

Osteomüeliidi tänapäevased ravivõimalused

Helvig Nõmm – Põhja-Eesti
Regionaalhaigla septilise ortopeedia
osakond

Võtmesõnad: osteomüeliit, *debridement*,
luukolde täitematerjalid antibiootikumiga,
osteokonduktsioon

Kui luusse on jäänud kas osteosünteesi, trauma või liigese proteesimise järel infektsiooni tõttu osteomüeliitiline kolle, vajab see kirurgilist ravi – haavapuhastust (*debridement*), mille käigus eemaldatakse nekrootiline vaskularisatsioonitunnusteta luukude. Tekkinud luudefekt vajab nn täitmist, et taastada luu funktsionaalsus ja tagada infektsiooni lokaalne ravi. Luukomposiidi vajalikud omadused on antibiootikumisisaldus, sh on antibiootikum valitud infektsioonitekitajast lähtudes ja see vabaneb aegamööda, biosobivus, osteokonduktiivsus, lihtne kasutusviis.

Ortopeediliste operatsioonide ja protseduuride kardetavaim komplikatsioon on osteomüeliit – luukoe põletik. Luuinfektsioonid on sageli ravimiresistentsed, põhjustavad pikaajalist haigestumist ja isegi letaalsust. Osteomüeliidi ravi võtmesõnaks on radikaalne operatsioon puuduliku verevarustusega luukoe eemaldamiseks sellele järgneva pehmete kudede rekonstruktsiooniga ja samaaegse antibakteriaalse raviga, mille valik põhineb infektsioonitekitaja identifitseerimisel (1).

OSTEOMÜELIIDI ETIOPATOGENEES

Äge osteomüeliit on sagedamini põhjustatud kontaktinfektsioonist penetreeruva trauma, luuoperatsioonide või liigese proteesimise järel. Ägedat hematogeenset levikut kohtab enamasti lastel puberteedieelses vanuses ja eakatel patsientidel. Ägedana kulgeb protsess mõnest päevast mõne nädalani, edasi on tegemist kroonilise staadiumiga, mis võib kesta aastaid. Kroonilise osteomüeliidi tunnuseks on tagasihoidlikud põletikunähud, fistlite olemasolu, luukoes sekvestratsioon. Luunekroos kujuneb isheemiast, kui vaskulaarsed kanalid on põletiku foonil luutrabeekulite ja maatriksi destruktioonist tingitult sulgunud. Verevarustusega luusegment sekvestreerub (2).

OSTEOMÜELIIDI KIRURGILINE RAVI

Krooniline infitseeritud luukahjustus üldjuhul kirurgilise vahelesegamiseta ei parane. Operatsiooni eesmärgiks on nekrootilise, vaskularisatsioonitunnusteta, organismis võõrkehana mõjuva luufragmendi võimalikult adekvaatne eemaldamine – haavapuhastus (pr *debridement*) (2). Sellise protseduuri tulemuseks võib aga olla luukoe ulatuslik defekt, mis võib põhjustada luu ebastabiilsuse. Defekti täitmiseks on kasutatud erinevaid meetodeid. Üks eelistatumaid on olnud luu autotransplantaat säsiollusest, mis kiiresti revaskulariseerub, kuid infektsiooni olemasolu korral võib hoopis resorbeeruda. Ka lihasplastika abil kolde täitmisel on saadud rahuldavaid tulemusi. Samuti on viimasel ajal kasutatud toitval jalal (säilinud verevarustusega) lihas-

nahalapi tehnikat, mikrokirurgiliselt saab isegi sääreluu distaalsesse piirkonda lihaskiudude siirdada. Luu- ja pehme koe ulatusliku defekti katmise viisiks on mikrovaskulaarse lihase- ja lihaskiudude, luulise või luu-nahalapi plastika (2).

Ei saa mainimata jätta ka Ilizarovi meetodit: fragmentide resektsioonijärgse defekti täitmine hea vaskularisatsiooniga luuregeneraadiga nn distraktsiooni osteogeneesi teel.

Ajutise koldetäitematerjalina enne rekonstruktiivset operatsiooni on kasutusel olnud antibiootikumi sisaldavad polümetüülmetakrülaadi (PMMA) "pärlid", mille eemaldamiseks tehakse kordusoperatsioon (3). Esimesena on kirjeldanud gentamütsiiniga luutsemendi kasutamist 1971. a Bucholtz ja Engelbrecht (4).

LUUKOE KOMPOSIITMATERJALID

Viimasel 15 aastal on luukoe asendusmaterjalide väljatöötamise areng olnud kiire. Nende materjalide oluliseks tunnuseks on antibiootikumi sisaldamine, sest antibiootikumi lokaalne manustamine tagab kudedes ravimi suure kontsentratsiooni, mida pole alati võimalik saavutada süsteemse raviga (2).

Täitematerjalide väljatöötamisel on lähtunud luu põhikomponentidest: 70% anorgaanilist materjali, hüdroksüapatiiti ning 30% orgaanilist ainet ja vett. Orgaanilise aine koostisesse kuuluvad kollageenkiud. Anorgaanilise hüdroksüapatiidi kristallid on nanomeetrilistes mõõtmetes (5).

Kasutusel on olnud erinevat tüüpi nn antibiootikumikandjad:

- polümeeripõhised (Septopal),
- kaltsiumsulfaadipõhised (Osteoset T),
- kollageenipõhised (Septocoll, Gentacoll),
- kaltsiumfosfaadipõhised (chronOS),
- liitmaterjalid ehk komposiidid (Perossal).

Kollageenipõhistele materjalidele on iseloomulik kiire resorptsioon ja sellest seroomi teke, neil pole luusubstantsi, seetõttu sobivad pehme koe infektsiooni korral (6).

Antibiootikumikandjana kasutatav materjal peab olema nii mikro- kui ka makropoorne, esimene neist on vaskularisatsiooni seisukohast obligatoorne. Lisaks peab sel materjalil olema standardne vedelikuimavus. Sellele peab olema võimalik konkreetse olukorra kergesti lisada vajalik antibiootikum ning peab olema tagatud kindlas hulgas ravimi eraldamine kudedesse pärast implanteerimist (6).

Kaltsiumsulfaadi hemihüdraati kui luudefekti asendajat on kirjeldanud esimesena 1892. a Dreesmann ja kui ravimikandjat Petrova 1928. a (6).

Meie oludes on soovitatav kasutada biokomposiiti, milles kaltsiumsulfaat (CaSO_4) on kombineeritud nanokristallilise hüdroksüapatiidiga ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). Nii on vähendatud kaltsiumsulfaadi võimalikku tsütotoksilist efekti (7). Kaltsiumsulfaadist toimub antibiootikumi vabanemine prolungeeritult, mis tagab koldes antibakteriaalse ravimi suurenenud kontsentratsiooni ühelt ja minimaalse süsteemse toksilisuse riski teiselt poolt. Võimalus kasutada erinevaid antibiootikume loob tingimused individuaalseks kemoterapiaks. Biosobivus annab võimaluse vältida kordusoperatsiooni (9). Hüdroksüapatiit on ideaalne biosobivusega, talub mehaanilist survet ja on osteokonduktiivsete omadustega – võimeline soodustama luudefekti täitumist (6).

Nanomeditsiini alguseks peetakse 1990. aastaid. Nanoosakesed on võimelised läbima bioloogilisi barjääre, akumuleeruma tuumorirakkudes ja suurendama ravimite lahustumist, mistõttu kasutatakse neid laialdasemalt ravimitööstuses. Veelgi enam, nanostruktuurid materjalid võivad stimuleerida rakkude iseparanemise reaktsioone või suurendada biosobivust implantaatidega (8).

Eespool nimetatud omadustele lisaks on arvestatud ka võimalust, et steriliseerimisel võib materjal sisalduv antibiootikum kaotada oma toime. Selle vältimiseks lisatakse antibiootikum tahkele steriilsele poorse konsistentsiga komposiidile (9).

Luu täitematerjalide kasutamisel tuleb arvestada ka võimalike suhteliste vastunäidustustega: tõsine vaskulaarne või neuroloogiline haigus, kontrollimatu diabeet, degeneratiivsed luuhaigused, rasedus, mittekooostöaldis patsient, hüperkaleemia, neerupuudulikkus.

Kokkuvõtteks, osteomüeliidi ravi on kulukas ja aeganõudev. Mida kauem viibib adekvaatse kirurgilise tegevuse algus, seda suuremad on ravikulud ja pikem raviaeg.

Tänapäeva tingimustes on igati näidustatud selliste luukolde täitematerjalide kasutuselevõtt, mis annavad võimaluse luu rekonstruktsiooniks, stimuleerivad luukoe moodustumist ja kasvu ning toimivad samal ajal antibakteriaalselt. 2008. a esitas Eesti Ortopeedide Selts Eesti Haigekassale taotluse rahastada uute komposiitmaterjalide kasutamist.

helvig.nõmm@reginaalhaigla.ee

KIRJANDUS

1. Costerton W, Veeh R, Shirtliff M, et al. The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections. *J Clin Invest* 2003;112:1466–77.
2. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet* 2004;364:369–79.
3. Kanellakopoulou K, Thivaos GC, Kolia M, et al. Local treatment of experimental, *Pseudomonas aeruginosa* osteomyelitis with a biodegradable dilactide polymer releasing Ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2335–9.
4. Jain A K, Panchangula R. Skeletal drug delivery systems. *Int J Pharm* 2000;206:1–12.
5. Gürsel J, Korkusuz F, Türesin F, et al. In vivo application of biodegradable controlled antibiotic release systems for the treatment of implant-related osteomyelitis. *Biomaterials* 2001;22:73–80.
6. Wichelhaus TA, Dingeldein E, Rauschmann M, et al. Elution characteristics of vancomycin, teicoplanin, gentamicin and clindamycin from calcium sulphate beads. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:117–9.
7. Rauschmann MA, Wichelhaus TA, Stirnal V, et al. Nanocrystalline hydroxyapatite and calcium sulphate as biodegradable composite carrier material for local delivery of antibiotics in bone infections. *Biomaterials* 2008;26:2677–87.
8. Wagner V, Dullaart A, Bock A-K, et al. The emerging nanomedicine landscape. *Nature Biotechnology* 2006;24:1–9.
9. Englert C, Angele P, Fierbeck J, et al. Conductive bone substitute material with variable antibiotic delivery. *Unfallchirurg* 2007;110:408–13.

SUMMARY

Contemporary treatment modalities for osteomyelitis

Osteomyelitis is an inflammatory process accompanied by bone destruction, which caused by an infecting microorganism. Adequate debridement can leave a large dead space and reconstruction of the

bone may be needed. Treatment of bone infection and simultaneous reconstruction are only possible using biodegradable osteoconductive material with the capability to carry drugs.