



İmplantla ilişkili enfeksiyonlar

Implant-associated infections

Nusret Köse

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

İmplant ilişkili enfeksiyon oranları azalmasına rağmen implant kullanım sayısının artması ve hastaların yaşam sürelerinin uzaması ve buna bağlı olarak geç ve hematogen enfeksiyonların görülme riskinin artması nedeniyle günümüzde enfekte implant görülme sıklığı artmaktadır. Bu derlemede implant ilişkili enfeksiyonlarda tanı ve sağaltım yöntemleri ile bu konudaki yeni gelişmeler özetlenmiştir.

Anahtar sözcükler: Antimikrobiyal; implant; implant yüzeyi; enfeksiyon.

Although the rate of implant-associated infections has decreased in recent years, the frequency of implant related infections is increasing due to the increased implant usage and the increased life expectancy resulting in an increase in the risk of late and hematogenous infections. In this review, the diagnosis and treatment of implant related infections with the latest advances in this area are summarized.

Key words: Antimicrobial; implant; implant surface; infection.

İmplant ilişkili enfeksiyonlar kemik dokusunda yıkım, implant yetmezliği, amputasyon hatta genel sepsise bağlı olarak ölüme neden olabileceği için hem hasta hem de sağlık sunucuları için çok önemli bir sorundur. İmplant ilişkili enfeksiyon oranları azalmasına rağmen implant kullanım sayısının artması ve bu implantlarla hastaların yaşam sürelerinin uzaması ve buna bağlı olarak geç ve hematogen enfeksiyonların görülme riskinin artması nedeniyle günümüzde enfekte implant görülme sıklığı artmaktadır. Hastalara uygulanan bu ortopedik implantların uzun yıllar kullanılabilmesi temel olarak implantın kemik ile bütünleşmesine (osseointegrasyon) ve implantı çevreleyen alanlarda enfeksiyon olmamasına bağlıdır. Enfeksiyon, implant ilişkili cerrahi uygulamalarda en korkulan ve sorun yaratan komplikasyondur. Enfeksiyon gelişirse hastaya uzun yıllar hizmet etmesi amacıyla uygulanmış olan implantlar kendisinden beklenen yararı sağlamadan çıkartılmak zorunda kalır. Koruyucu antibiyotik kullanımı ve cerrahi aseptisepsisi gibi diğer önlemler implant ilişkili enfeksiyonların görülme sıklığını belli oranda azaltmış olsa

da bu riski ortadan kaldıramamıştır. Ameliyat ortamlarının daha temiz hale getirilmesi ve uygun hasta seçimi gibi etkenler 1960'lı yılların sonlarında %5-10 oranında görülebilen derin implant ilişkili enfeksiyonların günümüzde %1'lere inmesini sağlamıştır. Ancak günümüzde implant uygulaması çok sık kullanılan bir sağaltım yöntemi olduğu için bu iyileşmeye rağmen implant ilişkili enfeksiyon olgularının sayısı artmaktadır. Bu komplikasyonun oluşması ile ortaya çıkan ekonomik ve psikolojik sorunlar nedeniyle implant ilişkili enfeksiyonların elimine edilmesi yaşamsal önem taşımaktadır.^[1]

PATOGENEZ

Bir hastada cerrahi olarak oluşturduğumuz tüm yaralar mikroplar tarafından kontamine edilir. Söz konusu mikroplar sahip oldukları virülans ile hastanın savunma mekanizmalarının üstesinden gelip belli bir sayıya ulaşırsa yara enfeksiyonu ya da implant ilişkili enfeksiyon ortaya çıkar. Enfekte ortopedik implantlarda en fazla tespit edilen mikrop türü *Stafilokokus aureus* (*Staphylococcus aureus*) ve *Stafilokokus epidermidis*

(*Staphylococcus epidermidis*)'dir.^[2] Bu bakteriler normal koşullarda cildimizde zarar vermeden yaşarlar ancak bunlar cerrahi yaraya invaze olunca sorunlar başlar. Uygulanan cerrahi ve çevresel faktörler kadar hastanın bağışıklıkla ilgili faktörleri de enfeksiyonun klinik olarak ortaya çıkıp-çıkmasında önemlidir. Fiziksel ve kimyasal faktörler arasındaki etkileşime bağlı olarak mikroplar implantın yüzeyine ulaşır. İmplant bölgesindeki biyolojik dokularda bulunan proteinler bu mikropların implant yüzeyine tutunmasını kolaylaştırır. İmplant yüzeyinde birikmeye başlayan bakteriler polisakkarid matris ve proteinlerden oluşan biyofilm tabaka tarafından çevrelenir. Bu biyofilm tabakası içindeki mikroplar yavaş yavaş çoğalır ve hücrel ve humoral bağışıklık sistemlerine karşı koyarlar. Buna ek olarak bu halleri ile antibiyotiklere karşı çok daha dirençli olurlar. MIC- Minimum inhibitory concentration (the lowest concentration of an antimicrobial that will inhibit the visible growth of a microorganism) değerleri 1000 kat artar. İmplant ilişkili enfeksiyonların seyrini tamamen değiştirecek olan biyofilm oluşumunu engelleyecek yöntemlerin geliştirilmesi günümüzde en önemli çalışma alanlarından biridir. O zamana kadar enfekte implantların çıkartılıp antibiyotiklerin kullanımına devam edilecek gibi görünmektedir.

TANI

İmplant ilişkili enfeksiyonlarda tanı konulması klinik, mikrobiyolojik ve histolojik kriterlere dayanılarak yapılır. Tanıda, özellikle protez replasmanlarından sonra, eklem aspirasyonu ve kültür çalışmaları, eritrosit sedimantasyon hızı, C-reaktif protein, radyolojik incelemeler ile fizik muayene çok önemlidir. Erken enfeksiyonların tanınması görece kolay iken geç enfeksiyonlar sıklıkla özgün olmayan belirtiler gösterir ve implantta gevşeme olduktan sonra tanı konulur. Bu konudaki yoğun çalışmalara karşın literatürde tam bir fikir birliği sağlanamamıştır. İmplant ilişkili enfeksiyonların çoğu klinik olarak bulgu verecek hale geldiğinde kronik enfeksiyon özelliği göstermektedir. Erken ameliyat sonrası enfeksiyonlar ve hematogen enfeksiyonlar gibi akut enfeksiyonlar ender görülür. Ne kadar erken tanınıp uygun tedavi edilirse sonuçlar o kadar iyi olacaktır. Ancak gecikmeler sık görülür. Tanının üç haftadan sonra konulması durumunda implantın çıkartılmadan enfeksiyonun sağaltılabilme olasılığı %10 iken, ilk bir hafta içinde tanınması durumunda bu oran %70'lere çıkmaktadır.

SAĞALTIM

Erken dönemde ortaya çıkan enfeksiyonlarda birçok merkezde cerrahi debridman, basınçlı sistemlerle bol yıkama ve fırçalama, lokal antibiyotikle-

rin uygulanması, mobil implant komponentlerinin değiştirilmesi ve ameliyat sonrası sistemik antibiyotik kullanımı uygulanmaktadır. Ancak geç dönemde ortaya çıkan implant ilişkili enfeksiyonlarda implantın kalıcı olarak çıkartılması, iki evreli replasman, tek evreli replasman, artrodez, amputasyon ya da sürekli antimikrobiyal kemoterapi baskılaması gibi değişik yöntemler uygulanabilmektedir.^[1,2]

Günümüzde eklem debridmanı ve sonrası yoğun antibiyotik kullanımı hala en sık uygulanan sağaltım yöntemidir. Burada cerrahi debridman temel etmen-dir, antibiyotik kullanımı ise ikincil derecede olup destek tedavisidir. Hastadaki implantın değiştirilmesi en iyi sonuçların alınabilmesi için gereklidir. İmplant değişiminin tek aşamalı ya da iki aşamalı olması konusunda karar verilmelidir. İki aşamalı uygulamanın sonuçlarının daha iyi olduğu görülmekle birlikte bu durumda hastanın büyük iki ameliyat geçirmesi ve buna bağlı olarak aldığı risklerin ve ekonomik kaybın iki kat fazla olması durumuyla karşı karşıya kalınacaktır.

Lokal antimikrobiallerin kullanımı

İmplant ilişkili enfeksiyonlarda antibiyotikler sistemik olarak verilebileceği gibi antibiyotikli boncuklar,



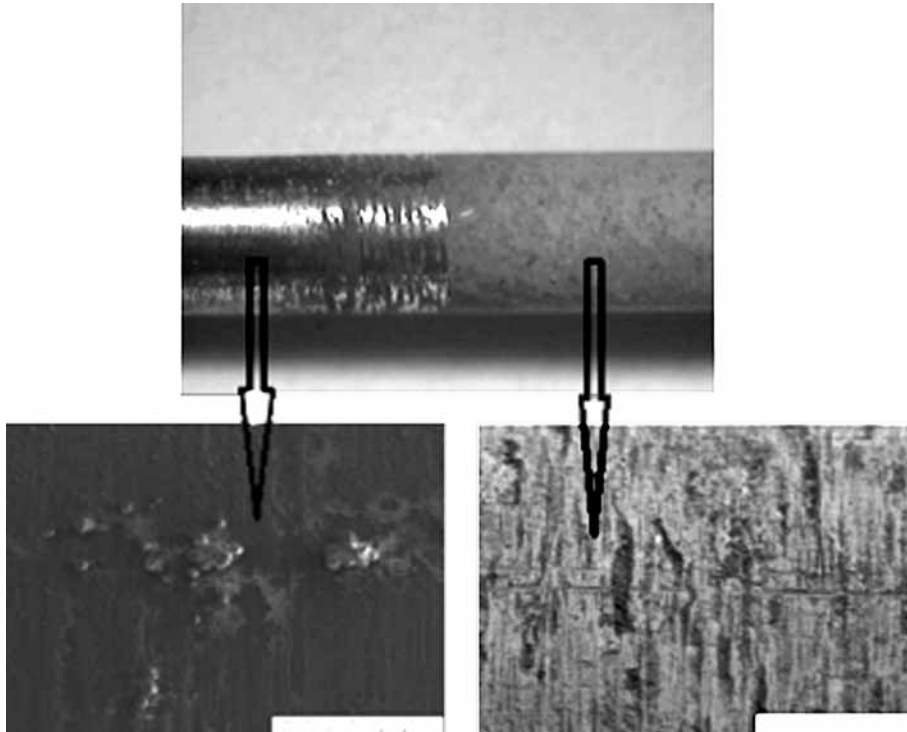
Şekil 1. Kalça eklem replasman enfeksiyonlarından sonra kullanılacak bir çimento speyseri.

kemik greftleri, yapay kemikler ya da çimento speyser kullanılarak lokal olarak da verilebilir. İmplant ilişkili enfeksiyonlar temel olarak implant yüzeyini doğrudan çevreleyen dokularda olduğu için implant ilişkili enfeksiyonların önlenmesinde ve sağaltımında antimikrobiallerin lokal olarak bölgeye taşınması akılcı bir yöntemdir. İdeal antimikrobiyal ajan sistemik toksisite oluşturmadan yüksek lokal konsantrasyonlara ulaşabilmeli ve bakterilerin sesil formlarına karşı da etkili olabilmeli ve kemik rejenerasyonu ve implantın biyolojik dokularla bütünleşmesini bozmamalıdır. Enfeksiyon komplikasyonlarının azaltılmasında lokal antimikrobiallerin kullanımının kısmen etkili olduğu gösterilmiştir. Lokal antibiyotik uygulaması ile istenen bölgede yüksek antibiyotik konsantrasyonların elde edilebilmesi ve böylece hasarlı enfekte dokularda maksimum terapötik etkinin sağlanması olasıdır. Çimento speyserlerin yüksek antibiyotik konsantrasyonlarını sağlama özelliklerine ek olarak hastanın iki cerrahi girişim arasında hareketli olabilmesine ve skar dokusuna bağlı kısılmayı azaltma avantajları vardır (Şekil 1).

İmplant yüzeylerinin antimikrobiyal tabaka ile kaplanması

Başlangıç aşamasında bakterilerin implant yüzeyine tutunmasını engellemede olası çözüm implant yüzeyinin değiştirilmesi ile elde edilebilir. İmplant

yüzeyinin antimikrobiyal tabaka ile kaplanması bakterilerin implant yüzeyinde kolonizasyonunu engelleyecek ve enfeksiyonun başlamasına neden olacak odaklarda yüksek antibiyotik konsantrasyonlarının oluşumunu sağlayacaktır. Literatürde implant yüzeylerinin antibakteriyel tabaka ile kaplanması ile ilgili birçok çalışma vardır. Gentamisin, vankomisin, tobramisin gibi antibiyotikler ve gümüş bu amaçla kullanılan materyallerin başında gelir. Gümüş antimikrobiyal etkinliği iyi bilinen bir elementtir ve tıpta damar, üriner ve peritoneal kateterler, damarsal greftler, kalp kapak protezleri ve dikiş materyalleri gibi malzemelerde kullanılmaktadır. Literatürde bazı yazarların in-vitro başarılı sonuçlar bildirmelerine karşın, bazı yazarlar da çalışmalarında gümüş kaplı tıbbi implantların enfeksiyona karşı başarısının gösterilemediğini bildirmişlerdir. Gümüş kaplı implant yüzeylerinden yetersiz gümüş salınımı ya da hiç salınmaması ile potansiyel gümüş toksisitesinin neden olduğu kısıtlamalar literatürdeki çelişkili sonuçların görülmesinin olası nedenidir. Eskişehir'de Osmangazi Üniversitesi ile Anadolu Üniversitesi'nin birlikte gerçekleştirdiği çalışmalarda da ortopedik implantların bakteriler tarafından istilasını önlemek amacıyla nano teknoloji ile gümüş elementi kullanılmıştır. Tıbbi implantların yüzeylerinin gümüş ile kaplanması için değişik yöntemler vardır. Burada gümüş iyonu içeren kalsiyum fosfat bazlı seramik nano



Şekil 2. Gümüş ve hidroksiapatit ile kaplanmış implantın kaplanmış ve kaplanmamış kısımlarının taramalı elektron mikroskobu görüntüsü. Kaplanmamış kısımda bakteriler görülmekte (x 1000).^[10]

toz geliştirelerek implant yüzeylerine uygulanmıştır. Böylece yetersiz gümüş salınımı veya salınmaması ya da potansiyel gümüş toksisitesi gibi sorunların üstesinden gelinmiştir. Bu biçimdeki yüzey kaplamanın olumlu iki etkisi vardır. Bu yeni oluşturulan kaplamalı yüzey kalsiyum fosfat bazlı seramik sayesinde implant biyouyumunu artırmakla kalmayacak aynı zamanda gümüş iyonları sayesinde bakterilerin implant yüzeyine tutunmasını da engelleyecektir. Bu amaçla birinci aşamada gümüş iyonu içeren kalsiyum fosfat bazlı seramik nano toz geliştirildi ve in-vitro ortamda bu tozun antibakteriyel etkinliği ve biyolojik dokular için toksik olmadığı ortaya kondu. İkinci aşamada hayvanlarda titanyum diz protez ve çelik eksternal fiksator modellerinde kaplamanın antibakteriyel özelliği ve biyouyumluluğu mikrobiyolojik, radyolojik, histopatolojik ve biyomekanik olarak ortaya kondu. Dördüncü ve son aşamada hayvanlarda toksik çalışmalar tamamlandı. Sonuç olarak tıbbi implant yüzeylerine uygulamak için geliştirilen gümüş iyonu içeren kalsiyum fosfat bazlı seramik nano toz kaplamanın implant ilişkili enfeksiyonların önlenmesinde etkili olduğu ve uygulanan formu ile biyolojik dokulara karşı toksik olmadığı hayvan deneylerinde gösterilmiştir (Şekil 2).

KAYNAKLAR

1. Kienapfel H, Kühn K. The infected implant. Heidelberg: Springer-Verlag; 2009.
2. Emerson RH Jr, Muncie M, Tarbox TR, Higgins LL. Comparison of a static with a mobile spacer in total knee infection. Clin Orthop Relat Res 2002;404:132-8.
3. Chen W, Liu Y, Courtney HS, Bettenga M, Agrawal CM, Bumgardner JD, et al. In vitro anti-bacterial and biological properties of magnetron co-sputtered silver-containing hydroxyapatite coating. Biomaterials 2006;27:5512-7.
4. Hendriks JG, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ. Backgrounds of antibiotic-loaded bone cement and prosthesis-related infection. Biomaterials 2004;25:545-56.
5. Schmidmaier G, Lucke M, Wildemann B, Haas NP, Raschke M. Prophylaxis and treatment of implant-related infections by antibiotic-coated implants: a review. Injury. 2006;37 Suppl 2:S105-12.
6. Montali A. Antibacterial coating systems. Int J Care Injured 2006;37:81-6.
7. Forster H, Marotta JS, Heseltine K, Milner R, Jani S. Bactericidal activity of antimicrobial coated polyurethane sleeves for external fixation pins. J Orthop Res 2004;22:671-7.
8. Schmidmaier G, Lucke M, Wildemann B, Haas NP, Raschke M. Prophylaxis and treatment of implant-related infections by antibiotic-coated implants: a review. Injury 2006;37 Suppl 2:S105-12.
9. Öztürk R. Antiseptik ve dezenfektan maddeler karşı direnç sorunu, sterilizasyon dezenfeksiyon ve hastane enfeksiyonları. Simad Yayınları 2004;1:41-60.
10. Kose N, Peksen C, Otuzbir A, Uludag A, Kiremitci A, Koparal AS, et al. Antimicrobial efficacy of orthopedic implant materials coated with Ag+ Ion doped calcium phosphate based ceramic nano powder. NanoTR5 Konferansı, 08-12 Haziran 2009, Eskişehir: 2009.