



KRONİK OSTEOMİYELİT

Dr Özlem Kandemir

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD

OLGU



- ✓ 65 y, erkek
- ✓ **Dokuz ay** önce yüksekten düşme sonrası kırık nedeniyle devlet hastanesine başvurmuş
- ✓ Grafilerde sağ tibia- fibula kemiklerinde distal uç parçalı - kapalı kırık saptanmış, opere edilmiş
- ✓ Hastaya 2 adet implant uygulanmış





- ✓ Post op **8 gün** yatarak takip edilip, sonra taburcu edilmiş.
- ✓ Dışarıdaki dönemde **sefazolin 1 hafta** süre ile kullanmış
- ✓ Post op **25. gün** yara yerinde akıntı, ödem ve hiperemi ve ateş yüksekliği
- ✓ Hasta tekrar devlet hastanesine başvurmuş, yatış verilmiş



- ✓ Yaklaşık **1 ay vankomisin** tedavisi almış (kültür sonucu ???)
- ✓ Bu sürede ateş düşmüş, akıntı azalmış

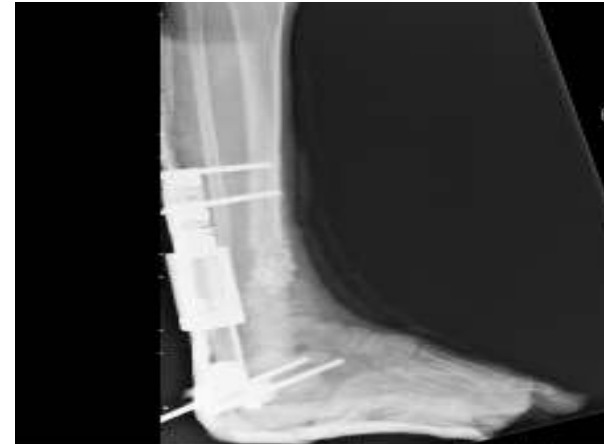
- ✓ Taburcu edilen hastanın **1 hafta sonra** tekrar hastaneye yatışı yapılmış
- ✓ Yeniden operasyon, implantlar çıkarılmış ve taburcu edilmiş

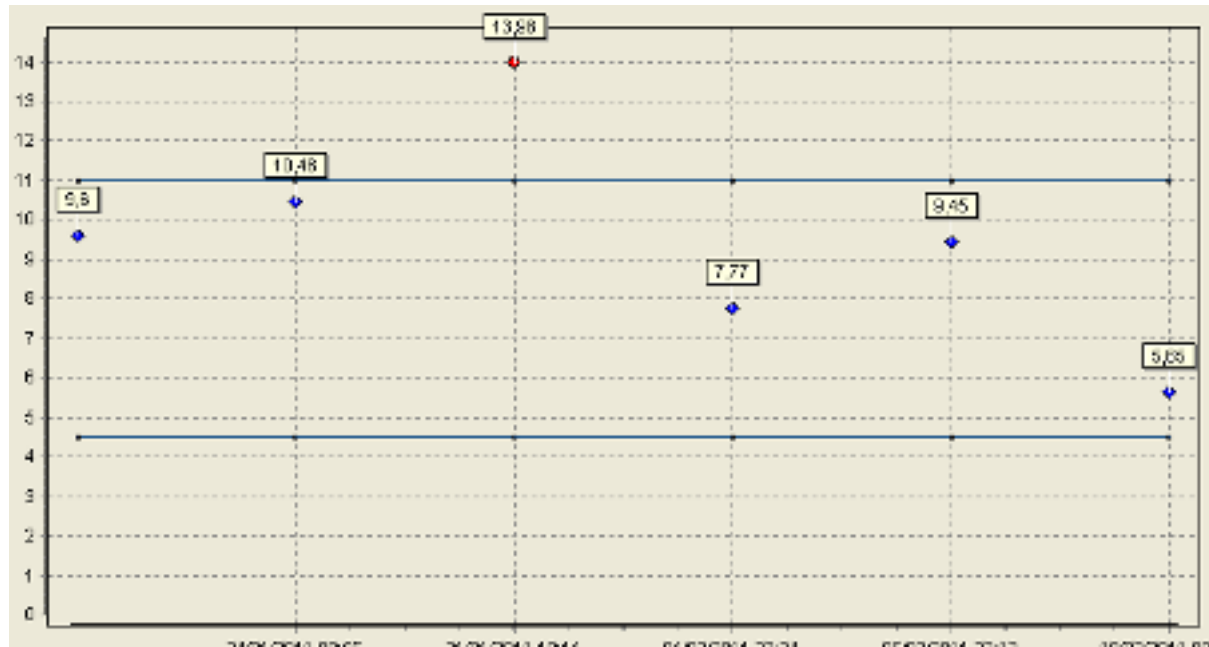




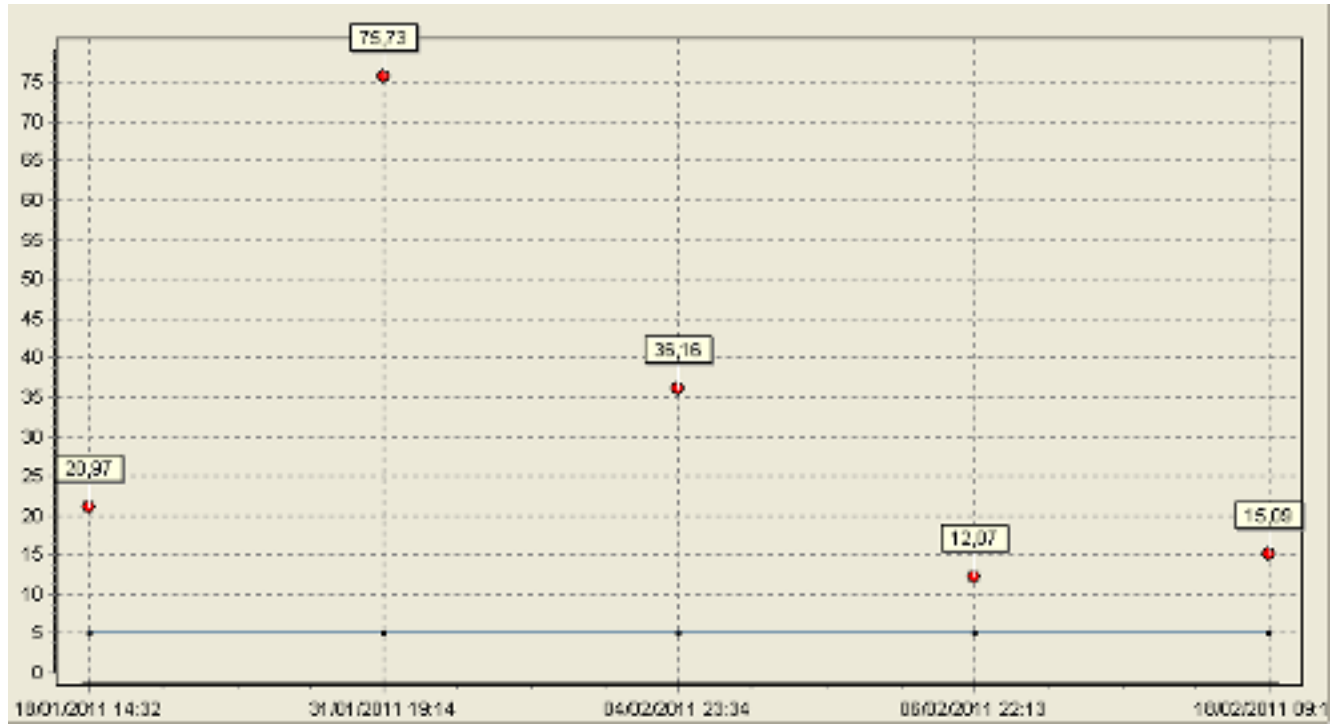
- ✓ **Dört ay** pansuman takipleri yapılmış ve son olarak sirküler alçıya alınarak takip edilmiş.
- ✓ Enfeksiyonun geçtiği ve kırığın kaynayacağı söylenmiş
- ✓ Ateş, ağrı ve radyografilerde hala kaynama olmaması üzerine üniversitemiz ortopedi bölümüne sevk edilmiş

- ✓ Osteomyelit tanısı ile enfekte tibia fibula distal uç debrütmanı **antibiyotikli spacer** (vankomisin) uygulaması ve eksternal fiksator uygulaması
- ✓ Per op kemik dokuda **MRSA** üremesi olmuş ve hastaya teikoplanin tedavisi önerilmiş.
- ✓ **Sekiz gün IV** alan hasta APAT raporu çıkarılarak taburcu edilmiş.

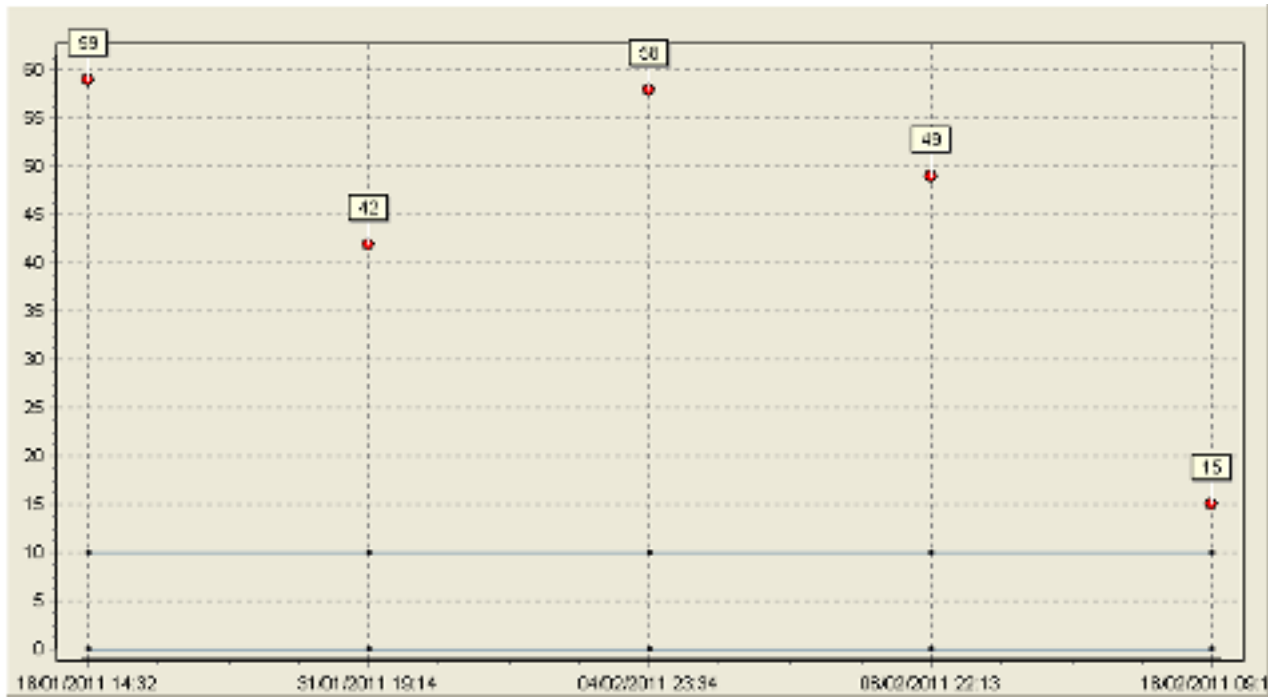




BK



CRP



Sedimentasyon



- ✓ Antibiyotik tedavisinin **6. haftasında** (CRP ve sedim düşük ve akıntı yok ise) kırık uçlarının arasındaki kemik defektinin greftler ile doldurulması
- ✓ Antibiyotik tedavi süresi **fiksatörler çıkarılıncaya** kadar (yaklaşık 3 ay) supressif tedavi şeklinde planlandı



- ✓ Kemik enfeksiyonu tedavi başarısı, vücudun diğer bölgelerindeki enfeksiyonlardan daha düşük

Defalarca ameliyat edilen
Uzun süre antibiyotik tedavileri alan



Enfeksiyonu devam eden olgular

Tanım

Osteomyelit= Kemik enfeksiyonu

İlerleyici enfeksiyöz süreç sonucu kemiğin enflamatuvar yıkımı, nekrozu ve yeni kemik oluşumu ile karakterize

Hastalık başlangıcına göre

Akut 2-3 hafta

Subakut 3 hafta 3 ay

Kronik 3 aydan sonra





Epidemiyoloji

- ✓ Hematojen yol → çocuklarda daha fazla ve uzun kemikleri tutar, erişkinlerde vertebralar
- ✓ Komşuluk yolu → enfekte komşu doku/eklemden yayılım
- ✓ Direkt inokülasyon → daha genç grupta ve travma/ cerrahi sonrası



Cierny Mader sınıflaması (1985)

- ✓ Enfeksiyonun **şiddetini, lokalizasyonunu** ve planlanacak **tedaviyi** tanımlamada faydalı
 - ✓ *Hastanın fizyolojik durumuna göre (3)*
 - ✓ *Kemikte olan hasarın anatomik özelliklerine göre (4)*



✓ Fizyolojik gruplandırma

A: Normal bağışıklık sistemine sahip olan hastalar

B: Üç gruptadır

-Bs; sistemik olarak (DM,malignensi) yara iyileşmesinde problem olanlar

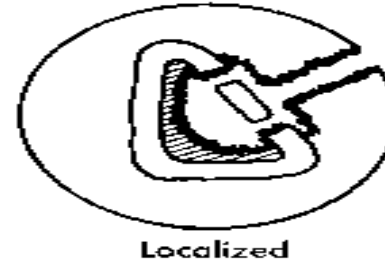
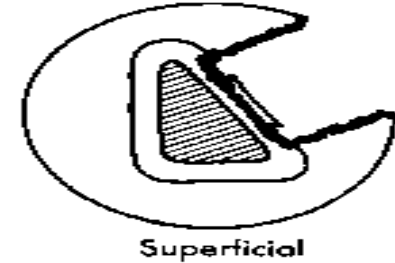
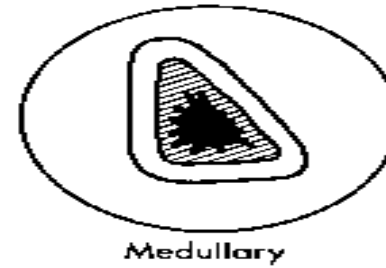
-Bl; lokal (vasküler yetmezlik) olarak yara iyileşmesinde problem olanlar

-Bls; lokal ve sistemik olarak kompromise hastalar

C: Tedavi sonucunda sistemik tablosu daha da bozulacak olan hastalar

Anatomik gruplandırma

- ✓ Stage 1: Medullar osteomyelit
- ✓ Stage 2: Süperfisyal osteomyelit Kortekse sınırlı
- ✓ Stage 3: Lokalize osteomyelit
Stage 1 ve 2' yi içerir iyi sınırlanmıştır. Debritleme öncesi ve sonrası stabil
- ✓ Stage 4: Diffuz osteomyelit
Debritleme önce ve sonrası anstabil, stage 1,2,3' ü kapsar. > %50 kemik tutulumu



Etiyoloji



Klinik	Mikroorganizma
Osteomyelitin herhangi bir tipinde sık gözlenen etken	S aureus (metisilin duyarlı veya dirençli)
Yc ilişkili enfeksiyon	KNS veya Propionibacterium spp
Nozokomiyal enfeksiyon	Enterobacteriaceae, P aeruginosa, Candida spp
Diabetik ayak lezyonları ve dekübit ülserleri	Streptokok ve/veya anaerob bakteri
Orak hücreli hastalık	Salmonella spp veya S pneumoniae
HIV enfeksiyonu	B henselae, B quintana
İnsan veya hayvan ısırıkları	P multocida veya Eikenella corrodens
İmmun yetmezlikli olgular	Aspergillus spp, C albicans veya Mycobacteria spp
Tüberkülozun sık gözleendiği toplumlar	M tuberculosis
Sayılan patojenlerin endemik olduğu alanlar	Brucella spp, C burnetii, belli coğrafik alanlarda sık gözlenen mantarlar (histoplasmosis vb)



Patofizyoloji

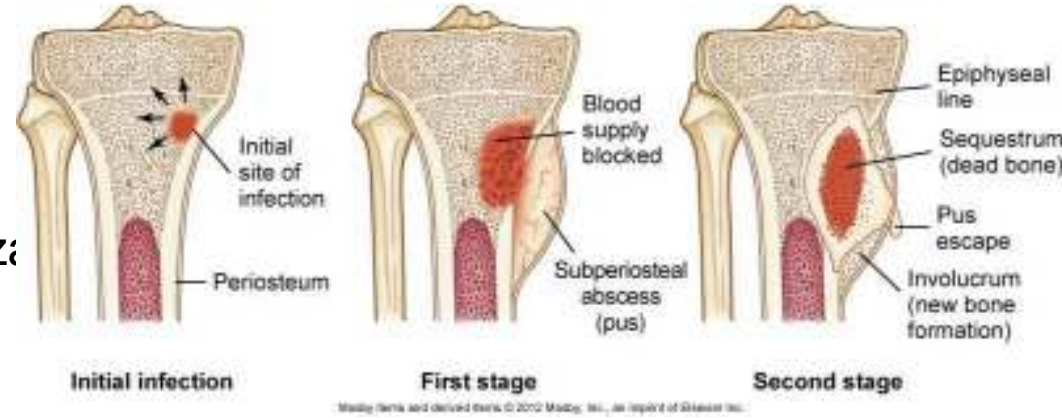
- ✓ Normal kemik enfeksiyona oldukça dirençlidir
- ✓ Osteomyelit genellikle
 - yüksek miktarda mikroorganizma inokülasyonu
 - kemik hasarına neden olan travma
 - yc varlığında ortaya çıkar

Enflamatuvar eksuda
intramedüller basıncı artırır

Eksuda kemik kortekse uzanır,
periosta doğru rüptür olabilir

Periostal kan akımı kesilir, nekroz
yol açar (sekestr)

Periost hasarı olan yerde yeni
kemik oluşumu (involukrum)



Sekestrum, involukrum, lokal kemik kaybı ve sinüs oluşumu kronik osteomyelit belirtileri



✓ Patogenez çok faktörlü ve iyi anlaşılamamış

- mikroorganizma virülansı
- konağın immun durumu
- kemiğin vaskülaritesi



- ✓ **S aureus** hücre dışı ve hücre ilişkili bazı faktörler üretir
- ✓ Bakteri aderansı
- ✓ Konak defans mekanizmalarına direnç
- ✓ Proteolitik aktivite sağlar



Kemik matrikse tutunma

- ✓ *Staphylococcus spp* fibronektin, kollagen ve laminin için (kemik matriks proteinleri) yüksek afiniteli reseptörler üretir (adesinler)
- ✓ Bu adesinlere microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules (**MSCRAMM**) denir

Postgrad Med 2000; 76: 479-483



Konak savunmasına direnç

- ✓ *S aureus* invitro olarak **osteoblast ve endotel** hücreleri içinde yaşamını sürdürebilir
- ✓ Stafilokoklar metabolik hızlarını çok fazla düşürebilirler (**small koloni varyant**)
- ✓ Kronik osteomyelitin

- ✓ yavaş sesiz
- ✓ inflamatuvar yanıtın az olduğu
- ✓ uzun süreli tedaviye rağmen persiste eden enfeksiyon



Bakterilerin arttırdığı osteolizis

- ✓ Enfeksiyon seyri sırasında bakteri kemik osteolizisini arttırabilir
 - infeksiyonun persistansına
 - yayılımına

İskemiye sekonder kemik kaybı ile karıştırılmamalı !!!

Bakteri yüzey antijenleri (LPS, stafilokok yüzey proteinleri vb)



Lenfosit ve makrofajlar



Sitokinler (IL-1, TNF alfa, TNF beta)



Osteoklastik aktivite artışı, osteoblastik aktivite azalması



Kemik doku kaybı



Diğer virulans faktörleri

- ✓ konak defansından mo' nın kaçmasını sağlayan faktörler (protein A, bazı toksinler, kapsüler polisakkaritler)
- ✓ invazyon ve doku penetrasyonunu veya matriks komponentlerini degrade etmeyi kolaylaştıran faktörler

Lancet 2004;364:369-79

Tanı



- ✓ Detaylı anamnez, fizik muayne
- ✓ Akut alevlenme atağı ile gelebilir, genellikle daha önceleri geçirilmiş bir akut osteomyelit öyküsü var
- ✓ FM yara veya cerrahi skar alanları, lokal staz, hipoksi, endurasyon ve hareketlilik araştırılmalı



- ✓ DM' li hastalarda **nabız** ve **duyu** muayenesi dikkatle yapılmalı
- ✓ Enfekte ayak ülseri derininde **kemiğin palpe edilmesi** osteomyelitin güçlü kanıtı

(Sensitivite %66, spesifisite %85 pozitif prediktif değeri %89, negatif prediktif değeri % 56' dır).

- tedaviye rağmen olabilen derin rahatsız edici **ağrı**
- drene olan **sinus** yolunun bulunması
- bozulmuş **vaskülaritenin** lokal bulguları
- ekstremitelerde **hareket** ve **nörolojik** durumda bozulma
- deformite**

✓Kronik enfeksiyonun ana bulguları

Laboratuvar





- ✓ **WBC** sayısı tanıda güvenli bir gösterge değil
- ✓ **ESR** yüksektir (%80), ama kinetiği osteomyelit izlemi için yavaş
- ✓ Enfeksiyona ve tedaviye cevapta **CRP**(>%80) izlemi daha iyi
- ✓ Saatler içinde artar, tedavi sonrası 1 hafta içinde normal
- ✓ **Prokalsitonin** kemik-eklem enf' da sesitivite düşük

Mikrobiyoloji ve histopatoloji



- ✓ Tanıda altın standart
- ✓ Etken izolasyonu uygun antibiyotik tedavisinin seçilebilmesi için önemli
- ✓ İzolasyon **derin doku** veya tutulan **kemiğin** direkt biopsisi
- ✓ Açık sinüs ağzından alınan sürüntü materyali yanlış sonuç verebilir

CID 1997;25:1318-26

J Foot Ankle Surg 1995;34:61-3

CID 2004;39:115-22



- ✓ Swab kültürleri 2 büyük nedenden dolayı tanı koymada faydalı
 - Belli rezistan mo izolasyonu (MRSA, VRE) enfeksiyon kontrol önlemlerine ihtiyacı gösterir
 - Yüzeyel kültürlerden *S aureus* izolasyonu derin kültürlerle yüksek derecede korelasyon gösterir

✓ Bazen kemik biyopsisi **yanlış negatif** sonuç verebilir

- Yama tarzında** tutulum vardır
- Daha önce **süpressif antibiyotik** kullanımı mevcuttur
- Relatif **daha az mo** içerebilir
- Small colony variant

*“**Klinik ve mevcut lab bulguları** ile osteomyelit düşünülen hastalarda **negatif kemik kültürü tanıyı dışlatmaz**”*



- ✓ Doğruluk oranı **CT** veya **floroskopik scan** ile hasarın en fazla olduğu alanların hedeflenmesi ile maksimize edilebilir (sensitivitesi %95 spesifisitesi %99)
- ✓ Kültür örnekleri antibiyotik tedavisi başlanmadan önce / kesildikten en az **24-48 saat** sonra alınmalı

J Bone and Joint Surg 2004;10:2305-2315
CID 2004;39:83-6



✓ Kültürde üreme şansını arttırmak için bazı otörler

-lisis santrüfugasyon tekniği

-kemik materyal veya yc' in ultrasonikasyonu

-small koloni varyant için uzun süreli ve zenginleştirilmiş besi yeri

✓ PCR nadir ve zor üreyen patojenlerin tesbitinde kullanılabilir

(*M tuberculosis*, atipik mikobakteriler, *bartonella türleri* gibi)



Histopatoloji

- ✓ Nekroz varlığı, lökosit veya kronik enflamatuar hücrelerle (*lenfosit ve plazma*) infiltrasyon, diğer enflamasyon bulguları
- ✓ Her alanda (X400) **5' den fazla** nötrofil olması enfeksiyon (Sensitivitesi %43-84 spesifisitesi %93-97)

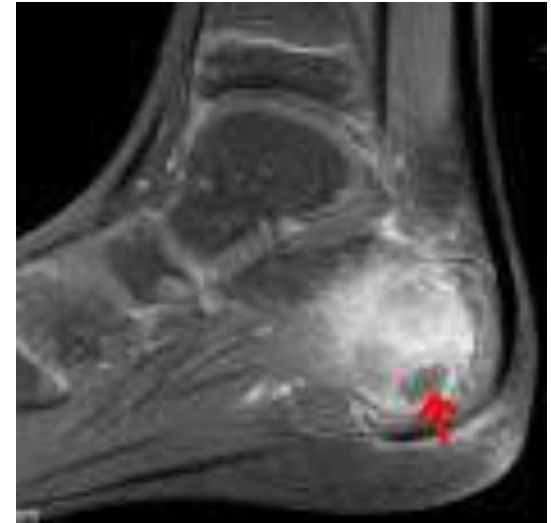
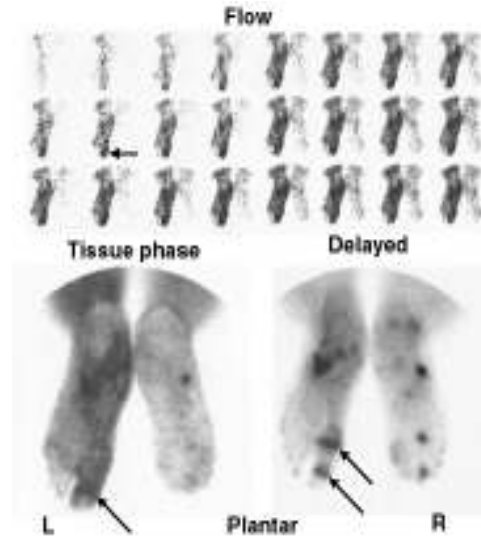
Görüntüleme yöntemleri

✓ Direkt radyografi

✓ MRI

✓ CT

✓ Sintigrafi





- ✓ Radyografinin klinik kullanımını ile ilgili rehber yok
- ✓ Osteomiyelitten şüphe varsa önce **direkt grafi**
- ✓ Tanıda şüphe varsa **MRI** istenmeli
- ✓ MRI yc gibi nedenlerle uygun değil **sintigrafi**
- ✓ CT **cerrahi gereksinimi** ve **sınırı** belirlemede önemli

Tedavi

Kronik osteomyelit





Antibiyotik Tedavisi

- ✓ Tedaviyi değerlendirme ve yeni tedavi stratejilerini belirlemede sınırlayıcı nedenler

-**etyolojik ajanlar** çok çeşitli, mikrobiyolojik **tanı** ve **kürü** saptamak zor
-tedavi uzun süreli
-tedavi **maliyeti** yüksek
-dormant bakterilerin varlığı nedeniyle en az **izlem** 2 yıl olmalı
-risk faktörlerinin ve hastalık fizyolojisinin **heterojen** olması

- ✓ Osteomyelitin tedavisi hala otörlerin kendi görüşleri temelinde yapılmakta
- ✓ Belirli bir **rehber** yok !!!



- ✓ CM göre **stage 1,3 ve 4'** de tedavi süresi **4-6 hafta**
- ✓ Debritman sonrası kemiğin **revaskülarizasyonu** için geçmesi gereken süre **4 hafta** olduğu için
- ✓ **Daha uzun** tedavinin standart süreye üstünlüğü yok **!!!!!!**

Sudhahar TA et al J Orthopaedics 2005; 2:33-8

Pensotti C et al Medicina 2002 62:40-7



Osteomyelit tedavisinde **parenteral** antibiyotikler

- ✓ β laktam AB (penisilin, SF, karbapenemler): Serum konsantrasyonlarının **%5-20** kemiğe geçer
- ✓ **Parenteral** kullanımda serum seviyeleri çok yükselir kemikte etiyolojik bakterinin hedef MIC değerini aşar.
- ✓ **Enfekte kemiğe** periferik vasküler hastalığın ve ölü dokunun olmadığı durumlarda **daha iyi geçer**
- ✓ Vankomisin ve daptomisin için de benzer durum var



Osteomyelit tedavisinde **oral** antibiyotikler

- ✓ Oral bazı antibiyotikler enfekte kemikte hedef mo MIC değerine ulaşılabilir
- ✓ **Florokinolonlar, linezolid ve trimetoprim** serum konsantrasyonunun ~ %50
- ✓ **Klindamisin** serum konsantrasyonunun %40-70 kemikte
- ✓ **Metranidazol** serum konsantrasyonlarında kemiğe geçer
- ✓ **Rifampin** serum/ **daha yüksek** konsantrasyonlarda kemiğe geçer.
- ✓ **Fusidik asid ve fosfomisin** de kemiğe çok iyi geçer.



Etkene göre **farmakokinetik** temelde oral seçenekler

- ✓ Florokinolonlar , TMSMX ve fosfomisin duyarlı **Gram (-)**
- ✓ TMSMX, klindamisin, linezolid duyarlı **Gram (+)** enfeksiyonlarda
- ✓ Rifampin ve fusidik asid **kombinasyon** tedavilerinde



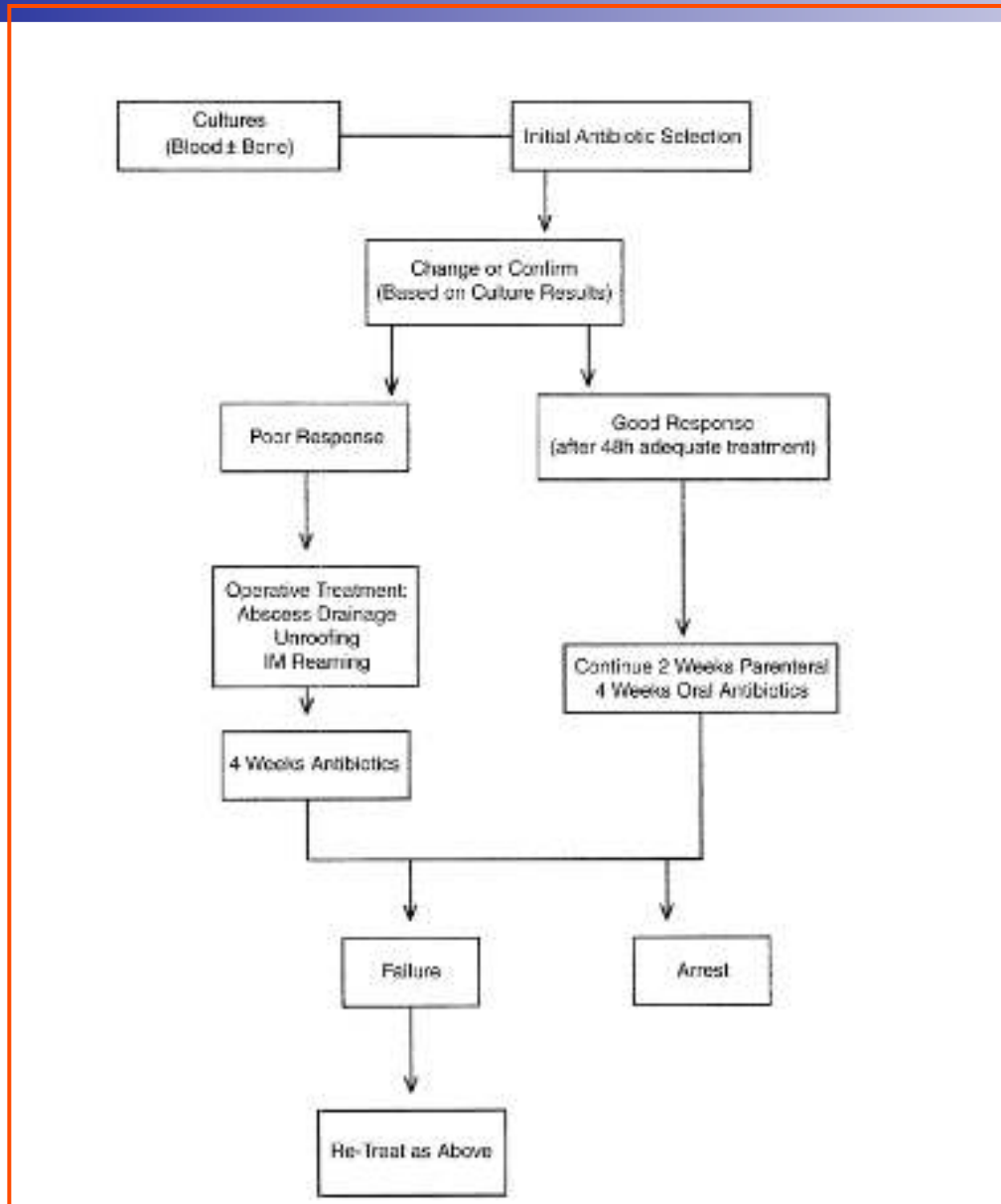
İlaç	Spektrum	Doz	Yan etki
Klindamisin	Stafilokok, anaerob	4x300mg/gün	Diyare, pseudo-membranöz entr
Rifampin	Stafilokok	600mg/gün	Hepatotoksisite
Siprofloksasin	Enterobakterler, P aeruginosa	2x750mg/gün	Hepatotoksisite, tendon hasarı
Levofloksasin	Streptokok, stafilokok, enterobakter	750mg/gün	Hepatotoksisite, tendon hasarı
Gatifloksasin	Streptokok, stafilokok, enterobakter	400mg/gün	Hepatotoksisite, tendon hasarı
Kotrimoksazol	Streptokok, stafilokok, enterobakter	2x160/800mg/gn	Raş ,SJ sendromu, hepatotoksisite
Linezolid	MRSA dahil Gr(+) kok	2x600mg/gün	Kİ toksisitesi; anemi, trombopeni

Antimikrobiyal tedavi		
Organizma	Primer tedavi	Alternatif tedaviler
S aureus (MSSA)	Nafcillin veya oxacillin	Cefazolin, vancomycin,clindamycin
S aureus(MRSA)	Vancomycin, teicoplanin	Linezolid
Streptokok grup A,B beta hemolitik, S pneumoniae (pen duyarlı)	Penicillin G	Cefazolin, vancomycin,clindamycin
S pneumoniae(penisilin dirençli)	Vancomycin	levofloxacin
Enterococci	Ampicillin	Vancomycin
H influenzae(β laktamaz -)	Ampicillin	TM-SMX, ceftriaxone
H influenzae(β laktamaz+)	Ceftriaxone	TM-SMX
Enteric Gr (-) çomak	Floroquinolone	3.Kuşak sefalosporin
P aeruginosa, Serratia spp	Piperasilin, Ceftazidime +aminoglyc	İmipenem veya sefepim + AG
Anaeroblar	Clindamycin	Amox/clav- metranidazol
Aerob+ anaerob	Amox/clav	İmipenem
Empirik tedavi	Vancomycin + Gram (-) etkili antibiyotik	

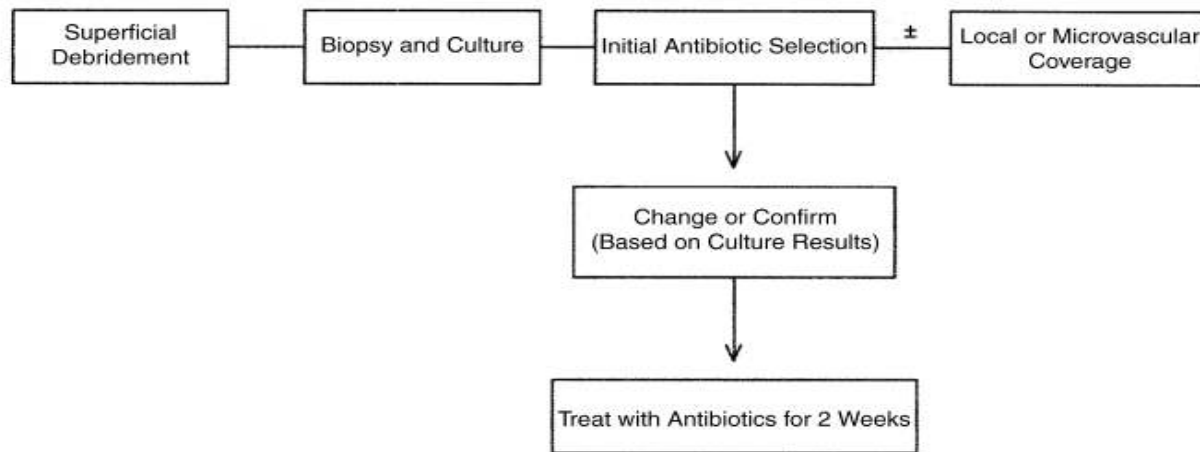


Stage 1 (hematojen/intramedüller yc ile birlikte olan)

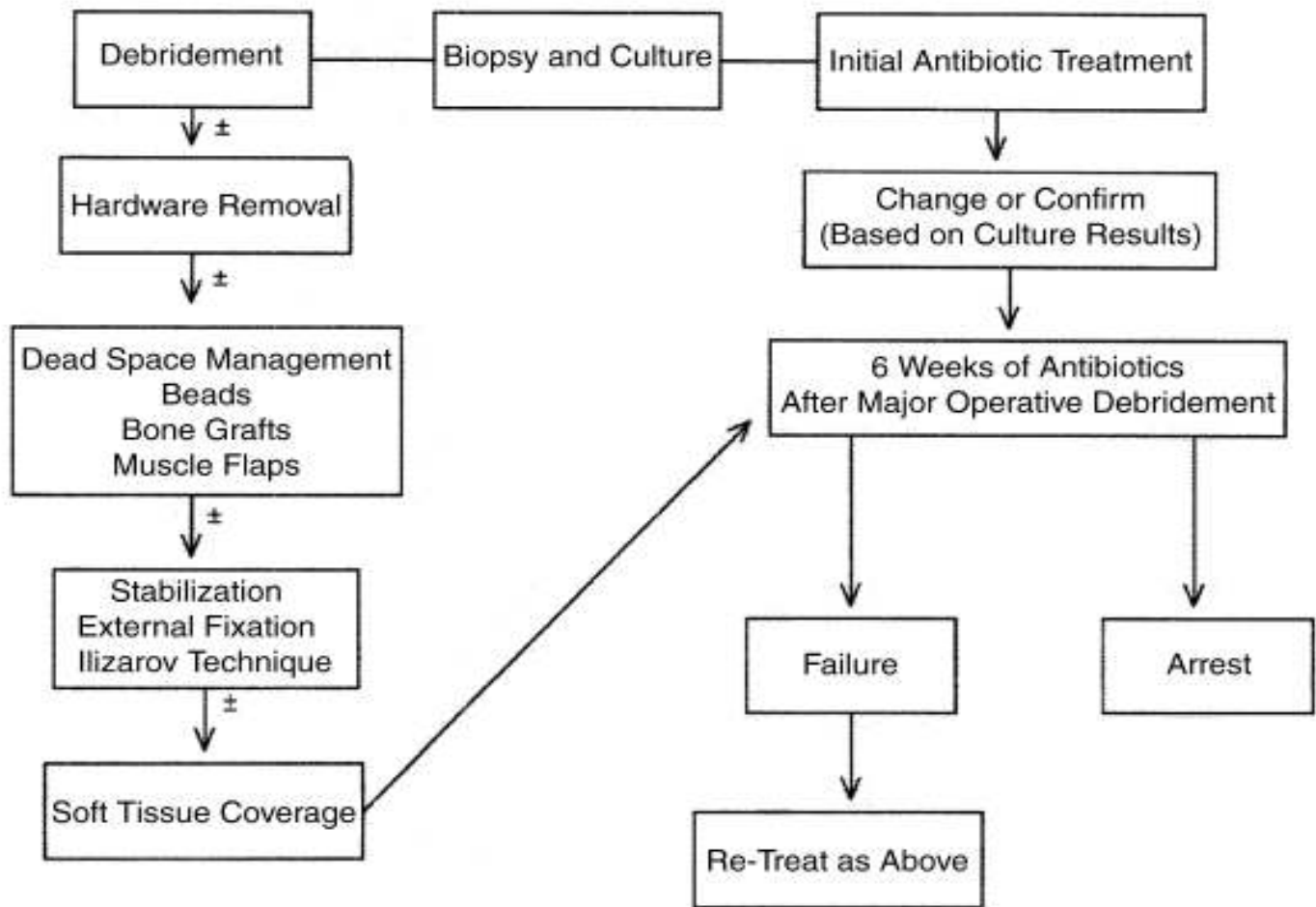
- ✓ Çocuklarda **sadece antibiyotik** tedavisi yeterli olabilir
Kemiklerin bu grupta vaskülarizasyonu çok iyi
- ✓ Erişkinde **medikal ve cerrahi** tedavi beraber uygulanır



Cierny Mader stage 1 tedavi algoritması



Cierny -Mader **stage 2** uzun kemik osteomyeliti tedavi algoritması
Kompromize olmayan olgularda %100 iyileşme, kompromize olgularda %79



Cierny -Mader **stage 3-4** uzun kemik osteomyelit tedavi algoritması

Tüm nekrotik doku debride edilse bile kalan doku sorumlu patojenlerle kontamine debritleme sonrası en az 4 hafta tedavi



Hiperbarik Oksijen Tedavisi

- ✓ Osteomyelit kemik içi kan akımı azalması ile birlikte dir
- ✓ Enfekte kemikte oksijen basıncı azalmıştır
- ✓ Yeterli oksijen basıncı
 - PMNL tarafından oksijene bağımlı öldürme mekanizması için
 - anjiogenezis ve yara iyileşmesine neden olan fibroblast aktivitesi için
- ✓ Hiperbarik oksijen tedavisi kronik refrakter osteomyelitte ek tedavi olarak (CM 3B ve 4B' de önerilir)



- ✓ Sadece antimikrobiyal tedavi ile karşılaştırıldığında hiperbarik oksijen tedavisinin eklenmesi bakteri koloni sayısını daha fazla azaltmakta

Chen CY.Ren Fail. 2008;2:233-7

- ✓ Hiperbarik oksijen tedavisinin etkinliğini araştıran randomize kontrollü yeterli sayıda çalışma yok



Sonuç

- ✓ Cerrahi ve medikal alanda ilerlemelere rağmen kronik osteomyelitin tedavisi halen oldukça zordur
- ✓ Risk faktörlerinin ve hastalık fizyolojisinin **heterojen** olması tedavi standardizasyonunu sınırlamaktadır
- ✓ Tedavinin amacı enfeksiyonun **eradikasyonu** ve **fonksiyonların** yeniden kazanılmasıdır
- ✓ Optimal tedavi **multidisipliner** yaklaşım ile olacaktır



TEŞEKKÜRLER.....