

OSTEOMYELITLERDE ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

Emel Gürcüođlu

Epidemiyoloji

- Her yaşta, ancak en sık < 5 yaş, > 50 yaş
- Akut-subakut hematojen osteomyelit (OM): çocuklarda
 - İnsidansı azalmakta
 - Erişkinde nadir: sıklıkla vertebra, nadiren uzun kemik, pelvis, klavikula
- Kronik OM: erişkinlerde
 - İnsidansı artmakta
 - Direkt inokülasyon: gençlerde travma-açık kırık, ileri yaşlarda implant cerrahisi
 - Komşuluk: diyabet, nöropati, periferik damar hastalığı
 - Hematojen: sıklıkla vertebra
 - Hastane kökenli olgularda artış
 - Gram negatif basiller, anaeroplara ve karma enfeksiyonlarda artış

Etyoloji

Mikroorganizmalar	İlişkili Klinik Durum
★ Saureus	Tüm osteomyelitlerin en sık nedeni
Koagulaz negatif Stafilokoklar	Ortopedik fiksasyon aletleri varsa
Streptococcus spp	Diabetes mellitus, ısırık yaraları, yenidoğan
Enterobacteriaceae	Nozokomiyal enf. Ve kontamine açık kırıklar
P aeruginosa	IV ilaç kullanıcıları, yenidoğan, tırnak veya keskin alet batmaları
Anaerob bakteriler	Diabetik ayak yaraları ile ilişkili osteomyelitler, insan ve hayvan ısırıkları
Salmonellaspp, S pneumoniae	Orak hücreli anemi
Fungal	Parantral beslenen kronik hastalarda
Pasteurella multocida	Kedi ısırıkları
Clostridium spp., Bacillus spp., Nocardia spp.	Toprak kontaminasyonu
Ağız florası veya Actinomyces spp:	Kraniyum, yüz ve mandibula kemikleri

- Posttravmatik osteomyelitli 86 olgudan alınan 300 kültür
- 63 olgu monomikrobiyal
- 17 olgu polimikrobiyal
- Olguların %77' sinde *S aureus* ya tek başına ya da

baskın bakteri Kayser, F.H.,Eberle,H.: Bacteriological aspects of chronic posttravmatik osteomyelitis
.Experta Medica ICS:556,1,1981

- Kronik osteomyelit 79 olgu *S aureus* %66 oranında tek etken
- Gram negatif patojenler içinde en sık *p aeruginosa*
- Gram negatif / mikst artış

Augsburg, J: Flora und deren resistenz bei OSTEOMYELITIS:2-Jahres .Analyse 1978 içinde
Dr. Mehmet Tezer Uzmanlık Tezi Kronik OSTEOMYELITin Gentamisinli Polimetilmetakrilat ile
Tedavisi ili Etfal Devlet Hastanesi 1.O rtopedi Klinii stanbul 1994

PATOGENEZ

- İnokulasyon/İnvazyon/Kolonizasyon
- Slime, Biyofilm
- Endotoksin
 - osteoklastik aktivitenin artması
 - osteoblastik aktivitenin azalması
 - Kemik matriks sentezinin engellenmesi
- Akut inflamasyon (artmış vaskülarizasyon, ödem, hücre infiltrasyonu)
- Lokal iskemik nekroz (artan doku basıncı nekroza neden olur)
- Enfekte ve nekroze kemiğin (SEKESTR, reaktif olarak gelişen kemik dokuyla (İNVOLUKRUM) çevrenlenmesi)

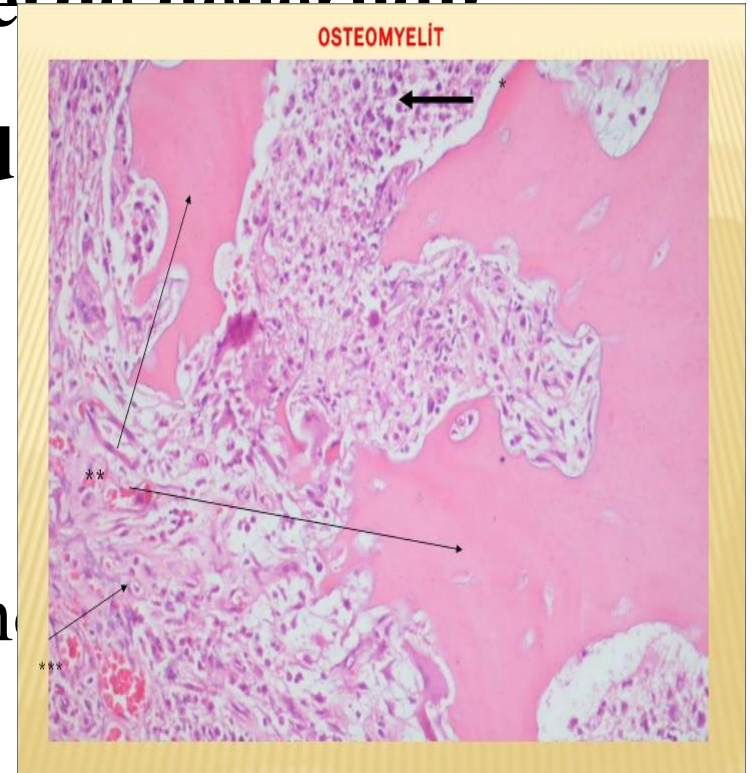
Mikrobiyolojik Tanı

- Akut hematojen osteomyelit: kan kültürü ~ %50 si pozitif
- Kemik/doku kültürü
 - 1cm³ lük hacminde en az 3 kültür
 - Perop derin doku kültürü de anlamlı
 - **Antibiyotik alıyor ise; kesildikten 2 hafta sonra**
 - Yara,püy, sinus ağzı sürüntüsü, İİAB kültürlerinin tanı değeri yok
 - Tuberküloz /bruselloz/sifiliz
 - PZR
 - Serolojik testler
 - Quantiferon
 - AARB



HİSTOPATOLOJİ

- **Kültür negatif osteomyelitlerde değerlidir**
- **Spesifik enfeksiyon tanısında**
- **Akut/kronik ayırımında**
- **Tümoral lezyonların ayırımında**



Klinik/laboratuvar

AOM

- Anamnez
- Çocuklarda belirti ve bulgular çok farklı olabilir
 - Ateş, irritabilite ve letarji ve lokal inflamasyon bulguları görülür
- Erişkinlerde sırt ağrısı
- ESH ve CRP artmıştır
- Lökositoz

KOM

- Anamnez
- Ateş genellikle yoktur, olduğunda da subfebrildir
- Halsizlik terleme, **AĞRI**
- Fraktürde non-union
- Aktif bir sinüs traktı
 - inaktif hale geldiyse, lokalize abse oluşumu veya akut yumuşak doku enfeksiyonu
- Lökosit sayısı sıklıkla normal.
- ESH ve CRP yüksek **OLABİLİR**

Vertebral osteomyelit

- Genitoüriner sistem (%29),
- Yumuşak doku (%13),
- Üst solunum yolu (%11)
- İntravenöz ilaç bağımlılığı (%1-2)
 - *P aeruginosa* ve *S aureus*
- Dental işlemler, kulak enfeksiyonları, endokardit, hemodiyaliz salmonella enfeksiyonları, penetran travmalar,
- Omurga cerrahisi sonrası
 - KNS, *S aureus* , aerob gram (-) çomaklar
- *Mycobacterium tuberculosis*, erken dönemlerde hematojen
- Nadiren, komşu kazeifiye lenf nodlarından
- *M marinum*, *M avium-intracellulare*, *M fortium* ve *M gordonae*
- *Brucella spp*

Vertebral osteomyelit

- Genellikle >50 yaş
- **Tutulum yeri:** lomber(%50), torakal(%35), servikal(%15)
- Birkaç aylık sırt ağrısı en sık semptom:
 - Hareket, öksürük, ıkınma ile artar
- **Nörolojik bulgular:** enfeksiyonun epidural mesafeye yayılarak sinir kökü veya spinal korda basısı sonucu oluşur
- **Ateş: %20-50 olguda**
- **Paraspinal dokulara veya spinal kanala yayılım**
 - lomber ---psoas absesi,
 - servikal -----retrofarengeal apse
 - torasik ----- atelettazi, intratorasik apse
- **Epidural, subdural yüksek morbiditeli menenjit tablosuna yol açabilir**

SEPTİK ARTRİT

- Dejeneratif artrit, diabet, eklem içi enjeksiyon, yaşlılık, HIV, uyuşturucu-alkol
- *S aureus*, streptokoklar (%60-90)
- MRSA: Bakımevleri, ortopedik cerrahi
- *N gonorrhoeae*: cinsel aktif genç hastalar
- Anaerob : travma
- TBC, *Brucella spp*, Lyme: endemik bölgelerde
- **%60 ateş var, eklem hareketlerinde kısıtlı/ağrılı**
- **Genellikle monoartiküler**
- **Eklem sıvısı incelenmeli**
- ESH VE CRP yüksek
- **En az ilk 2 haftası parenteral 4-6 hft**

	duyarlılık	özgüllük
>25 000/mm ³	77%	73%
>50 000/mm ³	62%	92%
>100 000/mm ³	29%	99%
	≥%90 nötrofil	

BRODIE APSESİ:

- Alt ekstremitelerin uzun kemiklerinde en sık görülen lokalize subakut osteomyelit şekli
- Genelde açık kırık sonrası: %23
- Lökosit normal
- ESH, hastaların yalnızca% 50'sinde yükselmiştir
- Kan kültürleri genellikle negatiftir
- *S aureus* ve *S epidermidis*,
- **Patogenezinde kabul gören görüş düşük virülanslı enfeksiyöz ajanlara karşı artmış yüksek konak direncidir.**

– Sonuç olarak enflamasyon yayılamamakta ve kemik içinde bölgesel bir alanda sınırlandırılmaktadır.

- Tedavisinde;
- 48 saat intravenöz
- Altı haftalık oral tedavi
- Adjuvan ve alternatif tedavi olarak lokal antibiyoterapi uygulamaları



OSTEOMYELITLERDE TEDAVİ

- **Akut OM :**

- Doku /Kan kültür alımı ve tedavinin başlanması /ampirik tedavi
- Apse/nekroz/klivaj

- **Kronik OM**

- Konsensus önerileri
- Küratif antimikrobiyal tedavi
en az 4-6 hafta
- Uygun zamanda uygun cerrahi
- De
- 2-4 hafta peroral HBO,

- **Çocuklardaki akut nematojen osteomyelit haricinde tek başına antibiyotik yeterli değil**

Hayvan modelleri



- Farmakolojik ve cerrahi çalışmalara izin verdiği için mevcut yaklaşımların çoğu hayvan modellerine dayanmaktadır.
- Deneysel Cerrahide;
 - Debridmanın geniş rezeksiyon şeklinde yapılması,
 - Dokunun l boşluk bırakılmadan kapatılmasının iyileşme sürecine etkisi
 - Revaskularizasyonun 4 haftada geliřtiđi
 - Antibiyotiklerin kanlanma oranına göre konsantre olması
 - Lokal antibiyotik uygulamaları gibi

Tedavi

1970 waldvogel ve ark.

- Retrospektif ve kontrolsüz
- Heterojen hasta popülasyonu
- Cerrahi debridman
- 4-6 hafta yüksek dozlarda parenteral antibiyotik
(Kombinasyonsuz)

Lazzarini ve ark.

1968-2000

Toplam 2500 hasta (6 ve üstü olgu içeren 93 yayın)

- Retrospektif ve kontrolsüz
- Heterojen hasta popülasyonu
- Kısa süreli parenteral uzun süreli oral tedavi???

Sonuç: akut OM için sonuçlar daha iyi



Tedavi??



- **Farmakodinamik özellikler :**
 - İlaç konsantrasyonu/ aktivite arasındaki ilişki,
 - Zamanla/hedef organizmaya karşı etki, **optimal olmalı**
- **Serum konsantrasyonu yüksek olmalı ve uzun süre bu düzeyde kalmalıdır**
 - Kortekste; serum konsantrasyonunun %5'inden daha az
 - Medullar kemikte antibiyotik penetrasyonu daha yüksektir
 - Periferik damar hastalığında ve sekestrum varlığında oranlar düşük
 - **Lipofilik ajanlar:** Siprofloksasin 0.35, levofloksasin 0.75
 - **Hidrofilik ajanlar :** Beta-laktamlar 0.1-0.3

Tedavi??

- **Post-antibiyotik etki:** Antibiyotik, etkin konsantrasyonun altına düştükten sonra belli bir süre mikroorganizmanın çoğalmaya başlayamaması (etkinin devam etmesi)
 - Beta-laktamlar, glikopeptidler, aminoglikozitler, kinolonlar
 - Gram (+) Bakteriler: 1-5 saat
 - Kinolonlar, aminoglikozitler, karbapenemler
 - Gram (-) Bakteriler: 1-13 saat
- Uzun süre tedavi
 - En az toksik etki yapacak ilaç
 - En ucuz tedavi
- **Tedavinin etkene yönelik olmasının önemi=mikrobiyolojik tanı**

S aureus

- % 5'inden azı halâ penisiline duyarlıdır
- **Beta-laktamlar**, (MSSA)--non-alerjik
- **1.kuşak sefalosporin sefazolin**
 - Daha iyi bir güvenlik profili
 - Retrospektif bir çalışmada nafsilin veya oksasiline eşdeğer
 - Normal renal fonksiyonlu erişkinlerde 2 gram/6-8 saat
- Geniş spektrumlu sefalosporinler, MSSA da etkin ancak: normal flora ?
- **Trimetoprim-sulfametoksazol** MSSA ve MRSA kemik enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılan oral biyoyararlanımı çok iyi olan bir ajan, forte dozlarda kullanılmalıdır.

S aureus

- **Klindamisin** Oral biyoyararlanımı ve doku konsantrasyonu çok iyidir
- **Klindamisin toplum kökenli MRSA ve MSSA enfeksiyonlarının tedavisinde etkilidir**
- Tedavi sırasında klindamisine direnç gelişebilir-klinik başarısızlık
- MSSA,MRSA, **tetrasiklinlere** karşı duyarlı olabilmekte
- **Doksisiklin mandibula da %86 konsantrasyonu var**
- **Minosiklin** en yüksek stafilokokal aktiviteye sahiptir

S aureus

- **Fusidik Asit**, kemiğe çok iyi penetre olur, biyofilime etkili
- Proteinlere sıkı bağlandığı (%95-97) için tüm doku ve sıvılara iyi dağılır
- Lenfosit, makrofaj ve fibroblast gibi hücrelerin içine geçişi iyi
- Fusidik asit+ diğer antistafilokoksik kombinasyonları
(monoterapi de direnç)
- β -laktamaz inhibitörlü penisilinler, sefalosporinler, rifampisin

S aureus

- Fluokokinolonlar mükemmel oral biyoyararlanıma sahiptir
- Florokinolonlarla ilgili en büyük sorun, tedavide direncin ortaya çıkmasıdır
- **Siprofloksasin: MRSA ,MSSA *E coli* ve *P aeruginosa* etkilidir**
- Nozokomiyal-MRSA izolatlarınının çoğu fluorokinolona dirençlidir ve toplum kökenli-MRSA izolatları da giderek direnç kazanmakta.

S aureus

- **Rifampin,**
 - **Biyofilmde etkin**
 - **Mükemmel oral biyoyararlanım**
 - **Doku penetrasyonu**
 - **Doku aktivitesine sahiptir**



- Rifampin, monoterapide direnc gelişimi
- Rifampisin, florokinolonlar, vankomisin, minosiklin, trimetoprim-sulfametoksazol ve fusidik asit gibi çeşitli ajanlarla birlikte yaygın şekilde kullanılmaktadır

S aureus

- Hayvan modellerinde kötü sonuçlara rağmen, IV vankomisin ve teikoplanin MSSA ve MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde, allerjik olgularda
- **Vankomisin**

Ancak, retrospektif çalışmalar,
göstermiştir ki;
vankomisinin , MSSA kemik
enfeksiyonlarında b-laktamlara göre
nüks oranları daha yüksek

mg /

– günde tek doz 375

S aureus

- **Linezolid**; akut ve kronik osteomyelit tedavisindeki yeri, **halen IV** vankomisinle karşılaştırmalı olarak değerlendirilmektedir
- Linezolid neredeyse tüm *S aureus*'a etkilidir
- Direnç tedavide çok seyrek olarak gelişebilir
- Linezolid'in yaklaşık % 100 oral biyoyararlanımı vardır
- Sağlıklı erişkinlerde kemik seviyeleri ile birlikte iyi kemik penetrasyonu gösterir
- İki haftadan uzun kullanımda yanetki!!!!

S aureus

- **Daptomisin,**
 - Gram-pozitif patojenlere bakterisidal etkili
 - Kemik seviyeleri hakkında henüz sınırlı veri var ama derin dokulara geçişi iyi
 - Başlıca toksisite iskelet kasıdır (CK izlenmeli)
 - **Beta-laktamlar, aminoglikozidler ve rifampisin ile sinerjik etkili**
 - *S aureus* bakteriyemi için onaylanan doz her 24 saatte 6 mg / kg'dır
- **Tigesiklin,** MRSA da dahil olmak üzere gram-pozitif patojenlere karşı mükemmel in vitro ve in vivo aktiviteye sahiptir
 - **Kronik osteomyelitte; hayvan modellerinde etkili ancak klinik tecrübe sınırlı**

KNS

- **KNS, travma sonrası, protezle ilişkili enfeksiyonlarda önemli patojenler haline gelmiştir**
- Metisilin duyarlı-KNS/ MSSA'nın tedavisine benzer
- **Suşlarının çoğunluğu metisiline dirençlidir.**
- Florokinolonlar, klindamisin, trimetoprim-sülfametoksazol ve tetrasiklinlere karşı duyarlılık değişken olabilir
- **Bazen düşük seviyeli vankomisin direnci görülür.**
- MR-KNS osteomyeliti, IV vankomisin ile tedavi edilir
- Daptomisin ve linezolid de kullanılmıştır, ancak deneyimler sınırlı

Table 2 Treatment Options for *S. aureus* and MRSA Osteomyelitis

Antimicrobial Agent	Route	Active for MRSA?	Evidence for Effectiveness				RCT [†]	Comments
			Animal Studies	Case Report	Case Series	Clinical Trial*		
Nafcillin	IV	No	X	X	X	X	X	MSSA drug of choice
Cefazolin	IV	No	X	X	X	X	X	MSSA drug of choice
Ceftriaxone	IV	No	X	X	X	X	X	Probably comparable with nafcillin
Vancomycin	IV	Yes	X	X	X	X	X	MRSA drug of choice
Teicoplanin [‡]	IV	Yes	X	X	X	X	X	Similar to vancomycin
Linezolid	Oral, IV	Yes	X	X	X	X		? Comparable with vancomycin
Fluoroquinolone [§]	Oral, IV	Some [¶]	X	X	X	X	X	? Need for combination Rx especially for MRSA
Daptomycin	IV	Yes	X	X	X			Limited data
Clindamycin	Oral, IV	Some [¶]	X	X	X	X	X	? Comparable with nafcillin
Trimethoprim-sulfamethoxazole	Oral, IV	Most strains	X	X	X	X	X	Data mostly for device infections
Minocycline	Oral	Most strains		X	X	X		Limited data
Tigecycline	IV	Yes	X	X				Insufficient data
Quinupristin-dalfopristin	IV	Most strains	X	X	X			Limited data
Fusidic acid [‡]	Oral	Most strains	X	X	X	X		Use in combination therapy only
Rifampin	Oral, IV	Yes	X	X	X	X	X	Use in combination therapy only

*Therapeutic trial or prospective case series.

[†]Randomized clinical trial.

[‡]Not available in the United States.

[§]Includes ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, gemifloxacin though potency versus *S. aureus* may vary.

[¶]Usually only community-associated MRSA strains still susceptible.

IV, intravenous.

Streptococcus spp

- *Streptococcus agalactiae, Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus pneumoniae* ve viridans grubu streptokoklar nadiren hematojen osteomyelit nedenleridir
- Penisilinler, sefalosporinler ve karbapenemler de etkili
- İntravenöz penisilin için 12 ila 24 milyon ünite / gün doz halen geçerli tedavidir.
- **IV seftriakson, penisiline eşdeğerdır ve uygulama kolaylığı**
- Penisilin alerjisi olan hastalarda klindamisin , direnç artmakta
- Vankomisin dirençli suşlarda veya alerjisi olanlar için bir seçenek

Penisilin ve sefalosporinlere dirençli izolatların hemen hemen hepsi vankomisine ve linezolide karşı hassastır

Enterococcus spp

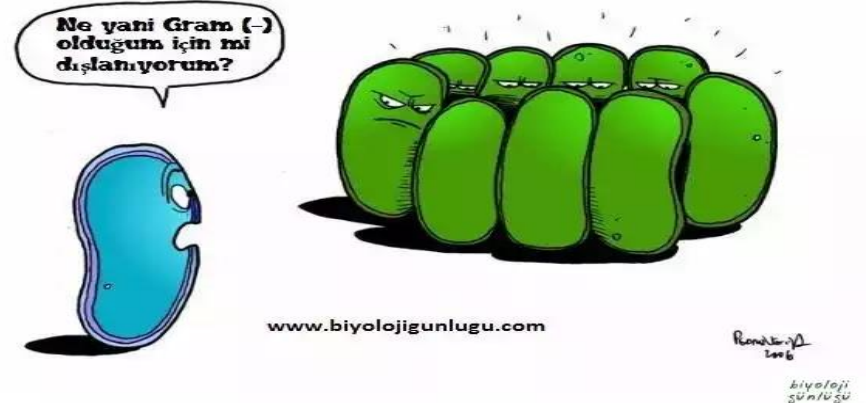
- Enterokokkal osteomyelit, bakteriyemi ve endokarditin bir komplikasyonudur
- Enterokoklar, **sefalosporinler ve klindamisin, sülfonamidler** gibi birçok antibiyotiklere **doğal dirençlidir.**
- *E faecium* ampisilin ve karbapeneme dirençli
- *E casseliflavus vankomisine* doğal dirençli
- Diyabetik/ iskemik ülserlere bağlı kronik osteomyelitte giderek artan etkindir
- **Ampisiline dirençli suşlar için vankomisin seçenek**

Enterococcus spp

- **Ampisilin dirençli VRE osteomyelitinde linezolid seçenek**
- Diğer ajanlar arasında kloramfenikol, tetrasiklinler, daptomisin ve kuinupristin-dalfopristin sayılabilir
- Tigesiklin ayrıca VRE'ye karşı da aktiftir.
- **Linezolid direnci enterokoklarda stafilokoklara göre daha sık gelişir**
- Aminoglikozidler ile kombinasyon i nefrotoksisite açısından izlenmeli

Gram-Negatif

- Gram negatif enfeksiyonların tedavisi için oral seçenekler daha sınırlıdır
 - fluorokinolonlar, trimetoprim-sulfametoksazol
- **Gram negatif etkinliği en çok olan siprofloksasin**
- Akut ve kronik osteomyelit tedavisinde parenteral ajanlara eşdeğer
- Fluorokinolon direnci,
- **Yeni fluorokinolonlar: siprofloksasin**



Gram Negatif

- **Enterobacteriaceae için parenteral seçenekler duyarlılık sonuçlarına dayanır**
 - Sefalosporinler, karbapenemler (imipenem, meropenem ve ertapenem)
 - B-laktamaz inhibitörleri (ampisilin-sulbaktam, tikarsilin-klavulanik asit ve piperasilin-tazobaktam).
 - Aztreonam, penisilinler ve sefalosporinlere karşı oldukça alerjik hastalar için bir seçenektir.
- Aminoglikozitler, çoğu gram-negatif patojene karşı etkilidir
 - İlaç düzeyleri ile böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir.
 - Normal böbrek fonksiyonlarına
 - yüksek doz,
 - uzatılmış aralıklarla uygulama

Gram-Negatif

- *P aeruginosa* enfeksiyonları için seçenekler daha sınırlıdır
- *P aeruginosa* bakteriyemi ve pnömoni için β -laktam+ siprofloksasin/aminoglikozid kombinasyon tedavisi önerilirse de, **kombinasyonun osteomyelit için yararı tartışmalı**
- **Antipseudomonal; piperasilin-tazobaktam, seftazidim, sefepim, aztreonam, imipenem ve meropenem, aminoglikozit ile kombine edilebilir**
 - Lokal (adjuvan) aminoglikozit kullanımı???
- Oral seçenekler sadece fluorokinolonları içerir.
- ***Pseudomonas* osteomyelitinin relaps oranları, kullanılan rejimlere bakılmaksızın, stafilokoksik osteomyelite göre 3 kat daha yüksek olabilir**

Gram-Negatif

- Çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter spp* ve karbapenem dirençli *klebsiella spp* nozokomiyal osteomyelit etkeni olarak artmakta
- Polimiksin E ajanı olan **Kolistin**
- **Kombine kullanıldığında;**
 - Sinerjistik etki gösterir
 - Kolistine direnç gelişimini engeller
 - Kolistin dirençli suşlarda bile bakterisidal etki elde edilir.
 - Rifampin, minosiklin, karbapenemler ve / veya sulbaktam ile kombinasyon



Gram-Negatif

- **Tigesiklin** optimal konsantrasyon ile ilgili kısıtlı bilgiye rağmen bazı *Acinetobacter* ve *Klebsiella* enfeksiyonlarında kurtarma tedavi seçeneğidir
- Pseudomonas'a karşı aktif değildir
- **Tigesiklin ve levofloksasin**, amikasin, imipenem, sulbaktam ve kolistin arasında sinerji
- **Fosfomisin**, *A. baumannii*'ye karşı hiçbir aktiviteye sahip değilse de, karbapenem dirençli *A. baumannii*'nin tedavisi için kolistin ve sulbaktam ile in vitro sinerji sergilemektedir.
- İlginç olarak, vankomisin, teikoplanin ve telavansin de dahil olmak üzere daptomisin ve glikopeptidler, *A. baumannii*'nin tedavisinde (örn., Kolistin ile in vitro sinerji)

Anaerobik enfeksiyonlar

- Klindamisin
- ikinci kuşak sefalosporinler
- B-laktamaz inhibitörü ilaçlar
- Karbapenemler
- Hem klindamisin hem de metronidazol, mükemmel oral biyoyararlanıma sahiptir.
- Dördüncü nesil fluorokinolonlar arasında, **moksifloksasin** de iyi bir anaerobik aktiviteye sahiptir
- Metronidazol, gram negatif anaeroblara ve klostridial türe karşı da etkilidir ancak bazı oral anaerob streptokoklara karşı etkili değildir

Polimikrobik Enfeksiyonlar

- **Diyabetik ayak enfeksiyonlarında ve iskemik ülserlerdeki çoğu izole edilmiş tüm organizmalar eşit derecede etken değildir**
- Mikrobiyolojik örnekler en bol patojeni tanımlayabilir ancak diğer önemli organizmaları kaçırabilir
- Ampisilin-sulbaktan, piperasillin-tazobaktam veya karbapenem gibi geniş spektrumlu ilaçların kullanılması, aerobik ve / veya anaerobik bir seçimdir
 - **MRSA şüphesinde yetersiz kalabilir.**
- **Kültür- antibiyogram , uzun süreli bir tedavi için kullanılmalıdır.**



Hiperbarik Oksijen Tedavisi

- Dekompresyon hastalığı
- Gaz embolisi
- **Clostridial myonekroz (gazlı gangren) ve diğer anaerobik enfeksiyonlar**
- Ciddi karbon monoksit zehirlenmesi
- Crush injury, kompartman sendromu ve diğer akut travmatik iskemiler
- **Refrakter osteomyelit**
- **Kronik yaralar (Diabetik ve non-diabetik)**
- Osteoradyonekroz ve radyoterapiye bağlı yumuşak doku nekrozları
- Termal yanıklar
- Problemlili cilt greft ve flepleri
- Intrakranial apse
- Ani görme kaybı (Santral retinal arter tıkanıklığı)
- Ani işitme kaybı (ilk bir ay içinde başlanmalı)
- Femur başı avasküler nekrozu (erken evre)
- Teorik olarak HBOT'nin dokunun oksijenlenmesini arttırıcı etkisiyle enfekte kemikte iyileşmeyi sağlar
- **HBOT'nin antibiotik tedavisinden veya cerrahiden üstün olduğunu gösteren klinik deneyim henüz oluşmamıştır**



Hiperbarik Oksijen Tedavisi

- Antibakteriyel ajanların etkinlik gösterebilmeleri için gerekli doku pO₂ değerlerinin sağlanması:
 - Aminoglikozidler,
 - Sülfonamidler,
 - Florokinolonlar,
 - Vankomisin,
 - Trimetoprim
- Bakteriyel biosentetik reaksiyonların inhibisyonu:
 - Pseudomonas enfeksiyonlarında sülfonamid aktivitesinin potansiyalizasyonu,
 - Aminoglikozidlerin postantibiyotik etkinliğinin uzatılması.

Spesifik Etkenler

- **Tbc:**Kemik ve eklem tüberkülozu, akciğer dışı tüberkülozun yaygın bir formudur
- Tedavi rejimi: Akciğer tüberkülozuna benzer
- Kültür sonuçları tedaviyi yönlendirmelidir.
- **Sifilitik osteomyelit** : IV Penisilin G 4X4 MÜ 6 hafta, seftriakson
- **Ekinokok OM:** Etkene yönelik ilaç tedavisi varsa da en kesin tedavi şekli **cerrahi girişim.**
- **Oluşacak kaviteyi hipertonik tuzlu** solüsyon ile yıkamak.
- İlaç tedavisi için tercih edilen ilaç olan mebendazol parazitostatik etki gösterir.

Aktinomikoz

- Osteomyelitin nadir fakat önemli bir nedenidir, özellikle mandibula osteomyelit,
- *Actinomyces* penisilinler, klindamisin, tetrasiklin ve eritromisin
- Uzun tedavi süresi: 6 ila 12 ay arasındadır
- Intravenöz penisilin ilk birkaç hafta bunu amoksisilin, tetrasiklin veya klindamisin ile uzun süreli oral tedavi izler.

Fungal osteomyelit

- **Kandida osteomyeliti en sık median sternotomi komplikasyonudur**
- **Hematojen yayılıma bağlı osteomyelit ise vertebra korpusları**
- Başarılı bir tedavi için pürülan materyal drene edilmelidir
- Standart tedavi amfoterisin B olmakla birlikte flukonazol bu hastalarda bir tedavi seçeneği olabilir

Fungal osteomyelit

- **Aspergilloz** tedavisinde çeşitli tedavi kombinasyonlarından bahsedilmekte ve özellikle amfoterisin B – itrakonazol kombinasyonunun üzerinde durulmaktadır
- *Vorikonazolün de tedavide etkili olduğu* bildirilmiştir.
- Aspergillus türlerine bağlı osteomyelitin tedavisinde uzun süreli sistemik antifungal tedaviye cerrahi debridmanın da eklenmesi gerekli görülmektedir

Baskılayıcı Antibiyotik Tedavisi

- Cerrahi tedavi yapılamayacaksa, oral baskılayıcı tedavi enfeksiyonu kontrol altına almak amacıyla verilebilir
- İdeal ilaç
 - – Biyoyararlanımı iyi
 - – Toksisitesi düşük
 - – Kemik penetrasyonu iyi
- Süpresif tedavi kültür sonucuna göre planlanmalıdır
- Süpresif tedavi 6 ay sürelidir
- Rekürrens halinde ömür boyu sürecek bir süpresyon tedavisi planlanabilir

Table 1 Antimicrobials Most Commonly Used for Treatment of Osteomyelitis, Route of Administration, and Dose

Antimicrobials for Which Oral Dosing Is Bioequivalent to Parenteral Dosing

Drug	Class	Usual Intravenous Dose	Usual Oral Dose
Ciprofloxacin	Fluoroquinolone	400 mg q 12 h	750 mg q 12 h
Levofloxacin	Fluoroquinolone	500–750 mg q 24 h	500–750 mg q 24 h
Moxifloxacin	Fluoroquinolone	400 mg q 24 h	400 mg q 24 h
Clindamycin	Lincomycin	600–900 mg q 8 h	300–450 mg q 6 h
Linezolid	Oxazolidinone	600 mg q 12 h	600 mg q 12 h
Trimethoprim-sulfamethoxazole	Sulfa	5–10 mg/kg q 24 h trimethoprim divided q 8–12 h; 1 DS tablet = 160 mg	
Minocycline	Tetracycline	100 mg q 12 h	100 mg q 12 h
Metronidazole	Nitroimidazole	500 mg q 8 h	500 mg q 8 h
Rifampin	Rifamycin	600 mg q 24 h or 300 mg q 12 h	600 mg q 24 h or 300 mg q 12 h
Fluconazole	Azole antifungal	400 mg q 24 h	400 mg q 24 h

Antibiotics for Which Oral Therapy Is *Not* Usually Equivalent to Parenteral Dosing

Parenteral Agent	Class	Usual Intravenous Dose	Oral Alternatives
Penicillin G	Penicillin	3–4 million units q 4–6 h	Penicillin,* amoxicillin
Nafcillin	Penicillin	1–2 g q 4–6 h	Dicloxacillin, cloxacillin*
Ampicillin	Penicillin	2 g q 4–6 h	Ampicillin, amoxicillin
Ampicillin-sulbactam	β-Lactamase inhibitor	1.5–3 g q 6 h	Amoxicillin-clavulanic acid
Cefazolin	First-generation cephalosporin	2 g q 8 h	Cephalexin, cefadroxil*

Antibiotics Only Available in Parenteral Form for Systemic Therapy

Class	Agent	Usual Dose	Class	Agent	Usual Dose	
Broad-spectrum cephalosporin*	Ceftriaxone	1–2 g q 24 h	Glycopeptide	Vancomycin	1 g q 12 h	
	Cefepime	1–2 g q 8–12 h		Teicoplanin	400 mg q 24 h [†]	
	Monobactam	Ceftazidime	2 g q 8 h	Lipopeptide	Daptomycin	6 mg/kg q 24 h
		Aztreonam	2 g q 8 h		Glycylcycline	Tigecycline
		Carbapenem	Imipenem	500 mg q 6 h	Aminoglycoside*	Gentamicin
Meropenem	1–2 g q 8 h		Tobramycin	5 mg/kg q 24 h		
β-Lactamase inhibitors	Ertapenem	1 g q 24 h	Streptogramin	Amikacin	15 mg/kg q 24 h	
	Ampicillin-sulbactam	1.5–3 g q 6 h		Quinupristin-dalfopristin	7.5 mg/kg q 8 h	
	Piperacillin-tazobactam	4.5 g q 6 h		Colistin	Polymyxin	2.5–5 mg kg ⁻¹ day ^{-1‡}

*Other agents also used.

[†]Not available in the United States.

[‡]Depends on formulation: colistin or colistin methane sulfone; divided q 8–12 h, q, every.

Olgu

- 01.10.2016: 48 yaşında erkek hasta
- Yandaş hastalığı yok.
- Plastik cerrahi hekimine bilateral oromaksiller fistül nedeniyle başvuru
- Postop 12-18. saatte maxilla da şişlik, sütür hattından akıntı nedeniyle enfeksiyon konsultasyonu
- Fm de: ateş:38 c, tüm maksilla orbital alana kadar ödemli ısı artışı hiperemi mevcut. Ağız içi üst damak sütür hattı boyunca akıntı ve ödem.
- İlk öneri : hastanın sütürlerinin açılması derin doku/kemik kültürü alınması, kan kültürü ve rutin testlerin yapılması
- Mevcut bölgenin görüntülemesinin yapılması,
- Özgeçmiş: 2 yıllık süre içerisinde dişhekimliğinde bilateral üst molar diş operasyonları ve apse tedavileri alan hasta maksiller kemik erozyonu ve geniş fistül ağzının onarımı için çene cerrahisiine yönlendirilmiş.

- vankomisin 2x1, meronem 3x1 , rifampisin 1x600 başlandı

Lökositoz yok
CRP:300 mg/L, Sed: 85mm/H



Seçilen Organizma: Streptococcus pneumoniae ssp pneumoniae
Girildi: 03.Tem.2016 10:12 EEST İşlemi Yapan: LabAdmin

Analiz Mesajları:

Duyarlılık Bilgileri	Kart:	AST-N327	Lot No:	767366110	Son Kullanım Tarihi:	22.Ara.2016 12:00 EEST
	Tamamlandı:	04.Tem.2016 04:14 EEST	Durum:	Son	Analiz Zamanı:	18,00 saat
Antimikrobiyal	MIK	Yorum	Antimikrobiyal	MIK	Yorum	
Ampisilin	>= 32	R	Seftriakson	[1]	*I	
Moksisilin/Klavulanik Asit			Ertapenem	2	R	
Clindamisin	>= 32		Imipenem	[2]	*I	
Diğer	>= 32	R	Meropenem	[1]	*I	
Perasilin/Tazobaktam	>= 128	R	Amikasin	<= 2	S	
Efuroksim	[4]	*R	Gentamisin	<= 1	S	
Efuroksim Aksetil	[4]	*R	Siprofloksasin	<= 0,25	S	
Efoksitin			Fosfomisin	<= 16	S	
Efiksim	[<= 0,25]	*R	Nitrofurantoin	<= 16	S	
Eftazidim	[0,25*]	*I	Trimetoprim/Sülfametaksazol	<= 20	S	

Genişletilen antibiyotik *= AES tarafından değiştirildi **= Kullanıcı tarafından değiştirildi []= Mikr. Sonuç Raporu
İskılanmış MIK

ES Bulguları: Son Değiştirilme Tarihi: 01.Nis.2016 09:11 EEST Parametre Seti: EUCAST+ Fenotipik 2016

Uyum Düzeyi: Düzeltmeyle tutarlı

Yazılım: VITEK 2 Systems Sürümü: 07.01

K Yorum Rehberi: EUCAST 2016

S Parametre Seti Adı: EUCAST+Fenotipik 2016

Terapötik Yorum Rehberi: PHENOTYPIC 2016
AES Parametresinin Son Değiştirilme Tarihi: 01.Nis.2016 09:11 EEST

Sayfa 1 /

Identifikasyon Bilgileri	
Seçilen Organizma	Streptococcus mitis/Streptococcus oralis
Girildi:	03.Tem.2016 10:12 EEST İşlemi Yapan: LabAdmin
Analiz Mesajları:	Aşağıdaki antibiyotik(ler) verilmedi: İndüklenebilir Klindamisin Direnci, Trimetoprim/Sülfametaksazol.

Duyarlılık Bilgileri	Kart:	AST-ST01	Lot No:	540353020	Son Kullanım Tarihi:	13.Ağu.2016 13:00 EEST
	Tamamlandı:	04.Tem.2016 03:29 EEST	Durum:	Son	Analiz Zamanı:	17,25 saat
Antimikrobiyal	MIK	Yorum	Antimikrobiyal	MIK	Yorum	
Penisilin	4	R	Eritromisin	>= 8	IE	
Ampisilin	8	R	Klindamisin	<= 0,25	S	
Sefotaksim	0,25	S	Linezolid	(-)	(-)	
Seftriakson	1	R	Vankomisin	0,5	S	
Levofloksasin	(-)	(-)	Tetrasiklin	(-)	(-)	
İndüklenebilir Klindamisin Direnci			Trimetoprim/Sülfametaksazol			

+= Genişletilen antibiyotik *= AES tarafından değiştirildi **= Kullanıcı tarafından değiştirildi IE= Türün tedavi için iyi bir hedef olduğuna dair Yetersiz Kanıt; MIK yorumlanmadan raporlanabilir (-)= Duyarlılık testi tavsiye edilmez; tür tedavi için zayıf bir hedefdir.

AES Bulguları:	Son Değiştirilme Tarihi: 01.Nis.2016 09:11 EEST	Parametre Seti: EUCAST+Fenotipik 2016
Uyum Düzeyi:	Tutarsız	

- *Streptococcus oralis* ve *Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae*
- Meronem 3x2, siprofloksasin 2x200, vankomisin 2x1, rifampisin 1x600
- **Hastanın 4. haftasında siprofloksasine bağlı kemik iliği depresyonu**
- **Vankomisin: Damar yolu problemi**
- **İshal**
- Teikoplanine değiştirildi, kinolon kesildi
- Hastaya metronidazol eklendi (+ meronem+rifampisin)
- Hasta 2 hafta daha bu tedaviyi aldı.
- 7. hafta da cipro tekrar eklendi
- Akıntı 3. haftada kesildi. CRP sedimantasyon geriledi.
- Hasta diş protez için diş hekimine yönlendirildi.
- 12. haftaya kadar bu tedavi tamamlandı

- 12. hafta sonunda sefpodoksim,metronidazol, rifampisin,siprofloksasin
- 5. ayın sonunda hastanın başağrıları ve dikkat dağınıklığı şeklinde şikayetleri olması üzerine siprofloksasin tekrar kesildi. kontrol mr çekildi.
- Lökositoz yok...CRP :1.25 mg/L....sedimentasyon: 9mm/H



Olgu 2

- **62 yaşında erkek hasta**
- **İnsülin bağımlı DM**
- **24.05.2016:** Beyin Cerrahisi:
- Boyun ağrısı, vücudunun sol tarafında belirgin dört ekstremitede kuvvetsizlik
- Servikal Vertebra Çökme Kırığı + Diskitis? öntanısı ile opere ediliyor.. Servikal disk herni revizyonu ve abse tespit edilerek TBC? İle patoloji gönderiliyor
- **31.05.2016: Enfeksiyon Hast. konsültasyon:** Boyun ağrısı şikayeti ve patoloji sonucunun değerlendirilmesi amacıyla konsültasyonu isteniyor
- **Patoloji: Non spesifik enfeksiyon ile uyumlu..**

- **Özgeçmiş**
- 2014'te AİTK, boyun travması
- 05.02.2016 LDH Operasyonu
- 25.02.2016 Servikal kanal darlığına bağlı stabilizasyon
- **24.05.2016 Servikal Vertebra Çökme Kırığı + Diskitis op.**
- Vertebra ön yüzüne stabilizasyon, drenaj

- **Fizik muayene:** Uvula sağ tarafta hipoaktif, operasyon hattı ödemli ağrılı, önde boyunda ödemli eritemli ağrılı alan

31 mayıs: HASTANIZIN YÜZEYEL (boyun) US TETKİKİNDE;

- Boyunda sağ paramedian yerleşimli operasyon skarı hizasında skar sağ lateralinde, skar üst polünden başlayıp **skar konturu boyunca devam eden yoğun septalı, yarım ay şeklinde 46x16 mm boyutunda hematoma uyar koleksiyon izlenmiştir.**Olası enfeksiyon ekarte edilemez, klinik ve laboratuvar korelasyonu önerilir.
- **Koleksiyon üst polünde hava gölgeleri mevcuttur. Olasılıkla cilde fiztülizedir veya üst pole ait sütürlerde nonunion mevcuttur. Lokalize koleksiyon alt polünde suprasternal alana dek uzanmaktadır ve troid alt polünden cilde 60 mm mesafede prevertebral alana doğru lokalize olmuştur.**

seyir

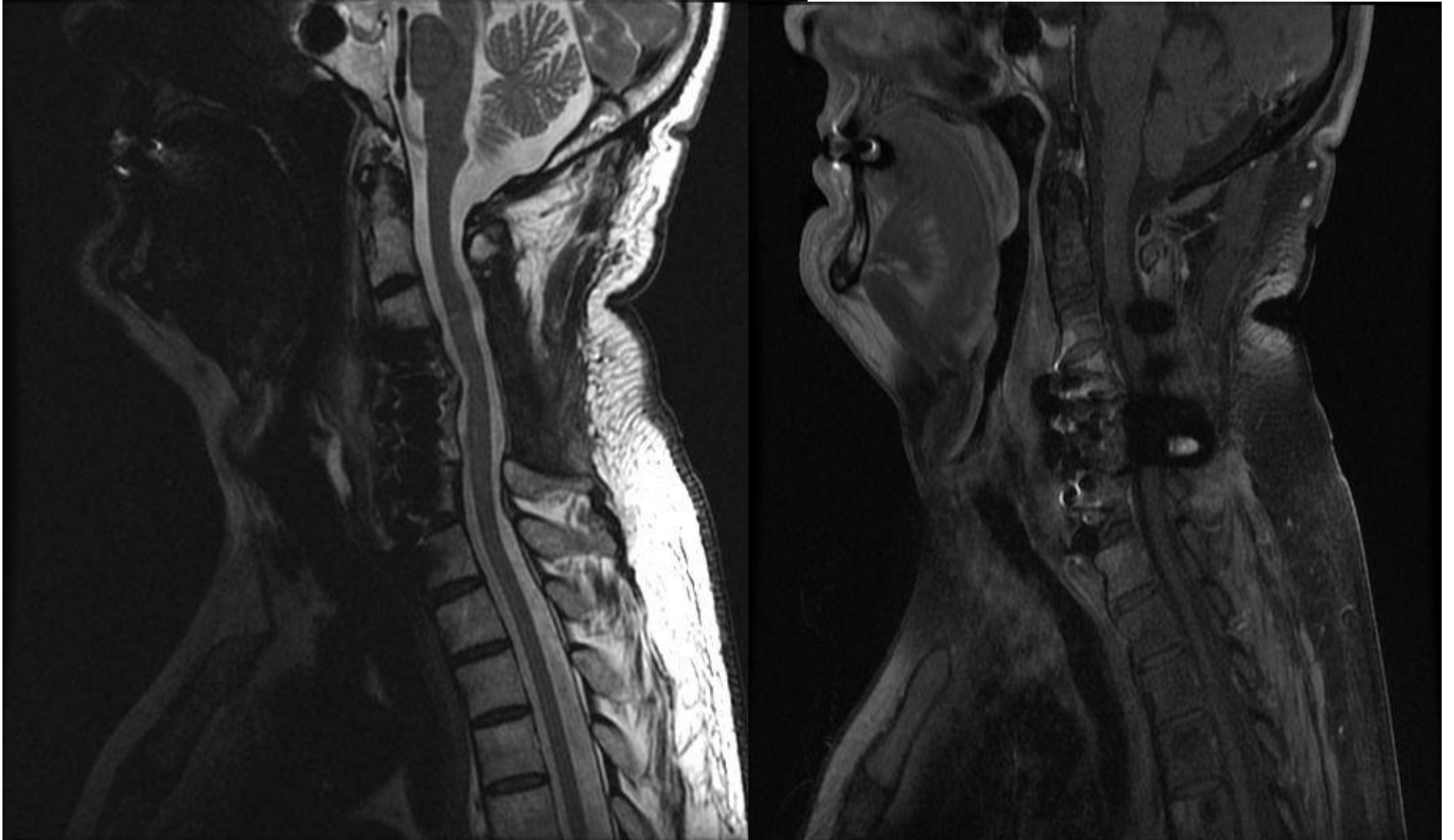
- Apse boşaltımı ve debridman yapıldı
- Kültürde MRSA ÜREDİ.
- Hasta 15 gün yatarak tedavi edildi. APAT tedavi ile taburcu edildi. Beyin cerrahisinden konsültasyon istendi. Ek bir girişim düşünülmedi.
- **Hasta kontrole gelmedi**
- **Dış merkezde vaklı ve drenajlı pansuman tedaviler sonrasında şikayetleri de geçince tedaviyi kesmiş.**
- 20.07.2016 de Ateş, hipotansiyon, idrar çıkışında azalma ile başvurdu, yatırıldı.
- Kan kültürü alındı. Görüntüleme yapıldı.
- 15 gün yatarak olmak üzere apat ile taburcu edildi. Beyin cerrahisi konsültasyonu istendi
- Hasta 1 kez kontrole geldi ve toplam 4 hafta parenteral tedavi sonrası yine kontrollerine gelmedi..

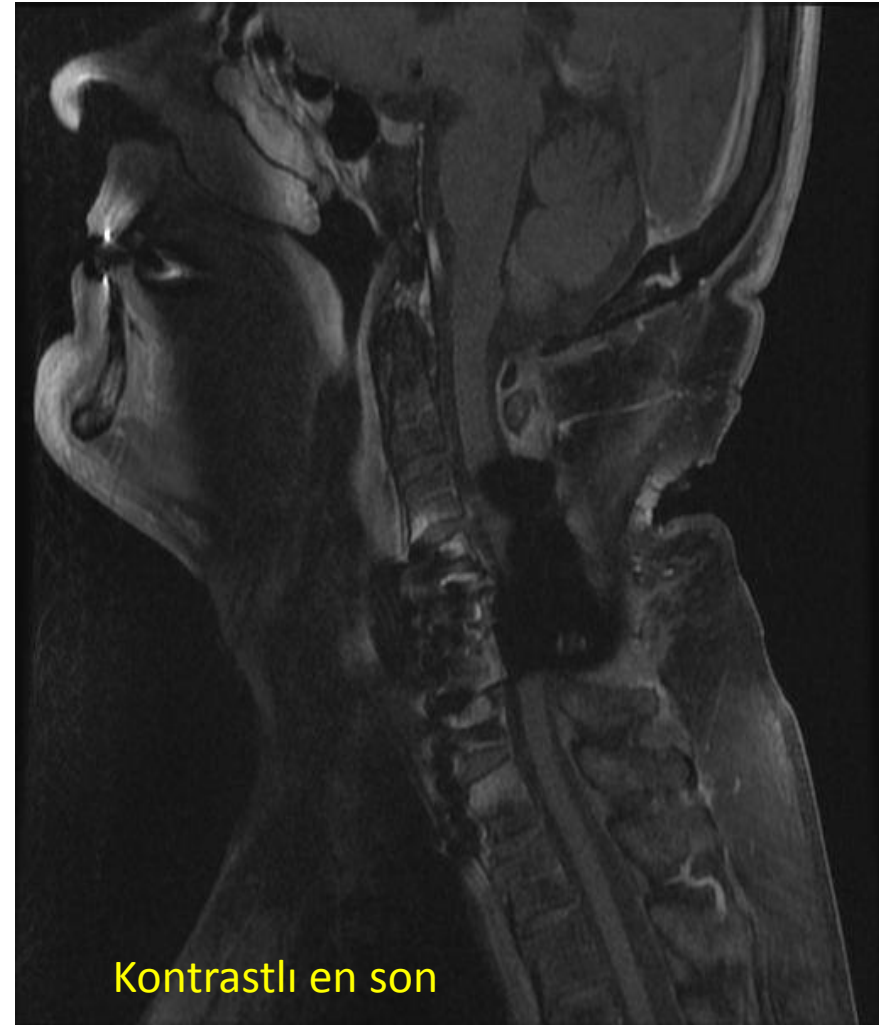
Seyir

- Hasta bu dönemde 1 kür ozon tedavisi 1 kür HBOT ve bir takım antibiyotik almış (en az 3 merkeze başvurmuş)
- En son gittiği hekim «seni ameliyat eden cerrahına git» demiş.
- 03.10.2016
- Boyun ağrısı,sol omuz ağrısı,yutma güçlüğü şikayeti ile beyin cerrahi kliniğine yatırıldı.
- 5.10.2016 da ameliyat materyalinde *s aureus* üremesi nedeniyle devralındı.
- CRP sedim geriledi. Hasta tedavisininin 3. Ayında oral tedaviye geçildi. Toplam tedavinin 6. Ayı doldurdu ???????



03.10.2016 İkinci Operasyon Öncesi





MRI

- **Kesin kontrendikasyonlar**

- kardiyak pacemaker
- serebral anevrizma klipsleri,
- şarapnel gibi metalik yabancı cisimler,
- vena kava filtreleri, IV stentlerdir
- orbital metalik yabancı cisimler

- *Çoğu malzemenin, nonferröz metalik alaşımlardan –beta-3-titanium gibi- yapılmaya başlanması ile bu sorun büyük oranda giderilmiştir*

- **Göreceli kontrendikasyonlar**

- Orta kulak protezleri,
- **Cerrahi implante (ortopedik) protezlerdir (non-ferroz).**
- Gebelik

Yenidoğan- <4 ay	
S.aureus, gr (-) basil, grup B strep.Tedavi: MRSA olası	Vankomisin + seftazidim (veya sefepim)
MRSA düşünülüyor ise	Nafcilin (oxacillin)+seftazidim (sefepim)
Şiddetli toksisite /alerji =	Linezolid/ 10mg/kg IV/ PO3x1+Aztreonam (Linezolid yerine Klindamisin

Çocuk (>4 ay) – Erişkin	
S.aureus ,grup A strep, gr(-) basil(nadir) MRSA olası:	Vankomisin +Seftazidim (veya sefepim) (gram boyama gr(-) basil görülmüşse.)
MRSA bulunmuyor : allerji:	Klindamisin veya TMP-SMX veya Linezolid

Erişkin >21 yaş: (Vertebra +/-epidural apse)

MSSA	Naf (Oxa) : 2gm IV 6x1 sefazolin 2gm IV 3x1
Alternatif tedavi	Vankomisin 1 gm IV 2x1
MRSA : Vankomisin 1 gm IV 2x1	Alternatif tedavi : Linezolid 600 mgIV/PO +/- Rifampisin 300 mg IV/PO 2x1/3x1

allerji – toksisite hallerinde diğer seçenekler:

1-**Klindamisin 600-900 mg IV 3x1**....Eritromisine direnç varsa indüklenebilir

2-**Sipro. 750 mg PO 2x1 (veya Levo 750 mg PO 1x1) +RIF 300 mg PO 2-3x1**

3-**Daptomisin 6 mg /kg /gün IV** . Sekonder direnç rapor edilmiştir

4-**Linezolid 600 mg IV/PO 2x1** . Uzun süreli kullanımda optik, periferal nöropati, trombositopeni

5-**Fusidik asit 500 mg IV 3x1 +RIF 300 mg PO 2-3x1**

6-**TMP-SMX 8-10 mg/kg 3x1** (Osteomyelite kullanımda veriler yetersiz)

•Sternum operasyon sonrası:Etken: S.aureus, S. epidermidis.

•Tedavi: Vanko 1 gr IV 2x1 (Alternatif Linezolid 600 mg IV PO 2x1)

•Kültür için sternal debritleme ve nekrotik doku çıkarılmalıdır

•Tenisci Ayağı (Tırnaktan kaynaklanan osteomyelit)Etken : P. aeruginosa

•Tedavi: CIP 750 mg PO 2x1 (Levo 750 mg PO 1x1)

•Alternatif tedavi seftazidim 2 gm IV 3x1 (sefepim 2 gm IV 2x1)

•yabancı cisim için debritleme

Talasemide transfüzyon ve iyon şelasyonu osteomyelit için risk faktörüdür

Hemoglobinopati (Orak hücre -Talasemi)Etken: Salmonella ve diğer gr(-) basiller Tedavi:

CIP 400 mg IV 2x1 (Levo 750 mg IV 1x1)