

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ
ANA BİLİM DALI

**RATLARDA İMPLANT İLİŞKİLİ
SPİNAL ENFEKSİYONUN ÖNLENMESİNDE
KOLLOİD GÜMÜŞ SOLÜSYONUNUN
ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

DR. ERDİNÇ ÖZBEK

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2013

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ
ANA BİLİM DALI

**RATLARDA İMPLANT İLİŞKİLİ
SPİNAL ENFEKSİYONUN ÖNLENMESİNDE
KOLLOİD GÜMÜŞ SOLÜSYONUNUN
ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

DR. ERDİNÇ ÖZBEK

UZMANLIK TEZİ

İÇİNDEKİLER

ÖZET	1
İNGİLİZCE ÖZET	2
GİRİŞ VE AMAÇ	3
GENEL BİLGİLER	6
Spinal Enfeksiyonun Tarihçesi.....	6
Spinal Enstrümantasyonun Tarihçesi.....	7
Epidemiyoloji	8
Patogenez	9
Sınıflama	12
Postoperatif Spinal Enfeksiyonlarda Risk Faktörleri	15
Hastaya Ait Risk Faktörleri	15
Lokal Risk Faktörleri	18
Profilaktik Antibiyotik	22
Postoperatif Spinal Enfeksiyonlarda Tanı ve Tedavi.....	25
Diskit.....	26
Osteomyelit	29
Epidural Apse.....	31
İnsizyonel Enfeksiyon.....	32
Geç Dönemde Ortaya Çıkan Postoperatif Spinal Enfeksiyonlar	35
Spondilodiskit	36
Araknoidit	37
Postoperatif Spinal Enfeksiyonlarda Radyoloji.....	38
Postoperatif Spinal Enfeksiyonlarda Maliyet	39
Titanyum	41
MRSA.....	43
Biofilm Tabakası	45
Biyoyumluluk.....	47
Gümüş.....	50
Kolloidal gümüş çözeltisi	52
Argiri.....	54

GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	55
BULGULAR	67
Nörolojik İzlem	67
Ateş ve Yara Yeri İzlemi	68
Mikrobiyolojik Değerlendirme.....	69
İstatistiksel Değerlendirme	71
TARTIŞMA.....	75
SONUÇ	79
KAYNAKLAR.....	81

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	İnflamasyonun aşamaları	11
Tablo 2.	Nütrisyon açığı olan hastalara klinik yaklaşım.....	18
Tablo 3.	Postoperatif enfeksiyonda maliyet algoritması.....	40
Tablo 4.	Çalışma Gruplarının sınıflandırılması	57
Tablo 5.	Modifiye Tarlov Nörolojik Değerlendirme Sistemi	68
Tablo 6.	Grupların yara yerlerinin makroskobik bulguları ve ortalama ateş takip sonuçları.....	68
Tablo 7.	Ratlardan alınan doku örneklerinin ağırlığı	69
Tablo 8.	Ratlardan alınan doku örneklerindeki bakteri sayıları.....	70
Tablo 9.	Ratlardan alınan doku örneklerindeki bakteri sayılarının grafiği	70
Tablo 10.	Grup 2 – Grup 3 arasında istatistiksel değerlendirme	71
Tablo 11.	Grup 2 – Grup 4 arasında istatistiksel değerlendirme	72
Tablo 12.	Grup 2 – Grup 5 arasında istatistiksel değerlendirme	72
Tablo 13.	Grup 3 – Grup 4 arasında istatistiksel değerlendirme	73
Tablo 14.	Grup 3 – Grup 5 arasında istatistiksel değerlendirme	73
Tablo 15.	Grup 4 – Grup 5 arasında istatistiksel değerlendirme	74
Tablo 16.	Grup 2 – Grup 3 - Grup 4 – Grup 5 arasında istatistiksel değerlendirme.....	74
Tablo 17.	Gruplar arasında istatistiksel farklılığı gösteren grafik	75

RESİM LİSTESİ

Resim 1.	Cerrahi sahada insizyon ile beraberinde gelişen inflamasyonun aşamaları.....	11
Resim 2.	Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından yapılan cerrahi saha enfeksiyonlarının sınıflandırması	13
Resim 3.	Ekim yapılan kanlı agarda MRSA kolonileri	58
Resim 4.	Doğal hava sirkülasyonlu incubator	59
Resim 5.	Hassas tartı.....	59
Resim 6.	Ratların cerrahi sahada tespiti ve lomber bölgenin traşlanması	59
Resim 7.	Ratların cerrahi sahalarının boyanması	60
Resim 8.	Ratların cerrahi sahalarının steril olarak örtülmesi.....	60
Resim 9.	Ratlara uygulanan lomber orta hat insizyonu	61
Resim 10.	Fasyanın ortaya konulması	61
Resim 11.	Ratlarda paravertebral adaleler sıyrıldıktan sonraki görünüm.....	62
Resim 12.	Ratlarda laminalarının mikroskop altındaki görüntüsü	62
Resim 13.	Ratlarda laminektomi sonrası duranın mikroskop altındaki görüntüsü	63
Resim 14.	Ratlarda laminektomi sahasındaki titanyum implant parçasının mikroskop altındaki görüntüsü	63
Resim 15.	Ratlarda laminektomi sahasına MRSA suşunun verilmesi.....	64
Resim 16.	Ratlarda laminektomi sahasının kolloidal gümüş solüsyonu ile Yıkınması.....	64
Resim 17.	Ratlarda fasyanın kapatılması.....	65
Resim 18.	Ratlarda cildin kapatılması	65
Resim 19.	Postoperatif herhangi bir nörodefisiti olmayan ratın ayakta görüntüsü.....	66
Resim 20.	Ratlarda fasya üzerindeki apse görünümü	66
Resim 21.	Ratlarda laminektomi esnasında kullanılan mikroskop.....	67

KISALTMALAR

ABD :	Amerika Birleşik Devletleri
AEEA:	Aminoathoxyethoxyacetic asit
Ag :	Gümüş
AIDS :	Acquired Immuno Deficiency Syndrome
BOS :	Beyin Omurilik Sıvısı
BT :	Bilgisayarlı Tomografi
C :	Karbon
CAİ :	Cerrahi Alan Enfeksiyonu
CDC :	Centers for Disease Control and Prevention
CFU :	Colony Forming Unit
cm :	Santimetre
CRP :	C- reaktif Protein
EPS :	Ekstrasellüler polimerik maddeler
FDA :	Food and Drug Association
HAP:	Hidroksiapatit
IL :	İnterlökin
mcg:	Mikrogram
mg :	Miligram
ml :	Mililitre
M.Ö. :	Milattan önce
MR :	Manyetik Rezonans
MRSA :	Metisilin dirençli Stafilokokkus aureus
M.S. :	Milattan sonra
N :	Azot
ppm:	Parts per million
ppb:	Parts per billion
Sedim :	Sedimentasyon
SF :	Serum fizyolojik
Staf :	Stafilokokkus
TNF :	Tümör Nekrozis Faktör

TEŞEKKÜR

Nöroşirurji eğitimim boyunca bilgi, görgü ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım, birlikte çalışmaktan gurur duyduğum başta Anabilim Dalı Başkanım Prof. Dr. M. Nuri ARDA olmak üzere, değerli tez hocam Prof.Dr. Serhat ERBAYRAKTAR'a, Prof. Dr. Ercan ÖZER' e, Prof.Dr. Burak SADE' ye, Doç.Dr. Hamit Selim KARABEKİR'e kliniğimizden emekli olan değerli hocalarım Prof. Dr. Ümit D. ACAR, Prof. Dr. E. Metin GÜNER, Prof.Dr. Kemal YÜCESOY'a, gecesiyle gündüzüyle 5 senemi geçirdiğim hastanedeki çalışma arkadaşlarım Op.Dr. Göktuğ AKYOLDAŞ'a, Dr.Hakan KÖPRÜLÜ'ye, Dr.Ozan DURMAZ'a, Dr. Koray UR'a, Dr.Bilal KILIÇARSLAN'a Dr. Şafak ÖZYÖRÜK'e ve Dr.Furkan YÜZBAŞI'na burada adını sayamadığım tüm kıdemlilerime, tez çalışmamda yardımlarını benden hiç esirgemeyen ve özverili çalışması ile tezimin oluşmasındaki büyük katkılarından dolayı başta Enfeksiyon Hastalıklar Anabilim Dalı'ndan Yrd.Doç.Dr. Sema ALP Çavuş 'a, Laboratuvar Hayvanları Ana Bilim Dalı'ndan Prof. Dr. Osman YILMAZ'a, Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan Araştırma Görevlisi Dr. Duygu İşlek'e teşekkür ederim.

Asistanlık sürem boyunca verdikleri destek ve yol gösterici davranışlarıyla , yaptığımız hataları olgunlukla karşılamaları ile birçok şey öğrendiğim değerli abilerim Yrd.Doç.Dr. Orhan KALEMCİ ve Op.Dr. Ceren KIZMAZOĞLU' na sonsuz teşekkür ederim.

Artık abi kardeş gibi olduğumuz, elime ilk bıçağı veren , bilgisini ve tecrübesini her şartta koşulsuz paylaşan, desteğini hiç esirgemeyen değerli abim Op.Dr. Birol BAYRAKTAR'a her zaman yanımda olduğu için teşekkür ederim.

Servisimizin sorumlu hemşiresi, kendisinden çok şey öğrendiğimiz tecrübesiyle bize hep yol gösteren sevgili Şirin AKYIL'A ve beraber çalıştığım tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma ayrı ayrı teşekkür ederim.

Ameliyathane sorumlu hemşiremiz, bilgisi ve becerisiyle en zor anlarımızda yardımlarıyla hep yanımda olan sevgili Sema AKIN başta olmak üzere beraber çalıştığım tüm hemşire arkadaşlarıma ve değerli abimiz , ameliyathanedeki en büyük yardımcımız, her zaman tecrübesini bize aktaran, yardımımıza koşan sevgili Hüseyin VARLI ve ameliyathane

personeli arkadaşlarıma, ayrıca asistanlık sürem boyunca arkadaşlığını her fırsatta gösteren İlker EREL'e teşekkür ederim.

Anabilim Dalı sekreterimiz sevgili Şule UYANIKER'e, poliklinik sekreterimiz sevgili Müjgan ASLAN'a ve servis sekreterimiz sevgili Ömür KÜLTÜRSAY'a verdikleri emekler için teşekkür ederim.

Hiç tereddüt etmeden mesleğimi seçmeme sebep olan, her zaman örnek aldığım ve onun gibi iyi bir doktor olma hayalini kurduğum, mesleğini yaparken yaşadığı hazzı, prensip edindiği dürüstlüğü ve çalışkanlığı bana aşılamaaya çalışan, doktor olmanın ömür boyu sürekli çalışmaktan ve kendini geliştirmekten geçtiğini her seferinde hatırlatan babama her zaman layık olmaya çalıştım, umarım çabalarım başarılı olmuştur.

Benimle aynı zorlu yolu seçen sevgili kardeşlerim Mustafa ve Burak; abiniz olmaktan her zaman gurur ve mutluluk duydum, her şey için teşekkür ederim.

Hayat arkadaşım, zor günleri beraber aştığım, yokluğumu ve yorgunluğumu anlayışla karşılayan sevgili eşim Zuhal ve en büyük mutluluk kaynaklarım, biricik kızlarım Azra ve Zehra' ya teşekkür ederim.

Ve sevgili annem; beni doğuran, bu günlere getiren ve her koşulda yanımda olan eşsiz insan. Desteğin,sevgin ve sabrın olmasaydı asla başaramazdım.

Dr. Erdinç ÖZBEK

İzmir, 2013

RATLARDA İMPLANT İLİŞKİLİ SPİNAL ENFEKSİYONUN ÖNLENMESİNDE KOLLOİD GÜMÜŞ SOLÜSYONUNUN ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Erdiñ ÖZBEK,

DEÜ Tıp Fakóltesi Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD 35330 İnciraltı / İZMİR

AMAÇ: Ratlarda implant ilişkili spinal enfeksiyonun önlenmesinde kolloidal gümüş solüsyonunun etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Wistar suşu 35 albino dişi rat randomize olarak beş gruba ayrılmıştır ve hepsine lumbar 5 laminektomi uygulanmıştır. Grup I' deki ratlar laminektomi dışında herhangi bir işlem görmemiştir. Diğer grupların operasyon sahalarına 10^8 CFU / 1 cc Metisilin Dirençli Staphylococcus aureus (MRSA) suşu inoküle edilmiştir. Grup II'ye (kontrol grubu) MRSA inokülasyonu dışında başka bir işlem yapılmamıştır. Grup III'teki ratların operasyon sahasına titanyum implant yerleştirilip serum fizyolojik ile yıkama yapılmış, Grup IV'teki ratların operasyon sahasına kolloidal gümüş solüsyonu ile yıkama yapılmış, Grup V' teki ratların operasyon sahasına ise titanyum implant yerleştirilip kolloidal gümüş solüsyonu ile yıkama yapılmıştır. Yedi gün sonra sakrifiye edilen ratların operasyon bölgesinden alınan dokuların mikrobiyolojik incelemesi yapılmış ve tüm doku örnekleri bakteri sayısı CFU (Colony Forming Unit) / gr olarak değerlendirilmiştir. Sonuçlar Mann-Whitney-U ve Kruskal-Wallis testleri ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR: Dört grubun bakteri sayıları Kruskal-Wallis analiz testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p:0.018$). Kontrol grubu (Grup II) ile karşılaştırıldığında sadece titanyum implant yerleştirilip kolloidal gümüş solüsyonu ile yıkama yapılan grup (Grup V) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. ($p:0.013$). Titanyum implant yerleştirilen ve serum fizyolojik ile yıkama yapılan grup (Grup III) ile titanyum implant yerleştirilip kolloidal gümüş solüsyonu ile yıkama yapılan grup (Grup V) arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p:0.025$)

SONUÇ: İmplant yerleştirilen iki grup arasında serum fizyolojik ve kolloidal gümüş solüsyonu ile yıkama karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ancak, spinal cerrahi pratiğinde kolloidal gümüş solüsyonlarının kullanımından önce toksisite ve yan etkileri içeren araştırmalar yapmanın mutlaka gerektiğini düşünmekteyim.

ANAHTAR KELİMELELER: Rat, Enfeksiyon, Titanyum İmplant, Kolloidal Gümüş

THE INVESTIGATION OF COLLOIDAL SILVER EFFECT TO PREVENT IMPLANT RELATED SPINAL INFECTION IN RATS

Erdinc OZBEK M.D., Dokuz Eylul University Faculty of Medicine,
Department of Neurosurgery 35330 Inciralti / IZMIR

PURPOSE: The aim of this study is to investigate the effect of irrigation by colloidal silver solution to prevent the implant related spinal infection in rats.

MATERIALS AND METHODS: Thirty five albino Wistar rats were divided in five groups after lumbar 5 laminectomy. The rats in Group I are sacrificed without any manipulation after laminectomy. All the rats in other groups are inoculated with 10^8 CFU / 1 cc methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA). The rats in Group II (control group) are only inoculated with MRSA without any manipulation, the rats in Group III are placed titanium implant and irrigate with saline solution, the rats in Group IV are only irrigated with colloidal silver solution and the rats in Group V are placed titanium implant and irrigated with colloidal silver solution. After a week the rats in all groups are sacrificed and the microbiological study performed. All the tissue examples studied by calculation number of bacteria as CFU / gr. Results are compared by Kruskal-Wallis variance analysis and Mann – Whitney – U test. Differences are considered to be significant at $p < 0.05$.

RESULTS: Kruskal-Wallis variance analysis was performed between four groups (Group II, Group III, Group IV and Group V) and statistically significant difference revealed between them ($p:0.018$). Mann – Whitney – U test is used to reveal statistically significant difference between two groups. As compared to the control group (Group II) only the Group V revealed statistically significant difference ($p:0.013$). When we compare the two groups that have titanium implant (Group III and Group V), there is a statistically significant difference ($p:0.025$). We found the number of bacteria in Group V is much less than the Group III.

CONCLUSION: We found statistically significant difference between the two groups that have titanium implant. However, before the use of colloidal silver in spine surgery for the prevention of infections, toxicity and side effects of colloidal silver should be studied widely.

KEYWORDS: Rat, Infection, Titanium Implant, Colloidal silver

GİRİŞ ve AMAÇ

Ondokuzuncu yüzyılda yapılan elektif cerrahi girişimlerde yara yeri enfeksiyonu % 90 oranında beklenen nihai bir sonuç olup, hastaların % 50' si ciddi enfeksiyon nedeni ile kaybedilmekteydi. Yine o zamanlar yara yerinden apsenin kendiliğinden drenajı sabırsızlıkla beklenir, böylece nekroze dokuların vücuttan uzaklaştırıldığına inanılırdı. Lister'in 1867 yılında yayınladığı ' On the Antiseptic Principle in the Practice of Surgery ' başlıklı makalesinden sonra özellikle cerrahlar yara yeri enfeksiyon riski açısından daha dikkatli davranmaya başlamışlardır. Bu makale geniş çapta kabul görmüş ve o yıllar için enfeksiyon oranı % 10 düzeylerine kadar gerileyebilmişti (50). Artık günümüzde, birçok yeni cerrahi teknik, antibiyotik ve radyolojik gelişmeler sayesinde postoperatif spinal enfeksiyonlar daha düşük yüzdelerle indirilebilmiş ancak bu problem istenilen düzeyde ortadan kaldırılamamıştır.

Spinal enfeksiyonlar; farklı etkenlere bağlı değişik patolojik süreçler gösteren; ağrı, deformite ve instabilite ile beraber omurilik basısına yol açabilen, nörolojik defisit gelişimi ile yüksek morbidite ve mortalite nedeni olabilen önemli bir konudur. Son yıllarda immün yetersiz hasta sayısında, antibiyotiğe dirençli bakteri suşlarındaki artışa ve spinal cerrahideki gelişmelere bağlı olarak, spinal enfeksiyonlar her açıdan yeniden canlanmış ve önemli bir problem haline gelmiştir.

1960'lı yıllardan itibaren spinal enstrümantasyonun nöroşirürji pratiğine girmesi ile postoperatif spinal enfeksiyon belirgin olarak artış göstermiştir (121,139,209). Antibiyotik profilaksisi altında bugün için postoperatif spinal enfeksiyon oranı ortalama % 0.1 olarak kabul edilmişse de, % 8.2' lere kadar enfeksiyon oranı bildiren yayınlar literatürde mevcuttur. Daha komplike vakalarda, hastaya ve cerrahi prosedüre bağlı risk faktörleri ile postoperatif spinal enfeksiyon oranlarının daha da artabileceğini biliyoruz (38,78,135). Diyabetik, immunsupressif tedavi alan ve obez hastaların daha yüksek risk taşıdığı önceki yayınlarda bildirilmiştir (12,78,150). Postoperatif spinal enfeksiyonda en çok karşımıza çıkan mikroorganizma Staphylococcus aureus olduğunu bilmekteyiz (69,78).

Yabancı cisim varlığı, ölü cerrahi boşluk bırakılması, travmatize veya nekroze olmuş yumuşak dokuların varlığı vücudun enfeksiyona karşı hareket kabiliyetini azaltarak, özellikle uzun süren cerrahi prosedürlerden sonra yara yeri enfeksiyonuna zemin hazırlamaktadır (209). Pek çok patojen ajan enfeksiyon yaratmak için adezyon bağımlı kolonizasyona ihtiyaç duymaktadır. İmplant üzerindeki yüzey adezyonu ve biofilm tabakası enfeksiyon sahasında

karakteristik formasyonu oluşturur. İmplant edilen materyal yüzeyinde oluşan biofilm tabaka, antibiyotiklere direnç gelişiminde önemli rol oynamakta ve bariyer etkisi ile antibiyotiklerin bakterileri etkilemesini engellemektedir. Biofilm tabakası in vitro duyarlılık testlerinde oldukça aktif olup, mevcut antibiyotik tedavileri ile eradikasyonları neredeyse imkansızdır (205). Bugün bilmekteyiz ki cerrahi sahada implant varlığı konak dokusunu hem erken hem de geç dönemde enfeksiyona duyarlı hale getirmektedir. Metilisin ve vankomisin dirençli patojen suşların ortaya çıkması, immunsupresyonların (medikal tedavi, AİDS vs.) giderek artması postoperatif spinal enfeksiyonları daha karmaşık ve tedavisi daha zor bir boyuta taşımaktadır (80,87).

Günümüzde güçlü bir dezenfektan olarak bilinen gümüş solüsyonları ve özellikle de koloidal gümüş solüsyonu birçok insan tarafından başta antineoplastik bir ajan olduğu varsayılarak sıklıkla bilinçsizce kullanılmaktadır. Ancak bilimsel dayanağı olmayan bu kullanım amacı ve şeklinin yapılması gereken birçok araştırmayla aydınlatılabileceği aşıkardır.

Gümüş eski çağlardan beri birçok medeniyette tıp alanında kullanılmıştır. Eski Yunanlılar, Romalılar, Mısırlılar ve diğer birçok medeniyet suyu gümüş kaplarda taşımış ve muhafaza etmişlerdir. Batıyı keşfedenler de suyun bakteri ve alglerden dolayı bozulmasını önlemek ve sütlerin tazeliğini muhafaza etmesi amacıyla kapların içine gümüş para yerleştirmişlerdir (17,40,184).

Gümüşün dökümente edilen tıp alanındaki ilk kullanımı M.S 750 yılını işaret eder. 1800' lü yılların sonlarında bazı bilim adamları gümüşün etkili bir germisid olduğunu kanıtlamıştır. 1869'da Ravelin gümüşün çok düşük konsantrasyonlarda bile antimikrobiyal etkinliği olduğunu göstermiştir. Ravelin'den hemen sonra Naegeli metalik gümüş iyonlarının (9.2×10^{-9}) suda bulunan spirogiyraları öldürdüğünü tespit etmiştir. 1881'de Carl Crede yenidoğanlarda göz enfeksiyonlarının tedavisinde halen geçerli olan %2 lik gümüş nitrat çözeltisinin kullanımına öncülük etmiştir. 1900'lu yılların başında yanık yaralarının tedavisi için ince gümüş tabakalar kullanılmıştır. O dönemde farklı gümüş formları özellikle de koloidal gümüş çok yaygın olarak kullanılmış ve ileri teknoloji ürünü olarak kabul görmüştür (17,40).

2. Dünya savaşından sonra yeni ve güçlü antibiyotikler bakteriyel enfeksiyon tedavisinde hızlıca gümüşün yerini almış ve gümüşe olan ilgi giderek azalmıştır. Ne yazık ki uzun yıllar boyunca antibiyotikler kullanıldıktan sonra bakterilerin bir veya daha fazla

antibiyotiğe karşı direnç geliştirdiği gözlenmiş ve bu da gümüşün antibakteriyel uygulamalar için kullanımının yeniden dirilmesine sebep olmuştur. Örneğin 1970’lerde Margaf %0.5 lik gümüş solüsyonunu yanık yarasındaki invazif bakteriyi öldürmek için kullanmıştır. Gümüş sülfadiazinli kremler yanık yaralarında kullanılmak üzere geliştirilmiş ve dilüe edilmiş gümüş tuzu solüsyonlarının yerini alarak halen kullanılmaktadır. Bu yöntem topikal yanık tedavisinde altın standart olarak tanımlanır. Gıda endüstrisi, su dağıtım sistemleri, medikal bakım ürünleri, elektronik uygulamalar gibi bazı ticari alanlarda da antibakteriyel gümüş ürünlerine rastlamak mümkündür (17).

Her ne kadar gümüş yüzyıllar boyunca biyosid olarak kullanılmışsa da, gümüşün antimikrobiyal etki mekanizması tam olarak izah edilememiştir. Birçok organizmaya karşı gümüşün antimikrobiyal aktivitesinin çeşitli mekanizmalar içerdiği düşünülmektedir. Gümüş-aminoasit etkileşimi, gümüş-DNA etkileşimi, reaktif oksidatif türlerin oluşumu ve direk hücre zarı hasarı bazı kabul gören mekanizmalardır.

Gümüş nanopartiküllerinin mikroorganizmalarla etkileşimi gittikçe yaygınlaşan ve büyüyen bir çalışma alanıdır. Gümüş iyonlarının (Ag^+) antibakteriyel etki mekanizmasının bakteri hücresi tarafından absorbe edildikten sonra sitoplazma zarının çekilmesi veya hücre duvarından ayrılması şeklinde gösterdiği düşünülmektedir. Sonuç olarak DNA molekülü gümüş iyonlarının infiltre olmasıyla kondensasyona uğrar ve replikasyon yeteneğini yitirir. Gümüş iyonları ayrıca proteinlerdeki S-H (Sülfhidril) bağına bağlanarak proteinleri bloke ederek onları inaktive eder. (184,188)

Günümüzde nanoteknoloji, metallerin kimyasal, fiziksel ve optik özelliklerini, metalleri nano boyutlarına dönüştürebilen mevcut kapasitesi ile etkili bir biçimde değiştirmesine olanak sağladığından çok büyük bir hızla gelişmektedir. Gümüş nanopartikül formundaki metalik gümüş potansiyel bir antimikrobiyal ajan olarak önemli bir geri dönüş yapmıştır. Gümüş nanopartiküllerinin kullanımı birçok patojenik bakterinin çeşitli antibiyotiklere karşı geliştirmiş olduğu direnç sayesinde önem kazanmıştır. Bu nedenle, gümüş nanopartikülleri gümüş bazlı pansuman malzemeleri, gümüş kaplamalı medikal cihazlar ve ürünler gibi çeşitli uygulamalarda ortaya çıkmıştır. (184)

Günümüzde spinal implant cerrahisi sonrası gelişen postoperatif spinal enfeksiyonları önlemek için gerek klinik çalışmalar, gerekse deneysel çalışmalar devam etmektedir. Bugün postoperatif spinal enfeksiyonları önlemek için özellikle hayvan deneyleri başta olmak üzere daha çok çalışmaya ihtiyaç duymaktayız. Özellikle ortopedik cerrahide osteomyeliti önlemek

ve tedavi etmek için yapılmış birçok hayvan modeli bulunmaktadır. Ancak omurga cerrahisi ile ilgili yeterli çalışma olmadığı literatürde aşikardır. İlk olarak Poelstra ve arkadaşları tavşan omurgasında implant ilişkili enfeksiyon modeli oluşturmuşlardır (179). Poelstra ve arkadaşları oluşturdukları bu modelde tavşan vertebraında iki transvers çıkıntının arasına paslanmaz çelikten yapılmış olan Kischner teli yerleştirmişler, cerrahi sahaya metisilin dirençli Staphylococcus aureus inoküle etmişlerdir. Ancak günümüzde spinal cerrahide yaygın olarak titanyum metalinden yapılmış implantlar kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar titanyumun biyolojik uyumunun paslanmaz çeliğe göre daha iyi olduğunu, enfeksiyona yatkınlığının ise paslanmaz çeliğe göre daha az olduğunu göstermiştir (78).

Bu çalışmadaki amaç; literatürde daha önce yapılmamış olan sıçan omurgasında titanyum implant kullanarak, implant ile ilişkili enfeksiyonun önlenmesinde kolloidal gümüş solüsyonunu etkinliğini araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

Spinal Enfeksiyon Tarihçesi

Spinal enfeksiyon tarihçesine baktığımızda spinal enfeksiyon ile ilgili yazıların büyük bölümünün spinal tüberküloz ve tedavisi ilgili olduğunu görmekteyiz. Spinal enfeksiyona ilişkin ilk gözlemler Hipocrat'a aittir (213). Galen, Hipocrat'ın akciğer tüberkülozunun diafragma altı ve üstü olarak sınıflamasını kabul etmiş ve diafragma üstündeki lezyonların tedavisinin güç olduğunu; altındakilerin ise lomber bölgede bilateral apse oluşturmaya meyilli olduğunu bildirmiştir (147). Pott, 1779 yılında yazdığı bir monografda kifoz ve paraparezinin birlikteliğinden söz etmiştir. 1894 yılında ise Menard, Pott apsesi olan paraplejik hastanın cerrahi sağıltım edilebileceğini göstermiştir (164). İlk epidural apse, laminektomi sonrası 1894'de Delorme tarafından bildirilmiştir. Bu olguda servikal laminektomi yapılmasına rağmen hasta endokardit nedeni ile kaybedilmiştir. Ancak başarılı şekilde tedavi edilen epidural apse olgusu 1901'de Barth tarafından bildirilmiştir. Adson 1926 yılında intramedüller apse olgusu bildirmiştir (213). 1819'da ilk spinal kist hidatik olgusu Reydellet tarafından bildirilmiştir. Lomber kist hidatik nedeni ile drenaj yapılan bu olguda geçici bir iyileşme sağlansa da daha sonra olgu kaybedilmiştir (164). Spinal enfeksiyonların tedavisi, antitüberküloz ve antibiyotiklerin gelişimine paralel olarak değişiklik ve gelişim göstermiştir.

Ülkemizde ise spinal enfeksiyonlar dünya tarihi ile paralel olarak ilk olarak spinal tüberküloz ile ilgili yayınlar bildirilmiştir. 1862 yılında Dr. Castaldi, Pott tanısı ile dört hastasına cerrahi girişim uygulamıştır (164). 1897 yılında Prof. Dr. Cemil Topuzlu bildirdiği yayında Pott tanısı koyduğu paraplejik hastaya laminektomi uygulamış ve başarılı sonuç elde etmiştir. Ülkemizde de 1940'lı yıllardan itibaren dekompresyon ve füzyon teknikleri başarılı bir şekilde yaygın olarak uygulanmış, zamanla antitüberküloz ilaçların kullanıma girmesi ile tedavi protokolleri değişmiştir (164).

Spinal Enstrümantasyon Tarihçesi

Spinal cerrahinin ise tarihi antik çağlara kadar uzanırken, spinal füzyon ve enstrümantasyon tarihi daha kısadır. Spinal füzyon ilk olarak 1911' de yapılmıştır. Fakat bu tarihten önce, füzyon göz önüne alınmaksızın enstrümantasyon uygulanmıştır. Bu da enstrümantasyon tarihinin aslında füzyon tarihinden daha eski olduğunu göstermektedir. Dünyadaki bu gelişmelerin aksine ülkemizde önce spinal füzyon operasyonları uygulanmış, yıllar sonra spinal enstrümantasyon yapılabilmektedir.

Posterior torakolomber enstrümantasyon uygulamasına baktığımızda ilk internal fiksasyon yenidoğan bir bebekte torakolomber dislokasyon nedeni ile pediküller arasına gümüş tel ile fiksasyon yapan Wilkins tarafından 1887'de yapılmıştır (238). 1909'da Lang rijit selluloid iki çubuğu spinöz proseslerin her iki yanına yerleştirilerek tel ve ipek ile fiske etmiştir (130). Spinal füzyon ilk kez 1911' de Dr.Albee ve Dr.Hibbs tarafından uygulanmıştır (8,105). Albee otolog tibia kullanarak spinöz prosesleri ayırarak, tibial grefti spinöz prosesin iki yarısı arasına yerleştirmiştir. 1920' lerde Campbell trisakral füzyon ve iliak krestten greft alma tekniğini tanımlamıştır. Bu tarihten sonra enstrümantasyonsuz ve enstrümanlı füzyon girişimlerine keza farklı materyallerin enstrümantasyon için kullanımına tanık oluyoruz. Harrington 1953 yılında progressif nöromusküler skolyozda farklı teknikler denemiştir. Başlangıçta fasetleri vida ile tespit etmiş ve erken dönemde iyi sonuçlar almıştır (211). Ancak uzun dönemde sistemde yetersizlikler olması üzerine farklı tekniklere yönelmiş ve sonuç olarak 1962'de kendi sistemini tanıtabilmiştir (100). 1976 yılında Harrington çubuklarına benzer çubukları Luque telle fiske etmiştir (140). Bu yöntemi izleyerek Drummond daha güvenilir bir telleme metodu olan spinöz proseslerin tellerle birbirine fiske edilmesi yöntemini tanıtmıştır (66). Vidanın ilk kullanımı ise 1944 yılında King tarafından faset vidalanması ile olmuştur. Michele ve Krueger 1949 yılında ilk pediküler fiksasyonu tanımlamışlardır. Sonrası

yıllarda Roy Camile, Louisse ve arkadaşları ise 1972 yılında pedikül vidası ve plak kullanmışlardır. Bu teknik daha sonra popüler hale gelmiş, tel ve kanca eşliğinde evrensel bir sistem halinde kullanıma girmiştir. Cotrel ve Debousset 1984 yılında birçok pedikül ve kancanın kombine edildiği çubuklu bir sistemi tanıtmışlardır. 1980'lerde Magerl, Steffee, Krag, Edwards ve Zielke benzeri birçok pedikül ve kancanın kombine edildiği çubuklu birçok sistemi de tanıtmışlardır (165).

Torakolomber füzyon ve enstrümantasyon açısından ülkemiz tıp tarihine baktığımızda ilk Albee operasyonu 1925 yılında Dr. Kemal Öke tarafından bir olgu nedeni ile yapılmıştır (164). Bu olgu bildirimini bir yıl sonra 1926 yılında Dr. Burhaneddin Toker'in sunduğu olgu izlemiştir. 1952 yılında Dr. Sadettin Onaran Pott tanısı ile Albee operasyonu uyguladığı dokuz olgu sunmuştur. Sonraki yıllarda posterior spinal füzyon giderek yaygınlaşmıştır (164). Harrington kendi sistemini 1962 yılında tanıtmayı takiben tüm dünyada kullanıma girmiştir. Ülkemizde de Dr. Güngör Sami Çakırgil 1968 yılında ilk kez Harrington operasyonunu gerçekleştirmiş ve daha sonraki yıllarda kullanımı yaygınlaşmıştır. 1980' li yıllardan sonra bu operasyonlar nöroşirurjiyenler tarafından da gerçekleştirilmiştir (165).

Epidemiyoloji

Postoperatif spinal enfeksiyonların insidansını belirlemek zordur. Ancak antibiyotik profilaksisi geliştikçe insidansının azaldığını söyleyebiliriz. Ancak spinal implantların kullanılması ile postoperatif spinal enfeksiyon oranı ve çeşitliliği artmaktadır.

Lomber diskektomi prosedüründe profilaktik antibiyotik kullanımı ile postoperatif spinal enfeksiyon oranı % 0.7 ile 0.8 düzeylerinde seyretmektedir. Diskektomi prosedürüne füzyon eklenmesi ile enfeksiyon oranının arttığını görmekteyiz. Füzyon cerrahisinde uygulanan daha fazla diseksiyon, artan kan kaybı ve cerrahi sürenin uzaması belki de bu enfeksiyon oranındaki artış başlıca nedenleri olarak sayabiliriz. Wright ve arkadaşları diskektomiye eklenmiş füzyon prosedürü ile enfeksiyon oranlarının % 3.1'den % 8.2'lere yükseldiğini bildirmişlerdir (240). Howitz ve arkadaşları ise diskektomi ve füzyon uyguladıkları hastalarda postoperatif spinal enfeksiyon oranını % 6.2 saptarken, sadece diskektomi uyguladıklarında ise bu oran % 0.06 düzeyinde bulmuşlardır (107).

Literatürde skolyoz cerrahisine baktığımız zaman füzyon amacıyla metal implantların uygulandığı cerrahi girişimlerde ortalama % 4.6 oranında postoperatif spinal enfeksiyona rastlamaktayız. Lonstein ve arkadaşları yaptıkları yayında metal implant kullanmadan

gerçekleştirilen füzyon cerrahisinde postoperatif spinal enfeksiyon oranını % 2 düzeyinde olduğunu bildirmiştir (134). Bu makale Moe, Gustilo, ve Roy Camille tarafından da kabul görmüştür (156,197).

Spinal enstrümantasyonun spinal cerrahi pratiğine girmesi ile hem cerrahlar, hem de hastalar açısından birçok hareket kabiliyeti sağlamıştır. Ancak bu gelişmenin bir ek getirisi olarak enstrümantasyon sonrası enfeksiyon oranları metal implant kullanılmadan yapılan benzer cerrahi prosedürlerinden çok daha fazla olmaktadır. Bugün literatüre baktığımızda spinal enstrümantasyon uygulanan hastalarda enfeksiyon oranları % 4 ile % 35 arasından değişmekte olduğunu görmekteyiz (11,41,151). Özellikle spinal disrafizm için gerçekleştirilen cerrahi girişimleri hesaba katılmazsa spinal enstrümantasyon oranı % 12' lere kadar düşmektedir. Lonstein ve arkadaşları her ne kadar kendi enstrüman uyguladıkları hastalarda % 7 oranında enfeksiyon bildirmişlerse de; kendileri % 6 enfeksiyon oranının enstrümantasyon uygulanan hastalarda anlamlı kabul edilmesi gerektiğini de bildirmişlerdir (139). Literatürü incelediğimizde farklı cerrahi seçeneklerin farklı komplikasyon oranlarına sahip olduğunu görmekteyiz. Her cerrah hastasının ve cerrahi yaklaşımın risklerini düşünerek cerrahi yaklaşımı seçmelidir.

Patogenez

Bütün cerrahi sahalar bakteri ile kontamine olurlar, ancak oldukça az kısmı aktif olarak klinik enfeksiyon gösterir. İnsanda doğal olarak bulunan konak savunma mekanizmaları ile kontamine içerikler cerrahi sahadan elimine edilerek enfeksiyon gelişmesi engellenir.

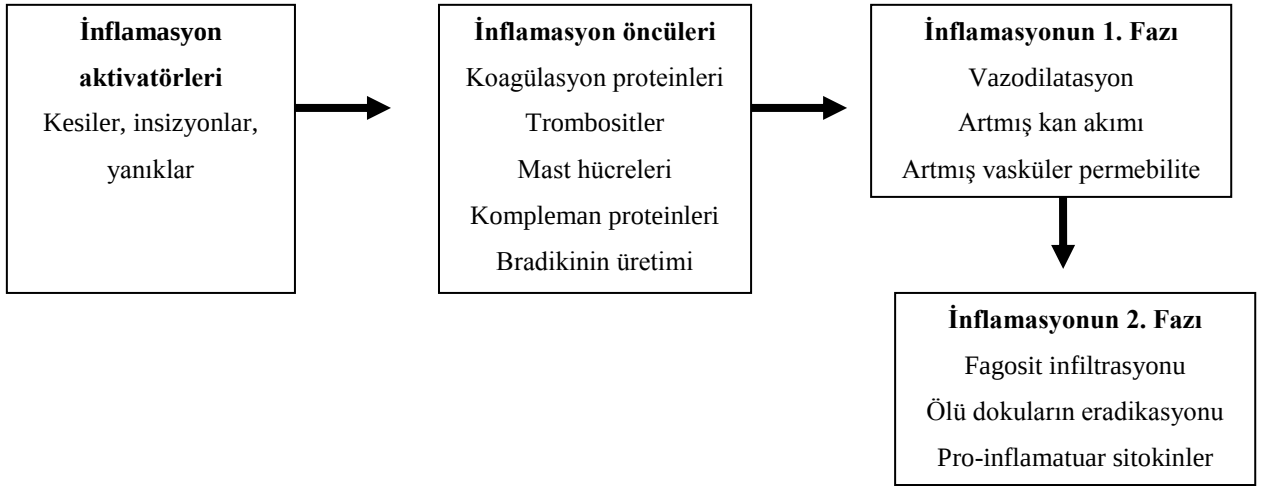
Cerrahi insizyon yapıp cilt ve cilt altı dokuların geçilmesi aşamasında beş kritik faktör insanda inflamatuvar cevabı harekete geçirir (**Tablo 1**). Hemostaz mekanizmalarının devreye girmesiyle aktif hale geçen koagülasyon proteinleri ve trombositler aynı zamanda inflamatuvar yanıtın öncüleridir. İnflamasyonun başlamasıyla mast hücreleri ve kompleman proteinleri de aktifleşirler. Mast hücrelerinde prekürsör proteinlerinden bradikinin ve histamin salınır. Bu beş faktörün ortaya çıkmasıyla beraber vazodilatasyon meydana gelir ve cerrahi insizyon alanında lokal olarak kan akımı artar. Hacimsel olarak kan akımı artarken, kan akımının hızı ise fagositlerin marginasyonuna hazırlık yapmak üzere düşme gösterir. Artan vasküler permabilite ve lokal vazodilatasyon ödem sıvısı oluşumuna katkıda bulunur. Gelişen ödem sonucu endotel hücrelerinin arasındaki mesafe artar. Artmış damar permeabilitesi

hasarlanmış yumuşak dokuda fagositoz için yol açarken, gelişen ödem sıvısı ise ekstrasellüler dokuda yoğunlaşma gösteren fagositler için yol gösterici rol oynar. Yukarıda saydığımız beş öncü yapının aktif hale gelmesi ile nonspesifik kemotaktik sinyaller ortaya çıkarken, mast hücrelerinden ise spesifik kemotaktik sinyaller nötrofilleri, monositleri ve diğer lökositleri cerrahi sahaya çağırır. Patogeneizde önemli nokta insizyon ile beraber gelişen doku hasarına bağlı inflamasyon, bakterilerin kontaminasyonundan önce fagositleri cerrahi sahaya doğru mobilize etmektedir. Doğal konak inflamasyonuna cevap olarak gelişen bu mobilizasyon intraoperatif inoküle olan mikroorganizmalara karşı vücudun en önemli savunmasını oluşturmaktadır.

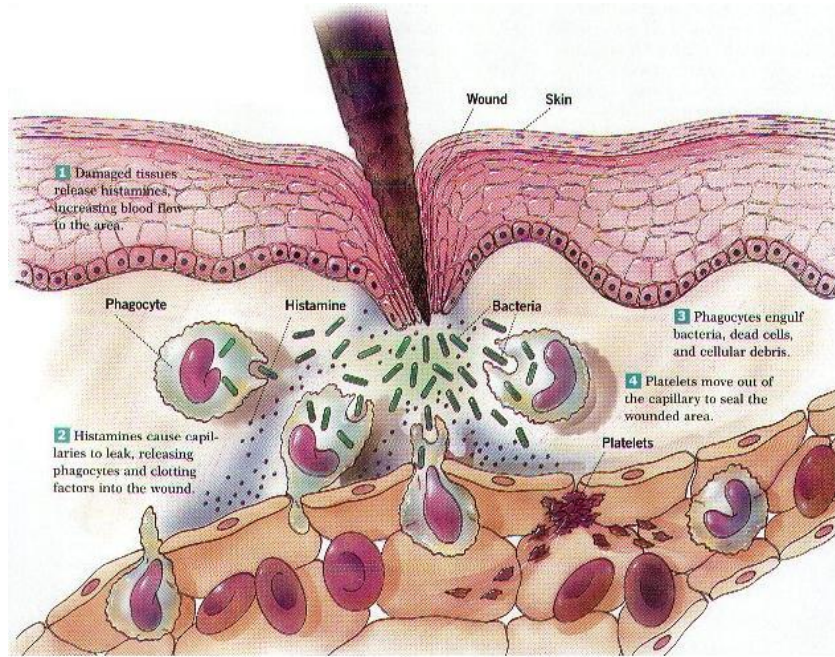
Artan kemotaktik sinyaller ve doku hasarı sonucu ortaya çıkan metabolitler fagositlerin hareketlerini cerrahi sahaya yönlendiren temel etkenlerdir. Kemotaktik uyarılar yollayan proteinler lokal vasküler endotel hücreleri ile birleşerek endotel hücre yüzeyinde selektin proteinlerinin regülasyonunu uyarırlar. Selektin proteinleri ise vasküler yatakta yuvarlanan nötrofilleri endotel yüzeyine çağırır. Endotel duvarındaki adezyon proteinleri ise nötrofillerin yapışmasını sağlarlar. Cerrahi sahada nötrofil varlığı peroperatif kontamine olmuş her türlü mikroorganizmanın yutulmasına yol açar (**Resim1**).

Cerrahi insizyonun yaklaşık 24. saatinde monositler cerrahi sahaya toplanırlar. Monositler iki yol izlerler. Eğer cerrahi sahada kontaminasyon minimal, nötrofiller erken gelmiş ve mikroorganizmaya karşı yeterli cevabı oluşturmuş ise; monositler lokal kimyasal sinyaller üreterek yara yeri iyileşmesini regüle ederler. Miyofibrositler yaranın fibrin matriksine göçerek, fibrin içeriklerini kollajen ile değiştirmeye başlarlar. Ancak mikroorganizmanın kontaminasyonu ve proliferasyonu, nötrofil infiltrasyonunun üzerinde ise; monositler proinflamatuvar hücre gibi davranıp TNF-alfa üreterek, salınım yaparlar. TNF- alfa nötrofil yanıtı düzenleyerek, asit hidrolaz gibi yıkıcı enzimlerin salınımını uyarır. Yine monositlerden salınan IL-1, IL-6 ve diğer proinflamatuvar sinyaller sonucu ateş yanıtı, akut faz reaktanlarının stimülasyonu gibi enfeksiyona karşı yanıt oluştururlar.

Aktif nötrofillerin uyarılması ile dokuda otoliz meydana gelmekte ve devam eden stimülasyon sonucu nötrofiller, cerrahi sahayı konak - patojen savaş alanı olarak hazırlar. Sonuç olarak; cerrahi saha nekrotik doku, nötrofil, bakteri ve proteinden zengin cerahat sıvısı ile dolar. Enfekte sahanın çevresindeki yaşayan dokular tipik olarak inflamasyonun klasik bulgularını verir. Cerahatın cerrahi sahadan akmasıyla beraber cerrahi insizyon postoperatif yara yeri enfeksiyonunun doğal tarihini yaşamış olur.



Tablo 1. İnflamasyonun aşamaları



Resim 1. Cerrahi sahada insizyon ile beraberinde gelişen inflamasyonun aşamaları

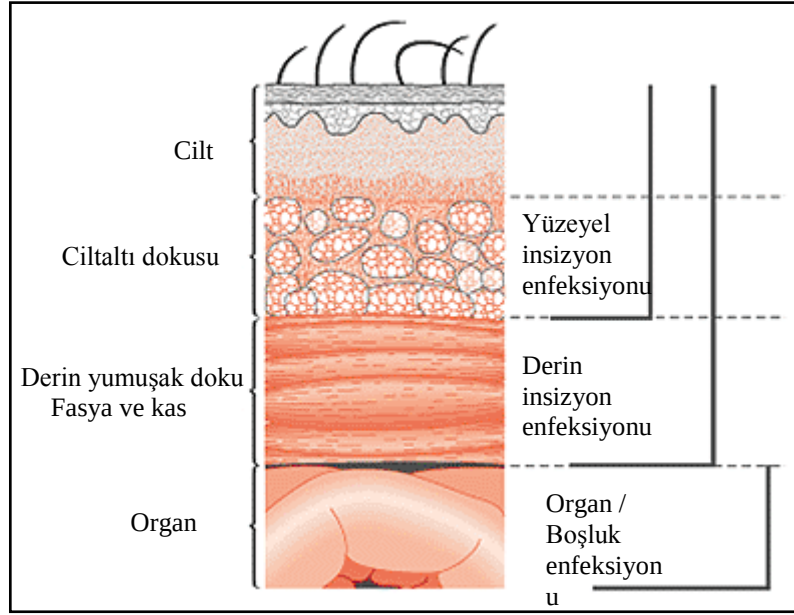
1. Doku hasarı ile beraber ortaya çıkan histamin ve bradikininin yanı sıra artmış kan akımı
2. Fagositlerin sahaya gelişi
3. Bakteri ve ölü hücrelerin fagositozu
4. Trombositlerin kapillerden sahaya hareketi

Daha önce de belirttiğim gibi her cerrahi girişim bakteri kontaminasyonu ile sonuçlanmakta, ancak her kontaminasyon enfeksiyon ile sonlanmamaktadır. Enfeksiyon gelişiminde önemli rol oynayan dört ana nokta vardır. Öncelikle operasyon sırasında bakteri inokülasyonu olması esastır. Bakteri kontaminasyonunun kaynağı hastanın kendi cilt florası veya uzak enfeksiyon odağı olabileceği gibi, ameliyathane içindeki hava, kullanılan cerrahi aletler veya cerrahın kendisi de olabilmektedir. Postoperatif enfeksiyon gelişiminde ikinci ana nokta inoküle olan bakterinin virülansıdır. Özellikle koagülaz pozitif stafilokokların, koagülaz negatif olanlara göre daha az miktarlarda bulunması bile enfeksiyon gelişmesi için yeterli olabilmektedir. Yaygın görülmemekle beraber Grup A streptokoklar virülansı yüksek bakteriler olup, özellikle nekroze sahalarda çok az miktarda bile bulunması enfeksiyon geliştirebilmektedir. Bakteriye ait özellikler de virülansla etkili olmaktadır. Escherichia coli dış hücre membranında taşıdığı endotoksini ile virülansını arttırmaktadır. Enfeksiyon gelişmesinde etkili üçüncü faktör olarak cerrahi sahada oluşan mikroçevreyi saymaktayız. Cerrahi sahada hematoma bulunması beraberinde hemoglobinin yıkımı ile ortaya çıkan demir iyonları bakteri artışı stimüle etmektedir. Nekrotik doku ise bakterilerin, konağın fagositik aktivitesinden korumakta ve büyümeleri için ideal ortam hazırlamaktadır. İmplantlar, kalıcı suture materyalleri ve yabancı cisimler bakterilerin üzerlerine yapışmasına izin vermekte, fagositik aktiviteden bakterileri korumaktadırlar. Dördüncü faktör ise konağa bağlı olup konak savunması yeterliliğidir. Konak doğal veya kazanılmış bağışıklık sistemi ile bakterilerle savaşır. Her konağın doğal bağışıklığı aynı düzeyde değildir. Her konakta nötrofil fonksiyonunu farklı olması beraberinde bazı insanların enfeksiyona karşı daha savunmasız olduğunu göstermektedir. Yine bağışıklık sistemini zayıflatan durumlar açıkça yüksek enfeksiyon riski taşımaktadır. Kronik hastalıklar, AIDS, immunsupresif tedavi, hipotalbüminemi de enfeksiyon gelişmesinde anlamlı risk faktörleridir. Hipotermi ve hiperglisemi de konak savunmasını anlamlı derecede azaltan risk faktörleri olarak sayabiliriz.

Sınıflama

Hastane enfeksiyonları, hastalar hastaneye başvurduktan sonra gelişen ve başvuru anında inkübasyon döneminde olmayan veya hastanede gelişmesine rağmen, bazen taburcu olduktan sonra ortaya çıkabilen enfeksiyonlar olarak tanımlanmaktadırlar (73). Hastane enfeksiyonu ile ilgili standart tanımlar 1988 yılında Centers for Disease Control and

Prevention (CDC) tarafından yayınlanmıştır, 1992 yılında cerrahi yara enfeksiyonlarının tanımları gözden geçirilmiş ve cerrahi alan enfeksiyonları başlığı altında yeniden düzenlenmiştir (73). Bu tanımlara göre cerrahi alan enfeksiyonları insizyonel veya organ / boşluk enfeksiyonları olmak üzere iki grup halinde incelenecektir (**Resim 2**).



Resim 2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından yapılan cerrahi saha enfeksiyonlarının sınıflandırması (2003)
(169 numaralı kaynaktan alınmıştır)

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından yapılan sınıflamaya göre insizyonel cerrahi saha enfeksiyonları, yüzeysel (cilt ve ciltaltı dokusu) ve derin insizyonel (fasya ve kas) şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Organ / boşluk enfeksiyonları ise vücut duvar katmanları dışında cerrahi girişim sırasında açılan veya manüple edilen her türlü organ veya boşluğa ait enfeksiyonları içerir.

Yüzeysel İnsizyonel Cerrahi Saha Enfeksiyonları Tanı Kriterleri

Ameliyattan sonraki 30 gün içinde gelişen, sadece insizyon yapılan cilt ve ciltaltı dokusunu ilgilendiren ve aşağıdaki kriterlerden en az birinin olduğu enfeksiyon:

1. Yüzeysel insizyondan pürülan drenaj olması

2. Yüzeyel insizyondan aseptik elde edilen sıvı veya doku kültüründe organizma izole edilmesi
3. Enfeksiyon belirti veya bulgularından en az birinin (ağrı veya hassasiyet, lokal şişlik, kızarıklık, ısı artışı)
4. Cerrahın veya konsültan doktorun yüzeyel cerrahi saha enfeksiyonu tanısı koyması

Aşağıdaki durumlar yüzeyel cerrahi alan enfeksiyonu kabul edilmez ;

1. Dikişlerin geçtiği noktalarda minimal inflamasyon veya akıntı olması
2. Fasya ve kas tabakalarına uzanan insizyonel cerrahi alan enfeksiyonu
3. İnfekte yanık yarası

Derin İnsizyonel Cerrahi Alan Enfeksiyonu Tanı Kriterleri

Kalıcı olarak yerleştirilmiş implant° yoksa ameliyattan sonraki 30 gün içinde, implant varlığında bir yıl içinde gelişen, ameliyata bağlı görünen, insizyon bölgesinde derin yumuşak dokuları (fasya ve kas tabakaları) ilgilendiren ve aşağıdakilerden en az birinin olduğu enfeksiyon:

1. Organ veya boşluk komponentinden kaynaklanmayan derin insizyondan pürülan drenaj olması
2. Hastada ateş (>38° C), lokal ağrı veya hassasiyetten en az birinin olduğu durumda ve insizyon kültür negatif değil iken, derin insizyonun spontan açılması veya cerrahın açması
3. Doğrudan doğruya muayenede, yeniden ameliyatta yada histopatolojik veya radyolojik incelemede derin insizyonu ilgilendiren abse veya enfeksiyona ilişkin başka bir bulgusu saptanması
4. Cerrahın veya konsültan doktorun derin cerrahi saha enfeksiyonu tanısı koyması

Notlar:

1. Hem derin, hem de yüzeyel insizyon bölgelerini içeren enfeksiyonlar derin insizyonel cerrahi alan enfeksiyonu kabul edilir.
2. İnsizyondan drene olan organ / boşluk CAİ, derin insizyonel CAİ kabul edilir.

Organ Boşluk Cerrahi Alan Enfeksiyonları Tanı Kriterleri

Kalıcı olarak yerleştirilmiş implant^o yoksa ameliyattan sonraki 30 gün içinde implant varlığında bir yıl içinde gelişen, ameliyata bağlı görünen, ameliyat sırasında açılan veya manüple edilen, insizyon dışında kalan anatomiye (organ ve boşlukları) ilgilendiren ve aşağıdakilerden en az birinin olduğu enfeksiyon:

1. Organ veya boşluğa ciltten geçilerek yerleştirilmiş bir drenden* pürülan drenaj gelmesi
2. Organ veya boşluktan aseptik olarak alınan sıvı veya dokuda organizma izole edilmesi
3. Doğrudan doğruya muayenede, yeniden ameliyatta yada histopatolojik veya radyolojik incelemede organ veya boşlukta abse veya enfeksiyona ilişkin başka bir bulgusu saptanması
4. Cerrahin veya konsültan doktorun organ / boşluk cerrahi alan enfeksiyonu tanısı koyması

^o National Nosocomial Infections Surveillance tanımı: prostetik kalp kapakçığı, insan dokusundan olmayan damar grefti, kalça protezi gibi insan dokusu kökenli olmayan cerrahi ile kalıcı olarak implante edilmiş yabancı cisim

* Dren yeri etrafındaki bölgenin infekte olması cerrahi CAİ olarak değerlendirilmez, derinliğine göre cilt veya yumuşak doku enfeksiyonu olarak kabul edilir.

Postoperatif Spinal Enfeksiyonlarda Risk Faktörleri

Hastaya ait Risk Faktörleri

Konağa ait faktörler içinde artmış postoperatif spinal enfeksiyon riskleri olarak; ileri yaş, kronik malnütrisyon, morbid obezite, kontrol altına alınamayan diyabet, steroid tedavisi, immunsupresyon, vücudunun uzak bir yerinde enfeksiyon varlığı (üriner sistem enfeksiyonu, solunum yolu enfeksiyonu vs.) ve uzamış preoperatif hastanede kalış süresi olarak sıralayabiliriz (180).

Preoperatif enteral veya parenteral hiperalimentasyon hastanın nüstriyon parametrelerini düzeltmek için uygulanabilir. Bu fikir ilk olarak Jensen ve arkadaşları tarafından ortaya atılarak algoritma geliştirilmiştir (**Tablo 2**). Hastaneye yatışında serum

albümin seviyesi 34 g / dl' den ve toplam lenfosit sayısı 1500 hücre / ml' den düşük olan hastalarda yapılacak cerrahi girişim elektif ise ertelenmeli, nütisyon desteği sağlanmalıdır. Eğer hastada serum transferin seviyesi 150 mg / dl' den düşük, kol kasının çevre uzunluğu normalin % 80' inden az ise elektif cerrahi için nütisyon açığının kapanmasını beklenmelidir. Eğer ki hastada gastrointestinal sisteme ait bozukluk saptanırsa, nütisyon desteği parenteral verilmesi endikasyonu doğar. Saydığımız ikinci madde eksiklikler hastada mevcut değilse, cerrahi hastaya postoperatif nütisyon desteğini sağlamak kaydıyla gerçekleştirilebilir (116).

Obez hastalar ise öncelikle medikal olarak kontrol altına alınmalı, kademeli olarak kilo vermeleri sağlanarak fiziksel rehabilitasyon programları uygulanması tercih edilmelidir. Yeterli kilo kaybı ile spinal kolumna yüklenen ağırlık da azalacağı için bu hastalarda operasyona bile gerek kalmayabilir. Eğer ki obez hastaya cerrahi uygulamak gerekirse cerrah her zaman cerrahi sahada zayıf vaskülarizasyonu ve bakteri inokülasyonuna rölatif yetersiz yanıt olabileceğini aklında tutmalıdır.

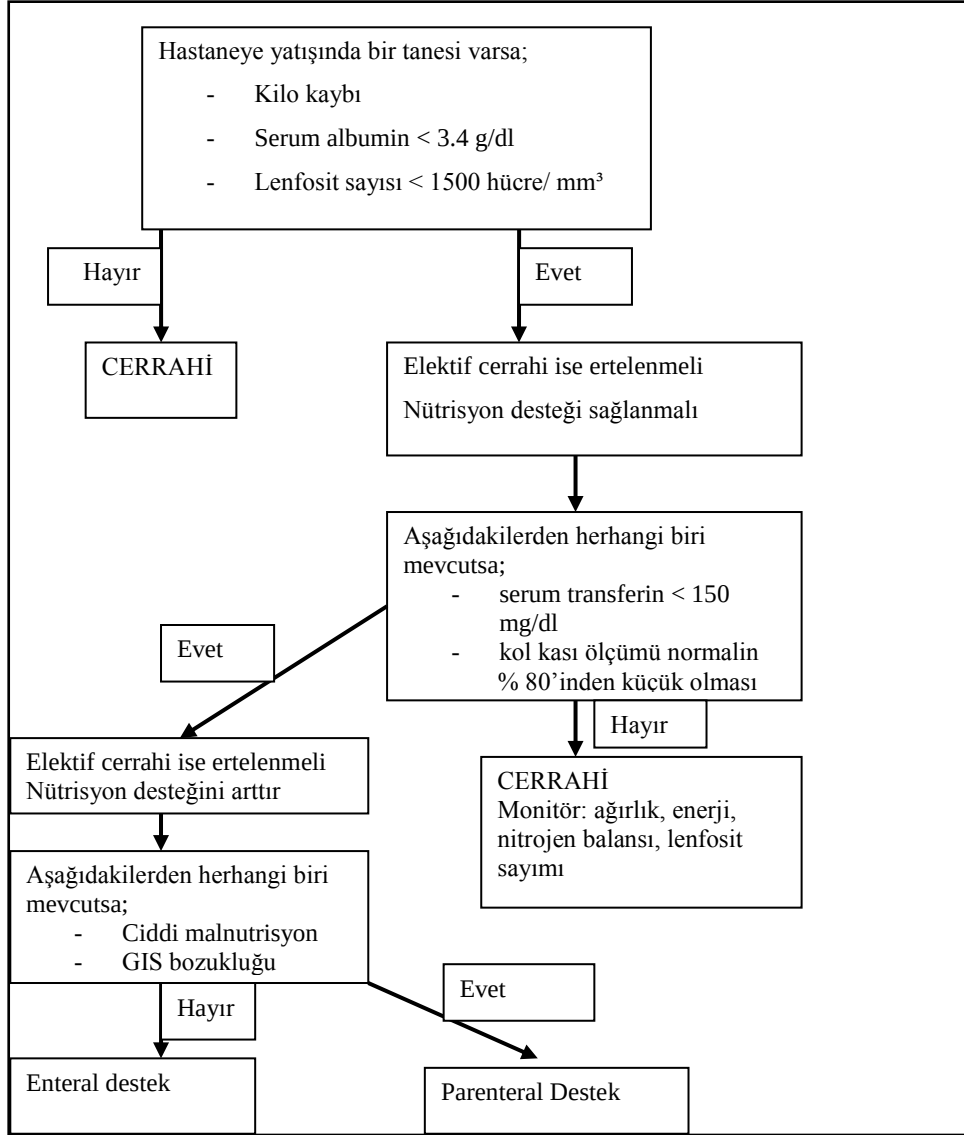
Konağa ait diğer risk faktörleri olarak ileri yaş, ek hastalığının olması, vücudunda uzak enfeksiyon kaynakları bulunması ve diabetes mellitus olarak sayabiliriz. Ancak regüle kan şekerinin yara yeri enfeksiyonu açısından artmış bir risk taşımadığı literatürde bildirilmiştir. Bunun yanı sıra kontrol altına alınamayan diyabet, diabetik ketoasidoz komasındaki hastalar cerrahi saha enfeksiyonları açısından belirgin artmış risk taşımaktadırlar. Bu hastalarda cerrahi girişim için serum glukoz düzeyinin normal sınırlara kadar çekilmesini beklemek belki de en doğru karar olacaktır.

Akut veya kronik steroid tedavileri de postoperatif spinal enfeksiyon açısından risk faktörü olarak sayılmalıdır. Kemoterapi tedavisine bağlı immun supresyon durumunda, benzer şekilde hematopoetik hastalıklar, miyeloproliferatif hastalıklar seyrinde ve AİDS tanısı almış hastalarda optimum hasta koşulları sağlanana kadar cerrahi girişimler ertelenmelidir.

İdrar yolu enfeksiyonu gibi uzak enfeksiyonlar açısından hastalar preoperatif değerlendirilmeli, tedavileri cerrahi girişim öncesi yapılmalıdır. Nelson ve arkadaşları yayınladıkları makalede postoperatif spinal enfeksiyon gelişen yedi hastanın dördünde üriner sistem enfeksiyonu saptadıklarını bildirmişlerdir. Hatta bu dört hastanın üçünde üriner sistem enfeksiyonu ile postoperatif spinal enfeksiyona yol açan mikrobiyolojik ajanın aynı olduğunu bildirmişlerdir (167). Batson' ın demonstre ettiği pelvik ve paravertebral venöz sistem arasında kapaksız venöz kan dolaşımı spinal enfeksiyonlar için potansiyel hematogen bir yol oluşturmaktadır (11). Hematojen yayılma aynı zamanda diğer enfeksiyon bölgelerinden de

olabilmektedir. Eğer bu uzak enfeksiyon kaynakları preoperatif eradike edilemezse de; hiç olmazsa yapılacak kültür ve bakteri hassasiyet testleri sonucu ile cerrahın profilaktik antibiyotik seçimi belirlenmelidir.

Hastanede kalış süresi de postoperatif spinal enfeksiyon riskini arttıran faktörlerdendir (180). Cruse ve Ford yayınladıkları makalede her postoperatif gün için enfeksiyon riskinin % 1.1 arttırdığını bildirmişler ve her geçen hafta ise bu riskin ikiye katlandığını bildirmişlerdir (47). Bu da bize hastane florasının yara yeri enfeksiyonuna arttıran direkt etkisi olduğunu göstermektedir. Bir hasta yoğun bakım ünitesine girdikten iki hafta sonra tüm florası hastane patojenleri ile kolonize olmaktadır (172). Antibiyotik kullanımı ile bakteriler direnç kazanmakta ortaya çıkan yeni dirençli suşlar problemi daha karmaşık hale sokmaktadır. Archer ve Tenenbaum kardiyak cerrahi geçiren hastaların deri florasının % 54'nde postoperatif metisilin dirençli Staphylococcus epidermidis saptamıştır. Oysa yaptığı çalışmada bu hastaların preoperatif deri flora incelmelerinde metisilin dirençli staphylococcus epidermidis % 4 oranında saptamıştır (14). Diğer hastaya ait postoperatif enfeksiyon riskini arttıran faktörler arasında radyoterapi, neoplazmlar, adrenokortikal yetmezliğı de sayabiliriz. Kötü yara iyileşmesine yol açması nedeniyle postoperatif radyoterapi için iki veya üç hafta beklenmelidir. Eğer ki dokuya yapılacak cerrahi öncesi radyoterapi uygulanmış ise araya altı ile on iki hafta süre vermek gereklidir. Ancak pratik hayatta yapılacak cerrahi girişimi bu kadar ertelemek çoğı zaman mümkün olmamaktadır. Böyle girişim planlanan hastalara ve ailelerine enfeksiyon riski mutlaka anlatılmalı ve mortaliteyi arttıran faktör olduğı özellikle vurgulanmalıdır.



Tablo 2. Nütrisyon açığı olan hastalara klinik yaklaşım

(116 numaralı kaynaktan alınmıştır)

Lokal Risk Faktörleri

Hastanın enfeksiyonu, yol açan mikroorganizmanın tipi ile inoküle olan mikroorganizma sayısına da bağlıdır. Henüz ispatlanmış ve ispatlanmamış birçok etken yara yerine inoküle olan mikroorganizma sayısını azaltmaktadır. Polk ve arkadaşları ‘ Guidelines for Prevention of Surgical Wound İnfection ‘ başlıklı makalelerini, bu faktörlerin anahatlarını ortaya koymak için toplandıkları ‘ Centers for Disease Control ‘ panelleri sonucunda bildirmişlerdir (180). Polk ve arkadaşları yaptıkları makalede cerrahi enfeksiyon kontrol pratiğini geleneksel ve objektif bilgiler ışığında değerlendirmeye çalışmışlardır (180).

Cerrahi ekip ve hastalar, cerrahi saha enfeksiyonunda temel kontaminasyon kaynaklarını oluştururlar. Normal koşullarda insanlar her dakikada binin altında bakteriyi çevreye bırakmaktadır. Bir grup insanlar ise her dakika binin üstünde bakteri çevreye bırakmaktadır. Bu grubu erkeklerin % 13' ü, postmenapozal kadınların % 5' i ve premenapozal kadınların ise % 1' i oluşturmaktadır (195).

Bu aşamada şu soru aklımıza gelmektedir. Acaba bu hava yoluyla taşınan bakterileri cerrahi sahaya ulaşmasını azaltabilir miyiz ? Ritter yazdığı makalede operasyon odasının anlamlı derecede kontaminasyon kaynağı oluşturmadığını bildirmiştir. Boş bir operasyon odasında her saatte birim alana ortalama 13 CFU bakteri saptamıştır. Eğer ki aynı operasyon salonunda beş ameliyathane personeli çalışıyor olsaydı, bu değer her saat için birim alana ortalama 447 CFU kadar yükselebileceğini bildirmiştir (195). Bu bilgi ise bize bakterilerin taşınmasını operasyon ekibi tarafından gerçekteştirildiğini göstermektedir (26). Laminer hava akımı kullanımı ve hastanın giysilerinin tamamen çıkarılması optimum cerrahi koşulları sağlamaktadır (136). Lidwell ve arkadaşları yaptıkları yayında total eklem protezi uygulanan hastalarda laminer akım kullanılması halinde enfeksiyon oranının % 2' den % 1 düzeyine kadar indiğini bildirmişlerdir (136). Her ne kadar literatürde tüm yazarlar kabul etmese de hastanın kıyafetlerinin çıkarılması postoperatif enfeksiyon oranını % 0.5 oranında azaltmaktadır (13). Ameliyathane salonu kapısının devamlı olarak kapalı tutulması ve ameliyathane salonu içindeki ve dışındaki trafiğin minimum olması konularında literatürde genel olarak fikirbirliği mevcuttur (180).

Ameliyathane salonu içindeki hava filtre edilmeli ve saatte yirmibeş kere değiştirilmelidir (180). Yine operasyon sırasında cerrahi ekibin kendi arasındaki konuşmalar minimum tutulmalıdır (134). Ameliyathane eğer mümkünse infekte cerrahi girişimlerden sonra herhangi bir temiz cerrahi girişim yapılmamalıdır. Ultraviyole ışıkların kullanımı literatürde tartışmalı bir konudur (195). İntraoperatif görüntüleme ise enfeksiyon riskini doğrudan arttırmamakla beraber, cerrahi girişimin sterilizasyonunu bozması açısından risk oluşturmaktadır (61).

Cerrahi ekip tamamen cerrahi kıyafetlerini giymeli (180), bone ve maskeler tam olarak giyen kişiye uygun ölçülerde olmalıdır (134). Galoşlar her cerrahi girişimde değiştirilmelidir (134). Cerrahi ekip her operasyon öncesi kişisel olarak antibakteriel solüsyon ile yıkanmalıdır. Her infekte cerrahi girişim sonrası cerrahi ekip kıyafetlerini değiştirmeli ve kişisel fırçalar tamamen değişmelidir. İki kat eldiven kullanımı hem hastayı, hem de cerrahı aynı şekilde

korumak amacıyla sık görülen eldiven penetrasyonuna önlem için kullanılmalıdır. Özellikle metal implant kullanılan ve uzun süren cerrahi girişimlerde periyodik olarak rutin dış ikinci kat eldiven değiştirilmesi önerilmektedir (134).

Hastanın cildinin hazırlanması, lokal bakteri temasının azaltılmasında çok önemli kritik faktördür. Bu süreç cerrahi girişim öncesi akşamından başlamaktadır. Hasta antiseptik sabun ile yıkanmalıdır (134,170). Bazı merkezler ise bu hazırlığı operasyon sabahı yapılmasını tercih etmektedirler. Diclorhexidine, iodine ile cerrahi sahanın genişçe boyanması bugün için genel olarak kabul görmüş bir antisepsi tekniğidir. Basit sabunlar, alkol gibi solüsyonların cerrahi sahada antisepsi için tek başlarına kullanılmaları artık önerilmemektedir. Cerrahi sahadan tüylerin ve saçların kesilmesi literatürde çok gerekli olmadığı bildirilmiştir. Cruse yazdığı makalede cerrahi sahayı traş etmedikleri hastalarda enfeksiyon oranını % 0,6 olduğunu saptarken; cerrahi sahayı traş ettikleri hastalarda ise bu oranının % 2.3' e kadar yükseldiğini bildirmiştir (47). Epilasyon ilaçlarının kullanılması en az enfeksiyon riski taşıdığı literatürde bildirilmiş ve bu oran % 0,6 saptanmıştır. Ancak cerrahın traş edilmiş bir cildi tercih etmesi durumunda, bu traşın cerrahi öncesi gecesi değil; operasyonun hemen öncesinde yapılması daha uygundur (168). Literatürde klips kullanılarak saçların sahadan uzaklaştırılmasının traş etmeye en iyi alternatif olacağı da bildirilmiştir (170).

Literatürde anesteziyi takiben cerrahi sahayı tamamen kapatacak şekilde drape ile örtülmesi önerilmektedir. Hazırlanan cerrahi sahada sadece dren açmak için isteğe bağlı bir nokta açıkta bırakılabilir. Hastanın florasına ait bakteriler özellikle cerrahi saha ıslak iken koton, pamuklara yapışma gösterebilirler (24). Drapelerin suya dirençli sentetik fiber yapıları bariyer görevi görerek, bu geçişi engellemekte oldukları için özellikle kullanımları enfeksiyon riskine karşı şiddetle önerilmektedir (168). Cruse ve Ford her ne kadar drapelerin kullanılması ile belirgin bir fark olmadığını bildirseler de (47); Johnston ve arkadaşları drape kullanımının belirgin üstünlük sağladığını bildirmişlerdir (119). Cerrah operasyon öncesi cerrahi sahaya saldırarak olan organizmaları minimuma indirmek için, yukarıda saydığım tüm faktörleri göz önüne almalı ve saydığımız önlemler sırasıyla uygulanmalıdır.

Yumuşak doku ve paravertebral adalelerde doku nekrozunu minimize etmek için, peroperatif katlar sırasıyla geçilmeli ve paravertebral adaleler kibarca disseke edilmelidir. Yara yerinde nekrotik doku varlığında postoperatif enfeksiyon için çok az sayıda bakteri yeterli olabilmektedir (108). Cerrah peroperatif koter kullanımında dikkatli davranmalı, aşırı

kullanımının dokuda nekroza yol açabileceğini aklından çıkarmamalıdır. Benzer şekilde damar ligasyonları da dikkatli uygulanmalıdır. Her iki yöntem ile cerrahi sahada etkili hemostaz sağlamak ile gelişebilecek doku nekrozu arasında hassas dengeyi sağlamalıdır. Yine peroperatif kullanılan ekartörlerin yüksek kontak güçleri sayesinde dokuda lokal iskemi meydana getirebileceği unutulmamalı, periyodik olarak ekartörler kapatılarak kasların perfüzyonuna izin verilmelidir (236). Cerrahi sahada hematoma olması, lokal defans mekanizmalarının zayıflamasına yol açmakta; enfeksiyon riskini belirgin olarak arttırmaktadır (132). Lee ve arkadaşları postoperatif enfeksiyonda en önemli risk faktörü olarak hematoma büyüklüğü olarak değerlendirmişler ve özellikle sakınmak gerekliliği üzerinde durmuşlardır (132). Hemostazda ligasyon ve elektrokoter kullanımı esas ana basamağı oluştursa da, geride yabancı cisim ve nekrotik doku bırakılmaktadır. Diğer lokal hemostatik ajanlar da hemostaz amacıyla kullanılabilir. Ancak hangi ajanın ne zaman kullanılacağına, ajanın dokuya nasıl etki ettiğini, cerrahi sahada enfeksiyon oranlarını ve yol açabileceği fibrosis dokusu ile kemik iyileşmesine etkisini bilerek karar vermek gerekir. Cerrahi saha hematomlarının önüne ancak ve ancak katların usulüne uygun şekilde kapatılması ile geçinebilir. Katların sıra ile kapatılması ve ölü cerrahi boşluk bırakılmaması kritik noktalardır. Özellikle obez hastalarda katların kapatılması ve ölü boşluk bırakılmaması çoğu zaman kolay olmamaktadır. Bu hastalarda cerrahın seçimine bağlı olarak her iki yara dudağını yaklaştırmak amacıyla lastik kaplama ile desteklenmiş retansiyon süturleri tercih edilebilir.

Literatüre baktığımızda genel olarak cerrahi saha drenlerinin rutin olarak kullanılması uygun görülmemektedir (168,170). Özellikle genel cerrahi literatüründe kapalı suction hemovak dren sistemleri çok tartışılmıştır. Sonuç olarak cerrahın tercihi kalmakla beraber gerekli olduğu durumlarda gerek epidural mesafeye, gerekse ciltaltı dren yerleştirilmeli ve geleneksel olarak postoperatif ikinci günde çekilmelidir. Bugüne kadar yapılmış birçok çalışmada, açık ve travmatize cerrahi sahaların lokal olarak artmış doku bakteri sayısı ve yine artmış enfeksiyon riski ile doğrudan ilişkisini net olarak ortaya koymuştur (149).

Johnston ve arkadaşları cerrahi prosedür süresince lokal bakteri sayısının arttığını göstermişlerdir (119). Diğer yapılan çalışmalar ise özellikle üç saati geçen operasyon süresinin postoperatif enfeksiyon riskini belirgin olarak arttırdığını bildirmişlerdir (47). Literatürde bazı cerrahların uzun süren operasyonlarda, özellikle metal implant kullanılmış ise kapatmaya geçilmeden önce devitalize dokuların debride edilmesini ve topikal antibiyotikli solüsyonlarla cerrahi sahanın irrigasyonu tercih ettiklerini görmekteyiz.

Benzer şekilde postoperatif dönemde idrar sondaları mümkün olan en kısa sürede çıkarılmalıdır. Hematojen yol ile idrar yolu enfeksiyonu sonrası postoperatif spinal enfeksiyon gelişen hastalar literatürde bildirilmiştir. Yine cerrahi saha komşuluğu nedeni ile hastanın defekasyonunu postoperatif dönemde düzgün bir şekilde yapması da literatürde bildirilmiş dikkat edilmesi gereken bir diğer noktadır.

Sonuç olarak cerrah ve hasta operasyon şekline göre postoperatif enfeksiyon riskinin daha yüksek olabileceğini gözardı etmemelidir. Diskektomi prosedürüne eklenmiş füzyon operasyonu enfeksiyon riskini dört kat arttırmaktadır. Operasyon sırasında metal implant uygulaması yüksek enfeksiyon riski ile ilişkilidir. Metilmetakrilat enfeksiyona karşı lokal direnci açıkça kırmaktadır (174,175). Postoperatif enfeksiyon riski yapılacak cerrahi girişimin şekline, kullanılacak operasyon tekniği ile yakın ilişkilidir.

Profilaktik Antibiyotikler

Mikroorganizmalar ile konağın savunması arasındaki meydan savaşı cilt insizyonu ile başlamaktadır. Profilaktik antibiyotikler konağın lokal savunma mekanizmalarına yardım etmektedirler. Profilaktik olarak verilecek antibiyotik dokuda cerrahi prosedür sırasında yeterli konsantrasyonda bulunmalı ve cerrahi sonrası en çok patojen olarak karşımıza çıkan mikroorganizmalara karşı etkili bir ajan olmalıdır. Yapılan erken çalışmalarda profilaktik antibiyotikler beklenen sonuçları gösterememiştir. Daha sonra yapılan çalışmalar sonucu spinal cerrahi girişimlerden önce profilaktik antibiyotik kullanımını desteklemiştir. Antibiyotikler ilk olarak klinik pratiğe 1940'lı yıllarda girmiştir. Aktif enfeksiyonları tedavi edici ve önleyici potansiyelleri hemen fark edilmiştir. Burke yaptığı hayvan deneyinde ciltaltına *Staphylococcus aureus* suşu enjekte etmiş ve profilaktik antibiyotik kullanımını önemini vurgulamıştır (34). Burke'nin bu çalışması diğer araştırmacılar tarafından da kabul görmüştür (10,208). Yapılan bir çok çalışmada profilaktik antibiyotik kullanımının postoperatif enfeksiyon oranını düşürdüğünü gösterirken, bazı çalışmalarda ise profilaktik antibiyotik kullanımı ile postoperatif enfeksiyon oranının artması antibiyotiklerden uzun yıllar boyunca kaçınılmasına neden olmuştur (181,215). Her ne kadar kalp kapak protezi gibi ek problemi olan hastalarda profilaktik antibiyotik kullanımı geniş ölçüde kabul edilmişse de nöroşirurji pratiğinde ek problemi olmayan hastalara profilaktik antibiyotik kullanımı bir o kadar tartışma yaratmıştır. Son 20 yılda profilaktik antibiyotik kullanımı konusundaki tartışmalar tekrarlanmıştır. Sonuç olarak hastalara profilaktik antibiyotik kullanımı sadece

postoperatif azalmış enfeksiyon riski için uygulanabileceği ancak bu uygulamanın da anlamlı riskler taşıdığının bilinmesi gerektiği konusunda hemfikir sağlanmıştır. Profilaktik antibiyotik kullanırken dirençli enfeksiyonlara yol açabileceği, karaciğer ve böbrek yetmezliği ve anafoksi riski taşıdığını akılda tutmak gerekir (94,216).

The National Academy of Sciences-National Research Council yara yerleri; temiz, temiz-kontamine ve kontamine olarak üçe ayırmaktadır. Birçok nöroşirurji operasyonu temiz yara yeri şeklindedir. Temiz yara yeri olarak kabul etmemiz için yara yerinin kapalı, operasyon sırasında sterilite bozulmamalı, solunum, gastrointestinal veya genitoüriner traktlara giriş olmamalıdır. Bu temiz girişimler bugün için birçok hastanede % 1-3 arası enfeksiyon riski taşımaktadır (95). Yine de günümüzde birçok nöroşirurjiyen bu temiz cerrahi uygulamalarda da profilaktik antibiyotik kullanmaktadır. Sonuç olarak literatürde de bu temiz cerrahi girişimlerde de profilaktik antibiyotik kullanımı destekleyen yayınlar mevcuttur.

Konu hakkında en eski yayınlardan biri olan 1956 yılında Sperl ve arkadaşları yaptıkları bildiride penisilin profilaksisi ile lomber spinal füzyon uyguladıkları 288 hasta ile 10 yıl önce aynı prosedürü uyguladıkları 119 hastayı karşılaştırmış Postoperatif enfeksiyon, yara yeri kapanması antibiyotik verilen grupta çok daha yüz güldürücü olduğunu bildirmiş, temiz cerrahi girişimlerden profilaksiyi desteklemişlerdir (215).

Mount Sinai Hastanesinde uygulanan temiz nöroşirurjikal prosedür öncesi verilen antistafilokokal ajan linkomisin kullanılması ile enfeksiyon oranı %5.1'den %2.3'e düşürülmüştür (202). Malis düzensiz olarak topladığı 1732 hastalık serisinde preoperatif vankomisin ve tobramisin profilaksisine ek olarak peroperatif streptomisin ile cerrahi sahanın irrigasyonu uygulayarak hiç postoperatif yara yeri enfeksiyonuna rastlamadığını bildirmiştir. Yayını düzensiz toplanmış olmasına rağmen irrigasyonu nöroşirurji pratiğine sokması açısından tarihi önem arz etmektedir (143).

Horowitz ve Curtin 15 yıllık deneyimlerini aktardıkları yayında laminektomi uygulanan hastalarda postoperatif yara yeri enfeksiyonu oranı % 9.4' den linkomisin kullanımı ile %1' lere kadar düşürdüklerini bildirmişlerdir (107). Savitz ve Malis yaptıkları çalışmada profilaktik klindamisin verdikleri 60 hastanın bir tanesinde (% 1.7) enfeksiyon saptarken; plasebo grubunda 50 hastanın dokuzunda (% 18) yara yeri enfeksiyonu saptanması üzerine çalışmalarını kesmek zorunda kalmışlardır (202). Brandt ve Feres ise yaptıkları yayında profilaktik antibiyotik verdikleri hasta grubunda % 26.4 postoperatif enfeksiyon oranı saptarken; profilaktik antibiyotik vermedikleri 20 hastada ise herhangi bir enfeksiyon

saptamadıkları bildirmişlerdir. Ancak yayınları küçük bir hasta grubunu içermekle beraber cerrahi ve antibiyotik rejimi olarak belli bir protokole sahip değildi (31). Quartey ve Polyzoidis ise profilaktik antibiyotik kullanımı ile kliniklerinde enfeksiyon oranının % 0.8’den % 7’ ye yükseldiğini bildirmişlerdir (185).

Yukarıda saydığımız randomize olmayan, kontrolsüz çalışmaların yanı sıra zamanla profilaktik antibiyotik kullanımı ile ilgili randomize ve kontrollü çalışmalar da nöroşirürji literatürüne girmiştir. Geraghty ve Feely preoperatif gentamisin ve vankomisin verilen peroperatif streptomisin ile irrigasyon uygulanan hasta grubu ile herhangi bir tedavi verilmeyen hasta grubunu randomize kontrollü bir çalışma ile karşılaştırmış ve aralarında belirgin fark olmadığını bildirmişlerdir (75). Mollman ve Haines 1970 ile 1984 arası gerçekleştirdikleri 9202 vakalık serilerinde profilaktik antibiyotik verilen hasta grubu ile profilaktik antibiyotik verilmeyen hasta grubunu karşılaştırmışlardır. Profilaktik antibiyotik verilmeyen hasta grubu arasında % 1.1 oranında enfeksiyon artışı saptamışlardır. Yine bu yayınlarında BOS likörü olmasının ve sistemik enfeksiyon varlığının predispozan faktörler olduğunu bildirmişlerdir (158). 1987 yılında Young ve Lawner çift kör, plasebo kontrollü, randomize 846 hastalık serilerini bildirmişlerdir. Antibiyotik verilen hasta grubunda % 1 oranında enfeksiyon görülürken, antibiyotik verilmeyen hasta grubunda bu oran % 3.8’ e kadar yükselmiştir (242). Yine Bullock ve arkadaşları yaptıkları 417 hasta içeren serilerinde antibiyotik verilen hasta grubunda % 2.1 enfeksiyon oranı saptarken; antibiyotik verilmeyen hasta grubunda ise bu oranı % 5.9 olduğunu bildirmişlerdir (33).

Yukarıda saydığımız kontrollü çalışmalar sonucunda temiz nöroşirürjikal girişimler öncesi profilaktik antibiyotik kullanımı endikasyonu doğmaktadır. Ancak klinik çalışmalar göstermiştir ki cerrahi sahada yabancı cisim varlığı hem erken hem de geç dönemde konağı enfeksiyona açık hale getirmektedir. Bu yüzden implant yerleştirilmesi planlanan operasyonlarda preoperatif antibiyotik profilaksisi uygulanması konusunda hemfikir sağlanmıştır (96). Savitz’in yaptığı çalışmada ise cilt insizyonundan önce sefazolin (1. kuşak sefalosporinlerden en uzun yarılanma ömrüne sahip) verilmesinin hemen hemen tüm stafilokokkal enfeksiyonlara karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir (202). Yine aynı çalışmada rutin spinal cerrahi prosedüründe profilaktik vankomisin veya gentamisin verilmesinin gerekli olmadığı, sefazolin verilmesinin yeterli olabileceği bildirilmiştir. Bugüne postoperatif antibiyotik tedavisinin ne kadar sürdürüleceğine dair yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Genel fikir birliği olarak antibiyotik tedavisinin postoperatif 24 saat sürdürölmesi ve enstrümantasyon varlığında daha uzun verilebileceği yönündedir. Ancak uzun teröpatik antibiyotik tedavisinin dirençli mikroorganizmalara yol açabileceğini de hiçbir zaman unutulmamalıdır.

İmplant uygulanan spinal girişimlerde ise profilaktik antibiyotiğin dokuda yeterli konsantrasyon sağlanması ile, bu ilaçların taşıdığı reaksiyon ve yan etkinin gözardı edilebilecek kadar lokal savunmaya destek verdiği konusunda hemfikir sağlanmıştır.

Bugün için birçok antibiyotiğin kemiğe geçişı hakkında yeterli bilgiye sahibiz. Ancak antibiyotiklerin disk mesafesine geçişleri henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Yapılan tavşan deneylerinde antibiyotiklerin disk mesafesine geçişleri, iyi kanlanan herhangi bir dokuya göre daha yavaş olarak gerçekleştiği gösterilmiştir (34). Yapılan çalışmalar sonucunda; antibiyotiklerin nukleus pulposusa geçişinin ise, antibiyotiğin kendi yapısı ve kimyasına bağlı olduğunu ve her antibiyotik için farklı olduğunu bildirilmiştir. Diskektomi prosedüründen bir veya iki saat önce verilen antibiyotiğin dokuda yeterli konsantrasyona ulaştığını ve topikal antibiyotikli solüsyonlar ile yapılan irrigasyon sonucu disk mesafesindeki lokal antibiyotik konsantrasyonunun arttırılabileceğini biliyoruz. Profilaktik antibiyotikler için en efektif yol intravenöz yoldur (9). Uzamış operasyonlarda ve belirgin kan kaybı ile seyreden cerrahi prosedürlerde ek antibiyotik dozu tekrarlamak gereklidir. Ek doz zamanlaması yapılacak olan antibiyotiğin farmakokinetiğine, proteine bağlanma derecesine ve veriliş yoluna bağlıdır (9). Ancak yine de perioperatif ek doz antibiyotik uygulamasının ek koruyuculuk sağlayıp sağlamadığı belirsizdir. Postoperatif antibiyotik tedavi süresi 24 saat önerilmekle beraber 48 saati geçmemelidir. Postoperatif daha uzun antibiyotik tedavisinin ek getirisi olmadığı gibi mikroorganizmaların direnç kazanmasına yol açmaktadırlar (169). Bugün halen en çok yapılan yanlış uygulama antibiyotik profilaksisinin gereksiz yere uzatılmasıdır. Antibiyotik seçimi ise hastanın medikal durumu, cilt florası, hastanenin kolonizasyonu, kullanılacak antibiyotiğin farmakokinetiği ve maliyeti göz önüne alınarak yapılmalıdır.

Postoperatif Spinal Enfeksiyonlarda Tanı ve Tedavi

Postoperatif enfeksiyonlar hem infekte olan cerrahi alanın özelliklerine bağlı, hem de infekte eden mikroorganizmaya bağlı çok sayıda değişik klinik tablolara yol açmaktadır. Postoperatif spinal enfeksiyonlar diskit, spinal epidural abse ve osteomiyelit ile klinik oluşturmaktadırlar. Disk mesafesi enfeksiyonu klinik ve radyolojik bulguları ilk olarak 1936

yılında lomber ponksiyon sonrası mesafe enfeksiyonu gelişen bir olgu sunumu yapan Milward ve Grout tarafından tanımlanmıştır (155).

1934 yılında Mixter ve Barr lomber disk hernisine cerrahi yaklaşımı tanımladıktan sonra, lomber diskektomiye takiben mesafe enfeksiyonları görülmeye başlamıştır. Ancak o zamandaki şartlar içinde tanı konulması zor bir klinik tablo olması nedeni ile iki dekat boyunca literatürde yer almamıştır (226). 1951 yılında Giesecking ilk olarak postoperatif gelişen disk mesafesi enfeksiyonu yayınlamıştır (76). Mesafe enfeksiyonu olan hastalar postoperatif erken dönemde tipik olarak asemptomatiktirler. Ancak postoperatif ikinci haftadan giderek şiddetlenen lokalize veya bacağı yayılan ağrı ve paravertebral kas spazmları gelişir. Kanda lökosit sayıları genellikle normal olup, ateş şikayeti pek saptanmaz. Ancak sedimentasyon değerleri sıklıkla yükselir ve 100 mm / h' yi aşma eğilimindedir. Direk grafi görüntülemesinde kliniğin progresyonu ile beraber endplatede aşınma gözlenir. Disk mesafesinin iğne ile aspirasyonu bazen suçlu mikrobiyolojik ajanı saptamaya yardımcı olsa da ,genellikle negatif sonuçlar elde edilmektedir.

Postoperatif günler içinde devam ateş yüksekliği özellikle yara yeri enfeksiyonu açısından uyarıcı olmalıdır. Bu hastaların yara yerleri özellikle kızarıklık, şişkinlik, hassasiyet ve akıntı açısından kontrol edilmelidir. Hızlı başlanan antibiyotik tedavisi ve gerekirse reoperasyon ile irrigasyon uygulanması esastır. Özellikle üç saati aşan operasyonlarda yara yeri enfeksiyonu açısından anlamlı risk taşımaktadırlar. Daha önce de belirttiğim gibi ameliyathane havalandırma sistemleri enfeksiyon riskini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Fakat bunun yanında lokal antibiyotik uygulamalarının bazı yayınlarda enfeksiyon riskini değiştirmedeği de bildirilmiştir.

Postoperatif Diskit

Diskit veya mesafe enfeksiyonu, subkondral vertebral osteomyelit ile beraber intervertebral diskin enfeksiyonudur. Genellikle disk cerrahisini takiben veya hematogen yayılım ile meydana gelmektedir. Bongartz ve arkadaşları yaptıkları 3127 vakalık diskektomi serilerinde postoperatif diskit görülme insidansını % 0.5 olarak yazmışlardır (27). Mikrodiskektomi ile daha yüksek postoperatif diskit insidansları literatürde bildirilmiş olup açık cerrahi sahaya mikroskop çekilmesi suçlanmıştır. Hemen hemen tüm diskit olguları lumbosakral omurgada görülmektedir. Postoperatif ikinci hafta ile üç ay arası ortaya çıkan bel ağrısı oldukça tipiktir. Ağrı karakteri oldukça şiddetli olmaktadır. Diskitin nadir görülmesi

nedeni ile hastaların şiddetli ağrıları öncelikle başarısız diskektomi sonucu olarak yanlış yorumlanabilmektedir.

Lokalize ağrı ve ateş klinik bulguları olmasına rağmen çoğu zaman her hastaya göre değişken olabilmektedir. Yaygın olmamakla beraber klinik tabloda terleme, üşüme ve halsizlik gibi nonspesifik bulgular da eşilik edebilmektedir. Ağrı yakınması klinik olarak çok şiddetli olabilmektedir. Pilgaard bu klinik tablonun histeriyi taklit edebileceği konusunda uyarmıştır (177). Belirgin olarak palpasyon ile hassasiyeti olan bu hastalar kendi hareketlerini kısıtlarlar. Düz bacak kaldırma ve Laseque testi genellikle şiddetli bel ağrısına neden olurken, bazı hastalarda bacak ağrısını da arttırmaktadır. Klinik tanının radyolojik olarak direkt grafi, sintigrafi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans ile desteklenmesi; kan ve disk mesafesinden örnek alınması da gerekebilmektedir.

Düz grafi ve beyaz küre sayımı genellikle normal sınırlar içinde bulunsa da, sedimentasyon ve özellikle C-reaktif protein oldukça hassas parametreler olup, çoğunlukla yükselmiş oldukları saptanır. Lökosit sayımı ve vital bulgular genelde her hastaya göre değişiklik göstermekte ve her zaman güvenilir parametreler olarak kabul edilmemektedirler. Ancak sedimentasyon ve CRP hemen hemen her zaman yükselme göstermektedir. Bircher ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hastaların sedimentasyon değerlerini kontrol grubu ile karşılaştırmıştır. Lomber diskektomi veya füzyon operasyonu geçiren komplikasyonsuz hastalar ile diskit hastalarını karşılaştırmıştır. Tüm diskit hastalarında bel ağrısının arttığını ve iki haftanın sonundan sedimentasyon diğerlerinin 50 mm / h üzerinde olduğunu gözlemiştir. Komplikeasyonsuz grupta postoperatif erken dönemde artan sedimentasyon altı haftaya kadar normal sınırlara inerken, diskit hastalarında ise sedimentasyon yükseliği sebat etmiştir. En yaygın olarak saptanan fizik muayene bulgusu paravertebral adale spazmıdır. Paravertebral adale spazmı ve sedimentasyon, CRP yüksekliği saptanan hastada her zaman diskit tanısı akılda tutulmalıdır.

Kemik sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans incelemeleri diskit tanısı koymak için ve diskite bağlı değişiklikleri değerlendirmek için direk grafilere göre daha sensitif tanı araçlarıdır. Diskitin erken tanısında bilgisayarlı tomografi oldukça yararlıdır. Postoperatif ilk on günde bilgisayarlı tomografide etkilenen diskte hipodensitite saptanması oldukça anlamlıdır. Ancak tanı için patolojinin sadece radyolojik incelemelere yansımaları beklenmemelidir. Sintigrafi sınırlı da olsa tanıya yardımcıdır. Kemik sintigrafileri diskektomi sonrası genellikle pozitif sonuç vermektedir. Literatürde sintigrafi uygulanmış önemli sayıda

yanlış negatif sonuçlar diskit tanısı için bildirilmiştir (183). Seri olarak tekrarlanan teknesyum-99 ve galyum-67 sintigrafilerinin doğruluk oranları yüksek olmakta ancak incelemenin yapılması için 48 ile 72 saat süre geçmesi gerekmektedir. Indiyum-111 ile işaretli lökosit sintigrafisi sonucu ise güvenilir sonuçlar verebilmektedir (64). Manyetik rezonans diğer bir tanı aracıdır. Her ne kadar maliyet yükü fazla ve her yerde ulaşılabilirliği kısıtlı da olsa MR oldukça hassas bir tanı aracıdır. Disk mesafesinin aspirasyonu genellikle negatif sonuç verse de, pozitif sonuç elde edilebilirse; yüksek olasılıkla stafikokkus üremesi olacaktır.

Postoperatif diskit nedeni çok açık değildir. Daha önceleri aseptik otoimmün cevap veya düşük virulanslı bakteriyel enfeksiyon olduğu düşünülmüştür. Antibiyotik tedavisi ile sedimentasyonun normal değerlere inmesi ve hastaların klinik olarak fayda görmesi ile beraber hayvan modellerinde diskitin radyolojik bulgularının oluşması için bakteri inokülasyonu gerekmesi zeminde bakteriyel bir neden olduğunu göstermektedir.

Geç dönemde ortaya çıkan radyolojik bulgular olarak disk mesafesinde daralma ve endplate erozyonu saptanmakta, beraberinde marjinal osteofitler gelişmektedir. Çoğu hastada spontan füzyon görülmektedir.

Diskit tedavisi bir dereceye kadar tartışmalıdır. Pilgaard ve Aarhus mikrobiyolojik ajan saptanmayan hastalarında antibiyotik tedavisi uygulanmadan başarılı şekilde tedavi ettiklerini bildirmişlerdir (177). Mikrobiyolojik ajanın saptanmasının zor olması nedeni ile bugün için 4-6 haftalık intravenöz antibiyotik tedavisi pek çok spinal cerrah tarafından şiddetle savunulmaktadır.

Günümüzde diskit tedavisi seçkin çevrelerce intravenöz antibiyotik tedavisi, immobilizasyon ve gerektiğinde cerrahi müdahale olarak kabul görmektedir. Erken tanı konulması ve hızlı tedavi uygulanması, kronik enfeksiyonların gelişmesine engel olmaktadır. İmmobilizasyon özellikle ağrının azalmasında başarılı olmakta ve genellikle korse kullanımı ile kısıtlanmış mobilizasyon uygulamak gerekmektedir. Komplike olmayan diskit hastalarında cerrahi müdahale nadiren gerekli olmaktadır. Ancak osteomyelit gelişmiş komplike diskit olgularında ise cerrahi girişim kaçınılmaz olmaktadır. Bongartz ve arkadaşları infekte intervertebral disk mesafesine reoperasyon uygulayarak hem kültür amacıyla örnek almış, hemde gevşek fragmanları çıkarmışlardır. Reoperasyonda cerrahi sahanın görünüm olarak genellikle normal olmakla beraber bazen lokal kızarıklık, şişkinlik veya flüktuasyon

gözlenebilir. Yayınlarında reoperasyon ile erken mobilizasyon sağladıklarını bildirmişlerdir (27).

Çoğu diskit hastasında altı ile oniki aylık süre içinde diskit mesafesinde spontan interbody füzyon geliştiği saptanmaktadır. Diskit genel olarak iyi prognoza sahip bir komplikasyon olarak bilinmekte ancak rezidüel bel ağrısı, sınırlanmış spinal hareket ve az da olsa nörolojik defisit gelişme riski de taşımaktadır. Postoperatif sepsis gelişen diskit olgularında ve medikal tedaviye yanıt alınmayan olgularda reoperasyon uygulanmalıdır. Yeni nörolojik defisitlerin ortaya çıkması masif rekürrent disk herniasyonuna bağlı Kauda sendromu veya spinal epidural abse şüphesi uyandırmalı ve acil dekompresif cerrahi endikasyonu doğurmalıdır. Akut gelişen olgular posterior yaklaşım ile reoperasyona alınmalı disk mesafesi debride edilerek irriga edilmesi önerilmektedir. Cerrah bu girişim sırasında, inflamasyon gelişmiş bu nöral dokuyu manüple ederken kolaylıkla zarar verebileceği de aklından çıkarmamalıdır. Meydana gelebilecek dural yaralanma kalıcı BOS fistülü veya menenjit ile sonlanabilir.

Postoperatif diskit olgularında prognoz genellikle iyidir. Diskit çoğu zaman kendi kendini sınırlamakta ve iyileşme göstermektedir. Ancak hastaların işlerine dönüş oranları için yapılan retrospektif çalışmalar değişik oranlar bildirmektedir. Puranen yazdığı yayında sekiz diskit hastasından yedisinin (% 88) işlerine döndüğünü bildirirken (183), Pilgaard kendi hastalarında bu oranın % 67 olduğunu (177), Lindholm ise hastalarından ancak % 39' unun işine dönebildiğini bildirmiştir (137). Cerrahın postoperatif bel ağrısı şikayetine karşı uyanık olması, her zaman diskit olabileceği düşüncesini aklından çıkarmaması tanı ve tedavide gereksiz zaman kaybını önleyecektir.

Postoperatif Osteomiyelit

Perkütan kapalı cerrahi girişimler sonucu enfeksiyon direkt olarak intervertebral disk mesafesine yayılabilir (245). Bu enfeksiyonlar da komşu vertebra cisimlerine osteomiyelit oluşturmak suretiyle yayılım gösterebilirler. Disk mesafesindeki enfeksiyonun en önemli nedenini disk hernisi için yapılan cerrahi girişimler oluşturmaktadır. Disk cerrahisi sonra gelişme oranı literatürde % 1' den az olarak bildirilmiştir. Mikroorganizmalar genellikle dikkatsizce yapılan cerrahi prosedür sırasında disk mesafesine yerleşmektedir. Rezidü hematoma olması, nekrotik doku parçaları ve yabancı cisim varlığı mikroorganizmanın proliferasyonu için uygun ortam hazırlamaktadır. Tanı konulmadan haftalar, aylar ve hatta

yıllar öncesinde osteomyelit gelişebilmektedir. Semptomlar cerrahi takiben hemen ortaya çıkmamaktadır. Çoğu hastada cerrahiden birkaç gün veya hafta sonra ciddi bel ağrısı yakınması mevcuttur. Ateş, karakteristik olmayarak intermittan şekilde yükselip alçalabilir. Ağrı ve ateş dışında enfeksiyonu düşündürecek başka bir bulgu saptanmayabilir. Ağrı objektif olarak ölçülemeyeceği için hastalarda nadir olmayarak sekonder kazanç gibi psikiyatrik nedenler düşünülebilmektedir.

Osteomyelit klinik olarak başlangıcı ciddi diskit olgularına benzemektedir. Ancak ilerleyen zamanla, klinik semptomlarda belirgin artış gözlenmektedir. Sistemik bulgular bazen daha öne geçebilmektedir. Sedimentasyon ve CRP genellikle yüksek bulunmaktadır. Şüphe uyandıran en önemli tanı araçlarından biri de radyolojik incelemelerdir. Seri olarak çekilen direkt grafilerde özellikle omurga gövdesinde ön ve orta kolonu içeren kollaps görülmesi osteomyelit için tipiktir. Bu hastalarda suçlu mikrobiyolojik ajan genellikle kültür ile ortaya konulabilmektedir. Daha az sıklıkta görülen omurganın arka kolonunu tutmuş osteomyelit olguları, daha çok yara yerinde tipik enfeksiyon bulguları ile karşımıza çıkmaktadır. Osteomyelit radyolojik olarak tipik bulgularını ortaya çıkarması aylar sürebilir. Direkt grafilerde osteomyelit bulguları ortaya çıkmadan daha öncesinde yapılacak kemik sintigrafisi ile enfeksiyon varlığı gösterilebilmektedir. Ancak sintigrafi spesifik değildir. Gerek cerrahi ödem gerekse de postoperatif intervertebral disk mesafesindeki değişiklikler yanlış pozitif sonuçlara neden olabilirler. Bunun yanı sıra disk mesafesi enfeksiyonu olan hastaların düz grafilerinde yüksek oranda kemik yapısı normal saptanmaktadır (87).

Bilgisayarlı tomografi, direkt grafiler daha önce omurga cismindeki destrukatif değişiklikleri gösterebilmektedir. Ancak omurga son plaktaki irregülerite diskit için spesifik olmayıp cerrahi sırasında normal küretaj da diskiti taklit eden son plak değişikliklere neden olabilmektedir (123).

Manyetik rezonans ise çok daha erken dönemde disk dokusundaki değişiklikleri gösterebilmektedir. Ancak osteomyelit hastalarının erken dönemlerinde hem bilgisayarlı tomografi, hem de manyetik rezonans normal olarak değerlendirilebilir; bu yüzden öncelikle hastanın kliniğinden şüphelenmek belki de tanının en önemli aşamasıdır.

Postoperatif 2. haftada artan şiddetli bel ağrısı ve sedimentasyonun 50 mm / h' den daha yüksek seviyelerde olması aksi ispatlana kadar diskit olarak kabul edilmelidir. Daha önce de belirttiğim gibi perkütan disk biyopsileri tanıda yardımcı olmakla beraber çoğu zaman yanlış negatif sonuç vermektedirler.

Yapılan bir çalışmada omurga osteomyelit tanısı için direk grafler, manyetik rezonans ve sintigrafi tetkikleri karşılaştırılmıştır. Manyetik rezonans incelemenin tanıda oldukça hassas, sintigrafi ve direk grafi kombinasyonu kadar da sensitif bir tetkik olduğu bildirilmiştir. T1 ağırlıklı kesitlerde infekte disk materyali, intervertebral diske göre hipointens sinyal oluştururken, T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens sinyal oluşturmaktadır.

Omurga osteomyeliti ve intervertebral diskit tanısı alan bir çok hastada spontan iyileşme gözlenebilmektedir. Bazı hastalar tanı almadan kendiliğinden iyileştiği literatürde bildirilmiştir (203). Ara ara uygulanan antibiyotik tedavisi omurga osteomyeliti olan hastalarda hastalığın tanısını gizlemekte ve yıllarca devam etmesine yol açabilmektedir. Kern geçirdiği lomber diskektomi cerrahisinden 2,5 yıl sonra omurga osteomyeliti ve menenjit geçiren olgu sunumu bildirmiştir (122). Benzer şekilde literatürde postoperatif stafilokokkal omurga osteomyeliti geçiren hasta 30 yıl sonra psoas absesi ile tekrar klinik oluşturduğu ve üç yıl antibiyotik tedavisi ile temizlenebildiği bildirilmiştir (145).

Postoperatif omurga osteomyelit tedavisi omurga cismindeki çökmeye, ortaya konulan mikrobiyolojik ajanın antibiyotik yanıtına ve yeni ortaya çıkan nörolojik defistlere göre düzenlenmelidir. Tedavi prensibi olarak hematojen omurga osteomyeliti ile benzer şekilde yaklaşılmalıdır. Bazen sadece antibiyotik tedavisi ile beraber uygulanan immobilizasyon yeterli olabilmektedir. Fakat ilerleyici nörolojik defisit veya omurga cisminde çökme saptanması anterior debridman ve füzyon uygulanmasını gerekli kılmaktadır. Eğer sadece omurganın arka kolonunda osteomyelit saptanırsa; genellikle debridman ve antibiyotik tedavisi önerilmektedir.

Postoperatif Spinal Epidural Abse

Postoperatif spinal abse, spinal cerrahi girişimlerden sonra oldukça nadir görülen bir komplikasyondur. Baker ve arkadaşları spinal epidural abse tanılı hastalarının sadece % 16'sının postoperatif geliştiğini bildirmişlerdir (20). Özellikle erken postoperatif dönemde şikayetleri ve nörolojik defisitleri artan hastalarda şüphelenilmesi gerekir. Eğer sistemik bulgular klinik tabloya eşlik etmiyorsa spinal epidural abseyi, postoperatif hematomlardan ayırt etmek zor olabilir. Klasik triadı her zaman saptanmamakla beraber şiddetli bel ağrısı, ilerleyici nörolojik defisit ve ateş şeklindedir (193). Şiddetli bel ağrısı genellikle hastalarda ilk başlangıç şikayeti olarak karşımıza çıkmakta, pareziler sıklıkla tabloya eşlik etmektedir.

Nadiren ense sertliği de klinik tabloda rastlanabilmekle beraber, spinal epidural abselere % 13 oranında menenjit eşlik etmektedir (20).

Laboratuar bulguları çoğu kez tanıda yardımcı değildir. Ateş ve lökositoz tanıya yardımcı bulgular sayılsa da hastaların yarısından azında saptanırlar. Özellikle akut gelişen hasta grubunda lökositozun daha yaygın saptandığı bildirilmiştir. Spesifik olmamakla beraber CRP ve sedimantasyon artışı görölmektedir. Tanısal test olarak radyoloji ve özellikle manyetik rezonans günümüzde kullanılmaktadır. Manyetik rezonans infekte sahayı göstermekle beraber bize absenin boyutu ve spinal kord basısının derecesi hakkında ayrıntılı bilgi vermektedir. Manyetik rezonansta T1 ağırlıklı kesitlerde spinal epidural abseler izo-hipointens sinyal oluşturlarken; T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens sinyal oluşturmaktadırlar. Gadolinium ile kontrastlı kesitlerde ise pürülan materyalin çevreleyen kontrastlanma görölmektedir.

Tedavi uygulanmayan spinal epidural abse hastalarında değişmez bir şekilde gözlenebilen progresyon çok düzgün ilerler. Hastalarda üç gün içinde radiküler yakınmalar ortaya çıkmakta, takip eden 36 saat içinde ise güçsüzlük gelişmektedir. Hızla ortaya çıkan pleji tablosu ise takip eden 24. saatten sonra görölür. Bu klinik paterni son derece düzgün ilerlemekte; olguların çoğunluğunu kapsamaktadır.

Dekompresyon ve antibiyoterapi spinal epidural abse tedavisinin köşetaşlarıdır. Spinal epidural abseler sıklıkla omurga osteomyeliti ile beraber olup erken dekompresyon endikasyonu oluşturmaktadırlar. Cerrahi yaklaşım kompresyonun lokalizasyonuna göre seçilmelidir.

Spinal İnsizyon Enfeksiyonları

Spinal insizyon enfeksiyonların, daha önce yapılan yayınlarda füzyon ve spinal enstrümantasyon uygulanan hastalarda yaklaşık % 6 oranında göröldüğü bildirilmiştir.

Eismont (74) ve diğer yazarlar (125,151) spinal insizyon enfeksiyonları derin ve yüzeysel olarak ikiye ayırmışlardır. Sınıflamaya göre dermis ve subkütanöz dokuda sınırlı kalmış insizyon enfeksiyonları yüzeysel olarak değerlendirilir. Lumbodorsal fasyanın altına inen insizyon enfeksiyonları ise derin olarak değerlendirilmektedir. Bu sınıflama hastayı, klinik presentasyonu değerlendirmek açısından oldukça yararlıdır. Ancak klinikte genellikle yüzeysel ve derin insizyon enfeksiyonları beraber görölebilmektedir.

Yüzeyel insizyon enfeksiyonlarına, pratik hayatta genellikle inspeksiyonla tanı koyulabilmektedirler (81). Hastaların ağrı ve halsizlik yakınlarına eşlik eden insizyon yerinde eritem, şişkinlik ve fluktuasyon olması oldukça tipiktir. Ateş genellikle subfebril seyretmekle beraber yüksek ateş de zaman zaman görülebilmektedir. Lökositoz eğer hastada mevcut ise orta derecede yükselmiş bulunur. Sedimentasyon ve CRP hemen her zaman yükselmiş olarak saptanır. Bazen spontan olarak insizyon yerinden drenaj da görülebilir. Gram boyama, drenajdan veya aspirasyon ile elde edilecek materyalden kültür yapılması tanı koydurucudur. Ancak tedavi için kültür sonucu beklenmeden hemen başlanmalıdır.

Derin insizyon enfeksiyonların tanısı ise tipik olarak daha zor koyulabilmektedir. Keller yaptığı çalışmada cerrahi ile derin insizyon enfeksiyonu tanısı arasındaki zamanı yedi ile onaltı gün arasında değiştiğini bildirmiş; ortalama süreyi ise onbir gün olarak değerlendirmiştir (121). Postoperatif diskit olan hastalarda aldatıcı olarak cilt normal görünümde olabilmektedir. Postoperatif enfeksiyonu olan hastalarda ağrı şikayeti postoperatif beklenilenin çok üzerinde olmaktadır. Derin insizyon enfeksiyonunda halsizlik yakınmaları daha ön planda iken ateş, sedimentasyon, CRP ve beyaz küre sayıları, yüzeyel insizyon enfeksiyonuna göre çok daha yüksek seyretmektedir. Tanı dikkatli bir şekilde elde edilmiş aspirasyon materyalinden kültür çalışması yapılması ile koyulabilir (121). Eğer tedaviye başlamada gecikmeye yol açacaksa, manyetik rezonans veya sintigrafi tetkiki yapılması şart değildir. Bilgisayarlı tomografi, paravertebral adalelerdeki ödemi değerlendirmek için yeterli olabilmektedir. İster yüzeyel, ister derin insizyon enfeksiyonu tanısı konulması agresif bir tedaviyi beraberinde getirmektedir (139).

Lonstein ve arkadaşları bildirdikleri yayında sadece antibiyotik tedavisinin yeterli olamayacağını, bunun yanı sıra agresif cerrahi tedavi uygulanması gerekliliğini yazmışlardır (139). Cerrahi uygulamada ise yüzeyel insizyon enfeksiyonlarında cilt ve ciltaltı debritleme uygulanarak eğer kavitasyon varsa duvarından kültür için örnekler alınmalıdır. Lumbodorsal fasya açılmadan önce yüzeyel insizyon enfeksiyon komponentini oluşturan cilt ve ciltaltı dokularına debritleme uygulanmış ve irrigasyon ile cerrahi temizlik sağlanmış olmalıdır. Lumbodorsal fasya her olguda açılarak insizyon enfeksiyonunun derinliği incelenmelidir. Yine fasya altından da doku, aspirasyon örnekleri alınmalı ve kültür çalışılmalıdır. Tüm hasarlanmış dokulara radikal debritleme uygulanmalıdır. Kemik greftler ise eğer pürülan akıntının içinde kalmışsa veya akıntı oluşturuyorsa çıkarılması önerilmektedir (74,121,139). Tüm dokular sağlıklı görünüme sahip olmadığı sürece debritleme tamamlanmış olarak

değerlendirilmemelidir. Yara yerinin kapatılması teknik olarak cerrahın kendi seçimine kalmıştır. Debritleme yeterli şekilde tamamladıklarına inanan bazı cerrahlar cildi primer olarak kapatmayı tercih ederken (121); günümüzde bir çok cerrah irrigasyon-boşaltma katater sistemi yerleştirilmesi ile cildin kapatılmasını tercih etmektedirler (74,121,157). Alternatif olarak ise her tabakaya büyük kapalı drenaj sistemleri de yerleştirilebilmektedir. Ancak bu alternatifin yakın takip gerekliliği ve süperenfeksiyon riski taşıdığını unutmamak gerekir. Eğer hastanın cerrahi sonrası klinik olarak düzelmesi olmazsa veya cerrahiden üç ile beş gün sonra bile drene edilen akıntı halen mikroorganizma ihtiva ediyorsa hastanın antibiyoterapisi gözden geçirilmeli ve olası reoperasyona hazırlıklı olunmalıdır.

Horton yaptığı konuşmada insizyon enfeksiyonlarında kapalı drenaj sistemleri ile insizyon alanında antibiyotik düzeyini arttırmak için lokal antibiyotik kullanılmasını önermiştir (106). Bu teknik periferik iskelet sisteminde osteomyelit için geçerli bir yöntem olmasına rağmen, spinal insizyon enfeksiyonları için henüz kanıtlanmış güvenilirliği bulunmaması ve uygulanması için ikinci bir operasyon gereksinimi ile antibiyotiklerin yan etkileri nedeni ile kabul görmüş değildir.

Obesite yalnızca bir morfolojik özellik olmayıp beraberinde artmış enfeksiyon riski ve infekte vakalarda ise yara yeri kapatılmasında ayrı bir problem oluşturmaktadır. Nekroze yağ dokusunun debride edilmesi geriye geniş bir ölü boşluk bırakmakta ve çoğu zaman pratik hayatta kullanılan sütur teknikleri ile cildin kapatılmasında güçlük yaşanmaktadır. Bu gibi durumlarda genel cerrahi pratiğinde kullanılan geniş retansiyon süturleri kullanılarak ölü boşluk azaltılarak yara yeri kapatılmalıdır. Bu durumda her tabakaya drenaj uygulanması zorunlu olmaktadır. Eğer bu teknik ile başarı sağlanamazsa fasya sıkı bir şekilde kapatılmasını takiben ciltaltı açık bırakılıp sekonder granülasyon dokusu ile geç dönemde iyileşmesi beklenebilir.

Metalik implantların durumu debritleme sırasında değerlendirilmesi önerilmektedir. Bazı yazarlar her ne kadar implantların enfeksiyon açısından artmış riskli ortam sağladığını kabul etse de, sağladıkları stabilizasyonun klinik açıdan daha önemli olduğunu düşünmekte ve doğru yerleştirilmiş implantların enfeksiyonda çıkarılmamasını savunmaktadırlar (62,121,157,236). Bazı yazarlar ise enstrüman çıkarılana kadar yara yerinden drenajın süreceğini bildirmişlerdir (62,151). Cerrah ve hasta açısından enstrüman çıkarılması konusunda karar vermede en önemli şans, enfeksiyondan önce füzyon gelişmesi olacaktır. Ancak bugün için enfeksiyon ortamında dikkate değer pseudoartroz gelişme riski olduğunu

biliyoruz. Lonstein bildirdiği kendi serisinde 700 hastaya posterior spinal enstrümantasyon uygulamış ve pseudoartroz oranını % 11.5 olarak değerlendirmiştir. Enfeksiyon gelişen 64 hastasında ise pseudoartroz oranı % 29.7' e yükseldiğini bildirmiştir (139).

Tambornino da benzer şekilde enfeksiyon olmayan hastalarda pseudoartroz oranını % 9 olarak bulurken, enfeksiyon gelişen hastalarında ise bu oranın % 29' lara kadar çıktığını bildirmiştir (223).

Geç Dönemde Ortaya Çıkan Postoperatif Spinal Enfeksiyonlar

İntraoperatif bakteri inokülasyonunu, postoperatif geç dönem enfeksiyonlardan sorumlu olduğunu ispatlamak zordur. Yapılan bir çalışmada elektif ortopedik cerrahi geçiren kırk hastada postoperatif yara yerlerinden alınan örneklerde pozitif bakteri kültürleri değerlendirilmiş (55). Yirmiüç hastada (%58) yara kültürü pozitif olarak değerlendirilmiş. Ondokuz kültür sonucunda koagülaz negatif stafilokok üreme gösterirken (%58), sırasıyla *Propionibacterium acnes* (% 24), *peptiostreptokokkus* ve karışık bakteriler saptanmış.

Bu çalışmaya göre literatür ile benzer şekilde geç dönem enfeksiyon kaynağı olarak düşük virülanslı bakteriler gösterilmiştir (45,188,228,234). Richards'ın posterior spinal enstrümantasyon sonrası enfeksiyon gelişen on hasta bildirmiş ve dört hastasına postoperatif dört hafta içinde reoperasyon uygulamıştır (234). Gruenberg ve arkadaşları ameliyathanede vertikal laminar hava akımı üzerinde dururken; Clark ve Shufflebarger ise ameliyathaneye personelin girip çıkması halinde 10 yıllık dönemde % 1.7 oranında enfeksiyon riski taşıdığını belirtmiştir (45). Yine operasyon sırasında bakteri yerleşmesini önlemek amacıyla Viola ve arkadaşları peroperatif Bacitrasin ile cerrahi sahaya irrigasyon uygulanmasını önermişlerse de, klinik çalışmalarda postoperatif enfeksiyon oranlarını azaltamamışlardır (239). Richards ve Emara ise yaptıkları yayında operasyon sahasının iyotlu bariyer ile döşenmesini önermişlerdir. Aynı yazıda posterior spinal enstrümantasyon operasyonu sonrası ciltaltı ve epidural hematoma oluşumu önlemek amacıyla bırakılan drenlerin düşük virülanslı bakterilerin çoğalması için uygun ortam hazırladıkları üzerinde durmuşlardır (102).

Bazı yazarlar geç gelişen lokalize yara yeri akıntıları için biyouyumluluğu az olan metalin aşınmasını ve buna bağlı implanttan ayrılan mikropartiküllerinin yol açtığı steril inflamatuvar yanıtı altta yatan neden olarak göstermişlerdir (58,102). Haeth ve arkadaşları yaptıkları yayında bir hastalarında paraspinal kaslardan füzyon alanına kadar yapışıklık olduğunu ve yer yer pürülan görünümlü sıvı içerdiğini ancak kültür sonuçlarını negatif olarak

değerlendirildiğini bildirmişlerdir (102). Dubousset ve arkadaşları ise bildirdikleri yayında steril inflamatuvar reaksiyona bağlı korozyon saptadıkları 18 hastanın 16' sında kültür sonucunu negatif olarak değerlendirmişlerdir (58). Wimmer ve Gluch ise aseptik akıntı nedeni ile altı hastalarına reoperasyon uygulayarak implant çıkarmak zorunda kaldıklarını bildirmişlerdir (239). Altı hastanın on günlük kültür sonucu negatif olarak değerlendirilmiştir. Richards ve Emara bildirdikleri yayında on günlük inkübasyon dönemine dikkati çekmiş, özellikle patojen ajan olarak saptadıkları P. Acnes'in idenfikasyonu için bu süre ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada cerrahi sahada hematoma olması ile yumuşak dokunun implanta karşı oluşturduğu ciddi inflamatuvar yanıtın bakterial enfeksiyonlar için zemin hazırladığını bildirmişlerdir (188,192).

Heggeness ve arkadaşları enstrümantasyon uygulanmış hastalarda geç ortaya çıkan enfeksiyonlar için hematogen yol ile bakteriyel yapışma olabileceği fikrini ortaya atmışlardır (103). Bildirdikleri yayında enstrümantasyon uygulanan altı hasta postoperatif onuncu aydan sonra spinal enfeksiyon gelişmiş. Enfeksiyon kaynağı olabilecek iki hastasında nörojenik mesane, bir hastasında piyelonefrit ve iki hastasında IV madde / uyuşturucu kullanım öyküsü mevcut olduğunu bildirmişlerdir. Yazarların teorisine göre enfeksiyon nedeni olarak, implantların büyük olması ve altta yatan enfeksiyonlara bağlı tekrarlayan bakteriyemileri sorumlu tutmuşlardır (103).

Spondilodiskit

Spondilodiskit spinal cerrahi geçiren hastaların % 3' ünde görülecek kadar sık karşımıza çıkmaktadır (63). Hastalar genellikle şiddetli bel ağrısından yakınmakta olup klinik tabloya paravertebral kas spazmı eşlik etmektedir. Ateş her hastada bulunmayabilir. İnsizyon yerinde hassasiyet olabilmekte ve özellikle cerrahlar tarafından drenaj açısından değerlendirilmelidir. Nonspesifik yardımcı laboratuvar testleri olarak, genellikle yanlış negatif olasılığı taşımakla beraber beyaz küre ölçümü ve eritrosit sedimentasyon hızı her zaman değerlendirilmelidir. Literatüre baktığımızda C- reaktif proteinin yukarıda saydığım iki yardımcı teste göre belirgin üstünlüğü bildirilmiştir. Şüpheli bir disk varlığında perkütan biopsi uygulanmalı ve gram boyama uygulanarak incelenmelidir. Benzer şekilde ciltaltı koleksiyonlarına da ponksiyon uygulanmalıdır.

Direkt grafi ve bilgisayarlı tomografi akut veya subakut spondilodiskitin tanısında spesifik ve sensitif değildir. Manyetik rezonans görüntüleme ise radyonüklit sintigrafi ile

desteklenebilir. Manyetik rezonans görüntüleme ile karşılaştırıldığında hassasiyeti daha düşük olsa da radyonüklit sintigrafi % 92- 100 spesifik kabul edilmektedir (154).

Jenkins ve Van Goethem postoperatif spondilodiskitin manyetik rezonans bulgularını dört maddede toplamışlardır (118).

- Vertebral endplate veya kemik iliği değişikliği
 - o T1 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal, T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal olması
- Diske komşu kemik iliğinde tutulma
 - o Spinal kanal dokusunun tutulumu
- Paravertebral yumuşak doku tutulumu
 - o Paravertebral abse, flegmon vs.

Yukarıda belirtilen sinyal değişiklikleri postoperatif dönemde normalde de görülebilen durumlar olsa da, diskin yaygın tutulumu ve komşu kemik iliğinin tutulumu spondilodiskit açısından pozitif olarak değerlendirilmesi gerekir. Bununla birlikte az önce bahsedildiği gibi normal postoperatif omurgada da cerrahi hat boyunca tutulum görülebilmektedir. Aseptik disk varlığında tanı daha da karmaşık hale gelmekte olup, aseptik diskleri septik disklerden ayırmak neredeyse imkansızdır. Antibiyotik seçimini yönlendirmek ve tanıyı kesinleştirmek için şüpheli disklerden biopsi uygulamak en akılcı çözüm görünmektedir. İnfekte epidural koleksiyonlar, flegmon şeklinde ortaya çıkmaları halinde homojen; abse formasyonunda ortaya çıkmaları halinde ise düzgün sınırlı görüntü vermektedirler. Epidural abseler nöral elemanlar üzerinde bası etkisi oluşturacağı için semptomatik olmaları durumunda acilen boşaltılmaları gerekmektedir.

Postoperatif Araknoidit

Başarısız bel cerrahisi sendromunun başa çıkılması güç olan sebeplerinden biri de kronik araknoidittir (36). Araknoiditin potansiyel sebepleri bilinmekle beraber henüz kanıtlanmamıştır. İnflamatuvar kanıtın sebebi kan, enfeksiyon, travma, kontrast madde veya intratekal yol kullanılarak verilen herhangi bir madde olabilir. Radikülopatinin bulguları her zaman araknoiditin şiddeti ile paralel olmamaktadır. Bilgisayarlı tomografi eşliğinde veya bilgisayarlı tomografi kullanmaksızın çekilen myelografi ile araknoidit tanısı yüksek hassasiyet ile konulabilmektedir.

Shafaie ve arkadaşları araknoiditin üç görüntüleme karakteristiği oluşturduğunu bildirmişlerdir (206).

- Dağınık sinir kökleri
- Sinir köklerinin tekal kesenin duvarına adezyonu sonucu ‘boş kese görüntüsü’
- Dural tabanı geniş olan intratekal yumuşak doku kitlesinin neden olduğunu beyin omurilik sıvısı akımında obstrüksiyon

Manyetik rezonans görüntülemelerde meninks ve köklerin gadolinyum tutulumu değişken olup, kontrast yokluğu tanısız bir değer taşımamaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme araknoidit tanısında % 92 sensitif olup, % 100 spesifik kabul edilmektedir (65).

Postoperatif Spinal Enfeksiyonlarda Radyoloji

Postoperatif omurganın radyolojik görüntülenmesi pek çok farklı nedene bağlı yapılmaktadır. Seçilmiş çalışmalarda postoperatif spinal anatomiye değerlendirmek, omurga biyomekaniğini anlamak, postoperatif riskleri ortaya koymak amacıyla uygulandığını literatürde görmekteyiz. Postoperatif radyolojik olarak omurga görüntülenmesi pratik hayatta, beklediğimiz semptomların nedeni açığa çıkarma, enstrümantasyon pozisyonunun değerlendirilmesi, füzyon değerlendirilmesi, omurga kırıklarında iyileşmenin değerlendirilmesi, yapılan rezeksiyonu sonucu rezidü tümör ve vasküler malformasyon değerlendirilmesi amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır.

Radyolojik tanıda direkt grafi ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) hastalığın erken evrelerinde fazla bulgu vermez. Enfeksiyonun başlangıcından haftalar sonra direkt grafide pre/paravertebral yumuşak doku, disk yüksekliği kaybı, trabeküler erozyon ve en sonunda diskin her iki tarafındaki endplate harabiyeti görülür. Enfeksiyonun ileri evrelerinde vertebra çökmesi, lordoz kaybı ve kifoz oluşur.

BT’de pre/paravertebral yumuşak doku varlığı, epidural kolleksiyonlar görülebilir ve BT kılavuzluğunda perkütan olarak disk aralığından ve paravertebral sıvı birikimlerinden, nekrotik kemikten biyopsi alınabilir.

MR’da T1 ağırlıklı kontrastsız kesitlerde vertebra cisminde özellikle endplate’lerde, hipointens sinyal gözlenir, kemik iliğindeki normal hiperintens yağ sinyali kaybolmuştur. T2

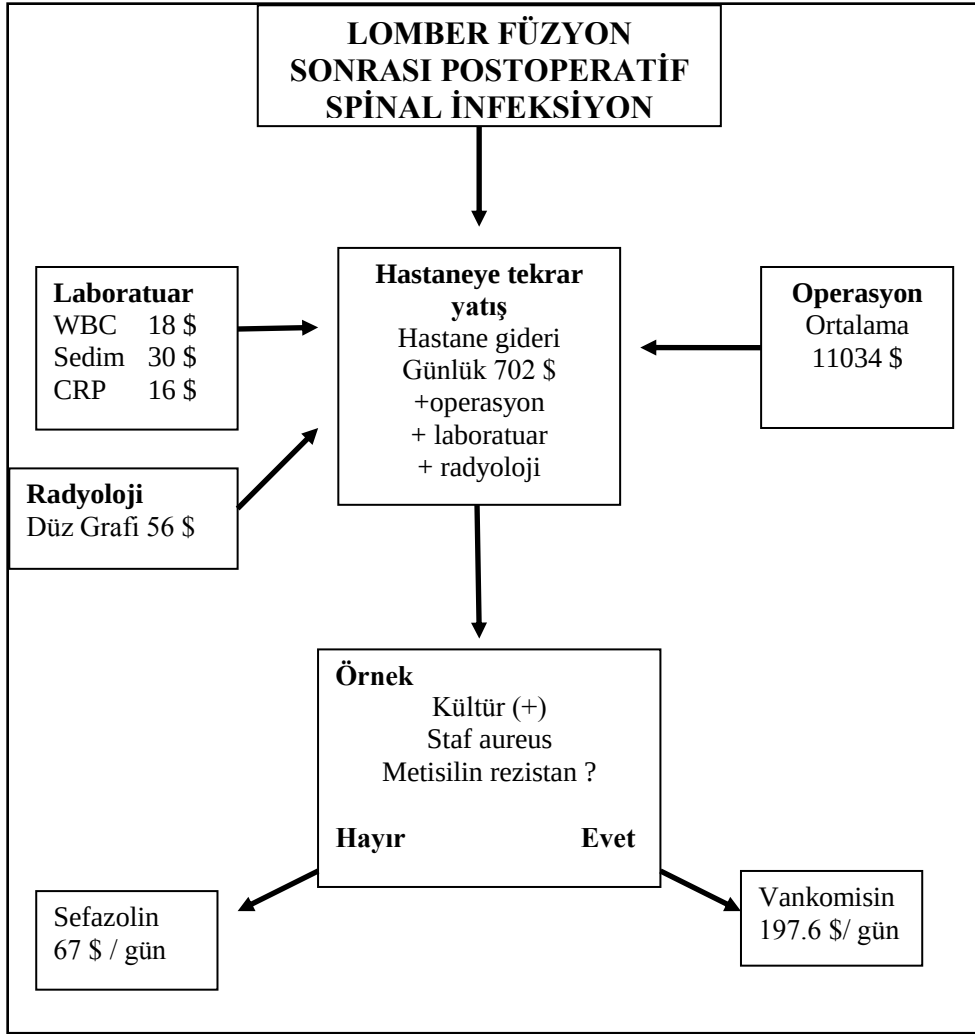
ağırlıklı kesitlerde disk aralığında, bazen kemik ve paravertebral yumuşak dokuda ödemi belirleyen yüksek sinyal gözlenir.

Kontrastlı T1 ağırlıklı görüntülerde vertebral endplate'ler, vertebra cismi, pre/paravertebral yumuşak doku ve epidural aralığın boyanması önemli bir bulgudur. Enfeksiyon şüphesi olan hallerde multifokal özellik düşünülerek tüm spinal kolon taranmalıdır.

Postoperatif Spinal Enfeksiyonlarda Maliyet

Günümüzde bel ağrısı 18 ile 84 yaş arası günlük aktivite kısıtlayan ve verimliliği düşüren en önemli sağlık problemidir. Her yıl Amerika Birleşik devletlerinde 25 ile 74 yaş arası 4.4 milyon hasta intervertebral disk hastalığı tanısı almaktadır (196). Bu hasta grubu % 80-90 oranında konservatif tedavi almaktadır. Konservatif tedaviler özellikle spondilolizis, dar kanal ve spondilolistezis gibi altta yatan patolojiler varlığında yetersiz kalabilmektedir. Konservatif tedavinin başarısız olması durumunda spinal füzyon gündeme gelmektedir. Amerika Birleşik devletlerinde 1990 yılı içinde bel ağrısı için 279 bin operasyon gerçekleştirilmiş ve bu ameliyatlardan her 100 binine karşılık 26'sı spinal füzyonu kapsamaktadır (44). 1995 yılında ise toplam 160 bin spinal füzyon operasyon prosedürü gerçekleştirilmiştir (196). Yapılan eski çalışmalarda lomber füzyon operasyonundan sonra % 68 oranında başarı bildirilse de, günümüzde % 20-40 oranında başarısızlık mevcuttur (227).

Bugün postoperatif gelişen enfeksiyon varlığında hastane masraflarının, laboratuvar ve radyolojik tetkikler ile maliyetin daha artması kaçınılmazdır. Yapılan yayınlarda postoperatif enfeksiyon geliştiğinde, spinal füzyon operasyonunun 4 katına kadar hastane maliyetinin arttığı bildirilmiştir (38). Yapılan bir çalışmada postoperatif spinal enfeksiyon gelişmiş bir hastada hastane maliyetinin 100 bin dolar civarında olduğu bildirmiştir (31). Postoperatif spinal enfeksiyon hastane maliyetlerini azaltmada önemli defansı oluşturduğu aşıkardır. Antibiyotik kullanımı, tekrarlanan cerrahi girişimler yukarıda saydığım faturalara yol açarken, hastanın hastanede uzun süreli kalması, ağrı ve psikolojik problemler ile sayamacağımız birçok sosyal problemlere de yol açmaktadır.



Tablo 3. Postoperatif enfeksiyonda maliyet algoritması

Tablo 4' deki maliyet algoritmasının yara yeri problemi olması halinde, dört hafta antibiyoterapiye rağmen sedimentasyonun yüksek seyretmesi durumunda, hastanede yatışa bağlı sekonder problemler gelişmesi halinde tablonun daha da uzayabileceği, buna bağlı maliyetin daha da artacağı şüphesizdir. Tablo 4' deki verileri Amerika Birleşik Devletleri hesaplarına göre düzenlenmiştir (1995). (235 numaralı kaynaktan alınmıştır).

Yapılan bir başka çalışmada postoperatif spinal enfeksiyon gelişen lomber spinal füzyon operasyonu geçirmiş onbir hastanın, altısında başarısız füzyon sağlanmıştır. Bu hastalar işlerine dönememişlerdir. Bu durumun hastalarda yol açtığı üretkenlikte azalma psikolojisi çalışmada sosyal yara olarak değerlendirilmiştir.

1974 yılında Amerika Birleşik Devletleri' nde postoperatif spinal enfeksiyon tanılı hastalar için hastane giderleri 426 milyon dolar iken, 1994 yılında ise bu gider 286 milyon dolar olarak hesaplanmıştır. Ancak bu hastane masrafındaki düşüşün yanı sıra 1974 yılında hastane dışı hasta bakımı giderleri için 251 milyon dolar harcanırken, bu rakam 1994 yılında

436 milyon dolara yükselmiştir (235). Postoperatif spinal enfeksiyon tanılı hastalarda maliyeti azaltmak hastane dışı hemşire viziteleri, antibiyotik seçimi ve kullanım süresinin iyi belirlenmesi, ihtiyatlı laboratuvar testleri istenmesi ile olabilmektedir.

Amerika Birleşik Devletlerinde postoperatif spinal enfeksiyon tanılı hastaların hastane maliyetleri bilgisayar data programları ile izlenmektedir. Bu da en efektif tedaviyi en uygun maliyet ile verebilme seçeneğini sunabilmektedir. Postoperatif spinal enfeksiyon tanılı hastalar için tedavi algoritması düzenlenirken ortaya çıkarabilecek yüksek maliyetler hiçbir zaman gözardı edilmemelidir (**Tablo 4**).

Titanyum

Spinal cerrahide stabilizasyon amacıyla uygulamada çeşitli tiplerde ve boyutlarda tel, vida, plak, kafes ve kancalar kullanılmaktadır. Spinal enstrümanların bir çoğu günümüzde titanyum ve titanyum alaşımlarından yapılmakta; paslanmaz çelik ise giderek daha seyrek kullanılmaktadır. Karbon fiber veya hidroksiapatit takviyeli kompozit enstrümanlar ile biyobozunur polimer kafesler ve plaklar son yıllarda spinal cerrahide kullanılmaya başlanan ve aynı zamanda üzerinde yoğun bilimsel çalışmalar yapılan yeni yapılarıdır. Biyomedikal uygulamalarda malzeme seçimi ve tasarımı elementin kimyasal, fiziksel ve mekanik özelliklere göre yapılmaktadır.

Titanyum yeryüzünde en çok bulunan dokuzuncu elementtir. 1794 yılında keşfedilmesine karşın, oksijene olan yüksek eğilimi nedeni ile pratik üretimi ancak 1936 yılından sonra başlamıştır (47,70). Spesifik mukavemetin (çekme dayanımı / yoğunluk) önemli tasarım kriteri olduğu için özellikle havacılık ve uzay endüstrisinde kullanılmaktadır. Titanyumun yoğunluğu ($\sim 4.5 \text{ g/cm}^3$), çeliğin yoğunluğunun ($\sim 8 \text{ g/cm}^3$) yaklaşık yarısına ve alüminyumun ($\sim 2.7 \text{ g/cm}^3$) ise iki katına eşittir. Düşük termal genleşme, yüksek korozyon basıncı, düşük yoğunluğa sahip olması ve bir diğer hafif metallerin kullanım sıcaklığının çok daha üstündeki sıcaklıklarda kullanım potansiyeline sahip olması nedeni ile biyomedikal uygulamaları giderek artmaktadır (70).

Titanyumun biyomedikal uygulaması ilk kez 1947 yılında incelenmiştir; deniz suyuna tesirsiz kalan titanyumun vücutta yüksek korozyon direnci göstermesi beklenmekteydi. Maruria Down invivo çalışmalarıyla yüksek korozyon direncini belirlediği titanyumdan ilk kez enstrümantasyonda kullanılmak üzere çeşitli plak ve vidalar geliştirdi (90). 1960 yılından sonra titanyumunun biyomedikal kullanımına yönelik standartlar geliştirildi. Günümüzde

ticari saf titanyum ve titanyum alaşımları rutin olarak total kalça protezleri, diz protezleri, diş implantları, spinal cerrahi uygulamaları (cage, rod, plak, vida) ve kalp kapakları gibi geniş biyomedikal uygulama alanlarında kullanılmaktadırlar (70).

Titanyum vücut sıvısı ve benzeri doğal ortamlara karşı oldukça iyi korozyon direnci göstermektedir (30). Titanyum ve alaşımlarının yüksek korozyon direncinin önemli nedenlerinden birisi yüzeylerinde nanometre kalınlığında koruyucu bir oksit tabakasının (pasif - tabaka) oluşmasıdır. Oluşan oksit tabakasının elektriksel iletkenliğinin düşük olması, vücut sıvısında ve organlarda elektron ve iyon akışını engellemektedir. Titanyum ve alaşımları vücut sıvısı ile reaksiyona girmemesine karşı yüksek polarizasyona sahip paslanmaz çelik, kobalt / krom alaşımları kapsülleşme oluşturmaktadırlar. Kobalt, nikel, bakır ve vanadyum metalleri vücutta toksik reaksiyonların oluşmasına neden olmaktadır (25). Son yıllarda yapılan in-vitro çalışmalar, titanyum üzerinde doğal oluşan oksit tabakasının sulu çözeltilerde hidroksil grupları oluşturduğunu ve hidroksil gruplarının kalsiyum ve fosfat iyonları ile reaksiyonu sağlayarak titanyumun üzerinde kemik entegrasyonunu sağlayabilecek nano kalınlıkta amorf bir kalsiyum fosfat filmin oluşmasına neden olduğunu göstermiştir (21).

Titanyum ve titanyum alaşımlarının aşınma dirençleri genellikle zayıftır (152). Zayıf aşınma direnci, oluşan oksit tabakasının özellikleri ile ilgili olup, vücutta istenmeyen parçacıkların salınması ile inflamasyona neden olabilmektedirler.

Geleneksel biyomedikal metalik malzemeler ile kemik arasında oldukça fazla olan elastisite modülü farkı, oluşan yüklerin büyük bir oranda biyomedikal malzeme tarafından taşınmasına neden olmaktadır; bu olaya gerilim korunması (stres shielding) denilmektedir. Gerilme oranları elastisite modülü oranlarına bağlı olup, implant malzemesinin elastisite modülü arttıkça kemik daha az yük taşımaktadır. İmplant etrafında yüklenmeyen kemik zaman içinde eriyerek implantın gevşemesine neden olmaktadır. Gerilme korunmasını azaltmak ve implantların vücutta daha hızlı entegrasyonuna olanak sağlamak için son yıllarda titanyum toz kompakt ve köpükleri üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Biyo-uyumlu metalik malzemelerden hazırlanmış gözenekli implant yapıların kemikle daha fazla etkileşim göstermesi beklenmektedir. Bunların nedenleri arasında, açık hücreli gözeneklerden vücut sıvısının her yöne kolaylıkla taşınması ve kemiğin gözenekler içinde gelişip büyümesi bulunmaktadır (178).

Metisilin Dirençli Staphylococcus aureus (MRSA)

Staphylococcus aureus ve koagülaz negatif stafilokok , yara yeri enfeksiyonlarında en çok karşımıza çıkan etken mikroorganizmadır (166,169). Yaklaşık olarak nazokomiyal enfeksiyonların % 57 ile % 89’ unda Staphylococcus aureus ve metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokok izole edilmektedir (169). Hem Staphylococcus aureus hem de koagülaz negatif stafilokok için metisiline direnç mekanizması yeni bir penisilin bağlayan proteinin (PBP2a) kazanılması ile meydana gelir. Bu mekanizma sebebiyle metisiline duyarlı stafilokoklardan farklı, ek olarak yeni bir PBP vardır. PBP 2a adı verilen bu proteinin β -laktam antibiyotiklere affinitesi diğer PBP'lerden daha düşüktür (101,225). Bu sebeple bu bakterilerin etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde β -laktam grubu bir antibiyotiğin kullanımı önerilmemektedir (32).

Stafilokoklarda metisilin direncine sebep olan diğer iki mekanizma ise, aşırı beta-laktamaz üretimi ve mevcut PBP'lerde β -laktam antibiyotik azalmasıdır (68,198). Makrolid ve linkozamide direnç, gerek rRNA'nın metilasyonuna gerekse antibiyotiğin enzimatik modifikasyonuna bağlı olabilir. MRSA'larda bu grup antibiyotiklere karşı yüksek oranlarda direnç geliştiği bildirilmiştir.. MRSA'larda % 90'ın üzerinde gentamisin direnci kaydedilmiştir (146). Siprofloksasin, son yıllarda MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir antibakteriyeldir. Ancak bu yaygın kullanım sonucu dramatik bir şekilde direnç artışı (%49-76) olduğu bildirilmiştir (99). Bir kinolona karşı direnç gelişen MRSA'larda, diğer kinolonlara da çapraz direnç görüldüğü kaydedilmiştir (99). Bugün birçok klinik MRSA enfeksiyonlarında vankomisin tedavisini ilk seçenek olarak kullanmaktadır (207).

Vankomisin 1956'da Nocardia orientalis'ten elde edilmiştir. İlk zamanlarda toksik etkisinin fazlalığı ve stafilokokların metisiline duyarlı olması nedeniyle kullanımı kısıtlı olmasına rağmen, zamanla stafilokokların metisiline direnç kazanması ile klinik kullanımda bugünkü yerine gelmiştir. Vankomisin yaklaşık 1450 dalton molekül ağırlığı olan kompleks bir glikopeptid antibiyotiktir.

Vankomisin, bakteri hücre duvarında D-alanil-D-alanin prekürsörlerine bağlanarak hücre duvar sentezini ikinci aşamada inhibe eder. Vankomisin çoğalan mikroorganizmalara bakterisidal etkilidir. Yaklaşık iki saat devam eden post antibiyotik etki gösterir.

Vankomisin, 100-250 ml %5 dekstrozu veya %0.9 NaCl içerisinde, en az 60 dakikada intravenöz infüzyonla uygulanır. 500 mg vankomisin intravenöz yoldan uygulanmasıyla, 6-

10 mcg/ml'lik serum düzeyleri sağlanır. Üriner konsantrasyonu 100 -300 mcg/ml'dir. Vankomisin oral yoldan 4x500 mg dozda uygulandığında, dışkıda 1000-9000 mcg/ml konsantrasyona ulaşır. Vankomisin meningeal inflamasyon olmadığı durumda BOS' a geçmez. Menenjit halinde geçişi de düşük düzeydedir. Plevral, perikardiyal, sinovyal sıvı ve ascite sıvısında intravenöz uygulama sonrası yeterli konsantrasyonlara ulaşır. Vankomisinin hemen tamamı vücuttan glomerüler filtrasyonla atılır. Yarılanma ömrü yaklaşık 6-8 saattir. Vankomisinin erişkinler için uygulama dozu 12 saat ara ile 1 gr veya 6 saat ara ile 500 mg' dır. Böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlaması yapılmalıdır.

Vankomisin intravenöz olarak hızlı infüze edilmesi, histamin salınımına yol açarak yüz, boyun ve göğüste kızarıklıkla seyreden kırmızı adam sendromu (red man syndrome), hipotansiyon ve şoka neden olur. Vakaların % 4-5 kadarında hipersensitiviteye bağlı makülopapüler veya eritem tarzında döküntü gelişebilir. Vankomisinin infüzyon yerinde flebit gelişebilir. İlacın kullanımı sırasında reversibl lökopeni, trombositopeni görülebilir. Vankomisinin nörotoksik etkisiyle işitme siniri hasarı ve sağırılık meydana gelebilir. Kulak çınlaması, yüksek ses tonlarında işitme kaybının ortaya çıkması bu açıdan uyarıcı olmalıdır. Vankomisinin nefrotoksik etkisi, uygun dozlarda kullanıldığında nadirdir. Riskli durumlarda böbrek fonksiyonları ve ilacın serum düzeylerinin takip edilmesi önerilir. Vankomisinin aminoglikozidlerle kombine kullanılması, nefrotoksik etkisini potansiyalize eder.

MRSA ile ilişkili hastane enfeksiyonlarında risk faktörleri uzamış hastanede yatış süresi, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, çok fazla sayıda antibiyotik kullanımı, uzun sürmüş antibiyotik tedavisi, yoğun bakımda ve yanık ünitesinde yatma, geçirilmiş cerrahi ve MRSA enfeksiyonu taşıyan başka hasta ile yakın olma (aynı odayı paylaşma) olarak sıralayabiliriz (104).

Postoperatif yara yeri enfeksiyonu olan hastaların burun deliklerinde Staf. aureus ve MRSA kolonizasyonu ile ilişki bulunmuştur (46,49). El-Zimaity yaptığı bildiride kendi kliniklerine elektif ameliyat amacıyla yatırılan hastaların % 4' ünde herhangi bir risk faktörü taşımadıkları halde MRSA kolonizasyonu olduğunu göstermiştir (59). Tüm elektif cerrahi amacıyla hastaneye yatan hastalara MRSA görüntülemesi yapılmasını önermişlerdir. Bazı yazarlar ise metisiline dirençli S aureus dekolonizasyonu yapılmasının azalmış cerrahi saha enfeksiyonu ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (53,237). Boyce ise yazdığı yayında topikal mupirosin intranazal kullanımı ile nazal MRSA'nın eradike edilip dekolonizasyon

sağlanabileceğini bildirmiştir (29). Bazı yazarlar riski olan hastalarda implant cerrahisi öncesi profilaksi amacıyla vankomisin kullanımını önermektedirler (109).

Biofilm tabakası

İmplant ilişki enfeksiyonlar nadir görülmelerine rağmen, yapılan enstrümantasyon uygulanan cerrahi girişimlerin artışı ve tedavilerindeki güçlük nedeni ile baş edilmesi zor komplikasyon haline gelmişlerdir. İmplant ilişkili enfeksiyonlar, bakterilerin implant yüzeyine yapışmaları ile tetiklenmekte; bakteri çoğalması ve biofilm tabakası oluşumu ile daha da ilerlemektedirler. Biofilm tabakası, implant yüzeyine yapışmış bakteri tarafından üretilen matriks ve polisakkarid tarafından meydana getirilir. Watnick ve Kolter (233) biofilmi cansız yada canlı bir yüzeye tutunmuş birçok bakterinin salgıladıkları müköz yapı içerisinde bir araya gelmesiyle oluşan, “mikroplar şehri” olarak tanımlamışlardır. Biofilm; mikrobiyal olarak değişime uğramış yüzeye ya da birbirine tutunarak, matriks ya da hücre dışı polimerik madde (Extracellular polymeric substances-EPS) içine gömülmüş olan mikroorganizmalardan çoğalma, genetik yapı ve protein sentezi açısından tamamen değişik yapıda olan biyolojik bir oluşumdur (56,233). Biofilm oluşumu dinamik çok aşamalı bir yapılandır. Biofilm bakterileri, çevre koşullarına serbest bulunan bakterilerden daha dirençlidirler. Biofilm yapısı; antibiyotik, bilinen dezenfektanlara ve ısıya karşı koruyucu özellik gösterir. Biofilmin fırsatçı bakterilerden üstünlükleri tarafından dört madde altında toplanmıştır (56).

Bunlar sırasıyla:

1. Polisakkaridler çevreden besin maddelerini (C - N gibi) konsantre ederek bakterilerin kullanımına sunar.
2. Biofilm oluşumunda bulunan bakteriler antimikrobiyel maddeler, yüzey gerilimi değiştiren ajanlar, sıcaklık, konakçıya ait fagositler, konakçı oksijen radikalleri, proteazlar gibi çeşitli koşullara ve maddelere karşı dirençlilik geliştirirler.
3. Tabakalı dizilim sonucu yüzeyde bulunan çeşitli bakteriler mekanik kalkan etkilerinin yanısıra; katalaz, peroksidaz, proteaz ve lipaz inhibitörleri salgılayarak antimikrobiyellere karşı iç yüzeyde bulunan bakterileri korurlar.
4. Biofilm parçaları koparak yeni yüzeylere yayılır. Fırsatçı bir hücrenin tutunmasından daha kolay bir tutunma gerçekleştirirler.

Konakçı ve çevreden kaynaklanan partiküllerin biofilm yapısına katıldığı bildirilmiştir. Cerrahi sahalarda zaman içerisinde eritrosit ve fibrin katılımı ile besince daha zengin ve daha stabil bir biofilm tabakası oluşumu görülmüştür.

Yapılan çalışmalar sonucu yapısal olarak mikrobiyolojik ajandan köken alan biofilmin oluşum aşamaları aşağıda bildirilmiştir

1. Tutunma yüzeyinin oluşumu
2. Öncü bakterinin tutunması
3. “Slime” (Müköz yapı) oluşumu
4. Sekonder kolonizasyon
5. Olgun biofilm

Katı – sıvı etkileşim yüzeyi ve sıvı besi ortamın bakterilerin tutunması için ideal ortamı hazırladığı bildirilmiştir. Bakterilerin biofilm yapısında bulundukları zaman çeşitli antimikrobiyellere, antiseptik ve biyofilm bakterilerinin normal hallerine göre, 10- 1000 kat daha dirençli oldukları bildirilmiştir (57). Antibiyotikler ve fagositler gibi immun yanıt mekanizmalarının bakteriye ulaşmasını engelleyen biofilm tabaka, bakteriyi konakçının savunma mekanizmalarına ve antibiyotiklere karşı direnç kazandırır. Biofilm tabakası oluşumu bakterinin özellikleri kadar, uygulanan implantın fiziksel ve kimyasal özelliklerine de bağlıdır. Chang ve Merritt yaptıkları in vitro deneysel çalışmada Staphylococcus epidermidis’in paslanmaz çelik implanta, saf titanyumdan dört kez daha fazla yapışma özelliği göstermiştir (42). Printzen (182) ve Arens (15) ise ayrı ayrı yaptıkları invivo çalışmalarda titanyum implantlar kullanılan hayvan gruplarında, paslanmaz çelik implant kullanılan hayvan gruplarına göre daha az enfeksiyon geliştiğini göstermişlerdir. Ayrıca biofilm gelişiminde implant yüzeyinin de etkisi bulunmaktadır. Yüzeyi düzgün olmayan implantlar bakterilerin yapışması için daha geniş bir alan sağlamaktadırlar (187). Staphylococcus epidermidis ve Staphylococcus aureus, biofilm oluşturarak implant ilişkili enfeksiyonlarda en çok karşımıza çıkan mikrobiyolojik ajanlardır.

Biyouyumluluk

Spinal implantın yerleştirilmesi ile beraber yapılan peroperatif cerrahi travmaya sekonder doku hasarı çevresi için kronik bakteriyel proliferasyon için ortam hazırlar. Her ne kadar yerleştirilen metaller biyolojik olarak durağan alaşımlarsa da, çevre dokunun biyolojik

davranışlarından etkilenmektedirler. Bu aşamada metalin biyouyumluluğu çevre dokunun kendisine karşı davranışlarını belirlemektedir.

Korozyona dayanıklı metallerin biyouyumlulukları yüksek olup özellikle diğer metallere oranla daha az bakteriyal proliferasyonuna yol açmaktadırlar. Fakat tüm metaller oluşan implant ilişkili inflamasyon yanıtı nedeni ile korozyona uğrayabilmektedirler. Bir implantın biyouyumluluğu ise belli faktörlere bağlıdır.

İmplantın mikropartiküllerinin kimyasal yapısı doku ile ilişkisini belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Her ne kadar bu özellik metal, seramik gibi yapılar için geçerli değilse de artık günümüzde kullanılmaya başlanan biyomateryaller yerleştirilmelerini takiben çözünmeye başlarlar. Bu özellikleri nedeni ile rezorbe olabilirler ve geçici olarak yabancı cisim reaksiyonlarına neden olurlar. Rezorbe olmayan metal implantlar ise kronik inflamasyona ve granulom formasyonuna neden olabilirler.

İmplantın dış yapısı da biyouyum da etkilidir. İmplantın mikropartikül büyüklüğü, şekli, açılı olması ve dış yüzey değişiklikleri gibi fiziksel ve kimyasal özellikleri fagositozu etkileyen primer faktörlerdir (148). Aynı zamanda implant yüzeyinin düzenli veya düz olması arasında istatistiksel olarak doku ile uyumu açısından anlamlı fark göstermektedir. Düzensiz şekilde ve dış yüzeyi düzgün olmayan implantlar yabancı cisim reaksiyonuna yol açarken; yuvarlak ve küresel şekilde , dış yüzeyi düz olan implantlar sadece fibrozis ile çevre dokuları sınırlanır. Makrofajlar ile çevrelenmiş implant yüzeyi çevresinde kollajen ve fibrozis gelişmesi biyouyumluluk göstergesi olarak kabul edilmektedir.

İmplant varlığında lokal elektrik çevre ve hücreler arası bağlantılar değişmektedir. Bu durum çevre hücrelere implanta yapışma olarak tesir etmektedir. Nedeni bilinmemekle beraber pozitif elektrik akımında makrofajlar aktive oldukları laboratuvar ortamında yapılan hayvan deneylerinde gösterilmiştir. İnsanda pozitif elektrik yükü ile implantın mikropartikülleri kronik inflamasyona yol açmadan kollajen lifleri tarafından çevrelenmiştir (128).

Kemik çimentosu, katater, ortopedik protezler, dental implantlar ve kardiyak protez gibi bir çok medikal ürün ve cihazda Gümüş (Ag) kullanılmaktadır. Gümüş kullanımının temel gerekçesi antimikrobiyal ajanlara karşı direnç göstermesidir. Gümüşün antimikrobiyal özellikleri metalik gümüşten yüksek oranda Ag⁺ iyonu serbest kalmasına bağlıdır. Gümüş sülfadiazine gibi diğer gümüş bileşikleri gümüşü stabil halde tutmaktadır. Bakteriyel enfeksiyonlar prostetik hasarlar ile birleştiğinde gümüş katkısı medikal kaplama için öncelikli

olarak düşünülmektedir. Bakteri aktivasyonunun azaltılmasına ve antimikrobial aktiviteler için gümüş oldukça etkili olmaktadır. Gümüş katkılı Hidroksiapatit (HAP) kaplamalar antimikrobial özellikler sergilemektedir (6,190). Sol- jel, PVD ve Plasma sprej prosesleri bu tür kaplamaların üretiminde kullanılmaktadır(2,229). Turujilo ve arkadaşlarının çalışmalarında üretilen kaplamalar üzerinde yaptıkları bakteriyel oluşum hızı incelemeleri (160) gümüş katkısının olumlu etkisini sergilemektedir. HAP kaplamaların üretiminde en yaygın ticari yöntem plazma sprej prosesidir. Kontrollü atmosferik koşullarda (VPS, LPPS) üretilen HAP kaplamaların vücut içi kemik doku yüzeyinde gelişimi oldukça yüksek seviyededir. HAP plazma sprej kaplamaların biyouyumluluk özellikleri proses parametreleri (sprej mesafesi, plazma gaz akış hızları, plazma gücü, yoz boyutu vb.) ile kristal yapı ilişkisine bağlı olarak değişmektedir. Bu bağlamda doku uyumunu olumsuz etkilemesi nedeniyle amorf yapı arzulanmamaktadır.

Titanyum alaşımları üzerine Hidroksiapatit (HAP) kaplamalar ortopedik cihazlarda protezin kemiğe yapışmasını, doku uyumunu iyileştirmesi nedeniyle tercih edilmektedir. Yeni nesil medikal kaplamalarda biyouyumluluk, yüksek korozyon direnci özellikleri yanında antibakteriyel özelliklerde oldukça önem taşımaktadır. Gümüş katkılı HAP kaplamalar bu bağlamda kullanılmaktadır. Katkı oranı ve kaplama yapısı kaplamaların performans özelliklerini belirlemektedir. Plazma sprej prosesi bu bağlamda en çok tercih edilen kaplama yöntemlerinden bir tanesidir. plazma sprej prosesi dışında sol-jel kaplama prosesi, manyetik sıçratma ile fiziksel buhar biriktirme methodu, elektroforetik biriktirme ve sıcak izostatik pres tekniği gibi bir çok yöntem olmasına karşın plazma sprej prosesi ticari açıdan kabul gören yegane method durumundadır. Yüksek plazma enerjisine beslenen kaplama tozları plazma jeti içerisinde yüksek kinetik ivme ile püskürtülerek yüzeyde biriktirilmektedir. Elde edilen kaplama yapısının kalınlığı, kristalin faz yapısı, porozite oranı, Ag katkı miktarı en uygun antibakteriyel ve biyouyumluluk özelliklerini sağlamaktadır. Diğer kaplama yöntemleri ile karşılaştırıldığında plazma sprej yöntemi ile üretilen HAP kaplamaların metalik esaslı implant yüzeyine yapışma dayanımı daha yüksektir. Bunun yanında yüksek porozite oranına sahip uygun kalınlıkta üretilen HAP kaplamalarda vücut sıvısı kolaylıkla kaplamaya nüfuz etmekte ve doku gelişimini hızlandırmaktadır. Böylelikle biyouyumluluk özelliklerini artırmaktadır. Kaplama malzemesinin yoğunluğunun düşük olması implant üzerine ek bir yük ve gerilime neden olmaması da hastanın konforu açısından oldukça önem taşımaktadır.(201,72)

Spinal enstrümantasyon sonrası mikro hareketler sonucu ortaya çıkan partiküllerin yol açtığı etkiler halen nöroşirurji literatürü için çekiciliğini korumaktadır. Bugüne kadar birçok yayında spinal implantların dokularda yarattığı histopatolojik sonuçları incelenmiştir (48,155,188,228). Dobousset ve arkadaşları ilk olarak posterolateral paslanmaz çelikten yapılan implant uyguladıkları 18 hastada ortalama 34 ay sonra gelişen geç enfeksiyon kavramını ortaya atmışlardır (58). Yaptıkları histolojik incelemede enstrümanın transvers bağlayıcısının çevresinde akut ve kronik inflamasyon ile granülom oluşumunu bildirmişlerdir. Kendileri tedavi amacıyla implantlarını çıkartmak zorunda kaldıklarını da bildirmişlerdir. Bu komplikasyonun etyolojisinde enstrüman korozyonuna bağlı steril inflamasyon yatmaktaydı (58).

Cock ve arkadaşları ise yaptıkları retrospektif çalışmada reoperasyona alınan posterior spinal enstrümantasyon yapılmış 190 hastayı incelemişlerdir (48). Üç değişik çeşit paslanmaz çelikten materyaller kullanan yazarlar % 8 oranında görülen geç ortaya çıkan cerrahi saha ağrısını tanımlamışlar ve en sık reoperasyon nedeni olduğunu bildirmişlerdir. Cerrahların peroperatif makroskopik gözlemlerinde transvers bağlayıcıda en fazla korozyon olduğunu bildirmişlerdir (48). Daha sonra Wang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada titanyum implantlarında da korozyon ve metalik döküntüler olduğunu kendi serisinde bildirmiştir (232). Yaptıkları incelemelerde dokudaki titanyum miktarını ölçmüşler ve pseudoartroz olan hastalarda belirgin olarak yüksek bulmuşlardır. Füzyon gelişmiş olan hastaların dokularındaki titanyum miktarı ise ihmal edilebilir düzeyde olduğunu yazmışlardır. Wang'ın görüşüne göre pseudoartroz olgularında dokuda biriken titanyum partikülleri eklem protezlerinde olduğu gibi makrofaj aracılığı ile hücresel yanıtı neden olmaktadır. Titanyum implantların birbiriyle olan bağlantılarının gevşemesi hem füzyon gelişmesine engel olmakta, hem de ortaya çıkan metal döküntüleri ile alıcı tarafından reaksiyona neden olmaktadır. Bu yanıt hem makrofaj (144) hem de fibroblastlar (241) tarafından oluşturulmaktadır. Diğer çalışmalarda bu korozyonun titanyum alaşımlarının boyutunu, şeklini ve kimyasal içeriğini değiştirebileceğini göstermişlerdir.

Gümüş

Gümüş periyodik tabloda Ag simgesiyle 47 numara ile gösterilen bir ağır metaldir. Erime noktası 961 °C, kaynama noktası 2162 °C, atom ağırlığı 107,87 gr/mol, özgül ağırlığı

10,5 g/cm³ tür. Elektrik ve ısı iletkenliği en üst düzeydedir. Çoğu bileşiklerinde +1 değerliklidir.

Günümüzde fotoğraf, elektronik, optik ve dişçilik gibi çeşitli alanlarda da kullanılan gümüşün tıbbi amaçla kullanımı M.Ö. 1000' li yıllara dayanmaktadır. M.Ö. 3000 yılına ait olduğu düşünülen kazılardan çıkartılan gümüş madenlerinin, mezopotomya bölgesindeki Sümer medeniyetinin başkenti olan Ur şehrinde bulunduğu belirtilmiştir.

Eski çağlardan beri birçok medeniyette tıp alanında gümüş kullanılmıştır. Yunanlılar, Romalılar, Mısırlılar ve diğer birçok medeniyet suyu gümüş kaplarda taşımış ve tazeliğini koruması amacıyla muhafaza etmişlerdir. Batıyı keşfedenler de suyun bakteri ve alglerden dolayı bozulmasını önlemek ve sütlerin tazeliğini muhafaza etmesi amacıyla kapların içine gümüş para yerleştirmişlerdir.(188)

Gümüşün dökümente edilen tıp alanındaki ilk kullanımı M.S. 750 yılını işaret eder. 1800'lü yılların sonlarında bazı bilim adamları gümüşün etkili bir germisid olduğunu kanıtlamıştır. 1869'da Ravelin gümüşün çok düşük konsantrasyonlarda bile antimikrobiyal etkinliği olduğunu göstermiştir. Ravelin'den hemen sonra Naegeli metalik gümüş iyonlarının (9.2×10^{-9}) suda bulunan spirogiyraları öldürdüğünü tespit etmiştir. 1881'de Carl Crede yenidoğanlarda göz enfeksiyonlarının tedavisinde halen geçerli olan %2 lik gümüş nitrat çözeltisinin kullanımına öncülük etmiştir. 1900'lu yılların başında yanık yaralarının tedavisi için ince gümüş tabakalar kullanılmıştır. O dönemde farklı gümüş formları özellikle de kolloidal gümüş çok yaygın olarak kullanılmış ve ileri teknoloji ürünü olarak kabul görmüştür.(17)

İkinci Dünya savaşından sonra yeni ve güçlü antibiyotikler bakteriyel enfeksiyon tedavisinde hızlıca gümüşün yerini almış ve gümüşe olan ilgi giderek azalmıştır. Ne yazık ki uzun yıllar boyunca antibiyotikler kullanıldıktan sonra bakterilerin bir veya daha fazla antibiyotiğe karşı direnç geliştirdiği gözlenmiş ve bu da gümüşün antibakteriyel uygulamalar için kullanımının yeniden dirilmesine sebep olmuştur. Örneğin 1970'lerde Margaf %0.5 lik gümüş solüsyonunu yanık yarasındaki invazif bakteriyi öldürmek için kullanmıştır. Gümüş sülfadiazinli kremler yanık yaralarında kullanılmak üzere geliştirilmiş ve dilüe edilmiş gümüş tuzu solüsyonlarının yerini alarak halen kullanılmaktadır. Bu yöntem topikal yanık edavisinde altın standart olarak tanımlanır. Gümüş kaplamalı üriner katater kullanımının üriner sistem enfeksiyonlarının, gümüş kaplamalı endotrakeal tüplerin kullanımının da ventilatör ilişkili pnömonilerin görülme sıklığını azalttığı bildirilmiştir. (28,22)

Gıda endüstrisi, su dağıtım sistemleri, medikal bakım ürünleri, elektronik uygulamalar gibi bazı ticari alanlarda da antibakteriyel gümüş ürünlerine rastlamak mümkündür.(40)

Her ne kadar gümüş yüzyıllar boyunca biyosid olarak kullanılmışsa da, gümüşün antimikrobiyal etki mekanizması tam olarak izah edilememiştir. Birçok organizmaya karşı gümüşün antimikrobiyal aktivitesinin çeşitli mekanizmalar içerdiği düşünülmektedir. Gümüş-aminoasid etkileşimi, gümüş-DNA etkileşimi, reaktif oksidatif türlerin oluşumu ve direk hücre zarı hasarı bazı kabul gören mekanizmalardır.

Global hava yolu taşımacılığı, üçüncü dünya ülkelerindeki ormanlara ve adalara yapılan ekoloji turizm, üçüncü dünya ülkelerindeki insanların A.B.D ve Avrupa'ya göçünde artış gibi nedenlerden dolayı küçük bir bölgede izole edilen hastalıklar artık tüm dünyaya yayılmış durumdadır. (199,113) . Dizanteri sebebi olan şigella 1990' lardan önce A.B.D' de pratik hayatta pek duyulmuş bir şey değilken, ithal edilen sebze ve meyvelerden dolayı artık sık görülmektedir. Özellikle bioterörizm en korkunç senaryoları ortaya çıkarmaktadır. Bilinen en tehlikeli bioterörizm ajanlarından olan şarbon sporlarına karşı gümüşün yüksek derecede toksik etkisinin olduğu 1887 yılında gösterilmiştir. (52,91,92,110,114,142,161,220,221,222). Ayrıca gümüşün düşük konsantrasyonlarda bile birçok virüsü, mantarı ve antibiyotiklere dirençli bakterileri öldürdüğü gösterilmiştir. (114,161,217,218)

Gümüş nanopartiküllerinin mikroorganizmalarla etkileşimi gittikçe yaygınlaşan ve büyüyen bir çalışma alanıdır (188). Gümüş iyonlarının (Ag^+) antibakteriyal etki mekanizmasının bakteri hücresi tarafından absorbe edildikten sonra sitoplazma zarının çekilmesi veya hücre duvarından ayrılması şeklinde gösterdiği düşünülmektedir. Sonuç olarak DNA molekülü gümüş iyonlarının infiltre olmasıyla kondensasyona uğrar ve replikasyon yeteneğini yitirir. Gümüş iyonları ayrıca proteinlerdeki S-H (Sülhidril) bağına bağlanarak proteinleri bloke ederek onları inaktive eder.

Günümüzde nanoteknoloji, metallerin kimyasal, fiziksel ve optik özelliklerini, metalleri nano boyutlarına dönüştürebilen mevcut kapasitesi ile etkili bir biçimde değiştirmesine olanak sağladığından çok büyük bir hızla gelişmektedir. Gümüş nanopartikül formundaki metalik gümüş potansiyel bir antimikrobiyal ajan olarak önemli bir geridönüş yapmıştır. Gümüş nanopartiküllerinin kullanımı birçok patojenik bakterinin çeşitli antibiyotiklere karşı geliştirmiş olduğu direnç sayesinde önem kazanmıştır (184,191). Bu nedenle, gümüş nanopartikülleri gümüş bazlı pansuman malzemeleri, gümüş kaplamalı medikal cihazlar ve ürünler gibi çeşitli uygulamalarda ortaya çıkmıştır (17,188).

Kolloid gümüş çözeltisi

Kolloid, bir homojen görünümlü heterojen karışımdır. 1861'de İskoçyalı bilimci Thomas Graham, değişik maddelerin parşömen zarından geçişlerini incelemiş ve bunlardan bazılarının hızlı, bazılarının yavaş hareket ettiklerini gözlemlemiştir. Örneğin albümin, jelatin, zamk gibi maddeler yavaş hareket ederken, şeker, potasyum hidroksit, sodyum klorür gibi maddelerin zardan çok hızlı geçtiklerini tespit etmiştir. Buna göre Graham, çözünmüş maddeleri zardan geçişlerine göre kristaloidler ve kolloidler olarak ikiye ayırmıştır. Kolloidler, büyük moleküllü oldukları için zardan geçememiştir. Sonunda nişasta, jelatin gibi maddeler zamk ile aynı özellikleri gösterdiği için Yunanca'da zamk anlamına gelen kola kelimesinden türeyen kolloid sözcüğü ile adlandırılmıştır. Ancak bilimsel gelişmeler sonucunda Graham'ın kolloid olarak nitelendirdiği protein gibi maddeleri kristallendirmek ve kristalloid olarak nitelendirdiği kükürdün kolloidal çözeltisini hazırlamak mümkün olmuştur ve bu nedenle Graham'ın bu sınıflandırması önemini yitirmiştir.

Yeni tanıma göre; bir maddenin kendisi için çözücü olmayan bir ortamda 10^{-5} - 10^{-7} cm boyutlarında dağılmasıyla oluşan çözeltiye kolloidal çözelti denir. Örneğin kükürdün, kilin, sabunun suda dağılmasıyla kolloidal çözelti oluşur. Yine, süt, kan serumu ve zamkın sudaki çözeltileri ve çeşitli polimer maddelerin kendilerine uygun çözücülerdeki çözeltileri kolloidal çözeltilerdir.

Kolloidal çözeltiler, dağılma fazı ve dağılan faz olmak üzere iki fazdan oluşur. Dağılma fazı homojen bir ortamdır. Bu ortam katı, sıvı veya gaz halde olabilir. Dağılan fazı oluşturan tanecikler ise çok sayıda atom veya atom gruplarından oluşmuş olup bu tanecikler ışık mikroskobunda görülmez, ancak elektron mikroskobunda görülebilir. Kolloidal çözeltileri diğer çözeltilerden ayıran başlıca özellik bu taneciklerin büyüklüğüdür. Taneciklerin büyüklüğü 10^{-5} cm'den büyük ise çözelti, süspansiyon adını alır. Taneciklerin büyüklüğü 10^{-7} cm'den küçük ise çözelti, gerçek çözeltidir.

Gümüşün suda çözülebilmesi için mutlaka bir bileşiğinin yapılması gereklidir. Örneğin : gümüş nitrat (AgNO_3). Bu durumda gümüş + 1 değerliktedir ve iyon halindedir. Kolloidal gümüş ise çeşitli yöntemler (elektrik, kimyasal v.b.) ile gümüşün iyonlaşmadan nano boyutlarda su ve benzeri sıvı ortamlarda dağıtılması sonucu elde edilen çözeltidir. Burada gümüş iyon halde değildir ,dolayısı ile yüklü değildir.

Kolloidal gümüş çözeltileri genellikle 3-5 ppm ile 500 ppm arasındaki değerlerde olurlar ama esas önemli olan gümüşün partikül büyüklüğü ve dağılma kapasitesidir. Kolloid gümüşün içerdiği partiküller yaklaşık olarak 0.01- 0.001 mikron boyutunda olması gerekir. Bu da bir partikülün muhtemelen 5-20 arası pozitif yüklü gümüş atomu içermesi demektir. Kolloidal gümüş çözeltileri genellikle ppm (parts per million) ile ifade edilir. 1 ppm = 1 mikrogram (mcg) gümüş/cc demektir.

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki gümüş içeren preparatlarda , kolloidal gümüş biyolojik etkinliği en yüksek olan ürünlerden biridir. Bizim çalışmamızda kullandığımız kolloidal gümüş çözeltisi ; 40 ppm kolloidal gümüş (40mg Ag / litre saf su) olarak üretilmiştir.

Gümüş tuzlarının toksik, iritan ve koroziv etkilerinden ve kolloidal gümüşe göre etkinliğinin az olmasında dolayı kullanımı çok sınırlanmıştır. Simonetti' nin yaptığı bir çalışmada dilüe edilmiş koloidal gümüş solüsyonlarını 108 ppb(0.108 ppm) ve 10.8 ppb (0.018 ppm) gümüş tuzuyla (AgNO_3) karşılaştırmış. Kolloidal gümüşün E. Coli, P.aeruginosa ve C.albicans kültürleri üzerindeki etkisinin gümüş tuzuna göre belirgin bir biçimde yüksek derecede olduğunu belirtmiş. (162).

Hussain' in yaptığı bir çalışmada, taze lenfositlerin üzerinde gümüş tuzu ve gümüş proteinlerinin toksik etkisini incelemiş. 50 mikromol Gümüş tuzuna (AgNO_3) iki saat boyunca maruz bırakılan lenfositlerin yaklaşık %90' ında hasar gözlenirken, 1200 mikromol gümüş-sistein kompleksine 24 saat maruz bırakılan lenfositlerde bir değişiklik gözlenmemiş (200).

Huebner tavşanlarda yaptığı bir çalışmada, intravenöz gümüş tiosülfatın ölümcül dozunun 0.01-0.03 gr/kg olduğunu, koloidal gümüş için ise bu dozun 0.065 gr/kg olduğunu belirtmiş. (1)

Wysor ise farelerde yaptığı bir çalışmada , bir ay boyunca 1050 mg/kg oral ve subkutan yoldan verilen gümüş sulfadiazine (%30 gümüş) dozlarının öldürücü olmadığını, hayvanların bir aylık gözlemi boyunca herhangi bir davranış değişikliği, kilo kaybı veya diyare durumunun gözlenmediğini, yapılan patolojik incelemelerde de anormal bulgulara rastlanılmadığını belirtmiş (142)

Gompel ve Henri iki ay boyunca tavşanlardan ve domuzlardan oluşan çalışma gruplarına günde iki kez subkutan 250 ppm dilue koloidal gümüş enjekte ederek, denekleri gözlemlemiş ve herhangi bir problem oluşmadığını belirtmişler. (230)

Hooper ve Meyers tavşanlarda yaptıkları bir çalışmada ise gümüş arsfenamine (arsenik) kullanmışlar ve sonrasında böbrek ve karaciğer dokularının patolojik incelemelerinde anormal bulguya rastlamamışlar ancak, tavşanların kan sayımlarında eritrosit ve hemoglobin değerlerinde yükselme tespit etmişler (230).

Argiri

Gümüş elementinin bileşiklerine veya gümüş tozuna uygun olmayan şekilde maruz kalınması sonucu oluşan bir durumdur (115). En sık görülen semptomu ise cildin mavi-gri renk almasıdır. Jeneralize ve lokal tipi vardır. Jeneralize tipte vücudun büyük kısmını içeren renk değişikliği görünürken lokal tipte ise vücutta sınırlı bölgelerde , muköz membranlarda veya konjunktivada tutulum olabilir. Konjunktiva tutulumu bazı kaynaklarda argirozis olarak ta adlandırılır (67). Oral yolla kronik gümüş solüsyonu kullanımı sonucu oluşabilen argiride U.V ışınlarına maruz kalmanın, biriken gümüş sülfid üretimine neden olan gümüş nanopartiküllerini reforme ederek gümüş iyonlarını elementer gümüşe tekrar dönüştürdüğü düşünülmektedir. Cilt altında oluşan gümüş sülfid ve gümüş selenid depositlerinin, gümüş nanopartiküllerinin mide gibi asidik ortamda oksidatif çözülme ile hızlıca çözülmesi sonrasında kompleks proteinler aracılığı ile hücresel ortama giriş yapmasıyla biriktiği düşünülmektedir (117). Argirinin bugüne kadar kozmetik problem dışında başka bir patolojiye yol açmadığı bildirilmiştir. Ancak, şu da biliniyor ki, argirinin halen etkili ve net bir tedavisi bulunmamaktadır.

Hill ve Pillsbury 1939 yılında yayınladıkları bir makalede ,239 argiri vakası bulmuş ancak 214 tanesinin verilerini yayınlayabilmişler. Bu vakalardan sadece 16 tanesi bir yıldan az süreyle kronik gümüş kullanımı tarif etmiş, geri kalanların yaklaşık yarısı üç yıldan az süreyle kronik kullanım tariflemiş , diğer yarısı ise 3-25 yıllık kronik kullanım tariflemişler. Kullanılan gümüş bileşikleri incelendiğinde ise %55 (118) gümüş nitrat, %13 (28) Argirol (gümüş proteini), %9 (19) gümüş arsfenamine (gümüş arsenik), %6 (13) koloidal gümüşün olduğu görülmüş .

Fowler ve Nordberg , Alexander ve Aeseth'in sıçanlarda yaptıkları bir çalışmada, intravenöz yolla verilen gümüş nitratın safrada bulunan düşük molekül ağırlıklı glutatyona bağlandığını gösterdiklerini belirtmişler (19). Glutasyon tripeptid yapıdadır. Glutamik asit, glisin ve sisteinden oluşur. Dawson ve arkadaşları NAC (N-asetilsistein)'ın sistein prekürsörü olmasından ve serbest sülfidril grubu içermesinden dolayı glutasyon sentezini indüklediği,

Bergstrom ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise yine NAC'ın karaciğerde glutatyon sentezi için gerekli olan tiol gruplarının oluşmasına ortam hazırladığı için arginin önlenmesinde etkili olabileceğini belirtmişler. (112,127)

GEREC ve YÖNTEM

Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Multidisipliner Deneysel Araştırma Laboratuvar'ında, laboratuvar şartlarında üretilen dişi ve benzer yapıda özelliklere sahip Wistar suşu albino ratlar kullanıldı. Bu ratlar % 92 homojeniteye sahip ortalama sekiz aylık ve ortalama ağırlıkları 250 +/- 25 gramdı. Çalışmada her biri yedi rattan oluşan beş grup halinde toplam 35 rat kullanıldı.

Denekler her bir grup ayrı seanslarda olmak üzere, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Multidisipliner Deneysel Araştırma Laboratuvar'ında fare ve ratlar için özel olarak düzenlenmiş operasyon salonunda, steril şartlarda ve laminektomi esnasında mikroskop kullanılarak opere edildi. İşlem öncesi tüm ratlara genel anestezi amaçlı intraperitoneal olarak ve tek enjektöre çekilerek 8 mg / 100 gr dozunda Ketalar (di 2 -(0-clorophenil) - 2 - (methyl amino) cycloheksanon hydochlorid) ve 6 mg / 100 gr dozunda Xylasin (C₁₂H₁₆N₂S) uygulandı. Anestezi sonrası prone pozisyonda yatırıldıktan ve flaster yardımı ile ekstremitelerinden tespit edilen ratların torakolomber bölgesine uyan cilt traş edildi. **(Resim 6)**. Cilt bölgesi Povidon İdine ile boyanarak antisepsi sağlandı **(Resim 7)**. Steril yeşil kumaş örtülmesini takiben **(Resim 8)**, steril şartlarda lomber bölgeye 1-1,5 cm uzunluğunda vertikal insizyon uygulanarak cilt ciltaltı 15 numara bistüri ve makas ile geçildi **(Resim 9)**. Daha sonra sahaya barraquer ekartör yerleştirildi ve fasya ortaya konuldu **(Resim 10)**. Lomber fasya orta hattan açılarak bilateral paravertebral adaleler künt disseksiyon ile spinöz süreçlerin üzerinden sıyrıldı **(Resim 11)**. Bu aşamadan sonra işleme Carl Zeiss binoküler deneysel operasyon mikroskobu kullanılarak devam edildi **(Resim 21)**. Ratların L5 spinöz süreci sakrumdan yukarı doğru parmak ile sayılarak bulundu ve laminalar ortaya kondu. **(Resim 12)**. Daha sonra 15 numaralı bistüri ile interspinöz ligamanlar kesildi. Ardından ince uçlu klempeler kullanılarak L5 spinöz süreci, bilateral laminaları ve ligamantum flavumları alınarak dura ortaya konuldu **(Resim 13)**. Bu aşamadan sonra her bir gruba farklı işlem uygulandı.

Sham grubu olarak belirlenen ilk yedi rattan oluşan gruba; laminektomiye takiben yapılan hemostazın ardından fasya ve cilt kapatılıp operasyona son verildi.

İkinci yedi rattan oluşan gruba ise; laminektomiye takiben yapılan hemostazın ardından sahaya 10^8 CFU / 1 cc MRSA solüsyonu bırakılarak **(Resim 15)** fasya ve cilt kapatılıp operasyona son verildi.

Diğer gruplarda; verilen MRSA solüsyonunu dokuya inoküle olması amacıyla ratlara işlemiden önce mümkün olan en yüksek doz anestezi ajan verilerek, insizyon açıklığı steril drape (IobanTM2, 3M) ile kapatılıp 60 dk beklendikten sonra yıkama prosedürü uygulanmıştır. Ratların anestezi uygulamasının intraperitoneal olarak uygulandığını hatırlarsak, steril yeşil kumaşlarla örtülü bir şekilde prone pozisyonda gerçekleştirilen operasyonda gerekli olduğu durumda ek doz anestezi ajan vermenin teknik olarak çok zor olduğunu ve sterilitiyi tehdit edeceğini düşündüğümüzden maksimum 60 dakika beklemeyi ve sonrasında yıkama prosedürünü gerçekleştirmeyi uygun bulduk.

Üçüncü yedi rattan oluşan gruba ise; laminektomiye takiben yapılan hemostazın ardından laminektomi sahasına titanyum materyali yerleştirilerek **(Resim 14)** sahaya 10^8 CFU / 1 cc metisilin rezistan Staphylococcus aureus içeren bakteri solüsyonu damlatılmasının **(Resim 15)** ardından insizyon açıklığı drape ile kapatılıp 60 dk beklendikten sonra serum fizyolojik ile yıkama yapıp fasya ve cilt kapatılıp operasyona son verildi.

Dördüncü yedi rattan oluşan gruba ise; laminektomiye takiben yapılan hemostaz ardından sahaya 10^8 CFU / 1 cc metisilin rezistan Staphylococcus aureus içeren bakteri solüsyonu damlatılmasının **(Resim 15)** ardından insizyon açıklığı drape ile kapatılıp 60 dk beklendikten sonra koloidal gümüş solüsyonu ile yıkama yapıp **(Resim 16)** fasya ve cilt kapatılıp operasyona son verildi.

Beşinci yedi rattan oluşan gruba ise; laminektomiye takiben yapılan hemostaz ardından laminektomi sahasına titanyum materyali yerleştirilerek **(Resim 14)** sahaya 10^8 CFU / 1 cc metisilin rezistan Staphylococcus aureus içeren bakteri solüsyonu damlatılmasının **(Resim 15)** ardından insizyon açıklığı drape ile kapatılıp 60 dk beklendikten sonra koloidal gümüş solüsyonu ile yıkama yapıp **(Resim 16)** fasya ve cilt kapatılıp operasyona son verildi.

Grup 1	L 5 total laminektomi uygulanan grup.
Grup 2	L 5 total laminektomi takiben 10^8 CFU / 1cc MRSA uygulanan kontrol grup
Grup 3	L 5 total laminektomi takiben titanyum implant yerleştirilen 10^8 CFU / 1 cc MRSA uygulanan + serum fizyolojik ile yıkama yapılan grup
Grup 4	L 5 total laminektomi takiben 10^8 CFU / 1 cc MRSA uygulanan + kolloid gümüş solüsyonu ile yıkama uygulanan grup
Grup 5	L 5 total laminektomi takiben titanyum implant yerleştirilen 10^8 CFU / 1 cc MRSA uygulanan + kolloid gümüş solüsyonu ile yıkama uygulanan grup

Tablo 4: Çalışma Gruplarının sınıflandırılması

Tüm hayvanların fasyaları Vicryl 4/0 ile ve ciltleri ise çalışma öncesi standart prosedür olarak benimsenen 3/0 ipek ile kontinü olarak kapatıldı (**Resim 17 ve 18**).

Cerrahi işlem sonrası tüm hayvanların uyanmaları beklendikten sonra yedi gün süre ile izlem altında tutulacakları kafeslerine alındı. Bu özel odada hayvanlara 20 ± 2 derecelik oda ısısında 12 saat gündüz, 12 saat gece rutin periyotta fototerapi uygulandı. Ratların beslenmeleri ad abitum olarak kafesler üzerinde daima standart yem ve su bulundurulularak sağlandı. Yedi günlük izlem süresince ratların hareketleri, ağırlıkları, ve ateşleri günlük olarak takip edildi. Yara yeri takibi için günlük pansumanları yapıldı. Ratların nörolojik fonksiyonları modifiye Tarlov derecelendirme sistemi ile takip edildi.

Postoperatif yedinci günde, bütün gruplardaki ratlar tekrar operasyona alındı. İşlem öncesi tüm ratlara genel anestezi amaçlı intraperitoneal olarak ve tek enjektöre çekilerek 8 mg / 100 gr dozunda Ketalar (di 2 - (0 – clorophenil) - 2 - (methyl amino) cyclohecsanon hydochlorid) ve 6 mg / 100 gr dozunda Xylasine ($C_{12}H_{16}N_2S$) uygulandı. Anestezi sonrası prone pozisyonda yatırıldıktan ve tespit edilen ratların yara yerleri Povidon İodine ile boyanarak antisepsi sağlandı. Steril yeşil kumaş örtülmesini takiben, steril şartlarda lomber bölgedeki eski yara yeri süturleri alınarak cilt ciltaltı geçildi. Daha sonra sahaya barraquer ekartör yerleştirildi ve fasya süturleri açıldı. Laminektomi sahasından kültür için doku örnekleri alınarak içlerinde 2 cc steril serum fizyolojik bulunan steril tüplere konuldu. Ardından ratlar yüksek doz anestezik ajan kullanılarak sakrifiye edildi. Örnekler hassas tartı ile tartılarak Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'nda incelemeye ve değerlendirmeye tabi tutuldu.

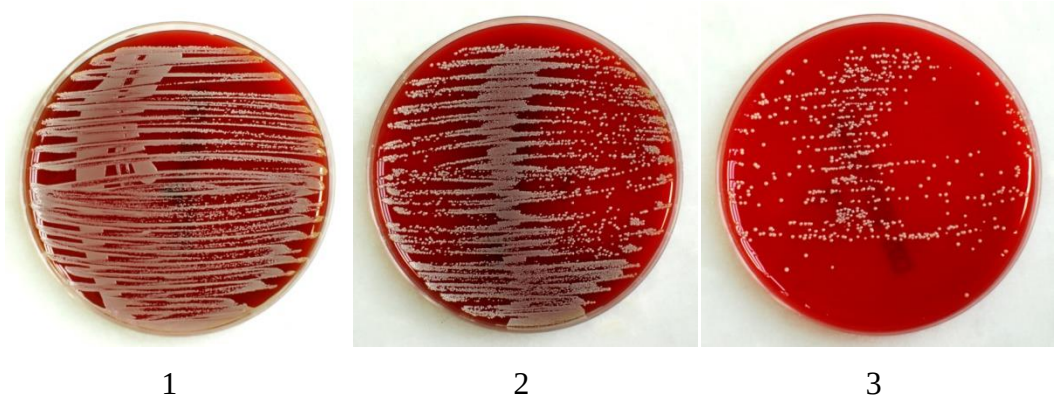
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'na gönderilen doku örnekleri homojenizasyonu steril bistüri yöntemi ile gerçekleştirildi (208) Örnekler Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'ndan temin edilen hassas tartı (**Resim 5**) ile tartıldıktan sonra steril petri kabı ve steril bistüri kullanılarak homojen bir yapı oluşuncaya kadar ince ince kıyıldı. Oluşan homojen örnekten 0.1 ml alındı ve 9.9 ml SF ile seyreltildi. Böylece 1:100 dilüsyon elde edildi. Bu tüpten 0.1 ml alınarak 9.9 ml SF içeren ikinci bir tübe aktarılarak tekrar 1:100 seyreltildi. Böylece 1:10000 dilüsyon elde edildi. Dilüsyonsuz örnekten ve her bir dilüsyondan kanlı agara 100 µl inoküle edildi (**Resim 3**). Plaklar kuruduktan sonra 35 ° C' de 24 saat inkübe edildi (209) (**Resim 4**)

Sonuçların değerlendirilmesi: $CFU / gram = D \times N \times 10 / W$

N: Agardaki koloni sayısı

D : Dilüsyon karşılığı

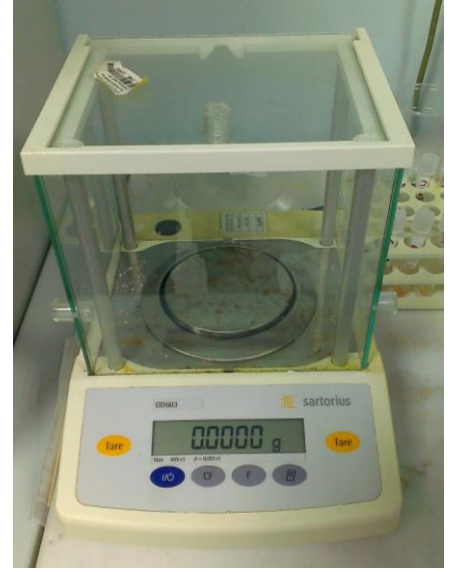
W : Örneğin ağırlığı



Resim 3: 1- Dilüsyonsuz örnek 2- 1:100 Dilüsyonlu örnek 3- 1:10.000 dilüsyonlu örnek.



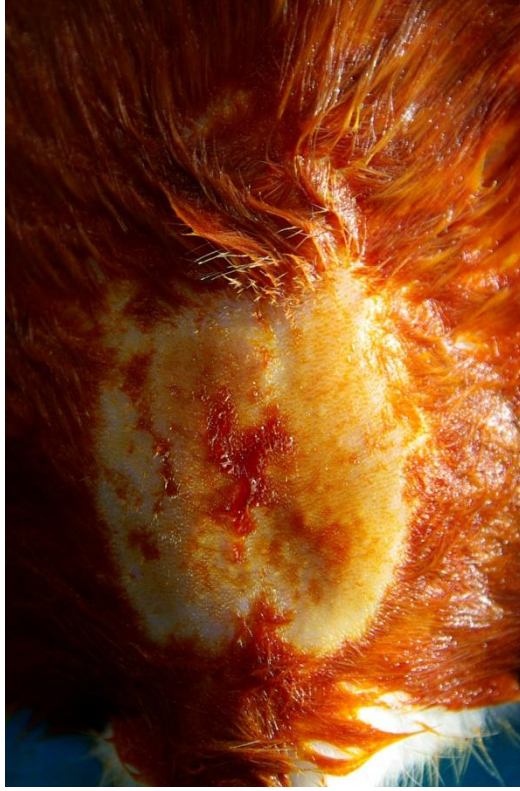
Resim 4: İnkübatör



Resim 5: Hassas tartı



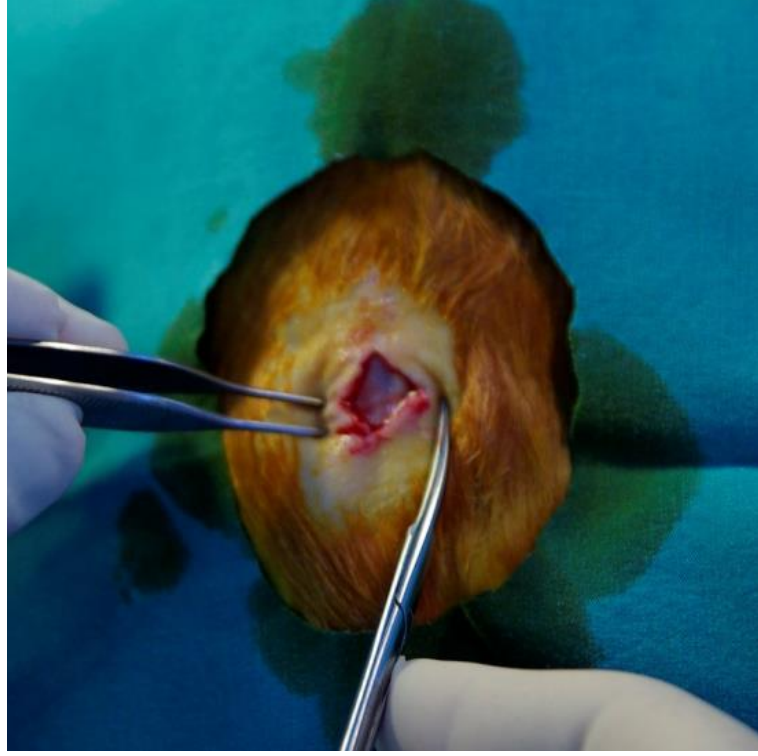
Resim 6: Ratların cerrahi sahada tespiti ve lomber bölgenin traşlanması



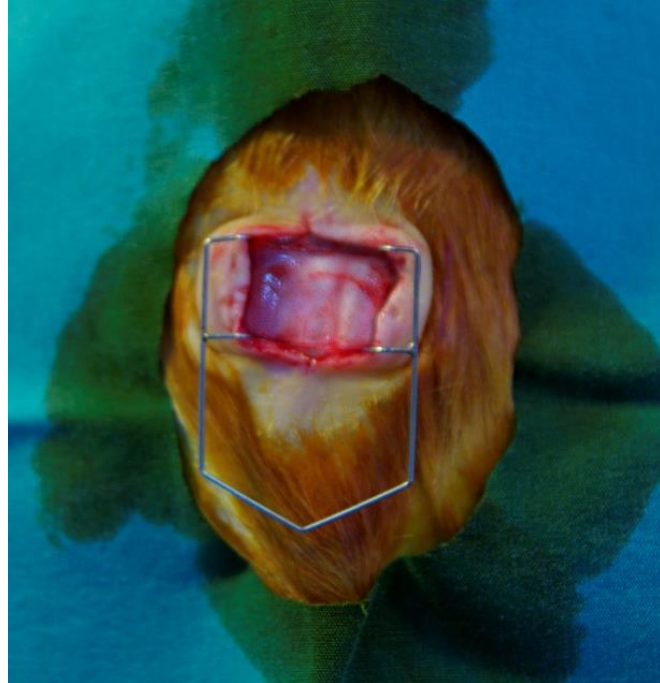
Resim 7: Ratların cerrahi sahalarının boyanması



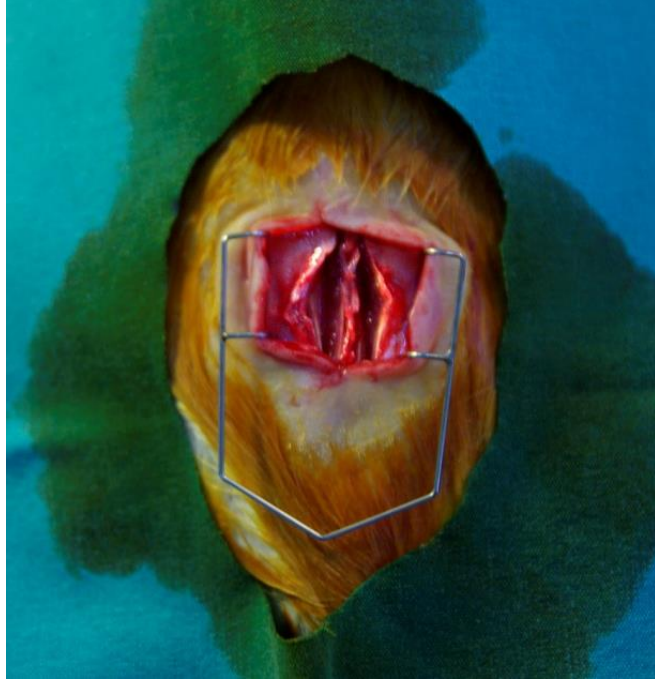
Resim 8: Ratların cerrahi sahalarının steril olarak örtülmesi



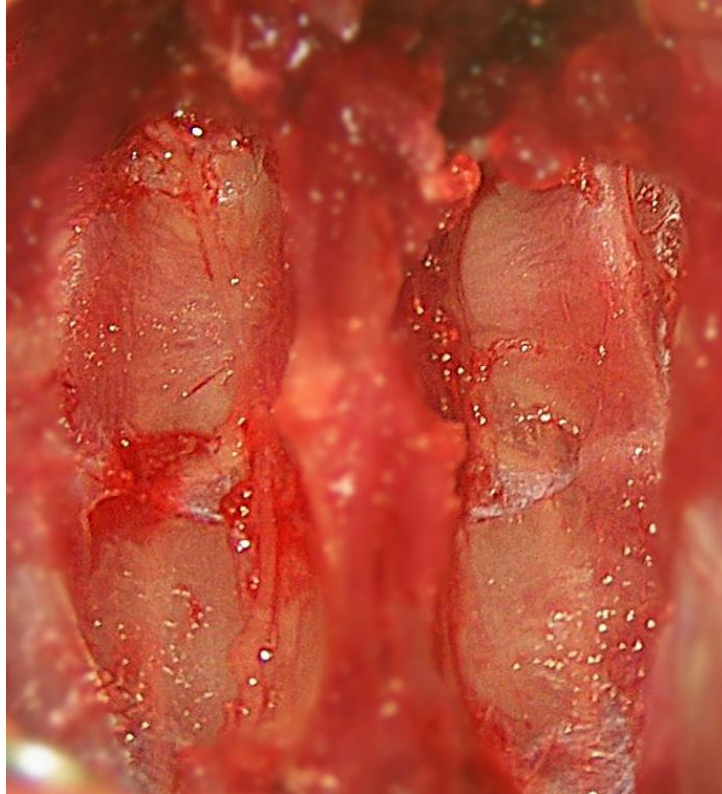
Resim 9: Ratlara uygulanan lomber orta hat insizyonu



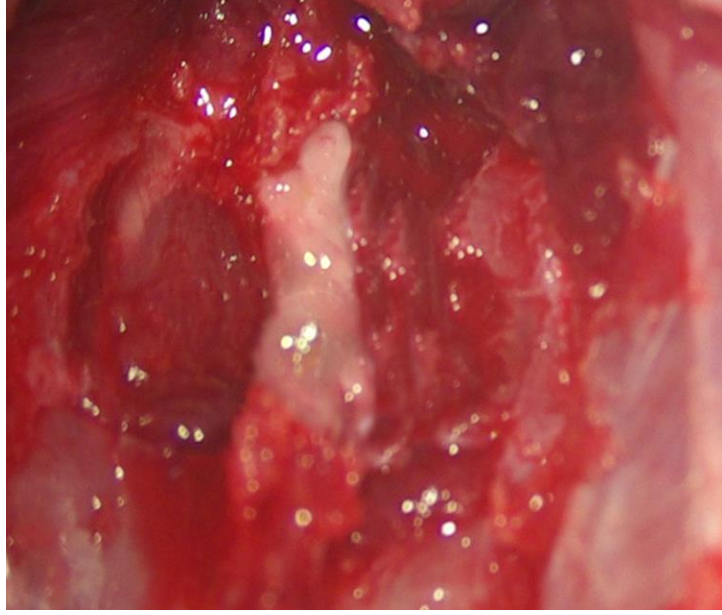
Resim 10: Ratlarda Fasyanın ortaya konulması



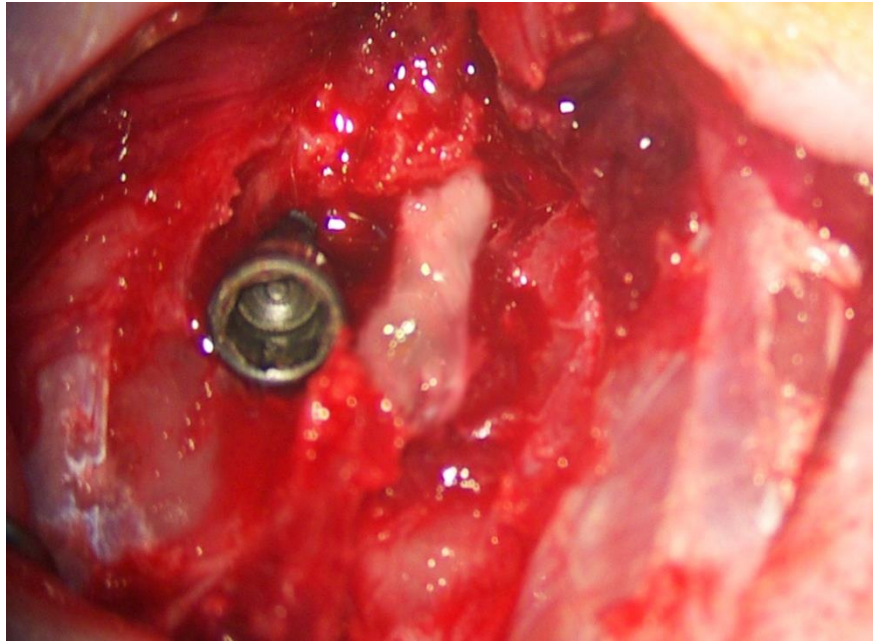
Resim 11: Ratlarda paravertebral adaleler sıyrıldıktan sonraki görünüm



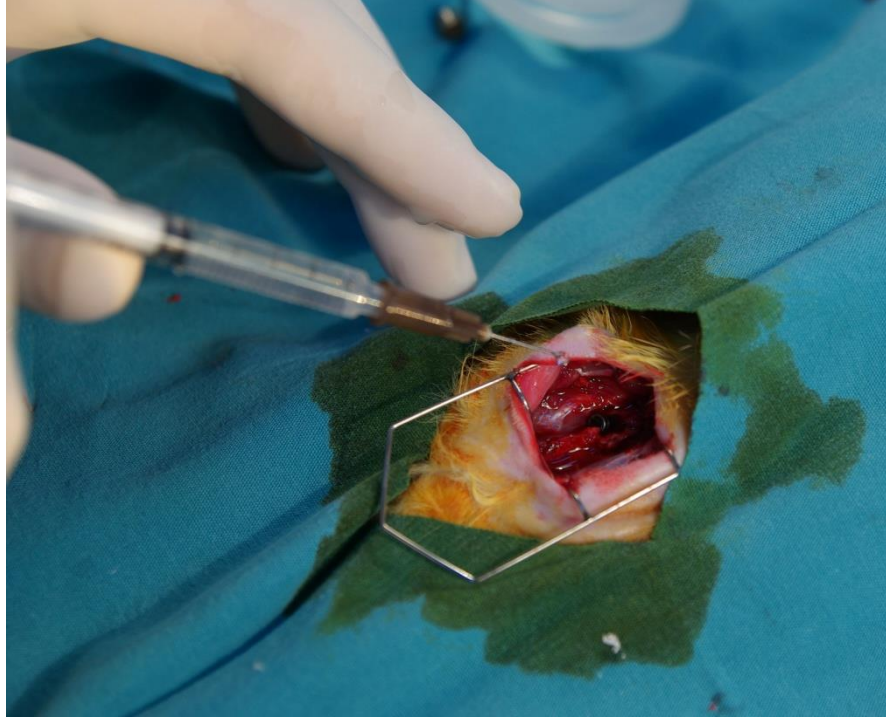
Resim 12: Ratlarda laminaların mikroskop altındaki görüntüsü.



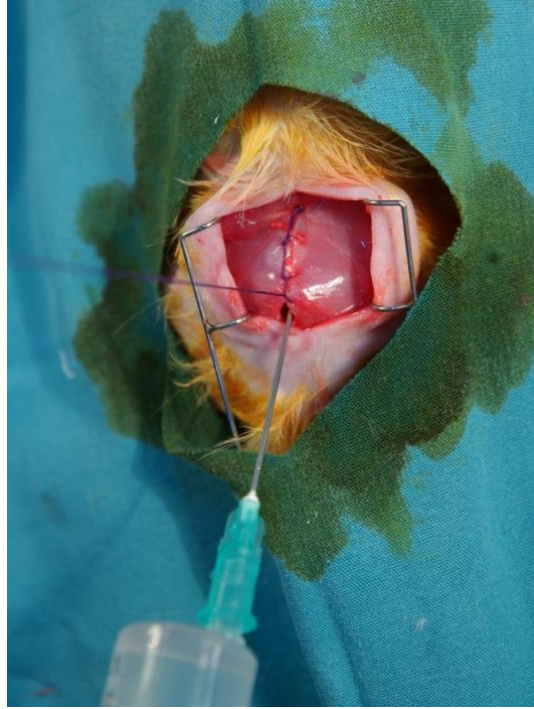
Resim 13: Ratlarda laminektomi sonrasında duranın ortaya konması.



Resim 14: Ratlarda laminektomi sahasında titanyum implant parçasının mikroskop altındaki görüntüsü.



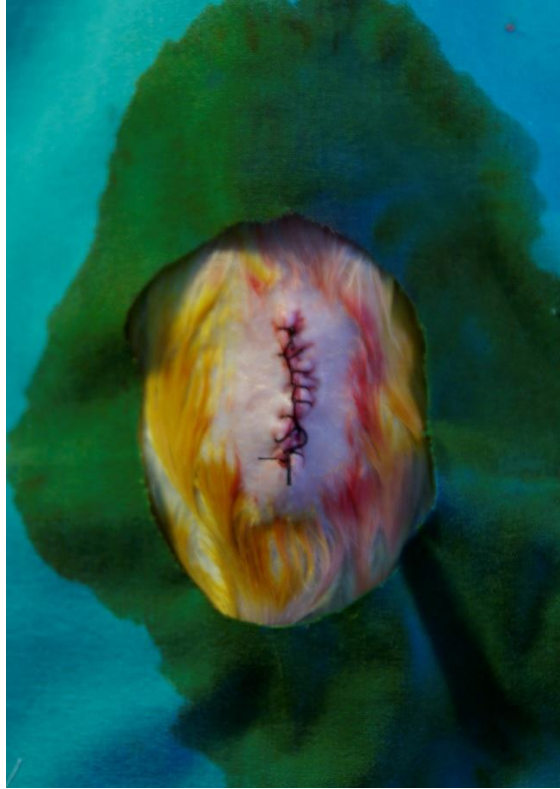
Resim 15: Ratlarda laminektomi sahasına MRSA suşunun verilmesi



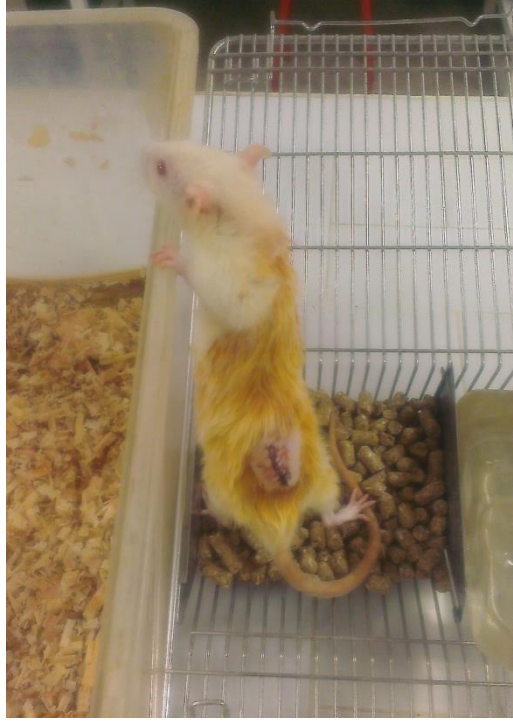
Resim 16: Ratlarda laminektomi sahasının koloidal gümüş solüsyonu ile yıkanması.



Resim 17: Ratlarda fasyanın Vicryl 4/0 ile kapatılması



Resim 18: Ratlarda cildin 3/0 ipek ile kapatılması



Resim 19: Postoperatif nörolojik defisiti olmayan ratın ayakta görüntüsü



Resim 20: Postoperatif yedinci günde fasya üzerindeki pürülan görünüm.



Resim 21: Laminektomi esnasında kullanılan Carl-Zeiss binoküler deneysel operasyon mikroskobu

BULGULAR

Nörolojik İzlem

Araştırmaya dahil 35 ratın cerrahi işlem başlamadan önce yapılan nörolojik incelemeleri tamamen normal olarak değerlendirildi. Operasyon sonrası uyanma süreleri sonunda tüm ratlara nörolojik muayene tekrarlandı. Tüm denekler izlem süresince günlük olarak kontrol edilip yara yerleri, ateş takipleri ve nörolojik muayeneleri değerlendirildi. Sadece Grup 2 deki ikinci ratta postoperatif gelişen paraparezi görüldü. Bu rat Modifiye Tarlov Nörolojik Değerlendirme Sistemine (**Tablo 5**) göre derece 3 olarak kabul edildi. İçme suyuna ve yemlere rahat ulaşabilmesi için tek kişilik alçak bir kafeste takip edildi. Takip süresince başka bir problem saptanmadı. Diğer ratlar, Modifiye Tarlov Nörolojik Değerlendirme Sistemine göre nörolojik defisitsiz (derece 5) olarak sakrifiye oldukları güne dek (postoperatif yedinci gün) takip edildi. (**Resim 19**).

Derece 1	Komplet parapleji, alt ekstremitelerde hiç hareket yok
Derece 2	Alt ekstremitelerde az / önemsiz hareket varlığı
Derece 3	Ayakta durabilme yeteneği
Derece 4	Yürüyebilme yeteneği
Derece 5	20 derecelik düzleme tırmanabilme yeteneği

Tablo 5: Modifiye Tarlov Nörolojik Değerlendirme Sistemi

Ateş ve Yara Yeri

Araştırmaya dahil 35 ratın cerrahi işlem başlamadan önce yapılan yara yeri incelemeleri normal olarak değerlendirildi. Ratların günlük olarak yara yeri takipleri ve pansumanları yapıldı. Postoperatif 1. günden itibaren tüm ratların yara yerlerinde şişme saptandı ancak spontan apse drenajı hiç gerçekleşmedi.

Araştırmaya dahil 35 ratın cerrahi işlem başlamadan önce dijital termometre ile yapılan rektal ateş ölçümleri normal olarak değerlendirildi. Postoperatif 0., 3., 5. ve 7. günlerde rektal ateş ve vücut ağırlık takipleri yapıldı. İzlem süresinde hiçbir grupta kilo kaybı saptanmadı. Tüm gruplarda subfebril ateş postoperatif yedinci güne kadar devam etti (**Tablo 6**).

	MAKROSKOPİK		ATEŞ			
	APSE	FİSTÜL	0	3. GÜN	5. GÜN	7. GÜN
Grup 2	0(%0)	0(%0)	36.9	37.3	37.2	37.3
Grup 3	0(%0)	0(%0)	36.8	37.6	37.5	37.3
Grup 4	0(%0)	0(%0)	36.8	37.4	37.6	37.4
Grup 5	0(%0)	0(%0)	36.9	37.2	37.3	37.4

Tablo 6 : Grupların postoperatif beşinci günde yara yerlerinin makroskobik bulguları ve yedi günlük ortalama ateş takip sonuçları.

Mikrobiyolojik Değerlendirme

Sham grubu olarak belirlenen ilk yedi rat postoperatif yedinci Günde sakrifiye edilerek doku örnekleri alındı ve kültürlerde üreme saptanmadı. Diğer grupların hepsinde *Staphylococcus aureus* enfeksiyonu geliştiği gözlemlendi. Gelişen enfeksiyonun kaynağı amacıyla yapılan kültür sonucu patojen ajan bizim inoküle ettiğimiz Staf. aureus suşu olarak değerlendirildi. Tüm gruplardaki ciltaltında şişkinlik izlem boyunca gözlemlendi. Sakrifikasyon sırasında bu görünümünün ciltaltı absesi ile uyumlu olduğu gözlemlendi (**Resim 20**)

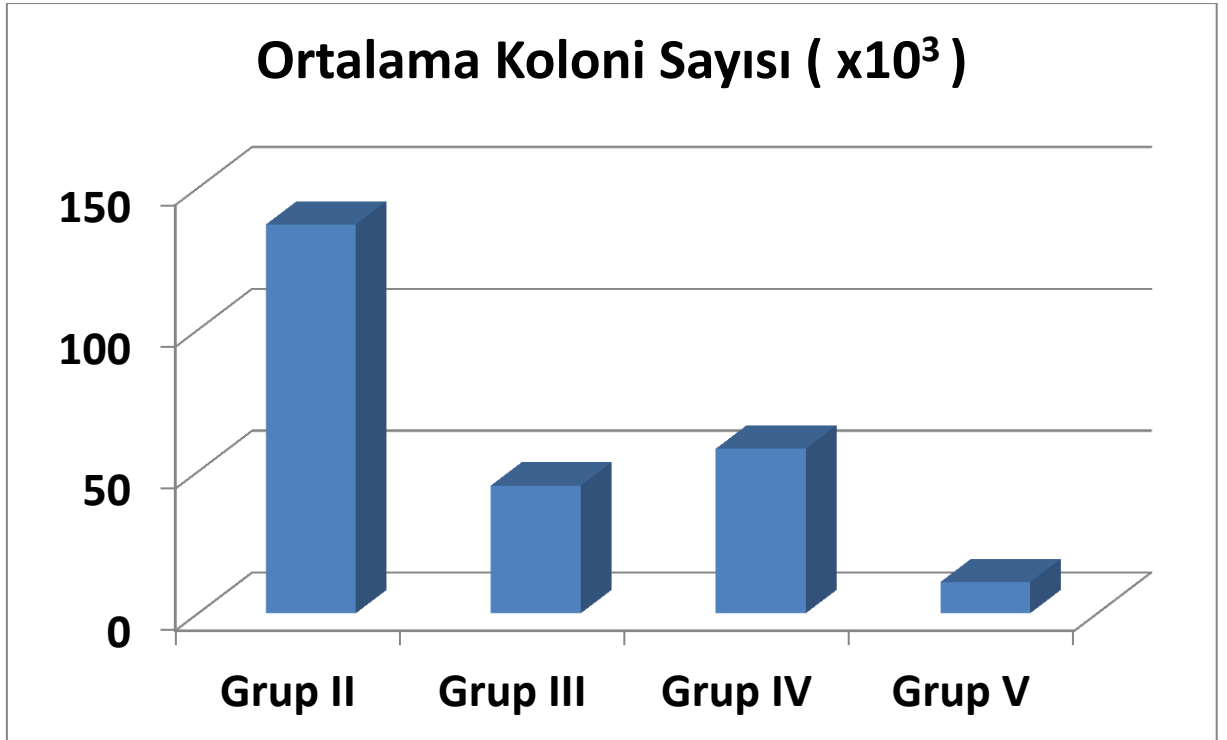
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'na gönderilen tüm doku örnekleri hassas tartı ile tartıldıktan sonra mekanik olarak homojenize edildi. (**Tablo 7**) Homojenizasyonu takiben örnekler seri dilüsyonlar yapılarak kanlı agaraya yayıldı. 35° C ' de 24 saat inkübasyondan sonra bakteri sayısı 1:10.000'lik dilüsyondan kantitatif (CFU / gr) olarak saptandı. (**Tablo 8,9**)

Denek →	1	2	3	4	5	6	7	Ortalama Ağırlık (gr)
Grup ↓								
Grup 2	0.0423	0.0680	0.1137	0.0543	0.0681	0.1060	0.0973	0.0785
Grup 3	0.0527	0.0504	0.0560	0.0630	0.0355	0.0621	0.0995	0.0598
Grup 4	0.0762	0.0737	0.0403	0.0546	0.0454	0.0584	0.0676	0.0594
Grup 5	0.0493	0.0506	0.0763	0.0566	0.0633	0.0796	0.0528	0.0612

Tablo 7: Ratlardan alınan dokuların ağırlıklarını (gr) gösteren tablo.

Denek →	1	2	3	4	5	6	7	Ortalama Koloni sayısı ($\times 10^3$)
Grup ↓								
Grup 2	150.000	140.000	1.700	50.000	7.700	42.000	570.000	137.342
Grup 3	5.200	240.000	20.000	4.800	1.400	4.700	43.000	45.585
Grup 4	78.000	1.000	4.900	4.300	9.400	82.000	230.000	58.514
Grup 5	3.700	11	58	68	0	75.000	400	11.319

Tablo 8 : Grupların postoperatif yedinci günde alınan doku örneklerinde bakteri sayıları (CFU / gr)



Tablo 9 : Ratlardan alınan doku örneklerindeki ortalama bakteri sayısını gösteren grafik.

İstatistiksel Değerlendirme

Yapılan istatistiksel değerlendirmede gram başına düşen bakteri sayıları (CFU / gram) temel alınmıştır. Gruplarda ölçüm değeri olması, bağımsız gruplar olması ve her grupta denek sayısının 30'un altında kalması nedeni ile non-parametrik olarak değerlendirildi. İkili gruplar olarak Mann – Whitney U testi ile değerlendirildiğinde;

Kontrol grubu (Grup 2) ile titanyum implant yerleştirilen ve serum fizyolojik ile yıkama yapılan grup (Grup 3) arasında tedavi sonrası gram başına düşen bakteri sayılarında anlamlı fark saptanmamıştır. ($p= 0.180$). (**Tablo 10**)

Grup	N	Ortalama değer	Toplam değer
Koloni sayısı Grup 2	7	9,00	63,00
Grup 3	7	6,00	42,00
Toplam	14		

	Koloni sayısı
Mann-Whitney U	14,000
Wilcoxon W	42,000
Z	-1,342
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,180
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,209(a)

Tablo 10: Grup 2 – Grup 3 arasında istatistiksel değerlendirme.

Kontrol grubu (Grup 2) ile sadece kolloidal gümüş solüsyonu ile yıkama yapılan grup (Grup 4) arasında tedavi sonrası gram başına düşen bakteri sayılarında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.406). (**Tablo 11**)

	Grup	N	Ortalama değer	Toplam Değer
Koloni sayısı	Grup 2	7	8,43	59,00
	Grup 4	7	6,57	46,00
	Toplam	14		

	Koloni sayısı
Mann-Whitney U	18,000
Wilcoxon W	46,000
Z	-,831
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,406
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,456(a)

Tablo 11: Grup 2 – Grup 4 arasında istatistiksel değerlendirme.

Kontrol grubu (Grup 2) ile titanyum implant yerleştirilen ve kolloidal gümüş solüsyonu ile yıkama yapılan grup (Grup 5) arasında tedavi sonrası bakteri sayılarında diğer gruplara göre anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p= 0.013). (**Tablo 12**) Kontrol grubunda bakteri sayısı belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur.

	Grup	N	Ortalama değer	Toplam değer
Koloni sayısı	Grup 2	7	10,29	72,00
	Grup 5	7	4,71	33,00
	Toplam	14		

	Koloni sayısı
Mann-Whitney U	5,000
Wilcoxon W	33,000
Z	-2,492
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,013
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,011(a)

Tablo 12: Grup 2 – Grup 5 arasında istatistiksel değerlendirme.

Titanyum implant yerleştirilen ve serum fizyolojik ile yıkama yapılan grup (Grup 3) ile sadece kolloidal gümüş ile yıkama yapılan grup (Grup 4) arasında bakteri sayılarında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.848$). (**Tablo 13**)

	Grup	N	Ortalama değer	Toplam değer
Koloni sayısı	Grup 3	7	7,29	51,00
	Grup 4	7	7,71	54,00
	Toplam	14		

	Koloni sayısı
Mann-Whitney U	23,000
Wilcoxon W	51,000
Z	-,192
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,848
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,902(a)

Tablo 13: Grup 3 – Grup 4 arasında istatistiksel değerlendirme.

Titanyum implant yerleştirilen ve serum fizyolojik ile yıkama yapılan grup (Grup 3) ile titanyum implant yerleştirilen ve kolloidal gümüş ile yıkama yapılan grup (Grup 5) arasında bakteri sayılarında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.025$) (**Tablo 14**) Grup 3'te bakteri sayısı belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur.

	Grup	N	Ortalama değer	Toplam değer
Koloni sayısı	Grup 3	7	10,00	70,00
	Grup 5	7	5,00	35,00
	Toplam	14		

	Koloni sayısı
Mann-Whitney U	7,000
Wilcoxon W	35,000
Z	-2,236
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,025
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,026(a)

Tablo 14: Grup 3 – Grup 5 arasında istatistiksel değerlendirme.

Sadece kolloidal gümüş solüsyonu ile yıkama yapılan grup (Grup 4) ile titanyum implant yerleştirilen ve kolloidal gümüş ile yıkama yapılan grup (Grup 5) arasında bakteri sayılarında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.013$) (**Tablo 15**) Grup 4’te bakteri sayısı belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur.

	Grup	N	Ortalama değer	Toplam değer
Koloni sayısı	Grup 4	7	10,29	72,00
	Grup 5	7	4,71	33,00
	Toplam	14		

	Koloni sayısı
Mann-Whitney U	5,000
Wilcoxon W	33,000
Z	-2,492
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,013
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,011(a)

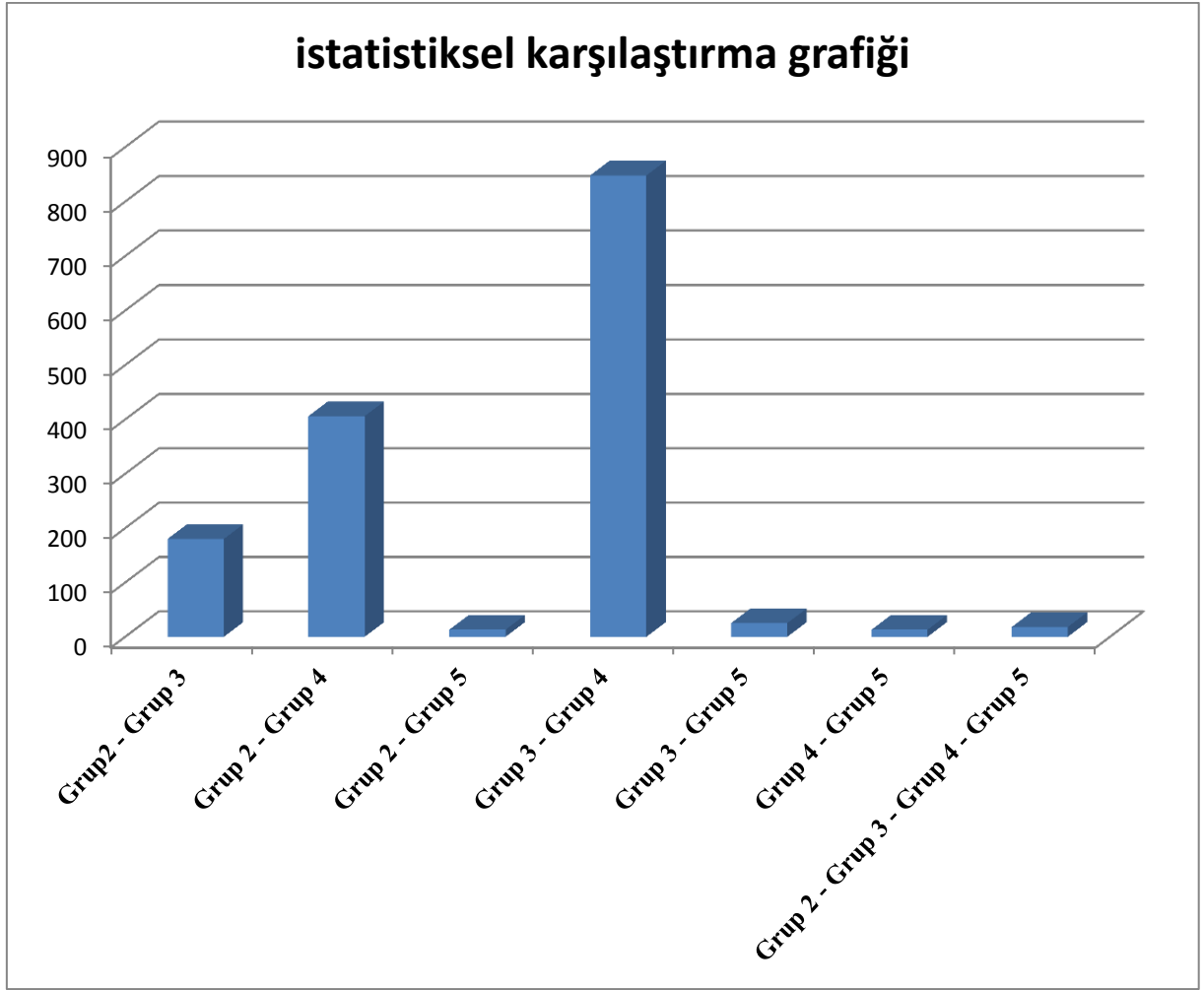
Tablo 15: Grup 4 – Grup 5 arasında istatistiksel değerlendirme.

Yine grup sayılarının üçten fazla olması, her grupta denek sayısının 30’ un altında kalması, gruplar arası ölçüm değeri bulunması (CFU/gr), bağımsız gruplar olması nedeni ile yapılan Kruskal – Wallis varyans analizi ile bütün gruplar arasında gram başına düşen bakteri sayıları ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.018$). (**Tablo 16**) Bu farklılığın Grup 5 nedeniyle oluşmuş olduğunu söyleyebiliriz (**Tablo 18**).

	Grup	N	Ortalama değer
Koloni sayısı	Grup 2	7	19,71
	Grup 3	7	15,29
	Grup 4	7	16,57
	Grup 5	7	6,43
	Toplam	28	

	Koloni sayısı
Chi-Square	10,060
Df	3
Asymp. Sig.	0,018

Tablo 16: Grup 2 – Grup 3 – Grup 4 – Grup 5 arasında istatistiksel değerlendirme.



Tablo 17: Gruplar arasında istatistiksel farklılığı gösteren grafik.(<50 = anlamlı fark)

TARTIŞMA

Günümüzde bel ağrısı 18 ile 84 yaş arası günlük aktivite kısıtlayan ve verimliği düşüren en önemli sağlık problemlerinden biridir. Her yıl Amerika Birleşik Devletleri'nde 25 ile 74 yaş arası 4.4 milyon hasta intervertebral disk hastalığı tanısı almaktadır (183). Bu hastaların yaklaşık % 90' ı konservatif tedaviden fayda görmektedir. Konservatif tedaviler özellikle dar kanal ve spondilolistezis gibi altta yatan patolojiler varlığında yetersiz kalabilmektedirler. Konservatif tedavinin başarısız olması durumunda spinal füzyon gündeme gelmektedir. Amerika Birleşik devletlerinde 1990 yılı içinde bel ağrısı için 279 bin operasyon gerçekleştirilmiş ve bu ameliyatlardan her 100 binine karşılık 26'sı spinal füzyonu

kapsamaktadır (41). 1995 yılında ise toplam 160 bin spinal füzyon operasyon prosedürü gerçekleştirilmiştir (183). Yapılan eski çalışmalarda lomber füzyon operasyonundan sonra % 68 oranında başarı bildirilse de, günümüzde % 20-40 oranında başarısızlık mevcuttur (210). Spinal füzyon uygulamalarından sonra en önemli başarısızlık nedenlerinden biri de enfeksiyon gelişmesidir. Literatüre baktığımızda metal implantın kullanılmadığı omurga cerrahi girişimlerinde enfeksiyon oranı % 1 civarında iken, metal implantın kullanıldığı omurga cerrahisinde enfeksiyon oranı % 8.5' lere kadar yükselmektedir. Benzer şekilde hastane masrafları da enfeksiyon gelişmesi durumunda, yapılan spinal füzyon operasyon maliyetinin dört katına kadar çıkabilmektedir. Günümüzde omurga cerrahi girişimlerinde, uygun cerrahi şartlar ve profilaktik antibiyoterapilere rağmen ortaya çıkan antibiyotiklere dirençli, implant yüzeylerinde biofilm tabakaları olduğu postoperatif enfeksiyonlar halen hastalar ve cerrahlar için problem olmaya devam etmektedir.

Bugüne kadar deney hayvanlarında kemik enfeksiyon modeli birçok deney hayvanında çalışılmıştır. Literatür incelendiğinde genellikle tavşan, koyun, köpek ve domuz gibi deney hayvanlarının tercih edildiğini görmekteyiz (108,171,196). Domuz ve köpek gibi hayvanların deney hayvanı olarak büyük olmaları ve rahat radyoloji tetkikleri yapılabilme avantajlarının yanı sıra, maliyetlerinin yüksek ve bakım güçlüğü göstermeleri gibi dezavantajları vardır. Ratlar ise; kolay temin edilmeleri, maliyetlerinin düşük, ve bakımlarının daha kolay olmaları, uzun süreli anesteziye dayanabilmeleri, standart travmaya verdikleri fonksiyonel cevapların kolay ve hassas olarak ölçülebilmeleri nedeni ve immun sisteminin diğer hayvanlara göre daha güçlü olmaları nedeni ile tercih edilirler ancak cerrahi sahanın küçük olması ve peroperatif mikroskop gerekliliği ise birer dezavantaj olarak söylenebilir. Literatürde ratlar ise özellikle ortopedik uzun kemik enfeksiyon modellerinde kullanılmıştır. Bu çalışmada, bu nedenlerden dolayı çalışma materyali olarak 'Wistar Albino' ratlar seçildi. Wistar suşu albino ratlar tam olgunluğa 15. haftadan sonra ulaşırlar ve bu deneyde kullanılan ratlar ortalama sekiz aylıktılar. Altı haftalık ratta spinal kord L4-5 düzeyinde sonlanırken, yetişkin ratta kord L3-4 seviyesinde sonlanır. Böylece erişkin ratlarda kauda equina L3-4 düzeyindedir. Bu nedenle bu çalışmamda standart L5 total laminektomi yapmayı tercih ettik.

Deney hayvanlarında en bilinen omurga enfeksiyon modeli Poelstra ve arkadaşları tarafından tavşan omurgasında yapılmıştır (171). Bu modelde aynı hayvanın üç farklı omurga bölgelerinde çalışılmış, ölü boşluk ve doku hasarı oluşturulmuştur. Cerrahi sahaya MRSA inoküle edilerek, implant olarak da paslanmaz çelik Kirschner teli kullanmışlardır. Artık

günümüz omurga cerrahisinde paslanmaz çelik implant kullanımı oldukça azalmış ve yerini ağırlıklı olarak titanyum implantlara bırakmıştır. Yapılan çalışmalar titanyum implantların kullanıldığı cerrahi girişimlerde enfeksiyon oranlarının daha düşük ve biyouyumluluğunun ise yüksek olduğunu göstermiştir (16).

Daha önce yapılan çalışmalarda araştırmacılar, patojen ekiminin yanı sıra enfeksiyon oluşumunu sağlamak için yabancı cisim veya termal koagülasyon gibi ek manüplasyonların gerekliliğini belirtmişlerdir. Bazı araştırmacılar metilakrilat (118) veya fibrin yapıştırıcı (203) gibi yabancı maddeler kullanırken, bazıları ise monopolar koter ile doku hasarı meydana getirmişlerdir (124,198). Bizim çalışmamızda ise posterior spinal enstrümantasyon prosedüründe olduğu gibi lomber tek seviye total laminektomi uygulanmıştır. Daha sonra laminektomi sahasına titanyum implant parçası yerleştirilmesini takiben, ajan patojen olan MRSA cerrahi sahaya damlatılmıştır. Ratlara ek cerrahi manüplasyon uygulanmamış olup yabancı cisim olarak sadece titanyum implant parçası kullanılmıştır.

İnfekte implantların yüzeyinde en sık karşımıza çıkan mikrobiyolojik ajan Staf. epidermidis ve Staf. aureustur (36,155). Bu mikroorganizmalara ek olarak E. Coli, peptokok, pseudomonas Aeroginosa, Proteus mirabilis ve beta hemolitik streptokoklar da izole edildiği literatürde bildirilmiştir (129). İmplant varlığında, kemik, eklem ve yumuşak doku enfeksiyonlarında major etken patojen Staphylococcus aureus' tur (129). Özellikle füzyonun yapıldığı ölü yada hasar görmüş kemik yapılarının bulunduğu ortamlarda Staf. aureus en sık izole edilen ajandır. Bizim de çalışmamızda ise Dokuz Eylül Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı' ndan temin edilen MRSA suşu kullanılmıştır.

Literatüre baktığımızda bugüne kadar rat tibiasında yapılmış olan osteomyelit modellerinde akut enfeksiyon oluşturabilmek için 10^4 ile 10^9 CFU arasındaki miktarlarda bakteri inoküle ettikleri görülmektedir (118,132,171,232). Sadece Lucke ve arkadaşları çalışmalarında rat tibiasında implant ilişkili osteomyelit oluşturmak için 10^2 CFU Staphylococcus aureus inokülasyonunun yeterli olabileceğini bildirmişlerdir (135). Poelstra ve arkadaşları ise tavşan omurgasında yaptıkları implant ilişkili enfeksiyon modelinde 10^3 CFU miktarında MRSA inokülasyonunun yeterli olabileceğini bildirmişlerdir (171). Tedavi amaçlı hayvan deneylerinde, fazla sayıda enfekte denek sağlayabilmek için uygulanan canlı bakteri sayısının 10^6 veya 10^8 gibi yüksek tutulması önerilmekle birlikte, patogeneze üzerine yapılacak çalışmalarda deneğin savunma mekanizmalarını tamamen ortadan kaldırmamak için daha az sayıda canlı bakteri içeren süspansiyonların kullanılması önerilmektedir. Biz de yaptığımız bu

çalışmamızda bireysel farklılıkları ortadan kaldırmak için 10^8 CFU MRSA inoküle ettik. Postoperatif yedinci günde yapılan mikrobiyolojik değerlendirme sonucu kontrol grubundaki yedi ratta (% 100) da enfeksiyon geliştiği gözlemlendi. Ancak çalışma sonunda hemen hemen her grupta göze çarpan bazı değerler bulunması, 10^8 CFU MRSA inokülasyonu ile de bireysel farklılıkları ortadan kaldıramadığımızı gözlemledik.

Daha önce de örneklerini verdiğim gibi günümüze kadar hayvan deneylerinde enfeksiyon modeli ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır. Ancak birçoğunda antibiyotikler veya antibiyotik içeren preparatlar ve çeşitli malzemeler çalışmaya dahil edilmiştir. Literatürde gümüş nanopartiküllerinden oluşan bir ürün olan kolloidal gümüş solüsyonu ile yapılmış bir enfeksiyon modeline rastlanılmamıştır.

İmplant yerleştirilen iki grup arasında serum fizyolojik ve kolloidal gümüş solüsyonu ile yıkama karşılaştırıldığında kolloidal gümüş solüsyonu ile yıkama yapılan grupta bakteri sayısının belirgin olarak düşük olmasından dolayı, enstrüman kullanılan spinal cerrahi pratiğinde kolloidal gümüş solüsyonlarının kullanılabilmesinden önce toksisite ve yan etki gibi konuları da içeren daha geniş çaplı güncel araştırmalar yapılmasının mutlaka gerektiğini düşünmekteyim.

Simonetti' nin yaptığı bir çalışmada dilüe edilmiş koloidal gümüş solüsyonlarını 108 ppb (0.108 ppm) ve 10.8 ppb (0.018 ppm) gümüş tuzuyla (AgNO_3) karşılaştırmış. Kolloidal gümüşün E. Coli, P.aeruginosa ve C.albicans kültürleri üzerindeki etkisinin gümüş tuzuna göre belirgin bir biçimde fazla olduğunu belirtmiş (162).

Hussain' in yaptığı bir çalışmada, taze lenfositlerin üzerinde gümüş tuzu ve gümüş proteinlerinin toksik etkisini incelemiş. 50 mikromol Gümüş tuzuna (AgNO_3) iki saat boyunca maruz bırakılan lenfositlerin yaklaşık %90' ında hasar gözlenirken, 1200 mikromol gümüş-sistein kompleksine 24 saat maruz bırakılan lenfositlerde bir değişiklik gözlenmemiş (200).

Huebner tavşanlarda yaptığı bir çalışmada, intravenöz gümüş tiosülfatın ölümcül dozunun 0.01-0.03 gr/kg olduğunu, koloidal gümüş için ise bu dozun 0.065 gr/kg olduğunu belirtmiş (1).

Wysor ise farelerde yaptığı bir çalışmada , bir ay boyunca 1050 mg/kg oral ve subkutan yoldan verilen gümüş sulfadiazine (%30 gümüş) dozlarının öldürücü olmadığını, hayvanların bir aylık gözlemi boyunca herhangi bir davranış değişikliği, kilo kaybı veya diyare durumunun gözlenmediğini, yapılan patolojik incelemelerde de anormal bulgulara rastlanılmadığını belirtmiş (142).

Gompel ve Henri iki ay boyunca tavşanlardan ve domuzlardan oluşan çalışma gruplarına günde iki kez subkutan 250 ppm dilue koloidal gümüş enjekte ederek, denekleri gözlemlemiş ve herhangi bir problem oluşmadığını belirtmişler (230).

Hooper ve Meyers tavşanlarda yaptıkları bir çalışmada ise gümüş arsfenamine (arsenik) kullanmışlar ve sonrasında böbrek ve karaciğer dokularının patolojik incelemelerinde anormal bulguya rastlamamışlar ancak, tavşanların kan sayımlarında eritrosit ve hemoglobin değerlerinde yükselme tespit etmişler (230).

Yukarıda bahsettiğim çalışmaların çoğu , 1900 lu yıllardan 1940'lı yıllara kadar olan dönemde özellikle A.B.D.'de popüler ve yaygın bir kullanımı olan gümüş preparatları ile ilgili yapılmış çalışmalardır. Günümüzde ise gümüş preparatları ile ilgili daha çok satış ve pazarlama konuları gündemdedir. Oral yolla kullanılan gümüş preparatlarının çoğu koloidal gümüş olarak adlandırılrsa da, yapılan incelemelerde birçok ürünün kriterleri karşılamadığı ya da gümüş tuzundan üretildiği belirlenmiştir.

1990'lı yıllarda antibiyotiklere dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkmasıyla, A.B.D.'de gümüş preparatlarına olan ilgi yeniden artmış ve birçok firma tarafından farklı ürünler piyasaya sürülmüştür. Ancak, FDA tarafından 1996 yılında gümüş preparatı üreten ve pazarlayan şirketlerin birçoğuna kısıtlamalar getirilmiştir.

Güçlü bir dezenfektan olarak bilinen koloidal gümüş solüsyonu birçok insan tarafından başta antineoplastik ve antibakteriyel bir ajan olduğu varsayılarak sıklıkla bilinçsizce kullanılmaktadır. Her ne kadar sadece kozmetik bir problem olsa da ve hemen her zaman kronik kullanım sonucu görülebilse de argiri gibi iyi bilinen potansiyel bir yan etkisi varken kontrolsüz kullanımın mutlaka önüne geçilmelidir. Bu durum sadece kar amacı güden fırsatçı şirketler için özellikle de günümüzde internet aracılığıyla satış ve pazarlamanın çok yoğun ve kolay olduğunu da dikkate aldığımızda önemli bir pazara dönüşmektedir. Bilimsel dayanağı olmayan bu kullanım amacı ve şeklinin daha önce de belirttiğim gibi yapılması gereken birçok güncel araştırmayla ancak aydınlatılabileceği aşıkardır.

SONUÇ

Bu çalışmamızda, koloidal gümüş solüsyonunun implant ilişkili spinal enfeksiyonu önlemedeki etkisini inceledik.

Amacımız son yıllarda giderek artan ve birçok nöroşirurji kliniğinde günlük pratiğin önemli bir kısmını oluşturan spinal cerrahide enstrüman kullanımının beraberinde getirdiği ciddi enfeksiyon problemine ışık tutmaktır.

Postoperatif enfeksiyon implant uygulanan hastalarda büyük bir risk gibi gözükse de literatürde bu oran % 2.1- 8.5 arasında kalmaktadır. Ancak biliyoruz ki konak savunma mekanizmaları bizi trajedik sonlardan korumaktadır. Biz bu çalışmada yüksek miktarda MRSA inoküle ederek konak savunma mekanizmalarını safdışı bırakmaya çalıştık ancak buna rağmen her grupta farklı sonuçlar olduğu da görülmektedir.

Çalışmamızda MRSA suşu inoküle edilen ratlarda implant yerleştirilip serum fizyolojik ile yıkama, implant yerleştirmeden kolloidal gümüş solüsyonu ile yıkama ve implant yerleştirip kolloidal gümüş solüsyonu ile yıkama karşılaştırılmıştır. Gram başına düşen bakteri sayıları eşliğinde istatistiksel değerlendirme yapıldığında tüm gruplar (kontrol grubu dahil) arasında anlamlı fark saptanmıştır. Ancak her üç enfeksiyonu önleme yöntemi kendi arasında değerlendirmeye alındığında, implant yerleştirilip serum fizyolojik ile yıkama yapılan grupla implant yerleştirilmeden sadece kolloidal gümüş solüsyonu ile yıkama yapılan grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Buna rağmen, implant yerleştirilip serum fizyolojik ile yıkama yapılan grupla, implant yerleştirilip kolloidal gümüş solüsyonu ile yıkama yapılan grup arasında anlamlı fark olduğunu, yine sadece kolloidal gümüş solüsyonu ile yıkama yapılan grupla, implant yerleştirilip kolloidal gümüş solüsyonu ile yıkama yapılan grup arasında da anlamlı fark olduğunu saptadık.

Daha önce de belirttiğim gibi kolloidal gümüş solüsyonu ile literatürde enfeksiyon önlenmesi veya tedavisi ile ilgili bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu nedenle kolloidal gümüş solüsyonunun enfekte dokuya ve implant yüzeyindeki biofilm tabakasına karşı davranışı bizim için bu çalışma öncesinde büyük bir soru işaretiydi. Alınan doku örneklerinde implant yerleştirilen grupta yerleştirilmeyen gruba göre bakteri sayısının önemli ölçüde az olması bu kuşkusumuza daha da derinleştirdi. Bunun nedeni olarak implant yüzeyinde biofilm tabakasını oluşturan bakteri sayısı nedeniyle, serbest dokuda kolonize olan bakteri sayısının düşük çıkmış olabileceğini düşünmekteyim. Ancak biofilm tabakasının da incelenmesi, bakteri sayısını belirlemek için aldığımız doku gibi implantlardan da kültür için ekim yapıp bakteri sayısının belirlenmesi ile daha net bir sonuca ulaşılabilirdi kanısındayım.

Implant yerleştirilen iki grup arasında serum fizyolojik ve kolloidal gümüş solüsyonu ile yıkama karşılaştırıldığında kolloidal gümüş solüsyonu ile yıkama yapılan grupta bakteri

sayısının belirgin olarak düşük olmasından dolayı, enstrüman kullanılan spinal cerrahi pratiğinde kolloidal gümüş solüsyonlarının kullanılabilmesinden önce toksisite ve yan etki gibi konuları da içeren daha geniş çaplı güncel araştırmalar yapılmasının mutlaka gerektiğini düşünmekteyim.

Ülkemiz geliştirmekte olan bir ülke olduğundan ve sağlığa ayrılan pay gayri safi milli hasılanın % 2 ile 3' ü dolaylarında olduğundan biz de hekim olarak üzerimize düşen görevleri yerine getirmek zorundayız. Bu durum hem enstrümantasyon uygulanacak hastaların iyi değerlendirilmesini, hem de enfeksiyon gelişmemesi için her türlü önlemi almamızı zorunlu kılmaktadır. Postoperatif enfeksiyon riski yapılacak cerrahi girişimin şekline, kullanılacak operasyon tekniği ile yakın ilişkilidir. Bugün biliyoruz ki postoperatif implant ilişkili spinal enfeksiyonlar psikososyal ve ekonomik açıdan katastrofik sonuçlar doğurabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. A. Clark (1923) "The Properties of Certain 'Colloidal' Preparations of Metals" Br Med J, Feb. 17, 273-77.
2. A. Ewald, S.K. Gluckermann, R. Thull, U. Gbureck, Biomed. Eng. Online 5 (2006) 22.
3. A. Legge Roe (1915) "Collosol Argentum and its Ophthalmis Uses" Br. Med. J., Jan.16, 104.
4. A. Lorber et al (1973) "Clinical Application for Heavy Metal-Complexing Potential of Nacetylcysteine" J Clin Pharmacol 13, 332-36.
5. A. Searle, The Use of Colloids in Health and Disease, London: Constable & Co., 1920,pp67-111.
6. A.B. Lansdown, Crit. Review Toxicology 37 (2007) 237–250.
7. Abbey DM, Turner DM, Warson JS, et al. Treatment of postoperative wound infections following spinal fusion with instrumentation. J Spinal Disord 1995; 8:278-283
8. Albee FH. Transplanation of a portion of the tibia into the spine for Pott's disease. JAMA.1911; 57: 885-886
9. Alexander JW, Alexander NS. The influence of route of administration on wound fluid concentration of prophylactic antibiotics. J Trauma. 1976 Jun;16(6):488-95
10. Alexander JW, Altemeier WA. Penicillin prophylaxis of experimental staphylococcal

wound infections. Surg Gynecol Obstet 1965; 120:243-254

11. Allen BL Jr, Ferguson RL. The Galveston experience with L-rod instrumentation for adolescent idiopathic scoliosis. Clin Orthop Relat Res. 1988 Apr;(229):59-69
12. Andrenshak TG, An HS, Hall J, Stein B. Lumbar spine surgery in the obese patient. Spinal disord. 1997; 10:376-9 35-6
13. Arand AG, Sawaya R. Intraoperative chemical hemostasis in neurosurgery. Neurosurgery. 1986 Feb;18(2):223-33
14. Archer GL, Tenenbaum MJ. Antibiotic-resistant Staphylococcus epidermidis in patients undergoing cardiac surgery. Antimicrob Agents Chemother. 1980 Feb;17(2):269-72
15. Arens S, Hansis M, Schlegel U, Eijer H, Printzen G, Ziegler WJ, Perren SM. Infection after open reduction and internal fixation with dynamic compression plates--clinical and experimental data. Injury. 1996;27 Suppl 3:SC27-33
16. Arens S, Schlegel U, Printzen G, Ziegler WJ, Perren SM, Hansis M. Influence of materials for
17. Atiyeh BS, Costagliola M, Hayek SN, Dibo SA. Effect of silver on burn wound infection control and healing: review of the literature. Burn 2007;33:139–48.
18. B. Duhamel (1912) "Electric Metal Colloids and Their Therapeutical Applications" Lancet, Jan. 13.
19. B. Fowler & G. Nordberg (1986) 'Silver' in Handbook on the Toxicology of Metals, L. Friberg, G. Nordberg & V. Vouk, eds. Amsterdam: Elsevier Sci. Pub., Vol. 2, 521-31.
20. Baker AS, Ojemann RG, Swartz MN, Richardson EP Jr. Spinal epidural abscess. N Engl J Med. 1975 Sep 4;293(10):463-8
21. Barrere F, Snel EMM, Biltterswijk CA, Groot K, Layrolle P. Nano-scale study of nucleation and growth of calcium phosphate coating on titanium implants. Biomaterials 2004; 25: 2901-2910
22. Beattie, M; Taylor, J (2011 Aug). "Silver alloy vs. uncoated urinary catheters: a systematic review of the literature". Journal of clinical nursing 20 (15–16): 2098–108.
23. Bendo JA, Spivak J, Moskovich R., Neuwirth M. Instrumented posterior arthrodesis of the lumbar spine in patients with diabetes mellitus. Am J Orthop. 2000; 29(8): 617-20
24. Bethune DW, Blowers R, Parker M, Pask EA. Dispersal of staphylococcus aureus by patients and surgical staff. Lancet. 1965 Feb 27;40:480-6
25. Biehl V, Breme J. Metallic Biomaterials. Mat.-Wiss U. Werkstofftech: 32:137-141,

2001

26. Bircher MD, Tasker T, Crawshaw C, Mulholland RC. Discitis following lumbar surgery. *Spine* 1988 Jan;13(1):98-102
27. Bongartz EB, Ulrich P, Fidler M, Bernucci C. Reoperation in the management of post-operative disc space infection. *Zentralbl Neurochir.* 1994;55(2):120-4
28. Bouadma, L; Wolff, M; Lucet, JC (2012 Aug). "Ventilator-associated pneumonia and its prevention". *Current opinion in infectious diseases* 25 (4): 395–404.
29. Boyce JM: MRSA patients: proven methods to treat colonization and infection. *J Hosp Infect.* 2001;48 Suppl A:S9-14
30. Boyer R. Titanium. *Alloys. Materials Property Handbook: (Metals Park, OH: ASM International), 1994*
31. Brandt RA, Feres H Jr. Antibiotics profilaticos em neurocirurgia. *Arq Neuropsiquiatr* 1979; 37:42-47
32. Brumfitt W, Hamilton-Miller J: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 1989; 320:1188
33. Bullock R, van Dellen JR, Ketelbey W, et al. A double-blind placebo-controlled trial of perioperative prophylactic antibiotics for elective neurosurgery. *J Neurosurg* 1988; 69:687-691
34. Burke JF. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery* 1961; 50:161-168
35. Burke JF. Identification of the sources of staphylococci contaminating the surgical wound during operation. *Ann Surg.* 1963 Nov;158:898-904
36. Burton CV, Kirkaldy-Willis WH, Yong-Hing K, Heithoff KB. Causes of failure of surgery on the lumbar spine. *Clin Orthop Relat Res.* 1981 Jun;(157):191-9
37. C.E. MacLeod (1912) "Electric Metallic Colloids and Their Therapeutical Applications" *Lancet*, Feb. 3.
38. Calderone RR, Garland DE, Capen DA, Oster H. Cost of medical care for postoperative spinal infections. *Orthop Clin North Am.*1996 Jan;27(1):171-82
39. Carreon LY, Ronaldo M, Puno MD et al. Perioperative complications of posterior lumbar decompression in older adults. *The J. Bone and Joint Surg*, 2003;85(11): 2089-92
40. Castellano JJ, Shafii SM, Ko F, Donate G, Wright TE, Mannari RJ, et al. Comparative

evaluation of silver-containing antimicrobial dressings and drugs. *Int Wound J* 2007;4(2):114–122.

41. Chang CC, Merritt K. Infection at the site of implanted materials with and without preadhered bacteria. *J Orthop Res.* 1994 Jul;12(4):526-31
42. Chang KW, McAfee PC. Degenerative spondylolisthesis and degenerative scoliosis treated with a combination segmental rod-plate and transpedicular screw instrumentation system: a preliminary report. *J Spinal Disord.* 1988;1(4):247-56
43. Cintron F. Initial processing, inoculation and incubation of aerobic bacteriology specimens. In: Isenberg HD ed. *Clinical Microbiology Procedures Handbook*. Washington, DC: ASM press 1992; 1.4.2.
44. Cizek GR, Boyd LM. Imaging pitfalls of interbody spinal implants. *Spine.* 2000 Oct 15;25(20):2633-6
45. Clark CE, Shufflebarger HL. Late-developing infection in instrumented idiopathic scoliosis. *Spine.* 1999 Sep 15;24(18):1909-12
46. Coello R, Glynn JR, Gaspar C, Picazo JJ, Fereres J: Risk factors for developing clinical infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) amongst hospital patients initially only colonized with MRSA. *J Hosp Infect.* 1997 Sep;37(1):39-46
47. Collings EW *The Physical Metallurgy of Titanium Alloys.* American Society for Metals, Metal Park, 1984 OH
48. Cook S, Asher M, Lai SM, Shobe J: Reoperation after primary posterior instrumentation and fusion for idiopathic scoliosis. Toward defining late operative site pain of unknown cause. *Spine.* 2000 Feb 15;25(4):463-8
49. Corbella X, Dominguez MA, Pujol M, Ayats J, Sendra M, Pallares R, Ariza J, Gudiol F: *Staphylococcus aureus* nasal carriage as a marker for subsequent staphylococcal infections in intensive care unit patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1997 May;16(5):351-7
50. Cox CE: Principles of operative surgery; antiseptics, techniques, sutures and drains. in Sabiston DC (eds): *Textbook of Surgery*, Saunders Company, Philadelphia 244, 1986
51. Cruse PJ, Foord R. A five-year prospective study of 23,649 surgical wounds. *Arch Surg.* 1973 Aug;107(2):206-10
52. D. Long & S. Spencer Jones, *Bioterrorism: Secrets for Surviving the Coming Terrorist Germ Warfare Attacks on U.S. Cities*, Barstow, CA: Life & Health Research Group,

1998.

53. De Lucas-Villarrubia JC, Lopez-Franco M, Granizo JJ, De Lucas-Garcia JC, Gomez-Barrena E: Strategy to control methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* post-operative infection in orthopaedic surgery. *Int Orthop*. 2004;28(1):16-20
54. Deyo RA, Ciol MA, Cherkin DC, Loeser JD, Bigos SJ. Lumbar spine fusion. A cohort study of complications, reoperations and resource use in the Medicare population. *Spine*, 1993;18: 1463-70
55. Deyo RA, Gray DT, Kreuter W, Mirza S, Martin BI. United States trends in lumbar fusion surgery for degenerative conditions. *Spine* 2005 15;30(12):1441-5
56. Dietz FR, Koontz FP, Found EM, Marsh JL. The importance of positive bacterial cultures of specimens obtained during clean orthopaedic operations. *J Bone Joint Surg Am*. 1991 Sep;73(8):1200-7
57. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev*. 2002 Apr;15(2):167-93
58. Douglas LJ. *Candida* biofilms and their role in infection. *Trends Microbiol*. 2003 Jan;11(1):30-6
59. Dubousset j, Shufflebarger H, Wenger D. Late 'infection' with CD instrumentation. *Orthop Trans* 1994;18:120
60. El-Zimaity D, Dawson SJ, Barrett S, Moseley E: Preoperative screening of elective orthopaedic patients for MRSA. *J Hosp Infect*. 2004 Feb;56(2):164-5
61. Engineer MS, Ho DH, Bodey GP Sr: Comparison of vancomycin disposition in rats with normal and abnormal renal functions. *Antimicrob Agents Chemother*. 1981 Dec;20(6):718-22
62. Esses SI. The AO spinal internal fixator. *Spine*. 1989 Apr;14(4):373-8
63. Fernand R, Lee CK. Postlaminectomy disc space infection. A review of the literature and a report of three cases. *Clin Orthop Relat Res*. 1986 Aug;(209):215-8
64. Fernandez-Ulloa M, Vasavada PJ, Hanslits ML, Volarich DT, Elgazzar AH. Diagnosis of vertebral osteomyelitis: clinical, radiological and scintigraphic features. *Orthopedics*. 1985 Sep;8(9):1144-50
65. Firooznia H, Kricheff II, Rafii M, Golimbu C. Lumbar spine after surgery: examination with intravenous contrast-enhanced CT. *Radiology*. 1987 Apr;163(1):221-6
66. Fowles JV, Drummond DS, L'Ecuyer S, Roy L, Kassab MT. Untreated scoliosis in the

- adult. Clin Orthop Relat Res. 1978 Jul-Aug;(134):212-7
67. Fox, Lawrance Webster. A practical treatise on ophthalmology. Pub. D. Appleton and company NY
 68. Franciulli M, Bille J, Glauser MP, et al.: Beta-lactam resistance mechanisms of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. J Infect Dis 1991; 163:514-523
 69. Francois P, Vaudaux P, Foster TJ, Lew DP. Host-bacteria interactions in foreign body infections. Infect Control Hosp Epidemiol. 1996 Aug;17(8):514-20
 70. Freese HL, Volas MG, Wood JR, Textor M. Titanium Its Alloys in Biomedical Engineering : Encyclopedia of Materials: Science and Technology. Elsevier Science Ltd, Oxford, Vol. 10, pp. 9374-81, 2001
 71. G. van Amber Brown (1916) "Colloidal Silver in Sepsis" Am. J. Obstetrics, Jan-June, 136-141.
 72. G.A.Fielding, M. Roy, A. Bandyop.y, S. Bose, Antibacterial and biological characteristics of silver containing and strontium doped plasma sprayed hydroxyapatite coatings. Acta Biomater (2012);8 (8):3144-52 .
 73. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. Am J Infect Control. 1988 Jun;16(3):128-40
 74. Gepstein R, Eismont FJ. Postoperative spine infections, in Garfin SR (ed): Complications of Spine Surgery. Baltimore: Williams & Wilkins, 1989, pp 302-322
 75. Geraghty J, Feely M. Antibiotic prophylaxis in neurosurgery. A randomized controlled trial. J Neurosurg 1984; 60:724-726
 76. Giesecking H. Localized spondylitis after surgery of intervertebral disk prolapse. Zentralbl Chir. 1951;76(21):1470-7
 77. Gillespie WJ. Prevention and management of infection after total joint replacement. Clin Infect Dis. 1997 Dec;25(6):1310-7
 78. Glassman SD, Dimar JR, Puno RM, Johnson JR. Salvage of instrumental lumbar fusions complicated by surgical wound infection. Spine. 1996 15;21(18):2163-9
 79. Glen S. Microbiologic assesment of orthopedic surgery sites. In: Isenberg HD ed.Clinical Microbiology Procedures Handbook. Washington, DC: ASM press 1992;11.12.1-11.12.7.
 80. Gold HS, Moellering RC Jr. Antimicrobial-drug resistance. N Engl J Med. 1996 Nov 7;335(19):1445-53

81. Goldstein LA. Treatment of idiopathic scoliosis by Harrington instrumentation and fusion with fresh autogenous iliac bone grafts. *J Bone Joint Surg Am.* 1969 Mar;51(2):209-22
82. Griffith HJ. Orthopedic complications. *Radiol Clin North Am.* 1995; 33:401-10
83. Gristina AG, Costerton JW. Bacterial adherence and the glycocalyx and their role in musculoskeletal infection. *Orth Clin North Am.* 1984; 15:517-35
84. Gristina AG, Costerton JW. Bacterial adherence to biomaterials and tissue; the significance of its role in clinical sepsis. *J Bone Joint Surg (Am)* 1985; 67-A: 264-73.
85. Gristina AG, Naylor P, Myrvik Q. Infection from biomaterials and implants: A race for the surface. *Med Prog Technol.* 1998; 14:205-24
86. Gristina AG, Naylor PT, Myrvik QN. Mechanisms of musculoskeletal sepsis. *Orthop Clin North Am.* 1991 Jul;22(3):363-71
87. Gristina AG. Biomaterial-centered infection: microbial adhesion versus tissue integration. *Science.* 1987 Sep 25;237(4822):1588-95
88. Gruenberg MF, Campaner GL, Sola CA, Ortolan EG. Ultraclean air for prevention of postoperative infection after posterior spinal fusion with instrumentation: a comparison between surgeries performed with and without a vertical exponential filtered air-flow system. *Spine* 2004;15;29(20):2330-4
89. Guyer RD, Collier RR, Ohnmeiss DD, Stith WJ, Hochschuler SH, Rashbaum RF, Vanharanta H, Loguidice V. Extraosseous spinal lesions mimicking disc disease. *Spine.* 1988 Mar;13(3):328-31
90. Güden M. Spinal Enstrümanların metalürjik özellikleri. *Spinal Enstrümantasyon TND yayınları* No:5, pp. 83-108, 2004
91. H. Bechhold, *Colloids in Biology and Medicine*, N.Y.: D. van Nostrand, 1919, pp. 364-76.
92. H. Carr et al (1973) "Silver Sulfadiazine: In Vitro Antibacterial Activity" *Antimicrob. Agents Chemother.* 4, 585-87.
93. H. Freundlich, *Colloid & Capillary Chemistry*, N.Y.: E.P. Dutton, 1922, p.385.
94. Haines SJ. Antibiotic prophylaxis in neurosurgery. *Clin Neurosurg* 1986; 33:633-42
95. Haines SJ. Efficacy of antibiotic prophylaxis in clean neurosurgical procedures. *Neurosurgery* 1989; 24:401-405
96. Haines SJ. Antibiotic prophylaxis in neurosurgery: the controlled trials. *Neurosurg Clin*

N Am 1992; 3:355-358

97. Haleem AA, Rouse MS, Lewallen DG, Hanssen AD, Steckelberg JM, Patel R: Gentamicin and vancomycin do not impair experimental fracture healing. *Clin Orthop Relat Res.* 2004 Oct;(427):22-4
98. Hanley EN Jr, Shapiro DE. The development of low-back pain after excision of a lumbar disc. *J Bone Joint Surg Am.* 1989 Jun;71(5):719-21
99. Harnett N, Brown C, Krishnan C: Emergence of quinolone resistance among clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Ontario, Canada. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35(9):1911-3
100. Harrington PR. Treatment of scoliosis. *JBJS* 1962;44A: 591-610
101. Hartman BJ, Tomasz A: Low-affinity penicillin-binding protein associated with beta-lactam resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 1984; 158:513-516
102. Hatch RS, Sturm PF, Wellborn CC. Late complication after single-rod instrumentation. *Spine.* 1998;23(13):1503-5
103. Heggeness MH, Esses SI, Errico T, Yuan HA. Late infection of spinal instrumentation by hematogenous seeding. *Spine.* 1993;15;18(4):492-6
104. Herwaldt LA: Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the hospital setting. *Am J Med.* 1999 May 3;106(5A):11S-18S
105. Hibbs RA. An operation for progressive spinal deformities. *NY med J* 1911; 93:1013-1016
106. Horton WC. Personal communication, 1990
107. Horwitz NH, Curtin JA. Prophylactic antibiotics and wound infections following laminectomy for lumbar disc herniation. *J Neurosurg.* 1975 Dec;43(6):727-31
108. Howe CW. Experimental studies on determinants of wound infection. II. Surgery. 1966 Nov;60(5):1072-6
109. Hunfeld KP, Wichelhaus TA, Schafer V, Rittmeister M: Evidence-based antibiotic prophylaxis in aseptic orthopedic surgery. *Orthopade.* 2003 Dec;32(12):1070-7
110. I. Romans (1954) "Silver Compounds" & "Oligodynamic Metals" in *Antiseptics, Disinfectants, Fungicides and Chemical and Physical Sterilization*, G. Reddish, ed., Philadelphia: Lea & Febiger, 380-428.
111. Ido K, Shimizu K, Nakayama Y, Shikata J. Suction/irritation for deep wound infection after spinal instrumentation: case study. *Eur Spine J* 1996; 5:345-9

112. J. Dawson et al (1984) "The Effectiveness of N-acetylcysteine...." Arch Toxicol 55, 11-15.
113. J. Fisher, The Plague Makers, N.Y.: Simon & Schuster, 1994.
114. J. Powell (1978) "Our Mightiest Germ Fighter" Sci. Digest, Mar., 57-60.
115. James, William D.; Berger, Timothy G.; Elston, Dirk M.; Odom, Richard B. (2006). Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology. Saunders Elsevier. p. 858.
116. Jensen JE, Jensen TG, Smith TK, Johnston DA, Dudrick SJ. Nutrition in orthopaedic surgery. J Bone Joint Surg Am. 1982 Dec;64(9):1263-72
117. Jingyu L., Zhongying W., Frances D.L., Agnes B.K., Robert H.H., Chemical Transformations of Nanosilver in Biological Environments, Department of Pathology and Laboratory Medicine, and Institute for Molecular and Nanoscale Innovation, Brown University, Providence, Rhode Island 02912, United States
118. Jinkins JR, Van Goethem JW. The postsurgical lumbosacral spine. Magnetic resonance imaging evaluation following intervertebral disk surgery, surgical decompression, intervertebral bony fusion, and spinal instrumentation. Radiol Clin North Am. 2001 Jan;39(1):1-29
119. Johnston DH, Fairclough JA, Brown EM, Morris R. Rate of bacterial recolonization of the skin after preparation: four methods compared. Br J Surg. 1987 Jan;74(1):64
120. Kaarsemaker S, Walenkamp GH, vd Bogaard AE. New model for chronic osteomyelitis with Staphylococcus aureus in sheep. Clin Orthop Relat Res. 1997 Jun;(339):246-52
121. Keller RB, Pappas AM. Infection after spinal fusion using internal fixation instrumentation. Orthop Clin North Am. 1972 Mar;3(1):99-111
122. Kern CE. Delayed death following disk surgery. Tex State J Med. 1954 Mar;50(3):158-60
123. Kopecky KK, Gilmore RL, Scott JA, Edwards MK. Pitfalls of computed tomography in diagnosis of discitis. Neuroradiology. 1985;27(1):57-66
124. Korkusuz F, Uchida A, Shinto Y, Araki N, Inoue K, Ono K. Experimental implant-related osteomyelitis treated by antibiotic-calcium hydroxyapatite ceramic composites. J Bone Joint Surg Br. 1993 Jan;75(1):111-4
125. Kostuik JP, Israel J, Hall JE. Scoliosis surgery in adults. Clin Orthop Relat Res. 1973 Jun;(93):225-34
126. Kuo CH, Wang ST, Yu WK, Chang MC, Liu CL, Chen TH. Postoperative spinal deep

- wound infection: a six-year review of 3230 selective procedures. *J Chin Med Assoc.* 2004 Aug;67(8):398-402
127. L. Borgstrom et al (1986) "Pharmacokinetics of N-acetylcysteine in Man" *Eur J Clin Pharmacol* 31, 217-22.
 128. Laeschke K: Biocompatibility of microparticles into soft tissue fillers. *Semin Cutan Med Surg.* 2004 Dec;23(4):214-7
 129. Lang EF. Postoperative infection of the intervertebral disk space. *Surg Clin North Am.* 1968 Jun;48(3):649-60
 130. Lang F. Support for the spondylotic spine by means of buried steel bars attached to the vertebrae. *Am J Orthop Surg* 1910; 8:344-361
 131. Laurencin CT, Gerhart T, Witschger P, Satcher R, Domb A, Rosenberg AE, Hanff P, Edsberg L, Hayes W, Langer R. Bioerodible polyanhydrides for antibiotic drug delivery: in vivo osteomyelitis treatment in a rat model system. *J Orthop Res.* 1993 Mar;11(2):256-62
 132. Lee JT Jr, Ahrenholz DH, Nelson RD, Simmons RL. Mechanisms of the adjuvant effect of hemoglobin in experimental peritonitis. V. The significance of the coordinated iron component. *Surgery.* 1979 Jul;86(1):41-8
 133. Leid JG, Shirliff ME, Costerton JW, Stoodley AP. Human leukocytes adhere to, penetrate, and respond to *Staphylococcus aureus* biofilms. *Infect Immun.* 2002 Nov;70(11):6339-45
 134. Letts RM, Doermer E. Conversation in the operating theater as a cause of airborne bacterial contamination. *J Bone Joint Surg Am.* 1983 Mar;65(3):357-62
 135. Levi AD, Dickman CA, Sonntag VK. Management of postoperative infections after spinal instrumentation. *J Neurosurg.* 1997 Jun;86(6):975-80
 136. Lidwell OM, Lowbury EJ, Whyte W, Blowers R, Stanley SJ, Lowe D. Effect of ultraclean air in operating rooms on deep sepsis in the joint after total hip or knee replacement: a randomised study. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982 Jul 3;285(6334):10-4
 137. Lindholm TS, Pylkkanen P. Discitis following removal of intervertebral disc. *Spine.* 1982 Nov-Dec;7(6):618-22
 138. Littlewood-Evans AJ, Hattenberger MR, Luscher C, Pataki A, Zak O, O'Reilly T. Local expression of tumor necrosis factor alpha in an experimental model of acute osteomyelitis in rats. *Infect Immun.* 1997 Aug;65(8):3438-43

139. Lonstein J, Winter R, Moe J, Gaines D. Wound infection with Harrington instrumentation and spine fusion for scoliosis. *Clin Orthop Relat Res.* 1973 Oct;(96):222-33
140. Louis R. Fusion of the lumbar and sacral spine by internal fixation with screw plates. *Clin Orthop Relat Res.* 1986 Feb;(203):18-33
141. Lucke M, Schmidmaier G, Sadoni S, Wildemann B, Schiller R, Stemberger A, Haas NP, Raschke M. A new model of implant-related osteomyelitis in rats. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2003 Oct 15;67(1):593-602
142. M. Wysor (1975) "Orally-Administered Silver Sulfadiazine: Chemotherapy and Toxicology in CF-1 Mice...." *Chemother* 21, 302-10.
143. Malis LI. Prevention of neurosurgical infections by intraoperative antibiotics. *Neurosurgery* 1979; 5:339-343
144. Maloney WJ, James RE, Smith RL: Human macrophage response to retrieved titanium alloy particles in vitro. *Clin Orthop Relat Res.* 1996 Jan;(322):268-78
145. Mansour A, Nabos J, Taddonio R. Psoas abscess: thirtyfour years after pyogenic osteomyelitis of spine. *Orthopedics* 1979; 2:262
146. Maple PA, Hamilton-Miller JM, Brumfitt W: World-wide antibiotic resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 1989; 1:537-540
147. Marketos SG, Skiadas PK. Galen: a pioneer of spine research. *Spine.* 1999 Nov 15;24(22):2358-62
148. Marler JJ, Guha A, Rowley J, Koka R, Mooney D, Upton J, Vacanti JP: Soft-tissue augmentation with injectable alginate and syngeneic fibroblasts. *Plast Reconstr Surg.* 2000 May;105(6):2049-58
149. Marshall KA, Edgerton MT, Rodeheaver GT, Magee CM, Edlich RF. Quantitative microbiology: its application to hand injuries. *Am J Surg.* 1976 Jun;131(6):730-6
150. Massie JB, Heller JG, Abitbol JJ, McPherson D, Garfin SR. Postoperative posterior spinal wound infections. *Clin Orthop Relat Res.* 1992 Nov;(284):99-108
151. McCarthy RE, Peek RD, Morrissy RT, Hough AJ Jr. Allograft bone in spinal fusion for paralytic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am.* 1986 Mar;68(3):370-5
152. Miller PD, Hollday JW. Friction and wear properties of titanium compacts. *JIM Materails Transactions* 1958; 2:133-140
153. Miward F, Grout J. Changes in intervertebral discs following lumbar puncture. *Lancet*

1936; 2: 183

154. Modic MT, Feiglin DH, Piraino DW, Boumphrey F, Weinstein MA, Duchesneau PM, Rehm S. Vertebral osteomyelitis: assessment using MR. *Radiology*. 1985 Oct;157(1):157-66
155. Mody DR, Esses SI, Heggeness MH: A histologic study of soft-tissue reactions to spinal implants. *Spine*. 1994 May 15;19(10):1153-6
156. Moe Jh, Gustilo Rb. Treatment of scoliosis. results in 196 patients treated by cast correction and fusion. *J Bone Joint Surg Am*. 1964 Mar;46:293-312
157. Moe JH. Complications of scoliosis treatment. *Clin Orthop Relat Res*. 1967 Jul-Aug;53:21-30
158. Mollman HD, Haines SJ. Risk factors for neurosurgical wound infection. A case-control study. *J Neurosurg* 1984; 64:902-906
159. Monson TP, Nelson CL. Microbiology for orthopaedic surgeons: selected aspects. *Clin Orthop Relat Res*. 1984 Nov;(190):14-22
160. N. A. Trujillo, R. A. Oldinski, H Ma , J. D. Bryers, J D. Williams , K C. Popat, *Materials Science and Engineering C* (2012)
161. N. Grier (1983) "Silver and Its Compounds" in *Disinfection, Sterilization and Preservation*, S. Block, ed., Philadelphia: Lea & Febiger, 380-428.
162. N. Simonetti et al (1992) "Electrochemical Ag⁺ for Preservative Use" *Appl Environ Microbiol* 58, 3834-36.
163. N.R. Thompson, *Comprehensive Inorganic Chemistry*, Vol. 5, ch.28, Elmsford, N.Y.:Pergamon Press, 1973
164. Naderi S. Dünyada ve Türkiye’de Spinal İnfeksiyonların Tarihçesi. *Spinal Enfeksiyonlar TND* 2003 pp: 3-10
165. Naderi S. Spinal Enstrümantasyon. 2005: TND yayınları pp 1-14
166. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) Report, data summary from October 1986–April 1996, issued May 1996 , : A report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *American Journal of Infection Control* 1996;24, (5):380-388
167. Nelson CL, Green TG, Porter RA, Warren RD. One day versus seven days of preventive antibiotic therapy in orthopedic surgery. *Clin Orthop Relat Res*. 1983 Jun;(176):258-63

168. Nichols RL. Techniques known to prevent post-operative wound infection. *Infect Control*. 1982 Jan-Feb;3(1):34-7
169. NNIS System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003. *Am J Infect Control*. 2003 Dec;31(8):481-98
170. Nora PF, Vanecko RM, Bransfield JJ. Prophylactic abdominal drains. *Arch Surg*. 1972 Aug;105(2):173-6
171. Northey D, Adess ML, Hartsuck JM, Rhoades ER. Microbial surveillance in a surgical intensive care unit. *Surg Gynecol Obstet*. 1974 Sep;139(3):321-5
172. Ofluoglu EA, Zileli M, Aydin D, Baris YS, Kucukbasmaci O, Gonullu N, Ofluoglu O, Toplamaoglu H. Implant-related infection model in rat spine. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2007 Jul;127(5):391-6. Epub 2007 May 24.
173. Paramore CG, Sonntagg VKH. Advances in spinal instrumentation. *Jpn J Neurosurg*. 1995; 4 : 111-120
174. Petty W. The effect of methylmethacrylate on bacterial phagocytosis and killing by human polymorphonuclear leukocytes. *J Bone Joint Surg Am*. 1978 Sep;60(6):752-7
175. Petty W. The effect of methylmethacrylate on chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes. *J Bone Joint Surg Am*. 1978 Jun;60(4):492-8
176. Picada R, Winter RB, Lonstein JE et al. Postoperative deep wound infection in adults after posterior lumbosacral spine fusion with instrumentation: incidence and management. *J Spinal Disord* 2000; 13:43-5
177. Pilgaard S. Discitis (closed space infection) following removal of lumbar intervertebral disc. *J Bone Joint Surg Am*. 1969 Jun;51(4):713-6
178. Pillar RM. Porous-surfaced metallic implants for orthopaedic applications. *J Biomed Mater Res* 1987; 21:1-6
179. Poelstra KA, Barekzi AN, Grainger DW, Gristina AG, Schuller TC. A novel spinal implant infection model in rabbits. *Spine* 2000; 25:406-410
180. Polk HC Jr, Simpson CJ, Simmons BP, Alexander JW. Guidelines for prevention of surgical wound infection. *Arch Surg*. 1983 Oct;118(10):1213-7
181. Polk HC, Lopez-Mayor JF. Postoperative wound infection. A prospective study of determinant factors and prevention. *Surgery* 1969; 66:97-103
182. Printzen G. Relevance, pathogenicity and virulence of microorganisms in implant

- related infections. *Injury*. 1996;27 Suppl 3:SC9-15
183. Puranen J, Makela J, Lahde S. Postoperative intervertebral discitis. *Acta Orthop Scand*. 1984 Aug;55(4):461-5
 184. Q.L. Feng, J.Wu, G.Q. Chen, F.Z. Cui, T.N. Kim, J.O. Kim, J. *Biomed. Mater. Res*. 52 (2003) 662.
 185. Quartey GRC, Polyzoidis K. Intraoperative antibiotic prophylaxis in neurosurgery: a clinical study. *Neurosurgery* 1981; 8:669-671
 186. Quinones-Hinojosa A, Jun P, Jacobs R, Rosenberg WS, Weinstein PR. General principles in the medical and surgical management of spinal infections: a multidisciplinary approach. *Neurosurg Focus*. 2004 Dec 15;17(6): E1
 187. Quirynen M, Bollen CM. The influence of surface roughness and surface-free energy on supra- and subgingival plaque formation in man. A review of the literature. *J Clin Periodontol*. 1995 Jan;22(1):1-14
 188. R. Patakfalvi, S. Papp, I. Dekany, J. *Nanopart. Res*. 9 (2007) 353–364.
 189. R. Thurman & C. Gerba (1989) "The Molecular Mechanisms of Copper and Silver Ion Disinfection of Bacteria and Viruses" *CRC Crit Rev Envir Control* 18, 295-315.
 190. R.O. Darouiche, *Clin. Infect. Dis*. 29 (1999) 1371–1377 (quiz 1378).
 191. Richard JW, Spencer BA, McCoy LF, Carina E, Washington J, Edgar P, et al. Acticoat versus silverlon: the truth. *J Burns Surg Wound Care* 2002;1:11–20.
 192. Richards BS, Emara KM. Delayed infections after posterior TSRH spinal instrumentation for idiopathic scoliosis. *Spine* 2001;18:1990-6
 193. Rigamonti D, Liem L, Sampath P, Knoller N, Namaguchi Y, Schreiber DL, Sloan MA, Wolf A, Zeidman S. Spinal epidural abscess: contemporary trends in etiology, evaluation, and management. *Surg Neurol*. 1999 Aug;52(2):189-96
 194. Rissing JP, Buxton TB, Weinstein RS, Shockley RK. Model of experimental chronic osteomyelitis in rats. *Infect Immun* 1985;47:581-586.
 195. Ritter MA. Surgical wound environment. *Clin Orthop Relat Res*. 1984 Nov;(190):11-6
 196. Robbins MM, Vaccaro AR, Madigan L. The use of bioabsorbable implants in spine surgery. *Neurosurg Focus*. 2004 Mar 15;16(3):E1
 197. Roy-Camille R, Saillant G, Mazel C. Internal fixation of the lumbar spine with pedicle screw plating. *Clin Orthop Relat Res*. 1986 Feb;(203):7-17
 198. Ryffel C, Kayser FH, Berger-Bachi-B: Correlation between regulation of *mecA*

transcription and expression of methicillin resistance in staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:25-31

199. S. Begley (1994) "The End of Antibiotics" *Newsweek*, Mar. 28, 46-51.
200. S. Hussain et al (1992) "Cystein Protects Na, K-ATPase and isolated Human Lymphocytes from Silver Toxicity" *Biochem Biophys Res Comm* 189, 1444-49.
201. S. Take, M.Kasahara, Y. Itou, M. Kawaguti, M. Ohshima, Y. Itoi, Evaluation of Credibility of Plasma Spray Biocompatible Hap Coatings by Electrochemical Impedance Technique, *ECS Trans.* (2011), Volume 33, Issue 30, Pages 49-55.
202. Savitz MH, Malis LI. Prophylactic clindamycin for neurosurgical patients. *NY State J Med* 1976; 76:64-67
203. Scherbel AL, Gardner WJ. Infections involving the intervertebral disks. Diagnosis and management. *JAMA.* 1960 Sep 24;174:370-4
204. Schwab FJ, Nazarian DG, Mahmud F, Michelsen CB. Effects of spinal instrumentation on fusion of the lumbosacral spine. *Spine.* 1995 Sep 15;20(18):2023-8
205. Schwank S, Rajacic Z, Zimmerli W, Blaser J. Impact of bacterial biofilm formation on in vitro and in vivo activities of antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998 Apr;42(4):895-8
206. Shafaie FF, Bundschuh CV, Jinkins JR: The posttherapeutic lumbosacral. spine. In Jinkins JR(ed): *Posttherapeutic Neurodiagnostic Imaging*. Philadelphia, Lippicatt-Raven, 1997, pp 223-243
207. Shams WE, Rapp RP: Methicillin-resistant staphylococcal infections: an important consideration for orthopedic surgeons.*Orthopedics.* 2004;27(6):565-8
208. Shapiro M, Townsend TR, Rosner B. Use of antimicrobial drugs in general hospitals: patterns of prophylaxis. *N Engl J Med* 1979; 301:351-355
209. Sheridan RL, Tompkins RG, Burke JF. Prophylactic antibiotics and their role in the prevention of surgical wound infection. *Adv Surg.* 1994;27:43-65
210. Shirtliff ME, Calhoun JH, Mader JT. Experimental osteomyelitis treatment with antibiotic-impregnated hydroxyapatite. *Clin Orthop Relat Res.* 2002 Aug;(401):239-47
211. Singh H, Rahimi SY, Yeh DJ, Floyd D. History of posterior thoracic instrumentation. *Neurosurg Focus.* 2004;15;16(1):E11
212. Solberg BD, Gutow AP, Baumgaertner MR. Efficacy of gentamycin-impregnated resorbable hydroxyapatite cement in treating osteomyelitis in a rat model. *J Orthop*

Trauma. 1999 Feb;13(2):102-6

213. Sonntag VKH. History of spinal disorders. In: Menezes AH and Sonntag VKH (ed.s): Principles of spinal surgery. McGraw-Hill, Newyork, 1996, pp 3-22
214. Spagnolo N, Greco F, Rossi A, Ciolli L, Teti A, Posteraro P. Chronic staphylococcal osteomyelitis: a new experimental rat model. Infect Immun. 1993 Dec;61(12):5225-30
215. Sperl MP, Nichols DR, Martin WJ, et al. Some observations on the prophylactic use of procaine-penicillin: in operations for protruded intervertebral disk with spinal fusion. J Neurosurg 1956; 13:444-448
216. Stone HH, Hooper CA, Kolb LD, et al. Antibiotic prophylaxis in gastric, biliary and colonic surgery. Ann Surg 1976; 184:443-452
217. T. Berger et al (1976) "Antifungal Properties of Electrically Generated Silver Ions" Antimicrob Agents Chemother 10, 856-60.
218. T. Berger et al (1976) "Electrically Generated Silver Ions: Quantitative Effects on Bacterial and Mammalian Cells" Antimicrob Agents Chemother 9, 357-58.
219. T. Sanderson-Wells (1916) "A Case of Puerperal Septicemia... Treated with... Collosol Argentum" Lancet, Feb. 16, p.258.
220. T. Wlodkowski & H. Rosenkranz (1973) "Antifungal Activity of Silver Sulfadiazine" Lancet, Sep. 29, 739-40.
221. T.-W. Chang & L. Weinstein (1975) "Inactivation of treponema Pallidum by Silver Sulfadiazine" 7, 538-39.
222. T.-W. Chang & L. Weinstein (1975) "Prevention of Herpes Keratoconjunctivitis in Rabbits by Silver Sulfadiazine" 8, 677-78.
223. Tambornino JM, Armbrust EN, Moe JH. Harrington instrumentation in correction of scoliosis. A comparison with cast correction. J Bone Joint Surg Am. 1964 Mar;46:313-21
224. Thalgott JS, Cotler HB, Sasso RC, LaRocca H, Gardner V. Postoperative infections in spinal implants. Classification and analysis--a multicenter study. Spine. 1991 Aug;16(8):981-4
225. Tomasz A, Druegeon HB, de Lencastre HM, et al.: New mechanism for methicillin resistance in Staphylococcus aureus: clinical isolates that lack the PBP 2a gene and contain normal penicilin-binding proteins with modified penicilin-binding capacity. Antimicrob Agents Chemother 1989; 33:1869-1874

226. Turnbull F. Postoperative inflammatory disease of lumbar discs. *J Neurosurg.* 1953 Sep;10(5):469-73
227. Vaccaro AR, Venger BH, Kelleher PM, Singh K, Carrino JA, Albert T, Hilibrand A. Use of a bioabsorbable anterior cervical plate in the treatment of cervical degenerative and traumatic disk disruption. *Orthopedics.* 2002 Oct;25(10 Suppl):s1191-9
228. Viola RW, King HA, Adler SM, Wilson CB. Delayed infection after elective spinal instrumentation and fusion. A retrospective analysis of eight cases. *Spine.* 1997 15;22(20):2444-50
229. W. Chen, S. Oh, A.P. Ong, N. Oh, Y. Liu, H.S. Courtney, M. Appleford, J.L. Ong, J. *Biomed. Mater. Res. A* 82A (2007) 899–906.
230. W. Hill & D. Pillsbury, *Argyria - The Pharmacology of Silver*, Baltimore: Williams & Wilkins, 1939.
231. W. Newton & M. Jones (1949) "Effectiveness of Silver Ions Against Cysts of *Endamoeba Histolytica*" 41, 1027-34.
232. Wang JC, Yu WD, Sandhu HS, Betts F, Bhuta S, Delamarter RB: Metal debris from titanium spinal implants. *Spine.* 1999 May 1;24(9):899-903
233. Watnick P, Kolter R. Biofilm, city of microbes. *J Bacteriol.* 2000 May;182(10):2675-9
234. Weinstein MA, McCabe JP, Cammisa FP. Postoperative spinal wound infection: a review of 2391 consecutive index procedures. *J Spinal Disord* 2000;13:1503-5
235. Wessel D, Davis B: How we have changed in 20 years. *The Wall street Journal.* 1995. March 29, B1
236. Whitecloud TS 3rd, Butler JC, Cohen JL, Candelora PD. Complications with the variable spinal plating system. *Spine.* 1989 Apr;14(4):472-6
237. Wilcox MH, Hall J, Pike H, Templeton PA, Fawley WN, Parnell P, Verity P: Use of perioperative mupirocin to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* orthopaedic surgical site infections. *J Hosp Infect.* 2003 Jul;54(3):196-201
238. Wilkins WF: Separation of the vertebrae with protrusion of hernia between the same: Operation and cure. *St Louis Med Surg J* 1888; 54:340-341
239. Wimmer C, Gluch H. Aseptic loosening after CD instrumentation in the treatment of scoliosis: a report about eight cases. *J Spinal Disord.* 1998;11(5):440-6
240. Wright RL. Septic complication of neurosurgical procedures. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1970

241. Yao J, Glant TT, Lark MW, Mikecz K, Jacobs JJ, Hutchinson NI, Hoerrner LA, Kuettner KE, Galante JO: The potential role of fibroblasts in periprosthetic osteolysis: fibroblast response to titanium particles. *J Bone Miner Res.* 1995 Sep;10(9):1417-27
242. Young RF, Lawner PM. Perioperative antibiotic prophylaxis for the prevention of postoperative neurosurgical infections: a randomized clinical trial. *J Neurosurg* 1987; 66:701-706
243. Yücesoy K, Özer E, Gülay Z, Göre O, Mertol T. Histopathologic effects of discitis on neural tissues: an experimental study. *J Spinal Disord Tech.* 2004 Apr;17(2):112-4
244. Zarvizi J, Wickstrom E, Zeiger AR, Adams CS, Shapiro IM, Purtill JJ, Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RH, Hickok NJ. Titanium surface with biologic activity against infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2004 Dec;(429):33-8
245. Zeidman SM, Thompson K, Ducker TB. Complications of cervical discography: analysis of 4400 diagnostic disc injections. *Neurosurgery.* 1995 Sep;37(3):414-7
246. Zierny G 3rd, DiPasquale D. Periprosthetic total joint infections: staging, treatment, and outcomes. *Clin Orthop Relat Res.* 2002 Oct;(403):23-8