

Osteomyelitte Antibiyotik Tedavisi

Semra Çalangu

Osteomyelit, uzun süreli antibiyotik ile bile tedavi edilmesi hayli güç bir hastalıktır. Tedaviye yön vermek amacıyla 20 yıldan beri Waldvogel'in sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır (1). Waldvogel sınıflamasına göre osteomyelit akut veya kronik olabilir; hematogen yolla ve komşuluk yoluyla meydana gelebilir. Akut osteomyelitte olay yenidir ve kemik harabiyeti yoktur. Üç aydan uzun süren ve başlangıç tedavisine cevap vermeyen vakalar, kronik osteomyelit olarak kabul edilir. Akut osteomyelit daha çok çocuklarda görülür; bakteriyemiye ve büyümekte olan kemik dokusunda vaskülarizasyon artışına bağlı olarak hematogen yolla oluşan bu osteomyelitte en önemli etken *Staphylococcus aureus*'tur. Kronik osteomyelit ise erişkinlerde daha sıktır; travma, cerrahi girişim veya periferik vasküler yetmezlik sonucu gelişir; en sık etken *S.aureus* olmakla birlikte, Gram-negatif mikroorganizmaların önemi giderek artmaktadır (2,3).

Osteomyelitin radikal tedavisi, bu mikroorganizmaların oturması için çok iyi bir ortam oluşturan ölü veya harap olmuş dokuların cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Birlikte, uzun süreli ve etkili bir antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. Ayrıca lokal veya sistemik immün yetersizliği olan, seçilmiş vakalarda ek olarak hiperbarik oksijen tedavisinden çok iyi sonuçlar alınmaktadır (4). Hiperbarik oksijen uygulamasının osteomyelit tedavisine girmesi, yeni bir sınıflandırmayı gerekli kılmıştır. Bu nedenle bazı kaynaklarda Cierny-Mader sınıflaması, terapötik yöntem seçimi bakımından daha elverişli görülmekte ve tercih edilmektedir (4).

Osteomyelitin mikrobiyolojik tanısı için en güvenilir yöntem kemik biyopsisi ve kültürüdür (2,3,5). Ancak bu, her vakada mümkün olmayabilir. Gerçi komşuluk yoluyla gelişen osteomyelitte yaradan, akıntılı vakalarda akıntıdan, hematogen osteomyelitte kandan etken izole edilebilir. Fakat özellikle kronik osteomyelitte yaradan veya akıntıdan yapılacak kültürlerle güvenilmemelidir. Mutlaka kemikten örnek ve kültür almaya çalışılmalıdır. Çünkü bu vakalarda Gram-negatif çomaklar ile üstteki dokuların kolonizasyonuna sık rastlanır (2,3,5). Ancak, derin dokulardan alınan örneklerde *S.aureus* üremesi, etyolojik tanı bakımından anlamlı olabilir (5).

Etyolojik çalışmalar özellikle açık kırıklarda, vasküler yetmezlikte, sık hospitalizasyon ve cerrahi girişim gerektiren vakalarda ve yoğun bakım birimlerinde gelişen osteomyelitin, giderek artan bir sıklıkla Gram-negatif enterik çomaklara bağlı olduğunu ortaya koymaktadır (2,5). Bu durumlarda polimikrobik infeksiyon olasılığı da artmaktadır. Vasküler yetmezlik zemininde ve bir septik odaktan komşuluk yoluyla gelişen osteomyelitte, anaeroplara da katıldığı polimikrobik infeksiyon riski fazladır. Genel olarak gerek akut, gerek kronik osteomyelit etkenleri arasında *S.aureus*, *Enterobacteriaceae* ve *Pseudomonas aeruginosa* ilk üç sırayı almaktadır (2,3). *S.aureus*'un etken olduğu akut osteomyelit vakalarında antibiyotikler ile başarılı tedavi oranı, *Entero-*

bacteriaceae veya *P.aeruginosa*'ya bağlı osteomyelit vakalarından belirgin olarak daha yüksektir. Tek mikroorganizmaya bağlı osteomyelitte de tedavinin başarı şansı yüksek olduğu halde, polimikrobik vakalarda azalır; hele vaka kronik ise tedavi şansı çok düşüktür (3).

Kültür örneği alınamayan veya kültür negatif kalan vakalarda ampirik antibiyotik seçimi en muhtemel etkenlere yönelik olmalıdır. Seçilecek antibiyotiğin, [1] olası etken patojenler için MİK değerinin düşük olması, [2] kemik dokusuna iyi penetre olması ve [3] uzun süre kullanılacağı için toksisitesinin düşük olması gerekir.

Akut-hematogen (Cierny-Mader sınıflamasına göre evre 1: medüller) osteomyelit tedavisinde seçkin antibiyotik nafsilin, metisilin gibi penisilinaza dayanıklı penisilinlerdir. Birinci kuşak sefalosporinler (sefazolin, sefalotin) de *S.aureus* dahil, çoğu Gram-pozitif koklar üzerine mükemmel bir etkinlik gösterirler. Bu nedenle, nafsilin gibi penisilinaza dayanıklı penisilinlerin bulunmadığı yurdumuzda, 1. kuşak (anti-stafilokoksik) sefalosporinler tedavide ilk seçenektir. Hiçbir sefalosporin enterokoklara etkili olmadığından, enterokok üretilen osteomyelit vakalarında antibiyograma göre hareket etmek veya ampisilin/gentamisin kombinasyonu ile ampirik tedavi uygulamak gerekir (5).

Üçüncü kuşak sefalosporinlerin anti-stafilokoksik etkinliği birinci kuşak sefalosporinlerden hayli zayıftır. Buna karşılık çoğul dirençli *Enterobacter* ve *Serratia* suşlarını da içine alan oldukça güçlü bir anti-Gram-negatif etkinliğe sahiptirler. Bu nedenle akut osteomyelitte çok, kronik osteomyelit tedavisinde tercih edilirler.

Sefotaksim, seftizoksim, seftriakson ve seftazidim'in kronik osteomyelit tedavisinde denendiği çeşitli çalışmalarda, 8-12 saatte bir 2 gramlık dozlarla bir yıllık klinik başarı oranının % 79-87, yan etkilerinin ise sadece % 4-7 olduğu bildirilmiştir (2). Bu sefalosporinler arasında seftazidim, *P.aeruginosa*'ya en güçlü in vitro etkinliği göstermesi ile diğerlerinden ayrılır (5,6). Diğer 3. kuşak sefalosporinler ise *P.aeruginosa* osteomyelitinde kullanılmamalıdır. Buna karşılık, seftazidim'in *S.aureus*'a etkinliği diğer 3. kuşak sefalosporinlerden çok düşüktür (6).

Son zamanlarda tedavi alanına giren karbapenemler, monobaktamlar ve beta-laktam/beta-laktamaz kombinasyonları ile de çok iyi sonuçlar alınmaktadır. İmipenem/silastatin, aztreonam, tikarsilin/klavulanik asid ile yapılan çalışmalarda bu ajanların, kemik dokusunda *S.aureus* ve *P.aeruginosa* için MİK90 değerlerini aşan düzeylere ulaştığı belirlenmiştir (2): Bir yıllık izleme sonunda klinik başarı oranı % 78-81 arasında değişmektedir (2).

Yukarıda belirtildiği gibi, osteomyelitin ana tedavisi iyi bir cerrahi debridmandır. Debridman yapılan vakalarda, kemik biyopsisinden elde edilen duyarlık testine göre seçilen bir beta-laktam antibiyotiğin 4-6 hafta uygulanması, tedavi için yeterli olacaktır. Hastayı bu kadar uzun süre hastanede tutmanın getireceği ekonomik yük ve hastane infeksiyonu riski, oral tedavi olanaklarının araştırılmasına yol açmıştır. Çocuklardaki akut osteomyelitte, kısa süreli parenteral tedaviyi izleyen uzun süreli oral tedavi genellikle başarılı sonuçlar vermiştir (7,8). Akut stafilokok osteomyelitinde 5-10

Istanbul Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa-Istanbul.

5. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (30 Ekim-1 Kasım 1991, Adana)'nda bildirilmiştir.

Tablo 1. Çocuklarda Akut Osteomyelit Tedavisi (8,9)

Yaş	En Sık Etken	Seçkin Antibiyotik
Yenidoğan	B grubu streptokoklar	Ampisilin veya penisilin G + aminoglikozid*
	Stafilokoklar	Metisilin* veya vankomisin**
	Koliform basiller	Sefotaksim
<5 yaş	<i>Haemophilus influenzae</i>	Sefuroksim***
>5 yaş	<i>Staphylococcus aureus</i>	Nafsilin veya antistafilokoksik sefalosporin

Yenidoğan döneminde en iyi ampirik seçim, aminoglikozid/metisilin kombinasyonudur.
10-15 mg/kg, günde 2-3 kez, İV
100-150 mg/kg/gün İV veya İM. Çocuklarda parenteral tedavi en az 3 hafta sürdürülmelidir.
Uygun vakalarda 5-10 günlük parenteral tedaviden sonra oral sefalosporin
100-150 mg/kg/gün veya klindamisin 20-30 mg/kg/gün ile tedaviye oral yoldan devam edilebilir.

günlük parenteral tedavi ile klinik düzelmeye sağlandıktan sonra oral tedaviye geçilebilmektedir (Tablo 1). Oral tedavide kural, seçilecek ilacın etken patojene etkili olması, etken üretilmemiş ise parenteral uygulama ile düzelmeye sağlayan ilk ilacın antimikrobik kapsamına sahip olmasıdır. Ayrıca oral tedavide, serum bakterisid aktivitesinin istenen düzeye ulaşması çok önemlidir. Bunun için ilacın yeterince absorbe olup olmadığı, serum bakterisid aktivitesinin doruk ve çukur düzeyleri ölçülerek kontrol edilmeli ve doruk düzeyi 1:8'den az olmamalıdır (5,8). Tedavi uzun süreceği ve günlük doz miktarı hayli fazla olacağı için şurup şeklindeki preparatların tadı da çocuklar için önemlidir. Çocuklarda akut osteomyelit tedavisi için en uygun oral antibiyotikler sefalosporinler ve klindamisin'dir. Tedavi süresi en az 3 haftadır. Süre, özellikle stafilokok osteomyelitinde, klinik yanıt, cerrahi debridman yapıp yapılmadığına, radyolojik bulgulara ve eritrosit sedimentasyon hızına bağlı olarak uzatılabilir (8). Kronik osteomyelitte ise oral tedaviyi 6-12 ay sürdürmek gerekebilir (Tablo 2).

Erişkinlerde oral osteomyelit tedavisi, kinolonların keşfine dek çocuklardaki kadar başarılı olmamıştır. Parenteral tedaviyi evde sürdürmeye yönelik 420 vakayı kapsayan bir çalışmada, *S.aureus*'a bağlı akut osteomyelit % 88 oranında iyileşirken, komşuluk yoluyla gelişen osteomyelitte bu oran % 58, protez infeksiyonlarında % 52, vasküler yetmezlikte % 28'de kalmıştır. Bu oranlar, hastanede tedavi edilenlerden belirgin bir fark göstermemektedir (3). Bu çalışmada yer alan vakaların bir kısmında parenteral tedavi, oral antibiyotiklere geçilerek sürdürülmüş, fakat oral tedavinin başarısını değerlendirmek mümkün olmamıştır (3). Yeni oral kinolonların, özellikle siprofloksasin'in *P.aeruginosa*'yı da içine alan geniş bir Gram-negatif ve Gram-pozitif etkinliğe sahip olması ve kemik dokusuna iyi geçerek *S.aureus* ve *P.aeruginosa*

için MİK₉₀ değerlerini aşan düzeylere ulaşması, osteomyelit tedavisine yeni bir boyut getirmiştir. Günde iki kez 750 mg oral siprofloksasin ile özellikle *P.aeruginosa* ve diğer çomaklara bağlı kronik osteomyelit vakalarında tedavi yaklaşık % 70-80 oranında sağlanabilmektedir (10-12). Oral siprofloksasin tedavisi, parenteral antibiyotikler kadar etkili ve güvenlidir (13, 14). Tedavi süresi en az 4 hafta olmalıdır. Tedavi sırasında direnç gelişimi olasılığı hayli düşüktür. Ancak dirençli *Pseudomonas* suşları ile (14), duyarlı fakat toleran *S.aureus* suşları (2) süperinfeksiyona yol açabilir. Siprofloksasin, *S.aureus* için güçlü bir bakterisid ajan değildir. *S.aureus* osteomyelitinde ilk seçenek olarak yine beta-laktamları

kullanmak, Gram-negatif osteomyelitte ise tedaviye oral siprofloksasin ile başlamak doğru bir yaklaşım olacaktır.

Kaynaklar

1. Waldvogel FA, Medoff G, Swartz M. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects. *N Engl J Med* 1970; 282: 260-6.
2. Gentry LO. Antibiotic therapy for osteomyelitis. *Infect Dis Clin North Am* 1990; 4: 485-99.
3. Ingram C, Eron LJ, Goldenberg RI, et al. Antibiotic therapy of osteomyelitis in outpatients. *Med Clin North Am* 1988; 72: 723-38.
4. Mader JT, Adams KR, Wallace WR, Calhoun JH. Hyperbaric oxygen as adjunctive therapy for osteomyelitis. *Infect Dis Clin North Am* 1990; 4: 433-40.
5. Donowitz GR, Mandell GL. Beta-lactam antibiotics. *N Engl J Med* 1988; 318: 490-500.
6. Goldberg DM. The cephalosporins. *Med Clin North Am* 1987; 71: 1113-33.
7. Syrogiannopoulos GA, Nelson JD. Duration of antimicrobial therapy for acute suppurative osteoarticular infections. *Lancet* 1988; 1: 37.
8. Nelson JD. Acute osteomyelitis in children. *Infect Dis Clin North Am* 1990; 4: 513-22.
9. Nelson JD. *1991-1992 Pocketbook of Pediatric Antimicrobial Therapy*, 9th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1991.
10. Gilbert DN, Tice AD, Marsh PK, Craven PC, Preheim LC. Oral ciprofloxacin therapy for chronic contagious osteomyelitis caused by aerobic Gram-negative bacilli. *Am J Med* 1987; 82 (suppl 4A): 254-8.
11. Slama TG, Misinski J, Sklar S. Oral ciprofloxacin therapy for osteomyelitis caused aerobic Gram-negative bacilli. *Am J Med* 1987; 82 (suppl 4A): 259-61.
12. Hesse MT, Ingerman MJ, Kaufman DH, et al. Clinical efficacy of ciprofloxacin therapy for Gram-negative bacillary osteomyelitis. *Am J Med* 1987; 82 (suppl 4A): 262-5.
13. Gentry LO, Rodriguez GG. Oral ciprofloxacin compared with parenteral antibiotics in the treatment of osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 40-43.
14. Greenberg RN, Tice A, Marsh PK, et al. Randomized trial of ciprofloxacin compared with other antimicrobial therapy in the treatment of osteomyelitis. *Am J Med* 1987; 82 (suppl 4A): 266-9.

Tablo 2. Çocuklarda Kronik Osteomyelit Tedavisi (9)

- Dikloksasilin 75-100 mg/kg/gün, oral, veya
- Sefradin/sefaleksin 100-150 mg/kg/gün, oral
- Tedaviye 6-12 ay devam etmek gerekebilir.