

**BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SPİNAL FÜZYON CERRAHİSİNDE YARA BÖLGESİ İÇİNE İNTRAOPERATİF
ANTİBİYOTİK UYGULAMASININ KAYNAMA ÜZERİNE ETKİSİ: RATLARDA
VANKOMİSİN VE TEİKOPLANİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Cemil Burak DEMİRKİRAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nuh Mehmet ELMADAĞ

**Bu tez, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu
Başkanlığı tarafından 20220618 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

ŞUBAT 2024

TEZ ONAY FORMU

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Cemil Burak DEMİRKIRAN, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı ‘Spinal Füzyon Cerrahisinde Yara Bölgesi İçine İntraoperatif Antibiyotik Uygulamasının Kaynama Üzerine Etkisi: Ratlarda Vankomisin ve Teikoplaninin Karşılaştırılması’ başlıklı tezini jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı: **Prof. Dr. Nuh Mehmet ELMADAĞ**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Juri Üyeleri: **Prof. Dr. Nurzat ELMALI**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Prof. Dr. Nuh Mehmet ELMADAĞ
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Doç. Dr. Gökçer UZER
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Doç. Dr. Vahdet UÇAN
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Prof. Dr. Nurzat ELMALI

Anabilim Dalı Başkanı

BEYAN FORMU

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Cemil Burak DEMİRKİRAN

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecim boyunca bana mesleki açıdan çok büyük katkıları olan ve insani açıdan benim için çok önemli bir örnek olan anabilim dalı başkanımız saygıdeğer hocam **Prof. Dr. Nurzat ELMALI**'ya, asistanlığımın ilk gününden itibaren benden desteğini hiç esirgemeyen akademik hayatımda yol gösterici olan ve tecrübeleriyle beni aydınlatan saygıdeğer hocam **Prof. Dr. İbrahim TUNCAY**'a, bilgisi ve öğreticiliği ile beni birçok konuda aydınlatan, hekimlik hayatımda önemli role sahip olan saygıdeğer hocam **Prof. Dr. Hakan ŞENARAN**'a, onkolojik ortopedide alanının en ileri hekimlerinden olan, gerek polikliniklerde gerek ameliyatlarda yanında çalışmaktan ve asistanı olmaktan büyük keyif aldığım, alanımda bir adım daha ileri olmamı sağlamış olan saygıdeğer hocam **Prof. Dr. Volkan GÜRKAN**'a, birlikte çalıştığımız süre boyunca benden her anlamda desteğini esirgemeyen ve hep arkamda olan, her zaman tecrübelerini paylaşarak uzmanlık eğitimimde ve gelişimimde çok önemli yere sahip olan saygıdeğer hocam **Prof. Dr. İsmail Kerem BİLSEL**'e, mesleki hayatımda bana birçok katkısı olan, bir abi gibi yanımda olan ve hem uzmanlık eğitimimde hem de tez sürecinde her anlamda desteğini benden esirgemeyen, çok değerli tez hocam, abim **Prof. Dr. Nuh Mehmet ELMADAĞ**'a, eğitimimde bana çok değerli katkıları olan ve çalışma disiplini her daim örnek alacağım çok değerli abim **Doç. Dr. Gökçer UZER**'e, akademik ve mesleki başarısını uzmanlık eğitimim süresince izlediğim ve bana bu konularda birçok şey öğretip, sonsuz katkıları olan çok değerli abim **Doç. Dr. Fatih YILDIZ**'a, asistan eğitimim süresince mesleki anlamda bana birçok katkısı olan ve eğitimimde benden desteğini hiç esirgemeyen çok sevgili abim **Doç. Dr. Mehmet KAPICIOĞLU**'na, eğitim sürem boyunca gerçek bir abi gibi hep yanımda olan, mesleki ve akademik katkılarını asla esirgemeyen ve verimli bir eğitim süreci geçirmemi sağlayan çok değerli abim **Doç. Dr. Vahdet UÇAN**'a, çalıştığımız süre boyunca akademik anlamda bana katkıları için hep minnettar olacağım, tez sürecimde bana birçok konuda yardımcı olarak sürecime katkısı olan çok saygıdeğer abim **Doç. Dr. Mehmet Anıl PULATKAN**'a hakkı ödenmez emekleri için minnettarım.

Eğitim sürecim boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım, yardım ve desteklerine minnettar olduğum değerli uzman abilerim;

Op. Dr. Ahmet Can ERDEM, Op. Dr. Deniz KARA, Op. Dr. Koray ŞAHİN, Op. Dr. Mustafa Alper İNCESoy, Op. Dr. Amrah FARHADOV'a teşekkür ediyorum.

Uzmanlık eğitimim süresinde hep yanımda olan, benden desteklerini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, birçok defa başlarımı ağrıttığım ve hayatım boyunca düşünce ve desteklerine ihtiyaç duyduğum kardeşlerim; **Dr. Hakan Batuhan KAYA, Dr. Mustafa ŞENYURT ve Dr. Ahmet Durcan YAVUZ**'a teşekkür ediyorum.

Uzmanlık eğitimim ve özellikle tez sürecim boyunca bana birçok yardımcı olan, her zaman yardımını benden esirgemeyen ve hakkını ödeyemeyeceğim kardeşlerim **Dr. Bilal SULAK ve Dr. Eyüp Berk ÇİÇEK**'e teşekkür ederim

Beş yıllık uzmanlık eğitimim süresince beraber çalışma fırsatı bulduğum değerli çalışma arkadaşlarım; **Dr. Orkhan ALİYEYEV, Dr. Naseer Ahmad AMİN, Dr. Kanan MİRİZADE, Dr. Muzaffer Ağır, Dr. Aghamezahir AGHAZADA, Dr. Huzeyfe ÇETİN, Dr. Okan Tezgel, Dr. Volkan Ezici, Dr. Said ORUJOV, Dr. Murat Sarıkış Dr. Muhammed Ali GEÇKALAN, Dr. Gökhan LEBE, Dr. Abdurrahman NEAL, Dr. Ümit GÜLER**'e teşekkür ediyorum.

Hiçbir zaman benden yardımını esirgemeyen, kendisinden bitmeyen isteklerime rağmen hiç usanmayan anabilim dalı sekreterimiz **Ezgi YASLITAŞ**'a, beş yıllık süre boyunca bana ablalık yapan ve desteğini esirgemeyen pansuman hemşiresimiz **Zübeyde YEŞİLİŞİK**'a, beraber acil klinikte çalıştığım ve birçok konuda bana yardımcı olan çok değerli tekniker arkadaşlarım; **Hazal AYÇİÇEK, Samet GÖKTEPE, Aleyna AYGÜN, Dođukan Mustafa Kavak, Cemre ALTINOK**'a teşekkür ediyorum.

Son olarak tez sürecim dahil tüm asistanlık sürecimde arkamda desteğini hissettiğim, benim için her günü daha kolay ve güzel hale getiren, zorlukları aşmamda en önemli dayanağım olan ve her daim yanımda olmasını temenni ettiğim çok sevdiğim eşim **Dr. Büşra DEMİRKIRAN**'a ve bugünlere gelmemde hakkı ödenmez ve büyük emekleri olan çok sevgili aileme sonsuz bir teşekkürü borç bilirim.

Dr. Cemil Burak DEMİRKIRAN

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEZ ONAY SAYFASI	ii
BEYAN	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Vertebra Anatomisi.....	4
2.2.1. Servikal Vertebra.....	6
2.2.2. Torakal Vertebra.....	8
2.2.3. Lomber Vertebra.....	9
2.2.4. Sakrum ve Koksiks.....	9
2.3. Embriyoloji.....	10
2.4. Spinal Füzyon.....	12
2.5. Cerrahi Alan Enfeksiyonu.....	13
2.6. Antibiyotik Profilaksisi.....	15
2.6.1. Sistemik Profilaksi.....	15
2.6.2. Lokal Profilaksi.....	16
2.6.3. Vankomisin.....	16
2.6.4. Teikoplanin.....	17
2.6.5. Tobramisin.....	17
2.6.6. Gentamisin.....	18
2.7. Sıçan Modellerinde Spinal Füzyon.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Etik Kurul ve Proje Onayı.....	20

3.2. Çalışma Planı	20
3.2.1. Deney Hayvanları	20
3.2.2. Deney Grupları.....	20
3.2.3. Cerrahi Teknik.....	21
3.2.4. Sakrifikasyon	28
3.3. Örneklerin Analizi.....	28
3.3.1. Radyolojik Analiz	28
3.3.2. Manuel Palpasyon	30
3.3.3. Histolojik Analiz	31
3.3.4. İstatiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR.....	34
4.1. Manuel Palpasyon.....	34
4.2. Radyolojik Analiz	35
4.2.1. Füzyon Skorları.....	35
4.2.2. Füzyon Hacimleri.....	39
4.3. Histolojik Analiz	44
5. TARTIŞMA.....	50
6. KAYNAKLAR.....	56

KISALTMALAR

BT	: Bilgisayarlı Tomografi
IV	: İntervertebral
CAE	: Cerrahi Alan Enfeksiyonu
MRSA	: Metisilin Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
İV	: İntrevenöz



TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 3.1. Deney grupları ve denek sayıları	21
Tablo 3.2. Füzyon skorlamaları puanları	30
Tablo 3.3. Manuel palpasyon skorlamaları puanları.....	31
Tablo 4.1. Manuel palpasyon skorları sonuçları	34
Tablo 4.2. Füzyon skorları sonuçları	36
Tablo 4.3. Füzyon hacimleri sonuçları	40

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2. 1. Hipokrat yöntemi ile spinal deformite tedavisi.....	3
Şekil 2. 2. Omurganın genel anatomisi (20)	5
Şekil 2. 3. Atlas ve Axisin eklemleşmesi (20).....	7
Şekil 2. 4. Axis anatomisi (20)	7
Şekil 2. 5. C5 ve C7 omurlar (20).....	8
Şekil 2. 6. T5 omur anatomisi ve kostalar ile eklemleşmesi (20).....	8
Şekil 2. 7. L3 lomber omur anatomisi (20).....	9
Şekil 2. 8. Sakrum anatomisi (20).....	10
Şekil 2. 9. Koksiks anatomisi (20)	10
Şekil 2. 10. Gövde duvarlarının gelişimi: somitlerin gestasyonun 4. Haftasındaki organizasyonu (20).....	11
Şekil 2. 11. Skleretomlardan omur gövdelerinin gelişimi (20)	11
Şekil 2. 12. Paraspinal yaklaşım (Wiltse) (30).....	12
Tablo 3.1. Deney grupları ve denek sayıları.....	21
Şekil 3. 1. Sıçanın cerrahi öncesi boyanması.....	22
Şekil 3. 2. Sıçanın landmarkların işaretlenmesi.....	22
Şekil 3. 3. Cerrahi işlemde kullanılan malzemeler	23
Şekil 3. 4. Dekortikasyon işleminde kullanılan motorlu burr	23
Şekil 3. 5. İnsizyonun açılması.....	25
Şekil 3. 6. Paraspinal wiltse yaklaşımı	25
Şekil 3. 7. İliak kanata ulaşılması ve greft alınması	26
Şekil 3. 8. Transvers proseslerin dekortikasyonu	27
Şekil 3. 9. Antibiyotik solüsyonu ile karıştırılan otogreftin füzyon sahasına yerleştirilmesi.....	27
Şekil 3. 10. Sakrifikasyon sonrası vertebra segmentinin çıkartılması	28
Şekil 3. 11. Mikro BT cihazı ve çekimler	29
Şekil 3. 12. Örneğin yerleştirilmesi ve çekim aşaması	30
Tablo 3.2. Füzyon skorlamaları puanları	30
Tablo 3.3. Manuel palpasyon skorlamaları puanları	31
Tablo 4.1. Manuel palpasyon skorları sonuçları.....	34
Şekil 4. 1. Gruplar arası manuel palpasyon skorlarının istatistiksel sonuçları.....	35
Tablo 4.2. Füzyon skorları sonuçları	36
Şekil 4. 2. Füzyon skorlarının istatistiksel sonuçları	36
Şekil 4. 3. Kontrol grubunun koronal BT kesiti	37
Şekil 4. 4. Düşük doz teikoplanin grubunun koronal BT kesiti.....	37
Şekil 4. 5. Yüksek doz vankomisin grubunun koronal BT kesiti	38
Şekil 4. 6. Düşük doz vankomisin grubunun koronal BT kesiti	38
Şekil 4. 7. Yüksek doz vankomisin grubunun BT kesiti	39

Tablo 4.3. Füzyon hacimleri sonuçları.....	40
Şekil 4. 8. Füzyon hacimlerinin istatistiksel sonuçları. *P < 0.05.	40
Şekil 4. 9. Kontrol grubunun üç boyutlu BT kesiti	41
Şekil 4. 10. Düşük doz teikoplanin grubunun üç boyutlu BT kesiti.....	41
Şekil 4. 11. Yüksek doz teikoplanin grubunun üç boyutlu BT kesiti.....	42
Şekil 4. 12. Düşük doz vankomisin grubunun üç boyutlu BT kesiti	42
Şekil 4. 13. Yüksek doz vankomisin grubunun üç boyutlu BT kesiti	43
Şekil 4. 14. Kontrol grubuna ait kemik dokunun histopatolojik görüntüsü. A: Kontrol grubunda hasar oluşturulan taraf. B: Kontrol grubunda hasar oluşturulmayan taraf. Hematoksilen ve Eozin 10X büyütme.....	44
Şekil 4. 15. Vankomisin uygulandığında kemik dokunun histopatolojik inceleme görüntüsü. C: Vankomisin düşük doz. D: Vankomisin yüksek doz. Hematoksilen ve Eozin, 10X büyütme.	45
Şekil 4. 16. Teikoplanin uygulandığında kemik dokunun histopatolojik inceleme görüntüsü. E: Teikoplanin düşük doz. F: Teikoplanin yüksek doz. Hematoksilen ve Eozin, 10X büyütme.	46
Şekil 4. 17. Kontrol grubuna ait kemik dokularının Masson's trikrom inceleme görüntüsü. A: Kontrol grubunda hasar oluşturulan taraf. B: Kontrol grubunda hasar oluşturulmayan taraf. Masson's trikrom, 40X büyütme.	47
Şekil 4. 18. Teikoplanin uygulanan gruplarda Masson's trikrom inceleme görüntüsü. C: teikoplanin düşük doz, D: teikoplanin yüksek doz. Masson's trikrom, 40X büyütme.	48
Şekil 4. 19. Vankomisin uygulanan gruplarda Masson's trikorom inceleme görüntüsü. E: Vankomisin düşük doz, F: Vankomisin yüksek doz. Masson's trikrom, 40X büyütme	49

ÖZET

Amaç: Yara içine lokal antibiyotik uygulaması spinal füzyon cerrahisinde kullanım sıklığı giderek artmakta olan bir profilaktik yöntemdir ancak bu yöntemin spinal füzyon üzerindeki etkileri günümüzde hala belirsizdir. Bu çalışmanın amacı, spinal füzyon cerrahisinde yara içine lokal uygulaması yaygın olan teikoplaninin spinal füzyon cerrahisi sonrası füzyon ve kemik iyileşmesi üzerindeki in-vivo etkilerini sıçan spinal füzyon modelinde incelemek ve vankomisin ile karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Wistar cinsi dişi 45 adet sıçana (12 haftalık) iliak kanat grefti kullanılarak paraspinal yaklaşım ile tek seviye (L4-L5) unilateral intertransvers posterolateral spinal füzyon uygulandı. Denekler toplam 5 eşit gruba (n=9) ayrıldı; 1. Grup antibiyotik uygulanmayan kontrol grubu, 2. Grup düşük doz Vankomisin (14.3mg/kg), 3. Grup yüksek doz Vankomisin (71.5mg/kg), 4. Grup düşük doz Teikoplanin (15mg/kg), 5. Grup da yüksek doz Teikoplanin (50mg/kg) uygulanan grup. 8. Haftanın sonunda tüm sıçanlar sakrifiye edildi ve sakrifiye edilen sıçanlardan elde edilen 45 adet vertebra segmenti; mikro BT (bilgisayarlı tomografi), manuel palpasyon, histolojik analiz ile füzyon oluşumu açısından değerlendirildi.

Bulgular: Manuel palpasyon skorları incelendiğinde; kontrol grubu 1.6 ± 0.5 , düşük doz teikoplanin grubu 1.2 ± 0.6 , yüksek doz teikoplanin grubu 1.4 ± 0.7 , düşük doz vankomisin grubu 1 ± 0.7 , yüksek doz vankomisin grubu 0.5 ± 0.7 olarak bulundu. Yüksek doz vankomisin grubunun kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük skorlamaya sahip olduğu görüldü ($p < 0.05$). Füzyon skorları incelendiğinde; kontrol grubu 1.2 ± 0.6 , düşük doz teikoplanin grubu 1.1 ± 0.7 , yüksek doz teikoplanin grubu 0.8 ± 0.6 , düşük doz vankomisin grubu 0.8 ± 0.7 , yüksek doz vankomisin grubu 0.3 ± 0.5 ($p > 0.05$). Gruplar arası değerlendirmelerde yüksek doz vankomisin grubundaki deneklerin füzyon skorlarının diğer gruplara göre düşük olduğu görüldü. Füzyon hacimleri incelendiğinde grupların ortalama füzyon hacimleri (mm^3) sırasıyla; kontrol grubu 14.2 ± 3.5 , düşük doz teikoplanin grubu 13.8 ± 4 , yüksek doz teikoplanin grubu 13.47 ± 2.9 , düşük doz vankomisin grubu 11.2 ± 4.1 , yüksek doz vankomisin grubu 8 ± 3.6 . Yüksek doz vankomisin grubunda füzyon skorlarına uyumlu şekilde füzyon hacimleri kontrol, düşük doz teikoplanin ve yüksek doz teikoplanin gruplarına göre

anlamli derecede dŒŒk olduğu gŒrŒldŒ (p <0.05, ANOVA). Histolojik analizlerde fŒzyon hacimlerine benzer sonuĐlar gŒrŒldŒ.

SonuÇ: Özellikle yŒksek dozda vankomisin yara iÇine lokal uygulanması spinal fŒzyonda fŒzyon kŒtlesini ve fŒzyon skorlarını azaltırken, teikoplaninin hem yŒksek hem de dŒŒŒk dozda kontrol grubuna kıyasla fŒzyon hacmi ve skorları arasında anlamlı bir etkiye sahip olmadığı gŒzlemlendi.



ABSTRACT

Purpose: Local intrawound antibiotic application is a prophylactic method that is increasingly used in spinal fusion surgery, but the effects of this method on fusion are still unclear today. The aim of this study is to compare the in-vivo effects of teicoplanin applied locally into the wound in posterolateral spinal fusion surgery on fusion and bone healing in a rat spinal fusion model and compare it with vancomycin.

Methods: In our study, single level (L4-L5) unilateral intertransverse posterolateral spinal fusion was performed on 45 female Wistar rats (12 weeks old) using a paraspinal approach using iliac crest graft. The subjects were divided into a total of 5 equal groups (n = 9); 1st Group is the control group without antibiotics, 2nd Group is low dose vancomycin (14.3mg/kg), 3rd Group is high dose vancomycin (71.5mg/kg), 4. Group 5 was administered low dose teicoplanin (15mg/kg), Group 5 was administered high dose teicoplanin (50mg/kg). At the end of the 8th week, all rats were sacrificed and 45 vertebra segments obtained from the sacrificed rats; It was evaluated for fusion formation using micro CT (computed tomography), manual palpation, histological analysis.

Results: The mean manual palpation score was as follows; control group 1.6 ± 0.5 , low dose teicoplanin group 1.2 ± 0.6 , high dose teicoplanin group 1.4 ± 0.7 , low dose vancomycin group 1 ± 0.7 , high dose vancomycin group 0.5 ± 0.7 (control verses high dose vancomycin $p < 0.05$). When the fusion scores are examined; control group 1.2 ± 0.6 , low dose teicoplanin group 1.1 ± 0.7 , high dose teicoplanin group 0.8 ± 0.6 , low dose vancomycin group 0.8 ± 0.7 , high dose vancomycin group 0.3 ± 0.5 ($p > 0.05$). In intergroup evaluations, the difference in the high dose vancomycin group was It was observed that the fusion scores of the subjects were lower than the other groups. The mean fusion mass volume (mm^3) of the groups are; control group 14.2 ± 3.5 , low dose teicoplanin group 13.8 ± 4 , high dose teicoplanin group 13.47 ± 2.9 , low dose vancomycin group 11.2 ± 4.1 , high dose vancomycin group 8 ± 3.6 . Consistent with the fusion scores, fusion volumes in the high-dose vancomycin group were lower than

the control, low-dose teicoplanin and high-dose teicoplanin groups ($p < 0.05$, ANOVA). Histological analyzes showed a similar trend for spinal fusion volume.

Conclusion: While local application of high-dose vancomycin into the wound significantly reduced the fusion mass and fusion scores in spinal fusion, it was observed that teicoplanin did not have a significant effect on fusion volume and scores compared to both the high- and low-dose control group.



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Spinal füzyon cerrahisi, iki ya da daha fazla omurga segmentinin birbirlerine füzyonunu sağlayarak bu segmentler arası hareketin engellenmesini amaçlayan cerrahi bir prosedürdür. Spinal füzyon cerrahisinde omurganın patolojik hareketi veya instabilitenin giderilmesi, böylece ağrının geçirilerek hastanın şikayetlerinin azaltılması amaçlanır. Spinal füzyon, vertrebranın dejeneratif, travmatik ve konjenital lezyonlarının tedavisi için yaygın olarak uygulanmakta olan(1) başarılı bir cerrahi operasyon olmakla birlikte postoperatif enfeksiyon %10'a varan insidans ile spinal füzyon cerrahisinde en sık görülen komplikasyonlardan biridir(2, 3).

Yeni ve daha gelişmiş cerrahi teknikler ile birlikte yaygın profilaktik antibiyotik kullanımına rağmen postoperatif enfeksiyon vertebra cerrahisinde hala ciddi bir komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır(4). Füzyon cerrahisinde kullanılan implantlar ile birlikte diyabet, obezite ve sigara kullanımı gibi hastanın eşlik eden komorbiditelerinin bulunması enfeksiyon riskini önemli derecede arttırmaktadır(5). Postoperatif enfeksiyon, vertebrada stabilizasyon sağlayan yapılara ve nöral dokulara zarar verebilir. Aynı zamanda tekrarlayan cerrahi girişimlere, uzun süreli antibiyoterapi kullanımına, uzun süreli hastane yatışlarına ve sonuç olarak medikal maliyetlerde ciddi artışa neden olur.

Vertebra cerrahileri sonrasında spinal enfeksiyona en sık neden olan patojenler, gram pozitif bakteri grubunda yer alan *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis*'tir(6). Bu patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlarında korunmak için sefazolin gibi geniş spektrumlu antibiyotikler geçmişten günümüze yaygın olarak kullanılmaktadır(7, 8). Ancak metisilin dirençli mikroorganizmaların görülme sıklığının artması ile birlikte rutin sistemik profilaktik antibiyotiklerin etkisi azalmaktadır. Mikroorganizmaların eradikasyonu için hedef dokularda daha yüksek doz antibiyotik gerekli olmakla birlikte intravenöz uygulamalarda antibiyotiklerin bu yükseklikteki dozları insanlarda sistemik toksisiteye neden olur(9).

Sistemik toksisiteye sebep vermeden dokularda yüksek dozlara ulaşabilmek ve enfeksiyona karşı etkin bir profilaksi sağlamak amacı ile cerrahi sahaya antibiyotik

tozlarının lokal uygulaması son dönemde popülerleşmektedir. Bazı klinik çalışmalar spinal füzyon cerrahisinde vankomisin (10-13), tobramisin(14, 15) ve ya gentamisin(16, 17) gibi antibiyotiklerin kullanımını incelemiştir. Bu antibiyotik seçeneklerinin enfeksiyon profilaksisinde etkili ve güvenilir olduğu gösterilmiş olsa da yan etki profilleri ve özellikle füzyon oluşumuna etkileri üzerine yeterli sayıda çalışma bulunmamakta olup bu konular günümüzde tartışmaya açıktır (11). Vankomisin ile benzer yapı ve etki spektrumuna ancak daha az yan etki profiline sahip teikoplanin son dönemlerde popülerlik kazanmıştır. Lokal uygulanabilmesi sebebiyle ortopedik cerrahide de kullanımı yaygınlaşmıştır. Ancak spinal füzyon cerrahisinde teikoplaninin lokal uygulanması hakkında literatürde günümüzde yeterli miktarda çalışma bulunmamaktadır.

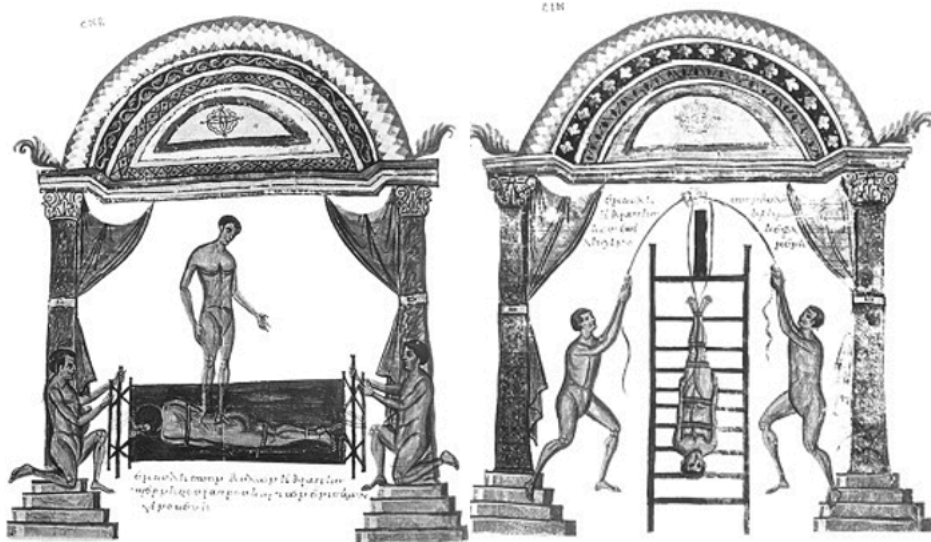
Bu çalışmadaki amacımız, lokal teikoplanin uygulamasının, posterolateral intertransvers proses lomber füzyon uygulanan sıçan modelinde spinal füzyon sonuçları üzerindeki etkilerini incelemek ve bu etkilerini vankomisin ile karşılaştırmaktır. Sonuçların değerlendirilmesinde radyografik analiz, manuel palpasyon ve histolojik analiz yöntemlerini kullandık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Vertebranın insan vücudunun ana eksenini oynadığı rol ve hastalıklarının tedavilerinin araştırılması tıp tarihinde antik çağlara kadar dayanmaktadır. İlk servikal vertebra kırığına eşlik eden paralizi, papirüs Smith'te (Mısır, yaklaşık M.Ö. 1550) tanımlanmıştır. Tedavi, dinlenme tedavisi ile başlatılırken bandaj ve pansuman uygulamaları destek olarak kullanılmıştır(18).

Hipokrat (M.Ö. 460-377), paralizinin eşlik etmediği vertebra kırıklarının tedavisini tanımlamıştır. Gelişen kifoza dengelemek için hasta, sırt üstü yatırılır, ardından iki silindir yardımıyla gerildi. Daha sonra hastasının üzerine otururarak veya ahşap bir yapı yardımıyla vücut ağırlığının kuvvetini kullanır ve vertebra çevresindeki ligamentlere hasar vermeden eklem yüzeylerini birbirinden ayırırdı(19) (şekil 2.1).



Şekil 2. 1. Hipokrat yöntemi ile spinal deformite tedavisi

Hipokrattan tam 5 asır sonra yaşamış olan Cladius Galen, skolyoz, kifoza, lordoza gibi kelimeleri tanımlamıştır. Galen, skolyozda eğriliğin tedavisi için tedavi edici ceket ve bağlama teknikleri denemiştir. Bunlara ek olarak tedavide, yüksek sesle şarkı söyleme

ve farklı tipte nefes egzersizleri önermiştir(20, 21). Claudius Galen'in spinal deformiteler alanındaki yenilikleri uzun seneler boyunca tanı ve tedavide yol gösterici olmuş ve tıbbi yayınlarda yer almıştır.

1900'lü yılların başında röntgen cihazının bulunması ile iskelet sisteminin fonksiyonu ve anatomisinin daha iyi anlaşılması ile birçok cerrah füzyon hakkında yeni fikirler ortaya atmaya başlamıştır. Dr. Berthold Hadra, vertebra kırıklı çıkığı olan bir hastada teller yardımıyla spinal stabilizasyon uygulamış ve ilk defa başarılı bir spinal füzyon sağlamıştır(20). Dr. Hadranın çalışmaları, başka bir meslektaşı olan Dr. Wilkinse ilham vermiş ve kendisi tüberküloz sonrası spinal deformite gelişen bir hastada ilk defa bu tekniği uygulamıştır.

Stabilizasyonun sağlanması amacıyla kullanılan implantlar ise ilk defa 1944 yılında faset eklem için vida kullanan Don King tarafından cerrahiye adım atmıştır. İleriki yıllarda Boucher pedikül vidalarını kullanmış ve 1962 yılında Dr. Harrington teller ile kombine ederek rod kullanmaya başlamıştır(22).

Teknolojik gelişmeler ile birlikte uygulama sıklığı artan spinal füzyon cerrahisi günümüzde hala birçok araştırmannın konusu olarak gelişmeye devam etmektedir.

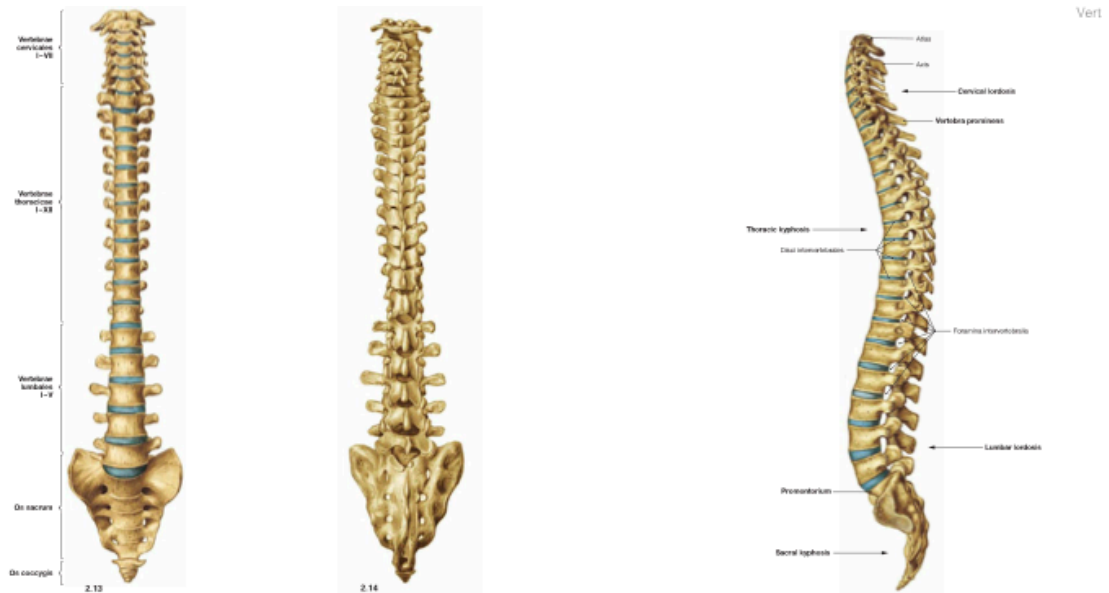
2.2. Vertebra Anatomisi

Spinal anatominin kapsamlı bir şekilde anlaşılması, nörovasküler, kemik ve yumuşak doku bileşenleri arasında var olan ilişkilerin yeterli derecede anlaşılmasını gerektirir. Heterojen bir yapı olan vertebra, segmental anatomisi 33 seviyesi boyunca geniş ölçüde değiştiği için benzersiz bir yapıdır. Herhangi bir düzeyde bulunan patolojiyi etkili bir şekilde tedavi etmek için vertebra yapısındaki ince farklılıkların tam olarak anlaşılması gerekir(23).

Vertebra sütunu, beş bölüme ayrılmış 33 adet vertebra içerir (7 servikal, 12 torasik, 5 lomber, 5 sakral ve 4 koksigeal) (Şekil 2.2). Sakral ve koksigeal vertebra birbirlerine füzyon olarak vertebranın 24 hareketli segment olmasına neden olur. Doğuştan gelen anomaliler ve segmentasyondaki değişiklikler yaygındır. Dik duruş pozisyonu elde edildiğinde servikal ve lomber segmentlerde lordoz gelişir. Torasik ve sakral segmentler kifotik duruşlarını koruyarak kosta ile pelvik kuşağın dayanak noktası görevini görürler. Genel olarak, her bir hareketli vertebra gövdesi, kranialden kaudale doğru ilerledikçe büyür. Tipik bir vertebra, spinal kanalı saran anterior gövde ve

posterior arka içerir. Nöral ark birleşerek spinöz prosesi oluşturan 2 adet laterale uzanan lamina ve 2 adet posteriora uzanan pedikülden meydana gelir. Vertebra gövdesinin her iki tarafında, transvers prosesler ve süperior ile inferior artiküler prosesler bulunur. Artiküler prosesler, bitişik vertebralarla birleşerek sinoviyal eklem oluştururlar. Artiküler proseslerin yönelimi, vertebra segmentlerindeki fleksiyon, ekstansiyon veya rotasyon derecesini belirler. Spinöz ve transvers prosesler, onlara bağlı olan birçok kas için kaldıraç kolu olarak görev görür. Vertebra sütununun uzunluğu erkeklerde ortalama 72 cm olmak ile birlikte kadınlarda 7 ila 10 cm daha kısadır. Omurilik kanalı, vertebra boyunca uzanır ve omurilik, konus medullaris ve cauda equina'yı koruma sağlar(1).

Omurilikte 31 çift sinir kökü çıkmaktadır. Sinir çiftleri ilk servikal vertebraun kranial tarafından başlayarak koksiks bölgesinden çıkan bir sinir çifti ile sona erer. Hem spinal kolon hem de spinal kord, foramen magnumdan birlikte çıkarken, spinal kord genellikle yetişkinlerde L1-L2 intervertebral disk seviyesinde konus medullaris olarak incelirken (T12-L3 aralığı); kemik spinal kolon yapısı koksikte sonlanır. Konus medullaris'ten çıkan sinir kökleri, her ilgili lomber seviyedeki vertebral foramenlerden çıkarak spinal kanal içinde seyahat eden aksonal yapıların bir birleşimi olan cauda equina'yı oluşturur(24).



Şekil 2. 2. Omurganın genel anatomisi (20)

Her omur bir diğerine, nöral arkları ve gövdeleri arasındaki eklemlerle bağlıdır. Nöral arklar arasındaki eklemler, zygapofiziyal eklem veya faset eklem olarak adlandırılır. Bunlar, bir omurun alt artiküler prosesi ile kaudalindeki omurun üst artiküler prosesi arasında bulunur. Bu eklemler, kıkırdak yapıları kaplayan sinoviyal bir zar ve bunları saran bir eklem kapsülü içeren sinoviyal eklemlerdir.

Vertebra segmentleri arasında bulunan özel disk yapılarına intervertebral disk adı verilir. Birinci ve ikinci vertebral segmentlerin arası dışında tüm vertebra gövdeleri arasında bulunur. İntervertebral diskler güçlü ancak deformasyona uğrayabilen yapılarıyla hareketi, yük taşımayı ve şok emilimini sağlarlar. Her intervertebral disk, merkezinde nukleus pulposus ve periferde annulus fibrosus halkası ile bir çift omur endplate'ini içerir. İntervertebral diskler tüm vertebra seviyesinde sekonder eklem ya da bir simfizis yapısı oluştururlar.

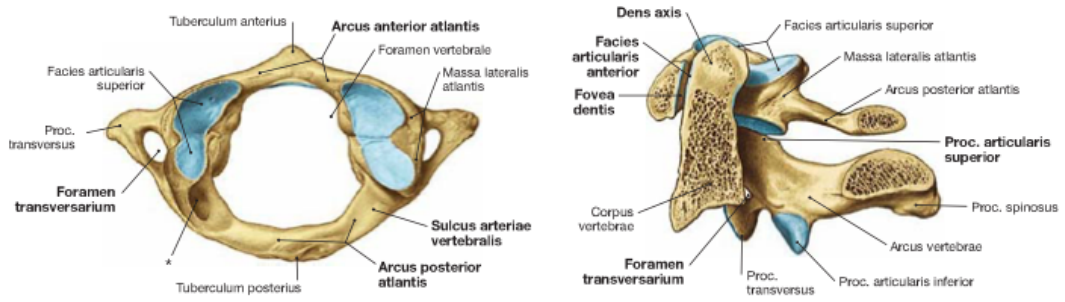
Omur endplate'leri, kıkırdak-fibrokıkırdak ve hyalin kıkırdak yapısında olan, 1 mm kalınlığında levhalardır. Yaşlanma ile birlikte yapısındaki fibrokıkırdak oranı artar. Nukleus pulposus, kuru ağırlığın %65'ini proteoglikan ve %15 ila %20'sini kolajen oluşturan, %70 ila %90'ı sudan oluşan yarı sıvı bir mukoid yapıdır. Annulus fibrosus, çok yönlü gerilim kuvvetine dayanacak şekilde ardışık lamellerde kollajen liflerinin değişen yönelimi ile 12 eşmerkezli lamelden oluşur. Annulus fibrosusun %60 ila %70'i sudan oluşur; kuru ağırlığın %50 ila %60'ını kolajen ve yaklaşık %20'sini proteoglikanlar oluşturur. Yaşla birlikte proteoglikan ve su oranları azalır. Annulus ve nukleus, belirgin bir sınır olmayacak şekilde kesişim bölgesinde birleşir. Diskler vücuttaki en büyük avasküler yapılardır ve beslenmesi özel bir endplate damar ağından difüzyon ile gerçekleşir.

2.2.1. Servikal Vertebra

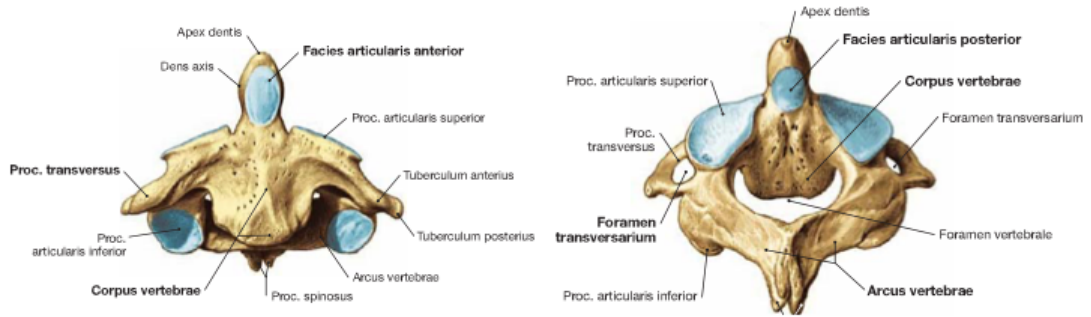
Toplam 7 adet servikal vertebra ve 8 adet spinal sinir çifti mevcuttur. Servikal vertebraların gövdeleri daha küçük, foramen vertebraleleri geniş, spinöz prosesleri kısa ve çatallıdır. Servikal vertebralar yetişkinlik döneminde 12 cm uzunluğa ulaşabilir ve toplam spinal kolon uzunluğunun %20'sini meydana getirir(25).

İlk iki vertebra, sırasıyla atlas ve axis olarak adlandırılır ve belirgin özelliklere sahiptir. Bu vertebralar, subaxial vertebrayı kafatasının oksipital kısmına bağlar ve boyun rotasyonu ile fleksiyon/ekstansiyonunu sağlarlar. Atlas (C1), şekil 2.3'te gösterildiği gibi, bir gövdeye sahip olmamasına rağmen, iki lateral superior faseti birbirine

bağlayan anterior ve posterior arka sahiptir. Lateral fasetler üst (konkav) ve alt artiküler fasetlere sahiptir. Anterior arkda anterior tuberkül ve axisin densi bulunur. Lateralde transvers proses ve vertebral arterin geçerek foramaen magnuma yöneldiği transvers foramen bulunur(24, 26). Axis (Şekil 2.4), Atlasın anterior arkı ile eklemlenen odontoid çıkıntıya sahip olması dışında diğer servikal vertebralara benzemektedir. Odontoid çıkıntı transvers atlantal ligament ile desteklenen yaklaşık 15 mm uzunluğunda yukarı yönelen bir yapıdır(24, 27). Axis transvers foramenin posteriorunda kalan ve diğer servikal vertebralardan daha büyük pediküle sahiptir(23).

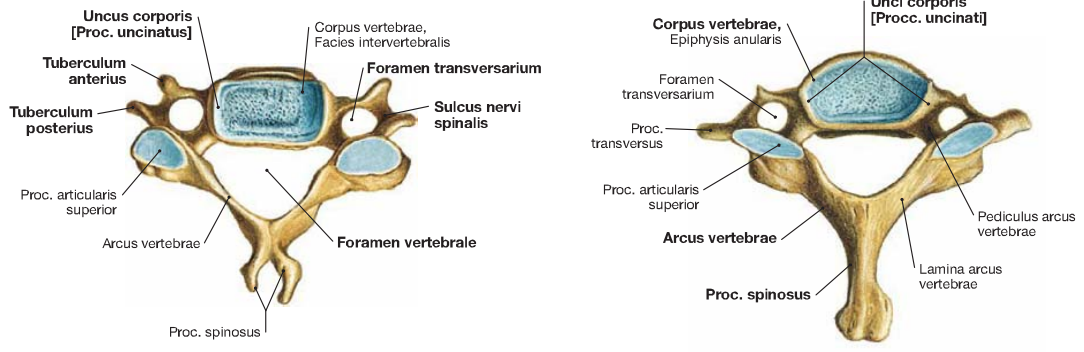


Şekil 2. 3. Atlas ve Axisin eklemlenmesi (20)



Şekil 2. 4. Axis anatomisi (20)

Alt servikal vertebralara bifid spinöz prosese sahip olup sıklıkla birbirlerine benzemektedir. C7 diğerlerinden farklı olarak muayenede hissedilebilen tek çıkıntı olan vertebra prominens sahiptir. (Şekil 2.5). Vertebral arter C6 seviyesine kadar transvers foramenlerin içinde seyretmeye devam eder ve cerrahi prosedürlerde yaralanabilir bu nedenle anatomik yönelimine tam olarak hakim olunması önem taşır(28).

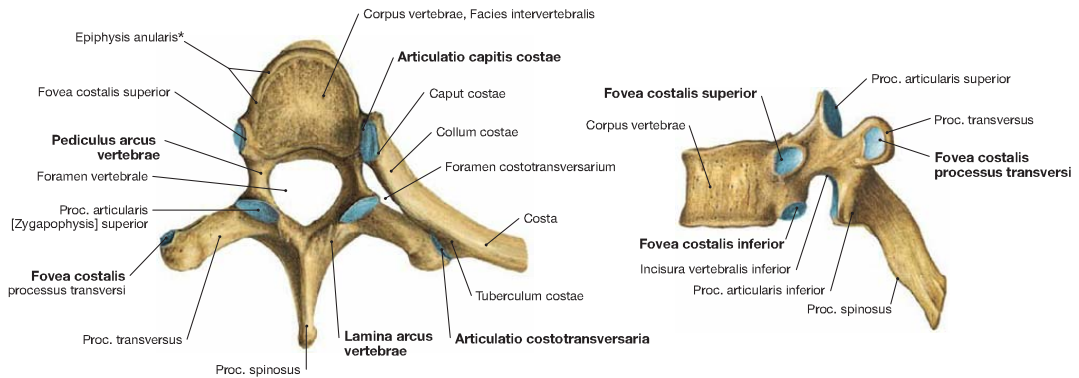


Şekil 2. 5. C5 ve C7 omurlar (20)

C1-C2 diartrodial türde bir eklemdir. 50 derecelik bir rotasyon ve 10 derecelik fleksiyon katkısı bulunmaktadır. Subaksiyel eklemden gelen 50 derecede fleksiyon-ekstansiyon, 50 derece rotasyon ve 60 derecede lateral fleksiyon ile servikal hareket açıklığı tamamlanır.

2.2.2. Torakal Vertebra

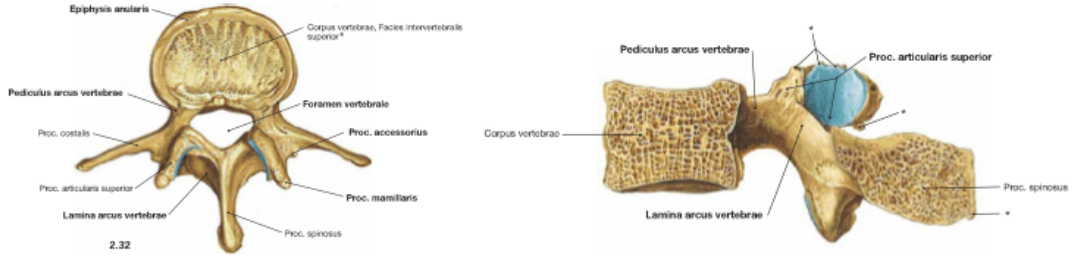
Toplam 12 adet bulunan torasik vertebralar, kostalar ile eklemleşen özgün bir yapıya sahiptir. Vertebra gövdelerinin lateral kenarlarında bulunan kostal fasetler kostaların baş kısmıyla eklemleşir (Şekil 2.6). Üst torasik vertebralar, her biri aynı numaralı kosta ile eklemleşen üst ve alt fasete sahiptir; alt kostal faset, altındaki kosta ile eklemleşir. Alt torasik vertebralarda ise, lateralde bir tek kostal faset bulunur. Ayrıca, T1-10 arasındaki vertebraların her birinin transvers proseslerin lateral fasetlerinin üstünde, lateral transvers kostal fasetleri bulunur (23, 26). Kosta ile vertebra arasındaki eklemleşme, ekstra stabilite sağlar ve torasik vertebradaki mevcut rijiditeyi sağlar. Torasik vertebraların faset eklemleri daha koronal bir düzlemde yer alır, böylece fleksiyon stabilitesi sağlar. Spinal kanal yuvarlak bir yapıya sahiptir ve spinal kord için komşu vertebra bölümlerine kıyasla daha az serbest alan sağlar(24).



Şekil 2. 6. T5 omur anatomisi ve kostalar ile eklemleşmesi (20)

2.2.3. Lomber Vertebra

Lomber vertebranın gövdesi büyük, ağır ve böbrek şeklindedir (Şekil 2.7). Kanal darlığına bağlı spinal stenoz, epidural aralığın kaudal yöne doğru daralması nedeni ile üst lomber seviyelerde daha olasıdır. Faset eklemler fleksiyon/ekstansiyona izin vermek için sagittal düzlemde yerleşmişlerdir; üst artiküler fasetler, inferior artiküler fasetlerin lateralindedir. Her üst artiküler fasetin posterior fasetinden mamiller prosesler adı verilen yapılar çıkar. Pediküller kısadır ve medial inklinasyona sahiptir, laminalar sagittal düzlemde vertikal konumdadır. Spinal kanalın lateral sınırlarında, sinir köklerinin aşağı doğru geçmesine izin veren lateral resesler bulunur(24, 26). Lateral reseslerin 5mm'den daha az olması darlığa sebep olarak spinal stenoz semptomlarına yol açabilir(29). İntervertebral (IV) foramenin ortalama yüksekliği yaklaşık 20 mm'dir(30) ve 15 mm'nin altında olması sinir kökünde bası semptomlarına neden olabilir (31). L5'in ilium ve/veya sakrumla füzyon olması sakralizasyon olarak adlandırılır ve ileriki yaşlarda semptomatik olabilen konjenital bir anomalidir.

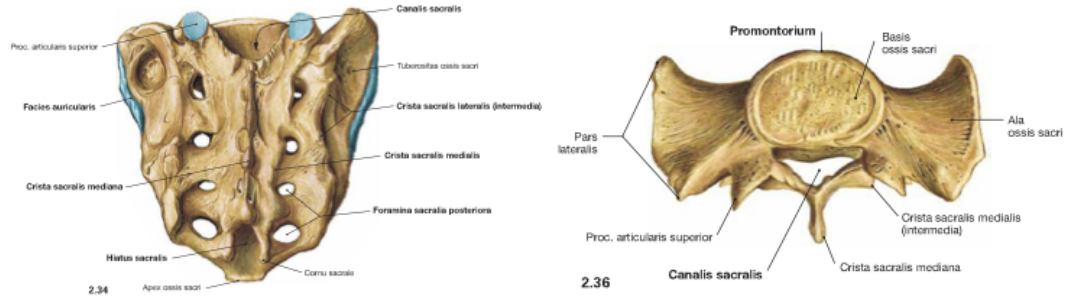


Şekil 2. 7. L3 lomber omur anatomisi (20)

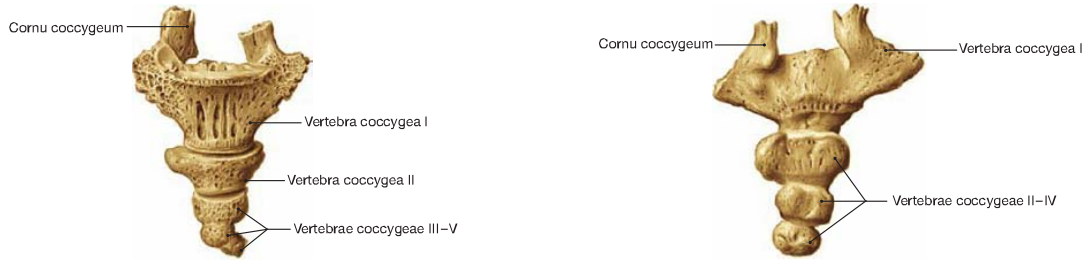
2.2.4. Sakrum ve Koksiks

Sakrum (Şekil 2.8) ve koksiks (şekil 2.9) sırasıyla beş ve dört kemik segmentinin füzyonu ile oluşur. Sakrum, vücut ağırlığının vertebradan pelvise doğru aktarılmasını sağlar. Sakral kifoz normalde yaklaşık olarak 25 derecedir ve tepe noktası S3'te bulunur. Sakrumun lateral sınırında, sinir köklerinin geçişi için izin veren daha büyük anterior ve posterior foramenler bulunur. Sakral kanal kaudal yönde daralır ve

genellikle S4 veya daha yaygın olarak S5 seviyesinde sakral hiatus ile sona erer(24, 26). Lomberleşme veya kaynamamış bir S1, semptomatik seyreden konjenital bir anomalidir.



Şekil 2. 8. Sakrum anatomisi (20)



Şekil 2. 9. Koksiks anatomisi (20)

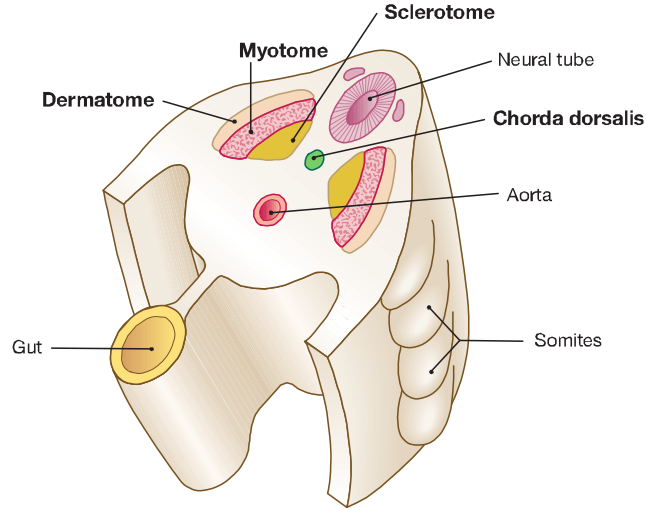
2.3. Embriyoloji

Notokord ve somitler omurga kolonun embriyolojik gelişimi için en önemli yapılardır. Omurga somitlerin skleretomundan kaynaklanan mezenkimal hücrelerden gelişir. Gestasyonun 4. Haftasında skleretom hücreleri nöral tüp ve notokorda doğru ilerleyerek bu yapıların çevresini sararlar (şekil 2.10). Sklerotomlar notokord ve nöral tüpü çevrelediğinde, her seviye gevşek bir şekilde paketlenmiş hücrelerin bulunduğu kranial alan ve yoğun şekilde paketlenmiş hücrelerin bulunduğu kaudal alan olarak ikiye ayrılır. Her bir omur, bir çift sklerotomun kaudal yarısının, alttaki sklerotom çiftinin kranial yarısı ile yoğunlaşmasının füzyonuyla oluşturulur.

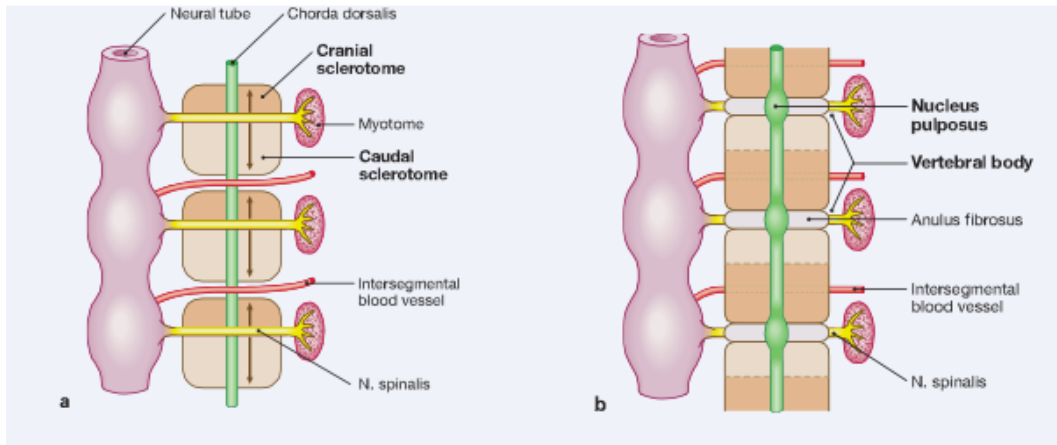
Sklerotomun tek bir seviyesindeki iki yarım arasındaki alan, O'Rahilly tarafından "hücresiz alan" olarak tanımlanmaktadır. Bu "boşluk", annulus fibrosus'u oluşturmak

için kaudal bölgede yoğun olarak paketlenmiş sklerotom katmanından kranial bölgeye doğru göç eden hücrelerle dolacaktır(32).

Omurgaların gövdeleri oluştuğça, bitişik omurgaların gövdeleri arasındaki seviyelerde varlığını sürdüren küçük fragmanlar dışında notokord yapısı dejenere olur. Bu kısımlar merkezde jelatinimsi bir yapı oluşturacak şekilde büyür; nukleus pulposus, annulus fibrosus ile birlikte ilgili intervertebral diskleri oluşturur (şekil 2.11).



Şekil 2. 10. Gövde duvarlarının gelişimi: somitlerin gestasyonun 4. Haftasındaki organizasyonu (20)

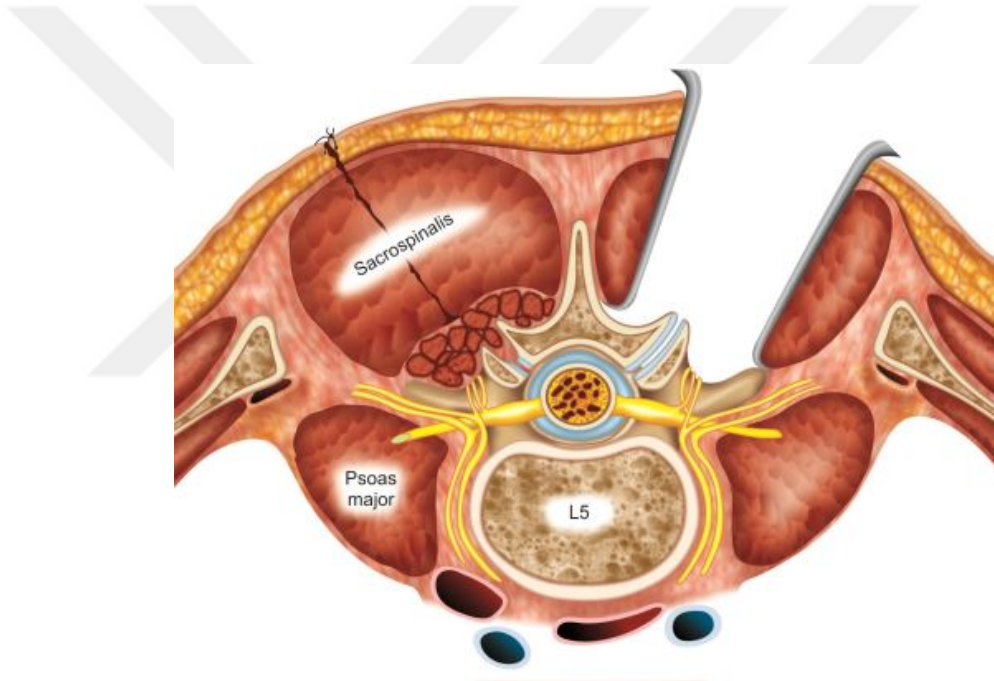


Şekil 2. 11. Skleretomlardan omur gövdelerinin gelişimi (20)

2.4. Spinal Füzyon

Spinal füzyon cerrahisi iki veya daha fazla vertebra segmentinin hareketini önleyerek eklem kaynaklı ağrıların giderilmesini amaçlayan bir artrodez prosedürüdür. Artrodez cerrahisinde, her iki vertebral segmentin eklem yüzeylerinde bulunan kıkırdak doku debride edilir ve farklı türde kemik greft materyalleri ile oluşturulan boşluk doldurularak yeni kemik oluşum indüklenir ve iki ayrı vertebral kemik segmenti tek bir segment haline getirilir(33).

Spinal kasların arasından girilerek transvers proseslerin dekortike edilip daha sonra greft materyali ile greftlenerek spinal füzyon sağanmasına paraspinal (Wiltse) yaklaşım (şekil 2.12) ile posterolateral füzyon adı verilir.



Şekil 2. 12. Paraspinal yaklaşım (Wiltse) (30)

İlk olarak ileri derece skolyoz ve spinal tüberküloz tedavisinde kullanılmış olmakla beraber günümüzde endikasyonları genişletilmiş olup füzyon cerrahi uygulama sıklığı önemli ölçüde artmıştır(34). Füzyon cerrahisi kararında hastanın mesleği, atletik veya günlük aktiviteleri ve sosyo-ekonomik düzeyi ile birlikte cerrahın spinal patolojilerde cerrahi tekniklerin rolüne inanması ve cerrahi tecrübesi de etkili olmaktadır. Cerrahi kararındaki multifaktoriyel etkenler nedeni ile genişletilmiş endikasyonlar arasında bulunan, malalignment , spondilozis, spinal stenoz , faset eklem dejenerasyonu ve

sekonder nöral basıya neden olabilen instabilite gibi patolojilerde füzyon cerrahisi uygulaması hakkında bir fikir birliğine varılamamıştır(35, 36). Spinal füzyon cerrahisindeki teknolojik gelişmeler , hasta popülasyonundaki değişim ve mevcut endikasyonlardaki tartışmalar füzyon cerrahisinin günümüzde sıklığının artmasına neden olmuştur (37).

Geçmişte füzyon sağlanması için yalnızca kemik greftlemesi yapılmış olup teknolojik gelişmeler sonucunda günümüzde pedikül vidaları, metal rodlar ve metal-grafit kafesler gibi yardımcı implantlar sıklıkla kullanılmaktadır. Füzyon cerrahisinde, anterior, posterior, retroperitoneal, transperitoneal yaklaşımlar kullanılabilir. Posterior füzyon, vertebranın posterior elemanlarının dekortike edilmesi veya transvers proseslerin dekortike edilip greft yerleştirilmesi şeklinde yapılabilir. En iyi teknik sorusu ise tartışmalı olmakla birlikte cerrahin tecrübesi, patolojinin tipi ve farklı yapıların iyileşme potansiyeline göre değişir(1).

Diğer spinal cerrahilerden farklı olarak teknik olarak daha zorlayıcı olan ve uzun cerrahi süreleri gerektiren spinal füzyon cerrahisi, daha yüksek komplikasyon oranları ile ilişkilidir(33). Füzyon uygulanan spinal cerrahi işlemlerde karşılaşılan komplikasyon oranları diğer tekniklere göre 2 kat fazla olmaktadır. Enstrüman yetmezliği, kronik ağrı, sinir yaralanmaları, pulmoner emboli, füzyon oluşmasında başarısızlık gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Postoperatif enfeksiyon da sık görülen ve yıkıcı sonuçlara neden olabilen (38) profilaksi ve tedavi için farklı yöntemler kullanılmakta olan bir komplikasyondur. Tedavi sürecinde tekrarlayan uzun süreli hastane yatışları, uzamış antibiyotik tedavileri ve tekrarlayan cerrahi prosedürlerin gereksinimi medikal maliyetlerde önemli derecede artışa neden olmakta ve hasta morbiditesini arttırmaktadır(39). Bu nedenle profilaktik yöntemlerin daha detaylı olarak araştırılması ve daha etkili, maliyeti düşük yöntemlerin geliştirilmesi spinal füzyon cerrahisinin başarısında önemlidir.

2.5. Cerrahi Alan Enfeksiyonu

Cerrahi alan enfeksiyonu (CAE) cerrahi işlem sonrasında görülen en önemli komplikasyonlarından birisidir. Bir enfeksiyonun CAE olarak tanımlanabilmesi için operasyon sonrası ilk 30 gün, implant kullanılan vakalarda ise ilk 1 yıl içerisinde ortaya çıkması gerekmektedir(40). Cerrahi alan enfeksiyonları enfeksiyonun fasya ve kas dokusuna göre konumuna göre sınıflandırılır.

Enfeksiyon gelişen birçok hastada, kontaminasyon ciltteki endojen flora kaynaklı olmaktadır. Literatürde gelişen enfeksiyonların %70'inden yalnızca 3 gram pozitif kok ve 5 gram negatif basil türünü içeren küçük bir grup organizmanın sorumlu olduğu gösterilmiştir(40, 41).

Geçtiğimiz yıllarda enfeksiyon patogenezinin daha iyi anlaşılması ve tedavi seçeneklerinin artması ile birlikte insidansı azalmış olsa da morbidite ve ekonomik yük açısından büyük etkisi nedeniyle cerrahi alan enfeksiyonu, sosyal, ekonomik ve operasyonel açıdan en kapsamlı incelenen cerrahi komplikasyonlardan biridir(42). Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 160,000 vaka incelenmiş ve vaka başı 90,000 Amerikan Dolarına kadar artabilen maliyete neden olduğu gösterilmiştir(43).

Postoperatif enfeksiyonlar, vertebra cerrahisi sonrası en sık görülen komplikasyonlardan biridir. Spinal füzyon cerrahisinde enstrüman kullanımının son dönemde yaygınlaşması ile birlikte enfeksiyon oranlarının da arttığı bildirilmiştir(44). Cerrahi öncesi, sırası ve sonrasında alınan tüm önlemlere rağmen spinal füzyon sonrası enfeksiyon oranları %0.7 ile %2.3 arasında seyretmekte olup(45) enstrumantasyon kullanılan vakalarda %6.7 ye kadar artmaktadır(46, 47). Aynı zamanda posterior yaklaşım tercih edilen hastalarda enfeksiyon oranının, anterior yaklaşım tercih edilenlere göre belirgin derecede fazla olduğu bildirilmiştir(48).

Spinal füzyon cerrahisi sonrası gelişen enfeksiyonlarda, hasta kaynaklı risk faktörleri arasında; Diyabet, steroid kullanım öyküsü, aşırı alkol tüketimi, obezite ve sigara kullanımı bulunmaktadır(2). Üç saatten uzun süren operasyonlar ve 1000cc'den fazla kan kaybı da ek risk faktörleri arasındadır. Yaş tek başına bağımsız bir risk faktörü olmamakla birlikte, komorbiditelerin ileri yaştaki hastalara daha sık eşlik ettiği göz önünde bulundurulmalıdır.

Füzyon cerrahisinde enfeksiyonu önlemek amacı ile rekraktörlerin aralıklı olarak gevşetilmesi, cerrahi sonunda nekrotik dokuların debride edilmesi gibi kesin bilimsel kanıt bulunmayan birçok strateji öne sürülmüştür. Vertikal hava akımı ve profilaktik antibiyotik kullanımı ise etkinliği kanıtlanmış olan ve cerrahilerde yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir.

2.6. Antibiyotik Profilaksisi

2.6.1. Sistemik Profilaksi

Preoperatif antibiyotik profilaksisi, cerrahi işlem öncesi postoperatif enfeksiyondan korunmak için yapılan antibiyotik uygulaması olarak tanımlanabilir. Antibiyotik profilaksisi intraoperatif yara kontaminasyonunu engellemek için uzun süredir kullanılmakta olan bir yöntemdir ve yüksek enfeksiyon riski taşıyan ve implant kullanılan vakalar gibi enfeksiyonun ciddi sonuçlar doğurabileceği vakaların tümünde kullanımı önerilmektedir(40). İlk olarak 1961 ve 1964 yıllarında yapılan çalışmalarda sistemik antibiyotik profilaksisinin etkinliği kanıtlanmıştır(49, 50) ve günümüzde literatürde rutin kullanımını destekleyen birçok çalışma mevcuttur(51). 2008 yılında total kalça artroplastisi uygulanan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada profilaksi uygulanmayan hastalara kıyasla sistemik antibiyotik profilaksisi uygulanan hastalarda enfeksiyon riskininin %80 oranında azaldığı bildirilmiştir(52).

Uygulama zamanı değişken olmakla birlikte asıl amaç cerrahi prosedür sırasında yeterli bakterisidal etkinliğe sahip doku dozuna ulaşılmasıdır(53, 54). Yapılan çalışmalara göre en yaygın olarak kullanılan ajanlar göz önüne alındığında, antibiyotiklerin işlemde en az 30 en fazla 60 dakika önce kullanılması önerilmektedir(55). Turnike kullanımı gibi özel durumlar antibiyotiklerin dokularda yeterli doza ulaşmasını etkilediği için uygulama öncesi göz önüne alınmalıdır.

Profilaksi için seçilecek antibiyotiklerin insizyon öncesinde bakterisidal doku seviyesine ulaşabilmesi ve sonrasında 24-48 saatten uzun kullanılmaması önemli olmakla birlikte, aynı zamanda patojene spesifik olmalıdır(56).

Bu kriterlerin çoğunu karşılamak ile birlikte iyi bir güvenlik profiline sahip olan sefalosporinler beta-laktam allerjisi olmayan ve metisilin dirençli *staphylococcus aureus* (MRSA) şüphesi olmayan hastalarda enfeksiyon profilaksisi için en sık kullanılan antibiyotik grubudur(57, 58). Özel durumlar göz önüne alındığında kindamisin ve vankomisin en sık kullanılan alternatif ajanlar olmaktadır.

Ancak özellikle hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olan metisilin dirençli organizmaların (MRSA) görülme sıklığının artması(59) ile birlikte sefalosporinlerin etkinliği azalmakta olup glikopeptid grubu antibiyotikler olan vankomisin ve teikoplanin gibi alternatif seçeneklerin araştırılmasını gerekli kılmıştır(60, 61).

2.6.2. Lokal Profilaksi

Ortopedik cerrahilerde lokal antibiyotik kullanımı son dönemlerde yaygınlaşmaktadır. Sistemik uygulamanın, avasküler dokularda yetersiz etkisi ve dirençli vakalarda istenilen doku **konstantrasyonuna** ulaşmak için gerekli sistemik dozun insanda toksisiteye sebep olması, lokal uygulamanın popülerleşmesine katkı sağlamıştır(9). Ortopedik cerrahide, lokal antibiyotik uygulaması ilk defa 1970 yılında antibiyotiklerin polimetilmetakrilat ile karıştırılması ile başlamıştır(62). Daha sonraki dönemlerde farklı türde taşıyıcılar ile karıştırılarak kullanılmaya devam etmiş ancak kullanımı uzun bir süre yalnızca periprostetik eklem enfeksiyonlarının tedavisi ile sınırlı kalmıştır. 2011 yılından itibaren lokal antibiyotik kullanımının vertebra cerrahisindeki profilaktik etkinliği ile ilgili literatürde birçok çalışma yayınlanmaya başlamış ve böylece pratikte kullanımını yaygınlaştırmıştır(44, 63, 64).

2.6.3. Vankomisin

Vankomisin, hücre duvarı sentezi üzerine etki eden, metisilin dirençli organizmalar da dahil gram pozitif bakteriler üzerinde etkin glikopeptid yapıda bir antibiyotiktir. Dirençli mikroorganizmaların neden olduğu komplike enfeksiyonlarda intravenöz (İV) ve oral yolla kullanılabilir(65). Dünya Sağlık Örgütü'nün insanlar için kritik öneme sahip ilaçlar listesi arasında yer alır (66). Profilaksi amacı ile penisilin ve sefalosporin alerjisi olan hastalarda, nadir olarak sistemik uygulaması mevcuttur(67).

Günümüzde vankomisin tozu spinal füzyon cerrahisinde lokal kullanımı en sık olan antibiyotik olup profilaksi ve füzyon üzerine etkileri birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Vertebra cerrahisinde, lokal vankomisin uygulamasının tek başına sistemik uygulamadan daha etkili olduğu gösterilememiştir(45, 68), ancak kombine kullanım sonucunda postoperatif enfeksiyon oranlarını kontrol grubuna göre belirgin derecede düşürdüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur(63, 69, 70).

İn vitro çalışmalar, vankomisinin, yüksek dozlarda kemik iyileşmesinde önemli rolü olan osteoblast ve fibroblastlar üzerinde sitotoksik etkisi **olabileceğini** göstermiş olup(71-73), araştırmacıların vankomisinin spinal füzyon üzerindeki negatif etkilerini incelemesine yol açmıştır(74, 75). Vankomisinin füzyon üzerindeki etkilerini inceleyen in-vivo **çalışmalar** kısıtlıdır. Literatürde yalnızca bir çalışmada, vankomisinin ratlarda travma ile indüklenen heterotopik ossifikasyonu azalttığı gösterilmiştir(76).

2.6.4. Teikoplanin

Teikoplanin metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* ve *Enterococcus faecalis* dahil gram pozitif bakteriler üzerine etkili, glikopeptid yapıda, hücre duvar sentezi inhibisyonu ile etki gösteren bir antibiyotiktir(77). Vankomisine benzer etkinliğe ve spektruma sahip olup, metisilin dirençli organizmaların neden olduğu enfeksiyonlarda sistemik olarak kullanılmaktadır.

Vankomisine göre daha uzun yarı ömüre, daha yüksek proteine bağlanma kapasitesine ve daha az nefrotoksisiteye sahiptir(78-80). Yan etki profilinin daha az olması, iyi bir doku penetrasyonu ile istenilen terapötik konsantrasyonlara ulaşabilmesi ve etkinliğinin vankomisine yakın olması nedeniyle dirençli organizmaların neden olduğu ortopedik enfeksiyonlarda kullanılabilir(81). Sistemik uygulamasının etkinliğini gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte(82-84) lokal uygulamadaki etkinliğini inceleyen çalışmalar çok kısıtlıdır.

Lokal teikoplanin tozu uygulamasının, spinal füzyon cerrahisindeki profilaktik rolü ve füzyon üzerindeki yan etkileri ile ilgili yeterli çalışma bulunmamakta olup günümüzde araştırmaya açıktır. Literatürde vankomisin ile karşılaştırıldığı tek bir retrospektif çalışmada, benzer profilaktik etkinliğe sahip olduğu ve füzyon üzerine pozitif etkisi sebebi ile vankomisinden üstün olduğu bildirilmiştir(85).

Spinal füzyon cerrahisinde vankomisinin etkileri göz önüne alındığında, benzer etki profili ile birlikte daha iyi bir yan etki profiline sahip olan teikoplanin, spinal füzyon cerrahisinde enfeksiyon profilaksisi için iyi bir seçenek olabilir.

2.6.5. Tobramisin

Tobramisin, aminoglikozid sınıfına ait bir antibiyotik olup, özellikle gram-negatif bakterilere karşı yüksek düzeyde etkinliği ile bilinir. Bu antimikrobiyal ajan, bakteriyel ribozomal protein sentezini inhibe ederek, hücre zarının permeabilitesini değiştirerek ve bakteriyel hücrelerin ölümüne yol açarak çalışır. Tobramisin, özellikle *Pseudomonas aeruginosa* gibi dirençli bakterilere karşı etkili olması nedeniyle, hastane enfeksiyonlarının tedavisinde sıklıkla tercih edilen bir antibiyotik ajandır(86). Dünya Sağlık Örgütüne göre kritik öneme sahip ilaçlar listesinde yer almaktadır(87). Diğer aminoglikozid türevi antibiyotikler gibi ototoksisite ve nefrotoksisite gibi yan etkileri bulunmaktadır(88, 89).

Tobramisinin lokal kullanımını inceleyen in-vivo çalışmaları sayısı sınırlıdır. tobramisin(90, 91) uygulamasının vertebra cerrahisi sonrası enfeksiyon riskini anlamlı derecede azalttığını bildiren çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada tobramisin ile karıştırılmış kalsiyum sülfat boncukları tavşanlardaki tibial metafiz defektlerine yerleştirilmiş olup osteogenez üzerinde olumsuz bir etkileri olmadığı gözlemlenmiştir(92), yine başka bir in-vivo hayvan çalışmasında sıçan spinal füzyon modelleri üzerindeki etkileri araştırılmış ve kontrol grubuna göre spinal füzyonu pozitif etkilediği bildirilmiştir(75).

2.6.6. Gentamisin

Gentamisin, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* gibi mikroorganizmalara karşı etkili aminoglikozid grubunda yer alan bir antibiyotik ajandır. Bakteriyel ribozomun 30S alt ünitesine bağlanarak protein sentezini engelleyerek bakterisidal etki gösterir. Nefrotoksik, ototoksik ve nörotoksik yan etkilere sebep olabilir.

Güçlü gram-negatif etkileri, spinal füzyon cerrahisinde gentamisini potansiyel bir profilaktik seçenek yapmaktadır. Gentamisin (16, 17) uygulamasının vertebra cerrahisi sonrası enfeksiyon riskini anlamlı derecede azalttığı bildirilmiştir. Kemik iyileşmesi üzerindeki etkilerinin incelendiği in-vitro bir çalışmada farklı konsantrasyonlarda osteoblastların; proliferasyonu, metabolik fonksiyonları ve kemik mineralizasyonu üzerindeki etkileri incelenmiş ve bunlar üzerinde olumsuz etkiye sebep olduğu ancak bu etkinin 72 saat içinde sonlandığı gözlemlenmiştir(72). Literatürde bulunan başka bir in-vivo hayvan çalışmasında ise osteogenez üzerinde herhangi bir olumsuz etkisinin olmadığı bildirilmiştir (92).

2.7. Sıçan Modellerinde Spinal Füzyon

Spinal füzyon cerrahisi, omurga patolojilerinin tedavisinde ve omurga stabilitesinin sağlanmasında yaygın olarak kullanılan bir cerrahi prosedürdür. Spinal füzyon cerrahisinde kemik iyileşmesini hızlandırarak ve komplikasyon oranlarını düşürerek füzyon başarı oranlarını arttırmak amacıyla sıklıkla yeni fikirler ortaya atılmaktadır. Ancak bu potansiyel tekniklerin klinik kullanıma sunulmadan önce etkinlikleri ve güvenlikleri kanıtlanmalıdır. Cerrahi müdahalenin bu etkilerini değerlendirmek ve yeni stratejiler geliştirmek amacıyla sıçan modelleri araştırmacılar tarafından sıklıkla tercih edilen bir deney modeli olmaktadır.

Sıçan modellerinde spinal füzyon çalışmaları, cerrahi müdahalenin histolojik, biyokimyasal ve morfolojik etkilerini anlamak için önemli bir perspektif sunmaktadır. Bu modellerde omurga patolojileri taklit edilerek cerrahi müdahale sonrasında omurga segmentlerinde kemik iyileşmesi ve morfolojisi değerlendirilebilir. Ayrıca, cerrahi sonrası gelişebilecek enfeksiyon riski ve bunu engellemede kullanılan antibiyotik ajanların kullanım stratejileri ile ilgili yapılan çalışmalar, klinik uygulamalara yönelik önemli bilgiler sağlamaktadır.

Klinik öncesi yapılan in-vivo hayvan modeli çalışmaları bize yeni tekniklerin denenmesi konusunda en önemli yardımcılarından biri olmaktadır. Köpekler üzerinde dorsal füzyonun incelendiği 1913 yılında yapılan bir çalışma spinal cerrahide ilk defa hayvan modeli kullanılan in-vivo çalışma olarak gösterilmektedir(93). Bu noktadan günümüze kadar ise birçok in-vivo hayvan çalışması literatürde yer almıştır.

Hayvan çalışmalarında sağlıklı ve doğru bir sonuç elde edebilmek için hayvan modellerinin amaca uygun olarak iyi karakterize edilmeleri gerekmektedir. Yöntemler açıkça tanımlanmalı, kontrol grubu verileri oluşturulmalı, yapılan uygulamalar deneyden deneye ve laboratuvaradan laboratuvara tekrarlanabilir olmalıdır. Deneylerin sonuçları ancak bu şekilde mevcut literatür bilgileriyle karşılaştırılabilir. Hayvan çalışmalarından alınan olumlu sonuçlar daha sonraki dönemde insan çalışmalarının yapılabilmesine olanak verir.

Seçilen hayvan türü anatomik ve morfolojik olarak insan ile benzerlik göstermeli ve incelenecek klinik durum insanlardaki kliniği taklit edebilmelidir.

Sıçanlar füzyon cerrahisi çalışmaları için kullanılan en küçük hayvanlardır. Boyutlarının küçük olması nedeniyle yalnızca implant kullanılmayan posterior füzyon modellerinde sıklıkla kullanılır. Sıçanlar, kolay taşınır ve barındırılır, anesteziye oldukça dayanıklıdırlar, enfeksiyona karşı yüksek dirençleri vardır ve düşük maliyetlidirler(94). Bu nedenlerden dolayı deneysel çalışmalarda en sık tercih edilen hayvan türleridir.

Sıçanların vertebralarında 7 adet servikal, 13 adet torakal, 6 adet lomber, 4 adet sakral ve 28 adet kaudal vertebra bulunur. Lomber bölgede vertebraların ortasında vertebral foramen bulunur ve medulla spinalisi barındırır. Sağ ve sol transverspedikül, bilateral alt ve üst faset eklemlere katılan artiküler çıkıntılardan oluşmaktadır. İnsan vertebrasından en önemli farkı aksiyel yük taşınamalarıdır.(95)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul ve Proje Onayı

Çalışmamız Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından E.62255 başvuru ve karar sayısı ile 25.05.2022 Tarihinde onaylanmıştır. Kullanılan denekler Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarından temin edilmiş olup Mayıs 2023 – Ağustos 2023 arasında gerçekleştirilmiştir.

3.2. Çalışma Planı

3.2.1. Deney Hayvanları

Çalışma öncesi yapılan istatistiksel power analiz sonucu %95 güven düzeyinde %80 güç ile 5 gruplu çalışmada 5 birimlik skora önem atfettiğimizde ve standart sapmayı da yaklaşık 4 birim olarak öngördüğümüzde her gruba n=9 ve toplam n=45 denek gerektiği hesaplandı.

Çalışmamızda 45 adet Wistar cinsi dişi sıçan kullanılmıştır. Deneklerin ortalama yaşı 12 hafta olup ağırlıkları 250-300 gram olarak tespit edilmiştir. Deneklerin bakımı ve takibi Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarında yapılmış olup 12 saat aydınlık 12 saat karanlık sıklısta ve 22-24 santigrad derece sıcaklıktaki ortamda her kafeste en fazla 4'er denek olacak şekilde barındırılmıştır. Deneklere serbest rejim uygulanmış olup su kısıtlaması yapılmamıştır. 2 günde bir kafes temizliği yapılmıştır.

3.2.2. Deney Grupları

Denekler grup başına n=9 sıçan olacak şekilde 5 gruba ayrıldı. (1) Yüksek doz vankomisin grubu (71,5 mg/kg), (2)düşük doz vankomisin grubu (14,3 mg/kg), (3)yüksek doz teikoplanin grubu (50 mg/kg), (4) düşük doz teikoplanin grubu (15 mg/kg) ve (5) kontrol grubu olarak isimlendirildi (Tablo 3.1). Antibiyotik dozlarının belirlenmesinde literatürdeki çalışmalar kaynak alınmıştır(74, 96, 97).

Tablo 3.1. Deney grupları ve denek sayıları

Grup Adı	Açıklama	Denek Sayısı
Yüksek Doz Vankomisin Grubu	Füzyon sahasına 71,5 mg/kg vankomisin uygulandı	9
Düşük Doz Vankomisin Grubu	Füzyon sahasına 14,3 mg/kg vankomisin uygulandı	9
Yüksek Doz Teikoplanin Grubu	Füzyon sahasına 50 mg/kg teikoplanin uygulandı	9
Düşük Doz Teikoplanin Grubu	Füzyon sahasına 15 mg/kg teikoplanin uygulandı	9
Kontrol Grubu	Antibiyotik eklenmedi	9
Toplam		45

3.2.3. Cerrahi Teknik

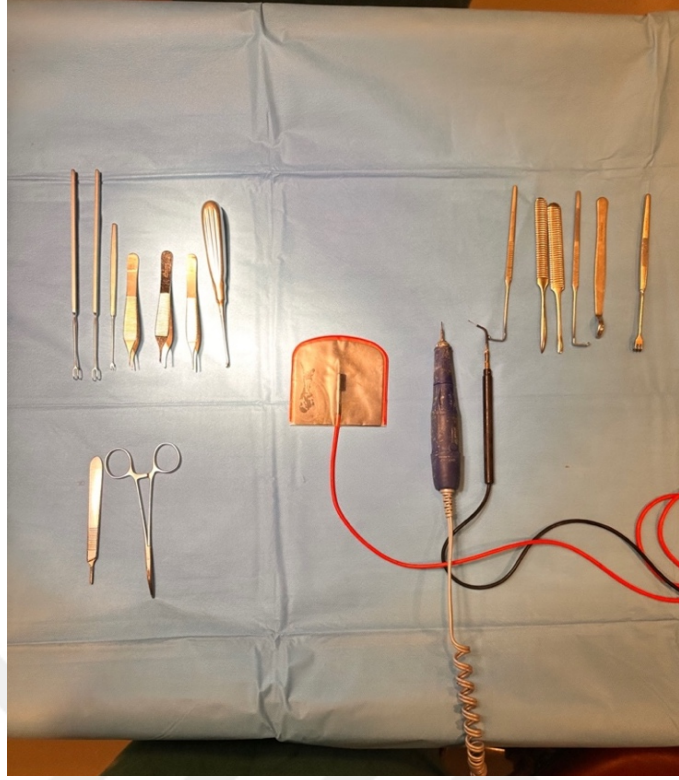
Cerrahi öncesi her deneğe 20mg/kg sefazolin profikaksisi yapıldıktan sonra intraperitoneal yolla ketamin (36 mg/kg) ve ksilazin (4 mg/kg) solüsyonu uygulanarak anestezi sağlandı. Anestezi süresince ağrı yanıtları veteriner hekim ile birlikte takip edilmiş olup gerekli görüldüğünde idame doz anestezi uygulaması yapıldı. Kullanılan tüm cerrahi setler otoklav cihazı ile sterilize edilerek kullanıldı. Denekler prone pozisyonda pozisyonlandırıldı ve dorsal lomber bölge traşlandı, alkol ve povidon-iyot ile cilt hazırlandı ve steril koşullarda örtüldü (şekil 3.1, şekil 3.2). Operasyonda görevli olan tüm cerrahi personel steril önlük, eldiven, bone ve maske kullandı.



Şekil 3. 1. Sıçanın cerrahi öncesi boyanması



Şekil 3. 2. Sıçanın landmarkların işaretlenmesi



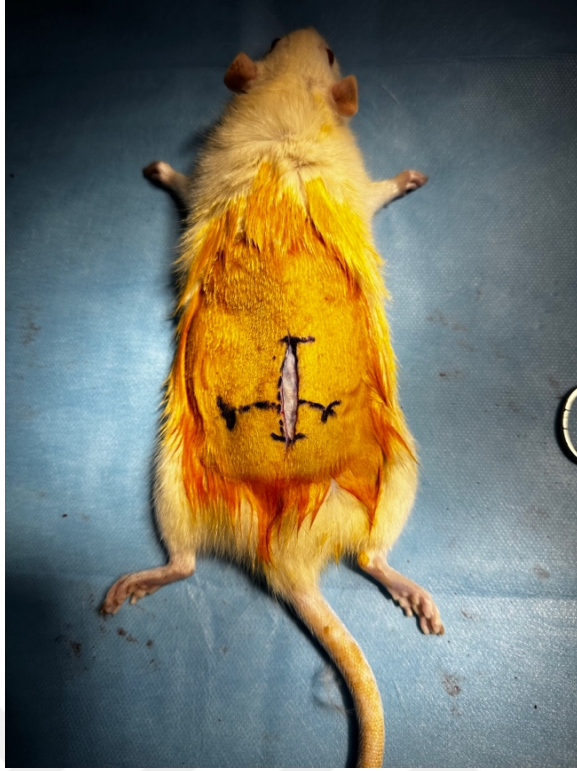
Şekil 3. 3. Cerrahi işlemde kullanılan malzemeler



Şekil 3. 4. Dekortikasyon işleminde kullanılan motorlu burr

Literatürde sıçanlarda posterolateral füzyon tekniği önceden tanımlanmıştır(98, 99). Antibiyotiklerin hazırlığı suda kolayca çözünebildiği için İshida ve ark.(75)'nın tanımladığı şekilde 100 µL steril serum fizyolojik sıvısı içinde sulandırılarak yapıldı. Daha sonra, L4 ve L5 seviyeleri palpasyon ve anatomik landmarklar kullanılarak belirlendi. L4-L5 spinöz proseslerin orta hattından yaklaşık 4 cm boyutunda bir cilt insizyonu yapıldı (şekil 3.5). Cilt ve cilt altı dokular geçilerek fasyaya ulaşıldı. Spinöz proseslerin 0,5 cm lateralinde her iki taraftan paramedian fasya insizyonu yapıldı ve daha sonra multifidus ve longissimus kasları arasında intermusküler plan oluşturularak L4 ve L5 vertebraların transvers proseslerine ulaşıldı (şekil 3.6). Belirgin kanama görülmezken kas içi minimal kanama odakları tamponize edildi. Füzyon amaçlanan bölgenin dekortikasyonu bir motorlu burr cihazı yardımı ile mikro kanamalar görülene kadar yapıldı (şekil 3.8). İliak çıkıntı hissedildikten sonra iliak kanat üzeri bir kemik sıyrıcı ile sıyrıldı ve ronger yardımıyla yaklaşık 0,3 gram iliak kanat grefti alındı (şekil 3.7). Önceden hazırlanan antibiyotik solüsyonları greft ile karıştırıldı. Hazırlanan kemik grefti ve antibiyotik karışımı, dekortike edilmiş bölgedeki füzyon yatağına (L4 ile L5) yerleştirildi. (Şekil 3.9). İşlem tamamlandıktan sonra fasya ve derin dokular 3/0 yuvarlak polysorb poly-co-lactic acid (Katsan medical devices) ile cilt ise 2/0 propylene: polipropilen(Katsan medical devices) suture ile suture edilmiş ve povidin iyot ile pansuman yapılarak kapatılmıştır.

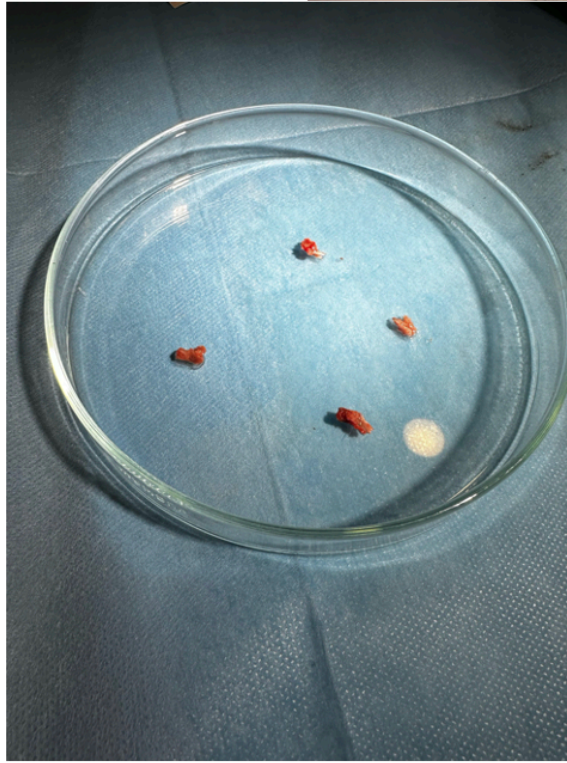
Sıçanlar spontan solunum gözlenene kadar tek kafeslerde takip edildi. Postoperatif ilk 1 saatte ve 24. saatte analjezi amacıyla subkutan Buprenorfin (0,01 mg/kg) uygulandı. Ameliyattan sonra, sıçanlar herhangi bir sinir felci, hemiparezi veya enfeksiyon belirtisinin yanı sıra genel durumdaki herhangi bir değişiklik açısından yakından izlendi.



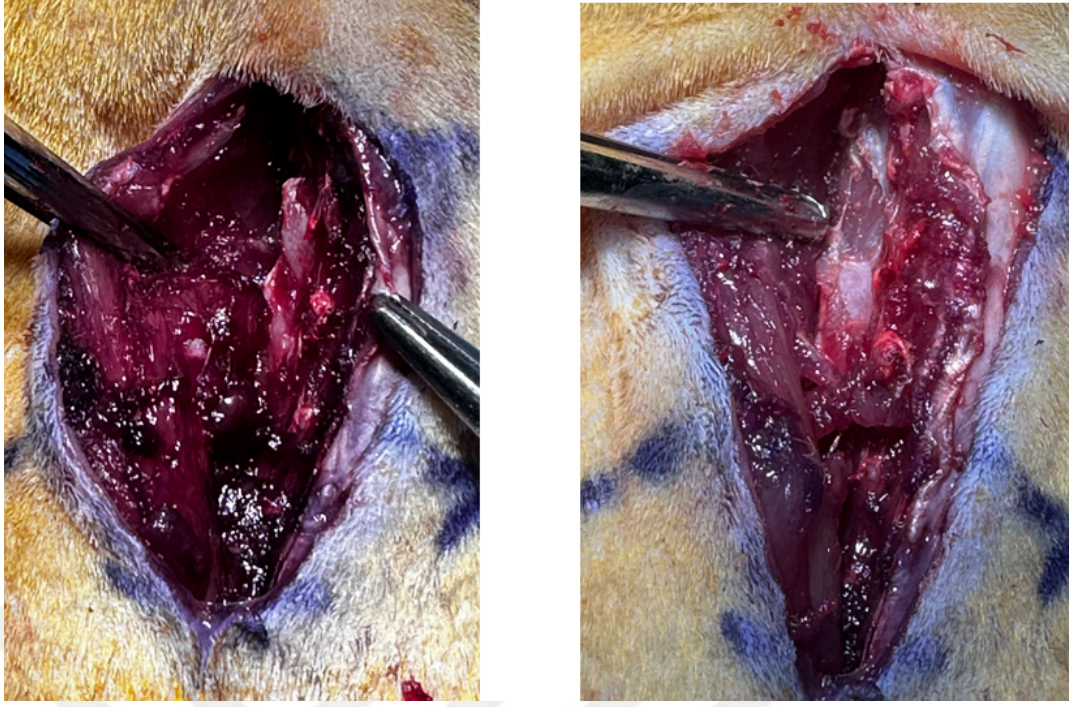
Şekil 3. 5. İnsizyonun açılması



Şekil 3. 6. Paraspinal wiltse yaklaşımı



Şekil 3. 7. İliak kanata ulaşılması ve greft alınması



Şekil 3. 8. Transvers proseslerin dekortikasyonu



Şekil 3. 9. Antibiyotik solüsyonu ile karıştırılan otogreftin füzyon sahasına yerleştirilmesi

3.2.4. Sakrifikasyon

Cerrahi işlem sonrası hiçbir denekte komplikasyon görülmezken yalnızca 1 denekte postoperatif 3. günde insizyon bölgesinde yüzeysel yara ayrılması görülmüş olup cilt süturları ile müdahale edilmiştir. Tüm denekler postoperatif 8. hafta içinde Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarında veteriner hekim gözleminde sakrifiye edildi. Solunum kontrolü ile sakrifikasyonun gerçekleştiği teyit edildikten sonra eski insizyon proksimal ve distale uzatılarak katlar geçildi. Paraspinal kaslar disseke edilerek vertebra ortaya kondu ve füzyon yapılan segmentler enblok şekilde çıkartılarak incelemelerin yapılması amacı ile uygun koşullarda muhafazaya alındı (Şekil 3.10).



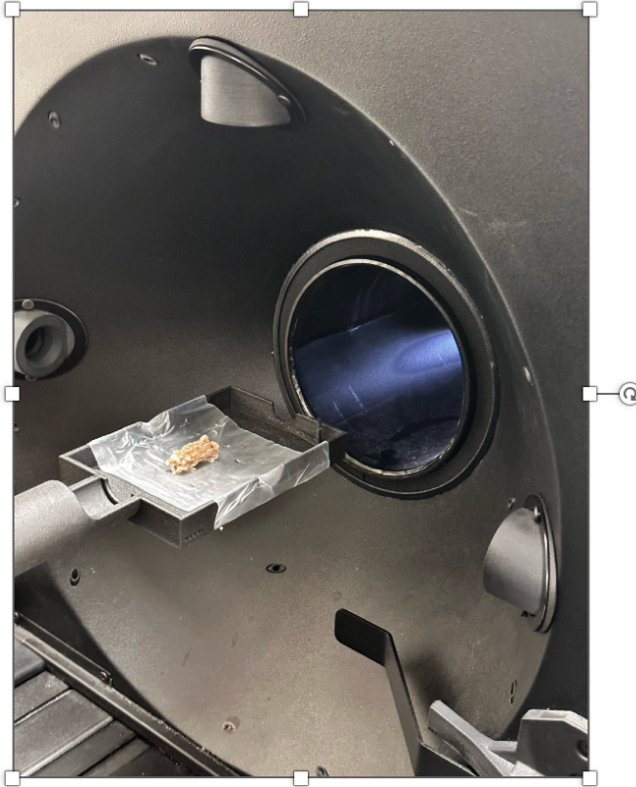
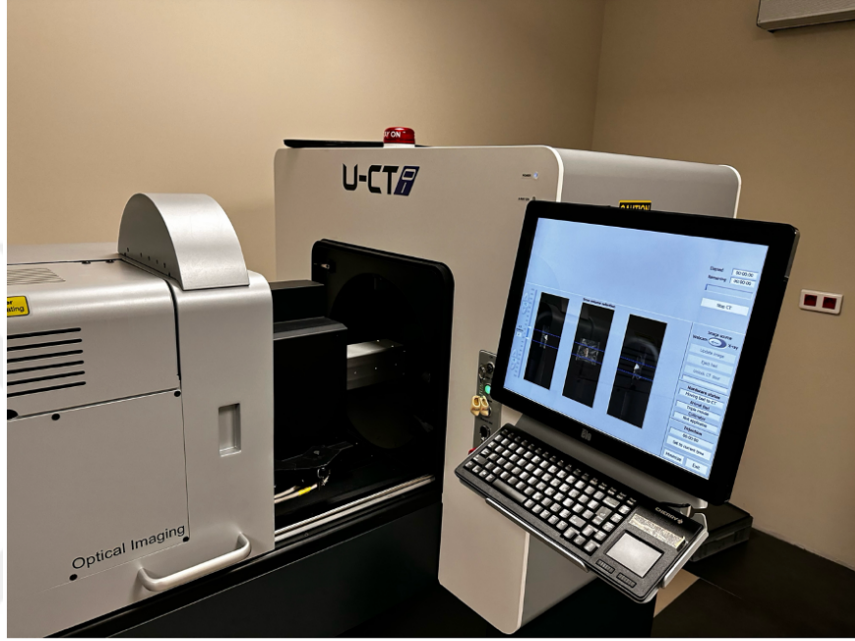
Şekil 3. 10. Sakrifikasyon sonrası vertebra segmentinin çıkartılması

3.3. Örneklerin Analizi

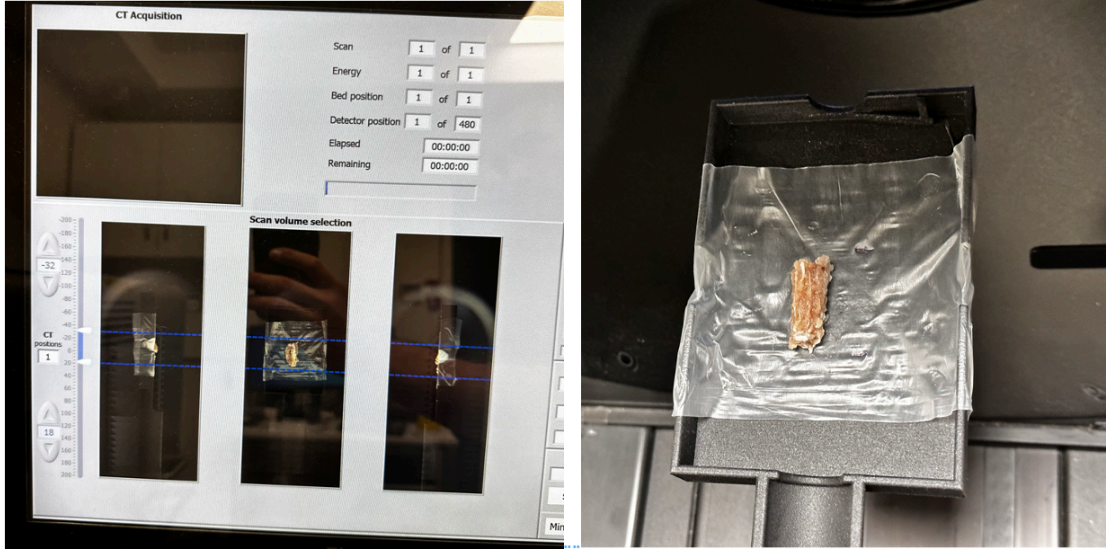
3.3.1. Radyolojik Analiz

Sıçanlardan cerrahi sonrası 8. haftada elde edilen örneklerin bilgisayarlı tomografi görüntüleri, U-CT (MILabs MicroCT-OI), küçük denekler için mikro-BT cihazı (Şekil 3.10) ile elde edildi. Örnekler, her örnek ayrı olacak şekilde, cihazın rotasyon aksine paralel olarak plastik bir tutucu içine yerleştirildi(74, 100, 101). Görüntüler, 50kVp ve 45 μ A dozunda ve her projeksiyon 40 ms süre olacak şekilde tarandı ve arından koronal, sagittal ve 3D rekonstrüksiyonlar elde edildi. Koronal BT kesitleri cerrahi prosedürlere kör olan 2 yazar tarafından incelendi. Eğer segmentler arasında

devamlılık gösteren tam bir füzyon dokusu görülüyorsa, ‘Tam füzyon’olarak değerlendirilerek 2 puan, eğer segmentler arası füzyon kütlelerinde bir miktar daralma mevcutsa ‘Parsiyel füzyon’ olarak değerlendirilerek 1 puan ve segmentler arasında füzyon kütlelerinde bir devamsızlık varsa ‘Füzyon yok’ olarak değerlendirilerek 0 puan verildi.



Şekil 3. 11. Mikro BT cihazı ve çekimler



Şekil 3. 12. Örneğin yerleştirilmesi ve çekim aşaması

Füzyon hacminin kantitatif ölçümü için aksiyel BT kesitleri değerlendirildi. Ölçüm için belirlenen alan ilgili segmentlerde transvers proseslerin lateralinde kalan yeni kemik oluşumları olarak alındı. Daha sonra belirlenen bölgedeki füzyon hacmi, ImageJ yazılımı (U.S. National Institutes of Health) ve *Volume Calculator* eklentisi kullanılarak ölçüldü.

Tablo 3.2. Füzyon skorlamaları puanları

Puan	Sonuç
0	Segmentler arası devamlılık yok
1	Segmentler arası bir miktar daralma mevcut
2	Segmentler arası tam füzyon mevcut

3.3.2. Manuel Palpasyon

Literatür incelendiğinde füzyon değerlendirmesinin yalnızca radyolojik incelemeler ile değil fizik muayene ile de değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir(102). Çıkarılan vertebra segmenti, etraftaki yumuşak dokulardan temizlendi. Değerlendirilecek örnekler rastgele seçildi. Ardından çalışmaya kör 2 farklı gözlemci tarafından füzyon sahası palpe edilerek her bir örnek; 0 puan füzyon yok(eklem hareketleri komşu segmentler ile eşdeğer), 1 puan parsiyel füzyon , 2 puan tam füzyon(eklemlerde

hareket yok) olacak şekilde 0-2 arasında skorlandı(74). Değerlendiriciler örneklerin hangi gruba ait olduğunu ve diğer değerlendiricinin skorlamasını bilmeden örnekleri inceledi.

Tablo 3.3. Manuel palpasyon skorlamaları puanları

Puan	Sonuç
0	Komşu segmentler ile eşdeğer hareket
1	Hareket komşu segmentlere göre azalmış
2	Segment hareketsiz

3.3.3. Histolojik Analiz

Anestezi altında sakrifiye edilen hayvanlardan çıkarılan L4-5 vertebraları %10'luk nötral formol buffer (NFB) içinde 72 saat boyunca fikse edildi. Daha sonra kemik dokularında dekalsifikasyon prosedürüne başlandı. Dekalsifikasyon için pH 7.4 olacak şekilde %10'luk etilendiamin tetraasetik asit disodyum tuz dihidrat (EDTA, Lot No: 189239, Fisher bioagents, USA) solüsyonu kullanıldı. Her 48 saatte bir solüsyon değiştirildi. Prosedürünün 28. gününde dekalsifikasyon süreci sonlandırıldı ve dokular tekrar %10'luk NBF'de 24 saat fikse edildi. Ertesi gün 30 dk. akarsuda yıkandı ve dehidratasyon aşamasına geçildi. Dehidratasyon için kemik dokuları %70 (2saat), %80 (2 saat), %96 (2 saat), %100 (1 saat+ 1 saat) olacak şekilde artan alkol serilerinden geçirildi. Daha sonra kemik dokuları ksilende 30 dk. şeffaflaştırıldıktan sonra parafin infiltrasyonu için bir gece 60 °C'lik etüvde parafin içinde bekletildi. Ertesi sabah dokulardan parafin bloklar hazırlandı. Mikrotom kullanarak parafin bloklardan 5 µm kalınlığında kesilen kesitler rodajlı lamalar üzerine alındı. Kesitler havada kurutulduktan sonra 60 °C'lik etüvde bir gece bekletildi.

Hematoksilen ve Eozin Boyama

Kesitleri boyama protokolüne hazırlamak için 60 °C'lik etüvde 30 dk. bekleterek fiziksel deparafinizasyon yapıldı. Kimyasal deparafinizasyon için ise 30 dk. ksilende

bekletildi. Rehidratasyon için kesitler; %100 (15 dk.), %96 (15 dk.) ve %70 (15dk.) olacak şekilde azalan alkol serilerinden geçirilerek distile suya indirildi. Kesitler hematoksilin ile 10 dk. boyanmasının ardından mordanlama için 15 dk. akarsuda yıkandı. Daha sonra eozin ile 5 dk. boyandı. Dehidratasyon için %70, %96, %100 olacak şekilde tekrar yükselen alkol serilerinden birer dk. süreyle geçirilerek ksilene indirildi. Kesitler Bio Mount (Bio-optica CAT#1611) kullanarak lamel ile kapatıldı. Kesitler 10X büyütmede incelenerek Nikon Eclips Ni (New York, USA) ile fotoğraflandı.

Masson's Trikrom Boyama

Kesitler, Hematoksilin ve Eozin boyama protokolüne hazırlık aşamasında olduğu gibi deparafinizasyon ve rehidratasyon aşamalarından geçirildikten sonra distile suya indirildi. Boya kitinin üretici firmasının (Masson's Trichrome with Aniline Blue, Bio-Optica, 04-010802) talimatları doğrultusunda aşağıdaki protokole göre kesitlere Masson's Trikrom boyaması yapıldı.

1. A+B solüsyonunda 10 dk. bekletildi,
2. A+B boyaları kesit yüzeyinden akıtıldı, yıkama yapılmadan C solüsyonunda 4 dk. bekletildi.
3. Kesitler hızlıca (3-4 sn.) distile suda yıkandıktan sonra D solüsyonunda 4 dk. bekletildi.
4. Kesitler distile suda tekrar yıkandıktan sonra E solüsyonunda 10 dk. bekletildi.
5. E boyası kesit yüzeyinden akıtıldı ve yıkama yapılmadan F solüsyonunda 5 dk. bekletildi.
6. Kesitler distile suda hızlıca yıkandı ve artan alkol serilerinden birer dk. geçirilerek dehidrate edildi ve ksilene indirildi ve Bio Mount kullanarak lamel ile kapatıldı.
7. Kesitler 40X büyütmede incelenip Nikon Eclips Ni ile fotoğraflandı.

3.3.4. İstatiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) (parametrik, hacimsel analiz) veya bir Kruskal-Wallis testi (parametrik olmayan, uCT füzyon skoru ve manuel palpasyon skoru) yardımıyla yapıldı. Her

ANOVA testindeki çoklu karşılaştırma testleri için Fisher en az anlamlı fark testi kullanıldı. Manuel palpasyon analizi için gözlemciler arası güvenilirlik (Cohen kappa istatistiği) hesaplandı. Veriler, aksi belirtilmedikçe ortalama ve standart sapma (SD) olarak sunuldu. Bildirilen tüm p değerleri 2 taraflıdır ve $<0,05$ p değerleri anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler Prism 6.0 (GraphPad) paket programı ile yapılmıştır



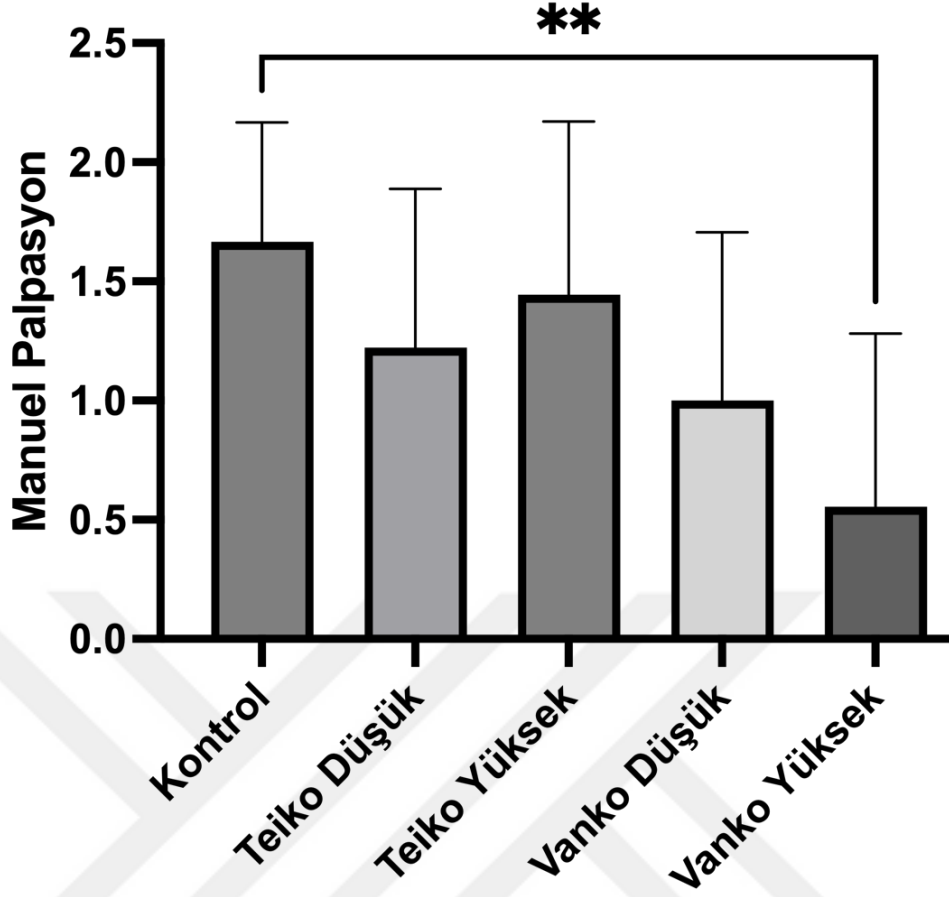
4. BULGULAR

4.1. Manuel Palpasyon

Grupların manuel palpasyon skorlamalarının ortalamaları sırasıyla: kontrol grubu 1.6 ± 0.6 , düşük doz teikoplanin grubu 1.2 ± 0.6 , yüksek doz teikoplanin grubu 1.4 ± 0.7 , düşük doz vankomisin grubu 1 ± 0.7 , yüksek doz vankomisin grubu 0.5 ± 0.7 (Şekil 4.1.) Gruplar arası değerlendirmede yüksek doz vankomisin grubundaki örneklerin skorlarının, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$). Gözlemciler arası güven oranı $k=0.723$ olarak bulundu.

Tablo 4.1. Manuel palpasyon skorları sonuçları

N	Kontrol		Düşük Doz Teikoplanin		Yüksek Doz Teikoplanin		Düşük Doz Vankomisin		Yüksek Doz Vankomisin	
	1.yazar	2. yazar	1. yazar	2. yazar	1. yazar	2. yazar	1. yazar	2. yazar	1. yazar	2. yazar
1	2,00	2,00	1,00	1,00	2,00	2,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	2,00	2,00	1,00	1,00	2,00	2,00	1,00	1,00	0,00	0,00
3	1,00	1,00	2,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00
4	2,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,00	2,00	1,00	2,00
5	1,00	1,00	1,00	0,00	2,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00
6	2,00	2,00	2,00	1,00	1,00	1,00	1,00	2,00	2,00	2,00
7	1,00	1,00	1,00	1,00	2,00	2,00	1,00	1,00	1,00	1,00
8	1,00	1,00	2,00	2,00	2,00	1,00	2,00	2,00	0,00	0,00
9	2,00	2,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00



Şekil 4. 1. Gruplar arası manuel palpasyon skorlarının istatistiksel sonuçları

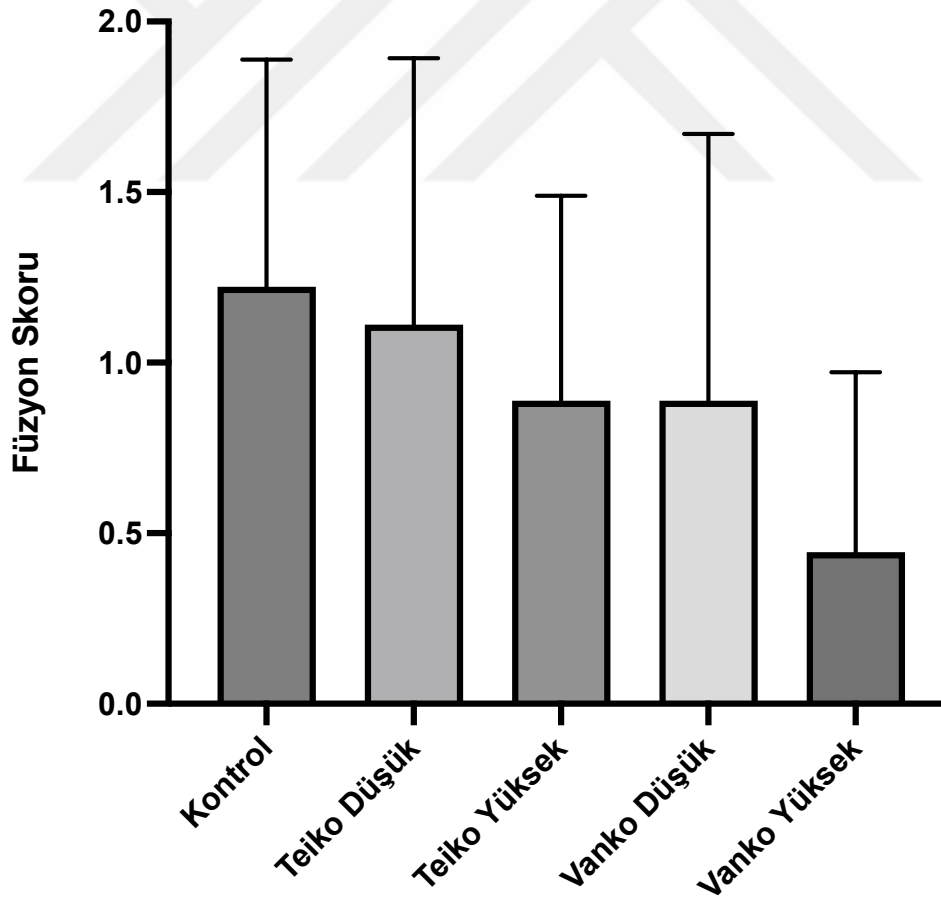
4.2. Radyolojik Analiz

4.2.1. Füzyon Skorları

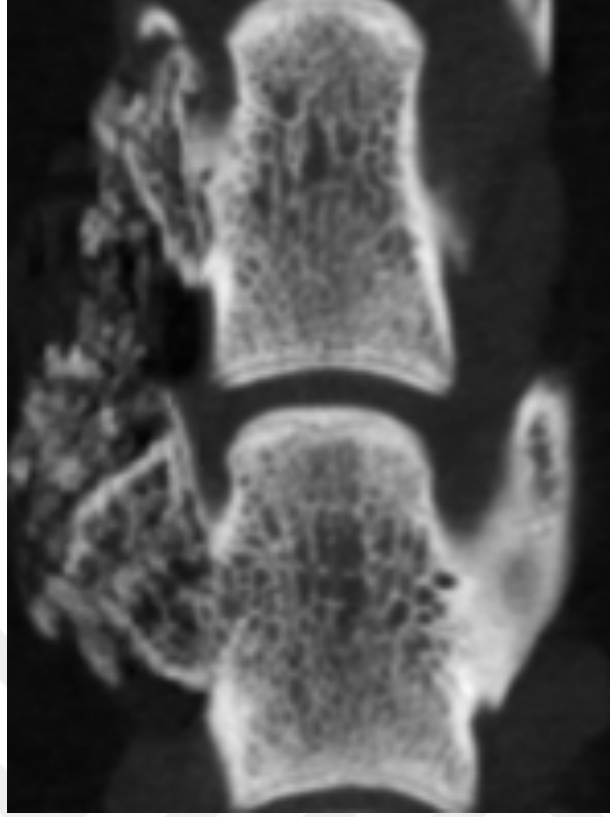
Füzyon skorları incelendiğinde; kontrol grubu 1.2 ± 0.6 , düşük doz teikoplanin grubu 1.1 ± 0.7 , yüksek doz teikoplanin grubu 0.8 ± 0.6 , düşük doz vankomisin grubu 0.8 ± 0.7 , yüksek doz vankomisin grubu 0.3 ± 0.5 ($p > 0.05$) (Şekil 4.2) Gruplar arası değerlendirmelerde yüksek doz vankomisin grubundaki deneklerin füzyon skorlarının diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük olduğu görüldü ($p < 0.05$). Değerlendiriciler arası güven oranı $K = 0,69$ olarak bulunmuştur. Füzyon skorları değerlendirilen örneklerin koronal BT kesitleri şekil 4.3-4.7 arasında gösterilmiştir

Tablo 4.2. Füzyon skorları sonuçları

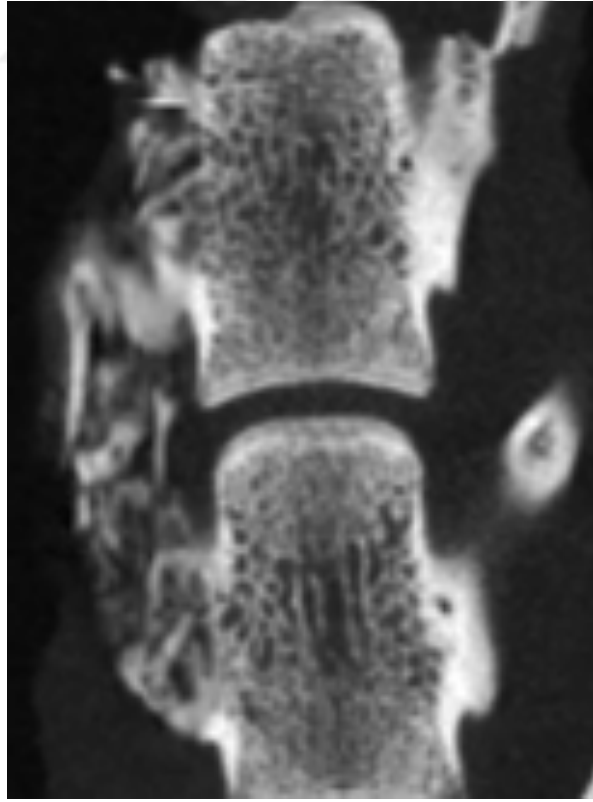
N	Kontrol		Düşük Doz Teikoplanin		Yüksek Doz Teikoplanin		Düşük Doz Vankomisin		Yüksek Doz Vankomisin	
	1.yazar	2.yazar	1.yazar	2.yazar	1.yazar	2.yazar	1.yazar	2.yazar	1.yazar	2.yazar
1	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00
2	2,00	2,00	2,00	2,00	1,00	0,00	2,00	2,00	0,00	0,00
3	1,00	1,00	1,00	1,00	2,00	2,00	0,00	1,00	1,00	0,00
4	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	1,00	0,00
6	1,00	2,00	0,00	1,00	1,00	1,00	2,00	2,00	1,00	1,00
7	2,00	2,00	2,00	2,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	2,00
8	1,00	1,00	2,00	1,00	1,00	1,00	1,00	2,00	0,00	1,00
9	2,00	2,00	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00



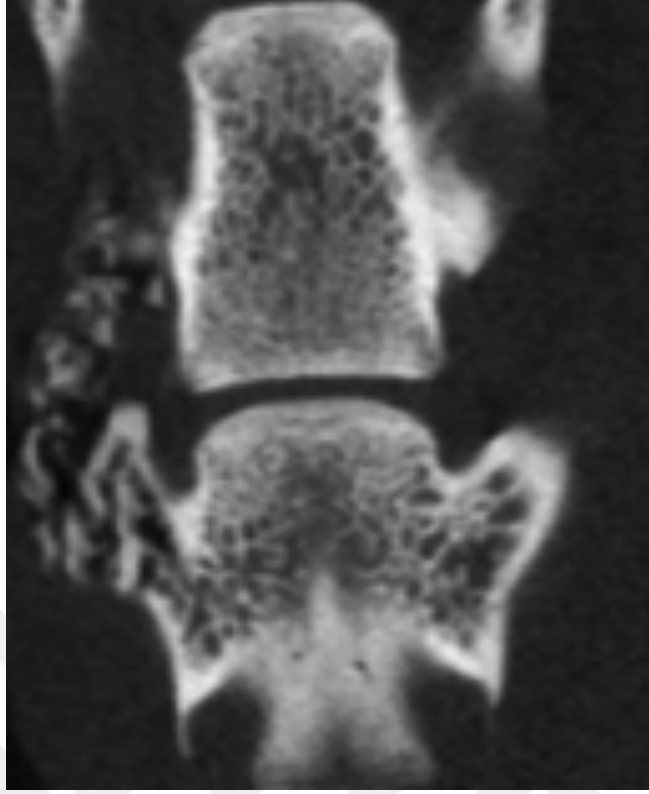
Şekil 4. 2. Füzyon skorlarının istatistiksel sonuçları



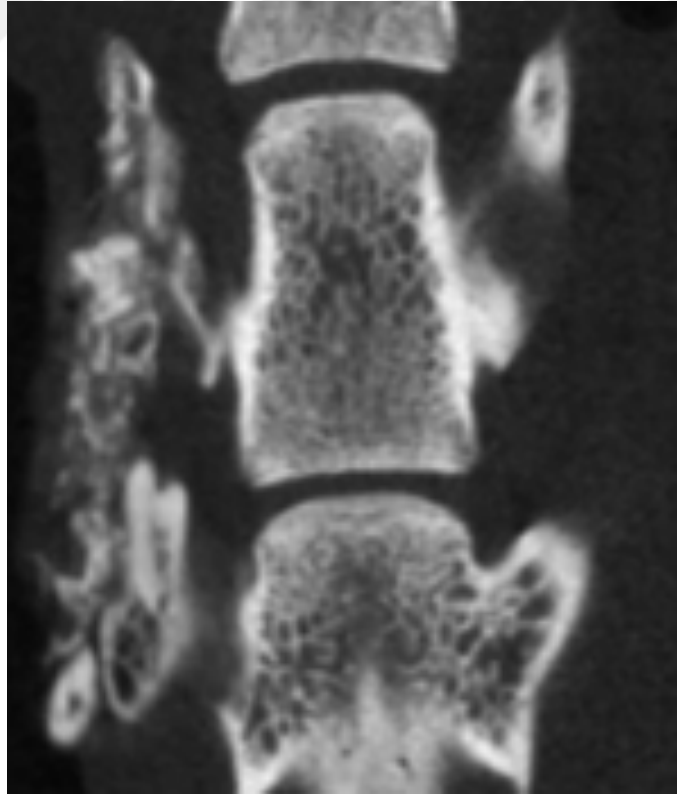
Şekil 4. 3. Kontrol grubunun koronal BT kesiti



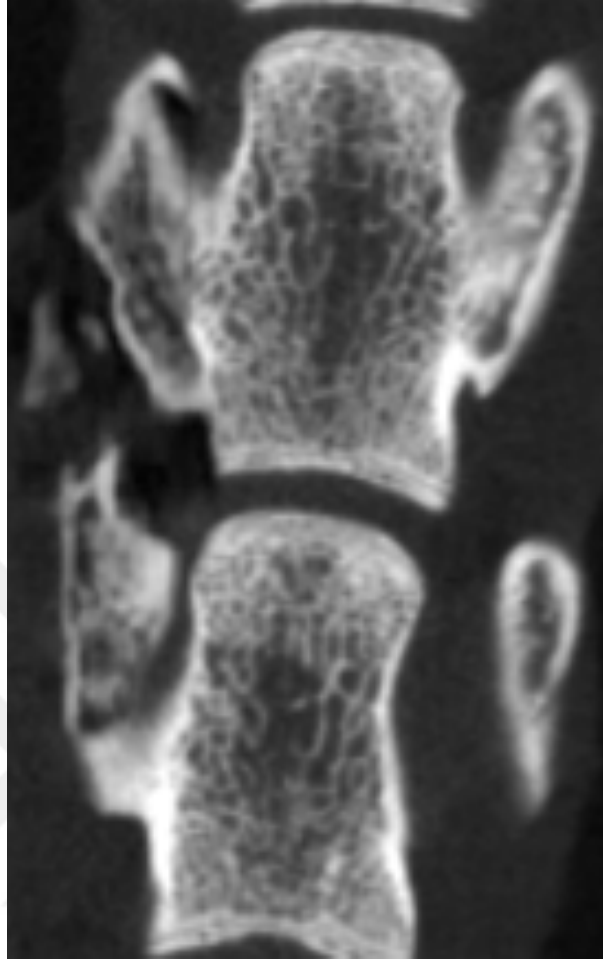
Şekil 4. 4. Düşük doz teikoplanin grubunun koronal BT kesiti



Şekil 4. 5. Yüksek doz vankomisin grubunun koronal BT kesiti



Şekil 4. 6. Düşük doz vankomisin grubunun koronal BT kesiti



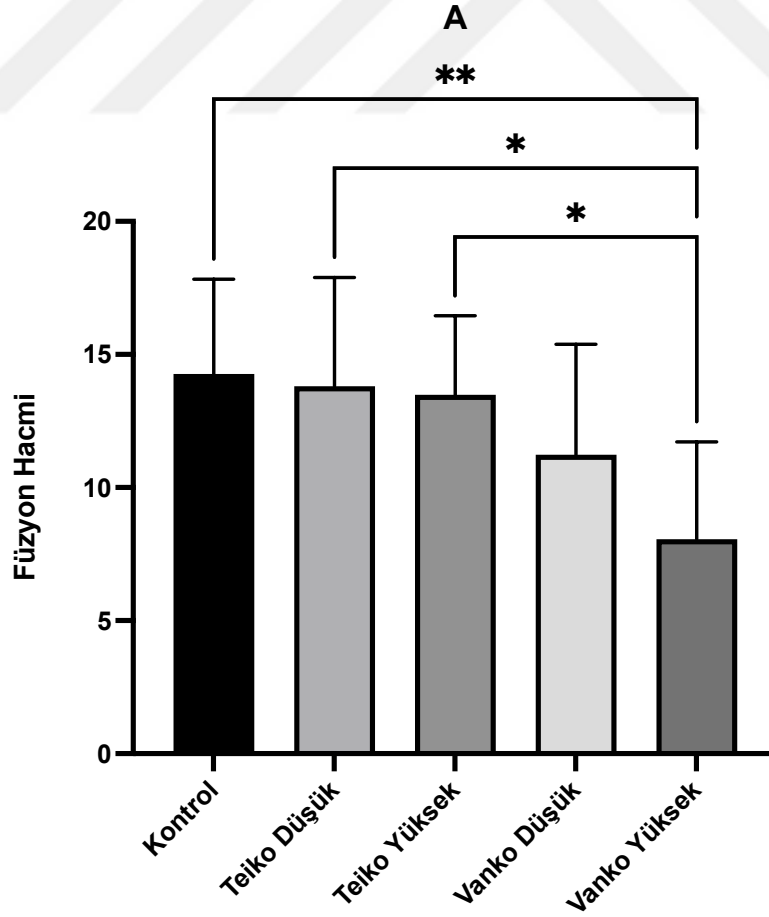
Şekil 4. 7. Yüksek doz vankomisin grubunun BT kesiti

4.2.2. Füzyon Hacimleri

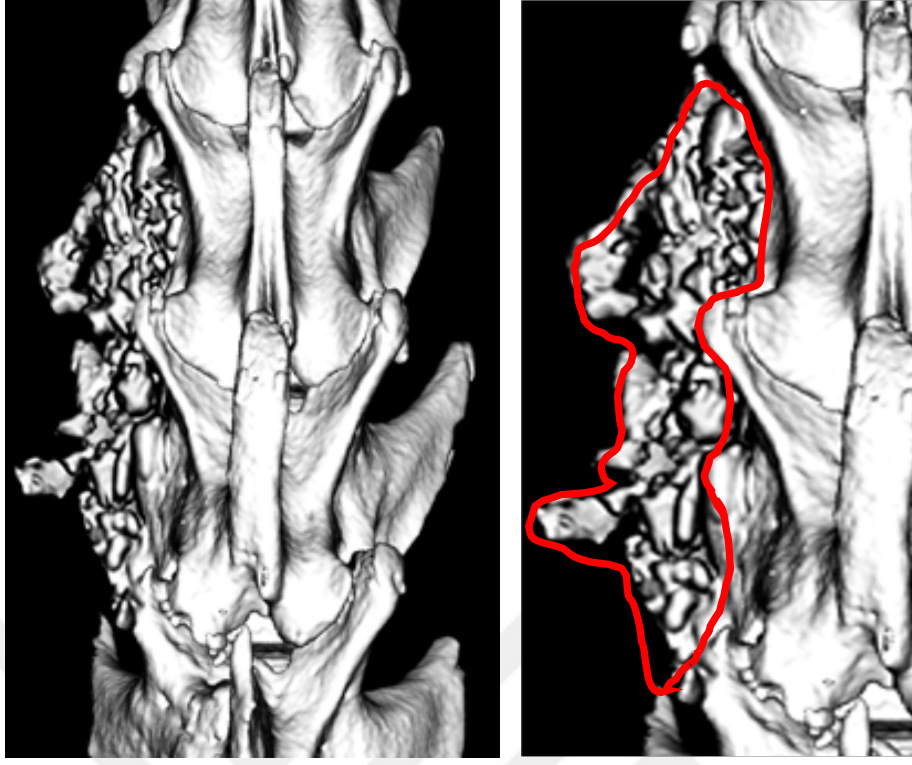
Füzyon hacimleri incelendiğinde grupların ortalama füzyon hacimleri (mm^3) sırasıyla; kontrol grubu 14.2 ± 3.5 , düşük doz teikoplanin grubu 13.8 ± 4 , yüksek doz teikoplanin grubu 13.47 ± 2.9 , düşük doz vankomisin grubu 11.2 ± 4.1 , yüksek doz vankomisin grubu 8 ± 3.6 (şekil 4.8.) . Yüksek doz vankomisin grubunda füzyon skorlarına uyumlu şekilde füzyon hacimleri kontrol, düşük doz teikoplanin ve yüksek doz teikoplanin gruplarına göre düşük olduğu görüldü ($p < 0.05$, ANOVA). Füzyon hacimleri değerlendirilen örneklerin 3 boyutlu BT görüntü örnekleri şekil 4.9 ve 4.13 arasında sunulmuştur.

Tablo 4.3. Füzyon hacimleri sonuçları

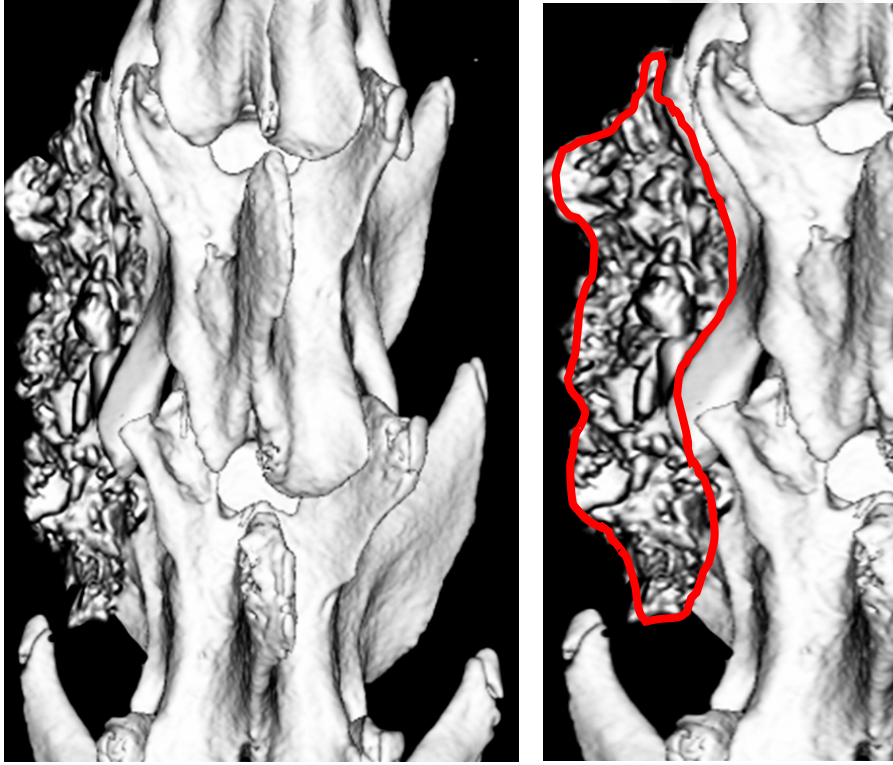
	Kontrol	Düşük Doz Teikoplanin	Yüksek Doz Teikoplanin	Düşük Doz Vankomisin	Yüksek Doz Vankomisin
N					
1	11,30	11,69	13,46	15,28	7,42
2	19,68	18,33	15,02	13,34	5,34
3	18,78	10,61	13,65	12,16	5,30
4	11,74	7,16	18,34	6,17	13,01
5	10,33	18,16	12,10	8,61	7,30
6	13,63	10,57	15,02	15,31	5,82
7	14,93	17,37	11,21	7,46	14,91
8	10,82	17,24	7,67	16,48	4,40
9	17,21	13,13	14,78	6,23	9,04



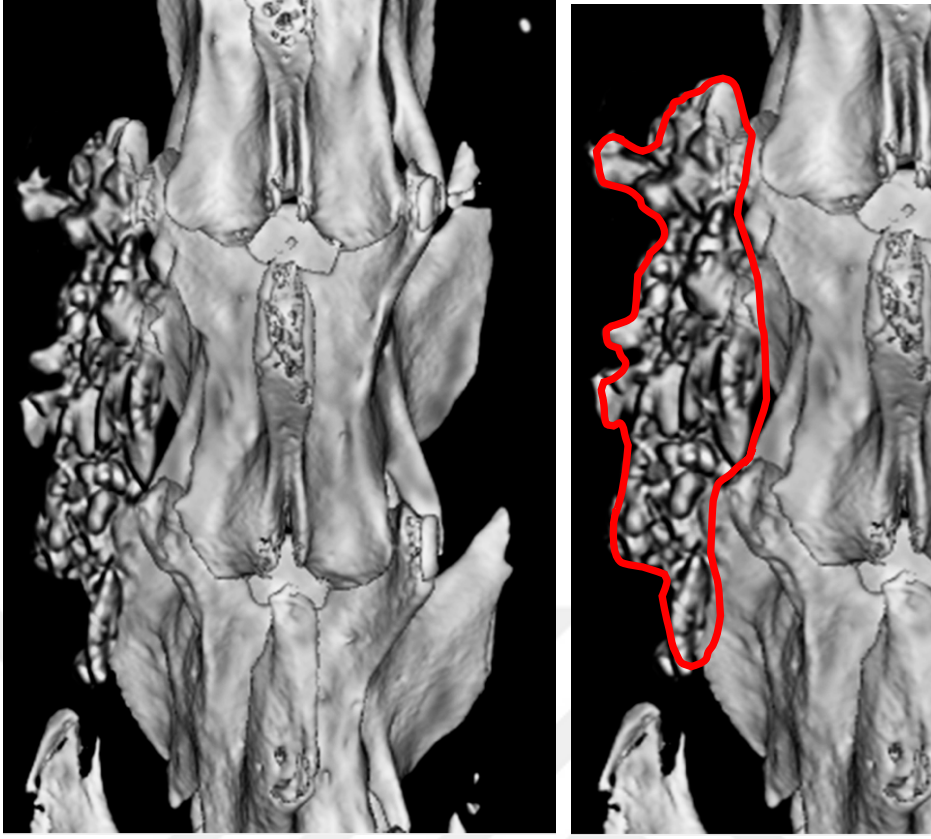
Şekil 4. 8. Füzyon hacimlerinin istatistiksel sonuçları. *P < 0.05.



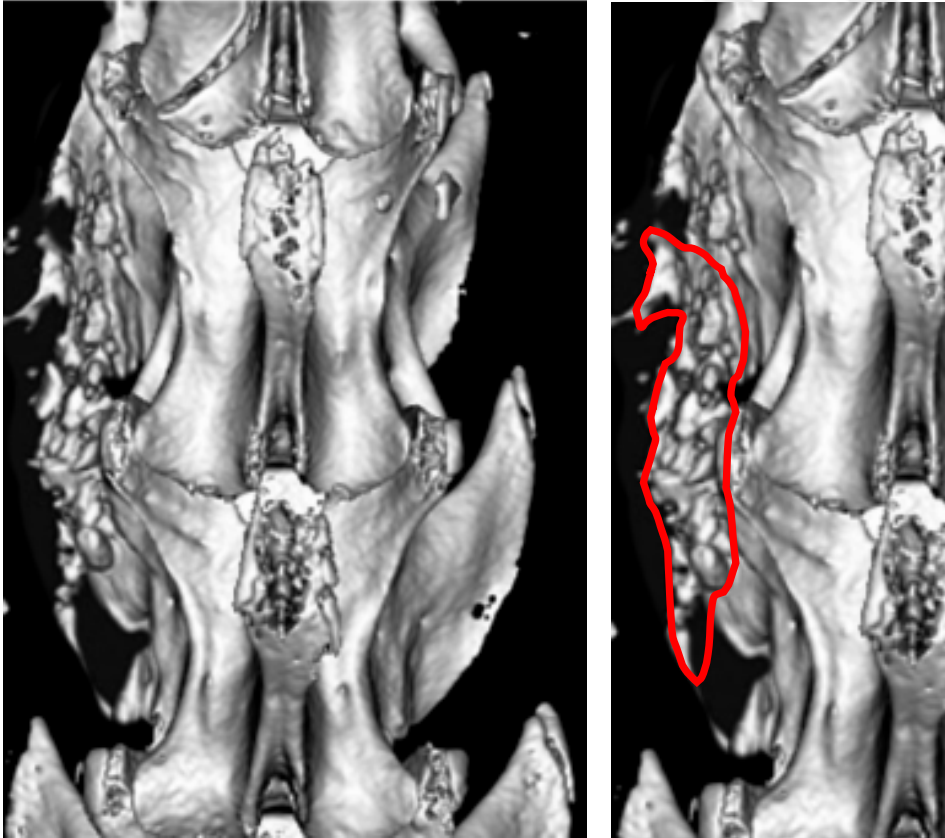
Şekil 4. 9. Kontrol grubunun üç boyutlu BT kesiti



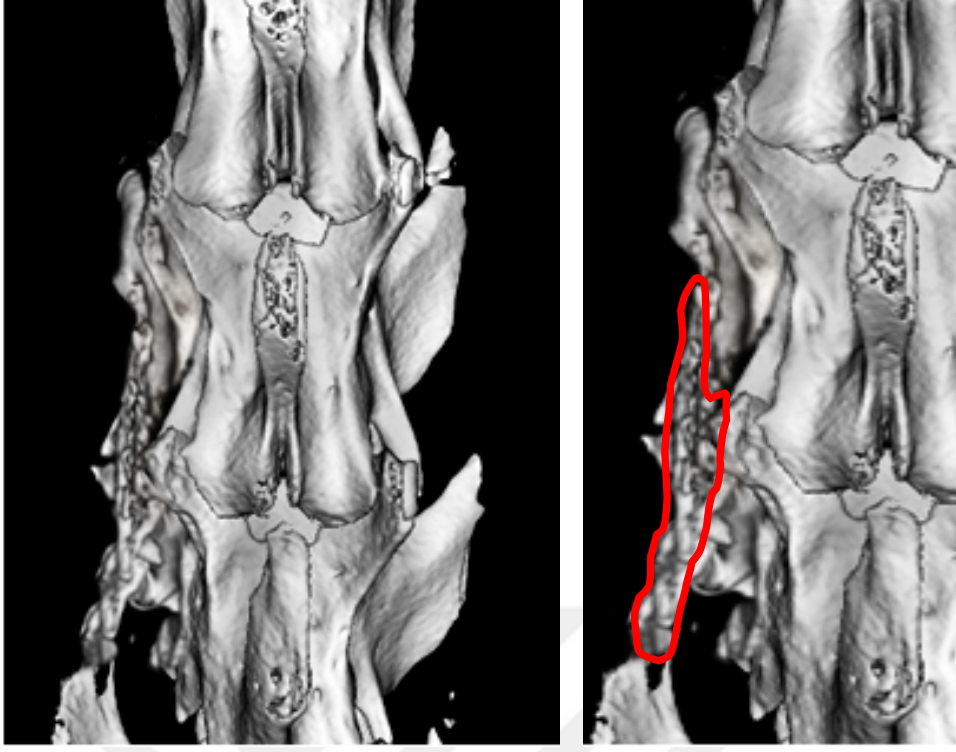
Şekil 4. 10. Düşük doz teikoplanin grubunun üç boyutlu BT kesiti



Şekil 4. 11. Yüksek doz teikoplanin grubunun üç boyutlu BT kesiti



Şekil 4. 12. Düşük doz vankomisin grubunun üç boyutlu BT kesiti

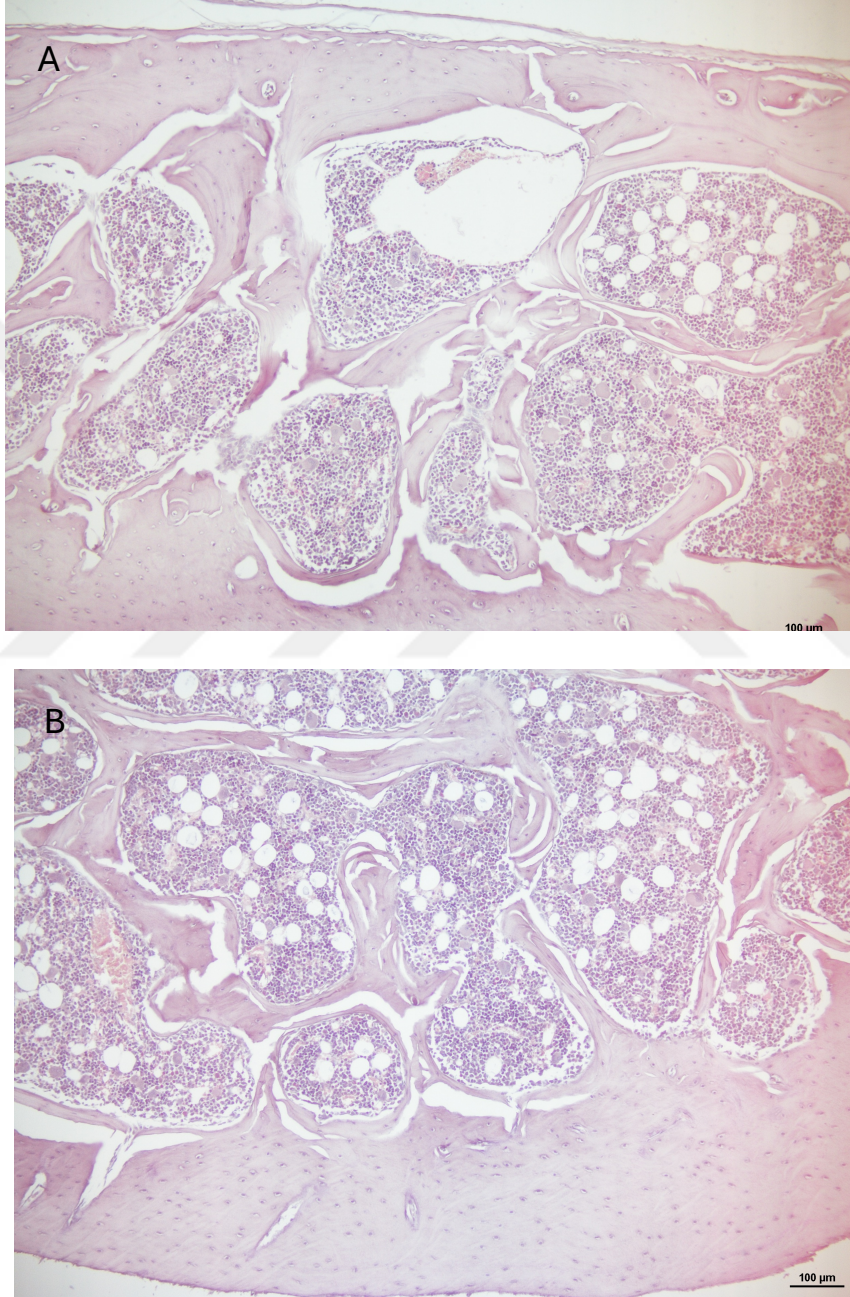


Şekil 4. 13. Yüksek doz vankomisin grubunun üç boyutlu BT kesiti

4.3. Histolojik Analiz

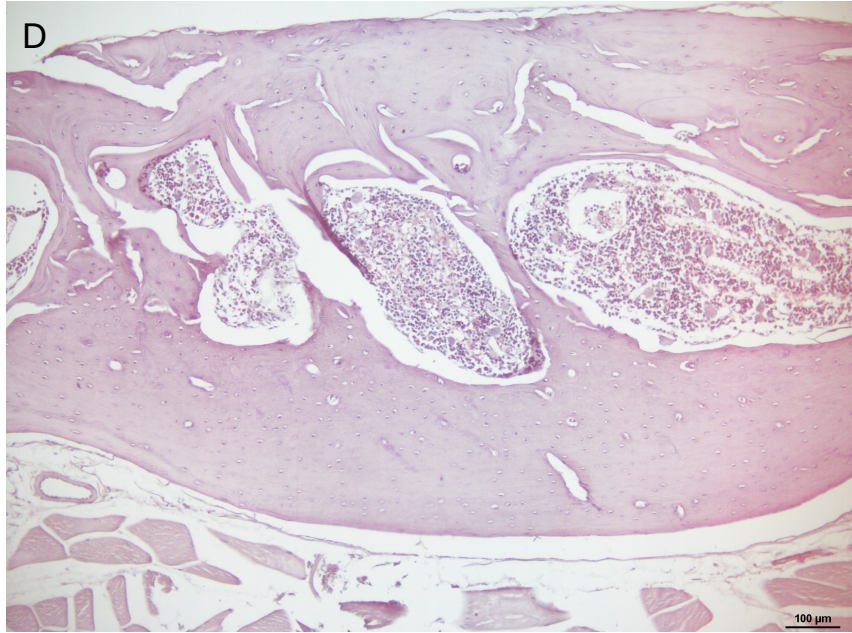
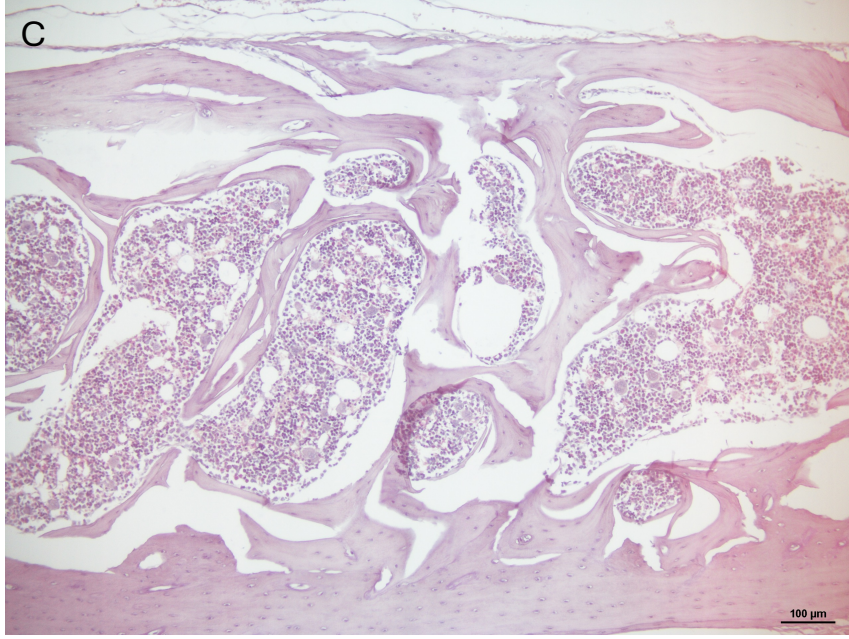
Hematoksilen ve Eozin İnceleme

Kontrol grubunda hasar oluşturulan tarafta trabeküllerde mikro çatlaklar yaygın olarak izlenirken hasarsız olan tarafta trabeküller ve kemik iliği alanları fizyolojik olarak gözlenmektedir (Şekil 4.14).



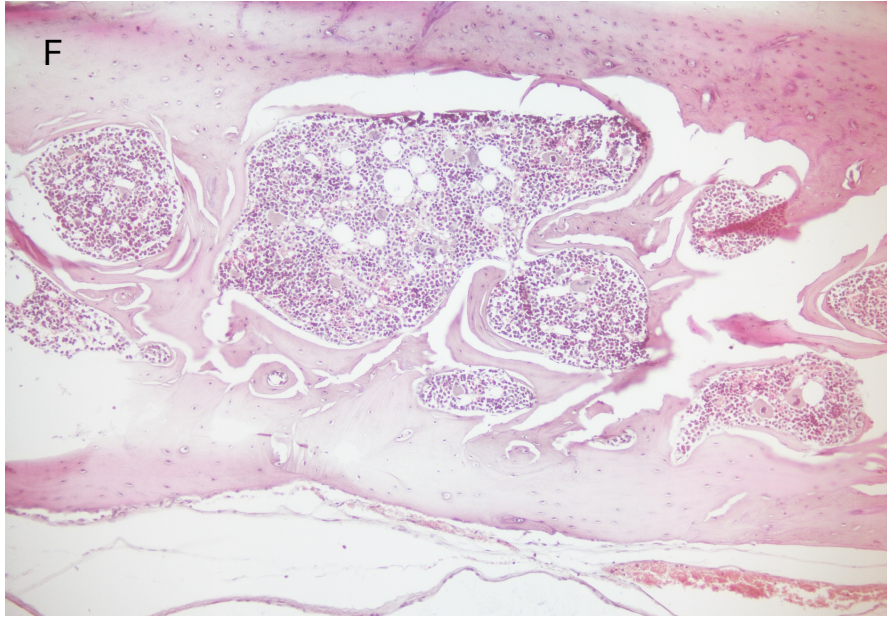
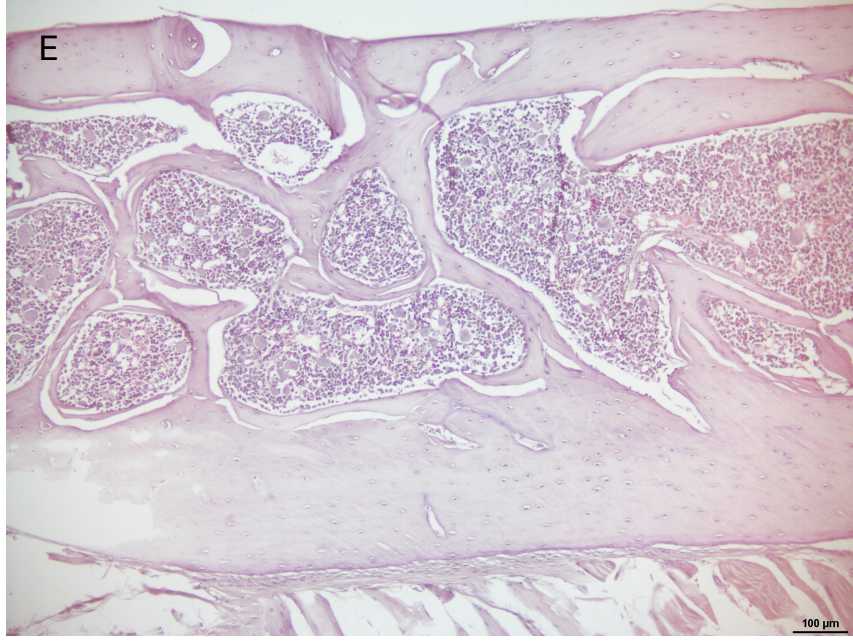
Şekil 4. 14. Kontrol grubuna ait kemik dokunun histopatolojik görüntüsü. **A:** Kontrol grubunda hasar oluşturulan taraf. **B:** Kontrol grubunda hasar oluşturulmayan taraf. Hematoksilen ve Eozin 10X büyütme.

Vankomisin düşük doz uygulanan grupta kemik morfolojisinin korunmasında etkili olduğu fakat yüksek doz uygulandığında morfolojinin korunmasında istenilen düzeyde olmadığı ve yeni kemik oluşumunu olumsuz etkilediği izlenmektedir (Şekil 4.15). Diğer gruplar ile kıyaslandığında yüksek doz vankomisin uygulanan gruptaki örneklerde yeni kemik oluşumunun diğer gruplara göre belirgin düzeyde azaldığı gözlemlenmiştir.



Şekil 4. 15. Vankomisin uygulandığında kemik dokunun histopatolojik inceleme görüntüsü.
C: Vankomisin düşük doz. **D:** Vankomisin yüksek doz. Hematoksilen ve Eozin, 10X büyütme.

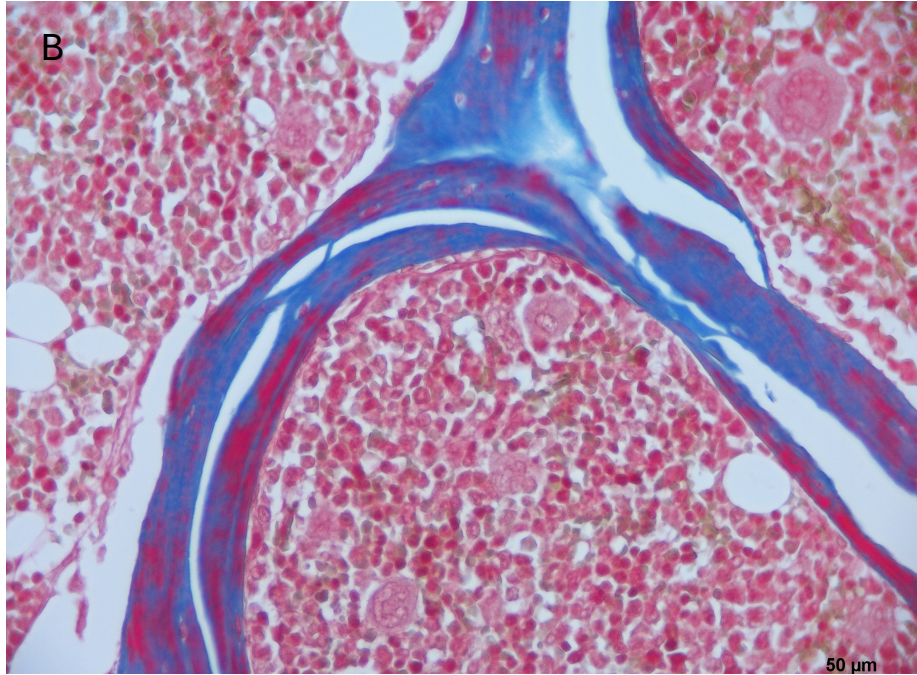
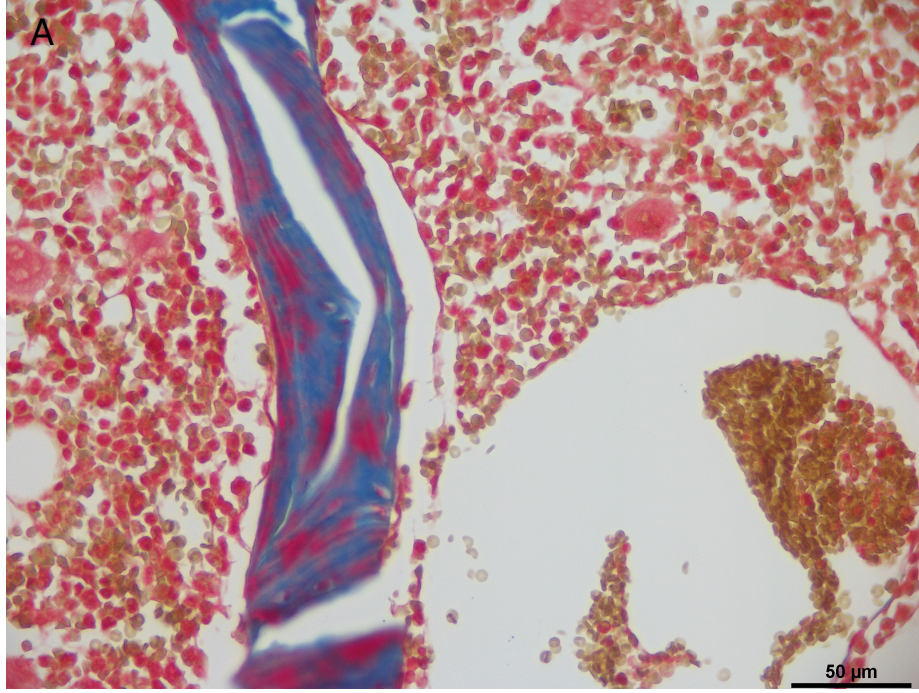
Teikoplanin düşük doz uygulanan gruba ait kemik dokularının histopatolojik incelemesinde trabeküllerde mikro çatlakların varlığının devam ettiği fakat hasar oluşturulmuş kontrol grubuna göre morfolojinin nispeten korunduğu gözlenmektedir. Ayrıca teikoplaninin yüksek doz uygulanmasında ise kemik dokunun morfolojisinin korunmasında etkili olduğu gözlenmektedir (Şekil 4.16). Kontrol grubuyla kıyaslandığında, yeni kemik oluşumu açısından düşük ve yüksek doz teikoplanin uygulanan gruplarda belirgin değişim gözlenmemiştir.



Şekil 4. 16. Teikoplanin uygulandığında kemik dokunun histopatolojik inceleme görüntüsü. **E:** Teikoplanin düşük doz. **F:** Teikoplanin yüksek doz. Hematoksilen ve Eozin, 10X büyütme.

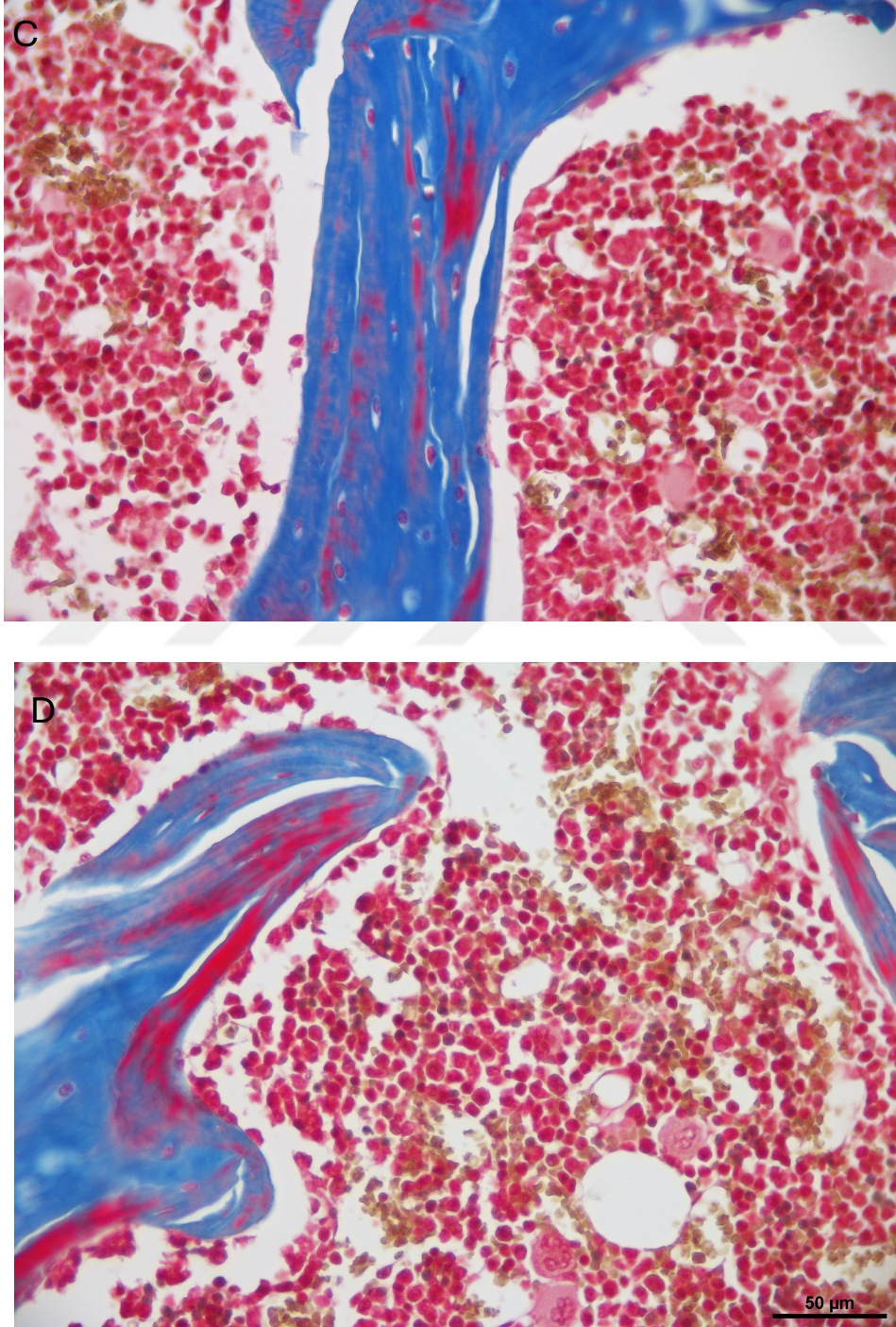
Masson's Trikom İnceleme

Kontrol grubunda hasar oluşturulan tarafta tarabeküllerde kolajen lifleri azalmış olarak izlenirken hasarsız olan tarafta kolajen liflerinin yoğunluğu ve kemik iliği alanları fizyolojik olarak gözlenmektedir (Şekil 4. 17).



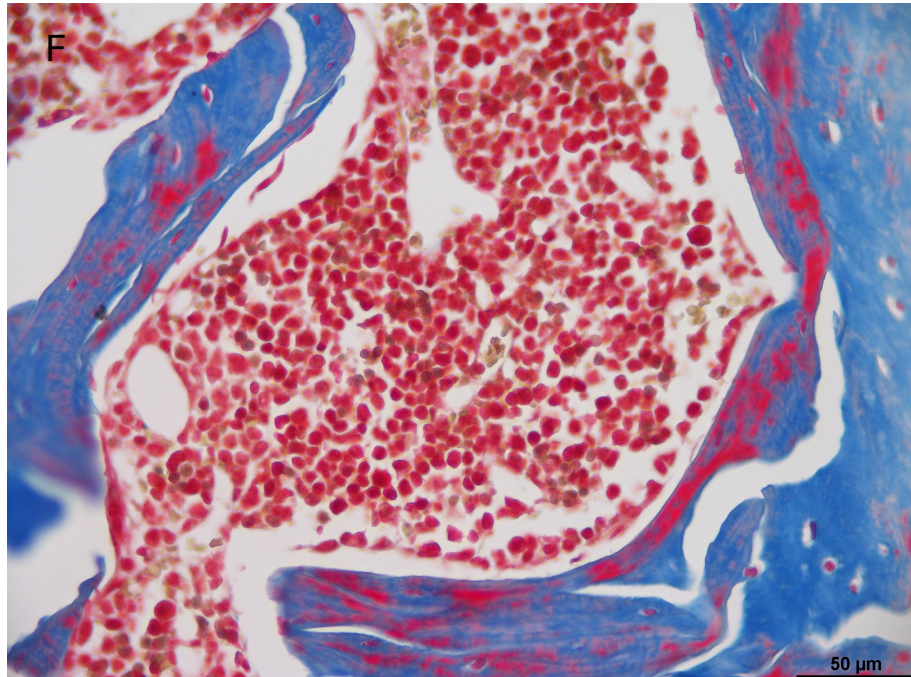
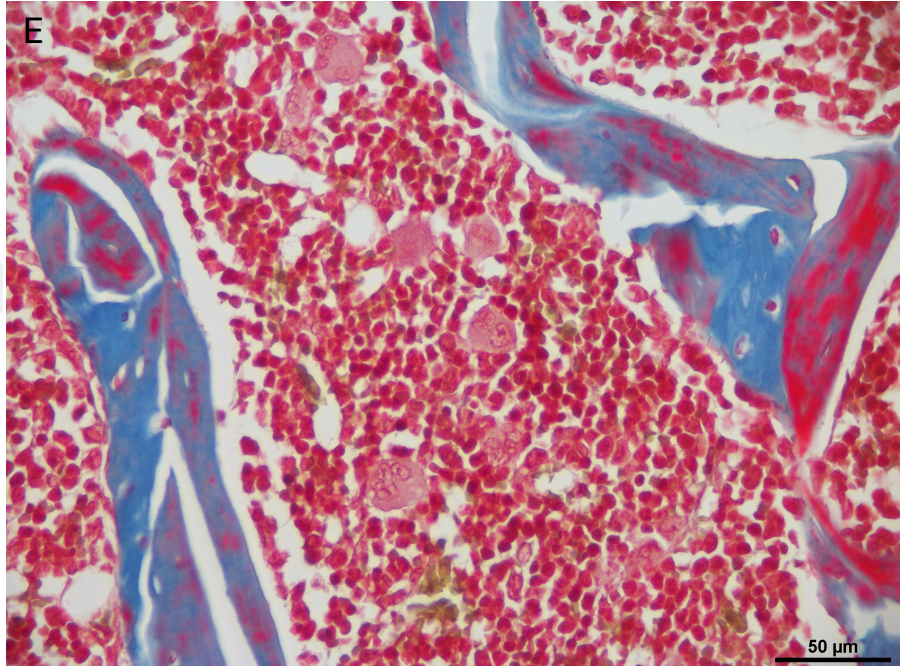
Şekil 4. 17. Kontrol grubuna ait kemik dokularının Masson's trikom inceleme görüntüsü. A: Kontrol grubunda hasar oluşturulan taraf. B: Kontrol grubunda hasar oluşturulmayan taraf. Masson's trikom, 40X büyütme.

Teikoplanin düşük doz uygulanan gruba ait kemik dokularının Masson's trikrom incelemesinde trabeküllerde kolajen lif yoğunluğunun ve kemik iliğinin korunduğu gözlenmektedir. Ayrıca teikoplaninin yüksek doz uygulanmasında da kemik dokuya ait kolajen lif yoğunluğunun ve kemik iliğinin korunmasında etkili olduğu gözlenmektedir (Şekil 4.18).



Şekil 4. 18. Teikoplanin uygulanan gruplarda Masson's trikrom inceleme görüntüsü. C: teikoplanin düşük doz, D: teikoplanin yüksek doz. Masson's trikrom, 40X büyütme.

Vankomisin düşük doz uygulanan gruba ait kemik dokularının Masson's trikrom incelemesinde trabeküllerde kolajen lif yoğunluğunun ve kemik iliğinin korunduğu gözlenmektedir. Ayrıca vankomisin yüksek doz uygulanmasında da kemik dokuya ait kolajen lif yoğunluğunun ve kemik iliğinin korunmasında etkili olduğu gözlenmektedir (Şekil 4.19).



Şekil 4. 19. Vankomisin uygulanan gruplarda Masson's trikrom inceleme görüntüsü. E: Vankomisin düşük doz, F: Vankomisin yüksek doz. Masson's trikrom, 40X büyütme

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın en önemli bulgusu yara içine lokal vankomisin tozu uygulamasının, özellikle yüksek dozlarda, spinal füzyon cerrahisinde füzyon kütlesi üzerine olumsuz etkisi olurken teikoplanin tozunun kontrol grubuna göre anlamlı bir etkisi bulunmamasıdır. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, yara içine lokal teikoplanin tozu uygulamasının spinal füzyon üzerindeki etkilerinin sıçan spinal füzyon modeli üzerinde değerlendirildiği ilk in-vivo çalışmadır.

Lokal vankomisin tozu uygulamaları, yan etkilere ve sistemik toksisiteye neden olmadan, dokularda terapötik dozda intravenöz uygulamanın ulaşamadığı,(103-105)yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmesi nedeni ile tercih edilmekte olup (103, 106, 107). Güncel literatürde lokal kullanımının spinal füzyon ve kemik iyileşmesi üzerindeki etkileri sınırlı ve çelişkilidir. Yakın zamanda yapılan in-vitro çalışmalarda vankomisin ve başka antibiyotiklerin kemik iyileşmesinde etkili olan, fibroblast ve osteoblast gibi hücre tipleri üzerinde sitotoksik etkileri olabileceği gösterilmiştir(71, 72). Vankomisinin osteoblast profilerasyonu, metabolik fonksiyonu ve mineralizasyonu üzerine etkisini inceleyen in-vitro bir çalışmada vankomisinin hücrelerinin proliferasyonu üzerinde geçici bir olumsuz etkiye sebep olduğunu ve bu etkinin 72 saat içerisinde sonlandığı bildirilmiştir(72) Başka bir in-vitro çalışmada ise, dokularda vankomisin konsantrasyonunun ≥ 6 mg/cm² olmasının osteoblastlar için sitotoksik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir(71).

Osteogenez üzerinde potansiyel etkilerini gösteren in vitro çalışmalara rağmen, spinal füzyon üzerinde özellikle olumsuz etkilerinin analiz edildiği in-vivo çalışmalar yetersizdir. Bir sıçan modelinde travma ile indüklenen heterotopik ossifikasyonda, yaralanma anında lokal vankomisin verilmesinin, enfeksiyonun varlığında ve yokluğunda heterotopik ossifikasyonu önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir(76). Sıçan modeli üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise L4-L5 posterolateral füzyon cerrahisi sonrası füzyon sahasına normalde kullanılan dozun 5 katı olan yüksek doz (71,5 mg/kg) vankomisinin lokal olarak uygulanması sonucunda füzyon oranlarının olumsuz etkilendiği ancak düşük doz (14,3 mg/kg) uygulamada füzyonu etkilemediği

bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda, günlük pratikte omurga cerrahlarının kullandığı dozun yaklaşık 5 katı olan yüksek doz vankomisin (70 kg olan bir hasta için, 1 gr = 14,3 kg/mg)(108), spinal füzyon cerrahisinde füzyon üzerinde olumsuz etkileri olduğu gösterilmiş olup vankomisin üzerine yapılan bu çalışmalar ile uyumludur(75). Bu bulgulara dayanarak, spinal füzyon cerrahisinde özellikle pediatrik popülasyonda suprafizyolojik dozlara ulaşabilme potansiyeli yüksek olan lokal vankomisin tozu kullanımına dikkat edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki bulgulara aksi olarak vankomisin tozunun rhBMP-2 tarafından indüklenen osteogenez üzerindeki etkilerini incelendiği başka bir çalışmada ise sıçan posterolateral spinal füzyon modelinde, düşük ya da yüksek dozlarda vankomisin spinal füzyonu etkilemediği bildirilmiştir(74). Ancak bu çalışmada rhBMP-2 kullanımının osteoprogenitör hücreler üzerindeki pozitif etkisinin, vankomisin olumsuz etkilerini maskeleyebileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde teikoplanin lokal uygulanmasının kemik iyileşmesi üzerine etkilerini inceleyen kısıtlı sayıda hayvan modeli çalışması bulunmaktadır(96, 109). Suzuki ve ark. yaptıkları bir çalışmada, vankomisin, ampisilin, teikoplanin ve minosiklin antibiyotiklerinin ektopik kemik oluşumu ve kemik iyileşmesi üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Kranial kemik defekti oluşturulan sıçan modellerinde rhBMP-2 ve teikoplanin eklenen sentetik greft materyallerini sıçanlarda oluşturulan kranial kemik defektleri üzerine yerleştirilmişlerdir. Çalışmada teikoplaninin kemik iyileşmesi üzerinde herhangi bir olumlu veya olumsuz etkiye sahip olmadığını göstermişler ve lokal antibiyotik uygulamasının medikal maliyetlerde artışa sebep olabileceğine kanaat getirmişlerdir(109). Göçer ve ark. ise sıçanlarda oluşturulan kırık modeli çalışmalarında teikoplaninin kemik iyileşmesi ve bağ dokusu iyileşmesi üzerinde pozitif etki gösterdiğini bildirmişlerdir ve teikoplaninin kemik defektlerinde lokal uygulanmasının güvenli olduğuna kanaat getirmişlerdir(96). Bizim elde ettiğimiz sonuçlar bu çalışmaların bulgularına benzerlik göstermektedir.

Teikoplanin ve vankomisin spinal füzyon cerrahisinde lokal uygulamasının karşılaştırıldığı ve 101 hastanın dahil edildiği başka bir retrospektif çalışmada ise vankomisin tozunun spinal füzyon üzerinde olumsuz etkiye sebep olduğunu ancak teikoplanin tozunun herhangi bir olumsuz etkisi olmadığını bildirirken, her iki antibiyotik grubunun da postoperatif cerrahi alan enfeksiyonunu kontrol grubuna göre belirgin oranda azalttığını bildirilmiştir(85). Ancak bu çalışma retrospektif olması,

hasta sayısının yetersiz olması ve ölçümlerde gözlemciler arası güvenilirliğin değerlendirilmemesi gibi kısıtlamalara sahip olup elde edilen sonuçlar ileride yapılacak prospektif ve daha geniş hasta sayılı klinik çalışmalar ile desteklenmelidir.

Teikoplanin ve vankomisin glikopeptid grubunda bulunan ve bakteriyel hücre duvarı sentezi üzerine etkili antibiyotiklerdir(110). MRSA, MRKNS, streptokok, enterokok ve clostridium gibi β -laktam-dirençli gram-pozitif organizmalara karşı kullanılabilir. Klinik pratikte, gram-pozitif enfeksiyonların tedavisinde eşdeğer sayılabilecek etkinliğe sahip oldukları bildirilmiştir(111-113). İki antibiyotik arasında seçim yapılırken yan etki profilleri de göz önüne alınmalıdır. Vankomisin tedavisinde ototoksisite nadir olarak bildirilmekle birlikte komorbiditeleri olan hastalarda nefrotoksisite gelişebilmektedir ve bu hastalarda vankomisinin plazma konsantrasyonu takibi önerilmektedir(114). 'Red Man' sendromu, vankomisin tedavisi ile ilişkili olmakla birlikte(115) yavaş infüzyon ile bu komplikasyondan kaçınılabılır(116). Bu komplikasyonların görülme oranının oldukça düşük olduğu ve rutin plazma konsantrasyon takibinin gerekmediği teikoplanin vankomisine kıyasla daha avantajlı bir konumdadır(117).

Farma-ekonomik analiz temelli birkaç çalışma, teikoplanin ve vankomisinin tedavi maliyetleri açısından kıyaslamışlardır. Tedavi maliyetleri ilacın birim fiyatı ve laboratuvar analiz maliyetleri gibi değişkenlerden etkilenir. Teikoplanin birim fiyatı vankomisine kıyasla daha yüksek olmakla birlikte vankomisinin plazma konsantrasyonunun rutin takip gerektirmesinin daha yüksek laboratuvar maliyetlerine neden olduğu gösterilmiştir(113). Sancar ve ark. vankomisin ve teikoplanini, tedarik, takip ve komplikasyon maliyetleri açısından karşılaştırmış olup iki antibiyotik arasında anlamlı fark bulamamışlardır(112). Biz çalışmamızda antibiyotikleri lokal olarak uyguladığımız için antibiyotik tozlarının yalnızca birim fiyatlarını karşılaştırmak daha doğru olacaktır. Bizim ülkemizde 400mg teikoplanin tozunun birim fiyatı (470 TRY), 1gr vankomisin tozunun birim fiyatının (90 TRY) yaklaşık 5 katı olmaktadır.

Teikoplanin, yüksek maliyeti nedeni ile vankomisine tercih edilen bir seçenek olamamakla birlikte vankomisinin spinal füzyon üzerindeki negatif etkileri ve yan etki profili göz önüne alındığında, benzer etki profiline sahip olan teikoplanin tozunun spinal füzyon cerrahisinde yara içine lokal uygulamada iyi bir alternatif olabileceğini düşünmekteyiz.

Sistemik antibiyotik profilaksisi ve sterilizasyon tekniklerinin kullanıma rağmen postoperatif enfeksiyon cerrahların hala sıklıkla karşılaştığı majör ve yıkıcı bir komplikasyondur(2, 118). Cerrahi yaklaşım, implant kullanımı ve hasta komorbiditelerinin varlığına göre %1 ile %19 arası değişen oranlarda görülmektedir(119-121). Uzun süreli hastane yatışlarına, yüksek medikal maliyetlere ve ek cerrahi girişim ihtiyacına sebep olabilir(118, 122-124). Omurga ve diğer ortopedik cerrahi prosedürler sonrası, cerrahi alan enfeksiyonunda en sık etkenler *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis* gibi doğal cilt florasında bulunan organizmalar olduğu için(125, 126) profilaksi amacı ile sefazolin gibi geniş spektrumlu antibiyotikler en sık tercih edilen ajanlardır (7, 57). Ancak dirençli organizmaların görülme sıklığı artmakta olup çalışmalarda, enfekte bölgeden alınan kültürlerin yaklaşık %60'ında metisilin dirençli *s.aureus* izole edildiği gösterilmiştir (59, 127). Vankomisin, dirençli organizmalara karşı profilaksi sağlamak amacı ile kullanılmakla birlikte sistemik uygulamada sefalosporinlere kıyasla enfeksiyon oranlarını düşürmediği bildirilmiştir(128).

Vankomisinin spinal füzyon cerrahisinde profilaksi amacıyla yara içine lokal uygulaması cerrahlar arasında yaygındır. Literatürde, 5 adet retrospektif kohort çalışmasında (63, 64, 68, 129, 130) ve üç adet meta-analizde(11, 12, 131) vankomisinin spinal füzyon sonrası enfeksiyon oranlarını düşürerek morbidite ve mortaliteyi azalttığını bildirilmiştir. Herhangi bir seviyedeki vertebra cerrahisinde lokal vankomisin tozu uygulamasının değerlendirildiği, 907 hastayı kapsayan bir randomize kontrollü çalışmada ise postoperatif enfeksiyon oranında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş bulunamamıştır (vankomisin grubu %1,61, kontrol grubu %1,68)(132). Başka bir randomize kontrollü çalışmada ise vankomisin kullanımıyla postoperatif enfeksiyon oranlarında göreceli bir artış gösterilmiştir. (vankomisin grubu %5,2 ve kontrol grubu %2,7; p=0,2)(133). Ancak bu çalışmada önceki çalışmalardan farklı olarak vankomisin tozu subfasial olarak değil fasya kapatıldıktan sonra uygulanmıştır. Literatürde teikoplanin ile vankomisinin lokal uygulamasının karşılaştırıldığı bir retrospektif karşılaştırmalı çalışmada cerrahi sonrası enfeksiyon oranları karşılaştırıldığında, her iki grupta da kontrol grubuna kıyasla düşüş görülmüş olup vankomisin ve teikoplanin arasında anlamlı bir fark gösterilmemiştir(85). Biz spinal füzyon cerrahisinde iki antibiyotiğin de yara içine lokal uygulamasının

enfeksiyon riskini ve böylece cerrahi sonrası mortalite ve morbidite oranlarını da düşüreceğine inanıyoruz.

Çalışmamızın en önemli sınırlamalarından biri insanlardan farklı anatomik ve fizyolojik yapıya sahip olan sıçan modellerinde farklı füzyon oluşum paternleri olabileceği gibi kemik iyileşme hızlarının da insanlardan daha hızlı olması nedeni ile elde edilen sonuçlar insanlarda birebir karşılık bulamayabilir. Ayrıca insanlar için belirlediğimiz vankomisin ve teikoplanin dozları yine sıçan modellerinde birebir karşılık bulamayarak spinal füzyon üzerinde farklı etkilere sebep olmuş olabilir, bu nedenle sıçan modellerinde elde ettiğimiz sonuçlarımız insanlardaki klinik senaryo ile eşdeğer olmayabileceği göz önüne alınmalıdır.

Çalışmamızın bir başka önemli sınırlaması cerrahi alan enfeksiyonun spinal füzyon üzerindeki etkilerinin incelenmemiş olmasıdır, enfeksiyon füzyonu etkileyen en önemli faktörlerden biri olup ileride yapılacak yayınlarda enfekte modeller üzerinde çalışmalar yapılarak antibiyotiklerin enfeksiyon üzerindeki etkileri ile enfeksiyon ve lokal antibiyotik kullanımının spinal füzyon üzerindeki kombine etkileri tekrar araştırılmalıdır.

Diğer sınırlamalar; Vankomisinin füzyon üzerine olumsuz etki yarattığı doz sınırının belirlenmemiş olması ve yalnızca dişi sıçanlar kullanıldığı için cinsiyetin sonuçlara etkisinin değerlendirilememiş olması ve literatürün aksine bizim çalışmamızda cerrahinin bilateral değil tek taraflı yapılmış olması nedeniyle füzyon hacimlerinin literatüre oranla alt sınıra yakın olarak bulmamız ve yine cerrahi prosedürün tek taraflı yapılması nedeni ile füzyon skorları arasında füzyon füzyon hacimleri ile uyumlu olacak şekilde fark görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasıydı.

Bu çalışmada spinal füzyon cerrahisinde yara içine lokal uygulaması yaygın olan teikoplaninin spinal füzyon üzerindeki etkilerini incelemeyi ve vankomisin ile karşılaştırarak vankomisin tozuna alternatif bir ajan olarak kullanılabilirliğini değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamızda vankomisin tozunun özellikle yüksek dozlarda füzyon üzerine olumsuz etkileri olduğunu ancak teikoplanin tozunun hem düşük hem de yüksek dozda füzyon üzerine olumsuz herhangi bir etkisi olmadığını gösterdik. Spinal füzyon cerrahisinde teikoplanin tozu lokal uygulamada vankomisine kıyasla iyi bir alternatif olabilir. İleriki çalışmalarda, teikoplanin ve vankomisinin ve

diğer antibiyotiklerin lokal uygulaması üzerine randomize-kontrollü prospektif bir çalışma yapılması ve spinal füzyon cerrahisinde yara içine lokal antibiyotik kullanımında antibiyotiklerin tam etkilerinin belirlenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.



6. KAYNAKLAR

1. Azar FM, Canale ST, Beaty JH. Campbell's Operative Orthopaedics, E-Book: Elsevier Health Sciences; 2020.
2. Sasso RC, Garrido BJ. Postoperative Spinal Wound Infections. JAAOS - Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. 2008;16(6):330-7.
3. Gerometta A, Olaverri JCR, Bitan F. Infections in spinal instrumentation. International orthopaedics. 2012;36:457-64.
4. Shiels SM, Raut VP, Patterson PB, Barnes BR, Wenke JC. Antibiotic-loaded bone graft for reduction of surgical site infection in spinal fusion. The Spine Journal. 2017;17(12):1917-25.
5. Stavrakis A, Loftin A, Lord E, Hu Y, Manegold J, Dworsky E, et al. Current animal models of postoperative spine infection and potential future advances. Frontiers in medicine. 2015;2:34.
6. Bucher BT, Warner BW, Dillon PA. Antibiotic prophylaxis and the prevention of surgical site infection. Current Opinion in Pediatrics. 2011;23(3):334-8.
7. Williams DN, Gustilo RB, Beverly R, Kind AC. Bone and Serum Concentrations of Five Cephalosporin Drugs Relevance to Prophylaxis and Treatment in Orthopedic Surgery. Clinical Orthopaedics and Related Research®. 1983;179:253-65.
8. McLeod LM, Keren R, Gerber J, French B, Song L, Sampson NR, et al. Perioperative Antibiotic Use for Spinal Surgery Procedures in US Children's Hospitals. Spine. 2013;38(7):609-16.
9. Hanssen AD. Local Antibiotic Delivery Vehicles in the Treatment of Musculoskeletal Infection. Clinical Orthopaedics and Related Research®. 2005;437:91-6.
10. Thompson GH, Poe-Kochert C, Hardesty CK, Son-Hing J, Mistovich RJ. Does vancomycin powder decrease surgical site infections in growing spine surgery?: a preliminary study. JBJS. 2018;100(6):466-71.
11. Khan NR, Thompson CJ, DeCuyper M, Angotti JM, Kalobwe E, Muhlbauer MS, et al. A meta-analysis of spinal surgical site infection and vancomycin powder: a review. Journal of Neurosurgery: Spine. 2014;21(6):974-83.
12. Bakhsheshian J, Dahdaleh NS, Lam SK, Savage JW, Smith ZA. The use of vancomycin powder in modern spine surgery: systematic review and meta-analysis of the clinical evidence. World neurosurgery. 2015;83(5):816-23.
13. Horii C, Yamazaki T, Oka H, Azuma S, Ogihara S, Okazaki R, et al. Does intrawound vancomycin powder reduce surgical site infection after posterior instrumented spinal surgery? A propensity score-matched analysis. The Spine Journal. 2018;18(12):2205-12.
14. Shapiro SA. Cranioplasty, vertebral body replacement, and spinal fusion with tobramycin-impregnated methylmethacrylate. Neurosurgery. 1991;28(6):789-91.
15. Andreacchio A, Alberghina F, Paonessa M, Cravino M, De Rosa V, Canavese F. Tobramycin-impregnated calcium sulfate pellets for the treatment of chronic

- osteomyelitis in children and adolescents. *Journal of Pediatric Orthopaedics B*. 2019;28(3):189-95.
16. Glotzbecker MP, Vitale MG, Shea KG, Flynn JM. Surgeon practices regarding infection prevention for pediatric spinal surgery. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2013;33(7):694-9.
 17. Borkhuu B, Borowski A, Shah SA, Littleton AG, Dabney KW, Miller F. Antibiotic-loaded allograft decreases the rate of acute deep wound infection after spinal fusion in cerebral palsy. *Spine*. 2008;33(21):2300-4.
 18. Lang JK, Kolenda H. First appearance and sense of the term “spinal column” in ancient Egypt: Historical vignette. *Journal of Neurosurgery: Spine*. 2002;97(1):152-5.
 19. Marketos SG, Skiadas P. Hippocrates: The father of spine surgery. *Spine*. 1999;24(13):1381.
 20. Keller T, Holland MC. Some notable American spine surgeons of the 19th century. *Spine*. 1997;22(12):1413-7.
 21. Vasiliadis ES, Grivas TB, Kaspiris A. Historical overview of spinal deformities in ancient Greece. *Scoliosis*. 2009;4:1-13.
 22. Harrington PR. Treatment of scoliosis: correction and internal fixation by spine instrumentation. *JBJS*. 2002;84(2):316.
 23. Kandahari AM, Puvanesarajah V, Shen FH, Raso J, Hassanzadeh H. Anatomy of the spine. *Spine Phenotypes* 2022. p. 1-34.
 24. Cramer GD, Darby SA. *Clinical anatomy of the spine, spinal cord, and ANS*. 2013.
 25. Yıldırım M. *Lokomotor sistem anatomisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri. 2003.
 26. JC T. *Netter’s concise orthopaedic anatomy*. Saunders Elsevier Philadelphia. 2010:30-1.
 27. Xu R, Nadaud MC, Ebraheim NA, Yeasting RA. Morphology of the second cervical vertebra and the posterior projection of the C2 pedicle axis. *Spine*. 1995;20(3):259-63.
 28. Ebraheim NA, Reader D, Xu R, Yeasting RA. Location of the vertebral artery foramen on the anterior aspect of the lower cervical spine by computed tomography. *Clinical Spine Surgery*. 1997;10(4):304-7.
 29. Ciric I, Mikhael MA, Tarkington JA, Vick NA. The lateral recess syndrome: a variant of spinal stenosis. *Journal of neurosurgery*. 1980;53(4):433-43.
 30. Cramer GD, Cantu JA, Dorsett RD, Greenstein JS, McGregor M, Howe JE, Glenn WV. Dimensions of the lumbar intervertebral foramina as determined from the sagittal plane magnetic resonance imaging scans of 95 normal subjects. *Journal of manipulative and physiological therapeutics*. 2003;26(3):160-70.
 31. Hasegawa T, An HS, Haughton VM, Nowicki BH. Lumbar foraminal stenosis: critical heights of the intervertebral discs and foramina. A cryomicrotome study in cadavera. *JBJS*. 1995;77(1):32-8.
 32. Trout JJ, Buckwalter JA, Moore KC, Landas SK. Ultrastructure of the human intervertebral disc. I. Changes in notochordal cells with age. *Tissue and Cell*. 1982;14(2):359-69.
 33. Deyo RA, Nachemson A, Mirza SK. Spinal-Fusion Surgery—The Case for Restraint. *The Spine Journal*. 2004;4(5):S138-S42.
 34. Katz JN. Lumbar spinal fusion. Surgical rates, costs, and complications. *Spine*. 1995;20(24 Suppl):78S-83S.

35. Deyo RA, Gray DT, Kreuter W, Mirza S, Martin BI. United States trends in lumbar fusion surgery for degenerative conditions. *Spine*. 2005;30(12):1441-5.
36. Mirza SK, Deyo RA. Systematic review of randomized trials comparing lumbar fusion surgery to nonoperative care for treatment of chronic back pain. *Spine*. 2007;32(7):816-23.
37. Ciol MA, Deyo RA, Howell E, Kreif S. An assessment of surgery for spinal stenosis: time trends, geographic variations, complications, and reoperations. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1996;44(3):285-90.
38. Turner JA, Ersek M, Herron L, Haselkorn J, Kent D, Ciol MA, Deyo R. Patient outcomes after lumbar spinal fusions. *Jama*. 1992;268(7):907-11.
39. Hedequist D, Haugen A, Hresko T, Emans J. Failure of attempted implant retention in spinal deformity delayed surgical site infections. *Spine*. 2009;34(1):60-4.
40. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR, Committee HICPA. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 1999;20(4):247-80.
41. National Nosocomial Infections Surveillance System r. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J infect control*. 2004;32:470-85.
42. Fry DE. Fifty ways to cause surgical site infections. *Surg Infect (Larchmt)*. 2011;12(6):497-500.
43. O'Hara LM, Thom KA, Preas MA. Update to the Centers for Disease Control and Prevention and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection (2017): A summary, review, and strategies for implementation. *Am J Infect Control*. 2018;46(6):602-9.
44. Rehtine GR, Bono PL, Cahill D, Bolesta MJ, Chrin AM. Postoperative Wound Infection after Instrumentation of Thoracic and Lumbar Fractures. *Journal of Orthopaedic Trauma*. 2001;15(8):566-9.
45. Molinari RW, Khera OA, Molinari WJ, 3rd. Prophylactic intraoperative powdered vancomycin and postoperative deep spinal wound infection: 1,512 consecutive surgical cases over a 6-year period. *Eur Spine J*. 2012;21 Suppl 4(Suppl 4):S476-82.
46. Collins I, Wilson-MacDonald J, Chami G, Burgoyne W, Vinayakam P, Berendt T, Fairbank J. The diagnosis and management of infection following instrumented spinal fusion. *Eur Spine J*. 2008;17(3):445-50.
47. Falavigna A, Righesso O, Traynelis VC, Teles AR, da Silva PG. Effect of deep wound infection following lumbar arthrodesis for degenerative disc disease on long-term outcome: a prospective study: clinical article. *J Neurosurg Spine*. 2011;15(4):399-403.
48. Blam OG, Vaccaro AR, Vanichkachorn JS, Albert TJ, Hilibrand AS, Minnich JM, Murphey SA. Risk Factors for Surgical Site Infection in the Patient With Spinal Injury. *Spine*. 2003;28(13):1475-80.
49. Burke JF. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery*. 1961;50(1):161-8.
50. Bernard H, Cole W. The prophylaxis of surgical infection: the effect of prophylactic antimicrobial drugs on the incidence of infection following potentially contaminated operations. *Surgery*. 1964;56:151-7.
51. Crader MF, Varacallo M. *Preoperative Antibiotic Prophylaxis: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2022* 2022.

52. AlBuhairan B, Hind D, Hutchinson A. Antibiotic prophylaxis for wound infections in total joint arthroplasty: a systematic review. *The Journal of Bone & Joint Surgery British Volume*. 2008;90(7):915-9.
53. Tarchini G, Liao KH, Solomkin JS. Antimicrobial stewardship in surgery: challenges and opportunities. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;64(suppl_2):S112-S4.
54. W-Dahl A, Robertsson O, Stefánsdóttir A, Gustafson P, Lidgren L. Timing of preoperative antibiotics for knee arthroplasties: Improving the routines in Sweden. *Patient safety in surgery*. 2011;5:1-4.
55. Gyssens IC. Preventing postoperative infections: current treatment recommendations. *Drugs*. 1999;57:175-85.
56. Nichols RL, Condon RE, Barie PS. Antibiotic prophylaxis in surgery—2005 and beyond. *Surgical Infections*. 2005;6(3):349-61.
57. McLeod LM, Keren R, Gerber J, French B, Song L, Sampson NR, et al. Perioperative antibiotic use for spinal surgery procedures in US children's hospitals. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013;38(7):609-16.
58. Williams DN, Gustilo RB, Beverly R, Kind AC. Bone and serum concentrations of five cephalosporin drugs. Relevance to prophylaxis and treatment in orthopedic surgery. *Clin Orthop Relat Res*. 1983(179):253-65.
59. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S, et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *Jama*. 2007;298(15):1763-71.
60. Brogden RN, Peters DH. Teicoplanin: a reappraisal of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1994;47:823-54.
61. Nichols RL. Antibiotic prophylaxis in surgery. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 1994;7(6):647-52.
62. Buchholz HW, Engelbrecht H. [Depot effects of various antibiotics mixed with Palacos resins]. *Chirurg*. 1970;41(11):511-5.
63. O'Neill KR, Smith JG, Abtahi AM, Archer KR, Spengler DM, McGirt MJ, Devin CJ. Reduced surgical site infections in patients undergoing posterior spinal stabilization of traumatic injuries using vancomycin powder. *The Spine Journal*. 2011;11(7):641-6.
64. Strom RG, Pacione D, Kalthorn SP, Frempong-Boadu AK. Decreased risk of wound infection after posterior cervical fusion with routine local application of vancomycin powder. *Spine*. 2013;38(12):991-4.
65. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clinical infectious diseases*. 2011;52(3):e18-e55.
66. Organization WH. Critically important antimicrobials for human medicine. 2019.
67. McNamara DR, Steckelberg JM. Vancomycin. *JAAOS - Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2005;13(2):89-92.
68. Sweet FA, Roh M, Sliva C. Intrawound application of vancomycin for prophylaxis in instrumented thoracolumbar fusions: efficacy, drug levels, and patient outcomes. *Spine*. 2011;36(24):2084-8.
69. Lemans JVC, Öner FC, Wijdicks SPJ, Ekkelenkamp MB, Vogely HC, Kruyt MC. The efficacy of intrawound vancomycin powder and povidone-iodine irrigation to prevent surgical site infections in complex instrumented spine surgery. *The Spine Journal*. 2019;19(10):1648-56.

70. Hill BW, Emohare O, Song B, Davis R, Kang MM. The use of vancomycin powder reduces surgical reoperation in posterior instrumented and noninstrumented spinal surgery. *Acta neurochirurgica*. 2014;156:749-54.
71. Eder C, Schenk S, Trifinopoulos J, Külekci B, Kienzl M, Schildböck S, Ogon M. Does intrawound application of vancomycin influence bone healing in spinal surgery? *European Spine Journal*. 2016;25:1021-8.
72. Philp AM, Raja S, Philp A, Ede MPN, Jones SW. The effect of vancomycin and gentamicin antibiotics on human osteoblast proliferation, metabolic function, and bone mineralization. *Spine*. 2017;42(3):202-7.
73. Rathbone CR, Cross JD, Brown KV, Murray CK, Wenke JC. Effect of various concentrations of antibiotics on osteogenic cell viability and activity. *Journal of Orthopaedic Research*. 2011;29(7):1070-4.
74. Mendoza M, Sonn KA, Kannan A, Bellary SS, Mitchell SM, Park C, et al. The Effect of Vancomycin Powder on Bone Healing in a Rat Spinal Arthrodesis Model. *The Spine Journal*. 2015;15(10).
75. Ishida W, Perdomo-Pantoja A, Elder BD, Locke J, Holmes C, Witham TF, Lo SL. Effects of Intraoperative Intrawound Antibiotic Administration on Spinal Fusion: A Comparison of Vancomycin and Tobramycin in a Rat Model. *J Bone Joint Surg Am*. 2019;101(19):1741-9.
76. Seavey JG, Wheatley BM, Pavey GJ, Tomasino AM, Hanson MA, Sanders EM, et al. Early local delivery of vancomycin suppresses ectopic bone formation in a rat model of trauma-induced heterotopic ossification. *Journal of Orthopaedic Research*. 2017;35(11):2397-406.
77. Reynolds PE. Structure, biochemistry and mechanism of action of glycopeptide antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1989;8(11):943-50.
78. Barker BL, Brightling C. Pharmacological treatment of bacterial infections of the respiratory tract. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2021;22(6):376-9.
79. Parra-Ruiz F, González-Gómez A, Fernández-Gutiérrez M, Parra J, García-García J, Azuara G, et al. Development of advanced biantibiotic loaded bone cement spacers for arthroplasty associated infections. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017;522(1-2):11-20.
80. Esposito S, Bassetti M, Bonnet E, Bouza E, Chan M, De Simone G, et al. Hot topics in the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *International journal of antimicrobial agents*. 2016;48(1):19-26.
81. Periti P, Mini E, Mosconi G. Antimicrobial prophylaxis in orthopaedic surgery: the role of teicoplanin. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1998;41(3):329-40.
82. Cepeda JA, Whitehouse T, Cooper B, Hails J, Jones K, Kwaku F, et al. Linezolid versus teicoplanin in the treatment of Gram-positive infections in the critically ill: a randomized, double-blind, multicentre study. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53(2):345-55.
83. Chang W, Colangeli M, Colangeli S, Di Bella C, Gozzi E, Donati D. Adult osteomyelitis: debridement versus debridement plus Osteoset T pellets. *Acta Orthop Belg*. 2007;73(2):238-43.
84. Greenberg RN. Treatment of bone, joint, and vascular-access-associated gram-positive bacterial infections with teicoplanin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990;34(12):2392-7.
85. Elmadağ NM, Kara D, Pulatkan A, Uçan V, Çeşme DH, Aliyev O, et al. Local Prophylactic Teicoplanin Effect on Spinal Fusion Surgery: A Comparative

- Retrospective Study. *Journal of Neurological Surgery Part A: Central European Neurosurgery*. 2023.
86. BERTRAM G KATZUNG K, editor *Basic & clinical pharmacology*2021: EGC.
 87. Organization WH. *World Health Organization model list of essential medicines: 22nd list (2021)*. World Health Organization; 2021.
 88. Lerner AM, Reyes MP, Cone LA, Blair DC, Jansen W, Wright GE, Lorber RR. Randomised, controlled trial of the comparative efficacy, auditory toxicity, and nephrotoxicity of tobramycin and netilmicin. *Lancet*. 1983;1(8334):1123-6.
 89. Neu HC. Tobramycin: an overview. *The Journal of infectious diseases*. 1976;S3-S19.
 90. Salsgiver E, Crotty J, LaRussa SJ, Bainton NM, Matsumoto H, Demmer RT, et al. Surgical site infections following spine surgery for non-idiopathic scoliosis. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2017;37(8):e476-e83.
 91. Slane J, Gietman B, Squire M. Antibiotic elution from acrylic bone cement loaded with high doses of tobramycin and vancomycin. *Journal of Orthopaedic Research®*. 2018;36(4):1078-85.
 92. Pfföringer D, Harrasser N, Mühlhofer H, Kiokekli M, Stemberger A, Van Griensven M, et al. Osteoinduction and-conduction through absorbable bone substitute materials based on calcium sulfate: in vivo biological behavior in a rabbit model. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2018;29:1-14.
 93. Albee FH. An experimental study of bone growth and the spinal bone transplant. *Journal of the American Medical Association*. 1913;60(14):1044-9.
 94. Drespe IH, Polzhofer GK, Turner AS, Grauer JN. Animal models for spinal fusion. *The Spine Journal*. 2005;5(6, Supplement):S209-S16.
 95. Hunt HR. *A laboratory manual of the anatomy of the rat: Рипол Классик*; 1924.
 96. Gocer H, Onger ME, Kuyubasi N, Cirakli A, Kir MC. The effect of teicoplanin on fracture healing: an experimental study. *Eklemler Hastalik Cerrahisi*. 2016;27(1):16-21.
 97. Haimoto S, Schär RT, Nishimura Y, Hara M, Wakabayashi T, Ginsberg HJ. Reduction in surgical site infection with suprafascial intrawound application of vancomycin powder in instrumented posterior spinal fusion: a retrospective case-control study. *Journal of Neurosurgery: Spine*. 2018;29(2):193-8.
 98. Ishida W, Elder BD, Holmes C, Lo S-FL, Witham TF. Variables affecting fusion rates in the rat posterolateral spinal fusion model with autogenic/allogenic bone grafts: a meta-analysis. *Annals of biomedical engineering*. 2016;44:3186-201.
 99. Grauer JN, Bomback DA, Lugo R, Troiano NW, Patel TC, Friedlaender GE. Posterolateral lumbar fusions in athymic rats: characterization of a model. *The Spine Journal*. 2004;4(3):281-6.
 100. Hsu WK, Polavarapu M, Riaz R, Roc GC, Stock SR, Glicksman ZS, et al. Nanocomposite therapy as a more efficacious and less inflammatory alternative to bone morphogenetic protein-2 in a rodent arthrodesis model. *Journal of Orthopaedic Research*. 2011;29(12):1812-9.
 101. Lee S, Hsu E, Mendoza M, Ghodasra J, Nickoli M, Ashtekar A. Gel scaffolds of BMP-2-binding peptide amphiphile nanofibers for spinal arthrodesis. *Adv Healthc Mater*. 2015:131-41.
 102. Yee AJM, Bae HW, Friess D, Robbin M, Johnstone B, Yoo JU. Accuracy and interobserver agreement for determinations of rabbit posterolateral spinal fusion. *Spine*. 2004;29(12):1308-13.

103. Hanssen AD, Osmon DR, Patel R. Local antibiotic delivery systems: where are we and where are we going? *Clinical Orthopaedics and Related Research* (1976-2007). 2005;437:111-4.
104. Stall AC, Becker E, Ludwig SC, Gelb D, Poelstra KA. Reduction of postoperative spinal implant infection using gentamicin microspheres. *Spine*. 2009;34(5):479-83.
105. Xie L, Zhu J, Luo S, Xie Y, Pu D. Do dose-dependent microbial changes occur during spine surgery as a result of applying intrawound vancomycin powder?: a systematic literature review. *Asian Spine Journal*. 2018;12(1):162.
106. Martin C, Viviand X, Potié F. Local antibiotic prophylaxis in surgery. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 1996;17(8):539-44.
107. Huiras P, Logan JK, Papadopoulos S, Whitney D. Local antimicrobial administration for prophylaxis of surgical site infections. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2012;32(11):1006-19.
108. Adogwa O, Elsamadicy AA, Sergesketter A, Vuong VD, Mehta AI, Vasquez RA, et al. Prophylactic use of intraoperative vancomycin powder and postoperative infection: an analysis of microbiological patterns in 1200 consecutive surgical cases. *Journal of Neurosurgery: Spine*. 2017;27(3):328-34.
109. Suzuki A, Terai H, Toyoda H, Namikawa T, Yokota Y, Tsunoda T, Takaoka K. A biodegradable delivery system for antibiotics and recombinant human bone morphogenetic protein-2: A potential treatment for infected bone defects. *Journal of orthopaedic research*. 2006;24(3):327-32.
110. Murphy S, Pinney R. Teicoplanin or vancomycin in the treatment of Gram-positive infections? *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 1995;20(1):5-11.
111. Cavalcanti AB, Goncalves AR, Almeida CS, Bugano DD, Silva E. Teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010(6).
112. Sancar AA, Yegenoglu S, de Vries R, Postma MJ, Simsek N, Pechlivanoglou P, Unal S. Vancomycin vs teicoplanin in the treatment of Gram-positive infections: a pharmaco-economic analysis in a Turkish University Hospital. *Pharmacy world & science*. 2008;30:916-23.
113. Simoens S, De Corte N, Laekeman G. Clinical practice and costs of treating catheter-related infections with teicoplanin or vancomycin. *Pharmacy practice*. 2006;4(2):68.
114. Wilson AP. Comparative safety of teicoplanin and vancomycin. *Int J Antimicrob Agents*. 1998;10(2):143-52.
115. Hoeprich PD. *Infectious diseases: a modern treatise of infectious processes*. (No Title). 1977.
116. Red men should go: vancomycin and histamine release. *Lancet*. 1990;335(8696):1006-7.
117. Wood MJ. The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1996;37(2):209-22.
118. Kim JI, Suh KT, Kim S-J, Lee JS. Implant Removal for the Management of Infection After Instrumented Spinal Fusion. *Clinical Spine Surgery*. 2010;23(4):258-65.
119. Yao R, Zhou H, Choma TJ, Kwon BK, Street J. Surgical site infection in spine surgery: who is at risk? *Global spine journal*. 2018;8(4_suppl):5S-30S.
120. Nota SP, Braun Y, Ring D, Schwab JH. Incidence of surgical site infection after spine surgery: what is the impact of the definition of infection? *Clinical Orthopaedics and Related Research®*. 2015;473:1612-9.

121. Lonjon G, Dauzac C, Fourniols E, Guigui P, Bonnomet F, Bonneville P, Society FOST. Early surgical site infections in adult spinal trauma: a prospective, multicentre study of infection rates and risk factors. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research.* 2012;98(7):788-94.
122. Falavigna A, Righesso O, Teles AR, Kleber FD. Clinical and functional outcome of patients with deep wound infection after spinal lumbar fusion. *Coluna/Columna.* 2009;8:171-7.
123. Leaper DJ, Van Goor H, Reilly J, Petrosillo N, Geiss HK, Torres AJ, Berger A. Surgical site infection—a European perspective of incidence and economic burden. *International wound journal.* 2004;1(4):247-73.
124. Coello R, Charlett A, Wilson J, Ward V, Pearson A, Borriello P. Adverse impact of surgical site infections in English hospitals. *Journal of Hospital Infection.* 2005;60(2):93-103.
125. Bucher BT, Warner BW, Dillon PA. Antibiotic prophylaxis and the prevention of surgical site infection. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23(3):334-8.
126. Meehan J, Jamali AA, Nguyen H. Prophylactic antibiotics in hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91(10):2480-90.
127. Klevens RM, Edwards JR, Richards Jr CL, Horan TC, Gaynes RP, Pollock DA, Cardo DM. Estimating health care-associated infections and deaths in US hospitals, 2002. *Public health reports.* 2007;122(2):160-6.
128. Finkelstein R, Rabino G, Mashiah T, Bar-El Y, Adler Z, Kertzman V, et al. Vancomycin versus cefazolin prophylaxis for cardiac surgery in the setting of a high prevalence of methicillin-resistant staphylococcal infections. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123(2):326-32.
129. Theologis AA, Demirkiran G, Callahan M, Pekmezci M, Ames C, Deviren V. Local intrawound vancomycin powder decreases the risk of surgical site infections in complex adult deformity reconstruction: a cost analysis. *Spine.* 2014;39(22):1875-80.
130. Caroom C, Tullar JM, Benton Jr EG, Jones JR, Chaput CD. Intrawound vancomycin powder reduces surgical site infections in posterior cervical fusion. *Spine.* 2013;38(14):1183-7.
131. Chiang H-Y, Herwaldt LA, Blevins AE, Cho E, Schweizer ML. Effectiveness of local vancomycin powder to decrease surgical site infections: a meta-analysis. *The Spine Journal.* 2014;14(3):397-407.
132. Tubaki VR, Rajasekaran S, Shetty AP. Effects of using intravenous antibiotic only versus local intrawound vancomycin antibiotic powder application in addition to intravenous antibiotics on postoperative infection in spine surgery in 907 patients. *LWW;* 2013.
133. Mirzashahi B, Chehrassan M, Mortazavi S. Intrawound application of vancomycin changes the responsible germ in elective spine surgery without significant effect on the rate of infection: a randomized prospective study. *Musculoskeletal Surgery.* 2018;102:35-9.