

KLEBSIELLA ОСТЕОМИЈЕЛИТИС ФЕМУРА АДЈУВАНТНО ТРЕТИРАН ПРИМЕНОМ ХИПЕРБАРИЧНЕ ОКСИГЕНАЦИЈЕ

Микић Д.¹, Комљеновић Г.², Рудњанин С.², Мунитлак С.³

¹Клиника за инфективне и тропске болести, Војномедицинска академија, Београд

²Институт за ваздухопловну медицину, Војномедицинска академија, Београд

³Клиника за трауматологију и ортопедију, Војномедицинска академија, Београд

ADJUNCTIVE HYPERBARIC OXYGEN THERAPY IN THE TREATMENT KLEBSIELLA OSTEOMYELITIS OF FEMUR (A CASE REPORT)

Микић Д.¹, Комљеновић Г.², Рудњанин С.², Мунитлак С.³

¹Clinic of infections and tropical diseases, Military Medical Academy, Belgrade

²Institute of Aviation medicine, Military Medical Academy, Belgrade

³Clinic for traumatology and ortopedics, Military Medical Academy, Belgrade

SUMMARY

Klebsilla pneumoniae is the very rarely cause of osteomyelitis in adults, most commonly in the immunocompromised patients with extra-skeletal infections. Successful therapy of chronic refractory osteomyelitis included different orthopaedic methods of treatment, the long time antibiotics therapy and more and more frequently treatment with adjuvant hyperbaric oxygenation. We report an uncommon case of patient with chronic posttraumatic osteomyelitis caused by dissemination of *Klebsilla pneumoniae* from urinary tract to place of osteosynthesis of femur. Treatment of this case of chronic refractory *Klebsilla* osteomyelitis finished successfully after treatment with hyperbaric oxygenation two years from start of disease.

Key words: *Klebsilla pneumoniae*, Chronic osteomyelitis, Antibiotics, Hiperbaric oksigenation.

САЖЕТАК

Klebsilla pneumoniae је веома редак узрочник остеомијелитиса код одраслих, најчешће имунокомпромитованих пацијената са ванкоштаним инфекцијама. Успешна терапија хроничног рефракторног остеомијелитиса подразумева различите ортопедске методе лечења, дуготрајну антибиотску терапију, али све чешће и адјувантну примену хипербаричне оксигенације. У раду приказујемо веома редак случај болеснице са хроничним посттрауматским остеомијелитисом насталим после дисеминације *Klebsilla pneumoniae* из уринарног тракта на место остеоинтезе фемура. Терапија овог случаја хроничног рефракторног *Klebsilla* остеомијелитиса завршена је успешно тек након примене хипербаричне оксигенације, две године од почетка болести.

Кључне речи: *Klebsilla pneumoniae*, Хронични остеомијелитис, Антибиотици, Хипербарична оксигенација.

УВОД

Хронични остеомијелитис одраслих, имунокомпетентних особа представља бактеријску инфекцију, најчешће девитализованих делова костију, која готово по правилу настаје после директне трауме скелета или хирушког третмана на костима. Међутим, у веома ретким случајевима хронични остеомијелитис може бити и резултат хематогеног ширења нелечене или неадекватно лечене бактеријске инфекције (1, 2, 3). *Staphylococcus aureus* је и данас далеко најчешћи узрочник остеомијелитиса, али последњих двадесетак година, као секундарни изазивачи болести код одраслих, све чешће се региструју грам негативне аеробне бактерије, као што су *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa* (1, 4). За разлику од њих, *Klebsilla pneumoniae* је веома редак узрочник остеомијелитиса а описани случајеви се углавном односе на имунокомпромитоване особе (болесници

са шећерном болешћу, малигним болестима, веома старе особе и др) са ванкоштаним инфекцијама, посебно инфекцијама уринарног тракта и декубиталних улцерација (5-8).

Третман хроничног остеомијелитиса, упркос великом напретку савремене медицине и даље представља посебан изазов за клиничаре и обухвата широк дијапазон мултидисциплинарних интервенција. Наиме, и поред примене различитих хирушких метода лечења и дуготрајне антибиотске терапије код значајног броја болесника са остеомијелитисом долази до честих егзацербација болести (1, 2, 4). Због тога се, поред осталих, као адјувантна (помоћна) метода у лечењу хроничног остеомијелитиса последњих деценија све више користи и хипербарична оксигенација (9-14). На позитивне ефекте ове методе у погледу коначног исхода „рефрак-

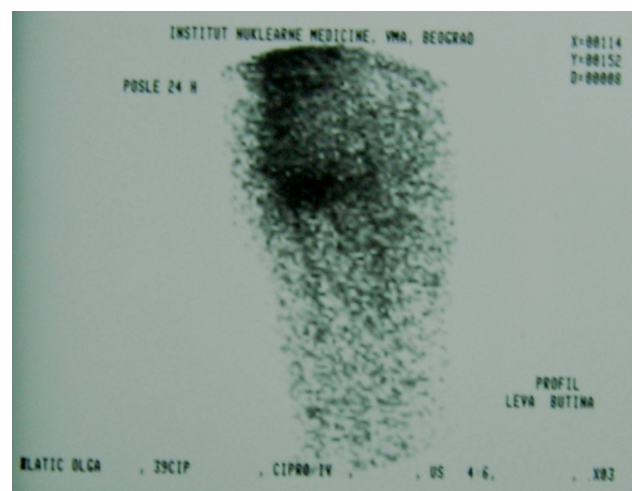
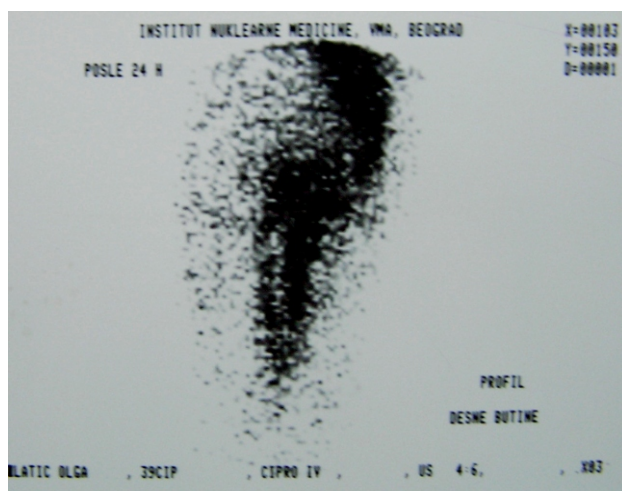
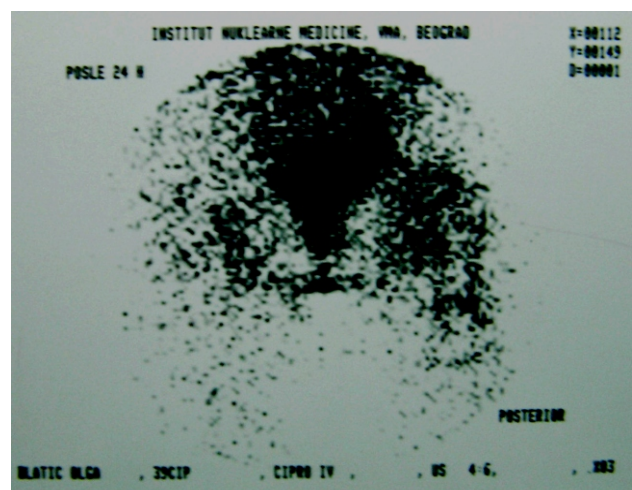
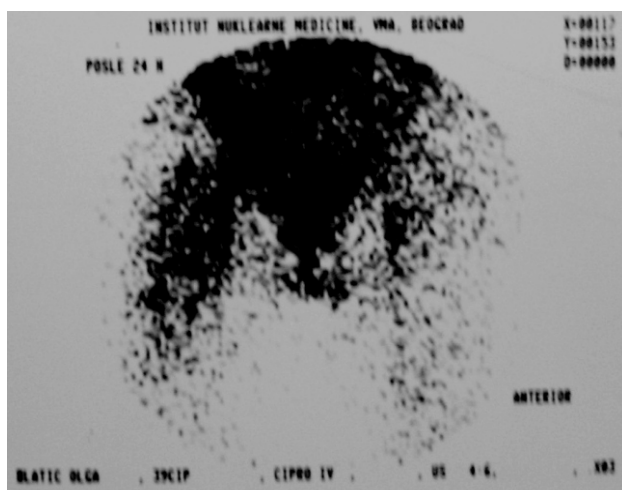
торног“ остеомијелитиса до сада је указало неколико клиничких студија које су потврдиле да се ради о веома ефикасном терапијском модалитету (13,15,16,117).

Приказујемо случај болеснице са хроничним посттрауматским *Klebsiella* остеомијелитисом насталим дисеминацијом инфекције из уринарног тракта на место остеосинтезе фемура, чије се лечење успешно завршило тек након адјувантне примене хипербаричне оксигенације. Циљ рада је да се укаже на редак облик хроничног остеомијелитиса и посебно на значај примене хипербаричне оксигенације у третману ове болести.

ПРИКАЗ СЛУЧАЈА

Претходно здрава жена у старосној доби од 69 година је 9. септембра 2004. године, након саобраћајног удеса задобила фрактуру интертрохантеричне регије десног фемура. Истог дана примљена је у Клинику за трауматологију и ортопедију Војномедицинске академије, где је започета инфузиона терапија кристалоидима и пласиран уринарни катетер, а шест дана касније, уз периоперативну примену цефалоспорина 3. генерације

код ње је урађена остеоинтеза десног фемура. четири дана након операције она постаје високофебрилна уз појаву симптома и знакова инфекције у пределу оперативне ране. У терапију се уводи 1 грам амикацина дневно, али се и поред примене антибиотика и агресивне хирушке обраде ране опште стање болеснице погоршава и долази до развоја тешке сепсе. У лабораторијским анализама код ње се региструју седиментација 57 mm/h, Ц реактивни протеин (CRP) 189,5 mg/L, еритроцити $2,82 \times 10^{12}/L$, хемоглобин 88 g/L, леукоцити $17,0 \times 10^9/L$, неутрофили $15,9 \times 10^9/L$, тромбоцити $158 \times 10^9/L$, албумини 22 g/L, калијум 2,2 mmol/L, уз протеинурију, леукоцитуру и бактериурију. Уринокултуром су изоловани *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii*, културом гноја из оперативне ране *Klebsiella pneumoniae*, док је хемокултура остала стерилна. Антибиотска терапија је наставља меропенемом у дози од 3 грама дневно уз интензивну супституциону терапију (деплазматисана крв, свежа смрзнута плазма, хумани албумини, раствори кристалоида) и промену уринарног катетера. На ову терапију долази до нормализације клиничког налаза па се болесница 17. новембра 2004. године отпушта својој ку-



Слика 1. - Сцинтиграфија карлице и проксималног дела бугињина са цијрофлоксацином обележеним $Tc-99m$ код болеснице са *Klebsiella* остеомијелитисом.

ћи. Пред отпуст, са изузетком CRP (35,6 mg/L), сви лабораторијски налази су били у границама нормале а антибиотска терапија је настављена таблетама ципрофлоксацина - 1000 mg/дан и цефтибутена - 400 mg/дан још 10 дана.

Две недеље након отпуста код болеснице се јавља серозна секреција из малог отвора на постоперативном ожиљку а у левој глутеалној регији се региструје абсцесна колекција промера око 6 cm. Култура секрета из постоперативне ране је била стерилна али је културом садржаја добијеног дренажом абсцеса изолована *Klebsiella pneumoniae*. Истовремено седиментација је била 70 mm/h, CRP 23,6 mg/L, леукоцити $10,9 \times 10^9/L$, неутрофили $8,3 \times 10^9/L$, тромбоцити $469 \times 10^9/L$, албумини 31 g/L а уринокултура стерилна. Сprovedена је десетодневна парентерална (цефтриаксон 2 g/dan), а потом, у току осам недеља перорална антибиотска терапија (ципрофлоксацин 1000 mg/дан, сулфаметоксазол 800 mg/дан триметапим 160 mg/дан и доксициклин 200 mg/дан). Уз ову терапију средином фебруара 2005. године клинички налаз је био уредан, седиментација 25 mm/h а CRP 9,6 mg/L те је даља примена антибиотика обустављена. шест недеља након тога, код болеснице се на постоперативном ожиљку поновно јавља секреција и долази до пораста седиментације, CRP и алкалне фосфатазе (146 U/mL, нормално до 136 U/L) а сквнтиграфски (сквнтиграфија карлице и проксималног дела бутина са ципрофлоксацином обележеним Tc-99m) је у регији малог трохантера десног фемура, доњег зида десног ацетабулума и дуж фиксационе плоче уочено интензивније везивање радиофармака које је по свом интензитету указивало на бактеријску инфекцију (Слика 1). Укључена је антибиотска терапија која је спровођена до краја јуна 2005. године, када је клинички налаз код болеснице био уредан, седиментација 18 mm/h а CRP 9,15 mg/L. Међутим, већ почетком јула код ње се на постоперативном ожиљку региструје отвор пречника 1 cm са гнојном секрецијом, уз пораст телесне температуре, седиментације и акутнофазних протеина. Културом бриса ране се поново изолује *Klebsiella pneumoniae* а фистулографијом се региструју знаци фистулозног остеомијелитиса проксималног дела десног фемура. Уз вишенедељну парентералну и пероралну антибиотску терапију (амикацин, цирофлоксацин, сулфаметоксазол/триметоприм) болесница постаје афебрилна, уз седиментацију 20 mm/h, CRP 7,9 mg/L и алкалну фосфатазу 143 U/L, али се гнојна секреција и даље одржава, па је крајем септембра 2005. остеофиксациони материјал у трохантеричној регији десног фемура оперативно одстрањен. Међутим, две недеље након тога, непосредно по обустави антибиотске терапије, болесница постаје високо фебрилна уз појаву бола у проксималној регији десног фемура, због чега је 14. октобра хоспитализована у Клиници за инфективне и тропске болести Војномедицинске академије. При пријему код ње се региструје седиментација 40 mm/h, Ц реактивни протеин 50,7 mg/L, леукоцити $11,9 \times 10^9/L$, неутрофили $10,1 \times 10^9/L$, тромбоцити $507 \times 10^9/L$, алкална фосфатаза 296 U/L, албумини 30 g/L уз нормалне вредности осталих лабораторијских налаза. Током ове хоспитализације спроведена је тро-

недељна парентерална терапија ципрофлоксацином (400 mg/dan) а потом је перорално примењен сулфаметоклазол/триметапим у наредних 20 дана. Истовремено, је примењен и третман са 14 сеанси хипербаричне оксигенације на притисцима од 2,0 до 2,2 АТА. Третмани су спровођени у једномесној хипербаричној комори у трајању од 90 минута дневно у Институту за ваздухопловну медицину Војномедицинске академије. Ова терапија је довела до потпуне нормализације клиничког и готово свих лабораторијских налаза, тако да је на отпustu из Клинике седиментација била 10 mm/h, Ц реактивни протеин 5,23 g/L, леукоцити $7,1 \times 10^9/L$, алкална фосфатаза 142 U/L а албумини 32 g/L.

Почетком децембра 2005. године, на контролној сквнтиграфији је у трохантеричној регији десног фемура регистровано интензивније везивање радиофармака које по свом интензитету није указивало на постојање активне бактеријске инфекције а годину дана након примењене терапије болесница је била без субјективних тегоба, са уредним клиничким налазом и нормалним вредностима свих лабораторијских налаза.

ДИСКУСИЈА

Остеомијелитис је инфламаторно обољење костију чији су најчешћи етиолошки агенси *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa* а значајно ређе као узрочници обољења се јављају други бактеријски агенси или гљивице (1, 2, 4). *Klebsiella pneumoniae* је гас продукујућа, грам негативна, широко распрострањена бактерија која у хуманој популацији најчешће узрокује уринарне или респираторне инфекције. Међутим, веома ретко, она може бити и узрочник остеомијелитиса, а највише до сада описаних случајева се односило на имунокомпромитоване особе (5, 6, 7, 8, 18, 19). За разлику од наведеног, наша болесница је до повређивања била здрава особа а поред њених година имуносупресија је у одређеном степену могла бити узрокована и тешком траумом. Код ње је након интрахоспитално настале уринарне инфекције и бактеријемие дошло до дисеминације *Klebsiella-e* на место остеосинтезе десног фемура и у леви глутеус, што је у складу са литературним подацима о честим дисеминацијама ове бактерије (6, 7). Иначе, познато је да повреда фемура често претходи појави хроничног остеомијелитиса а појава субпериостног абсцеса у том делу кости чини битну лезију овог обољења, што је био случај и код наше болеснице (1).

Третман хроничног остеомијелитиса је прави изазов за клиничаре пре свега због лоше васкуларизације оболеле регије, присуства детритуса и некротичног ткива који значајно редукују учинак системских антибиотика а накнадно и због уградње синтетских имплантата, собзиром да се бактерије могу размножавати на страном материјалу (2, 3, 4). Према појединим ауторима инфекција костију се јавља код више од 15% металних фиксација фемура после трауме (2). Стога је веома важно да се дијагноза остеомијелитиса постави што раније а самим тим благовремено започне адекватно лечење. Стандардна радиографија у почетку болести не ди-

ференцира коштану лезију али је и она веома важна дијагностичка метода ради каснијих упоређивања. Међутим, примена савремених сцинтиграфских метода појединих делова скелета је од великог значаја, што се потврдило и у случају наше болеснице (2).

Стандардни третман хроничног остеомијелитиса обично подразумева радикални хирушки дебридмент, локалну апликацију антибиотика и дуготрајну системску антибиотску терапију. Нажалост, литературни подаци показују да без обзира на адекватно планирану и спроведену терапију остеомијелитиса код значајног броја оболелих долази до честих егзацербација болести повезаних са локалним и системским факторима имуносупресије домаћина (1, 2, 4). У складу са тим, данас се у лечењу ове болести покушава са применом различитих помоћних метода лечења. Опште је познато да се кисеоник под притиском може користити у терапеутске сврхе код великог броја обољења, пре свега у лечењу тешких инфекција меких ткива, али је поред осталих индикација, хипербарична оксигенација као адјувантна метода своје место нашла и у лечењу хроничног остеомијелитиса (9-14, 20, 21, 22). У случајевима, такозваног рефракторног остеомијелитиса примена хипербаричне оксигенације се у неколико клиничких студија показала као веома ефикасан терапијски модалитет. Тако на пример, Морреу и сарадници код 34 од 40 болесника са хроничним рефракторним остеомијелитисом нису регистровали клиничке симптоме остеомијелитиса дуже од годину дана после хирушког и антибиотског третмана и терапије хипербаричним кисеоником (9). Сличне резултате, у боље дизајнираним, отвореним клиничким студијама али на нешто мањем броју болесника забележили су и други аутори (13, 15, 16, 17). Болесници са остеомијелитисом се обично третирају са 2,0 до 2,5 АТА у току 90 до 120 минута дневно, при чему добијају 20-40 сеанси (14). Међутим, иако је код наше болеснице из техничких разлога примењено само 14 сеанси ефекат терапије је био одличан а до егзацербације остеомијелитиса није дошло у првих годину дана. Механизам деловања хипербаричног кисеоника у лечењу остеомијелитиса је вишеструк. Он се огледа у повећању бактерицидне функције леукоцита преко продукције водооник пероксида и супероксида, као и повећању остеогенезе и неоваскуларизације нове кости. Анималне студије на експерименталним моделима стафилококног остеомијелитиса су показале да је хипербарична оксигенација примењена под стандардним условима ефикасна у ерадицирању стафилокока аууреуса из инфициране кости. Поред тога, хипербарична оксигенација повећава активност остеокласта у уклањању детритуса и има синергистички ефекат са протеином морфогенезе костију у зарастању кости. И на крају показано је да хипербарична оксигенација потенцира антимикробни ефекат аминокликозида али потенцијално и других антибиотика у убијању бактерија (14, 23-28).

ЗАКЉУЧЦИ

Klebsiella остеомијелитис је веома ретко обољење костију, које понекад слично хроничним остеомијелитисима изазваним другим бактеријама може пред-

стављати велики терапијски проблем. Уколико се болесници са хроничним остеомијелитисом који се третирају хипербаричним кисеоником пажљиво одаберу, хипербарична оксигенација може бити најефикаснија помоћна метода лечења која понекад спасава живот болесника у болници. Међутим, приликом постављања праве индикације за примену ове методе клиничари морају познавати и њене споредне ефекте, као и ризике повезане са њеном применом, којих је иначе мало.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mader JT, Mader HJ, Cripps MW, Calhoun HJ. Chronic long-bone osteomyelitis. In: Bulstrode C, Buckwalter J, Carr A, March L, Fairbank J, Wilson-MacDonald J and Bowden G, editors. *Orthopedics and trauma*. New York: Oxford University Press; 2002. p. 1431-7.
2. Rodner MC, Browner DB, Pesanti E. Chronic osteomyelitis. In: Browner DB, Levine MA, Jupiter BJ and Trafton GP, editors. *Skeletal trauma. Basic science, management and reconstruction*. Philadelphia: Saunders An Imprint of Elsevier Science, 2003. p 483-506.
3. Soriano A, Garcia S, Bori G, Almela M, Gallart X, Macule F et al. Treatment of acute post-surgical infection of joint arthroplasty. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 930-3.
4. Koelling AS, Johnson RA and Ballintyn W. Infectious in orthopaedics. In: Sawan SP, Manivannan G, editors. *Antimicrobial/anti-infective materials. Principles, applications and devices*. Lancaster: Technomic Publishing Company; 2000. p 39-66.
5. Dourakis SP, Alexopoulou A, Metallinos G, Thanos L, Archimandritis AJ. Pubic osteomyelitis due to *Klebsiella pneumoniae* in a patient with diabetes mellitus. *Am J Med Sci* 2006; 331 (6): 322-4.
6. Chang CM, Ko WC, Lee HC, Chen YM, Chuang YC. *Klebsiella pneumoniae* psoas abscess: predominance in diabetic patients and grave prognosis in gas-forming cases. *J Mikrobiol Immunol Infect* 2001; 34: 201-6.
7. Chew LC. Septic monoarthritis and osteomyelitis in an elderly man following *Klebsiella pneumoniae* genitourinary infection: case report. *Ann Acad Med Singapore* 2006; 35: 100-3.
8. Hiran S, Vishwanathan KA. *Klebsiella pneumoniae*-an emerging bacterial cause of osteomyelitis in sickle cell disease. *J Assoc Physicians India* 1999; 47: 637-8.
9. Morrey BF, Dunn JM, Heimbach RD, Davis J. Hyperbaric oxygen and chr. osteomyelitis. *Clin Othop* 1979; 144: 121-7.
10. Esterhai JL, Pisarello J, Brighton CT, Heppenstall RB, Gellman H, Goldstein G. Adjunctive hyperbaric oxygen therapy in the treatment of chronic refractory osteomyelitis. *J Trauma* 1987; 27: 763-8.
11. Mader JT, Hicks CA, Calhoun J. Bacterial osteomyelitis. *Adjunctive hyperbaric oxygen ther. Othop Rev* 1989; 18: 581-5.
12. Nikola Dekleva. *Hiperbarična medicina*. Nikšić: JPCID Nikšić; 1997.
13. Calhoun JH, Cobos JA, Mader JT. Does hyperbaric oxygen have a place in the treatment of osteomyelitis? *Othop Clin NorthAm* 1991; 22 (3): 467-71.
14. Wang J, Li F, Calhoun JH, Mader JT. The role and effectiveness of adjunctive hyperbaric oxygen therapy in the management of musculoskeletal disorders. *J Postgrad Med* 2002; 48: 226-31.
15. Mader JT, Adams KR, Wallace WR, Calhoun JH. Hyperbaric oxygen as adjunctive therapy for osteomyelitis. *Infect Dis Clin NorthAm* 1990; 4: 433-40.

16. Chen CE, Shih ST, Fu TH, Wang JW, Wang CJ. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of chronic refractory osteomyelitis: a preliminary report. *Chang Gung Med J* 2003; 26 (2): 114-21.
17. Chen CE, Ko JY, Fu TH, Wang CJ. Results of chronic osteomyelitis of the femur treated with hyperbaric oxygen: a preliminary report. *Chang Gung Med J* 2004; 27 (2): 91-7.
18. Aeyemo AA, Akindele JA, Omokhodin SI. Klebsiella septicaemia, osteomyelitis and septic arthritis in neonates in Abadan, Nigeria. *Ann Trop Paediatr* 1993; 13: 285-9.
19. Niduati RW, Wamolo IA. Bacteriology of acute septic arthritis. *J Trop Pediatr* 1991; 37: 172-5.
20. Mikić D, Bojić I. Nekrotizirajući fasciitis. *Vojnosanit Pregl* 2000; 57 (3): 339-45.
21. Mikić D, Bojić I, Đokić M, Stanić S, Stepić V, Mićević D. Nekrotizirajući fasciitis uzrokovan streptokokom grupe A. *Vojnosanit Pregl* 2002; 59 (2): 203-7.
22. Mićević D, Mikić D, Stanić V, Stepić V, Bojić I, Rudwanin S. Necrotising fasciitis, truncal and neck involvement, successfully treated surgically, antibiotics and hyperbaric oxygenation: a case report. *Proceedings of the 17th Annual Scientific Meeting*; 2001 Sep 12-16; Hamburg, Germany; EUBS: 134-7.
23. Tompach PC, Lew D, Stoll Q. Cell response to hyperbaric oxygen treatment. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997; 26: 82-6.
24. Sawai T, Niimi A, Takahashi H, Ueda M. Hystologic study of effect of hyperbaric oxygen therapy on autogenous free bone grafts. *J Oral Maxillofac Surg* 1996; 54: 975-81.
25. Sheikh AY, Gibson JJ, Rollins MD, Hopf HW, Hussain Z, Hunt TK. Effect of hyperoxia on vascular endothelial growth factor levels in a wound model. *Arch Surg* 2000; 135: 1293-7.
26. Ueng SW, Lee SS, Wang CR, Liu SJ, Yang HF. Bone healing of tibial lengthening is enhanced by hyperbaric oxygen therapy: a study of bone mineral density and torsional strength on rabbits. *J Trauma* 1998; 44: 676-81.
27. Okubo Y, Bessho K, Fujimura K, Kusumoto K, Ogawa Y, Iizuka T. Effect of hyperbaric oxygenation on bone induced by recombinant human bone morphogenic protein-2. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2001; 39: 91-5.
28. Mendel V, Reichert B, Simanowski HJ, Sholz HC. Therapy with hyperbaric oxygen and cefazolin for experimental osteomyelitis due to *Staphylococcus aureus* in rats. *Undersea Hyperb Med* 1999; 26 (3): 169-74.