

Ağır Yumuşak Doku, Kemik ve Eklem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Sulbaktam/Ampisilin'in Etkinliği

THE EFFECTIVENESS OF SULBACTAM/AMPICILLIN IN THE TREATMENT OF SEVERE SOFT-TISSUE, JOINT AND BONE INFECTIONS

Davut KESKİN*, Naci EZİRMİK*, Orhan KARSAN**, Bülent ALPARSLAN***

* Yrd.Doç.Dr.,Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji AD.,

** Doç.Dr.,Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji AD, ERZURUM

***Prof.Dr.,Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji AD, AYDIN

Özet

Ağır yumuşak doku, eklem ve kemik enfeksiyonları geliştirilen değişik tedavi yöntemlerine rağmen hastalar ve ortopedistler için ciddi sorunlar yaratmaya devam etmektedir. Enfeksiyona sebep olan mikroorganizmaların antibakteriyel tedaviye yüksek oranda direnç göstermelerinden dolayı uygun antibiyotiğin belirlenmesi çok önemlidir. Biz, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalında, 1995-1998 yılları arasında, yumuşak doku, eklem ve kemik enfeksiyonu bulunan 38 hastayı sulbaktam/ampisilin ile tedavi ederek elde edilen sonuçları değerlendirdik. 25'i (%65.8) erkek, 13'ü (%34.2) kadın olan olguların yaşları 4-58 (ortalama 25.5) yıldır. Etiyolojik faktörler 8 olguda (%21.1) akut ve subakut osteomyelit, 3 olguda (%7.8) akut osteomyelit ve septik artrit, 8 olguda (%21.1) septik artrit, 7 olguda (%18.4) kronik osteomyelit ve 12 olguda (%31.6) trafik kazası ve ateşli silah yaralanması olarak belirlenmiştir. Etkin mikroorganizmanın %64.9 stafilokok olduğu olgularda antibiyotik tedavisine ortalama olarak parenteral 17.3 gün, oral 24.6 gün devam edildi. 3 ay-3 yıl (ortalama 14 ay) takip sonunda %75 olguda iyi, %19.4 olguda yeterli ve %5.6 olguda ise başarısız sonuç alındığı tesbit edildi. Sonuç olarak sulbaktam/ampisilin tedavisinin ağır yumuşak doku, eklem ve kemik enfeksiyonlarında etkili olduğu kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Sulbaktam/ampisilin, Yumuşak doku, Eklem ve kemik enfeksiyonları

T Klin Tıp Bilimleri 1998, 18:150-155

Summary

Despite the different treatment methods, the treatment of severe soft-tissue, joint and bone infections is difficult for patients and orthopedists. The antibiotics that are applied for the treatment of infections must be suitable and effective because pathogen organisms are highly resistant. We treated 38 patients who had soft tissue, joint and bone infections through sulbactam/ampicillin and evaluated the results in the Department of Orthopaedics and Traumatology of Atatürk University Medical School, between 1995-1998. Of these cases, 25 (65.8%) were males and 13 (34.2%) females. The mean age was 25.5 years, ranging from 4 to 58 years. Etiological factors were acute and subacute osteomyelitis in 8 (21.1%) cases, acute osteomyelitis and septic arthritis in 3 (7.8%) cases, septic arthritis in 8 (21.1%) cases, chronic osteomyelitis in 7 (18.4%) cases, traffic accident and gunshot wound in 12 (31.6%) cases. 64.9% of pathogen organisms were *Staphylococcus aureus*. The mean antibiotic treatment time was 17.3 days by intravenous and 24.6 days by oral administration. The cases were followed up with an average period of 14 months (3 months - 3 years), and favourable result in 75% of the cases, adequate result in 19.4% of the cases, unfavourable result in 5.6% of the cases were obtained. As a conclusion, it was concluded that the sulbactam/ampicillin treatment is effective in severe soft-tissue, joint and bone infections.

Key Words: Sulbactam/ampicillin, Infections of soft-tissue, Joint and bone

T Klin J Med Sci 1998, 18:150-155

Ağır yumuşak doku, eklem ve kemik enfeksiyonları, günümüzde geliştirilen değişik tedavi yön-

temlerine rağmen, hastalar ve Ortopedistler için ciddi sorunlar yaratabilmektedir.

Geliş Tarihi: 13.01.1999

Yazışma Adresi: Dr.Davut KESKİN
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji AD
25240, ERZURUM

Bu tür enfeksiyonlarda tedaviyi zorlaştıran en önemli neden; enfekte bölgede kan dolaşımının ileri derecede bozulmasıdır. Özellikle skleroze kemik ile bunu çevreleyen kalın nedbe dokusuna, antibiyotiklerin etkili bir düzeyde ulaşımı yetersiz

kalmaktadır. Mikroorganizmalar için çok iyi bir barınak olan skleroze kemikte etkili olabilecek antibiyotik yoğunluğunu sağlamak için kemoterapi, selektif bir cerrahi girişim ile kombine şekilde uygulanmalıdır (1).

Kemoterapotik ve antibiyotik çağından önce beta-hemolitik streptokoklar enfeksiyon etkeni olarak görülürken, bu ilaçların kullanımından sonra antibiyotiklere dirençli stafilokoklar ve pseudomonaslar etken olarak karşımıza çıkmaya başlamıştır (2).

Kemik, eklem enfeksiyonlarında hastalık etkeni olan bakterilerin türü, hastanın yaşına göre değişir. Ancak olguların çoğunda Staphylococcus aureus enfeksiyondan sorumludur. Bu nedenle, tedavide penisilinaza dayanıklı penisillin veya sefalosporin grubundan bir antibiyotik seçilmelidir (3,4,5,6).

Bu çalışmamızda, ülkemizde son yıllarda kullanım alanına giren ve beta laktamazların inhibitörü olan sulbaktam/ampisilin'in ağır yumuşak doku, eklem ve kemik enfeksiyonlarındaki etkinliğini araştırmayı amaçladık.

Bütün penisillinlerde temel yapı, 6-amino penisilanik asittir (6-APA). 6-APA, bir tiazolidin halkası ile buna bağlı dörtlü bir beta-laktam halkasından oluşmuştur. Antibakteriyel etki için 6-APA halkasının bozulmamış olması gerekir. Eğer beta-laktam halkası, beta-laktamazlar adı verilen enzimlerle açılırsa, penisilolik asit meydana gelerek antibakteriyel etki kaybolur (4).

Penisilinleri etki bakımından 3 grupta toplamak mümkündür:

1. Gram (+) bakterilere yüksek etkili ve penisilinaz tarafından inaktive olanlar; (penisilin G, penisilin V).
2. Gram (+) bakterilere daha az etkili fakat penisilinaza dayanıklı olanlar; (metisilin, oksasilin).
3. Gram (+) ve gram (-) lere etkili, geniş spektrumlu ve penisilinaza dayanıklı olanlar; (ampisilin, karbenisilin) (7).

Temel penisillin çekirdeğinin bir türevi olan ampisilinin, irreversibl beta-laktamaz inhibitörü olan sulbaktam ile kombine edilerek direkt an-

timikrobiyal aktivitesi ve kullanılabilir spektrum genişliği arttırılmıştır.

Sulbaktam/ampisilin penisilline aşırı hassasiyeti olan kişilerde anafilaktik reaksiyonlar yapabilir. Seyrek olarak diare, yumuşak gaita, bulantı, kusma ve deri döküntüsü gibi yan etkiler bildirilmiş ise de bu preparata karşı toleransın oldukça iyi olduğu rapor edilmektedir.

Materyel ve Metod

Materyalimizi Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji kliniğinde, 1995 - 1998 yılları arasında, yumuşak doku, eklem ve kemik enfeksiyonu nedeni ile yatarak tedavi gören 38 olgu oluşturmaktadır. Olgularımızın 25'i (%65.8) erkek, 13'ü (%34.2) kadındır.

Yumuşak doku ve kemik enfeksiyonu olan olgularımızda, etiyolojik faktörlerin 8 olguda (%21.1) akut ve subakut osteomyelit, 3 olguda (%7.8) akut osteomyelit ve septik artrit, 8 olguda (%21.1) septik artrit, 7 olguda (%18.4) kronik osteomyelit ve 12 olguda (%31.6) trafik kazası ve ateşli silah yaralanması olduğu tesbit edilmiştir.

Sulbaktam/ampisilin ile yapılan medikal tedavi yanında debridman, drenaj, küretaj ve sekestrektomi, iskelet traksiyonu ve internal sütür gibi değişik cerrahi tedavi yöntemlerinin en az biri bütün hastalara uygulanmıştır.

Çalışma grubumuzu oluşturan olgularda enfeksiyon etkenini saptamak amacı ile yumuşak doku veya kemikten ameliyattan önce ve ameliyat sırasında, uygun şartlarda materyal alınarak mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilmiştir. Kirby-Bauer ve disk difüzyon yöntemi ile bu materyallerden kültür-antibiyoqram yapılarak, patojen mikroorganizmaların tipleri ve sulbaktam/ampisiline karşı duyarlılıkları belirlenmiştir. Ameliyat öncesi ve ameliyat sırasında alınan numunelerin kültür-antibiyoqram sonuçlarının farklı çıktığı durumlarda ameliyatta alınan materyallerin sonuçları esas alınmıştır. Sadece subakut osteomyelit olan bir olguda, kültüre müsait materyal alınmadığı için antibiyoqram yapılmadan sulbaktam/ampisilin uygulanmıştır.

Tüm olgularda tanı ve prognozu belirlemek amacı ile röntgen tetkikleri, tam idrar, hemogram ve sedimentasyon hızı incelenmiştir. Bu tetkiklerin

sonuçları koyduğumuz tanıları destekler nitelikteydi ve uygulanan tedavinin başarılı olması ile orantılı olarak normaleştikleri gözlemlendi.

Bu çalışmamızda; sulbaktam/ampisilin başlangıçta günde iki defa 12 saat ara ile parenteral (İV), klinik ve laboratuvar bulguların düzelmesi ile günde iki defa oral olarak kullanılmıştır. 10 yaşın üzerindeki 24 olguda (%63.1) 2x1 gr ve 6 olguda (%15.8) 2x2 gr, 10 yaşın altındaki 8 olguda ise (%21.1) 2x0.5 gr parenteral (İV) uygulama yapılmıştır. Oral yoldan ise 10 yaşın altındaki çocuklarda sultamisilin dozu 50 mg/kg/gün, erişkinlerde ise 2 defa 375-750 mg olacak şekilde verilmiştir.

Bulgular

En küçük olgumuz 4, en büyük olgumuz 58 yaşında olup yaş ortalaması 25.5'tur. Olgularımızın yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde hastalığın 4-20 yaş grubu içerisinde yoğun olduğu (%52.7) saptandı (Tablo 1).

Kültüre elverişli materyal alınmayan subakut osteomyelitli 1 olgu dışında, diğer olguların tümünde tedavi başlangıcında alınan materyallerden yapılan kültür-antibiyoqramlarda 24 olguda stafilocok (%64.9), 4 olguda Pseudomonas (%10.8), 2 olguda E. coli (%5.4) üredi. 7 olguda ise (%18.9) üreme olmadı (Tablo 2).

Sulbaktam/ampisiline bağlı yan etki nedeni ile, çalışma grubundan çıkarılan 2 olgu (%5.3) ve kültüre elverişli materyal alınmayan 1 olgu dışında kalan 35 olgunun tümünde kültür-antibiyoqramda belirlenen patojen etkenlerin, tedavi süresince kontrolleri yapılarak kullanılan antibiyotiklerin etkinliği incelendi. Üreme olan 28 olgunun 23'ünde başlangıçta üreyen patojen etkenlerin kaybolduğu ve üremenin olmadığı, 6 olguda ise ilk patojen etkenlerin kaybolduğu, ancak başka patojenlerin ortaya çıktığı saptandı.

Bakteriyolojik yönden kolonizasyon ve süperenfeksiyon olarak değerlendirilen bu 6 olgunun 4'ünde yeni patojen etkenler sulbaktam/ampisiline duyarlı olduğundan, mevcut tedaviye devam edildi ve daha sonraki kontrollerde üremenin olmadığı, enfeksiyonun kaybolduğu gözlemlendi. Geri kalan 2 olguda ise, yeni üreyen Pseudomonas aeruginosa ve Enterobacter aerogenes'in sulbak-

Tablo 1. Olguların yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş Grupları	Olgu Sayısı	%
4 - 10	8	21.1
11 - 20	12	31.6
21 - 30	6	15.8
31 - 40	2	5.2
41 - 50	7	18.4
51 - ↑	3	7.9
Toplam	38	100

Tablo 2. Olgularda patojen etkenlerin dağılımı

Patojen Etken	Olgu Sayısı	%
Koagülaz (+) Stafilocok	20	54.1
Koagülaz (-) Stafilocok	4	10.8
Pseudomonas	4	10.8
E. coli	2	5.4
Üreme Yok	7	18.9
Toplam	37	100

tam/ampisiline karşı dirençli olduğu ve tedaviye cevap almadığı saptandığından mevcut tedavi değiştirilip başka antibiyotiğe geçildi. Üreme olmayan 7 olgunun (%18.9) daha sonraki kontrollerinde yine üremenin olmadığı ve enfeksiyonun giderek azalıp kaybolduğu belirlendi.

Olgularımızda parenteral sulbaktam/ampisilin uygulamasına en az 12 gün, en fazla 28 gün, ortalama ise 17.3 gün devam edildi. Oral sultamisilin uygulama süresi ise en az 14 gün, en çok 34 gün olup ortalama 24.6 gündü. Toplam antibiyotik uygulama süresi ortalama 34.2 gündür.

Bulantı, kusma, hiperemi ve ağır derecede ürtiker nedeni ile çalışmadan çıkarılan 2 olgu dışında (%5.3) tüm olgularda sulbaktam/ampisiline karşı tolerans çok iyi olarak tesbit edildi.

Yan etkiler nedeniyle çalışmadan çıkarılan 2 olgu dışındaki 36 olguda, tedavi sonrasındaki en kısa takip süresinin 3 ay, en uzun takip süresinin 3 yıl ve ortalama takip süresinin ise 14 ay olduğu belirlendi.

Kontrollerde klinik ve bakteriyolojik olarak hastalığın iyileşme durumu esas alınarak yapılan

Tablo 3. Tedavi sonuçları

Değerlendirme	Olgu Sayısı	%
KLİNİK		
Şifa	24	66.7
İyileşme	10	27.8
Başarısız	2	5.5
Toplam	36	100
BAKTERİYOLOJİK		
Şifa	29	82.9
Kolonizasyon ve Süperenfeksiyon	4	11.4
Başarısız	2	5.7
Toplam	35	100
GLOBAL (Klinik ve Bakteriyojik Sonuçların Ortalaması)		
İyi	27	75
Yeterli	7	19.4
Başarısız	2	5.6
Toplam	36	100

global değerlendirmeye göre tedavi sonuçları; 36 olgunun 27'sinde (%75) iyi, 7 olguda (%19.4) yeterli, 2 olguda (%5.6) ise başarısız sonuç elde edilmiştir (Tablo 3).

Tartışma

Çalışmamızı oluşturan olguların çoğunluğunun erkek oluşu ve kemik, eklem enfeksiyonu gösteren olguların %52.7'sinin 4-20 yaş grubu içerisinde olması genç erkeklerin travmaya daha çok maruz kalması ile açıklanabilir.

Yumuşak doku, eklem ve kemik enfeksiyonlarında en sık rastlanılan patojen etken *Staphylococcus aureus*'tur. Daha az sıklıkla *E.coli* ve *Pseudomonas* görülmektedir (6,8-13). Nade (11) çocuklardaki akut hematojen osteomyelitte etkenin %80'in üzerinde *Staphylococcus aureus* olduğunu bildirmiştir. Craigen ve ark. (14) 20 yıllık bir sürede akut hematojen osteomyelit bulunan 275 çocuğu incelemişler ve en çok görülen mikroorganizmanın *Staphylococcus aureus* olduğunu, ancak yıllar içinde *Staphylococcus aureus*'un sebep olduğu osteomyelitlerin azaldığını, %55'ten %31'e düştüğünü ifade etmişlerdir.

Tedavi başlangıcında kültür yapmak için materyal alınabilen 37 olgumuzun 24'ünde (%64.9) stafilokokların üremesi literatür ile uygunluk göstermektedir.

Kemik ve eklem enfeksiyonlarının en çok görülen nedeni *Staphylococcus aureus* olduğu için kültür-antibiyoqram sonucu çıkıncaya kadar hastalara verilecek antibiyotiğin bu mikroorganizmaya etkili ve penisilinaza dirençli olması gerektiğinde ortopedistler hemfikirdir (5,6,15). Green ve Edwards (5) oksasilin, nafsilin ve metisilin'in seçilebileceğini, ancak metisilin'in interstisyel nefrit, nafsilin'in ise enfeksiyon yerinde damar dışına sızarsa cilt ve cilt altı dokulara zarar verebileceğinin göz önünde bulundurulması gerektiğini belirtmişlerdir.

Aronoff ve ark. (16) akut osteomyelit ve/veya septik artriti bulunan çocukları ardışık olarak parenteral ve oral sulbaktam/ampisilin ile başarılı bir şekilde tedavi etmişler ve bu tedavi yaklaşımının hastanede yatma süresini azalttığını ifade etmişlerdir.

Loffler ve ark. (17) kemik, eklem veya yumuşak doku enfeksiyonu bulunan hastaların bir kısmını sulbaktam/ampisilin, bir kısmını da sefotaksim ile tedavi etmişler ve sulbaktam/ampisilin ile elde edilen sonuçların en az sefotaksim kadar başarılı olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Antibiyotik tedavisinin ne kadar süreyle uygulanması gerektiği tartışmalıdır. Green ve Edwards (5) akut hematojen osteomyelitli olgularda, eğer antibiyotiğe klinik cevap varsa intravenöz olarak 7-10 gün devam edildikten sonra oral tedaviye geçip toplam 6 hafta antibiyotik kullanmanın yeterli olduğunu, Scott ve ark. (15) intravenöz olarak 2 hafta oral olarak da 4 hafta antibiyotik kullanmanın gerekli olduğunu bildirmişlerdir. Blockey ve Watson (18) osteomyelitlerde rekürrensleri önlemek için antimikrobiyal tedavi süresinin 3 haftayı geçmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir. Peltalo ve ark. (19) ilk 4 gün intravenöz daha sonra oral olmak üzere sefradin ve klindamisin ile ortalama 23 günlük bir sürede akut osteomyelitli çocukları başarı ile tedavi ettiklerini ve bu tedavi şeklinin maliyeti ve hastanede yatma süresini önemli oranda azalttığını belirtmişlerdir. Bazı çalışmalarda ise intravenöz olarak antibiyotiklerin daha uzun süre verilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (20-22). Raine ve ark. (23) akut hematojen osteomyelitte antibiyotiklerin uygulama şekli, süresi ve hastalara cerrahi uygulanmasının sekel gelişiminde etkili olmadığını ileri sürmüşlerdir.

Septik artritli hastalarda antibiyotik kullanma süresi de osteomyelit ile benzerlik gösterir. Green ve Edwards (5) 5-14 gün intravenöz olmak üzere toplam 4 hafta, Esterhai ve Gelb (6) 4-6 hafta antibiyotik tedavisinin sürdürülmesini önerirler.

Olgularımızda, parenteral sulbaktam/ampisilin uygulama süresi ortalama 17.3 gün, oral sultamisilin uygulama süresi ortalama 24.6 gündür. Toplam antibakteriyel uygulama süresi ise ortalama 34.2 gün olup bu süreler literatürle uyum içerisindedir.

Olgularımızın bakteriyolojik kontrollerinde belirlenen patojen etkenlerin incelenmesinden de anlaşılacağı gibi sulbaktam/ampisilin, stafilokoklara karşı büyük bir etkinlik göstermiştir. Başlangıçta stafilokok üreyen olguların sadece ikisinde, daha sonra stafilokoklar eradike edilmesine rağmen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacter aerogenes* üreyerek sulbaktam/ampisilin etkisiz kalmıştır.

Yumuşak doku ve kemik enfeksiyonu olan 4 olgumuzda başlangıçta *Pseudomonas aeruginosa* üremiştir. Antibiyogram testi duyarlılık gösterdiğinden bu olguların tedavisinde sulbaktam/ampisiline devam edilmiş, daha sonraki bakteriyolojik tetkiklerde bu patojenlerin eradike edildiği, klinik olarak da enfeksiyonun düzeldiği gözlenmiştir.

Sulbaktam/ampisilin'in *Pseudomonaslar* üzerinde etkinliğinin az olduğu bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda da 4 olguda etkili, süperenfeksiyon görülen 2 olguda ise etkisiz kaldığı saptanmıştır.

Olgularımızda klinik bulguların ve enfeksiyonun düzelmesi ve bakteriyolojik olarak patojen etkenlerin eradikasyonu göz önüne alınarak sonuçlar değerlendirilmiştir. Bu kriterlere göre yan etkiler nedeni ile 2 olgu (%5.3) çalışma dışında bırakılmış olup, geri kalan 36 olgunun global değerlendirilmesinde %75 iyi, %19.4 yeterli, %5.6 başarısız sonuç elde edilmiştir.

Elde edilen bu sonuçlar parenteral sulbaktam/ampisilin ve oral sultamisillinin ağır yumuşak doku, kemik ve eklem enfeksiyonlarının tedavisinde etkili olduğunu ve olgularda kullanılan ilaç dozlarının 12 saat ara ile uygulandığının pratik yönden değerli olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Alparslan B, Avkan MC, Gürçan A. Sefaperazonun *pseudomonas* enfeksiyonlarındaki etkisi. *T Klin Tıp Bilimleri* 1986; Özel Sayı: 34-8.
2. Tokbaş A. Hastane enfeksiyonlarında etken olan bakteriler ve epidemiyoloji. Koşay S, ed. *Hastane Enfeksiyonları*. Bornova: Bilgehan Matbaası, 1981: 6-18.
3. Babacan M. Klinikte Antimikrobikler. Erzurum: Atatürk Üniversitesi Yayınları, 1983: 165.
4. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji. Ankara: Ulucan Matbaası, 1984: 553.
5. Green NE, Edwards K. Bone and joint infections in children. *Orthopedic Clinics of North America* 1987; 18: 555-76.
6. Esterhai JL, Gelb I. Adult septic arthritis. *Orthopedic Clinics of North America* 1991; 22: 503-14.
7. Meyers FH, Jawetz E, Goldfien A. Penisilinler ve sefalosporinler. Balkan OH, ed. *Medikal Farmakoloji*. Ankara, 1986: 980-97.
8. Patzakis MJ, Wilkins J, Kumar J, Holtom P, Greenbaum B, Ressler R. Comparison of the results of bacterial cultures from multiple sites in chronic osteomyelitis of long bones. *J Bone Joint Surg* 1994; 76 A: 664-6.
9. Jones NS, Anderson DJ, Stiles PJ. Osteomyelitis in a general hospital. *J Bone Joint Surg* 1987; 69 B: 779-83.
10. Cole WG, Dalziel RE, Leil S. Treatment of acute osteomyelitis in childhood. *J Bone Joint Surg* 1982; 64 B: 218-23.
11. Nade S. Acute haematogenous osteomyelitis in infancy and childhood. *J Bone Joint Surg* 1983; 65 B: 109-19.
12. Karwowska A, Davies HD, Jadavji TE. Epidemiology and outcome of osteomyelitis in the era of sequential intravenous-oral therapy. *J Pediatr Infect Dis* 1998; 17: 1021-6.
13. Wong M, Isaacs D, Howman-Giles R, Uren R. Clinical and diagnostic features of osteomyelitis occurring in the first three months of life. *J Pediatr Infect Dis* 1995; 14: 1047-53.
14. Craigen MAC, Watters J, Hackett JS. The changing epidemiology of osteomyelitis in children. *J Bone Joint Surg* 1992; 74 B: 541-5.
15. Scott RJ, Christofersen MR, Robertson WW, Davidson RS, Rankin L, Drummond DS. Acute osteomyelitis in children: a review of 116 cases. *J Pediatr Orthop* 1990; 10: 649-52.
16. Aronoff SC, Scoles PV, Makley JT, Jacobs MR, Blumer JL, Kalamchi A. Efficacy and safety of sequential treatment with parenteral sulbactam/ampicillin and oral sultamicillin for skeletal infections in children. *Rev Infect Dis* 1986; 8: 639-43.
17. Löffler L, Bauernfeind A, Keyl W, Hoffstedt B, Piergies A, Lenz W. An open comparative study of sulbactam plus ampicillin vs. cefotaxime as initial therapy for serious soft tissue and bone and joint infections. *Rev Infect Dis* 1986; 8: 593-8.
18. Blockey NJ, Watson JT. Acute osteomyelitis in children. *J Bone Joint Surg* 1980; 52 B: 77-85.

19. Peltola H, Unkila-Kallio L, Kallio MJ. Simplified treatment of acute staphylococcal osteomyelitis of childhood. *Pediatrics* 1997; 99: 846-50.
20. Jackson MA, Nelson JD. Etiology and medical management of acute suppurative bone and joint infections in pediatric patients. *J Pediatr Orthop* 1982; 2: 313-23.
21. Nelson JD, Bucholz RW, Kusmiesz H. Benefits and risks of sequential parenteral-oral cephalosporin therapy for suppurative bone and joint infections. *J Pediatr Orthop* 1982; 2: 255-62.
22. Scoles PV. Antimicrobial therapy of childhood skeletal infections. *J Bone Joint Surg* 1984; 66 A: 1487-92.
23. Roine I, Arguedas A, Faingezicht I, Rodriguez F. Early detection of sequela-prone osteomyelitis in children with use of simple clinical and laboratory criteria. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 849-53.