

تأثیر جنتامایسین موضعی پس از عمل جراحی جاناندازی باز و تثبیت شکستگی استخوان‌های بلند

*دکتر امیررضا صادقی فر، **دکتر افشین ضیایی، *دکتر علیرضا سعید

«دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان»

خلاصه

پیش‌زمینه: عفونت پس از اعمال جراحی ارتوپدی به‌خاطر جریان خون ضعیف استخوان‌های بلند و اکثراً استفاده از وسایل فلزی خطرناک است. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر اضافه نمودن جنتامایسین به‌صورت موضعی به زخم بیمار پس از عمل جاناندازی باز و تثبیت استخوان بلند شکسته بود. **مواد و روش‌ها:** در یک کارآزمایی بالینی، ۱۲۰ بیمار که به علت شکستگی یک استخوان بلند کاندید عمل جراحی جاناندازی باز و تثبیت داخلی بودند به دو گروه همسان و ۶۰ نفره شاهد و مطالعه تقسیم شدند. در گروه شاهد تنها از رژیم سیستمیک استاندارد به عنوان درمان پیشگیرانه استفاده شد، در حالی که در گروه مطالعه علاوه بر رژیم سیستمیک از جنتامایسین موضعی نیز استفاده گردید. تمامی بیماران در یک دوره حداقل ۶ ماهه از نظر علائم عفونت سطحی و عمقی پیگیری شدند. **یافته‌ها:** در گروه شاهد ۱۲ مورد عفونت مشاهده گردید که ۷ مورد سطحی بودند و با درمان موضعی و آنتی‌بیوتیک بهبود یافتند. در گروهی که آنتی‌بیوتیک موضعی گرفتند، ۳ مورد عفونت سطحی مشاهده شد و هیچ مورد عفونت عمقی مشاهده نگردید. مقایسه نتایج نشان داد که عفونت‌های سطحی و عمقی با اضافه کردن جنتامایسین موضعی به رژیم آنتی‌بیوتیک سیستمیک به طور معنی‌داری کاهش یافت ($p=0/01$). **نتیجه‌گیری:** استفاده پیشگیرانه از جنتامایسین به‌صورت موضعی در کنار رژیم استاندارد آنتی‌بیوتیک سیستمیک می‌تواند عفونت پس از عمل جراحی جاناندازی باز و تثبیت داخلی استخوان‌های بلند را کاهش دهد. **واژه‌های کلیدی:** مواد ضدعفونی، عفونت، جنتامایسین، شکستگی باز

دریافت مقاله: ۲ ماه قبل از چاپ؛ مراحل اصلاح و بازنگری: ۲ بار؛ پذیرش مقاله: ۱۰ روز قبل از چاپ

The Effect of Topical Gentamicin after Open Reduction and Internal Fixation of Long Bone Fractures

*Amir Reza Sadeghifar, MD; **Afshin Ziayie, MD; *Alireza Saied, MD

Abstract

Background: Infection is a disastrous complication in orthopaedic surgery, because of poor blood supply of long bones and usage of metal devices. The aim of this study was to evaluate the effect of adding topical gentamicin to the surgical wound after open reduction and internal fixation of a long bone fracture.

Methods: In a clinical trial, 120 patients who were candidates for open reduction and internal fixation of a long bone fracture in a training hospital in Bandar Abbas, Iran were divided into two equal groups (60 patients each). Routine prophylactic standard systemic antibiotic regimen was used in both groups. In the "case group", gentamicin was used topically in operation site in addition to the systemic regimen. All the patients were followed at least for 6 months and observed for superficial and or deep infection signs and symptoms.

Results: In the control group, 12 infections were observed, 7 of which were superficial and cleared with antibiotic and wound care. In the study group only 3 superficial and no deep infections was found. Statistical analysis revealed that both superficial and deep infection rates were significantly lower in the study group ($p=0.01$).

Conclusions: Prophylactic topical use of gentamicin in addition to the systemic regimen can be effective in reducing the rate of infection after open reduction and internal fixation of long bone fractures.

Keywords: Anti bacterial agents; Infection; Gentamicin; Fracture, open

Received: 2 months before printing ; Accepted: 10 days before printing

*Orthopaedic Surgeon, Kerman Neuroscience Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, IRAN.

**Orthopaedic Surgeon, Orthopaedic Department, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandarabbas, IRAN.

Corresponding author: Afshin Ziayie, MD

Shahid Rajaei hospital (trauma Center), shahid chamran Blvd, Shiraz, Iran

e-mail: zyaiafshin@yahoo.com

مقدمه

عفونت پس از عمل جراحی از عوارض خطرناک جاناندازی باز و تثبیت داخلی استخوان می‌باشد که علی‌رغم رعایت تمامی موارد ضد عفونی و استفاده پیشگیرانه از آنتی‌بیوتیک‌های سیستمیک همچنان به عنوان یک عارضه خطرناک باقی مانده است^(۱,۲). اگر چه تاثیر استفاده پیشگیرانه از آنتی‌بیوتیک سیستمیک در جلوگیری از عفونت پس از عمل جاناندازی باز و تثبیت داخلی استخوان‌های بلند در مطالعات مختلف به اثبات رسیده و امروزه مورد استفاده قرار می‌گیرد^(۱-۴)، اما به علت ماهیت این اعمال جراحی که بر روی نسجی با جریان خون ضعیف انجام می‌گیرند و نیز استفاده از وسایل فلزی مانند پلاک، پیچ، پین، ... و نیاز به انجام پیوند استخوان در بعضی از این اعمال جراحی، سطح غلظت آنتی‌بیوتیک در محل جراحی نهایتاً به حد بالایی نمی‌رسد و احتمال خطر عفونت پس از عمل از بین نمی‌رود^(۱,۲,۴,۵). به همین دلیل استفاده پیشگیرانه از آنتی‌بیوتیک‌های موضعی مورد توجه قرار گرفته و در این زمینه مطالعات مختلفی انجام شده است. «کیتینگ»^۱ و «اوسترنان»^۲ و همکاران تاثیر آنتی‌بیوتیک‌های موضعی (جنتامایسین و توبرامایسین) در کاهش عفونت پس از عمل جراحی تثبیت استخوان در شکستگی باز را بررسی کردند^(۶,۸) و دریافتند که استفاده از جنتامایسین به صورت موضعی عارضه جانبی بر روی استخوان و بافت نرم مجاور و همچنین بر روند جوش خوردن استخوان نداشت^(۵-۸). با این حال در ارتباط با این موضوع اختلاف نظر وجود دارد^(۹). باید توجه داشت که در تمامی این تحقیقات از آنتی‌بیوتیک موضعی مخلوط با پلی‌متیل متاکریلات جهت طولانی کردن اثربخشی آنتی‌بیوتیک استفاده شده است و همچنین بیشتر این تحقیقات بر روی شکستگی‌های باز انجام شده است^(۶,۷,۸). در بعضی دیگر از مطالعات اثربخشی آنتی‌بیوتیک‌های موضعی (عمدتاً جنتامایسین مخلوط با پلی‌متیل متاکریلات) در درمان عفونت مزمن استخوان و نه درمان پیشگیرانه بررسی شده است^(۱۰,۱۱,۱۲). هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر جنتامایسین موضعی بدون مخلوط کردن با پلی‌متیل متاکریلات در پیشگیری از عفونت پس از جراحی شکستگی‌های استخوان بدون آسیب شدید بافت نرم بود.

مواد و روش‌ها

در یک کارآزمایی بالینی، ۱۲۰ بیمار که به علت شکستگی در یکی از استخوان‌های بلند (استخوان فمور، تیبیا، استخوان بازو یا ساعد) نیاز به عمل جراحی داشتند، طی مدت حدود ۱۸ ماه در بیمارستان شهید محمدی بندرعباس بررسی شدند. حجم نمونه مطابق بررسی «کامات»^۳ و همکاران^(۱۳) تعیین گردید و طرح پژوهشی توسط معاونت پژوهشی به تایید دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان رسید. شرایط ورود به مطالعه عبارت بودند از: (۱) مرد یا زن با حداقل سن ۱۸ سال؛ (۲) شکستگی یک استخوان بلند منفرد که از نظر خردشدگی در سطح I یا II تقسیم‌بندی «وینکوئیست - هانسن»^۴ قرار داشت. به استثنای شکستگی‌های ساعد که هر شکستگی در این ناحیه (رادپوس، آلنا، دویل ساعد) به عنوان یک مورد محسوب شد؛ (۳) عدم وجود بیماری سیستمیک یا مزمن، شکستگی پاتولوژیک، حاملگی یا درمان قبلی با کورتیکواستروئید؛ و (۴) عدم وجود تروما در ناحیه سر، سینه یا شکم. شکستگی‌های باز بالاتر از درجه I در تقسیم‌بندی «گاستیلو - آندرسون»^۵ یا شکستگی‌های همراه با سندروم کمپارتمان از مطالعه حذف شدند. عمل جراحی و پیگیری بیماران پس از عمل توسط یک نفر واحد انجام شد. ۱۲۰ بیمار واجد شرایط به طور تصادفی به دو گروه شاهد و مداخله (جنتامایسین) تقسیم شدند (هر گروه ۶۰ بیمار). تمامی بیماران تحت عمل جاناندازی باز و تثبیت داخلی قرار گرفتند (جدول ۱).

جدول ۱. مشخصات بیماران دو گروه شاهد و مداخله

متغیر	گروه شاهد	گروه جنتامایسین
جنس		
مرد	۴۶	۴۸
زن	۱۴	۱۲
نوع شکستگی		
بسته	۲۰	۳۰
باز نوع I	۱۱	۳۰
نوع عمل جراحی		
ساعد	۸	۵
بازو	۶	۸
ساق	۲۰	۲۳
کونچر ران	۱۱	۱۰
پیچ و پلاک ران	۱۵	۱۴
پیوند استخوان	۳۰	۲۸

3. Kamath

4. Winquist-Hansen

5. Gustillo-Anderson

1. Keating

2. Osternann

سوزن مورد استفاده در اسپیراسیون به عنوان معیارهای تشخیص عفونت عمقی در نظر گرفته شدند^(۱،۲، ۱۳، ۱۴، ۱۵).

تحلیل کیفی داده‌ها با استفاده از آزمون غیرپارامتری کای دو (χ^۲) انجام گردید و سطح معنی داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در گروه شاهد ۱۲ مورد عفونت سطحی مشاهده شد که ۹ مورد به درمان موضعی زخم و درمان آنتی‌بیوتیک پاسخ دادند و بهبود یافتند ولی در ۳ مورد علی‌رغم این درمان، عفونت سطحی به عفونت عمقی ختم شد. در این گروه ۲ بیمار بدون علائم عفونت سطحی، دچار عفونت عمقی شدند. کشت زخم در ۸ بیمار از ۹ مورد استافیلوکوک طلایی و در ۱ مورد استافیلوکوک اپی‌درمیدیس بود. در ۳ بیمار که پس از ظهور علائم عفونت سطحی، دچار عفونت عمقی شدند عبارت بودند از ۱ بیمار که تحت جراحی تثبیت استخوان ران و ۲ بیمار که تحت جراحی تثبیت تیبیا قرار گرفته بودند. در هر ۳ بیمار پیوند استخوان نیز انجام گرفته بود. کشت زخم این ۳ بیمار شامل ۲ مورد استافیلوکوک طلایی و ۱ مورد اشیریشیا کلی بود. در گروه مداخله ۳ مورد عفونت سطحی یافت شد که به درمان موضعی زخم و آنتی‌بیوتیک پاسخ دادند و بهبود یافتند. در این گروه هیچ مورد عفونت عمقی یافت نشد (جدول ۲).

میانگین فاصله زمان بستری تا عمل جراحی ۳ روز و در هر دو گروه یکسان بود. در هر دو گروه ۱ گرم سفازولین به صورت داخل وریدی نیم ساعت قبل از عمل تجویز گردید و این دوز تا ۴۸ ساعت پس از عمل در فواصل ۶ ساعت تکرار شد. در موارد استفاده از تورنیکت (تنها برای اعمال جراحی ساعد)، دوز اولیه سفازولین ۱۰ دقیقه قبل از باد کردن تورنیکت تجویز گردید. در گروه مداخله علاوه بر این، از ۱۶۰ میلی‌گرم جنتامایسین سولفات (۲ آمپول جنتامایسین ۸۰ میلی‌گرم که جهت تزریق استفاده می‌گردد) در انتهای عمل و پس از شستن محل جراحی و قبل از بستن زخم به صورت موضعی استفاده شد. به این ترتیب که ۱۶۰ میلی‌گرم جنتامایسین به وسیله یک سرنگ در محل عمل و لبه‌های زخم پاشیده شد. اولین زمان تعویض پانسمان ۴۸ ساعت پس از عمل بود. در صورت عدم بروز مشکل، بیماران به طور متوسط چهار روز پس از عمل از بیمارستان مرخص شدند. تمامی بیماران حداقل به مدت شش ماه (تا زمان جوش خوردگی کامل یا بروز عفونت) پیگیری شدند. در طی شش ماه پس از عمل همه علائم عفونت‌های سطحی و عمقی در صورت ظهور ثبت گردید. معیارهای تشخیص عفونت‌های سطحی و عمقی بر اساس معیارهای موجود در مقالات مشابه انتخاب شدند. وجود قرمزی، تورم، تندرُس و ترشح زخم که همراه با کشت مثبت بودند به عنوان معیارهای تشخیص عفونت سطحی؛ و تورم اندام، درد، تب به همراه خروج چرک با اسپیراسیون یا کشت مثبت از نوک

جدول ۲. مشخصات بیماران دچار عفونت عمقی در دو گروه مداخله و شاهد

بیمار	گروه	سن (سال)	نوع شکستگی	نوع میکروب	محل شکستگی	نوع درمان	پیوند استخوان
۱	شاهد	۲۰	بسته	استافیلوکوک طلایی	فemor	میله کونچر	+
۲	شاهد	۲۲	بسته	استافیلوکوک طلایی	تیبیا	پیچ و پلاک	-
۳	شاهد	۳۱	باز	اشیریشیا کلی	فemor	پیچ و پلاک	-
۴	شاهد	۱۹	بسته	استافیلوکوک طلایی	فemor	پیچ و پلاک	+
۵	شاهد	۲۴	بسته	استافیلوکوک طلایی	تیبیا	پیچ و پلاک	+
۶	شاهد	۴۰	باز	استافیلوکوک اپی‌درمیدیس	تیبیا	پیچ و پلاک	-
۷	شاهد	۴۲	باز	استافیلوکوک طلایی	تیبیا	پیچ و پلاک	+
۸	شاهد	۲۳	باز	استافیلوکوک طلایی	تیبیا	پیچ و پلاک	-
۹	شاهد	۳۳	باز	استافیلوکوک طلایی	تیبیا	پیچ و پلاک	-
۱۰	شاهد	۴۶	بسته	استافیلوکوک طلایی	تیبیا	پیچ و پلاک	-
۱۱	شاهد	۲۲	بسته	استافیلوکوک طلایی	فemor	پیچ و پلاک	-
۱۲	شاهد	۳۴	بسته	استافیلوکوک طلایی	تیبیا	میله کونچر	-
۱۳	مداخله	۲۲	بسته	استافیلوکوک اپی‌درمیدیس	فemor	پیچ و پلاک	+
۱۴	مداخله	۲۵	بسته	استافیلوکوک طلایی	تیبیا	پیچ و پلاک	+
۱۵	مداخله	۲۴	بسته	استافیلوکوک اپی‌درمیدیس	تیبیا	پیچ و پلاک	+

مربوط به بیمار مانند عفونت‌های زمینه‌ای، سوء تغذیه، ... و عوامل مربوط به جراح، روش جراحی و شرایط اتاق عمل را بیابند. یافته‌های این مطالعات باعث شده امروزه در مراکز مجهز درمانی، روش‌های جدید تهویه هوای اتاق عمل جهت کاهش ذرات معلق در هوا یا بررسی بیماران قبل از عمل از جهت احتمال وجود سوء تغذیه که بیمار را مستعد به عفونت پس از عمل می‌کند از طریق آزمایش سطح آلبومین خون مورد استفاده قرار گیرد^(۲). باتوجه به اینکه استفاده از چنین تجهیزات و روش‌های پر هزینه در تمام مراکز درمانی امکان پذیر نمی‌باشد، لیکن جستجو برای یافتن روش‌های پیشگیری از عفونت که کم هزینه بوده و استفاده از آنها ساده باشد، اهمیت بیشتری می‌یابد.

تجربه استفاده از آنتی‌بیوتیک موضعی در ارتوپدی اگر چه بسیار محدود بوده، ولی مفید بودن آنها هم در محیط‌های آزمایشگاهی^(۶) و در عمل^(۱۳، ۱۸، ۱۹) به اندازه کافی نشان داده شده است. در مطالعه حاضر از جنتامایسین مایع استفاده شد که حداقل در کوتاه مدت روش مفیدی برای کاهش میزان عفونت بود. همچنان که قبلاً اشاره شد در مورد تأثیر جنتامایسین موضعی بر روند ترمیم استخوان اختلاف نظر وجود دارد و اگرچه مطالعات زیادی نشان داده‌اند که تأثیر بدی ندارد، حداقل یک مطالعه احتمال وجود مضراتی را مطرح کرده است^(۹). در مطالعه فعلی از نظر میزان و میانگین زمان بدست آمدن جوش خوردگی در دو گروه تفاوت معنی‌دار وجود نداشت. انتخاب جنتامایسین در این مطالعه به دلیل قیمت ارزان و دسترسی آسان به آن بود، ولی باید در نظر داشت که بسیاری از ارگاناسم‌های جدا شده از زخم‌های ارتوپدی ارگاناسم‌های گرم منفی هستند و آمینوگلیکوزیدها انتخاب اول برای آنها محسوب می‌شوند.

بیشتر مطالعات قبلی از آنتی‌بیوتیک‌های موضعی در همراهی با یک ماده نگه‌دارنده مثل پلی‌متیل متاکریلات یا جایگزین‌های پیوند استخوان استفاده کرده‌اند. به‌جز هزینه نسبتاً بالای این مواد، بعضی از آنها بایستی طی یک عمل جراحی جداگانه از بدن بیمار خارج شوند و حداقل از نظر تئوری زمانی که از آنتی‌بیوتیک خالی شوند، خود به عنوان یک جسم خارجی می‌توانند مستعدکننده عفونت باشند.

درجه‌بندی عوارض زخم جراحی می‌تواند پیچیده باشد. «لیدول»^۱

در مدت پیگیری بیماران، در گروه شاهد ۵ مورد جوش نخوردگی استخوان مشاهده گردید که شامل ۲ مورد شکستگی تیبیا و ۱ شکستگی استخوان ران مربوط به بیمارانی که دچار عفونت عمقی شده بودند، ۱ مورد شکستگی استخوان بازو و ۱ مورد شکستگی ران بود. میانگین زمان جوش خوردن در بقیه بیماران این گروه ۴/۳۵ ماه بود. در گروه مداخله نیز ۳ مورد جوش نخوردگی مشاهده گردید و میانگین زمان جوش خوردن در بقیه بیماران این گروه ۴/۳۶ ماه بود.

مقایسه داده‌های دو گروه نشان داد که عفونت عمقی به‌طور معنی‌داری در گروه مداخله (جنتامایسین موضعی به همراه آنتی‌بیوتیک سیستمیک) کمتر از گروه شاهد (تنها آنتی‌بیوتیک سیستمیک) ($p=0/034$)؛ و عفونت سطحی در گروه مداخله به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود ($p=0/002$). لازم به ذکر است که در محاسبات آماری ۳ بیماری که پس از ظهور علائم عفونت سطحی دچار عفونت عمقی شدند، تنها جزو موارد عفونت عمقی منظور شدند. مقایسه مجموع موارد عفونت سطحی و عمقی در دو گروه نشان داد که موارد عفونت به‌طور معنی‌داری در گروه مداخله کمتر از گروه شاهد بود ($p=0/01$) (جدول ۳). بین تعداد موارد جوش نخوردگی و میانگین زمان رسیدن به جوش خوردگی کامل در دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.

بحث

عفونت پس از عمل جراحی ارتوپدی از جمله جاناندازی باز و تثبیت داخلی استخوان از عوارضی است که درمان آن مشکل و پرهزینه می‌باشد. باید توجه داشت در مواردی، عفونت استخوان پس از عمل جراحی (استئومیلیت) می‌تواند منجر به جوش نخوردن استخوان شود^(۱۲، ۱۳) که درمان آن می‌تواند بسیار مشکل، وقت گیر، پرهزینه و خسته‌کننده برای بیمار و پزشک باشد. لذا هرگونه اقدامی که بتواند احتمال عفونت پس از عمل جراحی را کاهش دهد ارزش مطالعه دارد. امروزه شاهد مطالعات متعددی هستیم که هر یک به دنبال پیدا کردن روش‌های کاهش عوامل خطر ایجاد عفونت پس از عمل جراحی هستند. این مطالعات سعی می‌کنند عوامل خطر

دسترس می‌باشد، استفاده گردید و با توجه به روش استفاده آسان از آن و نتایج مطلوب آن در کاهش عفونت پس از عمل جراحی جاناندازی باز و تثبیت داخلی استخوان‌های بلند، می‌توان امید داشت که با استفاده از این روش احتمال عفونت پس از عمل جراحی جاناندازی باز و تثبیت داخلی استخوان را کاهش دهد. محدودیت عمده این مطالعه کوتاه بودن نسبی زمان پیگیری بیماران بود، و امکان پیگیری تا یک سال یا بیشتر فراهم نگردید و فقط به پیگیری تا زمان جوش خوردگی کامل یا ایجاد عفونت به مدت شش ماه بسنده شد. محدودیت دیگر مطالعه یکسان نبودن زخم، شکستگی‌های بیماران، زمان و نوع عمل بود. همچنین به منظور جلوگیری از تورش در تحقیق، بیمارانی که شکستگی‌های متعدد و یا آسیب‌های دیگر همراه با شکستگی داشتند از مطالعه خارج شدند. در مجموع تمامی عوامل ذکر شده نیاز به مطالعات بیشتر و کامل‌تر را تاکید می‌نمایند.

و همکاران^(۳۰) عفونت زخم جراحی را به ۴ درجه تقسیم کردند: (۱) بدون هیچ نشانه عفونت، (۲) احتمال عفونت، (۳) عفونت جزئی و (۴) عفونت شدید. بعضی دیگر از نویسندگان عفونت زخم را به صورت التهاب همراه با کشت مثبت تعریف کرده‌اند. در این مطالعه برای تشخیص زخم از ملاک‌های سخت‌گیرانه استفاده نشد و این باعث گردید که میزان بالاتری از عفونت نسبت به گزارش‌های دیگر بدست آید. البته به دلیل آن که هر دو گروه توسط یک مشاهده‌گر بررسی شدند و شرایط عمل جراحی نیز برای هر دو گروه یکسان بود، شاید این موضوع اهمیت چندانی نداشته باشد، چرا که در اینجا «نسبت‌ها» مقایسه شدند و نه «میزان‌ها».

اگرچه مطالعه حاضر با نواقصی همراه بود و برای رسیدن به نتایج قطعی نیاز به مطالعات بیشتر می‌باشد، اما با توجه به اینکه در این مطالعه از آمپول جنتامایسین، که در تمام مراکز درمانی در

References

- 1. Court-Brown CM.** Principles of internal fixation. In: Bucholz RW, Court-Brown CM, Heckman ID, Tornetta P, editors. Rockwood and Green's fracture in adults. 7th ed. Philadelphia: Lippincott, Willim's & Wilkins; 2010. p 162-91.
- 2. Cleveland KB.** General principles of infection. In: Canale ST. Campbell's Operative Orthopaedics. 10th ed. St. Louis: Mosby; 2013. p 706-25.
- 3. Schurman DJ, Hirshman HP, Kajiyama G, Moser K, Burton DS.** Cefazolin concentrations in bone and synovial fluid. *J Bone Joint Surg Am.* 1978;60(3):359-62.
- 4. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Glimcher MJ, Cooper RR, Recher R.** Bone biology. *J Bone Joint Surg Am.* 1995;77(8):1256-75.
- 5. Yamada K, Matsumoto K, Tokimura F, Okazaki H, Tanaka S.** Are bone and serum cefazolin concentrations adequate for antimicrobial prophylaxis? *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469(12):3486-94. doi: 10.1007/s11999-011-2111-8.
- 6. Eckman JB Jr, Henry SL, Mangino PD, Seligson D.** Wound and serum levels of tobramycin with the prophylactic use of tobramycin-impregnated polymethylmethacrylate beads in compound fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 1988; (237):213-5.
- 7. Keating JF, Blachut PA, O'Brien PJ, Meek RN, Broekhuysen H.** Reamed nailing of open tibial fractures: does the antibiotic bead pouch reduce the deep infection rate? *J Orthop Trauma.* 1996;10(5):298-303.
- 8. 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.
- 9. Isefuku S, Joyner CJ, Simpson AH.** Gentamicin may have an adverse effect on osteogenesis. *J Orthop Trauma.* 2003;17(3):212-6.
- 10. Cornell CN, Tyndall D, Waller S, Lane JM, Brause BD.** Treatment of experimental osteomyelitis with antibiotic-impregnated bone graft substitute. *J Orthop Res.* 1993;11(5):619-26.
- 11. Levy M, Goldberg I, Maor P.** Treatment of chronic osteomyelitis by insertion of gentamicin-containing methyl methacrylate. *Contemp Orthop.* 1981;3:1114.
- 12. 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.
- 13. Kamath S, Sinha S, Shaari E, Young D, Campbell AC.** Role of topical antibiotics in hip surgery. A prospective randomised study. *Injury.* 2005;36(6):783-7.
- 14. Henry SL, Hood GA, Seligson D.** Long-term implantation of gentamicin-polymethylmethacrylate anti-biotic beads. *Clin Orthop Relat Res.* 1993;(295):47-53.
- 15. Hanssen AD, Osmon DR.** The use of prophylactic antimicrobial agents during and after hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1999;(369):124-38. Review.
- 15. Hanssen AD, Osmon DR.** The use of prophylactic antimicrobial agents during and after hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1999;(369):124-38. Review.
- 16. Pollock AV.** Topical antibiotics in the prophylaxis and treatment of surgical infection. *Infect Surg.* 1984; 4:744-7.

17. Gingrass RP, Close AS, Ellison EH. The effect of various topical and parenteral agents on the prevention of infection in experimental contaminated wounds. *J Trauma*. 1964;4:763-83.

18. Harkess JW, Crokarell JR. Arthroplasty of the hip. In: Canale ST, Campbell's Operative Orthopaedics. 12th ed. St Louis: Mosby; 2013. p 159-300.

19. Dirschl DR, Wilson FC. Topical antibiotic irrigation in the prophylaxis of operative wound infections in orthopedic surgery. *Orthop Clin North Am*. 1991;22(3):419-26. Review.

20. Savitz SI, Savitz MH, Goldstein HB, Mouracade CT, Malangone S. Topical irrigation with polymyxin and bacitracin for spinal surgery. *Surg Neurol*. 1998;50(3):208-12.

21. Lidwell OM, Lowbury EJ, Whyte W, Blowers R, Stanley SJ, Lowe D. Infection and sepsis after operations for total hip or knee-joint replacement: influence of ultraclean air, prophylactic antibiotics and other factors. *J Hyg (Lond)*. 1984; 93(3):505-29.