

## Araştırma Makalesi

Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg 2019;12(2):293-299

doi: 10.26559/mersinsbd.570041

### Açık distal tibia kırıklarında enfeksiyon gelişimi: Standart titanyum plak ile gümüş kaplı titanyum plak uygulamaları karşılaştırması

Ahmet Yılmaz<sup>1</sup>, Osman Çiloğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Adana, Türkiye

#### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada, standart titanyum plak ve gümüş kaplı titanyum plak ile osteosentez yapılan açık distal tibia kırıklarında enfeksiyon gelişimini karşılaştırmayı amaçladık. **Yöntem:** Gustilo-Anderson tip 1 ve tip 2 açık distal tibia kırığı nedeniyle 2008-2016 tarihleri arasında biyolojik tesbit prensipleri ile ameliyat edilen ve iki yılın üzerinde takibi yapılan 216 olguda enfeksiyon gelişimi araştırıldı. Standart distal tibia titanyum plak 112 (%51.9) hastada (Grup 1), gümüş kaplı distal tibia titanyum plak 104 (%48.1) hastada (Grup 2) kullanıldı. Grup 1 de 68 hastada tip 1, 44 hastada tip 2 açık kırık vardı. Grup 2 de ise 58 hastada tip tip 1, 46 hastada tip 2 açık kırık mevcuttu. **Bulgular:** Grup 1 de 16 (tip 1'de beş hasta, tip 2'de onbir hasta, %14.3) hastada, Grup 2 de tip 2 açık kırıklı üç (%2.9) hastada enfeksiyon gelişti. Enfeksiyon gelişimi gümüş kaplı titanyum plak ile osteosentez yapılan grupta anlamlı derecede düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Gruplar arasında kaynama süreleri açısından istatistiksel fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Grup 1'de 17 hasta, Grup 2'de 22 hastada kaynama gecikmesi tesbit edildi. İki grup arasında kaynama gecikmesi gösteren olgu sayıları açısından istatistiksel fark yoktu ( $p>0.05$ ). Enfeksiyon gelişen hastalarda aynı zamanda kaynama gecikmesi de saptandı. **Sonuç:** Gümüş kaplı titanyum plak ile açık distal tibia kırıklarının osteosentezi enfeksiyonu önlemede etkin bulundu. İmplantın gümüş ile kaplanmasının kırık kaynaması üzerinde etkisi tesbit edilmedi.

**Anahtar Kelimeler:** Açık kırıklar, osteosentez, enfeksiyon, biyofilm, gümüş

### Infection development in open distal tibial fractures: A comparison of standard titanium plate applications with silver-coated titanium plate applications

#### Abstract

**Aim:** In this study, we aimed to compare standard titanium plates and silver-Coated titanium plates used for osteosynthesis in open distal tibial fractures, in terms of infection development. **Methods:** We investigated the development of infection in 216 patients who were operated on based on the principles of biological fixation for Gustilo-Anderson Type 1 and type 2 open distal tibial fractures between 2008 and 2016.

Yazının geliş tarihi:25.05 .2019

Yazının kabul tarihi:17.07.2019

**Sorumlu yazar:** Ahmet Yılmaz, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Adana, Türkiye, Tlf: +90 322 4559000, E-posta: ahmetyilmaz-dr@hotmail.com

Standard titanium plates were used in 112 patients (51.9%) (Group 1) and silver-coated titanium plates were used in 104 patients (48.1%) (Group 2). In Group 1, 68 patients had Type 1 and 44 patients had Type 2 open fractures. In Group 2, 58 patients had Type 1, 46 patients had Type 2 open fractures. **Results:** Infection developed in sixteen patients in Group 1 (five patients with Type 1 and eleven patients with Type 2 fractures, 14.3%) and in three patients (2.9%) with Type 2 open fractures in Group 2. The development of infection was significantly lower in the group that underwent osteosynthesis using silver-coated titanium plates ( $p < 0.05$ ). No statistically significant difference was detected between the groups in terms of time to union ( $p > 0.05$ ). 17 patients in Group 1 and 22 patients in Group 2 had delayed union. There were no statistical differences between two groups in terms of case numbers showing delayed union ( $p > 0.05$ ). Delayed union was observed in all patients who developed infection. **Conclusion:** Osteosynthesis of open distal tibial fractures with silver-coated titanium plates was found to be effective in preventing infection. Based on our observations, coating the implant with silver did not have any impact on fracture union.

**Keywords:** Open fractures, osteosynthesis, infection, biofilm, silver

## Giriş

Deri ve deri altında yumuşak doku bütünlüğünün bozulup kırık hattının dış ortama bağlantısının olduğu açık kırıklarda mikroorganizmaların kırık bölgesine ulaşması ve burada tutunması enfeksiyon riskini artırmaktadır.<sup>1,2</sup> Kırık bölgesinde gelişen enfeksiyon ise kaynama sorunları yaratarak ciddi morbidite oluşturur. Açık kırık tedavisinde öncelikle enfeksiyon gelişmesi engellenmelidir. Enfeksiyon ihtimali yumuşak doku yaralanma derecesi ile artış gösterir.<sup>2</sup> Krurisin direk darbelerle daha sık karşılaşması ve anteromedial yumuşak doku örtüsünün zayıf olması nedeniyle tibiada açık kırık görülme riski yüksektir.<sup>3,4</sup> Çeşitli çalışmalarda açık tibia kırıklarında enfeksiyon gelişimi diğer kırıklara göre 10-20 kat daha fazla bulunmuş ve bunun kaynamama oranını yükselttiği belirtilmiştir.<sup>5,6</sup> Yara debridmanı ve kırığın sabitlenmesi ile eş zamanlı olarak enfeksiyon gelişimini önlemek için sistemik antibiyotik kullanılmaktadır.<sup>7</sup> Farklı tıbbi tedavi yaklaşımlarda, enfeksiyon profilaksisinde sistemik antibiyotiklerin yanı sıra gümüş bileşenleri özellikle oftalmia neonatorumda ve yanıklı hastaların yara bakımında uzunca süredir kullanılmakta, santral venöz katater ve üriner kataterler gümüş ile kaplanmaktadır.<sup>8,9</sup> Son yıllarda gümüşün antibakteriyal etkinliğinden faydalanmak için gümüşle kaplanmış damar protezleri, yapay kalp kapakları, cerrahi dikiş materyalleri ve endotrakeal tüpler

kullanılmıştır.<sup>10</sup> Ortopedik cerrahide ise gümüş kaplı megaprotezlerin kullanımı klinik uygulamaya girmiştir.<sup>11-13</sup>

Çalışmamızda, gümüş kaplanmış implantların kullanıldığı olgularda daha düşük enfeksiyon görüleceği hipotezi ile Gustilo-Anderson sınıflamasına göre tip 1 ve tip 2 açık distal tibia kırıklarının gümüş kaplanmış titanyum plak ve standart titanyum plak ile tesbiti sonrası enfeksiyon gelişimi karşılaştırıldı.

## Yöntem

Retrospektif karşılaştırmalı çalışmamızda, 2008-2016 tarihleri arasında üçüncü basamak eğitim ve araştırma hastanemizde, Gustilo-Anderson tip 1 ve tip 2 açık distal tibia kırığı nedeniyle minimal invaziv yöntem ve biyolojik fiksasyon prensipleri ile ameliyat edilen 254 hasta tesbit edildi. 2 yıl ve üzerinde takibi yapılan, başka kırıkları ve organ yaralanması olmayan, 18 yaş ve üzerinde, eklemi ilgilendirmeyen açık distal tibia kırıklı 216 hasta değerlendirilmeye alındı. Çalışmanın yerel etik kurul onayı elde edildi. Hastalar standart distal tibia titanyum plak ile osteosentez yapılan (Grup 1) ve gümüş kaplı distal tibia titanyum plak ile osteosentez yapılan (Grup 2) olmak üzere iki grupta değerlendirildi. Her iki grupta da aynı üretici firmaya (Gold Medikal, Gaziantep, Türkiye) ait implantlar kullanıldı. İstatistiksel analizler bilgisayar ortamında yapıldı.

Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formları alındı. Hastalardan genel durumu ve ameliyathane şartları uygun olanlar aynı gün, diğerleri yaranın primer debridmanı ve kapatılması sonrası hospitalize edilerek uygun koşulların oluşmasından sonra ameliyat edildi. Ortalama ameliyat zamanı kırık sonrası 5 ( $\pm 1.2$ ) gün idi. Hastalara preoperatif 30 dk önce antibiyotik profilaksisi (1 gr Sefazolin Na İ.V.) uygulandı. Ameliyatlar spinal anestezi altında, hasta supin pozisyonda ve turnike uygulanarak gerçekleştirildi. Kırıklar skopi eşliğinde indirekt teknikle kapalı redükte edildi. Medial malleol üzerinden mini longitudinal insizyon yapıldı. Plağın biyolojik fiksasyonu için insizyon içerisinden düz klemp yardımı ile tibia cismi doğrultusunda, distalden proksimale doğru periostun hemen üzerinden 4-5 cm uzunlukta mini tünel hazırlandı. Titanyum plak yerleştirilerek proksimal uç palpe edildi. Skopi kontrolünde küçük insizyonlar ile köprüleme tekniği kullanarak kırık proksimal ve distalde kilitli vida ile tespit edildi. Postoperatif 2. gün aktif ayak bileği hareketleri başlandı. Hastalar yürüteç yardımı ile ağırlık vermeden mobilize edilip ortalama 3. günde (2-4 gün) taburcu edildiler. Taburcu edilen hastaların postoperatif 1., 2., 3., 6. haftada kontrolleri yapıldı. Daha sonra her 6 haftada bir hastaların kontrolleri yapıp ilgili ekstremitenin direkt grafileri elde edildi. Eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein (CRP), hemoglobin, lökosit, trombosit, kan üre nitrojen, kreatinin, aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT) ve gamma-glutamyl transaminaz (GGT) değerleri kontrol edildi. Radyolojik olarak 4 korteksten en az 3 ünde kallusun görülmesi ve klinik olarak tam yük verildiğinde ağrı olmaması yeterli kaynama olarak kabul edildi. Postoperatif 4. ay sonunda kırıkta yeterli kaynama yoksa kaynama gecikmesi ve 6. ay sonunda yeterli kaynama bulgusu olmayan kırıklar kaynamama olarak kabul edildi.

## Bulgular

Grup 1'de 112 hasta (70 erkek, 42 kadın; %51.9) ve Grup 2 de 104 hasta ( 64 erkek, 40 kadın; %48.1) vardı. Grup 1'de ortalama yaş 32 (dağılım: 18-56) yıl, ortalama takip süresi 3.4 (dağılım:2-6.2) yıl, Grup 2'de ortalama yaş 33.4 (dağılım 18-63) yıl, ortalama takip süresi 3.7 (dağılım: 2-5.8) yıl idi. Kırık 130 hastada sağ tarafta, 86 hastada sol tarafta gelişmişti. 163 hastada trafik kazası, 45 hastada yüksekten düşme, 8 hastada ise basit travma sonucu kırık oluşmuştu. Standart distal tibia titanyum plak ile osteosentez yapılan hastaların 68'inde tip 1 açık kırık, 44'ünde tip 2 açık kırık mevcuttu. Gümüş kaplı distal tibia titanyum plak ile osteosentez yapılan hastaların 58'inde tip 1, 46'sında tip 2 açık kırık vardı. Her iki grup arasında yaş, cins ve kırık tipinin dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Grup 1'de 16 (tip 1'de beş hasta, tip 2'de 11 hasta, %14.3) hastada, Grup 2 de tip 2 açık kırıklı üç (%2.9) hastada enfeksiyon gelişti. Grup 2'de tip 1 açık kırıklı hiçbir hastada enfeksiyon saptanmadı. Gümüş kaplı titanyum plak ile osteosentez yapılan grupta (Grup 2) enfeksiyon gelişimi standart titanyum plak ile osteosentez yapılan gruptan (Grup 1) anlamlı derecede düşük bulundu ( $p < 0.05$ ). Enfeksiyon gelişen olgularda uygun antibiyoterapi ve aralıklı debridmanlar ile iyileşme sağlandı. Elde edilen GGT, AST ve ALT normal değerlerde tespit edildi. Kırıkların ortalama kaynama süreleri; Grup 1 de 17 (dağılım: 13-24) hafta, Grup 2'de 16 (dağılım: 12-22) hafta idi. Grupların kaynama süreleri açısından istatistiksel fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 1). Grup 1'de 17 hasta, Grup 2'de 22 hastada kaynama gecikmesi tesbit edildi. İki grup arasında kaynama gecikmesi gösteren olgu sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (Ki-kare=0.902,  $p = 0.342$ ). Enfeksiyon gelişen hastalarda aynı zamanda kaynama gecikmesi de saptandı.

**Tablo 1.** Olguların sosyodemografik ve klinik özellikleri

	Standart plakla osteosentez (Grup 1)	Gümüş kaplı plakla osteosentez (Grup 2)
Hasta sayısı	112	104
Cinsiyet		
Erkek	70	64
Kadın	42	40
Ortalama yaş	32 (18-56) yıl	33.4 (18-63) yıl
Ortalama takip	3.4 (2-6.2) yıl	3.7 (2-5.8) yıl
Açık kırık tipi	Tip 1: 68, Tip 2: 44	Tip 1: 58, Tip 2: 46
Enfeksiyon	Tip 1: 5, Tip 2: 11	Tip 1: 0, Tip 2: 3
Kaynama süresi	17 (13-24) hafta	16 (12-22) hafta

*Gruplar arasında yaş, cins, takip süresi ve kırık tipi arasında fark: p>0.05*

*Gruplar arasında enfeksiyon gelişiminde fark: p<0.05*

*Gruplar arasında kaynama süreleri arasında fark: p>0.05*

## Tartışma

Açık kırıklı hastanın hayatını tehdit eden sorunlar tespit edilip tedavisi başlanması ile birlikte yara debridmanı yapılarak açık kırığın sabitlenmesi gerekir.<sup>7</sup> Açık tibia kırığı stabilizasyonu sonrası mümkün olan en erken zamanda yumuşak doku örtümü sağlanmalıdır.<sup>14,15</sup> Açık kırıklarda eksternal fiksatörler yaygın kullanılan tespit yöntemidir. Ancak eksternal fiksatörlerde yaşanan pin dibi enfeksiyonları, tespit kaybı, malunion, kaynamama ve implanta uyum zorluğu gibi sorunlar ortopedik cerrahları başka arayışlara yöneltmiştir.<sup>14</sup> Uzun kemik kapalı cisim kırıklarında tercih edilen intramedüller çivilerin açık kırıklarda kullanımında enfeksiyonun intramedüller alana yayılma ve erken dönem kompartman sendromu geliştirme riskinde artış saptanmıştır.<sup>16</sup> Uzun kemiklerin ekleme yakın kırıklarında ise intramedüller çivilerin uygulama zorluğu vardır. Bu bölge kırıklarında biyolojik tesbit giderek artan uygulama alanı bulmuştur.

Distal tibia kırıklarında hem periosteal hem de endosteal dolaşımı koruması ve güçlü stabilizasyon sağlaması nedeniyle kilitli plaklar en etkin biyolojik tesbit yöntemlerinden biridir.<sup>17</sup>

Açık kırık tedavisinde enfeksiyon gelişimi en çok korkulan komplikasyonların biridir. Ameliyathane koşullarının ve antisepsisin iyileştirilmesi yanı sıra sistemik antibiyotik tedavisi uygulanmaktadır.<sup>1,18</sup> Tüm önlemlere karşın açık tibia kırıklarından sonra çeşitli çalışmalarda %12-15 oranlarında enfeksiyon gelişimi bildirilmiştir.<sup>5,6,19,20</sup> Özellikle erken dönemde implant yüzeyinde oluşan biyofilm tabakası ve konağın enfeksiyona karşı düşük lokal direnci bazı hastalarda implant ilişkili enfeksiyon gelişiminde anahtar rol oynamaktadır.<sup>21</sup> İmplant yüzeyinde biyofilm tabakasının oluşmasının engellenmesi enfeksiyon riskini azaltacaktır.<sup>22</sup> Bu yöntemler enfeksiyona ve bakteri tutunumuna engel olan, tutunan bakterileri ise öldürebilen sistemler olarak karşımıza

çıkılmaktadır. Antibiyotik yüklü yüzey kaplamalı implantların az da olsa antibiyotik direncine neden olabilmesi nedeniyle, implant yüzeyinin bakteri üremesini engelleyen, ancak antibiyotik olmayan materyallerle kaplanması dikkat çekici bulunmuştur. Gümüş iyonları implant üzerine bakteri tutulumuna engel oluşturabildiği gibi hem gram pozitif hem de gram negatif bakteriler üzerine uzun süreli antibakteriyel etki göstermesi ve direnç gelişiminin az olması nedeni ile tercih edilen yüzey kaplama maddesi olmuştur.<sup>23</sup> Yapılan birçok çalışmada metal implant yüzeylerinin gümüş ile kaplanması ile antibakteriyel etki elde edilirken toksik etki de görülmemiştir.<sup>24-27</sup> Gümüş birçok bakteriye karşı antibakteriyel etki gösterir. Kemik ve cerrahi alan enfeksiyonlarında önemli bir sorun olan *Staphylococcus aureus* bu bakterilerden birisidir.<sup>28-30</sup>

Chen ve arkadaşları<sup>25</sup> yapmış oldukları in vitro çalışmalarında gümüş+hidroksiapatit kaplanan titanyum disklerin *S. Aureus* ve *S. Epidermidis*'e karşı antibakteriyel etkinlikte olduğunu, kullanılan konsantrasyonlarda (%2.05±0.55) herhangi bir toksik etki görmediklerini bildirmişlerdir. Başka bir in vitro çalışmalarında Chen ve arkadaşları<sup>26</sup> değişik gümüş oranlarında (%1, %3 ve %5) gümüş+hidroksiapatit ile kaplanan titanyum plakların *E. Coli*, *P. Aeruginosa* ve *S. Aureus*'a karşı antibakteriyel etkinlikte olduğunu tesbit etmişler ve fare fibroblastlarına karşı toksik etki göstermediğini belirtmişlerdir. Gümüş+hidroksiapatit kaplanan titanyum disklerin farelere subkütan yerleştirildiği farklı bir çalışmada etkinlik *Metisilin rezistan S. Aureus* kullanılarak değerlendirilmiştir. Deneklerin kanlarında 24., 48. saat, 7., 14. ve 28. günde gümüş seviyesi ölçülmüştür. Disklerin antibakteriyel özellikte olduğu saptanmıştır. Gümüş iyonu konsantrasyonunun 48. saate kadar arttığı (50ppb<), daha sonra azaldığı gözlenmiştir. Hiçbir denekte toksik etkiler tesbit edilmemiştir.<sup>31</sup>

Gümüşün internal kullanımında en önemli toksik etkiler deri, dişeti, kornea, karaciğer, böbrek, adrenal bez, dalak, sinir sistemi ve kas dokusunda birikebilmesi ve bu organlarda istenmeyen etkiler

görülmesidir.<sup>32,33</sup> Toksik etkilerin gümüş seviyesinin kanda üst değer olan 5 mikrog/L'in yüzlerce katına çıkması durumunda olabileceği vurgulanmıştır.<sup>11</sup> Gümüş kaplı tümör tipi kalça protezlerinin kullanıldığı bu çalışmada hiçbir hastada gümüşün toksik etkisi görülmemiştir. Gümüş kaplı vida-rod sistemi kullanılarak 50 olgunun ameliyat edildiği bir başka çalışmada ise bir yıllık takipte serum gümüş seviyesi incelenmiştir. Ölçüm değerlerinin 5 mikrog/L altında çıktığı, hiçbir orguda karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozulma görülmediği bildirilmiştir. Yazarlar hiçbir hastada gümüşe bağlı komplikasyon saptamadıklarını ve enfeksiyon görmediklerini belirtmişlerdir.<sup>34</sup>

Çalışmamızda, standart titanyum plak ile osteosentez yapılan grupta gelişen enfeksiyon oranı literatür ile benzer bulundu. Gümüş kaplı distal tibia titanyum plak ile osteosentez yapılan grupta enfeksiyon gelişiminin standart distal tibia titanyum plak ile osteosentez yapılan gruba göre anlamlı derecede az gelişmesi, gümüşün antibakteriyel etkisinin güçlü olduğu kanaatine vardırı. Alternatif tedavi seçeneği kısıtlı olan açık distal tibia kırıklarında güvenle kullanabileceğini düşünmekteyiz. Literatürde gerek in vivo gerekse invitro çalışmaları içeren yeterli sayıda çalışmaya rastlamadık. Enfeksiyon ihtimalinin yüksek olduğu diyabetik hastalarda da gümüş kaplı implantların kullanılabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızın eksiği; ameliyat edilen hastaların yalnızca Gustilo-Anderson tip 1 ve tip 2 açık kırıklı hastalar olması, serum ve idrar gümüş değerlerine bakılmamasıdır.

Sonuç olarak, tibia distal açık kırıklarının gümüş kaplı distal tibia titanyum plak ile osteosentezi enfeksiyonu önlemede etkin bulunmuştur. Çalışmamızın gelecekte yapılacak klinik ve laboratuvar çalışmaları ile desteklenmesi gerektiğine inanıyoruz.

**Çıkar çatışması:** Çıkar çatışması yoktur.

## Kaynaklar

1. Olson SA, Finkemeier CG, Moehring HD. Open Fractures. In: Bucholz RW, Heckman JD, Eds., Rockwood and Green's Fractures in

- Adults, 5th Ed., Philadelphia, *Lippincott Williams&Wilkins*, 2001:285-319.
2. Gustilo RB, Merkow RL, Templeman D. The management of open fractures. *J Bone Joint Surg Am* 1990;72:299-304.
  3. Rhinelander FW. Tibial blood supply in relation to fracture healing. *Clin Orthop Relat Res* 1974;105:34-81.
  4. Chaudhary MM. Infected nonunion of tibia. *Indian J Orthop* 2017;51(3):256-268.
  5. Patzakis MS, Wilkins J, Moore TM. Considerations in reducing the infection rate in open tibial fractures. *Clin Orthop Relat Res* 1983;36-41.
  6. Rüedi T, Webb JK, Allgöwer M. Experience with the dynamic compression plate (DCP) in 418 recent fractures of the tibial shaft. *Injury* 1976;7(4):252-257.
  7. Worlock P, Slack R, Harvey L, Mawhinney R. The prevention of infection in open fractures: an experimental study of the effect of fracture stability. *Injury* 1994;25(1):31-38.
  8. Laga M, Meheus A, Piot P. Epidemiology and control of gonococcal ophthalmia neonatorum. *Bulletin of the World Health Organization* 1989;67(5):471-478.
  9. Klase HJ. Historical review of the use of silver in the treatment of burns. I. Early uses. *Burns* 2000;26:117-130.
  10. Politano AD, Campbell KT, Rosenberger LH, Sawyer RG. Use of silver in the prevention and treatment of infections: silver review. *Surg Infect* 2013;14(1):8-20.
  11. Harges J, Ahrens H, Gebert C, Streitbuerger A, Buerger H, Erren M, Gonsel A, Wedemeyer C, Saxler G, Winkelmann W, Gosheger G. Lack of toxicological side-effects in silver-coated megaprotheses in humans. *Biomaterials* 2007;28(18):2869-2875.
  12. Scocciati G, Frenos F, Beltrami G, Campanacci DA, Capanna R. Levels of silver ions in body fluids and clinical results in silver-coated megaprotheses after tumour, trauma or failed arthroplasty. *Injury* 2016;47(Suppl 4):11-16.
  13. Piccioli A, Donati F, Giacomo GD, Zirano A, Careri S, Spinelli MS, Giannini S, Giannicola G, Perisano C, Maccauro G. Infective complications in tumour endoprotheses implanted after pathological fracture of the limbs. *Injury* 2016;47(Suppl 4):22-28.
  14. Burges AR, Brumback RJ, Bosse MJ. Management of open grade III tibial fractures. *Orthop Clin North Am* 1987;18(1):85-89.
  15. Wagner M. General principles for the clinical use of the LCP. *Injury* 2003;34 Suppl 2:B31-42.
  16. Tornetta P III, Bergman M, Watnik N, Berkowitz G, Steuer J. Treatment of Grade IIIB open tibial fractures: A prospective randomised comparison of external fixation and nonreamed locked nailing. *J Bone Joint Surg* 1994;76(1):13-19.
  17. Egol KA, Kubiak EN, Fulkerson E, et al. Biomechanics of locked plates and screws. *J Orthop Trauma* 2004;18:488-493.
  18. Giannoudis PV, Papakostidis C, Roberts C. A review of the management of open fractures of the tibia and femur. *J Bone Joint Surg Br* 2006;88:281-289.
  19. Bach AW, Hansen ST Jr. Plates versus external fixation in severe open tibial shaft fractures. A randomized trial. *Clin Orthop Relat Res* 1989;(241):89-94.
  20. Kayali, C, Ağuş, H, Eren, A, Ozluk, S. How should open tibia fractures be treated? A retrospective comparative study between intramedullary nailing and biologic plating. *Turkish journal of trauma & emergency surgery* 2009;15(3);243-248.
  21. Gallo J, Holinka M, Moucha CS. Antibacterial surface treatment for orthopaedic implants. *Int J Mol Sci* 2014;15(8):13849-13880.
  22. Zhao L, Wang H, Huo K, Cui L, Zhang W, Ni H, Zhang Y, Wu Z, Chu PK. Antibacterial nano-structured titania coating incorporated with silver nanoparticles. *Biomaterials* 2011;32(24):5706-5716.
  23. Goodman SB, Yao Z, Keeney M, Yang F. The future of biologic coatings for orthopaedic implants. *Biomaterials* 2013;34(13):3174-83.
  24. Alt V, Bechert T, Steinrücke P, Wagener M, Seidel P, Dingeldein E, Domann E,

Schneetler R. An in vitro assessment of the antibacterial properties and cytotoxicity of nanoparticulate silver bone cement. *Biomaterials* 2004;25(18):4383-4391.

25. Chen Y, Zheng X, Xie Y, Ding C, Ruan H, Fan C. Anti-bacterial and cytotoxic properties of plasma sprayed silver containing HA coatings. *J Mater Sci Mater Med* 2008;19(12):3603-3609.

26. Chen W, Liu Y, Courtney HS, Bettenga M, Agrawal CM, Bumgardner JD, Ong JL. In vitro anti-bacterial and biological properties of magnetron cosputtered silver-containing hydroxyapatite coating. *Biomaterials* 2006;27(32):5512-5517.

27. Kose N, Çaylak R, Pekşen C, Kiremitçi A, Burukoglu D, Koparal S, Doğan A. Silver ion doped ceramic nano-powder coated nails prevent infection in open fractures: In vivo study. *Injury* 2016;47(2):320-324.

28. Schierholz JM, Lucasj LJ, Rump A, Pulverer G. Efficacy of silver-coated medical device. *J Hosp Infect* 1998;40(4):257-262.

29. Liau SY, Read DC, Pugh WJ, Furr JR, Russell AD. Interaction of silver nitrate with readily identifiable groups: relationship to the antibacterial action of silver ions. *Lett Appl Microbiol* 1997;25(4):279-283.

30. Pal S, Tak YK, Song JM. Does the antibacterial activity of silver nanoparticles depend on the shape of the nanoparticle? A study of the Gram-negative bacterium *Escherichia coli*. *Appl Environ Microbiol* 2007;73(6):1712-1720.

31. Shimazaki T, Miyamoto H, Ando Y, Noda I, Yonekura Y, Kawano S, Miyazaki M, Mawatari M, Hotokebuchi T. In vivo antibacterial and silver-releasing properties of novel thermal sprayed silver-containing hydroxyapatite coating. *J Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater* 2010 92(B):386-389.

32. Fung MC, Bowen DL. Silver products for medical indications: Risk-benefit assessment. *Clinical Toxicology* 34; 1:119-126.

33. Wan AT, Conyers RAJ, Coombs CJ, Masterton PB. Determination of silver in blood, urine, and tissues of volunteers and burn patients. *Clin Chem* 1991;37(10 Pt 1):1683-1687.

34. Seçinti KD, Attar A, Seçinti E. Clinical Trial Using A Silver-Coated Screw-Rod System and One-Year Follow-Up of The First 50 Patients. *Sinir Sistemi Cerrahisi Derg* 2016;6(1-2):10-21.