

Gentamisin-Polimetilmetakrilat Zincirlerinin Kronik Osteomyelit Tedavisindeki Etkinliği

Dr. MEHMET S. BİNNET-Dr. ERTAN MERGEN-Dr. ORHAN GİRGIN¹

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi-İbn-i Sina Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı-Ankara Numune Hastanesi 1. Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği ¹

Ankara

ÖZET

Kronik osteomyelitin primer tedavisi cerrahidir. Çalışmamızda redikal cerrahi debridmana ilave olarak 71 olguda Gentamisin-PMMA zincirleri uygulanmıştır. Ortalama 2.7 yıl takip edilen 58 olgunun sonuçlarına göre; Gentamisin - PMMA zincirleri ancak uygun endikasyon ve teknikle uygulandığında, diğer tedavi yöntemlerine alternatif oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kronik Osteomyelit, Gentamisin - PMMA Zincirleri.

THE EFFECT OF GENTAMYCIN-PMMA CHAINS IN TREATMENT OF CHRONIC OSTEOMYELITIS

Primary treatment of chronic osteomyelitis is surgery. During our clinical trial Gentamycin-PMMA chains were used in 71 cases in concert with radical surgical debridment. According to results of chains are used with appropriate indications and technique may be an alternative among other therapeutic means.

Key Words: Chronic Osteomyelitis, Gentamycin-PMMA Chains.

Kronik kemik enfeksiyonuna yönelik tedavinin temelini radikal cerrahi debridmanla birlikte etkin antibakteriyel tedavi oluşturmaktadır. Kemik enfeksiyonlarının özellikleri nedeniyle sistemik antibiyotik uygulamalarının genellikle yetersiz kalması günümüzde lokal uygulamaları yaygınlaştırmıştır. Lokal antibiyotik uygulama yöntemleri içerisinde Gentamisin-PMMA zincirleri, ortamda uzun süreli antibiyotik konsantrasyonunu sağlaması açısından alternatif bir yöntemdir (1).

Polimetilmetakrilat (PMMA); metilmetakrilat moleküllerinin birbirine bağlanmasıyla meydana gelen plastik yapıda bir maddedir. Yalnız başına PMMA'nın herhangi bir antibakteriyel etkisi yoktur. PMMA'nın yapısına ilave edilen uygun antibiyotikler, PMMA'nın fiziksel yapısında değişiklik yapmaksızın, zaman içerisinde diffüzyon yoluyla serbestleşmektedir (2-5).

Bu görüş doğrultusunda araştırmacılar PMMA ile çeşitli antibiyotik kombinasyonlarını farklı vasatlara ekerek %100'lük bakteriyel inhibisyon alanları tesbit ettiler. Uygulandığı ortamda elde edilen bakterisid etki 2-4 haftalık periyodu kapsamaktadır (3,4). Çalışmalar sonrası ideal PMMA-antibiyotik kombinasyonunun gentamisinle olduğu görüşü yaygınlık kazanmıştır. Gentamisin'in termotabil özelliği ile PMMA'nın polimerizasyon sırasında bozulmaması bu kombinasyonu mümkün

kılmaktadır (5). Aminoglikozid yapısındaki antibiyotikler içerisinde geniş spektrumlu, suda iyi çözünürlüğü, allerjik ve toksik etkilerinin daha az olması gentamisin'in diğer avantajlarını oluşturmaktadır (6,7).

Retrospektif çalışmamızda altı yıldır uyguladığımız yöntemin sonuçlarıyla birlikte kronik osteomyelit tedavisindeki yeri literatür ışığı altında tartışılacaktır.

MATERYAL VE METOD

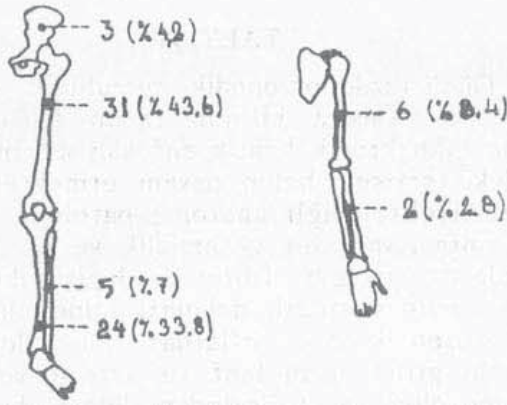
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı ve Ankara Numune Hastanesi 1. Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğinde 1982-1988 yılları arasında 71 kronik osteomyelit olgusuna Gentamisin-PMMA zincirleri uygulanmıştır.

Çalışmamıza temel olan Gentamisin-PMMA zincirleri; herbiri 4,5 mg. gentamisin içeren 10 veya 30 bilyelik zincirlerin krom-nikel tellerle bir araya tutturulmasıyla meydana gelen steril ve standart preparatlar halinde kullanılmıştır.

Olgularımızın genel özelliklerinin dökümü Tablo 1 ve Şekil 1'de sunulmuştur.

Propst'un bildirdiği kriterlere göre patolojinin yerleştiği kemiklerden 25'i (%35.2) stabil, 46'sı (%64.7) anstabil idi (8).

Olguların ameliyat öncesi klinik değerlendirildi-



Şekil 1: Olguların kemiklere göre lokalizasyonu.

Tablo 1: Olgularımızın dökümü.

n	: 71
Erkek	: 53 olgu (%74.6)
Kadın	: 18 olgu (%25.3)
Ortalama Yaş	: 23.1 (4-56 yaş)
39 olgu (%54.9) kronik osteomyelit	
32 olgu (%45.0) postravmatik osteomyelit kökenlidir.	

rilmesinde; 37 olguda (%52.1) enfeksiyon ciltten fistüliye olmuştu, 9 olguda (%12.6) ise çeşitli derecelerde cilt defekti vardı. Radyolojik olarak 19 olguda (26.7) sekestr, 21 olguda (%29.5) belirgin osteosklerotik görünüm primer radyolojik bulgularıdır.

Ameliyat öncesi antibiyogram ve hassasiyet testi yapılan 60 olgunun (%84.5); 37'sinde (%52.1) monoenfeksiyon, 16'sında (%22.5) miks enfeksiyon, 7'sinde (%9.8) ise üreme olmadığı tesbit edildi. 11 olguda (%15.4) ameliyat öncesi test yapılmadı. Staf. aureus en sık karşılaşılan ajan patojendi. Bunu Klebsiella, E.coli, Staf.albus izliyordu.

Etyolojik ajanı tesbit ettiğimiz olgulardan 44'ü (%61.9) gentamisine duyarlı, 7'si (%10) dirençli idi. Olgularımızın laboratuvar bulguları maalesef aynı laboratuvar ve vasat koşullarında gerçekleştirilemedi.

Kemik enfeksiyonunun ilk ortaya çıkışından, çalışmamıza temel olan Gentamisin-PMMA zincirler uygulamamıza kadar geçen süre, ortalama 27.1 aydır (21 gün-46 yıl). 58 olguya (%81.6) daha önce kemik enfeksiyonuna yönelik ortalama 1.55 kez cerrahi girişimde bulunulmuştur (1-5 kez). Rutin uygulanmamakla birlikte, şartlar elverdiği ölçüde olgularımıza ameliyat öncesi fistülografi yapılarak veya fistül yolu ve enfekte dokular metilen mavisiyle boyanarak, cerrahi girişime yardımcı olması amaçlandı.

Olgularımıza cerrahi girişim sırasında tüm enfekte dokuların radikal temizliği, sekestrektomi, fistülektomi ve açılan bölgenin serum fizyolojikle irrigasyonu aseptik prensipler içerisinde gerçekleştirildi. Bu girişim içerisinde nekrotik dokuların yanısıra 10 olguda (%14.0) enfekte zeminin üzerinde bulunan osteosentez materyalleri çıkarıldı. 6 olguda (%8.4) primer cerrahi girişime ilave olarak plastik ve rekonstruktif girişim uygulandı. 9 olguda (%12.6) osteogenezi stimüle etmek amacıyla Doğru Akım Stimülatörü tatbik edildi.

62 olguda (%87.3) kesi yeri aseptik girişimlerde olduğu gibi primer kapatıldı. 9 olguda (%12.6) kapatma sekonder olarak gerçekleştirildi.

Olgularımızda kemiğin tesbiti; 2 olguda (%2.8) çapraz Steinman çivileriyle, 14 olguda (%19.7) eksternal fiksatorle yapıldı. Cerrahi girişim sonrası immobilizasyon; 4 olguda (%5.6) iskelet traksiyonu, 26 olguda (%31.6) ekstremitenin dışardan kontrolünü mümkün kılacak şekilde alçı ile yapıldı.

Gentamisin-PMMA zincirlerinin enfekte bölgede bırakılma süresi, olgunun bulgularına göre Klemm'in bildirdiği kısa ve uzun süreli geçici uygulama şeklinde yapıldı (1). Buna göre olgularımızda zincirler ortalama 69 gün bırakıldı (20-270 gün). Enfekte bölgenin genişliğine göre, olgularımızda zincirler ortalama 33.1 bilye şeklinde kullanıldı (10-90 bilye).

Olgularımızın takip süresi içerisinde anstabilite kriterlerine sahip olanlara Gentamisin-PMMA zincirleri çıkartılarak; 33 olguda (%46.4) iliak kanattan alınan greftlerle osteogenez stimüle edildi. Bu 6 olguda (%8.4) internal fiksasyonla kombine edildi. 1 olguda (%1.4) rezeksiyon artroplastisi yapıldı. 4 olguda (%5.6) intramedüller kanal ve kal dokusu arasında kalan zincirler teknik olarak çıkarılamadı.

Olgularda tedavi süresince gentamisine bağlı toksisite ve allerjik reaksiyona rastlanmadı.

Tüm olgulara her cerrahi girişimden sonra oral olarak da antibiyotik tedavisi uygulandı.

SONUÇLAR

Çalışmamızda sonuçlarımız iki grup halinde ele alınmıştır. İlk grup sonuçları; 1982-1985 yılları arasında Ankara Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda tedavi edilen ve erken sonuçları ortalama 8.3 ay olarak yayınlanan, 22 olgunun sonraki yıllarda yeterli kontrolü gerçekleştirebilen 17 olgusu ele alınarak yapılmıştır (9). Bu serideki 5 olgunun son kontrolleri yapılamadığından değerlendirmeye alınmamıştır.

Son kontrolleri yapılan 17 olgunun takip süresi ortalama 3.7 yıldır (2.1-6.3 yıl). Sonuçlar Tablo 2'de sunulmuştur.

İkinci olgu grubumuz 1986-1988 yılları arasında Ankara Numune Hastanesi 1. Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğinde tedavi gören 49 olgunun yeterli takip edilen 41'i ele alınmıştır. Bu olgu grubunda takip süresi ortalama 9.3 aydır (4-20 ay).

Olgularımızın değerlendirilmesi Probst'un kriterlerine göre yapılmıştır (8). Stabil kemikte birlikte, ekstremiteye destekli veya desteksiz yük verme, fistül veya enflamatuvar semptomların görülmediği, radyolojik enfekte kaviterleri olmadığı ve osteomiyelite ait bulguların bulunmadığı, laboratuvar olarak normal kan ve sedimantasyon bulgularının olduğu olgular semptomuz olarak değerlendirilmiştir.

Enfeksiyonda devamlılık gösteren olguların retrograt incelenmesinde; 1 olguda (% 1.4) sekestirin gözden kaçarak çıkarılamadığı gözlemlendi ve reoperasyonla çıkarıldı.

1 olguda (% 1.4) geniş cilt defekti üzerine kaydırılan adele-deri flebinde, hematoma baskısından dolayı gelişen iskemiye önlemek için ilk 12 saat aktif drenaj yapıldı. Enfeksiyonun devam etmesi üzerine ve olguda diğer tedavi yöntemleri de sonuçsuz kaldığından dizaltı amputasyona gidilmek zorunda kalındı.

Olgulardan 1'inde (% 1.4) yetersiz debritleme yapıldığı vaka tekrar açılınca tesbit edildi.

1 olguda (% 1.4) enfeksiyon bulguları görülmemesine karşın patolojik kırık gelişti ve konserve yöntemlerle tedaviye devam edildi.

Bu yöntemler başarısız olan diğer olgularımızın tetkikinde uygulamada teknik bir hata izlenmedi. Tedavinin sonuç vermediği olgularımızda semptomlara göre farklı yöntemlerle tedavileri sürdürüldü.

Tablo 2

	Toplam		
Takip Edilebilen			
Olgu Sayısı	17	41	58
Ortalama Takip			
Süresi	3.7 yıl	9.3 ay	2.7 yıl
Semptomsuz Olgu	13(%76.4)	28(%68.2)	41(%71.3)
Enfeksiyonun			
Devamı ve			
Amputasyon	4(%23.5)	14(%31.7)	17(%29.3)

TARTIŞMA

Günümüzde ortopedik cerrahinin sürekli gelişiminin yanısıra bilimin tarihi kadar eski bir sorun olan kronik kemik enfeksiyonlarının tedavisindeki tartışma halen devam etmektedir. Kronik osteomiyelite bağlı anatomik-patolojik değişiklikler sonrası vasküler yetersizlik ve çevre yumuşak dokularda yaygın fibrotik değişiklikler gelişir (10). Çevre yumuşak dokuları içine alacak şekilde gelişen kronik enflamatuvar doku değişiklikleri, cerrahi girişimlerin lenf ve arterio-venöz drenaj üzerine olumsuz etkilerinden dolayı, bu bölgedeki vücut direncini en az düzeye indirir (8). Kemik strüktürel morfolojisindeki değişiklikler, enfekte kaviterlerin devamlılığı ve sonuç olarak organizmanın kompanseasyon kapasitesinin azalması nüks riskini tüm yaşam boyu sürekli kılar (11). Stankovic 1924-1978 yılları arasında izlenen 875 kronik osteomiyelit olgusunda % 74.3 oranında nüks geliştiğini bildirmiştir. Bu seride 30 yıllık asemptomatik dönemlerden sonra bile nüks geliştiği vurgulanmaktadır (12).

Olgularımızda enfeksiyonun ilk ortaya çıkışından sonra geçen süre ortalama 2.2 yıldır ve bu süre içinde olgulardan % 81.6'sına birden fazla cerrahi girişim uygulanmıştır. Genel özellikleriyle olgularımızın klinik tablo ve gidişleri literatür verilerine göre daha ağırdır (8,11,12,13,14,15,16). Olgularımızın tedavi sırasındaki ortalama yaşı 23.1 dir. Bu oran sunulan yöntemle tedavi edilen serilerden Vecsei'de 52, Schmidt'de 38.7, Dittmer'de 41, Klemm'de ise 34'dür (11,13,15,16). Ülkemizin sosyo-ekonomik yapısından dolayı kronik kemik enfeksiyonları ister hematojen ister travmatik kökenli olsun genç ve üretici kesimde yoğunlaşmaktadır.

Clawson kronik olgularda tedavinin iskeminin yarattığı patolojik değişikliklere de yönelik olmasını vurgulamıştır (17). Patojen ajanlar avasküler kemik strüktürleri içerisinde yerleşir ve kavitenin sklerotik duvarları antibakteriyel tedavinin bölgedeki etkisini olumsuz yönde etkiler. Kronik osteomiyelit tedavisinde geliştirilen yöntemler ne olursa olsun, primer olarak cerrahi girişimin tedavinin temelini oluşturduğu konusunda kesin fikir birliği vardır (1,8,10,11,18). Uygulanacak ilave yöntemlerin başarısı efektif cerrahi girişime bağlıdır. Primer cerrahi tedavinin yanısıra antibakteriyel tedavinin uygulanma yöntemi konusunda görüşler farklıdır (1,18,19,20). Gentamisin oral yolla minimal absorbe edildiğinden, intramusküler, intravenöz veya lokal uygulanmaktadır. Genellikle tercih edilen 80 mg.lık intramusküler uygulamada 1 saat sonra serum konsantrasyonu 5.1 mikrogram/ml.lik maksimum

seviyeye ulaşır. Bu değer 6 saat sonra 0.6 mikrogram/m³'ye düşer (21). Enjeksiyonu takiben genel vücut dağılımı içerisinde, antibiyotik kandaki seviyelere paralel olarak, morfolojik yapısı normal kemiğe yarı yarıya düşük konsantrasyonlarda ulaşmaktadır. Oran yaygın spongios kemiği içeren bölgelerde tesbit edilmiştir (22). Kortikal yapının yaygın olduğu bölgelerde bu değer daha da düşmektedir. Kronik osteomyelitte bağlı anatomo-patolojik değişikliklerin ortadan kaldıramadığı olgularda parenteral antibiyotik uygulamasının etkinliği tartışmalıdır.

Lokal antibiyotik uygulamaları, instillasyonlar şeklinde başlamış ve Willenegger'in bildirdiği emici-yıkayıcı drenaj sistemiyle yaygınlaşmıştır (20). Emici-yıkayıcı drenaj sistemi uygulamasında tedavinin yanısıra itinalı bir personel ve hasta işbirliğini gerektirmektedir. Uygun şartların sağlanamadığı olgularda görülen ıslanma ve tıkanmalar sonrası süper enfeksiyonlar gelişebilmektedir. Bu problem gerek Yanar'ın gerekse Wallenkampf'ın serilerinde özellikle vurgulanmıştır (10,23). Emici-yıkayıcı drenaj sisteminin dezavantajlarından biri de hastayı uzun süreli yatağa bağlamasıdır (10). Gentamisin-PMMA zincirlerinin avantajı olarak bildirilen bu özellik, serimizdeki olguların %64.7'si anstabilite kriterleri taşıdığından kısa süreli olmamıştır. Stabilizasyon spontan iyileşme için en önemli faktörlerin başında gelmektedir. Olguların %66.1'inde stabil bir kemik elde edebilmek için ilave girişimler uygulanmıştır.

Enfekte bölgenin primer olarak kapatılması septik cerrahide tercih edilmeyen bir yöntemdir. Fakat Klemm'in geliştirdiği Gentamisin-PMMA zincirleri uygulaması tabakaların sıkıca kapatılması ve hemetomun aktif drenajını önlemeye yöneliktir (1). Hematomda yapılan ölçümlerde yüksek antibiyotik konsantrasyonu zincirlerin çevresinde tesbit edilmiştir. Zincirlerden uzaklaştıkça konsantrasyon da azalmaktadır. Gevşek dokularda bu konsantrasyonda bulunurken, kesif yapılarda değerler daha düşmektedir (24).

Olgularımızın %87.3'ünde kesi yeri primer kapatılmıştır. Sekonder kapatma uygulanan %12.6 olgunun %8.4'ünde lokal kas-deri flepleri kaydırılmıştır. Yalnız lokal kas flepleriyle kronik osteomyelit tedavisinin başarısı konusunda görüş birliği vardır (25,26). Yeterli doku ile kapatılamayan olgulardaki sonuçların olumsuzluğu yöntemin savunucuları tarafından da bildirilmektedir (27). Bu yüzden yöntem adaleden zengin bölgelerde daha başarılı sonuçlar vermektedir.

Literatürde *Staf.aereus*'un kronik osteomyelitte primer patojen olduğu konusunda fikir bir-

liği vardır (1,14,18,19,28). Çalışmamızdaki sonuçların da aynı doğrultuda olduğu izlenmiştir.

Cerrahi girişim öncesi sinüs yolundan yapılan kültür ve antibiyogramların güvenilirliği ancak cerrahi girişim sırasında alınan materyallerin sonuçlarıyla doğrulandığında geçerlidir. Dilgindein sinüs ve cerrahi girişim sırasında alınan örneklerin %50 oranında farklı olduğunu tesbit etmiştir (19). Kültür materyallerinin biyolojik karakterlerine göre değişik besiyerleri gerekmekte ve üreme uzun sürede olmaktadır (5). Yeterli şartların sağlanamadığı durumlarda daha kolay üreyen bakteri primer patojen olarak bildirilmektedir. Bakteriyolojik sonuçlar öncelikle yapıldığı laboratuvarın teknik imkanlarına bağlıdır. Olgularımızı aynı laboratuvar koşullarında tetkik etmediğimizden çalışmamıza bakteriyolojik açıdan gerçekçi bir yaklaşım yapmamız güçtür.

Yara sekresyonunda ölçülen gentamisin konsantrasyonu; zincir sayısına, sekresyon miktarına ve implantasyondan sonra geçen süreye bağlı olarak değişir (29). Implantasyondan hemen sonra herbir bilyadan 400-600 mikrogram gentamisin serbest kalır. Bu oran 10 günde 120 mikrograma, 20.ci günde 50 mikrograma düşer (6). Uygulamada efektif süre ilk üç haftayı kapsamaktadır. Olgularımızda zincirlerin enfekte ortamda bırakılma süresi literatüre oranla kısmen uzundur. %64.7 anstabil olguya stabilize edici girişimler gerektiği için Klemm'in önerdiği "uzun süreli geçici uygulama" yöntemi tercih edilmiştir (1). İlk girişimden sonra olguların hasta eden çıkarılıp tekrar yatırılmak zorunda kalınması, süreyi uzatan diğer bir faktör olmuştur.

Çalışmamızdaki sonuçların analizinde iki grup olgumuzda da farklı özellikler göze çarpmıştır. Yöntemin tarafımızdan ilk uygulamaları ve ortalama 8.3 aylık erken sonuçları daha önce yayınlanmıştır (9). Erken sonuçlar olarak, %86.3 olguda primer, %9 olguda sekonder iyileşme, %4.5 olguda ise enfeksiyonda süreklilik tesbit edilmiştir. Bu olguların ortalama 3.4 yıllık takibi sonrasında, enfeksiyon oranı %23.5'dir. Probst 1974-77 yılları arasında aynı prensiplerle tedavi ettiği olguların ilk sonuçlarında %78.5 olan başarı oranının, aynı grubun beş yıl sonraki kontrollerinde %66.9'a düştüğünü bildirmiştir (8). Schmidt 1-5 yıl arasında izlediği 42 olgunun %68.9'unda semptomsuz olarak ifade ettiği iyileşme tesbit etmiştir (15). Sonuçlarımızın bu yönüyle literatürü desteklediği görülmektedir. Uzun takip içerisinde gelişen nükslerde teknik hatalardan ziyade gentamisine karşı gelişen rezistansın etkili olduğu bildirilmektedir (11). Yazar nüks oranını direncin yanısıra doku sklerozuna da bağlamaktadır. Walenkampf uzun takipler-

de gelişen nükslerin, kemiğin strüktürel morfolojisinden kaynaklandığını vurgulamaktadır (10). Jenny beş yıldan uzun takip ettiği olgularının %12.8'inde nüks bildirmiştir (14). Yöntemin geliştiricisi Klemm'in 6-78 ay arasında izlediği 405 olguluk geniş serisinde bu oran %9.6'dır (11).

Ortalama 9.3 ay takip ettiğimiz ikinci olgu grubunda ise yöntem yaygın olarak rutin uygulandı. Olguların son kontrollerinde enfeksiyon %31.7 olguda devam ediyordu. Klemm erken dönemde tekrarlayan enfeksiyonlarda teknik hataların sorumlu olabileceğini bildirmiştir (1). Enfekte dokuların yeterli temizlenemediği, osteosentez materyallerinin çıkarılamadığı, cildin ve uygulanan zincirlerin yetersiz olduğu olgularda

tedavi başarısız olmaktadır (1). Tüm olgularımız içerisinde teknik açıdan %4.2'sinde hata tesbit edilmiştir. Buna göre enfeksiyonda devamlılık gösteren olguların tümünde cerrahi hataların sorumlu tutulamayacağı açıktır. Özellikle rejenerasyon yeteneğini kaybetmiş, eski ve ileri derecede skleroze osteomyelitler tedaviden en az yarar gören olgulardır (28). Ülkemizde yayınlanmış kısıtlı olguları içeren seriler ve erken sonuçlarıyla başarılı izlenimini veren yöntem primer cerrahi debridmana ancak uygun endikasyon ve teknikle ilave edilebilir (9,28).

Bu yöntem hiçbir zaman kronik kemik enfeksiyonları tedavisinde kesin bir çözüm getirmektedir. Ancak uygun olgularda başarılı sonuçlar verdiği gerçeği unutulmamalı ve diğer tedavi yöntemleriyle kombine edilerek uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Klemm, K.: Septopal a New of local Antibiotic Therapy. Local Antibiotic Treatment in Osteomyelitis and Soft Tissue Infections Symposium. Th. J.G. Van Rens and F.H. Kayser, p.24 Excerpta Medica, Amsterdam, 1980.
2. Wahling, H.: Buchholz, H.: Experimentelle und Klinische Untersuchungen zur Freisetzung von Gentamycin aus einem Knochenzement. Chirurg 43. P. 441, 1972.
3. Buchholz, H.W., Engelbrecht, H.: Über die Depotwirkung einiger Antibiotica bei Vermischung mit dem Kunstharz Palacos. Chirurg. 41. 511. 1970.
4. Chapman, M.W., Hadley, W.K.: The Effect of Polymethylmethacrylate and Antibiotic Combination on Bacterial Viability. J. Bone Joint Surg. 58A: 76:1976.
5. Wahling, H.: Buchholz, H.: Knochenzement und Gentamycin. Act. Traumatologie 3, p. 247, 1983.
6. Wahling, H. et al.: The Release of Gentamycin from polymethylacrylate Beads. J. Bone Joint Surg. 60B: 270, 1978.
7. Wahling, H.: Dingeldein, E.: Antibiotics and Bone Cements. Acta Orthop. Scand. 51: 49, 1980.
8. Probst, Uebelhoer, A.: Treatment of Chronic Posttraumatic Osteomyelitis With Gentamycin-PMMA Chains 7-9 Year Follow-up Results. Proceedings of 13th. International Congress of Chemotherapy. Ed. K.H. Spitzzy, K.Karrer. p.28, 1983.
9. Binnet, M.S., Mergen, E.: Yumuşak Doku ve Kronik Kemik Enfeksiyonlarında Gentamisin-PMMA Zincirlerinin Uygulanışı. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Araştırma Dergisi. 4: 121.1986
10. Walenkamp, G.H.I.M. et al: Pharmacokinetic and Nephrotoxicologic Study to the Use of Gentamycin-PMMA Beads. Proceedings of 13th. International Congress of Chemotherapy. Ed. K.H.Spitzzy, K.Karrer. p. 20, 1983.
11. Klemm, K.: Causes of Late Recurrences of Chronic Osteomyelitis Following Local Antibiotic Therapy with Gentamycin-PMMA Beads and Chains. Proceedings of 13th. International Congress of Chemotherapy. Ed.K.H. Spitzzy, Karrer. P.57,1983
12. Stankovic, P., Stuhler, Th., Tilling, Th.: 55 Jahre Osteomyelitis Zbl Chirurgie. 105: 1163, 1980.
13. Dittmer, H., Storm, G.: The Use of Gentamycin-PMMA Beads in the Treatment of Surgical Infections Proceedings of 13th. International Congress of Chemotherapy. Ed. K. H. Spitzzy, K. Karrer. P: 55, Vienna, 1983.
14. Jenny, G., Jenny, Y.: A Five Year Follow-up Study Concerning the Treatment of Bone and Soft Tissue Infection with Gentamycin-PMMA Chains. Proceedings of 13 th. International Congress of Chemotherapy. Ed. K.H. Spitzzy. K.Karrer. P:32, Vienna, 1983.
15. Schmidt, H.G.K., Leffringhausen, W.: Gentamycin-PMMA Beads for Local Treatment of Chronic Osteitis One and Five Year Follow-up Results. Proceedings of 13th. International Congress of Chemotherapy. Ed. K.H. Spitzzy, K.Karrer. p.45, 1983.
16. Vecsei, V.: Long-term Results in the Treatment of Osteomyelitis With Gentamycin-PMMA Beads/Chains. Proceedings of 13th. International Congress of Chemotherapy. Ed. K.H.Spitzzy K.Karrer. p. 36, 1983.
17. Clawson, D.K., Dunn, A.W.: Management of Common Bacterial Infections of Bones and Joints. J. Bone Joint Surg. 49A: 164, 1967.
18. Tachdjian, M.O.: Pediatric Orthopaedics. p. 352. Philadelphia Saunders, 1972.
19. Dilgendein, E. Wahlig, H., Klemm, K.: Gentamycin-PMMA Beads in the Treatment of Chronic Bone Infections-Bacteriological Evaluations. Proceedings of 13th. International Congress of Chemotherapy. Ed. K.H. Spitzzy, K. Karrer. P: 24. Vienna, 1983.
20. Willeneger, J.: Die Antibakterielle Spüldrainage als Behandlungsprinzip bei Chirurgischen Infektionen, Dtch. Med. Wochenschr. 87:1485, 1962.
21. Chisholm, G.D., Calnan, N.D., Waterporth, R.: Distribution of Gentamycin in Body Fluids. Brit. Med. J. 2: 22, 1968.
22. Wiggins, C.E. et al.: Concentration of Antibiotics in Normal Bone J. Bone Joint Surg. 60A: 93, 1979.

23. Yanat, A.N.: Spesifik Kemik Enfeksiyonlarının Tedavisinde Uyguladığımız Devamlı İrrigasyon-Drenaj Yöntemi ve Sonuçları. VII. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı. Yargıçoğlu Mat. Ankara 1983.
24. Wannske, M.: Tscherne, H.: Ergebnisse Prophylactischer Anwendung von Refobacin-Placos bei der Implantation von Endoprothesen des Hüftgelenkes in Hannover. In: Burri, C: Rüter, A.: Lokalbehandlung Chirurgischer Infektionen, Aktuelle Probleme in Chirurgie und Orthopaedie. Vol, p. 201, Huber Bern. 1979.
25. Fitzgerald, R.H., et al.: Local Muscle Flaps in the treatment of Chronic Osteomyelitis. J. Bone Joint Surg. 67A: 175, 1985.
26. Salimbeni, U.G., Santoni, R.P., Vizia, G.P.: Gastrocnemius Myocutaneous Flap: An Alternative Method to Repair Severe Lesions of the Leg. Arch. Orthop. Traumat. Surg. .98: 195, 1981.
27. Lingren, L.: Basics in the Treatment of Orthopaedic Infections With Special Reference To Septopal, Local Antibiotic Treatment in Osteomyelitis and Soft-Tissue Infections Symposium. Th.J.G. Van Rens and F.H. Kayser, P.41. Excerpta Medica. Amsterdam, 1980.
28. Özger H., Temelli, Y., Çabuk M.K. Ertürk. H.: Kronik Kemik Enfeksiyonlarının Tedavisinde PMMA-Gentamcin'li Zincirlerin Kullanımı. VIII. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre K Kitabı. s.218. Yargıçoğlu Matbaası. Ankara, 1985.
29. Hedström, S.A., Lidgren, L., Törholm, C. önnerrfalt, R.: Antibiotic Containing Bone Cement Beads in the treatment of Deep Muscle and Skeletal Infections. Acta Orthop. Scand. 51: 863, 1980.