



T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PİYOJENİK VE GRANÜLOMATÖZ VERTEBRA OSTEOMİYELITİ TANISI İLE
ANTİMİKROBİYAL TEDAVİ BAŞLANAN HASTALARIN TEDAVİ TAKİBİNDE
SERUM PROKALSİTONİN VE IL-6 DÜZEYLERİNİN CRP DÜZEYLERİ İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş. Gör. Dr. Emine TÜRKOĞLU

DANIŞMAN
Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK

İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİMDALİ

AFYONKARAHİSAR 2018



**PİYOJENİK VE GRANÜLOMATÖZ VERTEBRA OSTEOMİYELITİ TANISI
İLE ANTİMİKROBİYAL TEDAVİ BAŞLANAN HASTALARIN TEDAVİ
TAKİBİNDE SERUM PROKALSİTONİN VE IL-6 DÜZEYLERİNİN CRP
DÜZEYLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Gör. Dr. Emine TÜRKOĞLU

DANIŞMAN

Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK

İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİMDALI

AFYONKARAHİSAR 2018

**T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**PİYOJENİK VE GRANÜLOMATÖZ VERTEBRA
OSTEOMİYELITİ TANISI İLE ANTİMİKROBİYAL
TEDAVİ BAŞLANAN HASTALARIN TEDAVİ
TAKİBİNDE SERUM PROKALSİTONİN VE IL-6
DÜZEYLERİNİN CRP DÜZEYLERİ İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Gör. Dr. Emine TÜRKOĞLU

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK**

AFYONKARAHİSAR 2018

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ

İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : Piyojenik ve granülomatöz vertebra osteomyeliti tanısı ile antimikrobiyal tedavi başlanan hastaların tedavi takibinde serum prokalsitonin ve IL-6 düzeylerinin CRP düzeyleri ile karşılaştırılması

Tezi Hazırlayan : Arş.Gör. Dr. Emine TÜRKOĞLU

Tez Savunma Tarihi : 17.04.2018

Tez Kabul Tarihi : 17.04.2018

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK

İş bu çalışma, jürimiz tarafından İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI 'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Üye

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Havva TÜNAY

Dr. Öğr. Üyesi Pınar KORKMAZ

DEKAN

Prof. Dr. Adem ASLAN

TEŞEKKÜR

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilimdalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve tecrübelerini paylaşmayı esirgemeyen, mesleki etik değerlerini ve hayattaki kararlı duruşunu kendime örnek aldığım ve tüm zorluklara rağmen hoşgörüsünden ödün vermeyen çok değerli hocam Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK'e,

Birlikte çalışmaya başladığımız günden beri hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, hoşgörü ve sabırdan ödün vermeyen, hocam olmasının yanında daima abla gibi hissettiğim değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Havva TÜNAY'a,

Asistanlık eğitimi boyunca birlikte uyum ve huzur içinde çalıştığımız Uzm. Dr. Petek ŞARLAK KONYA ve Arş. Gör. Dr. Merve TÜRKMEN'e,

Asistanlığım süresince yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilimdalı'nın tüm personeline,

Üzerimde büyük emek ve fedakârlıkları bulunan annem Aynur TÜRKÖĞLU, babam İhsan TÜRKÖĞLU ve kardeşim Ahmet TÜRKÖĞLU'na içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Arş. Gör. Dr. Emine TÜRKÖĞLU

AFYONKARAHİSAR / 2018

İÇİNDEKİLER

I-GİRİŞ	1
II-GENEL BİLGİLER	3
2.1. EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ	3
2.2. FİZYOLOGİ	4
2.3. ETİYOLOJİ	5
2.3.1. PİYOJENİK VERTEBRAL OSTEOMYELIT	6
2.3.2. MİKROBİYELERE BAĞLI VERTEBRAL OSTEOMYELIT	7
2.3.3. BRUSELLOZA BAĞLI VERTEBRAL OSTEOMYELIT	8
2.3.4. FUNGAL VERTEBRAL OSTEOMYELIT	9
2.3.5. PARAZİTER VERTEBRAL OSTEOMYELIT	10
2.4. KLİNİK ÖZELLİKLER	10
2.5 TANI YÖNTEMLERİ	11
2.5.1 MİKROBİYELİK İNCELEMELER.....	11
2.5.1.1. DİREKT MİKROSKOPİK İNCELEME.....	12
2.5.1.2. KAN KÜLTÜRÜ.....	12
2.5.1.3. DOKU KÜLTÜRÜ	12
2.5.2. LABORATUAR TETKİKLERİ	12
2.5.2.1. C REAKTİF PROTEİN	12
2.5.2.2. ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI	13
2.5.2.3. LÖKOSİT SAYISI.....	14
2.5.2.4. PROKALSİTONİN VE IL-6	14
2.5.2.4. BRUSELLOZ SEROLOJİK TANISI	19
2.5.3. RADYOLOJİK TETKİKLER	19
2.5.4 PATOLOJİK İNCELEME	21
2.5.5 PPD VE γ -İNTERFERON TESTLERİ	22
2.6 TEDAVİ.....	22
2.6.1. ANTİMİKROBİYEL TEDAVİ.....	22
2.6.2 CERRAHİ TEDAVİ	27
2.7 PROGNOZ.....	27
III. GEREÇ VE YÖNTEM	28

3.1 İSTATİKSEL ANALİZ	31
IV- BULGULAR	33
V- TARTIŞMA.....	51
VI- SONUÇ	64
VII-ÖZET	66
VIII- İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	68
IX- KAYNAKLAR.....	70



KISALTMALAR

ARB Aside Dirençli Basiller

BCG Bacille Calmette-Guerin

BK Beyaz Küre

BT Bilgisayarlı Tomografi

CAİ Cerrahi Alan İnfeksiyonu

CRP C- reaktif Protein

DM Diyabetes Mellitus

DSÖ Dünya Sağlık Örgütü

ELISA Enzyme-linked immunabsorbent assay

ESH Eritrosit Sedimentasyon Hızı

EZN Ehrlich Ziehl Neelsen

GNB Gram Negatif Bakteri

Hb Hemoglobin

HIV Human immundeficiency virüs

iNOS indüklenebilir nitrik oksit sentaz

IDSA Infectious Diseases Society of America

Ig İmmunglobulin

IL İnterlökin

IV İntravenöz

KBY Kronik Böbrek Yetmezliği

KNS Koagülaz Negatif Stafilokok

MRI Magnetik Rezonans İnceleme

MRSA metisilin rezistan *S. aureus*

MSSA metisilin sensitif *S. aureus*

NTD Negatif Tahmin Değeri

PEDD Perkütan Endoskopik Diskektomi ve Drenaj

PKT Prokalsitonin

PLT Platelet

PMNL Polimorfonükleer lökosit

PO Peroral

PPD Purified Protein Derivative = Saflaştırılmış Protein Türevi

PTD Pozitif Tahmin Değeri

SD Standart Deviasyon

SPD Spondilodiskit

TBC Tüberküloz

TNF Tümör Nekroz Faktörü

VO Vertebral Osteomyelit

YBÜ Yoğun Bakım Ünitesi

TABLÖLAR ÇİZELGESİ

Tablo I: VO'da etyolojik ajana göre MRI bulguları.....	21
Tablo II: VO tedavisinde önerilen etkene yönelik parenteral tedavi seçenekleri.....	24
Tablo III: VO tedavisinde önerilen etkene yönelik oral tedavi seçenekleri.....	26
Tablo IV: VO Olgularının Demografik ve Klinik Özellikleri.....	34
Tablo V: VO Olgularının Tutulum Bölgeleri ve Abse Lokalizasyonları.....	35
Tablo VI: VO Olgularının Örnekleme Durumları, Kültür ve Histopatolojik İnceleme Sonuçları.....	37
Tablo VII: VO Olgularının Antimikrobiyal Tedavi Öncesi Laboratuvar Parametreleri.....	39
Tablo VIII: VO Olgularının Tedavinin 2. Haftasındaki Laboratuvar Parametreleri.....	43
Tablo IX: VO Olgularının Tedavinin 4. Haftasındaki Laboratuvar Parametreleri.....	44
Tablo X: VO Olgularının Tedavinin 8. Haftasındaki Laboratuvar Parametreleri.....	45
Tablo XI: Piyojenik ve granülomatöz VO olgularının başlangıç ve takipteki laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.....	46

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil I. PKT'nin inflamasyon kaskadını tetiklemesi.....	16
Şekil II. IL-6 üreten hücreler ve IL-6'nın vücuttaki işlevleri.....	18
Şekil III. L3-L4'te disk yüksekliğinde azalma ve end platolarda erozyon bulguları.....	20
Şekil IV a-c. Tuberküloz SPD, MRI bulguları.....	20
Şekil V. Kan ve doku kültürlerinde üretilen etkenler.....	36
Şekil VII. Piyojenik ve granulomatöz VO olgularının tedavi öncesi, 2., 4. ve 8. haftalardaki takiplerde laboratuvar belirteçlerinin ortalama değerleri.....	47
Şekil VII. Piyojenik VO grubundaki hastalarda IV tedavide kullanılan antibiyotiklerin dağılım yüzdesi.....	49
Şekil VIII. Hastaların prognozları.....	50

I-GİRİŞ

İntervertebral disk ve bu diske komşu vertebranın enfeksiyonu, spondilodiskit (SPD), disk aralığı enfeksiyonu ya da vertebral osteomyelit (VO) isimleri ile adlandırılır (1). Mikroorganizmalar vertebraya hematogen ya da non-hematogen yolla ulaşabilir, hastalık spontan ya da iyatrojenik olarak gelişebilir (2).

Hastalık tipik olarak konservatif tedaviye yanıtızsız boyun/sırt/bel ağrısı ile serum C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) değerlerinde yükselme ile karakterizedir. Ateş her zaman görülmeyebilir. Manyetik rezonans inceleme (MRI) tanıda sıklıkla kullanılan görüntüleme yöntemidir. Sepsis veya nörolojik defisiti olmayan hastalarda mikrobiyolojik tanı yapılana dek ampirik tedavi başlanması önerilmemektedir. Görüntüleme eşliğinde ya da intraoperatif olarak alınan örneklerin mikrobiyolojik ve patolojik incelemesi tanıda önemlidir (3).

Çoğu kez cerrah biyopsi yapmak istememekte ya da biyopsi yapılsa bile alınan kültürlerin büyük kısmında üreme olmamaktadır. Ampirik olarak başlanan antibiyoterapi yanıtının değerlendirilmesinde CRP ve ESH gibi inflamasyon belirteçleri kullanılmaktadır (4). Bu parametreler de vücutta başka bir bölgede gelişen enfeksiyonlardan ya da bazı nonenfeksiyöz durumlardan kolaylıkla etkilenebilmektedir (5,6). Bu da klinisyende tedavi yönetiminde kafa karıştırıcı sonuçlara yol açmaktadır. Klinisyen gereksiz antibiyotik revizyonuna, antibiyoterapi süresinin uzatılmasına, bazı durumlarda ise gereksiz cerrahiye başvurabilmektedir. Bu çalışmada VO hastalarının tedavi cevabının takibinde ESH ve CRP'ye göre bakteriyel enfeksiyonlar için daha spesifik olan prokalsitonin (PKT) ve interlökin (IL) 6'nın kullanılmasının klinisyen için daha faydalı olup olmasının incelenmesi amaçlanmıştır. Her ne kadar PKT ve IL-6 ile klinik yanıtın izlenmesi CRP'ye göre daha maliyetli olsa da; gereksiz antibiyotik kullanımının azalması, sürenin kısalması, gereksiz cerrahinin önlenmesi, hastanede yatışın kısalması, antibiyotik ilişkili yan etki ve cerrahi

ilişkili komplikasyonların tedavisi düşünülürse, bu biyobelirteçlerin kullanımının maliyet etkin olacağı düşünülmektedir.



II-GENEL BİLGİLER

2.1. EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

İntervertebral disk ve bu diske komşu vertebranın enfeksiyonu, spondilodiskit (SPD), disk aralığı enfeksiyonu ya da vertebral osteomyelit (VO) isimleri ile adlandırılır. Epidural abse veya psoas absesi tabloya eşlik edebilir (1).

İnfeksiyon çoğunlukla iyatrojenik gelişir, spontan piyojenik VO ise nadirdir (7). Spontan VO her ne kadar nadir bir hastalık olsa da 50 yaş üzeri popülasyonda hematogen osteomyelitin en yaygın şeklidir. Tüm osteomyelit vakalarının %3-5'ini oluşturur. Fransa'da yapılan bir çalışmada spontan VO insidansı 100 000'de 2.4 bulunmuştur. Yine aynı çalışmada insidansın yaşla birlikte artmakta olup 50-70 yaş arasında bu oranın 100 000'de 6.5'e ulaştığı gösterilmiştir. Erkeklerde daha sık görülmekte olup; erkek/kadın oranı: 1.5-2/1'dir (3,8). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan 1998-2013 yılları arasındaki tüm VO tanılı hastaları kapsayan geniş çaplı bir çalışmada ise hastalık insidansının 100 000'de 4.8 olduğu, yıllar içinde insidansın arttığı (1998 yılında insidans 100 000'de 2.9 iken; 2013 yılında 100 000'de 5.4) gösterilmiştir (9).

İyatrojenik VO; tanısız lomber ponksiyon, epidural enjeksiyon, spinal cerrahi ve penetran travmaya sekonder gelişebilir (1,2). Post operatif , VO gelişme riski %1-8 arasında değişmektedir. Basit diskektomi operasyonlarında risk daha düşük iken, implantlı füzyon cerrahilerinde risk artmaktadır (10). Spinal cerrahi öncesi uygun antibiyotik profilaksisi ile post operatif gelişebilecek yüzeysel ve derin cerrahi alan enfeksiyon (CAİ) riski, VO de dahil olmak üzere azalmaktadır. Schöring ve Brock'un yaptığı bir çalışmada uygun antibiyotik profilaksisi verilen grupta CAİ %0.2 iken, profilaksi verilmeyen grupta %2.8 olarak bulunmuştur (1). Weinstein ve arkadaşlarının yaptığı bir derlemede ise spinal fiksasyon cerrahisi sonrası CAİ insidansı; cerrahinin türüne ve hastanın risk faktörlerine göre değişmekle birlikte %0.7-12 olarak bulunmuştur (11).

Vertebral enfeksiyon insidansındaki artış; teşhis olanaklarının artışı, duyarlı geriatric yaştaki nüfusun artışı, immünsüpressif tedavi olanaklarının artışı, spinal

cerrahinin artması, sağlık bakımı ilişkili infeksiyonların sayısındaki artış ve intravenöz (IV) ilaç bağımlılığındaki artış ile ilişkilidir (12). VO için tanımlanmış risk faktörleri; diabetes mellitus (DM), kronik böbrek yetmezliği (KBY), kronik karaciğer hastalığı, intravenöz ilaç kullanımı, Human immundeficiency virüs (HIV) infeksiyonu, uzun süre steroid kullanımı, malignensi, kemoterapi, travma ve cerrahi öyküsüdür (13).

2.2. FİZYOLOGİ

Mikroorganizmalar vertebraya hematojen ya da non-hematojen yolla ulaşabilir (2). Spontan VO sıklıkla hematojen yayılım ile gelişmekte olup muhtemel yayılım kaynakları ise deri-yumuşak doku infeksiyonları, üriner sistem infeksiyonları, infektif endokardit, infekte intravasküler kataterler ve solunum yolu infeksiyonlarıdır (1). İyatrojenik VO ise daha çok non-hematojen yolla gelişir. Hastalık tanısı lomber ponksiyon, epidural enjeksiyon, spinal cerrahi ve penetran travmaya sekonder direkt inokülasyon ile gelişebilir (1,2).

Vertebranın hematojen infeksiyonunun, venöz veya arteriyel dolaşım ile ulaştığını kabul eden araştırmalar olduğu gibi; sadece arteriyel yolla ulaştığını savunan çalışmalar da mevcuttur (14-17).

Arteriyel yolla gelişen infeksiyon şu şekilde açıklanmaktadır: Çocuklarda persistan arteriyel vasküler kanalların varlığı nedeni ile direkt inokülasyon yoluyla bakteremi sonucu intervertebral diskte primer infeksiyon gelişebilir. Erişkinde durum farklıdır. Disk avaskülerdir (18,19). Vertebrayı besleyen segmental arterlerin dalları intervertebral foramenden spinal kanala ulaşarak anastomoz yaparlar. Bu arterler, vertebra cisminin vertebral kanalın içinden ve dışından giriş yaparlar (14-16). Paradiskal bölge vasküler yapılar açısından zengindir, bu nedenle septik infarktların görüldüğü alandır. Bu zengin vasküler bölge, erişkinlerde kemik yapıdaki vertebral plato ile hapsedilmiştir; bu da osteomyelitin neden oluştuğunu açıklar. Vertebral cismin anterolateral platoya komşu bölgesi zengin damarsal yapıya sahip olduğu için infeksiyonun en sık görüldüğü bölgedir (20-22). Paravertebral ve epidural boşluk ya da komşu vertebraya hematojen yolla

ulaşan mikroorganizmalar; buradan diske, yumuşak dokuya ve vertebranın diğer bölgelerine de yayılabilir (18,19).

Venöz yolla gelişen infeksiyon ise şu şekilde açıklanmaktadır: Vertebral sistemde venöz dönüş; internal ve eksternal venöz pleksuslar tarafından sağlanır. Her iki venöz pleksus birbirleri ile bağlantılıdır. Sistemdeki venler kapakçık taşımazlar. Kan akımı iki yönlüdür. İnternal vertebral pleksus (Batson pleksusu) yerleşimi vertebral kanal içindedir; beyin, vertebra korpusları ve omuriliğin venöz dönüşünü sağlar. Normal şartlarda, vena porta ve vena cava kan volümünün yaklaşık olarak % 5-10'u vertebral venöz drenaj sistemi ile karışır. Bu nedenle batın içi, pelvis, akciğer kökenli tümörlerin metastazları ve infeksiyonları bu yolla vertebraya yayılabilir (23).

İnfeksiyon disk ve vertebra dışında, komşu yumuşak dokulara da ulaşıp inflamatuar kitle (flegmon) veya apse oluşturabilir. Servikal VO; ne doğru yayılım gösterip retrofaringeal abse ve/veya mediastinit tablosuna yol açabilir. Torasik spondilit; mediastinit, ampiyem ve perikardite yol açabilir. Lomber spondilit ise; peritonit ve subdiyafragmatik abselere yol açabilmektedir (2). Ayrıca subdural tutulum, menenjit veya spinal kordun direkt tutulumu da görülebilir (24). Epidural apse %20 gibi yüksek bir mortalite oranına sahiptir ve daha çok yaşlılarda oluşur. (20) Servikal, torasik ve lomber VO olgularında sırasıyla %90, %33 ve %24 oranında epidural apsenin tabloya eşlik ettiği bildirilmiştir (25).

2.3. ETİYOLOJİ

Etiyolojik olarak piyojenik ve granulatöz olarak ikiye ayrılabilir. Granulatz etkenler arasında en sık görülenler bruselloz ve tüberküloz (TBC) dur. Bunların dışında aktinomikoz, nokardiyoz, sifiliz ve funguslara bağlı olarak da granulatöz VO olguları görülebilmektedir (26). Türkiye'de Mete ve arkadaşlarının 2000-2007 yılları arasında yaptığı bir çalışmada 100 spontan VO vakası içinde; %44 piyojenik bakteriler, %24 *Brucella spp.* ve %32 *Mycobacterium tuberculosis complex* etken olarak saptanmıştır (27). Kaya ve arkadaşlarının yaptığı 107 VO tanılı hastayı içeren başka bir çalışmada ise

hastaların %61,6'sında piyojenik bakteriler, %33,6'sında *Brucella spp.* ve %4,7'sinde ise *M. tuberculosis complex* etken olarak saptanmıştır (28).

2.3.1. PİYOJENİK VERTEBRAL OSTEOMYELIT

Yıllar içerisinde, TBC tedavi edilebilir bir infeksiyon hastalığı haline geldiğinden beri, piyojenik VO daha sık görülmektedir. Sıklıkla monomikrobiyaldir. Piyojenik etkenler arasında en sık *Staphylococcus aureus* farklı çalışmalarda %20-%84 arasında değişen oranlarda etken olarak bulunmuş olup, en sık saptanan etken olarak bildirilmektedir (1,3,7,26,29-33). *S. aureus* suşları arasında da metisilin rezistan *S. aureus* (MRSA) insidansı giderek artmaktadır. Eski çalışmalar ile kıyaslandığında bu oranın %40'tan %57.1'e çıktığı görülmektedir (34-37). MRSA'ya bağlı gelişen olgular ile metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) olguları karşılaştırıldığında erkek cinsiyet, komorbidite varlığı ve geçirilmiş operasyon öyküsü MRSA için önemli faktörleri olarak kabul edilmektedir (38).

İkinci sıklıkta GRAM negatif bakteriler (GNB) etken olarak karşımıza çıkmaktadır. GNB, çeşitli çalışmalarda %7-33 oranında etken olarak belirlenmiştir. Bunlar arasında da *enterobacteriaceae* ailesi (üyeleri *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*) sıklıkla karşımıza çıkmaktadır (26,29-32,39). Üriner sistem infeksiyonu, gastrointestinal sistem infeksiyonu, ileri yaş ve DM varlığında sıklıkla GNB etken olarak görülmektedir (40). *Salmonella spp.* VO'nun nadir görülen etkenlerinden biridir. Tüm VO vakalarının %0.45'inde etken olarak görülmekte olup hemoglobinopati ve DM risk faktörleridir (41).

Pseudomonas aeruginosa ise VO'nun nadir etkenlerinden olan bir GNB'dir. IV ilaç bağımlılarında daha sık saptanan bir etkindir (2,26).

Koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) tüm piyojen VO vakalarının %5-16'sında etken olarak tanımlanmıştır. Bunlar arasında da *Staphylococcus epidermidis* en sık görülenidir. Sıklıkla post operatif gelişen olgularda ya da

intrakardiyak cihaz ile ilişkili sepsis durumlarında etken olarak karşımıza çıkmaktadır (42).

Streptococci spp. ve *Enterococci spp.* %5-20 vakada etken olabilmektedir (43,44). Dental girişimi olan ya da endokarditi olan hastalarda daha sık etken olarak görülmektedirler (40).

Streptococcus pneumoniae çok nadir etkenlerden biridir. İnvaziv pnömokok infeksiyonu olan 2064 hastanın dahil edildiği geniş çaplı bir çalışmada yalnız 2 hastada VO tespit edilmiştir (26).

Anaeroplara VO vakalarının yalnız %3'ünde etken olarak gösterilmiş olup, diyabetik hastalarda daha yaygındır (45). *Propionibacterium acnes* aralarında en sık etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Post operatif gelişen diskitlerde görülür ve implante materyal varlığı ile ilişkilidir (26). *Bacteroides fragilis* ve diğer anaeroplara pelvik ya da intraabdominal infeksiyon odaklarından hematogen yayılım ile gelişen diskitlerde etken olabilmektedir (26).

Hastaların %10'undan daha azında etken polimikrobiyal olabilir (33,46,47). Bu hastalarda da sıklıkla eşlik eden bası yaraları, kronik hastalık ya da immün düşüklük durumu mevcuttur (33). Tüm vakalara biyopsi yapılarak etkenin belirlendiği bir çalışmada vakaların %51'inde tek etken, %16'sında iki etken, %8'inden fazlasında ise ikiden fazla etken saptanmıştır (43).

Spontan gelişen piyojenik VO'de en sık lomber vertebra tutulumu izlenir. İkinci sıklıkta ise torakal ve en az olarak da servikal tutulum izlenir. Bu tutulumun o bölgelerin kanlanması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. İyatrojenik vakalarda da yine en sık lomber bölge tutulur. Bu durum en sık spinal cerrahinin lomber bölgede yapılması ile ilişkilidir (7).

2.3.2. MİKOBAKTERİLERE BAĞLI VERTEBRAL OSTEOMYELIT

Günümüzde TBC infeksiyonu dünya nüfusunun üçte birini etkileyen global bir sağlık problemidir. Mortaliteye yol açan infeksiyon hastalıkları arasında HIV infeksiyonundan sonra 2. sırada yer almaktadır (48).

Hastalığın dünya genelinde insidansı 100 000’de 125 iken; Türkiye’de bu oran Sağlık Bakanlığı’nın Türkiye’de Verem Savaşı 2013 raporunda 100 000’de 24 olarak bildirilmiştir. Erkeklerde daha sık görülmekte olup erkek/kadın oranı 1,4’tür. Tüm TBC vakalarının %7,1’inde kemik-eklem tutulumu izlenirken; tüm kemik-eklem TBC vakalarının ise % 56’sında vertebra tutulumu izlenir (49).

Dünya genelinde spinal infeksiyonun en yaygın nedenlerinden biri TBC’dir. Gelişmiş ülkelerde VO olguları içinde %9-46 oranında hastalık etkeni olarak gösterilmiştir (26).

Spinal TBC genellikle akciğer veya genitoüriner sistem gibi başka bir odaktan hematogen yayılım ile oluşur. Mikroorganizmaların lenf dolaşımı veya komşu organdan doğrudan yayılımı da olabilir. Bir vertebra segmentinde; paradiskal, anterior ve santral olmak üzere üç tip tutulum olabilir. En sık paradiskal tipte tutulum izlenir. TBC infeksiyonunda disk korunmuştur ve patolojik bulguların ortaya çıkması için gereken süre piyojenik infeksiyondan daha uzundur. Masif paraspinal apse oluşumu spinal TBC’de daha yaygındır. Paraspinal apsenin varlığı aktif hastalığı gösterir. Erken evrelerde püy, sarı renkli ve sıvı iken sonraları beyaz, katı ve peynirimsi (kazeifikasyon) görünümüne sahiptir (10).

İmmunsuprese hastalar ile cerrahi veya travmaya sekonder yara kontaminasyonu olan vakalarda diğer mikobakteri türleri de (*M. avium intracellulare*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. ulcerans*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. haemophilum*) osteoartiküler tutulumu yol açabilir. Bacille Calmette-Guerin (BCG) aşılması ve intraveziküler BCG uygulaması sonrası *M. bovis* ile gelişen disemine osteoartiküler infeksiyon vakaları da bildirilmiştir (1).

2.3.3. BRUSELLOZA BAĞLI VERTEBRAL OSTEOMYELIT

Bruselloz; tüm dünyada yaygın olarak görülen, birçok organ ve sistem tutulumu gösteren, zorunlu bir intrasellüler bakteri olan *Brucella* türleri tarafından oluşturulan bir infeksiyon hastalığıdır (50). İnfeksiyon, kontamine hayvan ile direkt temas ya da pastörize olmamış süt ve süt ürünleri ile bulaşmaktadır (26). Hastalığın birçok komplikasyonu olmasına karşın; klinikte karşımıza çıkan en sık

formu osteoartiküler tutulumudur. Osteoartiküler tutulumun sıklığı %10-85 arasında değişmektedir (50). Ülkemizde Çağatay ve arkadaşları tarafından yapılan, 36 brusellozlu olgunun dahil edildiği bir çalışmada, osteoartiküler tutulumun yaklaşık beşte bir oranında olduğu gösterilmiştir (51). Osteoartiküler tutulumun alt tiplerinden biri de vertebral tutulumdur (50). Brusellozlu olguların %7,5-30'unda spondilit görülmektedir. Çeşitli çalışmalarda spinal infeksiyonların %21-48'inde bruselloz saptanmıştır. Spinal tutulum en çok *B. melitensis* bağlı gelişen brusellozda olmaktadır. Ancak *B. abortus* ve *B. suis* 'e bağlı olgular da mevcuttur. *B. melitensis* 'e bağlı olgularda klinik daha ağır seyirlidir (26).

Bruselloz Akdeniz ülkeleri ve Orta Doğuda endemiktir (26). Ülkemizde de endemik olup özellikle Güneydoğu ve Doğu Anadolu illerinde daha sıktır (4). Sağlık bakanlığının 1999 verilerine göre hastalık insidansı 17.41/100 000 olup 11 462 yeni olgu rapor edilmiş iken; 2004 yılında 18 264 yeni olgu rapor edilmiştir (52). Lokalize spinal ağrı, brusellar VO'nun en erken belirtisidir. Nörolojik defisit varlığı TBC'ye oranla daha az sıklıkta görülür. En sık lomber vertebra tutulumu izlenir. Abse ve/veya yumuşak doku tutulumu TBC'ye kıyasla daha az sıklıkta görülür (4).

2.3.4. FUNGAL VERTEBRAL OSTEOMYELIT

Fungal etkenlere bağlı gelişen VO nadir bir durumdur. Steroid kullanımı, uzun süreli kalıcı venöz katateri varlığı, IV ilaç kullanımı, nötropeni ve kronik granülomatöz hastalık varlığı, fungal VO için risk faktörleri arasında yer alır (3). Tüm spontan VO vakalarının %0.5-1.6'sında etken olarak karşımıza çıkmaktadır (26).

Candida spp., *Aspergillus* spp. ve *Cryptococcus neoformans* dünya genelinde en sık fungal etkenler iken; dimorfik funguslar olan *Coccidioides immitis* ve *Blastomyces dermatitidis* belli endemik bölgelerde VO etkeni olabilmektedir. Literatürde *candida* türleri arasında en sık saptanan *Candida albicans* 'tır. VO kandidemiye sekonder oluşur. Kandidemi için risk faktörleri geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve IV katater varlığıdır (26).

2.3.5. PARAZİTER VERTEBRAL OSTEOMYELIT

Echinococcosis, onchocerciasis, toxoplasmosis, spinal tutulum yapabilen paraziter hastalıklardır. Kistik ekinokokkozis %0,5-2 oranında kemik tutulumu yapabilir. Kemik tutulumu olan vakaların yarısında da vertebral tutulum olmaktadır. Vertebral tutulum varlığında ise %50 torasik, %20 lomber, %20 sakral, %10 servikal tutulum izlenir (2,53-56).

2.4. KLİNİK ÖZELLİKLER

Hastalığın spontan gelişen formunda tanı genelde gecikir ve bu hastalar başlangıçta sıklıkla yanlış tanı alır. Ancak bu gecikme geri dönüşümsüz bir spinal kord hasarı veya septisemi ile sonuçlanabilir (3). Yapılan bir çalışmada hastalığının ortalama tanı zamanı 2-4 ay olarak bulunmuştur (57). Bir başka çalışmada ise 101 hastanın %34'ünün başlangıçta yanlış tedavi aldığı tespit edilmiştir (58). Paraplejik hastalarda da tanı gecikebilmektedir (3).

Hastalığın en tipik klinik yakınması konservatif tedaviye yanıtızsız spinal ağrıdır (3). Hastaların %90'ında ağrı mevcuttur (1). Ağrı sinsi başlangıçlıdır. Özellikle geceleri daha da kötüleşen sürekli bir ağrı söz konusudur (26). Ağrı infekte disk ve disk aralığı bölgesine lokalizedir. Bu bölgenin fiziksel aktivesi ya da palpe edilmesi ile şiddetlenir (3). Ağrı, abdomen, kalça, bacak, perine ya da skrotuma yayılabilir. Paravertebral kas hassasiyeti ve spazmı, vertebranın hareketlerinde kısıtlılık önemli fizik muayene bulgularıdır (3). Fizik muayenede palpasyon ile hassasiyet vakaların %78-97'sinde saptanır (26).

Ateş duruma eşlik edebilir. Olguların %50'inden daha azında rastlanan bir bulgudur (1,3). Hatta 59 hastayı içeren bir çalışmada hastaların ancak %14'ünde ateş saptanmıştır (59). Ateş, özellikle mikobakteriler, brusella ve fungal etkenlere bağlı gelişen tablolarda daha az sıklıkta görülen bir bulgudur. Yine bu hastalar ağrıları nedeni ile analjezik kullandıklarından, analjeziklerin antipiretik etkileri nedeni ile bu semptom maskelenebilmektedir (3).

Hastaların %15 kadarında nörolojik defisit bulunabilir (1). Motor ve sensoriyal defisitler, sfinkter kontrolünün kaybı, paralizi ve radikulopati klinikte

rastlanan nörolojik bulgulardır (26). Nörolojik yakınmalar spinal kord ya da spinal kök kompresyonuna sekonder ortaya çıkmaktadır. Özellikle torasik ve servikal tutulumlarda daha sık karşımıza çıkmaktadır (3). Bunun yanında epidural abse varlığında, tanının geciktiği durumlarda ve TBC olgularında da sıklığı artmaktadır (26).

Spinal deformiteler görülebilir. Özellikle kifoz ve gibbus deformitesi TBC spondilitinde daha sık rastlanan klinik bulgulardır. Tedavi edilmemiş kronik infeksiyonlarda sinüs formasyonu olabilir. Servikal tutulumda disfaji ve tortikollis görülebilir (26).

Çocuklarda ise semptomlar nonspesifiktir. İritabilite, aksak yürüme, kalça ve karın ağrısı, çocuğun oturmayı ve yürümeyi reddetmesi gibi klinik bulgular ile başvurulabilir (60). İdrar kaçırma da ilk başvuru şikayeti olabilir. Küçük çocuklarda, büyük çocuklara kıyasla ateş daha az görülür (61). Lomber lordozun azalması ve bel hareketlerinde kısıtlılık fizik muayenede en sık rastlanan bulgudur (62). Çocuklarda adölesanlara kıyasla nörolojik defisit daha azdır ve komorbidite daha az sıklıktadır (60).

İyi bir medikal öykü ve fizik muayene infeksiyonun potansiyel giriş yolunun anlaşılması için de yardımcı olacaktır. Hastanın antibiyotik kullanım öyküsü, cerrahi girişim öyküsü, üriner sistem infeksiyonu, kan-dolaşım infeksiyonu, deri-yumuşak doku infeksiyonu varlığı ve IV ilaç kullanım öyküsü mutlaka irdelenmelidir (3).

2.5 TANI YÖNTEMLERİ

Tanısı zor konulan bir infeksiyondur. Tanıda birden fazla yöntemle başvurmak gerekmektedir. Serolojik, radyografik ve mikrobiyolojik testler kullanılmaktadır (3).

2.5.1 MİKROBİYOLOJİK İNCELEMELER

Kemik dokuda ya da kan kültürlerinde etken mikroorganizmanın gösterilmesi VO etiyolojik tanısı için esastır (3).

2.5.1.1. DİREKT MİKROSKOBİK İNCELEME

Doku biyopsisi ile alınan örnekler direkt mikrobiyolojik incelemeye olanak sağlar. Bakteriler için GRAM boyama, mikobakteriler için Ehrlich Ziehl Neelsen (EZN) ve mantarlar için periyodik asit-schiff gibi özel boyama teknikleri tanıya yardımcı olabilir (26).

2.5.1.2. KAN KÜLTÜRÜ

Özellikle spontan VO şüphesi olan hastalarda 2 set aerop anaerop kan kültürü alınması önerilmektedir. Bruselloz şüphesi olanlarda kan kültürlerinin inkübasyon süresi 2 haftaya kadar uzatılmalıdır. Fungal infeksiyon şüphesi olan hastalarda da fungal kan kültürleri alınmalıdır (3).

2.5.1.3. DOKU KÜLTÜRÜ

Kan kültürlerinde üreme olmayan ve serolojik olarak tanı konulamayan tüm VO tanılı hastalara doku biyopsisi önerilmektedir. Polimikrobiyal osteomyelit şüphesi (örn: intraabdominal sepsis) olanlarda kan kültürü pozitif de olsa doku biyopsisi alınmalıdır. Doku biyopsisi BT görüntülemesi eşliğinde ya da perkütan endoskopik diskektomi ve drenaj (PEDD) şeklinde yapılabilmektedir (3). PEDD tekniğinde lokal anestezi ve sedasyon ile floroskopi altında hedef bölge belirlenerek işlem yapılmaktadır (63). İki yöntemi karşılaştıran bir çalışmada erken dönem infeksiyöz SPD tanısında PEDD yöntemi daha başarılı bulunmuştur (64). Çeşitli SPD çalışmalarında biyopsi yapma oranı %19-100 arasında bildirilmiştir. Biyopsi kültürlerinde; olguların %43-78'inde üreme saptanmıştır (26). Aspirasyon biyopsisi ile mikrobiyolojik tanıya gidilebilmekte ve olguların %50-60'ında operasyon gereksinimi ortadan kaldırmaktadır. Ayrıca biyopsi materyalinin patolojik incelemesine de olanak sağlamaktadır (3).

2.5.2. LABORATUVAR TETKİKLERİ

2.5.2.1. C REAKTİF PROTEİN

C-reaktif protein (CRP) doku hasarı ve inflamasyon varlığında salınan bir akut faz proteinidir. Genellikle inflamasyon varlığında tümör nekroz faktör (TNF- α), interlökin (IL)-6 ve IL-1 β gibi sitokinlerin hepatositleri uyarması ile üretilir.

Normal plazma düzeyi 0.3-1.7 mg/L'dir. İnfeksiyonun başlangıcından itibaren 4-6. saatlerde salınmaya başlar; her 8-10 saatte bir ikiye katlanarak 36-50. saatlerde en yüksek serum düzeyine ulaşır. Bazı non infeksiyöz durumlarda da CRP değerleri yükselebilmektedir. Özellikle yaşlı ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde yatan hastalarda travma, yanık, akut pankreatit, inflamatuvar hastalık, malignite ve myokard infarktüsü nedeniyle de yükselebilir. CRP'nin diğer dezavantajları da salınımının kortikosteroid veya siklosporin gibi immünsüpresif ilaçlardan etkilenmesi, laboratuvarca belirlenen eşik değere göre duyarlılık ve özgüllüğünün değişmesi ve yarılanma ömrünün uzun olmasıdır. Bu da özellikle kritik hasta grubunun tedavi takibinde sorunlara yol açmaktadır (6).

Tanıda CRP'nin, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ile birlikte artması, özgül olmasa da %94-100 arasında değişen bir duyarlılığa sahiptir (3). Başarılı tedavi edilen SPD tanılı 29 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, CRP'nin, 3 aylık izlemde tüm sağ kalanlarda normale döndüğü gösterilmiştir. Bu nedenle CRP'nin tedaviye yanıtın izlenmesinde de önemli bir belirteç olduğu kabul edilmektedir (26).

2.5.2.2. ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI

İnfeksiyon tanısında, ESH, duyarlı bir belirteç olmasına karşın özgüllüğü düşüktür. Çoğu çalışmada hastaların %90'dan fazlasında yükseldiği ve ortalama yükselmenin 43-87 mm/sa arasında değiştiği gösterilmiştir. İnfeksiyonun şiddetinden ve hasta yaşından bağımsızdır (26). Carragee ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada; piyojenik VO'lu hastalarda 1 aylık konservatif tedavi sonrası ESH yanıtını değerlendirmişler ve başlangıç değerine kıyasla %25'lik bir azalma tespit etmişlerdir. Bunun sonucunda ESH'nin iyi bir prognostik gösterge olduğu sonucuna varmışlardır. Aynı çalışmada ESH değerinde anlamlı azalma olmayan gruptaki hastaların %50'sinde klinik başarısızlık olduğu tespit edilmiştir. Yazarlar değişmeyen ve yükselen ESH değerlerinin klinisyen için yorumlanması zor bir durum olduğu ve ek laboratuvar parametlerine gereksinim olduğu kanısına varmışlardır (5).

2.5.2.3. BEYAZ KÜRE

Beyaz küre (BK) inflamatuvar belirteçler arasında en az yararlı olandır; etkilenen hastaların yalnızca üçte birinden azında yüksektir. Carragee ve arkadaşları, bağışıklık sistemi baskılanmış hastaların ve 60 yaşın üzerindeki hastaların normal BK sayısına sahip olduklarını belirtmiştir. Bununla birlikte, Belzunegui ve arkadaşlarının çalışmasında BK sayısının yaşla değişmediği belirtilmiştir. Diğer yazarlar, TBC veya brusellar spondilit ile karşılaştırıldığında, piyojenik VO olgularında BK değerlerinde bir artış olduğunu belirtmişlerdir (26).

2.5.2.4 PROKALSİTONİN VE IL-6

Prokalsitonin (PKT) infeksiyon tanısında kullanılan biyobelirteçlerden biridir (65). İlk kez 1961 yılında tiroid medüller karsinomu için kullanılan bir tümör belirteci olarak keşfedilmiştir. 1980'li yılların başında stafilokoksik toksik şok sendromunda serum düzeyinin yükseldiği tespit edilmiştir. O zamandan beri erişkin ve çocuk hastalarda apandisit zoonozlara kadar birçok infeksiyöz hastalıkta tanı ve tedavi takibinde yerinin araştırıldığı çalışmalar yapılmıştır (66). 1993 yılında literatüre genel bakteriyel infeksiyonların tanısında ESH, CRP ve lökosit sayımından daha iyi bir parametre olarak girmiştir (67). PKT, primer olarak tiroid C- hücreleri tarafından, birinci kromozom üzerindeki kalsitonin-1 (CALC-1) geni tarafından kodlanır ve kalsitoninin öncü molekülü olan preprokalsitonin olarak sentezlenir (66).

Normal plazma konsantrasyonu <0.1 ng/ml' dir. Hormon etkisi olmayan öncül bir akut faz proteinidir. İnflamasyon varlığında bakteriyel endotoksinler, IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlere yanıt olarak, çoğunlukla tiroid bezindeki C hücreleri ve hepatositlerden salınır (6).

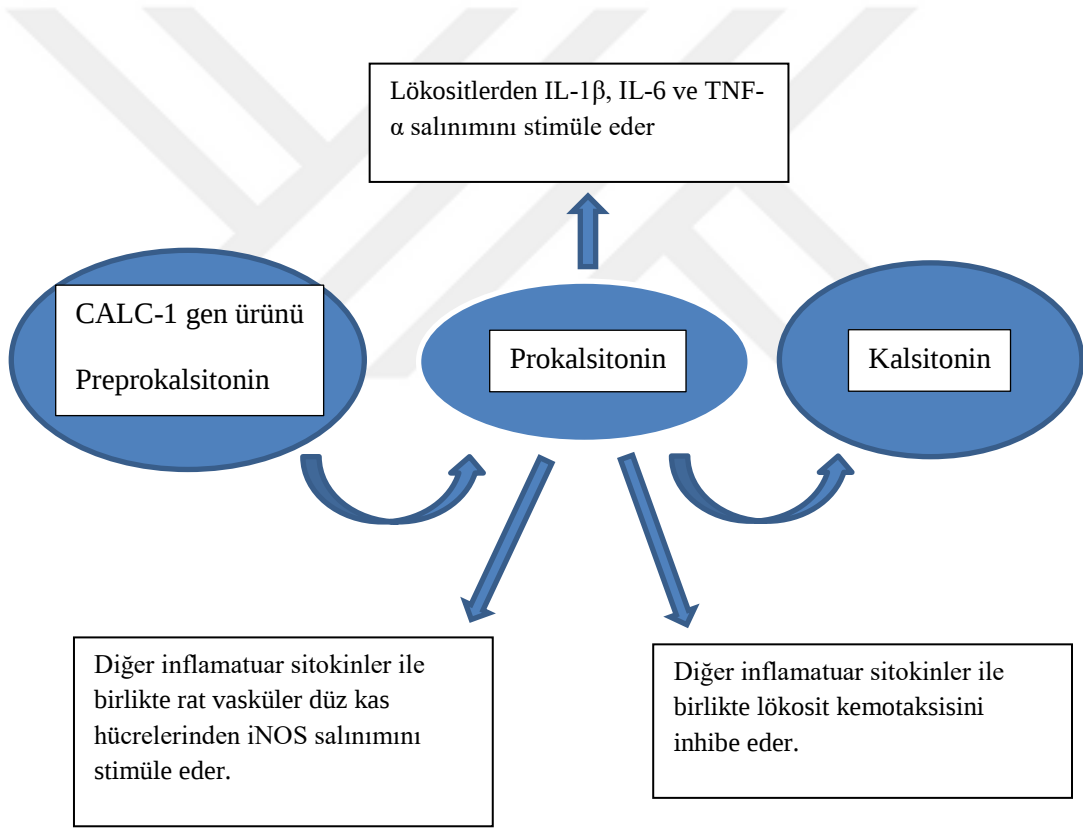
Serum düzeyi CRP'ye göre daha hızlı artmaktadır. PKT bakteri endotoksini ile temastan 4 saat sonra serumda artmaya başlar, 6-8. saatlerde maksimum serum seviyesine ulaşır ve serum düzeyi en az 24 saat yüksek olarak kalır. İnfeksiyon varlığında erken dönemde dolaşımdaki konsantrasyonunun artması nedeniyle erken tanıda CRP'den daha değerli bir infeksiyon belirtecidir

(68,69). Özellikle pediatrik yaş grubunda neonatal sepsisli hastalarda PKT'nin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif tahmin değerlerinin (PTD, NTD) oldukça yüksek olduğu, bazı çalışmalarda da bu değerlerin CRP, IL-6 ve IL-8'den daha yüksek olduğu gösterilmiştir (70-72).

Bu biyobelirtecın patofizyolojik etkileri de tam olarak anlaşılamamıştır. Tiroid kanseri olan hastalarda hafif yükselme seviyeleri, klinik olarak belirgin bir sonuç olmadan tolere edilir. Bununla birlikte, hayvan çalışmaları ve in vitro çalışmalarda potansiyel olarak zararlı etkileri ortaya çıkmaktadır. Bir hamster sepsis modelinde, eksojen PKT enjeksiyonunun %100 mortalite ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Domuzlara eksojen PKT antiserumu uygulandığında ise hemodinamik düzelme sağlandığı ve sağkalımın arttığı gösterilmiştir. Buna ek olarak, PKT'nin proinflatuar sitokinlerin salınımını başlattığı, nötrofillerin migrasyonunda kemotaksis fonksiyon bozukluğuna yol açtığı, indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) aktivitesini arttırdığı, enerji metabolizmasını bozduğu ve anti-inflatuar yanıtı bloke ettiği gösterilmiştir. Genel olarak bakıldığında PKT'nin birincil bir proinflatuvar uyarı değil, proinflatuar basamakların kuvvetli bir indükleyicisi olduğu görülmektedir (Şekil I) (66).

Yüksek serum PKT değerleri tipik olarak bakteriyel infeksiyonlarda karşımıza çıkmaktadır (73). İnsan çalışmalarında en yüksek serum PKT değerinin sepsisli hastalarda olduğu gösterilmiştir (65). Viral infeksiyonlarda serum düzeyi daha düşük olup, infeksiyonu olmayan hastalarda ise serum düzeyi 0.1 ng/ml'nin altındadır. Serum PKT düzeyi aynı zamanda infeksiyonun şiddeti ile de koreledir. Dolayısı ile yeterli antibiyotik tedavisi ile PKT düzeylerinde düşme sağlanır. Almanya'da yapılan ağır sepsis ve septik şoklu hastaların dahil edildiği bir metaanalizde, PKT'nin tedavi takibinde kullanılması ile ortalama antibiyotik tedavi süresinde anlamlı oranda azalma olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada antibiyotik süresinin uzaması ile edinilen antimikrobiyal direncin artan mortalite, morbidite, hastanede kalış süresi ve sağlık hizmetleri maliyetleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak bu çalışmalarda tedavinin kesilmesini öngören PKT cut-off değerleri ile ilgili net bir görüş birliği bulunmamaktadır. Bazı çalışmalarda bu

değer 0.25 ng/ml, 0.5 ng/ml ve 1.0 ng/ml olarak bildirilmiştir (73). Toplum kökenli pnömonilerle yapılan son çalışmalarda ise PKT değerinin düşük olduğu durumlarda ($<0.25 \mu\text{g/l}$) antibiyotik tedavisi önerilmezken, $\geq 0.5 \mu\text{g/l}$ değerlerinde kuvvetle tedavi önerilmektedir. Hatta bu hasta grubunda; antibiyotik tedavisi başladıktan sonraki ilk 24 saat içinde PKT düzeyinde %30'dan fazla düşme olması, antibiyoterapinin uygunluğunu ve enfeksiyonun kontrol altına alındığını göstermekte; PKT değerlerinde yeniden yükselme olması ise tedavi değişikliği gerektiğini göstermekte olduğu sonucuna varılmıştır (6). PKT'nin enfeksiyon dışı bazı inflamasyon durumlarında ve geniş cerrahi yapıldığı durumlarda da yükselebildiği belirtilmektedir (65).



Şekil I: CALC-1 gen ürünü olan PKT'nin eksojen olarak verilmesi inflamasyon kaskadını tetikler. IL, interlökin; iNOS, indüklenebilir nitrik oksid; CALC-1, birinci kromozom üzerindeki kalsitonin-1 synthetase; TNF, tumor necrosis factor. Kaynak 66'dan uyarlanmıştır.

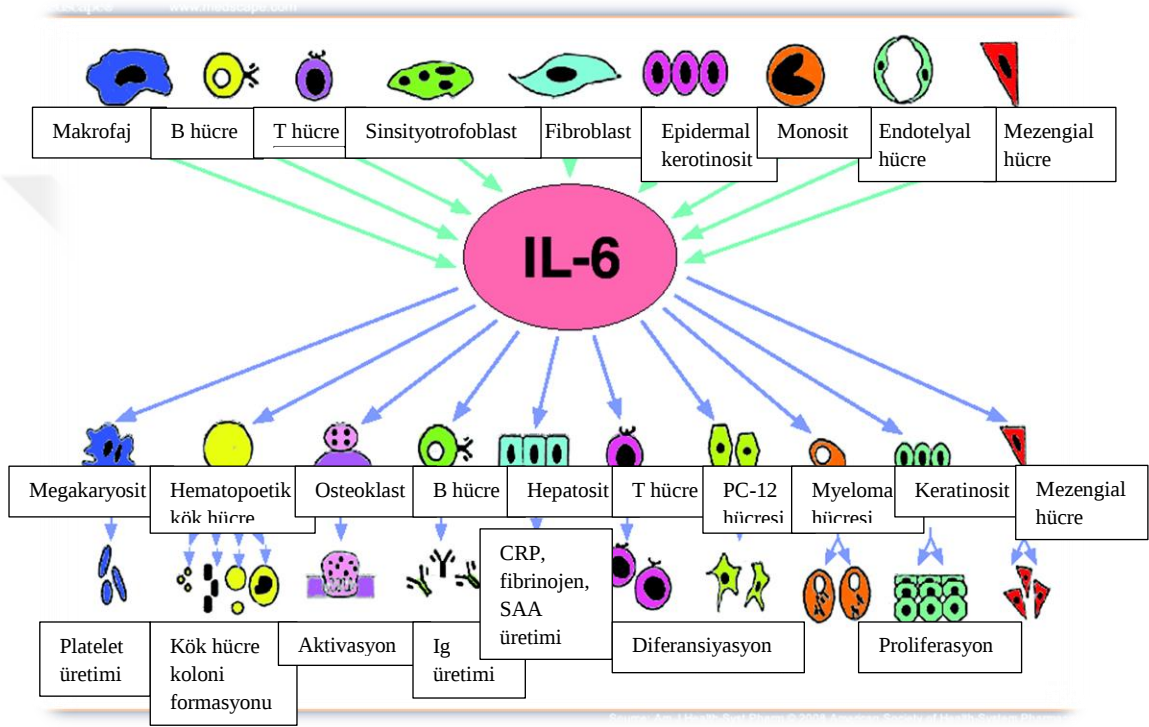
Bu biyobelirtecini akut osteomyelit ve septik artritte tanısal değerinin araştırıldığı bir çalışmada cut-off değeri 0.4 ng/ml alındığında çok duyarlı ve özgül bir belirteç olduğu gösterilmiştir (74).

Interlökin (IL) -6 inflamasyon, immun yanıt ve hematopoez üzerine etkili bir mediyatördür. IL-6, 7p21 geni tarafından kodlanan 28 aminoasitlik bir sinyal peptidi içeren 212 aminoasitlik bir proteindir (75). IL-6; vücutta T hücreler, B hücreler, makrofaj, monosit, fibroblast, sinsityotrofoblast, epidermal keratinositler, endotelial hücreler ve mezenşial hücreler tarafından üretilir (76).

İnflamasyonun başlangıcında lokal lezyondan sentezlenen IL-6 sonra kan dolaşımı yoluyla hepatositlere ulaşır. Hepatositlerden CRP, serum amiloid A, haptoglobulin, fibrinojen ve α -1 antikomtripsin gibi akut faz reaktanlarının salınımını indükler. Öte yandan, IL-6, fibronektin, albümin ve transferrin üretimini azaltır. IL-6, taşıyıcılarının kontrolü yoluyla serum demir ve çinko seviyelerinin düzenlenmesinde de rol alır. Kan dolaşımı yoluyla kemik iliğine ulaştığında, megakaryosit olgunlaşmasını sağlar ve böylece kemik iliğinden trombositlerin salınmasını sağlar. Dahası, IL-6, naiv CD4+ T hücrelerinin spesifik farklılaşmasını sağlayarak doğal bağışıklık yanıtı ile kazanılmış bağışıklık yanıtı arasındaki bağlantıda önemli bir görev üstlenmiş olur. T- helper hücre diferansiyasyonunu sağlayarak kısmen immunglobulin (Ig) üretiminde rol alır. CD+ 8 T hücrelerinin sitotoksik T lenfositlere farklılaşmasını sağlar (75). IL-6 üreten hücreler ve IL-6'nın vücuttaki işlevleri Şekil II'de özetlenmiştir (76). Tüm bu etkileri ile vücudun enfeksiyona verdiği yanıtın düzenlenmesinde önemli rolleri vardır. (77).

Normal insanlarda, IL-6'nın serum düzeyi 1 pg/mL'dir (78). Bakteriyel enfeksiyonlar ve akut inflamasyonda plazma düzeyi 1-3 saat içinde hızla yükselir; fakat kısa sürede düşer (6). Böylece klinik bulguların başlangıcından önce inflamasyonu gösterme potansiyeline sahiptir. IL-6 düzeyleri özellikle bakteriyel sepsiste yükselmektedir. Kandidal sepsiste de yükseldiği gösterilmiştir. Yüksek IL-6 düzeyleri aynı zamanda artmış mortaliteyle de ilişkili bulunmuştur. Remick ve arkadaşları tarafından yapılan fare deneylerinde erken IL-6 düzeylerinin mortalite ve tedavi yanıtını belirlediğini gösterilmiştir (79). Ülkemizde yakın zamanda pediatrik yaş grubunda febril nötropenik ve bakteremik hastalarda baktereminin erken tanısında sitokinlerin araştırıldığı bir çalışma yapılmış olup bu çalışmada, enfeksiyon tanısında IL-6'nın CRP ile kıyaslandığında, duyarlılığının

daha düşük, özgüllüğünün ise daha yüksek olduğu gösterilmiştir (80). Sepsis ve septik şok/ağır sepsis tanısında PKT'nin duyarlılığı yüksek iken, IL-6'nın özgüllüğü en yüksektir. IL-6 ölçümlerinin bu başarısına ve FDA onaylı IL-6 testleri geliştirilmesine rağmen plazma IL-6 ölçümleri klinik pratikte henüz kullanılmamaktadır (79).



Şekil II. IL-6 üreten hücreler ve IL-6'nın vücuttaki işlevleri. IL, interlökin. Kaynak 76'dan uyarlanmıştır.

Kemik eklem infeksiyonlarının tanısında IL-6'nın kullanılabilirliği çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır. Kronik osteomyelitli hastalarda yapılan bir çalışmada, IL-6'nın tanıda duyarlılığı CRP ve ESH ile kıyaslandığında, daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada IL-6'nın duyarlılığı %72.8 iken; CRP'nin duyarlılığı %53.2, ESH'nin duyarlılığı ise %64.9 olarak bulunmuştur (81).

2.5.2.4. BRUSELLOZ SEROLOJİK TANISI

Bruselloz için endemik bölgelerde yaşayan subakut bir klinikle başvuran spontan VO vakalarında bruselloz için serolojik testler ve kan kültürlerinin alınması önerilmektedir (3). Brusella bakterilerine karşı gelişen antikorların gösterilmesi için çeşitli serolojik testler mevcuttur. Lam aglütinasyon testi (Rose Bengal testi), tüp aglütinasyon testi (Wright testi), anti-*Brucella* Coombs testi ve Enzyme-linked immunabsorbent assay (ELISA) bu amaçla kullanılan testlerdir. En yaygın kullanılan tüp aglütinasyon testidir. Serumda tek ölçümde $\geq 1/160$ pozitiflik olması veya tekrarlayan ölçümlerde 4 katlık artış olması tanısız olarak anlamlıdır. ELISA yönteminin de duyarlılık ve özgüllüğü yüksektir. 2-merkaptotanol kullanılarak sadece IgG düzeyleri ölçülebilir. Bu yöntem relaps tanısında faydalıdır. Serum IgM düzeyleri enfeksiyonu takiben 1 yıl süre ile serumda pozitif kalabilir. Relaps durumunda ise IgG düzeylerinde artış saptanır (52).

2.5.3. RADYOLOJİK TETKİKLER

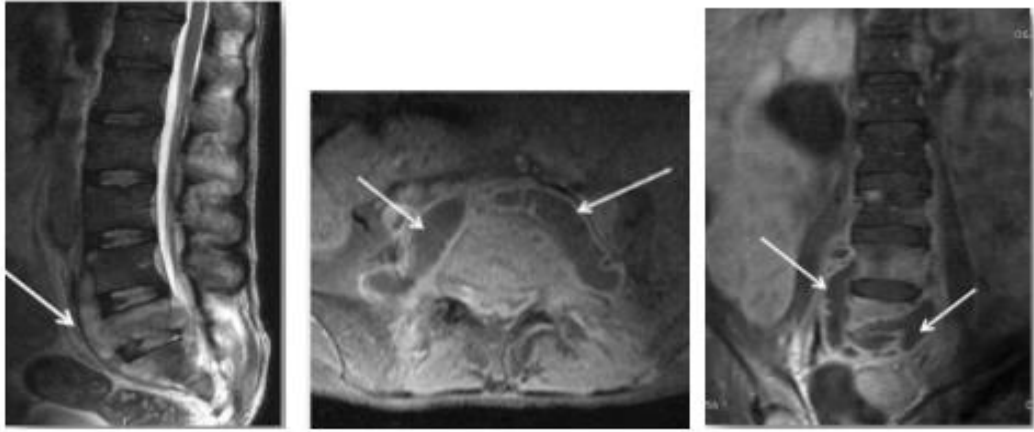
Direkt grafiler sıklıkla başlangıç aşamasında kullanılmakta olup duyarlılık ve özgüllüğü oldukça düşüktür. Enfeksiyonun başlangıcından ancak 2-8 hafta sonra direkt grafilerde saptanabilecek düzeyde (yaklaşık %35-40) kemik yıkımı ortaya çıkar. Vertebral platoda sınırların bozulması en erken radyografik bulgudur (2). Şekil III'te L3-L4 SPD saptanan bir olgudaki direkt grafi bulgusu gösterilmiştir (10).

Ultrasonografi tanıda kullanılmamakla birlikte abse gelişen olgularda drenaj için yardımcı görüntüleme tetkiki olarak kullanılabilir (82).

Tanıda duyarlılığı %97, özgüllüğü %93 olan oldukça iyi bir görüntüleme yöntemi ise MRI'dır (3). MRI'da akut enfeksiyonda kemik iliği ödemeine bağlı olarak sıvı sinyal artışı ve buna bağlı olarak T1 ağırlıklı imajlarda sinyal azalması, T2 ağırlıklı imajlarda sinyal artışı izlenmektedir. Kontrastlı görüntülerde vertebra ve disk aralığında kontrastlanma izlenir. Paravertebral ve epidural inflamasyon ile intramedüller abse saptanabilen diğer MRI bulgularıdır. TBC'li bir olgudaki MRI görüntüsü Şekil IV'te gösterilmiştir (83).



Şekil III: L3-L4'te disk yüksekliğinde azalma ve end platolarda erozyon bulguları. Kaynak 10'dan uyarlanmıştır.



Şekil IV a-c. Tüberküloz SPD; yağ baskılamalı T2 sagittal (a) ve aksiyel (b) görüntülerde multipl seviye tutulumu ve büyük boyutta paravertebral abse formasyonu mevcuttur. Kontrastlı koronal (c) görüntülerde paravertebral absenin uzanımı daha iyi izlenmektedir. Kaynak 83'ten uyarlanmıştır.

Tanıda çok değerli bir radyolojik inceleme olan MRI aynı zamanda piyojenik, bruselloz ve TBC'ye bağlı SPD etyolojik ajana yönelik fikir verebilmektedir. Tablo I'de etyolojik ajana göre MRI bulguları gösterilmiştir (83).

Tablo I: VO'da etyolojik ajana göre MRI bulguları

	Disk tutulumu	Multipl seviye	Lokalizasyon	Vertebra tutulumu	Posterior eleman	Paravertebral abse
Tüberküloz	Geç evrede şiddetli	Yaygın	Torakolomber	Şiddetli kollaps	Tutulur	Sık, büyük boyutta, düzgün sınırlı
Bruselloz	Geç ve orta derece	Nadir	Lumbosakral	Korunur	Korunur	Nadir, küçük boyutta
Piyojenik	Erken ve orta derece	Nadir	Lomber	Endplate destrüksiyonu	Korunur	Kötü sınırlı, küçük boyutta

MRI; Manyetik rezonans inceleme, **VO;** vertebral osteomyelit. Kaynak 83'ten uyarlanmıştır.

Kardiyak implant varlığı, kohlear imlant ve klostrofobi gibi MRI yapılamadığı durumlarda, diğer görüntüleme tetkikleri olan galyum/T99 spinal kemik sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi (BT) ya da pozitron emisyon tomografisi kullanılabilir. BT aynı zamanda perkütan doku biyopsi için uygun kılavuz görevi görmektedir. BT eşliğinde biyopsi %50-60 oranında açık cerrahi işlemleri engelleyebilir (3).

2.5.4 PATOLOJİK İNCELEME

Doku biyopsisi yapılan tüm hastalarda patolojik inceleme yapılmalıdır. Özellikle kültür negatif hastalarda patolojik inceleme değerli bir tanı yöntemidir. Piyojenik- granulatöz ayrımı sağlayabilir. Piyojenik infeksiyonlarda iki komşu vertebranın end-platelerinde trabeküler yapıda erozyon ve kemik iliği değişiklikleri görülür. Bununla birlikte disk aralığında inflamatuvar hücreler (polimorfonükleer lökosit (PMNL), lenfosit, histiyosit ve plazma hücreleri gibi) izlenir. TBC infeksiyonunda kazeifikasyon içeren granulatöz inflamasyon ve dev hücreler izlenebilir. Sekestrum formasyonu ve patolojik kırıklar izlenebilir. Diskin kendisi etkilenmez ancak disk alanında yoğun püy bulunur. Paraspinal abse varlığı aktif TBC bulgularından biridir. Granulasyon ile çevrili abse kavitesi

dura ile temas edebilir. Bruselloz ise non kazeifiye granulomlar ile karakterize inflamasyon yapar (3).

Kanıtlanmış veya öngörölmüş SPD vakalarında beklenmedik malignite saptanması nadir değildir. Bu malign hasta grubu enfeksiyona yatkındır. Bu nedenle malignitenin ayırıcı tanısında histopatolojik inceleme önemlidir. Bu durum, biyopsi numunelerinin hem histolojik hem de mikrobiyolojik analizlerine olan ihtiyacı daha da vurgulamaktadır (26).

2.5.5 PPD VE γ -İNTERFERON TESTLERİ

Purified Protein Derivative (Saflaştırılmış Protein Türevi, PPD) ve γ -interferon testleri, TBC açısından endemik bölgede yaşayanlar ve şüpheli öyküsü olanlar için tanıda yardımcı olabilir. γ -interferon testinin duyarlılığı özellikle immun sistemi baskılı kişilerde PPD'ye göre daha yüksektir (3). γ -interferon araştırmasına dayalı testler, TBC antijenleri ile duyarlı hale getirilmiş kişilerin T-hücrelerinin, mikobakteriyel antijenlerle karşılaştıklarında γ -interferon üretmesi ilkesine dayanmaktadır. Bu nedenle, yüksek γ -interferon üretim düzeyi TBC enfeksiyonu için bir gösterge olarak kabul edilir. Başlangıçtaki testler, uyarı antijeni olarak PPD kullanan testler üzerine odaklanırken, daha yeni testler *M. tuberculosis*'e özgül antijenler olan Erken Sekretuar Antijenik Hedef 6, Kültür Filtrat Protein 10 ve Antijen 7.7'yi kullanmaktadır. *M. tuberculosis* genomunun fark 1 bölgesinde lokalize genler tarafından kodlanan bu proteinler, anlamlı olarak PPD'ye kıyasla *M. tuberculosis*'e daha özgüldür. Çünkü bu antijenler BCG alt zinciriyle veya *M. kansasii*, *M. marinum* ve *M. szulgai* hariç diğer non tüberküloz mikobakteri türleri ile paylaşılmamaktadır (84). Ancak bu testlere de bağlı yalancı pozitif ve yalancı negatiflik durumları görülebilmektedir. Bu nedenle klinik olarak TBC için yüksek riskli hastalara biyopsi yapılması önerilmektedir (3).

2.6 TEDAVİ

2.6.1. ANTİMİKROBİYAL TEDAVİ

Nörolojik muayenesi normal olan ve hemodinamisi stabil olan hastalarda ampirik tedavi önerilmemekte, mikrobiyolojik örnekleme sonucu ile tedavi başlanması önerilmektedir. Ancak hemodinamisi stabil olmayan, sepsis ve septik

şok tablosunda olan, progresif ya da ilerleyici nörolojik semptomları olan hastalarda ampirik tedavi önerilmektedir (3).

Spontan piyojenik VO tedavisinde parenteral ya da biyoyararlanımı yüksek oral antibiyotikler ile 6 haftalık antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Ampirik olarak başlanan tedavi rejiminde muhtemel piyojenik etkenler olan stafilokoklar (MRSA dahil olmak üzere), streptokoklar ve GNB'leri kapsayacak şekilde antibiyoterapi verilmelidir. Vankomisin ile birlikte 3. ya da 4. kuşak sefalosporin kombinasyonu kullanılabilir. Alternatif olarak daptomisin ve kinolon kombinasyonu da tercih edilebilir. Çoğu vakada ampirik tedavide antifungal ve antimikobakteriyel tedavi başlanması önerilmemektedir. Ancak ampirik tedavi; konak risk faktörlerine ve klinik özelliklerine, epidemiyolojik risk faktörlerine ve o bölgenin antibiyotik duyarlılık verilerine göre değişebilmektedir. Infectious Diseases Society of America (IDSA) rehberinde piyojenik VO için önerilen parenteral tedavi rejimleri Tablo II'de, oral tedavi rejimleri ise Tablo III'te belirtildiği şekildedir (3).

Brucella spp. ile gelişen VO vakalarında çoğunlukla 12 haftalık tedavi süresi yeterli olmaktadır (3). Dünya sağlık örgütü (DSÖ)'nün bruselloz için tedavi önerisi doksisisiklin (oral, 100 mg 12 saatte 1, 6 hafta) ve streptomisin (IM, 1 gr/gün, 2 hafta) ya da doksisisiklin (oral, 100 mg 12 saatte 1, 6 hafta) rifampisin (oral, 600-900 mg/ gün, 6 hafta) şeklindedir. SPD varlığında tedavi süresinin uzatılması önerilmektedir (52).

M. tuberculosis'e bağlı gelişen VO vakalarında izoniazid (oral, 5 mg/kg max:300 mg), rifampisin (oral, 10 mg/kg, max:600 mg) etambutol (oral, 15-20 mg/kg max:1 gr) ve pirazinamid (oral, 15-30 mg/kg max:2 gr) önerilmektedir. İlk 2 ay dörtlü takiben rifampisin ve izoniazid ile tedavinin 6-12 aya tamamlanması önerilmektedir (85).

Tablo II: VO tedavisinde önerilen etkene yönelik parenteral tedavi seçenekleri

Mikroorganizma	İlk seçenek tedavi	Alternatif tedavi	Öneriler
MSSA	Nafsilin sodyum ya da oksasilin 1.5–2 g IV (4-6 saatte 1 ya da sürekli) infüzyon şeklinde ya da Sefazolin 1–2 g IV (8 saatte 1) ya da Seftriakson 2 g IV (24 saatte 1)	Vankomisin IV 15–20 mg/kg (12 saatte 1) ya da Daptomisin 6 -8 mg/kg IV (24 saatte 1) ya da Linezolid 600 mg PO ya da IV (12 saatte 1) ya da Levofloksasin PO 500-750 mg (24 saatte 1) ya da Rifampisin PO 600 mg (24 saatte 1) ya da Klindamisin IV 600-900 mg (8 saatte 1)	6 hafta
MRSA	Vankomisin IV 15–20 mg/kg (12 saatte 1)	Daptomisin 6 -8 mg/kg IV (24 saatte 1) ya da Linezolid 600 mg PO/ IV (12 saatte 1) ya da Levofloksasin PO 500-750 mg (24 saatte 1) ya da Rifampisin PO 600 mg (24 saatte 1)	6 hafta
<i>Enterococcus spp</i> (penisilin duyarlı)	Penisilin G 20-24 milyon unite IV (24 saatte 1 ya da 6'ya bölünmüş dozlar şeklinde verilebilir.) Ampisilin sodyum 12 g IV (24 saatte 1 ya da 6'ya bölünmüş dozlar şeklinde verilebilir.)	Vankomisin IV 15–20 mg/kg (12 saatte 1) ya da Daptomisin 6 mg/kg IV (24 saatte 1) ya da Linezolid 600 mg PO ya da IV (12 saatte 1)	İnfektif endokarditin eşlik ettiği durumlarda tedaviye 4-6 hafta süresince aminoglikozid eklenmesi önerilmektedir. Kan dolaşım infeksiyonu varsa daha kısa süreli aminoglikozid verilebilir. Diğer durumlarda ise aminoglikozid eklenmesi opsiyoneldir. *Vankomisin yalnız alerjisi olanlarda tercih edilmeli.

<i>Enterococcus spp</i> (penisilin dirençli)	Vankomisin IV 15–20 mg/kg (12 saatte 1)	Daptomisin 6 mg/kg IV (24 saatte 1) ya da Linezolid 600 mg PO ya da IV (12 saatte 1)	İnfektif endokarditin eşlik ettiği durumlarda tedaviye 4-6 hafta süresince aminoglikozid eklenmesi önerilmektedir. Kan dolaşım infeksiyonu varsa daha kısa süreli aminoglikozid verilebilir. Diğer durumlarda ise aminoglikozid eklenmesi opsiyoneldir.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Sefepim 2 g IV (8-12 saatte 1) ya da Meropenem 1 g IV (8 saatte 1) ya da Doripenem 500 mg IV (8 saatte 1)	Siprofloksasin 750 mg PO (12 saatte 1) ya da 400 mg IV (8 saatte 1) ya da Aztreonam 2 g IV (8 saatte 1) ya da Seftazidim 2 g IV (8 saatte 1)	6 hafta *Kombinasyon tedavisi verilebilir. (β-laktam ve siprofloksasin ya da β-laktam ve aminoglikozid gibi)
<i>Enterobacteriaceae</i>	Sefepim 2 g IV (12 saatte 1) ya da Ertapenem 1 g IV (24 saatte 1)	Siprofloksasin 500–750 mg PO (12 saatte 1) ya da 400 mg IV (12 saatte 1)	6 hafta
<i>β-hemolytic streptococci</i>	Penisilin G 20-24 milyon unite IV (24 saatte 1 ya da 6'ya bölünmüş dozlar şeklinde verilebilir.) ya da seftriakson 2 g IV (24 saatte 1)	Vankomisin IV 15–20 mg/kg (12 saatte 1)	6 hafta *Vankomisin yalnız alerjisi olanlarda tercih edilmeli.
<i>Propionibacterium acnes</i>	Penisilin G 20 milyon unite IV (24 saatte 1 ya da 6'ya bölünmüş dozlar şeklinde verilebilir.) ya da Seftriakson 2 g IV (24 saatte 1)	Klindamisin 600–900 mg IV (8 saatte 1) ya da Vankomisin IV 15–20 mg/kg (12 saatte 1)	6 hafta *Vankomisin yalnız alerjisi olanlarda tercih edilmeli.
<i>Salmonella spp.</i>	Siprofloksasin PO 500 mg (12 saatte 1) ya da IV 400 mg (12 saatte 1)	Seftriakson 2 g IV (24 saatte 1)	6-8 hafta

VO; vertebral osteomyelit, **MSSA**; metisilin sensitif *S. aureus*, **MRSA**; metisilin rezistan *S. aureus*, **IV**; intravenöz, **PO**; peroral. Kaynak 3'ten uyarlanmıştır.

Tablo III: VO tedavisinde önerilen etkene yönelik oral tedavi seçenekleri

Oral antibiyotik	Öneriler
Metronidazol 500 mg PO 8-12 saatte 1	<i>Bacteroides spp.</i> ve diğer duyarlı anaeroplara bağlı gelişen VO tedavisinde başlangıç tedavisi olarak kullanılabilir.
Moksifloksasin 400 mg PO günde tek doz	Stafilokokal VO tedavisinde monoterapi olarak önerilmemektedir. <i>Enterobacteriaceae</i> ve diğer duyarlı aerop GNB'lere bağlı VO tedavisinde 2. basamak tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.
Linezolid 600 mg PO 12 saatte 1	MRSA'ya bağlı gelişen VO tedavisinde 1.basamak tedavi ajanları kullanılamadığında başlangıç tedavisi olarak kullanılabilir.
Levofloksasin 500-750 mg PO günde tek doz	Stafilokokal VO tedavisinde monoterapi olarak önerilmemektedir. <i>Enterobacteriaceae</i> ve diğer duyarlı aerop GNB'lere bağlı VO tedavisinde 2. basamak tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.
Siprofloksasin 500-750 mg PO 12 saatte 1	Stafilokokal VO tedavisinde önerilmemektedir. <i>Enterobacteriaceae</i> ve diğer duyarlı aerop GNB'lere bağlı VO tedavisinde (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ve <i>Salmonella spp.</i> de dahil olmak üzere) 2. basamak tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.
TMP-SMX 800/160 mg PO 12 saatte 1	Stafilokokal VO tedavisinde önerilmemektedir. <i>Enterobacteriaceae</i> ve diğer duyarlı aerop GNB'lere bağlı VO tedavisinde 2. basamak tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.
Klindamisin 300-450 mg PO 12 saatte 1	MSSA'da 2. basamak tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.

VO; vertebral osteomyelit, **MSSA;** metisilin sensitif *S. aureus*, **MRSA;** metisilin rezistan *S. aureus*, **PO;** peroral, **GNB;** Gram negatif basil, **TMP-SMX;** Trimetoprim sulfometaksazol
Kaynak 3'ten uyarlanmıştır.

Tedavi yanıtının değerlendirilmesinde klinik bulgularda düzelme ile birlikte, ESH ve CRP takibi önerilmektedir. Bazı hastalarda paradoksal bir şekilde klinik düzelme olmasına rağmen ESH ve CRP değerlerinde yükselme olabilmektedir. Yaklaşık 4 haftalık antimikrobiyal tedavi alındıktan sonra, sistemik inflamatuvar belirteçlerinde en az %25-33 oranında azalma olan hastalarda tedavi başarısızlığı riski daha azdır. Bu azalmanın %50 olduğu hastalarda ise tedavi başarısızlığı çok nadirdir. Ancak çoğu hastada 4-8 haftalık takiplerde bu belirteçlerde, özgüllüğün düşük olması nedeni ile anlamlı düşme izlenmez. Bu nedenle klinikle uyumlu olup olmadığı mutlaka değerlendirilmelidir (3).

Klinik ve laboratuvar parametrelerinde uyumlu bir şekilde düzelmenin izlendiği hastalarda kontrol MRI önerilmemektedir. Ancak klinik yanıt alınamayan hastalarda kontrol MRI değerlendirme önerilmektedir (3).

2.6.2 CERRAHİ TEDAVİ

Antimikrobiyal tedaviye rağmen progresif nörolojik defisiti olan, progresif deformite gelişen ve spinal stabilizasyonun olmadığı durumlarda cerrahi gereklidir. Persistan ya da rekürren kan dolaşım enfeksiyonu olan hastalar, medikal tedaviye yanıt vermeyen spinal ağrısı olan hastalar ile geniş epidural absesi olan hastalara da cerrahi önerilmektedir (3).

2.7 PROGNOZ

Literatürde tedavi başarısızlığı ölçütleri ile ilgili net bir görüş birliği sağlanmış değildir. Sıklıkla uygun sürede, uygun tedavi rejiminin verilmesine karşın halen etken mikroorganizmanın kültürde gösterilmesi tedavi başarısızlığı olarak nitelendirilmektedir. Çeşitli kohortlarda bildirilen tedavi başarısızlığı %0-11 arasındadır. Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış bir bulgu olmasa da klinikte akut faz reaktanları, radyolojik incelemeler ve klinik bulgularda düzelme olmaması da başarısızlık olarak nitelendirilebilmektedir. Çeşitli çalışmalardan bildirilen mortalite oranları %0-11 arasında değişmektedir (3). Mortalite için risk faktörleri ileri yaş, erkek cinsiyet, eşlik eden DM, konjestif kalp yetmezliği, KBY ve kronik hepatit C varlığıdır (9).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Ağustos 2016 – Ocak 2018 tarihleri arasında prospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya Afyon Kocatepe Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na başvurarak VO tanısı alan erişkin hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylere çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında bilgi verildi. Bireylerin hepsine “Gönüllüleri Bilgilendirme ve Olur (Rıza) Formu” imzalatılarak izinleri alındı.

Çalışmamızın, T.C. Dumlupınar Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 21.07.2016 tarih ve 2016-9/20 sayılı kararı ile amaç, yöntem ve yaklaşım bakımından etik ilkelere uygun olduğuna karar verildi.

Çalışmaya alınan hastalarda VO tanısı;

-Hastalıkla uyumlu klinik bulgu varlığı (ateşle birlikte ya da ateşsiz konservatif semptomatik tedaviye yanıtız spinal ağrı, nörolojik semptom varlığı),

-Yükselmiş CRP ve ESH değerleri ve

-MRI/BT ile spondilit, diskite ya da SPD varlığının gösterilmiş olması ile konuldu.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

-On sekiz yaş altı olma

-Yapılan tetkiklerde non enfeksiyöz inflamatuvar bir durumla ilişkili (spondiloartropatiler gibi) spondilit/ diskite ya da SPD şüphesi olması

-Hastada eşlik eden başka bir enfeksiyon odağı varlığı olarak belirlendi.

Radyolojik incelemelerden MRI'da; intervertebral disk ve komşu vertebral cisimde T1 ağırlıklı imajlarda sinyal azalması, T2 ağırlıklı imajlarda sinyal artışı ve postkontrast kesitlerde ilgili alanlar ile eğer etkilenmişse paravertebral yumuşak dokuda kontrast tutulumu VO açısından pozitif olarak kabul edildi. BT'de ise intervertebral disk ve komşu vertebral cisimde kemikte destrüktif

görünüm, litik lezyonların varlığı ve IV kontrast madde enjeksiyonu sonrası disk ve komşu vertebralar ile etkilenen paravertebral yumuşak dokuda kontrast tutulumu VO açısından pozitif olarak kabul edildi.

Tüm hastalardan ayrıntılı anamnez ve özgeçmiş bilgisi alındı; tümüne sistemik muayene yapılarak veriler kaydedildi. Hastaların demografik verileri, klinik muayene bulguları (ağrı, ateş, nörolojik disfonksiyon), laboratuvar bulguları (BK, PMNL, hemoglobin (Hb), platelet (PLT), CRP, ESH, PKT ve IL-6, brusella tüp aglütinasyonu), görüntüleme tetkiklerinin sonuçları, kan kültürü ve doku biyopsisi bulguları kaydedildi.

Tüm hastalardan periferik kan kültürleri alındı. Bruselloz açısından wright testi çalışıldı. TBC açısından PPD yapıldı. Uygun hastalarda PEDD tekniği ile doku biyopsisi yapıldı. Doku biyopsisi yapılarak alınan örnekler mikrobiyoloji laboratuvarında direkt mikroskopik inceleme, aerop ve anaerop kültür yapılarak incelendi. Direkt mikroskopik inceleme için GRAM boyama yapılarak ışık mikroskobu ile 100 X okülerde incelendi. TBC açısından EZN boyama yapıldı. Mikobakteri kültürüne ekim yapıldı. Patolojik inceleme için patoloji laboratuvarına numune gönderildi.

Hastaların yakınmalarının başladığı günden itibaren doktora başvuru süresi, yakınma süresi olarak tanımlandı. Hastalar, infeksiyon etkenine göre piyojenik VO ve granümatöz olarak iki gruba ayrıldı. Öyküsü ve epidemiyolojik bilgileri sistemik brusellozla uyumlu olan ve serum brusella tüp aglütinasyonu titresinin $\geq 1/160$ olduğu veya iki hafta arayla dört kat arttığı saptanmış olgulara brusellar VO tanısı konuldu. Doku biyopsisi yapılarak örneklerinde EZN boyamasıyla aside dirençli basiller (ARB) saptanmış ya da *M. tuberculosis* üremiş ve/veya histopatolojik olarak kronik granümatöz iltihap saptanmış ve diğer etyolojiler lehine bulguları olmayan olgulara TBC VO tanısı konuldu. Tanısal girişim yapılamayan durumlarda, klinik belirtileri, görüntüleme ve laboratuvar bulguları TBC'yi düşündüren, geçirilmiş TBC öyküsü ve PPD pozitifliği olan, periferik yayma bulguları TBC ile uyumlu olan ve uygulanan ampirik antitüberküloz tedaviye yanıt alınan olgular da TBC VO olarak değerlendirildi. Doku biyopsi örneklerinde veya kan kültürlerinde piyojenik bakteriler üremiş ya

da kültür pozitifliği olmadığı halde, uygulanan ampirik antibiyotik tedavisine yanıt alınan olgular, piyojenik VO olarak kabul edildi.

Uygun mikrobiyolojik örneklemeler alınan tüm hastalardan antibiyoterapi başlamadan hemen önce serum BK, PMNL, Hb, PLT, CRP, ESH, PKT ve IL-6 düzeyleri çalışılması için serum örnekleri alındı. Antibiyoterapinin 2., 4., 8. ve 12. haftalarında tekrar serum BK, PMNL, Hb, PLT, CRP, ESH, PKT ve IL-6 düzeyleri ölçüldü. Tedavinin 24 haftaya uzatıldığı hastalarda 24. hafta da ölçüldü. Alınan kan örnekleri biyokimya laboratuvarına gönderildi. Laboratuvara gelen örnekler santrifüj edildikten sonra -80 derecede bekletildi. Serum CRP konsantrasyonları nefelometrik yöntemle (Beckman-Coulter, USA) mg/dl olarak, serum ESH düzeyi Vacuplus ESR-120 marka sedimentasyon ölçüm cihazıyla (LEN-MED Medikal Sağlık Hizmetleri, Ankara, Türkiye) mm/sa olarak belirlendi. Serum BK, PMNL, Hb ve PLT ölçümleri Mindray BC-6800 marka hemogram cihazı ile (Mindray Bio-Medikal Electronics Co. Ltd., Shenzen, China) yapıldı. Sonuçlar BK, PMNL ve PLT için $10^3/\mu\text{L}$ olarak, Hb için g/dL olarak verildi. Serumda IL-6 ölçümü DiaSource marka Human IL-6 ELISA kiti ile yapıldı (DIAsource Immunoassays S.A., Louvain-la-Neuve, Belgium). Absorbans okuması ChemWell 2910 marka ELISA okuyucu cihazında yapıldı. (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA). Sonuçlar pg/ml olarak verildi. Serumda PKT ölçümü Cloud-Clone marka Human Procalcitonin ELISA kiti ile yapıldı (Cloud-Clone Corp. Katy, USA). Absorbans okuması ChemWell 2910 marka ELISA okuyucu cihazında yapıldı. (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA). Sonuçlar pg/ml olarak verildi.

Sırası ile BK, PMNL, Hb, PLT, CRP, ESH, PKT ve IL-6 için eşik değerler; $4 \times 10^3/\mu\text{L}$, $1.5 \times 10^3/\mu\text{L}$, 12 g/dL, 0,8 mg/dL, 15 mm/sa, 200 pg/mL ve 3 pg/mL olarak belirlendi (74,86-88).

Genel durumu stabil, septik durumda olmayan, nörolojik defisiti olmayan hastalarda mikrobiyolojik örneklemeye sonuçlarına göre uygun antibiyoterapi başlandı. Bahsedilen koşulları sağlamayan hastalarda ise öngörülen etkenlere yönelik ampirik antibiyoterapi başlandı. Piyojenik VO olgularının başlangıç tedavisi parenteral olarak hastanede yatırılarak düzenlendi. Ampirik olarak

başlanan tedavi rejiminde muhtemel piyojenik etkenler olan stafilokoklar (MRSA dahil olmak üzere), streptokoklar ve GNB'leri kapsayacak şekilde antibiyoterapi verildi. Ampirik tedavide MRSA etkili glikopeptid ya da daptomisin ile GNB etkili kinolon, 3. kuşak sefalosporin ya da karbapenem tedavisi kullanıldı. Mikrobiyolojik örnekleme sonuçlarına göre gereklilik halinde antibiyotik revizyonu yapıldı. Örnekleme yapılmayan ya da üremesi olmayan hastalarda verilen antibiyoterapiye klinik ve laboratuvar yanıtı göre tedaviye devam edildi ya da antibiyotik revizyonuna gidildi. Genel durumu stabil olan, verilen tedaviye kısmen klinik yanıt alınan hastalar 2 haftalık parenteral tedavi sonrası oral tedavi ile taburcu edildi. Taburculuk sonrası tüm hastalar 2 haftalık poliklinik kontrolleri ile antibiyoterapi boyunca takip edildi.

Piyojenik VO olan hastalarda minimum tedavi süresi 8 hafta maksimum tedavi süresi ise 24 hafta olarak belirlendi. Bruselloz VO tanısı ile takipli hastalarda tedavi süresi 24 hafta olarak belirlendi. TBC' ye bağlı VO olgularında ise minimum tedavi süresi 24 hafta olarak belirlendi. Hastalarda başlangıca göre CRP ve ESH değerlerinin düşmesi ve ağrının tamamen gerilemesi tedavi yanıtı olarak belirlendi.

Kontrol radyolojik inceleme rutin olarak yapılmadı. Verilen antibiyoterapiye rağmen klinik yanıt alınamayan ve/veya ve laboratuvar parametrelerinde düzelme olmayan hastalarda kontrol radyolojik inceleme yapıldı.

3.1 İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirme, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22 (Inc. Chicago, Illinois, USA) istatistik paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler (yüzde dağılım, ortalama, standart sapma) kullanıldı. Bağımsız gruplarda sürekli verilerin ortanca değerlerinin karşılaştırılmasında Mann Withney U Testi, kategorik verilerin yüzde dağılımlarının karşılaştırılmasında Ki-Kare ve Fisher's Exact Testi kullanıldı. Bağımlı gruplarda tekrarlayan ölçümlerin anlamlılığı Freidman testi ile karşılaştırılmış olup ölçümlerin ikili karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanılmıştır. Anlamlılık sınırı $p < 0,05$ kabul edilmiş olup tekrarlayan ölçümleri

post hoc karşılaştırılmasında anlamlılık sınırı bonferroni düzeltmesi ile belirlenmiştir.



IV- BULGULAR

Çalışmaya 40 hasta dahil edildi. Hastaların sekizi düzenli takiplere gelmediği için, ikisinde de tedavi sırasında mortalite geliştiği için çalışma dışı bırakıldı. Kalan 30 hastanın sonuçları değerlendirildi. Hastaların 22'sinde (%73.3) piyojenik VO, 8'inde (%26.7) granulomatöz VO saptandı. Granulomatöz VO vakalarının; 6'sında (%20) bruselloz, 2'sinde de (%6.7) TBC mevcuttu.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 15'i (%50) erkek, 15'i (%50) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 56.26 ± 16.09 yıl idi. Hastaların hastaneye başvuru semptomları incelendiğinde 28'inde (%93.3) spinal ağrı, 18'inde (%60) ateş, 17'sinde (%56.7) nörolojik defisit, 2'sinde (%6.7) kalça ağrısı, 1'inde (%3.3) bel bölgesinde ele gelen şişlik, 1'inde (%3.3) kasıkta ele gelen şişlik yakınması vardı. Semptomların başlaması ile tanı konması arasında geçen ortalama süre 11.63 ± 11.73 hafta idi. Piyojenik ve granulomatöz VO olan hastalar karşılaştırıldığında; cinsiyet, yaş ortalaması, ağrı, ateş ve nörolojik defisit semptomları sıklığı ile ortalama tanı konma süresi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Risk faktörleri açısından incelendiğinde hastaların 13'ünde (%43.3) daha önce geçirilmiş spinal cerrahi öyküsü, 6'sında (%20) DM, 1'inde (%3.3) immünsüpresif tedavi, 1'inde (%3.3) malignansi, 1'inde (%3.3) kronik karaciğer hastalığı öyküsü vardı. Spinal cerrahi sonrası gelişen VO vakalarının hepsi piyojenik VO grubundaydı. Cerrahi sonrası VO tanısı alma arasında geçen ortalama süre 16.64 ± 16.32 hafta olarak belirlendi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo IV'te gösterilmiştir.

Tablo IV: VO Olgularının Demografik ve Klinik Özellikleri

	Piyojenik VO (n=22)		Granulomatöz VO (n=8)		P değeri	Toplam VO (n=30)	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)		Sayı	(%)
<u>Yaş ortalaması</u>	56.81 ± 14.33		54.75 ± 21.29		1.000	56.26±16.09	
<u>Cinsiyet</u> <u>(kadın/erkek)</u>	11/11		4/4		1.000	15/15	
<u>Risk faktörleri</u>							
-Spinal cerrahi öyküsü	13	(59.1)	-		0.004	13	(43.3)
-Komorbidite varlığı	13	(59.1)	5	(62.5)	1.000	18	(60)
*DM	4	(18.1)	2	(25)		6	(20)
*Malignansi	1	(4.5)				1	(3.3)
*İmmünsüpresif tedavi	1	(4.5)	-			1	(3.3)
*Kronik karaciğer hastalığı	1	(4.5)	-			1	(3.3)
<u>Semptom-tanı alma arası süre</u> <u>(ort, hafta)</u>	11.63 ±11.73		5.87 ± 4.45		0.219	10.10 ± 10.54	
<u>Semptomlar</u>							
Spinal ağrı	20	(90.9)	8	(100)	1.000	28	(93.3)
Ateş	12	(54.5)	6	(75)	0.419	18	(60)
Nörolojik defisit	14	(63.6)	3	(37.5)	0.242	17	(56.7)
Kalça ağrısı	-		2	(25)		2	(6.7)
Kasıkta şişlik	1	(4.5)	-			1	(3.3)
Belde şişlik	1	(4.5)	-			1	(3.3)

DM; Diabetes mellitus, VO; Vertebral osteomyelit

Tüm hastalarda radyolojik görüntüleme olarak MRI yapıldı. Sekiz (%26.6) hasta ise ek olarak BT ile görüntülendi. Tutulan vertebra bölümlerine göre incelendiğinde en sık tutulumun lomber bölgede olduğu izlendi. Hastaların

19’unda (%63.3) lomber, 6’sında (%20) lumbosakral, 4’ünde (%13.3) torakal, 1’inde (%3.3) servikal vertebrada tutulum mevcuttu. On üç hastada (%43.3) eşlik eden abse mevcuttu. Altı hastada (%20) paraspinal, 4 hastada (%13.3) epidural, 3 hastada (%10) ise psoas absesi izlendi. Gruplar açısından bakıldığında her iki grupta da en fazla lomber vertebra tutulumu saptandı. Abse varlığı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmamakla birlikte granulomatöz VO grubunda abse sıklığının daha fazla olduğu belirlendi ($p=0.242$). Hastaların radyolojik görüntüleme bulguları Tablo V’te gösterilmiştir.

Tablo V: VO Olgularının Tutulum Bölgeleri ve Abse Lokalizasyonları

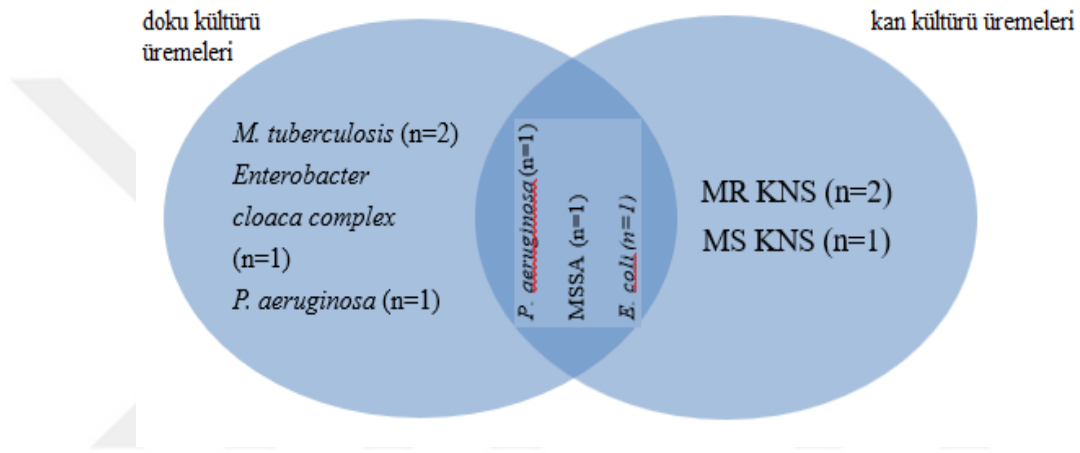
Radyolojik bulgu	Piyojenik VO (n=22)		Granulomatöz VO (n=8)		Toplam VO (n=30)	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
<u>Tutulan bölge</u>						
-servikal	1	(4.5)	-		1	(3.3)
-torakal	3	(13.6)	1	(12.5)	4	(13.3)
-lomber	13	(59.1)	6	(75)	19	(63.3)
-lumbosakral	5	(22.7)	1	(12.5)	6	(20)
<u>Abse varlığı</u>	8	(39.4)	5	(62.5)	13	(43.3)
<u>Abse lokalizasyonu</u>						
-epidural	2	(9.1)	2	(25)	4	(13.3)
-paraspinal	6	(27.3)	-		6	(20)
-psoas	-		3	(37.5)	3	(10)

VO; vertebral osteomyelit

Antimikrobiyal tedavi öncesi tüm hastalardan kan kültürleri alındı. Doku kültürü ise hastaların 21’inden (%70) intraoperatif doku biyopsisi yapılarak alındı. Kan ve doku kültürleri birlikte değerlendirildiğinde mikrobiyolojik olarak tüm hastaların 10’unda (%33.3) etken belirlendi. Üç hastada (%10) hem kan hem de doku kültüründe aynı mikroorganizma izole edilirken; 3 hastada (%10) yalnız kan kültürü, 4 hastada (%13.3) ise yalnız doku kültüründeki üreme ile etken belirlendi. Şekil V’te üretilen etken mikroorganizmalar gösterilmiştir.

Kan kültürü alınan hastaların yalnız 6'sında (%20) üreme oldu; kalan 24 hastada (% 80) üreme saptanmadı. Üreyen etkenler; 2 hastada (% 6.7) MR KNS, 1 hastada (% 3.3) MS KNS, 1 hastada (% 3.3) MSSA, 1 hastada (% 3.3) *E. coli*, 1 hastada (% 3.3) ise *P. aeruginosa* olarak belirlendi.

Doku biyopsisi yapılarak doku kültürü çalışılan 21 hastanın 7'sinde (%23.3) üreme saptandı. Üreyen etkenler; 2 hastada (% 6.7) *M. tuberculosis*, 2 hastada (% 6.7) *P. aeruginosa*, 1 hastada (% 3.3) *Enterobacter cloaca complex*, 1 hastada (% 3.3) MSSA, 1 hastada (% 3.3) ise *E. coli* olarak belirlendi.



Şekil V. Kan ve doku kültürlerinde üretilen etkenler

İntraoperatif doku biyopsisi yapılan hastaların örnekleri aynı zamanda histopatolojik olarak da incelendi. Histopatolojik inceleme sonuçlarında 8 hastada (%26.7) eksudatif iltihap bulguları, 2 hastada (% 6.7) kronik granülomatöz iltihap bulguları, 2 hastada (% 6.7) özgül olmayan iltihap bulguları saptanırken, 5 hastada (%16.7) ise spesifik inflamasyon bulgusu izlenmedi. Hastaların kan kültürü, doku kültürü ve doku histopatolojik inceleme sonuçları Tablo VI'da gösterilmiştir.

Tablo VI: VO Olgularının Örnekleme Durumları, Kültür ve Histopatolojik İnceleme Sonuçları

Örnekleme Durumu	Piyojenik VO (n=22)		Granulomatöz VO (n=8)		Toplam VO (n=30)	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
<u>Kan kültürü alınan hastalar</u>	22	(100)	8	(100)	30	(100)
<u>Kan kültüründe üreme olan hasta</u>	6	(27.2)	0		6	(20)
-MSSA	1	(4.5)	-		1	(3.3)
-MS KNS	1	(4.5)	-		1	(3.3)
-MR KNS	2	(9.1)	-		2	(6.7)
- <i>E. coli</i>	1	(4.5)	-		1	(3.3)
- <i>P. aeruginosa</i>	1	(4.5)	-		1	(3.3)
-Üreme olmayan	16	(72.7)	8	(100)	24	(80)
<u>Doku kültürü yapılan hastalar</u>	17	(77.2)	4	(50)	21	(70)
<u>Doku kültüründe üreme olan hastalar</u>	5	(22.7)	2	(25)	7	(23.3)
-MSSA	1	(4.5)	-		1	(3.3)
- <i>E. coli</i>	1	(4.5)	-		1	(3.3)
- <i>Enterobacter cloaca</i> complex	1	(4.5)	-		1	(3.3)
- <i>P. aeruginosa</i>	2	(9.1)	-		2	(6.7)
- <i>M. tuberculosis</i>	-		2	(25)	2	(6.7)
-Üreme olmayan	12	(54.5)	2	(25)	14	(46.6)
<u>Histopatolojik inceleme yapılan hastalar</u>	14	(63.6)	3	(37.5)	17	(56.6)
- Eksudatif iltihap bulguları	8	(36)	-		8	(26.7)
- Kronik granülomatöz iltihap	-		2	(25)	2	(6.7)
-Özgül olmayan iltihap bulguları	1	(4.5)	1	(12.5)	2	(6.7)
- İnflamasyon bulgusu olmayan	5	(22.7)	-		5	(16.7)
-İnceleme yapılmayan	8	(36.4)	5	(62.5)	13	(43.3)

MR KNS; metisilin rezistan koagülaz negatif stafilokok, **MSSA;** metisilin sensitif *S. aureus*, **MS KNS;** metisilin sensitif koagülaz negatif stafilokok, **VO;** vertebral osteomyelit

Antimikrobiyal tedavi öncesi tüm hastaların BK, PMNL, Hb, PLT, CRP, ESH, PKT ve IL-6 değerleri belirlendi. Başlangıç değerleri iki grup arasında karşılaştırıldığında BK, ESH ve IL-6 değerlerinin piyogenik VO grubunda; CRP ve PKT değerlerinin ise granüloamatöz VO grubunda daha yüksek olduğu belirlendi. Ancak bu farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. Hastaların başlangıç laboratuvar parametreleri Tablo VII’de gösterilmiştir.

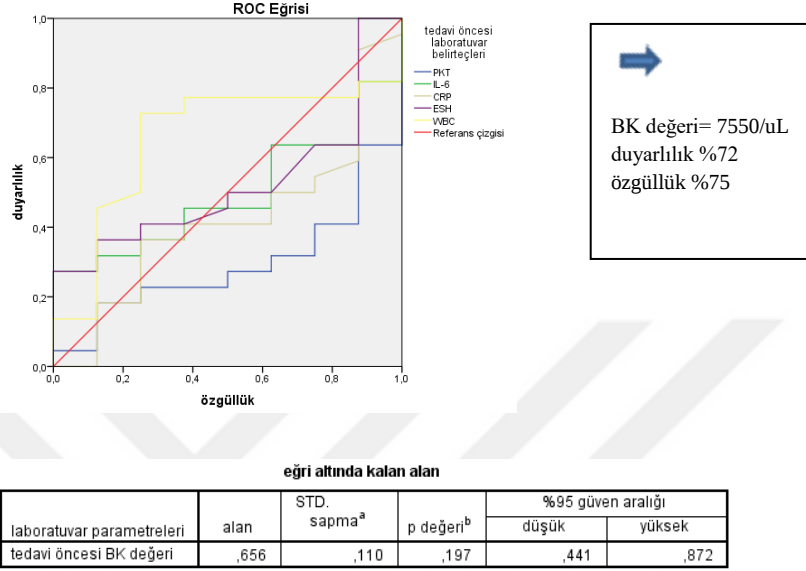


Tablo VII: VO Olgularının Antimikrobiyal Tedavi Öncesi Laboratuvar Parametreleri

	Hb (g/dL)	BK / μ L	PMNL / μ L	PLT ($10^3/\mu$ L)	CRP (mg/dL)	ESH (mm/sa)	PKT (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)
Piyojenik VO (n=22)								
1	10,4	10700	9700	383	13,5	126	32,95	157,3
2	13,7	9000	6700	425	1,8	61	122,7	60,02
3	12	12100	8800	465	2,4	96	57,76	55,81
4	11,5	6400	3600	441	0,9	46	49,29	36,44
5	12	10100	6900	238	6,5	95	46,8	52,85
6	12,5	9400	5300	305	2	42	226,5	62,48
7	12,3	7000	4300	271	0,7	33	88,07	6,23
8	11,5	7600	5000	177	1,2	41	59,94	91,11
9	10,5	5400	3900	269	1,1	33	22,55	22,67
10	12,2	8600	7400	197	1,4	28	39,82	42,69
11	10,1	9400	5800	416	7,7	56	30,91	55,37
12	9,2	7600	4800	337	7,3	94	27,68	76,48
13	11,6	5800	3700	318	0,8	44	20,17	34,02
14	7,6	10500	6800	439	6,9	94	18,18	142,3
15	12,2	6000	3300	175	11,8	46	21,67	334,2
16	11,5	9300	7400	372	12,4	105	20,72	107,8
17	10,1	4700	3000	328	0,9	35	9,33	9,83
18	10,8	9500	6000	126	3,1	46	141,6	52,96
19	12	9000	6900	320	7,8	83	19,95	40,12
20	14,2	10800	5700	470	1,2	33	24,75	19,67
21	10,7	14600	10300	388	13,2	71	33,06	339,6
22	9,5	19100	12600	140	2,8	80	112,8	103,7
Ortalama	11.27 $\pm$ 1.48	9209.9 $\pm$ 322.04	6268.18 $\pm$ 2453.06	318.18 $\pm$ 107.51	4.88 $\pm$ 4.51	63.09 $\pm$ 28.81	55.78 $\pm$ 52.87	86.52 $\pm$ 89.98
Granulomatöz VO (n=8)								
1	10,7	6700	3800	225	2	45	148,6	44,71
2	13,6	9300	6200	375	4,8	46	77,58	96,75
3	11,7	11000	7700	453	14,6	85	89,66	43,68
4	14,6	6700	3900	593	2,5	11	54,17	56,57
5	12,4	6800	4000	273	5,5	51	27,05	88,79
6	12,1	7500	4200	301	6,6	75	44,1	59,2
7	9,9	6800	4100	454	0,8	61	59,21	25,88
8	10,3	6300	3900	468	9,8	67	72,81	73,17
Ortalama	11.91 $\pm$ 1.62	7637.5 $\pm$ 1649.19	4725 $\pm$ 1436.01	392.75 $\pm$ 122.09	5.13 $\pm$ 4.46	60.96 $\pm$ 27.17	60.01 $\pm$ 49.01	79.74 $\pm$ 78.31
p değeri	0.411	0.197	0.159	0.159	0.511	0.851	0.083	0.963

BK; beyaz küre, **CRP;** C-reaktif protein, **ESH;** eritrosit sedimentasyon hızı, **Hb;** hemoglobin, **IL;** interlökin, **PKT;** prokalsitonin, **PLT;** Platelet, **PMNL;** polimorfonükleer lökosit, **VO;** vertebral osteomyelit

Hastaların tedavi öncesi laboratuvar parametreleri ROC analizine göre değerlendirildiğinde, tedavi öncesinde BK sayısının $\geq 7550/\mu\text{L}$ olması piyojenik VO'yu göstermesi açısından %72 duyarlılık ve %75 özgüllük ile anlamlı bulundu (Şekil VI).



Şekil VI. Başlangıç değerlerinin ROC analizinde serum beyaz küre (BK) değerinin $\geq 7550/\mu\text{L}$ olması %72 duyarlılık ve %75 özgüllük ile etkenin piyojenik olduğunu göstermesi bakımından en önemli parametre olarak belirlendi.

Hastalar antibiyotik tedavisi başladıktan sonra 2., 4. ve 8. haftalarda kontrole çağrılarak semptomları sorgulandı, fizik muayene ve laboratuvar değerleri ile klinik yanıt açısından değerlendirildi.

Hastaların BK değerleri incelendiğinde granülomatöz VO grubunda tedavi öncesine göre tüm tedavi takip haftalarında değerlerin giderek azaldığı saptandı. Ancak bu farklılıkların hiçbiri de istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. Piyojenik VO grubunda ise takip haftalarında BK'nın stabil olarak azalmadığı görüldü (Tablo XI).

Hastaların PMNL değerleri incelendiğinde granülomatöz VO grubunda tedavi öncesine göre tüm tedavi takip haftalarında değerlerin giderek azaldığı saptandı. Ancak bu farklılıkların hiçbiri de istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (Tablo XI).

Hastaların Hb değerleri incelendiğinde her iki grupta da tedavi öncesinde anemi olduğu belirlendi. Tedaviye iyi yanıt alınan hastalarda Hb değerlerinde artış izlendi. İkilili karşılaştırmalarda piyojenik VO grubunda tedavi öncesi ile 8. hafta ($p=0.005$) arasındaki ölçümlerdeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Hastaların Hb değerleri tedavi öncesi, 2. hafta 4. hafta ve 8. haftada her iki grup arasında karşılaştırdığında ise granulomatöz VO grubunda daha hızlı bir yükselme dikkati çekti. Bu grupta 2. hafta, 4. hafta ve 8. haftalardaki ölçümler istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde daha yüksek bulundu.

Hastaların PLT değerlerine bakıldığında ise gerek iki grup arasında, gerek haftalar arasında karşılaştırdığı anlamlı bir değişiklik izlenmedi.

Hastaların CRP değerleri incelendiğinde her iki grupta da tedavi öncesi değerlere göre tedavinin 2, 4 ve 8 haftalarında düşme olduğu gözlendi. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde piyojenik VO grubunda tedavi öncesi ile 8. hafta arasındaki düşme anlamlı bulundu ($p=0.009$).

Hastaların ESH değerlerindeki değişiklikler incelendiğinde her iki grupta da tedavi öncesi değerlere göre, tüm tedavi haftalarında ESH değerlerinin, klinik yanıt ile uyumlu bir şekilde düştüğü izlendi. Bu düşmelerden piyojenik VO grubunda tedavinin 4. ile 8. haftası arasındaki düşme istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0.005$).

Hastaların PKT değerleri incelendiğinde granulomatöz VO grubunda PKT değerlerinin tedavinin 2., 4. ve 8. haftalarında giderek düştüğü izlendi. Piyojenik VO grubunda ise ortalama PKT değerinin tedavinin 2. haftasında, tedavi öncesine göre yükseldiği; 4. ve 8. haftalarda yeniden düştüğü saptandı. Bu grupta tedavinin 2. ile 4. haftası ve 2. ile 8. haftası arasındaki düşme istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$, $p=0.003$).

Hastaların IL-6 değerleri incelendiğinde her iki grupta IL-6'nın tedavinin 2., 4. ve 8. haftalarında giderek düştüğü izlendi. Ancak bu düşüşlerin hiçbiri de istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı.

Piyojenik ve granulomatöz VO olgularının tedavinin 2., 4. ve 8 haftalardaki BK, PMNL, Hb, PLT, CRP, ESH, PKT ve IL-6 değerleri Tablo VIII, IX, X'da gösterilmiştir. Her iki grubun tüm takiplerdeki değerleri ise Tablo XI'de ve Şekil VII'de gösterilmiştir.



Tablo VIII: VO Olgularının Tedavinin 2. Haftasındaki Laboratuvar Parametreleri

	Hb (mg/dL)	BK / μ L	PMNL / μ L	PLT ($10^3/\mu$ L)	CRP (mg/dL)	ESH (mm/sa)	PKT (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)
Piyojenik VO (n=22)								
1	10,4	9700	6300	337	2,4	54	28,12	71,37
2	11,5	7900	3900	453	1	61	67,95	58,3
3	12,8	8800	6500	427	0,7	66	47,31	61,84
4	10,5	7400	5500	279	1,6	50	111	21,18
5	12,2	6900	5100	250	1,4	88	80,56	48,73
6	12,3	6100	2700	287	2,1	42	175,2	23,34
7	11,5	7900	5200	254	1,2	44	55,65	33,9
8	13,4	10000	7100	194	4,3	46	45,31	105,6
9	10,6	3600	2200	222	1,1	31	37,99	11,44
10	12,2	8600	4900	197	0,5	19	29,42	27,65
11	11,3	9200	6300	369	0,6	35	21,92	20,77
12	10,4	6600	2700	232	7,1	139	47,62	103,7
1	10,9	4800	2200	276	0,7	30	21,19	62,16
14	12,8	9700	7100	388	1,9	75	36,96	179,1
15	9,9	6200	4700	200	4,1	48	48,06	108,1
16	12	9400	7400	465	16	88	36,16	203,3
17	10,3	6500	3800	253	0,6	21	13,73	97,13
18	8,1	9800	7200	236	20,6	112	315,6	234
19	10,4	7500	4600	228	1,2	59	12,85	36,08
20	14,1	10200	5200	430	1,1	32	22,94	38,82
21	10,4	7600	3500	294	2,7	102	24,26	140
22	10,6	6600	3100	207	3,4	52	61,6	82,8
Ortalama	11.3 $\pm$ 1.34	7772.73 $\pm$ 1769.36	4872.72 $\pm$ 1691.2	294.45 $\pm$ 88.74	3.47 $\pm$ 5.1	57.36 $\pm$ 32.72	60.97 $\pm$ 67.57	80.42 $\pm$ 61.79
Granulomatöz VO (n=8)								
1	10,7	7000	7000	225	3,4	47	71,58	35,87
2	13,4	5500	5500	56	2,2	33	63,28	71,79
3	13	12000	12000	524	2,6	43	35,67	30,36
4	15,8	7500	7500	246	1,3	17	49,76	26,01
5	12,8	5900	5900	277	4	39	26,57	61,39
6	13,2	7500	7500	344	1,6	58	18,76	40,54
7	11,8	6300	6300	391	1	33	44,3	37,4
8	10,8	4300	4300	406	4,4	53	55,47	41,48
Ortalama	12.68 $\pm$ 1.64	7000 $\pm$ 2290.98	4175 $\pm$ 1466.53	308.62 $\pm$ 141.23	2.56 $\pm$ 1.27	40.38 $\pm$ 12.97	45.67 $\pm$ 18.07	43.11 $\pm$ 15.61
p değeri	0.026	0.159	0.302	0.606	0.336	0.189	0.851	0.205

BK; beyaz küre, **CRP;** C-reaktif protein, **ESH;** eritrosit sedimentasyon hızı, **Hb;** hemoglobin, **IL;** interlökin, **PKT;** prokalsitonin, **PLT;** Platelet, **PMNL;** polimorfonükleer lökosit, **VO;** vertebral osteomyelit

Tablo IX: VO Olgularının Tedavinin 4. Haftasındaki Laboratuvar Parametreleri

	Hb (g/dL)	BK / μ L	PMNL / μ L	PLT ($10^3/\mu$ L)	CRP (mg/dL)	ESH (mm/sa)	PKT (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)
Piyojenik VO (n=22)								
1	11,3	7800	5100	338	0,6	45	29,56	36,32
2	12	9500	6600	623	2,8	65	54,17	48,62
3	12,9	5600	3600	341	0,5	44	36,38	37,52
4	10	6800	2900	396	0,4	33	53,03	205
5	14,6	7700	4700	274	0,8	34	29,28	18,97
6	12,9	8500	5600	410	9,4	67	25,41	94,03
7	12	8400	5800	329	1,1	48	29,46	18,27
8	12,6	7700	5500	229	1,6	58	119,2	30,18
9	11,4	6000	3800	312	1	30	31,61	11,91
10	14,4	9700	5900	232	2,2	30	15,08	22,53
11	12,3	7900	5100	320	1,2	35	17,85	55,04
12	9,5	9600	6300	381	9,2	125	24,98	110,4
13	11,5	4800	2100	383	1,6	50	17,26	24,79
14	12,3	13900	9400	85	1,1	65	33,34	40,94
15	11,6	5900	3700	202	6,6	51	19,64	78,51
16	10,5	6800	4600	388	1,1	95	33,2	47,72
17	11,6	5400	800	455	1,4	35	3,01	1,2
18	11,6	6000	4700	326	1	75	18,06	36,32
19	12,7	5600	3700	530	1,1	58	4,27	74,55
20	14,3	10000	5000	402	1	30	19,86	33,53
21	10,4	10300	6900	294	1,8	85	11,64	24,4
22	11	13200	9500	220	1,2	61	31,17	28,93
Ortalama	11.97 $\pm$ 1.34	8050 $\pm$ 2422.46	5059.09 $\pm$ 2036.02	339.54 $\pm$ 114.96	2.21 $\pm$ 2.62	55.41 $\pm$ 24.01	29.88 $\pm$ 23.7	49.08 $\pm$ 43.97
Granulomatöz VO (n=8)								
1	11,9	6000	3100	281	1,6	41	44,2	10,15
2	13,8	6400	3100	237	1	16	55,32	65,49
3	13,7	9800	5600	442	1,2	22	35,28	6,25
4	16,2	6500	3500	190	1,1	9	50,31	4,47
5	14,5	7900	5100	265	1,5	33	43,11	68,51
6	13,2	5900	3700	267	1,4	61	28,43	16,81
7	12,6	6600	3900	373	1,3	41	36,06	37,93
8	12,7	5300	3900	492	4,1	55	41,58	27,09
Ortalama	13.57 $\pm$ 1.33	6800 $\pm$ 1424.27	3987.5 $\pm$ 906.22	318.37 $\pm$ 105.82	1.65 $\pm$ 1.00	34.75 $\pm$ 18.35	41.78 $\pm$ 8.59	29.58 $\pm$ 25.62
p değeri	0.010	0.241	0.116	0.511	0.540	0.039	0.009	0.174

BK; beyaz küre, **CRP;** C-reaktif protein, **ESH;** eritrosit sedimentasyon hızı, **Hb;** hemogloblin, **IL;** interlökin, **PKT;** prokalsitonin, **PLT;** Platelet, **PMNL;** polimorfonükleer lökosit, **VO;** vertebral osteomyelit

Tablo X: VO Olgularının Tedavinin 8. Haftasındaki Laboratuvar Parametreleri

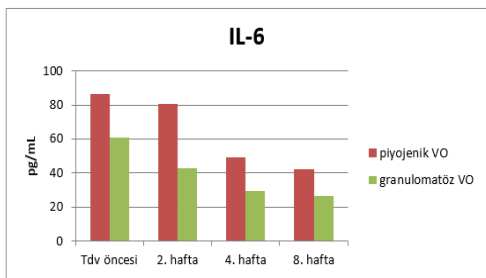
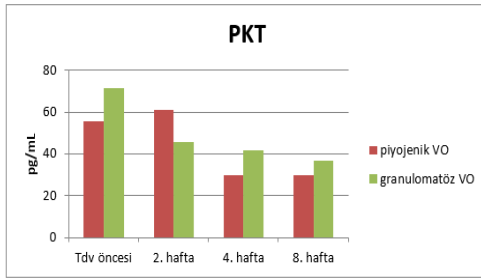
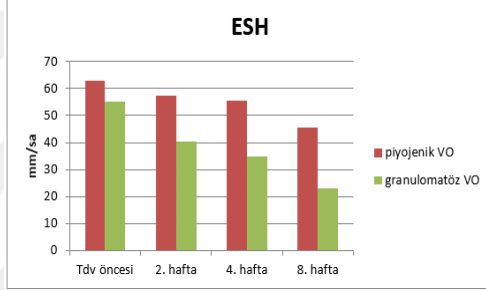
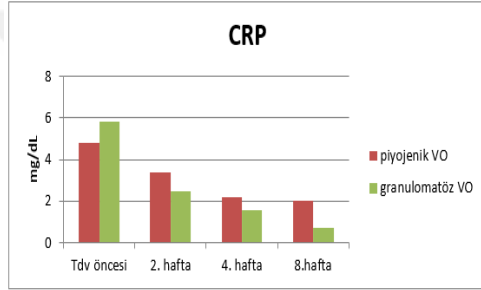
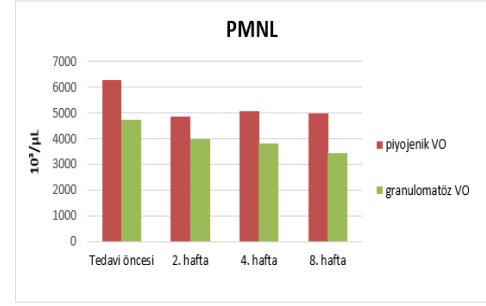
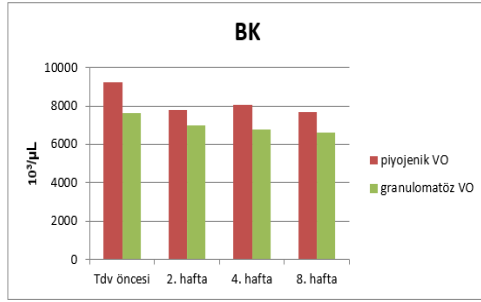
	Hb (g/dL)	BK/ μ L	PMNL/ μ L	PLT ($10^3/\mu$ L)	CRP (mg/dL)	ESH (mm/sa)	PKT (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)
Piyojenik VO (n=22)								
1	11,1	6600	3700	362	0,6	32	22,94	10,8
2	13,3	10100	7390	474	2,6	48	45,82	26,75
3	13,1	5300	3000	352	0,5	28	29,28	68,47
4	11,6	5400	2400	330	0,1	15	49,09	27,77
5	15	8300	5200	268	0,8	11	60,19	38,71
6	12,3	6300	6300	354	6,7	78	34,06	44,53
7	12,5	10500	7200	329	4	53	14,88	34,5
8	12,7	6500	4000	165	0,5	29	43,04	40,24
9	11,3	6100	4100	245	0,5	24	92,37	0,92
10	14,4	10900	7400	264	0,8	23	14,6	43,73
11	12	7400	5200	327	2,2	68	22,78	91,21
12	9,9	8400	5100	385	8,8	104	18,7	112,9
13	10,8	6400	4000	274	0,3	35	43,11	13,45
14	13,3	12600	7700	79	4,2	79	21,89	17,7
15	11,9	8900	5600	234	2,5	47	20,97	39,53
16	11,2	6600	4700	403	0,6	75	8,86	43,27
17	12,1	4600	3000	347	0,5	17	4,72	15,39
18	10,9	7000	4800	270	0,8	56	31,89	109,4
19	13,4	6100	4400	315	2,7	49	4,65	37,75
20	13,7	9000	4900	383	0,7	21	26,91	27,9
21	13,3	9000	5100	270	2,7	68	7,31	69,19
22	12	7600	4600	250	1	42	39,87	22,28
Ortalama	12.35 $\pm$ 1.25	7709. $\pm$ 2040.05	4990.45 $\pm$ 1474.70	303.63 $\pm$ 84.74	2 $\pm$ 2.24	45.55 $\pm$ 24.93	29.91 $\pm$ 20.67	42.56 $\pm$ 30.34
Granulomatöz VO (n=8)								
1	12,1	6500	3400	237	2	35	45,29	1,49
2	15,2	6000	2500	233	0,2	6	34,84	51,29
3	14,5	9300	5700	356	0,2	9	26,71	16,03
4	16,3	8300	4800	184	0,4	4	58,5	66,2
5	14,6	6400	4000	217	0,5	17	42,32	19,83
6	12,8	5200	3100	215	0,6	31	21,89	8,08
7	13,1	7200	4200	516	0,7	27	26,1	23,27
8	11,4	4100	2800	380	1,4	55	39,37	25,88
Ortalama	13.75 $\pm$ 1.66	6625 $\pm$ 1654.22	3812.5 $\pm$ 1078.93	292.25 $\pm$ 114.47	0.75 $\pm$ 0.63	23 $\pm$ 17.44	36.88 $\pm$ 12.09	26.51 $\pm$ 21.78
p değeri	0.044	0.197	0.057	0.348	0.070	0.027	0.214	0.146

BK; beyaz küre, **CRP;** C-reaktif protein, **ESH;** eritrosit sedimentasyon hızı, **Hb;** hemoglobin, **IL;** interlökin, **PKT;** prokalsitonin, **PLT;** Platelet, **PMNL;** polimorfonükleer lökosit, **VO;** vertebral osteomyelit

Tablo XI: Piyojenik ve granülomatöz VO olgularının başlangıç ve takipteki laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Piyojenik VO						Granülomatöz VO					
	Tedavi öncesi	2. hafta	4. hafta	8. hafta	Tedavi öncesi	2. hafta	4. hafta	8. hafta	12. hafta	24. hafta	
Hb	11.27±1.48	11.30±1.34	11.97±1.34	12.35±1.25	11.91±1.62	12.68±1.64	13.57±1.33	13.75±1.66	13.72±1.91	13.82±2.28	
BK	9209.9±322.04	7772.73±1769.36	8050±2422.46	7709.09±2040.05	7637.5±1649.19	7000±2290.98	6800±1424.28	6625±1654.22	6325±1373.99	5925±1174.42	
PMNL	6268.18±2453.06	4872.72±1591.2	5059.09±2036.02	4990.45±1474.70	4725±1436.01	4175±1466.53	3987.5±906.22	3812.5±1078.93	3675±911.43	3437±1064.94	
PLT	318.18±107.51	294.45±88.74	339.54±114.96	303.63±84.74	392.75±122.09	308.62±141.23	318.37±105.82	292.25±114.47	260.75±105.48	247.12±98.22	
CRP	4.88±4.51	3.46±5.10	2.21±2.61	2.00±2.23	5.82±4.55	2.56±1.26	1.65±1	0.75±0.63	0.7±0.47	0.47±0.33	
ESH	63.09±28.81	58.81±30.84	55.40±24	45.54±24.93	55.12±22.71	40.37±12.97	34.75±18.35	23.00±17.44	21.12±15.25	22±23.23	
PKT	55.78±52.87	60.97±67.56	29.88±23.7	29.9±20.66	71.64±36.82	45.67±18.06	41.78±8.59	36.87±12.08	35.76±16.04	37.23±18.91	
IL-6	86.52±89.98	80.42±61.79	49.07±43.97	42.56±30.33	61.09±23.96	43.10±15.61	29.58±25.62	26.50±21.77	24.64±15.42	16.03±16.64	

BK; beyaz küre, **CRP;** C-reaktif protein, **ESH;** eritrosit sedimentasyon hızı, **Hb;** hemoglobin, **IL;** interlökin, **PKT;** prokalsitonin, **PLT;** Platelet, **PMNL;** polimorfonükleer lökosit, **VO;** vertebral osteomyelit



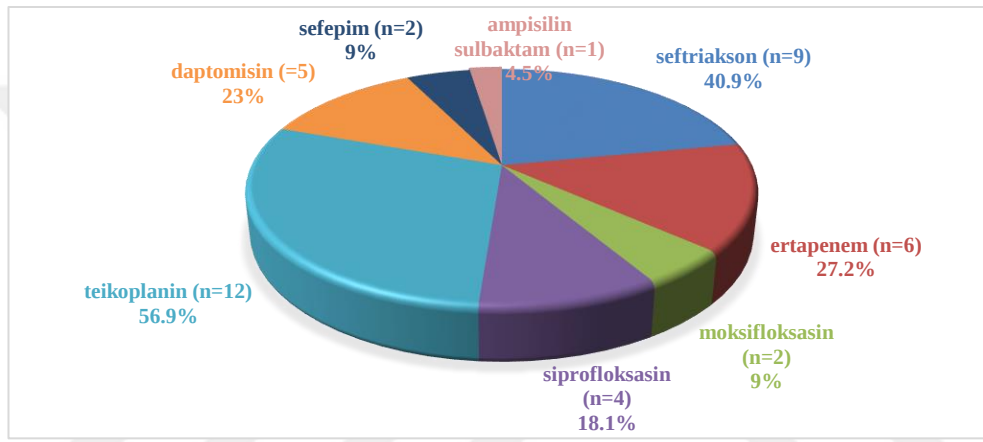
Şekil VII. Piyojenik ve granulomatöz VO olgularının tedavi öncesi, 2., 4. ve 8. haftalardaki takiplerde laboratuvar belirteçlerinin ortalama değerleri **BK**; beyaz küre, **CRP**; C-reaktif protein, **ESH**; eritrosit sedimentasyon hızı, **IL**; interlökin, **PKT**; prokalsitonin, **PMNL**; polimorfonükleer lökosit, **VO**; vertebral osteomyelit

Granulomatöz VO grubundaki TBC olgularına (n=2) ilk 2 ay izoniazid (oral, 5 mg/kg max:300 mg), rifampisin (oral, 10 mg/kg, max:600 mg), etambutol (oral, 15-20 mg/kg max:1,5 gr) ve pirazinamid (oral, 15-30 mg/kg max:2 gr) verildi. Takiben 4-6 ay boyunca izoniazid ve rifampisin tedavisi verildi. Anti –TBC tedavi verilen hastaların her ikisinde de tedaviye ciddi yan etki gelişti. Bir hastada etambutole bağlı irreversibl ototoksisite, diğer hastada da izoniazide bağlı semptomatik hepatotoksisite gelişti. Her iki hasta da yan etki yönetimi için kliniğe yatırılarak yakın izleme alındı. Etambutole bağlı irreversibl ototoksisite gelişen hastada 6. ayda belirgin klinik ve laboratuvar bulgularında düzelme saptandığından tedavisi 6. ayda kesildi. Diğer hastada ise yakın takip altında tedavi 9 aya tamamlanarak kesildi.

Brusellar VO olgularının tümünde başlangıç tedavisi rifampisin (oral, 600-900 mg/ gün) doksisisiklin (oral, 100 mg 12 saatte 1) ve streptomisin (IM, 1 gr/gün) olarak düzenlendi. Streptomisin tedavisi 7-14 gün süre ile verildi. Streptomisin tedavisi boyunca tüm hastalar yatırılarak izlendi. Ototoksisite ve nefrotoksisite için yakın izlem yapıldı. Rifampisin ve doksisisiklin tedavisi 24 haftaya tamamlandı. Takiplerde tüm hastalar rifampisinin hepatotoksik ve kemik iliği supresyonu yan etkisi açısından takip edildi.

Piyojenik VO tanısı ile takipli 22 hastanın ise 21'ine başlangıç tedavisi parenteral olarak verildi. Bu grupta 4 (%27.3) hastada tedavi etkene göre düzenlenmiş olup kalan 18 (%72.7) hastada ampirik olarak düzenlendi. Ampirik tedavide hastaların 8'ine (%38.1) teikoplanin ve seftriakson, 3'üne (%14.3) teikoplanin ve ertapenem, 2'sine (%9.5) daptomisin ve ertapenem, 1'ine (%4.5) teikoplanin ve siprofloksasin, 1'ine (%4.5) daptomisin ve siprofloksasin, 1'ine (%4.5) daptomisin ve moksifloksasin, 1'ine (%4.5) daptomisin ve seftriakson 1'ine (%4.5) tek başına moksifloksasin tedavisi başlandı. Hastalar 2-4 hafta IV antibiyoterapiyi takiben oral tedavi ile izlendi. Başlangıç tedavisi parenteral verilemeyen 1 hasta yatışı istemediği için tedavisi oral olarak düzenlendi. Oral tedavide biyoyararlanımı yüksek bir ajan olan moksifloksasin tercih edildi. Ampirik tedavide kullanılan GRAM pozitif etkili antibiyotikler sıklık sırası ile

teikoplanin ve daptomisin iken; GRAM negatif etkili antibiyotikler sıklık sırası ile seftriakson, ertapenem, siprofloksasin ve moksifloksasin idi. Etkene yönelik başlanan tedavilerde *P. aeruginosa* üremesi olan 2 hastada sefepim ve siprofloksasin kombinasyonu, *E. coli* üremesi olan 1 hastada ertapenem, *Enterobacter spp.* üremesi olan 1 hastada ise sulbaktam ampisilin kullanıldı. Hastalara tedavi başlangıcında verilen parenteral antibiyotikler Şekil VIII’de gösterilmiştir.



Şekil VIII. Piyojenik VO grubundaki hastalarda IV tedavide kullanılan antibiyotiklerin dağılım yüzdesi

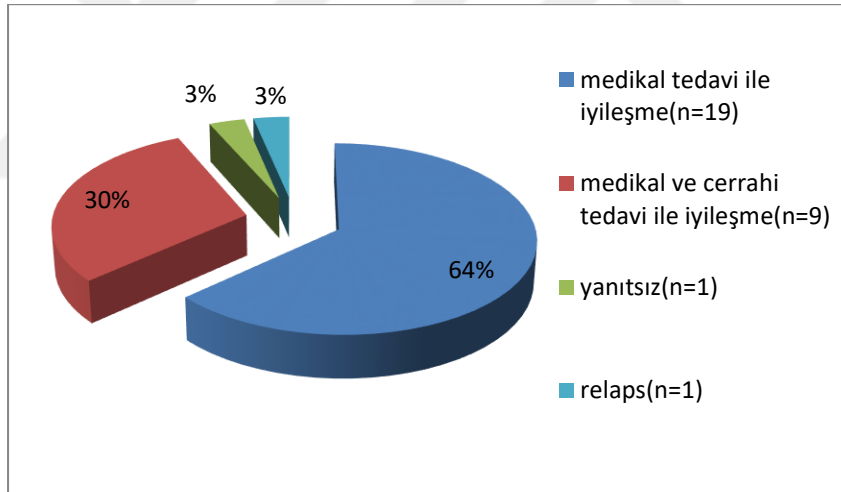
Ampirik başlanan antibiyoterapi sonrası 10 hastada (%45.4) antibiyotik revizyonu yapıldı. Revizyon yapılan hastalardan 2’sine (%9) mikrobiyolojik üreme sonucuna göre, 8’ine (%36.3) ise verilen antibiyoterapiye klinik ve laboratuvar yanıtızlığı nedeni ile revizyon yapıldı. Tedavi değişikliği yapılan hastalardan 3’üne (%13.6) ikinci kez hastaneye yatırılarak IV antibiyoterapi verildi.

Piyojenik VO olan hastalarda parenteral tedaviyi takiben verilen oral tedavide en çok tercih edilen antibiyotikler sırası ile; siprofloksasin, moksifloksasin, TMP-SMX, amoksisilin klavulonat, sefiksim, rifampisin ve fusidik asit idi. Hastaların 19’unda (%86.4) toplam antibiyoterapi süresi 8 haftaya tamamlanırken; 1 (%4.5) hastada 12 hafta, 2 (%9.1) hastada ise 24 haftaya

uzatıldı. Ortalama IV antibiyoterapi süresi 2.90 ± 2.27 hafta, toplam antibiyoterapi süresi ise; 9.63 ± 4.72 hafta olarak hesaplandı.

Takiplerde 9 hastaya (%30) antibiyoterapiye ek olarak cerrahi girişim uygulandı. Piyojenik VO hasta grubunda 8 hastaya (%36.4), granulomatöz VO grubunda ise 1 hastaya (%12.5) cerrahi girişim uygulandı. Cerrahi hastalardan 5'ine (%16.6) abse drenajı amaçlı, 4'üne (%13.3) ise daha önce takılan infekte olan prostetik materyalin çıkarılması amaçlı yapıldı.

Tedavi sonu prognozları değerlendirildiğinde hastaların 28'sinde (%93.3) medikal ve/veya cerrahi tedaviler ile tam iyileşme sağlanırken; 1 (%3.3) hasta yanıtı kabul edildi, 1 (%3.3) hastada ise relaps izlendi. Hastaların prognozları Şekil IX'da gösterilmiştir.



Şekil IX. Hastaların prognozları

V- TARTIŞMA

Vertebral osteomyelit spontan olarak ya da spinal bölgeye yapılan girişimler sonrasında gelişebilen infeksiyöz bir hastalık tablosudur. Nispeten nadir bir hastalık olsa da 50 yaş üzeri popülasyonda hematogen osteomyelitin en yaygın şeklidir. Günümüzde tanı olanaklarının artması, cerrahi girişimlerin artması ve immünsüpresif tedavilerin yaygınlaşmasına sekonder hastalık insidansında artış mevcuttur. Hastalığa bağlı mortalite riski düşük olmasına karşın, ciddi sırt/bel ağrısı ve abse gibi komplikasyonlara sekonder ortaya çıkabilen nörolojik sekeller hastanın günlük yaşantısını ciddi şekilde bozabilmektedir. Hastalığın takip ve tedavisinde de infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanları, beyin ve sinir cerrahisi uzmanları, radyologlar ve ortopedi uzmanlarının multidisipliner yaklaşımı büyük önem taşımaktadır. Etkenin belirlenebilmesi için doku kültürü alınması gerekmektedir. Ancak çoğunlukla biyopsi işlemine cerrah ya da hasta yaklaşmamakta, alınan numunelerin uygun bir şekilde laboratuvara gönderilmemesi nedeni ile etken tespit edilememektedir (3) (26). Bu durumlarda hasta yönetimi için takiplerdeki laboratuvar parametreleri büyük önem taşımaktadır. Biz de çalışmamızda etkene yönelik olarak ya da ampirik başladığımız antibiyoterapilerin etkinliğini değerlendirmede günlük pratikte kullanmakta olduğumuz BK, CRP ve ESH belirteçlerine ek olarak PKT ve IL-6 belirteçlerini kullanarak, hangi parametrelerin takipte daha değerli olduğunu belirlemeyi amaçladık.

Daha önce yapılan çalışmaların çoğunda, VO'nun erkeklerde kadınlara göre daha sık izlendiği gösterilmiştir (3,8,43). Ancak ülkemizde Hamidi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmamıştır (4). Bizim çalışmamızda da kadın erkek oranı eşit saptanıp cinsiyet açısından fark saptanmadı. Hastalığın yaşla birlikte insidansı artmaktadır. Özellikle 50-70 yaş arasında pik yapmaktadır (1,26). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak yaş ortalaması 56.26 ± 16.09 olarak bulunmuştur.

Spinal korda uygulanan cerrahi sonrası direkt inokülasyon ile nozokomiyal VO gelişebilmektedir. Özellikle cerrahi esnasında yerleştirilen prostetik implant

varlığı infeksiyon açısından önemli predispozan faktördür. Bazı vaka serilerinde VO hastalarının %25-30 oranında cerrahiye sekonder olduğu gösterilmiştir (26). Ülkemizde Hamidi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastaların %17.5'inde cerrahi öyküsü olduğu ve bunlardan çoğunda piyojenik , az bir kısmında TBC'ye bağlı, birinde de bruselloza bağlı VO geliştiği gösterilmiştir (4). Bizim çalışmamızda da spinal cerrahinin çok önemli bir risk faktörü olduğu saptandı. Tüm vakaların %43.3'ünün cerrahi sonrası geliştiği, bu hastalarının tümünde prostetik implant olduğu ve gelişen tüm infeksiyonların piyojenik kaynaklı olduğu saptandı. Çoğu çalışmada DM, malignite, alkol bağımlılığı, immünsüpresif tedavi, intravenöz ilaç bağımlılığı, KBY ve kronik karaciğer hastalığı diğer önemli risk faktörleri olarak bildirilmiştir (4). Fransa'da, Douchi ve arkadaşlarının yaptığı, 50 VO tanılı hastayı içeren bir çalışmada da DM en sık görülen komorbidite olarak saptanmış, takiben malignite ve alkol-uyuşturucu kullanımı diğer risk faktörleri olarak belirlenmiştir (29). Bizim çalışmamızda da DM varlığı hastaların %20'sinde saptanmış olup, cerrahiden sonraki en önemli ikinci risk faktörü olarak belirlendi. Yine literatürle benzer şekilde 1 hastada malignite, 1 hastada karaciğer sirozu, 1 hastada ise immünsüpresif ilaç kullanımı öyküsü vardı.

Spinal ağrı, VO'nun en sık görülen başvuru semptomudur. Ayrıca ağrının spinal bölge dışında bacak, kalça, perine ya da skrotuma yayılabileceği bildirilmektedir. Ateş saptanabilir bir bulgu olup piyojenik kaynaklı VO olgularında daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Nörolojik defisit de eşlik edebilir (1,3,4). ABD'de yapılan 70 olgunun değerlendirildiği Bhavan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise hastaların %87'sinde ağrı, %55.7'sinde nörolojik yakınmalar, %46'sında ise ateş yüksekliği tespit edilmiştir (34). Çalışmamızda da literatürle uyumlu bir şekilde, hastaların %93.3'ünde ağrı yakınması mevcut olup en sık saptanan semptom olarak bulundu. İki hastada da literatürde daha önce belirtildiği gibi spinal bölgede ağrı olmayıp, yalnız kalçada yansıyan ağrı vardı. Ateş bizim çalışmamızda da ağrıyı takiben ikinci en sık izlenen semptom olarak izlendi. Literatürde belirtilenden daha yüksek oranda, hastaların %60'ında ateş yakınması vardı ve granülomatöz VO olan hasta grubunda daha sık izlendi. Çalışmamızda literatürden daha yüksek oranda,

hastaların e saptandı. İdiopatik sırt/ bel ağrısı toplumda çok sık rastlanan semptomlar olması nedeni ile hastalığın tanısı çoğunlukla gecikmektedir. Semptomların başlangıcı ile tanı alma arasındaki süre ayları bulabilmektedir (3). Ülkemizde Eren Gök ve arkadaşlarının yaptığı, piyojenik, brusellar ve TBC VO vakalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada tanı alma sürelerinin belirgin geciktiği gösterilmiştir. Bruselloz grubunda ortalama 16 hafta, piyojenik grupta 21 hafta, TBC grubunda ise 38 hafta geciktiği gösterilmiştir (89). Bizim çalışmamızda da ortalama tanı alma süresi; 10 hafta olarak bulundu. Piyojenik ve granülomatöz VO grubu kendi aralarında karşılaştırıldığında tanının piyojenik VO grubunda daha fazla geciktiği saptandı. Ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı.

Vertebral infeksiyon en sık tutulumu lomber, takiben torakal vertebrada görülür. Torakal tutulum ve eşlik eden abse varlığı TBC olgularında daha sık izlenmektedir (3). Hamidi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da gerek piyojenik grup gerekse granülomatöz grupta en fazla lomber vertebra tutulumu olduğu, tüm vakalar arasında bu sıklığın %74.4 olduğu belirtilmiştir (4). Bizim çalışmamızda da hem piyojenik hem de granülomatöz VO'lu hastalarda en sık lomber vertebral tutulumu olduğu izlendi. Tüm hastalar değerlendirildiğinde lomber vertebra tutulumu oranı %83.3 olup, bu oran literatürde verilen orandan daha yüksek görülmektedir. Hastaların %43.3'ünde eşlik eden abse formasyonu mevcuttu. Granülomatöz VO grubunda, piyojenik VO grubuna göre daha sık abse gözlenmesine karşın, bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. Bu sonuç granülomatöz VO grubundaki hasta sayısının az olması ile ilişkili olabilir.

Hastalığın etiyolojisinde birçok mikroorganizma yer almaktadır. Piyojen bakteriler, *Brucella spp.*, TBC basili, mantarlar ve parazitler etyolojide yer alabilir (3,26). Ülkemizde Mete ve arkadaşlarının 2000-2007 yılları arasında yaptığı bir çalışmada 100 spontan VO vakası içinde; %44 piyojenik bakteriler, %24 *Brucella spp.* ve %32 TBC basili etken olarak saptanmıştır (27). Kaya ve arkadaşlarının yaptığı 107 VO tanılı hastayı içeren başka bir çalışmada ise hastaların %61,6'sında piyojenik bakteriler, %33,6'sında *Brucella spp.* ve %4,7'sinde ise TBC basili etken olarak saptanmıştır (28). Hamidi ve arkadaşlarının yaptığı 2015 yılında yayınlanmış başka bir çalışmada ise 103 olgunun %44.7'sinde TBC,

%35.9'unda piyoenik bakteriler, %19.4'ünde ise bruselloza bağlı VO saptanmıştır (4). Çalışmamızda ise hastaların %73.3'ünde piyoenik VO, %20'sinde bruselloz, %6.7'inde ise TBC mevcuttu. Etken mikroorganizmalar literatürde bildirilenden farklı bulunmadı.

Piyoenik VO etiyolojisinde en sık etken olarak *S. aureus* bildirilmektedir. Takiben GNB, diğer GRAM pozitif koklar ve daha az sıklıkta anaeroplarda etken olarak karşımıza çıkabilmektedir (26). Chang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, piyoenik VO olguları arasında %72 sıklıkla en çok saptanan bakteri *S. aureus* olarak belirlendi. Takiben olguların %32.6'sında GNB, %21.2'inde *Streptococcus spp.*, %7.2'sinde KNS, %5.2'sinde *Enterococcus spp.*, %4.8'inde anaeroplarda, %1.6'sında diğer GRAM pozitif koklar etken olarak belirlenmiştir. GNB arasında en sık 3 etken olarak; *E. coli*, *Klebsiella spp.* ve *Salmonella spp* tespit edilmiştir (90). Eren Gök ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada klinik, radyolojik ve laboratuvar parametreleri ile VO tanısı alan olgularda mikrobiyolojik etkeni belirlemek için kan ve doku örneği dışında idrar ve gaita kültürü de alınarak mikrobiyolojik örnekleme yapılmıştır. Tüm bu örnekleme sonrası olguların %42'sinde etken belirlenebilmiştir. En sık etken *S. aureus* takiben GNB olarak belirlenmiştir. GNB ise sıklık sırasına göre; *E. coli*, *Klebsiella spp.* ve *Salmonella spp* olarak tespit edilmiştir (89). Bizim alışmamızda ise mikrobiyolojik örnekleme için kan kültürü ve doku kültürü kullanıldı. On hastada (%33.3) etken belirlenebildi. Kan ve doku kültürü ile; 2 hastada (% 6.7) MR KNS, 1 hastada (% 3.3) MS KNS, 1 hastada (% 3.3) MSSA, 1 hastada (% 3.3) *E. coli*, 2 hastada (% 6.7) *P. aeruginosa*, 1 hastada (% 3.3) *enterobacter cloaca complex* ve 2 hastada (% 6.7) *M. tuberculosis* etken olarak belirlendi. Çalışmamızda, etken dağılımına bakıldığında sonuçlarımızın literatürle (%40 GRAM pozitif, %40 GRAM negatif, %20 TBC) uyumlu olduğu görüldü.

İnfeksiyon sıklıkla hematogen kaynaklı ve monomikrobiyaldir. Bu nedenle tüm hastalardan mutlaka kan kültürü alınması önerilmektedir (3,26). Legrand ve arkadaşlarının yaptığı, çok merkezli, TBC dışı VO vakalarının değerlendirildiği, 110 hastayı içeren bir çalışmada kan kültürü pozitifliği %47.3 olarak bulunmuştur (44). Douchi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise kan kültürü

pozitifliği %47.1 olarak bulunmuştur (29). Ülkemizde, Eren Gök ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise piyojenik VO olan hastalarda kan kültürü pozitifliği %20 olarak belirlenmiştir (89). Bizim çalışmamızda ise literatüre göre daha düşük oranda kan kültürü pozitifliği saptandı. Kan kültürü alınan hastaların yalnız 6'sında (%20) üreme oldu. Bunun nedeni, hastaların tanı alma sürecinin gecikmesi ve bu süre içerisinde antibiyotik kullanmış olmaları, olabilir. Gruplar arasında değerlendirildiğinde ise; üremelerin hepsi piyojenik VO grubundaydı. Bu açıdan değerlendirildiğinde piyojenik gruptaki kan kültürü pozitifliği %27.2 olarak belirlendi. Bu oran Eren Gök ve arkadaşlarının çalışmasındaki oran ile benzer bulundu.

Brusellozda kan kültürleri sıklıkla akut fazda pozitifdir. Kan kültürünün duyarlılığı laboratuvar pratiğine, kullanılan yöntem, bakteri yüküne ve türüne göre değişmekle birlikte pozitiflik oranı %15-70 aralığındadır. Duyarlılık, lizis konsantrasyon ve pıhtı kültürü tekniklerinin kullanımı ile artmaktadır (91) (92). Çalışmamızda kan kültürü için otomatize kan kültürü sistemleri kullanılmıştır. *Brusella* izolasyonu için inkübasyon 2-3 haftaya kadar uzatılmıştır. Ancak çalışmaya alınan 6 hastanın hiçbirinde üreme saptanmamıştır. Bu sonucun etkenin üretilmesi güç bir mikroorganizma olması, duyarlılığı artırıcı ek bir yöntemin kullanılmamış olması ve çalışmaya dahil edilen olgu sayısının azlığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Uluslararası rehberlerde brusellozdan şüphelenilen vakalarda kan kültürü inkübasyon sürelerinin uzatılması yanında, serolojik testlerin yapılması önerilmektedir (3). Bozgeyik ve arkadaşlarının *brusella* spondiliti olan hastalarda yaptıkları bir çalışmada tüm olgularda Wright testinde $\geq 1/160$ pozitiflik saptanmıştır (93). Bizim çalışmamızda benzer şekilde *brusella* spondiliti olan 6 olgunun hepsinde de Wright testinde $\geq 1/160$ pozitiflik saptandı.

Gouliouris ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı bir derlemede, çeşitli çalışmalarda, VO tanısı için doku biyopsisi yapma oranlarının %19-100 arasında değiştiği bildirilmiştir. Yapılan biyopsilerde etken saptama oranının ise %43-78 arasında olduğu belirtilmiştir (26). Lora-Tamayo ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise BT eşliğinde yapılan doku biyopsisi ile hastaların ancak

%19'unda kültür pozitifliği saptanabilmektedir. (94). Kim ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; biyopsi esnasında minimal cerrahi girişim yapılan hastalarda, abse varlığında, CRP ve ESH değerleri belirgin yüksek olan olgularda kültür pozitifliğinin daha fazla olduğu, biyopsi öncesi antibiyotik verilen hasta grubunda ise daha düşük olduğu belirtilmiştir (95). Bizim çalışmamızda hastaların %70'ine antimikrobiyal tedavi öncesi intraoperatif doku biyopsisi yapıldı. Bu doku kültürlerinin %23.3'ünde üreme saptandı. Doku biyopsi örneğinde etken üretme oranımız literatürle benzerdir.

İnfeksiyonun kesin tanısı mikrobiyolojik olarak etkenin üretilmesi ile konulmaktadır. Ancak doku biyopsisi yapma ve yapılan doku kültürlerinde etken üretme oranları düşük olduğundan tanı zorlaşmaktadır. Bu durumda klinisyen için tanıda kullanılabilecek en önemli parametre laboratuvar biyobelirteçleri olmaktadır (96). ESH infeksiyon tanısında duyarlılığı yüksek ancak özgüllüğü düşük bir belirteçtir. ESH'nin yüksekliği infeksiyonun şiddetinden ve hasta yaşından bağımsızdır. Çoğu çalışmada VO'lu hastaların %90'dan fazlasında yükseldiği ve ortalama yükselmenin 43-87 mm/sa arasında değiştiği gösterilmiştir. CRP'nin de VO tanısında önemli bir belirteç olduğu kabul edilmektedir (3,26). Literatürde her iki belirtecin de VO tanısında ayrı ayrı %84 duyarlı olduğu bildirilmektedir (97). VO olan hastalarda iki biyobelirtecin birlikte kullanılması ise, özgül olmasa da %94-100 arasında değişen bir duyarlılığa sahiptir (3). BK sayısı spinal infeksiyon tanısında duyarlı bir belirteç değildir. Sıklıkla çok hafif bir yükselme izlenmekle birlikte yaşlı popülasyon ve immüdüşkün hastalarda normal aralıktadır. Piyojenik VO vakalarının yalnız %42.6'sında yükseldiği bilinmektedir (97).

Bhavan ve arkadaşlarının, ABD'de yaptığı ve 2010 yılında yayınlanmış bir çalışmada 70 hematogen piyojenik VO hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada tedavi öncesinde 1 hasta hariç diğer hastaların tümünde ESH değerinin yüksek olduğu ve 2 hasta hariç diğer hastaların tümünde CRP değerinin yüksek olduğu ve %40'ında BK düzeylerinin normal olduğu gösterilmiştir (34). Ülkemizde Hamidi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada BK, CRP ve ESH değerlerinin piyojenik VO olan hasta grubunda bruselloz ve TBC vakalarına göre

anlamli düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir (4). Colmonero ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da BK ve ESH değerlerinin piyojenik VO olan hasta grubunda bruselloz ve TBC vakalarına göre anlamli düzeyde yüksek olduğu, CRP düzeyleri arasında ise istatistiksel fark olmadığı gösterilmiştir (98). Lee ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da serum BK, CRP ve ESH değerlerinin, piyojenik grupta TBC VO grubuna kıyasla daha yüksek olduğu, bunlardan istatistiksel açıdan BK ve CRP değerinin anlamli bulunduğu belirtilmiştir (99).

Bizim alışmamızda da hastaların tedavi öncesi ortalama BK değerleri normal sınırlar içerisindeydi. Gruplar arasında karşılaştırıldığında piyojenik VO grubunda granulatöz VO'ya göre daha yüksek bulundu. Piyojenik grupta hastaların %31.8'inde, granulatöz grupta ise; hastaların %12.5'inde lökositoz saptandı. Ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamli değildi. Ortalama değerleri ise piyojenik grupta 9209.09 μ L, granulatöz grupta ise; 7637.5/ μ L olarak belirlendi. Bu sonuçlar literatür verileri ile uyumludur. Ayrıca alışmamızda yapılan ROC analizine göre piyojenik VO olan hastalarda BK sayıları normal olsa da, 7550/ μ L'nin üzerinde olduğunda duyarlılık ve özgüllüğü çok yüksek olmamakla birlikte tanı için anlamli bir bulgu olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda piyojenik VO grubunda hastaların %95.5'inde CRP yüksekliği, %100'ünde ESH yüksekliği tespit edildi. Ortalama değerleri ise CRP ve ESH için sırasıyla; 4.88 mg/dl ve 63.09 mm/sa olarak belirlendi. Granulatz grupta ise; hastaların %100'ünde CRP ve ESH yüksekliği tespit edildi. Ortalama değerleri ise CRP ve ESH için sırasıyla; 5.83 mg/dl ve 55.13 mm/sa olarak belirlendi. Ortalama değerler karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamli farklılık saptanmadı. Sonuç olarak bizim verilerimize göre, etyoloji göz önüne alınmaksızın, VO tanısı koymak için ESH ve CRP; BK ve PMNL sayısına göre daha yararlı biyobelirteçlerdir.

İnfeksiyonların tanı ve tedavi takibinde kullanılmakta olan PKT, değerli bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir (68,69). Literatürde PKT'nin VO tanı ve takibinde kullanıldığı çok az sayıda çalışmaya rastladık. Daha çok diğer kemik eklem infeksiyonları olan ekstremitelerinde ve protez

infeksiyonlarında tanısal değerinin araştırıldığı ve diğer inflamasyon belirteçleri ile karşılaştırıldığı çalışmalar olduğunu belirledik (74,86-88). Maharajan ve arkadaşları tarafından İran'da yapılmış PKT'nin akut osteomyelit ve septik artritte tanısal değerinin araştırıldığı bir çalışmada cut-off değeri 0.4 ng/ml alındığında çok duyarlı ve özgül bir belirteç olduğu gösterilmiştir (74). Jeong ve arkadaşları tarafından 2015'te Kore'de spinal infeksiyonu olan hastalarda serum PKT düzeylerinin değerinin araştırıldığı bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaya 34 hasta dahil edilmiştir. Ancak bu çalışma da farklı olarak bazı hastalarda spinal infeksiyona ek olarak sepsis, pnömoni ve üriner sistem infeksiyonu gibi başka infeksiyonlar da mevcuttur. Başlangıçta tüm hastaların 25'inde takipte ise 14'ünde PKT yüksekliği tespit edilmiştir. Yükseklik tespit edilen hastaların çoğunda koinfeksiyon olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada CRP'nin duyarlılığı %92.3 bulunurken; PKT'nin ki ise %38.5 olarak bulunmuştur. Koinfeksiyon varlığında ise duyarlılığın %95.2'ye çıktığı belirtilmiştir (100). Almanya'da Maus ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da piyogenik VO ve disk hernisi olan iki grup karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada infeksiyon grubunda 2 vaka hariç hepsinde serum CRP değerlerinin yükseldiği saptanırken; PKT değerinin ise infeksiyonu olan yalnız 1 hastada yükseldiği, disk hernisi grubunda ise hiçbir hastada yükselmediği izlenmiştir. Bu çalışmada PKT'nin spinal infeksiyon tanısında uygun bir belirteç olmadığı sonucuna varılmıştır (101). Yoon ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada piyogenik ve TBC VO olgularının karşılaştırıldığı bir çalışmada da istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte serum PKT değerlerinin piyogenik VO grubunda daha yüksek olduğu bulunmuştur (96). Bizim çalışmamızda, VO olan hastalarımızın sadece birinde PKT düzeyi cut-off olarak belirlenen 200 pg/ml'nin üzerinde idi. Bizim elde ettiğimiz sonuç çelişkili literatür verilerine PKT düzeyinin VO tanısında kullanılabilecek bir biyobelirteç olmadığı yönünde katkıda bulunabilir. Ancak çalışmamızda kontrol grubu olmaması ve cut-off belirlenememesi nedeni ile kesin yargıya varmak çok da mümkün görünmemektedir. Çalışmada amacımız, PKT ve IL-6 biyobelirteçlerinin tanıdaki yerini saptamak değil, tedavi takibinde kullanılabilişliğini araştırmak olduğu için kontrol grubu oluşturmadık.

Literatürde ekstremitte osteomyeliti ve protez infeksiyonu ile ilgili çalışmalar olsa da IL-6'nın VO tanı ve tedavi takibinde kullanıldığı herhangi bir çalışmaya rastlayamadık. Almanya'da 2014 yılında yapılmış bir çalışmada, protez infeksiyonu ve aseptik gevşeme olan hastaların serum ve sinovyal sıvı örneklerinde IL-6 düzeyleri karşılaştırılmış ve her iki vücut sıvısında da IL-6 düzeylerinin, serum BK, ESH ve CRP düzeylerine göre, tanı koymada daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (78). Van Asten ve arkadaşlarının diyabetik ayak infeksiyonu olan hastalar ile yaptıkları bir çalışmada IL-6 tedavi başlangıcında, 3. ve 6. haftalarda ölçülmüş ve osteomyeliti olan hastalarda tedavi yanıtına paralel bir şekilde düştüğü izlenmiştir. Sonuç olarak tedavi takibinde kullanımı değerli bir parametre olduğu sonucuna varılmıştır (102). Çin'de yapılmış kronik ekstremitte osteomyelitlerinde serum inflamasyon belirteçlerinin değerinin araştırıldığı bir çalışmada, BK, CRP, ESH, PKT, IL-6 ve TNF-a arasında IL-6, %72.8 oranı ile en duyarlı belirteç olarak bulunmuştur (81). Bottner ve arkadaşları tarafından protez infeksiyonlu hastalarla yapılmış bir çalışmada ise IL-6 cut-off değeri 12 pg/ml alındığında %95 oranla, CRP'den sonra en duyarlı laboratuvar parametresi olarak tanımlanmıştır. CRP ile kombine kullanıldığında ise duyarlılığın %100'e çıktığı gösterilmiştir (103). Glehr ve arkadaşları tarafından protez infeksiyonları ile ilgili yapılmış başka bir çalışmada IL-6 için cut-off değeri 2.55 pg/mL alındığında duyarlılık %92, özgüllük %59 olarak bulunmuştur (104). Bizim çalışmamızda ise 30 hastanın tamamında IL-6 düzeyleri cut-off kabul ettiğimiz 3 pg/ml'nin üzerinde bulundu. Ortalama IL-6 düzeyleri karşılaştırıldığında piyojenik ve granülomatöz VO olan hastalar arasında fark saptanmamıştır. Çalışmamızda kontrol grubu olmadığı için belirleyici bir cut-off veremesek de tüm hastalarda literatüre göre sınır değerinin üzerinde IL-6 düzeyi saptanması, IL-6'nın tanıda kullanışlı bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Literatür verileri de bizim sonucumuz ile uyumlu görünmektedir (81,103,104).

Etkenin belirlendiği VO vakalarında klinisyen için spesifik antibiyotik kullanımı ve tedavi yönetimi kolaylaşmaktadır. Ancak etkenin belirlenemediği durumlarda tedavi seçimi, tedavi yanıtının takibi ve tedavi süresinin belirlenmesi zorlaşmaktadır (97). IDSA rehberinde tedavi yanıtının değerlendirilmesinde klinik bulgularda düzelme ile birlikte, ESH ve CRP takibi önerilmektedir. Bazı

hastalarda paradoksal bir şekilde klinik düzelme olmasına rağmen ESH ve CRP değerlerinde yükselme olabilmektedir. Bu belirtilerlerde azalma olan hastalarda tedavi başarısızlığı riski daha azdır. Ancak çoğu hastada 4-8 haftalık takiplerde bu biyobelirteçlerde, özgüllüğün düşük olması nedeni ile anlamlı düşme izlenmez. Bu nedenle klinikle uyumlu olup olmadığı mutlaka değerlendirilmelidir (3). Yoon ve arkadaşlarının 2010'da yaptıkları bir derlemede tedavi başarısızlığını tespit etmede en değerli parametrenin 4. haftada serum CRP ve ESH değerlerinin birlikte ölçümü olarak bulunmuştur. Antibiyoterapinin 4 haftasında ESH değeri > 50 mm/sa ve CRP >2.75 mg/dl ise tedavi başarısızlığı açısından yüksek bir risk olduğunu belirtmişlerdir (97).

Çalışmamızda BK'nın tedavinin 8. haftasında, tedavi öncesi değerlere kıyasla, piyojenik VO hasta grubunda %16; granulomatöz VO hasta grubunda ise %13 oranında azaldığı tespit edildi. Hatta piyojenik VO hasta grubunda paradoksal bir şekilde 4. haftada yükseldiği belirlendi. Bu nedenle bu parametrenin literatürle benzer şekilde VO takibinde değerli bir parametre olmadığı görüşündeyiz.

Çalışmamızda CRP ve ESH değerlerinde ise tüm hastalarda tedavi yanıtına paralel bir şekilde azalma tespit edildi. ESH yanıtının piyojenik VO grubunda daha yavaş alındığı belirlendi. Piyojenik VO hastalarında ESH değerlerinde, tedavinin 4. haftasında tedavi öncesi değerlere kıyasla yalnız %12'lik bir azalma tespit edilirken; granulomatöz VO hastalarında ise %58'lik bir azalma olması dikkati çekmiştir. Piyojenik VO hasta grubunda CRP değerlerinde, tedavinin 8. haftasında, tedavi öncesi değerlere kıyasla yalnız %60'lık bir azalma olması hastalarda klinik iyileşmeyi göstermesi bakımından, istatistiksel olarak da anlamlı bir parametre olarak belirlendi.

Bizim çalışmamızda hastaların tedavi takibindeki literatürde kullanılan parametreler olan BK, CRP ve ESH biyobelirteçlerine ek olarak PMNL, Hb, PLT, PKT ve IL-6 kullanıldı. Hb düzeylerinin, tüm hastalarda takip haftalarında tedavi yanıtına paralel olarak yükseldiği saptandı. Piyojenik VO grubundaki tedavi öncesi ile 8. hafta arasındaki yükselme istatistiksel açıdan anlamlı bulundu.

PMNL ve PLT düzeylerinin VO tanılı hastalarda takipte faydalı parametreler olmadığı belirlendi.

Hastaların PKT değerlerinde piyojenik VO grubunda 2. haftada tedavi öncesine göre paradoksal bir yükselme izlense de 4. ve 8. haftalarda hızlı bir şekilde azalma tespit edildi. Bu azalmalar istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Granulomatöz VO hasta grubunda ise tüm takip haftalarında PKT'nin tedavi yanıtına paralel olarak giderek azalması klinik iyileşmeyi öngören bir gösterge olarak değerlendirildi. Bu verilere göre PKT'nin, VO olan hastalarda tedavi takibini izlemekte kullanılabileceği söylenebilir. Ancak çalışma sonucuna göre, PKT'nin CRP ve ESH'ye göre daha yararlı bir tedavi takip biyobelirteci olup olmayacağı söylenemez. Kesin yargı için daha fazla hasta içeren çalışmalarla bu değerlendirmenin tekrar yapılması uygundur.

Hastaların IL-6 değerlerinde her iki grupta da tedavi yanıtı ile uyumlu olarak azalma tespit edildi. Piyojenik VO hasta grubunda, tedavi öncesinde değerlere kıyasla; tedavinin 4. haftasında %43.2, tedavinin 8. haftasında ise %50 azalma tespit edildi. Granulomatöz VO hasta grubunda ise, tedavi öncesi değerlere kıyasla; tedavinin 4. haftasında %50 azalma saptandı. Her iki hasta grubunda da tedavi başlangıcı ile tedavinin 2., 4. ve 8. haftalarındaki IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da, değerlerin klinik yanıtı paralel olarak azalması, bu biyobelirtecine tedavi yanıtını izlemeye kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bu düşüşlerin CRP ve ESH'ye göre daha istikrarlı olması IL-6'nın tedavi takibinde daha kullanışlı bir parametre olabileceğini düşündürmektedir.

Piyojenik VO olgularının çoğunda parenteral ya da biyoyararlanımı iyi oral tedaviler ile 6 haftalık antibiyotik tedavisinin yeterli olduğu belirtilmektedir (3). Gouliouris ve arkadaşlarının yaptığı bir derlemede çeşitli çalışmalarda toplam tedavi ve parenteral sürelerinin sırası ile; 6 ile 4.7 hafta ve 3 ile 8 hafta arasında değiştiği belirtilmiştir (26). Chang ve arkadaşları tarafından yayınlanmış, 414 hematojen VO vakanın yer aldığı bir çalışmada ortalama intravenöz, oral ve toplam tedavi süreleri sırası ile; 38.1, 77 ve 104.7 gün olarak belirtilmiştir (90).

Bizim çalışmamızda piyojenik VO olan olgularda ortalama parenteral tedavi süresi 2.9 hafta; toplam antibiyoterapi süresi 9.6 hafta olarak belirlendi.

Brusellar VO olgularında sıklıkla 12 haftalık antibiyoterapinin yeterli olduğu belirtilmektedir (3). Ioannou ve arkadaşları brusellar VO olguları yaptıkları bir çalışmada relapsları engellemek için tedavi süresinin en az 24 hafta verilmesi, mümkünse 18 aya kadar uzatılmasını önermiştir (105). Bizim çalışmamızda brusellar VO olgularında tedavi süresi minimum 24 hafta olarak belirlendi. Bulunduğumuz bölgede bruselloz endemik olarak izlendiğinden, tedavi verilen olgulardan 2'si (33.3) relaps bruselloz olgusu olduğundan ve olguların 3'ünde (%50) eşlik eden abse olduğundan tedavi süresi 24 haftaya uzatıldı.

Etkenin TBC olduğu VO olgularındaki tedavi önerisi ise; antitüberküloz tedavinin 6-9 ay süre ile verilmesi, ek olarak implant uygulanan hastalarda ise mümkünse 12 aya uzatılması şeklindedir (106). Bizim TBC VO tanılı iki hastamız oldu. Anti –TBC tedavi verilen hastaların her ikisinde de tedaviye ciddi yan etki gelişti. Bir hastada etambutole bağlı irreversibl ototoksisite, diğer hastada da izoniazide bağlı semptomatik hepatotoksisite gelişti. Her iki hasta da yan etki yönetimi için kliniğe yatırılarak yakın izleme alındı. Etambutole bağlı irreversibl ototoksisite gelişen hastada 6. ayda belirgin klinik ve laboratuvar bulgularında düzelme saptandığından tedavisi 6. ayda kesildi. Diğer hastada ise yakın takip altında tedavi 9 aya tamamlanarak kesildi.

Uygun medikal tedaviye rağmen progresif nörolojik defisit veya deformite gelişen, persistan ya da rekürren kan dolaşım enfeksiyonu olan, medikal tedaviye yanıtızsız ağrısı olan hastalar ile abse varlığında cerrahi önerilmektedir (3). Çeşitli çalışmalarda cerrahi oranları değişebilmektedir. Tayvan'da, Chang ve arkadaşları tarafından yayınlanmış, 414 hematojen VO vakasının incelendiği bir çalışmada hastaların %68.8'inde antibiyoterapiye ek olarak cerrahi tedavi yapıldığı belirtilmiştir (90). Bizim çalışmamızda cerrahi tedavi oranının daha düşük olduğu, hastaların %30'una medikal tedaviye ek olarak cerrahi yapıldığı belirlendi.

Çoğu çalışmada takip süresi yeterli olmadığından relaps oranları ile ilgili veriler yetersizdir. Tedavi tamamlandıktan yıllar sonra bile relaps gelişebildiği

bilinmektedir. 253 vakanın yer aldığı bir çalışmada hastalar ortalama 6.5 yıl takip edilmiş ve relaps %14 olarak bildirilmiştir (26). Çalışmamızda hastaların 28'sinde (%93.3) medikal ve/veya cerrahi tedaviler ile tam iyileşme sağlanırken; 1 (%3.3) hastada relaps, 1 (%3.3) hastada ise tedavi yanıtıslığı izlendi. Relaps izlenen hasta TBC VO tanısı ile takipli bir kadın hasta idi. Bu hastaya 9 ay süre ile anti-TBC tedavi verildi Tedavi takiplerinde ağrıda azalma ile birlikte PKT ve IL-6 düzeylerinde progresif azalma izlendi. Ancak takipler esnasında izoniazid ilişkili semptomatik günlük fonksiyonlarını bozan ciddi bulantı-kusma ile karakterize hepatotoksisite gelişmişti. Oral alımda bozukluk nedeni ile dozlarda zaman zaman aksama oldu. Relaps bununla ilişkili olarak değerlendirildi. Tedavi yanıtıslığı olan hasta ise piyojenik VO grubunda takip edilen bir kadın hasta idi. Bu hastanın temel yakınması sırt ağrısı ve ateş yüksekliği idi ve radyolojik incelemesinde T11, L1 inferior, T12 superior end platelerde kontrast madde enjeksiyonu sonrasında belirgin kontrastlanması mevcuttu. Aynı zamanda üç seviyede lomber disk hernisi bulguları vardı. Tedavi öncesi alınan kan kültürlerinde üreme olmadı. intervertebral örneklemesi yapıldı. Alınan kültürde *Enterobacter cloaca complex* üremesi oldu. Histopatolojik incelemesinde ise non-spesifik inflamasyon bulguları vardı. Tedavi etkene yönelik düzenlenmişti. 24 hafta boyunca antibiyoterapi verildi. Takiplerde tam bir klinik yanıt alınmadı. Takiplerde PKT ve IL-6 düzeylerinde anlamlı bir gerileme izlenmedi. Tedavi 24 haftada kesildi. Semptomların lomber disk hernileri ile ilişkili olabileceği düşünöldü. Hasta 3 ay sonra şiddetli ağrı ile başvurduğunda paraspinal abse saptandı. Torakal tutulum olması, uzun süreli antibiyoterapi ile yanıt alınamamış olması, eşlik eden terleme ve abse varlığı ve ölkemizdeki insidansı da göz önünde bulundurulduğunda bu hastada etkenin *M. tuberculosis* olabileceği düşünöldü. Bu hastaya daha sonra beyin cerrahisi tarafından doku biyopsisi planlanmadığı için ampirik anti-TBC tedavi başlandı.

VI- SONUÇLAR

Çalışmamızdan şu sonuçlar çıkarılabilir;

- 1) Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın 22'sinde (%73.3) piyojenik VO, 8'inde (%26.7) granulomatöz VO saptandı. Granulomatöz VO vakalarının; 6'sında (%20) bruselloz, 2'sinde de (%6.7) TBC mevcuttu. VO olgularının çoğunda etken piyojen bakterilerdir.
- 2) Hastaların yaş ortalaması 56.26±16.09 yıl olup; kadın/erkek oranı eşitti. İki grubun yaş ortalamaları arasında ve cinsiyet dağılımları arasında fark yoktu.
- 3) En sık semptom spinal ağrı (%93.3), en önemli risk faktörü spinal cerrahi öyküsü (%43.3) olarak bulundu. cerrahi sonrası gelişen VO olgularının tümü piyojenik VO idi.
- 4) Kan ve doku kültürleri ile hastaların 10'unda (%33.3) etken belirlenebildi. Üç hastada (%10) KNS, 2 hastada (%6.6) *P. aeruginosa*, 2 hastada (%6.6) *M. tuberculosis*, 1 hastada (%3.3) *S. aureus*, 1 hastada (%3.3) *E. coli*, 1 hastada (%3.3) da *E. cloaca complex* etken olarak saptandı. Üç hastada hem kan hem de doku kültüründe aynı etken izole edildi.
- 5) Etiyoloji farketmeksizin, VO tanısında en duyarlı belirteçler CRP (%96.6), ESH (%100) ve IL-6 (%100) olarak belirlendi. PKT ise tedavi öncesinde yalnız 1 hastada eşik değerin üstünde tespit edilmiş olup VO tanısında yararlı bir belirteç olmadığı saptandı.
- 6) Laboratuvar parametrelerinden BK sayısı 7550/μL'nin üzerinde olduğunda duyarlılık ve özgüllüğü çok yüksek olmamakla birlikte etkenin piyojenik olduğunu öngörmede anlamlı bir bulgu olarak belirlendi.
- 7) Laboratuvar parametrelerinden Hb, CRP, ESH, IL-6 ve PKT değerlerinin düzeyleri VO takibinde klinik yanıtla paralel değişmekte olup, takipte kullanılabilecek yararlı parametrelerdir. PKT değerlerinde piyojenik VO grubunda 2. haftada tedavi öncesine göre paradoksal bir yükselme izlense de 4. ve 8. haftalarda hızlı bir şekilde azalma tespit edildi. Bu azalmalar istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Granulomatöz VO hasta grubunda ise tüm takip haftalarında PKT'nin tedavi yanıtına paralel olarak giderek

azalması klinik iyileşmeyi öngören bir gösterge olarak değerlendirildi. IL-6 değerlerinde, piyojenik VO hasta grubunda, tedavi öncesinde değerlere kıyasla; tedavinin 4. haftasında %43.2, tedavinin 8. haftasında ise %50 azalma tespit edildi. Granulomatöz VO hasta grubunda ise, tedavi öncesi değerlere kıyasla; tedavinin 4. haftasında %50 azalma saptandı. IL-6 düzeylerindeki daha istikrarlı düşme takipte kullanılabilecek değerli bir biyobelirteç olduğunu düşündürmektedir.



VII-ÖZET

Amaç: Son yıllarda tanı olanakların artması nedeni ile VO insidansında artış izlenen bir enfeksiyondur. Etkeni belirlemedeki güçlük nedeni ile tedavi ampirik olarak düzenlenmektedir. Bu nedenle ülkemiz şartlarında laboratuvar belirteçleri hastalığın takip ve tedavisinde büyük öneme sahiptir. Bu çalışmada Afyon Kocatepe Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na VO tanısı ile başvuran hastalarda tanı ve tedavi takibinde kullanılmakta olan BK, PMNL, CRP ve ESH değerlerinin, pratik uygulamada kullanılmayan PKT ve IL-6 ile karşılaştırılması planlandı.

Yöntem: Çalışma prospektif olarak Ağustos 2016 – Ocak 2018 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğinde gerçekleştirildi. Çalışmaya VO tanısı alan tüm erişkin hastalar dahil edildi. Hastalar piyogenik ve granülomatöz VO şeklinde iki gruba ayrılarak değerlendirildi. Uygun mikrobiyolojik örneklemeler sonrası hastalardan antibiyoterapi başlamadan hemen önce ve antibiyoterapinin 2., 4. ve 8. haftalarında, tedavinin uzatıldığı hastalarda 12. ve 24. haftalarda da serum BK, PMNL, Hb, PLT, CRP, ESH, PKT ve IL-6 düzeyleri çalışılması için serum örnekleri alındı. Hastaların mikrobiyolojik örneklem sonuçları, aldıkları tedaviler, takipteki laboratuvar parametrelerinin değişimi ve prognozları değerlendirildi.

Bulgular: Otuz hastanın sonuçları değerlendirmeye alındı. Hastaların 22'sinde (%73.3) piyogenik VO, 8'inde (%26.7) granülomatöz VO saptandı. Granülomatöz VO vakalarının; 6'sında (%20) bruselloz, 2'sinde de (%6.7) TBC mevcuttu. Kadın/ erkek oranı: 1/1 olarak bulundu. En sık semptom spinal ağrı (%93.3), en önemli risk faktörü spinal cerrahi öyküsü (%43.3) olarak bulundu. Kan kültürü hastaların tümünden alınırken; doku kültürü %70'inden alındı. Hastaların 10'unda (%33.3) etken belirlenebildi. Üç hastada (%10) KNS, 2 hastada (%6.6) *P. aeruginosa*, 2 hastada (%6.6) *M. tuberculosis*, 1 hastada (%3.3) *S. aureus*, 1 hastada (%3.3) *E. coli*, 1 hastada (%3.3) da *E. cloaca complex* etken olarak belirlendi. Tedavi öncesi ESH ve IL-6; hastaların tamamında, CRP;

%96.6'sında, BK; piyojenik grupta %31.8'inde, granulomatöz grupta %12.5'inde, PKT ise yalnız birinde eşik değerin üzerinde saptandı. Tedavi takibinde klinik yanıtla paralel bir şekilde ortalama Hb değerlerinde yükselme, CRP, ESH, PKT ve IL-6 değerlerinde azalma izlendi.

Sonuç: Kullanılan biyobelirteçlerden ESH, CRP, PKT ve IL-6 tedavi takibinde değerli göstergelerdir. Özellikle IL-6 değerinin tedavi takibinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da en önemli parametre olduğu düşünülmektedir.



VIII- İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)

Aim: VO is an infection that incidence is increasing due to diagnostic possibilities in recent years. The treatment with the difficulty in determining the effect is empirically regulated. For this reason, in our country, laboratory markers have great importance in follow-up and treatment of the infection. In this study, it was planned to compare the values of BK, PMNL, CRP and ESH to PCT and IL-6, which are not used in practice, for diagnosis and treatment of patients admitted to Afyon Kocatepe University Infectious Diseases and Clinical Microbiology Department with VO diagnosis.

Methods: The study was performed prospectively in Afyon Kocatepe University Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic between August 2016 and January 2018. All adult patients with VO diagnosis were included in the study. The patients were divided into two groups: pyogenic and granulomatous VO. Levels of serum BK, PMNL, Hb, PLT, CRP, ESH, PCT and IL-6 levels were measured immediately before antibiotic therapy and at 2nd, 4th and 8th weeks of antibiotherapy and at 12th and 24th weeks in patients with prolonged treatment. After appropriate microbiological sampling, serum samples were taken for study. The results of microbiological sampling, treatments, changes in laboratory parameters and prognosis of the patients were evaluated.

Results: Results of thirty patients were evaluated. Pyogenic VO was detected in 22 patients (73.3%) and granulomatous VO in 8 patients (26.7%). Granulomatous VO cases; Brucellosis was present in 6 (20%) and TB was present in 2 (6.7%). The ratio of female / male was found to be 1/1. The most common symptom was spinal pain (93.3%) and the most important risk factor was spinal surgery (43.3%). When blood culture is taken from the whole patient; tissue culture was taken from 70%. The causative pathogen could be determined in 10 of the patients (33.3%). Three patients (10%) had CNS, 2 patients (6.6%) had *P. aeruginosa*, 2 patients (6.6%) had *M. tuberculosis*, 1 patient (3.3%) had *S. aureus*,

1 patient (3.3%) had *E. cloaca complex*. ESH and IL-6 in all of the patients, CRP; in 96.6% of cases, BK; 31.8% in the pyogenic group, 12.5% in the granulomatous group, and PCT was found above the threshold in only one, before treatment. Following the treatment, increase in mean Hb values, decrease in CRP, ESR, PCT and IL-6 values were observed in parallel with the clinical response.

Conclusion: ESH, CRP, PCT and IL-6 biomarkers are valuable indicators following treatment. In particular, it is thought that IL-6 value is the most important parameter although it is not statistically significant following the treatment.



IX- KAYNAKLAR

1. Berbari EF, Steckelberg JM, Osmon DR. Osteomyelitis In: Mandell GL Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Principles and practice of infectious diseases, vol 2, 8th edn. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2015:1318-1327.
2. Tali ET. Spinal infections. Eur J Radiol. 2004; 50:120-133.
3. Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, Darouiche RO, Widmer AF, Schmitt SK, Hendershot EF, Holtom PD, Huddleston III PM, Peterman GW, Osmon DR. Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults. Clin Infect Dis. 2015; 29:1-21.
4. Hamidi AA, Özsüt H, Başaran S, Çağatay A, Eraksoy H. Tüberküloz, Pyojenik ve Brucella'ya Bağlı Spondilodiskit:103 Olgunun Klinik ve Laboratuvar Özellikleri. Klimik Derg. 2015; 28: 80-86.
5. Carragee EJ, Kim D, van der Vlugt T, Vittum D. The clinical use of erythrocyte sedimentation rate in pyogenic vertebral osteomyelitis. Spine (Phila Pa 1976) 1997; 22:2089-2093.
6. Sönmezer MÇ, Tülek N. Bakteriyel İnfeksiyonlarda ve Sepsiste Biyobelirteçler. Klimik Derg. 2015; 28:96-102.
7. Sevgi DY, Gündüz A, Öncül A, Tanrıverdi O, Konuklar AŞ, Hamidi AA, Müslüman M, Uzun N, Dokmetas İ. Kliniğimizde Yatarak Takip Edilen Spontan Piyojenik Spondilodiskit Olgularının Retrospektif Değerlendirilmesi. Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2016; 50:20-25.
8. Grammatico L, Baron S, Rusch E, Lepage B, Surer N, Desenclos JC, Besnier JM. Epidemiology of vertebral osteomyelitis (VO) in France: analysis of hospital-discharge data 2002–2003. Epidemiol Infect 2008; 136:653–660.
9. Issa K, Diebo BG, Faloon M, Naziri Q, Pourtaheri S, Paulino CB, Emami A. The Epidemiology of Vertebral Osteomyelitis in the United States From 1998 to 2013. Clin Spine Surg. 2017 Nov 10. doi: 10.1097/BSD.0000000000000597.
10. Enercan M, Öztürk Ç, Karaca S, Hamzaoglu A. Omurga enfeksiyonları. TOTBİD Derg. 2011; 10:245-257.
11. Weinstein MA, McCabe JP, Cammisa FP Jr. Postoperative spinal wound infection: a review of 2,391 consecutive index procedures. J Spinal Disord 2000; 13:422–426.

12. Sampath P. Spinal epidural abscess A review epidemiology, diagnosis, and treatment. *J Spinal Disord* 1999; 12:89-93.
13. Luzzati R, Giacomazzi D, Danzi MC, Tacconi L, Concia E, Vento S. Diagnosis, management and outcome of clinically- suspected spinal infection. *J Infect* 2009; 58:259-265.
14. Wiley AM, Trueta J. The vascular anatomy of the spine and its relationship to pyogenic vertebral osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Br* 1959; 41:796-804.
15. Batson OV. The vertebral system of veins as a means for cancer dissemination. *Prog Clin Can* 1976; 3:1-18.
16. Calderone RR, Larsen JM. Overview and classification of spinal infections. *Orthop Clin North Am* 1996; 27:1-8.
17. Mahboubi S, Morris MC. Imaging of spinal infections in children. *Radiol Clin North Am* 2001; 39:215-222.
18. Ross JS. Discitis, osteomyelitis and epidural abscess. Core curriculum in Neuroradiology. Part II. Neoplasms and infectious diseases 1996:201–206.
19. Van Tassel P. Magnetic resonance imaging of spinal infections. *Top Magn Reson Imaging* 1994; 6:69-81.
20. Dagirmanjian A, Schils J, McHenry MC. MR imaging of spinal infections. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1999; 7:525-538.
21. Ring D, Wenger DA. Pyogenic infectious spondylitis in children. The evolution to current thought. *Am J Orthop* 1996; 25:342-348.
22. Glazer PA, Hu SS. Pediatric spinal infections. *Orthop Clin North Am* 1996; 27:111-112.
23. Griessenauer CJ, Raborn J, Foreman P, Shoja MM, Loukas M, Tubbs RS. Venous Drainage of the Spine and Spinal Cord: A Comprehensive Review of Its History, Embryology, Anatomy, Physiology, and Pathology. *Clin Anat* 2015; 28:75-87.
24. Tins BJ, Cassar-Pullicino VN. MR imaging of spinal infection. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2004; 8:215-229.
25. Rodiek SO. Diagnostic methods in spinal infections. *Radiologe* 2001; 41:976-986.
26. Gouliouris T, Aliyu SH, Brown NM. Spondylodiscitis: update on diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:11-24.

27. Mete B, Kurt C, Yilmaz MH, Ertan G, Ozaras R, Mert A, Tabak F, Ozturk R. Vertebral osteomyelitis: eight years' experience of 100 cases. *Rheumatol Int* 2012; 32:3591–3597.
28. Kaya S, Ercan S, Kaya S, Aktas U, Kamasak K, Ozalp H, Cinar K, Duymus R, Boyaci MG, Akkoyun N, Eskazan AE, Temiz H. Spondylodiscitis: evaluation of patients in a tertiary hospital. *J Infect Dev Ctries*. 2014; 8:1272-1276.
29. Douchi M, Seng P, Menard A, Meddeb L, Adetchessi T, Fuentes S, Dufour H, Stein A. Changing trends in the epidemiology of vertebral osteomyelitis in Marseille, France. *New Microbes New Infect* 2015; 7:1-7.
30. Euba G, Narváez JA, Nolla JM, Murillo O, Narváez J, Gómez-Vaquero C, Ariza J. Long-term clinical and radiological magnetic resonance imaging outcome of abscess-associated spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis under conservative management. *Semin Arthritis Rheum*. 2008; 38:28-40.
31. Patzakis MJ, Rao S, Wilkins J, Moore TM, Harvey PJ. Analysis of 61 cases of vertebral osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res* 1991; 264:178-183.
32. Butler JS, Shelly MJ, Timlin M, Powderly WG, O'Byrne JM. Nontuberculous pyogenic spinal infection in adults: a 12-year experience from a tertiary referral center. *Spine* 2006; 31:2695-2700.
33. Kwon JW, Hyun SJ, Han SH, Kim KJ, Jahng TA. Pyogenic Vertebral Osteomyelitis: Clinical Features, Diagnosis, and Treatment. *Korean J Spine* 2017; 14:27-34.
34. Bhavan KP, Marschall J, Olsen MA, Fraser VJ, Wright NM, Warren DK. The epidemiology of hematogenous vertebral osteomyelitis: a cohort study in a tertiary care hospital. *BMC Infect Dis* 2010; 10:158.
35. Livorsi DJ, Daver NG, Atmar RL, Shelburne SA, White AC Jr Musher DM. Outcomes of treatment for hematogenous *Staphylococcus aureus* vertebral osteomyelitis in the MRSA ERA. *J Infect* 2008; 57:128-131.
36. Marschall J, Bhavan KP, Olsen MA, Fraser VJ, Wright NM, Warren DK. The impact of prebiopsy antibiotics on pathogen recovery in hematogenous vertebral osteomyelitis. *Clin Infect Dis* 2011; 52:867-872.
37. Park KH, Chong YP, Kim SH, Lee SO, Choi SH, Lee MS, Jeong JY, Woo JH, Kim YS. Clinical characteristics and therapeutic outcomes of hematogenous vertebral osteomyelitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect*. 2013; 67:556-564.

38. Inoue S, Moriyama T, Horinouchi Y, Tachibana T, Okada F, Maruo K, Yoshiya S. Comparison of clinical features and outcomes of staphylococcus aureus vertebral osteomyelitis caused by methicillin-resistant and methicillin-sensitive strains. Springerplus 2013; 2:283.
39. Zarrouk V, Feydy A, Salles F, Dufour V, Guigui P, Redondo A, Fantin B. Imaging does not predict the clinical outcome of bacterial vertebral osteomyelitis. Rheumatology 2007; 46:292-295.
40. Cottle L, Riordan T. Infectious spondylodiscitis. J Infect 2008; 56:401-412.
41. Farrar H, Abbey A, Patel V, Nair R. Osteomyelitis, discitis, epidural and psoas abscess secondary to Salmonella enterica in a man with diabetes mellitus and newly diagnosed α -thalassaemia trait. BMJ Case Rep. 2015.doi: 10.1136/bcr-2014-207008.
42. Fantoni M, Trecarichi EM, Rossi B, Mazzotta V, Di Giacomo G, Nasto LA, Di Meco E, Pola E. Epidemiological and clinical features of pyogenic spondylodiscitis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012;16:2-7.
43. Hadjipavlou AG, Mader JT, Necessary JT, Muffoletto AJ. Hematogenous pyogenic spinal infections and their surgical management. Spine (Phila Pa 1976) 2000; 25:1668-1679.
44. Legrand E, Flipo RM, Guggenbuhl P, Masson C, Maillefert JF, Soubrier M, Noël E, Saraux A, Di Fazano CS, Sibilia J, Goupille P, Chevalie X, Cantagrel A, Conrozier T, Ravaud P, Lioté F; Rheumatology Network Organization. Management of nontuberculous infectious discitis. treatments used in 110 patients admitted to 12 teaching hospitals in France. Joint Bone Spine 2001; 68:504-509.
45. An HS, Seldomridge JA. Spinal infections: diagnostic tests and imaging studies. Clin Orthop Relat Res 2006; 444:27-33.
46. Mylona E, Samarkos M, Kakalou E, Fanourgiakis P, Skoutelis A. Pyogenic vertebral osteomyelitis: a systematic review of clinical characteristics. Semin Arthritis Rheum 2009; 39:10-17.
47. Skaf GS, Domloj NT, Fehlings MG, Bouclaous CH, Sabbagh AS, Kanafani ZA, Kanj SS. Pyogenic spondylodiscitis: an overview. J Infect Public Health 2010; 3:5-16.

48. Batirel A, Erdem H, Sengoz G, Pehlivanoglu F, Ramosaco E, Gülsün S, Tekin R, Mete B, Balkan II, Sevgi DY, Giannitsioti E, Fragou A, Kaya S, Cetin B, Oktenoglu T, Celik AD, Karaca B, Horasan ES, Ulug M, Senbayrak S, Kaya S, Arslanalp E, Hasbun R, Ates-Guler S, Willke A, Senol S, Inan D, Güclü E, Ertem GT, Koc MM, Tasbakan M, Ocal G, Kocagoz S, Kusoglu H, Güven T, Baran AI, Dede B, Karadag FY, Yilmaz H, Aslan G, Al-Gallad DA, Cesur S, El-Sokkary R, Sirmatel F, Savasci U, Karaahmetoglu G, Vahaboglu H. The course of spinal tuberculosis (Pott disease): results of the multinational, multicentre Backbone-2 study. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21:1008. e9-1008.e18. doi: 10.1016/j.cmi.2015.07.013.
49. TC Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Başkanlığı, Türkiye’de Verem Savaşı 2015 Raporu. http://tuberkuloz.thsk.saglik.gov.tr/Dosya/Dokumanlar/raporlar/turkiyede_verem_savasi_2015_raporu.pdf.
50. Soner Kara S, Polat M, Tapısız A, Tezer H, İlhan Demir P. Brucella Spondylodiscitis: A Case Report. *GMJ* 2013; 24:23-25.
51. Çağatay AA, Küçükoğlu S, Berk H, Özsüt H, Eraksoy H, Dilmener M, Çalangu S. Otuz altı bruselloz olgusunun değerlendirilmesi. *Klinik Derg.* 2002; 15: 19-21.
52. Doğanay M, Alp E. Bruselloz: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 1. cilt, 4. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2017; 863-871.
53. Dudley RWR, Smith C, Dishop M, Mirsky D, Handler MH, Rao S. A cervical spine mass caused by *Onchocerca lupi*. *Lancet.* 2015; 3864:1372 +
54. García-García C, Castillo-Álvarez F, Azcona-Gutiérrez JM, Herraiz MJ, Ibarra V, Oteo JA. Spinal cord toxoplasmosis in human immunodeficiency virus infection/acquired immunodeficiency syndrome. *Infect Dis (Lond)* 2015; 47:277-282.
55. Gennari A, Almairac F, Litrico S, Albert C, Marty P, Paquis P. Spinal cord compression due to a primary vertebral hydatid disease: A rare case report in metropolitan France and a literature review. *Neurochirurgie* 2016; 62:226-228.
56. Akhan O, Dinçer A, Saatçi I, Gulekon N, Besim A. Spinal intradural hydatid cyst in a child. *Br J Radiol* 1991; 64:465–466.
57. Gasbarrini AL, Bertoldi E, Mazzetti M, Terzi S, Gonella F, Mirabile L, Barbanti Brødano G, Furno A, Boriani S. Clinical features, diagnostic and therapeutic approaches to haematogenous vertebral osteomyelitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005; 9:53–66.

58. Buranapanitkit B, Lim A, Geater A. Misdiagnosis in vertebral osteomyelitis: problems and factors. *J Med Assoc Thai* 2001; 84:1743–1750.
59. Wirtz DC, Genius I, Wildberger JE, Adam G, Zilkens KW, Niethard FU. Diagnostic and therapeutic management of lumbar and thoracic spondylodiscitis--an evaluation of 59 cases. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2000; 120:245-251.
60. Garron E, Viehweger E, Launay F, Guillaume JM, Jouve JL, Bollini G. Nontuberculous spondylodiscitis in children. *J Pediatr Orthop* 2002; 22:321-328.
61. Fernandez M, Carrol CL, Baker CJ. Discitis and vertebral osteomyelitis in children: an 18-year review. *Pediatrics* 2000; 105:1299-1304.
62. Brown R1, Hussain M, McHugh K, Novelli V, Jones D. Discitis in young children. *J Bone Joint Surg Br.* 2001; 83:106-111.
63. Hsu LC, Tseng TM, Yang SC, Chen HS, Yen CY, Tu YK. Bilateral Portal Percutaneous Endoscopic Debridement and Lavage for Lumbar Pyogenic Spondylitis. *Orthopedics.* 2015; 38:e856-e863.
64. Yang SC, Fu TS, Chen LH, Chen WJ, Tu YK. Identifying pathogens of spondylodiscitis: percutaneous endoscopy or CT-guided biopsy .*Clin Orthop Relat Res.* 2008; 466:3086-3092.
65. Battistelli S, Fortina M, Carta S, Guerranti R, Nobile F, Ferrata P. Serum C-reactive protein and procalcitonin kinetics in patients undergoing elective total hip arthroplasty. *Biomed Res Int.* 2014. doi: 10.1155/2014/565080.
66. Pierce R, Bigham MT, Giuliano Jr JS. Use of procalcitonin for the prediction and treatment of acute bacterial infection in children. *Curr Opin Pediatr* 2014; 26:292–298.
67. Uçkaya İ, Garzoni C, Ferry T, Harbarth S, Stern R, Assal M, Hoffmeyer P, Lew D, Bernard L. Postoperative serum pro-calcitonin and C-reactive protein levels in patients with orthopaedic infections. *Swiss Med Wkly.* 2010; 140:w13124.
68. Yu Z, Liu J, Sun Q, Qiu Y, Han S, Guo X. The accuracy of the procalcitonin test for the diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis. *Scand J Infect Dis.* 2010; 42:723-733.
69. Vouloumanou EK, Plessa E, Karageorgopoulos DE, Mantadakis E, Falagas ME. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2011; 37:747-762.

70. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF, Pacifico L. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis*. 1998; 26:664-672.
71. Verboon-Maciolek MA, Thijsen SF, Hemels MA, Menses M, van Loon AM, Krediet TG, Gerards LJ, Fleer A, Voorbij HA, Rijkers GT. Inflammatory mediators for the diagnosis and treatment of sepsis in early infancy. *Pediatr Res*. 2006; 59:457-461.
72. Resch B, Gusenleitner W, Müller WD. Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate. *Acta Paediatr*. 2003; 92:243-245.
73. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock--a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2013; 17:R291.
74. Maharajan K, Patro DK, Menon J, Hariharan AP, Parija SC, Poduval M, Thimmaiah S. Serum Procalcitonin is a sensitive and specific marker in the diagnosis of septic arthritis and acute osteomyelitis. *J Orthop Surg Res*. 2013; 8:19.
75. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2014;6:a016295.
76. Sebba A. Tocilizumab: The First Interleukin-6-Receptor Inhibitor. *Am J Health Syst Pharm*. 2008; 65:1413-1418.
77. Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 2010; 37:421-438.
78. Randau TM, Friedrich MJ, Wimmer MD, Reichert B, Kuberra D, Wagner BS, Limmer A, Wirtz DC, Gravius S. Interleukin-6 in serum and in synovial fluid enhances the differentiation between periprosthetic joint infection and aseptic loosening. *Plos One* 2014; 9:e89045.
79. Gentile LF, Cuenca AG, Vanzant EL, Efron PA, McKinley B, Moore F, Moldawer LL. Is there value in plasma cytokine measurements in patients with severe trauma and sepsis? *Methods*. 2013; 61:3-9.
80. Şahbudak Bal Z, Karadaş Özdemir N, Şen S, Yılmaz Karapınar D, Azarsız E, Aydemir Ş, Vardar F. Diagnostic Accuracy of Interleukin-6, Interleukin-8, and Interleukin-10 for Predicting Bacteremia in Children with Febrile Neutropenia. *Turk J Haematol* 2017; 34:254-257.

81. Jiang N, Ma YF, Jiang Y, Zhao XQ, Xie GP, Hu YJ, Qin CH, Yu B. Clinical Characteristics and Treatment of Extremity Chronic Osteomyelitis in Southern China: A Retrospective Analysis of 394 Consecutive Patients. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94:e1874.
82. Dave BR, Kurupati RB, Shah D, Degulamadi D, Borgohain N, Krishnan A. Outcome of percutaneous continuous drainage of psoas abscess: A clinically guided technique. *Indian J Orthop* 2014; 48:67-73.
83. Alkan Ö, Altınkaya N. Spondilodiskitlerde radyolojik değerlendirme. *Cukurova Med J* 2016; 41:136-142.
84. Çelik Ü, Kocabaş E. Tüberküloz tanısında yeni bir yöntem: İnterferon-gama araştırmasına dayanan testler. *Tüberk Toraks* 2007; 55:108-117.
85. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *MMWR Recomm Rep* 2003; 52:1–77.
86. Paosong S, Narongroeknawin P, Pakchotanon R, Asavatanabodee P, Chaiamnuay S. Serum procalcitonin as a diagnostic aid in patients with acute bacterial septic arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2015; 18:352-359.
87. Shen CJ, Wu MS, Lin KH, Lin WL, Chen HC, Wu JY, Lee MC, Lee CC. The use of procalcitonin in the diagnosis of bone and joint infection: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013; 32:807-814.
88. Drago L, Vassena C, Dozio E, Corsi MM, De Vecchi E, Mattina R, Romanò C. Procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, and soluble intercellular adhesion molecule-1 as markers of postoperative orthopaedic joint prosthesis infections. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011; 24:433-440.
89. Eren Gök Ş, Kaptanoğlu E, Çelikbaş A, Ergönül Ö, Baykam N, Eroğlu M, Dokuzoğuz B. Vertebral osteomyelitis: clinical features and diagnosis. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20:1055–1060.
90. Chang WS, Ho MW, Lin PC, Ho CM, Chou CH, Lu MC, Chen YJ, Chen HT, Wang JH, Chi CY. Clinical characteristics, treatments, and outcomes of hematogenous pyogenic vertebral osteomyelitis, 12-year experience from a tertiary hospital in central Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017. doi: 10.1016/j.jmii.2017.08.002.
91. Alishan H. The value of culture and serological methods in the diagnosis of human brucellosis. *Mikrobiyol Bul*. 2008; 42:185-195.

92. Mangalgi S, Sajjan A. Comparison of three blood culture techniques in the diagnosis of human brucellosis. *J Lab Physicians*. 2014; 6:14-17.
93. Bozgeyik Z, Ozdemir H, Demirdag K, Ozden M, Sonmezgoz F, Ozgocmen S. Clinical and MRI findings of brucellar spondylodiscitis. *Eur J Radiol* 2008; 67:153–158.
94. Lora-Tamayo J, Euba G, Narváez JA, Murillo O, Verdaguer R, Sobrino B, Narváez J, Nolla JM, Ariza J. Changing trends in the epidemiology of pyogenic vertebral osteomyelitis: the impact of cases with no microbiologic diagnosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011; 41:247-255.
95. Kim CJ, Kang SJ, Choe PG, Park WB, Jang HC, Jung SI, Song KH, Kim ES, Kim HB, Oh MD, Park KH, Kim NJ. Which tissues are best for microbiological diagnosis in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis undergoing needle biopsy? *Clin Microbiol Infect*. 2015; 21:931-935.
96. Yoon YK, Jo YM, Kwon HH, Yoon HJ, Lee EJ, Park SY, Park SY, Choo EJ, Ryu SY, Lee MS, Yang KS, Kim SW. Differential diagnosis between tuberculous spondylodiscitis and pyogenic spontaneous spondylodiscitis: a multicenter descriptive and comparative study. *Spine J*. 2015; 15:1764-1771.
97. Yoon SH, Chung SK, Kim KJ, Kim HJ, Jin YJ, Kim HB. Pyogenic vertebral osteomyelitis: identification of microorganism and laboratory markers used to predict clinical outcome. *Eur Spine J*. 2010; 19:575–582.
98. Colmenero JD1, Jiménez-Mejías ME, Sánchez-Lora FJ, Reguera JM, Palomino-Nicás J, Martos F, García de las Heras J, Pachón J. Pyogenic, tuberculous, and brucellar vertebral osteomyelitis: a descriptive and comparative study of 219 cases. *Ann Rheum Dis*. 1997; 56:709-715.
99. Lee Y, Kim BJ, Kim SH, Lee SH, Kim WH, Jin SW. Comparative Analysis of Spontaneous Infectious Spondylitis : Pyogenic versus Tuberculous. *J Korean Neurosurg Soc*. 2018; 61:81-88.
100. Jeong K, Lee HW, Kwon YM. Clinical Value of Procalcitonin in Patients with Spinal Infection. *J Korean Neurosurg Soc*. 2015; 58:271-275.
101. Maus U, Andereya S, Gravius S, Ohnsorge JA, Miltner O, Niedhart C. Procalcitonin (PCT) as diagnostic tool for the monitoring of spondylodiscitis. *Z Orthop Unfall*. 2009; 147:59-64.
102. Van Asten SA, Nichols A, La Fontaine J, Bhavan K, Peters EJ, Lavery LA. The value of inflammatory markers to diagnose and monitor diabetic foot osteomyelitis. *Int Wound J*. 2017; 14:40-45.

103. Bottner F, Wegner A, Winkelmann W, Becker K, Erren M, Götze C. Interleukin-6, procalcitonin and TNF-alpha: markers of peri-prosthetic infection following total joint replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2007; 89:94-99.
104. Glehr M, Friesenbichler J, Hofmann G, Bernhardt GA, Zacherl M, Avian A, Windhager R, Leithner A. Novel biomarkers to detect infection in revision hip and knee arthroplasties. *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471:2621-2628.
105. Ioannou S, Karadima D, Pneumaticos S, Athanasiou H, Pontikis J, Zormpala A, et al. Efficacy of prolonged antimicrobial chemotherapy for brucellar spondylodiscitis. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:756-762.
106. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, Chaisson LH, Chaisson RE, Daley CL, Grzemska M, Higashi JM, Ho CS, Hopewell PC, Keshavjee SA, Lienhardt C, Menzies R, Merrifield C, Narita M, O'Brien R, Peloquin CA, Raftery A, Saukkonen. J, Schaaf HS, Sotgiu G, Starke JR, Migliori GB, Vernon A. Official American thoracic society/centers for disease control and prevention/infectious diseases society of America clinical practice guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2016; 63:147-195.