



Farklı antibiyotik içeren yıkama solüsyonlarının *Staphylococcus aureus* ile kirletilmiş allogreftlerin dekontaminasyonundaki etkinliğinin karşılaştırılması

İbrahim KAYA, İbrahim SUNGUR, Murat YILMAZ, Filiz PEHLİVANOĞLU,
Kadriye KARTYAŞAR, Gönül ŞENGÖZ

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul

Amaç: Bu çalışmanın amacı *Staphylococcus aureus* ile kontamine edilmiş allogreftlerin dekontaminasyonunda serum fizyolojik, rifampisin, gentamisin, düşük ve yüksek konsantrasyonlu fusidik asit içeren yıkama solüsyonlarının lokal antibakteriyel etkinliğinin araştırılması idi.

Çalışma planı: Kemik bankasından sterilite kontrolü yapılarak elde edilmiş, taze dondurulmuş 55 femur başı metisiline duyarlı ATCC 25923 *Staphylococcus aureus* ile kontamine edilip gruplara ayrıldıktan sonra, yüksek basınçlı (80 psi) pulse lavaj kullanılarak serum fizyolojik, rifampisinli yıkama solüsyonu (50 mg/l), gentamisinli yıkama solüsyonu (50 mg/l), düşük (50 mg/l) ve yüksek konsantrasyonlu (500 mg/l) fusidik asitli yıkama solüsyonu ile 10 cm'lik mesafeden 30 saniye süreyle yıkandı. Yıkama sonrası allogreftler kültüre ekilerek koloni sayımı yapıldı. Ortalama±standart sapma değerleri (minimum-maksimum) hesaplandı. Dört yıkama grubu arasındaki farklılıklar Kruskal-Wallis varyans analizi ile değerlendirilerek, post-hoc Mann-Whitney U testi ile ikili gruplar halinde karşılaştırıldı.

Bulgular: Rifampisinli yıkama solüsyonu ile yapılan yıkamada bir allogreft haricinde kolonizasyona rastlanmadı. Gentamisinli yıkama solüsyonu ile yıkamadan elde edilen sonuçlar, düşük konsantrasyonlu fusidik asit içeren yıkama solüsyonu ve serum fizyolojiktan üstünken (sırasıyla, p=0.010 ve 0.004), yüksek konsantrasyonlu fusidik asit içeren yıkama solüsyon grubundakiler ile benzerlik göstermekteydi. Düşük ve yüksek konsantrasyonlu fusidik asit içeren yıkama solüsyonları ile elde edilen sonuçlar birbirine benzer iken, serum fizyolojikle yapılan yıkamaya göre bir üstünlükleri saptanmadı.

Çıkarımlar: *Staphylococcus aureus* ile kontamine edilmiş allogreftlerin dekontaminasyonunda rifampisinli yıkama solüsyonunun en fazla etkili olduğu saptanırken, etkinlik sıralamasına göre gentamisinli, yüksek konsantrasyonlu fusidik asitli, düşük konsantrasyonlu fusidik asitli ve son olarak serum fizyolojikli yıkama solüsyonunun etkili olduğu gösterilmiştir.

Anahtar sözcükler: Fusidik asit; irrigasyon; kontamine kemik; *Staphylococcus aureus*.

Kontamine olmuş açık kırıklarda %13 ila 50 arası bildirilen enfeksiyon riski, bakteriyel koloni sayısı ile doğru orantılıdır. Açık kırık ve yumuşak doku yaralanmalarında yapılan debridman ve irrigasyonda amaç yaralanma bölgesindeki bakteriyel kontaminasyonu en-

gellemektir.^[1-3] Antibiyotikli ve farklı antiseptiklerin eklendiği yıkama solüsyonlarının açık yara ve kontamine kemiklerin dekontaminasyonunda etkinliklerini araştırarak değişik çalışmalar varsa da,^[4-9] bu çalışmaların sonuçları birbirleri ile tutarsızdır.^[2,5-9]

Yazışma adresi: Dr. İbrahim Kaya, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Adnan Adıvar Cad., 34073, Fatih, İstanbul.

Tel: 0212 - 529 44 00 e-posta: drikaya27@hotmail.com

Başvuru tarihi: 13.11.2012 **Kabul tarihi:** 02.05.2013

©2013 Türk Ortopedi ve Travmatoloji Derneği

Bu yazının çevrimiçi İngilizce versiyonu
www.aott.org.tr adresinde
doi:10.3944/AOTT.2013.3114
Karekod (Quick Response Code):





Şekil 1. (a-c) Kemik örneğinin hazırlanışı. [Bu şekil, derginin www.aott.org.tr adresindeki çevrimiçi versiyonunda renkli görülebilir.]

Düşük ve yüksek basınçlı pulse lavaj ile yıkamalı dekontaminasyonda farklı sonuçlar bildirilmesine rağmen, son zamanlarda yüksek basınçlı pulse lavajın gerek açık kırıklarda, gerekse yumuşak doku yaralanmalarında bakteri dekontaminasyonunda oldukça etkin olduğunu bildiren çalışmalar giderek artmaktadır.^[3,10-14]

Bu çalışmanın amacı, kontamine allogreftlerin dekontaminasyonunda lokal bakterisit etkinlikleri ile pomad ve lokal yara bakımlarında kullanılan çeşitli antibiyotik irrigasyon solüsyonların etkinliğini serum fizyolojik irrigasyonu ile karşılaştırmaktır.

Gereç ve yöntem

Çalışmamızda primer koksartroz ve femur boyun kırığı nedeni ile artroplasti yapılan olgulardan elde edilen 55 taze femur başı, patoloji ve mikrobiyoloji için alınan numuneden sonra bekletilmeden, kliniğimizdeki -86°C soğutma kapasiteli medikal derin dondurucusunda (Sanyo® Medical Freezer MDF; Panasonic Corp., Osaka, Japonya) saklandı. Aerobik kültür işleminde 48 saat sonunda üremesi olan, makroskopik olarak anormal, patolojik kırık olguları, romatolojik hastalığı olan ve kalça çıkığı bulunan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Laboratuvar sonuçları uygun olan kemikler yeterli sayıya ulaştığında, ameliyathanede steril örtü ve kıyafetler giyilmiş olduğu halde, motorlu testere ile 3.5×3.5×0.6

cm boyutlarında kesilerek, 55 adet kemik numune elde edildi (Şekil 1).

Kemik örnekleri mikrobiyoloji laboratuvarında kontamine edildi. İstanbul Üniversitesi, KÜKENS laboratuvarından temin edilen metisiline duyarlı ATTC 25923 *Staphylococcus aureus* kontrol suşu ile hazırlanmış 4 McFarland yoğunluğundaki triptikaz soya bulyon süspansiyonu kontaminasyon işlemi için kullanıldı.

Önceden steril olduğu belirlenen kemikler, bu kontaminasyon solüsyonu içinde oda ısısında 5 saat süreyle (10 dakikada bir çalkalanarak) bekletildi. Kontamine örnekler daha sonra 100 cc hacimli steril kaplara alınarak ameliyathaneye beş farklı solüsyonla yıkanmak üzere getirildi. Bu kontaminasyon işlemi için numuneleri ameliyathanenin ayak basılan yüzeyine dokundurup sürtme veya ameliyathane yüzeyine değdirilen pamuklu çubuklarla allogreftleri kontamine etmek gibi farklı yöntemler olmakla birlikte, literatürde standart bir teknik tanımlanmamıştır.^[15]

Tüm kemiklerin eşit oranda kontamine edilebilmesi için numuneler mikroorganizma yoğunluğu standart (4 McFarland) bir solüsyonda, en az 5 saat boyunca oda ısısında bırakıldı.

Kontamine edilmiş numuneler her biri 11 örnekten oluşan 5 gruba rastgele ayrıldı. Birinci grup serum fizyolojik, ikinci grup rifampisinli yıkama solüsyonu (50 mg/l), üçüncü grup gentamisinli yıkama solüsyonu (50 mg/l), dördüncü grup düşük konsantrasyonlu fusidik asit

Tablo 1. Grupların ortalama koloni sayıları (ortalama±standart sapma).

Serum fizyolojik	Gentamisinli yıkama solüsyonu	Düşük konsantrasyonlu fusidik asitli yıkama solüsyonu	Yüksek konsantrasyonlu fusidik asitli yıkama solüsyonu	p değeri
3445.4±1206.9	1709.0±1608.3	5927.2±4903.3	3369.6±2931.3	0.015

(50 mg/l; minimal inhibitör konsantrasyonun (MİK) 100 katı), ve beşinci grup yüksek konsantrasyonlu fusidik asit (500 mg/l; MİK 1,000 katı) içeren yıkama solüsyonu ile 80 psi yüksek basınçlı pulse lavaj (Tava Surgical® lavage pump set; Tava Surgical, Ventura, CA, ABD) kullanılarak 10 cm mesafeden 30 saniye süreyle yıkandı.^[10]

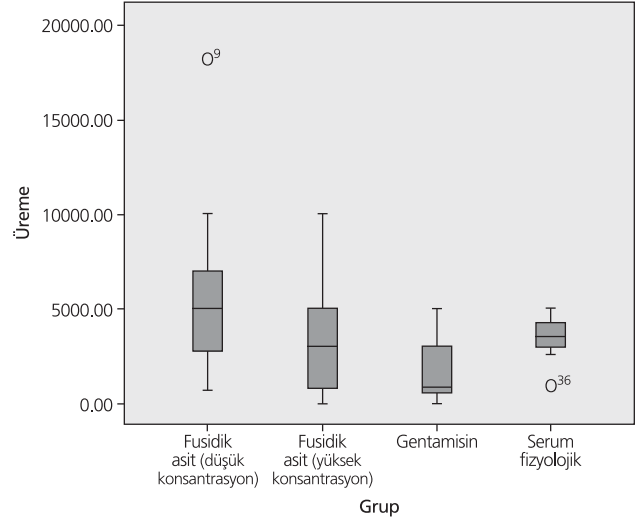
Ameliyathanede steril koşullarda irrigasyonu yapılan kemikler, 100 cc hacimli steril kaplara konularak laboratuvara gönderildi ve üzerlerini tamamen örtecek şekilde steril sıvı besi yeri -triptikaz soya bulyonu- eklendi. Örnekler, her 10 dakikada bir, kemik dokunun içine nüfuz eden bakterilerin sıvı besi yeri ortamına geçmesi için çalkalanarak 30 dakika süreyle bekletildi. Sıvı besi yerinden alınan 0.01 ml örnek, %5 koyun kanlı agar pasajı yapılarak 35 ila 37°C'de 18 ila 24 saat süreyle inkübe edildi. Agar plaklarında 18 ila 24 saat sonra üreme olanlarda, mikroorganizma koloni sayımı yapıldı.

Bütün verilerin ortalama±standart sapma ve medyan (minimum-maksimum) değerleri hesaplandı. Rifampisinli yıkama solüsyonu ile yapılan yıkamada bir kemik haricinde kolonizasyona rastlanmadığı için, rifampisin analiz dışında bırakıldı. Diğer dört yıkama yöntemi, farklılık açısından Kruskal-Wallis varyans analizi ile değerlendirildi. Post-hoc Mann-Whitney U testi ile ikişerli karşılaştırmalar gerçekleştirildi. 0.05'ten düşük p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler Statistical Package for Social Science (SPSS) for Windows 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) paket programı yardımıyla yapıldı.

Bulgular

Rifampisinle yıkamada bir kemik haricinde üreme olmadı. Üreyen koloni sayısı 600 idi. Rifampisinli sıvının dekontaminasyondaki etkinliği diğer gruplara göre anlamlı derecede fazlaydı (p=0.000).

Diğer dört yöntem koloni sayıları açısından kendi aralarında karşılaştırıldı ve gruplar arasında anlamlı fark bulundu (p=0.015) (Tablo 1, Şekil 2). Gentamisinli yıkama solüsyonu ile yıkamadan elde edilen sonuçlar, düşük konsantrasyonlu fusidik asit içeren yıkama solüsyonu ve serum fizyolojiktan anlamlı derecede üstün olarak saptanırken sırasıyla (sırasıyla, p=0.004 ve p=0.010), yüksek



Şekil 2. Gruplara göre koloni sayısı.

konsantrasyonlu fusidik asit içeren yıkama solüsyonuna göre istatistiksel açıdan anlamlı bir üstünlüğü bulunmadı (p=0.171).

Düşük ve yüksek konsantrasyonlu fusidik asit içeren yıkama solüsyonları ile elde edilen sonuçlar birbirine benzer iken (p=0.116), serum fizyolojikle yapılan yıkamaya göre anlamlı derecede üstünlükleri saptanmadı (sırasıyla, p=0.171 ve p=0.797) (Tablo 2).

Tartışma

Bu çalışma kemiklerin dekontaminasyonunda en etkili yöntemin rifampisinli yıkama solüsyonu olduğunu göstermektedir. Rifampisin, RNA polimeraz enziminin beta alt ünitesini inhibe ederek, mRNA sentezini bloke edip bakterisit etki gösteren bir antibiyotiktir.^[16] Lokal dekübit yara temizliğinde rifampisin içeren yıkama solüsyonlarının kullanıldığı bilinmektedir. Hirn ve ark.,^[17,18] koagülaz negatif stafilkoklarla kontamine edilmiş kemik örneklerini serum fizyolojik, sefuroksim aksetil, rifampisinli sıvıda durulama ve serum fizyolojik kullanılarak düşük basınçlı pulse lavaj ile yıkama yapmışlar ve rifampisinli yıkamanın daha etkin olduğunu saptamışlardır. Rifampisinin sefuroksime göre daha etkin olduğu

Tablo 2. Grupların ikili karşılaştırmaları.

	p değeri
Serum fizyolojik – gentamisinli solüsyon	0.010
Serum fizyolojik – düşük konsantrasyonlu fusidik asitli solüsyon	0.171
Serum fizyolojik – yüksek yoğunluklu fusidik asitli solüsyon	0.797
Gentamisinli solüsyon – düşük konsantrasyonlu fusidik asitli solüsyon	0.004
Gentamisinli solüsyon – yüksek konsantrasyonlu fusidik asitli solüsyon	0.171
Düşük konsantrasyonlu fusidik asitli solüsyon – yüksek konsantrasyonlu fusidik asitli solüsyon	0.116

saptanmakla beraber, kolay direnç geliştirebileceği düşünülerek ciddi enfeksiyonlarda kombine edilerek kullanılabilirliği belirtilmiştir. Rifampisinle yıkama sonrası kolay direnç gelişmesi rifampisinli yıkama solüsyonlarının klinik pratikte kullanımını kısıtlamaktadır.

Hirn ve ark.'nın^[19] yaptığı başka bir çalışmada, 140 adet femur başını sefuroksim ve rifampisinli solüsyonda bekletme ile pulse lavaj ile irrigasyonunu karşılaştırılmış; antibiyotikli solüsyonda tutmanın pulse lavajdan daha etkili olmadığı sonucuna varılmıştır.

Ortopedik cerrahide gentamisinden gerek ameliyat öncesi gerekse ameliyat sonrası parenteral ve pomad olarak lokal faydalanılırken, kemik çimentosu eklenerek artroplastisi cerrahisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır.^[20] Etkinliğini mRNA'nın uygun olarak yapışmasını engelleyerek bakterisit olarak gösterir.^[21]

Çalışmamızda gentamisinli yıkama solüsyonu ile yıkamadan elde edilen sonuçlar, düşük konsantrasyonlu fusidik asit içeren yıkama solüsyonu ve serum fizyolojiktan üstünken, yüksek konsantrasyonlu fusidik asit içeren yıkama solüsyonu ile benzerlik göstermektedir.

Fusidik asit protein sentezini ribozomal elongasyon fazında önleyen bakteriyostatik etkili, ancak yüksek konsantrasyonlarda bakterisit etkili bir antibiyotiktir.^[22,23] Oral fusidik asit, özellikle *Staphylococcus aureus* enfeksiyonlarında, intravenöz glikopeptit tedavisinden sonra idame tedavisi olarak tek başına veya başka antibiyotiklerle birlikte kullanılmaktadır.^[22]

Druegeon ve ark., fusidik asidin metisilin duyarlı ve metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*'a karşı etkinliğini farklı antibiyotiklerle karşılaştırmış; dört kombinasyonun üçünde sinerjik, birinde ise antogonist etkinlik saptamışlardır.^[24] Neut ve ark., artmış metisilin direnci olan septik eklem artroplastisinde gentamisinli çimentoya ilave olarak fusidik asit ve klindamisin eklemişler; fusidik asidin ilavesinin klindamisin ilavesinden daha etkin olduğunu bildirmişlerdir.^[25]

Ersöz ve ark. ise, ratlarda yaptıkları çalışmalarında, tibia osteomyelitinde çimentoya eklenmiş fusidik asit ve parenteral teikoplaninin, tek başına parenteral teikoplanine göre istatistiksel açıdan anlamlı olmayacak derecede etkin olduğunu saptamışlardır.^[26] Bizim çalışmamızda ise, düşük ve yüksek konsantrasyonlu fusidik asit içeren yıkama solüsyonları ile elde edilen sonuçlar birbirine benzer iken, serum fizyolojikle yapılan yıkamaya göre anlamlı bir üstünlükleri saptanmadı.

Sadece serum fizyolojik irrigasyonunun etkinliği hakkında Hirn ve ark.'nın^[27] yaptığı çalışmada, 55 adet taze dondurulmuş insan femur başının *S. aureus* ve *Bacillus spp.* ile kontaminasyonu sonrası serum fizyolojik solüsyonda ve antibiyotikli (sefuroksim aksetil) solüsyonda çalkalama ile yüksek basınçlı serum fizyolojik irrigasyonu

yapılmış, koloni sayımı sonrası yüksek basınçlı serum fizyolojikle yıkamada %75 oranında kültür negatifliği saptanmıştır. Yazarlar, bu oranı serum fizyolojik banyosunda %10, antibiyotikli serum fizyolojik banyosunda ise %20 olarak bildirmişlerdir.

Bunun dışında, dekontaminasyonda, mekanik yıkama sırasında basınçlı yıkamanın antibakteriyel aktivite üzerindeki etkinliğini saptamak güçtür. Antibiyotikli yıkamanın etkinliğine rağmen, mekanik irrigasyon daha önemlidir.^[28-30]

Literatürde, sistemik etkili olduğu bilinen ajanların nasıl etki gösterdiği, etkili konsantrasyon düzeyine nasıl ulaştığı konusunda bir belirsizlik söz konusudur. Sistemik etkili antibiyotiklerin bir kısmı zamana, bir kısmı da konsantrasyona bağlı etkili olmaktadır. Antibiyotiklerin bu farmakodinamik özellikleri doz ve doz aralıklarını belirlemektedir.

Çalışmamızda kullanılan ajanların hepsi, lokal etkili ajanlar (göz/kulak damlası, merhem formu gibi) olup, sistemik olarak bilinen bakterisit etkilerinin lokal formlarıyla da sağlandığı bilinmektedir.

Sadece yıkama süresince bakterilerle antibiyotiğin temas ediyor olması bakteriler üzerine etkililiğinin sorulanmasına neden olsa da, rifampisin ile serum fizyolojik arasında saptanan fark antibiyotiklerin etkisini kanıtlamaktadır.

Yüksek basınçla yıkamanın kemiğin organik matrisine zarar vererek kırık kaynamasını yavaşlatabileceğinin araştırıldığı çalışmalar yanında, kemik ve yumuşak doku yüzeylerindeki mikroorganizmaları daha derine taşıyabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bundan dolayı, bazı yazarlar, yüksek basınçla yıkamayı gros olarak kontamine yaralarda kullanmayı önermektedir. Çalışmanın bir kolunun da düşük basınçlı yıkama olarak planlanmaması çalışmanın bu açıdan kısıtlılığını oluşturmaktadır.^[9,13,14,31-33]

Çalışmamızın bir diğer zayıf yönü, canlı kemikte yapılan *in vivo* bir deneysel çalışma olmamasıdır. Bunun yerine, yıkama işlemi allogreftlerle yapılmıştır.

Sonuç olarak, bu çalışmada stafilokok suşları ile enfekte edilmiş kemiklerin dekontaminasyonunu sağlamada en etkili yıkama solüsyonu olarak rifampisin bulunmuştur. Etkinlik sırasına göre gentamisinli, yüksek konsantrasyonlu fusidik asitli, düşük konsantrasyonlu fusidik asitli ve son olarak serum fizyolojik yıkama solüsyonları sıralanabilir. Rifampisine çabuk direnç gelişmesi kullanımı önündeki en büyük engeldir. Tüberkülozun sık görüldüğü ülkemizde, rifampisin gibi tedavinin esasını oluşturan bir ilaca direnç gelişimi, MDR tüberküloz denen daha sorunlu hasta sayısının artmasına yol açacaktır. Bununla birlikte, diğer antibiyotiklere karşı da direnç geliştirebileceği akılda bulundurulmalıdır.

Çıkar Örtüşmesi: Çıkar örtüşmesi bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Gustilo RB, Mendoza RM, Williams DN. Problems in the management of type III (severe) open fractures: a new classification of type III open fractures. *J Trauma* 1984;24:742-6.
2. Gustilo RB, Merkow RL, Templeman D. The management of open fractures. *J Bone Joint Surg Am* 1990;72:299-304.
3. Bhandari M, Adili A, Schemitsch EH. The efficacy of low-pressure lavage with different irrigating solutions to remove adherent bacteria from bone. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83-A:412-9.
4. Conroy BP, Anglen JO, Simpson WA, Christensen G, Phaup G, Yeager R, et al. Comparison of castile soap, benzalkonium chloride, and bacitracin as irrigation solutions for complex contaminated orthopaedic wounds. *J Orthop Trauma* 1999;13:332-7.
5. Burd T, Conroy BP, Meyer SC, Allen WC. The effects of chlorhexidine irrigation solution on contaminated bone-tendon allografts. *Am J Sports Med* 2000;28:241-4.
6. Hooe W, Steinberg B. Management of contaminated bone grafts: an experimental *in vitro* study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;82:34-7.
7. Soyer J, Rouil M, Castel O. The effect of 10% povidone – iodine solution on contaminated bone allografts. *J Hosp Infect* 2002;50:183-7.
8. Tarbox BB, Conroy BP, Malicky ES, Moussa FW, Hockman DE, Anglen JO, et al. Benzalkonium chloride. A potential disinfecting irrigation solution for orthopaedic wounds. *Clin Orthop Relat Res* 1998;(346):255-61.
9. Owens BD, White DW, Wenke JC. Comparison of irrigation solutions and devices in a contaminated musculoskeletal wound survival model. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91:92-8.
10. Kural C, Kaya I, Yilmaz M, Demirbaş E, Yücel B, Korkmaz M, et al. A comparison between three irrigation methods in the debridement of contaminated bovine cancellous bone and the effect of duration of irrigation on the efficiency of debridement. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2009;43:359-65.
11. Svoboda SJ, Bice TG, Gooden HA, Brooks DE, Thomas DB, Wenke JC. Comparison of bulb syringe and pulsed lavage irrigation with use of a bioluminescent musculoskeletal wound model. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88:2167-74.
12. Anglen JO, Apostoles S, Christensen G, Gainor B. The efficacy of various irrigation solutions in removing slime-producing *Staphylococcus*. *J Orthop Trauma* 1994;8:390-6.
13. Lee EW, Dirschl DR, Duff G, Dahners LE, Miclau T. High-pressure pulsatile lavage irrigation of fresh intraarticular fractures: effectiveness at removing particulate matter from bone. *J Orthop Trauma* 2002;16:162-5.
14. Draeger RW, Dirschl DR, Dahners LE. Debridement of cancellous bone: a comparison of irrigation methods. *J Orthop Trauma* 2006;20:692-8.
15. Crowley DJ, Kanakaris NK, Giannoudis PV. Irrigation of the wounds in open fractures. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89:580-5.
16. Calfee DP. Rifamycins. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practices of infectious diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 403-17.
17. Liu JW, Chao LH, Su LH, Wang JW, Wang CJ. Experience with a bone bank operation and allograft bone infection in recipients at a medical centre in southern Taiwan. *J Hosp Infect* 2002;50:293-7.
18. Hirn M, Laitinen M, Pirkkalainen S, Vuento R. Cefuroxime, rifampicin and pulse lavage in decontamination of allograft bone. *J Hosp Infect* 2004;56:198-201.
19. Hirn M, Laitinen M, Vuento R. Pulse lavage washing in decontamination of allografts improves safety. *Chir Organi Mov* 2003;88:149-52.
20. Kittinger C, Marth E, Windhager R, Weinberg AM, Zarfel G, Baumert R, et al. Antimicrobial activity of gentamicin palmitate against high concentrations of *Staphylococcus aureus*. *J Mater Sci Mater Med* 2011;22:1447-53.
21. Gilbert DN, Leggett JE. Aminoglycosides. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practices of infectious diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 359-84.
22. Wang JL, Tang HJ, Hsieh PH, Chiu FY, Chen YH, Chang MC, et al. Fusidic acid for the treatment of bone and joint infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents* 2012;40:103-7.
23. Mandell LA. Fusidic acid. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practices of infectious diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 355-7.
24. Drugeon HB, Caillon J, Juvin ME. In-vitro antibacterial activity of fusidic acid alone and in combination with other antibiotics against methicillin-sensitive and -resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1994;34:899-907.
25. Neut D, Hendriks JG, van Horn JR, Kowalski RS, van der Mei HC, Busscher HJ. Antimicrobial efficacy of gentamicin-loaded acrylic bone cements with fusidic acid or clindamycin added. *J Orthop Res* 2006;24:291-9.
26. Ersoz G, Oztuna V, Coskun B, Eskandari MM, Bayarslan C, Kaya A. Addition of fusidic acid impregnated bone cement to systemic teicoplanin therapy in the treatment of rat osteomyelitis. *J Chemother* 2004;16:51-5.
27. Hirn MY, Salmela PM, Vuento RE. High-pressure saline washing of allografts reduces bacterial contamination. *Acta Orthop Scand* 2001;72:83-5.
28. Gross A, Bhaskar SN, Cutright DE, Beasley JD 3rd, Perez B. The effect of pulsating water jet lavage on experimental contaminated wounds. *J Oral Surg* 1971;29:187-90.
29. Dirschl DR, Wilson FC. Topical antibiotic irrigation in the prophylaxis of operative wound infections in orthopedic surgery. *Orthop Clin North Am* 1991;22:419-26.
30. Bahrs C, Schnabel M, Frank T, Zapf C, Mutters R, von Garrel T. Lavage of contaminated surfaces: an *in vitro* evaluation of the effectiveness of different systems. *J Surg Res* 2003;112:26-30.
31. Bhandari M, Schemitsch EH, Adili A, Lachowski RJ, Shaughnessy SG. High and low pressure pulsatile lavage of contaminated tibial fractures: an *in vitro* study of bacterial adherence and bone damage. *J Orthop Trauma* 1999;13:526-33.
32. Hassinger SM, Harding G, Wongworawat MD. High-pressure pulsatile lavage propagates bacteria into soft tissue. *Clin Orthop Relat Res* 2005;(439):27-31.
33. Boyd JI 3rd, Wongworawat MD. High-pressure pulsatile lavage causes soft tissue damage. *Clin Orthop Relat Res* 2004;(427):13-7.