

# Osteomyelit Patofizyolojisi ve Tedavi Prensipleri

Volkan Öztuna\*

*Every operation in surgery is an experiment in bacteriology.*  
Sir Berkeley Moynihan

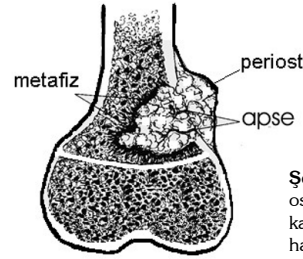
Kemik ve eklem enfeksiyonlarındaki tedavinin başarısı, anatomik ve patofizyolojik bazı özellikler nedeniyle, vücudun diğer bölgelerindeki enfeksiyonların tedavisinde elde edilen başarılarla kıyasla düşüktür. Hastaların çoğu, defalarca ameliyat edilen, uzun süre değişik antibiyotik tedavileri alan, ama enfeksiyonu hala devam eden olgulardır. Osteomyelitin bu süregen hali hastayı, hem fiziksel olarak kısıtlayan hem de psikiyatrik sekeller bırakabilen bir tablodur. Keza, 2. Dünya Savaşı'nda Yahudi kıyımının en saldırgan isimlerinden biri olan Joseph Goebbels'in ırkçılık ile birleşen bu tutumunun, çocukluk döneminde geçirdiği osteomyelit sonrası gelişen sakatlığına duyduğu öfkeden kaynaklandığını kendi biyografisinden öğreniyoruz<sup>(1)</sup>.

Bu yazının amacı osteomyelit etyolojisini, patofizyolojisini ve antimikrobiyal tedavi prensiplerinin ana hatlarını yeni bilgiler eşliğinde hatırlamak, hücresel ve moleküler düzeydeki bilgilere klinik perspektiften bir bakış yapmaktır.

Osteomyelit; bir mikroorganizmanın infeksiyöz ve inflamatuvar süreçler ile kemik dokuda hasar yaratması sonucu ortaya çıkan ilerleyici karakterde bir hastalıktır<sup>(2-4)</sup>. Kemiğin sadece bir bölümü tutulduğu gibi medüller kanal, periost, korteks ve çevre yumuşak dokuların tümü bu tabloya katılabilir (Şekil 1). Tarihteki ilk osteomyelit kayıtlarına, MÖ 2500 yıllarındaki Hindu yazıtlarında rastlanmaktadır. Hipokrat (MÖ 400), travma ile ilişkili olarak gelişen kemik enfeksiyonlarını ve sekestrin spontan atılmasını tarif etmiştir. Onyedinci yüzyılda Howship ve Havers kemik anatomisini ayrıntılı olarak tanımlamış ve Percival Pott sekestrektomiye tarif etmiştir. 1830'da Brodie, dokuz adet kronik kemik apsesi olgusu yayınlamıştır. 1834'de Nelaton, osteomyelit terimini kullanmıştır<sup>(5)</sup>.

Yıllar önce osteomyeliti olan hastaların % 20'si

\*: Doç. Dr., Mersin Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji A.D.



Şekil 1: Metafizer bölgedeki osteomyelit absesinin medüller kanal, korteks ve periostta yaptığı hasar.

ölürken günümüzdeki sterilite anlayışı, tedavi seçenekleri ve antibiyotiklerdeki ilerlemeler ile osteomyelite bağlı ölümler artık gözlenmeyip, hastalığın komplikasyonu sonucu görülen sekel oranı %5'e inmiştir<sup>(6)</sup>. Başarılı bir tedavinin kuralı, kemik biopsisi ile tanı koyarak radikal bir şekilde ölü dokuların temizlenmesi ve uzun süreli etkin antibiyoterapidir<sup>(3)</sup>. Günümüzde iyileşme oranlarındaki bu artışa karşın, osteomyelit halen ortopedistleri ve enfeksiyon hastalıkları uzmanlarını uğraştıran bir konudur. Tedaviden 40 yıl sonra tekrar alevlenen osteomyelitli olgu sunumları olduğunu düşünürsek bu hastalığın küründen bahsetmenin ne kadar zor olduğu anlaşılacaktır.<sup>(7)</sup>

## Etyoloji

Osteomyelit, çoğu zaman bakteriyel kökenli olup kabaca iki oluşum şekli vardır.

1. Hematojen yayılım ile oluşan osteomyelit,
2. Bulaşma ile oluşan osteomyelit (cerrahi, travma, komşu enfeksiyon odağı).

Bazı yazarlar vasküler hasar sonrası gelişen osteomyelit olgularını (diyabetik ayaklar vb), metabolik, iskemik ve nöropatik süreçlerinin olması nedeniyle farklı bir başlık altında değerlendirirler<sup>(2,3)</sup>.

Akut hematojen osteomyelit, daha çok çocuklarda görülen osteomyelit şeklidir. Sistemik dolaşıma yayılıp kemiğe gelen mikroorganizmalardan kaynaklanmakla birlikte bakteriyemi, çocukluk çağına neredeyse her gün gerçekleşen bir olaydır. Sadece diş fırçalamak ile dahi ağız florası mikroorganizmaları sistemik dolaşıma karışırlar<sup>(8)</sup>. Yani lokal ya da sistemik olarak kemik dokunun direncini azal-

tan predispozan bir faktör daha devreye girmedikçe enfeksiyon gelişmez. Enfeksiyonun oluşmasında kemik dokudaki lokal nedenler (travma) ve hastanın sistemik defansının düşük olması (immün yetmezlik sendromları, diyabet, malnutrisyon, kronik hastalıklar, vb.) rol oynar<sup>(2,5)</sup>. Kabak ve ark.'nın yaptığı deneysel çalışmada, lokal travmanın enfeksiyonu belirgin olarak arttırdığı gösterilmiştir<sup>(9)</sup>.

Genellikle 2 yaşın altında ve 8-12 yaş arasında tutulum daha fazla görülür. Hastanın yaşına göre enfeksiyonun seyri de değişmektedir. Septik emboli ile kemiğin metafizine gelen organizmalar inflamasyonu başlatır. Metafiz bölgenin venöz yapısı sinüzoidal ve dar lümenli (8 µm) olduğu için akım buralarda yavaşlar ve mikroorganizmalar endotel duvarın arasındaki boşluklardan kemiğe kolayca geçebilir<sup>(10)</sup>. Ayrıca metafizer bölgedeki makrofajların aktivitesi, kemiğin diğer bölgelerine göre daha düşüktür. Deneysel çalışmalardan elde edilen bilgilere göre, inflamasyon sonrası ödem nedeniyle avasküler bir saha oluşmaya başlar ve 48 saat içinde abse formasyonu gelişir. Daha sonra kemik iliğinde lokal nekroz oluşur ve nekroz çevresindeki ödem büyüme kırıkdağının kalsifiye zonuna kadar yayılır. Abse büyüdükçe kemik iliği basıncı artar ve daha fazla kemik segmenti avasküler kalır. İnokülasyon sonrası 96. saatte abse dokusu iyice yayılır ve olgunlaşır<sup>(10)</sup>. İntramedüller oksijen basıncı azalır ve ortam asidik hale gelir<sup>(2)</sup>. Sonunda pürülan materyal korteksi delip subperiostal sahaya, çevre yumuşak dokulara yayılır ve cilde fistülize olur. Eğer enfeksiyon akut dönemde iyi tedavi edilmezse sekestr oluşumu ve kronik osteomyelit kaçınılmazdır.

Kronik olgularda enfekte ve nekroze kemiğin (sekestr) reaktif olarak gelişen kemik dokuyla (involutrum) çevrelenmesi söz konusudur. Bu bölge kanlanması bozulmuş bir mikroorganizma yatağı halindedir. Bütün devitalize kemikler sekestr haline gelmez. Bir kısmı osteoklastlar tarafından rezorbe edilerek revaskülarize sahalar haline gelir. Sekestrdeki Haversian kanalları enfekte granülasyon dokusu ile tıkanmıştır. Bu bölgenin üzerindeki periost dokusu da kalınlaşmış ve skar halini almıştır<sup>(3,5)</sup>.

Açık kırıklar ve cerrahi sonrası bulaşma ile oluşan osteomyelitler, ortopedistlerin en sık karşılaştıkları enfeksiyonlardır. Periostun sınırlı olduğu ve çevre yumuşak dokuların hasar gördüğü yüksek enerjili travmaların yaptığı kırıklarda, enfeksiyon

görülme olasılığı artar<sup>(11)</sup>. Açık kırıklarda hem Gram pozitif, hem Gram negatif, hem de anaerob organizmalar ile bulaş olabilir. Radikal debridman ve geniş spektrumlu antibiyotik kombinasyonları ile enfeksiyonlar önlenmeye çalışılmalıdır. Dünyada yılda 1 milyondan fazla kalça protezi ameliyatı yapılmaktadır. Diğer eklem protezlerini de ekleyince sayı çok artmaktadır<sup>(3)</sup>. Cerrahi girişimlerden önce profilaktik antibiyotik uygulanması ve sterilite prensiplerine gereken önemin verilmesi ile enfeksiyon oranları azaltılabilir. Operasyon sonrası gelişen enfeksiyonları engelleme konusunda 1941'de Mc Kiscock tarafından bildirilen bir raporda, aseptik şartlara çok dikkat edildiğinde, ameliyathane içindeki personelin gereksiz hareketleri kısıtlandığında, yumuşak doku diseksiyonlarında hassas davranıldığında enfeksiyon oranının %15'ten %1,1'e düştüğü yayınlanmıştır<sup>(12)</sup>. Ortopedi ameliyatlarının diğer disiplinlerden farklı olan yönleri, cerrahi işlemler sırasında kemiğin kanlanmasının kolayca bozulabilmesi (periostun sıyrılması, medüller kanalın oyulması vb.), mikroorganizmaların kemiğe yapışmasını kolaylaştıran bir ortamın meydana gelmesi ve bir implantın kullanılması sonucu biyofilm tabakası oluşmasıdır<sup>(2,8)</sup>. Tüm bu faktörler enfeksiyon oluşması sürecine katkıda bulunur.

### Osteomyelitte Lokal İnflamasyon ve Kemik Hasarı

Kemik dokusunun harabiyetinden üç mekanizma sorumlu tutulur<sup>(1)</sup>.

1. Bakterinin salgıladığı endotoksinlerin yaptığı hasar (bakteriyel lipopolisakkarit).
2. Bakterinin osteoklastik aktiviteyi tetiklemesi.
3. Kemik matriks sentezinin engellenmesi.

Önceleri osteomyelit sonrası gelişen kemik hasarında enfeksiyöz mekanizmaların daha etkin olduğu sanılıyordu. Fakat günümüzde mikroorganizmanın tetiklediği inflamatuvar yanıtın kemik hasarındaki rolü açıkça ortaya kondu. Bu mekanizmalarda, konağın bağışıklık sistemine ait makrofajlardan ve bakteriyel lipopolisakkarit ile stimüle edilmiş osteoblastlardan salınan IL-1, IL-6, IL-11, nitrik oksit ve TNF gibi sitokinler rol oynar.<sup>(13-15)</sup> Bu inflamatuvar sürecin en iyi kanıtı, in vitro deneylerde kemik hasarının siklooksigenaz enzim inhibisyonu ve anti IL-1 serumu ile engellenebilmiş olmasıdır<sup>(16)</sup>. İnflamasyonun diğer bir kolu olan lökötrienlerin de osteoklastik aktiviteyi arttırdığı ve lökötrien yolağının

5-lipoksigenaz enzim inhibisyonu ile bloke edilmesi sonucunda kemik rezorbsiyonunda azalma olduğu gösterilmiştir<sup>(17)</sup>. Bu yüzden klinik uygulamalarda antibiyotik ile kombine anti-inflamatuar ajanların verilmesi tedavinin başarısını arttıracaktır.

Lipopolisakkarit ve gapstatin gibi bakteri kaynaklı moleküller, sadece kemik yıkımında değil, kemikteki kollajen yapımının engellenmesinde de rol oynar ve osteoblastların mitozla çoğalmasında bloke eder<sup>(1,13)</sup>.

Ayrıca *S. aureus*, inflamasyonu tetikleyerek hem PG-E2 üzerinden T lenfositlerinin çoğalmasında engeller<sup>(18)</sup>, hem de ortama gelen nötrofillerin ve monositlerin içine girerek yaşamına devam edebilir<sup>(19)</sup>. Makrofajların içinde mikroorganizmaların yok edildiği fagolizozom yapılarına değil, korunaklı olan makropinozom yapılarının içine girer. Yani içinde yaşayabileceği konak hücrelerini, inflamasyon yaratıp önce kendi üzerine çeker daha sonra içlerine girerek vücudun savunma mekanizmalarından korunur. Böylece akut alevlenmeler ile karakterize kronik enfeksiyonların temeli atılmış olur.

### Osteomiyelit Etkenleri

Hastane enfeksiyonlarında osteomiyelit etkeni olarak sıklıkla karşılaşılan etkenler koagülaz (-) stafilokoklardır. *S. aureus*, özellikle akut hematogen osteomiyelitte en çok izole edilen mikroorganizmadır<sup>(2,5,6)</sup>. *S. epidermidis* ise implant yerleştirilen cerrahi girişimlerden sonra genellikle süregen ve tekrarlayan enfeksiyonlara neden olur<sup>(6)</sup>. Cerrahi sonrası erken dönemde ortaya çıkan enfeksiyonlarda dahi debridman ve antibiyoterapi yetersiz kalmakta ve genellikle implantın çıkarılması gerekmektedir. Protez sonrası enfeksiyonlarda propionibakteriler de rol oynayabilir<sup>(20)</sup>.

Özellikle yetişkin hastaların vertebral tutulumlarında Gram negatif organizmaların, travma sonrası gelişen osteomiyelitlerde miks floranın, eroin bağımlılarında *Pseudomonas*'ın, uzun süre hastane ortamında kalarak kateterize edilen hastalarda fungal etkenlerin ve hemoglobinopatili hastalarda *Salmonella* cinsi bakterilerin rol oynadığı bilinmektedir. Sağlıklı doğan infantlarda 2-4. haftalar arasında gelişen enfeksiyonlarda B grubu streptokoklar rol oynamaktadır. Özellikle çocuklarda ayakta oluşan delici yaralanmalar sonrası gelişen osteomiyelitlerde *Pseudomonas* etkeni düşünülmelidir<sup>(8,20)</sup>. Anaerob bakterilerin (özellikle *B. fragilis*)

neden olduğu enfeksiyonlar giderek artmaktadır. Mayo kliniği 182 osteomiyelitli hastadan 40'ında anaerobik bakteri izole etmiştir<sup>(6)</sup>. Bunun için alınan materyalin anaerob ortama ekilmesi ve subkültürlerin yapılması rutin olmalıdır. Miks enfeksiyonlarda anaerobların daha çok kemiğe, diğer bakterilerin ise implantlara yapışma eğiliminde olduğu gösterilmiştir<sup>(21)</sup>. Ülkemizde son senelerde tüberküloz enfeksiyonlarında artış olması nedeniyle osteomiyelit etkeni olarak *M. tuberculosis* de akla getirilmelidir.

### Osteomiyelit Gelişmesinde Etkin Faktörler

Enfeksiyonun görülme sıklığında, şiddetinde ve tedaviye alınan yanıtta etkin olan faktörler; mikroorganizmaya bağlı olanlar; hastaya ve cerraha bağlı olanlar ve seçilen tedavi yöntemine bağlı olanlar başlıkları altında incelenebilir. Bu yazıda daha çok konağın savunma sistemleri ve mikroorganizmanın virülansına bağlı faktörler gözden geçirilecektir.

#### *Normal insan florası*

Osteomiyelit oluşumunda etkili faktörlerden bahsederken en çok göz ardı edilen faktör, insanın normal cilt ve mukoza florasıdır. İnsanın hayatı boyunca genelde durağan kalan bu mikroorganizma topluluğu kimi zaman zararlı patojenlerle yarışarak bağışıklık sistemine yardım etmekte, kimi zaman ise hastalığı başlatan esas neden olabilmektedir. Normal floranın bu davranışlarında ortamdaki pH, ısı, oksijen seviyesi ve beslenme gibi değişik faktörler rol oynar. Ortopedik enfeksiyonlarda en çok bahsi geçen cilt florasıdır. Aksilla, perine ve parmak araları gibi saklı bölgeler, kol ve gövde gibi açık alanlara göre daha fazla sayıda bakteri barındırır. Ter, ısı ve cilt üzerindeki lipid tabakası arttıkça Gram negatif bakteri görülme olasılığı da artar<sup>(20)</sup>.

Protez ameliyatlarından sonra yara enfeksiyonu görülme sıklığı yaklaşık %2 dir<sup>(6,21)</sup>. Bu tür enfeksiyonlarda en sık rastlanan mikroorganizmalar *S. aureus* ve *S. epidermidis*'tir<sup>(3,20)</sup>. *S. epidermidis* normal aerobik cilt florasının baskın mikroorganizmasıdır. *S. aureus* ise daha çok nazal boşlukta ve perine bölgesinde yerleşir ve floranın %10-40'ını oluşturur. Sedef veya atopik dermatit gibi cilt hastalığı olanlarda bu kolonizasyon oranı %80'lere ulaşabilir. Cilt florasında bulunan diğer mikroorganizmalar propionibakteriler, streptokok ve Gram

negatif basillerdir. Tırnak etrafındaki florada ayrıca *Aspergillus*, *Penicillium* ve *Mucor* tipi mantarlar da bulunur. Ağız boşluğunun baskın organizmaları viridans streptokoklar ve beta-hemolitik streptokok suşlarıdır. Dental işlemler sonrasında floranın % 25'i geçici bakteriyemi yapmaktadır. Bu işlem özellikle protezi olan hastalarda profilaktik antibiyotik uygulaması gerektiren bir durumdur<sup>(20)</sup>.

Ameliyat öncesi bir dezenfektan ile yapılacak olan cilt temizliği, kıl kökleri ve subkutanöz yağ bezlerindeki bakterileri tamamen temizlemese bile floranın sayısını ciddi oranda azaltacaktır.

#### *Konağa ait diğer risk faktörleri*

Konjenital nedenler arasında; kronik granülömatöz hastalıklar, hemofili, hipogammaglobulinemi, orak hücreli anemi, kompleman defektleri, lökosit adezyon defektleri gibi bağışıklık sistemini zayıflatan hastalıklar sayılabilir. Kazanılmış nedenler arasında sigara kullanımı, diabetes mellitus, malinite, HIV enfeksiyonları, organ nakli ve dializ hastaları, üremi, malnutrisyon, radyoterapi gibi nedenler vardır. Bu faktörler arasında sigaranın, hastanın kendisi tarafından kaldırılabilir bir risk faktörü olduğunu vurgulamak gerekiyor. Keza, kontrollü çalışmalarda sigara içme öyküsü olan hastaların, sigara içmeyenlere kıyasla kırık kaynama sürelerinde uzama ve enfeksiyon oranlarında yükselme saptanmıştır<sup>(22)</sup>.

#### **Bakterilerin Virülans Faktörleri**

İnsanlarda herhangi bir hastalığın ne zaman başladığını bilmek ve değişkenlere müdahale edebilmek şansı olmadığı için, kontrollü çalışmalar yapmak olası değildir. Bu durumda hayvan deneyleri osteomyelit patogenezinin ve tedavisinin incelenilebildiği en güvenilir yöntemler olarak karşımıza çıkmaktadır. Kullanılan modeller, lokal travmatik hasar sonrası (ek olarak kemik segmentinin kanlanmasını bozmak için sklerozan madde enjekte edilebilir) ortama yabancı cisim koyarak ya da koymadan, lokal ya da sistemik olarak belli sayıda mikroorganizma verilmesi şeklindedir<sup>(4,10,23)</sup>. Bu deneylerden elde edilen bilgiler ışığında bakteriye ait virülans faktörleri bakteri sayısı, bakteri yapıları ve biyofilm oluşturabilme kapasitesi olarak incelenebilir.

#### *Bakteri sayısı*

Bağışıklık sistemi sağlam olan bireylerde enfeksiyon oluşması için gereken bakteri sayısı, lokal ya da sistemik problemleri olan hastalara göre çok daha fazladır. Hangi dokuda kaç tane bakteri ile enfeksiyon olacağını bilmek olası değildir. Deneysel çalışmalarda ise bu sayı ayarlanabilir. Bunun için kullanılan birim, deney grubunun en az %50'sinde (effective dose 50- ED50) hastalığın ortaya çıkması için gereken inokulumdur ve genelde 10<sup>6</sup>-10<sup>8</sup> cfu/mL arasındadır. İnsanlarda bu sayının daha düşük olduğu tahmin edilmektedir<sup>(4)</sup>. Bu bilgiden hareketle klinik uygulamalarda yapılması gereken işlem, açık yaraları ve ameliyat sahasını bol serum fizyolojik ile yıkayarak ortamdaki bakteri sayısını azaltmaya çalışmaktır. Ortamda yabancı cisim bulunmasının enfeksiyonu kolaylaştırıcı etkisi olup olmadığı farklı deneysel çalışmalar ile araştırılmıştır. Bizim farelerde yaptığımız bir çalışmada osteomyelit oluşması için gereken asıl faktörün kemik dokudaki hasar olduğu ve ortamda bulunan yabancı cismin enfeksiyonun şiddetini arttırmadığı ortaya konmuştur<sup>(24)</sup>. Kullanılan biyomateryallerin mikroorganizma kolonizasyonuna yataklık edeceği açıktır, fakat enfeksiyon oluşması için sadece kolonize olmuş bir organizma topluluğu yetmeyecektir. Klinik uygulamalarda, implantın sadece kendisinin değil, kemiğe yerleştirilmesi esnasında yapılan doku hasarının da bu süreçte rol oynadığı açıktır. İn vitro çalışmalarda ortamda bulunan bazı metallerin enfeksiyon oranını arttırmadığı<sup>(25)</sup>, in vivo çalışmalarda ise kullanılan hayvan modeline göre farklı sonuçlar alınabileceği bildirilmiştir<sup>(26)</sup>.

#### *Bakteri yapısı*

Bakterilerin yüzey hücreleri ve bunların taşıdığı reseptörler, özellikle osteomyelit ve septik artritte önemli rollere sahiptir. Kollajen bağlayan protein ve fibronektin bağlayan protein yapıları, *S. aureus* ve *S. epidermidis*'in virülansını etkileyen faktörlerdir<sup>(27,28)</sup>. Ayrıca kemiğin kendisine ait, kollajen olmayan osteonektin, osteokalsin, proteoglikan ve sialoprotein gibi materyalleri de *S. aureus* için hedef proteinlerdir. Özellikle kemik sialoproteinini ile sadece osteomyelit etkeni olan *S. aureus* suşları arasında spesifik bir bağlantı modeli olduğu gösterilmiştir<sup>(27)</sup>. Bu bağlantı ısıya hassas ve geriye dönüşümlüdür. Bu spesifik bağlanma endokardit etkeni olarak izole edilen *S. aureus* suşları ile olmamaktadır.

*S. aureus*'un salgıladığı protein-A, Ig G nin Fc kısmına bağlanarak kompleman sistemini bloke

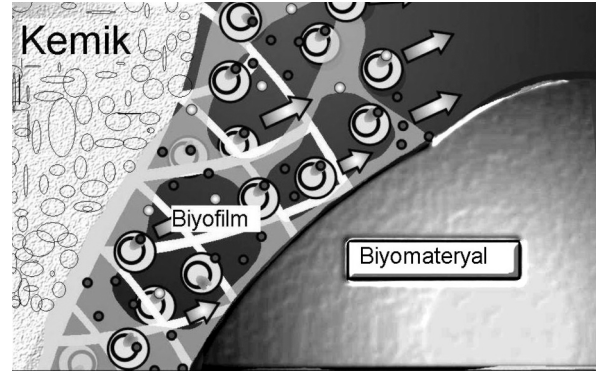
eder. Ayrıca nötrofilleri parçalayan lökositin adlı maddeyi salgılar. *Pseudomonas aeruginosa* ise elastaz, kollajenaz ve lesitinaz moleküllerini salgılayarak doku hasarı yapar ve kolayca abse formasyonu oluşturur<sup>(29)</sup>.

*S. aureus*, osteoblast içine girerek hücre içinde yaşamını sürdürebilen bir mikroorganizmadır<sup>(30)</sup>. Hücre içinde metabolizmasını değiştirerek uyum sağlar ki bu süreç small-colony variants olarak adlandırılır<sup>(31)</sup>. Moleküler düzeyde tedavi modaliteleri bu mikroorganizmanın hücre içine alınmasını, organik yüzeylere (kollajen, fibrinojen, fibronectin vb.) ve biyomateryallere tutunmasını engelleyici tedavi şekilleri üzerinde yoğunlaşır. Bunların başında stafilocok aşılarda gelir ve bakterinin adeziv moleküllerinin pürifiye hallerinin canlılara verilmesi ile koruyucu bir bağışıklık kazanılabileceğini gösteren deneysel çalışmalar mevcuttur<sup>(32,33)</sup>. Büyüme faktörlerinin ise bu aşamadaki terapötik etkileri henüz kesinlik kazanmış değildir.

Her organizmada yüzey moleküllerini kodlayan birer gen yapısı vardır (ica, cna, map genleri) ve mikroorganizmaların her birinde farklı olabilen bu gen yapıları virülansı tayin eden en önemli faktörlerdendir<sup>(34)</sup>. Yani enfeksiyondan sorumlu olan mikroorganizmanın genetik koduna göre tedaviden elde edeceğimiz başarı da değişmektedir. Farklı mutantlar farklı tedavilere farklı yanıtlar verecektir. Örneğin *S. epidermidis*'in ica gen mutasyonu sonrası virülansı azalır ve daha kolay eradike edilebilen enfeksiyonlar oluşturur<sup>(35)</sup>.

### Biyofilm

Ortopedi ameliyatlarından sonra görülen enfeksiyonlarda etkin olan bir diğer virülans faktörü ise organizmanın biyomateryallere ve organik dokulara bağlanma ve biyofilm oluşturma kapasitesidir. Biyofilm, bakterilerin birbirlerine ve materyallere bağlanarak oluşturduğu polisakkarit içerikli, jele benzeyen bir tabakadır<sup>(31,35)</sup>. Biyofilm yapısı, konağın bağışıklık sistemi elementlerinin ve antibiyotiklerin organizmalara ulaşmasını engelleyen bir bariyerdir<sup>(36,37,38)</sup>. Vücutta bulunan biyofilmlerin %80'i stafilocoklar tarafından oluşturulur. Bunun nedeni cilt florasyndaki bu mikroorganizmanın kateter üzerine kolayca birikebilmesi, cerrahi sırasında yapılan manipulasyonlar sayesinde cilt florasının derin dokulara ve implant üzerine kolaylıkla ulaşabilmesidir<sup>(35)</sup> (Şekil 2).

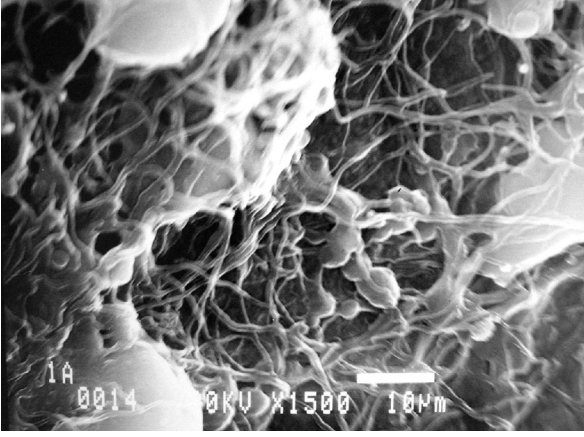


Şekil 2: Hem kemik hem de biyomateryal üzerinde oluşan biyofilm tabakasının şematik çizimi (mikroorganizmalar ve fibriler yapı).

Biyofilmler insan vücudunda kateterler, implantlar, kalp kapakları, kontakt lensler, böbrek taşları ve organik dokularda bulunabilirler. Bütün yabancı cisimler vücut tarafından tanınıp laminin, fibronectin, vitronektin, kollajen ve fibrinojen içeren bir protein tabakası tarafından örtülür. Slime faktörü denen bu yapı, mikroorganizmayı hem implanta hem de organik dokulara bağlayabilir<sup>(1,28,39)</sup>. Ayrıca stafilocokların yüzeyinde "microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules" (MSCRAMM) denen bir grup protein, bu slime yapısı ile sıkı bir bağlantı kurar ve glikokaliks (biyofilm) oluşur. Bu bağlantıda teikoik asit yapısının da rolü büyüktür<sup>(40)</sup>. Biyofilm tabakasının ana maddesi N-asetil glukozamindir ve iki farklı polisakkarit yapısı oluşturur. Tip 2 polisakkarit yapısı hücreler arası agregasyondan sorumlu olup diğer adı polisakkarit interselüler adezindir (PIA). Bu yapı, hidrofilik yüzeylere fizikokimyasal bağlarla tutunma özelliğine sahip olan komponenttir<sup>(31,35)</sup>. Stafilocok enfeksiyonlarında adı geçen bu moleküllerin bilinmesi, tedavide yeni modaliteler geliştirilmesi açısından önemlidir. Çünkü bu yapılar pürifiye edilmiş halleri ile canlılara injekte edildiği zaman koruyucu bağışıklık sağlayabilirler (Stafilocok aşısı)<sup>(41)</sup>. Bu araştırmalar uzun süre hastane ortamında kalacak olan hastaları, nozokomiyal enfeksiyonlara karşı koruyacak aşılar politikalarının temelini oluştururlar.

Genelde implantlar üzerine yapışma iki basamakta gerçekleşir. Birinci aşama hidrofobik güçler, van der Waals güçleri gibi fizikokimyasal çekimler ile mikrobun yüzeye tutunmasıdır (yapışma fazı). İkinci aşama ise özel protein yapılarla slime faktörü oluşması ve bakterilerin birikmeye devam etmesidir (birikme fazı)<sup>(42)</sup>. Her aşamada farklı

moleküller devreye girer. Her iki süreçte etkili olan yapı "biofilm associated protein" dir. Sonuçta yabancı materyalin yüzeyi çok katmanlı hücre kümelerinden oluşan biyofilm tarafından kaplanır (Şekil 3).



Şekil 3: Bir yabancı cisim yüzeyinde oluşmuş biyofilm tabakasının elektron mikroskopik görüntüsü (80 KVx1500).

### Tedavi Prensipleri

Osteomyelitte tedavinin ana prensipleri radikal bir şekilde nekrotik dokuların temizlenmesi, ölü boşlukların doldurulması ve uzun süreli etkin antibiyoterapidir<sup>(2,3,20,31)</sup>. Abse oluşmuş akut olgularda ve kronik osteomyelitlerde cerrahi esastır. Amaç sekestr, enfekte ve skar halindeki yumuşak dokuları debride etmek ve iyi bir vasküler yatak oluşturmaktır. Yetersiz debridman büyük bir olasılıkla nüksün nedeni olur. Geniş rezeksiyon sonrası kemik ve yumuşak dokuda rekonstrüksiyon gerektiren defektler kalabilir. Ekte enfeksiyon hastalıkları uzmanı ve gerekebilecek serbest kas veya kas-kemik flepleri için plastik cerrahın bulunması gerekir. Kemik defektinin olduğu durumlarda serbest fibula grefti ve İizarov prensipleri ile kemik transportu planlanabilir.

Cerrahi prensiplerin olduğu kadar antibiyoterapi prensiplerinin de ortopedistler tarafından bilinmesi gereklidir. Hem endosteal hem periosteal kan dolaşımı bozulmuş olan sekestr bölgesi, sistemik olarak verilen antibiyotiklerin penetre olabileceği bir odak değildir. Ortopedik cerrahiler sonrasında yerleştirilen implantların ve çevre dokuların üzerinde gelişen biyofilm tabakası da vücudun savunma sistemlerini ve antibiyotikleri etkisiz hale getiren bir bariyer görevi yapar. Ayrıca çoğu olguda görülen fistüller sekonder enfeksiyona neden olurlar. Bu

nedenlerle, mikroorganizmalar üzerinde etkili olacak antibiyotik seçiminde hem kemik dokuya iyi geçiş yapabilen, hem de biyofilm tabakasını parçalayabilecek ilaçlar tercih edilmelidir<sup>(6,31,35)</sup>. Kullanılan antibiyotiklerin bakterisidal etkisinin yanı sıra, kemik dokusuna yüksek oranda penetre olabilmesi önemlidir<sup>(10)</sup>. Hayvan deneylerinde kemiğe en iyi geçiş yapan ajanın Klindamisin olduğu gösterilmiştir. Sırası ile diğer antibiyotikler Vankomisin, Nafsilin, Tobramisin, Sefazolin, Sefalotindir<sup>(4)</sup>.

Günümüzde stafilokok osteomyeliti tedavisi için kullanılan antibiyotikler metisilin hassas stafilokoklar için penisilinaza dirençli penisilinler (nafsilin, metisilin, oksasilin) veya birinci kuşak sefalosporinlerdir. Metisilin dirençli stafilokok osteomyelitlerinde ise seçenekler glikopeptidlerdir<sup>(2,43)</sup>. Fakat klinik uygulamalarda, özellikle protez konmuş olgularda bu antibiyotiklerin tek ajan olarak kullanılması yetersiz kalabilmektedir. Bunun nedeni anaerob ortamda bu antibiyotiklerin minimum inhibitör konsantrasyon değerlerinin artması, bakterisidal etkilerinin zayıf olması ve biyofilm tabakasına karşı etkisiz kalmalarıdır<sup>(44)</sup>. Bunun için sistemik ya da lokal kombinasyon tedavileri düzenlenmiştir. Sistemik kombinasyonlarda rifampin, kinolonlar ve makrolidler tercih edilmektedir. Çünkü bu antibiyotikler makrofaj içine girerek hücre içindeki mikroorganizmaları yok edebilir ve biyofilm tabakasını geçebilirler<sup>(45)</sup>. Özellikle makrolidler, mikroorganizma üzerine çok etkili olmasa da biyofilm tabakasına etkili olması nedeniyle kombinasyon tedavisinde tercih edilebilirler. Bir deneysel çalışmamızda gösterdiğimiz gibi makrolid grubu antibiyotiklerden olan klaritromisin, *P. aeruginosa* üzerine bakterisidal etkileri olmasa da bu mikroorganizmanın yaptığı biyofilm tabakasını parçalayarak seftazidim ile yapılan kombinasyon tedavisinin başarısını arttırmaktadır<sup>(46)</sup>. En iyi antimikrobiyal ajan ya da ajanlar kombinasyonu hangisidir gibi bir soruya verilecek en iyi cevabı Stengel ve arkadaşlarının yayınladığı bir meta-analizde bulmaktayız<sup>(47)</sup>. Beta-laktam, kinolon, glikopeptid ve rifampin tedavilerinin karşılaştırıldığı 22 çalışmanın sonucunda, uzun süreli rifampin-siprofloksasin kombinasyonunun stafilokok enfeksiyonlarında etkin olduğundan, fakat çalışmaların yöntemlerindeki eksiklikler nedeniyle tedaviler arasında karşılaştırma yapılmasının zor olduğundan bahsedilmektedir. Genel kural antibiyotiklerin, implant yerleştirilmeyen olgularda 6 hafta intra-

venöz yolla verilmesidir. Kinolon grubunun eklendiği olgularda oral tedaviye geçiş yapılabilir<sup>(2,3)</sup>. Fusidik asit de kombinasyon tedavilerinde başarılı sonuçlar veren bir ajandır<sup>(46)</sup>. Yeni bir preparat olan Linezolid hakkında iyi sonuçlar bulunmakla birlikte, daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir<sup>(49)</sup>.

Protez sonrası ortaya çıkan enfeksiyonlarda, eğer gevşeme varsa sadece implantı çıkarmak ve lokal-sistemik antibiyoterapi uygulamak yetersiz kalacaktır. Çünkü biyofilm tabakası sadece yabancı cisim yüzeylerinde değil, çevresindeki organik dokularda da oluşmuştur. Bu biyofilm tabakası, medüller kanalın daha fazla oyulması ve burr kullanılması ile mekanik olarak uzaklaştırılmalıdır<sup>(5,20)</sup>. Erken dönemdeki (ilk 6 hafta) enfeksiyonlarda protez stabil ise, iyi bir debridman sonrasında antibiyoterapi ile implant çıkartılmadan tedavi denenebilir. Özellikle rifampin-siprofloksasin kombinasyonu ile iyi sonuçlar alınmıştır<sup>(50)</sup>. Protezin çıkarılmadığı bu durumlarda standart tedavi süreleri uzatılabilir hatta hayat boyu supresyon tedavileri önerilebilir<sup>(6)</sup>.

Sistemik uygulamalarda toksik etkileri ortaya çıkabilen antibiyotiklerin özellikle enfeksiyon sahasında yüksek konsantrasyonlara ulaşmasını sağlamak için lokal antibiyotik uygulamaları ve taşıyıcı sistemler geliştirilmiştir. Bunlar kemik çimentosu, kemik greftleri, alçı, polilaktat ve poliglikolat membranlar, Ca sülfat-fosfat, hidroksiapatit, amiloz-niştasta implantları gibi taşıyıcılarıdır<sup>(51-54)</sup>. Günümüzde en çok uygulanan şekli ile gentamisin içeren metakrilat boncuklarının kullanılması, hem ölü sahanın doldurulmasını hem de lokal antibiyotik konsantrasyonunun yüksek tutulmasını sağlar<sup>(55)</sup>. Bu uygulama ile lokal antibiyotik konsantrasyonunun sistemik uygulamaya göre 200 kat fazla olduğu gösterilmiştir<sup>(56)</sup>. Kısa dönem (10 gün), uzun dönem (90 gün) ve kalıcı uygulama gibi değişik şekillerde uygulanabilir. Biz de ratlarda yaptığımız bir deneysel osteomyelit çalışmasında, sistemik teikoplanin tedavisine ek olarak fusidik asit içeren kemik çimentosu uygulamasının, tek ajan kullanılmasına kıyasla enfeksiyonu daha fazla baskıladığını saptadık<sup>(48)</sup>. Biyoçözünür (biodegradable) olan taşıyıcı sistemler daha sonra çıkarılmaları gerekmeyeceği için daha avantajlıdır. Günümüzde antibiyotik salınımını kontrol eden biyoçözünür taşıma sistemler üzerinde çalışmalar sürmektedir.

Son zamanlarda hiperbarik oksijenin, yapılan cerrahi girişime ek olarak kullanılması durumunda

faydalı olabileceği belirtilmektedir. Enfekte ve nekrotik dokunun uzaklaştırılmasını takiben uygulanan tedavilerin lokal direnci arttırdığı, makrofaj göçünü hızlandırdığı, özellikle diabetik hastalarda dokunun oksijenlenmesini artırıp neo-vaskülarizasyon sağladığı ve bakterisidal etki gösterdiği bilinmektedir<sup>(31,57)</sup>.

Enfeksiyonların oluşmaması için önlemler almak, tedavi etmekten daha kolay, daha etkili ve çok daha ucuzdur. Elektif ortopedi ameliyatları öncesinde, hastaların olası enfeksiyon odaklarının taranması ve tedavisi (idrar yolları vb.), operasyondan 30 dakika önce IV yolla başlanacak bir antibiyotik profilaksisi, dezenfektanlarla yapılacak iyi bir cilt temizliği, laminar hava akımının kullanıldığı ve hastane enfeksiyon komitesi tarafından devamlı denetlenen ameliyathane ortamlarının sağlanması ve operasyon sırasında yumuşak doku ve kemikte yapılacak işlemlerde doku hasarı oluşturmamak için hassas olunması, enfeksiyon geliştikten sonra yapılacak işlemlerden çok daha basit ve etkindir. Osteomyelit patofizyolojisine ait bilgi birikimi arttıkça, enfeksiyona bağlı kemik hasarını engelleyecek moleküler düzeyde yeni tedavi modaliteleri gelişecek ve hatta koruyucu aşılama teknikleri klinik uygulamada geniş yer alacaktır.

*Yazışma Adresi: Doç. Dr. Volkan Öztuna  
Eğriçam Mah., 12. cadde,  
Doktoroğlu 2 sitesi, B blok  
D:20, Mersin, 33169.  
e-posta: oztuna67@mersin.edu.tr*

#### Kaynaklar

1. Nair SP, Meghji S, Wilson M, Reddi K, White P, Henderson B: Bacterially induced bone destruction: mechanisms and misconceptions. *Infect Immun* 1996, 64(7):2371-80.
2. Lazzarini L, Mader JT, Calhoun JH: Osteomyelitis in long bones. *J Bone Joint Surg* 2004, 86-A(10):2305-18.
3. Lew DP, Waldvogel FA: Osteomyelitis. *N Engl J Med* 1997, 336(14):999-1007.
4. Mader JT: Animal models of osteomyelitis. *Am J Med* 1985, 78(suppl 6B):213-7.
5. Evans RP, Nelson CL, Lange TA: Pathophysiology of Osteomyelitis. In: *Surgery of the musculoskeletal system*, Mc Collister Ewerts (ed), Churchill Livingstone, 1990, s:19-35.
6. Brause DB: Infections with Prosthesis in Bones and Joints. In: *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) Churchill Livingstone, Philadelphia, 2005, s:1332-7.
7. Waldvogel FA, Vasey H: Osteomyelitis: the past decade. *N Engl J Med* 1980, 303(7):360-70.

8. Warner CW: Osteomyelitis. In: Campbell's Operative Orthopaedics, Canale ST (ed), Mosby Year Book, St. Louis, 1998, s:578-600.
9. Kabak S, Tuncel M, Halici M, Tutus A, Baktir A, Yildirim C: Role of trauma on acute haematogenic osteomyelitis aetiology. Eur J Emerg Med 1999, 6(3):219-22.
10. Norden CW: Lessons learned from animal models of osteomyelitis. Rev Infect Dis 1988, 10(1):103-10.
11. Bowen TR, Widmaier JC: Host classification predicts infection after open fracture. Clin Orthop 2005, 433:205-11.
12. Mc Kissock W, Wright J, Miles AA: The reduction of hospital infections of wounds. A controlled experiment. Br Med J 1941, 2:375.
13. 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(1):302-6.
14. Ishimi Y, Miyaura C, Jin CH, et al.: IL-6 is produced by osteoblasts and induces bone resorption. J Immunol 1990, 145(10):3297-303.
15. Riancho JA, Salas E, Zarrabeitia MT, Olmos JM, Amado JA, Fernandez-Luna JL, Gonzalez-Macias J: Expression and functional role of nitric oxide synthase in osteoblast-like cells. J Bone Miner Res 1995, 10(3):439-46.
16. Ishihara Y, Nishihara T, Maki E, Noguchi T, Koga T: Role of interleukin-1 and prostaglandin in vitro bone resorption induced by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* lipopolysaccharide. J Periodontal Res 1991, 26(3 Pt 1):155-60.
17. Franchi-Miller C, Saffar JL: The 5-lipoxygenase inhibitor BWA4C impairs osteoclastic resorption in a synchronized model of bone remodeling. Bone 1995, 17(2):185-91.
18. Yoon KS, Fitzgerald RH, Sud Jr S, Song Z, Wooley PH: Experimental acute hematogenous osteomyelitis in mice. Influence of staphylococcus aureus infection on T-cell immunity. J Orthop Res 1999, 17(3):382-91.
19. Gresham HD, Lowrance JH, Caver TE, Wilson BS, Cheung AL, Lindberg FP: Survival of *Staphylococcus aureus* inside neutrophils contributes to infection. J Immunol 2000, 164(7):3713-22.
20. Lahiji A, Esterhai JL: Principles of Treatment of Infection and Antimicrobial Therapy. In: Chapman's Orthopaedic Surgery, Szabo MR, Marder R, Vince KG, Mann RA, Lane JM, McLain RF, Rab G (eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001, s:3505-32.
21. Lambe DW Jr, Ferguson KP, Mayberry-Carson KJ, Tober-Meyer B, Costerton JW: Foreign-body-associated experimental osteomyelitis induced with *Bacteroides fragilis* and *Staphylococcus epidermidis* in rabbits. Clin Orthop 1991, 266:285-94.
22. Castillo RC, Bosse MJ, MacKenzie EJ, Patterson BM: Impact of smoking on fracture healing and risk of complications in limb-threatening open tibia fractures. J Orthop Trauma 2005, 19(3):151-7.
23. Monzon M, Garcia-Alvarez F, Lacleriga A, Amorena B: Evaluation of four experimental osteomyelitis infection models by using precolonized implants and bacterial suspensions. Acta Orthop Scand 2002, 73(1):11-9.
24. Öztuna V, Ersöz G, Coskun B, Kaya A, Çolak M, Kuyurtar F: Farelerde oluşturulan osteomyelit modellerinde yabancı cisim uygulanmasının lokal ve sistemik infeksiyon bulguları üzerine etkileri. Artroplastisi Artroskopik Cerrahi 2002, 13(2): 94-8.
25. Gristina AG, Rovers GD: An in vitro study of the effects of metal used in internal fixation on bacterial growth. J Bone Joint Surg (Proceedings) 1963, 45(A): 1104.
26. Darouiche RO, Landon GC, Patti JM, Nguyen LL, Fernau RC, McDevitt D, Greene C, Foster T, Klima M: Role of *Staphylococcus aureus* surface adhesins in orthopaedic device infections: are results model-dependent? J Med Microbiol 1997, 46(1):75-9.
27. Ryden C, Yacoub AI, Maxe I, Heinegard D, Oldberg A, Franzen A, Ljungh A, Rubin K: Specific binding of bone sialoprotein to *Staphylococcus aureus* isolated from patients with osteomyelitis. Eur J Biochem 1989, 184(2):331-6.
28. Nilsson M, Frykberg L, Flock JI, Pei L, Lindberg M, Guss B: A fibrinogen-binding protein of *Staphylococcus epidermidis*. Infect Immun 1998, 66(6):2666-73.
29. Howe RA, Spencer RC: Macrolides for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections? J Antimicrob Chemother 1997, 40(2):153-5.
30. Hudson MC, Ramp WK, Nicholson NC, Williams AS, Nousiainen MT: Internalization of *Staphylococcus aureus* by cultured osteoblasts. Microb Pathog 1995, 19(6):409-19.
31. Lew DP, Waldvogel FA: Osteomyelitis. Lancet 2004, 364(9431):369-79.
32. Smeltzer MS, Gillaspay AF: Molecular pathogenesis of staphylococcal osteomyelitis. Poult Sci 2000, 79(7):1042-9.
33. Menzies BE, Kourteva Y, Kaiser AB, Kernodle DS: Inhibition of staphylococcal wound infection and potentiation of antibiotic prophylaxis by a recombinant fragment of the fibronectin-binding protein of *Staphylococcus aureus*. J Infect Dis 2002, 185(7):937-43.
34. Gillaspay AF, Lee CY, Sau S, Cheung AL, Smeltzer MS: Factors affecting the collagen binding capacity of *Staphylococcus aureus*. Infect Immun 1998, 66(7):3170-8.
35. Gotz F: *Staphylococcus* and biofilms. Mol Microbiol 2002, 43(6):1367-78.
36. Baselga R, Albizu I, De La Cruz M, Del Cacho E, Barberan M, Amorena B: Phase variation of slime production in *Staphylococcus aureus*: implications in colonization and virulence. Infect Immun 1993, 61(11):4857-62.
37. Gracia E, Lacleriga A, Monzon M, Leiva J, Oteiza C, Amorena B: Application of a rat osteomyelitis model to compare in vivo and in vitro the antibiotic efficacy against bacteria with high capacity to form biofilms. J Surg Res 1998, 79(2):146-53.
38. Amorena B, Gracia E, Monzon M, Leiva J, Oteiza C, Perez M, Alabart JL, Hernandez-Yago J: Antibiotic susceptibility assay for *Staphylococcus aureus* in biofilms developed in vitro. J Antimicrob Chemother 1999, 44(1):43-55.
39. Herrmann M, Vaudaux PE, Pittet D, Auckenthaler R, Lew PD, Schumacher-Perdreau F, Peters G, Waldvogel FA: Fibronectin, fibrinogen, and laminin act as mediators of adherence of clinical staphylococcal isolates to foreign material. J Infect Dis 1988, 158(4):693-701.
40. Hussain M, Heilmann C, Peters G, Herrmann M: Teichoic acid enhances adhesion of *Staphylococcus epidermidis* to immobilized fibronectin. Microb Pathog 2001, 31(6):261-70.
41. Maira-Litran T, Kropec A, Goldmann D, Pier GB: Biologic properties and vaccine potential of the staphylococcal poly-



- N-acetyl glucosamine surface polysaccharide. *Vaccine* 2004, 22(7):872-9.
42. Galliani S, Viot M, Cremieux A, Van der Auwera P. Early adhesion of bacteremic strains of *Staphylococcus epidermidis* to polystyrene: influence of hydrophobicity, slime production, plasma, albumin, fibrinogen, and fibronectin. *J Lab Clin Med* 1994, 123(5):685-92.
  43. Marone P, Concia E, Andreoni M, Suter F, Cruciani M: Treatment of bone and soft tissue infections with teicoplanin. *J Antimicrob Chemother* 1990, 25(3):435-9.
  44. Blaser J, Vergeres P, Widmer AF, Zimmerli W: In vivo verification of in vitro model of antibiotic treatment of device-related infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1995, 39(5):1134-9.
  45. Schwank S, Rajacic Z, Zimmerli W, Blaser J: Impact of bacterial biofilm formation on in vitro and in vivo activities of antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1998, 42(4):895-8.
  46. Kandemir O, Oztuna V, Milcan A, Bayramoglu A, Celik HH, Bayarslan C, Kaya A: Clarithromycin destroys biofilms and enhances bactericidal agents in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* osteomyelitis. *Clin Orthop* 2005, 430:171-5.
  47. Stengel D, Bauwens K, Sehouli J, Ekkernkamp A, Porzolt F: Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections. *Lancet Infect Dis* 2001, 1(3):175-88.
  48. Ersoz G, Oztuna V, Coskun B, Eskandari MM, Bayarslan C, Kaya A: Addition of fusidic acid impregnated bone cement to systemic teicoplanin therapy in the treatment of rat osteomyelitis. *J Chemother* 2004, 16(1):51-5.
  49. Rao N, Ziran BH, Hall RA, Santa ER: Successful treatment of chronic bone and joint infections with oral linezolid. *Clin Orthop* 2004, 427:67-71.
  50. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE: Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. *JAMA* 1998, 279(19):1537-41.
  51. Gunal I, Seber S, Kiraz N, Turkey S, Oztuna V, Gokturk E: [In vitro evaluation of antibiotic diffusion from antibiotic impregnated xenografts] *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1996, 82(1):59-62.
  52. Calhoun JH, Mader JT: Treatment of osteomyelitis with a biodegradable antibiotic implant. *Clin Orthop* 1997, 341:206-14.
  53. Dion A, Berno B, Hall G, Filiaggi MJ: The effect of processing on the structural characteristics of vancomycin-loaded amorphous calcium phosphate matrices. *Biomaterials* 2005, 26(21):4486-94.
  54. Huneault LM, Lussier B, Dubreuil P, Chouinard L, Desevaux C: Prevention and treatment of experimental osteomyelitis in dogs with ciprofloxacin-loaded crosslinked high amylose starch implants. *J Orthop Res* 2004, 22(6):1351-7.
  55. Stabile DE, Jacobs AM: Development and application of antibiotic-loaded bone cement beads. *J Am Podiatr Med Assoc* 1990, 80(7):354-9.
  56. Wahlig H, Dingeldein E, Bergmann R, Reuss K: The release of gentamicin from polymethylmethacrylate beads. An experimental and pharmacokinetic study. *J Bone Joint Surg* 1978, 60-B(2):270-5.
  57. 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(3):226-31.