i>
Dekübit ülseri, diyabet	Streptokoklar / anaeroblar
Orak hücreli anemi	<i>Salmonella spp</i>
İnsan-hayvan ısırığı	<i>P.multocida, E.corrodens</i>
İmmüno Kompromize hasta	<i>Aspergillus spp, C.albicans, Mycobacteria spp</i>
Tbc prevalansı yüksek olan	<i>M.tbc</i>

Isırık sonrası

DM ayak

Bacteroides spp
Fusobacterium spp
P.acnes
Clostridium spp
Actinomyces spp

Sekestr,
nekroz,
gaz varlığı

Dekübit

Kötü kokulu
akıntı

Tanı



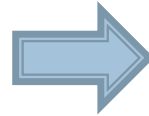
Klinik

Görüntüleme



Laboratuvar

Altın Standart



Kemik biyopsisi

Histopatolojik ve mikrobiyolojik incelemesi

Tanı

Anamnez

- ▶ Akut osteomyelit öyküsü
- ▶ Cerrahi, travma
- ▶ Dekübit, DM



Fizik muayene

- ▶ Yara, drene sinüs varlığı / cerrahi skar
- ▶ Nörovasküler muayene
 - Renk, ısı, duyu, hareket, kapiller dolum, nabız, ağrı, ödem

Tanı

- ▶ Enfekte ayak ülseri varlığında kemiğin palpe edilmesi osteomyelitin güçlü kanıtı
 - Sensitivite %66
 - **Spesifite %85**
 - **Pozitif prediktif değeri %89**
 - Negatif prediktif değeri % 56



Laboratuvar

- WBC ~ normal
- CRP erken dönemde yüksek, uygun tedaviyle kısa sürede (~ 1hf) normale döner
- Sedimentasyon >70 mm/saat
 - Sensitivite %89
- **Prokalsitonin** kemik-eklem enfeksiyonlarında sensitivitesi düşük

Mikrobiyolojik Tanı

- Altın standart
- Etken izolasyonu - uygun antibiyotik tedavisi
 - Derin doku / kemik biyopsisi
 - Sinüs ağzından alınan sürüntü kültürü yanlış sonuç verebilir
 - Sürüntü kültüründe *S. aureus* izolasyonu derin kültürlerle yüksek korelasyon gösterir

Kemik Biyopsisi Negatifliđi?

- ▶ Yama tarzında tutulum
- ▶ Öncesinde antibiyotik kullanımı
- ▶ Az sayıda mikroorganizma içermesi
- ▶ Küçük koloni varyantları
- ▶ Negatif kemik kültürü tanıyı dışlatmaz

Kültür- Dikkat Edilmesi Gerekenler?

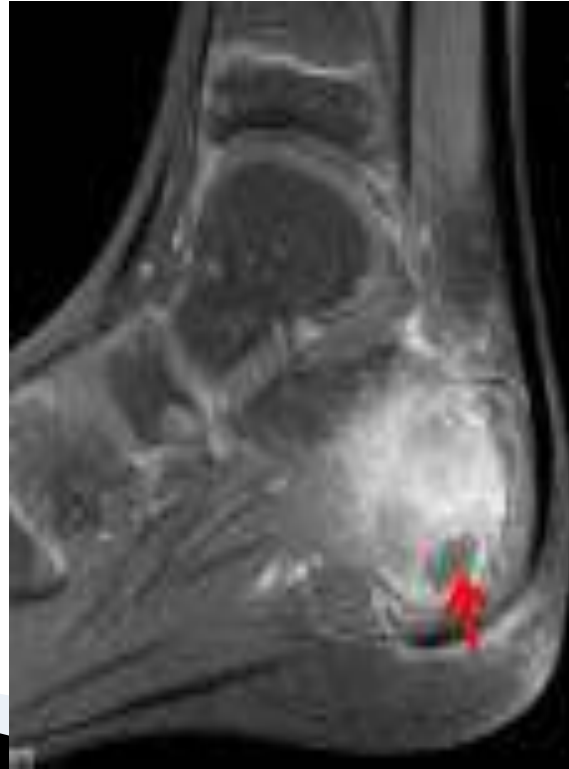
- ▶ Kültür örnekleri antibiyotik öncesinde / kesildikten 2 hafta sonra alınmalı
- ▶ Kemik materyal / yabancı cisim ultrasonikasyonu
- ▶ Küçük koloni varyantları için uzun süreli ve zenginleştirilmiş besiyeri

PCR

- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Brucella spp*
- *Bartonella henselae*
- *Mycobacterium spp*

Görüntüleme Yöntemleri

- Direkt radyografi
- MRI
- CT
- Sintigrafi



Direkt Radyografi

- ▶ Ucuz, kolay
- ▶ Osteomyelitin ilk 2-4 haftasında duyarlılığı ↓
- ▶ Direkt grafilerde osteomyelit
 - Kemik dansitesinde %30-50 kayıp olmalı
- ▶ Osteomyelitte duyarlılığı %66, özgüllüğü %60

Tomografi

- ▶ Direkt grafide görülemeyen kemik destrüksiyonunu gösterir
- ▶ Küçük alanların ve gaz odaklarının saptanması için uygun
- ▶ Biyopsi için yol gösterici olabilir
- ▶ Preop cerrahi gerekliliğini ve sınırını belirler

MR

- Tercih edilen yöntem
- Yumuşak dokudaki kontrast tutulumu, çevre doku hasarının derecesini ve nekrozu
- İntramedüller alandaki infeksiyonun yaygınlığını çok iyi belirler
- Duyarlılığı %90-%100
- Özgüllüğü %80-%100



Osteomyelit - Nükleer Tıp Yöntemleri

- Tc-99m MDP üç fazlı kemik sintigrafisi
 - Sensitivitesi %70 -89, spesifitesi %16 - 36
- Ga 67-sitrat kemik sintigrafisi
 - Vertebra osteomyelitinde
- Indium 111 işaretli lökosit sintigrafisi
 - Sensitivitesi %84, spesifitesi %80
- PET- CT sensitivitesi %96, spesifite %91

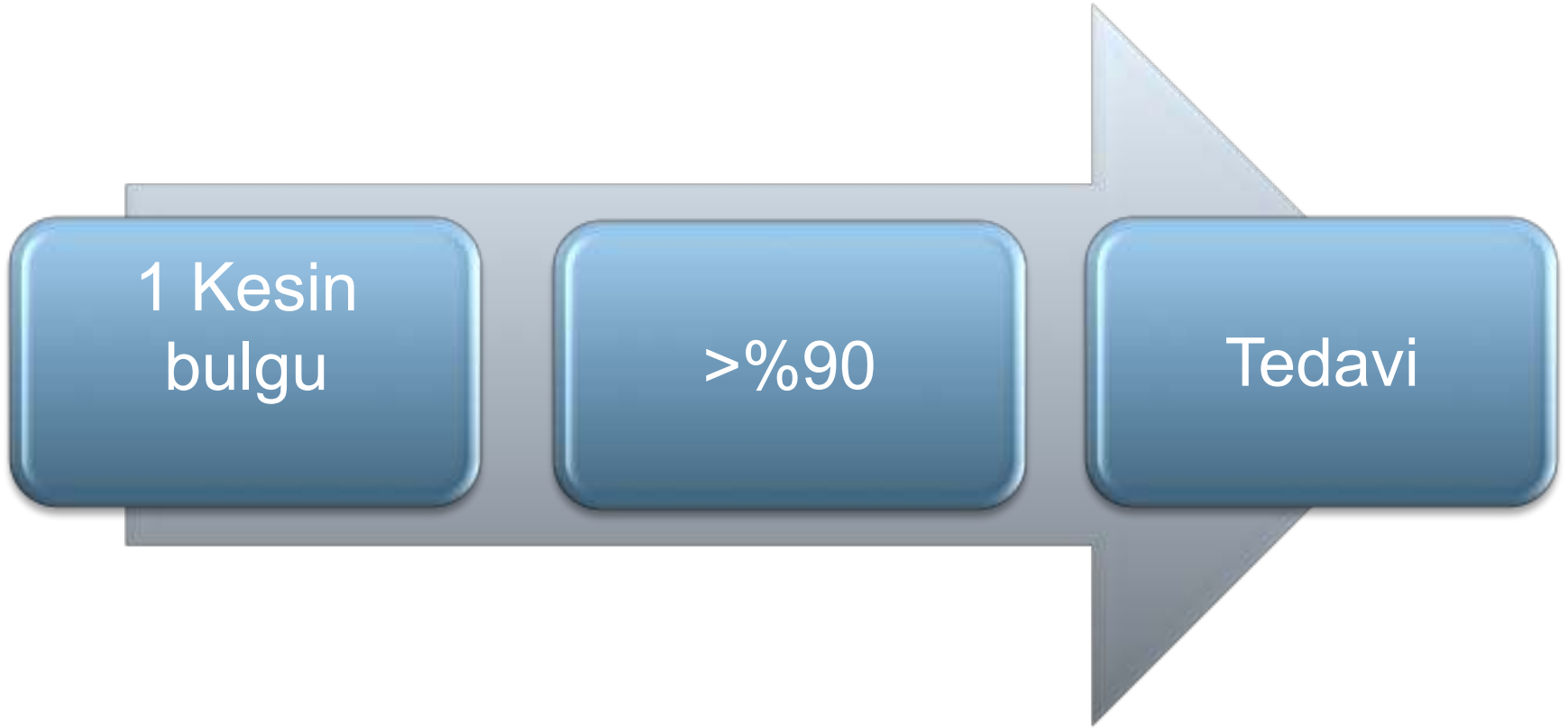
Osteomyelit Tanı Kriterleri

Kesin Tanı Kriterleri

- Pozitif kemik kültürü ve histopatoloji

Powlson A.S., Coll A.P. JAC 2010;65

- Cerrahi sırasında kemikte püy olması



Osteomyelit Tanı Kriterleri

Yüksek Olasılık Kriterleri

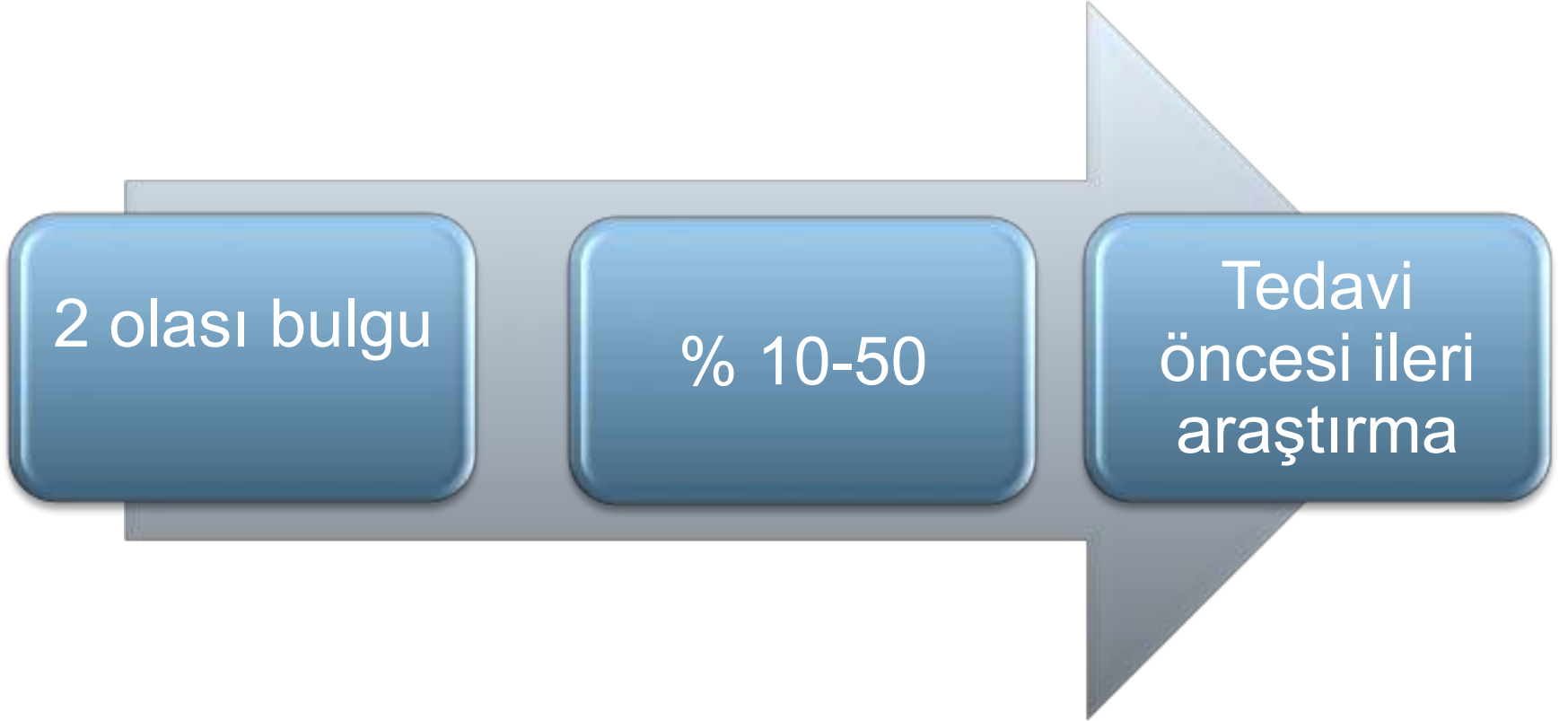
- Ülerde kalkaneusun görülmesi
- MR görüntülemelerde kemik ödemi ve diğer osteomyelit işaretleri
- Kemik örneğinde (+) kültür ancak histopatoloji (-) / yapılmaması
- Kemik örneğinde histopatoloji ancak kültürde üreme (-) / yapılmaması

Osteomyelit Tanı Kriterleri

Olası Tanı Kriterleri

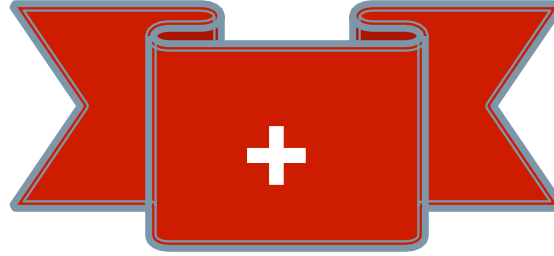
- Direkt grafide kortikal destrüksiyon
- MR görüntülemeye tek başına kemik ödemi
- Pozitif kemik sondajı
- Kemiğin görünmesi
- Başka bir nedene bağlanamayan ESH > 70 mm/saat





Osteomyelit -Tedavi

Cerrahi



Antibiyotik

- ✓ Kemik debritleme
- ✓ Defekt rekonstrüksiyonu
- ✓ Kemik stabilizasyonu

- ✓ Etken duyarlılığı
- ✓ Biyofilm etkisi
- ✓ Bakterisidal etki
- ✓ Doku penetrasyonu
- ✓ Biyoyararlanım
- ✓ Maliyet

Cerrahi Tedavi

- Sekestrektomi
- Enfekte kemik ve yumuşak doku rezeksiyonu
- Radikal debritleme sonrası **ölü boşluk yönetimi**
 - Ölü boşluğun doldurulması ve rekürrensün önlenmesi hedeflenir

Ölü Boşluk Yönetimi

- Antibiyotik emdirilmiş polimetil metakrilat (PMMA) boncuklar
- Kemik grefti
 - ±
Lokal kas flepi ve cilt grefti
- VAC (Vaccum assisted closure)
- Kemik (İlizarov tekniği) / yumuşak doku transferi

Antibiyotik Emdirilmiş Polimetil Metakrilat (PMMA) Boncuklar

- ▶ İv uygulamaya göre 200 kat ↑ konsantrasyon sağlamakta
- ▶ Kısa (10 gün) / uzun süreli (80 gün)
- ▶ Kalıcı PMMA boncuk implantasyonu mümkün
- ▶ Absorbe olabilen tipleri mevcut
- ▶ Vankomisin (2-4gr / 40gr sement)



2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults^a

Elie F. Berbari,¹ Souha S. Kanj,² Todd J. Kowalski,³ Rabih O. Darouiche,⁴ Andreas F. Widmer,⁵ Steven K. Schmitt,⁶

- ▶ Osteomiyelitlerin %3 – 5' ini oluşturur
- ▶ >50 yaş ➡ hematogen osteomiyelitlerin en sık formu
- ▶ İnsidansı 2.4/100.000
- ▶ 50-70 yaşta insidansı 6.5/100.000
- ▶ İv ilaç kullanımı, diyaliz ve immünsupresyonda risk ⬆

Vertebral Osteomyelit

Ne zaman Şüphelenelim?

Yeni /
artan sırt-
boyun
ağrısı



Ateş/
Nörolojik
semptom



Sed,
CRP ↻



BSI/ infektif
endokardit

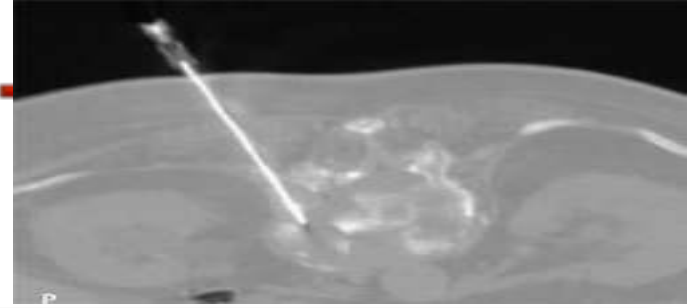
Vertebral Osteomyelit Tanısal Yaklaşım?

- Nörolojik muayene
- 2 set kan kültürü (Aerop + anaerop)
- MR (uygun değilse Gallium/ Tc99 sintigrafisi)
- Endemik bölgelerde;
 - Brusella serolojisi / PPD / IGRA

Vertebral Osteomyelit Cerrahi Endikasyonları

- ▶ Nörolojik defisit
- ▶ Spinal kord bası bulguları
- ▶ Spinal instabilite
- ▶ Epidural apse
- ▶ Persistan/ rekürren BSI
- ▶ Antibiyoterapiye rağmen progresyon / rekürrens

Vertebral Osteomyelit- Biyopsi Ne zaman?



Klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları
varlığında;

Kan kültürü ve
seroloji negatif
ise önerilir

Kan kültüründe
S. aureus,
S. lugdunensis
üremesi varsa
önerilmez

Serolojik olarak
brusella
saptandığında
önerilmez

Vertebral Osteomyelit- Ampirik Anbiyoterapi?

Hasta stabilse beklenmeli

Nörolojik defisit varlığında başlanmalı

Sepsis varlığında başlanmalı

Ampirik Antibiyotik Tedavisi

Kan ve Biyopsi kültürü (-)

Klinik ve radyolojik bulgu mevcut

Ampirik tedavi başlanmalı

Stafilokok, Streptokok ve Gram (-)
basilleri kapsamalı

Antibiyotik Tedavisi


Mikroorganizma	İlk tercih	Alternatif
<i>S.aureus</i> (MSSA)	Nafsilin veya oksasilin (2 g q6h IV) Sefazolin (2 g q8h IV)	Klindamisin (600 mg q 8h IV) Vankomisin (1 g q12h IV) Rifampisin (600 mg/g PO + Siprofloksasin 750 mg q12h PO/ levofloksasin)
<i>S.aureus</i> (MRSA)	Vankomisin (15-20 mg/kg q12h IV)	Daptomisin (6 -8 mg/kg iv q 24 h IV) Linezolid (600 mg q 12h PO/IV) Rifampisin (600 mg/PO +levofloksasin 500-750

Mikroorganizma	İlk tercih	Alternatif
β- hemolitik Streptokoklar	Penisilin G (3-4 MÜ q4h-IV) Seftriakson (2g q24h IV)	Vankomisin (allerji varlığında, 15-20 mg/kg q12h IV)
Enterokoklar	Penisilin G (3-4 MÜ q4h-IV) Ampisilin (2g q4h IV)	Vankomisin (15-20 mg/kg q12h IV) Daptomisin (6 -8 mg/ kg iv q 24 h IV) Linezolid (600 mg q 12h PO/IV)

Mikroorganizma	İlk tercih	Alternatif
Enterobacteriaceae	Seftriakson(2g q24h IV) Sefepim (2g q12h IV) Ertapenem (1g q24h IV)	Siprofloksasin (500-750 mg q12h po) İmipenem (500 mg q6h IV) Meropenem (1g q8h IV)
<i>P. aeruginosa</i>	Sefepim (2g q12 h IV) Meropenem (1g q8h IV)	Siprofloksasin (750 mg q12h /po400 mg q12h IV) Seftazidim (2g q8h IV)
Anaeroplara	Metronidazol (500 mg q8h po)	

Antibiyotik- Doku Penetrasyonu

β laktam (penisilin, SF, karbapenemler)

- Serum konsantrasyonlarının **%5-20** kemiğe geçer
- **Parenteral** kullanımda serum seviyeleri çok 
- Kemikte etken bakterinin MIK değerini aşar
- **Enfekte kemiğe** periferik vasküler hastalığın ve ölü dokunun olmadığı durumlarda **daha iyi geçer**

Antibiyotik- Doku Penetrasyonu

- Rifampisin serumdan daha yüksek konsantrasyonlarda kemiğe geçer
- Klindamisin serum konsantrasyonunun %40-70'i
- Florokinolonlar, linezolid ve trimetoprim serum konsantrasyonunun ~%50' si
- Fusidik asid kemiğe geçişi çok iyi
- Metranidazol serum konsantrasyonlarında kemiğe geçer

- Florokinolonlar ,TMP-SMX duyarlı **Gram (-)**
- TMP-SMX, klindamisin, linezolid duyarlı **Gram (+)**
- Rifampin ve fusidik asid **kombinasyon** tedavilerinde
- TMP-SMX monoterapide kullanılabilir

Stafilokok Osteomyeliti - Oral Tedavi

Rifampisin

Biyoyararlanımı %70-90

Biyofilm penetrasyonu ↑

Özellikle implant

çıkartılamayacaksa önerilir

Kombinasyon tedavisi önerilir

Stafilokok Osteomyeliti - Oral Tedavi

Fusidik asit

MRSA dahil stafilokoklara etkili

Enfekte kemik penetrasyonu ⬆

Biyofilm tabakaya geçişi ⬆

Biyofilm içindeki stafilokoklara

Rifampisin kadar etkili değil

Rifampisin / kinolonlarla

kombinasyonu önerilir

Stafilokok Osteomyeliti - Oral Tedavi

Kinolonlar

Kemik konsantrasyonları ↑

Monoterapide Rifampisin kadar etkili
değil

Kombinasyon tedavisi önerilmekte

Yeni kinolonlar Gram (+) için MİK
değerleri daha ↓ ve direnç

bariyerleri ↑

Cierny -Mader Stage 1

Kan \pm kemik kültürü

Ampirik antibiyotik tedavisi

Kültür sonuçları ile tedavi modifikasyonu

Yanıt kötü

Yanıt iyi

Operasyon, abse drenajı

2 hf parenteral & 4 hf oral antibiyotik

4 hf antibiyotik

Başarısızlık

Tedavi kesilir

Tekrar tedavi

**Biyopsi &
Kültür**

Debridman

**İmplant
çıkartılmalı**

**Ölü boşluk yönetimi,
kemik greft, & kas
flep**

**Stabilizasyon
external fiksasyon**

Ampirik antibiyotik

**Kültür sonuçlarıyla
modifikasyon**

**Major debridman sonrası
6hf antibiyotik tedavisi**

Stop

Başarısızlık

Tekrar tedavi

Tedavi Süresi

- Standart tedavi cerrahi sonrası 4-6 hf
 - Debritman sonrası kemik revaskülarizasyonu 4-6 hf
- Kırık sonrası fiksator varlığında 3 ay
- Fiksator çıkartıldığında 6 hf
- MRSA osteomyelitinde minimum 8hf (IDSA 2011)
- Vertebral osteomyelitte 6 hf → 3 ay

Systemic Antibiotic Therapy for Chronic Osteomyelitis in Adults

Brad Spellberg^{1,2} and Benjamin A. Lipsky^{3,4}

- ✓ Kronik Osteomiyelit; standart öneri 6 hf iv tedavi
- ✓ Oral antibiyotikler ile de yeterli kemik seviyesine ulaşılabilmekte
- ✓ Oral ve parenteral tedavi kür oranları benzer
- ✓ Optimal tedavi süresi net değil
- ✓ >4-6 hf tedavinin tedavi yanıtını arttırdığına dair kanıt yok

2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults^a

Elie F. Berbari,¹ Souha S. Kanj,² Todd J. Kowalski,³ Rabih O. Darouiche,⁴ Andreas F. Widmer,⁵ Steven K. Schmitt,⁶

- ▶ **Pyojenik vertebral osteomiyelit**
 - 6 hafta parenteral / biyayararlanımı ➡ oral antibiyotikler
- ▶ ***Brusella spp.* etken ise;**
 - 12 haftalık tedavi önerilmekte

Vertebral Osteomyielit- Tedavi Süresi

- ▶ Randomize kontrollü non-inferiorite çalışması
- ▶ 2006- 2011 arası 359 hasta
- ▶ 160 hasta ➡ 6 hafta tedavi
- ▶ 159 hasta ➡ 12 hafta tedavi
 - 1. yıldaki kür oranları arasında fark yok
- ▶ Standart tedavi süresi 6 hafta yeterli

Hiperbarik Oksijen Tedavisi

- Enfekte kemikte oksijen basıncı azalmıştır
 - Mikroorganizmalar ve enflamatuvar hücreler ortamdaki oksijeni kullanır
 - Doku ödemeine bağlı olarak lokal perfüzyon bozular ve hipoksi gelişir

Hiperbarik Oksijen Tedavisi

- HBO tedavisi ile enfekte kemiğin hipoksik ortamında oksijen seviyesinin artması
 - Lökositlerin fagositozu
 - Doku hipoksisi
 - Doku perfüzyonu düzeltilir
- Kronik refrakter osteomyelitte CM 3B ve 4B'de ek tedavi olarak önerilir

Tesekkur Ederim

