



GENTAMİSİN POLİMETİLMETAKRİLAT (G-PMMA) ZİNCİRLERİNİN KRONİK OSTEOMYELIT TEDAVİSİNDEKİ YERİ*

Erman YANIK¹, Güven BULUT¹, Muzaffer YILDIZ¹, Önder OFLUOĞLU¹, Muammer ÇOLAK¹

Kronik osteomyelit günümüzde gelişmiş toplumlarda çok az görülmesine rağmen, ciddi komplikasyonlarıyla önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Hastalığın tedavisi için sistemik antibiyoterapi, oluklaştırma, tabaklaştırma, devamlı irrigasyon-drenaj, lokal kas flebi uygulaması, amputasyon klasik yaklaşımlardır. Bu çalışmanın amacı, klasik yöntemlere alternatif olarak geliştirilen G-PMMA zincirlerinin, kronik osteomyelitli olgulardaki etkilerini izlemek ve sonuçlarını değerlendirmektir. Kliniğimizde 1993-1999 yılları arasında tedavi edilen 26'sı (%84) erkek, 5'i (%16) kadın toplam 31 hastaya kronik osteomyelit tanısıyla G-PMMA zinciri uygulanmıştır. Yaş ortalaması 40 (14-73)'tir. 13 (%42) olguda femura, 10 (%32) olguda tibiaya, 3 (%10) olguda vertebraya, 3 (%10) olguda kalçaya, 1 (%3) olguda humerusa ve 1 (%3) olguda kalkaneusa zincir yerleştirilmiştir. 24 (%77) olguda hastalığın gelişmesinde ana etken iskelet sistemi travması, 7 (%23) olguda hematogen osteomyelittir. Ameliyat sonrası ortalama takip süresi 29 (4-75) aydır. Olguların %77'sinin takip süresi 1 yıldan fazladır. En az 1 aylık erken dönemde %93 ve en az 3 aylık geç dönemde %87 başarılı sonuçlar alınmıştır. İnfeksiyon bölgesinde kan dolaşımının ileri derecede bozuk olmasına rağmen, G-PMMA zincirleriyle yüksek lokal antibiyotik konsantrasyonu sağlanabilmesi önemli bir üstünlüktür. Bunu gerçekleştirirken toksik yan etkilerden uzak kalabilmek, yarının kapatılabilmesi, hastaların erken mobilizasyonu, tekrarlayan müdahalelerin gerekmemesi, daha az sistemik antibiyotik ihtiyacı, düşük maliyet önemli diğer avantajlardır. G-PMMA zincirlerinin bu özellikleri ile kronik osteomyelit tedavisindeki etkili yerini koruyacağı inancındayız.

Anahtar kelimeler: Kronik osteomyelit, antibiyotik tedavisi, G-PMMA

THE ROLE OF GENTAMYCIN-POLYMETHYLMETHACRYLATE (G-PMMA) CHAINS IN THE TREATMENT OF CHRONIC OSTEOMYELITIS

Although it's rarely seen in developed countries, chronic osteomyelitis is still an important problem with its serious complications. The classical methods of treatment are systemic antibiotic therapy, saucerisation, bone grooving, continue irrigation-drainage, local muscle flaps and finally amputation. The aim of this study is to evaluate the effects of G-PMMA chains, which has been an alternative method instead of classical procedures. In our clinic, we treated 31 chronic osteomyelitis cases -26 (84%) male, 5 (16%) female- by embedding G-PMMA chains, between 1993-1999. The mean age was 40 (14-73). The chains were embedded in 13 (42%) femur, 10 (32%) tibia, 3 (10%) vertebrae, 3 (10%) pelvis, 1 (3%) humerus, 1 (3%) calcaneus. The major etiologic factors were found to be skeletal trauma in 24 (77%) and haematogenous osteomyelitis in 7 (23%). The mean follow-up time was 29 (4-75) months and it was more than 1 year for 77% of the cases. The success rates for at least 1 month and 3 months after treatment were found to be 93% and 87% respectively. Despite poor blood flow along the infection site, ability of reaching to high local antibiotic concentrations by G-PMMA chains is an important superiority. While achieving this, being away from toxic side effects, closure of wounds, early mobilization of patients, no necessities for re-operations, less need of systemic antibiotics, low cost are the other advantages. With all these properties, we believe that these chains will continue to be valuable in the treatment of chronic osteomyelitis.

Keywords: Chronic osteomyelitis, antibiotics, treatment, G-PMMA

Kronik osteomyelit günümüzde daha az görülmesine rağmen, ciddi komplikasyonları nedeniyle ortopedik cerrahlar açısından halen önemli bir sorun olarak kabul edilmektedir. Osteomyelit akut ve kronik olarak tanımlanan oluşum süreci, mekanizma ve süre açısından keskin sınırlarla birbirinden ayrılamaz; kronik infeksiyonda da akut komponentler bulunabilir. Akut osteomyelit terimi genellikle inflamasyon ve periostitin olduğu, grafide radyolusen görünümünün geliştiği ilk altı hafta için kullanılır^{1,2}. İnvolukrum, sekestr, radyodens dokuyla çevrili radyolusen alanlar, sinüsler ve fistüllerin ortaya çıkışı kronik dönemde gözlenir ki, bu dönemi histolojik olarak akut dönemden tam ayırt edebilmek zordur¹.

Hastalığın tanımlanarak, sınıflandırılabilmesinin temeli süresine, oluş mekanizmasına ve konağın cevabına dayanır¹⁻³. Sınıflandırmada amaç tedavinin planlanabilmesidir. Günümüzde en yaygın kullanılan Cierny-Mader sınıflandırmasıdır. Genel kullanım alanı erişkin kronik osteomyelitinde yerini bulur ve hastalığın dinamiği ile patofizyolojisini ön plana alır³⁻⁵.

*XVII. Ulusal Ortopedi ve Travmatoloji Kongresi'nde (Antalya, 24-29 Ekim 2001) poster olarak sunulmuştur.

¹Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

Kronik osteomyelit tedavisi yaklaşımlarındaki çeşitlilik, bir anlamda eradikasyonun ne kadar zor olduğunun bir kanıtıdır. Radikal debridman, oluşan ölü boşluğun doldurulması, yeterli yara bakımı ve uygun antibiyotik kullanılması tedavideki temel ilkelerdir^{3,6-11}. Sistemik antibiyoterapi, oluklaştırma, tabaklaştırma, devamlı irrigasyon-drenaj, lokal kas flebi uygulaması, amputasyon tedavideki klasik yaklaşımlardır. Yeni tedavi metotları ise hiperbarik oksijen uygulaması, İlizarov yöntemi ve lokal antibiyotik taşıyıcı materyallerin implantasyonudur. Osteosentezde kullanılan fiksasyon materyallerinin infeksiyon riskini artırdığının anlaşılmasından sonra, Buchholz (1960'ların sonunda) infekte total kalça protezi revizyonlarında antibiyotikli kemik çimentosu kullanmış, polimetilmetakrilata (PMMA) gentamisin ekleyerek, birçok patojenin MİK değerinin çok üzerinde konsantrasyonlar elde edilebileceğini göstermiştir^{12,13}. Klemm 1972'de, G-PMMA boncuk ve zincirlerini geliştirerek ilk tecrübelerini 1974'te yayınlamıştır^{10,14,15}. Halen yaygın olarak kullanılan metodun esası, lokal olarak yüksek konsantrasyonda antibiyotik sağlayarak infeksiyonu ekarte etmeye dayanır.



Bu çalışmanın amacı, bir tedavi alternatifi olan G-PMMA zincirlerinin olgulardaki sonuçlarını değerlendirmektir.

HASTALAR VE YÖNTEM

Kliniğimizde 1993-1999 yılları arasında 26'sı (%84) erkek ve 5'i (%16) kadın toplam 31 hastaya G-PMMA zinciri uygulanmıştır. Yaş ortalaması 40,1'dir. 13 (%42) olguda femura, 10'unda (%32) tibiaya, 3'ünde (%10) vertebraya, 3'ünde (%10) kalçaya, 1'inde (%3) humerusa ve 1'inde (%3) kalkaneusa uygulama yapılmıştır (Tablo I).

Tablo I. Olguların osteomyelitin yerleştiği kemiklere göre dağılımı

Lokalizasyon	Olgu sayısı	Oranı (%)
Femur	13	42
Tibia	10	32
Vertebra	3	10
Kalça	3	10
Humerus	1	3
Kalkaneus	1	3
TOPLAM	31	100

Olguların 16'sı (%51) infekte osteosentez, 7'si (%23) infekte psödoartroz, 7'si (%23) kronik hematogen osteomyelit ve 1'i (%3) posttravmatik eksojen osteomyelittir. Enfeksiyonun başlamasıyla operasyon arasında geçen süre ortalama 32,3 aydır. Olguların tamamında önceden klasik tedaviler denenmiştir (Tablo II).

Tablo II. Olgularda G-PMMA zinciri uygulanmasından önce denenmiş olan diğer tedavi yöntemleri

Tedavi yöntemi	Uygulama sayısı	Oranı (%)
Medikal	31	62
Debridman	8	16
Devamlı irrigasyon-drenaj	4	8
Küretaj	3	6
Plak-vida ekstraksiyonu	3	6
Sekestrektomi	1	2
TOPLAM	50	100

İnfeksiyon nedeniyle başvuran olgularda başlıca iki şikayet akıntı ve ağrıdır. 27 olguda (%87) akıntı, 4 olguda (%13) ise ağrı ön plandadır.

Ameliyat öncesi dönemde olguların hepsinde tedavi amaçlı antibiyotik kullanıldığı saptanmıştır. En sık kullanılan ilaçlar sırasıyla 9 (%29) olguda ofloksasin, 7 (%23) olguda siprofloksasin, 3 (%10) olguda ampicilin-sulbaktam, 2 (%6) olguda trimetoprim sulfometoksazol ve 1 (%3) olguda amoksisilin-klavulanik asit olarak bulunmuş olup, 9 (%29) olguda kullanılan ilaç ve süresi öğrenilememiştir. Bu ilaçların kullanımını ameliyattan ortalama 5 gün önce sonlandırılmıştır.

Olguların 2'si (kalkaneus osteomyeliti ve femur amputasyonu) hariç olmak üzere, hepsinde longitudinal insizyonlar kullanılmış olup, tamamından perop derin doku kültürü ve 17'sinden (%55) patolojik inceleme amaçlı biopsi de alınmıştır.

Perop alınan derin kültürlerde S. aureus %80, P. aeruginosa %10, E. coli %5, Citrobacter spp. %5 oranında üretilmiştir. Gentamisine duyarlık %83, orta derecede duyarlık %11, direnç oranı %6'dır.

Tedavisiz geçen sürenin uzunluğu, yaygın yumuşak doku enfeksiyonunun varlığı nedeniyle postoperatif dönemde ortalama 10 gün sistemik antibiyoterapi uygulanmıştır.

G-PMMA zincirleri olguların 12'sinde (%39) kısa süreli geçici, 11'inde (%35) kalıcı, 8'inde (%26) uzun süreli geçici yöntemle uygulanmış (Tablo III); implantasyon esnasında, başta fistülektomi ve küretaj olmak üzere birçok cerrahi yöntem operasyona eklenmiştir (Tablo IV).

Tablo III. G-PMMA zinciri uygulama yöntemlerinin dağılımı

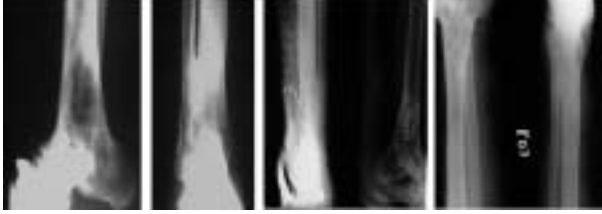
G-PMMA uygulama yöntemi	Olgu sayısı	Oranı (%)
Kısa süreli geçici	12	39
Kalıcı	11	35
Uzun süreli geçici	8	26
TOPLAM	31	100

Tablo IV. G-PMMA zincirinin yerleştirilmesi esnasında ek olarak uygulanan diğer cerrahi yöntemler

Cerrahi yöntem	Uygulama sayısı	Oranı (%)
Fistülektomi	27	87
Küretaj	25	81
Debridman	10	32
Fenestrasyon	10	32
Plak-vida ekstraksiyonu	9	29
Sekestrektomi	7	23
Medullanın oyulması	6	19
Eksternal fiksator uygulaması	4	13
Posterior enstrüman ekstraksiyonu	3	10
İntramedüller çivi ekstraksiyonu	2	6
Grefonaj	2	6
Girdlestone ameliyatı	2	6
Vida ekstraksiyonu	1	3
Yabancı cisim çıkartılması	1	3
Amputasyon	1	3

Biri hariç, yapılan tüm ameliyatlarda 30 boncuklu tek zincir kullanılmış olup, yalnızca 5 fistülü olan ve önceden 6 kez opere edilmiş femur infekte psödoartrozlu bir olguda iki zincir (60 boncuk) uygulanmıştır.

Kısa süreli uygulamada zincir 8. gün çekilmeye başlanmış ve 21 günde tamamı çıkarılmıştır. Uzun süreli uygulamada bu süre ortalama 98 gündür. Olguların 29'unda (%94) pasif dren uygulanmış, 2'sinde (%6) açık yara takibi yapılmıştır. Postop yatağa bağlı kalma süresi ortalama 5 gündür.



Resim 1. Örnek olgu. 36 yaşındaki erkek hastanın kronik tibia distal osteomyeliti (Preop ve postop grafileri).

BULGULAR

Tedavi sonuçları akıntının devamlılığı, ağrının sürekliliği, önceki kırığın kaynaması, patolojik kırık-sekestr-periost reaksiyonu-involukrum gibi radyolojik belirtilerdeki düzelme, BK-ESH-CRP bulgularındaki değişim kriterlerine göre değerlendirilmiştir^{16,17}.

Postop takip süresi ortalama 29,3 (4-75) aydır. Olguların %77'sinde bu süre 1 yıldan fazladır. Ameliyat öncesi fistül ve akıntı mevcut olan 27 hastanın erken postoperatif dönemde akıntı kontrolü yapılmış olup, bu olguların 2'sinde akıntının hiç kesilmediği gözlenmiştir. Geç dönemde de akıntısı kesilmeyen ve her ikisi de opere infekte femur psödoartrozu olan bu hastalardan birinde plak-vida tesbiti çıkarılarak yenisiyle değiştirilmiş, diğerinde plak çıkarılmadan üç vida yenilenmiştir. Takiplerinde düzelme saptanamayan bu iki hastaya, ileri dönemde devamlı irrigasyon-drenaj uygulanmış ve akıntının sona erdiği gözlenmiştir. 25 hastada ise akıntı postop ortalama 4. günde kesilmiş, yalnızca kalkaneus osteomyeliti olan 1 hastada (%4) geç dönemde (postop 8. ay) akıntı başlamıştır. Bu hastanın tedavisi küretaj ve antibiyoterapi ile tamamlanmıştır.

Ameliyat öncesi infekte psödoartrozu mevcut olan 7 hastanın 5'ine (%71) kemik greftlemesi de uygulanmış olup, 7 hastada da tam kaynama izlenmiştir. Bu olgulardan yalnızca 1'i (kaynama mevcut olmasına rağmen) akıntı devam ettiğinden yetersiz sonuç olarak değerlendirilmiştir.

En az 1 aylık erken dönemde %94, en az 3 aylık geç dönemde %87 başarılı sonuç alınmıştır (Tablo V, VI).

Tablo V. Olguların erken dönem sonuçları

Sonuç	Olgu sayısı	Oranı (%)
Yetersiz	2	6
Başarılı	29	94
TOPLAM	31	100

Tablo VI. Olguların geç dönem sonuçları

Sonuç	Olgu sayısı	Oranı (%)
Yetersiz	4	13
Başarılı	27	87
TOPLAM	31	100

TARTIŞMA

Hem hekimler hem de hastalar için büyük bir sorun olarak süregelen kronik osteomyelit, nüfusu genç ve travmaya açık olan ülkemiz açısından ayrı bir önem arz etmektedir. Bu hastalık, açık kırıklar veya cerrahi tedavi gerektiren kırıklarda en sık rastlanan komplikasyonlardandır. Yara boyutu ile osteomyelit arasındaki literatürde geçen açık ilişki kendi klinik gözlemlerimize uymaktadır. G-PMMA zincir uyguladığımız olgularımızda hastalığı oluşturan ana etken %77 oranında iskelet sistemi travmasıdır ve oluşan kırıkların %33'ü açık kırıktır.

Literatürde infeksiyon etkeni olarak en sık *S. aureus* ve ardından *Gr (-)* ajanlar gösterilmiş olup, sonuçlar kendi serimiz ile uyumaktadır¹⁷⁻²⁰. Üreme elde edilen kültür sonuçlarına göre %80 *S. aureus*, %20 *Gr (-)* baskınlığı gözlenmiştir.

Fistülden alınan kültürlerde izole edilen etken ile ameliyatın derin doku kültür üremeleri arasındaki uyumsuzluk sık rastlanan bir sorundur. Fistül kültürlerinde birden çok etken saptanmasının nedeni genellikle kontaminasyondur. Mikst flora için çok sayıda tüp besiyeri kullanmak yerinde bir tedbirdir ve deriden kaynaklandığı düşünülen kontaminasyonlarda etken genellikle üç veya daha fazla kültürde de ürer¹¹. Bu nedenle kesin mikrobiyolojik tanı derin dokulardan alınan kültürler yardımıyla konulmalıdır^{18,21-23}. Çalışmamızda perop tüm hastalarımızdan derin doku kültürleri alınmış ve sonuçlar fistül kültürleriyle değil, derin doku kültürleriyle takip edilmiştir.

Hastalığın şekli yanlış antibiyotik seçimine, aşırı ve uzun süre kullanılmasına müsaittir. Bu durum cerrahi girişimlerin gecikmesine neden olmaktadır. Söz konusu durum çalışmamızda bariz olarak saptanmıştır. Şikayetleri 16 yıl tedavisiz devam eden olgularımız mevcuttur. Antibiyotik tedavisinin sekestr ve destrüksiyon oluşmadan önceki dönemde yeterli olması mümkün iken, aşırı destrükte, sekestrize, skleroze olmuş kronik osteomyelit olgularında cerrahi tedavi mutlaka uygulanmalıdır³.

Antibiyoterapinin, G-PMMA zincir uygulamalarıyla yapılan karşılaştırmasında hasta açısından daha zahmetli olduğu, zincir uygulamalarında ise hasta konforunun daha ön planda bulunduğu görülebilir. Sistemik tedavide yeterli doku konsantrasyonları için yüksek kan düzeylerine ulaşmak ve yüksek doz antibiyotik kullanmak gerekirken, lokal zincir uygulamasında çok düşük serum seviyeleri



ile yüksek lokal konsantrasyon elde edilir. Hematom ve granülasyon dokusu sistemik verilen ilacın yaraya difüzyonunu engellerken, lokal antibiyotik uygulamasında bu yapılar antibiyotiğin yara dışına difüzyonunu engeller ve sonuçta yüksek lokal ilaç konsantrasyonu desteklenmiş olur. Sistemik uygulamada toksik yan etki riski mevcut iken, G-PMMA zincir uygulamasında bu etkiler gözlenmez¹⁹. Biz kendi çalışmamızda, olgularımızın önceden geçirdikleri infeksiyon sürelerinin çok uzun olması ve yaygın çevre yumuşak doku tutulumunun varlığı nedeniyle, ameliyat sonrası dönemde sistemik antibiyotik desteğini de sağladık. Klemm'in önerdiği "yoğun çevre yumuşak doku varlığının kontaminasyon için bir zemin hazırlayacağı ve bu nedenle, en azından yara iyileşmesi döneminde sistemik antibiyotik desteği sağlanması gerektiği" görüşüne katılmaktayız¹⁴.

Grieben²⁴ G-PMMA zincir uygulamasıyla tedavi edilmiş 1247 osteomyelit olgusunda, erken dönemde başarı oranını %91 olarak vermiştir. Aynı araştırmacı nüks nedenleri olarak, içeride osteosentez materyali bırakılmasını ve tüm sekestrlerin çıkarılmamasını göstermiştir. Biz kendi çalışmamızda, geç dönem takiplerimizde tedavisi yetersiz kabul edilen 2 olgumuzda (opere infekte psödoartrozlu iki olgu) osteosentez materyallerini çıkartmadan G-PMMA zinciri uyguladık. Ameliyat sonrası erken dönemde akıntısı devam eden bu olgular, infekte olan tüm biyomateryallerin çıkarılması görüşünü doğrulamıştır.

Olgularımızda geç dönemde %87 başarılı sonuç alınmıştır. Bu oranı Grieben¹⁹ %90,8, Calhoun²⁵ %89,3, Vecsei²⁶ %88, Majid¹⁶ %86, Nelson²⁷ %85 olarak bildirmişlerdir.

G-PMMA zincirleri ile yapılan tedavi sonuçlarının, devamlı irrigasyon-drenaj sistemi sonuçları ile karşılaştırılması önemli avantaj unsurlarını ortaya koymaktadır. Süperinfeksiyon ihtimalinde artış olmaması, hastane hijyeninde düzelme, daha az bakım ihtiyacı, nüks oranında azalma, hastanede kalma süresindeki kısalık G-PMMA zinciri tercihindeki önemli faktörlerdir²⁸⁻³⁰.

G-PMMA zinciri uygulamalarında en iyi sonucu alabilmek için oluşan kavitelerin zincirlerle tamamen doldurulması, pasif dren kullanılması ve yaranın mümkünse primer olarak kapatılması önerilmektedir. Ayrıca nüks durumunda tekrarlı debridmanlar ve yeni zincirler uygulanabilir^{17,19}. Biz çalışmamızda yalnızca iki olguda açık yara takibi uyguladık.

İnfeksiyon kontrolünde akıntıda azalma ve yarada iyileşme en önemli kriterlerdir^{17,19}. İnfekte bölgede kan dolaşımı çok yetersiz olmasına rağmen, lokal gentamisin konsantrasyonları sistemik antibiyoterapinin 10-100 misli olduğundan, dirençli etkenlere bakterisit etki sağlanabilmesi önemli bir üstünlüktür^{14,18,28,31}. Toksik etki görülmemesi, yaranın kapatılabilmesi, hastaların erken mobilizasyonu, tekrarlı müdahalelerin gerekmemesi, az sistemik antibiyotik ihtiyacı, düşük maliyet diğer önemli avantajlardır^{19,28,32}.

G-PMMA zincirlerinin tüm bu özelliklerinin, "kronik osteomyelit tedavisindeki etkili yerini koruyacağını" gösterdiği inancındayız.

KAYNAKLAR

1. Evans RP, Nelson CL, Lange TA. Pathophysiology of osteomyelitis. In: Everts CM (Ed). Surgery of the Musculoskeletal System. New York, Churchill Livingstone, Vol: 5, 1990: 4301.
2. Warner Jr WC. Osteomyelitis. In: Canale ST (ed). Campbell's Operative Orthopedics. St. Louis, Mosby, Vol. 1: 578.
3. Mader JT, Shirliff ME, Calhoun JH. Staging and staging application in osteomyelitis. *Clin Infect Disease* 1997; 25: 1303.
4. Levine SE, Esterhai JL, Heppenstal RB, Calhoun JH, Mader JT. Diagnosis and staging osteomyelitis and prosthetic joint infections. *Clin Orthop* 1993; 295: 77.
5. Mader JT, Cripps MW, Calhoun JH. Adult posttraumatic osteomyelitis of the tibia. *Clin Orthop* 1999; 360: 14.
6. Eckardt JJ, Wirganowicz PZ, Mar T. An aggressive surgical approach to the management of chronic osteomyelitis. *Clin Orthop* 1994; 298: 229.
7. Evans RP, Nelson CL. Gentamycin-impregnated polymethylmethacrylate beads compared with systemic antibiotic therapy in the treatment of chronic osteomyelitis. *Clin Orthop* 1993; 295: 37.
8. Gustilo RB. Management of chronic osteomyelitis. In: Gustilo RB, Gruninger RP, Tsukayama DT (Eds). *Orthopaedic infection. Diagnosis and treatment*. Philadelphia, WB Saunders Company, 1989: 155.
9. Mader JT, Norden C, Nelson JD, Calandra GB. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of osteomyelitis in adults. *Clin Infect Disease* 1992; 15 (Supp 1): 155.
10. Patzakis MJ, Mazur K, Wilkins J, Sherman R, Holtom P. Septopal beads and autogenous bone grafting for bone defects in patients with chronic osteomyelitis. *Clin Orthop* 1993; 295: 112.
11. Walenkamp GHM. Chronic osteomyelitis. How I do it. *Acta Orthop Scand* 1997; 68 (5): 497.
12. Buchholz HW, Elson RA, Heinert K. Antibiotic-loaded acrylic cement: Current concepts. *Clin Orthop* 1984; 190: 96.
13. Seligson D, Klemm K. Antibiotic bone cement combinations. In: D'Ambrosia RD, Marier RL (Eds). *Orthopaedic Infections*. New Jersey, Slack Incorporated, 1989: 385.
14. Klemm KW. Antibiotic bead chains. *Clin Orthop* 1993; 295: 63.
15. Klemm KW. Septopal-a new way of local antibiotic therapy. In: Van Rens TJG, Kayser FH (Eds). *Local antibiotic treatment in osteomyelitis and soft-tissue infections. Proceedings of a symposium*. Amsterdam, Excerpta Medica, ICS 556, 1981: 24.
16. Majid SA, Lindberg LT, Gunterberg B, Siddiki MS. Gentamycin-PMMA beads in the treatment of chronic osteomyelitis. *Acta Orthop Scand* 1985; 56: 265.
17. Walenkamp GHM, Kleijn LLA, Leeuw MD. Osteomyelitis treated with gentamycin-PMMA beads. 100 patients followed for 1-12 years. *Acta Orthop Scand* 1998; 69 (5): 518.
18. Dingeldein E. Bacteriological studies in patients treated with gentamycin-PMMA beads. In: Van Rens TJG, Kayser FH (Eds). *Local antibiotic treatment in osteomyelitis and soft-tissue infections. Proceedings of a symposium*. Amsterdam, Excerpta Medica, ICS 556, 1981: 184.
19. Grieben A. Clinical results of septopal in bone and soft tissue infections. A survey of clinical trials. In: Van Rens TJG, Kayser FH (Eds). *Local antibiotic treatment in osteomyelitis and soft-tissue infections. Proceedings of a symposium*. Amsterdam, Excerpta Medica, ICS 556, 1981: 144.



20. Henry SL, Ostermann PAW, Seligson D. The antibiotic bead pouch technique. *Clin Orthop* 1993; 295: 54.
21. Lipsky BA. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *Clin Infect Disease* 1997; 25: 1318.
22. Perry CR, Pearson RL, Miller GA. Accuracy of cultures of material from swabbing of the superficial aspect of the wound and needle biopsy in the preoperative assessment of osteomyelitis. *J Bone Joint Surg* 1991; 73-A: 745.
23. Tice AD. Outpatients' parenteral antimicrobial therapy for osteomyelitis. *Infect Dis Clin North America* 1998; 12: 903.
24. Grieben A. Results of Septopal in more than 1500 cases of bone and soft-tissue infections: A review of clinical trials. *J Bone Joint Surg* 1980; 62-B: 275.
25. Calhoun JH, Henry SL, Anger DM, Cobos JA, Mader JT. The treatment of infected nonunions with gentamycin-polymethylmethacrylate antibiotic beads. *Clin Orthop* 1993; 295: 23.
26. Vecsei V. Long-term results in the treatment of septic bone and soft-tissue disease with gentamycin PMMA chains and beads. In: Van Rens TJG, Kayser FH (Eds). *Local antibiotic treatment in osteomyelitis and soft-tissue infections. Proceedings of a symposium. Amsterdam, Excerpta Medica, ICS 556, 1981: 50.*
27. Nelson CL, Evans RP, Biah JD, Ca JH, Henry SL, Patzakis MJ. A comparison of gentamycin-impregnated polymethylmethacrylate bead implantation to conventional parenteral antibiotic therapy in infected total hip and knee arthroplasty. *Clin Orthop* 1993; 295: 96.
28. Gruninger RP, Tsukayama DT, Wick B. Antibiotic-impregnated PMMA beads in bone and prosthetic joint infections. In: Gustilo RB, Gruninger RP, Tsukayama DT (Eds). *Orthopaedic infection. Diagnosis and treatment. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1989: 66.*
29. Gustilo RB. Management of infected fractures. In: In: Evarts CM (Ed). *Surgery of the Musculoskeletal System. New York, Churchill Livingstone, Vol: 5, 1990: 4429.*
30. Weise K, Weller S. Indication and use of Septopal in chronic osteitis. In: Van Rens TJG, Kayser FH (Eds). *Local antibiotic treatment in osteomyelitis and soft-tissue infections. Proceedings of a symposium. Amsterdam, Excerpta Medica, ICS 556, 1981: 82.*
31. Kayser FH, Eberle H. Bacteriological aspects of chronic posttraumatic osteomyelitis. In: Van Rens TJG, Kayser FH (Eds). *Local antibiotic treatment in osteomyelitis and soft-tissue infections. Proceedings of a symposium. Amsterdam, Excerpta Medica, ICS 556, 1981: 1.*
32. Bötticher R, Stretz HW. The treatment of infected tissues with the aid of local administration of gentamycin-PMMA chains-a new therapeutic concept? In: Van Rens TJG, Kayser FH (Eds). *Local antibiotic treatment in osteomyelitis and soft-tissue infections. Proceedings of a symposium. Amsterdam, Excerpta Medica, ICS 556, 1981: 184.*