



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ»

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ «Θ.ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ»
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ : ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΣΜΗΝΗ ΔΟΝΤΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΡΟΖΗΣ Α. ΜΕΛΕΤΙΟΣ

ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ ΟΡΘΟΠΕΔΙΚΗΣ κ ΤΡΑΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

**«ΔΙΑΤΑΤΙΚΗ ΟΣΤΕΟΓΕΝΕΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ
ΟΣΤΕΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ ΜΑΚΡΩΝ ΟΣΤΩΝ»**

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: **κ. ΣΠΥΡΙΔΩΝ ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΟΣ**
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΡΘΟΠΕΔΙΚΗΣ κ ΤΡΑΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΑΘΗΝΑ 2020



**NATIONAL AND KAPODISTRIAN
UNIVERSITY OF ATHENS
MEDICAL SCHOOL**

**POST-GRADUATE PROGRAM
METABOLIC BONE DISEASES**

**DISTRACTION OSTEOGENESIS IN PATIENTS WITH
CHRONIC LONG BONE INFECTION**

MASTER THESIS

**ROZIS A. MELETIOS
RESIDENT OF ORTHOPAEDICS AND TRAUMATOLOGY**

Supervisor: **SPYROS PNEUMATICOS**, Professor of Orthopaedics, University of Athens, Medical School

ATHENS 2020

«Μιλάμε για συμπτώματα (εμφανίσεις) μίας αρρώστιας [«Krankheitserscheinungen»]. Με αυτά εννοούμε μερικά συμβάντα στο σώμα, που δείχνονται, και που δειχνόμενα αποτελούν «ένδειξη» κάτινος, το οποίο δε δείχνεται. Η ανάδυση τέτοιων συμβάντων, το δείξιμο τους, συμβαδίζει με την ύπαρξη διαταράξεων, οι οποίες δε δείχνονται. Η εμφάνιση λοιπόν, ως εμφάνιση κάτινος, δε σημαίνει: δείξιμο, παρά άγγελση [Sichmelden] κάτινος που δε δείχνεται, μέσω κάτινος που δείχνεται. Η εμφάνιση είναι ένα μη-δείξιμο. Αλλά αυτό το «μη» δεν πρέπει διόλου να το συγχέουμε με το στερητικό «δεν» που χρησιμοποιήσαμε ορίζοντας τη δομή της επίφασης. Η εμφάνιση, μια και δε δείχνεται, δεν μπορεί ούτε και «να μας φαίνεται σαν», να είναι δηλαδή επίφαση.

Όλες οι ενδείξεις, οι αναπαραστάσεις, τα συμπτώματα και τα σύμβολα έχουν αυτή τη θεμελιώδη μορφική δομή εμφάνισης, έστω κι αν μεταξύ τους έχουν άλλες διαφορές.

Martin Heidegger (Είναι και Χρόνος)

Η μελέτη αυτή περαιώνεται μετά των ολόψυχων ευχαριστιών στον Καθηγητή μου Σπύρο Πνευματικό και στη σταθερή επιρροή του πάνω στον αδιάκοπο και αναγκαίο αγώνα για την Αριστεία και στο Δάσκαλο μου Βασίλη Πολυζώη, που θεμελίωσε, οριοθέτησε και κατηύθυνε την ιατρική μου ταυτότητα στην Τέχνη της Ορθοπεδικής.

Στο βαθύτερο πυρήνα, η εργασία αυτή αποτελεί ειδικό φόρο τιμής στον Ιατρό που συνέδεσε το όνομα του –μεταξύ άλλων- με την τέχνη της διατατικής οστεογένεσης,

Δημήτριο Πολυζώη,

που το διαρκές έργο του αποτέλεσε έμπνευση, οδηγό και ακλόνητο ορόσημο στην Ορθοπεδική κοινότητα.

Βιογραφικό Σημείωμα

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνοματεπώνυμο:	Ρόζης Α. Μελέτιος
Ημερομηνία γέννησης:	1988
Τόπος γέννησης:	Χολαργός, Αττική
Υπηκοότητα:	Ελληνική
Τηλέφωνα επικοινωνίας:	6934626201
Ηλεκτρονικό ταχυδρομείο:	mrozhs@gmail.com

ΠΑΡΟΥΣΑ ΘΕΣΗ:

Ειδικευόμενος Ορθοπεδικής, Γ' Πανεπιστημιακή Ορθοπεδική Κλινική, ΓΝΑ ΚΑΤ (καθ. Σπυρίδων Πνευματικός)

ΣΤΡΑΤΙΩΤΙΚΗ ΘΗΤΕΙΑ

Μάιος 2014-Φεβρουάριος 2015: Υπηρέτησα ως Οπλίτης Ιατρός στο Πεζικό, στις παραμεθόριες περιοχές Σουφλί, Κουφόβουνο, Πρωτοκκλήσι, υπαγόμενος υγειονομικά στο στρατιωτικό νοσοκομείο 219 ΚΙΧΝΕ..

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ – ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ – ΔΙΠΛΩΜΑΤΑ

Εγκύκλιες σπουδές: Αποφοίτησα από το Γενικό Λύκειο Μάνδρας Αττικής, με βαθμό <<ΑΡΙΣΤΑ>> και εισήχθην με **Πανελλήνιες** εξετάσεις στην Ιατρική σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, εν έτει 2006.

Προπτυχιακή εκπαίδευση:

- **Πτυχίο Ιατρικής:** Ιούλιος 2012- Ιατρική σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Βαθμός: Λίαν Καλώς.

Ως φοιτητής, συμμετείχα σε πάνω από **150 γενικές εφημερίες** στο τμήμα επειγόντων περιστατικών της Ορθοπεδικής(Δ/ΝΤΗΣ κ. Ντούνης), Α Πανεπιστημιακής Χειρουργικής(Καθηγητής κ. Παπαλάμπρος), Β Προπαιδευτικής Χειρουργικής(Καθηγητής κ. Κωστάκης), Α Παθολογικής κλινικής(Καθηγητής κ. Αίσωπος) του νοσοκομείου Λαϊκόν, Δ Πανεπιστημιακής Χειρουργικής(Καθηγητής κ. Σμυρνιώτης) του νοσοκομείου Αττικόν. Παράλληλα έλαβα μέρος σε περίπου **50 χειρουργικές επεμβάσεις** της Ορθοπεδικής και Γενικής χειρουργικής.

- **Άδεια ασκήσεως ιατρικού επαγγέλματος:** Αύγουστος 2012, Περιφέρεια Αττικής, Περιφερειακή Ενότητα Δυτικής Αττικής, #1413/21-08-2012.

Μεταπτυχιακή εκπαίδευση:

-Εξειδίκευση:

- Δεκέμβριος 2012-Δεκέμβριος 2013: Ειδικευόμενος Γενικής Χειρουργικής, **Χειρουργική Κλινική ΓΝ Κορίνθου**(Διευθυντής κ. Γ. Κουκουλίδης), στα πλαίσια του γενικού τμήματος της ειδικότητας της Ορθοπεδικής.
- Δεκέμβριος 2013-Μάιος 2014: Ειδικευόμενος σε παράταση στην Ορθοπεδική κλινική ΓΝ Κορίνθου(Διευθυντής κ. Σ. Αδρακτάς).
- Αύγουστος 2015: Ειδικευόμενος Ορθοπεδικής, Γ' Πανεπιστημιακή Κλινική, ΓΝΑ ΚΑΤ (Διευθυντής, καθ. Σ. Πνευματικός)

-Ξένες Γλώσσες: Άριστη γνώση Αγγλικών(Certificate of Proficiency-University of Michigan)

ΚΛΙΝΙΚΟ/ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟ ΕΡΓΟ

- **Δεκέμβριος 2012-Δεκέμβριος 2013:** Ειδικευόμενος Γενικής Χειρουργικής, Χειρουργική κλινική ΓΝ Κορίνθου(Διευθυντής κ. Γ. Κουκουλίδης)

Κατά το ανωτέρω διάστημα στα πλαίσια της θητείας μου ως ειδικευόμενος Γενικής Χειρουργικής, έλαβα μέρος σε **334 μικρής, μεσαίας και μεγάλης βαρύτητας χειρουργικές επεμβάσεις** της Γενικής Χειρουργικής εκ των οποίων:

Ως Χειρουργός	20
Ως Α' Βοηθός	191
Ως Β-Γ' Βοηθός	132
Σύνολο	334

Παράλληλα επέδειξα ενδιαφέρον και συμμετείχα ή εκτέλεσα περί τις 200 μικροεπεμβάσεις(τοποθετήσεις κεντρικών φλεβικών γραμμών, αφαιρέσεις μορφωμάτων, συρραφή τραύματος κτλ) στο χώρο των επειγόντων περιστατικών και τακτικών ιατρείων.

- **Δεκέμβριος 2013-Μάιος 2014:** Ειδικευόμενος σε παράταση στην Ορθοπεδική κλινική ΓΝ Κορίνθου.
Στο διάστημα αυτό έλαβα μέρος σε όλες τις δραστηριότητες της κλινικής και συμμετείχα ως Β' βοηθός σε περίπου **40 χειρουργικές επεμβάσεις**, ενώ συνεργάστηκα παράλληλα με το **Ιατρείο πόνου** του ΓΝ Κορίνθου (Υπεύθυνη Ιατρείου πόνου, Δρ. Μ. Σκαλιστήρα-Αναισθησιολόγος Επιμελήτρια Α).
- **Μάρτιος 2015-Αύγουστος 2015:** Απασχόληση ως ελεύθερος επαγγελματίας σε συνεργασία-εφημερίες με τις Ιδιωτικές Κλινικές <City Clinic> , <Τίμιος Σταυρός> , <Αριστοτέλειο Θεραπευτήριο> .
- **Αύγουστος 2015- σήμερα:** Ειδικευόμενος Ορθοπεδικής, Γ' Πανεπιστημιακή Κλινική, ΓΝΑ ΚΑΤ (Δ/ΝΤΗΣ καθ. Σ.Πνευματικός)
- **Οκτώβριος 2016:** Έναρξη μεταπτυχιακού μαθήματος με τίτλο Μεταβολικές

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

- Ως εκπαιδευόμενος:

- ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΣΕΜΙΝΑΡΙΩΝ, ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΩΝ, ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΩΝ, ΗΜΕΡΙΔΩΝ.
 1. Ημερίδα <<Αντιμετώπιση Τραύματος>>, Επιστημονική Εταιρεία Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος (ΕΕΦΙΕ), Οκτώβριος 2006.
 2. 1^ο Σεμινάριο Αντιμετώπισης Επείγοντων Περιστατικών για φοιτητές Ιατρικής και νέους Ιατρούς, Επιστημονική Εταιρεία Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος (ΕΕΦΙΕ), Ιούνιος 2007.
 3. Σεμινάριο Αντιμετώπισης Επείγοντων Περιστατικών, Επιστημονική Εταιρεία Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος (ΕΕΦΙΕ), Οκτώβριος 2008.
 4. Εντατικό Εκπαιδευτικό διήμερο του Κολλεγίου Ελλήνων Ορθοπαιδικών Χειρουργών, Νοέμβριος 2008.
 5. Ημερίδα <<Ορθοπαιδική χειρουργική και Τραυματολογία>>, Επιστημονική Εταιρεία Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος (ΕΕΦΙΕ), Δεκέμβριος 2010.
 6. Σεμινάριο-Παρουσίαση περιπτώσεων-Βιβλιογραφική ενημέρωση συνεχιζόμενης Ιατρικής εκπαίδευσης στη Μαιευτική και Γυναικολογία – Σύγχρονη αντιμετώπιση αρχόμενου καρκίνου του ενδομητρίου-, ΓΝ Αλεξάνδρα, Αθήνα, Οκτώβριος 2011 (**1 μόριο CME**).
 7. Σεμινάριο-Παρουσίαση περιπτώσεων-Βιβλιογραφική ενημέρωση συνεχιζόμενης Ιατρικής εκπαίδευσης στη Μαιευτική και Γυναικολογία-Καρδιοτοκογραφία-, ΓΝ Αλεξάνδρα, Αθήνα, Οκτώβριος 2011 (**1 μόριο CME**).
 8. Κλινικό Φροντιστήριο Βηματοδοτών-Ηλεκτροφυσιολογίας, Καρδιολογικό τμήμα Ιπποκράτειου Γ.Ν Αθηνών, Νοέμβριος 2014.
 9. 3ο χειμερινό σχολείο Ι.Μ.Ε.Θ.Α.-Κολπική Μαρμαρυγή, Περιφερική Αρτηριακή Νόσος, Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος, Πορταριά, Νοέμβριος 2015 (**10 μόρια CME**)
 10. 3^ο Σεμινάριο Κλινικής Ανατομίας Ωμου, Λάρισα, Ιανουάριος 2016

11. Επιστημονικό Σεμινάριο- Πρακτικά ερωτήματα για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης- Εθνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης (ΕΛΙΟΣ), Αθήνα, Φεβρουάριος 2017
12. Προηγμένες Χειρουργικές Γόνατος-Advanced Knee Course, Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικής Ορθοπαιδικής Τραυματολογίας (ΕΕΧΟΤ), Αθήνα, Ιούνιος 2017 **(20 μόρια CME)**
13. 5ο χειμερινό σχολείο Ι.Μ.Ε.Θ.Α.-Θρόμβωση-Ανθρομβωτική αγωγή: Κατανοώντας τα δεδομένα των κλινικών μελετών και την επίδραση τους στην κλινική πράξη- Πορταριά, Οκτώβριος 2017
14. Α σειρά παρακτικής άσκησης μικροχειρουργικής, 10 εβδομάδες, Εργαστήριο Έρευνας <<Θ. ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ>>, Αθήνα, 25/09/17-1/12/17
15. Παθήσεις Καρπού: Κλινική και Απεικονιστική Προσέγγιση, Αθήνα, Νοέμβριος 2018

• ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΩΝ ΜΟΡΙΟΔΟΤΟΥΜΕΝΩΝ ΔΙΑΛΕΞΕΩΝ

1. Computer Assisted Navigation and Imaging in Orthopaedic Trauma, Foundation for Orthopaedic Research and Education, May 2013 **(2 μόρια CME)**.
2. Meniscus Repair, Transplantation and Scaffolds, Foundation for Orthopaedic Research and Education, July 2013 **(2 μόρια CME)**.
3. Current Concepts in Ankle Cartilage Treatment, The International Institute CME, March 2014 **(2 μόρια CME)**.
4. Advances in Hallux Valgus Surgery, The International Institute CME, June 2015 **(2 μόρια CME)**
5. E-learning course-ICH Good Clinical Practice (Score 94%), January 2016

• ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΕΘΝΙΚΩΝ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ

1. 62^ο Πανελλήνιο Ορθοπεδικό Συνέδριο, Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικής Ορθοπεδικής Τραυματολογίας (ΕΕΧΟΤ), Αθήνα, Οκτώβριος 2006.
2. 63^ο Πανελλήνιο Ορθοπεδικό Συνέδριο, Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικής Ορθοπεδικής Τραυματολογίας (ΕΕΧΟΤ), Αθήνα, Οκτώβριος 2007.
3. 64^ο Πανελλήνιο Ορθοπεδικό Συνέδριο, Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικής Ορθοπεδικής Τραυματολογίας (ΕΕΧΟΤ), Αθήνα, Οκτώβριος 2008.
4. 16^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής, Ελληνική Εταιρεία Περιγεννητικής Ιατρικής, Αθήνα, Οκτώβριος 2011 (**8 μόρια CME**).
5. 1^ο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Άνοιξης-Νεότερα Δεδομένα στα Ανοϊκά Σύνδρομα, Αθήνα, Νοέμβριος 2011(**9 μόρια CME-UEMS**).
6. 1^ο Συνέδριο Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης, Ελληνική Εταιρεία Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης, Αθήνα, Απρίλιος 2012 (**6 μόρια CME**)
7. 68^ο Πανελλήνιο Ορθοπεδικό Συνέδριο, Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικής Ορθοπεδικής Τραυματολογίας (ΕΕΧΟΤ), Αθήνα, Οκτώβριος 2012 (**21 μόρια CME-UEMS**).
8. 8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Σπονδυλικής Στήλης, Ελληνική Εταιρεία Σπονδυλικής Στήλης, Λάρισα, Οκτώβριος 2014 (**8 μόρια CME**).
9. 39^ο Συμπόσιο Σπονδυλικής Στήλης, Τμήμα Παθήσεων Σπονδυλικής Στήλης Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπεδικής Τραυματολογίας(ΕΕΧΟΤ), Αθήνα, Ιούνιος 2015 (**8 μόρια CME-UEMS**)
10. 10.71^ο Συνέδριο Ορθοπεδικής Χειρουργικής και Τραυματολογίας, Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικής Ορθοπεδικής Τραυματολογίας (ΕΕΧΟΤ), Αθήνα, Οκτώβριος 2015 (**21 μορια CME-UEMS**)
11. 11. 72ο Συνέδριο Ορθοπεδικής Χειρουργικής και Τραυματολογίας, Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικής Ορθοπεδικής Τραυματολογίας (ΕΕΧΟΤ), Αθήνα, Οκτώβριος 2016 (23 μόρια **CME-CPD**)
12. 12. 73ο Συνέδριο Ορθοπεδικής Χειρουργικής και Τραυματολογίας, Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικής Ορθοπεδικής Τραυματολογίας (ΕΕΧΟΤ), Αθήνα, Οκτώβριος 2017 (7 μόρια **CME-CPD**)

13. 13. 23ο Κοινό Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Επανορθωτικής Μικροχειρουργικής και Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Χεριού και Άνω Άκρου, Αθήνα, Νοέμβριος 2017
14. 14. 74ο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπεδικής και Τραυματολογίας, Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικής Ορθοπεδικής και Τραυματολογίας (ΕΕΧΟΤ), Αθήνα, Οκτώβριος 2018 (30 μόρια **CME-CPD**)

• ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΔΙΕΘΝΩΝ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ

1. 7th Meeting of International Academy of Perinatal Medicine- International Symposium on Multiple Pregnancy, Athens, September 2011 (**5 μόρια CME**)
2. Foot International Congress, European Foot and Ankle Society (EFAS), Berlin, June 2016 (**14 μόρια CME-ECMEC**)
3. AO trauma course-Basic principles of fracture management, Patras, Greece, November 2016
4. Athens Sports Imaging Course, European Society of Musculoskeletal Radiology, Athens, May 2017 (**14 μόρια CME-CPD**)
5. 2nd Athens International Elbow Course, Athens, Greece, November 2017
6. 19th EFORT Congress of the European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology, Barcelona, Spain, May 2018 (**18 μόρια ECME**)
7. 2nd Scientific Conference of AEK FC about sports injuries, Athens, Greece, March 2019 (**12 CDP credits**)
8. 20th General Meeting of the International Society of Limb Salvage, ISOLS 2019, September, Athens, 2019
9. 6th Masterclass in arthroplasty surgery Thessaloniki (MAST6), Theesaloniki, Greece, December 2019 (**5 CME**)

ΣΥΝΟΛΟ ΜΟΡΙΩΝ CME:

247

- ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΚΑΙ ΕΘΝΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ
 1. Prophylaxis in non Major Orthopaedic Surgery (**PRONOMOS study**),
Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne, **Phase 3 study**
 2. FactOr XIa inhibiTiOn for the pRevention of venOus Thromboembolism in
Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty (**FOXTROT study**)

- Ως εκπαιδευτής:
 1. Ομιλία με θέμα <<Φυσιολογία του αρθρικού χόνδρου>>, στρογγυλή
τράπεζα Ορθοπεδικής-Αρθρίτιδες, 13^ο Επιστημονικό Συνέδριο
Φοιτητών Ελλάδος(ΕΣΦΙΕ) 1^ο Διεθνές Forum, Αθήνα, Απρίλιος 2007.
 2. Μάθημα Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης σε οπλίτες και ανωτέρους
Ανωτέρους αξιωματικούς, Στρατόπεδο Χατζηπεντή, Διδυμότειχο,
Σεπτέμβριος 2014.
 3. Ενημέρωση με θέμα <<Ναρκωτικά>> σε οπλίτες και ανώτερους
αξιωματικούς, Στρατόπεδο Βιζβίζη, Πρωτοκλήσι Σουφλίου, Οκτώβριος
2014.
 4. Επιβλέπων εκπαιδευτής στην πρακτική άσκηση της μικροχειρουργικής,
Ερευνητικό κέντρο <<Θ. ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ>>, Αθήνα, 15/01/18-23/03/18

ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

1. Οργάνωση, συντονισμός και πρόλογος σε Ομιλία-Ενημέρωση πολιτών
σχετικά με τις Παθήσεις του Μαστού, Μάνδρα Αττικής, Απρίλιος 2014.

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

• ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. Dermatofibrosarcoma protuberans: a rare entity and review of the literature. Michael Stamatakos, Apostolos Fyllos, Alexia Siafogianni, Konstantinos Ntzeros, Georgia Tasiopoulou, **Meletios Rozis**, Konstantinos Kontzoglou. JBUON 2014; 19(1): 34-41.
2. **Rozis Meletis**, Eustratios Papadelis, Andreas Mavrogenis, Spyridon Koufos, Vasilios Polyzois, Spyros Pneumaticos. 2017. "Salvage Of The Foot For Recurrent Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor". *The Journal Of Foot And Ankle Surgery*. doi:10.1053/j.jfas.2017.04.029.
3. **Rozis M**, Benetos I, Karampinas P, Polyzois V, Vlamis J, Pneumaticos S. Outcome of Percutaneous Fixation of Acute Achilles Tendon Ruptures. *Foot & Ankle International*. 2018;;:107110071875797.
4. **Meletis Rozis**, Mathaios Bakalakos, Vasilios D Polyzois, John Vlamis, Spyros Pneumaticos. Femoral stem sagittal balance - Do we need a new entry point?. *Journal of Research and Practice on the Musculoskeletal System (JRPMS)*, 2018
5. Bakalakos M, Benetos IS, **Rozis M**, Vlamis J, Pneumaticos S. Posterior hip dislocation in a non-professional football player: a case report and review of the literature. *European Journal of Orthopaedic Surgery and Traumatology (EJOST)*. 2018. doi: 10.1007/s00590-018-2241-8
6. Papagrigrakis, E., Benetos, I., Bakalakos, M., **Rozis, M.**, & Pneumaticos, S. (2019). A Rare Cause of Anterior Knee Pain in a Young Athlete and a Delayed Diagnosis: Osteoid Osteoma of the Patella. *Cureus*. doi: 10.7759/cureus.6420
7. **Rozis M.**, Benetos, I., Afrati, S., Polyzois, V., & Pneumaticos, S. (2020). Results and Outcomes of Combined Cross Screw and Ilizarov External Fixator Frame in Ankle Fusion. *The Journal Of Foot And Ankle Surgery*, 59(2), 337-342. doi: 10.1053/j.jfas.2019.05.008

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΘΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Μία σπάνια επιπλοκή της κύησης: Οξεία παγκρεατίτιδα (**poster**).
Μ. Σταματάκος, Κ. Ντζέρος, Δ. Μάζης, **M. Ρόζης**, Ε. Ανεσίδης, Ν. Κρητικός.
Μία σπάνια επιπλοκή της κύησης: Οξεία παγκρεατίτιδα (**poster**). 24^η Ειδική Σύνοδος Ελληνικής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρίας
2. Αντιμετώπιση επιπλοκών αρθροδεσίας ποδοκνημικής με ανάστροφο ενδομυελικό ήλο (**e-poster**). **Ρόζης Μ**, Albarni Α, Αμπελάς Δ, Αντωνιάδης Α, Ευαγγελόπουλος ΔΣ, Πολυζώης Β, Πνευματικός Σ. 72ο Συνέδριο Ορθοπαιδικής και Χειρουργικής Τραυματολογίας, ΕΕΧΟΤ, Αθήνα 2016
3. Κακοήθεις όγκοι εκ των νευρικών ελύτρων (Malignant peripheral nerve sheath tumors-MPNSTs)-Παρουσίαση περιστατικού και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας (**e-poster**). **Ρόζης Μ**, Κατζουράκη Γ, Κουφός Σ, Masoud Μ, Συγγούνα Σ, Ευαγγελόπουλος ΔΣ, Πολυζώης Β, Πνευματικός Σ. 72ο Συνέδριο Ορθοπαιδικής και Χειρουργικής Τραυματολογίας, ΕΕΧΟΤ, Αθήνα 2016
4. Ασφάλεια της χρήσης περιφερικού νευρικού αποκλεισμού στο ύψος της ποδοκνημικής (ankle blocks) για τις επεμβάσεις του προσθίου ποδός (**e-poster**). **Ρόζης Μ**, Κατζουράκη Γ, Μπακαλάκος Μ, Κουφός Σ, Αναμορλίδης Α, Βασιλειάδης Η, Πνευματικός Σ. 72ο Συνέδριο Ορθοπαιδικής και Χειρουργικής Τραυματολογίας, ΕΕΧΟΤ, Αθήνα 2016
5. Αντιμετώπιση/θεραπεία διάσωσης μετά από αποτυχία οστεοσυνθέσεων καταγμάτων ισχίου, με αρθρούμενη πρόθεση ισχίου (modular hip prosthesis) (**Ελεύθερη ανακοίνωση**), Μπακαλάκος Μ, Κατζουράκη Γ, **Ρόζης Μ**, Αμπελάς Δ, Masoud Μ, Καραμπίνης Π, Βλάμης Ι, Πνευματικός Σ, 72ο Συνέδριο Ορθοπαιδικής και Χειρουργικής Τραυματολογίας, ΕΕΧΟΤ, Αθήνα 2016
6. Αξιολόγηση της αντιμετώπισης καταγμάτων διάφυσης κνήμης με εξωτερική οστεοσύνθεση τύπου LRS, ως τελική θεραπεία. Αποτελέσματα σειράς 26 ασθενών (**e-poster**). **Ρόζης Μ**, Αντωνιάδης Α, Αμπελάς Δ, Πολυζώης Β. 73ο Συνέδριο Ορθοπαιδικής και Χειρουργικής Τραυματολογίας, ΕΕΧΟΤ, Αθήνα 2017

7. Αξιολόγηση της λειτουργικότητας του άνω άκρου μετά από ενδαρθρικά κατάγματα πηγεοκαρπικής αντιμετωπισθέντα συντηρητικά, σε ασθενείς άνω των 55 ετών. Συσχέτιση ακτινολογικών σημείων με το Quick DASH Score (**e-poster**). **Ρόζης Μ**, Γαστουνιώτης Γ, Σωτηράκη Μ, Βασιλειάδης Η. 73ο Συνέδριο Ορθοπαιδικής και Χειρουργικής Τραυματολογίας, ΕΕΧΟΤ, Αθήνα 2017
8. Οβελιαία ισορροπία του μηριαίου στυλεού στην αρθροπλαστική του ισχίου. Χρειαζόμαστε μία νέα πύλη εισόδου; (**ελεύθερη ανακοίνωση**) **Ρόζης Μ**, Μπακαλάκος Μ, Πολυζώης Β, Βλάμης Ι. 73ο Συνέδριο Ορθοπαιδικής και Χειρουργικής Τραυματολογίας, ΕΕΧΟΤ, Αθήνα 2017
9. In situ αποσυμπίεση του ωλενίου νεύρου υπό τοπική αναισθησία (**ελεύθερη ανακοίνωση**) Τόλης Κ, Κανέλλος Π, Μαντάκος Π, **Ρόζης Μ**, Συγγούνα Σ, Βασιλάκος Δ, Σπυρίδωνος Σ. 23ο Κοινό Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Επανορθωτικής Μικροχειρουργικής και Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Χεριού και Άνω Άκρου, Αθήνα 2017
10. 10. Φαρμακευτική ενίσχυση της επιμετάλλωσης του πώρου διατακτικής οστεογένεσης με ρανελικό στρόντιο. Παρουσίαση περιστατικού. (**e-poster**). **Ρόζης Μ**, Μανδραγός Λ, Μαρουγκλιάνης Β, Κρέξη Ν, Πολυζώης Β, Πνευματικός Σ. 74ο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπεδικής και Τραυματολογίας, Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικής Ορθοπεδικής και Τραυματολογίας (ΕΕΧΟΤ), Αθήνα, Οκτώβριος 2018
11. 11. Αντιμετώπιση αυτόματης ρήξης τοπυ τένοντα του προσθίου κνημιαίου μυός, με χειρουργική επανακαθήλωση με χρήση αγκυρών. (**e-poster**). **Ρόζης Μ**, Αντωνιάδης Α, Βασιλειάδης Η, Πολυζώης Β, Πνευματικός Σ. 74ο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπεδικής και Τραυματολογίας, Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικής Ορθοπεδικής και Τραυματολογίας (ΕΕΧΟΤ), Αθήνα, Οκτώβριος 2018
12. 12. Οξεία ισχιαλγία σε ασθενή με νωπιαίο-ισχιακό συρίγγιο. Παρουσίαση περιστατικού. (**e-poster**). **Ρόζης Μ**, Πολυζώης Β, Πνευματικός Σ. 74ο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπεδικής και Τραυματολογίας, Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικής Ορθοπεδικής και Τραυματολογίας (ΕΕΧΟΤ), Αθήνα, Οκτώβριος 2018
13. 13. Οπίσθιο εξάρθρωμα ισχίου σε ποδοσφαιριστή: Παρουσίαση περιστατικού. (**e-poster**). Μπακαλάκος Μ, Μπενέτος Ι, **Ρόζης Μ**, Βλάμης Ι,

- Πνευματικός Σ. 74ο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας, Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας (ΕΕΧΟΤ), Αθήνα, Οκτώβριος 2018
14. 14.Ο ρόλος της κινητοποίησης του γόνατος υπό μέθη σε ασθενείς με εξωτερική οστεοσύνθεση LRS μηριαίου. **(e-poster). Ρόζης Μ**, Κουφός Σ, Αντωνιάδης Α, Παπαγρηγοράκης Ε, Πολυζώης Β, Πνευματικός Σ. 74ο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας, Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας (ΕΕΧΟΤ), Αθήνα, Οκτώβριος 2018 **(βραβείο ΕΕΧΟΤ)**
15. 15. Ο ρόλος της συνδυασμένης τεχνικής διασταυρούμενων κοχλίων και εξωτερικής οστεοσύνθεσης Ilizarov στην αρθροδεσία ποδοκνημικής. Αναδρομική μελέτη σειράς περιστατικών **(ελεύθερη ανακοίνωση)**. **Ρόζης Μ**, Κρέξη Α, Ζαχαρίου Δ, Μπενέτος Ι, Πολυζώης Β, Πνευματικός Σ. 75ο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας, Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας (ΕΕΧΟΤ), Αθήνα, Οκτώβριος 2019
16. 16.Χειρουργική αντιμετώπιση της παιδικής σκολίωσης με το σύστημα καθοδηγούμενης ανάπτυξης Shilla **(ελεύθερη ανακοίνωση)**. Τσούμας Χ, Μητρογιάννης Α, Καπίρης Μ, Χαλκιάπουλος Σ, **Ρόζης Μ**, Σεκούρης Ν, Πνευματικός Σ. 75ο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας, Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας (ΕΕΧΟΤ), Αθήνα, Οκτώβριος 2019
17. 17. Η χρήση του συστήματος Arifix στην ιδιοπθή σκολίωση. Αποτελέσματα πενταετούς παρακολούθησης **(ελεύθερη ανακοίνωση)**. Σεκούρης Ν, Ψηλομανουσάκης Γ, Μπακαλάκος Μ, **Ρόζης Μ**, Παπουλίδης Ν, Σπανός Κ, Πνευματικός Σ. 75ο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας, Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας (ΕΕΧΟΤ), Αθήνα, Οκτώβριος 2019
18. 18. Λοιμώξεις μακρών οστών. τι υπάρχει μετά από μία αποτυχημένη Masquelet; **(e-poster)**. **Ρόζης Μ**, Μαρουγκλιάνης Β, Γαλάνης Α, Κουτσόπουλος Α, Πολυζώης Β, Πνευματικός Σ. 75ο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας, Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας (ΕΕΧΟΤ), Αθήνα, Οκτώβριος 2019

19. 19. Σηπτική ψευδάρθρωση καταγμάτων περιφερικής κνήμης (πιλον). μία καταστροφική επιπλοκή (**e-poster**). **Ρόζης Μ**, Μπακαλάκος Μ, Μαρουγκλιάνης Β, Γαλάνης Α, Πολυζώης Β, Πνευματικός Σ. 75ο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπεδικής και Τραυματολογίας, Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικής Ορθοπεδικής και Τραυματολογίας (ΕΕΧΟΤ), Αθήνα, Οκτώβριος 2019
20. 20. Τροποποίηση της τεχνικής Parineau και εξέλιξη της σε 1-σταδίου επέμβαση. Ο ρόλος της οξείας οστικής αυτομεταμόσχευσης στην οξεία οστεομυελίτιδα (**e-poster**). **Ρόζης Μ**, Μπακαλάκος Μ, Κρέξη Α, Ζαχαρίου Δ, Πολυζώης Β, Πνευματικός Σ. 75ο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπεδικής και Τραυματολογίας, Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικής Ορθοπεδικής και Τραυματολογίας (ΕΕΧΟΤ), Αθήνα, Οκτώβριος 2019
21. 21. Οστεοειδές οστέωμα της επιγονατίδας. μία σπάνια αιτία πρόσθιου άλγους του γόνατος (**e-poster**). Παπααρηγοράκης Ε, Μπενέτος Ι, Μπακαλάκος Μ, **Ρόζης Μ**, Πνευματικός Σ. 75ο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπεδικής και Τραυματολογίας, Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικής Ορθοπεδικής και Τραυματολογίας (ΕΕΧΟΤ), Αθήνα, Οκτώβριος 2019
22. 22. Αντιμετώπιση παραμελημένου εξαρθήματος ισχίου σε εφήβους-Παρουσίαση δύο περιστατικών (**e-poster**). **Ρόζης Μ**, Παπουλίδης Ν, Ψηλομανουσάκης Γ, Μπακαλάκος Μ, Σεκούρης Ν, Πολυζώης Β, Πνευματικός Σ. 75ο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπεδικής και Τραυματολογίας, Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικής Ορθοπεδικής και Τραυματολογίας (ΕΕΧΟΤ), Αθήνα, Οκτώβριος 2019.
23. 23. Αποκατάσταση αποσπαστικού κατάγματος πρόσθιας μεσογλήνιας άκανθας τύπου 3 σε δύο εφήβους 14 ετών (**e-poster**). Χαμπίμπης Α, Παπουλίδης Ν, Πισκοπάκης Α, Τσούμας Χ, Μητρογιάννης Λ, **Ρόζης Μ**, Σεκούρης Ν. 75ο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπεδικής και Τραυματολογίας, Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικής Ορθοπεδικής και Τραυματολογίας (ΕΕΧΟΤ), Αθήνα, Οκτώβριος 2019
24. 24. Επιμήκυνση κάτω άκρων με τη χρήση μονόπλευρης εξωτερικής οστεοσύνθεσης LRS-Κλινική εμπειρία και επιπλοκές (**e-poster**). **Ρόζης Μ**, Μαρουγκλιάνης Β, Κουτσόπουλος Α, Ζαχαρίου Δ, Πολυζώης Β,

Πνευματικός Σ. 75ο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας, Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας (ΕΕΧΟΤ), Αθήνα, Οκτώβριος 2019

25. 25. Οπίσθιο έξω εξάρθρημα του αγκώνα, με συνοδό κάταγμα του έξω επιγονόδου σε ενήλικα. Μία σπάνια οντότητα, θεραπεία, αποκατάσταση και λειτουργικότητα. Παρουσίαση περιστατικού **(e-poster)**. **Ρόζης Μ**, Γαλάνης Α, Κουτσόπουλος Α, Ζαχαρίου Δ, Πολυζώης Β, Πνευματικός Σ. 75ο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας, Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας (ΕΕΧΟΤ), Αθήνα, Οκτώβριος 2019

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Two-stage salvage procedure for isolated cuboid osteomyelitis: a case report **(e-poster)**. Bakalakos M., Koufos S., Katzouraki G., **Rozis M.**, Papadelis E., Evangelopoulos D.S., Vasiliadis E., Pneumaticos S., World Congress Foot and Ankle, Lisbon, Portugal 2017
2. The Role Of Fibular Autograft Enhancement In Open Bilateral Transmalleolar Ankle Fusion. Case Series Study. **Rozis M**, Katzouraki G, Vasiliadis E, Polyzois V, Pneumaticos S, 19th EFORT Congress, Barcelona, Spain, May 2018. **(poster)**
3. Straight Femoral Stem Sagittal Balance-Do We Need A New Entry Point? **Rozis M**, Tolis K, Polyzois V, Vlamis J, Pneumaticos S. 19th EFORT Congress, Barcelona, Spain, May 2018. **(poster)**
4. Periprosthetic Infection: Major cause of failure for primary and revision total knee arthroplasty. Evangelopoulos DS, Ahmad S, **Rozis M**, Pneumaticos S, Kohl S. 19th EFORT Congress, Barcelona, Spain, May 2018. **(poster)**
5. Epidemiology of tumors and tumor like lesions of the upper extremity in the Greek population. A 20-Years study from a single National Hand and Upper Extremity surgical department. Tolis K, Fandridis E, Giannoulis F, **Rozis M**, Dontas I, Spyridonos S. FESSH 2018, Copenhagen, Denmark, June 2018 **(e-poster)**

6. Results and outcomes of percutaneous fixation of acute Achilles tendon ruptures: a randomised control trial. **(free paper)**. **Rozis M**, Benetos I, Polyzois V, Vlamis J, Pneumatikos S. 12th EFAS International Congress, October 2018, Geneva, Switzerland.
7. Long bone infections. What is next after failed Masquelet? **(poster)**. **Rozis M**, Antoniadou A, Bakalakos M, Galanis A, Polyzois V, Pneumatikos S. 20th EFORT congress, Lisbon, Portugal, June 2019.
8. One stage Papineau technique modification. The role of acute autograft in the treatment of acute and chronic osteomyelitis. **(poster)**. **Rozis M**, Bakalakos M, Marougkianis V, Galanis A, Vlachos C, Polyzois V, Pneumatikos S. 20th EFORT congress, Lisbon, Portugal, June 2019.
9. Analysis of the variations of the Acetabulum in adult hip dysplasia with CT imaging. **(poster)**. Vlamis J, Evangelopoulos DS, Bakalakos M, **Rozis M**, Lampropoulou-Adamidou K, Karampinas P, Pneumatikos S. 20th EFORT congress, Lisbon, Portugal, June 2019.
10. 10. Sonication versus Dithiothreitol method for the diagnosis of orthopaedic implant-associated infections **(oral presentation)**. Bakalakos M, Stylianakis A, Vlamis J, **Rozis M**, Papagrigorakis E, Sipsas N, Pneumatikos S. 20th EFORT congress, Lisbon, Portugal, June 2019.
11. 11. A rare cause of anterior knee pain in a young athlete and a delayed diagnosis. Osteoid osteomalacia of the patella. **(oral presentation)**. Papagrigorakis E, Benetos I, Bakalakos M, **Rozis M**, Pneumatikos S. 20th EFORT congress, Lisbon, Portugal, June 2019.

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΓΓΡΑΦΗ-ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΒΙΒΛΙΩΝ

- 1/ Campbell's Core Orthopaedic Procedures (S. Terry Canale, James H. Beaty, Frederick M. Azar) (Επιμέλεια) (2019)
- 2/ Essential Orthopaedics-2nd Edition (M. Miller, J.A. Hart, J.M. MacKnight) (Επιμέλεια-Ελληνική Μετάφραση) (2020)

Περίληψη

Εισαγωγή: Οι λοιμώξεις των μακρών οστών αποτελούν δυσεπίλυτο ζήτημα. Η αυξημένη συχνότητα τους και οι πολλαπλοί παθογόνοι μικροοργανισμοί που μπορούν να προκαλέσουν τη νόσο, δημιουργούν την ανάγκη μιας πολυκεντρικής θεραπευτικής προσέγγισης. Οι μηχανισμοί αντίστασης των μικροβίων τόσο στην φαρμακευτική αγωγή όσο και στη χειρουργική αντιμετώπιση υπογραμμίζουν την ανάγκη της βαθύτερης μελέτης της παθολογικής φυσιολογίας της νόσου. Η χρήση της διατατικής οστεογένεσης ως μέσο για την κάλυψη των οστικών ελλειμμάτων μετά από το χειρουργικό καθαρισμό κατέχει κυρίαρχη θέση στην τελική θεραπευτική οδό. Η μελέτη αυτή ερευνά το ρόλο της διατατικής οστεογένεσης στις λοιμώξεις των μακρών οστών.

Υλικά και μέθοδος: Μελετήθηκαν αναδρομικά οι ιατρικοί φάκελοι ασθενών που αντιμετωπίστηκαν στο τμήμα μας για οστεομυελίτιδα μακρών οστών την περίοδο 2010-2020. Στη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά 63 ασθενείς στους οποίους συλλέχθηκαν στοιχεία αναφορικά με το μέγεθος του οστικού ελλείμματος, το χρόνο οστεομεταφοράς και το σύνολο των επιπλοκών που καταγράφηκαν στους 12 μήνες μετά το πέρας της θεραπείας.

Αποτελέσματα: Το δείγμα αποτελούνταν στο 81% από άνδρες και στο 19% από γυναίκες. Το μέσο οστικό έλλειμμα μετά το χειρουργικό καθαρισμό ήταν στα 7,78cm ενώ ο μέσος χρόνος ολοκλήρωσης της θεραπείας ήταν οι 350,3 ημέρες. Κύριοι μικροβιακοί παράγοντες ήταν ο *S. epidermidis* (31,7%) και ο *S. aureus* (30,1%). Βασικότερη επιπλοκή αποτελούσε η επιπολής λοίμωξη των βελόνων της εξωτερικής οστεοσύνθεσης, ενώ 2 ασθενείς οδηγήθηκαν σε ακρωτηριασμό λόγω μη ελέγχου της λοίμωξης. Ως συνηθέστερη εμβιομηχανική επιπλοκή παρουσιάστηκε η δυσκαμψία του γόνατος σε ασθενείς με εντόπιση της νόσου στο μηριαίο οστό.

Συμπεράσματα: Η χρήση της διατατικής οστεογένεσης αποτελεί βασικό πυλώνα στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων των μακρών οστών. Εμφανίζει αποδεκτά αποτελέσματα συγκριτικά με τις λοιπές περιγραφόμενες τεχνικές με αποδεκτά ποσοστά επιπλοκών. Η ανάγκη βράχυνσης ωστόσο του συνολικού χρόνου θεραπείας, προϋποθέτει μία καλύτερη ερμηνεία της φυσιολογίας του πώρου της διατατικής οστεογένεσης μέσω του οποίου μπορούν να επιστρατευτούν τεχνικές που να ευοδώνουν την ταχύτερη επιμετάλλωση και τη συντόμευση της θεραπευτικής διάρκειας.

Λέξεις κλειδιά: οστεομυελίτιδα, διατατική οστεογένεση, ιστογένεση, εξωτερική οστεοσύνθεση, Ilizarov

Abstract

Introduction: Long bone infections are a difficult issue to treat. Increasing rates and multiple possible pathogenic microorganisms that can cause the disease, make a multimodal treatment approach more necessary. The bacterial resisting mechanisms from both the medical treatment and the surgical approach, underline the necessity of deeper knowledge of the pathophysiology of the disease. The use of distraction osteogenesis as a means of covering the bone deficit occurring after the surgical debridement, is of great importance. This study deepens in the role of distraction osteogenesis in long bones infection.

Materials and methods: For the period between 2010-2020, medical files of patients treated in our department for long bone osteomyelitis, were retrospectively reviewed. The study included 63 patients. Data about bone deficits, total treatment time and the complication rates were analyzed for a follow up period of 12 months after the end of the treatment.

Results: From 63 patients, 81% were men and 19% were women. Mean bone deficit was 7,78cm and mean treatment time was 350,3 days. Main bacteria found, were *S. epidermidis* (31,7%) and *S. aureus* (30,1%). The most frequent complication was the superficial pin tract infection, while 2 patients were finally amputated due to uncontrolled disease. Knee stiffness was in patients with femoral osteomyelitis, was the most frequent biomechanical complication.

Conclusion: Use of distraction osteogenesis is fundamental in bone infection treatment strategy. The results of this method are comparable with other possible techniques, while complications rates are acceptable. Nevertheless, the need of shortening the treatment total time demands a more thorough understanding of the normal physiology of the distraction osteogenesis callus so that we can develop techniques and strategies that can minimize the treatment time.

Keywords: osteomyelitis, distraction osteogenesis, histogenesis, external fixation, Ilizarov

Περιεχόμενα

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	I
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	XVI
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	XIX
ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	XXI
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	XXIII
ΠΙΝΑΚΑΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ	XXIV
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	XXV
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΟΣΤΕΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ	1
1.1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ-ΕΙΔΗ ΜΙΚΡΟΒΙΩΝ.....	1
1.2. ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ.....	4
1.2.1. Βιοϋμέννας (<i>Biofilm</i>)	4
1.2.2. Αποικιακές παραλλαγές- <i>Small Colony Variants (SCV)</i>	9
1.3. ΔΙΑΓΝΩΣΗ	11
1.3.1. Εργαστηριακές εξετάσεις.....	11
1.3.2. Κλινική εικόνα	12
1.3.3. Ο ρόλος των οστικών καλλιιεργειών.....	15
1.3.4. Απεικονιστικές εξετάσεις	15
1.3.5. Συμπεράσματα.....	22
1.4. ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗΣ	24
1.4.1. Σταδιοποίηση κατά <i>Cierny-Mader</i>	24
1.4.2. Εξέλιξη και σύγκριση των συστημάτων σταδιοποίησης.....	27
1.5. ΣΥΝΟΔΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑΣ	28
1.5.1. Καρδιαγγειακό	29
1.5.2. Ουροποιητικό.....	30
1.5.3. Ήπαρ-Πάγκρεας.....	30
1.5.4. Κεντρικό νευρικό σύστημα	31
1.5.5. Νεοπλασίες	31
1.6. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	32
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ	33
2.1 ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	33
2.2 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ	34
2.3 ΕΙΔΙΚΟΙ ΣΥΛΛΟΓΙΣΜΟΙ ΣΤΗΝ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΤΩΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΩΝ ΟΣΤΕΟΣΥΝΘΕΣΕΩΝ:	40
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΗΣ	40
3.1. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	40
3.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ.....	41
3.3. ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	42
3.4. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΟΣΤΕΟΜΕΤΑΦΟΡΩΝ	44
3.5. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	59
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. Η ΔΙΑΤΑΤΙΚΗ ΟΣΤΕΟΓΕΝΕΣΗ	64

4.1. ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΩΝ ΟΣΤΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ	64
4.2. ΤΕΧΝΙΚΗ ΤΩΝ ΟΣΤΕΟΜΕΤΑΦΟΡΩΝ-ΑΡΧΕΣ ΔΙΑΤΑΤΙΚΗΣ ΟΣΤΕΟΓΕΝΕΣΗΣ	66
4.2.1. Εισαγωγή	66
4.2.2. Τεχνικές κάλυψης οστικών ελλειμμάτων- Ο ρόλος της διατατικής οστεογένεσης.....	67
4.2.3. Συγκριτικά βιβλιογραφικά στοιχεία: Χρόνος επιμετάλλωσης και παραμονής στην εξωτερική οστεοσύνθεση-Συνοδές επιπλοκές.....	71
4.3. ΕΙΔΙΚΟΙ ΣΥΛΛΟΓΙΣΜΟΙ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΔΙΑΤΑΤΙΚΗΣ ΟΣΤΕΟΓΕΝΕΣΗΣ.....	76
4.3.1. Ο πώρος της διατατικής οστεογένεσης	76
4.3.2. Οστικά αυτομοσχεύματα.....	83
4.4. ΣΚΟΠΙΜΗ ΠΑΡΑΛΕΙΨΗ	85
4.5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΟΥ ΕΡΓΟΥ	86
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	88

Πίνακας Εικόνων

Εικόνα 1. Φωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Απεικονίζονται τα βακτηριακά στρώματα καλυπτόμενα από πολυσακχαρίτες. Τροποποιημένο από Harris et al ^[16] .	5
Εικόνα 2. Κλινική εικόνα σε ασθενή με οξεία οστεομυελίτιδα μηριαίου. Παρατηρείται η ύπαρξη ενεργού παραγωγικού συριγγίου με έντονη περιοχική ερυθρότητα.	13
Εικόνα 3. Κλινική εικόνα ασθενούς με χρόνια οστεομυελίτιδα κνήμης. Χαρακτηρίζεται από τροφικές αλλοιώσεις δέρματος και εισολκή αυτού με μη παραγωγικό συρίγγιο στον πυθμένα του.	14
Εικόνα 4. Ασθενής με χρόνια οστεομυελίτιδα επί εδάφους εσωτερικής οστεοσύνθεσης. Παρατηρούνται οι λυτικές εστίες της άπω μετάφυσης της κνήμης.	17
Εικόνα 5. Αξονική τομογραφία κνήμης σε ασθενή 45 ετών με χρόνια οστεομυελίτιδα. Παρατηρείται περιχαράκωση της εστίας της λοίμωξης και του νεκρωμένου οστού (sequestrum) από αντιδραστικό οστούν (involucrum).	18
Εικόνα 6. Μαγνητική τομογραφία ασθενούς με οστεομυελίτιδα κνήμης. Καταγράφεται το χαμηλό σήμα στις T1 και το υψηλό σήμα στις T2 ακολουθίες.	21
Εικόνα 7. Ασθενής με συρίγγιο στη γλουτιαία χώρα λόγω χρόνιας οστεομυελίτιδας ιερολαγονίου και κατώτερης οσφυϊκής μοίρας.	21
Εικόνα 8. Εντόπιση των οστικών λοιμώξεων. Τροποποιημένο από Cierny-Mader ^[106] .	26
Εικόνα 9. Συσκευή LRS (Limb Reconstruction System)	34
Εικόνα 10. Εργαλειοσειρά συσκευής Iizaron.	35
Εικόνα 11. Εστία οστεομυελίτιδας της κνήμης. Ο χειρουργικός καθαρισμός έπεται της τοποθέτησης της εξωτερικής οστεοσύνθεσης προς διατήρηση των φυσιολογικών αξόνων του σκέλους. Έγινε κυκλοτερής αφαίρεση της εστίας μέχρις υγιών ορίων.	37
Εικόνα 12. Μετεγχειρητική απεικόνιση του οστικού ελλείμματος μετά από χειρουργικό καθαρισμό οστεομυελίτιδας α) κνήμης και β) μηριαίου. Έγινε κεντρική οστεοτομία και ορθόδρομη (περιφερική) οστεομεταφορά.	39
Εικόνα 13. Χειρουργικός καθαρισμός εγγύς τριτημορίου κνήμης. Επιλέχθηκε περιφερική οστεοτομία και διενέργεια ανάστροφης (κεντρικής) οστεομεταφοράς.	39
Εικόνα 14. Ασθενής Νο1. Οξεία οστεομυελίτιδα κνήμης μετά από υβριδική οστεοσύνθεση. Συνυπάρχει σημαντικό δερματικό έλλειμμα.	45
Εικόνα 15. Ασθενής Νο1. Εξέλιξη ορθόδρομης οστεομεταφοράς στο χρόνο.	45
Εικόνα 16. Ασθενής Νο1. Κλινική εικόνα του σκέλους κατά τη διάρκεια της οστεομεταφοράς. Το τραύμα συγκλείεται κατά δεύτερο σκοπό, εκμεταλλευόμενοι τη νεοαγγειογένεση που πυροδοτεί η διατακτική οστεογένεση.	46
Εικόνα 17. Ασθενής Νο1. Τελική ακτινολογική και κλινική εικόνα με το πέρας της θεραπείας. Παρατηρείται πλήρης επιμετάλλωση του πώρου διατακτικής οστεογένεσης και πώρωση του σημείου προσάραξης.	46

Εικόνα 18. Ασθενής Νο2. Βαριά συνθλιπτική κάκωση του γόνατος με δευτερογενή οστεομυελίτιδα περιφερικής διάφυσης μηριαίου. Το υπάρχων δερματικό έλλειμμα δε δύναται να καλυφθεί πρωτογενώς.	47
Εικόνα 19. Ασθενής Νο2. Αφαίρεση ευμεγέθους πάσχοντος οστικού τμήματος του άπω μηριαίου.....	47
Εικόνα 20. Ασθενής Νο2. Εξέλιξη της οστεομεταφοράς στο χρόνο μέχρι τον πλήρη απογαλακτισμό από τη συσκευή.	48
Εικόνα 21. Ασθενής Νο2. Κλινική εικόνα της κατάστασης των μαλακών ορίων με το πέρας της οστεομεταφοράς. Το δερματικό έλλειμμα καλύφθηκε μόνο με μερικού πάχους αυτομόσχευμα.	49
Εικόνα 22. Ασθενής Νο3. Ασθενής με βαριά βλάβη της εγγύς κνήμης από οστεομυελίτιδα. Υπάρχει εκτεταμένη οστική συμμετοχή και σημαντικό έλλειμμα μαλακών μορίων.	50
Εικόνα 23. Ασθενής Νο4. Άμεσα μετεγχειρητική κλινική εικόνα. Ο ασθενής αντιμετώπιστηκε με διπλοεστιακή οστεομεταφορά για την κάλυψη των ιστικών ελλειμμάτων.....	50
Εικόνα 24. Ασθενής Νο3. Ακτινολογική εξέλιξη της οστεομεταφοράς στο χρόνο.....	51
Εικόνα 25. Ασθενής Νο3. Τελική ακτινολογική εικόνα μετά τον απογαλακτισμό.	51
Εικόνα 26. Ασθενής Νο3. Τελική κλινική εικόνα του σκέλους.	52
Εικόνα 27. Ασθενής Νο4. Κλινική εξέλιξη της οστεομεταφοράς αναφορικά με το έλλειμμα μαλακών μορίων. Η τεχνική προκαλεί γενικευμένη ιστογένεση προσφέροντας έτσι τη δυνατότητα κάλυψης ιστικών ελλειμμάτων χωρίς τη χρήση κρημνών.....	53
Εικόνα 28. Ασθενής Νο5. Ασθενής με οστεομυελίτιδα κνήμης που υπεβλήθη σε εκτεταμένο χειρουργικό καθαρισμό καταλείποντας ευμέγεθες οστικό και δερματικό έλλειμμα.	54
Εικόνα 29. Ασθενής Νο5. Κλινική εξέλιξη της οστεομεταφοράς στο χρόνο... ..	54
Εικόνα 30. Ασθενής Νο5. Τελικό κλινικό αποτέλεσμα.	55
Εικόνα 31. Διάσπαση τραύματος σε ασθενή με λοίμωξη της φλοιοτομής τις πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες	60

Πίνακας Πινάκων

Πίνακας 1. Στοιχεία συνηθέστερων μικροβιακών παραγόντων ανά ανατομική θέση. Τροποποιημένο από Wang et al ^[1]	2
Πίνακας 2. Καλλιεργητικές διαφορές μεταξύ SCV και Wild type. Τροποποιημένο από Bhattacharyya et al ^[71]	11
Πίνακας 3. Παθολογική συσχέτιση των ακτινολογικών ευρημάτων στην οστεομυελίτιδα. Τροποποιημένο από <i>Pineda et al.</i> Pineda C, Espinosa R, Pena A. Radiographic Imaging in Osteomyelitis: The Role of Plain Radiography, Computed Tomography, Ultrasonography, Magnetic Resonance Imaging, and Scintigraphy. <i>Seminars in Plastic Surgery.</i> 2009;23(02):080-089.	19
Πίνακας 4. Ευαισθησία και ειδικότητα του FDG-PET σε σύγκριση με άλλες απεικονιστικές μεθόδους στην οστεομυελίτιδα.....	23
Πίνακας 5. Κατάταξη κατά Cierny-Mader. Τροποποιημένο από Cierny et al ^[106]	26
Πίνακας 6. Συσχέτιση συνοσηρότητας σε ασθενείς με και χωρίς οστεομυελίτιδα. Τροποποιημένο από Huang et al ^[115]	28
Πίνακας 7. Συσχέτιση συνοσηρότητας από το καρδιαγγειακό και αναπνευστικό σύστημα σε ασθενείς με και χωρίς οστεομυελίτιδα. Τροποποιημένο από Hsiao et al ^[116]	29
Πίνακας 8. Ανατομική εντόπιση των εστιών οστεομυελίτιδας.	42
Πίνακας 9. Επιδημιολογία των μικροοργανισμών που προέκυψαν από τις διεγχειρητικές καλλιέργειες.....	43
Πίνακας 10. Επιπλοκές τύπου A (προ απογαλακτισμού).....	63
Πίνακας 11. Επιπλοκές τύπου B (μετά απογαλακτισμού).....	63
Πίνακας 12. Συγκριτικά στοιχεία της μελέτης μας με τη μετα-ανάλυση των Aktuglu et al ^[153] . Τα στατιστικά στοιχεία της μελέτης μας αφορούν μόνο τους ασθενείς με εντόπιση στο οστό της κνήμης.	74
Πίνακας 13. Συγκριτικά στοιχεία της μελέτης μας με μετα-ανάλυση των Yin et al. Τα στοιχεία του πίνακα αντλούνται από τη μελέτη των Aktuglu et al ^[153]	75
Πίνακας 14. Ποσοστό ινώδους και οστίτη ιστού κατά τη διάρκεια της επιμετάλλωσης του πώρου σε μοντέλο προβάτου. Παρά τη χρήση διαφορετικών μεθόδων διάτασης στις μελέτες, ο ινώδης ιστός σταδιακά αντικαθίσταται από δοκιδώδες οστούν στη φάση της επιμετάλλωσης. ...	77

Πίνακας Διαγραμμάτων

Διάγραμμα 1. Πρωτόκολλο ένταξης των ασθενών στη μελέτη.....	41
Διάγραμμα 2. Συσχέτιση του μεγέθους του οστικού ελλείμματος με το χρόνο οστεομεταφοράς.....	56
Διάγραμμα 3. Συσχέτιση του μεγέθους του οστικού ελλείμματος με το συνολικό χρόνο στην εξωτερική οστεοσύνθεση.....	57
Διάγραμμα 4. Συσχέτιση του χρόνου επιμετάλλωσης με το χρόνο οστεομεταφοράς.....	58
Διάγραμμα 5. Έκφραση παραγόντων και ενεργοποίηση σηματοδοτικών μονοπατιών εξαρτώμενα από τις δυνάμεις διάτασης.....	81

Πρόλογος

Η φυσιολογία των οστών αποτελεί αντικείμενο επισταμένης έρευνας η οποία είναι συνεχώς εξελισσόμενη με την αξιοποίηση της προόδου των διαθέσιμων τεχνολογικών μέσων. Οι ιδιότητες του οστίτη ιστού τον κάνουν ίσως μοναδικό στο σύνολο των ιστών του ανθρώπινου σώματος, όπως η ικανότητα επούλωσης μέσω παραγωγής εξ ολοκλήρου νέου οστίτη ιστού, το δυναμικό και πολλαπλώς εξαρτώμενο ισοζύγιο οστικής παραγωγής και κατανάλωσης και η ιδιαζόντως σημαίνουσα -εκ εμβιομηχανικής απόψεως- σύζευξη της φυσιολογικής σηματοδοτικής απόκρισης των ενεργών κυτταρικών δομών στα δρώντα μηχανικά φορτία. Η μορφολογία του ανθρώπινου σκελετού, οι μηχανισμοί επούλωσης και τα σταθερά μοτίβα τραυματισμού, όλα υπάγονται στις ίδιες αρχές απόκρισης των οστών στα ασκούμενα φορτία, όπως αναδείχθηκε από τη θεωρία του μηχανοστάτη του Harold Frost. Η θεωρία περί αυτής της σύζευξης έχει βαθύτερες χρονολογικές ρίζες, οι οποίες κατ αρχάς συναντώνται στις μελέτες κατανομής των οστικών δοκίδων στις οστικές υποπεριοχές συμπίεσης των Culmann, von Meyer και Roux, με τον τελευταίο να διατυπώνει, μάλλον πρώτος, την αρχή της δυνατότητας λειτουργικής προσαρμοστικότητας του σχήματος και της φυσιολογίας του σκελετού στο περιβάλλον και στις ίδιες του ανάγκες. Η πλέον ακραία απόδειξη της οστικής αυτής προσαρμογής ήρθε από το τυχαίο συμβάν που κατεγράφη μεταγενέστερα από τον Gavriil Ilizarov, ο οποίος πρώτος παρατήρησε τη βιολογική απάντηση των οστών όταν αυτά υπόκεινται σε δυνάμεις, αυτή τη φορά, διάτασης. Η δημιουργία του ενδιάμεσου αυτού ιστού, του πώρου διατατικής οστεογένεσης, που δεν απαντάται φυσιολογικά στον ανθρώπινο σκελετό και είναι αποτέλεσμα εξωγενούς παρέμβασης, συνέβαλε σε μία σφαιρικότερη αντίληψη πάνω στην οστική συμπεριφορά επιβεβαιώνοντας και ενισχύοντας την πλέον αποδεδειγμένη θεωρία περί λειτουργικής προσαρμοστικότητας του Roux.

Η μελέτη και ανάλυση των ιδιοτήτων αυτών βρήκαν δύο σημαντικές πρακτικές εφαρμογές βασισμένες στην κατανόηση των μηχανισμών πώρωσης:

1. Την τροποποίηση των μεθόδων αντιμετώπισης των καταγμάτων και τη μεταστροφή της κλινικής πράξης προς τις ελαστικές συσκευές οστεοσύνθεσης
2. Την αξιοποίηση της διατακτικής οστεογένεσης στην κάλυψη των οστικών ελλειμμάτων.

Το παρόν έργο αξιοποιεί τη μακρά εμπειρία πάνω στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων των μακρών οστών για να διαπραγματευτεί στο βασικό του πυρήνα τις αρχές της διατακτικής οστεογένεσης. Προσεγγίζεται δε αυτό με τρόπο που αφορά όχι μόνον την κλινική οντότητα της συμπεριφορικής οστικής απόκρισης υπό συνθήκες διάτασης, αλλά με μία κατά το πλείστο βαθύτερη μελέτη της ίδιας της οστικής φυσιολογίας στο ειδικό αυτό πλαίσιο. Επιπροσθέτως δεχόμενοι την παραδοχή (ή όπως δεικνύεται, το γεγονός) ότι αυτή η παρά φύση απόκριση, αν και οριακή, υπερθεματίζει κάθε πλευρά του πολύπλοκου οστικού μεταβολισμού και της εξάρτησης αυτού από τα φυσικά και εμπράγματα φαινόμενα, η μελέτη της ίδιας της διατακτικής οστεογένεσης δίνει σαφή εικόνα και ενδείξεις της εν γένει οστικής φυσιολογίας στα κανονικά της πλαίσια. Η πληθυσμιακή κοορτή των ασθενών με οστεομυελίτιδα επιλέγεται με μοναδικό κριτήριο τον κοινό τόπο της ανάγκης της κάλυψης των οστικών ελλειμμάτων. Είναι λοιπόν ο πληθυσμός αυτός στον οποίο δόθηκε λύση διαμέσου της πραγματικής οστικής φυσιολογίας καθαυτής και αποκτήθηκε έτσι πρόσβαση υπό μία άλλη σκοπιά στο βασικό ερευνητικό ζητούμενο, αυτό της χαρτογράφησης της βιολογικής λειτουργίας των οστών.

Κεφάλαιο 1. Οστεομυελίτιδα

1.1. Επιδημιολογία-Είδη μικροβίων

Επιδημιολογία: Ως οστεομυελίτιδα, ορίζεται κάθε λοίμωξη των οστών, η οποία μπορεί να λαμβάνει χαρακτηρισες οξείας, υποξείας και χρόνιας εκδήλωσης. Η οστική προσβολή από κάποιο μικροβιακό παράγοντα συμβαίνει σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, έχοντας διαφορετικά μοτίβα ενοφθαλμισμού ανά ηλικία. Η ηλικιοεξαρτώμενη αυτή ποικιλομορφία αφορά επίσης το είδος των μικροβίων που συναντώνται συχνότερα καθώς και τη συνήθη εντόπιση της λοίμωξης. Εξαιρώντας τον παιδιατρικό πληθυσμό που είναι εκτός του αντικειμένου μελέτης του παρόντος έργου, η οστεομυελίτιδα των ενηλίκων μπορεί να προκύψει με τους εξής τρόπους:

1. Άμεσος ενοφθαλμισμός ως συνέπεια επιπλεγμένου κατάγματος.
2. Άμεσος ενοφθαλμισμός από νύσσον όργανο.
3. Ενοφθαλμισμός κατά τη διάρκεια χειρουργικών οστικών επεμβάσεων.
4. Έμμεσος ενοφθαλμισμός επί εδάφους ανεπάρκειας του φυσιολογικού δερματικού φραγμού.
5. Αιματογενής διασπορά.
6. Αναζωπύρωση χρόνιας οστεομυελίτιδας της παιδικής ηλικίας.

Οι συνηθέστερες θέσεις εντόπισης αφορούν κατά σειρά συχνότητας την κνήμη (57,5%) και το μηριαίο (26,8%), με τα οστά της πτέρνης, του βραχιονίου και του αντιβραχίου να έπονται με στατιστικά σημαντική διαφορά^[1] (Πίνακας 1). Κυριότερος μικροβιακός παράγοντας αποτελεί τόσο στη μετατραυματική, όσο και στην αιματογενή οστεομυελίτιδα ο *S. aureus* (34,91%), η *Pseudomonas aeruginosa* (17,16%) και η *E. coli* (6,51%)^[2]. Λοιποί μικροοργανισμοί που ανευρίσκονται λιγότερο συχνά, αποτελούν οι *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *P. mirabilis* και *Acinetobacter baumannii* ^[1-3].

Πίνακας 1. Στοιχεία συνηθέστερων μικροβιακών παραγόντων ανά ανατομική θέση. Τροποποιημένο από Wang et al^[1].

Ανατομική εντόπιση	Περιστατικά (Ποσοστό)	Θετικές Καλλιέργειες	Ποσοστό <i>S. aureus</i>	Λοιπά κοινά βακτήρια
Κνήμη	57,5%	66%	42,5%	<i>P. aeruginosa</i> 15,8%, <i>Colibacillus</i> 8,4%
Μηριαίο	26,8%	62,4%	61,4%	<i>E. clocae</i> 8,2%, <i>Colibacillus</i> 7,1%
Πτέρνα	3%	73%	45,5%	<i>P. aeruginosa</i> 27,3%, <i>Colibacillus</i> 9,1%
Βραχιόνιο	2,8%	57%	50%	<i>Colibacillus</i> 25%, <i>E. Clocae</i> 12,5%
Κερκίδα/Ωλένη	2,6%	69,2%	44,4%	<i>E. clocae</i> 22,2%, <i>P. Aeruginosa</i> 11,1%
Περόνη	2,2%	45,5%	60%	-

Η λοίμωξη των μακρών οστών αποτελεί επιπρόσθετα μία εκ των επιπλοκών που συμβαίνουν στις επεμβάσεις τοποθέτησης ορθοπεδικών εμφυτευμάτων οστεοσύνθεσης, σε ποσοστό που ανέρχεται στο 5% ετησίως στις ΗΠΑ^[4]. Η σοβαρότητα της λοίμωξης μετά από την οστεοσύνθεση, αφορά στην ανάγκη αντιμετώπισης σε 2 στάδια, στο μέσο οικονομικό κόστος ανά ασθενή και στα υψηλά ποσοστά υποτροπών που ανέρχονται στο 20%-30%^[5,6].

Οι οστικές λοιμώξεις εμφανίζουν επιπρόσθετα αυξημένη συχνότητα μετά από επεμβάσεις αρθροπλαστικής ισχίου και γόνατος. Η συνηθέστερη εκδήλωση σε αυτό τον πληθυσμό αφορά στη χαλάρωση της πρόθεσης μέσω του σχηματισμού βιούμενα (biofilm), σε ποσοστό 1-2% σε πρωτογενείς αρθροπλαστικές^[7] και 3-5% σε επεμβάσεις αναθεώρησης^[8]. Με τον αριθμό των αρθροπλαστικών του γόνατος να υπολογίζεται στις 3,48 εκατομμύρια ετησίως και των αρθροπλαστικών του ισχίου στις 572.000 ετησίως το 2030 στις ΗΠΑ^[9], γίνεται αντιληπτό το δυσθεώρητο οικονομικό και ιατροκοινωνικό κόστος των οστικών λοιμώξεων μετά από αντικατάσταση της άρθρωσης. Και σε αυτό τον υποπληθυσμό, οι υπεύθυνοι μικροοργανισμοί των περιπροθετικών λοιμώξεων είναι ο *S. aureus* και *S. epidermidis* σε ποσοστό 70%^[8,10,11], με όλους τους άλλους μικροοργανισμούς να ευθύνονται για το 22% των λοιμώξεων.

Τα παραπάνω επιδημιολογικά δεδομένα σε συνδυασμό με τη δυσκολία αντιμετώπισης των οστικών λοιμώξεων των μακρών οστών, υπερτονίζουν τη βαρύτητα και σημαντικότητα της νόσου δίνοντας έμφαση στη σωστή και επισταμένη πρόληψη. Η αυξημένη συχνότητα, η συνοσηρότητα και το συνολικό κόστος αντιμετώπισης, συντελούν στην αναγκαιότητα χάραξης ορθών στρατηγικών αντιμετώπισης τόσο από χειρουργικής όσο και από λοιμωξιολογικής πλευράς. Στις μέρες μας, αμφότερες οι ανωτέρω προσεγγίσεις έρχονται αντιμέτωπες με δύο δεδομένα. Η μεν λοιμωξιολογική προσέγγιση με την ολοένα αυξανόμενη ανθεκτικότητα των μικροβίων στα αντιβιοτικά και η δε χειρουργική προσέγγιση, με την ανάγκη ριζικών χειρουργικών καθαρισμών και την αντιμετώπιση των οστικών ελλειμάτων. Σε κάθε περίπτωση, η θεραπεία της οστεομυελίτιδας απαιτεί τη σύμπραξη πολλών ειδικοτήτων και είναι πλέον ξεκάθαρο πως είναι πέραν του στενού πεδίου μίας μονομερούς θεραπευτικής προσέγγισης.

1.2. Παθολογική φυσιολογία

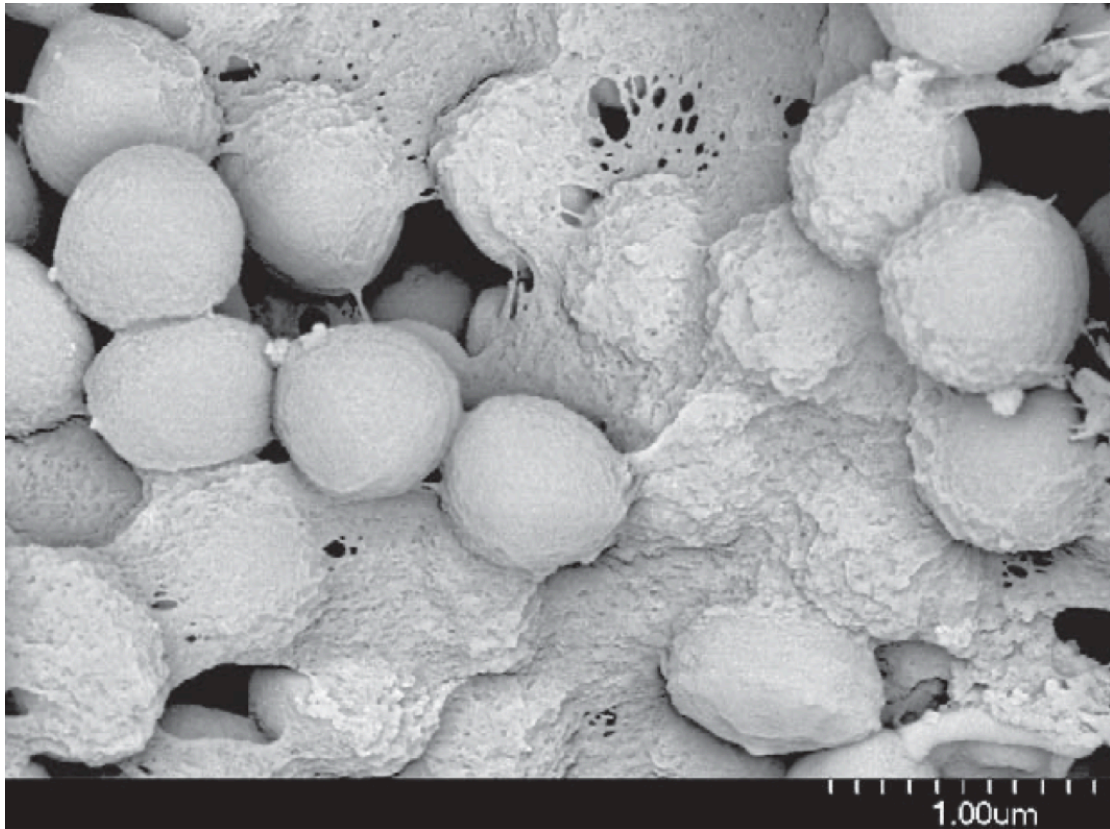
1.2.1. Βιοϋμένας (Biofilm)

Ορισμός: Τα biofilms είναι οργανωμένες κοινότητες πολλών ειδών μικροβίων και/ή μυκήτων^[12,13], εμβυθισμένα σε ένα ανόργανο πολυμερές που συντίθεται από εξωκυττάριο DNA, πρωτεΐνες και πολυσακχαρίτες^[14] προσκολλημένα σε μία επιφάνεια.

Άμεσα μετά την εμφύτευση ενός ορθοπεδικού υλικού, τα κύτταρα του οστίτη ιστού και τα μικρόβια συναγωνίζονται με σκοπό την πρωταρχική προσκόλληση στη επιφάνεια του υλικού, μία κατάσταση που ονομάστηκε από τη Gristina et al ως "αγώνας δρόμου για την επιφάνεια" (race for surface)^[15]. Σύντομα μετά την εμφύτευση, το υλικό καλύπτεται από ένα φιλμ εξωκυττάριας ουσίας, αποτελούμενο από φιλμπρονεκτίνη, αλβουμίνη, βιτρονεκτίνη και κολλαγόνο^[16,17] λειτουργώντας ως ικανό υπόστρωμα κυτταρικής προσκόλλησης (Εικ. 1). Τα πλαγκτονικά βακτήρια και τα γηγενή οργανικά κύτταρα συναγωνίζονται στη φάση αυτή ως προς την πρώιμη προσκόλληση.

Η φυσική ιστορία της επιλοίμωξης του υλικού μπορεί να ακολουθεί ένα από τα κάτωθι σενάρια^[18]:

1. Άμεσος ενοφθαλμισμός ενός ισχυρής λοιμογονικότητας βακτηρίου κατά τη διάρκεια του χειρουργείου.
2. Άμεσος ενοφθαλμισμός βακτηρίων χαμηλής λοιμογονικότητας κατά τη διάρκεια του χειρουργείου. Σε αυτή την περίπτωση, υπάρχει ισορροπία μεταξύ των βακτηρίων και των γηγενών οργανικών κυττάρων.
3. Διεγχειρητικός ενοφθαλμισμός βακτηρίων χαμηλής λοιμογονικότητας, τα οποία ωστόσο εξαπλώνονται λόγω ανεπάρκειας του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή.
4. Βακτηριαμία και αιματογενής επιμόλυνση του υλικού.



Εικόνα 1. Φωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Απεικονίζονται τα βακτηριακά στρώματα καλυπτόμενα από πολυσακχαρίτες. Τροποποιημένο από Harris et al^[16].

Στάδια σχηματισμού του biofilm: Ανεξάρτητα με το μηχανισμό του ενοφθαλισμού, ο σχηματισμός του biofilm έχει 4 στάδια:

1. Προσκόλληση
2. Συσσώρευση
3. Ωρίμανση
4. Αποκόλληση

Φάση προσκόλλησης: Το σημείο κλειδί για το σχηματισμό του biofilm είναι η προσκόλληση των πλαγκτονικών βακτηρίων στο βιοϋλικό. Περιγράφονται δύο στάδια, το αναστρέψιμο και το μη αναστρέψιμο, με το πρώτο να είναι βιολογικά λιγότερο σταθερό^[19].

Το αρχικό, αναστρέψιμο στάδιο εξαρτάται από μη ειδικές δυνάμεις όπως εκείνες του Van der Waals, ηλεκτροστατικές, οξεοβασικές και υδροδυναμικές δυνάμεις^[20-21]. Μετά την προσέλκυση των βακτηρίων από τις δυνάμεις Van der

Waals από απόσταση 50-100nm^[22] οι υδροφοβικές αλληλεπιδράσεις επιτρέπουν στα βακτήρια να έρθουν ακόμα κοντύτερα σε απόσταση <1,5nm. Ακριβώς μετά τη φάση αυτή, η προσκόλληση ευοδώνεται από την υψηλά φορτισμένη κυτταρική μεμβράνη λόγω των τοιχοειδικών οξέων (D-αλανίνη)^[23]. Η αναστρέψιμη φάση τελειώνει με τη σύζευξη των βακτηρίων με στοιχεία της εξωκυττάριας ουσίας μέσω των πρωτεϊνικών μορίων MSCRAMMs^[24]. Αυτές οι προσκολλητίνες, αναγνωρίζουν μόρια της εξωκυττάριας ουσίας, όπως η φιμπρονεκτίνη και η φιμπρινογένη και προσδένονται σε αυτές μέσω συνδετικών μορίων FnBPA και FnBPB^[25]. Η μειωμένη έκφραση των πρωτεϊνών αυτών έχει αποδειχθεί πως αναχαιτίζει τη δυνατότητα της μικροβιακής προσκόλλησης σε μεταλλαγμένα στελέχη *S. Aureus*^[26].

Φάση συσσώρευσης: Η φάση αυτή, αφορά σε προσκόλληση μεταξύ βακτηρίων πάνω στα ήδη προσκολλημένα βακτήρια. Τα τελευταία, παράγουν μετά την πρωταρχική προσκόλληση μία διακυττάρια πολυσακχαριδική προσκολλητίνη (PIA) η οποία έχει μείζονα ρόλο στο σχηματισμό του biofilm^[27]. Πρόκειται για ένα πολυμερές της β-1,6 συνδεδεμένης N-ακετυλογλυκοζαμίνης^[28] η οποία κωδικοποιείται από το οπερόνιο των γονιδίων *icaA-B-C-D*, προάγει τη διακυτταρική συσσώρευση και αποτρέπει την φαγοκυττάρωση από το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή^[29]. Αν και το σύμπλεγμα PIA φαίνεται να έχει σημαντικό ρόλο, δεν συναντάται σε όλα τα biofilms^[30]. Ο *S. epidermidis* που έχει μελετηθεί σε βάθος λόγω της ύπαρξης των γονιδίων *ica*, μπορεί να εμφανίζει biofilms και χωρίς την έκφραση τους^[31]. Παρόμοιο φαινόμενο συναντάται και στα biofilms του *S. aureus* τα οποία δεν περιορίζονται στην ανάγκη επιστράτευσης του συμπλέγματος PIA^[32,33], αλλά χρησιμοποιούν άλλες πρωτεΐνες που σχετίζονται με τη δημιουργία biofilm, όπως την *Bar*, τις *FnBPs*^[34,35] και την *Aap* (accumulation associated protein).

Ωρίμανση: Τα biofilms σπανίως σχηματίζονται από μία μόνο κυτταρική σειρά και κυρίως αφορά μία κοινότητα μικροβίων διαφόρων ειδών. Η φάση ωρίμανσης χαρακτηρίζεται από την παραγωγή και δημιουργία γλυκοκάλυκα^[36] που δομεί την τελική του μορφολογία. Ο γλυκοκάλυκας αυτός δρα ως μηχανισμός αγκύρωσης που προσφέρει σταθερότητα και προστασία από το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή^[22,37,38]. Αποτελείται κυρίως από ανιόντα

και βακτηριακούς εξωπολυσακχαρίτες με υψηλού μοριακού βάρους αλύσους $0,5-2 \cdot 10^6 \text{Da}^{[39]}$ και βοηθά στη παγίδευση θρεπτικών στοιχείων από το γειτονικό περιβάλλον^[40]. Οι αποικίες που παράγουν γλυκοκάλυκα, μπορούν να εγκολεάσουν και να φιλοξενήσουν αποικίες που δεν έχουν αυτή τη δυνατότητα παραγωγής μέσα στο ίδιο biofilm^[41]. Οι διαφορετικές αυτές αποικίες επικοινωνούν με κανάλια νερού, μεταφέροντας θρεπτικά υλικά, σηματοδοτικά μόρια και εξωκυττάριο DNA^[42,43]. Αυτό το σύστημα ενδοεπικοινωνίας αποτελεί θεμέλιο λίθο των βακτηρίων του biofilm που τους δίνει συγκεκριμένα γονοτυπικά και φαινοτυπικά χαρακτηριστικά που τα κάνει να διαφέρουν από τα αντίστοιχα πλαγκτονικά τους ανάλογα^[44-47].

Φάση αποκόλλησης: Μετά την ωρίμανση, τα βακτήρια εγκαθίστανται μέσα στο σύστημα του biofilm, το οποίο αν και είναι καλά οργανωμένο και παρέχει θρεπτικά στοιχεία, δεν επαρκεί για να φιλοξενήσει όλα τα βακτήρια^[48]. Η σταδιακή μείωση των αποθεμάτων θρεπτικού υλικού αλλά και οξυγόνου όσο κινούμαστε στις βαθύτερες ζώνες του biofilm προάγει τη δημιουργία 4 διαφορετικών μεταβολικών προφίλ μέσα σε αυτό. Καταγράφονται έτσι βακτήρια αερόβιου μεταβολισμού που βρίσκονται κοντά στην επιφάνεια μέχρι αδρανή και νεκρά βακτήρια στα βαθύτερα στρώματα. Τα αποτελέσματα αυτά βασίστηκαν στις μελέτες του Rani^[49] αναφορικά με το biofilm που σχηματίζεται από το *S. aureus*, όπου τα βαθύτερα 2/3 περιείχαν μεταβολικά ανενεργά βακτήρια και το επιφανειακό 1/3 αποτελούνταν από ζώνη αερόβιου μεταβολισμού. Τα βακτήρια αυτά της επιφανειακής ζώνης, μπορούν να αποκολληθούν και να μεταφερθούν σε γειτονικές περιοχές σχηματίζοντας εκεί νέα biofilms^[50].

Αντίσταση του biofilm: Τα μακροφάγα του ξενιστή μπορούν να φαγοκυτταρώσουν τα πλαγκτονικά βακτήρια, δεν μπορούν όμως να επιτεθούν στη καλά οργανωμένη δομή του biofilm^[51]. Ο λόγος είναι οι μείζονες διαφορές των βακτηρίων του biofilm με τα πλαγκτονικά τους ανάλογα. Η έλλειψη πληθώρας θρεπτικού υλικού και των διάφορων μεταβολικών παραγόντων εξαναγκάζει τα βακτήρια του biofilm να επιβραδύνουν την ανάπτυξη τους, κάνοντας τα έτσι πιο ανθεκτικά στα αντιβιοτικά. Οι εξωκυττάριοι πολυσακχαρίτες προσφέρουν ακόμη μία επιπρόσθετη προστασία δρώντας ως φυσικό εμπόδιο στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή^[52].

Η αντοχή του biofilm έχει μελετηθεί ενδελεχώς με το *S. aureus*. Τα βακτήρια αυτά, διαλύουν την κυτταρική μεμβράνη των μακροφάγων μέσω της ατοξίνης^[53] αλλά και άλλων τοξινών όπως οι λευκοσιδίνες^[54] και οι λευκοτοξίνες. Οι τελευταίες έχουν αναγνωρισθεί και είναι οι LukSF, HlgAB και HlgCB, η LukED και η LukAB^[55]. Υπό τη δράση αυτών των τοξινών, τα μακροφάγα αποκτούν πόλωση και έναν αρκετά αδρανή φλεγμονώδη φαινότυπο, γεγονός που ενισχύεται από την αδυναμία των υποδοχέων τύπου Toll να αναγνωρίσουν τα βακτήρια που βρίσκονται εντός biofilm^[56]. Άλλες ουσίες που ευοδώνουν τη βακτηριακή άμυνα και αντοχή, είναι ο σταφυλοκοκκικός αναστολέας του συμπληρώματος (SCIN), η σταφυλοκοκκική πρωτεΐνη αναστολής της χημειοταξίας (CHIPS), ο συντελεστής συσσώρευσης A (CifA) και η εξωκυτάρια πρωτεΐνη προσκόλλησης (Eap)^[50].

Παρά την επιστράτευση των ανωτέρω μηχανισμών, το σημείο κλειδί της γενικότερης ανθεκτικότητας του biofilm αποδίδεται στην γονοτυπική εξαλλαγή των βακτηρίων. Τα βακτήρια παράγουν μόρια που ονομάζονται αυτοεπαγωγείς (AIs) δημιουργώντας ένα δίκτυο επικοινωνίας με έναν μάλλον πληθυσμιακά εξαρτώμενο τρόπο, αυτό που ονομάζεται ως Quorum Sensing (QS)^[57]. Οι AIs είναι διαφορετικοί μεταξύ gram αρνητικών και gram θετικών βακτηρίων. Τα gram(-) βακτήρια χρησιμοποιούν κυρίως τις N-ακυλομοσερίνη λακτόνες (AHLs) ως σηματοδοτικό μόριο^[58], ενώ μόρια όπως η 2-heptyl-3-hydroxy-4-quinolone και οι δικετοπιπεραζίνες εμπλέκονται επίσης^[59]. Τα gram(+) βακτήρια επικοινωνούν με ολιγοπεπτίδια^[60]. Περιγράφονται δύο βασικά σηματοδοτικά συστήματα για τα biofilms του *S. aureus*, το ρυθμιστικό σύστημα επικουρικών γονιδίων (arg) και το σύστημα RAP/TRAP^[61]. Ο γενετικός τόπος του arg συμπεριλαμβάνει τις γονιδιακές περιοχές argA, argB, argC, argD που παράγουν το αυτοεπαγωγικό πεπτίδιο (AIP)^[62]. Ο *S. aureus* παράγει 4 αλλήλια του AIP^[63] που δρουν ως μόρια παλίνδρομης σηματοδότησης των ArgC-ArgA^[64], τα οποία με τη σειρά τους ρυθμίζουν λοιμογόνους παράγοντες όπως η α-αιμολυσίνη^[65]. Οι λοιμογόνοι αυτοί παράγοντες που κωδικοποιούνται από πάνω από 200 γονίδια, ρυθμίζονται όλοι από το ArgA.

Το σύστημα RAP/TRAP είναι ασαφές και η σημαντικότητά του υπερτονίστηκε από μελέτες του Balaban^[66]. Στο μηχανισμό αυτόν, μία πρωτεΐνη ενεργοποίησης RNA3 (RAP) ενεργοποιεί την πρωτεΐνη στόχο (TRAP) ενεργοποιώντας έτσι το σύστημα arg^[67]. Από την άλλη πλευρά, οι μελέτες αυτές

δεν επιβεβαιώθηκαν από μεταγενέστερες, οι οποίες δεν μπόρεσαν να βρουν σαφή αλληλεπίδραση των δύο μονοπατιών^[68].

Η φυσιολογία του biofilm και η ανάλυση των μηχανισμών αντίστασης τόσο στα αντιβιοτικά όσο και στο ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή αποτελούν κυρίαρχο παθοφυσιολογικό σύστημα της χρόνιας οστεομυελίτιδας διά αυτής της οδού. Η θεώρηση ωστόσο πως η δημιουργία biofilm απαιτεί την ύπαρξη κάποιου βιοϋλικού, καταρρίφθηκε προσφάτως από τη μελέτη των Swarz et al^[69]. Η πειραματική τους μελέτη εντόπισε το σχηματισμό biofilm σε ζώντα οστίτη ιστό χωρίς την ύπαρξη εμφυτευμένου υλικού. Με το μηχανισμό αυτόν, στελέχη του *S. aureus* ανιχνεύουν και μεταναστεύουν σε οστικές περιοχές χαμηλής υδροστατικής πίεσης (lacunae) τροποποιώντας το σχήμα τους από κόκκους σε ραβδωτά βακτηριακά κύτταρα τα οποία περιβάλλονται από κάποιου τύπου βιομεμβράνη. Τα αποτελέσματα αυτά περιγράφουν ίσως με τον πιο χαρακτηριστικό τρόπο μία βασική εκδοχή της επιμονής και δυσκολίας αντιμετώπισης της χρόνιας οστεομυελίτιδας, ενισχύοντας ταυτοχρόνως την κλασσική χειρουργική αρχή της ριζικής και ευρείας οστικής εκτομής των πάσχοντων οστικών τμημάτων.

1.2.2. Αποικιακές παραλλαγές-Small Colony Variants (SCV)

Μία βασική αμυντική τακτική που επιστρατεύεται από τα βακτηριακά κύτταρα απέναντι στο περιβάλλον, είναι η επιβράδυνση του μεταβολικού τους ρυθμού^[70]. Το φαινόμενο αυτό συναντάται τόσο στα βαθύτερα στρώματα της οργανωμένης κοινότητας του biofilm, όσο και στα SCV. Τα SCV χαρακτηρίζουν ένα μικροβιακό υποπληθυσμό που αναπτύσσεται ξεχωριστά, σε μικρότερο μεταβολικό ρυθμό και δημιουργεί μικρότερες του συνηθισμένου αποικίες στα συνήθη καλλιεργητικά μέσα^[71] (Πίνακας 2). Δυνατότητα δημιουργίας SCV έχουν πολλά βακτήρια, μεταξύ άλλων τα *S. aureus*^[72,73], *Pseudomonas aeruginosa*^[74], *Brucella melitensis*^[75] και *E. Coli*^[76], τα οποία είναι υπαίτια για την πρόκληση χρόνιας οστικής λοίμωξης.

Τα SCV δε διαφέρουν από τα wild-type ανάλογα τους μόνο όσον αφορά το μεταβολικό τους ρυθμό, αλλά και ως προς τη λοιμογονικότητα καθώς εκκρίνουν

διαφορετικές τοξίνες, ενώ έχουν συνάμα διαφορετική αντοχή στα αντιβιοτικά. Μπορούν να αναπτυχθούν κατά τη διάρκεια μίας ενεργού in vivo λοίμωξης, αλλά χαρακτηρίζονται από αστάθεια και δυνατότητα μεταπήδησης σε κανονικούς μεταβολικούς ρυθμούς. Αιτίες που ευοδώνουν την ανάπτυξη SCV είναι η εν γένει διαταραχή του οστικού μεταβολισμού κατά τη διάρκεια ενεργού λοίμωξης καθώς και η χαμηλή περιοχική συγκέντρωση αντιβιοτικών όπως της γενταμικίνης, μοξιφλοξασίνης και κλινδαμυκίνης^[77]. Αναφορικά με τους μηχανισμούς χαμηλού μεταβολικού προφίλ εντοπίζονται δύο βασικές συστημικές-μεταβολικές ανεπάρκειες των SCV σε σχέση με τα wild-types^[78]:

1. Ανεπάρκεια του συστήματος μεταφοράς ηλεκτρονίων (ανεπάρκεια βιοσύνθεσης μεναδιόνης).
2. Ανεπάρκεια βιοσύνθεσης της θυμιδίνης.

Ανεξαρτήτως μοτίβου και συστήματος ανεπαρκείας, τα SCV αναπτύσσουν αντοχή με έναν ακόμη μηχανισμό, αυτόν του εγκολεασμού μέσα σε ενδοθηλιακά κύτταρα ινοβλάστες και οστεοβλάστες^[79]. Μέσω υπερέκφρασης των FnBPs, προσκολλώνται και εισέρχονται εντός των ενδοθηλιακών κυττάρων χωρίς να τα καταστρέφουν, αποφεύγοντας έτσι τον εντοπισμό από το ανοσοποιητικό κύτταρο του ξενιστή^[80].

Συμπερασματικά, η δυνατότητα μεταστροφής μικροβιακών στελεχών σε SCV και η παραμονή τους στο εσωτερικό των κυττάρων του ξενιστή μέσα στο οποίο υιοθετούν ένα σιωπηλό, χαμηλό μεταβολικό προφίλ με περιορισμένη έκκριση κυτταρικών παραγόντων και βακτηριακών τοξινών και DNA, τους δίνει τη δυνατότητα να αποφεύγουν τη συστηματική απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος. Ο μηχανισμός αυτός θεωρείται ένα βασικό στοιχείο διαιώνισης αλλά και αδυναμίας ριζικής αντιμετώπισης της χρόνιας οστεομυελίτιδας.

Πίνακας 2. Καλλιεργητικές διαφορές μεταξύ SCV και Wild type. Τροποποιημένο από Bhattacharyya et al^[71].

Ιδιότητες	Wild type	SCV
Ανάπτυξη	Ταχεία (<24 ώρες)	>48 ώρες
Χρώση	Παρούσα	Απούσα
Μέγεθος αποικίας	2-3mm	0,2-0,3mm
Κοαγκουλάση	Ταχέως θετική	Βραδέως θετική
Μαννιτόλη	+ve	-ve
Αιμόλυση	Παρούσα	Απούσα

SCV: Small colony variants

1.3. Διάγνωση

Η διάγνωση της οστεομυελίτιδας μακρών οστών των ενηλίκων τίθεται από το ιστορικό, την κλινική εξέταση και τις εργαστηριακές και απεικονιστικές εξετάσεις. Αν και στις περισσότερες περιπτώσεις η διάγνωση είναι προφανής, υπάρχει μία μεγάλη ομάδα ασθενών με αμφιλεγόμενη εικόνα και ο συνδυασμός όλων των παραμέτρων είναι αυτός που θα θέσει την τελική διάγνωση.

1.3.1. Εργαστηριακές εξετάσεις

Για τη διάγνωση της οστεομυελίτιδας, είτε αυτή είναι οξεία, χρονία ή αναζωπύρωση χρονίας, χρησιμοποιείται ένας συνδυασμός εργαστηριακών τιμών, από τις οποίες καμία δεν είναι από μόνη της ενδεικτική και κυρίως, ειδική. Σε μία μεγάλη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, οι Harris et al^[81], μελέτησαν 89 άρθρα αναφορικά με τις τιμές αναφοράς διάφορων χρησιμοποιούμενων

δεικτών, όπως ο αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (WCC), η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ), η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) κτλ. Οι ενδεικτικές θετικές/διαγνωστικές τιμές (cut-off values) παρουσίαζαν μεγάλη διακύμανση στη βιβλιογραφία χωρίς ειδικότητα και προφανώς με περιορισμένη ευαισθησία. Ο ασθενέστερος δείκτης διάγνωσης της οστεομυελίτιδας των ενηλίκων είναι τα WCC, τα οποία σε καμία περίπτωση δεν μπορούν να θέσουν την επίσημη διάγνωση από μόνα τους.

Σε αναδρομική μελέτη των Rabjohn et al^[82] σε οστεομυελίτιδα μετά από τραύμα, βρέθηκε πως τιμή της ΤΚΕ>70mm/h έχει θετική προγνωστική αξία (82,6%) ενώ η πιθανότητα ύπαρξης οστεομυελίτιδας είναι μεγαλύτερη όσο μεγαλύτερη είναι η απόλυτη τιμή της ΤΚΕ. Σε ασθενείς με οστεομυελίτιδα επί εδάφους λοίμωξης αρθροπλαστικής, η CRP έχει μάλλον μεγαλύτερη χρησιμότητα, καθώς η τιμή CRP>10 έχει ευαισθησία 96% και ειδικότητα 92%, με την ΤΚΕ>30 να έχει 82% και 85% αντίστοιχα^[83,84]. Δεδομένης της έλλειψης σαφούς ειδικής διαγνωστικής τιμής, η αιφνίδια αύξηση των CRP και ΤΚΕ σε έδαφος υψηλής κλινικής υποψίας της νόσου, θέτουν με ασφάλεια τη διάγνωση, ενώ οι ενδιάμεσες τιμές απαιτούν περαιτέρω απεικονιστικές εξετάσεις. Τέλος, η χρήση της προκαλσιτονίνης ως διαγνωστικού παράγοντα δείχνει να έχει ολοένα αυξημένη εφαρμογή καθώς παρουσιάζει μεγαλύτερη ευαισθησία στην οστεομυελίτιδα, με τιμές μεγαλύτερες των 0,5ng/mL να είναι ενδεικτικές^[85].

1.3.2. Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα της οστικής λοίμωξης των ενηλίκων ποικίλει. Η οξεία εκδήλωση αφορά μικροοργανισμό υψηλής λοιμογονικότητας ή ξενιστή με μειωμένη ανοσολογική αντίδραση που επιτρέπει ευκαιριακές λοιμώξεις που δε θα έπρεπε να εκδηλωθούν σε άλλη περίπτωση. Η οξεία οστεομυελίτιδα εκδηλώνεται με εμπύρετο, τυπικά περιοχικά στοιχεία φλεγμονής και εκροή πύου (Εικ. 2). Η οστική αρχιτεκτονική διασπάται από τα βακτηριακά στελέχη και η λοίμωξη επεκτείνεται κατά συνέχεια ιστού στα μαλακά μόρια. Σε περιπτώσεις που πρόκειται για οξεία οστεομυελίτιδα μετά από χειρουργική παρέμβαση, η χειρουργική τομή είναι παραγωγική, εξέρυθρη και επώδυνη με καθυστερημένη και επαπειλούμενη επούλωση.



Εικόνα 2. Κλινική εικόνα σε ασθενή με οξεία οστεομυελίτιδα μηριαίου. Παρατηρείται η ύπαρξη ενεργού παραγωγικού συριγγίου με έντονη περιοχική ερυθρότητα.

Η χρόνια οστεομυελίτιδα συνήθως χαρακτηρίζεται από μικροοργανισμούς χαμηλής λοιμογονικότητας οι οποίοι επιστρατεύοντας διάφορους μηχανισμούς λαθροβιούν στα οστά χωρίς να εγείρουν ανοσολογική απόκριση. Η εξέλιξη είναι συνήθως βραδεία, παρατηρείται μελάγχρωση και τροφικές αλλοιώσεις του περιοχικού δέρματος και η ύπαρξη συριγγίου, το οποίο μπορεί να είναι για χρόνια μη παραγωγικό (Εικ. 3). Συρίγγια χαμηλής παροχής υποδηλώνουν την ύπαρξη χρόνιας οστεομυελίτιδας η οποία μπορεί να είναι κλινικά ασυμπτωματική. Στην περίπτωση αναζωπύρωσης, τα συρίγγια γίνονται παραγωγικά, αναπτύσσεται επώδυνη συμπτωματολογία και καταγράφεται αύξηση των προαναφερθέντων εργαστηριακών τιμών.

Μία ιδιαίτερη περίπτωση χρόνιας οστικής λοίμωξης αποτελεί η επιμόλυνση των ορθοπεδικών εμφυτευμάτων και κυρίως των αρθροπλαστικών. Η κλινική

εκδήλωση είναι συνήθως βραδεία αλλά εξ αρχής επώδυνη, καθώς οδηγεί σε χαλάρωση της αρθροπλαστικής λόγω της ύπαρξης biofilm. Συγκεκριμένα, τα ποσοστά της σηπτικής χαλάρωσης της αρθροπλαστικής αυξήθηκαν σημαντικά από την εποχή της διαδεδομένης χρήση των μεθόδων καλλιέργειας του biofilm, υπερτονίζοντας έτσι την επίδραση της οστικής λοίμωξης στην καθολική και ορθή ενσωμάτωση των ορθοπεδικών εμφυτευμάτων.



Εικόνα 3. Κλινική εικόνα ασθενούς με χρόνια οστεομελίτιδα κνήμης. Χαρακτηρίζεται από τροφικές αλλοιώσεις δέρματος και εισολκή αυτού με μη παραγωγικό συρίγγιο στον πυθμένα του.

1.3.3. Ο ρόλος των οστικών καλλιεργείων

Η τελική διάγνωση και η χάραξη της κατάλληλης αντιβιοτικής στρατηγικής γίνεται με την "αποκάλυψη" του υπεύθυνου μικροβιακού παράγοντα μέσω των καλλιεργείων από τις οστικές βιοψίες. Η ανάγκη επεμβατικής λήψης των οστικών καλλιεργείων έχει εγείρει την ανάγκη χρήσης άλλων μεθόδων όπως οι τυφλές καλλιέργειες αίματος και οι καλλιέργειες μέσω των συριγγίων. Οι καλλιέργειες αίματος έχουν αναδείξει πολύ χαμηλή ευαισθησία (15.8%) και δε χρησιμοποιούνται ως διαγνωστικό μέσο ρουτίνας^[86]. Από την άλλη, οι καλλιέργειες μέσω των συριγγίων παροχής έχουν αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Σε συγκριτική μελέτη μεταξύ από τους Ulug et al^[87], τα αποτελέσματα των καλλιεργείων των συριγγίων συνέπιπταν με αυτά των οστικών μόνον στο 38% των ασθενών. Η ευαισθησία των καλλιεργείων των συριγγίων παραταύτα φαίνεται να αυξάνεται όταν γίνεται λήψη υλικού σε δύο διαφορετικές χρονικές στιγμές. Στο πλαίσιο αυτό, σε μελέτη των Bernard et al^[88], όταν τα αποτελέσματα των δύο διαδοχικών καλλιεργείων από το συρίγγιο ήταν ίδια, τότε υπήρχε συμφωνία με τα αποτελέσματα των ανοικτών οστικών καλλιεργείων σε ποσοστό 96%, με την ακρίβεια αυτή να μειώνεται σε στατιστικά μη σημαντικό βαθμό ($p < 0,02$) όταν επρόκειτο για πολυμικροβιακές λοιμώξεις. Τέλος, οι σύγχρονες μοριακές μελέτες με τη μέθοδο PCR φαίνεται να έχουν ένδειξη στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας. Σε πειραματική μελέτη των Mariani et al^[89], η χρήση PCR μπορούσε να ταυτοποιήσει με μεγαλύτερη ευαισθησία τα μικροβιακά στελέχη, ακόμη και σε περιπτώσεις που οι μικροβιακές καλλιέργειες ήταν αρνητικές. Παραταύτα, η αδυναμία άμεσης ταυτοποίησης των διαφόρων στελεχών σε συνδυασμό με τη μη παροχή αντιβιογράμματος, έχουν περιορίσει την καθολική χρήση της μεθόδου.

1.3.4. Απεικονιστικές εξετάσεις

Οι απεικονιστικές εξετάσεις έχουν σημαντική συνδρομή στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας. Ο έλεγχος μπορεί να είναι περιορισμένος και να αφορά μόνον απλές ακτινογραφίες όταν η διάγνωση είναι επιβεβαιωμένη από το ιστορικό, την κλινική εξέταση και τις εργαστηριακές εξετάσεις. Σε πολλές περιπτώσεις όμως, χρησιμοποιούνται περαιτέρω εξετάσεις όπως η αξονική και μαγνητική

τομογραφία και το σπινθηρογράφημα οστών, είτε για λόγους διάγνωσης, είτε για λόγους χάραξης του σωστού και ωφέλιμου προεγχειρητικού πλάνου.

1.3.4.1. Ακτινογραφίες

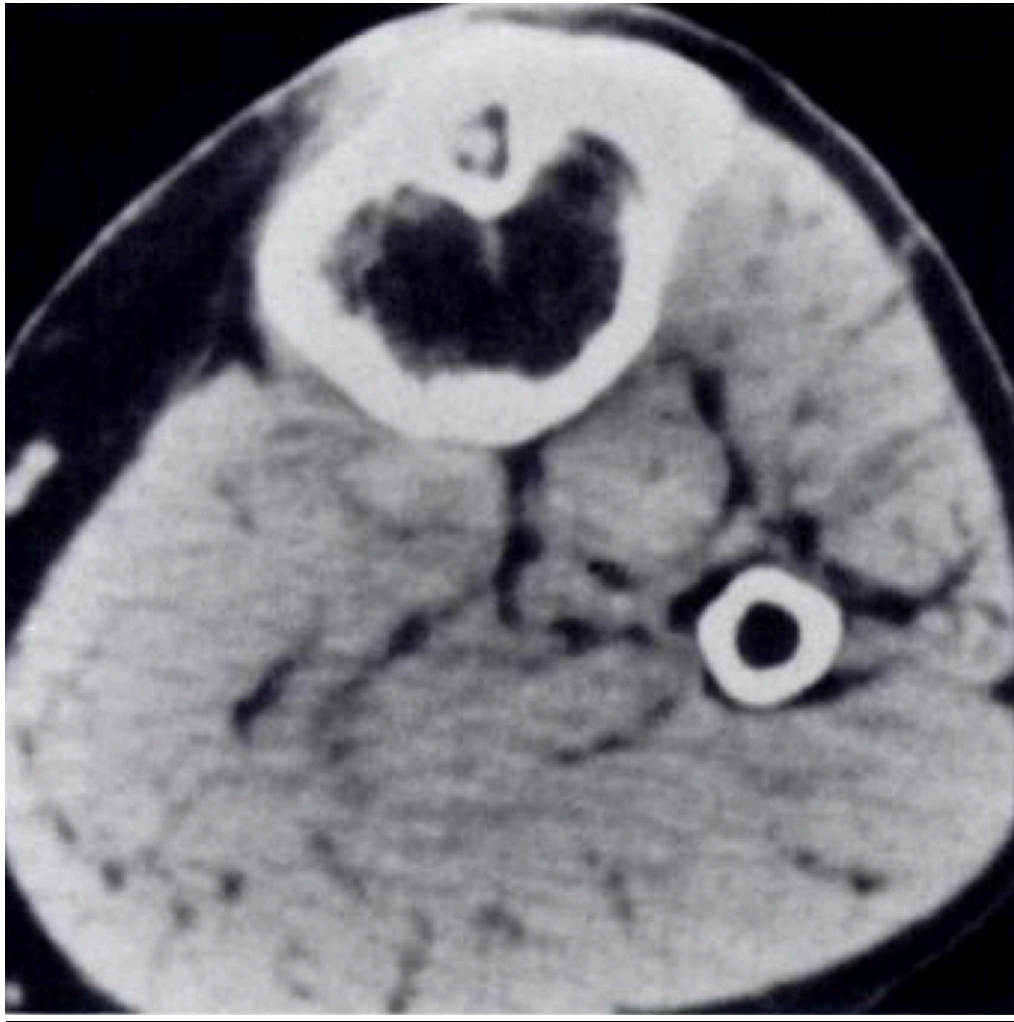
Οι αλλοιώσεις της οξείας οστεομυελίτιδας είναι εμφανείς στις απλές ακτινογραφίες σε τουλάχιστον 2-3 εβδομάδες μετά την έναρξη της νόσου και περιλαμβάνουν πάχυνση του περιοστέου, λυτικές εστίες, διαταραχή της φυσιολογικής οστικής αρχιτεκτονικής οστεοπενία και εναπόθεση νέου άμορφου οστού^[90] (Εικ. 4). Μικρά ακτινοδιαυγαστικά αποστημάτια συναντώνται στη χρόνια οστεομυελίτιδα ως περιγεγραμμένες βλάβες που εντοπίζονται συνήθως κοντά στις μεταφύσεις των οστών. Οι αλλοιώσεις του περιοστέου και η ύπαρξη συριγγίων οφείλεται σε υποπεριοστικά αποστημάτια που δημιουργούν σκληρυντική υφή των οστών. Ο Πίνακας 3 δείχνει την ακτινολογική και παθολογική συσχέτιση στην οστεομυελίτιδα.



Εικόνα 4. Ασθενής με χρόνια οστεομυελίτιδα επί εδάφους εσωτερικής οστεοσύνθεσης. Παρατηρούνται οι λυτικές εστίες της άπω μετάφυσης της κνήμης.

1.3.4.2. Αξονική τομογραφία

Η αξονική τομογραφία αναδεικνύει γρηγορότερα τις αλλοιώσεις της οστεομυελίτιδας και είναι εξέταση εκλογής για την απεικόνιση των τεμαχίων νεκρωμένου οστού (sequestra) με την αντιδραστική περιοστική θήκη (involucrum) [TK image: και την περιοχική ύπαρξη αερίου, στοιχεία που θεωρούνται παθογνωμονικά^[91] (Εικ. 5). Στη διάγνωση και αξιολόγηση της έκτασης της χρόνιας οστεομυελίτιδας, η αξονική τομογραφία παρουσιάζει ευαισθησία της τάξης του 67% και ειδικότητα 50%^[92].



Εικόνα 5. Αξονική τομογραφία κνήμης σε ασθενή 45 ετών με χρόνια οστεομυελίτιδα. Παρατηρείται περιχαράκωση της εστίας της λοίμωξης και του νεκρωμένου οστού (sequestrum) από αντιδραστικό οστόν (involucrum).

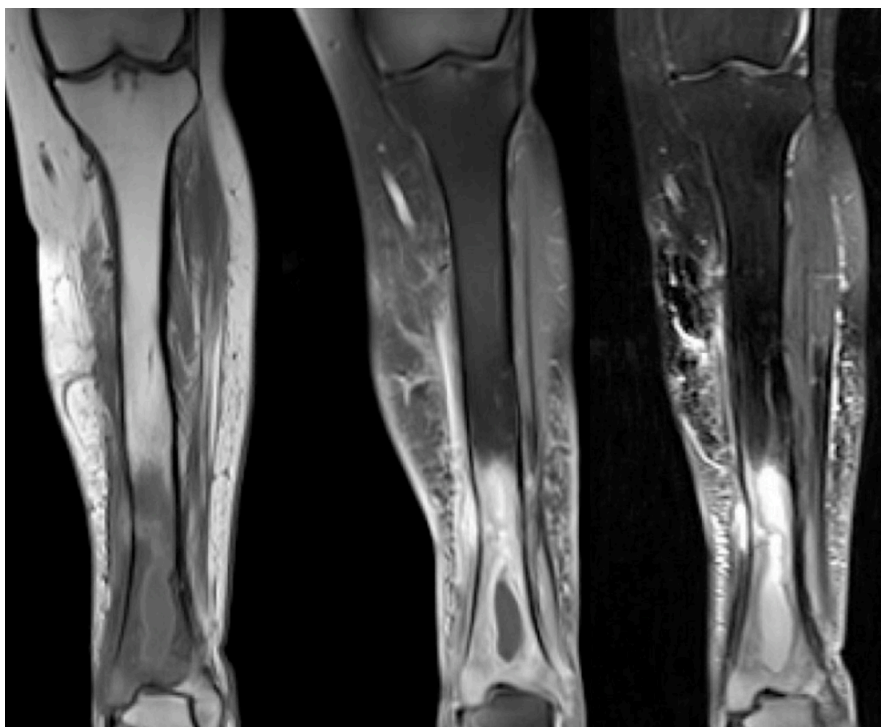
Πίνακας 3. Παθολογική συσχέτιση των ακτινολογικών ευρημάτων στην οστεομυελίτιδα. Τροποποιημένο από **Pineda et al.** Pineda C, Espinosa R, Pena A. Radiographic Imaging in Osteomyelitis: The Role of Plain Radiography, Computed Tomography, Ultrasonography, Magnetic Resonance Imaging, and Scintigraphy. *Seminars in Plastic Surgery.* 2009;23(02):080-089.

Ακτινολογικές διαταραχές	Παθολογικές διαταραχές
Οίδημα μαλακών μορίων με εξάλειψη της φυσιολογικής απεικόνισης των μαλακών μορίων και δημιουργία μάζας	Αγγειακές μεταβολές, οίδημα μαλακών μορίων και λοιμώδης διείσδυση του περιostίου
Περιοστίτιδα και involucrum	Δημιουργία υποπεριοστικού αποστήματος με υπέγερση του περιostίου και σχηματισμό οστού
Λυτικές εστίες και διαυγαστικές εστίες του φλοιού	Λοίμωξη των καναλιών Havers και Volkman του φλοιού
Οστεοπόρωση, εκτεταμένη οστεόλυση	Λοίμωξη του αυλού και των καναλιών Havers και Volkman με δημιουργία αποστημάτων και καταστροφή του δοκιδώδους οστού
Μονήρεις ή πολλαπλές ακτινοδιαυγαστικές βλάβες του φλοιού ή του αυλού με περιεγραμμένη σκλήρυνση	Εντοπισμένο φλοιϊκό και ενδαυλικό απόστημα
Sequestra	Θρόμβωση των μεταφυσιακών φλεβών και διαταραχή των περιostικών φλεβών με φλοιϊκή νέκρωση
Συρίγγιο	Μετανάστευση των νεκρών τμημάτων του φλοιού με διάσπαση του δέρματος και του υποδορίου ιστού

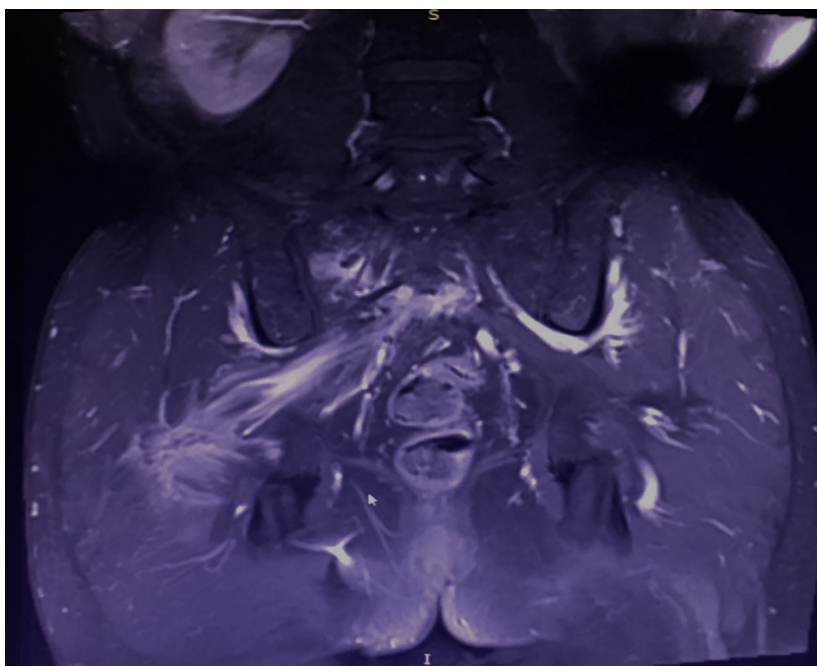
1.3.4.3. Μαγνητική τομογραφία

Η χρήση της μαγνητικής τομογραφίας είναι ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο στη διάγνωση, αξιολόγηση και παρακολούθηση των λοιμώξεων των μακρών οστών. Αποτελεί την πιο αξιόπιστη απεικονιστική εξέταση που δίνει τις περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την οστεομυελίτιδα^[93], δίνοντας θετικά αποτελέσματα ήδη από τις πρώτες 3 ημέρες έναρξης της νόσου^[94]. Η λήψη εικόνων μέσω των διαφόρων ακολουθιών μίας πλήρους εξέτασης παρέχουν σημαντικές πληροφορίες, με το συνδυασμό των ακολουθιών STIR και T1 spin echo να έχουν τη μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα^[95]. Το πιο πρώιμο ενδεικτικό εύρημα αποτελεί η αλλαγή του σήματος του μυελού των οστών (χαμηλό σήμα στις T1 ακολουθίες/υψηλό σήμα στις T2 και STIR ακολουθίες) (Εικ. 6). Τα sequestra δίνουν χαμηλό σήμα στις T1 και STIR ακολουθίες, περιβαλλόμενα από κοκκιωματώδη ιστό που ενισχύεται με τη χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας, σε αντίθεση με το *involocrum* που παρουσιάζει χαμηλό σήμα σε όλες τις ακολουθίες. Τέλος, τα οστικά συρίγγια (*cloaca*) του *involocrum*, απεικονίζονται ως γραμμοειδείς, χαμηλού T1 σήματος περιοχές στο περίοστεο οι οποίες διαταράσσονται από ένα διάκενο υψηλού σήματος στις T2 ακολουθίες^[96] (Εικ. 7).

Βασικό ζήτημα αναφορικά με τη μαγνητική τομογραφία, αποτελεί η ύπαρξη παρασίτων (*artifacts*) από τα μεταλλικά εμφυτεύματα. Παραταύτα, τα σύγχρονα πρωτόκολλα λήψης με και η χρήση μαγνητικών τομογράφων 3T, έχουν ακρίβεια διάγνωσης περί το 71%, με την αλλαγή του σήματος του μυελού στις T1 ακολουθίες να αποτελεί το πλέον ευαίσθητο εύρημα στη διάγνωση της οξείας οστεομυελίτιδας^[97].



Εικόνα 6. Μαγνητική τομογραφία ασθενούς με οστεομελίτιδα κνήμης. Καταγράφεται το χαμηλό σήμα στις T1 και το υψηλό σήμα στις T2 ακολουθίες.



Εικόνα 7. Ασθενής με συρίγγιο στη γλουτιαία χώρα λόγω χρόνιας οστεομελίτιδας ιερολαγονίου και κατώτερης οσφυϊκής μοίρας.

1.3.4.4. Σπινθηρογράφημα οστών

Το σπινθηρογράφημα οστών με τη χρήση διαφόρων παραγόντων όπως το Τεχνήτιο (^{99m}Tc) και τα σημασμένα λευκά με ραδιενεργό Ίνδιο (Indium-111-labeled white blood cells), έχουν θέση στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας καθώς έχουν πολύ υψηλή ευαισθησία, μέτρια όμως ειδικότητα^[98]. Το σπινθηρογράφημα με ραδιενεργό Τεχνήτιο, απεικονίζει 3 τυπικές φάσεις εξέτασης μετά την έγχυση, με τη διάγνωση της οστεομυελίτιδας να τίθεται όταν και οι 3 φάσεις είναι θετικές. Σε αντίθεση, το σπινθηρογράφημα με χρήση σημασμένων λευκών αιμοσφαιρίων με Ίνδιο, παρουσιάζει αυξημένη ειδικότητα συγκριτικά με το σπινθηρογράφημα 3 φάσεων, ωστόσο δεν είναι δυνατόν να διακρίνει την οστεομυελίτιδα από περιοχικές λοιμώξεις μαλακών μορίων, μιας και δεν σκιαγραφούνται τα οστικά όρια.

Η γνώση πως τα λευκά αιμοσφαίρια καταναλώνουν αυξημένα ποσοστά γλυκόζης σε έδαφος οξείας φλεγμονώδους αντίδρασης όπως στην οστεομυελίτιδα, έχει δώσει ιδιαίτερη έμφαση στη χρήση της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET) με τη χορήγηση φλουοροδεξυγλυκόζης (FDG). Το τυπικό σπινθηρογράφημα 3 φάσεων, υστερεί στο γεγονός πως αναδεικνύει ως ενεργές όχι μόνον τις οστικές υποπεριοχές με πιθανή λοίμωξη, αλλά και τις περιοχές που έχουν υποστεί εκφύλιση (πχ. σε αρθριτιδικές αλλοιώσεις). Τα κύτταρα ωστόσο στις εκφυλισμένες περιοχές καταναλώνουν ελάχιστα αυξημένη γλυκόζη και κατά συνέπεια η χρήση του FDG-PET δίνει ορθή αντίθεση με μεγαλύτερη ειδικότητα αναφορικά με την οστεομυελίτιδα^[99]. Τα δεδομένα αυτά επαληθεύτηκαν επιπρόσθετα από δύο μετα-αναλύσεις^[100,101] στις οποίες η χρήση του FDG-PET φάνηκε ανώτερη από το σπινθηρογράφημα με ραδιενεργό Ίνδιο, αναφορικά με την ακρίβεια διάγνωσης της νόσου (Πίνακας 4). Τέλος, το FDG-PET έχει θέση και στη διάγνωση περιπρωθετικών λοιμώξεων με αυξημένη ευαισθησία και ειδικότητα ακόμη και σε ασθενείς με μη ειδικά συμπτώματα ενεργού λοίμωξης^[102].

1.3.5. Συμπεράσματα

Η διάγνωση των οστικών λοιμώξεων μπορεί να παρουσιάζει σημαντικές δυσκολίες στην κλινική πράξη. Η έκδηλη εικόνα της οξείας οστεομυελίτιδας των

μακρών οστών σπανίως διαλάθει της προσοχής και ο συνδυασμός του ιστορικού του ασθενούς με τις εργαστηριακές εξετάσεις και τον απεικονιστικό έλεγχο, θέτει με ασφάλεια τη διάγνωση. Στην περίπτωση ωστόσο της χρόνιας οστεομυελίτιδας ή της αμφίβολης περιπρωθαιτικής λοίμωξης, ο ενδελεχής απεικονιστικός έλεγχος και η καλλιέργεια βιολογικών υγρών και ιστών, είναι ζωτικής σημασίας. Ιδίως στις περιπρωθαιτικές λοιμώξεις οι οποίες αποκτούν επώδυνη συμπτωματολογία σε χρονικό διάστημα μικρότερο των 6 μηνών, τόσο ο εργαστηριακός έλεγχος όσο και οι συνήθεις απεικονιστικές εξετάσεις μπορεί να είναι αρνητικές, γεγονός που καθυστερεί τη διάγνωση και προσαυξάνει τη συνολική επιβάρυνση του ασθενούς. Στις περιπτώσεις αυτές, είναι απαραίτητος ο βαθύτερος συνδυαστικός απεικονιστικός έλεγχος, με το FDG-PET να αποτελεί στις μέρες μας το πιο ακριβές εργαλείο διάγνωσης.

Πίνακας 4. Ευαισθησία και ειδικότητα του FDG-PET σε σύγκριση με άλλες απεικονιστικές μεθόδους στην οστεομυελίτιδα.

Μέσα απεικόνισης	Termaat et al		Wang et al	
	Ευαισθησία	Ειδικότητα	Ευαισθησία	Ειδικότητα
FDG-PET	96%	91%	92,3%	92%
Σπινθηρογράφημα οστών 3 φάσεων	82%	25%	82,7%	44,6%
Σπινθηρογράφημα σημασμένων λευκών	61%	77%	74,2%	88,1%
Συνδυασμένο σπινθηρογράφημα 3 φάσεων και σημασμένων λευκών	78%	84%	-	-
MRI	84%	60%	-	-
MOAB	-	-	88,3%	70,5%

1.4. Συστήματα Σταδιοποίησης

Οι πρώτες βιβλιογραφικές αναφορές σε συστήματα σταδιοποίησης των οστικών λοιμώξεων συναντώνται από το 1970 από τον Waldvogel^[103] και μετέπειτα, το 1984 με την πιο γνωστή κατάταξη των Cierny-Mader^[104]. Έκτοτε, έχουν περιγραφεί και χρησιμοποιηθεί πάνω 20 κατατάξεις, οι οποίες διαφέρουν αναλόγως της επικέντρωσης στην αιτιολογία, τη χειρουργική αντιμετώπιση και τον τρόπο ενοφθαλισμού και διασποράς της νόσου. Επιπρόσθετα, συναντώνται ξεχωριστά συστήματα κατάταξης αποκλειστικά για το ειδικό κομμάτι του διαβητικού ποδιού^[105], τα οποία ωστόσο αφορούν μια ειδική οντότητα, δεν μπορούν να έχουν εφαρμογή στους ευρύτερους ορισμούς των οστικών λοιμώξεων και είναι εκτός του αντικειμένου μελέτης της εργασίας αυτής.

1.4.1. Σταδιοποίηση κατά Cierny-Mader

Η κατάταξη αυτή η οποία αποτελεί το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο σύστημα στην κλινική πράξη, αποτελείται από δύο παραμέτρους αναφοράς:

1. Ανατομική εντόπιση της λοίμωξης
2. Γενική κατάσταση του ξενιστή

Αναφορικά με την ανατομική συσχέτιση, δηλώνονται 4 πιθανές εντοπίσεις (τύπος 1 έως 4) (Εικ. 8) ενώ βάσει της γενικής κατάστασης του ξενιστή, 3 υπότυποι (Α έως Γ) (Πίνακας 5).

Οι συγγραφείς προτείνουν τις αντίστοιχες θεραπείες βάσει σταδίου^[106] οι οποίες έχουν σαφή χειρουργικό προσανατολισμό. Το μείζων ζήτημα που προκύπτει μετά από τον απαιτούμενο ευρύ χειρουργικό καθαρισμό είναι ξανά το οστικό

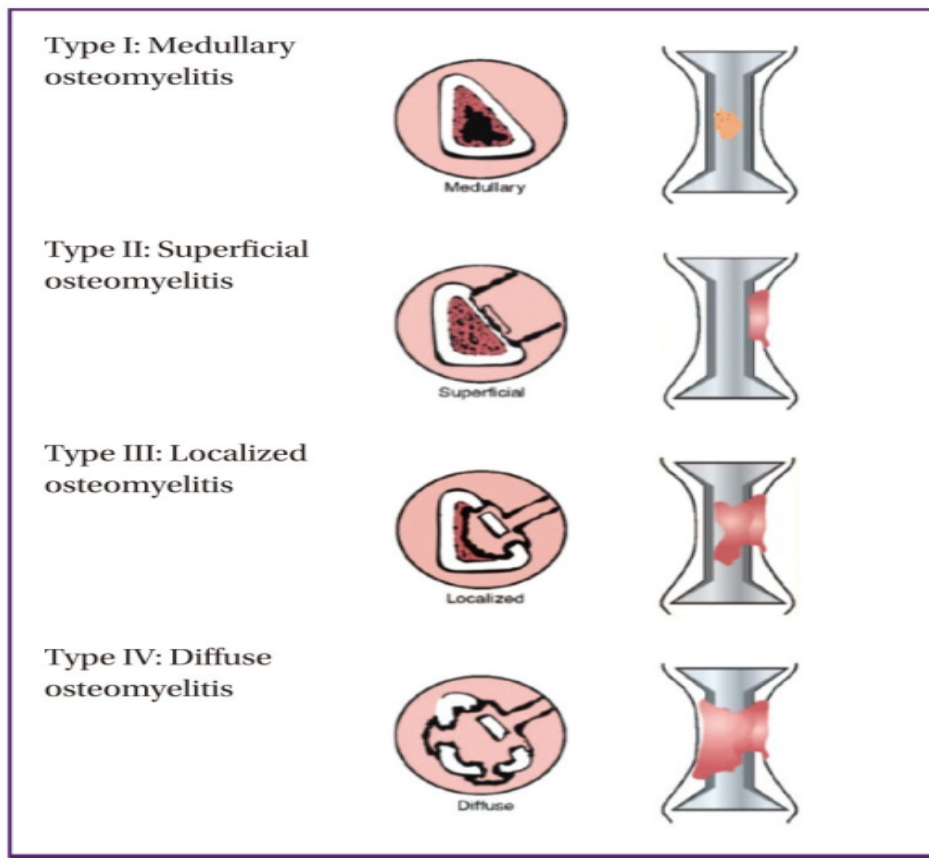
έλλειμα και οι (κατ' ανάγκη προεγχειρητικά σχεδιασμένες) στρατηγικές κάλυψης του. Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός πως οι προτεινόμενες οστικές ανακατασκευές που έπονται του χειρουργικού καθαρισμού, δεν συμπεριλαμβάνουν την τεχνική των οστεομεταφορών, ενώ δίνουν ιδιαίτερη έμφαση στη οστική αυτομεταμόσχευση (τεχνική Paríneau) και την τεχνική Masquelet. Η σύγκριση αυτών των τεχνικών ωστόσο αποτελεί πεδίο μελέτης μετέπειτα κεφαλαίου.

Σε κάθε περίπτωση, η ανάλυση των θεραπευτικών πρωτοκόλλων της μελέτης αυτής, οδηγεί σε τρία ασφαλή συμπεράσματα.

α/ Η θεραπεία των οστικών λοιμώξεων είναι ζήτημα χειρουργικό, απαιτεί καλή γενική κατάσταση του ξενιστή και πρόκειται για μία μακράς διάρκειας θεραπεία η οποία σε κάθε περίπτωση ενδέχεται να αστοχήσει.

β/ Προκύπτουν συνδυασμοί οστικών εντοπίσεων και κατάστασης του ξενιστή, στους οποίους η θεραπεία περιορίζεται στον ακρωτηριασμό και οποιαδήποτε προσπάθεια διάσωσης ενδέχεται ισχυρά να οδηγήσει σε μη αναστρέψιμα αποτελέσματα.

γ/ Η χειρουργική αντιμετώπιση της οστεομυελίτιδας δεν μπορεί να ξεκινήσει εάν δεν έχει σχεδιαστεί εκ των προτέρων η στρατηγική κάλυψης των ιστικών ελλειμάτων.



Εικόνα 8. Εντόπιση των οστικών λοιμώξεων. Τροποποιημένο από Cierny-Mader^[106].

Πίνακας 5. Κατάταξη κατά Cierny-Mader. Τροποποιημένο από Cierny et al^[106].

Ανατομικός τύπος	Περιγραφή
Τύπος 1	Ενδαυλική οστεομυελίτιδα
Τύπος 2	Επιφανειακή-περιοστική οστεομυελίτιδα
Τύπος 3	Εντοπισμένη οστεομυελίτιδα
Τύπος 4	Διάχυτη οστεομυελίτιδα
Κατάσταση Ξενιστή	
Τύπος Α	Επαρκές ανοσοποιητικό σύστημα
Τύπος Β	Τοπικοί ή συστηματικοί παράγοντες επικινδυνότητας
Τύπος Γ	Ασθενείς στους οποίους η θεραπεία είναι πιο επικίνδυνη από τη νόσο- Μη χειρουργικοί υποψήφιοι- Απαιτούν αγωγή καταστολής

1.4.2. Εξέλιξη και σύγκριση των συστημάτων σταδιοποίησης

Η κατάταξη των Cierny-Mader, αποτέλεσε και αποτελεί την κατάταξη αναφοράς πάνω στις οστικές λοιμώξεις. Έκτοτε, έχουν προταθεί διάφορα νέα συστήματα σταδιοποίησης τα οποία διαφέρουν στον άξονα αναφοράς γύρω από την οστεομυελίτιδα. Η μετα-ανάλυση των Hotchcen et al^[107] αποτελεί την πιο ενδεδειγμένη σύγχρονη εργασία σύγκρισης των μεταγενέστερων συστημάτων σταδιοποίησης. Οι άξονες αναφοράς των 13 εργασιών της μελέτης, ήταν η οστική εντόπιση, η οξεία ή χρόνια οστεομυελίτιδα, η αιτιοπαθογένεια, η κατάσταση των μαλακών μορίων, η ανατομική εντόπιση και ο υπεύθυνος μικροοργανισμός. Οι μελέτες που επικεντρώθηκαν στον άξονα της ανατομικής εντόπισης, χρησιμοποίησαν το πρώτο σκέλος της κατάταξης Cierny-Mader, χωρίς ουσιαστικές διαφοροποιήσεις. Αναφορικά με την γενική εικόνα του ξενιστή τοποθετούνται 2 μόνο συστήματα επιπλέον με τη μελέτη του Marais^[108] να περιγράφει αναλυτικότερα τα κριτήρια κατηγοριοποίησης σε ξενιστή τύπου Α,Β,Γ. Το ζήτημα της κατάστασης των μαλακών μορίων τη στιγμή της αρχικής αξιολόγησης του ασθενούς με οστεομυελίτιδα, δεν αναφέρονται στη βασική κατάταξη Cierny-Mader, περιγράφονται ωστόσο οι προτεινόμενες λύσεις κάλυψης μετά από τη χειρουργική παρέμβαση. Στον άξονα αυτό τοποθετούνται 5 νέα συστήματα^[109-113] τα οποία εμπεριέχουν την ανάγκη σωστού σχεδιασμού της τελικής ανακατασκευής με γνώμονα την κάλυψη ιστικών ελλειμάτων. Το ζήτημα του ελλείματος των μαλακών μορίων, σπανίως αποτελεί πρόβλημα με τη χρήση της οστεομεταφοράς ωστόσο το γεγονός αυτό αποτελεί αντικείμενο αναφοράς σε μετέπειτα κεφάλαιο.

Από την ανασκόπηση των ανωτέρω μελετών, προκύπτει πως η εργασία των Cierny-Mader αποτελεί την πιο ολοκληρωμένη μελέτη πάνω στην αντιμετώπιση της οστεομυελίτιδας, ιδιαίτερα όταν η απόφαση θεραπευτικής οδού συνυπολογίζει την ίσως αντικειμενικότερη τοποθέτηση της σταδιοποίησης Marais.

1.5. Συνοδές επιπλοκές της οστεομυελίτιδας

Η δυσκολία ριζικής θεραπείας των οστικών λοιμώξεων σε συνδυασμό με τη μικροβιακή ικανότητα διαφυγής από το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή, καθιστούν την οστεομυελίτιδα μία χρόνια πάθηση, η οποία εγείρει μία χαμηλού προφίλ αλλά μακράς διάρκειας συστηματική αντίδραση του οργανισμού. Τα αυξημένα ποσοστά οξειδωτικών προϊόντων σε συνδυασμό με τη μείωση των αντιοξειδωτικών παραγόντων στη συστηματική κυκλοφορία των ασθενών με χρόνια οστεομυελίτιδα^[114], είναι σε θέση να προσβάλλουν σταδιακά διάφορα όργανα και συστήματα. Σε αναδρομική μελέτη των Huang et al^[115], οι ασθενείς με χρόνια οστεομυελίτιδα είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας (IRR: 2.29; 95 % confidence interval (CI): 2.01–2.59) σε σχέση με άτομα ίδιας ηλικίας χωρίς τη νόσο, με τη χρόνια φλεγμονώδη αντίδραση να επηρεάζει σημαντικά κάθε σύστημα και όργανο (Πίνακας 6).

Πίνακας 6. Συσχέτιση συνοσηρότητας σε ασθενείς με και χωρίς οστεομυελίτιδα. Τροποποιημένο από Huang et al^[115].

Συνοσηρότητα	Ηλικιωμένοι ασθενείς ΜΕ χρόνια οστεομυελίτιδα	Ηλικιωμένοι ασθενείς ΧΩΡΙΣ χρόνια οστεομυελίτιδα	p-value
Διαβήτης	30,16%	15,56%	<0,0001
Υπέρταση	45,39%	34,91%	<0,0001
Νεφρική νόσος	5,91%	2,63%	<0,0001
ΑΕΕ	12,44%	8,27%	<0,0001
ΣΚΑ	5,08%	2,47%	<0,0001
Ηπατική νόσος	4,46%	3,58%	0,1645
Νεοπλασία	6,11%	3,77%	0,0004
ΧΑΠ	13,78%	8,78%	<0,0001

ΑΕΕ: Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΣΚΑ: Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ΧΑΠ: Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Επίδραση της χρόνιας οστεομυελίτιδας ανά σύστημα.

1.5.1. Καρδιαγγειακό

Η μεγάλη αναδρομική μελέτη των Hsiao et al^[116] ανέδειξε τη σημαντική αρνητική επίδραση της χρόνιας οστεομυελίτιδας στο καρδιαγγειακό σύστημα, έχοντας ισχυρή συσχέτιση με πρωτοεμφανιζόμενη κολπική μαρμαρυγή. Φανερώθηκε επιπρόσθετα σημαντική συσχέτιση με ποικίλες οντότητες τόσο από το καρδιαγγειακό όσο και από το αναπνευστικό σύστημα, ανεξάρτητα μάλιστα από την ηλικία, το φύλο και τις συνοδές παθήσεις (Πίνακας 7). Σημαντικός αναδείχθηκε επίσης ο κίνδυνος ανάπτυξης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης σε μελέτη παρατήρησης των Lin et al^[117]. Παρά το ότι δεν έχει ανευρεθεί ο επίσημος παθογενετικός μηχανισμός, η χρόνια φλεγμονώδης αντίδραση θεωρείται ως ο κύριος διαμεσολαβητής.

Πίνακας 7. Συσχέτιση συνοσηρότητας από το καρδιαγγειακό και αναπνευστικό σύστημα σε ασθενείς με και χωρίς οστεομυελίτιδα. Τροποποιημένο από Hsiao et al^[116].

Συνοσηρότητα	Ασθενείς οστεομυελίτιδα	ΧΩΡΙΣ οστεομυελίτιδα	ME	p value
Υπέρταση	11,1%	26,9%		<0,0001
Διαβήτης	6,1%	25,5%		<0,0001
ΣΝ	5,2%	11,7%		<0,0001
Βαλβιδοπάθεια	1,4%	3,2%		<0,0001
ΣΚΑ	1,5%	5,1%		<0,0001
Υπερλιπιδαιμία	2,6%	7,3%		<0,0001
ΧΑΠ	3,3%	8%		<0,0001

Περιφερική αγγειοπάθεια	0,2%	2,7%	<0,0001
Νεφρική νόσος	0,8%	4,6%	<0,0001
Υπερθυρεοειδισμός	0,2%	0,3%	<0,0001
Διαταραχές ύπνου	0,8%	3,4%	<0,0001
Ουρική αρθρίτιδα	1,5%	6,6%	<0,0001
ΣΝ: Στεφανιαία νόσος, ΣΚΑ: Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ΧΑΠ: Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια			

1.5.2. Ουροποιητικό

Η χρόνια οστεομυελίτιδα αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας κατά 4,55 φορές ανεξαρτήτως φύλου, με τις ηλικίες μεταξύ 20 ετών και 34 ετών να εμφανίζουν το μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο^[118], ενώ στα αποτελέσματα αυτά πιθανόν να συνηγορούν τα αυξημένα ποσοστά συνοδών παθήσεων που συναντώνται σε ασθενείς με χρόνια οστεομυελίτιδα. Στη βιβλιογραφία συναντώνται αναφορές για μεταλοιμώδη σπειραματονεφρίτιδα μετά από οστική λοίμωξη^[119-120], ενώ η επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας έχει επιπρόσθετα αναφερθεί και σε μη βακτηριακές οστεομυελίτιδες^[121]. Παραδόξως, δεν συναντώνται αποτελέσματα σχετικά με την επίπτωση των αντιβιοτικών στη νεφρική λειτουργία, στο πλαίσιο αντιμετώπισης της οξείας οστεομυελίτιδας. Από δικά μας δεδομένα ωστόσο, πρόκειται για σποραδικές περιπτώσεις με οξεία νεφρική ανεπάρκεια η οποία υφίσταται με την τροποποίηση της δοσολογίας, χωρίς να καταλείπει εγκατεστημένη νόσο (τα δεδομένα θα αναφερθούν στη συνέχεια).

1.5.3. Ήπαρ-Πάγκρεας

Δεν υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές που να αποδεικνύουν συσχέτιση της χρόνιας οστεομυελίτιδας με ηπατική νόσο. Συναντώνται μόνον αναφορές ανάπτυξης οξείας οστεομυελίτιδας μετά από μεταμόσχευση ήπατος. Η

δεδομένη ωστόσο ανοσοκαταστολή στην ιδιαίτερη ομάδα των μεταμοσχευμένων ασθενών, δεν αποτελεί γενικό κανόνα συσχέτισης και δεν αποτελεί προϊόν μελέτης της παρούσας εργασίας. Αναφορικά με την παγκρεατική λειτουργία, τα μόνα επιδημιολογικά δεδομένα ανακτώνται από το αρχείο της Ταιβάν, όπου σε μελέτη των Lai et al^[122], καταγράφεται αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης οξείας παγκρεατίτιδας σε ασθενείς με χρόνια οστεομυελίτιδα.

1.5.4. Κεντρικό νευρικό σύστημα

Η χρόνια φλεγμονώδης αντίδραση που πυροδοτείται από τη οστεομυελίτιδα, δύναται να προκαλέσει εγκεφαλικές αγγειεκτασίες, μικροανευρύσματα και κατ' επέκταση αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ενδοκράνιας αιμορραγίας, σύμφωνα με τα αποτελέσματα των Tseng et al^[123], με κίνδυνο 1,68 φορές μεγαλύτερο σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Μέσω της ίδιας συστηματικής αντίδρασης και την επίπτωση της στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, οι Tseng et al^[124] ανακοίνωσαν επιπρόσθετο κίνδυνο ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σε ασθενείς με χρόνια οστεομυελίτιδα, με τις ηλικίες <45 ετών να παρουσιάζουν ακόμα μεγαλύτερη ευαλωτότητα. Η ίδια συγγραφική ομάδα, ανακοίνωσε τέλος αυξημένη συσχέτιση και με επιληπτικά επεισόδια σε μελέτη με πάνω από 20.000 ασθενείς^[125].

Στα ίδια πλαίσια πιθανής αιτιοπαθογένειας, έχει αναφερθεί επιπρόσθετα συσχέτιση τόσο με την ανάπτυξη άνοιας όσο και με την κατάθλιψη^[126].

1.5.5. Νεοπλασίες

Τα παροχτευτικά συρίγγια στις περιπτώσεις της χρόνιας οστεομυελίτιδας, επενδύονται από πλακώδες επιθήλιο, το οποίο δύναται να υποστεί εξαλλαγή (<1%), μία οντότητα που ονομάζεται έλκος Marjoline. Αποτελεί το συχνότερο όγκο που δημιουργείται επί εδάφους χρόνιας οστεομυελίτιδας, με ισχυρή δυναμική δημιουργίας μεταστάσεων και αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας^[127]. Η διάσωση του σκέλους μπορεί να επιχειρηθεί μόνο σε περιπτώσεις των αρχικών σταδίων του όγκου και επί απουσίας μεταστατικών εστιών. Σε διαφορετική περίπτωση διενεργείται ακρωτηριασμός και ακτινοθεραπεία με ή

χωρίς χημειοθεραπεία^[128]. Πέραν των τοπικών βλαβών ωστόσο, η χρόνια οστεομυελίτιδα έχει συσχετισθεί και με την ανάπτυξη άλλων νεοπλασιών όπως όγκους κεφαλής/τραχήλου^[129] και λέμφωμα από Β-κύτταρα¹³⁰.

Η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση που πυροδοτείται σε έδαφος χρόνιας οστεομυελίτιδας, προκαλεί σημαντική επιβάρυνση και θίγει διάφορα όργανα και συστήματα. Τα βασικότερα δεδομένα προέρχονται μόνο από το επιδημιολογικό αρχείο της Ταιβάν. Δεδομένων των πιθανών σφαλμάτων και παρά τη μονόπλευρη αυτή προέλευση των στοιχείων, δεν μπορεί να αμφισβητηθεί η βασική θεώρηση της συνολικής επιβάρυνσης της χρόνιας οστικής λοίμωξης. Το γεγονός αυτό υπερτονίζει την αναγκαιότητα της ταχείας, αποτελεσματικής και κατά το δυνατόν ριζικής αντιμετώπισης της νόσου από τα πρώτα κιόλας στάδια, τόσο για την αποφυγή των περιοχικών όσο και των συστηματικών εκδηλώσεων.

1.6. Σκοπός της μελέτης

Η παρούσα μελέτη αποσκοπεί σε δύο κύριους στόχους. Χρησιμοποιώντας ως εφαλτήριο την κλινική εμπειρία πάνω στον τομέα της διατακτικής οστεογένεσης σε ασθενείς με χρόνια λοίμωξη μακρών οστών, επιχειρείται η εμπράγματη καταγραφή και στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της δικής μας σειράς περιστατικών, ώστε να διασαφηνιστεί τεκμηριωμένα η συνεισφορά της τεχνικής ως μορφή θεραπείας. Επιπρόσθετα, θα ακολουθήσει η ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας πάνω στο ζήτημα των οστικών λοιμώξεων και η κατ'επαγωγή σύγκριση της τεχνικής της διατακτικής οστεογένεσης με τις διάφορες προτεινόμενες τεχνικές αντιμετώπισης. Στο πλαίσιο αυτό, αναγνωρίζεται πως επί εδάφους μη ύπαρξης επίσημων στατιστικών συγκρίσεων των διαφόρων τεχνικών με μεγάλες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες, δεν μπορεί να γίνει εξαγωγή σαφών και ασφαλών συμπερασμάτων αναφορικά με μία μηδενική υπόθεση μη υπεροχής της μίας τεχνικής έναντι των άλλων. Τα δεδομένα που θα ακολουθήσουν συνεπώς, μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνο ως κατεύθυνση στην επιλογή της θεραπευτικής οδού όπου εκείνη ενδείκνυται,

υπερτονίζοντας σαφώς το μείζονα ρόλο της διατακτικής οστεογένεσης στον τομέα αυτόν.

Κεφάλαιο 2. Κλινική Μελέτη

2.1 Υλικά και Μέθοδος

Κατόπιν έγκρισης του επιστημονικού συμβουλίου του ΓΝΑ ΚΑΤ, εδόθη πρόσβαση αναδρομικά σε φακέλους ασθενών της Γ Πανεπιστημιακής Ορθοπαιδικής Κλινικής που είχαν εισαχθεί με διάγνωση οστεομυελίτιδας (ICD-10: M86, M86.1, M86.2, M86.6, M86.9) και περίοδο καταγραφής από το 2010 κι εντεύθεν. Ως κριτήριο εισόδου στη μελέτη αποτελούσε η αντιμετώπιση με χειρουργικό καθαρισμό και τη χρήση διατακτικής οστεογένεσης για την κάλυψη των ιστικών ελλειμάτων. Κριτήριο αποκλεισμού αποτέλεσε η ηλικία (μικρότερη των 18 ετών και μεγαλύτερη των 65 ετών) , ασθενείς με ιστορικό περιφερικής αγγειοπάθειας ή αγγειοχειρουργικής επέμβασης στο πάσχων σκέλος και ασθενείς με ιστορικό ισουλινοεξαρτώμενου διαβήτη.

Τα στοιχεία επικέντρωσης της μελέτης ήταν το οστικό έλλειμα που δημιουργήθηκε μετά το χειρουργικό καθαρισμό, ο χρόνος πλήρωσης του με τη χρήση της οστεομεταφοράς, ο συνολικός χρόνος παραμονής του ασθενούς στο σύστημα εξωτερικής οστεοσύνθεσης μέχρι τον τελικό απογαλακτισμό του και η ανάγκη χρήσης αυτομοσχευμάτων για την τελική πύρωση. Από το ιστορικό του ασθενούς και το σύστημα αναζήτησης του νοσοκομείου, ήταν δυνατόν να ταυτοποιηθεί και να καταγραφεί κάθε επανεισαγωγή του εκάστοτε ασθενούς, καταμετρώντας με αυτό τον τρόπο κάθε συνοδή επιπλοκή που έλαβε χώρα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς και τον αριθμό των συνολικών επεμβάσεων που χρειάστηκαν μέχρι την πλήρη θεραπεία.

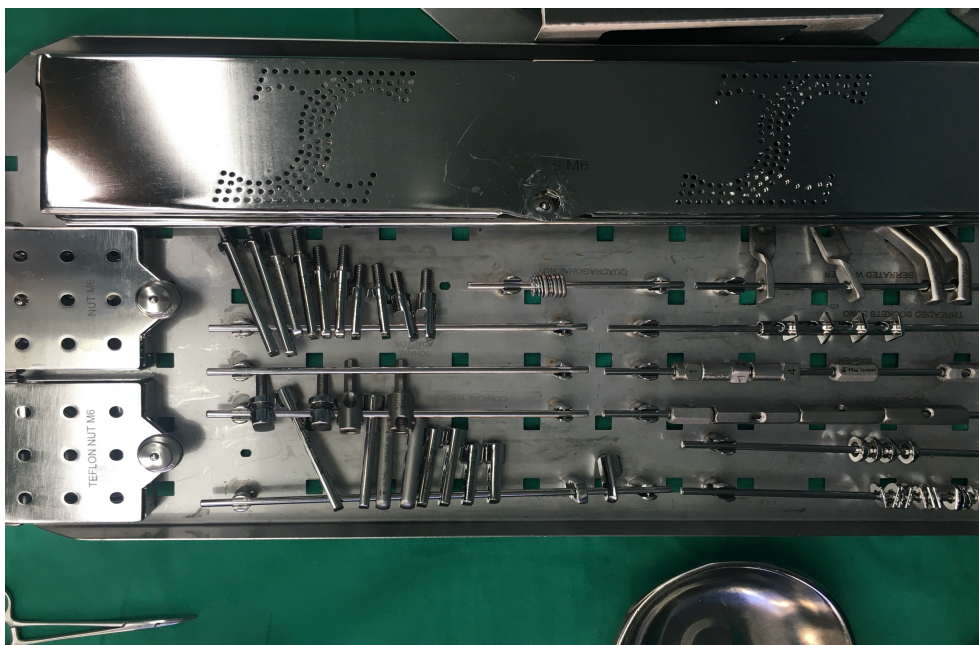
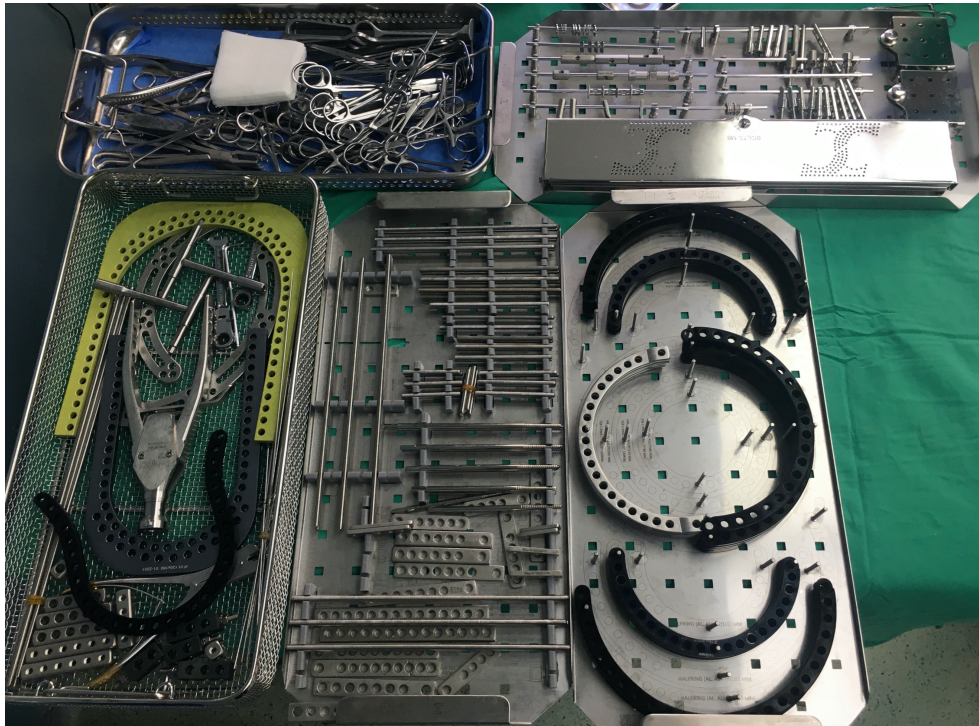
Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση του συστήματος SPSS (IBM, SPSS Statistic, Version 23). Ως επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε το $p < 0,05$.

2.2 Χειρουργικό πρωτόκολλο

Γενική χειρουργική προσέγγιση και ειδικές συστάσεις τοποθέτησης των εξωτερικών οστεοσυνθέσεων: Χρησιμοποιήθηκαν δύο συστήματα σταθεροποίησης με εξωτερική οστεοσύνθεση (αναλόγως της περίπτωσης), η πολυαξονική συσκευή δακτυλίων Ilizarov και η μονόπλευρη συσκευή LRS (Limb Reconstruction System) (Εικ. 9,10). Ανεξαρτήτως του συστήματος που προτιμήθηκε ανά περίπτωση, η τοποθέτηση γινόταν παράλληλα με τον ανατομικό άξονα του οστού (μηρός/κνήμη).



Εικόνα 9. Συσκευή LRS (Limb Reconstruction System)



Εικόνα 10. Εργαλειοσειρά συσκευής lizarov.

Όλοι οι επεμβάσεις έγιναν στο τραπέζι έλξης για το μηριαίο και σε ύπτια θέση για την κνήμη. Στις περιπτώσεις που ο ανατομικός άξονας του οστού δεν παρουσίαζε διαταραχή, οι οδηγές βελόνες της εξωτερικής οστεοσύνθεσης τοποθετούνταν πριν την αφαίρεση των υλικών. Αυτό επιλέγεται ως μέθοδος συντόμευσης του χειρουργικού χρόνου, καθώς μετά την αφαίρεση των υλικών οστεοσύνθεσης, η τοποθέτηση της εξωτερικής οστεοσύνθεσης εκλογής είναι δυσκολότερη τεχνικά, θέτοντας σε κίνδυνο τον ανατομικό άξονα του μηριαίου όσο και το μηχανικό άξονα του σκέλους. Ο όψιμος κίνδυνος μίας τέτοιας διεγχειρητικής επιπλοκής περιπλέκει τη διαδικασία της οστεομεταφοράς πολλαπλώς. Αφ' ενός επηρεάζοντας το μηχανικό άξονα του σκέλους προκαλεί διαταραχή στη φυσιολογική πορεία και διέλευση των συμπιεστικών φορτίων και κατά συνέπεια δυσκολεύει τόσο την ομαλή πώρωση του σημείου προσάραξης του οστεομεταφερόμενου τμήματος, όσο και την ομαλή επιμετάλλωση του πώρου διατακτικής οστεογένεσης που είναι άμεσα μηχανοεξαρτώμενος. Επιπρόσθετα, ενέχει ο κίνδυνος δημιουργίας σημείου προσάραξης με μειωμένη επιφάνεια επαφής, γεγονός που δυσκολεύει περαιτέρω τη φυσιολογική πώρωση.

Μετά την τοποθέτηση των αρχικών οδηγών βελόνων σε σημείο τέτοιο ώστε το σώμα της τελικής συσκευής να τίθεται παραλλήλως του ανατομικού άξονα, ακολούθησε η διαδικασία του χειρουργικού καθαρισμού. Χρησιμοποιήθηκε η έξω πλάγια προσπέλαση του μηριαίου. Ο χειρουργικός καθαρισμός ξεκινούσε από τα μαλακά μόρια όπου έγινε αφαίρεση όλων των συριγγίων και των ελκών στο βαθμό που ήταν ορατά ή κατόπιν σήμανσης με συριγγογραφία (μπλε του μεθυλενίου) σε επιλεγμένες περιπτώσεις. Μετά την αποκάλυψη των υλικών οστεοσύνθεσης (όταν αυτά υπήρχαν), ακολούθησε η αφαίρεση τους ώστε να είναι ορατά τα όρια του πάσχοντος οστού. Ο οστικός καθαρισμός αφορούσε όχι μόνον το τμήμα που είχε άμεση επαφή με τα υλικά οστεοσύνθεσης αλλά εκτεινόταν μέχρι την εμφάνιση αιμάσποντος, υγιούς οστού (Εικ. 11). Όλα τα σαθρά μαλακά μόρια απομακρύνονταν στη συνέχεια και το χειρουργικό πεδίο καθαριζόταν με συστήματα πλύσεων (φυσιολογικό ορός N/S 0,9%). Η συστηματική χρήση της ποβιδόνης ως μέσο πλύσεων και εκκαθάρισης του τραύματος αποφεύγεται καθώς δημιουργεί βλάβη στους ινοβλάστες και κατά συνέπεια, στα χείλη των οστικών τμημάτων που μετέπειτα θα αποτελέσουν το σημείο προσάραξης.

Με το πέρας του χειρουργικού καθαρισμού, όλα τα εργαλεία που είχαν μέχρι εκείνη τη στιγμή χρησιμοποιηθεί απομακρύνονται από το χειρουργικό τραπέζι και την τράπεζα εργαλειοδοσίας.



Εικόνα 11. Εστία οστεομυελίτιδας της κνήμης. Ο χειρουργικός καθαρισμός έπεται της τοποθέτησης της εξωτερικής οστεοσύνθεσης προς διατήρηση των φυσιολογικών αξόνων του σκέλους. Έγινε κυκλοτερής αφαίρεση της εστίας μέχρις υγιών ορίων.

Οστεοτομία και καθορισμός κατεύθυνσης του οστεομεταφερόμενου τμήματος:

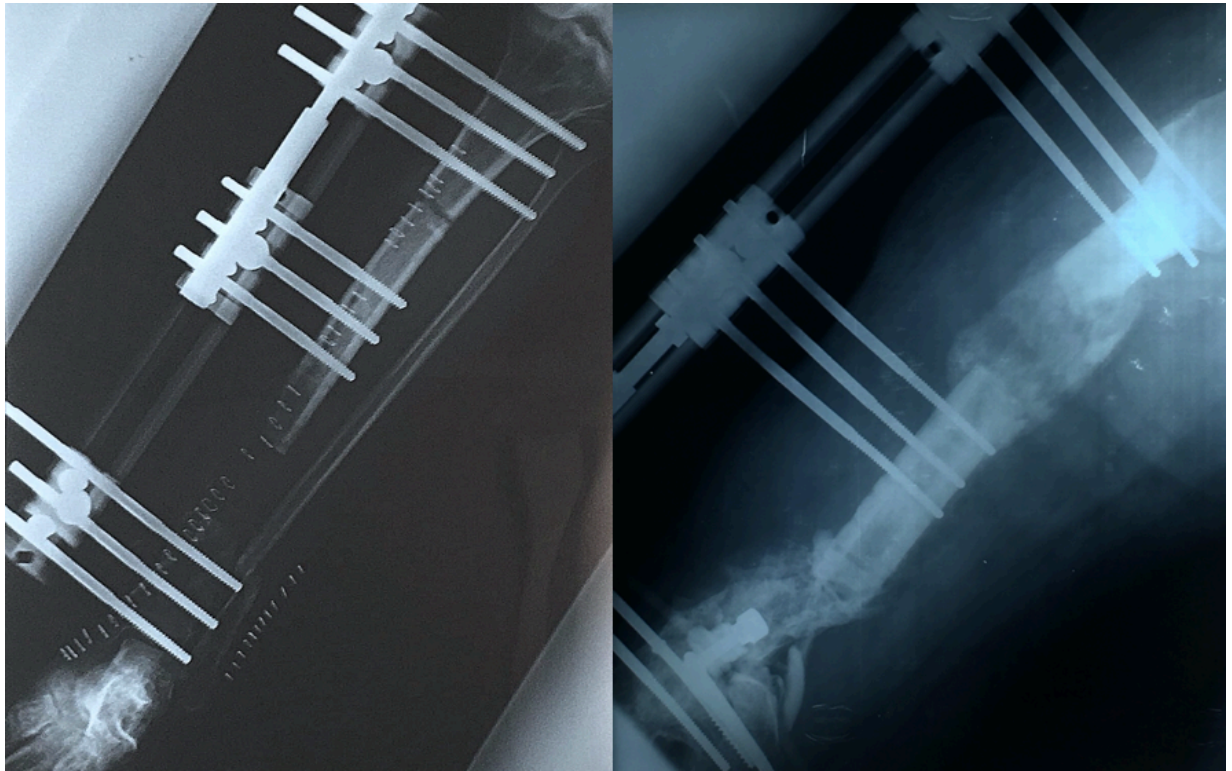
Το επόμενο στάδιο είναι η επιλογή του σημείου οστεοτομίας. Η διενεργείσα οστεοτομία είναι αυτή που καθορίζει τελικώς το οστεομεταφερόμενο τμήμα και ορίζεται κατά τη συνήθη πράξη μετά τον χειρουργικό καθαρισμό και την οριοθέτηση του υγιούς οστού. Επιλέγεται κατά συνθήκη η οστική περιοχή εκείνη που είναι πλησίον των μεταφύσεων, περιοχή με μεγάλη οστική επιφάνεια που αναμένεται να αποδώσει έναν υγιή και επαρκή πύρο διατακτικής οστεογένεσης. Το οστεομεταφερόμενο τμήμα δύναται να μετακινηθεί προς πάσα κατεύθυνση (ορθόδρομα και ανάδρομα) (Εικ. 12,13). Οι οστεοτομίες στην περιοχή της διάφυσης πλησίον του ισθμού του μηριαίου (το πλέον στενό τμήμα του οστού), συνιστάται να επιλέγονται μόνον υπό συνθήκες ανάγκης και όχι ως συνήθης θέση.

Τεχνικά, η οστεοτομία απαιτεί την κατανάλωση της λιγότερο δυνατής ενέργειας. Εργαλεία όπως το χειρουργικό πριόνι παράγουν υψηλά ποσά θερμικής ενέργειας στην περιοχή καυτηριάζοντας τα οστικά χείλη και προκαλώντας

βλάβη στις τοπικές οστεοπαραγωγικές μονάδες. Για τη διασφάλιση ενός φυσιολογικού πύρου διατακτικής οστεογένεσης, χρησιμοποιούνται εργαλεία παραγωγής χαμηλής θερμότητας, όπως το χειρουργικό τρυπάνι και οι οστεοτόμοι. Η ολοκλήρωση της διαδικασίας απαιτεί κυκλοτερή και πλήρη ευθεία οστεοτομία η οποία επιβεβαιώνεται διεγχειρητικά με ακτινολογικό μηχάνημα με το οστεομεταφερόμενο τμήμα σε κατάσταση προ-διάτασης. Οποιαδήποτε εμμένουσα οστική γέφυρα αναχαιτίζει αμετακλήτως την ομαλή οστεομεταφορά, συνεπώς απαιτείται ευκρινής και βέβαιη απεικόνιση μετά το πέρας αυτής.

Μετά το πέρας της οστεοτομίας ακολουθεί η σύγκλιση του τραύματος, με το οστικό κενό να αφήνεται ανέπαφο χωρίς οποιοδήποτε μέσο κάλυψης του (οστικό τσιμέντο, μοσχεύματα κτλ.).

Πρώιμη μετεγχειρητική περίοδος: Όλοι οι ασθενείς ακολούθησαν μία πρώιμη λανθάνουσα περίοδο κατά την οποία η συσκευή εξωτερικής οστεοσύνθεσης ήταν κλειδωμένη, με το οστεομεταφερόμενο τμήμα συμπιεσμένο στο σημείο της οστεοτομίας. Η οστεομεταφορά ξεκίνησε 7-10 ημέρες μετεγχειρητικά, με ρυθμό 0,5mm-1mm ημερησίως, ρυθμός που δύναται να τροποποιηθεί στην πορεία της μεταφοράς. Οι ασθενείς έλαβαν στοχευμένη αντιβιοτική αγωγή αναλόγως του υπεύθυνου μικροβιακού παράγοντα και επανεξετάζονταν περιοδικά με ακτινολογικό και εργαστηριακό έλεγχο.



Εικόνα 12. Μετεχειρητική απεικόνιση του οστικού ελλείμματος μετά από χειρουργικό καθαρισμό οστεομυελίτιδας α) κνήμης και β) μηριαίου. Έγινε κεντρική οστεοτομία και ορθόδρομη (περιφερική) οστεομεταφορά.



Εικόνα 13. Χειρουργικός καθαρισμός εγγύς τριτημορίου κνήμης. Επιλέχθηκε περιφερική οστεοτομία και διενέργεια ανάστροφης (κεντρικής) οστεομεταφοράς.

2.3 Ειδικοί συλλογισμοί στην τοποθέτηση των εξωτερικών οστεοσυνθέσεων:

1. Οι αρχικές οδηγές βελόνες αποτελούν ακρογωνιαίο λίθο στην ομαλή περάτωση του χειρουργείου για τους λόγους που εξηγήθηκαν ανωτέρω. Στις περιπτώσεις που επιλέγεται η συσκευή LRS, η τοποθέτηση των βελόνων στο οστεομεταφερόμενο τμήμα συνιστάται να γίνεται πριν την οστεοτομία λόγω των σχεδιαστικών περιορισμών της συσκευής. Η συσκευή Ilizarov, δίνει πολλαπλούς βαθμούς ελευθερίας στο σημείο σύζευξης των βελόνων πάνω στους δακτυλίους, παραταύτα αποδείχθηκε ότι δυσκολεύει απλές καθημερινές δραστηριότητες, ιδίως όταν τοποθετείται στο μηριαίο οστό. Συμπερασματικά, η συσκευή LRS συνιστάται σε περιπτώσεις οστεομεταφοράς του μηριαίου, ενώ αμφότερες οι συσκευές μπορούν να χρησιμοποιηθούν ισότιμα στην κνήμη.

2. Η συρραφή του δέρματος ακολουθεί την τοποθέτηση της συσκευής. Κατά την τοποθέτηση των τελικών βελόνων, το δέρμα πρέπει να συγκλείεται προσωρινά ώστε να μην παρεμποδίζεται η τελική συρραφή μετά την τοποθέτηση. Πιθανό δερματικό έλλειμα που προκύπτει από τον αναγκαίο χειρουργικό καθαρισμό, δεν καλύπτεται πρωτογενώς. Αποτελεί ασφαλή τακτική η παραμονή ενός ανοικτού τραύματος καθώς αυτό συγκλείεται δευτερογενώς από την καθολική αναζωπύρωση και πυροδότηση που προκαλεί η διατακτική ιστογένεση.

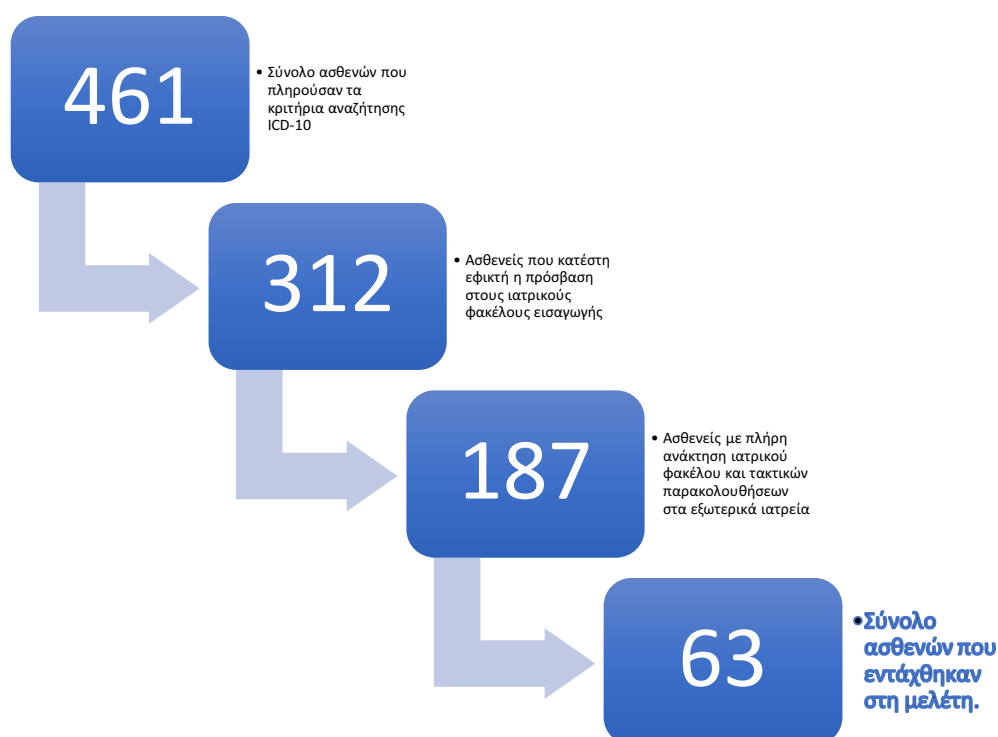
Κεφάλαιο 3. Αποτελέσματα Μελέτης

3.1. Αποτελέσματα

Βάσει των κριτηρίων αναζήτησης μέσω των κωδικών ICD-10 για την περίοδο 2008-2020, προέκυψαν στοιχεία για συνολικά 461 ασθενείς. Από αυτούς, κατέστη δυνατή η εύρεση και ανάκτηση των ιατρικών φακέλων σε 312, ενώ

στοιχεία του πλήρους ιατρικού φακέλου με το σύνολο των τακτικών παρακολουθήσεων στα ιατρεία της κλινικής αντλήθηκαν σε 187 ασθενείς συνολικά. Από αυτούς, οι 36 είχαν εισαχθεί με τους κωδικούς ICD-10 της μελέτης αλλά από το χειρουργικό πρακτικό προέκυψε πως ήταν περιστατικά με περιπροθετικές λοιμώξεις και συνεπώς δεν πληρούσαν ως τέτοια τα κριτήρια εισόδου, ενώ από τη μελέτη αποκλείστηκαν περαιτέρω άλλοι 76 ασθενείς λόγω ηλικίας, ατομικού ιστορικού και της χειρουργικής τεχνικής που ακολουθήθηκε. Τέλος, 12 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με την τεχνική της οστεομεταφοράς νοσηλεύθηκαν κατά τη διάρκεια του 2019 και μη έχοντας συμπληρώσει το αποδεκτό χρονικό διάστημα της μετεγχειρητικής παρακολούθησης, αποκλείστηκαν επιπρόσθετα από τη μελέτη (Διάγραμμα 1).

Διάγραμμα 1. Πρωτόκολλο ένταξης των ασθενών στη μελέτη.



3.2. Επιδημιολογικά στοιχεία

Συνολικά, 63 ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Από αυτούς, 12 (19%) ήταν γυναίκες και οι 51 (81%) ήταν άνδρες με τη μέση ηλικία του πληθυσμού της μελέτης να είναι τα 39,5 έτη (SD=11,8

έτη), μέση ηλικία των ανδρών τα 38,96 έτη και των γυναικών τα 41,8 έτη. Από αυτούς, 16 (25,4%) ασθενείς προσήλθαν με εστία οστεομυελίτιδας που αφορούσε το μηριαίο οστό ενώ στους 47 (74,6%), η εντόπιση αφορούσε το οστό της κνήμης. Η ποσοστιαία ανατομική εντόπιση των εστιών οστεομυελίτιδας περιγράφεται στον Πίνακα 8. Σε 48 (76,2%) ασθενείς υπήρχε παρουσία ορθοπεδικών υλικών οστεοσύνθεσης ενώ οι υπόλοιποι 15 (23,8%) είτε είχαν υποβληθεί παλαιότερα σε αφαίρεση υλικών είτε είχε ακολουθηθεί κλειστή αντιμετώπιση με χρήση εξωτερικής οστεοσύνθεσης.

Πίνακας 8. Ανατομική εντόπιση των εστιών οστεομυελίτιδας.

Εντόπιση	Κνήμη	Μηρός
Εγγύς μετάφυση	14 (22,2%)	2 (3%)
Διάφυση	21 (33,3%)	4 (6%)
Άπω μετάφυση	12 (19%)	10 (15,8%)
Σύνολο	47 (74,6%)	16 (25,4%)

3.3. Μικροβιακοί παράγοντες

Αναζητήθηκαν τα αντιβιογράμματα βάσει των οποίων εδόθη η τελική αντιβιοτική αγωγή στον εκάστοτε ασθενή. Ως υλικό καλλιέργειας είχαν αποσταλεί οστικά τεμάχια, ιστικά τεμάχια μαλακών μορίων και τα υλικά της οστεοσύνθεσης (όπου υπήρχαν) στα οποία γινόταν η ειδική επεξεργασία με υπερήχους (sonication). Στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών (82,5%) ταυτοποιήθηκε μόνον ένας υπεύθυνος μικροβιακός παράγοντας, σε 8 ασθενείς ταυτοποιήθηκαν δύο ξεχωριστοί παράγοντες, ενώ μόνον ένας είχε λοίμωξη από 3 διαφορετικά μικροβιακά είδη.

Από τους μικροοργανισμούς που απομονώθηκαν η μεγάλη πλειοψηφία αφορούσε κατά σειρά τους *S. epidermidis* (31,7%) , *S. aureus* (30,1%) και *P. aeruginosa* (12,6%). Σε 5 (7,9%) ασθενείς καλλιεργήθηκε στέλεχος MRSA το οποίο αν και αφορούσε μικρό ποσοστό στο συγκεκριμένο πληθυσμό, παραμένει σημαντικό αναφορικά με την κλινική δυσκολία αντιμετώπισης του

συγκεκριμένου παθογόνου. Τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα των υπεύθυνων μικροοργανισμών φαίνονται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9. *Επιδημιολογία των μικροοργανισμών που προέκυψαν από τις διεγχειρητικές καλλιέργειες.*

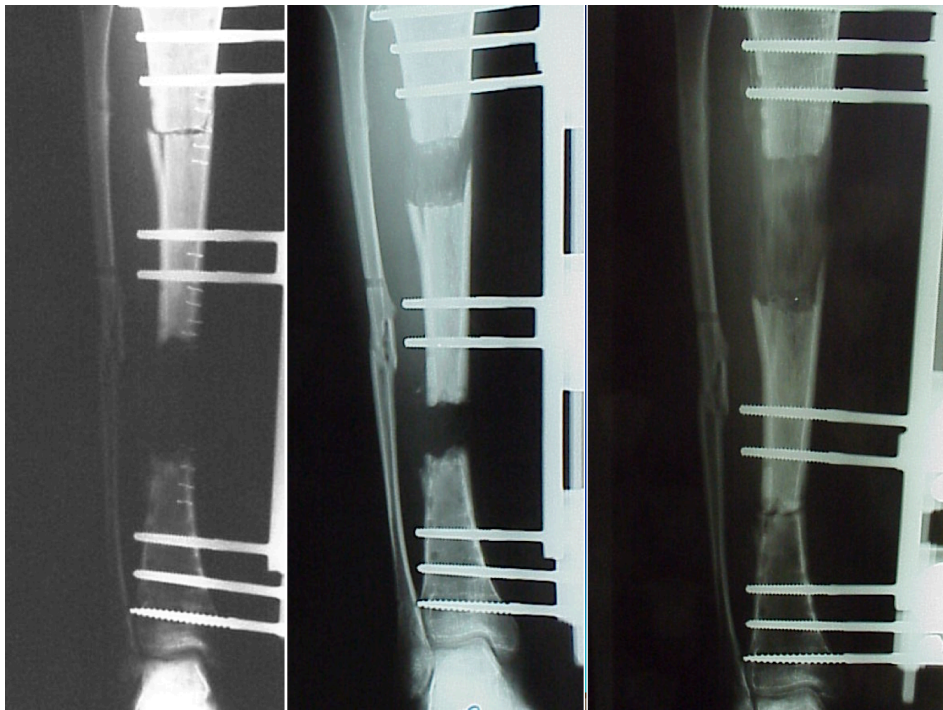
Μικροοργανισμοί	Ποσοστό
S. epidermidis	31,7%
S. aureus	30,1%
P. aeruginosa	12,6%
MRSA	7,9%
Acinetobacter	7,9%
Klebsiella	6,3%
Enterobacter	6,3%
Proteus	4,7%
E. coli	3,1%
S. lugdunensis	3,1%
Serratia	1,5%

3.4. Στοιχεία οστεομεταφορών

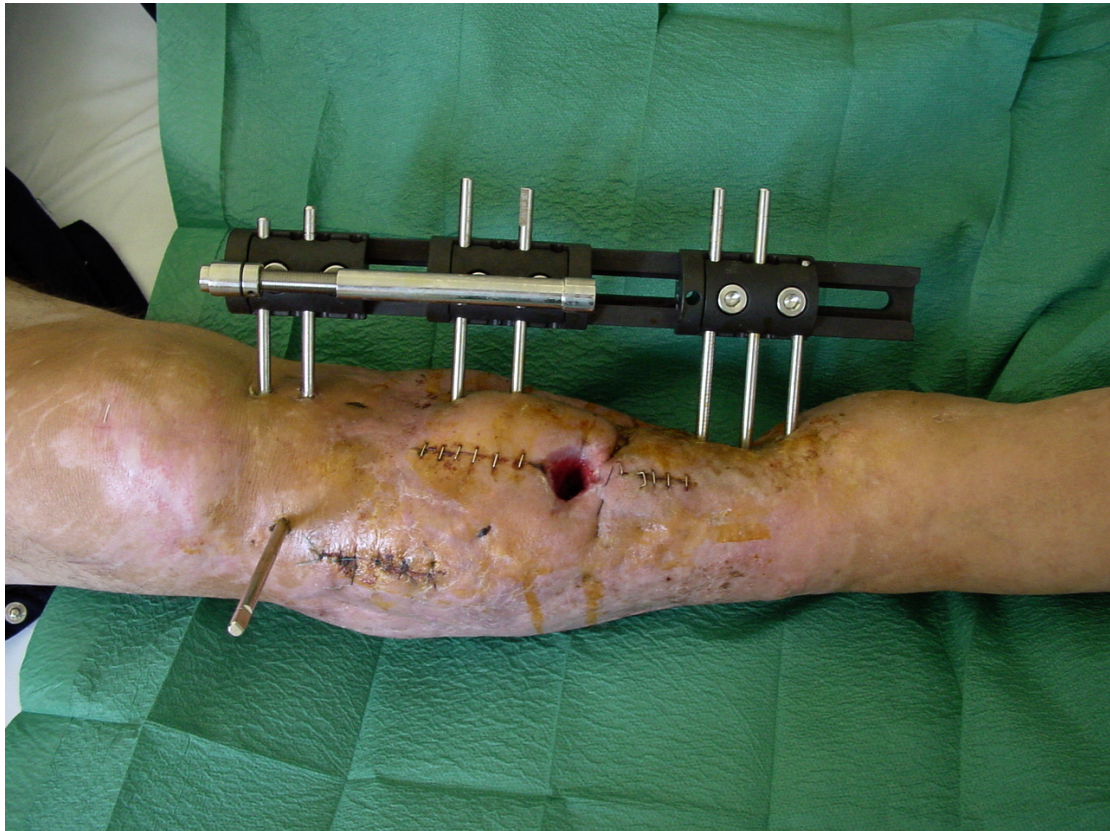
Μετά τον χειρουργικό καθαρισμό μέχρις υγιών οστικών ορίων, το μέσο οστικό έλλειμα ήταν τα 7,78cm (SD=2,86cm). Συγκεκριμένα, αναφορικά με το οστό της κνήμης το μέσο έλλειμα ήταν τα 7,94 (3,4cm-16cm) και για το μηριαίο τα 7,36 (4,1cm-11,6cm). Η διαδικασία της οστεομεταφοράς είχε σταθερό ρυθμό 1 χιλιοστό/ημέρα σε 57 ασθενείς ενώ σε 6 ασθενείς ακολουθήθηκε βραδύτερος ρυθμός (0,5χιλιοστά/ημέρα) ανά περιόδους, λόγω απεικονιστικών ενδείξεων υποστροφής του πώρου διατακτικής οστεογένεσης. Η μέση διάρκεια της οστεομεταφοράς ήταν στις 82,12 ημέρες (SD=32,9ημέρες) ενώ ο μέσος χρόνος της επιμετάλλωσης του πώρου ήταν στις 268,2 ημέρες (SD=136,6 ημέρες). Από την έναρξη της οστεομεταφοράς έως και το πέρας της θεραπείας, δηλαδή τη στιγμή του οριστικού απογαλακτισμού από τη συσκευή εξωτερικής οστεοσύνθεσης, το μέσο χρονικό διάστημα ήταν οι 350,3 ημέρες (SD=145,6 ημέρες) . Τα ακτινολογικά και κλινικά στοιχεία ενδεικτικών ασθενών, απεικονίζονται παρακάτω (Εικ. 14-30).



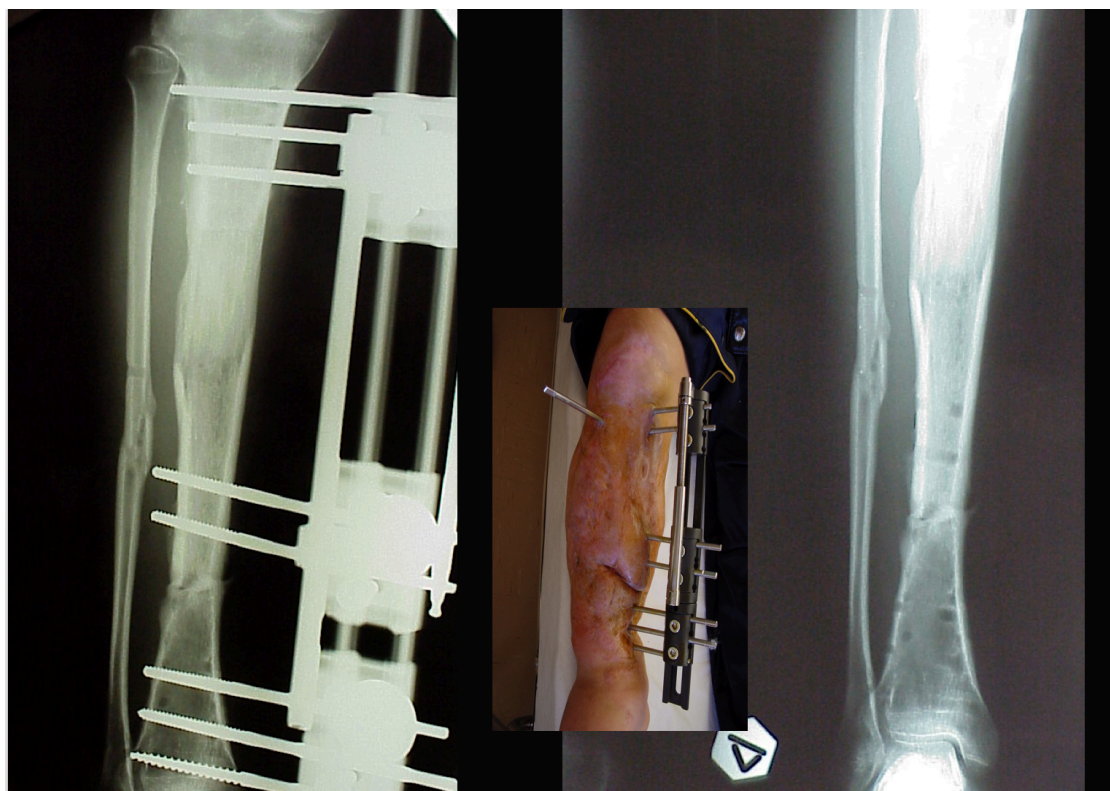
Εικόνα 14. Ασθενής Νο1. Οξεία οστεομυελίτιδα κνήμης μετά από υβριδική οστεοσύνθεση. Συνοπάρχει σημαντικό δερματικό έλλειμμα.



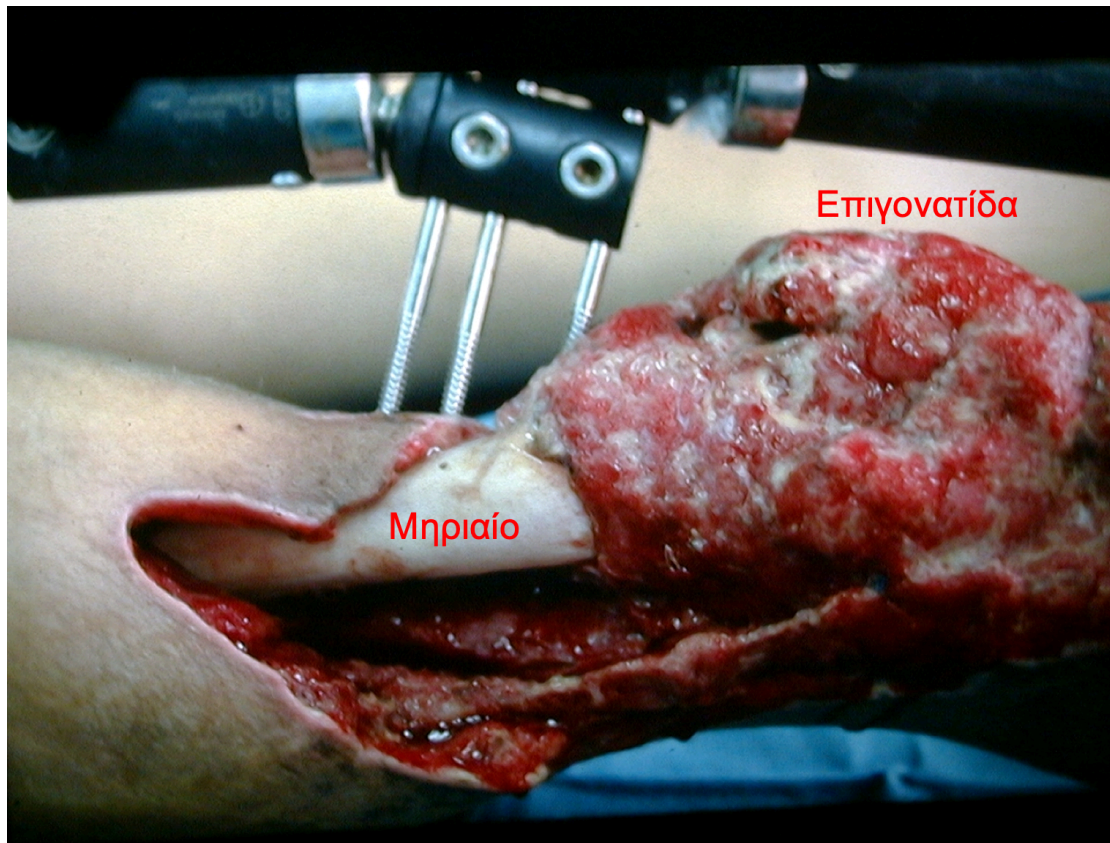
Εικόνα 15. Ασθενής Νο1. Εξέλιξη ορθόδρομης οστεομεταφοράς στο χρόνο.



Εικόνα 16. Ασθενής Νο1. Κλινική εικόνα του σκέλους κατά τη διάρκεια της οστεομεταφοράς. Το τραύμα συγκλείεται κατά δεύτερο σκοπό, εκμεταλλευόμενοι τη νεοαγγειογένεση που πυροδοτεί η διατακτική οστεογένεση.



Εικόνα 17. Ασθενής Νο1. Τελική ακτινολογική και κλινική εικόνα με το πέρας της θεραπείας. Παρατηρείται πλήρης επιμετάλλωση του πώρου διατακτικής οστεογένεσης και πώρωση του σημείου προσάραξης.



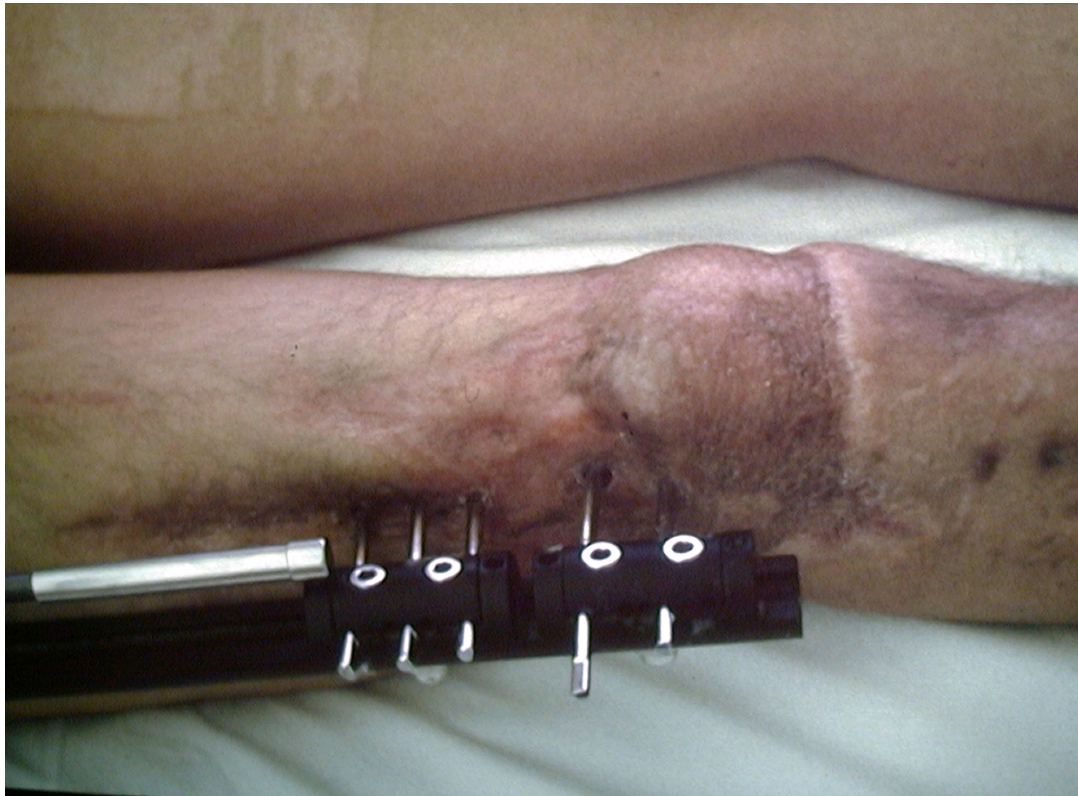
Εικόνα 18. Ασθενής Νο2. Βαριά συνθλιπτική κάκωση του γόνατος με δευτερογενή οστεομυελίτιδα περιφερικής διάφυσης μηριαίου. Το υπάρχων δερματικό έλλειμμα δε δύναται να καλυφθεί πρωτογενώς.



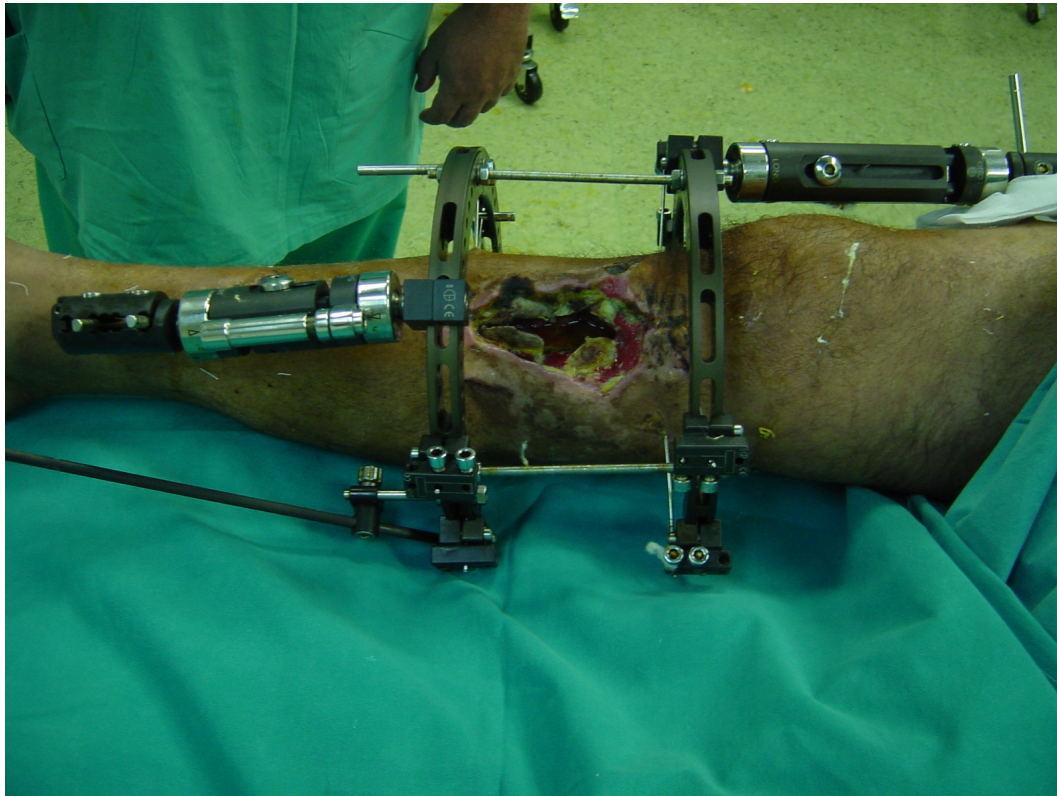
Εικόνα 19. Ασθενής Νο2. Αφαίρεση ευμεγέθους πάσχοντος οστικού τμήματος του άπω μηριαίου



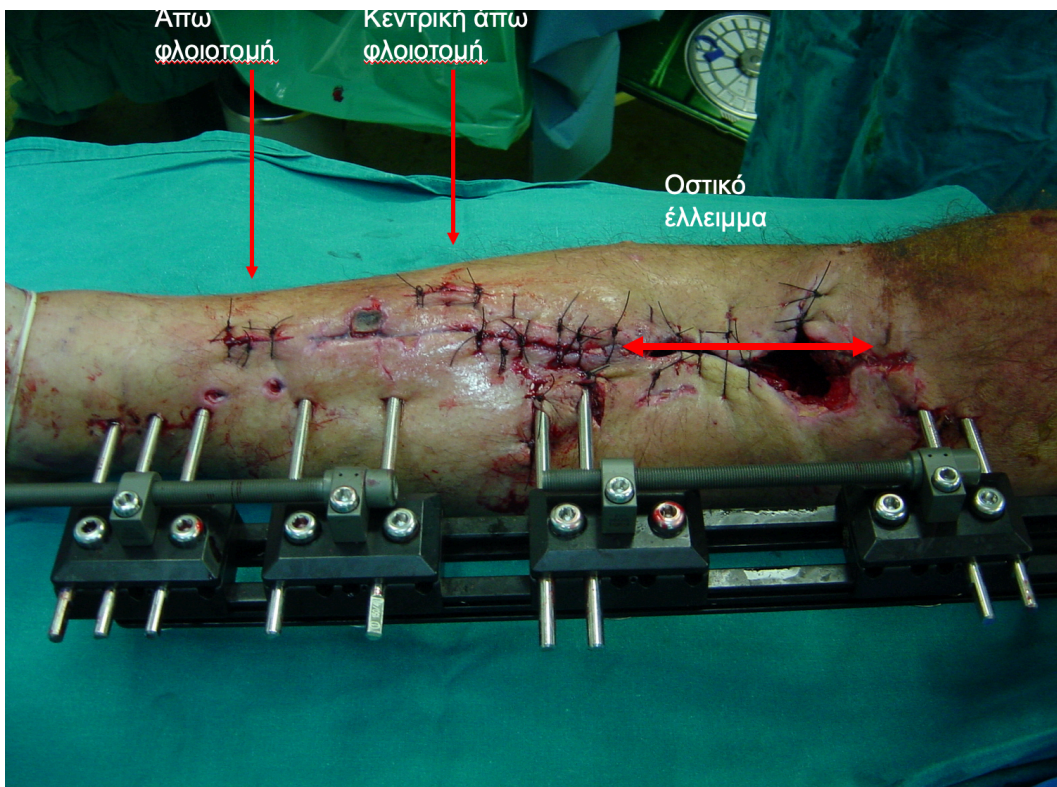
Εικόνα 20. Ασθενής Νο2. Εξέλιξη της οστεομεταφοράς στο χρόνο μέχρι τον πλήρη απογαλακτισμό από τη συσκευή.



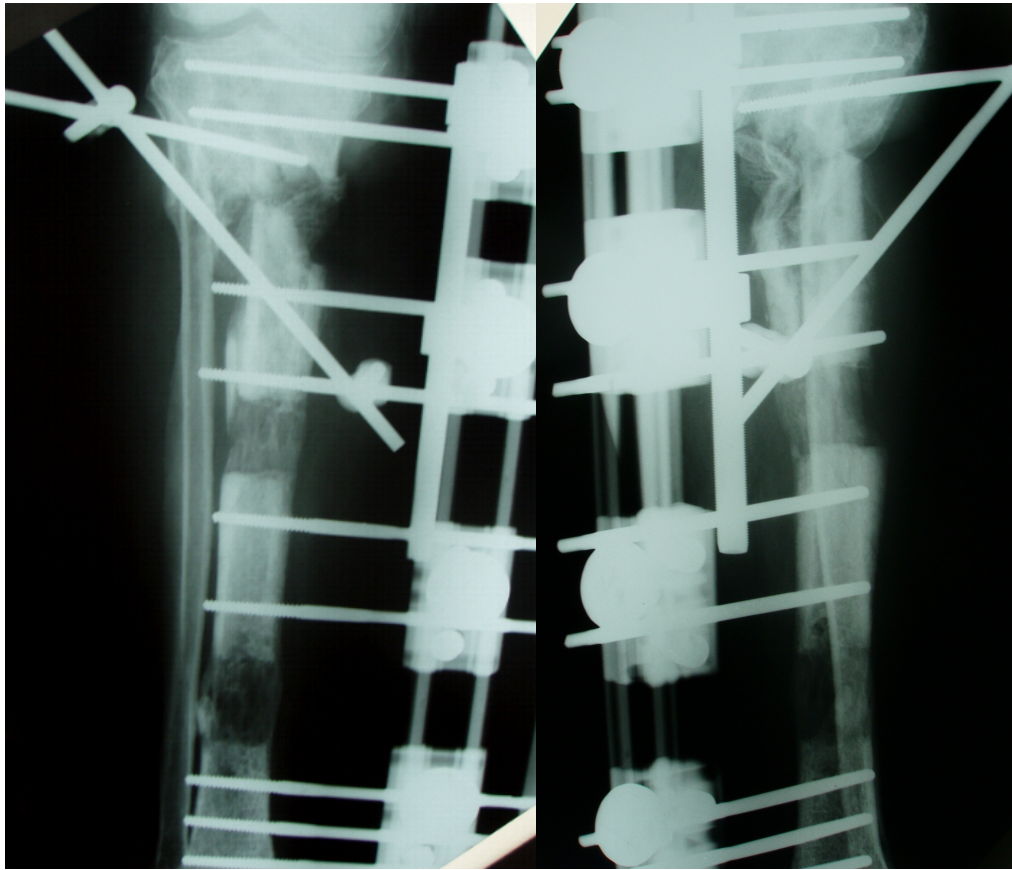
Εικόνα 21. Ασθενής Νο2. Κλινική εικόνα της κατάστασης των μαλακών ορίων με το πέρας της οστεομεταφοράς. Το δερματικό έλλειμμα καλύφθηκε μόνο με μερικού πάχους αυτομόσχευμα.



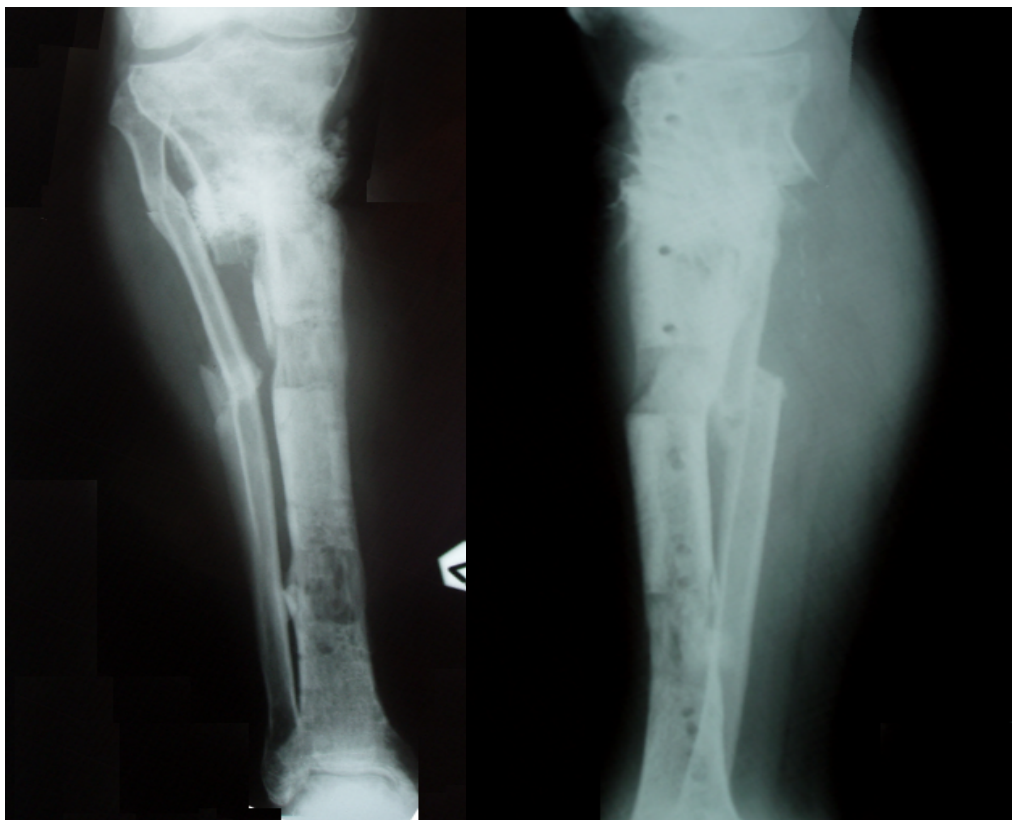
Εικόνα 22. Ασθενής Νο3. Ασθενής με βαριά βλάβη της εγγύς κνήμης από οστεομυελίτιδα. Υπάρχει εκτεταμένη οστική συμμετοχή και σημαντικό έλλειμμα μαλακών μορίων.



Εικόνα 23. Ασθενής Νο4. Άμεσα μεταχειρητική κλινική εικόνα. Ο ασθενής αντιμετωπίστηκε με διπλοεστιακή οστεομεταφορά για την κάλυψη των ιστικών ελλειμμάτων.



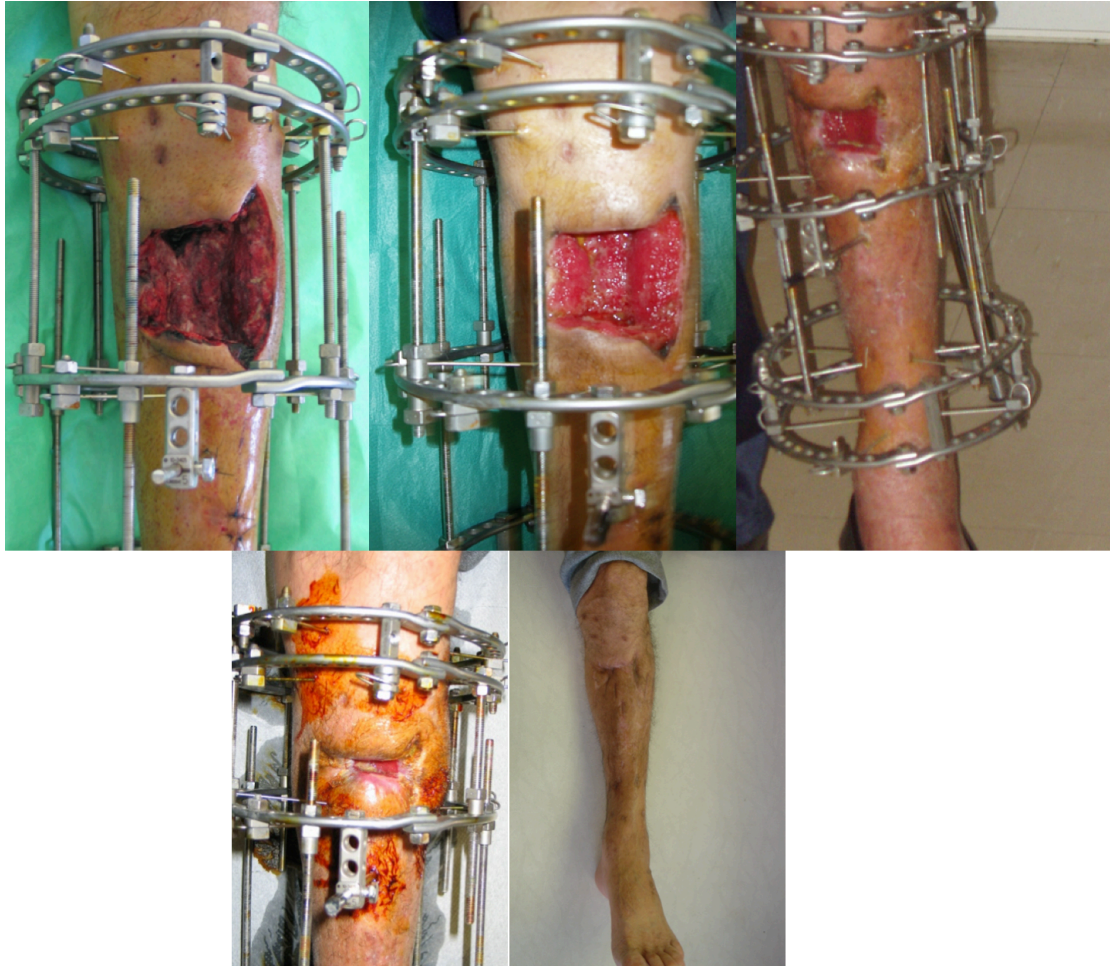
Εικόνα 24. Ασθενής Νο3. Ακτινολογική εξέλιξη της οστεομεταφοράς στο χρόνο.



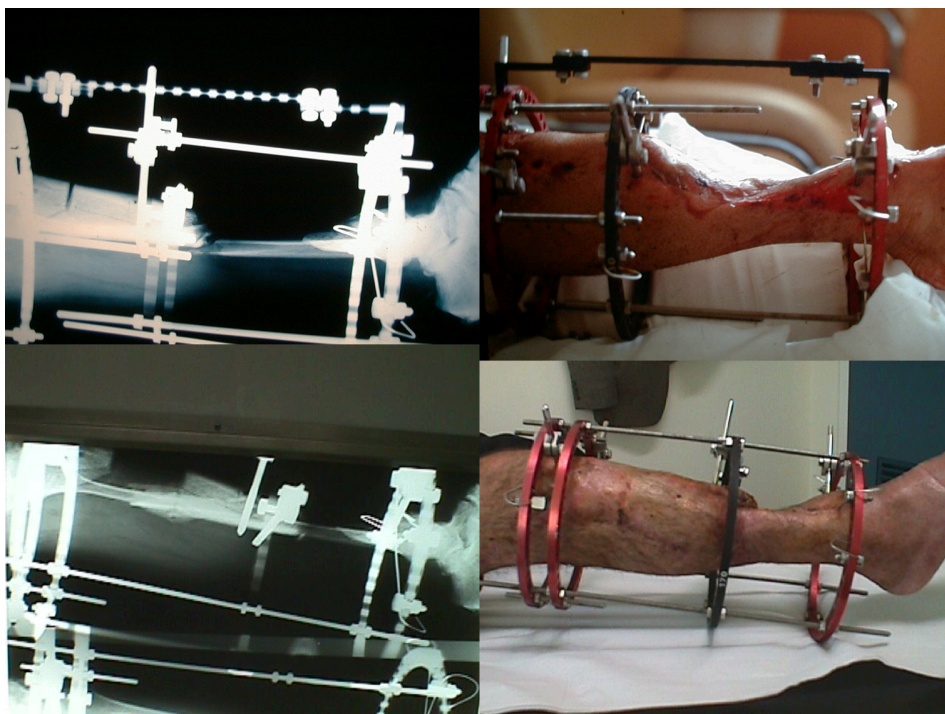
Εικόνα 25. Ασθενής Νο3. Τελική ακτινολογική εικόνα μετά τον απογαλακτισμό.



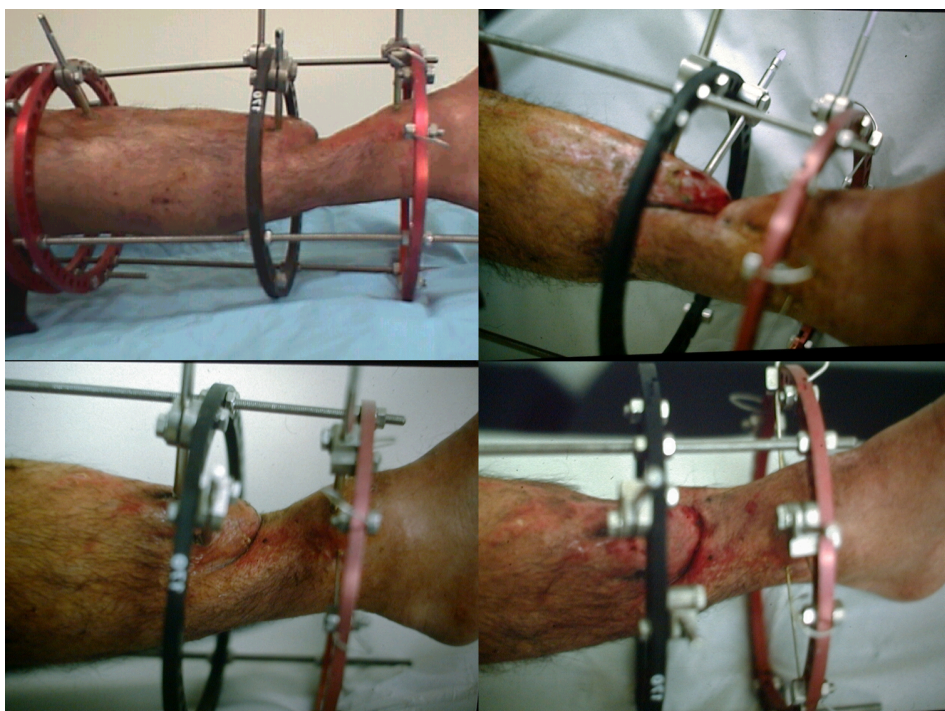
Εικόνα 26. Ασθενής Νο3. Τελική κλινική εικόνα του σκέλους.



Εικόνα 27. Ασθενής Νο4. Κλινική εξέλιξη της οστεομεταφοράς αναφορικά με το έλλειμμα μαλακών μορίων. Η τεχνική προκαλεί γενικευμένη ιστογένεση προσφέροντας έτσι τη δυνατότητα κάλυψης ιστικών ελλειμμάτων χωρίς τη χρήση κρημών.



Εικόνα 28. Ασθενής Νο5. Ασθενής με οστεομυελίτιδα κνήμης που υπεβλήθη σε εκτεταμένο χειρουργικό καθαρισμό καταλείποντας ευμέγεθες οστικό και δερματικό έλλειμμα.



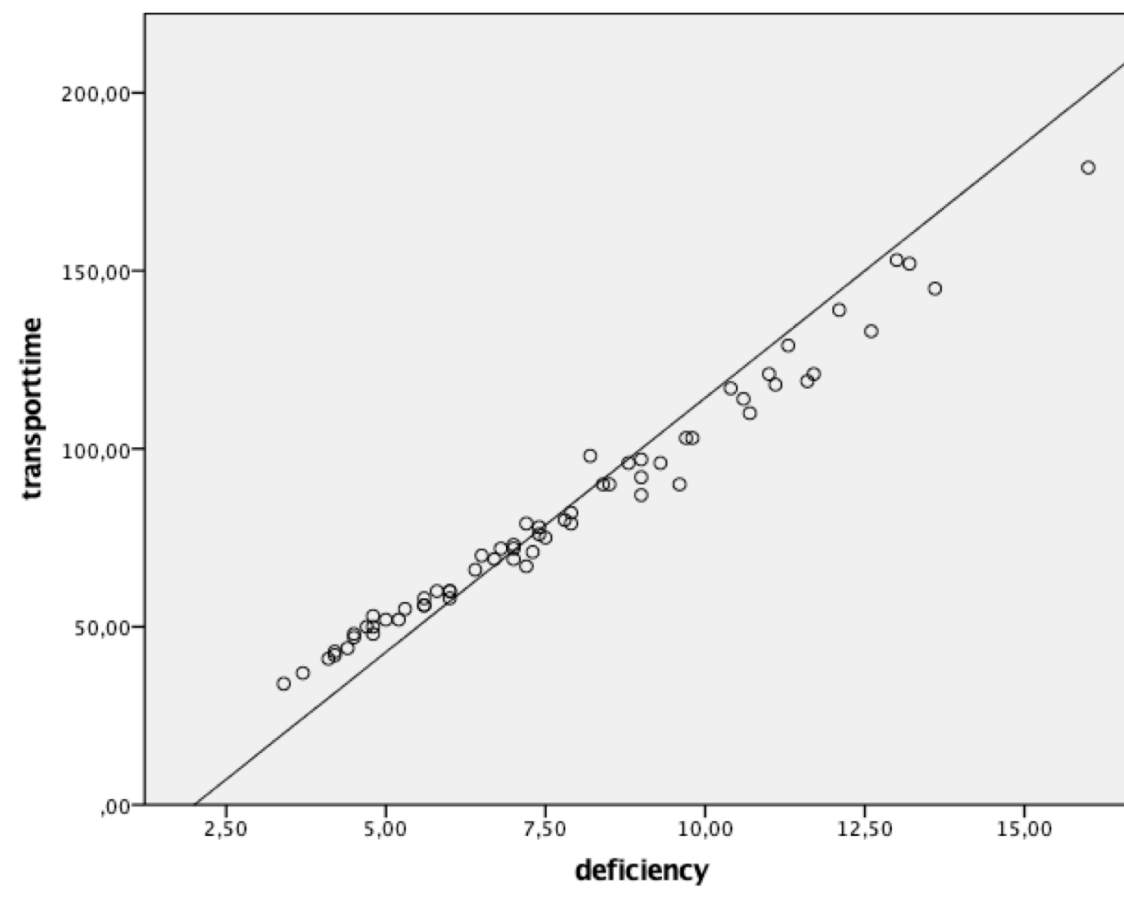
Εικόνα 29. Ασθενής Νο5. Κλινική εξέλιξη της οστεομεταφοράς στο χρόνο.



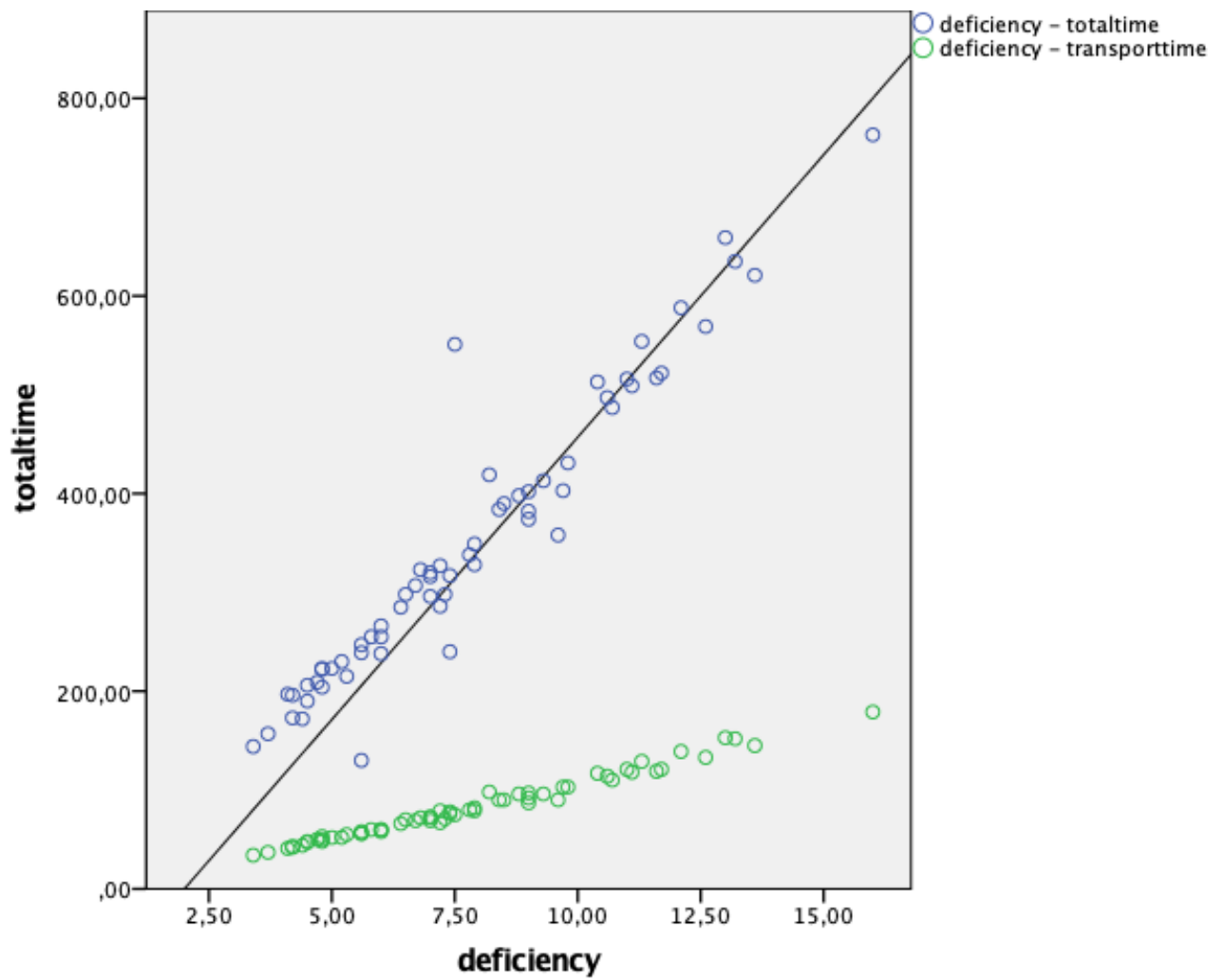
Εικόνα 30. Ασθενής Νο5. Τελικό κλινικό αποτέλεσμα.

Παρά το γεγονός ότι το μέσο οστικό έλλειμμα που προέκυψε μετά το χειρουργικό καθαρισμό δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των οστών της κνήμης και του μηριαίου ($p=0,1$), ο χρόνος της επιμετάλλωσης του πώρου ήταν στατιστικά σημαντικός μεταξύ των δύο ανατομικών περιοχών ($p=0,02$), επιβεβαιώνοντας την κλινική παρατήρηση πως το οστό του μηριαίου απαιτεί περισσότερο χρόνο επιμετάλλωσης και συνεπώς οριστικής αποδέσμευσης από τη συσκευή εξωτερικής οστεοσύνθεσης. Όπως αναμενόταν, υπήρχε θετική συσχέτιση με την έκταση του οστικού ελλείμματος με το χρόνο οστεομεταφοράς (pearson correlation=0,91, $p<0,01$) (Διάγραμμα 2) και με το συνολικό χρόνο μέχρι τον οριστικό απογαλακτισμό (pearson correlation=0,96, $p<0,01$) (Διάγραμμα 3). Η χρονική διάρκεια της οστεομεταφοράς σχετίζεται επίσης θετικά με τη απαιτούμενη διάρκεια πώρωσης (pearson correlation=0,94, $p<0,01$) (Διάγραμμα 4).

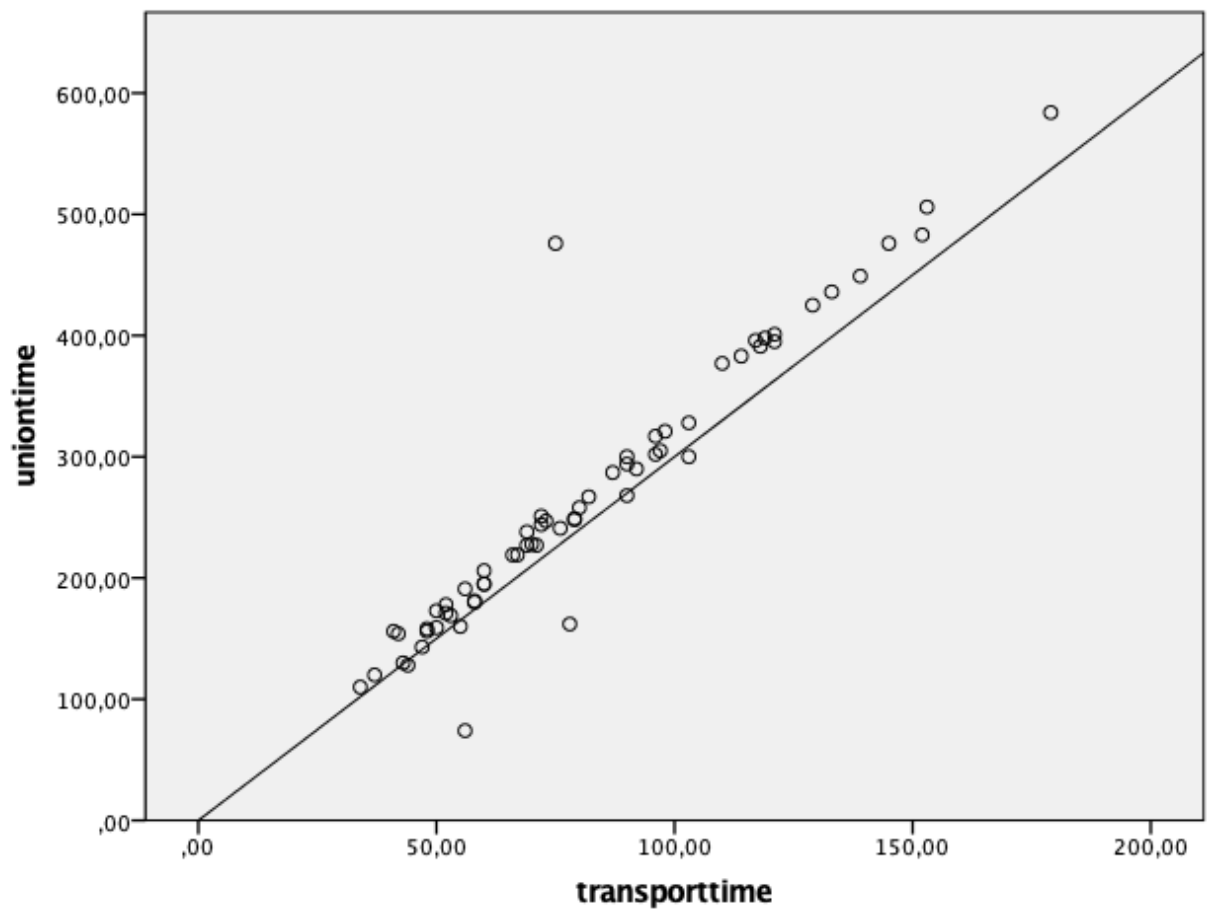
Διάγραμμα 2. Συσχέτιση του μεγέθους του οστικού ελλείμματος με το χρόνο οστεομεταφοράς.



Διάγραμμα 3. Συσχέτιση του μεγέθους του οστικού ελλείμματος με το συνολικό χρόνο στην εξωτερική οστεοσύνθεση.



Διάγραμμα 4. Συσχέτιση του χρόνου επιμετάλλωσης με το χρόνο οστεομεταφοράς.



3.5. Επιπλοκές

Αναφορικά με τις επιπλοκές, αυτές χαρακτηρίστηκαν σε δύο κατηγορίες, εκείνες που συνέβησαν κατά τη διάρκεια της χρήσης εξωτερικής οστεοσύνθεσης (Κατηγορία Α) και εκείνες που έλαβαν χώρα μετά τον απογαλακτισμό (Κατηγορία Β). Ο λόγος της κατηγοριοποίησης αυτής είναι το χρονοεξαρτώμενο στοιχείο της διαδικασίας της οστεομεταφοράς, το οποίο φυσικά αποδείχθηκε πως συνδέεται τελικώς με την έκταση του οστικού ελλείματος. Συνεπώς κατ' αυτή τη συγκεκριμένη προσέγγιση, ο τυπικός χρονικός χαρακτηρισμός των επιπλοκών σε πρώιμες, ενδιάμεσες και όψιμες δεν μπορεί να είναι καθολικός και δεν ανταποκρίνεται στην ορθή ή κατά το πλησιέστερο αντικειμενική περιγραφή στη θεραπευτική των οστεομεταφορών. 35 ασθενείς (55,5%) ολοκλήρωσαν τη θεραπεία χωρίς να εμφανίσουν καμία επιπλοκή της κατηγορίας Α. Από τους υπόλοιπους 28, οι 23 (82,1%) παρουσίασαν επιπλοκή της δερματική λοίμωξη στην περιοχή των βελόνων της εξωτερικής οστεοσύνθεσης η οποία αντιμετωπίστηκε με χορήγηση από του στόματος αντιβιοτικών για διάστημα 2 εβδομάδων. Ένας ασθενής παρουσίασε λοίμωξη στο σημείο της φλοιοτομής (σημείο οστεοτομίας για καθορισμό του οστεομεταφερόμενου τμήματος) (Εικ. 31) και υποβλήθηκε άμεσα σε χειρουργικό καθαρισμό και τοποθέτηση αυτομοσχευμάτων στην εστία της φλοιοτομής σε πρώτο χρόνο (τεχνική Parineau ενός σταδίου). Ο συγκεκριμένος ασθενής είχε οστικό έλλειμμα 7,5εκ, ολοκλήρωσε την οστεομεταφορά σε 75 ημέρες και είχε χρόνο επιμετάλλωσης 476 ημέρες. Το χρονικό αυτό εύρος δεν ακολουθεί την κανονική γραμμική συσχέτιση μεταξύ οστικού ελλείματος και χρόνου επιμετάλλωσης γεγονός που αποδίδεται στη σημαίνουσα σημασία της υγιούς περιοχής της φλοιοτομής. Η ανάπτυξη λοίμωξης δρα ανασταλτικά στη δημιουργία του αναμενόμενου πώρου διατακτικής οστεογένεσης και ενδέχεται σημαντικά να οδηγήσει την τεχνική σε αποτυχία.



Εικόνα 31. Διάσπαση τραύματος σε ασθενή με λοίμωξη της φλοιοτομής τις πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες

Στη σειρά των 63 ασθενών, οδηγήθηκαν σε ακρωτηριασμό 2 ασθενείς (3%). Η πρώτη περίπτωση αφορούσε γυναίκα 46 ετών με γνωστή χρόνια οστεομυελίτιδα κνήμης λόγω *P. aeruginosa* από 25ετίας η οποία αντιμετωπίστηκε για την υποτροπή της αλλαχού. Η αρχική χειρουργική τεχνική που ακολουθήθηκε ήταν ο απλός χειρουργικός καθαρισμός με διατήρηση του πάσχοντος οστικού τμήματος, γεγονός που οδήγησε σε διασπορά της νόσου. Η αιτία του ακρωτηριασμού μετά την αντιμετώπιση με οστεομεταφορά ήταν η οριστική αδυναμία τελικού ελέγχου της γενικευμένης λοίμωξης η οποία έλαβε συστηματικό χαρακτήρα (μικροβιαμία-SIRS) απειλώντας τη ζωή της ασθενούς.

Το δεύτερο περιστατικό αφορούσε άνδρα 22 ετών που προσήλθε λόγω σηπτικής ψευδάρθρωσης κνήμης με υπαίτιο παθογόνο τον *S. epidermidis*. Το οστικό έλλειμμα που δημιουργήθηκε μετά την αφαίρεση των υλικών οστεοσύνθεσης ήταν στα 5,6εκ. Ο ασθενής παρέμεινε στο νοσοκομείο για ενδοφλέβια αντιβιοτική αγωγή για 4 εβδομάδες έχοντας έως τότε 3 ενεργείς εβδομάδες οστεομεταφοράς με ρυθμό 1χιλ/ημέρα. Η αιτία του ακρωτηριασμού ήταν η μετέπειτα υποστρόφη του πώρου (η οποία διατηρήθηκε και μετά την τροποποίηση του ρυθμού στο ήμισυ), η οποία επί του πλήρους ελέγχου της λοίμωξης δεν αποδόθηκε τελικώς σε κάποια προφανή αιτία.

Τέλος, 2 ασθενείς ανέπτυξαν οξεία νεφρική ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους η οποία αντιμετωπίστηκε με συντηρητικές υποστηρικτικές μεθόδους και τροποποίηση της δοσολογίας των χορηγούμενων αντιβιοτικών, χωρίς να παραστεί ανάγκη συνεδριών αιμοκάθαρσης.

Στην ανάλυση των επιπλοκών της κατηγορίας Β, εντάχθηκαν 61 ασθενείς οι οποίοι τελικώς οδηγήθηκαν σε απογαλακτισμό από τη συσκευή της εξωτερικής οστεοσύνθεσης. Μετά από 12 μήνες παρακολούθησης μετά τον απογαλακτισμό, 33 ασθενείς (54%) δεν παρουσίασαν καμία συνοδό επιπλοκή η οποία να αφορά την ανάγκη χορήγησης βραχέων σχημάτων αντιβιοτικών ή οποιαδήποτε περαιτέρω χειρουργική παρέμβαση. 2 ασθενείς (3%) εισήχθησαν εκ νέου λόγω κατάγματος που συνέβη σε αμφοτέρους στην περιοχή της φλοιοτομής και αντιμετωπίστηκαν εκ νέου με κλειστή ανάταξη και τοποθέτηση εξωτερικής οστεοσύνθεσης. Στο διάστημα της παρακολούθησης, 13 ασθενείς (21%) κατεγράφησαν με περιοχικό συρίγγιο στην περιοχή της αρχικής εστίας λοίμωξης. Όλες οι περιπτώσεις αφορούσαν συρίγγια χαμηλής παροχής με λιγότερα από 2 επεισόδια εκροής στους 12 μήνες. Η παραγωγικότητα του συριγγίου σε κάθε περίπτωση ειρηνεύτηκε ως τοπική υποτροπή και αντιμετωπίστηκε συντηρητικά με χορήγηση από του στόματος αντιβιοτικών.

Αναφορικά με το εμβιομηχανικό αποτέλεσμα μετά το πέρας της θεραπείας, 16 ασθενείς (26,2%) ανέπτυξαν μικρή δυσκαμψία στην άρθρωση του γόνατος με περιορισμό του ακραίου εύρους κίνησης, ενώ 2 ασθενείς είχαν διαταραχή του μηχανικού άξονα (βλαισότητα). Όλες οι μηχανικές επιπλοκές συνέβησαν σε ασθενείς με οστεομεταφορά του μηριαίου.

Συγκρίνοντας το σύνολο των επιπλοκών σε μηριαίο και κνήμη, παρατηρούνται σημαντικές διαφορές οι οποίες εξαρτώνται από την εντόπιση. Επιπλοκές

κατηγορίας B που αφορούν σε λοίμωξη και ύπαρξη συριγγίου αφορούσαν στην πλειοψηφία τους το οστό της κνήμης ($p < 0,01$) ενώ οι επιπλοκές εμβιομηχανικής σχέσης, συγκεντρώνονται στο οστό του μηριαίου ($p < 0,01$), με τη δυσκαμψία του γόνατος να είναι το συνηθέστερο ζήτημα στους ασθενείς αυτούς. Η δυσκαμψία αυτή αντιμετωπίστηκε πρωτίστως με κλειστή κινητοποίηση της άρθρωσης του γόνατος υπό καταστολή και μετέπειτα με τη βοήθεια φυσικοθεραπείας. Η κλινική ερμηνεία του φαινομένου της ανατομικής συσχέτισης και εγγύτητας του χαρακτήρα των επιπλοκών με την ανατομική περιοχή, αποδίδεται αφ' ενός στη διάτρηση της πλατείας περιτονίας (από τις βελόνες της εξωτερικής οστεοσύνθεσης) και το μηχανικό block που αυτή προκαλεί όταν δεν κινείται ελεύθερα και ανεξάρτητα από τις υποκείμενες μυϊκές ομάδες ενώ αναφορικά με την περιοχή της κνήμης, ο λόγος της παραμονής συριγγίων σε σημαντικό ποσοστό έναντι του μηριαίου, είναι η φυσιολογική συγκέντρωση μαλακών μορίων περιοχικά, ιδίως στην πρόσθια-έσω επιφάνεια της κνήμης μέσω της οποίας διέρχονται οι περιγραφόμενες χειρουργικές τομές. Τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα δίνονται στους Πίνακες 10,11.

Πίνακας 10. Επιπλοκές τύπου Α (προ απογαλακτισμού)

Εντόπιση	Λοίμωξη βελόνων εξωτερικής οστεοσύνθεσης	Λοίμωξη φλοιοτομής	ΟΝΑ	Ακρωτηριασμός
Κνήμη (47 ασθενείς)	12 (25,5%)	1 (2%)	2 (4%)	2 (4%)
Μηριαίο (16 ασθενείς)	11 (68,7%)	-	-	-
Σύνολο (63 ασθενείς)	23 (36,5%)	1 (1,5%)	2 (3%)	2 (3%)

ΟΝΑ: Οξεία νεφρική ανεπάρκεια

Πίνακας 11. Επιπλοκές τύπου Β (μετά απογαλακτισμού)

Εντόπιση	Συρίγγιο	Δυσκαμψία	Επανακάταγμα	Διαταραχή άξονα
Κνήμη (45 ασθενείς)	13 (28,8%)	-	2 (4,4%)	-
Μηριαίο (16 ασθενείς)	-	16 (100%)	-	2 (12,5%)
Σύνολο (61 ασθενείς)	13 (21,3%)	16 (26,2%)	2 (3%)	2 (3%)

Κεφάλαιο 4. Η Διατατική Οστεογένεση

4.1. Προσέγγιση των οστικών λοιμώξεων

Η θεραπεία των οστικών λοιμώξεων των μακρών οστών παραμένει ένα δυσεπίλυτο ζήτημα το οποίο απαιτεί πολυκεντρική προσέγγιση. Η χειρουργική θεραπεία αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο στην κατεύθυνση αυτή. Η παθολογική φυσιολογία και η μικροβιακή συμπεριφορά που αναπτύσσεται με την προσβολή του οστίτη ιστού, δίνει ιδιαίτερους χαρακτές στην αντιμετώπιση του συγκεκριμένου είδους λοίμωξης, κυρίως λόγω της δυνατότητας που αποκτούν οι παθογόνοι μικροοργανισμοί να υποκρύπτονται από το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή αφ' ενός και να αποκτούν αντοχή στα αντιβιοτικά αφ' ετέρου. Στη βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί διάφορες προσεγγίσεις πάνω στο θέμα της θεραπείας της οστεομυελίτιδας, καμία ωστόσο δεν είναι σε θέση να επιτύχει ριζική και αμετάκλητη αντιμετώπιση. Και ενώ ο χειρουργικός προσανατολισμός σήμερα τείνει ευθέως στη ριζική απομάκρυνση των πάσχοντων οστικών τμημάτων και μάλιστα με δυσεύρετη για τα δεδομένα ομοφωνία, το αμέσως επόμενο ζήτημα που καλείται να αντιμετωπίσει ο κλινικός ιατρός είναι αυτό της κάλυψης των οστικών ελλειμμάτων.

Η δική μας προσέγγιση συντάσσεται επακριβώς με το πρώτο σκέλος, διαφοροποιείται ωστόσο από τη διεθνή τάση ως προς το δεύτερο. Εμβαθύνοντας στο ζήτημα αυτό και εξάγοντας συμπεράσματα των κοινών τακτικών αντιμετώπισης, συμπεραίνει κανείς πως η αντιμετώπιση της οστεομυελίτιδας εμφανίζει όλη την ποικιλομορφία και το επίπεδο δυσκολίας όχι στη βαθιά συμπεριφορική κατανόηση των παθογόνων ούτε και στην πρωταρχική θεωρητική προσέγγιση του χειρουργικού καθαρισμού. Με τα ανωτέρω εκλαμβανόμενα ως δεδομένα, η βασική επικέντρωση εστιάζει πλέον στην ανακατασκευή και τις μεθόδους της οστικής επαναπλήρωσης. Η δυσχέρεια αυτή έχει από καιρό αναγνωριστεί, γεγονός που μαρτυράει έμμεσα -αν όχι απροκάλυπτα- η τάση των ερευνών πάνω στον τομέα αυτόν. Μία τάση που παίρνει χαρακτήρες μελέτης τεχνικών και ανεύρεσης μεθόδων που

μπορούν να αποκαταστήσουν το οστικό έλλειμμα και στις οποίες θα αναφερθούμε μετέπειτα εκτενώς.

Η δική μας προσέγγιση βασίζεται πάνω στην οριακή συμπεριφορά της οστικής φυσιολογίας και στο φαινόμενο που καλούμε ως διατακτική οστεογένεση. Στη σειρά των 63 ασθενών, επιτεύχθη πλήρης ίαση χωρίς ανάγκη περαιτέρω παρεμβάσεων (συντηρητικών και χειρουργικών) σε 46 ασθενείς (73%). Σε αυτούς, εάν συνυπολογιστούν και οι ασθενείς οι οποίοι μέσα στο διάστημα παρακολούθησης των 12 μηνών υπέστησαν μονάχα φαρμακευτική παρέμβαση (βραχείας διάρκειας αντιβιοτικό σχήμα), τότε το ποσοστό των ασθενών στους οποίους επιτεύχθηκε έλεγχος της νόσου ανέρχεται στο 96,8%. Παρά το γεγονός ότι το ποσοστό αυτό είναι δυσθεώρητο, ο όρος ριζική ίαση δε χρησιμοποιείται σκοπίμως. Αυτό, συμβαίνει για δύο λόγους. Πρώτα, οφείλεται στη φυσική πορεία και τα εγγενή χαρακτηριστικά της νόσου. Η βαθύτερη γνώση της παθολογικής φυσιολογίας και των μικροβιακών μηχανισμών υπεκφυγής, δίδουν αυτομάτως ένα χαρακτήρα *a priori* χρονιότητας της νόσου. Επί απουσίας οποιουδήποτε ικανού μηχανισμού διαβεβαίωσης της πλήρους εξουδετέρωσης του μικροβιακού παράγοντα μετά από τη χειρουργική παρέμβαση και την αντιβιοτική χορήγηση σε συνδυασμό με την το φαινόμενο της μικροβιακής υπεκφυγής, κάνουν τον όρο «ριζική ίαση» εξαιρετικά άτοπο. Τέλος, λόγω ξανά της φυσικής χρονιότητας της νόσου, δεν μπορεί ποτέ να τεθεί ο όρος «ριζική ίαση» καθώς απαιτεί τη δια βίου παρακολούθηση του ασθενούς, πράγμα το οποίο είναι επί τοις πράγμασι ανώφελο καθώς δεν εξασφαλίζει καμία πρώιμη βεβαιότητα, ότι δηλαδή, η χειρουργική παρέμβαση που επιλέχθηκε είναι αποδοτική και ωφέλιμη.

Δεδομένων των ανωτέρω παραδοχών και αποδεχόμενοι τα μέχρι σήμερα βιβλιογραφικά δεδομένα, η επιτυχής εκρίζωση και οριστική θεραπεία της οστεομυελίτιδας είναι αδύνατη. Στο πλαίσιο αυτό, η φυσική προσφορά του θεράποντος ιατρού πλησιάζει περισσότερο σε κάτι πιο εφικτό, τον έλεγχο της νόσου. Η παγίωση του ελέγχου αυτού αφορά εξ ολοκλήρου στη διασφάλιση συνθηκών που επιτρέπουν τον περιορισμό των υποτροπών κατά τρόπο τέτοιο, που όταν εκείνες συμβαίνουν να είναι προσεγγίσιμες πλέον με μη χειρουργικά μέσα. Ο στόχος αυτός δίνει ασφαλώς καλύτερη ποιότητα ζωής και επιτρέπει το μερικό απογαλακτισμό από τη νόσο.

4.2. Τεχνική των Οστεομεταφορών-Αρχές Διατατικής Οστεογένεσης

4.2.1. Εισαγωγή

Η τεχνική της οστεομεταφοράς αποδίδεται ιστορικά σε τυχαίο εύρημα που προέκυψε από τις συσκευές εξωτερικής οστεοσύνθεσης του G. Ilizarov. Έκτοτε, έχουν γίνει σημαντικά βήματα τόσο στην κατανόηση της οστικής συμπεριφοράς υπό συνθήκες διάτασης, όσο και στη διεύρυνση των πιθανών χρήσεων της τεχνικής για την επίλυση λοιπών παθήσεων της Ορθοπεδικής.

Σε ιστορική βιβλιογραφική αναδρομή, συναντάται η χρήση της για την αντιμετώπιση διαφόρων παθήσεων πέραν των οστικών λοιμώξεων. Στο κεφάλαιο της καταγματολογίας, η χρήση οστεομεταφορών σαν ενός σταδίου τελική αντιμετώπιση περιγράφεται από τους Thakeb et al^[131]. Στη μελέτη αυτή συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με υψηλής βίας, συντριπτικά κατάγματα της εγγύς κνήμης, με οστική συντριβή περί τα 4εκ. Υποβλήθηκαν όλοι σε περιφερική οστεοτομία και οστεομεταφορά με σταθεροποιητικό μέσο τη συσκευή Ilizarov, μέσω της οποίας μπορούσαν να ελέγξουν τόσο την πύρωση, όσο και την πιθανή ανισοσκελία μέσω συσκευών που επέτρεπαν ταυτόχρονα οστεομεταφορά αλλά και επιμήκυνση της κνήμης.

Η τεχνική της διατατικής οστεογένεσης έχει θέση και στην αντιμετώπιση σε πρώτο χρόνο, της επίκτητης μετεγχειρητικής ανισοσκελίας μετά από ορθοπεδικές επεμβάσεις. Οι Schottel et al^[132] χρησιμοποίησαν την τεχνική σε σειρά περιστατικών που υποβλήθηκαν σε διάσωση ποδοκνημικής άρθρωσης λόγω σηπτικής ψευδάρθρωσης έπειτα από οστεοσύνθεση καταγμάτων pilon. Οι συγγραφείς διενεργούσαν σε πρώτο χρόνο οστεοτομία οστεομεταφοράς στην εγγύς μετάφυση της κνήμης για την αντιμετώπιση της αναμενόμενης μετεγχειρητικής ανισοσκελίας. Στο ίδιο πλαίσιο περιγράφεται και η πρωτογενής κάλυψη του οστικού ελλείμματος που προκύπτει μετά από τραυματική αστραγαλεκτομή σε άλλη μελέτη^[133].

Η διατατική οστεογένεση ενδείκνυται ως λύση για την πρωτογενή κάλυψη οστικών ελλειμμάτων και σε άλλες παθήσεις, όπως στην εξαίρεση όγκων του μυοσκελετικού^[134], σε περιπτώσεις αρθροδεσίας γόνατος όπου δεν ήταν δυνατή η διενέργεια ολικής αρθροπλαστικής^[135], καθώς και στην αντιμετώπιση

της συγγενούς ψευδάρθρωσης της κνήμης^[136]. Είναι γνωστό πως η διαδικασία της οστεομεταφοράς εκτός από την οστική παραγωγή και παραγωγή των παρακείμενων μαλακών μορίων, πυροδοτεί τη νεοαγγειογένεση. Σε πρωτότυπη μελέτη των Zuo et al^[137], ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια υποβλήθηκαν σε οστεοτομία και οστεομεταφορά με σκοπό τη μελέτη της αγγειακής απόκρισης. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση της αρτηριακής παροχής, ευχερής ανάπτυξη νεοαγγείων και ταχύτερη επούλωση των άτονων ελκών, συγκριτικά με την ομάδα παρατήρησης.

Αναφορές της χρήσης διατατικής οστεογένεσης συναντώνται τέλος και στα πλαίσια αντιμετώπισης των οστικών λοιμώξεων^[138-139], για τις οποίες θα γίνει εκτενής αναφορά σε επόμενο εδάφιο.

4.2.2. Τεχνικές κάλυψης οστικών ελλειμμάτων- Ο ρόλος της διατατικής οστεογένεσης

Όπως υπογραμμίστηκε στην εισαγωγή του κεφαλαίου αυτού, το βασικό ζήτημα στην αντιμετώπιση της οστεομυελίτιδας είναι όχι η χειρουργική αφαίρεση της πάσχουσας περιοχής, αλλά η μετέπειτα κάλυψη του οστικού ελλείματος. Από την εμπειρία που αποκτήθηκε πάνω στη θεραπεία της οστεομυελίτιδας, προέκυψαν διάφορες προτεινόμενες τεχνικές πολλές από τις οποίες εξακολουθούν μέχρι και σήμερα.

4.2.2.1. Τεχνική Papineau

Η τεχνική Papineau αναπτύχθηκε στα πλαίσια αντιμετώπισης των οστικών λοιμώξεων και κατά τις αρχικές περιγραφές πρόκειται για θεραπεία πολλαπλών σταδίων^[140-141].

Φάση 1: Διενέργεια εκτενούς χειρουργικής εκτομής της πάσχουσας οστικής περιοχής (όχι πάντοτε κυκλοτερώς-παραμονή μικρής οστικής γέφυρας). το τραύμα παραμένει ανοιχτό και τοποθετούνται διάφορα μέσα τοπικής διανομής αντιβιοτικού. Η φάση αυτή προϋποθέτει πολλαπλούς χειρουργικούς καθαρισμούς (κάθε 2-3 ημέρες) και ταυτόχρονη χορήγηση αντιβιοτικών.

Φάση 2: Τοποθέτηση οστικών αυτομοσχευμάτων.

Φάση 3: Διαχείριση του τραύματος. Στη φάση αυτή το τραύμα είτε συγκλείεται κατά δεύτερο σκοπό με ανάπτυξη κοκκιωματώδους ιστού, είτε σε μεγαλύτερης έκτασης βλάβες γίνεται μεταμόσχευση με δερματικό κρημνό.

Με τη χρήση της τεχνικής αυτής έχουν ανακοινωθεί αποδεκτά αποτελέσματα ελέγχου των οστικών λοιμώξεων και των οστικών ελλειμάτων^[142-144].

Παραταύτα και στις δύο μελέτες το τελικό οστικό έλλειμμα έχει μειωθεί καθώς η τεχνική Parıneau εκτελέστηκε ταυτόχρονα με οστεομεταφορά. Η μελέτη των Bao et al^[145] χρησιμοποίησε την τεχνική για την κάλυψη των οστικών ελλειμάτων σε συντριπτικά κατάγματα υψηλής βίας. Στα αποτελέσματα τους, περιγράφεται μέσο οστικό έλλειμμα της τάξης των 4,81εκ με τελικό χρόνο πώρωσης στις 33,88 εβδομάδες, με μέση παραμονή στο νοσοκομείο τις 11 εβδομάδες. Στη δική μας σειρά, σε περιστατικά με επιβεβαιωμένη λοίμωξη, το μέσο οστικό έλλειμμα ήταν στα 7,78εκ, η παραμονή στο νοσοκομείο στις 4 εβδομάδες και ο μέσος χρόνος πώρωσης στις 350 ημέρες (50 εβδομάδες).

Η τεχνική Parıneau, δείχνει συμπερασματικά να αποτελεί μέθοδο επιλογής σε μικρά οστικά ελλείματα, έχοντας μακρά αποθεραπεία και μεγάλη παραμονή στο νοσοκομείο. Επιπρόσθετα, πρόκειται για μέθοδο που προϋποθέτει πολλαπλές χειρουργικές παρεμβάσεις, σε αντίθεση με τη διατατική οστεογένεση μέσω της οποίας καλύπτονται υπερδιπλάσια ελλείματα, είναι μέθοδος δύο φάσεων και ο χρόνος αποθεραπείας είναι αναλογικά μικρότερος.

4.2.2.2. Τεχνική Masquelet

Η τεχνική Masquelet^[146] περιεγράφηκε το 2004ως μέθοδος αντιμετώπισης των οστικών λοιμώξεων και αφορά τεχνική 2 σταδίων.

Στάδιο 1: Εκτενής χειρουργικός καθαρισμός, τοποθέτηση τσιμέντου με τοπική χορήγηση αντιβιοτικού και σύγκλιση του δέρματος κατά πρώτο σκοπό. Το προσδοκώμενο είναι η δημιουργία βιομεμβράνης η οποία περιχαράκώνει το οστικό έλλειμμα και λειτουργεί ως ενεργό βιολογικό ικρίωμα για την ενσωμάτωση των αυτομοσχευμάτων.

Στάδιο 2: Αφαίρεση του τσιμέντου με διατήρηση της βιομεμβράνης και κάλυψη του ελλείμματος με οστικά αυτομοσχεύματα.

Η τεχνική αυτή αποτελεί ισχυρή εναλλακτική της διατακτικής οστεογένεσης ενώ κατά περιπτώσεις έχουν χρησιμοποιηθεί ταυτόχρονα και οι δύο τεχνικές^[147].

Το βασικότερο ζήτημα που οφείλει να τεθεί στον προεγχειρητικό σχεδιασμό, είναι ξανά το μέγεθος του ελλείμματος. Η συλλογή αυτομοσχευμάτων απαιτεί κατά περίπτωση μεγάλες ποσότητες με χρήση προηγμένων τεχνικών αναρρόφησης (σύστημα RIA), με ταυτόχρονη πιθανότητα μη επαναγγείωσης της περιοχής τοποθέτησης των αυτομοσχευμάτων^[148].

Στην πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση το 2016, οι Morelli et al^[149] μελέτησαν τα αποτελέσματα της τεχνικής Masquelet. Με ανομοιογενή οστικά ελλείματα (από 0,6εκ έως 26εκ), οι επιπλοκές αφορούσαν σε επιπολής λοίμωξη (4,9%), εν τω βάθει λοίμωξη (4,4%) και αποτυχία των ενδιάμεσων σταδίων της επέμβασης σε ποσοστό 18%, γεγονός που οδηγούσε σε περαιτέρω χειρουργικούς καθαρισμούς, ενώ στο σύνολο τους, οι ασθενείς που υποβάλλονταν στην τεχνική εξ αιτίας οστεομυελίτιδας, είχαν στατιστικά σημαντικό ποσοστό επανεπεμβάσεων αναφορικά με τους ασθενείς με μη σηπτικό οστικό έλλειμμα. Στη σειρά περιστατικών της μελέτης μας, όλοι οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με χρήση εξωτερικής οστεοσύνθεσης. Κατά συνέπεια, τα αυξημένα ποσοστά επιπολής λοιμώξεων (36,5%) στο διάστημα προ του απογαλακτισμού, είναι αναμενόμενα και μη συγκρίσιμα με τα αποτελέσματα της ανωτέρω μετα-ανάλυσης. Αναφορικά με τα ποσοστά της εν τω βάθει λοίμωξης της σειράς μας, 13 ασθενείς (21,3%) παρέμειναν με ορατό περιοχικό συρίγγιο χαμηλής παροχής. Το κλινικό αυτό εύρημα αν και υποδηλώνει εμφανώς τη σιωπηλή παραμονή εν τω βάθει λοίμωξης, δε χρειάστηκε καμία επανεπέμβαση σε κανέναν ασθενή στους 12 μήνες παρακολούθησης μετά τον απογαλακτισμό από τη συσκευή εξωτερικής οστεοσύνθεσης.

Λόγω της ανομοιογένειας των μελετώμενων πληθυσμών, είναι σαφές πως δε δύναται να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με την υπεροχή της τεχνικής διατακτικής οστεογένεσης έναντι της τεχνικής Masquelet. Τα αποτελέσματα αμφοτέρων των τεχνικών δείχνουν ικανοποιητικά και είναι στην κρίση, επιλογή και ευχέρεια του εκάστοτε χειρουργού να κατευθυνθεί προς τη μία ή την άλλη επιλογή.

4.2.2.3. Τεχνική της οξείας βράχυνσης

Η τεχνική της οξείας βράχυνσης βασίστηκε στην προσπάθεια να μετατραπεί η τεχνική της οστεομεταφοράς σε επέμβαση ενός σταδίου. Αφορά στην υπόθεση πως μετά το χειρουργικό καθαρισμό, τα οστικά χείλη που βρίσκονται ήδη σε status φλεγμονής μπορούν να δημιουργήσουν πώρωση εάν έρθουν σε επαφή μέσω της βράχυνσης [TK image: . Το κλινικό αποτέλεσμα είναι η ανισοσκελία, για την οποία λαμβάνεται μέριμνα σε ένα χρόνο μέσω σημείου οστεοτομίας και επιμήκυνσης διά αυτού.

Η τεχνική αυτή βασίζεται εξ ολοκλήρου στη διατακτική οστεογένεση και φαντάζει μάλιστα ως η λογική εξέλιξη της διαδικασίας της οστεομεταφοράς.

Δύο μελέτες περιγράφουν με σαφήνεια το ρόλο και τις ενδείξεις της οξείας βράχυνσης. Η πρώτη μελέτη από τους Tetsworth et al^[150] αφορά σε αναδρομική σύγκριση δύο ομάδων που αντιμετώπιστηκαν είτε με οστεομεταφορά, είτε με οξεία βράχυνση και επιμήκυνση. Αν και οι δύο τεχνικές έδειξαν εξαιρετικά αποτελέσματα, το βασικό ζήτημα δημιουργούνταν για οστικά ελλείματα μεγαλύτερα των 3-6εκ. Μεγαλύτερα ελλείματα δημιουργούν προβλήματα στη διαχείριση της (τεχνηέντως προκληθείσας) περίσσειας μαλακών μορίων καθώς και κυριότερα, ενδεχόμενο σημαντικής αγγειακής βλάβης, σε βαθμό που καθιστά τη τεχνική απαγορευτική. Στη συγκεκριμένη μελέτη, αναλογικά με το μέγεθος του ελλείματος, δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στο χρόνο πώρωσης μεταξύ των δύο τεχνικών ($p < 0,09$). Επιπρόσθετα, η ανάγκη τοποθέτησης αυτομοσχευμάτων δεν απετράπη στο 100% της ομάδας της οξείας βράχυνσης, που ήταν και ο ιδεατός σκοπός.

Ανάλογα αποτελέσματα προκύπτουν και σε αναδρομική μελέτη των Rigal et al^[151], με το ιδιαίτερο ενδιαφέρον ότι εκτελέστηκε υπό τον ίδιο τον Masquelet το 2011, εποχή που η τεχνική του κέρδιζε σαφώς το έδαφος στη Γαλλία. Οι συγγραφείς έφτασαν σε παρόμοια συμπεράσματα, θεωρώντας πως η οξεία βράχυνση δεν έχει καμία ένδειξη επί οστικού ελλείματος μεγαλύτερου των 6εκ και ορίζοντας την τεχνική της οστεομεταφοράς ως την μόνη ικανή μέθοδο κάλυψης οστικών ελλειμμάτων μεγαλύτερων των 10εκ, μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλες τεχνικές.

Συμπερασματικά, η τεχνική της οξείας βράχυνσης έχει και εκείνη θέση στην αντιμετώπιση μικρών οστικών ελλειμμάτων, επί εδάφους των οποίων αποτελεί μία ασφαλή τεχνική με πιθανότητα διενέργειας μίας μόνο χειρουργικής παρέμβασης.

4.2.2.4. Τεχνική της αγγειούμενης περόνης

Η χρήση της αγγειούμενης περόνης έχει συγκεκριμένες ενδείξεις οι οποίες είναι πέραν του σκοπού αυτής της εργασίας. Η θέση της στην αντιμετώπιση της οστεομυελίτιδας, ξανά, ως μέσο κάλυψης των οστικών ελλειμμάτων είναι περιορισμένη. Στη βιβλιογραφία υπάρχει μία μελέτη των Song et al^[152] στην οποία να γίνεται άμεση σύγκριση των αποτελεσμάτων των δύο τεχνικών. Και στις δύο ομάδες ασθενών το μέσο έλλειμμα ήταν τα 10εκ και αμφότερες έλαβαν ως στηρικτικό μέσο υβριδική εξωτερική οστεοσύνθεση. Η χρήση της οστεομεταφοράς ανέδειξε άριστα αποτελέσματα στο 65% των ασθενών σε αντίθεση με την τεχνική της αγγειούμενης περόνης (35%). Η συχνότερη επιπλοκή στην ομάδα της αγγειούμενης περόνης ήταν τα επανακατάγματα και η οριστική αστοχία λόγω αγγειακής δυσπραγίας των τροφοφόρων αγγείων.

Η τεχνική της αγγειούμενης περόνης είναι τεχνικά απαιτητική. Αν και ιδανικά μπορεί να προσφερθεί ως λύση για την κάλυψη μεγάλων οστικών ελλειμμάτων, η μηχανική αστάθεια και η δυσκολία διαχείρισης της παρατηρούμενης αγγειακής δυσπραγίας, δεν την καθιστούν ως θεραπεία πρώτης γραμμής και μετά βεβαιότητας είναι μη συγκρίσιμη με τα πιο προβλεπόμενα αποτελέσματα της οστεομεταφοράς.

4.2.3. Συγκριτικά βιβλιογραφικά στοιχεία: Χρόνος επιμετάλλωσης και παραμονής στην εξωτερική οστεοσύνθεση-Συνοδές επιπλοκές.

Είναι πέρα από προφανές πως μία σημαντική αδυναμία στην ολοκληρωτική αντιμετώπιση των οστικών λοιμώξεων, αποτελεί ο παράγοντας χρόνος. Στη σειρά περιστατικών μας, το μέσο οστικό έλλειμμα ήταν στα 7,78εκ και ο μέσος

χρόνος μέχρι το σημείο του απογαλακτισμού ήταν οι 350,3 ημέρες. Ο πώρος της διατακτικής οστεογένεσης είναι γνωστό πως απαιτεί μεγάλο χρονικό διάστημα μέχρι να θεωρηθεί ακτινολογικά και μηχανικά σταθερός.

Σε μετα-ανάλυση των Aktuglu et al^[153], συμπεριελήφθησαν μελέτες με ασθενείς που υποβλήθηκαν σε οστεομεταφορά για κάλυψη οστικών ελλειμμάτων, σηπτικής και μη σηπτικής αιτιολογίας. Με μέσο οστικό έλλειμμα στα 6,58εκ, ο μέσος τελικός χρόνος απογαλακτισμού (external fixator time) ήταν οι 299,6 ημέρες. Ο τελικός χρόνος απογαλακτισμού της δικής μας σειράς (η οποία συμπεριλαμβάνει τους περισσότερους ασθενείς και έχει μεγαλύτερο μέσο οστικό έλλειμμα) είναι απόλυτα σύμφωνος με τα δεδομένα αυτά. Αναφορικά με τις επιπλοκές, η δυσκαμψία του μηριαίου αποτελεί τη συχνότερη μηχανική επιπλοκή, όπως και στη δική μας σειρά, σε περιπτώσεις οστεομεταφοράς του μηριαίου. Τα ποσοστά ακρωτηριασμού σε δύο πρόσθετες μετα-αναλύσεις^[154-155] κυμαίνονται μεταξύ 4-5% και τα ποσοστά επανακατάγματος μεταξύ 2,9-4%. Στη σειρά περιστατικών μας, σε ακρωτηριασμό οδηγήθηκαν 2 ασθενείς (3%) ενώ επανακάταγμα παρουσιάστηκε σε 2 από τους 61 ασθενείς που οδηγήθηκαν στον απογαλακτισμό (3,2%). Τέλος, τα ποσοστά επιπολής λοίμωξης των βελόνων της εξωτερικής οστεοσύνθεσης κυμαίνονται από 10-100%, με τα δικά μας αποτελέσματα να βρίσκονται στο 36,5%, με τη συντριπτική πλειοψηφία να εντοπίζεται στο μηριαίο οστό. Τα συγκριτικά αποτελέσματα των παραμέτρων που μετρήθηκαν στη δική μας μελέτη αναφορικά με τη μετα-ανάλυση των Aktuglu et al^[153], φαίνονται στους Πίνακες 12,13.

Συνοδές επιπλοκές που έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία όπως αγγειακές βλάβες του σημείου προσάραξης^[156] περιγράφονται μόνο σποραδικά, αφορούν αναφορές περιστατικών και δε συναντώνται στα αποτελέσματα των μεγαλύτερων σειρών. Το μακρό χρονικό διάστημα θεραπείας και κυρίως η πολύμηνη χρήση της συσκευής εξωτερικής οστεοσύνθεσης, επιφέρει αναμενόμενα αλλαγές και στο ψυχολογικό status των ασθενών. Οι Mekhail et al^[157] μελέτησαν τις επιδράσεις αυτές σε σειρά 19 ασθενών χρησιμοποιώντας το ερωτηματολόγιο SF-36. Στα συμπεράσματα της μελέτης τους, αναγράφεται σαφής συναισθηματική επίδραση των ασθενών με μακρά χρήση εξωτερικής οστεοσύνθεσης, φαινόμενο που όμως είναι πρόσκαιρο και ανταμείβεται με την τελική φάση της θεραπείας και τη διατήρηση του σκέλους. Παρόμοια

αποτελέσματα συναντώνται και σε μελέτη των Ruis-Zavala et al^[158] οι οποίοι εντόπισαν αλλαγές στη διάθεση και επιθετικότητα των ασθενών μεταξύ των επισκέψεων, οι οποίες ήταν ηλικιοεξαρτώμενες και αφορούσαν επιπρόσθετα και την οικογένεια των ασθενών που βίωναν την εξέλιξη της θεραπείας κοντά τους. Η δική μας μελέτη δεν είχε προγραμματισμό έρευνας αυτού του τμήματος, δηλαδή της ψυχολογικής συνέπειας της παρατεταμένης χρήσης εξωτερικών οστεοσυνθέσεων. Συντάσσεται ωστόσο η κλινική μας παρατήρηση με τα ανωτέρω δεδομένα. Σε αυτό, θα πρέπει να συνυπολογιστεί φυσικά όχι μόνο το διάστημα της θεραπείας αλλά και η παράλληλη χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής και η χρονιότητα της νόσου, η συνισταμένη των οποίων επιφέρει αλλαγές στο ψυχολογικό υπόβαθρο των ασθενών.

Τέλος, το μεγάλο κεφάλαιο που μένει μακράν ανεξερεύνητο είναι αυτό της λειτουργικότητας του σκέλους που έχει υποβληθεί σε οστεομεταφορά. Αποτελεί ενδιαφέρον πως στη βιβλιογραφία υπάρχει μόνο μία μελέτη από το 2005 η οποία ερευνά την προσαρμοστικότητα του σκέλους στις φάσεις βάρδισης^[159] στην οποία κατεγράφησαν σημαντικές ηλεκτρομυογραφικές διαφορές του πάσχοντος σκέλους σε όλες τις φάσεις, σε βαθμό στατιστικά σημαντικό έκαστη.

Πίνακας 12. Συγκριτικά στοιχεία της μελέτης μας με τη μετα-ανάλυση των Aktuglu et al^[153]. Τα στατιστικά στοιχεία της μελέτης μας αφορούν μόνο τους ασθενείς με εντόπιση στο οστό της κνήμης.

Στοιχεία	Aktuglu et al (meta-analysis)	Η μελέτη μας (στοιχεία ασθενών με εντόπιση στην κνήμη)
Περίοδος μελέτης	2008-2018	2008-2020
Αριθμός ασθενών	619	47
Εντόπιση εστίας	Κνήμη	Κνήμη
Μέση ηλικία (έτη)	36,1	39,7
Χρόνος στην εξωτερική οστεοσύνθεση (μήνες)	10,75	11,9
Μέσο οστικό έλλειμα (εκ.)	6,58	7,94
Επιπλοκές		
Επανακάταγμα	4%	4,4%
Ακρωτηριασμός	1%	4%
Διαταραχή άξονα	8,41%	0%
Λοίμωξη βελόνων εξωτερικής οστεοσύνθεσης	46,6%	25,5%

Πίνακας 13. Συγκριτικά στοιχεία της μελέτης μας με μετα-ανάλυση των Yin et al. Τα στοιχεία του πίνακα αντλούνται από τη μελέτη των Aktuglu et al^[153].

Στοιχεία	Yin et al (meta-analysis)	Η μελέτη μας (στοιχεία στο σύνολο των ασθενών)
Περίοδος μελέτης	1995-2015	2008-2020
Αριθμός ασθενών	590	63
Εντόπιση εστίας	Κνήμη+Μηριαίο	Κνήμη+Μηριαίο
Μέση ηλικία (έτη)	34,11	39,5
Χρόνος στην εξωτερική οστεοσύνθεση (μήνες)	9,41	11,6
Μέσο οστικό έλλειμα (εκ.)	6,54	7,78
Επιπλοκές		
Επανακάταγμα	4%	3%
Ακρωτηριασμός	4%	3%
Διαταραχή άξονα	7%	3%
Λοίμωξη βελόνων εξωτερικής οστεοσύνθεσης	ΔΑ	36,5%
ΔΑ: Δεν αναφέρεται		

4.3. Ειδικοί συλλογισμοί στοιχείων διατατικής οστεογένεσης

4.3.1. Ο πώρος της διατατικής οστεογένεσης

Ιστολογία: Ο πώρος της διατατικής οστεογένεσης είναι ένας δυναμικός ιστός που μεταβάλλει συνεχώς τόσο το φαινότυπο του όσο και τα ιστολογικά του χαρακτηριστικά κατά τη διάρκεια της διατατικής οστεογένεσης. Χαρακτηρίζεται από 3 φάσεις:

1. Φάση αδράνειας
2. Φάση διάτασης
3. Φάση επιμετάλλωσης

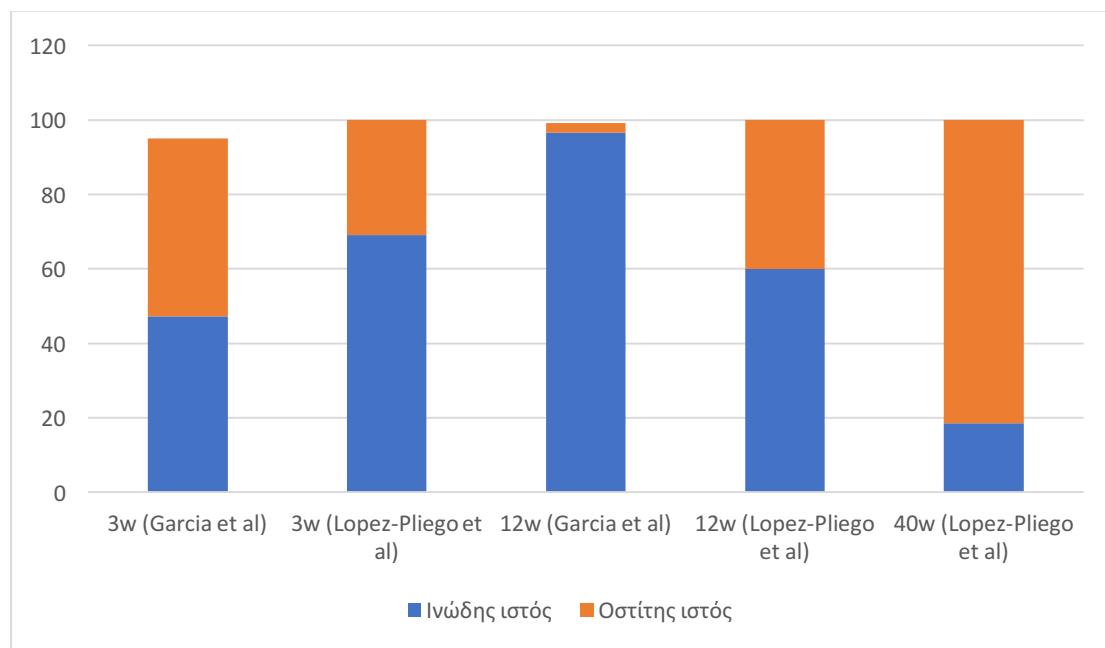
Η φάση αδράνειας ξεκινάει αμέσως μετά την οστεοτομία και διαρκεί 7-10 ημέρες κατά τις οποίες λαμβάνει χώρα η φλεγμονώδης αντίδραση και η μετανάστευση και διαφοροποίηση κυττάρων. Κατά τη διάρκεια της φάσης διάτασης, το κενό μεταξύ των οστικών χειλέων μεγεθύνεται και πληρούται με χονδροκύτταρα, ινοβλάστες και ενδιάμεσα οβάλ κύτταρα^[160]. Η αρχική επιμετάλλωση συμβαίνει παράλληλα με τον άξονα διάτασης δημιουργώντας κώνους δίκην σταλακτίτη-σταλαγμίτη, μεγέθους 150-200μm^[161]. Η μικροσκοπική αυτή αρχιτεκτονική επηρεάζεται άμεσα από το ρυθμό διάτασης, ο οποίος είναι 0,5-1χιλ/ημέρα. Σε πειραματική μελέτη από τους Li et al^[162], ρυθμός διάτασης με 0,3χιλ/ημέρα οδήγησε σε παραγωγή παρόμοιας αρχιτεκτονικής με το σχηματιζόμενο δοκιδώδες οστού να τοποθετείται παράλληλα του άξονα διάτασης, ενώ σε αντίθεση, ρυθμός της τάξης των 1,3χιλ/ημέρα παρήγαγε λιγότερο επιμεταλλωμένο πώρο με κεντρικές εστίες ινώδους ιστού.

Στη φάση της επιμετάλλωσης, η ωρίμανση του πώρου και οι ιστολογικές μεταβολές είναι χρονοεξαρτώμενες και σχετίζονται με τη διάρκεια της διάτασης. Οι Garcia et al^[163] χρησιμοποίησαν ένα μοντέλο σε πρόβατα για να μελετήσουν την ωρίμανση του πώρου στο χρόνο. Τα αποτελέσματα τους έδειξαν ίση αναλογία οστού (47,7%) και ινώδους ιστού (47,3%) την τρίτη εβδομάδα μετά το πέρας της διάτασης με μαζική μεταβολή προς την κατεύθυνση του οστού (96,5%) μετά από 12 εβδομάδες. Αυτά τα δεδομένα της χρονοεξαρτώμενης ωρίμανσης επιβεβαιώθηκαν και σε άλλη μελέτη^[164], όπου η επιφάνεια ινώδους

ιστού μειώθηκε από το 69% την 22η ημέρα στο 18,46% την 161η ημέρα (Πίνακας 14). Και στις δύο μελέτες η επιμετάλλωση ξεκίνησε από την περιφέρεια με κατεύθυνση προς το κέντρο του πώρου, με κυρίαρχο τρόπο οστεοποίησης την ενδομεμβρανώδη, ακολουθούμενη από την εγχόνδρινη (η οποία κυρίως συμβαίνει στο σημείο προσάραξης).

Τέλος, τα μεσεγχυματικά κύτταρα (MSC) παίζουν σημαντικό ρόλο στην ωρίμανση του πώρου. Το περίοστεο αποτελεί τη βασική αποθήκη MSCs^[165]. Αυτά μπορούν να διαφοροποιηθούν όχι μόνο προς την οστική σειρά αλλά προς ποικίλες σειρές αναλόγως των περιοχικών σηματοδοτικών ερεθισμάτων^[166]. Οι διατακτικές δυνάμεις έχει αποδειχθεί πως δρουν σαν ανεξάρτητο ερέθισμα στη διαφοροποίηση των MSCs προς την οστική σειρά κατά τη διάρκεια της διατακτικής οστεογένεσης^[167], οι οποίες ασκούν τη δράση τους περαιτέρω, προκαλώντας αλλαγές στον κυτταροσκελετό και στον αριθμό των μιτοχονδρίων των πρώιμα διαφοροποιημένων κυττάρων.

Πίνακας 14. Ποσοστό ινώδους και οστίτη ιστού κατά τη διάρκεια της επιμετάλλωσης του πώρου σε μοντέλο προβάτου. Παρά τη χρήση διαφορετικών μεθόδων διάτασης στις μελέτες, ο ινώδης ιστός σταδιακά αντικαθίσταται από δοκιδώδες οστούνη στη φάση της επιμετάλλωσης.



Εμβιομηχανική: Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά και η ωρίμανση του πώρου κατά τη διάρκεια των φάσεων της διατακτικής οστεογένεσης σχετίζονται άμεσα με τις εμβιομηχανικές του ιδιότητες. Άλλωστε, ο χαρακτηρισμός του πώρου ως "ώριμος" συνδέεται άρρηκτα με τη δυνατότητα απογαλακτισμού από τη συσκευή εξωτερικής οστεοσύνθεσης. Στη βιβλιογραφία, όλες οι μελέτες έχουν γίνει σε ζώα και καταπιάνονται και με τις 3 φάσεις ξεχωριστά. Οι Macias et al^[168] κατασκεύασαν μία ειδική συσκευή εξωτερικής οστεοσύνθεσης με σκοπό τη μελέτη της σκληρότητας και ωρίμανσης του πώρου. Κατά τη διάρκεια της διάτασης, οι δυνάμεις ασκούνται τόσο στον πώρο όσο και στο οστεομεταφερόμενο τμήμα και μάλιστα είναι συνεχείς κατά τη διάρκεια της διαδικασίας^[169], με ιδιαίτερα ενδιαφέρον εύρημα να αποτελεί το γεγονός ότι είναι ανεξάρτητες από το ρυθμό διάτασης. Σε πτωματική μελέτη των Horas et al^[170], ανευρέθη συσχέτιση των δυνάμεων αυτών μόνο με το μήκος του οστεομεταφερόμενου τμήματος, γεγονός που υπερτονίζει το σημαντικό ρόλο των προσφυόμενων μαλακών μορίων στην εμβιομηχανική συμπεριφορά. Τα δεδομένα αυτά δίνουν χώρο στην υπόθεση πως η σταθερότητα του οστεομεταφερόμενου τμήματος δύναται να συνδέεται με τη μικροσκοπική και μακροσκοπική εικόνα του πώρου. Σε πειραματική μελέτη των Claes et al^[171], μελετήθηκε ακριβώς αυτό το σενάριο. Οι ερευνητές προκαλούσαν κυκλικές δυνάμεις (διάτασης-συμπίεσης) οι οποίες απέδωσαν καλύτερη νεοαγγειογένεση και ποιότητα πώρου, σε αντίθεση με τις δυνάμεις διάτμησης οι οποίες οδηγούσαν σε ίνωση. Με τα δεδομένα αυτά, λαμβάνει ιδιαίτερη σημασία η ορθή τοποθέτηση των εξωτερικών οστεοσυνθέσεων οι οποίες πρέπει να μεταφέρουν τα φορτία σεβόμενες τη βασική αρχή του Μηχανοστάτη^[172], γεγονός που αποδείχθηκε από τα αποτελέσματα μελετών των Macias et al^[173-174] αναφορικά με το βαθμό ελαστικότητας του πώρου και την παραγωγή νέου οστού.

Η τυπική ακτινολογική απεικόνιση δεν είναι πάντοτε ασφαλής τρόπος για τον χαρακτηρισμό της ωρίμανσης του πώρου. Οι Kontogiorgos et al^[175] έδειξαν μέσω τρισδιάστατης απεικόνισης ότι αν και η πυκνότητα του πώρου φαίνεται μικρή, η επιμετάλλωση συνεχίζει και ιστολογικά το δοκιδώσες οστού του πώρου είναι πυκνότερο συγκριτικά με αυτό του φυσιολογικού οστού. Επιβεβαιώθηκα δε αυτό σε άλλη πειραματική μελέτη στην οποία φάνηκε πως

ο πώρος πυκνότητας 50-70% του φυσιολογικού οστού, έχει ήδη αυξημένη αντοχή σε δυνάμεις λυγισμού^[176].

Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν πως η ακτινολογική απεικόνιση του πώρου διατακτικής οστεογένεσης δεν συνάδουν με ασφάλεια στις εμβιομηχανικές ιδιότητες αυτού, θέτοντας τελικά τη χρονική στιγμή του απογαλακτισμού από την εξωτερική οστεοσύνθεση στη ευχέρεια της κλινικής εμπειρίας του ιατρού.

Μοριακοί μηχανισμοί

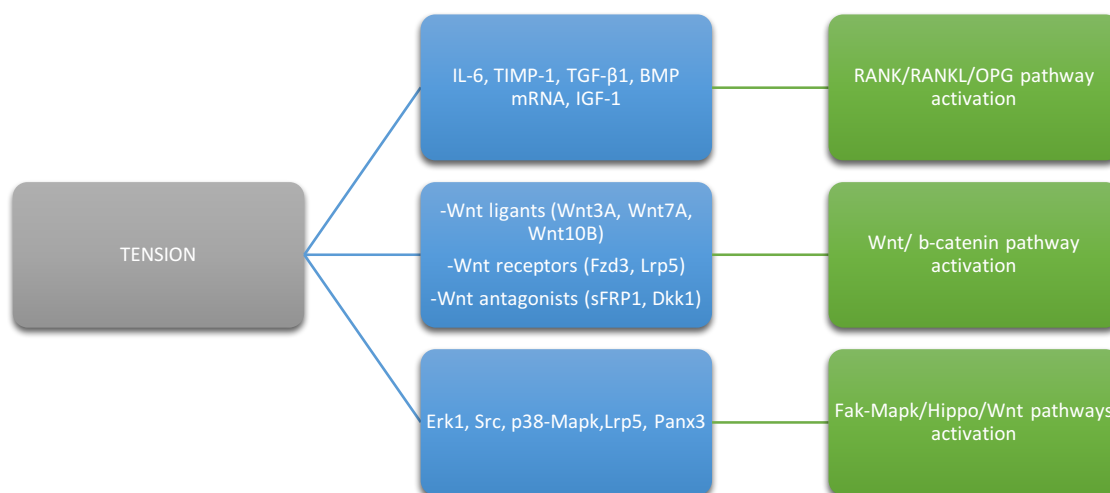
1/ Σηματοδοτικά μονοπάτια: Ο πώρος διατακτικής οστεογένεσης έχει στενή συσχέτιση με τον πώρο πώρωσης των καταγμάτων. Είναι γνωστό πως τα μηχανικά φορτία επάγουν και ενεργοποιούν συγκεκριμένα σηματοδοτικά μονοπάτια στην κατεύθυνση της οστικής παραγωγής. Η μηχανο-μοριακή συσχέτιση είναι επιβεβαιωμένη σε πολλές μελέτες, ιδίως μετά την αναγνώριση του ρόλου των μονοπατιών RANK/RANKL/OPG^[177] και Wnt/ β -catenin^[178] (Διάγραμμα 5).

Αμέσως μετά τη διενέργεια της οστεοτομίας υπάρχει έκκριση της IL-6 η οποία είναι βασικός παράγοντας οστεοβλαστικής διαφοροποίησης^[179]. Οι Al-Aql et al^[180] ωστόσο, υπογράμμισαν το ρόλο του μονοπατιού RANK/RANKL στην ωρίμανση του πώρου διατακτικής οστεογένεσης, με τρόπο που είναι όμοιος αυτού της πώρωσης των καταγμάτων. Η διάταση καθ' εαυτή, επάγει την έκκριση μεταλοπρωτεϊνών (TIMP-1) οι οποίες σε συνδυασμό με τον παράγοντα TGF- β 1, τις BMPs και τον IGF-1, ενεργοποιούν από κοινού το μονοπάτι RANK/RANKL/OPG^[181]. Η άμεση αυτή επίδραση των δυνάμεων διάτασης στην παραγωγή των παραγόντων αυτών και ιδιαίτερα στο RNA των BMPs έχει αποδειχθεί σε μελέτη των Boultreau et al^[182].

Δύο άλλα σηματοδοτικά μονοπάτια που εμπλέκονται στη διατακτική οστεογένεση είναι τα Wnt/ β -catenin και FAK-MAPK. Δύο βασικές μελέτες έχουν αποδείξει την ενεργοποίηση του μονοπατιού Wnt/ β -catenin. Οι Wang et al^[183] βρήκαν άνοδο των μορίων του σηματοδοτικού μονοπατιού σε όλες τις φάσεις και ομαλοποίηση των τιμών τους 10 ημέρες μετά την πλήρη επιμετάλλωση. Επιπρόσθετα, όταν χορηγούνταν οι αναστολείς Dkk1 η επιμετάλλωση ήταν εξαιρετικά πτωχή υπερτονίζοντας έτσι τον ενεργό και ουσιαστικό ρόλο του μονοπατιού Wnt/ β -catenin. Αντίστοιχα αποτελέσματα συναντώνται και σε μελέτη των Kasai et al^[184]. Βρήκαν ότι τα χονδροκύτταρα είναι τα κύρια

κύτταρα που χρησιμοποιούν το μονοπάτι Wnt/ β -catenin και πως σε όλη την έκταση του πώρου εκφράζονται τόσο αγωνιστές όσο και ανταγωνιστές του μονοπατιού, γεγονός που λειτουργεί με τρόπο διπτό. Οι αγωνιστές επάγουν τη χονδροκυτταρογένεση στα αρχικά στάδια της διάτασης και οι αναστολείς τα οδηγούν προς την οστική σειρά στα μετέπειτα στάδια. Οι οστεοβλαστικές πρωτεΐνες εκφράζονται στην αρχική φάση ενεργοποίησης του μονοπατιού Wnt/ β -catenin. Σε αυτό το πλαίσιο κινήθηκε η υπόθεση των Alzahrani et al^[185] οι οποίοι χρησιμοποίησαν ειδικό αντίσωμα έναντι της σκληροστίνης (Anti-SCL-Ab), γεγονός που αύξησε τη συγκέντρωση των οστεοβλαστικών πρωτεϊνών και οδήγησε σε ταχύτερη και καλύτερη επιμετάλλωση του πώρου. Στα έως τώρα δεδομένα, ένα άλλο σηματοδοτικό μονοπάτι που εμπλέκεται στη διατακτική οστεογένεση είναι το FAK-MAPK. Η μηχανοεξαρτώμενη ενεργοποίηση του μονοπατιού αυτού περιεγράφηκε από τους Wang et al^[186] οι οποίοι μελέτησαν τα αποτελέσματα των δυνάμεων διάτασης στους ινοβλάστες. Η δράση του μονοπατιού φαίνεται να επάγει την παραγωγή χονδροκυττάρων ιδίως όταν βρίσκονται σε φλεγμονώδες περιβάλλον^[187]. Στη βιβλιογραφία ανευρίσκεται μόνο μία μελέτη εμπλοκής του μονοπατιού FAK-MAPK στη διατακτική οστεογένεση από τους Song et al^[188]. Οι ερευνητές βρήκαν αύξηση των ενδοκυττάρων μορίων του μονοπατιού υπό καθεστώς διάτασης, ενώ συνάμα η αναστολή του οδηγούσε σε πτωχά οντογενετικά αποτελέσματα τόσο στα πρώιμα όσο και στα μετέπειτα στάδια σχηματισμού και ωρίμανσης του πώρου.

Διάγραμμα 5. Έκφραση παραγόντων και ενεργοποίηση σηματοδοτικών μονοπατιών εξαρτώμενα από τις δυνάμεις διάτασης.



Αυξητικοί παράγοντες: Τα κύτταρα που εμπλέκονται στο σχηματισμό του πώρου διατατικής οστεογένεσης εκφράζουν υποδοχείς για ποικίλους αυξητικούς παράγοντες. Η αυξητική ορμόνη (GH) είναι γνωστό πως έχει θετική επίδραση στην πύρωση των καταγμάτων μειώνοντας τη χρονική διάρκεια της διαδικασίας^[189]. Οι Bail et al^[190] μελέτησαν την επίδραση ανασυνδυασμένης GH σε πειραματικό μοντέλο χοίρων Yucatan. Παρατήρησαν αύξηση του πώρου κυρίως στην περιφέρεια αυτού, υποδεικνύοντας πως τα μεσεγχυματικά κύτταρα του περιεστού είναι πιο ενεργά υπό τη δράση της GH. Παραταύτα, η γενική έκκριση και παραγωγή της GH δεν αυξάνεται κατά τη διάρκεια της διάτασης όπως θα αναμενόταν. Στο συμπέρασμα αυτό έφτασαν και οι Theyse et al^[191] υποδηλώνοντας πως η ευαισθησία απόκρισης του πώρου στη GH είναι υποδοχοεξαρτώμενο φαινόμενο καθώς κατεγράφη μαζική αύξηση των υποδοχέων αυτών στις κυτταρικές μεμβράνες.

Οι υποδοχείς της GH δεν είναι οι μόνοι που υπερεκφράζονται. Η θετική επίδραση των μορίων TGF-β1 και IGF-1 είναι και αυτή φαινόμενο που αποδίδεται στην υπερέκφραση των υποδοχέων τους^[192]. Στην παρατήρηση

αυτή έφτασαν οι Siwicka et al^[193] που κατέγραψαν μαζική υπερέκφραση ιδίως των υποδοχέων του IGF-1 οι οποίοι παραμένουν σε πληθώρα μέχρι και το τέλος της φάσης διάτασης. Μάλιστα φαίνεται πως υπάρχει αναντιστοιχία μεταξύ της έκφρασης των παραγόντων αυτών και των υποδοχέων τους κατά τρόπο ότι αν και οι υποδοχείς υπερεκφράζονται μαζικά, οι συγκεντρώσεις του IGF-1,2 αυξάνονται μόνο στη διάταση ακολουθώντας δραματική μείωση στην πορεία και οι συγκεντρώσεις του TGFβ1 είναι γενικά χαμηλές σε όλες τις φάσεις.

Διαφαίνεται συμπερασματικά μία αναντιστοιχία της συμπεριφοράς των ανωτέρω μορίων και των υποδοχέων τους. Το γεγονός της ασύζευκτης αυτής έκφρασης υποδηλώνει πως ο πώρος της διατατικής οστεογένεσης δεν προκαλεί κάποια μείζονα συστηματική αντίδραση και πυροδότηση παραγωγής αυξητικών παραγόντων και πως η φυσιολογία του σχηματισμού και ωρίμανσης είναι από την οπτική αυτή, υποδοχοεξαρτώμενο φαινόμενο.

Οστικές Μορφογενετικές Πρωτεΐνες (BMPs): Οι BMPs επηρεάζουν τόσο την πύρωση των καταγμάτων όσο και τη ΔΟ. Το μηχανικό ερέθισμα της διατατικής οστεογένεσης έχει άμεσο αποτέλεσμα στην έκφραση των BMPs. Οι Sato et al^[194] μελέτησαν τις πρωτεΐνες αυτές σε όλες τις φάσεις της ΔΟ. Ενώ πριν την οστεοτομία δεν υπήρχε έκφραση τους, στη φάση της διάτασης κατεγράφη έκφραση των BMP-2,4 από οστεοβλάστες και προ-οστεοβλάστες, έκφραση που ακολουθήθηκε από οξεία μείωση στη φάση ωρίμανσης. Η BMP-2 έχει σημαντικό ρόλο καθώς έχει βρεθεί σε ανώριμα κύτταρα στις ακραίες θέσεις του πώρου επάγοντας τοπικά τη διαφοροποίηση κυττάρων προς τον οστική σειρά^[195], δρώντας μέσω των ενδοκυττάρων σηματοδοτικών πρωτεϊνών SMAD-1,5,8 και MAPK-3^[196-197].

Ο άξονας SDF-1/CXCR4: Αν και το περίοστεο παρουσιάζει πληθώρα από MSCs τα οποία διαφοροποιούνται σε κύτταρα οστικής σειράς, ο πώρος διατατικής οστεογένεσης απαιτεί χημειοτακτική προσέλευση περισσότερων MSCs από απομακρυσμένους ιστούς. Τα MSCs έχουν τη δυνατότητα μετανάστευσης σε τραυματισμένους ιστούς μέσω χημειοτακτικής διαδικασίας που μεσολαβείται από τον παράγοντα SDF-1 (stromal-derived factor-1) και τον υποδοχέα του, CXCR4^[198]. Ο άξονας SDF-1/CXCR4 έχει αποδειχθεί πως ενεργοποιείται κατά τη διάρκεια της διάτασης^[199]. Σε πειραματική μελέτη από

τους Fujio et al^[200], οι ερευνητές δημιούργησαν μοντέλο διάτασης διπλάσιου ρυθμού το οποίο οδήγησε ως αναμενόταν σε αποτυχία επιμετάλλωσης του πώρου. Όταν έγινε τοπική χορήγηση SDF-1 παρατήρησαν αυξημένη αγγειογένεση και σχηματισμό πώρου. Ο άξονας SDF-1/CXCR4 ενεργοποιείται περισσότερο στη διατατική οστεογένεση παρά στην πύρωση των καταγμάτων. Οι Xu et al^[201] μελέτησαν το φαινόμενο πειραματικά σε μοντέλο κατάγματος και μοντέλο διάτασης. Στην ομάδα της διατατικής ο SDF-1 υπερεκφραζόταν κατά 234,4%, ενώ όταν γινόταν χορήγηση του ανταγωνιστή του (AMD3100) επέτυχαν βαριά αναστολή της επιμετάλλωσης και αναχαίτηση της διαφοροποίησης των MSCs.

4.3.2. Οστικά αυτομοσχεύματα

Δε θα μπορούσε να πραγματεύεται κανείς τη θεραπευτική προσέγγιση των οστικών λοιμώξεων χωρίς να γίνεται ξεχωριστός λόγος στα οστικά αυτομοσχεύματα. Όποια και αν είναι η χειρουργική τεχνική που θα ακολουθηθεί, η τοποθέτηση των αυτομοσχευμάτων κρίνεται σχεδόν πάντα απαραίτητη.

Ανεξαρτήτων θέσης λήψης, τα οστικά αυτομοσχεύματα λειτουργούν διπτά. Αφ' ενός χρησιμεύουν ως μέσο πλήρωσης των νεκρών χώρων που δημιουργούνται μετά τις χειρουργικές παρεμβάσεις και αφ' ετέρου, δρουν βιολογικά. Τα κύτταρα των αυτομοσχευμάτων αποτελούνται μεταξύ άλλων από ενεργούς οστεοβλάστες οι οποίοι εκφράζουν BMPs λειτουργώντας τόσο τοπικά όσο και απομακρυσμένα με την προσέλευση MSCs^[202]. Η βιολογική αυτή συμπεριφορά παίζει σημαντικό ρόλο και έχει κατά καιρούς γίνει απόπειρα ενίσχυσης της μέσω επεξεργασίας των κυττάρων του αυτομοσχεύματος πριν την τοποθέτηση του, όπως η ανάμειξη τους με MSCs και PRP^[203]. ή αυτόλογα μονοκύτταρα από το μυελό των οστών^[204].

Οι συνηθέστερες θέσεις λήψης ικανής αυτομοσχευμάτων είναι ο αυλός του μηριαίου^[205] το λαγόνιο οστό στην περιοχή 30χιλ από την πρόσθια άνω λαγόνια άκανθα^[206], οι μηριαίοι κόνδυλοι^[207] η εγγύς μετάφυση της κνήμης και η πτέρνα^[208].

Η ποσότητα του αυτομοσχεύματος από τις διάφορες θέσεις είναι μείζων ζήτημα. Οι Mauffrey et al^[209] σύγκριναν την ποσότητα λήψης μεταξύ λαγονίου

και εγγύς κνήμης, η οποία ήταν περί τα 7,3κεκ χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά ούτε στην ποσότητα αλλά ούτε και στη συγκέντρωση των BMPs.

Αναμφίβολα, η θέση λήψης με τη μεγαλύτερη παροχή αυτομοσχεύματος είναι η μυελός του μηριαίου οστού. Η τεχνική λήψης RIA (reaming irrigator aspirator), έχει συνδράμει σημαντικά[TK image: φωτό με το RIA. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιεί το γλυφανισμό του αυλού του μηριαίου για τη συλλογή του μοσχεύματος. Σε μελέτη των Urral et al^[210] απεδείχθη η ασφάλεια του συγκεκριμένου είδους αυτομοσχεύματος, το οποίο είναι πλούσιο σε ενεργά κύτταρα και το έχει επαγωγικές ιδιότητες στη διαφοροποίηση των MSCs προς την οστική σειρά.

Η διαδικασία λήψης είναι χειρουργική τεχνική και ως τέτοια έχουν αναφερθεί επιπλοκές κατά τη διενέργεια της. Στο σύνολό τους οι επιπλοκές από το λαγόνιο οστό κυμαίνονται από 0,7-25% και αφορούν σε μετεγχειρητικό πόνο, λοίμωξη, παραγωγικό τραύμα, βλάβες περιοχικών νεύρων και αγγείων^[211].

Αναφορικά με τον πόνο, το ασφαλέστερο σημείο αποτελεί το λαγόνιο οστό^[212], με πόνο σε λιγότερο από το 4% των ασθενών στο 1 έτος^[213] με τη κνήμη και την πτέρνα να είναι πιο επώδυνα σημεία λήψης στις 24 και 52 εβδομάδες^[214].

Μία σπάνια επιπλοκή αποτελεί η διασπορά όγκων στη δότρια περιοχή. Η διασπορά μέσω των ίδιων χειρουργικών εργαλείων που είναι ενοφθαλμισμένα με καρκινικά κύτταρα είναι πραγματικό φαινόμενο^[215]. Παραταύτα, αν και στη βιβλιογραφία συναντώνται μονάχα αναφορές περιστατικών^[216-219] κανείς θα πρέπει να είναι ιδιαίτερος προσεκτικός στη διαχείριση τέτοιων ογκολογικών περιστατικών.

Τέλος, σπανίως αναφερόμενες επιπλοκές από τη λήψη αυτομοσχευμάτων αποτελεί το κάταγμα^[220] της δότριας περιοχής, οι βλάβες εν τω βάθει αγγείων^[221] η μετεγχειρητικές περιοχικές κήλες^[222] και οι τραυματισμοί περιοχικών νεύρων^[223].

Στη δική μας σειρά, βασικό εύρημα αποτελούσε το μετεγχειρητικό αιμάτωμα στη δότρια περιοχή του λαγονίου, το οποίο ωστόσο παρέρχετο με το πέρας των ημερών χωρίς να υπάρξει σημαντική επιπλοκή από τη χειρουργική τομή. Ένας ασθενής ανέπτυξε παραισθησία στην περιοχή κατανομής του έξω μηροδερματικού νεύρου, πιθανώς πιεστικής αιτιολογίας το οποίο παρήλθε χωρίς περαιτέρω παρεμβάσεις.

Τα χαμηλά ποσοστά επιπλοκών που παρατηρήθηκαν συγκεντρωτικά σε αυτή τη μελέτη της σειράς περιστατικών μας, είναι κάτω των γενικών αναφερόμενων ορίων της βιβλιογραφίας. Η μεγαλύτερη αναδρομική μελέτη των Banwart et al^[224], περιγράφει τη διαδικασία λήψης αυτομοσχευμάτων ως μία σημαντικά ασφαλή τεχνική χωρίς μείζονες πρώιμες και όψιμες επιπλοκές.

4.4. Σκόπιμη παράλειψη

Ο τομέας των οστικών λοιμώξεων αποτελεί πεδίο συνεχιζόμενης έρευνας. Όλες οι διαθέσιμες τεχνικές του σήμερα χαρακτηρίζονται στον τομέα αυτόν-σε αντίθεση με άλλους- από σημαντικά ποσοστά επισφάλειας και την υπαρκτή πιθανότητα αστοχίας αναφορικά με τον έλεγχο της νόσου. Η τεχνική των οστεομεταφορών την οποία πραγματεύεται το παρών έργο δεν αποτελεί εξαίρεση. Ούτε φυσικά και μπορεί να θεωρηθεί η ανωτέρα των προσεγγίσεων σε βαθμό τέτοιο που θα ήταν ανώφελη η προσπάθεια έρευνας και διάνοιξης νέων προσεγγίσεων.

Η θεραπευτική των οστικών λοιμώξεων είναι ζήτημα που απαιτεί πολυκεντρική προσέγγιση. Οι σύγχρονες μελέτες εξοπλίζουν τους κλινικούς ιατρούς συνεχώς με περισσότερα εφόδια. Από το σωστότερο προσδιορισμό του αναγκαίου διαστήματος χορήγησης των σχημάτων ενδοφλέβιας αντιβιοτικής αγωγής^[225] και του ρόλου της οδού χορήγησης^[226], μέχρι την παροχή νέων δραστικών αντιβιοτικών παραγόντων με προεξέχων το Dalbavacin^[227-230].

Η συνεχιζόμενη αυτή έρευνα τείνει να αναθεωρεί ακόμη και δημοφιλείς κλινικές πράξεις αμφισβητώντας τη μοριακή τους δράση όπως επί παραδείγματι την πραγματική δράση των εμποτισμένων με αντιβιοτικά τσιμέντων^[231-232]. Διανοίγεται έτσι το πεδίο μελέτης πάνω στην απόπειρα τοπικού ελέγχου με την αναζήτηση άλλων εμφυτεύσιμων υλικών όπως αλουμίνας γενταμικίνης^[233] και βιουάλων^[234-235].

Η βιβλιογραφική ανασκόπηση σκοπίμως παραλείπεται από το έργο αυτό που το πεδίο μελέτης του είναι ο ρόλος της διατατικής οστεογένεσης στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων των μακρών οστών. Γίνεται παραταύτα μνεία εξ

αιτίας της υπαρκτής ανάγκης βελτίωσης όλων των προσεγγίσεων πάνω στον έλεγχο της οστεομυελίτιδας και στο ιδανικό σενάριο της ριζικής ίασης της.

4.5. Συμπεράσματα-Ανασκόπηση του έργου

Το έργο αυτό πραγματεύτηκε το ρόλο της διατακτικής οστεογένεσης στην αντιμετώπιση των οστικών λοιμώξεων. Με βασικό πυρήνα την αναδρομική μελέτη της δικής μας σειράς περιστατικών στη Γ' Πανεπιστημιακή Ορθοπαιδική κλινική, παρουσιάσαμε μία από τις πλέον ενδελεχείς σειρές περιστατικών πάνω στο θέμα αυτό. Ήταν ωστόσο επιβεβλημένη η πλαισίωση του έργου από δύο βασικές ανασκοπήσεις σχετικά τόσο με την οστεομυελίτιδα, όσο και με τη διατακτική οστεογένεση.

Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αναφορικά με την οστεομυελίτιδα συμπεριέλαβε μεταξύ άλλων τα κύρια επιδημιολογικά δεδομένα των παθογόνων μικροοργανισμών, τα μείζονα συστήματα σταδιοποίησης και τις συνοδές επιπλοκές της νόσου. Κυρίαρχα όμως, αφιερώθηκε στον πυρήνα αυτής, δηλαδή στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που ορίζουν την ίδια τη φύση της νόσου. Αναλύθηκαν όλοι οι μέχρι τώρα μελετημένοι τρόποι της μικροβιακής υπεκφυγής τόσο από το ανοσοποιητικό σύστημα όσο και από τους φαρμακευτικούς παράγοντες. Εδόθη δε ιδιαίτερο βάρος και προσοχή στην ανασκόπηση αυτή, καθώς εκεί αποδίδει ο συγγραφέας την εν γένει δυσκολία της ιατρικής κοινότητας στην αντιμετώπιση των οστικών λοιμώξεων. Διαφωτίσαμε έτσι εν τω βάθει τη συμπεριφορά των παθογόνων μικροοργανισμών, σε βαθμό που κατέστη σαφής η απόσταση που υπάρχει μεταξύ του ελεύθερου μικροβιακού παράγοντα και του ίδιου παράγοντα όταν αυτός βρεθεί σε οστικό περιβάλλον.

Τα κατά τη βιβλιογραφία υψηλά ποσοστά υποτροπής των οστικών λοιμώξεων, δε θα μπορούσαν φυσικά να αποδίδονται εξ ολοκλήρου στις ελλείψεις και εσφαλμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Είναι η ίδια η μικροβιακή φυσιολογία η οποία εξασφαλίζει στα παθογόνα πολλαπλούς μηχανισμούς διαφυγής εις βάρος των θεραπευτικών μας αυτών προσεγγίσεων.

Δεδομένων τούτων και αποδεχόμενοι συμβιβασμούς στα προσδοκώμενα των θεραπευτικών μας προσεγγίσεων, η χάραξη της θεραπευτικής στρατηγικής των οστικών λοιμώξεων οφείλει να είναι συμπαγής. Στο εδάφιο της επιστήμης που μας αφορά, αυτό εντοπίζεται εξ ολοκλήρου στην ορθή χειρουργική τεχνική. Ξεκινώντας έτσι από το κοινώς αποδεκτό βήμα της ριζικής απομάκρυνσης των βεβλαμμένων ιστών, αναγνωρίσαμε κατά το τελευταίο σκέλος του έργου αυτού μία συνυφασμένη, με τη χειρουργική θεραπευτική, πραγματικότητα. Ότι δηλαδή, το μείζων ζήτημα που προκύπτει μετέπειτα και τελικώς είναι όχι η χειρουργική μείωση του μικροβιακού φορτίου, αλλά η στρατηγική αντιμετώπισης των οστικών ελλειμάτων.

Αφού παρουσιάσαμε όλες τις διαθέσιμες τεχνικές της αυτής κάλυψης, η μελέτη του έργου αυτού στράφηκε στο βασικό της αντικείμενο, τη διατακτική οστεογένεση.

Η δεύτερη πλαισίωση αφορούσε τη βαθύτερη προσέγγιση και μελέτη των στοιχείων των οστεομεταφορών. Μετά την αναφορά των διαφόρων χρήσεων της διατακτικής οστεογένεσης, ακολούθησε έμμεση σύγκριση των αποτελεσμάτων των οστεομεταφορών με τις λοιπές μείζονες και ελάσσονες τεχνικές. Το μεγαλύτερο συνεπώς έδαφος της πιο ενδελεχούς ανασκόπησης δε θα μπορούσε να δοθεί αλλού, παρά στον πύρο οστεογένεσης. Αποφασίστηκε αυτό, όχι μόνο ως στοιχείο που προσφέρει πληρότητα στη μελέτη της διατακτικής οστεογένεσης και ως τέτοιο θα όφειλε απλώς να συζητηθεί, αλλά κυρίως διότι αυτός ο "παρά φύσιν" ιστός είναι το μόνο σημείο που επιδέχεται παρεμβάσεων. Με γνωστή και δεδομένη αδυναμία της τεχνικής των οστεομεταφορών τον παράγοντα του χρόνου, αντιλαμβάνεται κανείς πως δεν είναι δυνατόν να πραγματευόμαστε τη φυσιολογία και εμβιομηχανική της διατακτικής οστεογένεσης παραλείποντας τη βαθύτερη μελέτη του βασικού μας στοιχείου δυναμικής τροποποίησης.

Τα δεδομένα της σειράς περιστατικών μας, δίνουν τρόπον τινά ένα προβάδισμα στη χρήση των οστεομεταφορών στη θεραπεία των οστικών λοιμώξεων. Η βαθιά κατανόηση της παθολογικής φυσιολογίας της νόσου σε συνδυασμό με τη μελέτη της φυσιολογίας της τεχνικής (επαγόμενη από τον πύρο της διατακτικής οστεογένεσης), λαμβάνει χρονική διάσταση. Η παράλληλη εμπάθυνση και κατάκτηση λύσεων στους δύο αυτούς τομείς, όποια και αν χρονικά έρθει πρώτη, δίνει κοινή επιτυχία στη θεραπευτική της νόσου, πάνω

στη βασική ιδέα του: ελέγχω γρηγορότερα ή θεραπεύω γρηγορότερα αμφοτέρως κερδίζοντας.

Δίδεται συμπερασματικά το γεγονός αυτό, πως στα έως τώρα βιβλιογραφικά δεδομένα ο ρόλος της διατακτικής οστεογένεσης στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων των μακρών οστών κατέχει την κεντρικότερη θέση όλων, στα στενά όρια της αποδοχής της ανάγκης ανεύρεσης λύσεων που να είναι ακριβέστερες, χρονικά λογικότερες και κατά το ιδεατό ριζικά θεραπευτικές.

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Wang X, Yu S, Sun D, Fu J, Wang S, Huang K et al. Current data on extremities chronic osteomyelitis in southwest China: epidemiology, microbiology and therapeutic consequences. *Scientific Reports*. 2017;7(1).
2. Jiang N, Ma Y, Jiang Y, Zhao X, Xie G, Hu Y et al. Clinical Characteristics and Treatment of Extremity Chronic Osteomyelitis in Southern China. *Medicine*. 2015;94(42):e1874.
3. Wang J, Zhao K, Liu H, Zhao H, Sun X. Infected bone inactivation combined with transplantation of autologous platelet-rich plasma and bone marrow for treatment of chronic osteomyelitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(23):4488-93.
4. Darouiche R. Treatment of Infections Associated with Surgical Implants. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(14):1422-1429.
5. Tice A, Hoaglund P, Shoultz D. Outcomes of osteomyelitis among patients treated with outpatient parenteral antimicrobial therapy. *The American Journal of Medicine*. 2003;114(9):723-728.
6. Lipsky B, Berendt A, Deery H, Embil J, Joseph W, Karchmer A et al. Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2006;117(SUPPLEMENT):212S-238S.

7. Fernandes A. The Microbiological Profiles of Infected Prosthetic Implants with an Emphasis on the Organisms which Form Biofilms. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. 2013;.
8. Bernthal N, Pribaz J, Stavrakis A, Billi F, Cho J, Ramos R et al. Protective role of IL-1 β against post-arthroplasty *Staphylococcus aureus* infection. *Journal of Orthopaedic Research*. 2011;29(10):1621-1626.
9. Kurtz S, Ong K, Schmier J, Mowat F, Saleh K, Dybvik E et al. Future Clinical and Economic Impact of Revision Total Hip and Knee Arthroplasty. *The Journal of Bone & Joint Surgery*. 2007;89(suppl 1):144-151.
10. O'Connell N, O'Connor C, O'Mahony J, Lobo R, Hayes M, Masterson E et al. A commentary on the disparate perspectives of clinical microbiologists and surgeons. *Bioengineered*. 2014;5(4):218-221.
11. Gómez-Barrena E, Esteban J, Medel F, Molina-Manso D, Ortiz-Pérez A, Cordero-Ampuero J et al. Bacterial adherence to separated modular components in joint prosthesis: A clinical study. *Journal of Orthopaedic Research*. 2012;30(10):1634-1639.
12. Costerton J. Bacterial Biofilms: A Common Cause of Persistent Infections. *Science*. 1999;284(5418):1318-1322.
13. Ehrlich G, Stoodley P, Kathju S, Zhao Y, McLeod B, Balaban N et al. Engineering Approaches for the Detection and Control of Orthopaedic Biofilm Infections. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2005;&NA;(437):59-66.
14. Rohde H, Burandt E, Siemssen N, Frommelt L, Burdelski C, Wurster S et al. Polysaccharide intercellular adhesin or protein factors in biofilm accumulation of *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus* isolated from prosthetic hip and knee joint infections. *Biomaterials*. 2007;28(9):1711-1720.
15. Gristina A, Naylor P, Myrvik Q. Infections From Biomaterials and Implants: A Race for the Surface. *Med Prog Technol*. 1988;14(3-4):205-24.
16. Harris L, Richards R. Staphylococci and implant surfaces: a review. *Injury*. 2006;37(2):S3-S14.

17. Wilson C, Clegg R, Leavesley D, Pearcy M. Mediation of Biomaterial–Cell Interactions by Adsorbed Proteins: A Review. *Tissue Engineering*. 2005;11(1-2):1-18.
18. Gallo J, Kolar M, Novotny R, Rihakova P, Ticha V. PATHOGENESIS OF PROSTHESIS-RELATED INFECTION. *Biomedical Papers*. 2003;147(1):27-35
19. Gallo J, Holinka M, Moucha C. Antibacterial Surface Treatment for Orthopaedic Implants. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014;15(8):13849-13880.
20. An Y, Friedman R. *Handbook of bacterial adhesion*. Totowa, NJ: Humana Press; 2010.
21. Mack D, Fischer W, Krokotsch A, Leopold K, Hartmann R, Egge H et al. The intercellular adhesin involved in biofilm accumulation of *Staphylococcus epidermidis* is a linear beta-1,6-linked glucosaminoglycan: purification and structural analysis. *Journal of bacteriology*. 1996;178(1):175-183.
22. Belt H, Neut D, Schenk W, Horn J, Mei H, Busscher H. Infection of orthopedic implants and the use of antibiotic-loaded bone cements: A review. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 2001;72(6):557-571.
23. Gross M, Cramton S, Götz F, Peschel A. Key Role of Teichoic Acid Net Charge in *Staphylococcus aureus* Colonization of Artificial Surfaces. *Infection and Immunity*. 2001;69(5):3423-3426.
24. Sheehan E, McKenna J, Mulhall K, Marks P, McCormack D. Adhesion of *Staphylococcus* to orthopaedic metals, an in vivo study. *Journal of Orthopaedic Research*. 2004;22(1):39-43.
25. Buck A, Fowler V, Yongsunthon R, Liu J, DiBartola A, Que Y et al. Bonds between Fibronectin and Fibronectin-Binding Proteins on *Staphylococcus aureus* and *Lactococcus lactis*. *Langmuir*. 2010;26(13):10764-10770.
26. McCourt J, O'Halloran D, McCarthy H, O'Gara J, Geoghegan J. Fibronectin-binding proteins are required for biofilm formation by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain LAC. *FEMS Microbiology Letters*. 2014;353(2):157-164.

27. Mack D, Haeder M, Siemssen N, Laufs R. Association of Biofilm Production of Coagulase-Negative Staphylococci with Expression of a Specific Polysaccharide Intercellular Adhesin. *Journal of Infectious Diseases*. 1996;174(4):881-883.
28. Vuong C, Kocianova S, Voyich J, Yao Y, Fischer E, DeLeo F et al. A Crucial Role for Exopolysaccharide Modification in Bacterial Biofilm Formation, Immune Evasion, and Virulence. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(52):54881-54886.
29. Ribeiro M, Monteiro F, Ferraz M. Infection of orthopedic implants with emphasis on bacterial adhesion process and techniques used in studying bacterial-material interactions. *Biomatter*. 2012;2(4):176-194.
30. Toledo-Arana A, Merino N, Vergara-Irigaray M, Débarbouillé M, Penadés J, Lasa I. *Staphylococcus aureus* Develops an Alternative, *ica*-Independent Biofilm in the Absence of the *arlRS* Two-Component System. *Journal of Bacteriology*. 2005;187(15):5318-5329.
31. Qin Z, Yang X, Yang L, Jiang J, Ou Y, Molin S et al. Formation and properties of in vitro biofilms of *ica*-negative *Staphylococcus epidermidis* clinical isolates. *Journal of Medical Microbiology*. 2007;56(1):83-93.
32. Williams R, Henderson B, Nair S. *Staphylococcus aureus* Fibronectin Binding Proteins A and B Possess a Second Fibronectin Binding Region That May Have Biological Relevance to Bone Tissues. *Calcified Tissue International*. 2002;70(5):416-421.
33. Fitzpatrick F, Humphreys H, O'Gara J. Evidence for *icaADBC*-Independent Biofilm Development Mechanism in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Clinical Isolates. *Journal of Clinical Microbiology*. 2005;43(4):1973-1976.
34. Hennig S, Nyunt Wai S, Ziebuhr W. Spontaneous switch to PIA-independent biofilm formation in an *ica*-positive *Staphylococcus epidermidis* isolate. *International Journal of Medical Microbiology*. 2007;297(2):117-122.
35. Rohde H, Burandt E, Siemssen N, Frommelt L, Burdelski C, Wurster S et al. Polysaccharide intercellular adhesin or protein factors in biofilm accumulation of *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus*

- aureus isolated from prosthetic hip and knee joint infections. *Biomaterials*. 2007;28(9):1711-1720.
36. Ketonis C, Barr S, Adams C, Hickok N, Parvizi J. Bacterial Colonization of Bone Allografts: Establishment and Effects of Antibiotics. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®. 2010;468(8):2113-2121.
 37. Barros J, Grenho L, Manuel C, et al. A modular reactor to simulate biofilm development in orthopedic materials. *International microbiology : the official journal of the Spanish Society for Microbiology*. 2014;16(3):191–8.
 38. Miclau T, Schmidt A, Wenke J, Webb L, Harro J, Prabhakara R et al. Infection. *Journal of Orthopaedic Trauma*. 2010;24(9):583-586.
 39. Sutherland I. Biofilm exopolysaccharides: a strong and sticky framework. *Microbiology*. 2001;147(1):3-9.
 40. Costerton J, Cheng K, Geesey G, Ladd T, Nickel J, Dasgupta M et al. Bacterial Biofilms in Nature and Disease. *Annual Review of Microbiology*. 1987;41(1):435-464.
 41. Watnick P, Kolter R. Steps in the development of a *Vibrio cholerae* El Tor biofilm. *Molecular Microbiology*. 1999;34(3):586-595.
 42. Boles B, Thoendel M, Singh P. Self-generated diversity produces "insurance effects" in biofilm communities. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004;101(47):16630-16635.
 43. Davies D. The Involvement of Cell-to-Cell Signals in the Development of a Bacterial Biofilm. *Science*. 1998;280(5361):295-298.
 44. Dunne W. Bacterial Adhesion: Seen Any Good Biofilms Lately?. *Clinical Microbiology Reviews*. 2002;15(2):155-166.
 45. Watnick P, Kolter R. Biofilm, City of Microbes. *Journal of Bacteriology*. 2000;182(10):2675-2679.
 46. Parsek M, Greenberg E. Sociomicrobiology: the connections between quorum sensing and biofilms. *Trends in Microbiology*. 2005;13(1):27-33.
 47. Resch A, Rosenstein R, Nerz C, Götz F. Differential Gene Expression Profiling of *Staphylococcus aureus* Cultivated under Biofilm and Planktonic Conditions. *Applied and Environmental Microbiology*. 2005;71(5):2663-2676.

48. Havard H, Miles J. Biofilm and orthopaedic implant infection. *Journal of Trauma and Orthopaedics*. 2015;03(03):54–57
49. Rani S, Pitts B, Beyenal H, Veluchamy R, Lewandowski Z, Davison W et al. Spatial Patterns of DNA Replication, Protein Synthesis, and Oxygen Concentration within Bacterial Biofilms Reveal Diverse Physiological States. *Journal of Bacteriology*. 2007;189(11):4223-4233.
50. Archer N, Mazaitis M, Costerton J, Leid J, Powers M, Shirtliff M. Staphylococcus Aureus Biofilms: Properties, Regulation, and Roles in Human Disease. *Virulence*. 2011;2(5):445-459.
51. Scherr T, Hanke M, Huang O, James D, Horswill A, Bayles K et al. Staphylococcus aureus Biofilms Induce Macrophage Dysfunction Through Leukocidin AB and Alpha-Toxin. *mBio*. 2015;6(4).
52. Stewart P, William Costerton J. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *The Lancet*. 2001;358(9276):135-138.
53. Projan SJ, Novick RP (1997) The molecular basis of pathogenicity. *Crossley KO, Archer GL (eds), The Staphylococci in Human Diseases*. New York: Churchill Livingstone, 55–81.
54. Reyes-Robles T, Lubkin A, Alonzo F, Lacy D, Torres V. Exploiting dominant-negative toxins to combat Staphylococcus aureus pathogenesis. *EMBO reports*. 2016;17(3):428-440.
55. DuMont A, Yoong P, Surewaard B, Benson M, Nijland R, van Strijp J et al. Staphylococcus aureus Elaborates Leukocidin AB To Mediate Escape from within Human Neutrophils. *Infection and Immunity*. 2013;81(5):1830-1841.
56. Brackman G, Garcia-Fernandez M, Lenoir J, De Meyer L, Remon J, De Beer T et al. Dressings Loaded with Cyclodextrin-Hamamelitannin Complexes Increase Staphylococcus aureus Susceptibility Toward Antibiotics Both in Single as well as in Mixed Biofilm Communities. *Macromolecular Bioscience*. 2016;16(6):859-869.
57. Hardman A, Stewart G, Williams P, Williams P. Quorum sensing and the cell-cell communication dependent regulation of gene expression in pathogenic and non-pathogenic bacteria *Antonie van Leeuwenhoek*. 1998;74(4):199-210.

58. Subhadra B, Hwan Oh M, Hee Choi C. Quorum sensing in *Acinetobacter*: with special emphasis on antibiotic resistance, biofilm formation and quorum quenching. *AIMS Microbiology*. 2016;2(1):27-41.
59. Miller M, Bassler B. Quorum Sensing in Bacteria. *Annual Review of Microbiology*. 2001;55(1):165-199.
60. Brackman G, Breyne K, De Rycke R, Vermote A, Van Nieuwerburgh F, Meyer E et al. The Quorum Sensing Inhibitor Hamamelitannin Increases Antibiotic Susceptibility of *Staphylococcus aureus* Biofilms by Affecting Peptidoglycan Biosynthesis and eDNA Release. *Scientific Reports*. 2016;6(1).
61. Wang B, Muir T. Regulation of Virulence in *Staphylococcus aureus* : Molecular Mechanisms and Remaining Puzzles. *Cell Chemical Biology*. 2016;23(2):214-224.
62. Malone C, Boles B, Horswill A. Biosynthesis of *Staphylococcus aureus* Autoinducing Peptides by Using the *Synechocystis* DnaB Mini-Intein. *Applied and Environmental Microbiology*. 2007;73(19):6036-6044.
63. Wolska K, Grudniak A, Rudnicka Z, Markowska K. Genetic control of bacterial biofilms. *Journal of Applied Genetics*. 2015;57(2):225-238.
64. Reuter K, Steinbach A, Helms V. Interfering with Bacterial Quorum Sensing. *Perspectives in Medicinal Chemistry*. 2016;8:PMC.S13209.
65. Jayaraman A, Wood T. Bacterial Quorum Sensing: Signals, Circuits, and Implications for Biofilms and Disease. *Annual Review of Biomedical Engineering*. 2008;10(1):145-167.
66. Balaban N, Giacometti A, Cirioni O, Gov Y, Ghiselli R, Mocchegiani F et al. Use of the Quorum-Sensing Inhibitor RNAIII-Inhibiting Peptide to Prevent Biofilm Formation In Vivo by Drug-Resistant *Staphylococcus epidermidis*. *The Journal of Infectious Diseases*. 2003;187(4):625-630.
67. Balaban N, Novick R. Autocrine regulation of toxin synthesis by *Staphylococcus aureus*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1995;92(5):1619-1623.

68. Shaw L, Jonsson I, Singh V, Tarkowski A, Stewart G. Inactivation of traP Has No Effect on the Agr Quorum-Sensing System or Virulence of *Staphylococcus aureus*. *Infection and Immunity*. 2007;75(9):4519-4527.
69. de Mesy Bentley K, Trombetta R, Nishitani K, Bello-Irizarry S, Ninomiya M, Zhang L et al. Evidence of *Staphylococcus Aureus* Deformation, Proliferation, and Migration in Canaliculi of Live Cortical Bone in Murine Models of Osteomyelitis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2017;32(5):985-990.
70. Balaban N. Bacterial Persistence as a Phenotypic Switch. *Science*. 2004;305(5690):1622-1625.
71. Bhattacharyya S, Kumar D. Small colony variants of *Staphylococcus aureus*: Enemies with hidden weapons. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2014;32(4):460.
72. Jensen J. Biosynthesis of hematin compounds in a hemin requiring strain of *Micrococcus pyogenes* var. *aureus*. I. The significance of coenzyme A for the terminal synthesis of catalase. *J Bacteriol*. 1957;73(3):324-33.
73. Baddour L, Barker L, Christensen G, Parisi J, Simpson W. Phenotypic variation of *Staphylococcus epidermidis* in infection of transvenous endocardial pacemaker electrodes. *Journal of Clinical Microbiology*. 1990;28(4):676-679.
74. Bryan L, Kwan S. Aminoglycoside-resistant mutants of *Pseudomonas aeruginosa* deficient in cytochrome d, nitrite reductase, and aerobic transport. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1981;19(6):958-964.
75. Hall W, Spink W. In vitro Sensitivity of *Brucella* to Streptomycin: Development of Resistance During Streptomycin Treatment. *Experimental Biology and Medicine*. 1947;64(4):403-406.
76. Colwell C. Small Colony Variants of *Escherichia Coli*. *J Bacteriol*. 1946;52(4):417-22.
77. Tuchscher L, Kreis C, Hoerr V, Flint L, Hachmeister M, Geraci J et al. *Staphylococcus aureus* develops increased resistance to antibiotics by forming dynamic small colony variants during chronic osteomyelitis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2015;71(2):438-448.

78. Proctor R, von Eiff C, Kahl B, Becker K, McNamara P, Herrmann M et al. Small colony variants: a pathogenic form of bacteria that facilitates persistent and recurrent infections. *Nature Reviews Microbiology*. 2006;4(4):295-305.
79. Hamill R, Vann J, Proctor R. Phagocytosis of *Staphylococcus aureus* by cultured bovine aortic endothelial cells: model for postadherence events in endovascular infections. *Infection and Immunity*. 1986;54(3):833-836.
80. Tuchscher L, Heitmann V, Hussain M, Viemann D, Roth J, von Eiff C et al. *Staphylococcus aureus* Small-Colony Variants Are Adapted Phenotypes for Intracellular Persistence. *The Journal of Infectious Diseases*. 2010;202(7):1031-1040.
81. Harris J, Caesar D, Davison C, Phibbs R, Than M. Review article: How useful are laboratory investigations in the Emergency Department evaluation of possible osteomyelitis?. *Emergency Medicine Australasia*. 2011;23(3):317-330.
82. Rabjohn L, Roberts K, Troiano M, Schoenhaus H. Diagnostic and Prognostic Value of Erythrocyte Sedimentation Rate in Contiguous Osteomyelitis of the Foot and Ankle. *The Journal of Foot and Ankle Surgery*. 2007;46(4):230-237.
83. SPANGHEHL M, MASRI B, O'CONNELL J, DUNCAN C. Prospective Analysis of Preoperative and Intraoperative Investigations for the Diagnosis of Infection at the Sites of Two Hundred and Two Revision Total Hip Arthroplasties*. *The Journal of Bone & Joint Surgery*. 1999;81(5):672-83.
84. Sanzen L, Carlsson A. The diagnostic value of C-reactive protein in infected total hip arthroplasties. *The Journal of Bone and Joint Surgery British volume*. 1989;71-B(4):638-641.
85. Butbul-Aviel Y, Koren A, Halevy R, Sakran W. Procalcitonin as a Diagnostic Aid in Osteomyelitis and Septic Arthritis. *Pediatric Emergency Care*. 2005;21(12):828-832.
86. Letertre-Gibert P, Desbiez F, Vidal M, Mrozek N, Bruno P, Tauveron I et al. Blood cultures after bone biopsy in diabetic foot osteomyelitis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2017;89(1):78-79.

87. Ulug M, Ayaz C, Celen M, Geyik M, Hosoglu S, Necmioglu S. Are sinus-track cultures reliable for identifying the causative agent in chronic osteomyelitis?. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2009;129(11):1565-1570.
88. Bernard L, Uçkay I, Vuagnat A, Assal M, Stern R, Rohner P et al. Two consecutive deep sinus tract cultures predict the pathogen of osteomyelitis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2010;14(5):e390-e393.
89. Mariani B, Martin D, Chen A, Yagi H, Lin S, Tuan R. Polymerase Chain Reaction molecular diagnostic technology for monitoring chronic osteomyelitis. *Journal of Experimental Orthopaedics*. 2014;1(1).
90. Kothari N, Pelchovitz D, Meyer J. IMAGING OF MUSCULOSKELETAL INFECTIONS. *Radiologic Clinics of North America*. 2001;39(4):653-671.
91. Gold R, Hawkins R, Katz R. Bacterial osteomyelitis: findings on plain radiography, CT, MR, and scintigraphy. *American Journal of Roentgenology*. 1991;157(2):365-370.
92. Termaat M. The Accuracy of Diagnostic Imaging for the Assessment of Chronic Osteomyelitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Bone and Joint Surgery (American)*. 2005;87(11):2464.
93. Meyers S, Wiener S. Diagnosis of Hematogenous Pyogenic Vertebral Osteomyelitis by Magnetic Resonance Imaging. *Archives of Internal Medicine*. 1991;151(4):683-7.
94. Kocher M, Lee B, Dolan M, Weinberg J, Shulman S. Pediatric Orthopedic Infections: Early Detection and Treatment. *Pediatric Annals*. 2006;35(2):112-122.
95. Mahnken A, Bücken A, Adam G, Günther R. MRT der Osteomyelitis: Sensitivität und Spezifität der STIR-Sequenz im Vergleich zur kontrastangehobenen T1-Spinechosequenz. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. 2000;172(12):1016-1019.
96. Bohndorf K. Infection of the appendicular skeleton. *European Radiology Supplements*. 2004;14(3):1-1.

97. Park B, Hong S, Yoon M, Oh J. MRI Diagnosis for Post-Traumatic Osteomyelitis of Extremities Using Conventional Metal-Artifact Reducing Protocols: Revisited. *Academic Radiology*. 2019;26(11):e317-e323.
98. Littenberg B, Mushlin A. Technetium bone scanning in the diagnosis of osteomyelitis. *Journal of General Internal Medicine*. 1992;7(2):158-164.
99. Termaat M. The Accuracy of Diagnostic Imaging for the Assessment of Chronic Osteomyelitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Bone and Joint Surgery (American)*. 2005;87(11):2464.
100. Termaat M. The Accuracy of Diagnostic Imaging for the Assessment of Chronic Osteomyelitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Bone and Joint Surgery (American)*. 2005;87(11):2464.
101. Wang G, Zhao K, Liu Z, Dong M, Yang S. A meta-analysis of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography versus scintigraphy in the evaluation of suspected osteomyelitis. *Nuclear Medicine Communications*. 2011;32(12):1134-1142.
102. Wenter V, Müller J, Albert N, Lehner S, Fendler W, Bartenstein P et al. The diagnostic value of [18F]FDG PET for the detection of chronic osteomyelitis and implant-associated infection. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2015;43(4):749-761.
103. Waldvogel F, Medoff G, Swartz M. Osteomyelitis: A Review of Clinical Features, Therapeutic Considerations and Unusual Aspects. *New England Journal of Medicine*. 1970;282(4):198-206.
104. Cierny G, Mader J. Adult chronic osteomyelitis. *Orthopedics*. 1984;7(10):1557-64.
105. Mandell J, Khurana B, Smith J, Czuczman G, Ghazikhanian V, Smith S. Osteomyelitis of the lower extremity: pathophysiology, imaging, and classification, with an emphasis on diabetic foot infection. *Emergency Radiology*. 2017;25(2):175-188.
106. Cierny G, Mader J, Penninck J. The Classic: A Clinical Staging System for Adult Osteomyelitis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2003;414:7-24.

107. Hotchen A, McNally M, Sendi P. The Classification of Long Bone Osteomyelitis: A Systemic Review of the Literature. *Journal of Bone and Joint Infection*. 2017;2(4):167-174.
108. Marais L, Ferreira N, Aldous C, Sartorius B, Le Roux T. A modified staging system for chronic osteomyelitis. *Journal of Orthopaedics*. 2015;12(4):184-192.
109. Romanò C, Romanò D, Logoluso N, Drago L. Bone and joint infections in adults: a comprehensive classification proposal. *European Orthopaedics and Traumatology*. 2011;1(6).
110. Thomsen P, Siemssen S, Hall K, Damholt V. Muscle Transposition for Treatment of Osteomyelitis of the Tibia. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*. 1985;19(1):81-85.
111. May J, Gallico G, Lukash F. Microvascular Transfer of Free Tissue for Closure of Bone Wounds of the Distal Lower Extremity. *New England Journal of Medicine*. 1982;306(5):253-257.
112. Gordon L, Chiu E. Treatment of infected non-unions and segmental defects of the tibia with staged microvascular muscle transplantation and bone-grafting. *The Journal of Bone & Joint Surgery*. 1988;70(3):377-386.
113. Yang Y, Xu Z, Zhang G, Wang J, Hu S, Hou Z et al. Modified Classification and Single-Stage Microsurgical Repair of Posttraumatic Infected Massive Bone Defects in Lower Extremities. *Journal of Reconstructive Microsurgery*. 2013;29(09):593-600.
114. Jyoti A. Free Radicals and Antioxidant Status in Chronic Osteomyelitis Patients: A Case Control Study. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. 2015;.
115. Huang C, Tsai K, Weng S, Lin H, Huang H, Wang J et al. Chronic osteomyelitis increases long-term mortality risk in the elderly: a nationwide population-based cohort study. *BMC Geriatrics*. 2016;16(1).
116. Hsiao L, Muo C, Chou C, Tseng C, Chen M, Chang K. Chronic Osteomyelitis Is Associated With Increased Risk of New-Onset Atrial Fibrillation: Evidence From a Nationwide Cohort of 23 Million People. *Canadian Journal of Cardiology*. 2016;32(12):1388-1395.

117. Lin T, Chen Y, Huang W, Lin C, Peng C, Sung F et al. Association between chronic osteomyelitis and deep-vein thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2014;112(09):573-579.
118. Lin S, Lin C, Tseng C, Chang Y, Wang I, Yeh H et al. Association Between Chronic Osteomyelitis and Risk of End-Stage Renal Disease. *Medicine*. 2015;94(27):e1141.
119. Yuvaraj A, Mathew M, Nair S, Nagarajan P, Abraham A, Abraham G. *Enterobacter cloacae* osteomyelitis induced post-infectious glomerulonephritis on diabetic nephropathy with progressive renal failure. *Clinical Kidney Journal*. 2013;6(6):659-661.
120. Lewis A, Ng M, Lacey M, Pensiero A. Anuric Acute Kidney Injury Due to Infection-related Glomerulonephritis Secondary to Foot Osteomyelitis. *Cureus*. 2019;.
121. Pastore S, Ferrara G, Monasta L, Meini A, Cattalini M, Martino S et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis may be associated with renal disease and bisphosphonates are a good option for the majority of patients. *Acta Paediatrica*. 2016;105(7):e328-e333.
122. Lai S, Lai H, Lin C, Liao K, Tseng C. Chronic osteomyelitis correlates with increased risk of acute pancreatitis in a case–control study in Taiwan. *European Journal of Internal Medicine*. 2015;26(6):429-432.
123. Tseng C, Huang W, Muo C, Chang Y, Sung F. Increased risk of intracerebral hemorrhage among patients with chronic osteomyelitis. *Journal of Neurosurgery*. 2015;123(6):1528-1533.
124. Tseng C, Chen J, Muo C, Chang Y, Sung F, Hsu C. Increased risk of ischaemic stroke amongst patients with chronic osteomyelitis: a population-based cohort study in Taiwan. *European Journal of Neurology*. 2014;22(4):633-639.
125. Tseng C, Huang W, Muo C, Kao C. Increased risk of epilepsy among patients diagnosed with chronic osteomyelitis. *Epilepsy Research*. 2014;108(8):1427-1434.
126. Tseng C, Huang W, Muo C, Kao C. Increased risk of dementia among chronic osteomyelitis patients. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2014;34(1):153-159.

127. Monaco S, Pearson K, Wukich D. Squamous Cell Carcinoma With Chronic Osteomyelitis. *Foot & Ankle Specialist*. 2015;8(6):529-531.
128. Li Q, Cui H, Dong J, He Y, Zhou D, Zhang P et al. Squamous cell carcinoma resulting from chronic osteomyelitis: a retrospective study of 8 cases. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(9):10178-84.
129. Tsai C, Ho M, Lin D, Chen H, Muo C, Tseng C et al. Association of Head and Neck Cancers in Chronic Osteomyelitis. *Medicine*. 2016;95(3):e2407.
130. Romero-Rojas A, Diaz-Perez J, Raju S, Messa-Botero O, Prieto-Bletan A, Criollo-Palacios F. Primary diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic osteomyelitis of the knee. *The Knee*. 2014;21(6):1280-1283.
131. Mahran M, Thakeb M, El-Motassem E. Bone transport for the management of severely comminuted fractures without bone loss. *Strategies in Trauma and Limb Reconstruction*. 2016;11(1):19-24.
132. Schottel P, Muthusamy S, Rozbruch S. Distal Tibial Periarticular Nonunions. *Journal of Orthopaedic Trauma*. 2014;28(6):e146-e152.
133. Kim S, Seo D, Lee C, Kim H, Hwang I. Successful Limb Salvage Using Bone Transport for Complete Loss of Distal Tibia and Talus: A Case Report. *The Journal of Foot and Ankle Surgery*. 2019;58(1):195-199.
134. Yang Z, Tao H, Ye Z, Jin L, Lin N, Yang D. Bone transport for reconstruction of large bone defects after tibial tumor resection: a report of five cases. *Journal of International Medical Research*. 2018;46(8):3219-3225.
135. Kinik H. Knee Arthrodesis With Ilizarov's Bone Transport Method for Large Infected Periarticular Defects: A Report of Three Cases. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. 2009;67(6):E213-E219.
136. Vanderstappen J, Lammens J, Berger P, Laumen A. Ilizarov bone transport as a treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia: a long-term follow-up study. *Journal of Children's Orthopaedics*. 2015;9(4):319-324.
137. Zuo Q, Gao F, Song H, Zhou J. Application of Ilizarov transverse tibial bone transport and microcirculation reconstruction in the treatment of chronic ischemic diseases in lower limbs. *Exp Ther Med*. 2018;16(2):1355-1359.

138. Qin C, Xu L, Liao J, Fang J, Hu Y. Management of Osteomyelitis-Induced Massive Tibial Bone Defect by Monolateral External Fixator Combined with Antibiotics-Impregnated Calcium Sulphate: A Retrospective Study. *BioMed Research International*. 2018;2018:1-8.
139. Yin P, Zhang L, Zhang L, Li T, Li Z, Li J et al. Ilizarov bone transport for the treatment of fibular osteomyelitis: a report of five cases. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2015;16(1).
140. Papineau L. [Excision-graft with deliberately delayed closing in chronic osteomyelitis]. *Nouv Presse Med*. 1973;2(41):2753-5.
141. Papineau L, Alfageme A, Dalcourt J, Pilon L. [Chronic osteomyelitis: open excision and grafting after saucerization (author's transl)]. *International Orthopaedics*. 1979;3(3):165-76.
142. Karargyris O, Polyzois V, Karabinas P, Mavrogenis A, Pneumaticos S. Papineau debridement, Ilizarov bone transport, and negative-pressure wound closure for septic bone defects of the tibia. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*. 2013;24(6):1013-1017.
143. Karargyris O, Polyzois V, Karabinas P, Mavrogenis A, Pneumaticos S. Papineau debridement, Ilizarov bone transport, and negative-pressure wound closure for septic bone defects of the tibia. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*. 2013;24(6):1013-1017.
144. Polyzois V, Galanakos S, Zgonis T, Papakostas I, Macheras G. Combined Distraction Osteogenesis and Papineau Technique for an Open Fracture Management of the Distal Lower Extremity. *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery*. 2010;27(3):463-467.
145. Bao T, Han F, Xu F, Yang Y, Shu X, Chen K et al. Papineau technique combined with vacuum-assisted closure for open tibial fractures: clinical outcomes at five years. *International Orthopaedics*. 2017;41(11):2389-2396.
146. Masquelet A, Fitoussi F, Begue T, Muller G. [Reconstruction of the long bones by the induced membrane and spongy autograft]. *Ann Chir Plast Esthet*. 2000;45(3):346-53.
147. Uzel A, Lemonne F, Casoli V. Tibial segmental bone defect reconstruction by Ilizarov type bone transport in an induced membrane. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. 2010;96(2):194-198.

148. Giannoudis P. Treatment of bone defects: Bone transport or the induced membrane technique?. *Injury*. 2016;47(2):291-292.
149. Morelli I, Drago L, George D, Gallazzi E, Scarponi S, Romanò C. Masquelet technique: myth or reality? A systematic review and meta-analysis. *Injury*. 2016;47:S68-S76.
150. Tetsworth K, Paley D, Sen C, Jaffe M, Maar D, Glatt V et al. Bone transport versus acute shortening for the management of infected tibial non-unions with bone defects. *Injury*. 2017;48(10):2276-2284.
151. Rigal S, Merloz P, Le Nen D, Mathevon H, Masquelet A. Bone transport techniques in posttraumatic bone defects. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. 2012;98(1):103-108.
152. Song H, Kale A, Park H, Koo K, Chae D, Oh C et al. Comparison of Internal Bone Transport and Vascularized Fibular Grafting for Femoral Bone Defects. *Journal of Orthopaedic Trauma*. 2003;17(3):203-211.
153. Aktuglu K, Erol K, Vahabi A. Ilizarov bone transport and treatment of critical-sized tibial bone defects: a narrative review. *Journal of Orthopaedics and Traumatology*. 2019;20(1).
154. Papakostidis C, Bhandari M, Giannoudis P. Distraction osteogenesis in the treatment of long bone defects of the lower limbs. *The Bone & Joint Journal*. 2013;95-B(12):1673-1680.
155. Yin P, Ji Q, Li T, Li J, Li Z, Liu J et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Ilizarov Methods in the Treatment of Infected Nonunion of Tibia and Femur. *PLOS ONE*. 2015;10(11):e0141973.
156. Sala F, Salerno C, Albisetti W. Pseudoaneurysm of the peroneal artery: an unusual complication of open docking site procedure in bone transport with Taylor Spatial Frame. *MUSCULOSKELETAL SURGERY*. 2011;97(2):183-186.
157. Mekhail A, Abraham E, Gruber B, Gonzalez M. Bone Transport in the Management of Posttraumatic Bone Defects in the Lower Extremity. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. 2004;56(2):368-378.
158. Ruis-Zavala M, Orellana-Reta C, Fuentes-Figueroa S, Nieva-Lopez M. [Psychological Evaluation in Patients Treated With External Fixator]. *Acta Ortop Mex*. 2017;31(6):287-291.

159. Giannikas K, Maganaris C, Karski M, Twigg P, Wilkes R, Buckley J. Functional Outcome Following Bone Transport Reconstruction of Distal Tibial Defects. *The Journal of Bone & Joint Surgery*. 2005;87(1):145-152.
160. Sailhan F. Bone lengthening (distraction osteogenesis): a literature review. *Osteoporosis International*. 2011;22(6):2011-2015.
161. ARONSON J, GOOD B, STEWART C, HARRISON B, HARP J. Preliminary Studies of Mineralization During Distraction Osteogenesis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1990;(250):43-49.
162. Li G. TISSUES FORMED DURING DISTRACTION OSTEOGENESIS IN THE RABBIT ARE DETERMINED BY THE DISTRACTION RATE: LOCALIZATION OF THE CELLS THAT EXPRESS THE mRNAs AND THE DISTRIBUTION OF TYPES I AND II COLLAGENS. *Cell Biology International*. 2000;24(1):25-33.
163. Garcia F, Picado C, Garcia S. Histology of the regenerate and docking site in bone transport. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2008;129(4):549-558.
164. López-Pliego E, Giráldez-Sánchez M, Mora-Macías J, Reina-Romo E, Domínguez J. Histological evolution of the regenerate during bone transport: an experimental study in sheep. *Injury*. 2016;47:S7-S14.
165. Fu, F., & Zhang, K. (2017). [Research progress of the role of periosteum in distraction osteogenesis]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*, 15(31), 876-879.
166. Song L, Tuan R. Transdifferentiation potential of human mesenchymal stem cells derived from bone marrow. *The FASEB Journal*. 2004;18(9):980-982
167. Schuelke J, Meyers N, Reitmaier S, Klose S, Ignatius A, Claes L. Intramembranous bone formation after callus distraction is augmented by increasing axial compressive strain. *PLOS ONE*. 2018;13(4):e0195466.
168. Mora-Macías J, Reina-Romo E, Domínguez J. Distraction osteogenesis device to estimate the axial stiffness of the callus in Vivo. *Medical Engineering & Physics*. 2015;37(10):969-978.
169. Meyers N, Schülke J, Ignatius A, Claes L. Evolution of callus tissue behavior during stable distraction osteogenesis. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2018;85:12-19.

170. Horas K, Schnettler R, Maier G, Schneider G, Horas U. The role of soft-tissue traction forces in bone segment transport for callus distraction. *Strategies in Trauma and Limb Reconstruction*. 2015;10(1):21-26.
171. Claes L, Meyers N, Schülke J, Reitmaier S, Klose S, Ignatius A. The mode of interfragmentary movement affects bone formation and revascularization after callus distraction. *PLOS ONE*. 2018;13(8):e0202702.
172. Frost H, Ferrett J, Jee W. Perspectives: Some Roles of Mechanical Usage, Muscle Strength, and the Mechanostat in Skeletal Physiology, Disease, and Research. *Calcified Tissue International*. 1998;62(1):1-7.
173. Mora-Macías J, Pajares A, Miranda P, Domínguez J, Reina-Romo E. Mechanical characterization via nanoindentation of the woven bone developed during bone transport. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2017;74:236-244.
174. Mora-Macías J, Reina-Romo E, López-Pliego M, Giráldez-Sánchez M, Domínguez J. In Vivo Mechanical Characterization of the Distraction Callus During Bone Consolidation. *Annals of Biomedical Engineering*. 2015;43(11):2663-2674.
175. Kontogiorgos E, Elsalanty M, Zapata U, Zakhary I, Nagy W, Dechow P et al. Three-Dimensional Evaluation of Mandibular Bone Regenerated By Bone Transport Distraction Osteogenesis. *Calcified Tissue International*. 2011;89(1):43-52.
176. Floerkemeier T, Thorey F, Hurschler C, Wellmann M, Witte F, Windhagen H. Stiffness of callus tissue during distraction osteogenesis. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. 2010;96(2):155-160.
177. Kobayashi K, Takahashi N, Jimi E, Udagawa N, Takami M, Kotake S et al. Tumor Necrosis Factor α Stimulates Osteoclast Differentiation by a Mechanism Independent of the Odf/Rankl–Rank Interaction. *Journal of Experimental Medicine*. 2000;191(2):275-286.
178. Day T, Guo X, Garrett-Beal L, Yang Y. Wnt/ β -Catenin Signaling in Mesenchymal Progenitors Controls Osteoblast and Chondrocyte Differentiation during Vertebrate Skeletogenesis. *Developmental Cell*. 2005;8(5):739-750.

179. Cho T, Kim J, Chung C, Yoo W, Gerstenfeld L, Einhorn T et al. Expression and Role of Interleukin-6 in Distraction Osteogenesis. *Calcified Tissue International*. 2007;80(3):192-200.
180. Al-Aql Z, Alagl A, Graves D, Gerstenfeld L, Einhorn T. Molecular Mechanisms Controlling Bone Formation during Fracture Healing and Distraction Osteogenesis. *Journal of Dental Research*. 2008;87(2):107-118.
181. Pérez-Sayáns M, Somoza-Martín J, Barros-Angueira F, Rey J, García-García A. RANK/RANKL/OPG role in distraction osteogenesis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2010;109(5):679-686.
182. Bouletreau P, Warren S, Longaker M. The molecular biology of distraction osteogenesis. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2002;30(1):1-11.
183. Wang X, Luo E, Bi R, Ye B, Hu J, Zou S. Wnt/ β -catenin signaling is required for distraction osteogenesis in rats. *Connective Tissue Research*. 2017;59(1):45-54.
184. Kasai B, Moffatt P, Al-Salmi L, Lauzier D, Lessard L, Hamdy R. Spatial and Temporal Localization of WNT Signaling Proteins in a Mouse Model of Distraction Osteogenesis. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 2012;60(3):219-228.
185. Alzahrani M, Makhdom A, Rauch F, Lauzier D, Kotsiopriftis M, Ghadakzadeh S et al. Assessment of the effect of systemic delivery of sclerostin antibodies on Wnt signaling in distraction osteogenesis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2017;36(4):373-382.
186. Wang J, Miyazu M, Xiang P, Li S, Sokabe M, Naruse K. Stretch-induced cell proliferation is mediated by FAK-MAPK pathway. *Life Sciences*. 2005;76(24):2817-2825.
187. Yanoshita M, Hirose N, Okamoto Y, Sumi C, Takano M, Nishiyama S et al. Cyclic Tensile Strain Upregulates Pro-Inflammatory Cytokine Expression Via FAK-MAPK Signaling in Chondrocytes. *Inflammation*. 2018;41(5):1621-1630.

188. Song J, Ye B, Liu H, Bi R, Zhang N, Hu J et al. Fak-Mapk, Hippo and Wnt signalling pathway expression and regulation in distraction osteogenesis. *Cell Proliferation*. 2018;51(4):e12453.
189. BAK B, JBRGENSEN P, ANDREASSEN T. The Stimulating Effect of Growth Hormone on Fracture Healing Is Dependent on Onset and Duration of Administration. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1991;(264):295-301.
190. Bail H, Raschke M, Kolbeck S, Krummrey G, Windhagen H, Weiler A et al. Recombinant species-specific growth hormone increases hard callus formation in distraction osteogenesis. *Bone*. 2002;30(1):117-124.
191. Theyse L, Oosterlaken-Dijksterhuis M, van Doorn J, Terlouw M, Mol J, Voorhout G et al. Expression of osteotropic growth factors and growth hormone receptor in a canine distraction osteogenesis model. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2006;24(4):266-273.
192. Eingartner C, Coerper S, Fritz J, Gaissmaier C, Koveker G, Weise K. Growth factors in distraction osteogenesis. *International Orthopaedics*. 1999;23(5):253-259.
193. Siwicka, K., Kitoh, H., Kawasumi, M., & Ishiguro, N. (2011). Spatial and temporal distribution of growth factors receptors in the callus: implications for improvement of distraction osteogenesis. *Nagoya J Med Sci*, 73(3-4), 117-27.
194. Sato M, Ochi T, Nakase T, Hirota S, Kitamura Y, Nomura S et al. Mechanical Tension-Stress Induces Expression of Bone Morphogenetic Protein (BMP)-2 and BMP-4, but Not BMP-6, BMP-7, and GDF-5 mRNA, During Distraction Osteogenesis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1999;14(7):1084-1095.
195. Marukawa K, Ueki K, Alam S, Shimada M, Nakagawa K, Yamamoto E. Expression of bone morphogenetic protein-2 and proliferating cell nuclear antigen during distraction osteogenesis in the mandible in rabbits. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2006;44(2):141-145.
196. Haque T, Hamade F, Alam N, Kotsiopriftis M, Lauzier D, St-Arnaud R et al. Characterizing the BMP pathway in a wild type mouse model of distraction osteogenesis. *Bone*. 2008;42(6):1144-1153.

197. Haque T, Mandu-Hrit M, Rauch F, Lauzier D, Tabrizian M, Hamdy R. Immunohistochemical Localization of Bone Morphogenetic Protein-signaling Smads during Long-bone Distraction Osteogenesis. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 2006;54(4):407-415.
198. Wynn R, Hart C, Corradi-Perini C, O'Neill L, Evans C, Wraith J et al. A small proportion of mesenchymal stem cells strongly expresses functionally active CXCR4 receptor capable of promoting migration to bone marrow. *Blood*. 2004;104(9):2643-2645.
199. Cao J, Wang L, Du Z, Liu P, Zhang Y, Sui J et al. Recruitment of exogenous mesenchymal stem cells in mandibular distraction osteogenesis by the stromal cell-derived factor-1/chemokine receptor-4 pathway in rats. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2013;51(8):937-941.
200. Fujio M, Yamamoto A, Ando Y, Shohara R, Kinoshita K, Kaneko T et al. Stromal cell-derived factor-1 enhances distraction osteogenesis-mediated skeletal tissue regeneration through the recruitment of endothelial precursors. *Bone*. 2011;49(4):693-700.
201. Xu J, Chen Y, Liu Y, Zhang J, Kang Q, Ho K et al. Effect of SDF-1/Cxcr4 Signaling Antagonist AMD3100 on Bone Mineralization in Distraction Osteogenesis. *Calcified Tissue International*. 2017;100(6):641-652.
202. Yano K, Yasuda H, Takaoka K, Takahashi M, Nakamura H, Imai Y et al. Fate, origin and roles of cells within free bone grafts. *Journal of Orthopaedic Science*. 2015;20(2):390-396.
203. Bertolai R. Bone graft and mesenchymal stem cells: clinical observations and histological analysis. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*. 2015;12(2):183-7.
204. Fernandez-Bances I, Perez-Basterrechea M, Perez-Lopez S, Nuñez Batalla D, Fernandez Rodriguez M, Alvarez-Viejo M et al. Repair of long-bone pseudoarthrosis with autologous bone marrow mononuclear cells combined with allogenic bone graft. *Cytotherapy*. 2013;15(5):571-577.
205. Qvick L, Ritter C, Mutty C, Rohrbacher B, Buyea C, Anders M. Donor site morbidity with reamer-irrigator-aspirator (RIA) use for autogenous bone graft harvesting in a single centre 204 case series. *Injury*. 2013;44(10):1263-1269.

206. Hu R, Hearn T, Yang J. Bone Graft Harvest Site As a Determinant of Iliac Crest Strength. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1995;(310):252-256.
207. Krause J, Perry C. Distal Femur as a Donor Site of Autogenous Cancellous Bone Graft. *Journal of Orthopaedic Trauma*. 1995;9(2):145-151.
208. Feeney S, Rees S, Tagoe M. Tricortical Calcaneal Bone Graft and Management of the Donor Site. *The Journal of Foot and Ankle Surgery*. 2007;46(2):80-85.
209. Mauffrey C, Madsen M, Bowles R, Seligson D. Bone graft harvest site options in orthopaedic trauma: A prospective in vivo quantification study. *Injury*. 2012;43(3):323-326.
210. Uppal H, Peterson B, Misfeldt M, Della Rocca G, Volgas D, Murtha Y et al. The viability of cells obtained using the Reamer-Irrigator-Aspirator system and in bone graft from the iliac crest. *The Bone & Joint Journal*. 2013;95-B(9):1269-1274.
211. Babbi L, Barbanti-Brodano G, Gasbarrini A, Boriani S. Iliac crest bone graft: a 23-years history of infection at donor site in vertebral arthrodesis and a review of current bone substitutes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(22):4670-4676.
212. Lehr A, Oner F, Hoebink E, Kempen D, van Susante J, Castelein R et al. Patients Cannot Reliably Distinguish the Iliac Crest Bone Graft Donor Site From the Contralateral Side After Lumbar Spine Fusion. *SPINE*. 2019;44(8):527-533.
213. Armaghani S, Even J, Zern E, Braly B, Kang J, Devin C. The Evaluation of Donor Site Pain After Harvest of Tricortical Anterior Iliac Crest Bone Graft for Spinal Surgery. *SPINE*. 2016;41(4):E191-E196.
214. Baumhauer J, Pinzur M, Donahue R, Beasley W, DiGiovanni C. Site Selection and Pain Outcome After Autologous Bone Graft Harvest. *Foot & Ankle International*. 2013;35(2):104-107.
215. Dias R, Abudu A, Carter S, Grimer R, Tillman R. Tumour Transfer to Bone Graft Donor Site: A Case Report and Review of the Literature of the Mechanism of Seeding. *Sarcoma*. 2000;4(1-2):57-59.

216. Kundu Z, Gupta V, Goel S, Sangwan S, Rana P. Iatrogenic giant cell tumor at bone graft harvesting site. *Indian Journal of Orthopaedics*. 2013;47(1):107.
217. Park H, Min J, Huh K, Yi W, Heo M, Lee S et al. Distant metastasis of intraosseous dentinogenic ghost cell tumour to the donor site of a bone graft. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2013;42(5):20120172.
218. Gulia A, Puri A, Salunke A, Desai S, Jambhekar N. Iatrogenic implantation of giant cell tumor at bone graft donor site and clinical recommendations to prevent "A Rare Avoidable Complication". *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*. 2012;23(6):715-718.
219. Yip K, Lin J, Kumta S. A pelvic osteosarcoma with metastasis to the donor site of the bone graft. *International Orthopaedics*. 1997;20(6):389-391.
220. Hu R, Bohlman H. Fracture at the iliac bone graft harvest site after fusion of the spine. *Clin Orthop Relat Res*. 1994;(309):208-13.
221. Chou A, Hung C, Tseng J, Pan K, Yen P. Pseudoaneurysm of the deep circumflex iliac artery: a rare complication at an anterior iliac bone graft donor site treated by coil embolization. *Chang Gung Med J*. 2002;25(7):480-4.
222. Prabhu R, Kumar N, Shenoy R. Iliac crest bone graft donor site hernia: not so uncommon. *Case Reports*. 2013;2013(jun12 1):bcr2013010386-bcr2013010386.
223. Stevens K, Banuls M. Sciatic nerve palsy caused by haematoma from iliac bone graft donor site. *European Spine Journal*. 1994;3(5):291-293.
224. Banwart J, Asher M, Hassanein R. Iliac Crest Bone Graft Harvest Donor Site Morbidity. *Spine*. 1995;20(9):1055-1060.
225. Haidar R, Boghossian A, Atiyeh B. Duration of post-surgical antibiotics in chronic osteomyelitis: empiric or evidence-based?. *International Journal of Infectious Diseases*. 2010;14(9):e752-e758.
226. Conterno L, da Silva Filho C. Antibiotics for treating chronic osteomyelitis in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;.
227. Citron D, Tyrrell K, Goldstein E. Comparative in vitro activities of dalbavancin and seven comparator agents against 41 *Staphylococcus* species cultured from osteomyelitis infections and 18 VISA and hVISA

- strains. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2014;79(4):438-440.
228. Almangour T, Perry G, Terriff C, Alhifany A, Kaye K. Dalbavancin for the management of gram-positive osteomyelitis: Effectiveness and potential utility. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2019;93(3):213-218.
229. Kussmann M, Obermueller M, Berndl F, Reischer V, Veletzky L, Burgmann H et al. Dalbavancin for treatment of implant-related methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in an experimental rat model. *Scientific Reports*. 2018;8(1).
230. Rappo U, Puttagunta S, Shevchenko V, Shevchenko A, Jandourek A, Gonzalez P et al. Dalbavancin for the Treatment of Osteomyelitis in Adult Patients: A Randomized Clinical Trial of Efficacy and Safety. *Open Forum Infectious Diseases*. 2018;6(1).
231. Leung A, Hawthorn B, Simpson A. The Effectiveness of Local Antibiotics in Treating Chronic Osteomyelitis in a Cohort of 50 Patients with an Average of 4 Years Follow-Up. *The Open Orthopaedics Journal*. 2015;9(1):372-378.
232. Beenken K, Smith J, Skinner R, McLaren S, Bellamy W, Gruenwald M et al. Chitosan coating to enhance the therapeutic efficacy of calcium sulfate-based antibiotic therapy in the treatment of chronic osteomyelitis. *Journal of Biomaterials Applications*. 2014;29(4):514-523.
233. Fiorenza F, Durox H, El Balkhi S, Denes E. Antibiotic-loaded Porous Alumina Ceramic for One-stage Surgery for Chronic Osteomyelitis. *JAAOS: Global Research and Reviews*. 2018;2(11):e079.
234. Ferrando A, Part J, Baeza J. Treatment of Cavitary Bone Defects in Chronic Osteomyelitis: Bioactive glass S53P4 vs. Calcium Sulphate Antibiotic Beads. *Journal of Bone and Joint Infection*. 2017;2(4):194-201.
235. Drago L, Romanò D, De Vecchi E, Vassena C, Logoluso N, Mattina R et al. Bioactive glass BAG-S53P4 for the adjunctive treatment of chronic osteomyelitis of the long bones: an in vitro and prospective clinical study. *BMC Infectious Diseases*. 2013;13(1).

