

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ
ANABİLİM DALI

**TAVŞANLARDA DENEYSEL LAMİNEKTOMİ MODELİNDE
LOKAL UYGULANAN VANKOMİSİNİN İNTRADURAL
ETKİSİNİN (BOS DÜZEYİ) ARAŞTIRILMASI VE
HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. JAVİD KHALİLOV

UZMANLIK TEZİ

İZMİR -2020

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ
ANABİLİM DALI

**TAVŞANLARDA DENEYSEL LAMİNEKTOMİ MODELİNDE
LOKAL UYGULANAN VANKOMİSİNİN İNTRADURAL
ETKİSİNİN (BOS DÜZEYİ) ARAŞTIRILMASI VE
HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR.JAVİD KHALİLOV

UZMANLIK TEZİ

Danışman Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Ömer AKÇALI

ÖNSÖZ

Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda devam eden uzmanlık eğitimimde katkılarından dolayı; Prof. Dr. Osman KARAOĞLAN, Prof. Dr. Halit PINAR, Prof. Dr. Hasan HAVİTÇİOĞLU, Prof. Dr. Hasan TATARİ, Prof. Dr. Vasfi KARATOSUN, Prof. Dr. Mustafa ÖZKAN, Prof. Dr. Can KOŞAY, Prof. Dr. Kadir BACAĞOĞLU, Prof. Dr. Mehmet ERDURAN, Doç. Dr. Onur HAPA, Doç. Dr. Ahmet KARAKAŞLI, Doç. Dr. Safa SATOĞLU ve Doç. Dr. Onur BAŞÇI, Uzm. Dr. ONUR GÜRSAN'a çok teşekkür ederim. Tezimin hazırlanmasında değerli bilgi ve deneyimleriyle bana her konuda yardımcı olan tez danışmanım Prof. Dr. Ömer AKÇALI'ya çok teşekkür ederim. Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Haluk BERK'e eğitim ve öğretim hayatımdaki önemli katkılarından dolayı çok teşekkür ederim. Tezimin her aşamasında yardımlarından dolayı Araş. Gör. Dr. Mustafa ÇELTİK, Araş. Gör. Dr. Selahaddin AYDEMİR, Araş. Gör. Dr. Cihangir TÜREMİŞ, Araş. Gör. Dr. Şamil SAFARALİYEV ve Ömer BEKÇİOĞLU'na çok teşekkür ederim. BOS ve serum vankomisin konsantrasyon ölçümlerinde yardımlarından dolayı Ege Üniversitesi Biyoloji Bölümü –Moleküler Biyoloji Fen Fakültesi Öğr. Gör. Dr. Umut ŞAHAR, Phd. Sezen KORKUT ve Ege üniversitesi (ARGEFAR) İlaç Geliştirme ve Farmakokinetik Araştırma - Uygulama Merkezi Sertan ÖZPOLAT, Tunay KILIÇ, Selma ŞAHİN ve Prof. Dr. Ercüment KARASULU çok teşekkür ederim. Histopatolojik değerlendirme için Prof. Dr. Sermin ÖZKAL ve Araş. Gör. Deniz GÖKÇAY'a teşekkür ederim. Beş yıl boyunca birlikte çalıştığım tüm servis ve ameliyathane hemşire ve personellerine teşekkür ederim. Birlikte çalışmaktan çok memnun olduğum tüm eski ve yeni asistan arkadaşlarıma sevgi ve teşekkürlerimle. Bugünlere gelmemi sağlayan ve desteklerini hep hissettiğim anneme, babama, ağabeyimlerime ve asistanlık hayatımın ilk yıllarından itibaren yanımda olan eşime çok teşekkür ederim. Bir tanecik oğlum Mete'nin gözlerinden öpüyorum.

Tezimi 2020 Azerbaycan Karabağ Savaşında kahramancasına şehit olan kardeşlerimize ithaf ediyorum. Şehitlerimize rahmet, yaralılarımıza acil şifa, milletimize sabır diliyorum.

Javid KHALİLOV

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLO DİZİNİ	ii
ŞEKİL VE GÖRÜNTÜ DİZİNİ	iii
KISALTMALAR	iv
ÖZET	1
ABSTRACT	2
GENEL BİLGİLER	8
Spinal Enfeksiyon Tarihçesi	8
Epidemiyoloji	10
Sınıflandırma	11
Risk Faktörleri	14
Spinal Enfeksiyon Riskini Artıran Hastaya Ait Faktörler:	15
Spinal Enfeksiyon Riskini Artıran Cerrahi Faktörler:	15
Tanı Yöntemleri	17
Tedavi	21
Konservatif Tedavi	21
Cerrahi Tedavi	21
Vancomycin Analizi için Materyal ve Yöntem	32
Standart Çözeltilerin Hazırlanması	32
Örnek Hazırlama	32
LC-MS/MS koşulları	32
Yöntemin Geçerlilik ve Güvenilirlik Sonuçları	33
TARTIŞMA	42
SONUÇ	48
KAYNAKÇA	50

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Thalgott sınıflaması

Tablo 2: Cerrahi Bölge Enfeksiyonu İçin Risk Faktörleri

Tablo 3: Epidural fibrozis evrelendirmesi

Tablo 4: Epidural fibrozis evrelendirmesi

Tablo 5: Gruplara göre serum örneklerinde vankomisin düzeylerinin ortalama değerleri

Tablo 6: Gruplara göre BOS örneklerinde vankomisin düzeylerinin ortalama değerleri

Tablo 7: Gruplar arası serum ve BOS örnekleri verilerinin karşılaştırılması. (Kruskal Wallis Varyans Analizi, Post hoc ikili karşılaştırma testi)

Tablo 8: Grup içi serum ve BOS örneklerinin verilerinin karşılaştırılması .(Friedman testi)

Tablo 9: Gruplara göre örneklerin histolojik evrelendirilmesi

Tablo-10: Laboratuvar sonuçları (BOS)

Tablo-11: Laboratuvar sonuçları (Serum)

SEKİL VE GÖRÜNTÜ DİZİNİ

Resim 1: Operasyon sırası görüntüler. **a:** Kasların diseksiyonu ve spinoz prosesin ortaya konması
b: Laminektomi sonrası dura mater görünümü

Resim 2: Laminektomi sonrası lokal uygulanan vankomisin sahası

Resim 3: Marjinal venlere kakater takılması yöntemi

Resim 4: Kan örneklerinden santrifügasyon yöntemi ile serum elde edilmesi

Resim 5: Denekten atlantookspital membranı delme yöntemi ile BOS alma tekniği

Resim 6: BOS ve serum örnekleri

Resim 7: Çıkarılan vertebral blok

Resim 8: 0,075µg/mL Vankomisin ve 0,3 µg/mL Atenolol içeren serum ekstraktının MS/MS kromatogramı

Resim 9: Örneklerin histopatolojik görünümü . Hematoksilen & Eozin ile boyanma

Resim 10: Vankomisinin serum ortalama değerlerinin zamana göre değişim grafiği

Resim 11: Vankomisinin BOS ortalama değerlerinin zamana göre değişim grafiği

KISALTMALAR

BOS : Beyin omurilik sıvısı

İV: İntravenöz

HLPC: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi

İSS : Yaralanma şiddeti skoru

MRSA: Metisiline duyarlı Staphylococcus aureus

LC-MS/MS : Sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometri

UV : Ultraviyole

VAC : Vakum destekli kapatma

EF: Epidural fibrozis

CRP : C- reaktiv protein

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

TLC : Toplam lökosit sayısı

MRI : Manyetik Rezonans Görüntüleme

BT : Bilgisayarlı Tomografi

MDP: Metilen difosfat

ÖZET

TAVŞANLARDA DENEYSEL LAMİNEKTOMİ MODELİNDE LOKAL UYGULANAN VANKOMİSİNİN İNTRADURAL ETKİSİNİN (BOS DÜZEYİ) ARAŞTIRILMASI VE HISTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ.

Dr. Javid Khalilov

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

İzmir, Türkiye

Amaç: İntravenöz yolla ve omurga üzerine direkt lokal uygulanan vankomisin kan beyin bariyerini geçip geçmediği ve santral sinir sistemi üzerindeki histopatolojik etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem : Çalışmaya toplam 18 tavşan, üç grup halinde alındı. 1. grup kontrol grubu olarak belirlendi ve laminektomi sonrası yara kapatıldı. 2. gruba laminektomi sonrası lokal vankomisin (30mg/kg, total doz 50mg) uygulandı. 3. gruba da laminektomi sonrası intravenöz vankomisin (10mg/kg, total doz 30mg) yapıldı. Deneklerden ameliyat sonrası 6. 12. 24. saatlerde BOS ve serum örnekleri alındı. Tüm numunelerden LC-MS/MS yöntemi ile vankomisin düzeyi bakıldı. İşlem sonrası 4.haftada denekler sakrifiye edilerek lomber vertebraları blok şeklinde çıkarıldı. Kesitler epidural fibrozis açısından derecelendirildi ve histopatolojik analizi yapıldı. Biyokimyasal analizler ve patolojik incelemeler ile sonuçların istatistiksel analizi çift kör olarak çalışıldı.

Bulgular: Üç grubun ölçüm değerleri karşılaştırıldığında, intravenöz vankomisin uygulanan grupta 6. saatte alınan BOS örneklerinde vankomisin düzeyinin kontrol-lokal vankomisin gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0.035$). 12. ve 24. saatteki BOS vankomisin ölçümlerinde ise 3 grup arasında fark saptanmamıştır. İkili grup karşılaştırmasında da benzer şekilde IV vankomisin grubunda 6. saat BOS değerlerinin lokal vankomisin grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,025$). Ancak 12. ve 24. saat ölçümlerinde her üç grup arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Üç grubun serum vankomisin değerleri karşılaştırıldığında, IV vankomisin ve lokal grup ile kontrol grubu arasında

6. 12. ve 24. saatlerde anlamlı yüksek değerler saptanmıştır ($p<0.05$). IV vankomisin grubu ile lokal grup arasındaki serum düzeyleri karşılaştırılmasında ise, IV vankomisin grubunda 6.ve 12. saat ölçümlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu ($p<0,050$), 24.saat ölçümlerinde ise farklılık olmadığı bulunmuştur.

Grupların kendi içlerindeki değerlendirmelerinde ise, IV uygulamada BOS değerleri 6. saatte yüksek olup 12 ve 24. saatlerde düşme eğilimi gösterirken, lokal grupta 6. saatte saptanamamış, 12. ve 24. saatlerde de eser miktarda saptanmıştır. Serumda ise IV grupta 12. saatte vankomisin düzeyi tepe noktasına ulaşmış ve 24. saatte anlamlı düşme saptanmıştır ($p=0.03$). Lokal grubun serum değerleri çok yüksek olmamakla birlikte 6. saatten 24. saate kadar artan bir yükselme eğilimi olduğu görülmüştür.

Histopatolojik değerlendirme sonuçları değerlendirildiğinde, IV gruptan elde edilen örneklerin tamamında Grade1 fibrozis, lokal uygulama örneklerininin tamamında ise Grade 0 fibrozis bulunmuştur. Kontrol grubunda ise %50 örnekte Grade 3, %16,7 Grade 2 ve %33,3 Grade 0 fibrozis saptanmıştır. İstatistiksel olarak her üç grup arasında da anlamlı farklılık mevcuttur ($p=0.01$).

Sonuç : İntravenöz vankomisin uygulamasında tavşan modelinde vankomisin molekülünün kan beyin bariyerini 6. saatte geçtiği gösterilmiştir. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da lokal vankomisin uygulamasında da beyin omurilik sıvısında eser miktarda vankomisin molekülü bulunmaktadır ve 6. saatten 24. saate kadar ılımlı bir artış göstermektedir. Lokal vankomisin uygulamasında epidural fibrosiz diğer gruplara göre daha az oluşmuştur. Asidik yapıdaki vankomisin molekülü, fibroblastları etkileyerek fibrosis oluşumunu azaltıyor olabilir. Bu çalışmadan elde edilen veriler, infüzyon ve lokal vankomisin uygulamasının olumlu etkileri olabileceği lehinedir. Devam edecek çalışmalarda, lokal vankomisin dozaj değişiklikleri ve uzun süreli salınım sistemlerine üzerinde durulursa yeni tedavi rehberleri geliştirilebilir.

Anahtar Kelimeler : Laminektomi , vankomisin , BOS ,epidural fibrozis

ABSTRACT

INVESTIGATION AND HISTOPATHOLOGICAL EVALUATION OF INTRADURAL EFFECT (CSF LEVEL)OF LOCALLY APPLIED VANCOMYCIN IN EXPERIMENTAL LAMINECTOMY MODEL IN RABBITS

Javid Khalilov, MD

Dokuz Eylul University, School of Medicine

Department of Orthopedics and Traumatology

Izmir, Turkey

OBJECT: The aim of this study was the penetration of vancomycin from the blood-brain barrier of intravenously or directly local application on dura and evaluation of its histopathological effects on the central nervous tissue.

METHODS: The study includes a total of 18 rabbits in three groups of 6 rabbits each. (1)Group 1 was determined as the control group and the wound was closed after laminectomy. (2) Local vancomycin (30 mg/kg, total dose 50mg) was applied to the second group after laminectomy.(3) Intravenous vancomycin (10 mg/kg, total dose 30mg) was applied to the third group after laminectomy.

CSF and serum samples were taken from the subjects at the 6th, 12th and 24th hours postoperatively. Vancomycin levels were measured in all samples by LC-MS / MS method. In the 4th week after the procedure, the subjects were sacrificed and their lumbar vertebrae were removed as a block. Sections were graded for epidural fibrosis and histopathological analysis was performed. Biochemical analyzes, pathological examinations and statistical analysis of the results were designed as double-blind studies.

RESULTS: When the measurement values of the three groups were compared, in the CSF samples taken at the 6th hour, it was found that the level of vancomycin in the intravenous vancomycin group was significantly higher than control-local vancomycin groups statistically ($p = 0.035$). There was no difference between the three groups in the measurements of CSF vancomycin values at 12th and 24th hours. Similarly, in the paired group comparison, the 6th hour CSF values in the IV vancomycin group were found to be significantly higher than the local vancomycin group ($p =$

0.025). However, there was no significant difference between the three groups in the 12th and 24th hour measurements.

When the serum vancomycin values of the three groups were compared, significantly higher values were found in the intravenously applied vancomycin group in comparison to locally applied vancomycin group and control group at 6, 12 and 24 hours ($p < 0.05$). In the comparison of serum levels between the IV vancomycin group with the local group, it was found that the 6th and 12th hour measurements were significantly higher in the IV vancomycin group ($p < 0.050$), and there was no difference in the 24th hour measurements.

In the evaluations of the groups among themselves, CSF values were high at the 6th hour in the IV application and tended to decrease at the 12th and 24th hours. In the local group, CSF values was not detected at the 6th hour, and it was detected in trace amounts at the 12th and 24th hours.

The level of serum vancomycin values reached its peak at the 12th hour in the IV group and a significant decrease was found at the 24th hour ($p = 0.03$). It was observed that serum values in the local group were not very high, but there was an increase tendency from the 6th to the 24th hour.

When histopathological evaluation results were evaluated, Grade 1 fibrosis was found in all samples obtained from the IV group, and Grade 0 fibrosis was found in all local application samples. In the control group, 50% of the samples had Grade 3 fibrosis, 16.7% Grade 2 fibrosis and 33.3% Grade 0 fibrosis. There was a statistically significant difference between all three groups ($p = 0.01$).

CONCLUSION: In the intravenous application of vancomycin, it has been shown that the vancomycin molecule crosses the blood-brain barrier at the 6th hour in the rabbit model. Although it is not statistically significant, the local application of vancomycin also contains trace amounts of vancomycin molecules in the cerebrospinal fluid and shows a moderate increase tendency from the 6th to the 24th hour. Epidural fibrosis occurred less frequently in local vancomycin application compared to other groups. The acidic vancomycin molecule may reduce fibrosis by affecting fibroblasts. The data obtained from this study are in favor of the positive effects of vancomycin applied locally and intravenously. In ongoing studies, new treatment guidelines can be developed if local vancomycin dosage changes and long-term release systems are emphasized.

Key Words: Laminectomy ,vancomycin, CSF, epidural fibrosis

GİRİŞ VE AMAC

Cerrahi alan enfeksiyonları, diğer tüm cerrahi girişimlerde olduğu gibi omurga cerrahisi alanında da tedavi başarısını olumsuz etkileyen bir komplikasyondur. Omurga cerrahisindeki cerrahi alan enfeksiyonları, kemik ve bağdoku yanında sinir yapılarını da etkileyebildiği için ayrı bir öneme sahiptirler. Omurgadaki cerrahi alan enfeksiyonları, yerleşim yerine göre yüzeysel ve derin enfeksiyonlar olarak, başlama süresine göre de akut ve kronik olarak sınıflandırılmaktadır. Yüzeysel enfeksiyonlar cilt ve cilt altı tabakalarında yerleşir ve dorsolomber fasyanın altına ilerlemezler. Derin omurga enfeksiyonları ise dorsolomber fasyayı geçerek paravertebral kaslar, omurga ve var ise metalik implantların çevresini sarar. Derin enfeksiyonlar, kemik yapının koruduğu sinir dokusuna ulaşarak nörolojik hasarlara neden olabilir. Bunun yanında omurga stabilitesini oluşturmak için kullanılmış olan implantların gevşemesi veya yetmezliğine de neden olabilir.

Spinal cerrahi alan enfeksiyonları, temelde üç ana enfeksiyon etkeni tarafından oluşturulurlar. Bunlar sırası ile piyojenik enfeksiyonlara neden olan bakteriler, granülomatoz enfeksiyonlardan sorumlu olan tüberküloz basilleri ve mantar veya parazitlerdir. Geçmişte, tüberküloz enfeksiyonu, spinal cerrahi enfeksiyonlarının sık görülen nedenleri arasındaydı. Akciğer tüberkülozu tanı ve tedavisinde elde edilen kazanımlar nedeniyle, insidansı son 30 yılda azalmıştır. Günümüzde, spinal enfeksiyonların çoğunluğu bakteriyel monomikrobiyata ile oluşmaktadır.¹ Omurgadaki cerrahi alan enfeksiyonlarında en çok izole edilen mikroorganizma *Staphylococcus Aureus*'tur ve % 30 ile 80 arasında görülebileceği bildirilmektedir.² Bunun yanında *Escherichia coli* gibi gram negatif bakterilerin de sık görülen enfeksiyon etkeni olduğu (% 25) görülmektedir. HIV pozitif hastalarda *Mycobacterium tuberculosis* gibi mikrororganizma etkenleri saptanabilmekle birlikte cerrahi alan enfeksiyon etkeni olarak daha nadirdirler. Penetran omurga travmaları ve ateşli silah yaralanmalarında anaerobik etkenlerin de görülebileceği akılda tutulmalıdır. Ancak tüm bu bilgilere rağmen omurgadaki cerrahi alan enfeksiyonlarında mikrobiyal ajanlar her zaman başarı ile izole edilemezler. Genel olarak omuradaki enfeksiyon etkenlerinin izole edilebilme oranları %12 ile %90 arasında değişmektedir.³

Omurgadaki yüzeysel enfeksiyonlar, uygun antibiyoterapi ile başarılı şekilde tedavi edilebilmektedirler.⁴ Bu tip enfeksiyonlarda nadiren cerrahi tedaviye gerek duyulur ve antibiyoterapi yanında lokal yara tedavisi genellikle yeterli olur. Ancak derin enfeksiyonların tedavisi bazen güç olabilir ve ciddi sorunları da beraberinde getirebilir. Derin enfeksiyonlarda

bazen tek bazen de tekrarlayan cerrahi debridmanlar sıklıkla gerekir.⁵ Etkene yönelik antibiyoterapi önerilmekle birlikte, etkenin izole edilemediği derin enfeksiyonlarda olası etkenler düşünülerek geniş spektrumlu tedaviler planlanmaktadır. Ancak tüm bu çabalara rağmen bazen derin enfeksiyonlarda başarılı olunamayabilir ve uzun süre yara akıntıları ile karşılaşılabilir. Özellikle implant bulunan olgularda kemik ile metalik materyaller arasında film tabakası oluşursa enfeksiyonun ortadan kaldırılması çok güç olabilir. İdeal yaklaşım implantların çıkarılmasıdır ama diğer iskelet sistemi fiksasyonlarından farklı olarak omurga instabilitelerinde her zaman implantlardan kolayca vaz geçilemez. Geniş kemik rezeksiyonları sonrasında implantasyon yapıldıysa, implantların erken çıkarılması nörolojik hasarlara neden olabilir. Böyle olgularda implantları çıkarmadan enfeksiyon etkenleriyle mücadele etmek gerekir ki bu pekte kolay olmayabilir.

Derin enfeksiyon varlığında fasya açılarak derin debridman, irrigasyon ve postoperatif dönemde antimikrobiyal tedavi uygulanmalıdır. Bu tedavilere ek olarak ,aspirasyon ve irrigasyon sistemlerinin ,antimikrobiyal ajanların lokal toz veya boncuk şeklinde uygulanması veya vakum destekli kapatma (VAC) cihazlarının kullanılması postoperatif enfeksiyonun tedavi sonuçlarını olumlu yönde etkileyebilir.^{6,7,8}

Ortopedik cerrahide lokal antibiyotikler 1970'lerden itibaren kemik çimentosu, kemik grefti, kollajen sünger gibi maddelerin içine katılarak derin doku ve kemik enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmıştır.⁹ Burada amaç sistemik antibiyotik tedavisine ek olarak cerrahi sahaya yerleştirilen antibiyotik karıştırılmış maddelerden antibiyotik salınımı ile cerrahi sahaya antibiyotik geçişini artırmak ve mevcut enfeksiyonun tedavisi için daha efektif antibiyotik konsantrasyonu oluşturmaktır. Lokal antibiyotik uygulamasındaki amaç sistemik toksik etkileri sınırlayarak dokuda yüksek ilaç konsantrasyonunu sağlamak ve enfeksiyon gelişimini engellemektir. Literatürde bu uygulamayı destekleyecek ve etkinliğini ortaya kalan birçok çalışma mevcuttur.^{10,11}

Son birkaç yılda, omurga prosedürlerinden sonra derin enfeksiyonları azaltmak amacıyla, kapanmadan önce cerrahi yarada lokal olarak vankomisin tozu kullanma eğilimi olmuştur. Yara enfeksiyonları yapan patojen faktörlerin %60 ından fazlası Metisiline Dirençli Staphylococcus aureus(MRSA) ve S. epidermidis gibi koagülaz negatif bakterilerdir. Staphylococcus türleri sefalosporinlere karşı dirençlidir.¹² İzlenen dirençlerden ötürü son 2 yıl içerisinde omurga cerrahisinde, özellikle erişkin omurga deformitesi, travma, posterior spinal füzyon ve servikal omurga cerrahisinde profilaktik vankomisin tozunun kullanımını destekleyen kanıtlar arttı.¹³

Vankomisin ilk olarak Borneo topraklarında yer alan *Amycolatopsis orientalis* (ilk olarak *Streptomyces orientalis*, daha sonra da *Nocardia orientalis* ismiyle anılan) bir mikroorganizmanın fermentasyonu sonucu elde edilmiştir. Vankomisin, 1956 yılında klinik kullanıma girmiş olan ilk glikopeptid türü antibiyotiktir. Ancak o dönemlerde elde edilen ve “Misissipi çamuru” olarak adlandırılan vankomisinin (05865 bileşiği) saf olarak elde edilememesi ve yan etkilerle fazlaca karşılaşılmaması sorun oluşturmuştur. Vankomisin etkisi Gram pozitif bakterilerde hücre duvar yapısını oluşturan peptidlerin terminal D-ala-D-ala dizisine bağlanarak transglükolizasyon reaksiyonunu ve peptidoglikan oluşumunu inhibe eder.¹⁴ Bakterisidal olması nedeniyle metisiline dirençli stafilokokların neden olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Gram negatif bakterilerin hedef yapılarına lipid tabakalarından geçememeleri nedeniyle etkili olamazlar. İnvaziv MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde vankomisin halen en seçkin ilaçlardan birisidir.¹⁵

Özellikle 2011 yılından sonra spinal cerrahide lokal antibiyotik tozu uygulaması ile ilgili pek çok klinik çalışma yayınlanmıştır. Çalışmalar özellikle vankomisin üzerine yoğunlaşmış ve vankomisin tozu uygulamasının spinal cerrahi sonrası enfeksiyon oranlarını önemli derecede düşürdüğünü savunan pek çok çalışma yayınlanmıştır.^{16,17} Sweet ve arkadaşları 2010 yılında yayınladıkları tek bir merkezde 3 cerrah tarafından enstrümantasyonlu torakolomber füzyon uygulanan 1732 hastayı içeren retrospektif kohort çalışmalarında, 2 gram lokal vankomisin tozu uygulamasının postoperatif enfeksiyonları azalttığını bildirmişlerdir.¹⁷ O’Neill ve arkadaşları enstrümantasyonlu füzyon uygulanmış 110 hastayı içeren serilerinde bu bulguyu doğrulamışlardır.¹⁸ Strom ve arkadaşları 2013 yılında yayınladıkları iki ayrı çalışmada hem enstrümantasyonlu posterior servikal füzyon uygulanan hastalarda, hem de enstrümantasyonlu ve enstrümantasyonsuz lomber füzyon uygulanan hastalarda lokal vankomisin uygulamasının postoperatif enfeksiyon oranını azalttığını bildirmişlerdir.^{19,20} Hill ve arkadaşları da iki ayrı cerrah tarafından tedavi edilen 300 hastayı içeren çalışmalarında yara kapatma öncesi 1-2 gr vankomisin tozu uygulamasının derin enfeksiyonu azalttığını görmüşlerdir.²¹

Yaygın kullanıma rağmen, vankomisinin kan -beyin baryerini etkili bir şekilde geçemediği düşünülmektedir. BOS penetrasyonunu etkileyen faktörler moleküler boyut, lipofiliklik, plazma protein bağlanması ve aktif taşıma mekanizmaları için afinitiyi içerir. Vankomisin hidrofildir ve plazma proteinlerine bağlanır. Bu faktörler nedeniyle, vankomisinin BOS 'a zayıf penetrasyonunu tanımlayarak, BOS -plazma oranlarını 0.07-0.30 olarak bildirmektedirler.^{22,23} Bilgilere dayanarak, çoğu klinisyen vankomisinin BOS’a penetrasyonunun evrensel olarak zayıf olduğuna

inanmaktadır. Ancak yapılan bazı çalışmalarda ,vankomisinin BOS'a geçişinin değişkenliğini gözlemlemişler.²⁴

Vankomisinin serum veya BOS düzeyini ölçmek için immunoassay, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ve e sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometri (LC – MS /MS) yöntemleri kullanılmaktadır .İmmunoassay yöntemi kolay ve hızlı olmasına rağmen , düşük özgüllük ve hassasiyet gösterdiği bulunmuştur. HPLC analizleri için oldukça doğru ve kesin sonuçlar bildirilmesine rağmen, bu yöntemin duyarlılığı, vankomisinin UV spektrumunun daha uzun dalga boyları (> 230 nm) aralığında güçlü emilimden yoksun olması nedeniyle sınırlıdır. Bir HPLC yöntemi ile elde edilen en düşük kantifikasyon limiti, serumda 0,04 g / ml olarak bildirilmiştir. Kütle spektrometresi ile yapılan çalışmalarda MS/MS yönteminin kullanıldığı durumlarda elde edilen pikin vankomisine ait olduğu yüksek oranda doğrulanmakta ve klasik HPLC ve immunoassay yöntemlerine göre daha kesin ve hassas sonuçlar sunmaktadır.^{25,26}

Günümüz koşullarında ameliyat sonrası enfeksiyon kaynaklı komplikasyonlar hastaların hastane kalış sürelerinin artırmakta ve yaşam kalitesini azaltmaktadır. Özellikle omurga cerrahisi sonrası görülen enfeksiyonların dirençli organizmalarla meydana gelmesi sonucunda kalıcı sinir hasarları, implantın çıkarılması ve mortaliteye kadar sonuçlara sebebiyet verebilmektedir.

Çalışmamızda, yeni bir teknik olan LC-MS/MS yöntemi ile beyin omurilik sıvısında vankomisin düzeyi bakılması amaçlanmıştır. Böylece sistemik ve lokal uygulanan vankomisinin beyin omurilik bariyerinden geçip geçmediği ortaya çıkarılacaktır. Daha önceki çalışmalarda lokal vankomisin uygulamasının bazı doku hasarlarına yol açabileceği bildirilmektedir.²⁷ Vankomisinin santral sinir sistemine ulaştığı gösterilebilirse sinir sisteminde de bir hasara yol açıp açmadığı ortaya çıkarılabilir. Daha da ötesi, santral sinir sistemi enfeksiyonlarında kullanılıp kullanılamayacağı hakkında bir fikir de oluşabilir.

Çalışma sonuçlarına göre, yeni tedavi protokolleri geliştirilebilir ve enfeksiyon kaynaklı komplikasyonlar azaltılabilir. Bu amaca yönelik bir çalışma, bilgimiz dâhilinde literatürde yer almamaktadır. Bu yüzden çalışmanın sonuçları, sadece omurga cerrahisi açısından değil pek çok farklı enfeksiyonda vankomisin tedavisinin düzenlenmesinde henüz bilinmeyenlere bir yanıt olma olasılığı taşımaktadır. Günümüzde ampirik şekilde yapılan lokal vankomisin uygulamalarında uygulama dozları belirlenebilir. Lokal yumuşak doku hasarlarına göre uygun dozlama yapılarak olası nörolojik hasarlardan da korunulabilir.

GENEL BİLGİLER

Spinal Enfeksiyon Tarihçesi

Spinal enfeksiyona ilişkin ilk deliller Mısır mumyaların omurgalarında kifotik deformite ve akciğerlerinde kaviter lezyonlar şeklinde bulunmuştur (MÖ 3000-5000 yılları arasında).²⁸ Omurgada enfeksiyon varlığını ilk olarak, MÖ 4. yüzyılda yaşadığı sanılan Hipokrat'ın günümüze kadar ulaşan el yazmalarında ayrıntılı olarak tanımladığı görülmektedir. Hipokrat akciğerde tüberkülozun patogenezisini ve geliştirecek kifotik deformite arasındaki ilişkiyi tanımlamış ve bahsetmiştir.²⁹ Zamanla Galen bu enfeksiyonla, spinal deformite arasındaki ilişkiyi tanımlamış ve tedavisi için önerilerde bulunmuştur ve bu öneriler arasında hacamat, sülükle kan alma, cilde kesiler yapılması, göğüse sıcak lapalar basılması, öksürüğün kesilmesi için çeşitli bitkisel ilaçlar yer almıştır. Bütün dünya 1000 yıl gibi uzunca bir süre içerisinde, tüberküloz ve tedavisi konusunda Hipokrat okulunun bu önerilerini uygulamışlar.³⁰ 1779'da Sir Percival Pott, tüberküloz spondilitini ve Avrupa nüfusunda kifotik deformiteleri olan hastalarda paraplejinin klinik olarak tanımlamıştır. 19. ve 20. yüzyıllarda nedensel ajan, Mycobacterium tuberculosis, Bacillus Calmette'nin gelişimi de dâhil olmak üzere önemli ilerleme kaydedildi. Guérin (BCG) aşısı, kemoterapötik ajanların icadı, tanıdaki gelişmeler ile birlikte cerrahi sonuçlarda iyileşme elde edildi.³¹

1779 yılında Sir Percival Pott, vertebra tüberkülozunu paraparezi ile giden ayrı bir hastalık olarak tanımlamış ve püy drenajını önermiştir. 1894 yılında Menard, pott paralizisi olan bir grup hastada kostatransversektomi cerrahisi ile başarılı sonuçlar aldığına dair çalışmasını yayınlamıştır.³¹

Omurga enfeksiyonlarında ilk cerrahi uygulamalara bakıldığında Hipokrata kadar dayanmaktadır. 18.yüzyılda Videus omurgadaki abseleri cerrahi olarak drene etmiştir. 19. yüzyıl başlarındaki omurga enfeksiyonları cerrahisinde gelişmelerin öncülerinden biri şüphesiz Russel A. Hibbs'tir. Russel A. Hibbs' in esas meşhur olma nedeni şüphesiz tarihte ilk kez uyguladığı spinal füzyon oldu. İlk epidural abse, laminektomi sonrası 1894'de Delorme tarafından bildirilmişti. Odgson ise 1960 yılında spinal tüberkülozda, enfeksiyonun özellikle vertebranın önünde yer aldığından, anterior yaklaşım ile enfekte dokuların debritletmesini yaparak, ardından kullanılan destek greftlerle anterior füzyondan oluşan operasyonu uygulamış ve yayın yapmıştır.²⁹

Ülkemizde spinal enfeksiyonlarla ilgili ilk çalışma 1862 yılında Dr.Castaldi, Maltepe Askeri hastanesinde Pott nedeni ile opere ettiği dört hastayı çalışmada sunmuş, ancak operasyonun içeriğini belirtmemiştir. 1897 yılında Prof. Dr. Cemil Topuzlu paraplejik olan bir pott hastasında laminektomi uygulamış ve apse boşaltmıştır.³² Dr. Mim Kemal Öke tarafından yapılan ilk Albee operasyonu; 25 Ocak 1925 yılında Gazete Medicale d'Orient'te yayınlanmıştır.³² Albee

operasyonu ile ilgili ikinci bildiri 1926 yılında Dr. Burhanettin Toker tarafından sunulmuştu.³³ Aslanoğlu 1952-1959 yılları arasında tedavi ettiği paraplejik 124 pott olgusunun 74'ünde operasyon uygulamıştır. Bunların 31'ine kostotransversektomi, 10'una lateral dekompresyon, 5'ine Scaglietti, bir olguya da direkt yol (D'Abord direkt) yapmıştır. Daha sonra Rıdvan Ege, Albee operasyonunu 1960'lı yıllarda modifiye etmiş ve sunumunu yapmıştır.³⁴ 1964 yılında ise Dr. Güngör Sami Çakırgil, ülkemizde ilk defa pott hastalarında anterior füzyon cerrahisini uygulamıştır.³⁵

Ülkemizde spinal kist hidatik hakkında ilk yayın, 1915 yılında yapılan bir servikal kist hidatik olgusudur.³⁶ Dr. Beşe 1944 yılında iki spinal kist hidatik olgusu bildirmiştir. Dr. Sarıbaşın sunmuş olduğu iki olgulu makalesinde; olgulara Prof. Melchior tarafından laminektomi ve ponksiyon uygulandığı bildirilmiştir. 1928 yılında nonspesifik spondilit olgusu Dr. Sırrı tarafından yayınlanmıştır, 1937 yılında ise Dr. Arıksoy bir vertebra osteomyelit hastasının olgusunu sunmuştur.³⁷

Son yıllarda, 2001 yılında Prof. Dr. Emin Alıcı, omurga tüberkülozlu 434 olgunun retrospektif sonuçlarını yayınlamış ve ameliyat öncesi 4 hafta rifampisin, INH ve etambutol kullanımının hastalığın tekrarlama oranlarını azalttığını yaptığı çalışmada belirtmiştir.³⁸ Dr. Ünsal Domaniç, tüberküloz tedavisinde Cotrel Dubousset enstrumantasyonu ile posterior füzyon yapmış ve sonuçlarını yaptığı çalışmada sunmuştur.³⁹

Epidemiyoloji

Ameliyat sonrası enfeksiyon spinal cerrahinin en önemli komplikasyonudur. Spinal enfeksiyon (yüzeysel ve derin) oranı, hasta, patoloji ve prosedüre bağlı bir dizi faktöre bağlı olarak % 0.2 ila % 16.7 arasında değişmektedir.⁴⁰ Cerrahi alan enfeksiyonu insidansı yetişkin omurga cerrahisi sonrası % 0.7 ila % 20 arasında değişmektedir. Antibiyotik profilaksisi geliştikçe insidansı azalmıştır. Spinal implantların kullanılması ile postoperatif spinal enfeksiyon oranı ve çeşitliliği artmaktadır. Şimdi çok sayıda omurga patolojisinin tedavisinde ayrılmaz bir bileşen olan enstrumantasyon, % 2-20'lik bir enfeksiyon oranı ile ilişkilidir.⁴¹ Ameliyat sonrası yara enfeksiyonları basit diskektomi sonrası %1 oranla ve enstrümanlı füzyon sonrası ise %6-8 sıklıkla görülebilmektedir.^{42,43,44} Skolyoz cerrahisinde füzyon amacıyla metal implantların uygulandığı cerrahi girişimlerde ortalama % 4.6 oranında postoperatif spinal enfeksiyona rastlamaktayız.

Omurga cerrahisi ile enfeksiyon oranları ile en anlamlı şekilde ilişkili olsa da, omurga füzyonlarını takiben enfeksiyon riskine katkıda bulunan diğer preoperatif, intraoperatif veya postoperatif faktörler de vardır. Bunlar yaş, erkek cinsiyet, steroid tedavisi, diyabet, sigara içme, Amerikan Anesteziyoloji Derneği (ASA) skoru, obezite, yetersiz beslenme, komorbidite varlığı ve önceki cerrahi öyküsüdür.^{45,41,46}

Tek seviyeli ve tek taraflı laminotomi ve disk eksizyonu, omurganın diğer açık cerrahi ameliyatları arasında en düşük enfeksiyon oranına sahiptir.⁴⁷ Mikrodiskektomi eşlik eden cerrahilerde enfeksiyon riski daha yüksektir.

Spinal enfeksiyon önlenmesinde son yıllarda yapılan çalışmalarda profilaktik antibiyotiklerin kullanımının etkili olduğu gösterilmiştir.^{48,49} Antibiyotikli solüsyonlarla yara yıkamalar enfeksiyon oranında önemli derecede azalma sağlamıştır. 48 saat ve üzeri yapılan antibiyotik profilaksisinin cerrahi işlem sonrası enfeksiyon riski oranlarını değiştirmediği sunulmuştur.⁵⁰ 2012 yılında Molinari ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmalarda vakomisinin toz halinin lokal olarak yaraya uygulanmasının sonuçlarını değerlendirmiş ve sunmuşlar. Sonuç olarak lokal uygulanan vankomisinin cerrahi alan enfeksiyon oranlarını istatistiksel olarak azalttığı bulunmuştur.⁵¹ Godil ve arkadaşları, vankomisinin toz halinde kullanılmasının sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarda cerrahi enfeksiyon oranlarında ciddi azalma olduğunu göstermişlerdir.⁵²

Omurganın ameliyat sonrası enfeksiyonlarında staphylococcus aureus ve epidermidis en sık izole edilen etkenlerdir. Bazı çalışmalarda Staphylococ oranının %70 ve üzerinde etken olduğu gösterilmiştir.⁴⁰

Sınıflandırma

Omurga cerrahisi ile ilişkili enfeksiyonların sınıflandırması konağın immun yanıtı, enfeksiyonun anatomik yerleşimi, yayılma yolu, enfeksiyon süresi ve etkene göre yapılmaktadır. Patojen olarak bakteriyel ajanlar piyogenik immun yanıtı, mantar, mycobacterler ve sifiliz granulamatoz immun reaksiyona yol açar. Enfeksiyon hematojen, direkt veya iyatrojenik yolla yayılabilir. Hematojen yayılma arteriyel ve venöz yolla gerçekleşir. Direkt yayılma açık kırık veya cerrahi işlem sırasında patogenin direkt inokulyasyonu ile oluşur. Genelde primer omurga enfeksiyonları direk yolla, sekonder omurga enfeksiyonları hematojen veya lenfojen yolla yayılır. Primer enfeksiyonların çoğunluğu postoperatif enfeksiyonlardır. Cerrahi enstümantasyonun

yaygın kullanımı postoperatif enfeksiyon insidasında artışa neden oldu. Uygulanan prosedürün tipi, cerrahi alanın ve diseksiyonun boyutu, ameliyat sırasında kan kaybı miktarı ve ameliyat süresinin uzunluğu enfeksiyonun sıklığı artmaktadır. Mikroskopik yapılan cerrahilerde sıklık daha da artmaktadır. Sebep olarak uygun sterilizasyon şartlarının sağlanamaması olarak düşünülmektedir. Diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, steroid kullanımı, malign hastalıklar, ileri yaş, sigara ve alkol kullanımı, obezite, beslenme bozukluğu (malnutrasyon), diğer organlarda her hangi bir önceki enfeksiyon şüphesi, immundefisit veya immunsupresif tedavi, nöromusküler hastalık öyküsü, revizyon cerrahisi, allogreft kullanımı ameliyathane şartlarının uygun olmaması, hastanede yatış süresinin uzaması , füzyon seviyesinin büyüklüğü en önemli risk faktörlerini oluşturur.⁵³

Sekonder enfeksiyonlar, omurga enfeksiyonlarının önemli bir kısmını içerir. Genellikle hematogen yayılım yolu ile oluşur. Özellikle etken olarak Staphilococcus aureus vertebranın prediskal bölgesine tutunur ve enflamasyona neden olur. Gelişen reaksiyon bireyin immünitesi ile ilişkilidir. Etken bağımlı farklı enfalamatuar yanıt gelişebilir.⁵⁴ Enfeksiyon etkenine bağlı olarak konak tarafından piyogenik ve granulatoz yanıt oluşturabilir.⁵⁵

Anatomik sınıflandırma, tanı ve tedaviyi planlama açısından oldukça faydalıdır. Anatomik sınıflandırma vertebra ön, arka ve spinal kanal lokalizasyonuna göre sınıflandırılır. Ön kısım olarak belirlenen bölgeler vertebra cismi intervertebral disk ve paravertebral bölgedir. Bu bölgenin enfeksiyonlarına örnek olarak spondilit ve spondilodiskit, vertebral osteomyelit ve diskit, psoas absesi, mediastenit, ampiyem sıralanabilir. Arka kısım olarak tanımlanan bölgeler ciltaltı doku ve posterior kısım elemanlarıdır. Bu bölgenin enfeksiyonlarına paraspimöz abseler, yüzeysel abseler, derin yara yeri abseleri, seromalar örnek olarak verilebilir. Spinal kanal enfeksiyonlarında epidural ve subdural mesafe, meninksler ve spinal kord etkilenir. Bu bölge enfeksiyonlarına epidural ve subdural abse, menenjit ,intramedüller abseler örnek olarak verilebilir.⁵⁵

Etkene göre sınıflandırma, nonspesifik ve piyogenik vertebral enfeksiyon nedeni olan mikroorganizmalardır. Diğer etkenler spesifik (tuberculosis, brucellosis, nocardiosis, aktinomicosis, syphilis) fungal (coccidiomycosis, blastomycosis, criptococcosis, candidiasis, aspergillois), parazitik (cysticercosis, echinococcus granulosus, schistosomiasis) vertebral enfeksiyon nedenleridir.⁵⁵

Yaygın olarak kullanılan Woodun , hem etken patojene hem de patolojik görünümüne göre olan sınıflama şeklidir.⁵⁶ Aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir:

1-Piyojenik enfeksiyonlar (Nonspesifik)

Piyojenik spondilit Diskitis

Postoperatif piyojenik spondilit (İatrojenik)

Travmatize omurgada pyojenik spondilit

2- Spesifik enfeksiyonlar

Tüberküloz spondilit

Brucellozis

3- Diğer nadir enfeksiyonlar

Mantar enfeksiyonları

Kist hidatik

4- İntraspinal enfeksiyonlar

Epidural apse

Subdural apse

Menenjit ve myelit

5- İmmunsuprese omurgada görülen enfeksiyonlar

Konak faktörlerine ve enfeksiyonun ciddiyetine göre posterior spinal enstrümantasyon ve füzyon sonrası postoperatif yara enfeksiyonlarını analiz etmek için Thalgott sınıflaması kullanılabilir.⁵⁷ (Tablo-1)

Tablo-1 : Thalgott sınıflaması

Grup	Anatomik tip
1	Tek organizma (yüzeyel veya derin)
2	Çoklu organizma (derin)
3	Çoklu organizma ve myonekroz

Sınıf	Ana yanıt
A	Normal
B	Lokal veya çoklu sistemik hastalık
C	Bağışıklığın zayıflaması(İSS 18)

ISS= Injury severity score

Risk Faktörleri

Spinal enfeksiyon risk faktörleri genel olarak ameliyat öncesi, ameliyat ve ameliyat sonrası faktörler olarak sınıflandırılmaktadır.⁵⁸ Omurga enfeksiyonu için risk faktörleri, hasta ve cerrahi ile ilgili faktörler olarak sınıflandırmaktadır. (Tablo-2)

Tablo- 2: Cerrahi Bölge Enfeksiyonu İçin Risk Faktörleri

Risk faktörü türü	Hastaya özgü faktörler	Cerrahiye özgü faktörler
Preoperatif	İleri yaş Erkek cinsiyet Steroid terapi Diyabetes mellitus Sigara ,alkol kullanımı	Ameliyat önces hastanede yatış Önceki ameliyatlar Travma Tümör /malignite

Obezite
Malnutrusyon
Immunsupresyon
Yuksek ASA değeri

İntraoperatif

Ameliyat süresi> 5 saat
Posterior yaklaşım
Kullanılan enstrümantasyonun
seviye sayısı
İmplant malzemesi (yani Titanyum ve
paslanmaz çelik)
Allogreft kullanımı
Kan transfüzyonu
Açık cerrahi kullanımı
Mikroskop / O / kol / C - kol kullanımı
Kademeli cerrahi

Postoperatif

Üriner / fekal inkontinans
Kötü yara bakımı
Ameliyat sonrası yoğun bakımda kalış

Beyin omurilik sıvı kaçağı

Spinal Enfeksiyon Riskini Artıran Hastaya Ait Faktörler:

Hastanın genel durumu da ameliyat sonrası gelişebilecek enfeksiyon oranını etkileyebilir. Cerrahi alan enfeksiyonu ilişkili morbidite, mortalite, hastanede kalış süresi ve maliyeti, omurga cerrahisi hastalarında ortak bir sorun olmaya devam etmektedir. Hastaya ait risk faktörleri olarak: ileri yaş (>60), kronik malnutrisyon, obezite, kontrol edilemeyen diyabetes mellitus, steroid tedavisi, immunsupresyon, vücudun başka bir yerinde enfeksiyon varlığı, malignite varlığı ve uzamış hastanede ameliyat öncesi kalış süresi olarak sınıflayabiliriz.⁵⁹

Spinal Enfeksiyon Riskini Artıran Cerrahi Faktörler:

İntraoperatif / postoperatif enfeksiyon riski posterior cerrahi yaklaşım kullanılarak, enstrümantasyon uygulanarak, allogreft kullanılarak, kan transfüzyonu gerektiren ve daha uzun operasyonlarla artar. İntraoperatif ekipmanın kullanılması (örn Cerrahi mikroskoplar, floroskopi, intraoperatif bilgisayarlı tomografi [BT]) ayrıca steril teknikte ihlallerle enfeksiyon riskini artırır.^{46,45}

Birden fazla faktör spinal cerrahiyi takiben enfeksiyon oranlarını arttırır. Bunlar ameliyatın evrelemesini (çoklu ardışık operasyonlar), ameliyat süresini> 5 saat, kan transfüzyonlarını,

allogreft kullanımını ve daha fazla sayıda ameliyat edilen seviyeyi içerir. Ameliyat sırasında doğrudan intraoperatif bakteriyel kontaminasyon postoperatif erken spinal enfeksiyonlara katkıda bulunan başka bir önemli faktördür. spinal enstrümantasyonun çeşitli şekillerde; yarada havaya daha fazla maruz kalma (daha uzun cerrahi süre) daha fazla yumuşak doku diseksiyonu ve artmış kas / deri retraksiyonu yüksek bir enfeksiyon oranı ile ilişkilidir . Ayrıca, implantlar havaya ne kadar uzun süre maruz kalırsa, enfeksiyon riski de o kadar yüksek olur; dolayısıyla implant yerleştirme zamanı gelene kadar ilgili enstrümantasyon tepsileri açılmamalıdır.^{40,58}

Kapalı drenaj kullanımının, postoperatif dönemde; küçük hematomlarda bile bakteriyel aşırı büyüme için bir ortam sağlayabileceğinden dolayı enfeksiyon riskini azalttığı düşünülmektedir.⁶⁰ Her ne kadar postoperatif spinal yaraların drenajı erken spinal enfeksiyon insidansını eşit şekilde azaltmazsa da ,yaraların boşaltılmamasının gecikmiş omurga enfeksiyonu riskini önemli ölçüde arttırdığı bilinmektedir.^{61,62}

Anterior girişimler avasküler doku bölgelerinden geçtiği ve önemli kas diseksiyonundan kaçındığı için, düşük enfeksiyon riski ile ilişkilidir. Minimal invaziv omurga cerrahisinin (enstrümantasyonla bile) açık cerrahiye kıyasla daha düşük enfeksiyon oranları ile ilişkili olup olmadığı henüz belirlenmemiştir.

Enfeksiyon riski, biyofilm gelişimine karşı artan duyarlılık nedeniyle implantın tipine göre de değişebilir.

Semptomlar enfeksiyonun tek göstergesi olsa da insizyon bölgesinde artan ağrı ve insizyon altında yumuşak dokunun palpasyonunda hassasiyet gibi lokal bulgular genellikle mevcuttur. Subfebril ateş izlenebilir. Nadiren septik tablo ile karşılaşılabilir. Erken postoperatif cerrahi yara enfeksiyonlarının belirti ve semptomları; ağrı, ateş, eritem, şişme, sıcaklık, hassasiyet ve akıntıyı içerebilir. Ağrının artması, enfeksiyonun ilerlediğinin göstergesidir. Ateş güvenilir olmayan bir parametredir ve genellikle yoktur⁶³. Yara yerinde akıntı olması hem yüzeysel hem de derin omurga enfeksiyonunda % 90 oranına kadarında gözlenebilir. Gecikmiş spinal enfeksiyonlarda yara yerinde akıntı da görülebilir.⁶³

Erken başlangıçlı enfeksiyon genellikle ameliyat sırasında, cilt florası, cerrahi ekip, cerrahi aletler ve ameliyathane havasından direkt kontaminasyonla bulaşır.^{44,64}

Geç başlangıçlı enfeksiyon veya erken başlangıçlı derin enfeksiyonlar ise daha değişken bir klinik tabloya sebep olurlar. Derin enfeksiyonlu olgularda sırt ve bel ağrısı görülür. Cerrahi bölgede derin palpasyonla ağrı izlenebilir. Bu hastalarda yara yeri tamamen normal kapanmış olsa bile ciltte spontan drenaja neden olan fistül oluşumu da görülebilir. Derin enfeksiyonlar, cerrahiden hemen sonra oluşabileceği gibi en sık cerrahiden 2-3 hafta sonra ortaya çıktıkları bildirilmiştir. Ayrıca derin enfeksiyonlar cerrahiden sonra birkaç ay veya birkaç yıla kadar da değişen aralıkta görülebilir.^{65,66}

Gecikmiş veya kronik postoperatif spinal enfeksiyonlar için standartlaştırılmış bir tanım olmamasına rağmen, birçok çalışma bunları ilgili prosedürden / ameliyattan sonraki 10 gün ila bir yıldan fazla sürede gerçekleştiğini tanımlamıştır. Cerrahi bölge iyileştikten sonraki 3-9 aylık sürede meydana gelen enfeksiyonları ifade eder. Ayrıca, spinal enstrümantasyonun eşlik ettiği gecikmiş enfeksiyonları olan hastalar, genellikle birkaç ay ila yıllar sonrasında bile kronik ağrı ve implant yetmezliği ile başvururlar.^{66,67}

Postoperatif dönemde devam eden 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 debridman uygulanması esastır.⁶⁸

Erken postoperatif spinal enfeksiyonlar en sık Staphylococcus aureus, beta-hemolitik streptokoklar ve aerobik Gram-negatif basiller gibi nispeten virülansı yüksek patojenlere bağlıdır. Staphylococcus aureus, omurga cerrahisi sonrası erken postoperatif enfeksiyondan sorumlu en yaygın bakteridir. Bununla birlikte, vakaların çoğu metisiline duyarlı Staphylococcus aureus'a (MSSA) bağlıdır. Metisiline dirençli Staphylococcus aureus (MRSA) insidansı artmaktadır. Enfeksiyonların çoğunluğu tek bir patojene bağlı olsa da, polimikrobiyal bir süreç vakaların% 10-50'sini içerebilir. Gram-negatif bakterilerin ve Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Enterobacter ve Acinetobacter gibi diğer organizmaların neden olduğu enfeksiyonların sıklığında da bir artış olmuştur.^{58,69,68}

Tanı Yöntemleri

Spinal cerrahi alan enfeksiyonu tanısı, varlığını gösteren herhangi bir patognomonik belirti veya semptom olmadığından, mevcut tüm verilerin sentezini gerektirir. Ameliyat sonrası erken

dönemde spinal cerrahi enfeksiyonun en sık görülen semptomu, cerrahi bölgede ağrının artmasıdır. Muayene belirtileri palpasyonda hassasiyet, peri-insizyonel eritem, sertleşme ve akıntıyı içerir.

Yakın zamanda yayınlanan 2015 Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) Yetişkinlerde Doğal Vertebral Osteomyelit Tanı ve Tedavisi için Klinik Uygulama Kılavuzları, klinisyenlerin aşağıdaki belirti ve semptomlardan herhangi birine sahip hastalarda omurga enfeksiyonu tanısını düşünmelerini önermektedir.⁷⁰

1. Lokal ağrı ve ateşin yükselmesi
2. Yeni veya artan lokal ağrı ve yüksek ESR veya CRP
3. Yeni veya artan lokal ağrı ve sepsis veya enfektif endokardit
4. Lokal ağrı olan veya olmayan ateş ve yeni nörolojik semptomlar
5. Yakın zamanlı olan s. aureus sepsis sonrası gelişen lokal ağrı

Laboratuar çalışmaları, enfekte omurga implantlarının değerlendirilmesinin önemli bir parçasıdır. Postoperatif bir enfeksiyon şüphesi olduğunda, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C reaktif protein (CRP) ve toplam lökosit sayısı (TLC) rutin olarak sıralanır.⁷¹ Bununla birlikte, ESR ve CRP değerlerinin omurga enfeksiyonunun saptanmasında TLC'den daha yararlı olduğu düşünülmektedir.^{72,73} Her değişken için, postoperatif dönemde yükselen bir eğilim enfeksiyonun tek bir anormal değere göre daha anlamlı olduğunu gösterir çünkü bu belirteçler postoperatif erken dönemde enfeksiyon olmadan bile rutin olarak yükselir.⁷⁴ Özellikle postoperatif CRP düzeyleri, enstrümanlı spinal cerrahiden sonra basit dekompresyonlara göre daha yüksektir. CRP ayrıca her birey için nispeten stabil olduğu için, ilaçlar ve diğer patolojilerden (karaciğer yetmezliği hariç) minimum düzeyde etkilenen ve öngörülebilir kinetiklerle nicel bir testle belirlenen dar bir normal aralığa sahip olduğu için enfeksiyon için mükemmel bir belirteçtir.⁷⁵ CRP seviyesi genellikle ameliyattan 2-3 gün sonra zirveye ulaşır ve 2-3 hafta içinde taban çizgisine dönerken, ESR 5. gün civarında zirve yapar ve 3-6 hafta boyunca daha yavaş normale döner.⁷⁶ Faydalarına rağmen bu endeksler herhangi bir bölgede enfeksiyonlu / enfeksiyonsuz olarak (ör. cerrahi veya cerrahi olmayan) yükselir, bu nedenle tek bir anormal değer enfeksiyon için düşük spesifitesi vardır ve klinik önemi azdır ve sınırlıdır. Alternatif olarak, normal kinetiklerin (örn., Postoperatif bir zirveden sonra beklenen düşüş yerine yükselen bir eğilim) takdir edilmesi ve anormal yükselmelerin tanınması, postoperatif yara enfeksiyonu için klinik şüpheyi artırmalıdır.⁶

Uygun antibiyotikleri seçmek için, enfeksiyona neden olan organizmayı tanımlamak önemlidir. Spinal enfeksiyon şüphesi olan bir hastada, enfeksiyon odağından örnekler ve iki adet kan kültürü antibiyotik verilmeden önce alınmalıdır.⁷⁰ Bazı şüpheli m. tuberculosis spinal enfeksiyon vakalarında veya idrar yolu enfeksiyonu öyküsü olan hastalarda balgam veya idrar kültürleri de gereklidir. Preoperatif enfeksiyon yerinden alınan örnekler genellikle bilgisayarlı tomografi (BT) eşliğinde perkütan iğne biyopsisi veya floroskopi altında alınır.^{77,70} Negatif kültürleri olan ve spinal enfeksiyondan şüphelenilen hastalarda, ikinci bir biyopsi önerilir. Biyopsi öncesi antibiyotik almış hastalarda organizma tespit oranları önemli ölçüde azalmaktadır. Bu gibi durumlarda, antibiyotiklerin kesilmesinden 1 veya 2 hafta sonra biyopsi yapılmalıdır. Çoklu negative kültür biyopsisi olan hastalarda, açık biyopsi alternatif bir seçenektir.⁷⁸ Genel olarak, omurga enfeksiyonu olan hastaların % 40- %60 'inde organizmalar tespit edilir.

Ameliyat sonrası gelişen erken enfeksiyonun kesin tanısı aspirasyon ile konulabilmektedir. Geç dönem enfeksiyon varlığında aspirasyon veya biyopsi ile konabilir. Aspirasyon işlemi steril koşullarda yapılmalıdır. Derin ve yüzeysel kontaminasyonu önlemek amacıyla farklı iğnelerle yapılmalıdır. Postoperatif örnekler, antibiyotiklerin kesilmesinden en az 5 gün sonra alınmalıdır. Tüm örneklerden gram boyama, aerob, anaerob ve mantar kültürleri çalışılmalıdır. Yapılan çalışmalarda kültürlerin doğruluk oranı %12-90 arasında bildirilmiştir.

Operasyon sonrası geç dönem enfeksiyon varlığında veya kompleks entrumantasyon-dekompresyonlu hastalarda kesin tanı için floroskopi veya bilgisayarlı tomografi eşliğinde aspirasyon ya da perkutan biyopsi yapılabilir.

Enfeksiyondan şüphelenildiğinde düz radyografi, BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) rutin olarak sıralanır. Erken implant gevşemesi, disk yüksekliğinin hızlı kaybı ve anormal yumuşak doku şişmesi erken dönemlerde düz radyografilerde enfeksiyon lehine bulgulardır ve ancak enfeksiyonun başlamasından hemen birkaç hafta sonrasına kadar görülmez. BT, implant pozisyonunu ve kemik değişikliklerini düz radyografilerden daha doğru bir şekilde tanımlar ve BT ayrıca sıvı koleksiyonlarını gösterir. MRI kadar enfeksiyona duyarlı değildir.^{79,80,7}

Kontrastlı / kontrastsız MRI taramaları kullanılabilir. Enfeksiyon teşhisinde kontrastsız ve kontrastlı MRI taramaları, omurga cerrahisi sonrası diskit, osteomyelit ve epidural apselerin teşhisinde büyük öneme sahiptir. Bununla birlikte, omurga enstrümantasyonunun implantasyonunu

takiben erken kontrastlı BT veya MRI çalışmalarını kullanarak steril bir seromu pürülan bir koleksiyondan ayırt etmek çoğu zaman mümkün değildir.^{81,82}

Radyonüklid görüntüleme kullanımı, ameliyat sonrası spinal enfeksiyonların teşhisi için birincil bir görüntüleme yöntemi değildir. Bununla birlikte, erken negatif radyonüklid taraması bir enfeksiyonun mevcut olmadığını gösterebilir. Alternatif olarak, bu taramalar gecikmiş enfeksiyonların teşhisi için etkili bir yöntem olabilir. Kemik sintigrafisi en yaygın olarak teknesyum-99m (Tc-99m) metilen difosfat (MDP) kullanılarak yapılır.^{83,84}

Üç fazlı görüntüleme, altta yatan herhangi bir durumdan etkilenmeyen kemikte osteomiyeliti değerlendirmek için tercih edilen radyonüklid prosedürüdür.. Gecikmiş kemik alımı ile birlikte fokal hiperperfüzyon ve hiperemi osteomiyelit için tanısaldır. Son ameliyat veya donanım varlığı yanlış pozitif üç fazlı taramaya neden olabilir. Dört fazlı çalışmalar, üç fazlı sintigrafiden daha spesifik fakat daha az duyarlıdır ve yaklaşık% 85'lik bir doğruluktur.⁸⁵

Postoperatif enfeksiyonun erken tanısında sintigrafi yetersiz kalmaktadır. Enfeksiyon bulgularının olması geçirilmiş cerrahiye bağlı olabilir. Teknesyum 99 m sintigrafisi negatif olduğunda postoperatif gelişen enfeksiyonu ekarte edebilir. Schoffermann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda teknesyum ve galyum'lu sintigrafinin düşük virulanslı mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlarda sonuçların negatif olabileceğini göstermişlerdir.⁸⁴ Falagas ve arkadaşları da teknesyum 99m-siprofloksasin sintigrafisinin postoperatif aseptik inflamasyonla bakteriyel inflamasyonun ayırımında kullanışlı olduğunu rapor etmişler.⁸⁶

Lökosit işaretli görüntüleme, omurga enfeksiyonlarını tespit etme yeteneğinde önemli bir ilerlemeyi temsil eder. Tatmin edici görüntüler elde etmek için toplam beyaz kan hücresi sayısı 2000 / mL gereklidir. Genellikle etiketli hücrelerin çoğu nötrofildir. Bununla birlikte, bu teknik baskın hücresel yanıtın nötrofilik olmadığı (örneğin tüberküloz) işlemlere karşı daha az duyarlıdır.^{87,88}

Ultrasonografi postoperatif sıvı koleksiyonlarını tespit edebilse de, bunların enfeksiyöz olmayan ve enfeksiyöz süreçleri temsil edip etmediğini belirleyemez. Bununla birlikte, ultrason, yüksek tanısal doğruluk ile sonuçlanan sıvı koleksiyonlarının aspirasyonunu yönlendirmede yararlıdır.⁸⁹

Tedavi

Konservatif Tedavi

Ameliyat sonrası omurga enfeksiyonlarının nonoperatif tedavisi nadiren endikedir ve uzun dönem morbidite nedeniyle erken agresif tedavi uygulanmalıdır .Klinik olarak enfeksiyon tanısı konulamayan, aspirasyon yapılamadığı ve alınan örneklerin sonuçlarının negatif, laboratuvar değerlerinin normal değerlere yakın olduğu durumlarda cerrahi yaranın takibi ve özellikle stafilokok mikro -organizmalarına etkin parenteral antibiyotik kullanımı önerilebilir.Yarada fistul oluşumu veya yara drenajının 1 haftadan uzun sürmesi enfeksiyon lehine değerlendirilmeli ve antibiyotik kesilerek ameliyathanede debridman yapılarak yara yerinden veya aspirasyon sıvısından örnek kültür alınmalıdır.⁹⁰

Cerrahi Tedavi

Erken omurga enfeksiyonun ortadan kaldırılması hemen hemen her zaman bir debridman gerektirir. Enfeksiyon tanısı konulduktan sonra mümkün olan kısa sürede yapılması planlanmalıdır Debridman, tüm nekrotik dokunun ve dikişler gibi yabancı maddelerin agresif bir şekilde çıkarılmasını içermelidir.Debridman sırasında açılan her kattan kültür ve patoloji örnek alınmalıdır. Yüzeysel kat iyice debride edildikten ve yıkama yapıldıktan sonra, fasiyal tabaka kontrol edilmelidir. Enfeksiyon yüzeysel olduğundan kesinlikle emin olunursa yara fasya açılmadan kapatılabilir. Ancak genellikle derin enfeksiyon varlığının olmadığını kanıtlamak mümkün değildir . Derin tabaka açıldıktan sonra, nekrotik kasın ve önemli ölçüde nekrotik kemik grefti debride edilmeli ve yara dudakları eksize edilmeli, tercihen basınçlı sistemlerle bol yıkama yapılmalıdır. Eğer hastada enstrümantasyon sistemleri varsa sistemin tamamı görülerek debridman yapılmalıdır. Erken enfeksiyon varlığında kemik grefti ve entrumantasyon çıkarılmamalıdır. Enstrümantasyon, hareket segmentini stabilize etmeye, teorik olarak iltihabı azaltmaya ve kemik iyileşmesini desteklemeye hizmet eder. Bazı yazarlar enstrümantasyonu kontamine olmuş bir yara içinde bırakmayı kabul etmemektedir. Bir grup postoperatif inatçı enfeksiyonu olan hastaların% 35'inde enstrümantasyonun kaldırılmasını gerekli buldu.⁹¹ Geç enfeksiyonlarda füzyon görülüyor ise implant çıkarılması gereklidir. Eğer füzyon oluşmadan önce implantlar çıkarılmadan enfeksiyon kontrol altına alınamıyorsa geniş debridman uygulanmalı ve implantlar çıkarılmalıdır. Titanyum implant kullanılması enfeksiyon riskini azaltmaktadır.⁹¹

Debritman sonrası dren yerleştirilerek yara kapatılabilir veya açık bırakılabilir. Yüzeysel ve dirençli olmayan vakalarda yaranın kapatılması önerilmektedir. Drenler genellikle 48 -72 saat içerisinde çekilmesi daha uygundur.

Son zamanlarda, enfeksiyon sonrası postoperatif spinal yaraların vakum yardımcı kapatılması popülerlik kazanmıştır. Teknik, bir emme drenaj sistemi üzerine tıkayıcı bir pansumanın yerleştirilmesini içerir. Vakum negatif basınç sonucu, ödemi azaltmak ,kan akımını hızlandırmak ,hücrel çoğalmayı uyarak granülasyon dokusunun oluşmasını artırmaktadır .Mehbod ve Ogilvie bu yara kapatma yöntemini uygulayarak başarılı sonuçlar bildirmişlerdir.⁹²

Enfeksiyonun derecesine, yaranın görünümüne ve nedensel organizmaya bağlı olarak tekrarlanan debridmanlar gerekli olabilir. Singh ve Heller , enfeksiyon sonrası yapılan ilk debridmandan 48-72 saat sonra tekrarı debridman yapılmasını ve nekrotik dokuların tamamen temizlenmesinin olumlu sonuçlandığını bildirmişlerdir.⁹³

Son zamanlar vankomisin tozunun omurga cerrahisinde cerrahi alan enfeksiyonlarına karşı profilaksi amaçlı kullanımı literatürlerde tartışılmıştır. Omurga cerrahisinde lokal uygulanan profilaktik vankomisinin, ameliyat sonrası yara enfeksiyonu insidansını azaltmada etkili bir yöntem olacağını bildirmişler. .Lokal vankomisinin intraoperatif kullanımı farklı omurga cerrahileri için değişir. Özellikle kemik grefti füzyonları için önemli bir yan etki olmaksızın kullanılabilecek iki ana yöntem vardır. Bazı yazarlar, vankomisin tozunun doğrudan derin yara ve subfasyal kas dokularına yerleştirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır, ancak kemik grefti, enstrüman ve dura maruz kalmamalıdır. Diğer çalışmalarda, izlemde kemik grefti füzyonu üzerinde hiçbir yan etki gösterilememiştir. Gözlem, kemik grefti vankomisin tozuna maruz kalsa bile, çoğu çalışma vankomisin tozunun yara yatağına veya derin fasyal dokuya püskürtülmesini vurgulamıştır. Russel .G.S ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada lokal uygulanan vankomisin tozunun enstrümantasyonlu ve enstrümantasyon olmayan lomber laminektomi ve füzyon vakalarında yarada enfeksiyon riskini azalttığını göstermişler.²⁰ Fred A, Sweet ve arkadaşları yaptıkları çalışmaya dayanarak posterior enstrümantasyonlu torakolomber spinal füzyon cerrahisinde lokal uygulanan vankomisinin derin yara yeri enfeksiyonlarında (% 2.6-% 0.2) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğunu bildirmişlerdir.⁹⁴

Omurganın geç enfeksiyonlarında tedavi prensibi erken enfeksiyonlardaki tedavi prensibi ile aynıdır. Öncelikli enfeksiyon şüphesi varsa örnek alınmalıdır. Medikal tedavi tedavide yetersiz

kalmaktadır. Cerrahi debritleme, implantların çıkarılması ve kapalı yıkama sistemleri tedavide uygulanmalıdır.

Sonuç olarak omurga cerrahisi sonrası enfeksiyonlara yeterli tedavi uygulanmadığında ciddi ve hayatı tehdit edilebilir. Hasta seçimi, profilaktik antibiyotik kullanımı, iyi bir cerrahi teknik uygulama ve var olan risk faktörlerinin azaltılmasıyla enfeksiyon oranı düşürülebilir.



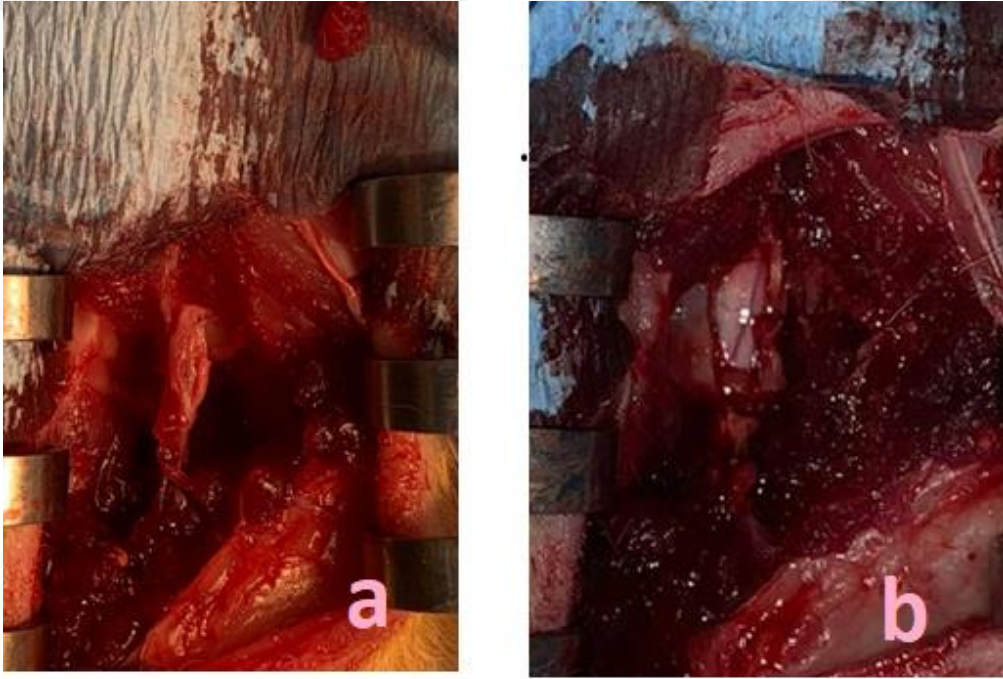
GEREC VE YÖNTEM

Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Multidisipliner Deneysel Araştırma Laboratuvar'ında, laboratuvar şartlarında üretilen erkek ve benzer yapıda özelliklere sahip Yeni Zelanda cinsi tavşanlar kullanıldı. Tavşanlar genetik olarak % 92 homojeniteye sahip olup ortalama sekiz aylık ve ortalama ağırlıkları 2500 ± 250 gramdı. Çalışmaya her biri altı tavşandan oluşan üç grup halinde toplam 18 tavşan alındı. Denekler gruplar halinde ayrı kafeslere kondu. 1. Grup kontrol grubu, 2. grup laminektomi sonrası lokal vankomisin uygulanan grup ve 3. grup ta laminektomi sonrası intravenöz vankomisin uygulanan grup olarak belirlendi. Tüm tavşanlar 3 gruba kura yöntemi ile rastgele dağıtıldı ve her hayvan kendi grubu içerisinde kulağına renkli kalıcı kalemle yazılmış kimlik numarasıyla etiketlendi. Deneklerden ameliyat sonrası 6. 12. 24. saatlerde BOS ve serum örnekleri alınması ve işlem sonrası 4.haftada sakrifikasyon işlemi yapılması planlandı. Çalışmada elde edilen serum ve BOS örnekleri ile patoloji örnekleri ardışık olarak numaralandırılarak hangi gruba ait oldukları incelemeyi yapan ekip üyelerinden gizlendi. Aynı şekilde inceleme sonuçlarının istatistiksel değerlendirmesinde de grupların isimleri değerlendirmeyi yapan araştırmacıdan gizlenerek çift kör değerlendirme yapılması sağlandı.

Planlama sonrası denekler her bir grup ayrı seanslarda olmak üzere, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Multidisipliner Deneysel Araştırma Laboratuvarında tavşanlar için özel olarak düzenlenmiş operasyon salonunda steril şartlarda ameliyat edildi. Genel anestezi için intramuskuler olarak 8 mg/100 gr dozunda Ketalar (di2-(0-clorophenil)-2-(methyl amino) cyclohecsanon hydrochlorid) ve 6 mg/100 gr dozunda Xylasine (C₁₂H₁₆N₂S) verildi. Ameliyata başlamadan önce, kan almak ve ilaç uygulaması için marjinal kulak veninden steril koşullarda 16 G branül ile anestezi altında damar yolu açıldı. Bu kateter yerinde bırakılarak daha sonraki kan örnekleri için de kullanıldı. Denekler prone pozisyonda yatırıldıktan ve flaster yardımı ile ekstremitelerinden tespit edildikten sonra torakolomber bölgeye cilt traşı yapıldı. Cilt bölgesi Povidon İdine ile boyanarak antisepsi sağlandı. Steril yeşil kumaş örtülerek ortamın fotoğraflanması sonrası ameliyata başlandı.

Cerrahi Teknik: Lomber bölgeye 5 cm uzunluğunda vertikal cilt insizyonu uygulanarak girildi ve cilt-ciltaltı dokusu 15 numara bistüri ile geçildi. Daha sonra sahaya minik yüzeyel ekartör yerleştirilerek fasya ortaya kondu. Lomber fasya orta hattan açılarak bilateral paravertebral adaleler

künt disseksiyon ile spinöz proçeslerin üzerinden sıyrıldı. (Resim-1a) Tavşanların L1- L7 spinöz proçesleri sakrumdan yukarı doğru parmak ile sayılarak bulunduktan sonra 15 numaralı bistüri ile interspinöz ligamanlar kesildi. Ardından çok ince uçlu klempler ve 1mm lik Kerrison rongeur kullanılarak L5-6 spinöz proçesi, bilateral laminaları ve ligamantum flavumları eksize edildi ve dura ortaya konuldu. (Resim-1b) Bu aşamadan sonra her gruba farklı işlem uygulandı. Tavşanın kulağındaki numara ameliyatı yapan araştırmacı tarafından not edilerek hangi gruba ait olduğu kaydedildi. Bu bilgi serum, BOS ve patoloji incelemesi yapacak araştırmacılardan gizlendi.



Resim 1: Operasyon sırası görüntüler . **a:** Kasların disseksiyonu ve spinöz prosesin ortaya konması
b: Laminektomi sonrası dura mater görünümü

Kontrol grubu olarak belirlenen 1.gruptaki altı tavşanda laminektomi yapıldıktan sonra emilebilir dikiş materyali ile fasya, prolene dikiş materyali ile de cilt kapatılarak ameliyat tamamlandı.

2.gruptaki altı tavşanda ise, laminektomiyi takiben duranın üzerine hassas olarak ölçülen 30mg/kg lokal toz vankomisin (total doz 50mg) uygulandı. Fasya ve cilt aynı şekilde kapatılıp ameliyata son verildi. (Resim 2)

3.grupta laminektomiye takiben fasya ve cilt aynı şekilde kapatıldı. Hemen ardından intravenöz olarak 10mg/kg (total doz 30mg) vankomisin uygulandı.

Ameliyat sonrasında her bir hayvan, anesteziden ayıldıktan sonra kendi kafeslerine alındılar. Ameliyatın bitiş saatinden itibaren 6. 12. ve 24. saatte serum ve BOS örnekleri alındı. Serum örnekleri için ameliyat sırasında kulak venine takılan kateter kullanılmıştır. Buradan 1ml kan örneği alındı.(Resim 3) Alınan örnekler laboratuvar şartlarında 450/dk santrifuj hızında çevrildi. (Resim 4) Ayrılan serum, pipet yardımıyla alındı. BOS örneği almak için anestezi verdikten sonra denek lateral dekubit pozisyonunda ameliyat masasına yatırıldı. Tavşanın kafası göğsüne doğru



Resim 2: Laminektomi sonrası lokal uygulanan vankomisin sahası

nefesini etkilemeyecek şekilde eğildi. Foramen Magnum bölgesi tıraşlandıktan sonra batikonla cilt dezenfeksiyonu yapıldı. Occipital çıkıntı ve atlas arasındaki girintili bölge palpe edildikten sonra spinal iğne ile atlasın üst kenarından esneklik hissedilene kadar girildi ve Atlanto-occipital membran delme metodu ile 0.5ml BOS örneği alındı.¹⁰⁸(Resim 5) Alınan serum ve BOS örnekleri birbirleriyle uyumlu şekilde numaralandırılarak işleme girinceye kadar -70 °C derin dondurucuda saklanmıştır. (Resim 6)

Tüm işlemler sonrasında denekler özel kafeslerinde 20 ± 2 °C derecelik oda ısısında 12 saat gündüz 12 saat gece rutin periotta fototerapiye tabi tutuldular. Ameliyat ve girişimler sonrası günlük olarak anormal davranış ve nörolojik defisitler açısından izlendiler. Tavşanların nörolojik değerlendirmesi Basso ,Beathie ,Breshnahan (BBB) skorlaması ile yapıldı.⁹⁵ Hayvanlar standart bir tavşan diyetiyle beslendi ve haftalık olarak tartıldı. Bir ay izlem süresince tavşanların hareketleri, ağırlıkları, yara yerleri, ateş ve kulak işaretleri günlük olarak takip edildi.



Resim 3: Marjinal venlere katater takılması yöntemi



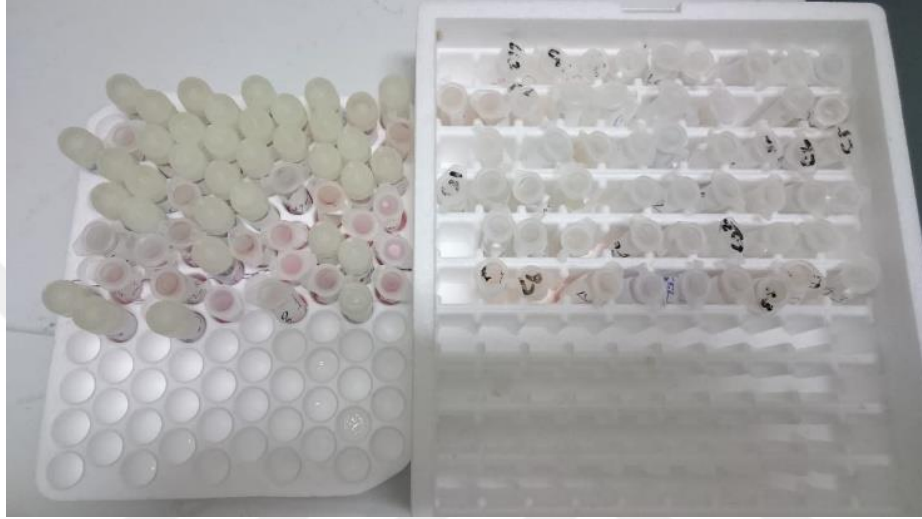
Resim 4: Kan örneklerinden santrifügasyon yöntemi ile serum elde edilmesi



Resim 5: Denekten atlantookspital membranı delme yöntemi ile BOS alma tekniği ;

Tüm deneklere 4.hafta sonunda sakrifikasyon için Xysilazine HCL (Rompun®- Bayer İlaç San.) 5mg/kg ve 25mg/kg intramuskuler ketamin (Ketalar®-Eczacıbaşı İlaç San.) ile genel anestezi indüksiyonu yapıldı. Tam anestezi sağlandıktan sonra 100 mg/kg sodium tiyopental (Pental® I.E ULAGAY, İstanbul) intramuskuler uygulanarak sakrifikasyon gerçekleştirildi.⁹⁶ Sonrasında cilt insizyonu ve cilt altı diseksiyonu sonrası omurga çevresindeki lumbosakral fasya ve kaslar korunarak, laminektomi sahasının bir alt ve bir üst intervertebral disk aralığından blok halinde çıkarıldı.(Resim 7) Tüm örneklerin kranial ve kaudal uçlarına patolojik inceleme sırasında kolaylaştırıcı olması açısından farklı dikiş materyalleri ile işaretler kondu. Histolojik olarak epidural fibrozis dokusunun evrenlenmesi He ve ark. tarafından tariflenen skorum sistemi kullanılarak yapıldı.⁹⁷(Tablo-3) İncelemeyi yapan patoloji uzmanına örnekler ardışık numaralar ile verildi. İncelemeyi yapan patoloji uzmanı örneklerin hangi gruba ait olduğunu bilmeden incelemiştir. Histopatolojik değerlendirme için elde edilen kemik doku örnekleri %10'luk formalin solüsyonunda 24 saat fiks edildi. Daha sonra %20'lik formik asit içinde 48-72 saat süre ile

dekalsifiye edildi. Dekalsifiye olan doku örnekleri doku takip cihazlarında otomatik olarak işleme alındı ve parafin içine gömülerek bloklandı. Bu bloklardan mikrotom ile 5-6 mikron kalınlığında ardışık 4-8 kesit alınarak hematoksilin-eosin ile boyandı.



Resim 6: BOS ve serum örnekleri

Tablo-3: Epidural fibrozis evrelendirmesi ⁹⁷

Evre	Derece	Tanımlama
0	Fibrozis yok	Duramaterde skar dokusu yok
1	Hafif	Dura mater ve skar dokusu arasında sadece fibroz bantlar mevcüt
2	Orta	Laminektomi defekti alanının 2/3 ünden az alanda yapışıklık var
3	Şiddetli	Laminektomi defekti alanının 2/3 ünden fazla alanda ve/ veya sinir köklerin uzanan yapışıklık mevcut

Alınan örneklerden beyin omurilik sıvısında vankomisin düzeyi, rutinde kullanılan yöntemlerle tespit edilemediği için Ege üniversitesi (ARGEFAR) İlaç Geliştirme ve Farmakokinetik Araştırma - Uygulama Merkezinde ölçümler yapılmıştır. Vankomisin konsantrasyon ölçümü için önceden serum fizyolojik içinde seyreltilmiş vankomisin örnekleri ile ön çalışma yapılmış ve referans değerleri belirlenmiştir



Resim 7: Çıkarılan vertebral blok

Vankomisin analizi için yapılan ön çalışmada metodumuzun güvenilirliği ve geçerliliğine bakılmıştır. Ön çalışma sonucunda Vankomisin ana iyon $[M+2H]^+$ 2+, 725,5 seçilmiş ve MRM sonucu elde edilen en yüksek sinyal değerine sahip parçalanma iyonu m/z 1305,5 olarak bulunmuştur. Bu sonuç, serum fizyolojikte çalışan farklı ölçüm yöntemleri ile rutinde elde edilen değerlerin konsantrasyon aralıklarına benzer olduğu için yöntemin güvenilir olduğu kabul edilmiştir.

Vancomycin Analizi için Materyal ve Yöntem

Standart Çözeltilerin Hazırlanması

Vankomisin ve atenolol (İç standart) stok çözeltisi 1,0 mg/mL olacak şekilde hassas terazide tartılarak ultra saf suda çözülmüştür. Çalışma çözeltileri 5µg/mL, 10µg/mL ve 25µg/mL olacak biçimde ultra saf su ile seyreltilerek hazırlanmıştır. Bütün çözeltiler 4°C sıcaklıkta saklanmıştır. Kalibrasyon çözeltileri ekstrakte edilen serum içine bilinen miktar standart ve iç standart eklenerek elde edilir ve bu matriks olarak adlandırılır. Geri kazanım testi için, seruma bilinen miktarda standart ve iç standart eklenerek ekstraksiyon yapılmıştır.

Örnek Hazırlama

Serum örnekleri -20°C depolama dolabından 4°C ye sonra da oda koşullarına alınarak eritilmiştir. 1,5 mL mikrosantrifüj tüpüne 50µL serum ve üzerine %15 trikloroasetik asit çözeltisinden 140µL ve Atenolol çözeltisinden de 10 µL ilave edilip ve 10saniye çalkalanmıştır. Ardından çöken proteini uzaklaştırmak için 17500g 10dk santrifüj yapılmıştır. Üst fazın berrak kısmından gerekirse 0,45 µm filtre de kullanılarak LC-MS/MS sisteminde analiz edilmek üzere vial insertine transfer edilmiştir.⁹⁸

LC-MS/MS koşulları

Shimadzu Nexera HPLC (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan) sisteminde (ACE 5-C18 50 x 2,1 mm 5 µm) ters faz kolon kullanılarak kromatografik ayrımlar gerçekleştirilmiştir.⁹⁹ Kolon analiz süresince 40°C sıcaklıkta saklanmıştır. Mobil faz akış hızı 200 µL/dak. ve enjeksiyon hacmi 20 µL olarak belirlenmiştir. Mobil faz %0,1 Formik asit (A) ve Metanol (B) (Sigma Aldrich) karışımından oluşur. Gradient elüsyon programı Tablo 4 de gösterilmektedir. Toplam analiz süresi 6 dakikadır. CBM-20Alite sistemi ile veriler kontrol edilmiştir.¹⁰⁰

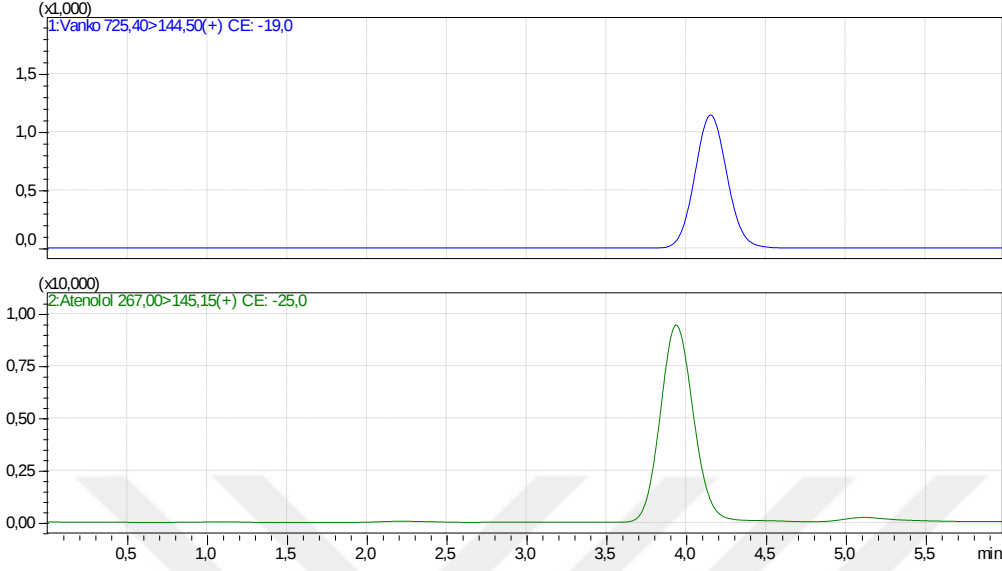
Tablo-4: HPLC mobil faz gradient tablosu

Zaman	MeOH %
0	3
1	3
3	35
4	35
4,5	3
6	3

Kütle Spektrometresi olarak Shimadzu 8040 Triple Quadrupole (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan) ve iyonlaştırıcı arayüz olarak Elektrosprey İyonizasyon (ESI) kullanılmıştır. Analizler pozitif modda gerçekleştirilmiştir. Nebulizer gaz akışı 3,00 L/dk, kurutucu gaz akışı 15.0 L/dk, arayüz sıcaklığı 350°C ve DL sıcaklığı 180°C olarak belirlenmiştir. Nebulizer gaz azot ve parçalama ve soğutma gazı olarak Argon kullanılmıştır. MS/MS parçalanma iyonları MRM tekniğiyle elde edilmektedir.¹⁰¹ Spektral veriler 50-1500 m/z aralığında elde edilmiştir. Veriler LabSolutions software kullanılarak tayin edilmiştir.¹⁰² Vankomisin ana iyon $[M+2H]^{2+}$, 725,40 seçilmiş ve MRM sonucu elde edilen en yüksek sinyal değerine sahip parçalanma iyonu m/z 144,5 olarak bulunmuştur. Atenolol ana iyon $[M+H]^+$, 267,0 seçilmiş ve MRM sonucu elde edilen en yüksek sinyal değerine sahip parçalanma iyonu m/z 145,15 olarak bulunmuştur.²⁵(Resim 8)

Yöntemin Geçerlilik ve Güvenilirlik Sonuçları

Örneklerdeki vankomisin ve atenolol (iç standart) analizleri triple quadrupole kütle spektrometresi ile pozitif modda yapılmıştır. Vankomisin parçalanma iyonu m/z 144,50 ve Atenolol parçalanma iyonu m/z 145,15 kullanılarak elde edilen kromatogram örneği Resim-8’de gösterilmiştir. Kromatografik ayırmada metanol ve formik asit içeren su ile simetrik pikler elde edilmiştir. Analiz örneklerinde protein çöktürme amacıyla trikloroasetik asit kullanılmıştır. Kalibrasyon 0,0375 ile 1,875 µg/mL aralığında çizilmiştir. Ekstraksiyon gerikazanım değeri %90 ve daha büyük olarak bulunmuştur.¹⁰³



Resim 8: 0,075µg/mL Vankomisin ve 0,3 µg/mL Atenolol içeren serum ekstraktının MS/MS kromatogramı. Vankomisin ana iyon $[M+2H]^{2+}$, 725,40 MRM parçalanma iyonu m/z 144,5 ve Atenolol ana iyon $[M+H]^+$, 267,0 MRM parçalanma iyonu m/z 145,15 olarak bulunmuştur.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS 23.0 paket programında değerlendirildi. Grup verileri, ortalama, standart sapma, minimum-maksimum değerlerle karşılaştırıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Veriler normal dağılım göstermediği için gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kruskal-Wallis sonucu istatistik olarak anlamlı çıkan sonuçlar için posthoc analizler uygulandı. Grupların 6, 12, 24 saat sonuçlarının karşılaştırılmasında Friedman testi uygulandı. Serum ve BOS ölçümlerinde grupların kendi içinde korelasyon analizi Spearman testi ile yapıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Prosedüre bağılı herhangi bir mortalite ve morbidite meydana gelmedi. Kontrol grubu hayvanlarından birinde ameliyat sonrası 6. saat nörolojik muayenesinde nörolojik defisit saptanmamış ancak 12.saat muayenesinde düşük ayak komplikasyonu gelişmiştir. Hayvanın genel durumu iyi olduğu , yeme içmesi bozulmadığı ve BOS sızıntısı gözlenmediği için çalışmadan çıkarılmadı. Ötenazi sırasında tüm hayvanlar sağlıklı durumdaydılar. Çalışma sırasında yara enfeksiyonu, eritem veya beyin omurilik sıvısı sızıntısı gözlenmedi.

Her üç grubun da 6. 12. ve 24. saatte alınan örneklerdeki ortalama, minimum ve maksimum değerleri serum ölçümleri için Tablo-5'de, BOS ölçümleri için de Tablo-6'da verilmiştir. Çalışmadaki her bir denekten elde edilen serum ve BOS ölçüm değerleri detaylı. olarak Ek-1 ve Ek 2' deki tabloda verilmiştir.

Tablo-5: Gruplara göre serum örneklerinde vankomisin düzeylerinin ortalama değerleri.

Grup	Örnek Saati	Ortalama	Minimum	Maksimum
Kontrol	6.saat	0	0	0
	12.saat	0	0	0
	24.saat	0	0	0
Lokal Vankomisin	6.saat	0,953	0,096	2,180
	12.saat	1,041	0,440	1,840
	24.saat	1,630	0,264	5,216
IV Vankomisin	6.saat	9,277	3,716	31,89
	12.saat	13,78	4,960	32,036
	24.saat	1,560	0	4,748

Tablo-6: Gruplara göre BOS örneklerinde vankomisin düzeylerinin ortalama değerleri.

Grup	Örnek Saati	Ortalama	Minimum	Maksimum
Kontrol	6.saat	0	0	0
	12.saat	0	0	0
	24.saat	0	0	0
Lokal Vankomisin	6.saat	0	0	0
	12.saat	0,0293	0	0,176
	24.saat	0,0093	0	0,056
IV Vankomisin	6.saat	0,120	0	0,292
	12.saat	0,043	0	0,168
	24.saat	0,03	0	0,18

Üçlü grup karşılaştırma analizinde, BOS ölçüm değerleri karşılaştırıldığında, 6. saatte alınan BOS örneklerinde kontrol ve lokal uygulama gruplarında beyin omurilik sıvısında vankomisin saptanmamıştır. Ancak intravenöz vankomisin uygulanan grupta 6.saatte BOS'ta vankomisin saptanmıştır ve kontrol-lokal vankomisin gruplarıyla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.035$). 12. ve 24. saat ölçümlerinde her üç grubun BOS ölçümlerinde istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,364$, $p=0586$). Tablo-7 incelendiğinde lokal uygulama yapılan örneklerin 12. ve 24. saat BOS ölçümlerinde vankomisin saptanmış olduğu görülebilir. Ancak değerler eser miktarda olduğu için istatistiksel analizde kontrol grubuna göre anlamlı sonuç çıkmamıştır. Post hoc analizi ile lokal vankomisin uygulanan grup ile kontrol grubu BOS ölçümlerinin 6. 12. ve 24. saat verileri karşılaştırıldığında yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. (Tablo -7)

İkili grup karşılaştırma analizinde, IV vankomisin grubu ile kontrol grubu arasındaki örneklem karşılaştırılmasında, 6. Saatte alınan BOS örneklerinde anlamlı istatistiksel fark gözlenmiştir ($p=0,025$). 12. ve 24. saatlerde alınan BOS örneklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Lokal vankomisin uygulanan grup ile intravenöz vankomisin uygulanan grup karşılaştırıldığında ise 6. saatte alınan BOS örnekleri arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur ($p=0,025$). 12. ve 24 saatlerde alınan BOS örneklerinde anlamlı istatistiksel fark bulunamamıştır.

Serum ölçümlerinin üçlü grup analizinde, 6. 12. ve 24. saat serum örneklerinde lokal vankomisin, IV vankomisin ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,014$). Serum değerleri 6. 12. ve 24. saatlerde lokal uygulanan vankomisin grubunda kontrol grubuna göre daha yüksektir. İntravenöz uygulanan vankomisin grubunda ise diğer her iki gruptan daha yüksek serum değerleri elde edilmiştir.

Serum örneklerinin ikili grup analizlerinde ise, lokal vankomisin grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında 6. 12. ve 24. saat ölçümleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). IV vankomisin grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise 6.ve 12. saat ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,047$), 24. saat ölçümlerinde ise aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur. Ortalama değere bakıldığında 24.saat ölçümlerinde serum örneklerinde vankomisin bulunmakla birlikte 6. ve 12. saate göre değer çok düşük olduğundan istatistiksel analizde anlamlı çıkmamıştır. Bu grubun posthoc analizi yapıldığında yine 24. saat serum ölçümünde kontrol grubu ile IV vankomisin grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Lokal vankomisin grubu ile IV vankomisin grubunun 6. ve 12. saat serum değerleri ikili karşılaştırmasında anlamlı istatistiksel fark mevcuttur ($p<0,050$). 24.saat serum ölçümlerinde ise benzer şekilde bu iki grup arasında da istatistiksel fark tespit edilememiştir. IV vankomisin uygulanan grupta serum ölçüm ortalama değerleri 6. saatte yüksektir. 12. saat serum değerleri daha da yükseltmiştir. Ancak 24. saat ölçümlerinde çok düşük değerlerde bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan karşılaştırmaların posthoc analizleri Tablo-10'da gösterilmiştir.

Tablo -7: Gruplar arası serum ve BOS örnekleri verilerinin karşılaştırılması. (Kruskal Wallis Varyans Analizi, Post hoc ikili karşılaştırma testi) (**Ort:** Ortalama, **SS:** Standart sapma)

Ölçüm Saati	Kontrol Grubu (Ort±SS)	Lokal grubu (Ort±SS)	IV Grubu (Ort±SS)	P
SERUM				
6. Saat	0,00±0,00 ^a	0,95±0,81 ^b	9,28±11,14 ^c	<0,001
12. Saat	0,00±0,00 ^a	1,04±0,57 ^b	13,78±10,67 ^c	<0,001
24. Saat	0,00±0,00 ^a	1,63±1,93	1,56±2,07	0,014
BOS				
6. Saat	0,00±0,00	0,00±0,00 ^b	0,12±0,14 ^c	0,035
12. Saat	0,00±0,00	0,03±0,07	0,04±0,07	0,364
24. Saat	0,00±0,00	0,01±0,02	0,03±0,07	0,586
Post hoc ikili karşılaştırma sonucu anlamlı çıkan gruplar şu şekilde ifade edilmiştir.				
^a Kontrol grubu – Lokal grubu (p<0,05)				
^b Lokal grubu – IV grubu (p<0,05)				
^c Kontrol grubu – IV grubu (p<0,05)				

Her grubun kendi içinde 6. 12. ve 24. saat BOS ölçümleri analiz edildiğinde, grup içi değişikliklerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Tekrarlayan serum analizleri karşılaştırılmasında ise intravenöz grubun serum ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,030). İntravenöz vankomisin uygulamasında 24. saatte serum vankomisin düzeyinde ciddi bir düşüş göze çarpmaktadır. Lokal vankomisin grubunun serum örnekleri karşılaştırıldığında ise yine grup içi anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p=0,513). (Tablo -8)

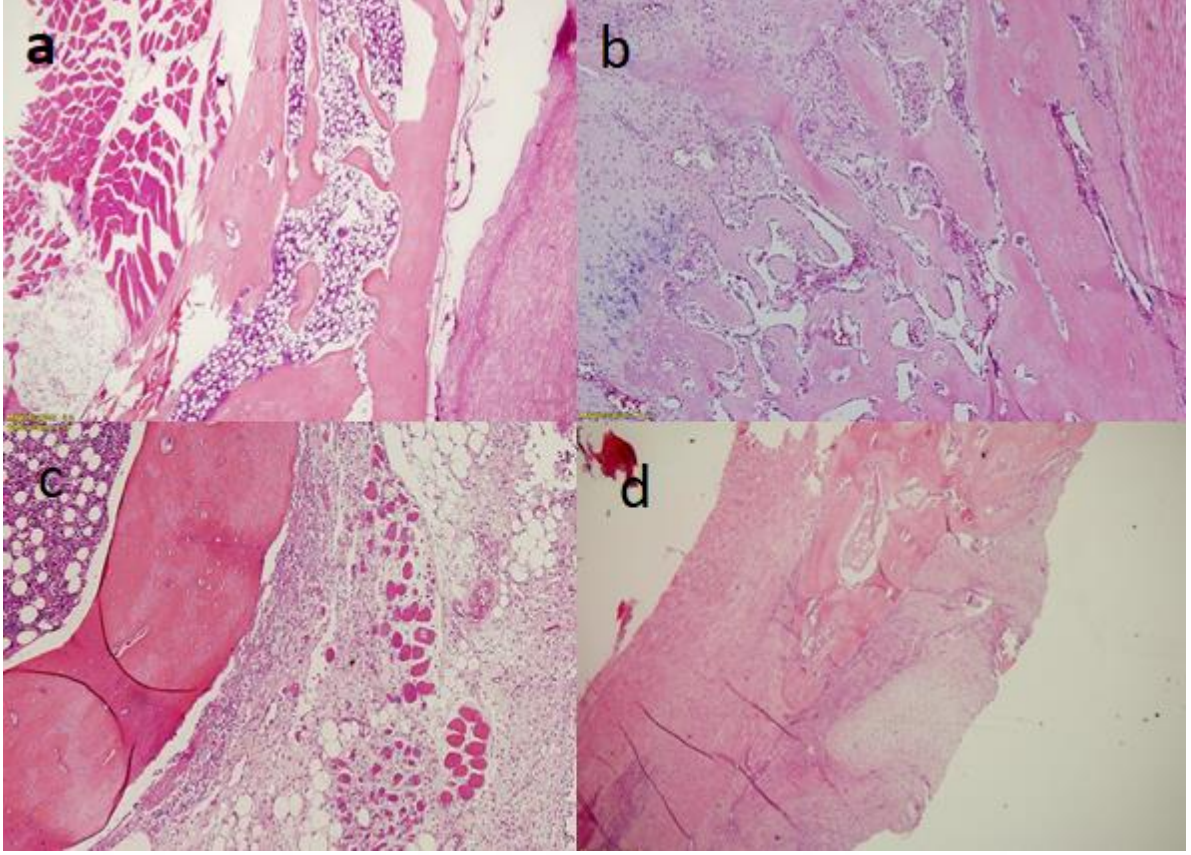
Tablo -8: Grup içi serum ve BOS rneklerinin verilerinin karşılaştırılması .(Friedman testi)
(Ort: Ortalama, SS: Standart sapma)

	6. Saat (Ort±SS)	12. Saat (Ort±SS)	24.Saat (Ort±SS)	P
BOS				
LOKAL	0,00±0,00	0,03±0,07	0,01±0,02	0,607
IV	0,12±0,14	0,04±0,07	0,03±0,07	0,444
SERUM				
LOKAL	0,95±0,81	1,04±0,57	1,63±1,93	0,513
IV	9,28±11,14	13,78±10,67	1,56±2,07	0,030

Histopatolojik değerlendirme sonuçları Tablo-9’da gösterilmiştir. IV uygulama yapılanların tamamında Grade1 fibrozis saptanırken, lokal uygulama yapılanların tamamında grade 0 bulunmuştur. Kontrol grubunda ise 3 olguda Grade 3 (%50), 2 olguda Grade 0 (%33.3) ve 1 olguda da Grade2 (%16.7) şeklindedir (Resim 9). Histopatolojik sınıflandırılma açısından bakıldığında gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p=0.010).

Tablo -9: Gruplara göre örneklerin histolojik evrelendirilmesi

Grade	Kontrol	Lokal	IV
0	2	6	0
1	0	0	6
2	1	0	0
3	3	0	0



Resim 9: Örneklerin histopatolojik görünümü . Hematoksilen & Eozin ile boyanma **a:**Lokal vankomisin grubuna ait Grade 0 skar dokusu , **b:** İntravenöz uygulanan vankomisin grubuna ait Grade 1 skar dokusu , **c:** Kontrol grubuna ait grade 2 skar dokusu , **d:** Kontrol grubuna ait Grade 3 skar dokusu

TARTIŞMA

Postoperatif spinal cerrahi sonrası enfeksiyon ciddi bir komplikasyon olabilir. Postoperatif enfeksiyonların insidansı, ciddiyeti ve klinik sonuçları omurga cerrahisi literatüründe değişiklik gösterir. Cerrahi alanda kullanılan vankomisin tozu, son zamanlarda yayınlanan birçok çalışmada spinal cerrahi sonrası enfeksiyonun önlenmesinde umut vaat etmiştir. Lokal vankomisin uygulamasında parenteral uygulamaya kıyasla daha az klinik yan etkiler görülebilir. Lokal vankomisin uygulaması ile kızarıklıklar, anafilaktik reaksiyonlar, renal toksisite, hepatik toksisite ve otolojik toksisite dahil olmak üzere büyük sistemik dozların olumsuz etkilerinden kaçınırken, enfeksiyon riskinin en yüksek olduğu yerlerde lokal olarak supratherapötik etki oluşturma avantajına sahiptir¹⁰⁴. Lokal vankomisin kullanımı son on yılda çok yaygınlaşsa da çevre dokular üzerindeki etkilerini inceleyen çok az araştırma yapılmıştır. Cerrahi alanda lokal kullanılan vankomisinin BOS konsantrasyonunu tanımlayan başka bir çalışma bilginimiz dahilinde bulunmamaktadır. Literatürde intravenöz uygulanan vankomisinin BOS düzeylerini tanımlayan sadece birkaç çalışma göze çarpmaktadır.

Vankomisin, gram pozitif organizmaların tedavisinde en etkili ajandır. MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde de kullanımı yaygındır. Yetişkin omurgada vankomisin kullanımı daha yaygın hale gelmesine rağmen, diğer antibiyotik ajanların kullanıldığı pediatrik omurgada profilaksiyi artıracak yönelimler olmuştur.^{94,105}

Albane'se ve arkadaşları çalışmalarında, mekanik ventilasyona bağlı ve yedi tanesi bakteriyel menenjit tanısı almış olan 13 hastada sürekli infüzyon şeklinde 50-60 mg/kg/gün vankomisin uygulamışlardır. Tüm hastalardan periodik şekilde yapılan dural ponksiyonla elde edilen BOS örneklerinde vankomisin düzeyi incelenmiştir. Menenjit olan hastalarda ortalama serum vankomisin konsantrasyonu 36.24 ± 8.19 mg/L ve ortalama BOS konsantrasyonu 11.13 ± 4.92 mg/L olarak tespit edilmiştir. Bos-Serum oranını 0.48 ± 0.22 olarak vermişlerdir. Diğer bir deyişle serum değerinin üçte biri ile yarısına yakını BOS'ta bulunmaktadır. Tüm hastalarda bakteriyolojik ve klinik iyileşmeye sağlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen ve bakteriyel menenjiti olmayan hastalarda ise ortalama serum konsantrasyonu 30.28 ± 5.33 mg/L ve BOS konsantrasyonu 3.45 ± 1.1 mg/L saptanmıştır. Bu hastalarda BOS-Serum oranı 0.18 ± 0.05 olarak hesaplanmıştır. Menenjit olan ve olmayan hastalarda BOS-Serum oranlarının anlamlı derecede farklı olduğunu

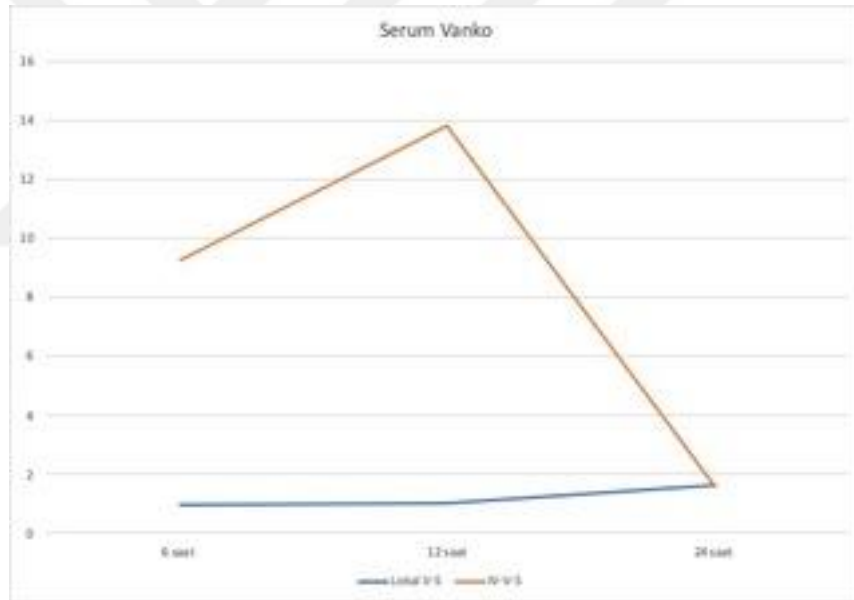
göstermişler.¹⁰⁶ Bizim çalışmamızda enfeksiyon modeli yoktur. Bu nedenle BOS'a geçişin farklı klinik senaryoları üzerinde durulmamıştır.

Strausbaugh ve arkadaşları, menenjit oluşturdukları tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmada vankomisin enflamatuvar serebrospinal sıvı ve santral sinir sistemine penisilin M'den daha iyi penetre olduğunu ve BOS/serum oranının %4,5 ile %19,4 arasında değiştiğini göstermişlerdir.¹⁰⁷ Menenjit oluşturulmuş tavşan modelinde, 50 mg/kg/gün dozda ve 48 saat sürekli intravenöz uygulama ile BOS'ta 4-7 mg/litre stabil vankomisin konsantrasyonları elde edilebileceğini öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda da tavşan kullanılmakla birlikte önemli farklılıklardan biri sağlam hayvan modelinde çalışmamızdır. Yukarıda bahsedilen diğer çalışmada da gösterildiği gibi santral sinir sistemi enfeksiyonlarında beyin omurilik sıvısına maddelerin geçişi değişebilmektedir. Bu nedenle çalışmamızın sonuçlarında BOS değerlerinin daha düşük olması tutarlıdır. Bu çalışmada vankomisin sadece intravenöz yolla kullanılmıştır. Çalışmamızın en önemli farklılıklarından biri lokal kullanımın sistemik etkilerinin incelenmiş olmasıdır.

Daha önceki yapılan çalışmalarda aminoglikozidler ve kolistin ile birlikte vankomisin, intratekal enjeksiyonlar için en sık kullanılan antibiyotiktir. Hidrofilitesi ve yüksek moleküler kütlesi nedeniyle (1,449 g / mol; log P, 3,1), özellikle bariyer işlevi sadece hafif ve orta derecede bozulduğunda ve eşzamanlı deksametazon uygulaması durumlarında kan-BOS ve kan-beyin bariyerlerini zayıf bir şekilde geçme eğiliminde olduğunu tanımlamışlardır. 2014 yılına kadar olan literatür kapsamlı bir şekilde gözden geçirilmiş ve intratekal vankomisinin çok az yan etkisi bildirilmiştir ve aşırı duyarlılık dışında hiçbir kontrendikasyon kaydedilmemiştir.¹⁰⁸

Beyin ve spinal kord, etrafı zarlarla çevrili BOS dolu bir alanda dışarıdan gelecek mekanik ve metabolik saldırılara karşı korunmaktadır.¹⁰⁹ Bu koruma sistemi enfeksiyon, neoplastik hastalıklar, travma ve intraserebral kanama gibi birçok nedenle hasar görebilir fakat buna rağmen sistemik ilaçların BOS içine dağılımı kısıtlı kalabilir. Üretici tarafından ilacın günde iki infüzyon (90 ila 120 dakika) halinde uygulanması tavsiye edilir. Bununla birlikte, vankomisin etkinliği, infüzyon sonrası pik konsantrasyonuyla değil, ilaç konsantrasyonunun potansiyel patojen için minimum inhibisyon konsantrasyonundan daha yüksek olduğu sürenin uzunluğu ile orantılıdır.¹¹⁰ Bu zamana bağlı aktivite nedeniyle, vankomisin daha kısa aralıklarla bölünmüş dozlarda uygulanması bir olasılıktır, ancak sürekli infüzyon yoluyla uygulama, minimum inhibisyon konsantrasyonu üzerindeki süreyi maksimize etmenin daha iyi bir yolu olabilir.¹¹¹ Çalışmamızın sonuçlarına bakacak olursak, intravenöz uygulamada serum ortalama değerlerinin zamana göre

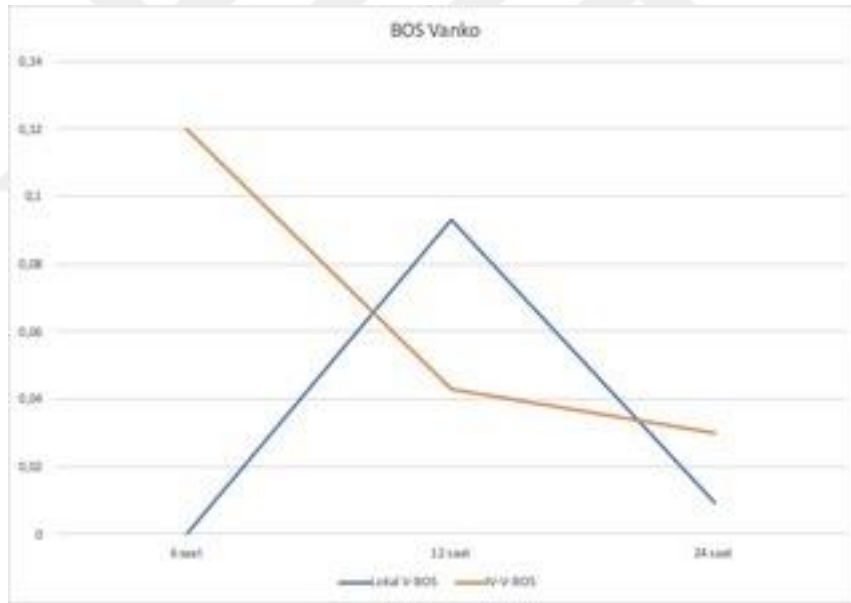
değişimini gözönüne aldığımızda, IV infüzyondan 6 saat sonra ortalama serum değeri $9,28 \pm 11,14$ iken, 12.saatte bu değer $13,78 \pm 10,67$ seviyelerinde bulunmuştur. Ancak 24.saat ölçümünde ise $1,56 \pm 2,07$ gibi çok düşük bir saptanmıştır. Aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,030$). Verilen ilaç kısa sürede yüksek konsantrasyonlara ulaşmış, 12.saatte serumda tepe noktası kabul edilebilecek düzeye ulaşmış ve 24.saatte de metabolize edilerek düşük seviyelere inmiştir. IV gruptaki serum düzeyi ölçümümüzü vankomisin kullanıma önerilerine ve önceden tariflenmiş olan metabolize olma süreleriyle uyumlu çıkmıştır. (Resim 10)



Resim 10 : Vankomisinin serum ortalama değerlerinin zamana göre değişim grafiği
(**mavi çizgi** :lokal uygulanan vankomisini ; **sarı çizgi** :IV uygulanan vankomisini göstermektedir)

Lokal uygulamada ise serum değerlerinde değişiklik her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olacak kadar farklı görünmese de önemlidir. 6.saat serum değerlerine göre 12. ve 24. saat serum değerleri daha yüksektir. Aradaki fark çok az olmakla birlikte lokal uygulanan vankomisinin serumda daha stabil bir seyir izleyebileceği düşünülebilir. Lokal uygulama dozunun

değiştirilmesiyle serum konsantrasyonlarında değişiklik elde edilip edilemeyeceği önemli bir bilgi olabilir. Çalışma tasarımı bu bulguyu kapsamadığı için bundan sonra planlanacak çalışmalar ile bu soruya yanıt aranabilir. BOS ölçümlerinde ise lokal uygulamada her ne kadar BOS düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak farklı bulunmasa da BOS'ta vankomisin gösterilmiştir. Özellikler de 12. saatte serum değerinin üzerinde saptanmıştır. İstatistiksel olarak aradaki farkın anlamlı çıkmaması, örnek sayısının azlığına ve birim alandaki molekül sayısının çok az olmasına bağlı olabilir. (Resim 11)



Resim 11: Vankomisinin BOS ortalama değerlerinin zamana göre değişim grafiği
(**mavi çizgi** :lokal uygulanan vankomisin değeri ; **sarı çizgi** :IV uygulanan vankomisin değerini göstermektedir)

Çalışmamızda LC-MS/MS sistemi kullanılarak serum ve BOS örneklerinde vankomisin analizi yapılmıştır. Floresan Polarizasyon İmmünoassayleri (FPIA) ile vankomisin konsantrasyonlarını ölçmek de mümkündür, ancak bu yöntemin etkinliği ve doğruluğu hakkında şüpheler vardır. Öte yandan, HPLC yöntemi yüksek hassasiyete ve özgüllüğe sahiptir, ancak zaman alıcıdır ve genellikle yoğun emek gerektirir. Bu nedenle rutin incelemelerden çok bilimsel çalışmalarda tercih edilir. İç standart olarak atenolol kullanılmıştır. Örnek hazırlama ve ekstraksiyon aşaması protein çöktürme tekniği ile yapılmıştır. Ardından yüksek ivme kuvvetiyle santrifüj yapılarak filtrasyon işlemine gerek kalmadan analiz yapılarak hızlı bir tespit yöntemi geliştirilmiştir.

Benzer çalışmalara²⁵ göre MS/MS sistemiyle çalışmanın avantajı sayesinde katı faz ekstraksiyon aşamasına gerek kalmadan matriks etkisinden kurtularak analiz yöntemi geliştirilmiştir. Tespit seviyesi 0,050 µg/mL olarak hesaplanmış klinik çalışma verileri ile uyum gösterdiği görülmüştür.¹⁰¹ Örnek hazırlama aşamasında kullanılan trikloroasetik asitin (TCA) iyon çifti gibi davrandığı ve kromatografik performansı artırdığı tespit edilmiştir.¹⁰⁰ BOS örneklerindeki matriks etkisinin seruma göre daha az olduğu söylenebilir. Dolayısıyla klasik HPLC yöntemiyle düşük seviyelerde (0,22 µg/mL) sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir.¹⁰³ Kütle spektrometresi ile yapılan çalışmalarda MS/MS yönteminin kullanıldığı durumlarda elde edilen pikin vankomisine ait olduğu yüksek oranda doğrulanmakta ve klasik HPLC ve immunoassay yöntemlerine göre daha kesin ve hassas sonuçlar sunmaktadır.^{26,99,102} Bu çalışmada triple quadrupole LC-MS/MS sistemiyle hızlı, hassas ve güvenilir sonuçlar elde edilmiştir.

Bu çalışmanın sekonder amacı omurga cerrahisinde lokal uygulanan vankomisinin güvenilirliğinin histopatolojik olarak kanıtını sağlamaktır. Vankomisin tozu lokal olarak uygulandığında, dural hücreler, sistemik olarak verildiğinden birkaç kat daha yüksek bir konsantrasyona maruz bırakılır. Vankomisinin epidural fibrozis üzerindeki potansiyel etkisini gösteren yapılan az sayıda çalışmalardan biridir.

Epidural fibroz, spinal cerrahiyle ilişkili en yaygın postoperatif sorunlardan biridir ve ilk olarak 1948'de tartışılmıştır. O zamandan beri, deneysel araştırmalara rağmen, etkili bir klinik tedavi geliştirilmedi. Epidural skar dokusunun oluşumu, beklenen bir postlaminektomi sonucudur, dura mater ve sinir köklerinde bel ve bacak ağrısına neden olabilecek traksiyonlara neden olur. Laminektomi alanındaki inflamatuvar reaksiyonlar ve oksidatif stres aşırı skar dokusu oluşumuna katkıda bulunur. Epidural fibrozis, fibroblastların çoğalmasından, fibroblastların miyoblastlara

dönüşmesinden ve düzensiz hücre dışı matris proteinlerinin birikmesinden kaynaklanır. Epidural fibrozisin önlenmesi titiz hemostaz, minimal doku travması ve steril cerrahi tekniklerle sağlanabilir.⁹⁶

İnsan paraspinal dokularına olan benzerlikler nedeniyle ön analiz için bir tavşan modelinin kullanılması uygundur. Ayrıca tavşan modelinin kullanılması skar dokusunu incelemek için insan dokusu elde etmenin zorluklarından kaçınmamıza yardımcı olur. Bu modelde skar dokusundaki patolojik süreçler insan dokusuna göre daha hızlı işler ve fibrozis daha erken incelenebilir.

Clippinger ve arkadaşları¹¹², 22 rat üzerinde laminektomi sonrası lokal olarak yüksek doz ve düşük doz vankomisin kullanarak epidural fibrozis gelişimini izlemişlerdir. Yüksek doz vankomisin grubundaki 6 hayvandan üçü (%50) 3. derece epidural fibrozis (tam fibroz) göstermiş, düşük doz vankomisin grubunda 5 hayvandan biri (%20) 3.derece epidural fibrozis göstermiştir. Kontrol hayvanlarının 6'sından biri (%16,7), vankomisin tozu uygulaması olmaksızın laminektomi yapıldıktan sonra 3. derece epidural fibrozis göstermiştir. Bu çalışmada, bizim çalışmamızdan farklı olarak, vankomisin tozunun kullanımının laminektomi sonrasında oluşan epidural fibrozis üzerinde önemli bir etkiye sahip olmadığı ileri sürülmektedir. Ancak çalışmada her gruptaki denek sayında eşitlik yoktur. Yüksek doz grubunda daha yüksek dereceli epidural fibroze doğru eğilim göz önüne alındığında, bunun tesadüften daha fazlası olup olmadığı tartışma kısmında açıklanamamıştır. Bizim çalışmamızda tüm gruplarda eşit sayıda denek ile çalışılmıştır ve verilen ilaç miktarı tedavi dozunda ayarlanmıştır. Aynı zamanda bir gruba intravenöz uygulama yapılmıştır. Lokal ve intravenöz vankomisin uygulaması yapılan gruplarda kontrol grubuna göre daha düşük evre epidural fibrozis görüldüğü için vankomisinin epidural fibrozis üzerinde etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Goldschmit ve arkadaşları liyofilize vankomisinin insan kaynaklı dural fibroblast üzerinde etkisini tanımlamıştır. Çalışmada kullanılan liyofilize vankomisin konsantrasyonları, insan dural fibroblastlarının normal büyüme kapasitesini ciddi şekilde olumsuz etkilemiştir. Dural fibroblast proliferasyonunun inhibisyonu sonucunda olan bu etkinin, duranın cerrahi olarak kapatılmasından sonra dural iyileşme sürecinde bir gecikme oluşturabileceğini bildirmişlerdir.¹¹³ Vankomisin tozu lokal olarak uygulandığında, dural hücreler sistemik olarak verildiğinden birkaç kat daha yüksek bir konsantrasyona maruz bırakılır. Bu in vitro modelde lokal vankomisin uygulaması, dural hücre ölümünü indüklemiş, büyümeyi inhibe etmiş ve konsantrasyona bağlı bir şekilde hücre morfolojiyi değiştirmiştir. Bu çalışma in vitro çalışmadır. Vankomisinin in vivo modellerde dural

iyileşme üzerindeki etkisine bakılmamıştır. Bizim çalışmamız in vivo yapılmıştır ve laminektomi sonrası dura materde her hangi bir nekroz görülmemiştir. Her üç grupta da işlem sırasında dura mater sağlam olmasına rağmen, histopatolojik değerlendirme sırasında vankomisin uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre daha düşük evre epidural fibrozis oluşumu görülmüştür. Hem bakterisidal olan hem de normal dural iyileşmeyi engellemeyen ancak fibrozis oluşumunu engelleyen güvenli bir vankomisin konsantrasyonunun tanımlanması gereklidir diye düşünmekteyiz.

Lokal ve intravenöz uygulanan vankomisinin ameliyattan sonraki ilk 1 ay boyunca yetişkin bir tavşan laminektomi modelinde yan etkilere neden olmadan epidural skar oluşumunu etkili bir şekilde azaltabildiğini ve in vivo dural yapışmayı önleyebileceğini çalışmamızın sonuçlarına göre düşünebiliriz.

Çalışmanın temel sınırlaması hayvan model üzerinde yapılmış olmasıdır. Tavşan çalışmalarından elde edilen sonuçlar doğrudan insan dokusu ile karşılaştırılamaz. Spesifik olarak, ilaç konsantrasyonlarını içeren hayvan çalışmalarında yapılan deneyler düşünüldüğünde, türler arasındaki klinik olarak ilgili konsantrasyonları doğru bir şekilde eşleştirmek imkânsızdır ve insan dozu hakkında yorum yapılamaz. Optimal doz rejimlerini tanımlamak ve bu amaca ulaşmak için vankomisinin in vivo bakterisidal aktivitesi ve farmakokinetiğinin daha fazla araştırılması gereklidir. Bu çalışmada, depo vankomisinin kemik ve yara iyileşmesi, lokal vaskülarite veya doku kalitesi üzerindeki etkisi veya enfeksiyonu önlemenin veya tedavi etmenin klinik etkinliğini içeren etkileri araştırılmamıştır. İleride vankomisin molekülünün uzun süreli salınımının sağlanması ve dozaj belirleme çalışmaları ile derin omurga enfeksiyonlarında lokal vankomisin uygulama rehberleri hazırlanabilir.

SONUÇ

6. saatte intravenöz vankomisin uygulanan grupta BOS'ta vankomisin saptanmıştır ve istatistiksel yönden anlamlıdır. Lokal grupta 6. Saatte BOS ta vankomisin saptanmamıştır. 12 saatte

ve 24 saatte 2 örnekte BOS' a geçiş görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Serum değerleri 6. 12. ve 24. saatlerde lokal uygulanan vankomisin grubunda kontrol grubuna göre daha yüksektir. İntravenöz uygulanan vankomisin grubunda ise diğer her iki gruptan daha yüksek bulunmuştur.

Lokal olarak uygulanan vankomisinin epidural fibrozisi önleyici etkisi olabilir. IV uygulanan grupta da fibrozis oluşumunda azalma görülmesi üzerine genel olarak vankomisinin fibrozis önleyici etkisi olduğu düşünülebilir. Literatürden de destek aldığımızda, lokal vankomisin uygulamasının fibroblastların proliferasyonunu inhibe ederek, apoptozlarını uyararak ve kollajen sentezini azaltarak laminektomi sonrası epidural fibrozu azaltabileceği söylenebilir. Bu protokol geliştirilerek laminektomi sonrası epidural fibrozu azaltmak için yeni klinik tedavi rehberlerine yol gösterici olabilir.

Bu çalışmadan elde edilen veriler, infüzyon ve lokal uygulanan vankomisinin kullanımı lehine teorik argümanları güçlendirmektedir. Daha ileri çalışmalarda, vankomisin tozunun dozla ilgili etkilerine ve uzun süreli salınım sistemlerine odaklanılması yararlı olacaktır.

KAYNAKÇA

1. Euba, G. *et al.* Long-Term Clinical and Radiological Magnetic Resonance Imaging Outcome of Abscess-Associated Spontaneous Pyogenic Vertebral Osteomyelitis Under Conservative Management. *Semin. Arthritis Rheum.* (2008). doi:10.1016/j.semarthrit.2007.08.007
2. Lim, M. R., Lee, J. Y. & Vaccaro, A. R. Surgical infections in the traumatized spine. in *Clinical Orthopaedics and Related Research* (2006). doi:10.1097/01.blo.0000203448.44146.b1
3. Gaston, R. G. & Kuremsky, M. A. Postoperative infections: Prevention and management. *Hand Clinics* (2010). doi:10.1016/j.hcl.2010.01.002
4. Weckbach, S., Lutz, B., Wölflle-Roos, J. V & Reichel, H. [Infections of the spine : Therapeutic strategies]. *Chirurg.* **87**, 839–846 (2016).
5. Lall, R. R. *et al.* Evidence-based management of deep wound infection after spinal instrumentation. *Journal of Clinical Neuroscience* (2015). doi:10.1016/j.jocn.2014.07.010
6. Kasliwal, M., Tan, L. & Traynelis, V. Infection with spinal instrumentation: Review of pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *Surg. Neurol. Int.* (2013). doi:10.4103/2152-7806.120783
7. Ploumis, A. *et al.* Therapy of spinal wound infections using vacuum-assisted wound closure: Risk factors leading to resistance to treatment. *J. Spinal Disord. Tech.* (2008). doi:10.1097/BSD.0b013e318141f99d
8. Vender, J. R. *et al.* The use of closed-suction irrigation systems to manage spinal infections. *J. Neurosurg. Spine* (2009). doi:10.3171/spi.2005.3.4.0276
9. Hedstrom, S. A., Lidgren, L., Törholm, C. & Önnarfält, R. Antibiotic containing bone cement beads in the treatment of deep muscle and skeletal infections. *Acta Orthop.* (1980). doi:10.3109/17453678008990886
10. Huiras, P., Logan, J. K., Papadopoulos, S. & Whitney, D. Local antimicrobial administration for prophylaxis of surgical site infections. *Pharmacotherapy* (2012). doi:10.1002/phar.1135
11. Fleischman, A. N. & Austin, M. S. Local Intra-wound Administration of Powdered Antibiotics in Orthopaedic Surgery. *J. Bone Jt. Infect.* (2017). doi:10.7150/jbji.16649
12. Schroeder, J. E. *et al.* The use of local vancomycin powder in degenerative spine surgery. *Eur. Spine J.* (2016). doi:10.1007/s00586-015-4119-3
13. Hovis, J. P. *et al.* Intraoperative Vancomycin Powder Reduces Staphylococcus aureus Surgical Site Infections and Biofilm Formation on Fixation Implants in a Rabbit Model. in *Journal of Orthopaedic Trauma* (2018). doi:10.1097/BOT.0000000000001136
14. Gholizadeh, Y. & Courvalin, P. Acquired and intrinsic glycopeptide resistance in enterococci. *Int. J. Antimicrob. Agents* (2000). doi:10.1016/s0924-8579(00)00300-9
15. Van, B. F. Glycopeptides in clinical development: pharmacological profile and clinical perspectives. [Review] [57 refs]. *Curr. Opin. Pharmacol.* (2004).
16. Emohare, O. *et al.* Cost savings analysis of intrawound vancomycin powder in posterior spinal surgery. *Spine J.* (2014). doi:10.1016/j.spinee.2014.03.011
17. Sweet, F. A., Roh, M. & Sliva, C. Intrawound application of vancomycin for prophylaxis in instrumented thoracolumbar fusions: Efficacy, drug levels, and patient outcomes. *Spine (Phila. Pa. 1976)*. (2011). doi:10.1097/BRS.0b013e3181ff2cb1
18. O'Neill, K. R. *et al.* Reduced surgical site infections in patients undergoing posterior spinal stabilization of traumatic injuries using vancomycin powder. *Spine J.* (2011).

- doi:10.1016/j.spinee.2011.04.025
19. Strom, R. G., Pacione, D., Kalhorn, S. P. & Frempong-Boadu, A. K. Decreased risk of wound infection after posterior cervical fusion with routine local application of vancomycin powder. *Spine (Phila. Pa. 1976)*. (2013). doi:10.1097/BRS.0b013e318285b219
 20. Strom, R. G., Pacione, D., Kalhorn, S. P. & Frempong-Boadu, A. K. Lumbar laminectomy and fusion with routine local application of vancomycin powder: Decreased infection rate in instrumented and non-instrumented cases. *Clin. Neurol. Neurosurg.* (2013). doi:10.1016/j.clineuro.2013.04.005
 21. Hill, B. W., Emohare, O., Song, B., Davis, R. & Kang, M. M. The use of vancomycin powder reduces surgical reoperation in posterior instrumented and noninstrumented spinal surgery. *Acta Neurochir. (Wien)*. (2014). doi:10.1007/s00701-014-2022-z
 22. Katzung, B. G., Masters, S. B. & Trevor, A. J. *Basic & clinical pharmacology. Chapter-4 drug metabolism page* (2009).
 23. Lutsar, I., McCracken, Jr., G. H. & Friedland, I. R. Antibiotic Pharmacodynamics in Cerebrospinal Fluid. *Clin. Infect. Dis.* (2007). doi:10.1086/515003
 24. Beach, J. E., Perrott, J., Turgeon, R. D. & Ensom, M. H. H. Penetration of Vancomycin into the Cerebrospinal Fluid: A Systematic Review. *Clinical Pharmacokinetics* (2017). doi:10.1007/s40262-017-0548-y
 25. Zhang, T. *et al.* Determination of vancomycin in serum by liquid chromatography-high resolution full scan mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* (2007). doi:10.1016/j.jchromb.2007.07.041
 26. Oyaert, M. *et al.* Novel LC-MS/MS method for plasma vancomycin: comparison with immunoassays and clinical impact. *Clin. Chim. Acta*. **441**, 63–70 (2015).
 27. Braun, J. *et al.* Toxic effect of vancomycin on viability and functionality of different cells involved in tissue regeneration. *Antibiotics* (2020). doi:10.3390/antibiotics9050238
 28. Zimmerman, M. R. Pulmonary and osseous tuberculosis in an Egyptian mummy. *Bull. New York Acad. Med. J. Urban Heal.* (1979).
 29. Gruber, P. & Boeni, T. History of spinal disorders. in *Spinal Disorders: Fundamentals of Diagnosis and Treatment* (2008). doi:10.1007/978-3-540-69091-7_1
 30. Mok, J. M. & Hu, S. S. Spinal infections. in *Emergency Management of Infectious Diseases* (2008). doi:10.1017/CBO9780511547454.026
 31. Wolinsky, E. Mycobacterial Diseases Other Than Tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.* (1992). doi:10.1093/clinids/15.1.1
 32. Naderi, S. Historical view of the spinal infections in Turkey. *Norolojik Bilim. Derg.* **18**102 *html*. 71; 1118 (2002).
 33. Naderi, S. & Dinc, G. History of spine deformity in Turkey. *Turk. Neurosurg.* (2017). doi:10.5137/1019-5149.JTN.19250-16.0
 34. Ege R. Vertebra füzyon ameliyatı (artrodez) ve teknik hususiyetleri. *Gülhane As Tıp Ak Bült.* ;7:1-2. (1962).
 35. Çakırıl G. Vertebral tüberkülozun tedavisinde vertebrektomi ve anterior füzyon uyguladığımız 50 vakanın değerlendirmesi [Evaluation of 50 cases in which we performed vertebrectomy and anterior fusion in treating vertebral tuberculosis]. *Acta Orthop Traumatol Turc.* **20**:231-44, (1986).
 36. R. S. Kyste hydatique de la nuque. *Gazete Medicale d'Orient* (1915).
 37. Naderi, S. Dünyada ve Türkiye’de spinal enfeksiyonların tarihçesi. *TND Spinal Cerrahi Grubu Yayınları İzmir* **3-10.**, (2000).

38. Alici, E., Akçali, Ö., Tatari, H. & Günel, I. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of surgical treatment of vertebral tuberculosis: Retrospective analysis of 434 cases. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* (2001). doi:10.1007/s004020000163
39. Talu, U., Gogus, A., Ozturk, C., Hamzaoglu, A. & Domanic, U. The role of posterior instrumentation and fusion after anterior radical debridement and fusion in the surgical treatment of spinal tuberculosis: Experience of 127 cases. *J. Spinal Disord. Tech.* (2006). doi:10.1097/01.bsd.0000211202.93125.c7
40. Sasso, R. C. & Garrido, B. J. Postoperative spinal wound infections. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* (2008). doi:10.5435/00124635-200806000-00005
41. Lamberet, A. *et al.* Postoperative Spinal Implant Infections in Children: Risk Factors, Characteristics and Outcome. *Pediatr. Infect. Dis. J.* (2018). doi:10.1097/INF.0000000000001812
42. Principi, N. & Esposito, S. Infectious discitis and spondylodiscitis in children. *International Journal of Molecular Sciences* (2016). doi:10.3390/ijms17040539
43. Jevtic, V. Vertebral infection. *Eur. Radiol. Suppl.* (2004). doi:10.1007/s00330-003-2046-x
44. Gerometta, A., Olaverri, J. C. R. & Bitan, F. Infections in spinal instrumentation. *International Orthopaedics* (2012). doi:10.1007/s00264-011-1426-0
45. Olsen, M. A. *et al.* Risk factors for surgical site infection in spinal surgery. *J. Neurosurg.* (2003). doi:10.3171/spi.2003.98.2.0149
46. Lee, J. *et al.* Surgical site infection in the elderly following orthopaedic surgery: Risk factors and outcomes. *J. Bone Jt. Surg. - Ser. A* (2006). doi:10.2106/JBJS.E.01156
47. Tenney, J. H., Vlahov, D., Salzman, M. & Ducker, T. B. Wide variation of risk of wound infection following clean neurosurgery. Implications for perioperative antibiotic prophylaxis. *J. Neurosurg.* (1985). doi:10.3171/jns.1985.62.2.0243
48. Dhammi, I. K., Ul Haq, R. & Kumar, S. Prophylactic antibiotics in orthopedic surgery: Controversial issues in its use. *Indian J. Orthop.* (2015). doi:10.4103/0019-5413.159556
49. Iacob, G., Iacob, S. & Cojocaru, I. Prophylactic antibiotics in neurosurgery. *Revista medico-chirurgicală a Societății de Medici și Naturaliști din Iași* (2007).
50. Neu, H. C. Cephalosporin antibiotics as applied in surgery of bones and joints. *Clinical Orthopaedics and Related Research* (1984). doi:10.1097/00003086-198411000-00008
51. Molinari, R. W., Khera, O. A. & Molinari, W. J. Prophylactic intraoperative powdered vancomycin and postoperative deep spinal wound infection: 1,512 consecutive surgical cases over a 6-year period. *Eur. Spine J.* (2012). doi:10.1007/s00586-011-2104-z
52. S.S., G. *et al.* Comparative effectiveness and cost-benefit analysis of local application of vancomycin powder in posterior spinal fusion for spine trauma Presented at the 2013 Joint Spine Section Meeting Clinical article. *J. Neurosurg. Spine* (2013). doi:10.3171/2013.6.SPINE121105
53. Richie, M. B. & Pruitt, A. A. Spinal Cord Infections. *Neurologic Clinics* (2013). doi:10.1016/j.ncl.2012.09.006
54. Consciência, J. G., Pinto, R. & Saldanha, T. Infections of the spine. in *European Instructional Lectures: Volume 12, 2012, 13th Efort Congress, Berlin, Germany* (2012). doi:10.1007/978-3-642-27293-6_7
55. Calderone, R. R. & Larsen, J. M. Overview and classification of spinal infections. *Orthopedic Clinics of North America* (1996).
56. Wood GW. Infection of spine. In: Canale ST (Ed.). in *Campbell's Operative Orthopaedics. 10th Ed., Vol.2, Mosby Co., St. Louis 2029–2060* (2003).

57. Thalgott, J. S., Cotler, H. B., Sasso, R. C., LaRocca, H. & Gardner, V. Postoperative infections in spinal implants: Classification and analysis—a multicenter study. *Spine (Phila. Pa. 1976)*. (1991). doi:10.1097/00007632-199108000-00020
58. Fang, A., Hu, S. S., Endres, N. & Bradford, D. S. Risk factors for infection after spinal surgery. *Spine* (2005). doi:10.1097/01.brs.0000166532.58227.4f
59. Polk, H. C., Simpson, C. J., Simmons, B. P. & Alexander, J. W. Guidelines for Prevention of Surgical Wound Infection. *Arch. Surg.* (1983). doi:10.1001/archsurg.1983.01390100075019
60. Pruett, T. L. *et al.* Mechanism of the adjuvant effect of hemoglobin in experimental peritonitis: VIII. A leukotoxin is produced by *Escherichia coli* metabolism in hemoglobin. *Surgery* (1984).
61. Nichols, R. L. Techniques known to prevent post-operative wound infection. *Infect. Control* (1982). doi:10.1017/S0195941700057088
62. Anderson, P. A. *et al.* Prevention of surgical site infection in spine surgery. *Clin. Neurosurg.* (2017). doi:10.1093/neuros/nyw066
63. Pull Ter Gunne, A. F., Mohamed, A. S., Skolasky, R. L., Van Laarhoven, C. J. H. M. & Cohen, D. B. The presentation, incidence, etiology, and treatment of surgical site infections after spinal surgery. *Spine (Phila. Pa. 1976)*. (2010). doi:10.1097/BRS.0b013e3181bcde61
64. Olsen, M. A. *et al.* Risk factors for surgical site infection following orthopaedic spinal operations. *J. Bone Jt. Surg. - Ser. A* (2008). doi:10.2106/JBJS.F.01515
65. Hedequist, D., Haugen, A., Hresko, T. & Emans, J. Failure of attempted implant retention in spinal deformity delayed surgical site infections. *Spine (Phila. Pa. 1976)*. (2009). doi:10.1097/BRS.0b013e31818ed75e
66. Richards, B. S. & Emara, K. M. Delayed infections after posterior TSRH spinal instrumentation for idiopathic scoliosis: Revisited. *Spine (Phila. Pa. 1976)*. (2001). doi:10.1097/00007632-200109150-00009
67. Bose, B. Delayed infection after instrumented spine surgery: Case reports and review of the literature. *Spine J.* (2003). doi:10.1016/S1529-9430(03)00023-8
68. Rohmiller, M. T., Akbarnia, B. A., Raiszadeh, K., Raiszadeh, K. & Canale, S. Closed suction irrigation for the treatment of postoperative wound infections following posterior spinal fusion and instrumentation. *Spine (Phila. Pa. 1976)*. (2010). doi:10.1097/BRS.0b013e3181b616eb
69. Jones, G. A., Butler, J., Lieberman, I. & Schlenk, R. Negative-pressure wound therapy in the treatment of complex postoperative spinal wound infections: Complications and lessons learned using vacuum-assisted closure. *J. Neurosurg. Spine* (2007). doi:10.3171/spi.2007.6.5.407
70. Berbari, E. F. *et al.* NVO : 2015 IDSA Clinical Practice Guidelines Native Vertebral Osteomyelitis in Adults. *Clin. Infect. Dis.* (2015). doi:10.1093/cid/civ482
71. Foglar, C. & Lindsey, R. W. C-reactive protein in orthopedics. *Orthopedics* (1998). doi:10.3928/0147-7447-19980601-11
72. Kang, B. U., Lee, S. H., Ahn, Y., Choi, W. C. & Choi, Y. G. Surgical site infection in spinal surgery: Detection and management based on serial C-reactive protein measurements clinical article. *J. Neurosurg. Spine* (2010). doi:10.3171/2010.3.SPINE09403
73. Khan, M. H., Smith, P. N., Rao, N. & Donaldson, W. F. Serum C-reactive protein levels

- correlate with clinical response in patients treated with antibiotics for wound infections after spinal surgery. *Spine J.* (2006). doi:10.1016/j.spinee.2005.07.006
74. Takahashi, J. *et al.* Usefulness of white blood cell differential for early diagnosis of surgical wound infection following spinal instrumentation surgery. *Spine (Phila. Pa. 1976).* (2006). doi:10.1097/01.brs.0000214895.67956.60
 75. Takahashi, J. *et al.* Early-phase enhanced inflammatory reaction after spinal instrumentation surgery. *Spine (Phila. Pa. 1976).* (2001). doi:10.1097/00007632-200108010-00014
 76. Mok, J. M. *et al.* Use of C-reactive protein after spinal surgery: Comparison with erythrocyte sedimentation rate as predictor of early postoperative infectious complications. *Spine (Phila. Pa. 1976).* (2008). doi:10.1097/BRS.0b013e318163f9ee
 77. Mylona, E., Samarkos, M., Kakalou, E., Fanourgiakis, P. & Skoutelis, A. Pyogenic Vertebral Osteomyelitis: A Systematic Review of Clinical Characteristics. *Semin. Arthritis Rheum.* (2009). doi:10.1016/j.semarthrit.2008.03.002
 78. Marco de Lucas, E. *et al.* CT-guided fine-needle aspiration in vertebral osteomyelitis: True usefulness of a common practice. *Clin. Rheumatol.* (2009). doi:10.1007/s10067-008-1051-5
 79. Beiner, J. M., Grauer, J., Kwon, B. K. & Vaccaro, A. R. Postoperative wound infections of the spine. *Neurosurgical focus* (2003).
 80. Atkins, B. L. *et al.* Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. *J. Clin. Microbiol.* (1998). doi:10.1128/jcm.36.10.2932-2939.1998
 81. Smith, A. S. & Blaser, S. I. Infectious and inflammatory processes of the spine. *Radiol. Clin. North Am.* **29**, 809–827 (1991).
 82. Hong, S. H. *et al.* MR Imaging Assessment of the Spine: Infection or an Imitation? *RadioGraphics* (2009). doi:10.1148/rg.292085137
 83. Palestro, C. J. FDG-PET in musculoskeletal infections. *Semin. Nucl. Med.* (2013). doi:10.1053/j.semnuclmed.2013.04.006
 84. Schofferman, L. *et al.* Occult infections causing persistent low-back pain. *Spine (Phila. Pa. 1976).* (1989). doi:10.1097/00007632-198904000-00014
 85. Palestro, C. J. Radionuclide imaging of musculoskeletal infection: A review. *Journal of Nuclear Medicine* (2016). doi:10.2967/jnumed.115.157297
 86. Falagas, M. E., Valotassiou, V. J., Papadouli, D., Papadopoulos, A. & Malamitsi, J. 99mTechnetium-ciprofloxacin scintigraphy for the evaluation of spinal infections: A preliminary report. in *Clinical Orthopaedics and Related Research* (2006). doi:10.1097/01.blo.0000201173.02883.6e
 87. Love, C. & Palestro, C. J. Radionuclide imaging of infection. *Journal of Nuclear Medicine Technology* (2004).
 88. Palestro, C. J. & Torres, M. A. Radionuclide imaging of nonosseous infection. *Q. J. Nucl. Med.* (1999).
 89. Korge, A., Fischer, R., Kluger, P. & Puhl, W. The importance of sonography in the diagnosis of septic complications following spinal surgery. *Eur. Spine J.* (1994). doi:10.1007/BF02200141
 90. Massie, J. B., Heller, J. G., Abitbol, J. J., McPherson, D. & Garfin, S. R. Postoperative posterior spinal wound infections. in *Clinical Orthopaedics and Related Research* (1992). doi:10.1097/00003086-199211000-00013
 91. Abbey, D. M., Turner, D. M., Warson, J. S., Wirt, T. C. & Scalley, R. D. Treatment of

- postoperative wound infections following spinal fusion with instrumentation. *J. Spinal Disord.* (1995). doi:10.1097/00002517-199508040-00003
92. Mehbod, A. A. *et al.* Postoperative deep wound infections in adults after spinal fusion: Management with vacuum-assisted wound closure. *Journal of Spinal Disorders and Techniques* (2005). doi:10.1097/01.bsd.0000133493.32503.d3
 93. Singh, K. & Heller, J. G. Postoperative Spinal Infections. *Contemp. Spine Surg.* (2005). doi:10.1097/01075922-200509000-00001
 94. Sweet, F. A., Roh, M. & Sliva, C. Intrawound Application of Vancomycin for Prophylaxis in Instrumented Thoracolumbar Fusions. *Spine (Phila. Pa. 1976)*. (2011). doi:10.1097/brs.0b013e3181ff2cb1
 95. Song, R. B. *et al.* Adaptation of the Basso-Beattie-Bresnahan locomotor rating scale for use in a clinical model of spinal cord injury in dogs. *J. Neurosci. Methods* (2016). doi:10.1016/j.jneumeth.2016.04.023
 96. Yilmaz, A. *et al.* Prevention of epidural fibrosis using ranibizumab in a postlaminectomy rat model. *Turk. Neurosurg.* (2017). doi:10.5137/1019-5149.JTN.14882-15.1
 97. He, Y., Revel, M. & Loty, B. A quantitative model of post-laminectomy scar formation: Effects of a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Spine (Phila. Pa. 1976)*. (1995). doi:10.1097/00007632-199503010-00010
 98. König, K. *et al.* Quantification of vancomycin in human serum by LC-MS/MS. *Clin. Chem. Lab. Med.* **51**, 1761–1769 (2013).
 99. Usman, M. & Hempel, G. Development and validation of an HPLC method for the determination of vancomycin in human plasma and its comparison with an immunoassay (PETINIA). *Springerplus* (2016). doi:10.1186/s40064-016-1778-4
 100. Cheng, C. *et al.* LC-MS/MS method development and validation for the determination of polymyxins and vancomycin in rat plasma. *J. Chromatogr. B, Anal. Technol. Biomed. life Sci.* **878**, 2831–2838 (2010).
 101. Shibata, N. *et al.* Highly sensitive quantification of vancomycin in plasma samples using liquid chromatography-tandem mass spectrometry and oral bioavailability in rats. *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* (2003). doi:10.1016/S1570-0232(03)00068-0
 102. Working, Z. M., Frederiksen, H., Drew, A., Loc-Carrillo, C. & Kubiak, E. N. Bone penetrance of locally administered vancomycin powder in a rat femur fracture model. *Injury* (2017). doi:10.1016/j.injury.2017.04.040
 103. Ye, G. *et al.* Simultaneous determination of vancomycin and ceftazidime in cerebrospinal fluid in craniotomy patients by high-performance liquid chromatography. *J. Pharm. Biomed. Anal.* (2008). doi:10.1016/j.jpba.2008.06.012
 104. Rybak, M. J. *et al.* Vancomycin therapeutic guidelines: A summary of consensus recommendations from the infectious diseases society of america, the american society of health-system pharmacists, and the society of infectious diseases pharmacists. *Clinical Infectious Diseases* (2009). doi:10.1086/600877
 105. Garg, S. *et al.* Topical Vancomycin in Pediatric Spine Surgery Does Not Reduce Surgical Site Infection: A Retrospective Cohort Study. *Spine Deform.* (2018). doi:10.1016/j.jspd.2018.01.010
 106. Albanèse, J. *et al.* Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetics of vancomycin administered by continuous infusion to mechanically ventilated patients in an intensive care unit. *Antimicrob. Agents Chemother.* (2000). doi:10.1128/AAC.44.5.1356-1358.2000
 107. Strausbaugh, L. J., Murray, T. W. & Sande, M. A. Comparative penetration of six

- antibiotics into the cerebrospinal fluid of rabbits with experimental staphylococcal meningitis. *J. Antimicrob. Chemother.* (1980). doi:10.1093/jac/6.3.363
108. Ng, K., Mabasa, V. H., Chow, I. & Ensom, M. H. H. Systematic review of efficacy, pharmacokinetics, and administration of intraventricular vancomycin in adults. *Neurocritical Care* (2014). doi:10.1007/s12028-012-9784-z
 109. Tumani, H., Huss, A. & Bachhuber, F. The cerebrospinal fluid and barriers – anatomic and physiologic considerations. in *Handbook of Clinical Neurology* (2017). doi:10.1016/B978-0-12-804279-3.00002-2
 110. Stratton, C. W., Liu, C. & Weeks, L. S. Activity of LY146032 compared with that of methicillin, cefazolin, cefamandole, cefuroxime, ciprofloxacin, and vancomycin against staphylococci as determined by kill-kinetic studies. *Antimicrob. Agents Chemother.* (1987). doi:10.1128/AAC.31.8.1210
 111. Levine, D. P., Fromm, B. S. & Reddy, B. R. Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Ann. Intern. Med.* (1991). doi:10.7326/0003-4819-115-9-674
 112. Clippinger, B. *et al.* Effect of intrasite vancomycin powder on development of epidural fibrosis. *Orthop. Rev. (Pavia)*. (2018). doi:10.4081/or.2018.7777
 113. Goldschmidt, E. *et al.* The effect of vancomycin powder on human dural fibroblast culture and its implications for dural repair during spine surgery. *J. Neurosurg. Spine* (2016). doi:10.3171/2016.3.SPINE151491

EK 1

Tablo-10: Laboratuvar sonuçları (BOS)

Title	Sample ID	Ret. Time	Area	Height	Conc.
BosA1-1_vanko_44.lcd	vanko	--	--	--	N.D.(Peak)
BosA1-2_vanko_45.lcd	vanko	--	--	--	N.D.(Peak)
BosA1-3_vanko_46.lcd	vanko	--	--	--	N.D.(Peak)
BosA2-1_vanko_47.lcd	vanko	--	--	--	N.D.(Peak)
BosA2-2_vanko_48.lcd	vanko	--	--	--	N.D.(Peak)
BosA2-3_vanko_49.lcd	vanko	--	--	--	N.D.(Peak)
BosA3-1_vanko_50.lcd	vanko	--	--	--	N.D.(Peak)
BosA3-2_vanko_51.lcd	vanko	--	--	--	N.D.(Peak)
BosA3-3_vanko_52.lcd	vanko	--	--	--	N.D.(Peak)
BosA4-1_vanko_53.lcd	vanko	--	--	--	N.D.(Peak)
BosA4-2_vanko_54.lcd	vanko	--	--	--	N.D.(Peak)
BosA4-3_vanko_55.lcd	vanko	--	--	--	N.D.(Peak)
BosA5-1_vanko_56.lcd	vanko	--	--	--	N.D.(Peak)
BosA5-2_vanko_57.lcd	vanko	--	--	--	N.D.(Peak)
BosA5-3_vanko_58.lcd	vanko	--	--	--	N.D.(Peak)
BosA6-1_vanko_59.lcd	vanko	--	--	--	N.D.(Peak)
BosA6-2_vanko_60.lcd	vanko	--	--	--	N.D.(Peak)
BosA6-3_vanko_61.lcd	vanko	--	--	--	N.D.(Peak)
BosB1-1_vanko_26.lcd	vanko	4,113	118	14	-0,036
BosB1-2_vanko_27.lcd	vanko	4,237	87	7	-0,037
BosB1-3_vanko_28.lcd	vanko	4,134	344	41	-0,030
BosB2-1_vanko_29.lcd	vanko	--	--	--	N.D.(Peak)
BosB2-2_vanko_30.lcd	vanko	4,154	105	10	-0,036
BosB2-3_vanko_31.lcd	vanko	4,144	354	39	-0,029
BosB3-1_vanko_32.lcd	vanko	4,127	198	21	-0,034
BosB3-2_vanko_33.lcd	vanko	4,147	349	38	-0,030
BosB3-3_vanko_34.lcd	vanko	4,161	509	53	-0,025
BosB4-1_vanko_35.lcd	vanko	4,127	27	4	-0,038
BosB4-2_vanko_36.lcd	vanko	4,141	896	95	-0,015
BosB4-3_vanko_37.lcd	vanko	4,139	1986	209	0,014
BosB5-1_vanko_38.lcd	vanko	4,144	310	40	-0,031
BosB5-2_vanko_39.lcd	vanko	4,147	291	33	-0,031
BosB5-3_vanko_40.lcd	vanko	4,127	436	48	-0,027
BosB6-1_vanko_41.lcd	vanko	4,141	372	37	-0,029
BosB6-2_vanko_42.lcd	vanko	4,147	3121	314	0,044
BosB6-3_vanko_43.lcd	vanko	4,141	845	90	-0,016
BosC1-1_vanko_08.lcd	vanko	--	--	--	N.D.(W/B)
BosC1-2_vanko_09.lcd	vanko	3,914	251	30	-0,032
BosC1-3_vanko_10.lcd	vanko	3,971	3170	320	0,045
BosC2-1_vanko_11.lcd	vanko	4,041	2811	268	0,036
BosC2-2_vanko_12.lcd	vanko	4,079	344	46	-0,030
BosC2-3_vanko_13.lcd	vanko	4,082	319	38	-0,030
BosC3-1_vanko_14.lcd	vanko	4,128	4129	405	0,071
BosC3-2_vanko_15.lcd	vanko	4,141	1326	128	-0,004
BosC3-3_vanko_16.lcd	vanko	4,123	232	32	-0,033
BosC4-1_vanko_17.lcd	vanko	4,150	4213	428	0,073
BosC4-2_vanko_18.lcd	vanko	4,142	3047	306	0,042
BosC4-3_vanko_19.lcd	vanko	4,144	876	95	-0,016
BosC5-1_vanko_20.lcd	vanko	4,158	1018	111	-0,012
BosC5-2_vanko_21.lcd	vanko	4,147	2325	236	0,023
BosC5-3_vanko_22.lcd	vanko	4,154	243	32	-0,032
BosC6-1_vanko_23.lcd	vanko	4,151	909	101	-0,015
BosC6-2_vanko_24.lcd	vanko	4,158	805	76	-0,017
BosC6-3_vanko_25.lcd	vanko	4,127	294	35	-0,031

EK 2

Tablo-11: Laboratuvar sonuçları (Serum)

Title	Sample ID	Ret. Time	Area	Height	Conc.
SerumA1-1_vanko_02.lcd	vanko	--	--	--	N.D.(Peak)
SerumA1-2_vanko_03.lcd	vanko	--	--	--	N.D.(Peak)
SerumA1-3_vanko_04.lcd	vanko	--	--	--	N.D.(Peak)
SerumA2-1_vanko_05.lcd	vanko	--	--	--	N.D.(Peak)
SerumA2-2_vanko_06.lcd	vanko	--	--	--	N.D.(Peak)
SerumA2-3_vanko_07.lcd	vanko	--	--	--	N.D.(Peak)
SerumA3-1_vanko_08.lcd	vanko	--	--	--	N.D.(Peak)
SerumA3-2_vanko_09.lcd	vanko	--	--	--	N.D.(Peak)
SerumA3-3_vanko_10.lcd	vanko	--	--	--	N.D.(Peak)
SerumA4-1_vanko_11.lcd	vanko	--	--	--	N.D.(Peak)
SerumA4-2_vanko_12.lcd	vanko	--	--	--	N.D.(Peak)
SerumA4-3_vanko_13.lcd	vanko	--	--	--	N.D.(Peak)
SerumA5-1_vanko_14.lcd	vanko	--	--	--	N.D.(Peak)
SerumA5-2_vanko_15.lcd	vanko	--	--	--	N.D.(Peak)
SerumA5-3_vanko_16.lcd	vanko	--	--	--	N.D.(Peak)
SerumA6-1_vanko_17.lcd	vanko	--	--	--	N.D.(Peak)
SerumA6-2_vanko_18.lcd	vanko	--	--	--	N.D.(Peak)
SerumA6-3_vanko_19.lcd	vanko	--	--	--	N.D.(Peak)
SerumB1-1_vanko_80.lcd	vanko	4,150	4506	463	0,081
SerumB1-2_vanko_81.lcd	vanko	4,151	7289	732	0,155
SerumB1-3_vanko_82.lcd	vanko	4,154	4158	434	0,072
SerumB2-1_vanko_83.lcd	vanko	4,158	2351	245	0,024
SerumB2-2_vanko_84.lcd	vanko	4,150	5607	576	0,110
SerumB2-3_vanko_85.lcd	vanko	4,154	5715	573	0,113
SerumB3-1_vanko_86.lcd	vanko	4,150	9662	1033	0,218
SerumB3-2_vanko_87.lcd	vanko	4,140	9670	1057	0,218
SerumB3-3_vanko_88.lcd	vanko	4,146	13029	1384	0,308
SerumB4-1_vanko_89.lcd	vanko	4,152	7049	756	0,149
SerumB4-2_vanko_90.lcd	vanko	4,146	9043	962	0,202
SerumB4-3_vanko_91.lcd	vanko	4,149	23347	2443	0,583
SerumB5-1_vanko_92.lcd	vanko	4,151	16955	1754	0,412
SerumB5-2_vanko_93.lcd	vanko	4,150	18725	1989	0,460
SerumB5-3_vanko_94.lcd	vanko	4,153	3927	414	0,066
SerumB6-1_vanko_95.lcd	vanko	4,147	21954	2305	0,545
SerumB6-2_vanko_96.lcd	vanko	4,152	17122	1835	0,417
SerumB6-3_vanko_97.lcd	vanko	4,157	50457	5316	1,304
SerumC1-1_vanko_62.lcd	vanko	4,141	38507	4022	0,986
SerumC1-2_vanko_63.lcd	vanko	4,143	71732	7559	1,870
SerumC1-3_vanko_64.lcd	vanko	4,145	11849	1265	0,276
SerumC2-1_vanko_65.lcd	vanko	4,150	36354	3791	0,929
SerumC2-2_vanko_66.lcd	vanko	4,145	93585	9736	2,452
SerumC2-3_vanko_67.lcd	vanko	4,142	46072	4810	1,187
SerumC3-1_vanko_68.lcd	vanko	4,151	48939	5052	1,264
SerumC3-2_vanko_69.lcd	vanko	4,146	48040	5028	1,240
SerumC3-3_vanko_70.lcd	vanko	4,141	738	79	-0,019
SerumC4-1_vanko_71.lcd	vanko	4,149	66036	6933	1,719
SerumC4-2_vanko_72.lcd	vanko	4,149	67725	7173	1,764
SerumC4-3_vanko_73.lcd	vanko	4,137	762	88	-0,019
SerumC5-1_vanko_74.lcd	vanko	4,150	40690	4313	1,044
SerumC5-2_vanko_75.lcd	vanko	4,149	302345	30863	8,009
SerumC5-3_vanko_76.lcd	vanko	4,148	34439	3634	0,878
SerumC6-1_vanko_77.lcd	vanko	4,150	301046	30581	7,974
SerumC6-2_vanko_78.lcd	vanko	4,149	202143	20725	5,342
SerumC6-3_vanko_79.lcd	vanko	4,196	298	30	-0,031

EK.3 ETİK KURUL ONAYI



DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ MULTİDİSİPLİN LABORATUVARI HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

35340. İnciraltı İzmir-232 4122234

Gündem No/ Toplantı No/Yıl : 03/20/2019
Toplantı Tarihi : 23 Ekim 2019

Sayın, Prof.Dr.Ömer Akçalı
DEÜ Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji A.B

33/2019 Protokol No'lu: yürütücüsü olduğunuz "Tavşanlarda Deneysel Laminektomi Modelinde Lokal Uygulanan Vankomisin'in İntradural Etkisinin (BOS düzeyi) Araştırılması ve histopatolojik değerlendirilmesi" isimli; Javid Khalilov, Sermin Özkal, Umut Şahar, Sezen Korkut, Hülya Ellidokuz ve Deniz Gökçay'ın araştırmacı olduğu 18 adet erkek tavşan verilen projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.
Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

Prof.Dr.Osman YILMAZ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
Başkanı(Topl.Katılmadı)


Prof.Dr.Ali Necati GÖKMEN
Başkan Vekili


Prof.Dr.Safiye AKTAŞ
Üye

Prof.Dr. Hatice Nur OLGUN
Üye (Topl.Katılmadı)


Prof.Dr.Zekiye Sultan ALTUN
Üye


Prof.Dr.Günay KIRKIM
Üye


Prof.Dr.Mergiz DURMUŞ
Üye


Prof.Dr.Pembe UYGUN KESKİNOĞLU
Danışman

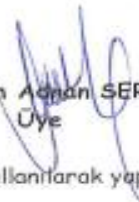

Prof.Dr.Gamze ÇAPA KAYA
Üye

Prof.Dr.Semra KOÇTÜRK
Üye (Topl.Katılmadı)

Prof.Dr.Çetin PEKÇETİN
Üye (Topl.Katılmadı)

Doç.Dr.Sefa KURT
Üye (Topl.Katılmadı)


Zehra KINAM
Üye


Vet.Hekim Adnan SERPEN
Üye

NOT: Projede yapılan düzeltmelerin metin içinde bold karakter kullanılarak yapılması projenin incelenmesi açısından sağlıklı olacaktır.