



Diyabetik ayak ve kronik osteomyelit

Diabetic foot and chronic osteomyelitis

Ş. Öner Şavk, Mutlu Çobanoğlu

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Aydın

Günümüzde hastaneye yatan ayak enfeksiyonlarının ve alt ekstremitte amputasyonlarının en önemli nedeni diyabet hastalığına bağlı olarak gelişmektedir. Enfeksiyon, genellikle yumuşak doku ülserleri olarak başlar ve alttaki kemik dokuya ulaşır. Osteomyelit geliştikten sonra, ekstremitte amputasyon oranı ciddi olarak artar. Osteomyelitin kesin tanısını koymak, kemikten alınan örneklerin histopatolojik ve mikrobiyolojik incelemelerinin yapılması ile mümkündür. Bunun yanında, tedavisi hala tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Bu derleme yazıda, diyabetik ayak enfeksiyonu sonrası gelişen osteomyelitin, klinik, görüntüleme ve laboratuvar yöntemleri ile tanısı ve tedavisi tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler: diyabetik ayak; enfeksiyon; osteomyelit

Diabetes is the currently leading cause behind hospitalized foot infections and lower extremity amputations. The infection usually begins as an ulcer in the soft tissue progressing to the bone underneath. Development of osteomyelitis significantly increases the rate of extremity amputation. A definite diagnosis of osteomyelitis is possible by histopathological and microbiological investigation of bone tissue samples. Treatment is still a topic of debate. This review discusses the clinical characteristics, laboratory and imaging methods in the diagnosis and treatment of post diabetic foot infection osteomyelitis.

Key words: diabetic foot; infection; osteomyelitis

Diyabetik ayak enfeksiyonları, hastaneye başvurunun en sık nedenlerinden olup, çoğu hastada mortalite ve morbiditenin başlıca nedenidir.^[1] Çoğunlukla ayağın bir bölgesinde gelişen ülser üzerine enfeksiyon ilave olur ve bu enfeksiyon, yüzeysel olarak başlayıp derin dokulara doğru yayılır. Ülser, alt ekstremitte amputasyonları için en önemli risk faktörüdür. Küçük bir ülser, alt ekstremitteyi, hatta yaşamı tehdit edecek ciddiyete ulaşabileceği için, geniş kapsamlı yaklaşım gerektiren bir patolojidir.

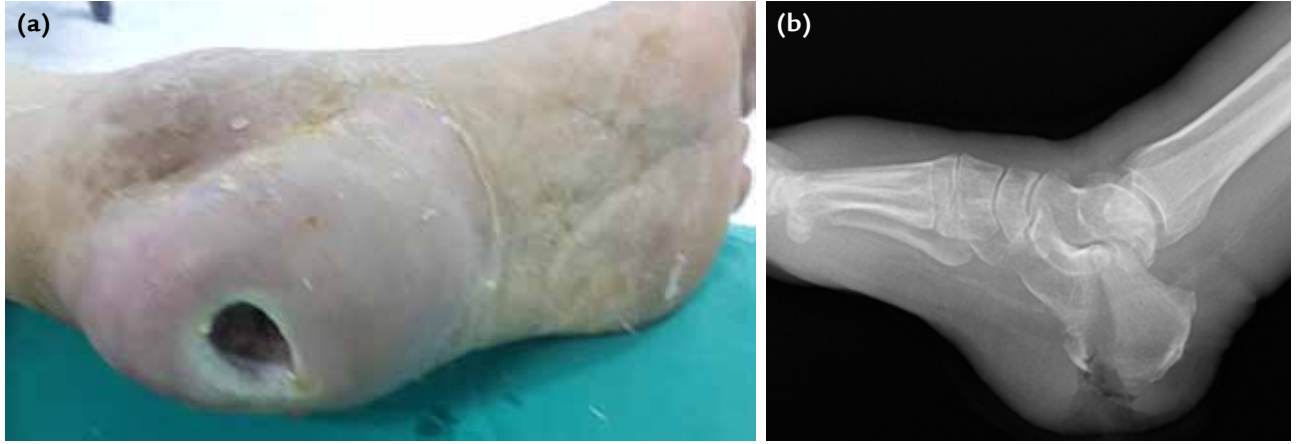
Diyabetik ayak ülserlerinin yarısından fazlası enfekte olur ve bunların çoğu yumuşak dokuyu ilgilendirir. Enfeksiyonların ileri evrelerinde ise osteomyelit önemli bir sorun olarak karşımıza çıkar. Dolayısıyla, osteomyelit yumuşak dokudan direkt yayılım sonucu oluşmakta ve kronikleşmektedir. Enfeksiyon varlığında, olguların %72'si osteomyelit tanısı almaktadır.^[2]

TANI

Diyabetik hastalarda var olan nöropati, vaskülopati ve immün sistemde oluşan defektler, bu hastalarda oluşan ayak enfeksiyonunun ve özellikle de osteomyelitin tanısı ve tedavisinde bazı zorlukları beraberinde getirmektedir.^[3] Enfeksiyonda lokal bulgular olan eritem, ağrı, ısı artışı ve hassasiyet, abse ve osteomyelit varlığında bile saptanamayabilir. Sık karşılaşılan bir sorun olmasına rağmen, tanısı ve tedavi konusunda farklı yaklaşımlar mevcuttur.^[4-6]

ÜLSER BOYUTU

Ülserin kronik ve derin olması, dolaşım sorununun eşlik etmesi, osteomyelit gelişme riskini artırır. Fakat, derinlik sıklıkla klinik olarak belirgin değildir. Kemikğin açıkta olmasını ve inflamasyonun varlığı veya



Şekil 1. a, b. Derin ülseri olan hasta probe ile control edilebilir.

yokluğunu değerlendiren ileriye dönük bir kohort çalışmasında, ülser alanının 2 cm²'den geniş olmasının %56 duyarlılık ve %92 özgüllük ile osteomyelite işaret ettiği bildirilmiştir.^[7-9] İnflamasyon bulgularının varlığı veya yokluğu, altta yatan bir osteomyelit olasılığını ekarte etmez.^[8-11]

Ülserin probe edilmesi ve kullanılan probun kemiğe kadar ulaşması, %90 osteomyelit lehinedir.^[12] Uygun tedaviye rağmen iyileşme olmuyorsa ve test pozitif ise, osteomyelitten şüphelenilir. Kemiğin yara içinde görülebilmesi ve künt ve steril metal prob (*probe to bone test*) ile muayene edilebiliyor olması, yani testin pozitif olması, muhtemel osteomyelit tanısını düşündürür; negatif olması ise, tanıyı ekarte etmez. Diğer yandan, enfekte görünümü olmayan ülserli olgularda, eğer test negatif ise osteomyelit olası değildir (Şekil 1).^[13-14]

Diyabetik ayak osteomyelitine özgü klinik semptom olmadığında, parmakta şişlik ve eritematöz görüntünün olduğu “sisis parmak” deformitesi varlığı, şüphe uyandıran bir bulgudur. Eğer bu, lokal ülserasyon ile ilişkili ise de, altta yatan bir osteomyelite işaret eder.^[15]

LABORATUVAR

Tüm hastalarda; tam kan sayımı, beyaz küre sayısı ve kan glukoz seviyesi öncelikli olarak belirlenmelidir. Lökositoz, osteomyelit için zayıf bir belirteç olup, daha çok sistemik enfeksiyon veya yumuşak doku enfeksiyonunda görülür.^[16] Hem metabolik durumunun hem de karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi için, hastanın kan biyokimya testlerinin yapılması gerekir. Eritrosit sedimentasyon hızının (ESH) 70 mm/saat'nin üzerinde olması, osteomyelit ihtimalini düşündürür.^[12,17]

Osteomyelit olgularında ESH'nin, üç ay ve daha üzeri yüksek kalması nedeniyle, osteomyelitli hastalarda takip için kullanması önerilmektedir.^[18] C reaktif protein (CRP)'in yüksek olması yumuşak doku enfeksiyonunu osteomyelitten ayırt etme kriteri olarak kullanılabilir, bazı yazarlar, nötrofil sayısı ve CRP'nin yumuşak doku enfeksiyonunda osteomyelite göre yüksek olduğunu belirtmektedirler.^[19,20] Sürüntü ile alınan yüzeysel doku örneği ve artmış lökosit sayısının, diyabetik ayak osteomyeliti tanısı için kullanılabilirliği konusunda ise kesin bir bilgi yoktur.^[9,21]

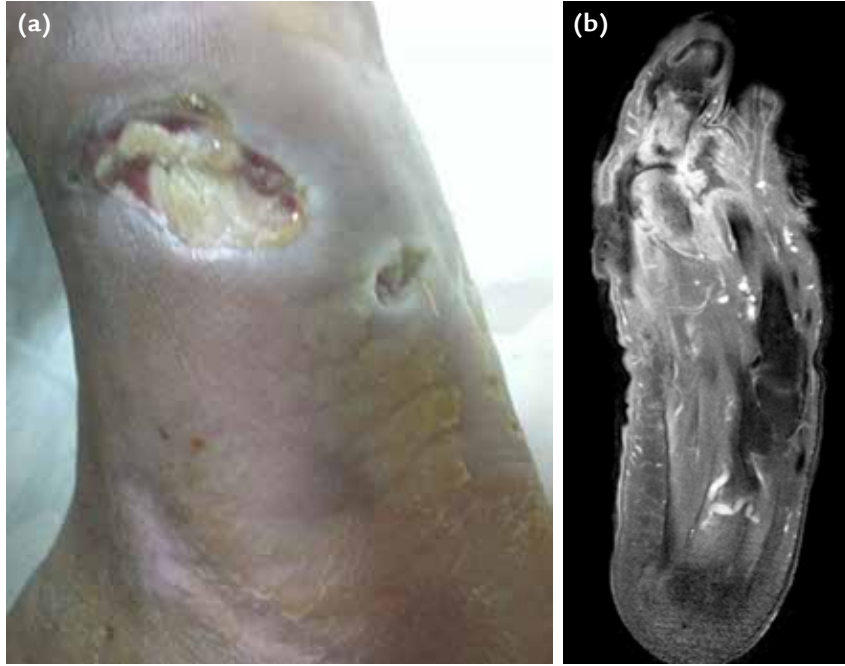
Diyabetik ayak enfeksiyonları, eğer uzun süreli ve komplike ise veya antibiyotik tedavisi uygulanmışsa, genellikle çoklu organizmalar tarafından oluşturulmuştur. Bunun dışındaki hastalarda etken mikroorganizmalar ise, stafilokok veya streptokoklardır.^[17] Osteomyelit şüphesinde, kemik biyopsisi etken mikroorganizmanın tanımlanmasında daha güvenilirdir.^[4]

Diyabetik ayak enfeksiyonlarında en sık üreyen mikroorganizma *S. aureus*'tur. Ancak, hastaneye yatırılması gereken ciddi hastalarda, aerob ve anaerob bakteriler birlikte bulunur.

Histolojik değerlendirmenin, kültürden daha duyarlı olduğu belirtilmektedir.^[22] Osteomyelit tanısında, mikrobiyolojik değerlendirmenin %92 duyarlılık ve %60 özgüllüğü mevcuttur. Ancak, bakteriyel kontaminasyon nedeniyle, kültürün cerrahi sırasında alınması gereklidir.^[11]

RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Osteomyelitin tanısında, direkt grafi düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahip olup, tutulum direkt grafi ile iki hafta sonra görülebilir.^[10,12] Kemik demineralizasyonu,



Şekil 2. a, b. Hastanın görünümü (a) ve MR kesiti (b).

periost reaksiyonu ve kortikal destrüksiyon tespit edilir; ancak, bu bulguların direkt grafide görülebilmesi için, enfeksiyonun başlangıcından sonra 14 günlük bir süre geçmesi gereklidir. Bu nedenle, erken tanıdaki duyarlılığı %60 ve özgüllüğü %80 civarındadır.^[9,23-25]

Dolayısıyla, osteomyelit tanısı kesin değilse, diğer ek radyolojik tetkiklere başlamadan önce, ilk grafiden 2-4 hafta sonra direkt grafi tekrarlanmalıdır.^[26] Sintigrafi, duyarlılığı yüksek olmakla birlikte, özgüllüğü düşük bir testtir.^[10,27] Dolayısıyla, değerlendirme negatif ise muhtemel bir osteomyelit dışlanır. Ancak, yalnızca pozitif oranın yüksek olması, özgüllüğünü azaltmaktadır ve bu nedenle, osteomyelit tanısında kullanımı sınırlıdır; özellikle nöropatik ayak, kırık, tümör, artrit cerrahi sonrası değişiklikler ile karışır. Ayrıca, başarılı tedavi sonrası dahi aylarca pozitif kalabildiği için, enfeksiyonun devam edip etmediği konusunda doğru bilgi vermez.^[14]

Osteomyelit tanısında, özellikle Teknesyum 99m (Tc99m) işaretli ve İndium-11 işaretli lökosit, sağlıklı kemik tarafından alınmaz ve enfeksiyonun olmadığı yeni kemik oluşum (nöroartropati) bölgesinde tutulum yapmaz. Lökosit ile görüntülemenin başlıca kısıtlılığı, yumuşak doku veya kemik doku enfeksiyonu ayırımı yapılamayıp, yalnızca pozitif sonuç verebilmesidir. Kemik veya yumuşak doku enfeksiyonunu ayırmak için, öncesinde normal sintigrafi yapılmalıdır.^[14] Uygun sıra takip edildiğinde, lökosit işaretli sintigrafi, normal üç fazlı

kemik sintigrafisinden daha özgüldür.^[13] Ancak, pahalı olması, deneyimli personele ihtiyaç duyulması ve zaman alması nedeniyle rutin kullanımı zordur. Osteomyelit açısından, direkt grafi ve şüpheli durumlarda, manyetik rezonans (MR) görüntüleme kullanılmalıdır.^[7,12,28]

Günümüzde en çok tercih edilen yöntem MR'dir. MR, hem kemik tutulumu hem de yumuşak doku tutulumu ile ilgili bilgi verir.^[13] MR görüntüleme, osteomyelit tanısında %90 duyarlı ve %85 özgüldür (Şekil 2).^[8,10,29]

Ancak, kemik ödeme neden olan cerrahi durumlarda özgüllüğü etkilenir.^[13] Osteomyelit tanısında BT, kronik osteomyelitte kortikal değişikliklerin belirlenmesinde ve sekestr tespitinde tercih edilebilecek bir yöntemdir.^[30]

MR, radyolojik tetkikler içinde en doğrulayıcı tetkik olarak bilinmektedir, ancak osteomyelit tanısında altın standart, biyopsi ve histopatolojik tanıdır.^[2,31,32]

DİYABETİK AYAK OSTEOMİYELİTİ TEDAVİSİ

Kronik osteomyelitte geleneksel yaklaşım, enfekte ve nekrotik kemiğin rezeksyonudur. Enfekte kemiğin uzaklaştırılmasının, kronik osteomyelitte kalıcı bir sağaltım sağladığı düşünülmekteydi. Fakat, güncel antibiyotiklerin kemikte konsantrasyon olabilmeleri nedeni ile, bunların uzun süreli kullanımları ve cerrahi dışı tedavilerle de remisyon sağlanabilmektedir.^[14]



Şekil 3. Nekrotik yumuşak doku ve kemiğin temizlenmesi.

Kronik osteomyelit tedavisinde, enfekte ve nekrotik kemiğin rezeke edilmesi hızlı iyileşme sağlar. İlave olarak, kısa dönem antibiyotik tedavisi uygulanır. Fakat, bu yaklaşım ayakta biyomekanik değişiklikler nedeniyle yeni basınç noktaları oluşturacağı için, ülserlerin tekrarlamasına neden olabilir. Çünkü, enfekte doku ile birlikte sağlam doku da rezeke edilmektedir. Örneğin, metatars başı veya parmak enfeksiyonu, *total ray* amputasyonu ile tedavi edilmektedir. Çoklu parmak enfeksiyonlarında da, metatars başları sağlam olsa da transmetatarsal amputasyon uygulanmaktadır. Bir çalışmada, birinci parmak veya birinci sıra amputasyonları sonrası, olguların %60'ında, ilk bir yıl içinde ikinci amputasyona ihtiyaç duyulmuştur.^[33] Diğer bir yaklaşım şekli ise, konservatif cerrahi yaklaşım olan, enfekte metatars veya parmağın sınırlı rezeksiyonudur. Bunda, enfekte olmayan kemik çıkarılmaz; cerrahi sonrası 4-6 hafta antibiyoterapi uygulanır. İyileşme süresince ayağa yük verilmemelidir. İyileşme oranı yüksek olmasına rağmen, daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır (Şekil 3).^[34,35]

Ancak bu yöntemde de, geleneksel yaklaşımdan daha az olsa da, ayağın biyomekanik yapısı değişir. Bu da yeniden ülser oluşumuna neden olur. Bu yaklaşım için de daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.^[14]

Bazı çalışmalarda, sadece antibiyotik tedavisi ile etkin bir klinik başarı sağlanabildiği bildirilmiştir. Bazı yazarlar, osteomyelitinin ortalama 27 aylık takip periyodunda

%80 rezolüsyon sağladıklarını, diğerleri ise altı ayda %85 iyileşme sağlandığını bildirmişlerdir.^[36-38]

Sadece antibiyoterapi ile ayağın biyomekanik yapısı değişmediği için, yeni basınç noktaları ve yeni ülserler oluşmayacaktır. Fakat, ülser iyileşene kadar, uzun süre antibiyoterapinin (12-24 hafta) ve ülserli ayağa yük vermenin kısıtlanması gereklidir. Antibiyoterapide, kemikte en fazla konsantrasyona ulaşabilen ajanlar olan, klindamisin, fluorokinolonlar ve rifampisin tercih edilir. Ancak, ideal antibiyotik seçimi kemik kültürü sonucuna göre yapılmalıdır.^[31,39,40]

SONUÇ

Diyabetik ayakta enfeksiyon ve ülserlerinin en yaygın komplikasyonu, kronik osteomyelittir. Klinik tanı için ilk olarak bu akla getirilmelidir. Diyabetik hastalarda, laboratuvar testleri yeterli sonuç vermemektedir. Bu nedenle, görüntüleme yöntemi olarak direkt grafi ve MR görüntüleme, günümüz pratiğinde en çok kullanılan yöntemlerdir. Kemik dokudan alınan uygun örnekler ile yapılan kültür ve histolojik incelemeler, altın standart olarak kabul edilmektedir. Diyabete bağlı kronik osteomyelit tedavisinde; enfekte bölgenin debridmanı, nekrotik dokuların temizlenmesi ve sistemik antibiyotik tedavisi, en geçerli yöntem olarak görünmekle birlikte, günümüzde bu hastaların takip ve bakımları halen sorun olmaya devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27(5):1047-53.
2. Aragón-Sánchez FJ, Cabrera-Galván JJ, Quintana-Marrero Y, Hernández-Herrero MJ, Lázaro-Martínez JL, García-Morales E, Beneit-Montesinos JV, Armstrong DG. Outcomes of surgical treatment of diabetic foot osteomyelitis: a series of 185 patients with histopathological confirmation of bone involvement. *Diabetologia* 2008;51(11):1962-70. [CrossRef](#)
3. Lipsky BA. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 1997;25(6):1318-26.
4. Jeffcoate WJ, Lipsky BA. Controversies in diagnosing and managing osteomyelitis of the foot in diabetes. *Clin Infect Dis* 2004;39 Suppl 2: S115-22.
5. O'Meara S, Nelson EA, Golder S, Dalton JE, Craig D, Iglesias C; DASIDU Steering Group. Systematic review of methods to diagnose infection in foot ulcers in diabetes. *Diabet Med* 2006;23(4):341-7.
6. Nelson EA, O'Meara S, Golder S, Dalton J, Craig D, Iglesias C; DASIDU Steering Group. Systematic review of antimicrobial treatments for diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 2006;23(4):348-59.
7. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, Pinzur MS, Senneville E, Infectious Diseases Society of America. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012;54(12):e132-73. [CrossRef](#)
8. Butalia S, Palda VA, Sargeant RJ, Detsky AS, Mourad O. Does this patient with diabetes have osteomyelitis of the lower extremity? *JAMA* 2008;299(7):806-13. [CrossRef](#)
9. Newman LG, Waller J, Palestro CJ, Schwartz M, Klein MJ, Hermann G, Harrington E, Harrington M, Roman SH, Stagnaro-Green A. Unsuspected osteomyelitis in diabetic foot ulcers. Diagnosis and monitoring by leukocyte scanning with indium in 111 oxoquinoline. *JAMA* 1991;266(9):1246-51.
10. Dinh MT, Abad CL, Safdar N. Diagnostic accuracy of the physical examination and imaging tests for osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers: meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2008;47(4):519-27. [CrossRef](#)
11. Ertugrul MB, Baktiroglu S, Salman S, Unal S, Aksoy M, Berberoglu K, Calangu S. The diagnosis of osteomyelitis of the foot in diabetes: microbiological examination vs. magnetic resonance imaging and labelled leucocyte scanning. *Diabet Med* 2006;23(6):649-53.
12. Zgonis T, Stapleton JJ, Roukis TS. A stepwise approach to the surgical management of severe diabetic foot infections. *Foot Ankle Spec* 2008;1(1):46-53. [CrossRef](#)
13. Markanday A. Diagnosing diabetic foot osteomyelitis: narrative review and a suggested 2-step score-based diagnostic pathway for clinicians. *Open Forum Infect Dis* 2014;1(2):ofu060. [CrossRef](#)
14. Hartemann-Heurtier A, Senneville E. Diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Metab* 2008;34(2):87-95. [CrossRef](#)
15. Rajbhandari SM, Sutton M, Davies C, Tesfaye S, Ward JD. 'Sausage toe': a reliable sign of underlying osteomyelitis. *Diabet Med* 2000;17(1):74-7.
16. Armstrong DG, Lavery LA, Sariaya M, Ashry H. Leukocytosis is a poor indicator of acute osteomyelitis of the foot in diabetes mellitus. *J Foot Ankle Surg* 1996;35(4):280-3.
17. Lipsky BA. Infectious problems of the foot in diabetic patients. In: Bowker JH, Pfeifer MA, editors. *The diabetic foot*, 6th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2001. p.467-80.
18. Michail M, Jude E, Liaskos C, Karamagiolis S, Makrilakis K, Dimitroulis D, Michail O, Tentolouris N. The performance of serum inflammatory markers for the diagnosis and follow-up of patients with osteomyelitis. *Int J Low Extrem Wounds* 2013;12(2):94-9. [CrossRef](#)
19. Fleischer AE, Didyk AA, Woods JB, Burns SE, Wrobel JS, Armstrong DG. Combined clinical and laboratory testing improves diagnostic accuracy for osteomyelitis in the diabetic foot. *J Foot Ankle Surg* 2009;48(1):39-46. [CrossRef](#)
20. Eneroth M, Larsson J, Apelqvist J. Deep foot infections in patients with diabetes and foot ulcer: an entity with different characteristics, treatments, and prognosis. *J Diabetes Complications* 1999;13(5-6):254-63.
21. Armstrong DG, Harkless LB. Outcomes of preventative care in a diabetic foot specialty clinic. *J Foot Ankle Surg* 1998;37(6):460-6.
22. White LM, Schweitzer ME, Deely DM, Gannon F. Study of osteomyelitis: utility of combined histologic and microbiologic evaluation of percutaneous biopsy samples. *Radiology* 1995;197(3):840-2.
23. Levine SE, Neagle CE, Esterhai JL, Wright DG, Dalinka MK. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of osteomyelitis in the diabetic patient with a foot ulcer. *Foot Ankle Int* 1994;15(3):151-6.
24. Shults DW, Hunter GC, McIntyre KE, Parent FN, Piotrowski JJ, Bernhard VM. Value of radiographs and bone scans in determining the need for therapy in diabetic patients with foot ulcers. *Am J Surg* 1989;158(6):529-30.
25. Enderle MD, Coerper S, Schweizer HP, Kopp AE, Thelen MH, Meisner C, Pressler H, Becker HD, Claussen C, Häring HU, Luft D. Correlation of imaging techniques to histopathology in patients with diabetic foot syndrome and clinical suspicion of chronic osteomyelitis. The role of high-resolution ultrasound. *Diabetes Care* 1999;22(2):294-9.
26. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, LeFrock JL, Lew DP, Mader JT, Norden C, Tan JS; Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2004;39(7):885-910.
27. Capriotti G, Chianelli M, Signore A. Nuclear medicine imaging of diabetic foot infection: results of meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2006;27(10):757-64.
28. Guyton GP, Saltzman CL. The diabetic foot: basic mechanisms of disease. *Instr Course Lect* 2002;51:169-81.
29. Kapoor A, Page S, Lavalley M, Gale DR, Felson DT. Magnetic resonance imaging for diagnosing foot osteomyelitis: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167(2):125-32.
30. Tehranzadeh J, Wong E, Wang F, Sadighpour M. Imaging of osteomyelitis in the mature skeleton. *Radiol Clin North Am* 2001;39(2):223-50.
31. Khatri G, Wagner DK, Sohnle PG. Effect of bone biopsy in guiding antimicrobial therapy for osteomyelitis complicating open wounds. *Am J Med Sci* 2001;321(6):367-71.
32. Berendt AR, Peters EJ, Bakker K, Embil JM, Eneroth M, Hinchliffe RJ, Jeffcoate WJ, Lipsky BA, Senneville E, Teh J, Valk GD. Diabetic foot osteomyelitis: a progress report on diagnosis and a systematic review of treatment. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24 Suppl 1:S145-61. [CrossRef](#)
33. Murdoch DP, Armstrong DG, Dacus JB, Laughlin TJ, Morgan CB, Lavery LA. The natural history of great toe amputations. *J Foot Ankle Surg* 1997;36(3):204-8.
34. Ha Van G, Siney H, Hartmann-Heurtier A, Jacqueminet S, Greau F, Grimaldi A. Nonremovable, windowed, fiberglass cast boot in the treatment of diabetic plantar ulcers: efficacy, safety, and compliance. *Diabetes Care* 2003;26(10):2848-52.

35. Tan JS, Friedman NM, Hazelton-Miller C, Flanagan JP, File TM Jr. Can aggressive treatment of diabetic foot infections reduce the need for above-ankle amputation? *Clin Infect Dis* 1996;23(2):286-91.
36. Senneville E, Melliez H, Beltrand E, Legout L, Valette M, Cazaubiel M, Cordonnier M, Caillaux M, Yazdanpanah Y, Mouton Y. Culture of percutaneous bone biopsy specimens for diagnosis foot osteomyelitis: concordance with ulcer swab cultures. *Clin Infect Dis* 2006;42(1):57-62.
37. Venkatesan P, Lawn S, Macfarlane RM, Fletcher EM, Finch RG, Jeffcoate WJ. Conservative management of osteomyelitis in the feet of diabetic patients. *Diabet Med* 1997;14(6):487-90.
38. Embil JM, Rose G, Trepman E, Cheang M, Duerksen R, Simonsen JN, Nicolle LE. Oral antimicrobial therapy for diabetic foot osteomyelitis. *Foot Ankle Int* 2006;27(10):771-9.
39. Zuluaga AF, Galvis W, Jaimes F, Vesga O. Lack of microbiological concordance between bone and non-bone specimens in chronic osteomyelitis: an observational study. *BMC Infect Dis* 2002;2:8.
40. Zuluaga AF, Galvis W, Saldarriaga JG, Agudelo M, Salazar BE, Vesga O. Etiologic diagnosis of chronic osteomyelitis: a prospective study. *Arch Intern Med* 2006;166(1):95-100.