



Akut hematogen osteomyelit

Acute hematogenous osteomyelitis

Savaş Güner,¹ Ali Murat Kalender,² M. Fethi Ceylan¹

¹Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Van;
²Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

Akut hematogen osteomyelit mikroorganizmaların kemikte meydana getirdikleri ilerleyici karakterde bir enfeksiyondur. Sıklıkla çocuk yaş grubunda görülür. En sık akut hematogen osteomyelit etkeni bakterilerdir. Tüm yaş gruplarında en sık izole edilen etken *Staphylococcus aureus*'tur. Akut hematogen osteomyelit, çocuklarda uzun kemiklerin metafizini tutma eğilimindedir. En sık femur tutulumu görülmektedir, erişkinlerde ise vertebral tutulum sık görülmektedir. Akut hematogen osteomyelit tanısının konulmasında laboratuvar testleri ve radyolojik değerlendirme önemlidir, fakat ayrıntılı öykü ve fizik muayene daha büyük önem taşımaktadır. Akut hematogen osteomyelitte tedavinin başarısı, erken tanı konulması ve tedaviye mümkün olan en kısa süre içerisinde başlanmasına bağlıdır. Akut hematogen osteomyelit tanısı konulan tüm hastalara antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. Apse oluşumu olmayan hastalarda sadece antibiyotik tedavisiyle kür sağlanabilir. Cerrahi tedavi apse oluşumu olan veya antibiyotik tedavisine yanıt alınamayan hastalara uygulanmaktadır. Apse oluşmuş ise apseye ve ölü dokulara antibiyotik etkili olmadığı için cerrahi tedavi uygulanarak apse drenajı yapılmalı ve tüm ölü dokular çıkartılmalıdır. Yetersiz tedavi edilen veya tedavi edilmeyen hastalarda kronik osteomyelit gelişimi sık görülmektedir.

Anahtar sözcükler: Apse; akut hematogen osteomyelit; *Staphylococcus aureus*.

Acute hematogenous osteomyelitis is a progressive bone infection caused by microorganisms. It is typically seen in childhood age group. The most common cause of acute hematogenous osteomyelitis is bacteria. Among all age groups, *Staphylococcus aureus* is the most frequently isolated pathogen. Acute hematogenous osteomyelitis has the tendency to involve the metaphysis of the long bones in children. The femur is most frequently involved bone, whereas vertebral involvement is common in adults. Laboratory tests and radiological assessment is important in the diagnosis, but a detailed history and physical examination carry a higher importance in the diagnosis of acute hematogenous osteomyelitis. The success of the treatment in acute hematogenous osteomyelitis depends on early diagnosing and starting the treatment as soon as possible. Antibiotic treatment should be administered to all patients that are diagnosed with acute hematogenous osteomyelitis. For the patients without abscess formation, cure can be provided with antibiotic treatment alone. Surgical treatment is reserved for the patients who have abscess formation or who do not respond to the antibiotic treatment. If abscess formation is present, drainage should be performed and all dead tissues removed by surgical treatment since antibiotics are ineffective for abscesses and dead tissues. In patients who have been treated inadequately or who have not received treatment at all, progression to chronic osteomyelitis is frequently seen.

Key words: Abscess; acute hematogenous osteomyelitis; *Staphylococcus aureus*.

Akut hematogen osteomyelit (AHO), mikroorganizmaların kan dolaşımı yoluyla kemiğe gelip burada oluşturduğu piyogenik enfeksiyondur. Çoğunlukla bakterilerin neden olduğu ciddi bir hastalıktır.^[1] En sık görülen osteomyelit tipidir. Osteomyelit oluşumunda kemik dokunun direncini azaltan lokal ya da sistemik predispozan faktörler önemli yer tut-

maktadır. Bu predispozan faktörler arasında lokalize travma, kronik hastalık, malnütrisyon ve immün sistem yetersizliği sıklıkla görülmektedir.^[2] Orak hücreli anemisi (Hemoglobinopati) ve immün yetmezliği olan kişilerin AHO'ya yakalanma riski genel nüfusa göre yüksektir.^[1] Akut hematogen osteomyelit tüm yaş gruplarında erkeklerde daha sık görülmektedir.^[2] Akut

hematojen osteomyelit sıklıkla uzun kemikleri tutar. Femur, tibia ve humerus en sık tutulan kemiklerdir.^[2,3]

Akut hematojen osteomyelit sıklıkla çocuk yaş grubunda görülür.^[1] Bakteriyemi çocukluk çağında neredeyse her gün gerçekleşen bir olaydır. Çocuk yaş grubunda sık görülmesinin nedeni çocuklardaki aktif büyüyen kemik dokusunun yetişkin kemik dokusuna göre enfeksiyona daha az dirençli olmasından dolayıdır.^[4] Erişkinlerde AHO oldukça nadirdir, çoğunlukla düşükün hastalarda görülür. En sık vertebra korpuslarını tutar ve patolojik kırığa neden olabilir. Vertebra osteomyeliti; deri ve yumuşak doku enfeksiyonu, enfektif endokardit, oral kavite-genitoüriner bölgenin enfeksiyonu veya intravenöz kateteri bulunan kişilerde enfeksiyon ajanının hematojen yolla vertebraya ulaşmasıyla meydana gelmektedir.^[5,6]

ETİYOLOJİ

Akut hematojen osteomyelit çoğunlukla tek patojen ajanın oluşturduğu bir enfeksiyondur. Etkenin kan ve kemik kültüründe üreme oranı %20-90 arasında değişmektedir.^[7,8] Çocukluk çağında kültürde üreme olanlarda en sık (%80-90) *Stafilokokus aureus* (*Staphylococcus aureus*; *S. aureus*) izole edilmektedir.^[9-11] *Stafilokokus aureus* burun boşluğu ve perine bölgesinin normal florasının %10-40'ını oluşturur.^[4] Kültürde üremesi olan diğer hastalarda (%10-20) A grubu streptokoklar, *Hemofilus influenza* (*Haemophilus influenzae*; *H. influenzae*) tip b (HİB), *Streptokokkus pnömonia* (*Streptococcus pneumoniae*; *S. pneumoniae*), *Psödomonas aeruginosa* (*Pseudomonas aeruginosa*; *P. aeruginosa*), Gram negatif enterik bakteriler ve B grubu streptokoklar görülmektedir.^[1] Yenidoğan döneminde (0-4 hafta) B grubu streptokoklar, *Escherichia coli* (*E. coli*) ve *S. aureus* osteomyelite en sık neden olan mikroorganizmalardır.^[12] Özellikle küçük çocuklarda HİB'nin neden olduğu AHO insidansı %2-12 arasında bildirilmiştir.^[9-11,13,14] Son yıllarda birçok ülkede HİB aşılması sonucu bu organizmaya bağlı osteomyelit gelişme sıklığında önemli ölçüde azalma görülmüştür.^[1] Erişkinlerde de AHO'nun en sık etkeni *S. aureus*'tur. İntravenöz ilaç kullananlarda *P. aeruginosa* en sık osteomyelit nedeni olarak gözlenmektedir. Orak hücreli anemisi olanlarda osteomyelit en sık etkeni *S. aureus* olmakla birlikte salmonella enfeksiyonunun görülme sıklığı artmıştır.^[15] Salmonella osteomyeliti tipik olarak diyafizer bölgeyi tutma eğilimindedir.^[2] Erişkin vertebra korpus enfeksiyonlarında *S. aureus* ve Gram negatif bakteriler sıkça görülmektedir.^[16] *Stafilokokus epidermidis* (*Staphylococcus epidermidis*; *S. epidermidis*) normal cilt florasında bulunan baskın bir mikroorganizmadır. *S. epidermidis* implant yerleştirilen cerrahi girişimlerden sonra görülen osteomyelite sıkça neden olmaktadır.^[17]

Tüberküloz osteomyeliti az gelişmiş ülkelerde halen iskelet sistemi enfeksiyonunun ana nedenini oluşturmaktadır.^[18,19] *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) en sık vertebra korpusunu ve sinoviyayı tutar. Son yıllarda primer akciğer odağı olmadan tek odaklı tüberküloz osteomyeliti olan hastalar bildirilmiştir.^[19,20] Nadiren de olsa tüberküloz aşısı (Bacillus-Calmette-Guerin; BCG aşısı)'na bağlı tüberküloz osteomyeliti gelişebilmektedir.^[21]

Mantarlar, nadir fakat önemli bir osteomyelit nedenidir. Özellikle immün sistem yetmezliği bulunanlar ve yenidoğanlar mantar enfeksiyonlarının en sık görüldüğü gruptur.^[22]

PATOGENEZ

Çocuklarda AHO genellikle hızlı büyüyen uzun kemiklerin metafizini tutar. Metafizer bölge besleyici arterlerin sayesinde zengin kan akımına sahiptir.^[23,24] Metafizyoepifizyal bileşkedeki kapiller ağ ve sinozoidal venler nedeniyle kan akımı burada yavaşlar.^[1,4] Kemikteki yavaş kan akımı olan bölgelere ulaşan mikroorganizmalar damar endoteli arasındaki boşluklardan dışarı çıkarlar. Metafizer bölge retiküloendotelial sistemden fakirdir. Bu nedenle konağın savunma sisteminin zayıf olduğu bu alanlarda mikroorganizmalar birikir ve çoğalır.^[1] Çoğalan mikroorganizmalar bulunduğu alanda enflamasyon ve sonrasında ödem gelişir, 48 saat içerisinde apse oluşmaya başlar. Apsenin yol açtığı iskemi nedeniyle medüller kemikte nekroz gelişmeye başlar. Apsenin hacmi arttıkça intramedüller basınç artar ve kortikal iskemi gelişir. Daha sonra apse korteksteki volkmann kanalları ve haversiyen sistem ile subperiostal aralığa ulaşır ve subperiostal apse oluşumuna neden olur.^[23,25] Eğer enfeksiyon akut dönemde tedavi edilmezse sekestr (ölü kemik dokusu) oluşumu ve kronik osteomyelit kaçınılmazdır.^[4]

Çocuklarda osteomyelit etkileri yaşa göre değişiklik gösterir.^[2,4] İki yaşın altındaki çocuklarda epifizin beslenmesi fizisi çaprazlayarak geçen metafizer damarlarla sağlanır. Bu damarlar aracılığı ile metafizdeki enfeksiyon epifize geçebilir. Hatta ekleme yayılıp septik artrite neden olabilir. Fizisin hasarlanması; epifizin ayrılmasına, deformiteye ve ekstremitte kısalığına neden olabilir.^[1,2] Diyafiz tutulumu çok ağır olgular dışında nadirdir. İki yaşın üzerinde fizis bariyer gibi görev yaparak enfeksiyonu metafizde sınırlar. Fizis kapandıktan sonra enfeksiyon metafizden epifize yayılabilir, ekleme septik artriti oluşturabilir.^[2]

Osteomyelite kemik hasarı; bakteriyel endotoksinler, enflamasyon nedeniyle konaktan salınan sitokinler yoluyla olmaktadır. Bakteriyel endotoksinler kemik yıkımına ve kemik matriks yapımının

engellenmesine neden olurlar. Ayrıca osteoblastların çoğalmasında engellerler.^[26,27] Kemik dokusunun hasarlanmasında mikroorganizmaya karşı oluşan "enfiamatuvar yanıt" önemli yer tutar. Bu yanıtta makrofajlardan ve bakteriyel lipopolisakaritle uyarılmış osteoblastlardan salınan interlökin-1 (IL-1), IL-6, IL-11, nitrik oksit ve tümör nekroz faktörü (TNF) gibi sitokinler rol oynar.^[27-29] Bu sitokinler kemik iliğinde bulunan progenitor hücrelerin osteoklasta dönüşümünü artırmaktadır. Ayrıca enflamasyon sonucu lökotrien sentezi artmakta ve bunun sonucunda osteoklastik aktivite artmaktadır. Bu nedenle lökotrien sentezinde görev alan 5-lipooksijenaz enziminin inhibisyonu ile lökotrienlerin sentezinde ve kemik rezorpsiyonunda azalma görülmektedir.^[30]

TANI

Akut hematojen osteomyelitin tanısının konulmasında ayrıntılı öykü, fizik muayene, laboratuvar testleri ve radyolojik değerlendirme esastır. Ayrıntılı öyküde genelde travma veya başka bir bölgede enfeksiyon vardır. Çocuklardaki AHO'nun tipik fizik muayene bulgusu ateş ve özellikle eklemeye yakın bölgelerde görülen ekstremitelerde ağrıdır.^[3,31] Bakteriyemi esnasında hastada ya bulgu görülmez ya da kızgınlık, titreme görülebilir. Bakterinin kemiğe yerleşiminin ardından akut başlangıçlı ağrı görülür.^[32] Ağrı, ateş ve hassasiyetle birliktelik gösterir. Küçük çocuklarda hastalık belirtisiz görülebilir. Dikkatli fizik muayene ile sıklıkla enfeksiyonun tam yeri belirlenir. Psödoparalizi küçük çocuklarda sık görülen bir bulgudur.^[1,33] Yetişkinlerde genellikle belli belirsiz semptomlar vardır. Belirli olmayan ağrı ve düşük ateş yetişkinlerde sıklıkla rastlanan bulgulardandır.^[16]

Akut hematojen osteomyelitte lökosit sayısı normal veya artmış olarak gözlenebilir. Sedimentasyon ve C-reaktif protein (CRP) düzeyi artmıştır. Sedimentasyon ise 24 saat içinde yükselir, enfeksiyon geçtikten 3-4 hafta içinde normale döner. C-reaktif protein enfeksiyon başladıktan sonra altı saat içinde artar, enfeksiyon geçtikten iki hafta sonra normal döner. Bu nedenle CRP tedavinin etkinliğini izlemede kullanılmaktadır.^[34] Akut hematojen osteomyelitli hastaların yaklaşık %50'sinde kan kültüründe üreme olmaktadır.^[35] Kültürde üreme olmaması osteomyeliti ekarte ettirmez.^[33] Ekstremitenin ağrılı ve şişlik olan bölgesinden iğne ile kemiğe ulaşılarak yapılan aspirasyonla genelde etkenin tanınmasını sağlar. Önce subperiosteal alan aspire edilir. Pürülan materyal gelmezse korteks geçilerek medüller alandan aspirasyon yapılır. Elde edilen materyal Gram boyama ve kültür antibiyogram için laboratuvara gönderilir.^[2,3] Kemik aspirasyonu materyallerinin %50-70'inden faz-

lasında kültürde üreme olmaktadır.^[36,37] Tipik AHO bulguları gösteren çocukların çoğuna iğne aspirasyonu gerekmemektedir.^[1] Birçok yazar rutin olarak kemik aspirasyonu uygulanmasını önermektedir.^[38] Bununla birlikte son yıllarda AHO tanısında kullanılan radyolojik incelemelerin yüksek duyarlılığının olması kemik aspirasyonu uygulamasının fazlaca tartışılmasına neden olmaktadır. Ayrıca invaziv bir girişim olan kemik aspirasyonunun uygulanması esnasında epifiz plağının hasarlanma potansiyeli olduğu akıldan çıkarılmamalıdır.^[23]

Kemik ağrısıyla gelen ve AHO'dan şüphelenilen tüm hastalara düz radyografi istenmelidir. Bu sayede AHO ile karışabilen malignite ve kemik kırıkları ayırt edilebilir. İlk 10-12 günde radyografik bulgu görülmediğinden, düz grafiler erken evrede faydasızdır.^[1] Geç evrede düz grafide periost reaksiyonu, kemikte litik lezyonlar, kortikal destrüksiyon görülebilir (Şekil 1). Günümüzde AHO tanısında kemik sintigrafisi, ultrasonografi ve manyetik rezonans içine alan görüntüleme yöntemlerine daha fazla güvenilmektedir.^[1,2] Kemik sintigrafisi osteomyelitin erken evresinde kullanılabilen, güvenilir bir tanı aracıdır. Semptomlar başladıktan 24-48 saat içerisinde sintigrafide aktivite artışı görülür. Akut hematojen osteomyelitte kemik sintigrafisinin duyarlılığının (sensitivity) %90'ın üzerinde olmasına rağmen özgüllüğü (specificity) %70-90 arasındadır.^[39] Periost altında biriken sıvı ultrasonografi ile tespit edilebilir. Eğer bu sıvı aspire edilecekse ultrasonografi rehberliğinden faydalanılabilir. Manyetik rezonans görüntüleme osteomyelit tanısında erken evredeki kemik ve yumuşak doku değişikliklerinin saptanmasında sıkça kullanılan bir görüntüleme yöntemidir (Şekil 2). Belirti ve bulgular lokalize edilebiliyorsa en iyi tanı yöntemi manyetik rezonans görüntülemesidir. Bununla birlikte yüksek maliyeti, her yerde bulunmaması ve küçük çocuklarda anestezi gerektirmesi kullanımını sınırlandırmaktadır. Belirti ve bulguların lokalize edilemediği hastalarda kemik sintigrafisi tercih edilmelidir.^[1]

TEDAVİ

Akut hematojen osteomyelitte tedavinin başarısı, erken tanıya ve tedavinin mümkün olan en kısa zaman içerisinde başlatılmasına bağlıdır.^[14] Akut hematojen osteomyelit tanısı konulan tüm hastalara antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. Apse oluşmamış, enflamasyon evresindeki hastalarda tek başına antibiyotik tedavisi kür sağlayabilir.^[1,2] Apsel oluşmuş ise apseye ve ölü dokulara antibiyotik etkili olmadığı için cerrahi tedavi uygulanarak apse drenajı yapılmalı ve tüm ölü dokular çıkartılmalıdır.^[2] Cerrahiden sonra antibiyotik tedavisine devam edilmelidir. Akut



Şekil 1. Geç teşhis konulmuş bir olguda tibia distalinde periost reaksiyonu ve kemikte litik lezyon görülmekte.



Şekil 2. Manyetik rezonans görüntülemesinde osteomyelitte kemik ve yumuşak dokuda görülen değişiklikler.

hematojen osteomyelit tanısı düşünülen hastalardan antibiyotik tedavisine başlanmadan önce kan kültürü alınmalı, cerrahi sırasında da apsenden ve kemik dokudan mikrobiyolojik ve patolojik inceleme için örnek alınmalıdır.^[33]

Uygun antibiyotik seçimi tedavinin başarısında büyük önem taşır. Başlangıç tedavisinde kemik dokuya penetrasyonu iyi olan geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılmalıdır.^[4,40] Etken patojen saptanabilirse antibiyogram sonucuna göre en etkili bakteri yok edici (bakterisidal) ve en düşük toksisiteli antibiyotiğe geçilir.^[2,40] Kültür alınmamış veya kültürde üreme olmamışsa, yeterli klinik yanıt alınmışsa başlanan geniş spektrumlu ampirik tedaviye devam edilir.^[24] Tedavinin başlangıcından 24-48 saat içerisinde CRP düzeyinde düşme gözlenmezse apse odağı aranmalı, cerrahi tedavi gündeme gelmelidir.^[1,2] Ampirik tedavide beta laktamaza dirençli penisilinler (floksasilin, nafsilin, oksasilin gibi) veya birinci kuşak sefalosporinler kullanılır. Eğer penisiline alerjisi varsa klindamisin veya vankomisin kullanılabilir.^[41] Antibiyotik tedavisinin süresi her hastada aynı değildir. Enfeksiyonun tutulum alanının büyüklüğüne, laboratuvar ve klinik yanıtı göre değişiklik gösterir.^[40] Antibiyotik tedavisine parenteral formda başlanıp sonra oral forma geçilmektedir. Hastanın labo-

ratuvar ve klinik bulgularında iyileşme olunca oral forma geçilebilir.^[42] Parenteral-oral ardışık antibiyotik tedavisi 4-6 hafta uygulanır.^[1,2,4,35] Antibiyotik tedavisine ek olarak AHO patogenezinde rol oynayan lökotrient sentezini azaltmak için non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar tedaviye eklenmelidir.^[30]

Akut hematojen osteomyelitin tanısı erken konursa cerrahi tedaviye genellikle ihtiyaç duyulmaz.^[35] Cerrahi tedavide apsenin tamamıyla boşaltılması ve tüm nekrotik dokuların debride edilmesi ana prensiptir.^[2,16] İntramedüller alanda apse saptanırsa korteksten kemik pencere çıkarılıp apse drenajı ve nekrotik dokuların debridmanı yapılır. Subperiosteal apse varlığında apse drene edilmeli ve medüller drenaj için kortekste matkap yardımıyla delikler açılmalıdır. Ameliyat sırasında apsenden ve kemik dokudan mikrobiyolojik ve patolojik değerlendirme için örnek alınmalıdır. Ameliyat sonrası antibiyotik tedavisine devam edilir. Kültür sonucuna göre enfeksiyon hastalıkları önerileri doğrultusunda antibiyotik tedavisi düzenlenir.^[2]

Akut hematojen osteomyelitin komplikasyonları oldukça nadirdir. En sık kronik osteomyelite neden olur. Patolojik kemik kırığı, kemik deformiteleri ve kısıklıkları diğer komplikasyonları arasındadır.^[1]

KAYNAKLAR

1. Steer AC, Carapetis JR. Acute hematogenous osteomyelitis in children: recognition and management. *Paediatr Drugs* 2004;6:333-46.
2. Dabov GD. Osteomyelitis. In: Canale ST, editor. *Campbell's operative orthopaedics*. 10th ed. Philadelphia: Mosby; 2002. p. 661-84. Çeviri editörü: Akgün I. Ankara: Hayat Tıp Kitapçılık; 2007. s. 661-84.
3. Starr CL. The classic: acute hematogenous osteomyelitis. 1922. *Clin Orthop Relat Res* 2005;439:13-6.
4. Öztuna V. Osteomyelit patofizyolojisi ve tedavi prensipleri. *Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi* 2005;4:63-71.
5. Reihnsaus E, Waldbaur H, Seeling W. Spinal epidural abscess: a meta-analysis of 915 patients. *Neurosurg Rev* 2000;23:175-204.
6. Hlavín ML, Kaminski HJ, Ross JS, Ganz E. Spinal epidural abscess: a ten-year perspective. *Neurosurgery* 1990;27:177-84.
7. Vinod MB, Matussek J, Curtis N, Graham HK, Carapetis JR. Duration of antibiotics in children with osteomyelitis and septic arthritis. *J Paediatr Child Health* 2002;38:363-7.
8. Dunkle LM, Brock N. Long-term follow-up of ambulatory management of osteomyelitis. *Clin Pediatr (Phila)* 1982;21:650-5.
9. Craigen MA, Watters J, Hackett JS. The changing epidemiology of osteomyelitis in children. *J Bone Joint Surg [Br]* 1992;74:541-5.
10. LaMont RL, Anderson PA, Dajani AS, Thirumoorthi MC. Acute hematogenous osteomyelitis in children. *J Pediatr Orthop* 1987;7:579-83.
11. Dich VQ, Nelson JD, Haltalin KC. Osteomyelitis in infants and children. A review of 163 cases. *Am J Dis Child* 1975;129:1273-8.
12. Kao HC, Huang YC, Chiu CH, Chang LY, Lee ZL, Chung PW, et al. Acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2003;36:260-5.
13. Peltola H, Unkila-Kallio L, Kallio MJ. Simplified treatment of acute staphylococcal osteomyelitis of childhood. The Finnish Study Group. *Pediatrics* 1997;99:846-50.
14. Syrogiannopoulos GA, Nelson JD. Duration of antimicrobial therapy for acute suppurative osteoarticular infections. *Lancet* 1988;1:37-40.
15. Syrogiannopoulos GA, McCracken GH Jr, Nelson JD. Osteoarticular infections in children with sickle cell disease. *Pediatrics* 1986;78:1090-6.
16. Sia IG, Barbari EF. Infection and musculoskeletal conditions: Osteomyelitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:1065-81.
17. Brause BD. Infections with prostheses in bones and joints. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 6th. Philadelphia: W.B. Saunders; 2005. p. 1332-7.
18. Vohra R, Kang HS, Dogra S, Saggarr RR, Sharma R. Tuberculous osteomyelitis. *J Bone Joint Surg [Br]* 1997;79:562-6.
19. Rasool MN. Osseous manifestations of tuberculosis in children. *J Pediatr Orthop* 2001;21:749-55.
20. Wang MN, Chen WM, Lee KS, Chin LS, Lo WH. Tuberculous osteomyelitis in young children. *J Pediatr Orthop* 1999; 19:151-5.
21. Nishi J, Kamenosono A, Sarker KP, Yoshino S, Ikei J, Matsuda Y. Bacille Calmette-Guérin osteomyelitis. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:332-3.
22. Gutierrez KM. Bone and joint infections. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, editors. *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone; 1997. p. 528-37.
23. Sonnen GM, Henry NK. Pediatric bone and joint infections. *Diagnosis and antimicrobial management*. *Pediatr Clin North Am* 1996;43:933-47.
24. Prober CG. Current antibiotic therapy of community-acquired bacterial infections in hospitalized children: bone and joint infections. *Pediatr Infect Dis* 1992;11:156-9.
25. Krogstad P, Smith AL. Osteomyelitis and septic arthritis. In: Feigin RD, Cherry JD, editors. *Textbook of pediatric infectious diseases*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998. p. 683-98.
26. Nair SP, Meghji S, Wilson M, Reddi K, White P, Henderson B. Bacterially induced bone destruction: mechanisms and misconceptions. *Infect Immun* 1996;64:2371-80.
27. Millar SJ, Goldstein EG, Levine MJ, Hausmann E. Modulation of bone metabolism by two chemically distinct lipopolysaccharide fractions from *Bacteroides gingivalis*. *Infect Immun* 1986;51:302-6.
28. Ishimi Y, Miyaura C, Jin CH, Akatsu T, Abe E, Nakamura Y, et al. IL-6 is produced by osteoblasts and induces bone resorption. *J Immunol* 1990;145:3297-303.
29. Riancho JA, Salas E, Zarrabeitia MT, Olmos JM, Amado JA, Fernández-Luna JL, et al. Expression and functional role of nitric oxide synthase in osteoblast-like cells. *J Bone Miner Res* 1995;10:439-46.
30. Franchi-Miller C, Saffar JL. The 5-lipoxygenase inhibitor BWA4C impairs osteoclastic resorption in a synchronized model of bone remodeling. *Bone* 1995;17:185-91.
31. Karwowska A, Davies HD, Jadavji T. Epidemiology and outcome of osteomyelitis in the era of sequential intravenous-oral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1021-6.
32. Gold R. Diagnosis of osteomyelitis. *Pediatr Rev* 1991;12:292-7.
33. Atalar H. Çocuklarda osteomyelit ve septik artritler. *Çocuk Enf Derg* 2009;3 (Özel Sayı 1):101-4.
34. Unkila-Kallio L, Kallio MJ, Eskola J, Peltola H. Serum C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, and white blood cell count in acute hematogenous osteomyelitis of children. *Pediatrics* 1994;93:59-62.
35. Carek PJ, Dickerson LM, Sack JL. Diagnosis and management of osteomyelitis. *Am Fam Physician* 2001;63:2413-20.
36. Tröbs R, Möritz R, Bühligen U, Bennek J, Handrick W, Hörmann D, et al. Changing pattern of osteomyelitis in infants and children. *Pediatr Surg Int* 1999;15:363-72.
37. Vaughan PA, Newman NM, Rosman MA. Acute hematogenous osteomyelitis in children. *J Pediatr Orthop* 1987;7:652-5.
38. Nelson JD. Bugs, drugs, and bones: a pediatric infectious disease specialist reflects on management of musculoskeletal infections. *J Pediatr Orthop* 1999;19:141-2.
39. Heyman S. Bone scans in children with osteomyelitis (commentary). *Clin Pediatr* 1980;19:600-1.
40. Darville T, Jacobs RF. Management of acute hematogenous osteomyelitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:255-7.
41. Feigin RD, Pickering LK, Anderson D, Keeney RE, Shackelford PG. Clindamycin treatment of osteomyelitis and septic arthritis in children. *Pediatrics*. 1975;55:213-23.
42. Nelson JD. Toward simple but safe management of osteomyelitis. *Pediatrics* 1997;99:883-4.