

KRONİK OSTEOMYELIT'TE TANI VE MEDİKAL - CERRAHİ TEDAVİ KOMBİNASYONUNUN DEĞERİ

DIAGNOSIS OF CHRONIC OSTEOMYELITIS AND VALUE OF MEDICAL-SURGICAL TREATMENT COMBINATION

Murat OTO*

* Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Denizli

Özet

Osteomyelit ortopedinin en önemli sorunlarından biridir ve tedavideki tüm gelişmelere karşın önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Osteomyelit tedavisi yöntemleri ve etkinliklerini araştırdığımızda gerek tanı koyma gerek tedavi aşamasında multidisipliner bir çalışmanın gerekliliği açıktır. Gerekli tedavinin seçimi ve uygulamasında fizyolojik sınıflamanın önemi büyüktür. Medikal tedavide antibiyotik seçimi önemliken cerrahi tedavide debridman ve sonrasında antibiyotikli polimetilmetakrilat zincirleri kullanmak diğer tedavi yöntemlerine göre daha etkili sonuçlar vermektedir. (Pam. Tıp Derg, 2008;1:50-58).

Abstract

Osteomyelitis is one of the most important problems in orthopaedics and remains being problem despite improvements in treatment modalities. In investigating the treatment modalities and their efficacies, we have noticed the importance of multidisciplinary study in making the diagnosis and treatment as well. For choosing the satisfactory treatment modality, physiologic classification system should be used. In the need of medical treatment, the correct antibiotic choice should be done for efficacy. In surgical treatment debridement and antibiotic impregnated polymethylmetacrylate beads application have better efficacy when compared to other modalities. (Pamukkale Medical Journal,2008;1:50-58).

Giriş

Osteomyelit kemiğin enfeksiyonu olarak tanımlanır. Kök sözcükler, osteon (kemik) ve myelo (kemik iliği) mikroorganizmalarla enfekte kemikteki klinik durumu tanımlamak için -itis (inflamasyon) ekiyle kombine edilmişlerdir. Hastalık, mikroorganizmaların direkt veya dolaylı yoldan kemiği tutması ile oluşmaktadır [1-4].

Osteomyelit tarihin eski çağlarından itibaren bilinen bir hastalıktır. Kronik osteomyelit lezyonları 4000 yıl önceki Mısır mumyalarında saptanmıştır [1]. Buna karşın akut hematogen osteomyelit ancak son yüzyılda anlaşılabilmiştir. 19. yüzyılın sonlarına kadar açık kırık komplikasyonu ve lokal sepsis dışında nadiren tanımlanmıştır [1].

Yapılan araştırmalarda osteomyelit genel insidansının 100.000'de 15-170 olduğu görülmüştür. Erkeklerde daha sık görüldüğü ve etnik gruplar arasında da insidans farkları bulunduğu saptanmıştır [1]. Günümüzde tedavi yöntemlerinin çeşitliliğine ve giderek artan etkinliğine rağmen, osteomyelit tedavisi zor bir disiplin olup, kür oranları hala tatmin edici değildir [3]. Bu nedenlerle kronik osteomyelit

tedavisi önemli bir sorun olarak karşımızda durmaya devam etmektedir.

Hastalığın oluşum sürecini akut ve kronik tanımlamaları, etkenin kaynağını ise hematogen ve eksojen tanımlamaları gösterir. Piyojen ve granülomatöz terimleri ise konağın etkene cevabını işaret ederler [2].

Sınıflandırma

Temeli, hastalığın süresine, oluş mekanizmasına ve konağın cevabına dayanır [2,4,5]

1. Süreye göre sınıflandırma

- I. Akut osteomyelit
- II. Subakut osteomyelit
- III. Kronik osteomyelit
 - a- Aktif kronik osteomyelit
 - b- İnaktif kronik osteomyelit

Etkenin vücuda girdiği, ancak, konak cevabının oluşmadığı dönem, akut dönemdir. Bu dönem, basit inokülasyon ve kolonizasyon döneminden farklıdır; çünkü inokülasyon ilk birkaç saati ifade eder. Akut, kronik ayrımı zaman açısından kesin sınırlarla yapılamaz. Kronik enfeksiyonda da akut komponentler bulunabilir. Akut osteomyelit terimi

genellikle inflamasyon ve periostitin olduğu, grafide radyolusen görünümün geliştiği ilk 6 hafta için kullanılır [2,4,6]. İnvolukrum, sekestr, radyodens dokuyla çevrili radyolusen alanlar, sinüsler ve fistüllerin ortaya çıkışı kronik dönemde gözlenir ki, bu dönemi histolojik olarak akut dönemden tam ayırtedebilmek zordur [2]. Subakut osteomyelit akut dönemden farkı semptomların şiddetinin daha az olmasıdır .

2. Oluş mekanizmasına göre sınıflandırma

- I. Eksojen osteomyelit
 - a- Travmatik
 - b- İyatrojenik
 - c- Bulaşıcı odak enfeksiyonu
- II. Hematojen osteomyelit

Bulaşma iki yolla olur. İlki travma, cerrahi girişim veya kontaminasyonla, ikincisi ise kan yoluyla organizmanın başka bir yerinden etkenin kemiğe ulaşmasıdır [2].

3. Konağın cevabına göre sınıflandırma

- I. Piyojenik osteomyelit: gram (+), gram (-), anaeroblarla oluşur.
- II. Granülatöz osteomyelit: aside dirençli bakteriler, spiroketler, mantarlarla oluşur.

En sık oluşan enfeksiyon şekli, fulminan piyojenik tiptir ve klasik olarak stafilokoklarla oluşur [2,4,6].

4. Anatomik Sınıflama

- Tip I. Medüller osteomyelit
- Tip II. Yüzeysel osteomyelit
- Tip III. Lokalize osteomyelit
- Tip IV. Diffüz osteomyelit

5. Fizyolojik Sınıflama

- Sınıf A. İyi sistemik defans, iyi lokal vaskülarite
- Sınıf B. Lokal (L), sistemik (S) veya kombine (L, S) olarak defansı baskılanmış
- Sınıf C. Defansı şiddetli baskılanmış, minimal sakatlık cerrahiye aday değil, tedavi hastalığın kendisinden daha kötü sonuçlara yol açar.

Brodie absesi

Daha sık olarak genç erişkinlerde, alt ekstremitte uzun kemiklerini tutan, lokalize bir osteomyelit formudur. Epifizler kapanmadan önce metafizde görülür. Erişkinlerde metafizoepifizer bölge tutulur. Şikayet (en çok) geçici ağrı ve lokal hassasiyettir. Düşük virülanslı etkenlerle oluşan hastalıkta, %50 olguda *S. aureus* ürerken, %20 oranında kültür (-) sonuç verir. Radyolojik olarak tümörle karıştırılabilir. Kesin tanı için genellikle biopsi gereklidir. Tedavide lokal küretaj, antibiyotikli zincirlerle boşluğun doldurulması ve

yanarının sıkı bir şekilde kapatılması tavsiye edilmektedir [4].

Garré'nin sklerozan osteomyeliti

Abse ve sekestr olmadan kemiğin kalın ve genişlemiş olarak görüldüğü kronik form osteomyelittir. Çocuk ve genç erişkinlerde daha sık görülür. Etkenin düşük virülanslı olması (muhtemelen anaerobik) muhtemeldir. Ana şikayet, geçici (ancak uzun süren) ve orta şiddette ağrıdır. Şişlik ve hassasiyet saptanabilir. Kültür sonucu genellikle negatiftir. Radyolojik olarak kemikte genişleme ve sklerozda artış görülür. Ayırıcı tanıda, osteoid osteoma ve Paget hastalığı düşünülmelidir. Tedavide sklerotik kemikte yapılacak fenestrasyon ve antibiyotik uygulamasının yararlı olabileceği öne sürülmüştür [4].

Mikrobiyoloji

Birçok mikroorganizma osteomyelite neden olabilir. Olguların %40 - %80'inde sorumlu mikroorganizma *S. aureus*'tur [3,6-21]. Hematojen osteomyelit genellikle tek bir etkenle oluşur ve yine en sık neden *S. aureus*'tur [14,20,21]. İnanıtta *S. aureus*, *S. agalactiae* ve *E. coli* kan ve kemikten en sık izole edilirler. Bununla beraber bir yaş üzeri çocuklarda ise *S. aureus*, *S. piyogenes* ve *H. influenza* en yaygın izole edilir. *H. influenza* enfeksiyonunun insidansı dört yaştan sonra azalır. Bu enfeksiyonun genel insidansı da şimdi çocuklara yapılan yeni *H. influenza* aşısı sebebiyle azalmıştır. Yetişkinde *S. aureus* en sık izole edilen mikroorganizmadır [38].

Eksojen tip osteomyelitte (mikst flora nedeniyle) polimikrobiyal enfeksiyon söz konusudur. *S. aureus* burada da en sık izole edilen mikroorganizmadır. *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *Enterococcus sp.*, gram (-) basiller ve anaeroblar diğer üretilen ajanlardır [3,4,15,18,20,21]. Spesifik bazı klinik tablolarda ortaya çıkan hematojen osteomyelitlerde görülen etken bakteriler, bazen değişiklikler göstermektedir. Örneğin intravenöz ilaç bağımlılarında *P. aeruginosa*, hemoglobinopatilerde (orak hücreli anemi, talassemiler v. b.) *Salmonella* daha sık görülmektedir. Fungal osteomyelit ise immünsüpre hastalarda daha sıktır. Buradaki etkenler, *coccidioidomycosis*, *blastomycosis*, *cryptococcosis* ve *sporotrichosis* gibi fungal mikroorganizmalardır [3,4,11,16,20,22,23].

Etyopatogenez ve Patofizyoloji

Osteomyelit hematojen yayılım, direkt inokülasyon veya bulaşıcı odak enfeksiyonundan kaynaklanabilir. Hematojen osteomyelit çocuklarda genellikle uzun kemiklerin metafizlerini ve erişkinlerde vertebra cisimlerini tutar. Direkt inokülasyon osteomyelitinin en yaygın sebepleri, penetran yaralanmalar ve cerrahi kontaminasyondur. Daha çok diafizde yerleşirler ve

kültürde polimikrobiyal kontaminasyon mevcuttur. Bulaşıcı odak osteomyeliti genellikle ağır vasküler problemlili hastalarda olur [3,11].

Hasta faktörleri öncelikle enfeksiyonun komşu dokulara veya kemiğin içine girişini etkiler. Bazen osteomyelit gelişiminde bireysel yatkınlık oluştururlar. Akut iskelet sistemi enfeksiyonlarına aşırı hassas üç hastalık grubu; orak hücreli anemi, kronik granümatöz enfeksiyon ve diabetes mellitustur. Hastanın enfeksiyona ve tedaviye efektif cevabını etkileyen birçok sistemik ve lokal faktör vardır.

Uygunsuz cilt ve yara bakımı, cerrahi teknik, profilaktik antibiyotik seçimi, ameliyathane koşulları ve açık kırıklar gibi olguların tedavi seçimleri osteomyelit gelişmesinde rol oynayabilecek, cerraha bağlı nedenler olarak sayılabilir [1].

Hastalık en sık akut hematojen formda görülür. En önemli etyolojik faktör de, enfekte bir odaktan bakteriyemi olmasıdır. Diğer etyolojik faktörlerin başlıcaları, lokal travma, kronik hastalıklar, malnütrisyon ve immün sistem yetersizliğidir [1,4].

Çocuklarda uzun kemiklerin metafizi akut hematojen osteomyelitin en sık yerleştiği bölgedir [20,24]. Çocukluk çağındaki hematojen osteomyelitin metafizer yerleşiminin sıklığı ve bakterilerin birikim mekanizması hakkında birçok teori ve spekülasyon öne sürülmüştür [1,3,11,25]. Hematojen osteomyelitte metafizde oluşan abse, Havers ve Volkmann kanalları ile ışınal olarak her yönde ilerler. Yerçekimi etkisi ile medüller kavite boyunca yayılır. Korteksi harap eder, periost altına çıkar ve periostu kaldırır (periost reaksiyonu). Medüllada bulunan püy endosteal kan akımını bozar, periostun sıyırılması ile korteksin periosteal beslenmesi de bozulur ve kemik ölümü meydana gelir. Bu ölü kemiğe ve çevresindeki reaktif granülasyon dokusuna "sekestr" adı verilir. Sekestr kanlanmadığı için kalsiyumunu kaybetmez ve radyolojik olarak çevre kemik dokudan daha dens görünür. Bölgedeki periost, reaksiyoner olarak kemik yapımını sürdürür. Bir süre sonra bu subperiosteal yeni kemik oluşumu ile sekestrum canlı ve sklerotik kemik ile çevrelenir. Buna "involutum" adı verilir. Bu kemik canlı fakat enfektedir [1-3,6,7,11,26].

Osteomyelitin Tanısı

Osteomyelitin tanısı çok zor olmamakla beraber, bazı durumlarda ayırıcı tanıyı yapabilmek için çeşitli laboratuvar yöntemlerinden yararlanmak gerekir. Öncelikle hastanın ayrıntılı bir anamnezi alınmalı ve dikkatli bir şekilde fizik muayenesi

yapılmalıdır. Daha sonra klinik tanıya varmada yardımcı olacak radyolojik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik metodlara başvurulur.

1- Klinik bulgular

Tanıda hasta anamnezi çok geniş bilgiler sağlar. Geçmişte olan bir açık kırık, geçirilmiş bir ameliyat, devam eden bir akıntı, ağrı sikluslarının varlığı, ateş ile birlikte derin ağrı hissi şiddetinde artma, fistül boşalınca ağrı-ateş ve kızarıklığın azalması kronik osteomyelit için karakteristik bilgilerdir. Bazen aynı hastalık için birçok kez cerrahi girişim yapılmış olması sözkonusudur. Belirtilerin hiç olmadığı sessiz ara dönemler olabilir ki, 80 yıllık periyotlar bildirilmiştir [3,11,20,26-28].

Bu veriler eşliğinde osteomyelitin 3 ana sınıfının klinik bulguları;

I. Akut hematojen osteomyelit

- a.sistemik hastalık (+),
- b.radyolojik kemik değişiklikleri (-),
- c.hastalık hikayesi 10 günden az,
- d.daha önce geçirilmiş atak (-)

II. Subakut hematojen osteomyelit

- a. sistemik hastalık (+), ancak şiddeti daha az,
- b. radyolojik kemik değişiklikleri (+),
- c. hikaye 10 günden çok,
- d. daha önce geçirilmiş atak (-)

III. Kronik osteomyelit

- a. sistemik hastalık (+) veya (-),
- b. radyolojik kemik değişiklikleri (+),
- c. hikaye uzun süreyi kapsar,
- d. önceden geçirilmiş atak (+) (5)

2- Laboratuvar bulguları

I. Hematolojik

Beyaz küre (WBC), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve serum reaktif protein (CRP) seviyelerindeki artışlar önemlidir. Akut olayda değerler çok daha yüksektir ve ani değişimler gösterir [3,4,11,16,20,23,27,29]. Akut tabloda WBC sayısında artış ve PMNL hakimiyeti vardır. Periferik yaymada sola kayma gözlenir. ESH ilk 2 günden sonra yükselir. CRP 20 mg/dl'nin üzerindedir. Subakut tabloda ise WBC artmaz ve CRP fazla yükselmez. ESH yaklaşık %40-50 hastada artar [4,6]. ESH akut posttravmatik osteomyelitte yükselir ve travmadan 1 ay sonra yüksekliğin devam etmesi tanıda faydalıdır. Kronik posttravmatik osteomyelitte de ESH başlangıçta yüksektir, ancak uygun tedaviyle normale döner. ESH'nin devamlı yükselmesi enfekte protezlerde güvenilir bir bulgudur. Bu hastaların %84-100'ünde 50 mm/saat'in üzerindedir. Kalça ve diz protezi ameliyatlarından sonraki 2-3. günlerde CRP'nin yüksek olması ve ani düşüşü normaldir. Gecikmiş yüksek seviyeler öncelikle enfeksiyonu düşündürmelidir [11,28].

Aktif enfeksiyonun en iyi göstergesi kantitatif CRP'dir. Günlük uygulamada en duyarlı ve özgül akut faz reaktanı olarak kabul edilir. ESH'nin özgüllüğü CRP'den düşüktür ve CRP kadar güvenilir değildir. İyileşme süresince CRP daha erken normale dönmektedir [3,4,11,28,30]. Kalsiyum, fosfat ve alkalin fosfat seviyeleri osteomyelitte, bazı metastatik veya metabolik kemik hastalıklarının aksine normal düzeydedir [11].

II. İmmünolojik

Osteomyelitli olgularda serum Ig seviyeleri yaşa, hastalığın süresine, piyogenik etkene ve antibiyotik etkisine göre belirli bir dağılım göstermektedir. Gram (-) bakteri etkenli osteomyelitlerde IgM yükselmektedir. Genel olarak osteomyelitlerde IgA normal kalırken, IgG'nin seviyesi artar. Hierholser, kronik osteomyelitte antinükleer antikorların (ANA) önemli derecede arttığını bildirmiştir [31]. Enfeksiyona ilk cevap akut inflamasyondur. Bölgeye PMNL migrasyonu olur. *S. aureus*'a erken cevapta PMNL'lerin önemli rolü olduğu gösterilmiştir. İlk cevapta doku makrofajları da anahtar rol alırlar. Salgıladıkları IL-1B, IL-6 (interlökin) ve TNF-alfa (tümör nekroz faktör) ile immün cevabı artırırlar. Travma, PMNL'lerin kemotaksis, süperoksit yapımı ve fagositoz fonksiyonlarını bozar. Hemoraji, yanık ve travmada CD-8 supresör hücrelerin sayısı artar. Kronik osteomyelitte lökositlerin kemotaksis aktivitesi ve T lenfositlerin sayısı azalır (Th azalması, Ts artmasıyla beraber). Metaller sitokinlerin yapımını artırırken, lenfosit aktivitesini azaltırlar. Cr ve Ti için T ve B hücre proliferasyonunda ve IL-2 ile INF-gama (interferon) yapımında azaltıcı etkileri gösterilmiştir [31,32].

III. Mikrobiyolojik

Bakteriyolojik araştırmalarda en doğru sonucu almak için, bazı ön şartlara dikkat etmek gerekir. Operasyondan en az bir hafta önce antibiyotik tedavisini kesmek, operasyonda şüphe duyulan her yerden numune almak ve özellikle anaerobik bakteriler başta olmak üzere, uygun transport vasatları kullanmak önemlidir [23,27]. Kültür enfekte kemikten yapılmışsa, etkeni tam olarak izole edebilmek mümkündür. Kemik biyopsisi invaziv bir yöntem olduğundan, kültür fistülden de alınabilir. Ancak en önemli ve tanı koydurucu materyal, operasyonda enfeksiyon odağından alınanlardır [11,19,20,27]. Fistülden alınan kültürde *S. aureus* üremişse, osteomyelit etkeninin de *S. aureus* olması muhtemeldir [14,20]. Eğer üreyen başka bir patojen ise, osteomyelitinin o etkenle oluştuğuna karar verebilmek için, aynı bakterinin arka arkaya alınan en az üç kültürde de üremesi koşulu aranmalıdır [11,27].

Sıklıkla karşılaşılan mikst flora için anaerob besiyerlerine de ekim yapılmalı, yanlış (-) sonuçları engellemek için, altı değişik tüp besiyeri kullanılmalıdır. Ameliyat kültürü sterilise, yavaş üreyen bakteri ihtimali açısından üreme süresi iki haftaya kadar uzatılmalıdır [20]. Deriden kaynaklanan bakteri düşünülüyorsa, bu etken üç veya daha fazla kültürde de ürer, iki veya daha az sayıda tüpte üreme olursa, kontaminasyon olarak kabul edilmemelidir [20].

Antibiyotik dozunu ayarlama, piyasada kullanılan klasik antibiyotik disklerinin yeterli sonuç vermeyeceği göz önünde bulundurulmalı, (lokal antibiyotik tedavisiyle yüksek konsantrasyonlar elde edileceğinden) bütün mikroorganizmalar için MİK değerler hesaplanmalıdır [20].

3- Tanısal görüntüleme

I. Konvansiyonel radyografi

Akut hematojen osteomyelitte ilk on günde derin yumuşak doku dansitesinde bir artış görülür. Onuncu günden sonra da periost reaksiyonu gözlenebilir. Wheat %5'den az vakada başlangıçta tanısal özellik saptamış, 1/3'den azında ilk haftada pozitifleşen, 3-4. haftalarda ise %90 pozitifleşen görüntüler tariflemiştir [4]. Subakut dönemde kemik harabiyetini gösteren litik alanlar izlenebilir. Aynı zamanda (az da olsa) sekestrler görülebilir. Kronik osteomyelitte litik alanlar ve sekestrler belirgindir ve patolojik kırıklar olabilir [1,3,4,11,13,16,25,29,33].

II. Ultrasonografi

Akut osteomyelitinin erken teşhisi ya da yumuşak dokudaki pürülan kolleksiyonun saptanmasında faydalı olabilir [11].

III. Bilgisayarlı tomografi

Direkt grafiden önce belirti verebilir. İntramedüller veya müsküler ödem gibi yumuşak doku değişikliklerinin incelenmesindeki hassasiyeti ve değişik planlarda inceleme imkanı vermesiyle, direkt radyografiden üstündür [1,3,4,11,25]. Akut osteomyelitte, kemik dansitesindeki azalmayı, kemik içinde gaz varlığını ve yumuşak doku absesini gösterebilir. Ayrıca tedavinin takibinde de değerlidir. İlik dansitesindeki artış etkili tedaviyi işaret eder. Kronik osteomyelitte ise çok planlı görüntüler verebildiği için, ayırıcı tanıda, lokalizasyonun tam olarak belirlenmesinde ve operasyon öncesi planlamada önemli veriler sağlar [1,3,4,5,11,25].

IV. Sintigrafi

Bu amaçla Technetium (Tc99m), Gallium (Ga67), İndium (In111) gibi radyoaktif elementler kullanılır. En sık kullanılan Tc99m methylene

diphosfonate (Tc99m-MDP) ve hydroxy-ethylene diphosfonate (Tc99m-HMDP)'tir. Görüntüde karakteristik sıcak alanlar, yeni kemik oluşumunu ifade eder. Soğuk lezyonlar azdır. Ancak osteomyelitin başlangıcında (periosteal dolaşım bozulduğundan) görülebilir. Görüntüleme üç fazlı yapılıdır. İlk iki faz mevcut inflamasyonun derecesini ve hiperemiye gösterir (bazı yazarlar 24 saat gecikmeli dördüncü faz görüntüsü üzerinde de dururlar). Osteomyelitte üç fazda da artmış tutulum vardır. Dejeneratif hastalıklar, iyileşen kırıklar, enfekte olmayan gevşemiş protezler, iyi tedavi edilmiş önceki osteomyelit vakaları genellikle erken fazlarda normal görüntü verir. Ancak geç görüntülerde tutulum artar. Diabetik osteoartropati ile osteomyelit birbirinden zor ayrılır. Çünkü her ikisi de üç fazda artmış aktivite gösterir. Yumuşak doku enfeksiyonları klasik olarak ilk fazda artmış, geç görüntülerde ise küçük anormal fokal kemik aktivitesi verirler. Aynı bir tanı zorluğu, derin yumuşak doku enfeksiyonunun, komşu kemikte yaptığı artmış tutulumdan kaynaklanır. Dördüncü faz görüntüleri bu aşamada faydalı olabilir. Çünkü kemik kaynaklı olmayan enfeksiyonda bu fazda tutulum azalır ancak, osteomyelitte tutulum fazladır. Tc99m sintigrafide rapor edilen sensitivite değerleri %32-100 arasında değişmektedir [3,4,11,27,33-35].

Ga67-sitrat abse ve yumuşak doku enfeksiyonlarında ilk kullanılan sintigrafik ajandır. Reaktif kemik artışının olduğu her durumda, artmış tutulum gösterir. Tek başına Ga67 ile ayırıcı tanı yapılamaz. Ga67'nin spesifitesi %0-100 arasındadır. Kronik enfeksiyonlarda (özellikle yumuşak dokuda) ve rezolüsyona giden kemiğin takibinde kullanıma elverişlidir [3,4,11,25,33,35].

In111 ile işaretli lökositler, osteomyelit ile reaktif kemik arasındaki farkı göstermede anlamlıdır. Manüplasyonu uzun süren ve pahalı bir işlemdir. Lököpenide uygulama yapılmaz. Yine de kronik osteomyelitte, enfeksiyonun saptanmasında hala "altın standart" tır. Sensitivitesi %80-100, spesifitesi %50-100 arasında değişir [4,35]. In111 ile işaretli poliklonal Ig'lerin hayvan deneyi sonuçları, diğer yöntemlerden daha olumludur. 84 hastalık bir seride sensitivite %92, spesifite %95 bulunmuştur. 120 hastalık daha geniş bir çalışmada ise bu oranlar sırasıyla %91 ve %100 olarak saptanmıştır [33].

Fluorine-18-fluoro-D-deoxyglucose (FDG) ile yapılan pozitron emisyon tomografisinde (PET), inflamatuvar hücrelerde (makrofajlar ve lökositler) ajanın uptake'i olur. BT ile birleştirilen FDG PET, lezyonların saptanmasında ümit vericidir [11].

V. Magnetik rezonans görüntüleme

Direkt radyografi ve BT'ye üstünlüğü, yumuşak doku ve kemik iliği incelemesinde kendini açıkça belli eder. Ancak belirgin kortikal anormalliklerde diğer yöntemlerden zayıftır. Osteomyelitin erken dönemindeki kemik iliği ödemi görüntülemeye duyarlı olmasına rağmen, sekestr gibi geç kemik değişikliklerini göstermede uygun değildir. Abse formasyonunun tanımlanmasında, gadolinium ile kombine iken güvenilir bilgi sağlar. Çevre yumuşak dokular hakkında çok önemli bilgiler sağlaması nedeniyle ameliyat öncesi planlamada da kullanılabilir [4,12,13,20,33,35].

Kronik Osteomyelitin Tedavisi

Osteomyelitin tedavisi tipine ve klinik tablonun özelliklerine göre değişik şekillerde yapılmaktadır.

a) Tedavi ilkeleri ve planlama

Uygun ve yeterli drenaj ile debridman, ölü boşluğun doldurulması, yara bakımı ve uygun antibiyotik kullanımı kronik osteomyelit tedavisinin temel bileşenleridir [3,11,25,26,29,36].

Eğer hasta yetmezlikli bir hasta ise öncelikle bu yetmezlikler düzeltilmeye çalışılmalıdır. Özellikle iyi beslenme, sigarayı bıraktırma ve diabet gibi hastalıklarda hastalığın kontrol alınmasına dikkat edilmelidir. Böylece hastanın beslenmesinin, medikal durumunun ve vasküler durumunun düzeltilmesiyle, optimal tedavi sağlanabilir. Osteomyelit tedavisi, ortopedistler, enfeksiyon hastalıkları uzmanları, plastik cerrahlar ve uygun diğer uzman hekimleri içeren bir takım çalışması ile yapılmalıdır [3,11,12,13,25,26].

Geniş rekonstrüksiyon veya amputasyonla karşı karşıya kalan ve klasik cerrahi tedavi seçenekleri artık yetersiz kalan hafif nüklü hastalarda tedavi gerekemeyebilir. Bunlarda absenin insizyonu ve kısa süreli antibiyotik baskısı, enfeksiyonun lokal ve sistemik yayılmasını engelleyebilir [20].

Kronik osteomyelitin iyileşmesi için agresif cerrahi ile antibiyoterapi kombinasyonu gerekir. Fistülün geçici olarak kapandığı ve enfeksiyonun halen aktif olduğu hastalarda tedavi devam etmelidir. Bu hastalarda yüksek ateş, sekresyonlarda birikim ve basınç artışı olur. Enfeksiyonun değişik yerlere yayılma riski vardır [11,20]. İlerleyici kemik ve yumuşak doku kaybı olan aktif kronik enfeksiyonlarda tedavi zorunludur. Aktif kronik osteomyelit yoksa cerrahi için relatif endikasyon söz konusudur [20]. Cerrahi tedavi için diğer endikasyonlar, akıntıda artma, kötü koku veya nüks sıklığında artma olmasıdır [37].

Ameliyat öncesi dönemde hastanın genel durumu ayrıntılı olarak değerlendirilerek, antibiyotik alerjisi araştırılmalıdır. ESH, BK ve CRP değerleri çalışılmalı, maksimal antibiyotik dozunu verebilmek açısından hastanın boyu, kilosu, karaciğer ve böbrek fonksiyonları araştırılmalıdır [3,11,20,25,26]. Ameliyattan bir gün önce, yüksek basınçla verilen metilen mavisiyle yapılan bir fistülografi, daha önce bahsedilen görüntüleme yöntemlerine ek bilgiler verebileceğinden, ameliyat öncesi planlamada oldukça geniş yeri vardır [20].

b) Klasik tedavi yöntemleri

1- Sistemik antibiyotik tedavisi

Kronik osteomyelitin tedavisinde oral ve parenteral antibiyotik tedavisi kullanılmaktadır. Oral yoldan kullanım da parenteral yol kadar etkili olabilmektedir [3,11,14,30]. Sefalosporinler, hem gram (+), hem de gram (-) bakterilerin çoğunda etkilidir. *S. aureus*'a karşı penisilinlerin etkinliği vardır. Fakat penisiline karşı direnç söz konusuysa, oksasilin ve sodyum metisilin gibi sentetik penisilinler kullanılabilir [3,11,14,30]. İn-vitro olarak etkili olmasa bile, üçüncü kuşak sefalosporinler *S. aureus*a karşı klinik olarak etkili bulunmuşlardır. İmipenem, tikarsillin-klavulonik asit ve diğer geniş spektrumlu antibiyotiklerin de *S. aureus*'a karşı etkili olduğu bildirilmiştir [14]. Metisilin direnci kromozomal mekanizma ile oluşur ve metisilin dirençli *S. aureus* suşlarında vankomisin ve teikoplanin tercih edilmelidir [3,11,14]. Koagülaz negatif stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde de benzer ilkeler geçerlidir [14]. *Pseudomonas*'a karşı aminoglikozidler etkilidir, ancak potansiyel nefrotoksik ve ototoksik etkilerinden dolayı dikkatli kullanılmalıdırlar [11,14].

Klindamisin, rifampin, kotrimoksazol ve fluorkinolonlar da osteomyelitin oral tedavisindeki etkinlikleri kanıtlanmış antibiyotiklerdir. Klindamisin en çok gram (+) etkinlik gösteren, mükemmel bir biyoyararlanırlılığı olan bir linkozamid grubu antibiyotiktir. Güncel tedavide, 1-2 haftalık parenteral başlangıç tedavisi sonrası oral olarak kullanılır. Linezolid metisilin rezistan *S. aureus* suşlarına etkili yeni bir antibiyotiktir ve osteomyeliti de içeren ciddi enfeksiyonların tedavisinde etkili bulunmuştur. Osteomyelitli erişkin hastalarda, gram (-) mikroorganizmalara karşı kinolonlarla oral tedavi güncel olarak kullanılmaktadır. Üçüncü ve dördüncü jenerasyon kinolonlar, *S. species* ve anaerobik bakterilere karşı etkili bulunmuşlardır. Dördüncü jenerasyon kinolon olan trovafloksasin, sadece yatan hastaların tedavisinde uygundur ve az sayıda hastada ciddi karaciğer yetmezliğine yol açtığı gösterildiği için dikkatli kullanılmalıdır. Kinolon grubu antibiyotikler artiküler kırık

hasarı yaptıkları için pediatrik hastalarda kullanılmamalıdır [3,11]. Uzun süreli parenteral antibiyotik tedavisinin, implante edilen kataterler (Hickman, Groshong) aracılığıyla yapılabilmesi mümkündür [3,5,20]. Hastanın sosyal ve fiziksel şartları müsaitse, osteomyelit hastaları ayaktan parenteral antibiyotik tedavisi için çok uygundur [5, 8,11,19].

Bu tedavi ile tedavi maliyetleri azaltılabilir ve hastanın yaşam kalitesi artırılır [3,11]. Parenteral veya oral antibiyotik tedavisi kararı, mikroorganizmanın duyarlılığına, hasta uyumuna, enfeksiyon hastalıkları konsül-tasyonuna ve cerrahın deneyimine dayanır. Bazı durumlarda bir oral ve parenteral antibiyotik kombinasyonu kullanılabilir. Oral rifampin, *S. aureus* enfeksiyonları için hem oral hem de parenteral rejim kombinasyonunda güncel olarak kullanılan bir ilaçtır. Bu amaçla, ciprofloksasin veya fusidik asitle kombinasyonları kullanılabilir. Ancak hızlı direnç gelişimi görüldüğünden tek başına kullanılmamalıdır [3,11,25].

Genelde hematogen osteomyelitin tedavisinde serum bakterisidal aktivite iyi sonuçlarla ilişkili görülse de, serum bakterisidal seviyelerinin takibi gerekli değildir. Çünkü çoğu tedavi yetmezliği muhtemelen, yetersiz antibiyotik etkinliğinden çok yetersiz cerrahi debridmana bağlıdır. Serum seviyelerinin takibi belki relatif olarak rezistan suşlarla enfekte olan hastalarda veya oral antibiyotik tedavisinin etkinliğini ölçmek için gerekebilir [3].

Kemik biyopsisi ile veya debridman sırasında kültür örneği elde edildikten sonra, klinik olarak şüphelenilen patojenleri içeren bir parenteral antibiyotik rejimine başlanır. Mikroorganizmalar saptandığı zaman, bu mikroorganizmaların duyarlılığına uygun olarak mevcut antibiyotik rejimi modifiye edilir. Bununla beraber akut şiddetli hastalığı olanlarda, antibiyotik tedavisi kemik biyopsisini beklemek için geciktirilmemelidir [3,11].

İzole edilen mikroorganizmada seçilecek tedavi alternatifleri: Penisilin duyarlı *S. aureus* için benzilpenisilin, sefazolin, klindamisin, vankomisin. Penisilin rezistan *S. aureus* için nafsilin veya sefazolin, ikinci kuşak sefalosporin, klindamisin, vankomisin, rifampisinle siprofloksasin veya levofloksasin kombinasyonu, Metisilin rezistan *S. aureus* için vancomisin teicoplanin. Çeşitli Streptokoklar için benzilpenisilin, klindamisin, eritromisin, vancomisin. Enterik gram (-) basiller için kinolonlar, üçüncü kuşak sefalosporin. *Serratia spp*; *Pseudomonas aeruginosa* için piperasilin ve aminoglikozidler, sefepim veya kinolon ve aminoglikozidler. Anaeroblar için klindamisin, ampisilin-sulbaktam,

Gram (-) anaeroblar için metronidazol. Mikst enfeksiyon (aerobik ve anaerobik) için ampisilin-sulbaktam, İmpenem.

Kronik osteo-myelitte antibiyotik tedavisinin süresi açısından oluşmuş ortak kanaat 4-6 haftalık tedavinin yeterli olacağı yönündedir. Bunun mantığı, hayvan çalışmalarının sonuçlarına ve kemik debridmanı sonrası dört haftada revaskularizasyonun gözlemlenmesine dayanır [3,19,28,38]. Daha uzun parenteral veya oral antibiyotik tedavisinin altı haftalık uygulamaya bir üstünlüğü gösterilememiştir. Klinik çalışmalarda gösterilen yetmezlikler, genellikle ya yetersiz debridmanın ya da rezistan suşların varlığının sonucudur [3].

2- Cerrahi tedavi

Osteomyelitin cerrahi tedavisi çok zorlu olabilir. Herhangi bir enfeksiyonun tedavi prensipleri, kemik enfeksiyonunun tedavisine aynı şekilde uygulanabilir. Bu prensipler, yeterli drenaj, tüm nekrotik dokuların geniş debridmanı, ölü boşluğun doldurulması, yeterli yumuşak doku örtüsü ve etkili kan dolaşımının restorasyonunu içerir. Cerrahi tedavi yetmezlikli hastalarda daha da zorlu olabilir. Bu nedenle tüm hastalarda osteomyelitin standart cerrahi tedavisi uygun olmayabilir. Bazı hastalar, özellikle şiddetli yetmezlikli hastalar daha radikal tedavilere (örn. amputasyon), veya cerrahi dışı tedavilere (örn. antibiyotik baskısı) aday olabilirler [3,11,26,27,39].

Kemik debridmanı: Debridmanın amacı geride canlı ve sağlıklı doku kalana kadar tüm enfekte ve nekrotik dokuların ortamdan uzaklaştırılmasıdır. Tüm implantlar, tüm eski sütür materyalleri ve tüm sinüs traktları çıkarılmalıdır. Kemik debridmanı noktasal kanama görülünceye kadar (paprika sign) yapılır. Diafiz intramedüller olarak reamerize edilir, metafiz için yüksek hızlı burr kullanılabilir. Bununla beraber, tüm nekrotik dokular yeteri kadar debride edildiği zaman bile, geride kalan doku yatağı hala kontamine olarak değerlendirilmelidir [3,11,27,29,38,40].

Kemik defektlerinin rekonstrüksiyonu ve ölü boşluk tedavisi: Yeterli debridman geride "ölü boşluk" olarak adlandırılan geniş bir kemik defekti bırakabilir. Bu boşluk kötü kanlandığı için, potansiyel bir problemdir. Enfeksiyonun ısrarı için yatkınlık yaratan bir durumdur. Debridman sonrası oluşan bir ölü boşluğun uygun tedavisi, kemiğin bütünlüğünün sürdürülmesi ve hastalığın sona erdirilmesi için zorunludur. Ölü boşluk tedavisinin amacı, ölü kemik ve skar dokusunu yerine sağlam, kanlanan dokuların konmasıdır. Bir serbest vaskularize kemik grefti, ölü boşluk doldurulması için başarıyla kullanılabilir. Bu greftler genellikle ilium veya fibuladan elde edilirler. Lokal doku flepleri veya serbest flepler

de ölü boşluk doldurulması için kullanılabilirler. Bir alternatif teknikte, yapısal augmentasyon gerektiğinde, lokal veya transfer edilmiş dokuların altına kansellöz kemik greftlerinin yerleştirilmesidir. Serbest doku transferi bir seçenek olmadığı ve lokal doku flepleri yetersiz olduğu zaman, yumuşak doku örtüsü olmadan açık kansellöz greftler yararlıdır [3,11,27,40]. Antibiyotik emdirilmiş akrilik boncuklar ölü boşluğun sterilizasyonu ve geçici olarak doldurulması için kullanılabilirler. Bu boncuklar genellikle 2-4 hafta içerisinde çıkarılıp, yerlerine kansellöz kemik greftleri konur. Bu boncuklarda en çok kullanılan antibiyotikler sefazolin, moksalaktam, sefotaksim, tobramisin, gentamisin, vankomisin ve tikarsillindir [27,29,41-46]. Antibiyotik emdirilmiş kansellöz kemik greftleri üzerine de başarılı çalışmalar mevcuttur. Antibiyotikler (klindamisin ve amikasin) ayrıca, implante edilebilen bir pompa aracılığıyla direkt olarak ölü boşluğun içine verilebilir. Bu yolla çok yüksek lokal ve düşük sistemik antibiyotik seviyeleri elde edilebilir. Ayrıca kemik enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilen birçok antibiyotik taşıyıcı sistem de vardır [3,11,27,40,47-50].

Yumuşak doku yaralarının iyileşmesine yardım edebilecek bir diğer seçenek, vakum destekli kapatma sistemleridir. Bu sistemde, cihaz yara yüzeyi üzerine lokalize negatif basınç uygular ve sıvının dışarı çıkmasına yardımcı olur. Granülasyon dokusu oluşma hızını artırır ve yaranın iyileşmesini hızlandırır. Daha sonra yara primer olarak veya cilt grefti ile kapatılabilir. Bu sistemin ümit verici sonuçları vardır. Bununla beraber osteomyelitli hastalarda bu tedavinin yararları ve riskleri üzerine geniş ve kontrollü çalışmalar yoktur [3].

Kemik stabilizasyonu: Enfeksiyon bölgesinde bir iskelet instabilitesi mevcutsa, ya da yapılacak debridman instabilite oluşturacaksa stabilite plaklar, vidalar, rodlar ve/veya eksternal fiksatörlerle sağlanabilir. Ancak sağlam korteks %70'den fazla ise profilaktik stabilizasyona gerek yoktur. Eksternal fiksasyon, internal fiksasyondan daha çok tercih edilir. Çünkü intramedüller rodların olduğu bölgeler sekonder enfeksiyon gelişmesine ve mevcut enfeksiyonun yayılmasına eğilimlidirler. Eksternal fiksasyon monolateral veya sirküler fiksatörlerle yapılabilir. İlizarov eksternal fiksatörler zor enfekte psödoartritlerin ve segmental defektlerin rekonstrüksiyona izin verir. Bu metod distraksiyon osteogenezi tekniğine dayanır. Kemiğin metafizyal bölgesinde bir osteotomi yapılır ve defektin doldurmak için yavaş yavaş distrakte edilir. İlizarov tekniği zorlu osteomyelit vakalarında, stabilizasyon ve kemik uzatılması gerektiğinde, kullanılır. Ayrıca nonunionlarda kompresyon ve malunionlarda

korreksiyon içinde kullanılır. Bu metod, hasta ile iyi bir uyum kurmayı ve uzun bir tedavi periyodu gerektirir (ortalama 8,5 ay). İlave olarak, pin dibi enfeksiyonu görülebilir ve cihazı taşımak ağırlı olabilir [3,11,26,51].

Yumuşak doku kapatılması: Osteomyelitin sona erdirilmesi için kemiğin yeterli yumuşak doku ile örtülmesi gereklidir. Küçük yumuşak doku defektleri split-thickness cilt greftleri ile kapatılabilir. Geniş yumuşak doku defekti veya yetersiz yumuşak doku kaplaması mevcudiyetinde, lokal kas flepleri veya, serbest vaskülarize kas flepleri bir veya iki basamakta yerleştirilebilirler. Lokal kas flepleri ve serbest vaskülarize kas transferleri, hasta defans mekanizmaları, antibiyotik taşınması ve kemik ve yumuşak doku iyileşmesi için önemli olan vasküler beslenmeyi sağlayarak, lokal biyolojik çevreyi düzeltirler [3,11].

Amputasyon: Osteomyelit tedavisine cevapsız kalan enfeksiyonun veya gelişen bir sistemik komplikasyonun (örn. amiloidoz) hayatı tehdit ettiği, genel durum bozukluğu olan hastalar veya aşırı yumuşak doku yada kemik stoğu kaybı olan hastalarda amputasyon uygulanabilir [3,12,26,27,28,49].

Gustilo'ya göre;

1. Tibiada aktif akıntılı kronik osteomyelitle beraber, duyusu olmayan bir ayağın bulunduğu,
2. Geniş bir alanda kemiğin açıkta olduğu, akıntılı kronik osteomyelitle beraber ayakta sertlik bulunan, arteriyel dolaşım yetersizliğinden dolayı lokal veya serbest flep uygulamasının yapılamayacağı bir ekstremitenin olduğu,
3. Çok sayıda başarısız cerrahi girişimin denendiği ve hastanın da amputasyon istediği durumlarda, erken amputasyon endikasyonu vardır [52].

Bazen osteomyelit malign bir olayla beraber görülmekte veya fistüldeki epitelden malign dejenerasyon gelişebilmektedir. Bu tür olgularda tercih genellikle amputasyon olmaktadır. Osteomyelite en sık eşlik eden malign tümör yassı epitel hücreli karsinomdur [53].

Retikulum hücreli sarkom ve fibrosarkom diğer sık rastlanan malign tümörlerdir. Arteriyel yetmezlik, major sinir paralizileri, eklem kontraktürleri ve eklem sertliği gibi ekstremitenin fonksiyonel kullanım kapasitesinin çok azaldığı olgularda da amputasyon endikasyonu vardır [4].

Kaynaklar

1. Bölükbaşı S. Osteomyelit. Artroplastik Artroskopik Cerrahi 1992;5:39.
2. Evans RP, Nelson CL, Lange TA. Pathophysiology of osteomyelitis. In: Surgery of the Musculoskeletal System. (Ed) Everts, CM, New York, Churchill Livingstone; 1990. P. 4301.
3. Lazzarini L, Mader JT, Calhoun JH. Osteomyelitis in long bone. J Bone Joint Surg Am 2004;86: 2305-18.
4. Warner Jr. WC. Osteomyelitis. In: Campbell's Operative Orthopaedics. (Ed) Canale, ST, St. Louis, Mosby; 1998. p. 563-78.
5. Mader JT, Shirliff ME, Calhoun JH. Staging and staging application in osteomyelitis. Clin Infect Dis 1997;25:1303-9.
6. Demirhan M, Yalçın S. Akut osteomyelitlere ortopedik yaklaşım. Ortopedik enfeksiyonlar, Tözün İR; Demirhan M, Özşüt H, Türk Ortopedi ve Travmatoloji Derneği Yayını. İstanbul; Perspektif Matbaası; 1999. p. 5.
7. Alonge TO, Ogunlade SO, Omololu AB. The Belfast technique for the treatment of chronic osteomyelitis in a tropical teaching hospital. Int Orthop 2003;27:125-8.
8. Graninger W, Wenisch C, Wiesinger E, Menschik M, Karimi J, Presterl E. Experience with outpatient intravenous teicoplanin therapy for chronic osteomyelitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995;14:643-7.
9. Henry SL, Ostermann PA, Seligson D. The antibiotic bead pouch technique. The management of severe compound fractures. Clin Orthop Relat Res 1993;295:54-62.
10. Kabukçuoğlu Y, Tezer M, Aksoy B, Kuzgun Ü. Kronik osteomyelitin gentamisin emdirilmiş PMMA zinciri ile tedavisi. XII. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı, Ankara, 1991. p. 915.
11. Low DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. Lancet. 2004;364:369-79.
12. Lipsky BA. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. Clin Infect Dis. 1997;25:1318-26.
13. Mader JT, Cripps MW, Calhoun JH: Adult posttraumatic osteomyelitis of the tibia. Clin Orthop Relat Res 1999;360:14-21.
14. Mader JT, Shirliff ME, Bergquist SC, Calhoun JH. Antimicrobial treatment of chronic osteomyelitis. Clin Orthop Relat Res 1999;360:47-65.
15. Ostermann PA, Henry SL, Seligson D. The role of local antibiotic therapy in the management of compound fractures. Clin Orthop Relat Res 1993;295:102-11.
16. Patzakis MJ, Wilkins J, Kumar J, Holtom PD, Greenbaum B, Ressler R. Comparison of result of bacterial cultures from multiple sites in chronic osteomyelitis of long bones. J Bone Joint Surg Am 1994;76:664-6.
17. Seligson D, Klemm K. Antibiotic bone cement combinations. In: D'Ambrosia, RD, Marier, RL, editors. Orthopaedic Infections. New Jersey: Slack Incorporated; 1989. p. 385.
18. Seligson D, Klemm K. Adult posttraumatic osteomyelitis of the tibial diaphysis of the tibial shaft. Clin Orthop Relat Res 1999;360:30-6.
19. Tice AD. Outpatients parenteral antimicrobial therapy for osteomyelitis. Infect Dis Clin North Am 1998;12:963-77.
20. Walenkamp GH. Chronic osteomyelitis. Acta Orthop Scand 1997;68:497-506.
21. Walenkamp GH, Kleijn LL, Leeuw M. Osteomyelitis treated with gentamicin-PMMA beads: 100 patients followed for 1-12 years. Acta Orthop Scand 1998;69:518-22.
22. Patzakis MJ, Greene N, Holtom PD, Shepherd L, Bravos P, Sherman R. Culture results in open wound treatment with muscle transfer for tibial osteomyelitis. Clin Orthop Relat Res 1999;360:66-70.

23. Tsukayama DT. Pathophysiology of posttraumatic osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res* 1999;360:22-9.
24. Miclau T, Dahners LE, Lindsey RW. In vitro pharmacokinetics of antibiotic release from locally implantable materials. *J Orthop Res* 1993;11:627-32.
25. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *N Engl J Med* 1997;336:999-1007.
26. Ray PS, Simonis RB. Management of acute and chronic osteomyelitis. *Hosp Med* 2002;63:401-7.
27. Cierny G 3rd, Mader JT, Penninck JJ. A clinical staging system for adult osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res* 2003;414:7-24.
28. Garvin KL, Hanssen AD. Infection after total hip arthroplasty. Past, present and future. *J Bone Joint Surg Am* 1995;77:1576-88.
29. Parsons B, Strauss E. Surgical management of chronic osteomyelitis. *Am J Surg* 2004;188:57-66.
30. Mert A, Özaras R. Ardışık antibiotik tedavisi. In: Uzun Ö, Ünal S, editors. *Güncel bilgiler ışığında infeksiyon hastalıkları Vol:3*. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi;2000. p. 26.
31. Işıkan UE, Cengiz AT. Kronik osteomyelitli olgularda serum IgA, IgG ve IgM bulguları. X. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı; 1989; Ankara; 1989. p.545.
32. Vécsei V, Barquet A. Treatment of chronic osteomyelitis by necrectomy and gentamycin-PMMA beads. *Clin Orthop Relat Res* 1981;159:201-7.
33. Wegener WA, Alavi A. Diagnostic imaging of musculoskeletal infection. Roentgenography; gallium, indium-labeled white blood cell, gammaglobulin, bone scintigraphy; and MRI. *Orthop Clin North Am* 1991;22:401-18.
34. Sutter CW, Shelton DK. Three-phase bone scan in osteomyelitis and other musculoskeletal disorders. *Am Fam Physician* 1996;54:1639-47.
35. Gross T, Kaim AH, Reggazoni P, Widmer AF. Current concepts in posttraumatic osteomyelitis: a diagnostic challenge with new imaging options. *J Trauma* 2002;52:1210-9.
36. Bamberger DM. Osteomyelitis. A commonsense approach to antibiotic and surgical treatment. *Postgrad Med* 1993;94:177-82.
37. Böhne KH, Bohndorf K. Imaging of posttraumatic osteomyelitis. *Semin Musculoskelet Radiol* 2004;8:199-204.
38. Rissing JP. Antimicrobial therapy for chronic osteomyelitis in adults: role of the quinolones. *Clin Infect Dis* 1997;25:1327-33.
39. Hashmi MA, Norman P, Saleh M. The management of chronic osteomyelitis using the Lautenbach method. *J Bone Joint Surg Br* 2004;86:269-75.
40. Tetsworth K, Cierny G 3rd. Osteomyelitis debridement techniques. *Clin Orthop Relat Res* 1999;360:87-96.
41. Blaha JD, Calhoun JH, Nelson JL et al. Comparison of the clinical efficacy and tolerance of gentamycin PMMA beads on surgical wire versus combined and systemic therapy for osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res* 1993;295:8-12.
42. von Eiff C, Bettin D, Proctor RA et al. Recovery of small colony variants of staphylococcus aureus following gentamicin bead placement for osteomyelitis. *Clin Infect Dis* 1997;25:1250-1.
43. Evans RP, Nelson CL. Gentamicin-impregnated polymethylmethacrylate beads compared with systemic antibiotic therapy in the treatment of chronic osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res* 1993;295:37-42.
44. Haydon RC, Blaha JD, Mancinelli C, Koike K. Audiometric thresholds in osteomyelitis patients treated with gentamicin-impregnated methylmethacrylate beads (Septopal). *Clin Orthop Relat Res* 1993;295:43-6.
45. Henry SL, Hood GA, Seligson D. Long-term implantation of gentamicin-polymethylmethacrylate antibiotic beads. *Clin Orthop Relat Res* 1993;295:47-53.
46. Nelson CL, Evans RP, Blaha JD, Calhoun J, Henry SL, Patzakis MJ. A comparison of gentamicin-impregnated polymethylmethacrylate bead implantation to conventional parenteral antibiotic therapy in infected total hip and knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1993;295:96-101.
47. Calhoun JH, Mader JT. Treatment of osteomyelitis with a biodegradable antibiotic implant. *Clin Orthop Relat Res* 1997;341:206-14.
48. Garvin KL, Miyano JA, Robinson D, Giger D, Novak J, Radio S. Polylactide/polyglycolide antibiotic implants in the treatment of osteomyelitis. A canine model. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76:1500-6.
49. Kapukaya A, Arslan H, Necmioğlu S, Uluç D, Yıldırım K. Kronik kalkaneal osteomyelitin parsiyel rezeksiyonla tedavisi. *Acta Orthop Trauma Turc*.1997;31:212.
50. Kawanabe K, Okada Y, Matsusue Y, Iida H, Nakamura T. Treatment of osteomyelitis with antibiotic-soaked porous glass ceramic. *J Bone Joint Surg Br* 1998;80:527-30.
51. Dendinos GK, Kontos S, Lyritys E. Use of the Ilizarov technique of non-union of the tibia associated with infection. *J Bone Joint Surg Am* 1995;77:835-46.
52. Calhoun JH, Henry SL, Anger DM, Cobos JA, Mader JT. The treatment of infected nonunions with gentamicin-polymethylmethacrylate antibiotic beads. *Clin Orthop Relat Res* 1993;295:23-7.
53. Sağlık Y, Arikan M, Altay M, Yıldız Y. Squamous cell carcinoma arising in chronic osteomyelitis. *Int Orthop* 2001;25:389-91.