



Propolis'in, Sıçanlarda İmplant İlişkili Spinal Enfeksiyonlarda Antibakteriyel Etkisinin Değerlendirilmesi

Assessment of the Antimicrobial Effect of Propolis in Implant-Related Spinal Infections in Rats

Ömür GÜNALDI¹, Lütfi POSTALCI¹, Yusuf Kenan DAĞLIOĞLU², Suna KIZILYILDIRIM³, Abuzer GÜNGÖR¹, İlhan YILMAZ⁴, Metehan ESEOĞLU⁵, Bekir TUĞCU¹

¹Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, Beyin Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Çukurova Üniversitesi, Deneysel Hayvanlar Araştırma Merkezi, Adana, Türkiye

³Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

⁴Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁵Yüzüncüyıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin Cerrahi Kliniği, Van, Türkiye

Yazışma Adresi: Ömür GÜNALDI / E-posta: omurgunaldi@gmail.com

ÖZ

AMAÇ: Spinal cerrahi prosedürlerde implant ilişkili enfeksiyonlar önemli yer tutmaktadır. İmplant ilişkili enfeksiyonları önlemeye yönelik bir çok ilaç ve yöntem uygulanmıştır. Propolisin, implant ilişkili enfeksiyonlarda en sık izole edilen bakteri olan metisilin dirençli stafilokokus aureusa karşı bakterisit ve bakteriostatik etkileri gösterilmiştir. Bu çalışmadaki amacımız, implant ilişkili spinal enfeksiyon modelinde, ucuz ve doğal bir ürün olan propolisin sıçanlarda enfeksiyon gelişimini önleyici etkisinin olup olmadığını değerlendirmektir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Sıçanlar sekizlerli 3 gruba ayrıldı. Grup-1: Sadece spinal implant uygulanan, Grup-2: Spinal implantla beraber bakteri ekilen, Grup-3: Grup-2'ye ilave propolis uygulanan grup.

BULGULAR: Grup-1'deki sıçanların hiç birinde bakteriyel üreme olmadı. Grup-2 ve Grup-3'teki sıçanların tamamında stafilokokus aureus üredi. Gruplar birbirleri arasında karşılaştırıldı. Grup 3'te üreyen bakteri koloni sayısı Grup 2'ye göre daha az olmasına rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Propolis uygulanan grupta tüylenmede artış dikkat çekiciydi.

SONUÇ: Propolis bu modelde, enfeksiyonun şiddetini azaltsada, tam olarak önleyememiştir. Propolisin implant ilişkili enfeksiyonlarda farklı bir model oluşturularak, düzenli aralıklarla kullanılabilmesi durumunda, daha objektif ve umut verici sonuçlar ortaya çıkarılabilir. Ayrıca propolisin, farklı modeller oluşturularak, farklı bakterilerde ve diğer stp aureus suşlarında da denenmesinin uygun olacağı kanaatindeyiz. Propolisin tüylenme artışına ilişkin etkilerinin, yeni çalışmalarla desteklenmesi ve kelliğe etkisinin değerlendirilmesinin umut verici olabileceğini düşünmekteyiz.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Enfeksiyon, İmplant, Omurga, Propolis, Stafilokokus aureus, Sıçanlar

ABSTRACT

AIM: Spinal implant-related infections play an important role during surgical procedures. A number of drugs and methods are used to prevent infections associated with implants. Bactericidal and bacteriostatic effects of propolis have been shown against methicillin-resistant Staphylococcus aureus, the most commonly isolated bacteria in implant-related infections. The purpose of this study was to evaluate the preventive effect of propolis as a natural and cheap product in a spinal implant infection model in rats.

MATERIAL and METHODS: Rats were divided into three groups as follows: Group-1: Only spinal implant, Group-2: Spinal implant with bacteria, and Group-3: Spinal implant with bacteria and propolis.

RESULTS: No bacterial growth was observed in any of the rats in Group-1. Staphylococcus aureus was isolated from all rats in Group-2 and Group-3. Hypertrichosis was noted in Group-3. Groups were compared with each other. A statistically significant difference was found between Group-2 and Group-3 in the number of bacterial colonies growing.

CONCLUSION: Propolis limited the severity of infection but did not achieve complete control. More objective and promising results may possibly be obtained in different groups and with regular usage of propolis. We believe that propolis can also be effective on different strains of bacteria and other types of Staphylococcus aureus by creating different models. The increased hair growth effects of propolis might be promising for new studies on baldness.

KEYWORDS: Implant, Infection, Propolis, Spine, Staphylococcus aureus, Rats

GİRİŞ

İmplant ilişkili enfeksiyonlar (İİE), spinal cerrahide hala önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Disk cerrahisi ve laminektomi gibi sık uygulanan spinal cerrahilerde enfeksiyon oranı %1 civarında görülmesine karşın, implant uygulanan hastalarda bu oran artarak %2.1-% 8'e kadar çıkmaktadır (1,4,8). Cerrahi alandaki ölü boşluk, yabancı cisim, nekrotik doku ve uzun süren cerrahi prosedürler, İİE riskini artıran faktörler arasında sayılmaktadır (15). Klinisyenler, İİE'ü önlemek amacıyla birçok lokal ve sistemik maddeler kullanmışlardır (13). Şuana kadar yapılan bir çok araştırma, propolisin antimikrobial ve yara iyileşmesini hızlandırıcı etkilerini ortaya koymuştur. Bu araştırmalar, propolisin metisiline dirençli stp aureus dahil bir çok bakteriye karşı etkili olduğunu göstermiştir (2,5,3,9). Ancak propolisin bu özellikleri, şu ana kadar nöroşirürjikal problemlerde denenmemiştir. Biz bu çalışmada, "propolis, implant ilişkili spinal enfeksiyonları engelleyebilir mi?" sorusunun cevabını aradık.

YÖNTEM ve GEREÇLER

Çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarında yapıldı. Çalışmada, Yeni Zelanda kaynaklı *Leptospermum scoparium* türü bal arıları tarafından üretilen propolis (PropaHeal, Seacoast) uygulandı. İmplant ilişkili enfeksiyon modeli olarak Ofluoğlu ve ark. (12) tarafından oluşturulan model kullanıldı.

Bakterilerin Hazırlanması

Çalışmada, enfeksiyon oluşturmak amacı ile metisiline dirençli *Staph. aureus* (MRSA ATCC 33591) standart suşları kullanıldı. Ç. Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji A.D.'da bir gecelik inkübasyon sonucu üretilen MRSA test suşu kolonilerinden McFarland 6 bulanıklık standardına uygun şekilde phosphate buffered saline (PBS) içerisinde bakteri suspansiyonları hazırlandı.

Cerrahi Prosedür

Çalışmada, 10-12 haftalık 200-250 gr ağırlığında Wistar Albino cinsi toplam 24 adet sıçan kullanıldı. Çalışmanın bir enfeksiyon çalışması olması nedeniyle, çalışmanın sonuçlarını etkilememesi için profilaksi amaçlı antibiyotik kullanılmadı. İntraperitoneal 50mg/kg dozunda Ketamine hydrochloride (Ketalar, Parke-Davis, Eczacıbaşı, İstanbul) + 10 mg/kg dozunda Xylazine hydrochloride (Rompun) verilerek genel anestezi uygulandı. Sıçan operasyon masasına tesbitlendikten sonra operasyon sahası povidone iodine scrub (MEDİCA brush; %4 chlorhexidine soap, MEDİCA BV, Hollanda) ile 10 dk. fırçalandı ve povidone iodine (POVİOD; %10 polivinilpirrolidon-iyod kompleksi, Saba, Türkiye) solüsyonu ile boyanarak dezenfeksiyon uygulandı. Operasyon sahası steril örtüler ile kapatıldı. L1 seviyesi saptandı. Ardından orta hattan spinöz prosesler üzerinden yaklaşık 3 cm'lik cilt insizyonu yapıldı. Mesafenin paraspinöz adaleleri, tek taraflı künt diseksiyon ile sıyrıldı. Ardından faset eklemi ortaya çıkarıldıktan sonra steril iğne ucu ile kemik yapı delinerek dekortike edildi. Sterilize edilmiş olan 3mm'lik mikro vida, iğne

ile dekortike edilen kısımdan, omurilik hasarı yapılmaması amacıyla laterale yaklaşık 10 derece açı verilerek gönderildi (Şekil 1). Denekler üç gruba ayrıldı: 1. Grup (Kontrol): Bu grupta yer alan farelerde sadece implant uygulandı, 2. grup (MRSA grubu) (n=8); Bu grupta yer alan farelerde kullanılan İmplantlar McFarland 6 bulanıklık tüpüne göre hazırlanmış MRSA süspansiyonuna batırılıp 5 dakika tutulduktan sonra yerleştirildi. Bu gruba profilaksi veya tedavi amacı ile her hangi bir ilaç uygulanmadı. 3. grup (tedavi grubu) (n=8); Bu grupta yer alan farelere ise 2. gruba uygulanan implantlarla benzer şekilde MRSA solüsyonu içerisinde bekletilen ancak solüsyondan çıkarıldıktan sonra bir beher içerisinde propolis ile 5 dakika temas ettirilen implantlar uygulandı (Tablo I). Denekler 2 hafta yaşatıldıktan sonra, önce her denekten 5 ml kan alınarak içerisinde 20ml TSB bulunan sıvı besiyerlerine ekim yapıldı, daha sonra deneklere intraperitoneal yüksek doz (75-100 mg/kg) Tiopental Sodium (Pentothal Sodium, Abbott, İtalya) verilerek sakrifiye edildi. İlgili vertebral kolonlar blok olarak çıkarıldı. Operasyon esnasında durasında yırtık veya sinir kökünde yaralanma olan, postoperatif nörolojik defisit tesbit edilen sıçanlar çalışma dışı bırakıldı. Yerine yeni sıçanlar eklendi. Gruplarda bakteri üreyip üremediği ve üreme oranları hem kendi içerisinde hem de kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirildi ve sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Mikrobiyolojik İnceleme

Her hayvandan aseptik şartlarda alınan kemik, kas ve fasya örnekleri içerisinde 10 ml steril serum fizyolojik bulunan darası alınmış falkon tüplere konularak en geç 2 saat içerisinde 4+-8°C de laboratuvara ulaştırıldı. Laboratuvara getirilen örnekler tekrar tartılarak 10ml'deki örnek ağırlığı tespit edildi. Daha sonra doku örnekleri steril keskin uçlu cam bagetler yardımı ile mekanik olarak parçalandı ve vortekslenerek homojenize edildi. Homojenizasyonu takiben, koloni sayımı amacı ile, örneklerden seri dilüsyonlar yapılarak her dilüsyondan 5 ayrı plağa olmak üzere triptik soy agara yayıldı. Ekim yapılan



Şekil 1: Torakolomber bileşkede sol faset eklem üzerinde kemiğe gönderilen mikro vida izlenmektedir.

plak besiyerleri 37°C'de 24 saat inkubasyona bırakıldı. Süre sonunda sayılabilen plaklardan (10-100 koloni üremiş) ve standart sapmanın içinde kalan (koloni sayıları ortalamasının \pm

Tablo I: Denek Numarasına Göre Ekilen Bakteri Koloni Sayısı

Denek no	Grup 1	Grup 2	Grup 3
1	0	10 ⁶	10 ⁶
2	0	10 ⁶	10 ⁶
3	0	10 ⁶	10 ⁶
4	0	10 ⁶	10 ⁶
5	0	10 ⁶	10 ⁶
6	0	10 ⁶	10 ⁶
7	0	10 ⁶	10 ⁶
8	0	10 ⁶	10 ⁶

Tablo II: Grup 2 ve Grup 3'teki Deneklerde Üreyen Bakteri Koloni Sayısı

No	Bakteri sayısı	Grup 2	Grup 3
1	10 ⁶	3,9x10 ⁷	4,8x10 ⁷
2	10 ⁶	3,5x10 ⁷	6,2x10 ⁶
3	10 ⁶	2,8x10 ⁷	5,5x10 ⁷
4	10 ⁶	5,6x10 ⁷	3,5x10 ⁶
5	10 ⁶	5,0x10 ⁷	5,1x10 ⁷
6	10 ⁶	4,9x10 ⁷	3,2x10 ⁶
7	10 ⁶	4,9x10 ⁷	4,7x10 ⁷
8	10 ⁶	3,3x10 ⁷	4,9x10 ⁷

Tablo III: İmplant Üzerinde Üreyen Bakteri Koloni Sayısı

No	Bakteri sayısı	Grup 2	Grup 3
1	10 ⁶	6,5x10 ⁷	6,6x10 ⁶
2	10 ⁶	5,2x10 ⁷	4,6x10 ⁶
3	10 ⁶	4,9x10 ⁷	4,2x10 ⁶
4	10 ⁶	4,4x10 ⁷	4,3x10 ⁷
5	10 ⁶	5,7x10 ⁷	3,8x10 ⁷
6	10 ⁶	6,1x10 ⁷	4,6x10 ⁷
7	10 ⁶	4,9x10 ⁷	5,4x10 ⁶
8	10 ⁶	3,4x10 ⁷	3,1x10 ⁷

Tablo IV: Vertebral Kolon Üzerinde Üreyen Bakteri Koloni Sayısı Açısından Grup 2 ve Grup 3'ün İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması

Grup	Deneklerde Üreyen Bakteri Koloni Sayısı				Toplam	
	10 ⁶ n	(%)	10 ⁷ n	(%)	n	(%)
2	0	(%0)	8	(%100)	8	(%100)
3	3	(%37.5)	5	(%62.5)	8	(%100)
Toplam	3	(%18.8)	13	(%81.3)	16	(%100)
p						0.2

10'u kadar olan)sayıda üreme tespit edilen plaklardaki koloni ortalama sayısı alınarak dokuda üreyen bakteri sayısı kantitatif (CFU/gr) olarak tespit edildi. Titanyum vidalardaki üremenin miktar tayini içinde, implant vidalar yerinden çıkartıldıktan sonra 1 ml TSB içerisine konulup, vortekslenildi. Daha sonra implantlar tüpten uzaklaştırıldı. Tüpdeki TSB besiyerinden log10 tababına göre PBS ile dilüsyonlar hazırlandı ve her dilüsyondan doku örneklerinde olduğu gibi TSA besiyerlerine ekimler yapıldı. Ekim yapılan besiyerlerinde Staph. aureus dışında bakteri üremediği görüldü. Hayvanların ötanazi öncesi alınan kan örneklerinden TSB'a yapılarak bekletilen kan kültürlerinden 3. 7. ve 15. gün katı besiyerlerine yapılan pasajlarda üreme olmadığı görüldü.

SONUÇLAR

Grup 1'deki sıçanların hiç birinde doku, implant ve kan kültürlerinde her hangi bir bakteriyel üreme olmadı. Grup 2 ve 3'teki sıçanların tamamında ekimi yapılan standart MRSA suşu üredi. Grup 2 ve grup 3'teki bakteri koloni sayıları, vertebral kolon ve implant üzerinde olmak üzere ayrı ayrı kaydedildi (Tablo II,III).

İstatistiksel İnceleme

Veriler Fisher exact test ile değerlendirildi. Gruplar birbirleri arasında enfeksiyon yoğunluğu açısından karşılaştırıldı. Grup 2'deki vertebral kolon ve implantlar üzerinde üreyen bakteri sayısının grup 3'e kıyasla daha şiddetli olduğu, üreyen bakteri koloni sayısının kantitatif olarak daha fazla olduğu tespit edildi. Bu fark, hem vertebral kolonda hemde implant üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo IV,V).

TARTIŞMA

Omurga cerrahisinde implant kullanımı, enfeksiyon riskini yaklaşık 3 kat artırmaktadır (7,16). Bu enfeksiyonlar, hastanede yatış süresini uzatmakta, uzun süreli ilaç kullanımı gerektirmekte, hem cerrahi sonuçları kötü etkilemekte, hemde sosyo ekonomik kayba yol açmaktadır. Medikal tedaviye yanıt vermeyen enfeksiyonlar, genellikle revizyon cerrahisi gerektirmektedir (11).

Şimdiye kadar, hayvan omurgasında implant ilişkili enfeksiyon konusunda sadece iki model dizayn edilmiştir. Birincisi, Poelstra ve ark. (14) tarafından tavşan omurgasında dizayn edilen modeldir. Diğer ise, Ofluoğlu ve ark. (12) tarafından sıçan omurgasında dizayn edililen model olup, sıçan omurgasında dizayn edilen ilk ve tek implant ilişkili enfeksiyon mode-

Tablo V: İmplant Üzerinde Üreyen Bakteri Koloni Sayısı Açısından Grup 2 ve Grup 3'ün İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması

Grup	İmplant Üzerinde Üreyen Bakteri Koloni Sayısı				Toplam	
	10 ⁶ n	(%)	10 ⁷ n	(%)	n	(%)
2	0	(%0)	8	(%100)	8	(%100)
3	4	(%50)	4	(%50)	8	(%100)
Toplam	4	(%25)	12	(%75)	16	(%100)
p						0.07

lidir (13). Çalışmamızda da kullanılan bu model, en az 10⁶ koloni MRSA ekilmesi ile implant enfeksiyonu oluşturulabileceği temeline dayanmaktadır.

İmplant ilişkili enfeksiyonlarda *S.aureus* en sık izole edilen bakteri suşlarından biridir. Literatüre bakıldığında, implant ilişkili enfeksiyonları önlemede bir çok yöntem kullanılmıştır. Bunların birçoğu, antibiyotik emdirilmiş biyomateryallerin kullanımı temeline dayanmaktadır (13).

Propolis, bal arıları tarafından hem dış etkenlerden hem bakteriler tarafından korunmak için üretilen reçinemsî sert bir maddedir. İçeriğinde polen, reçine, bal mumu, bol miktarda flavonoid, aromatik asitler, polisakkaritler, esterler, aldehytlar, ketonlar, yağ asitleri, steroidler, aminoasitler, alkoller, hidroksibenzen ve değişik miktarlarda eser elementler bulunmaktadır (3). Yüzyıllardır halk arasında yara iyileşmesi gibi yararlı etkileri nedeniyle kullanıldığı bilinmektedir (5). Propolisin antibakteriyel ve yara iyileşmesini hızlandırıcı etkisi daha önce bir çok çalışmada gösterilmiştir (2,6). Çalışmalar, propolisin deneysel çalışmalarda hayvanlarda toksik etkisinin olmadığını göstermiştir (10). Son zamanlarda propolis, yara iyileşmesi ve metisiline dirençli staf aureus MDSA başta olmak üzere antibakteriyel özellikleri nedeniyle birçok çalışmada hem deneysel hemde klinik olarak kullanılmış ve olumlu etkileri rapor edilmiştir (2,5,9).

Çalışmamızda, İİE'larda en sık izole edilen bakteri olan MDSA, standart sayıda standart suş kullanılarak, propolisin sıçan omurgasında İİE'ü önlemedeki etkinliği araştırıldı. Grup 1'deki sıçanların hiç birinde bakteri üremesinin olmaması, çalışmaya dışarıdan hiç bir bakteri inokulasyonu olmadığını ve steril ortamda gerçekleştirildiğini göstermektedir. Grup 2'deki, sıçanların tamamında enfeksiyon oluşturulabilmiş ve tamamından, ekimi yapılan MDSA suşu izole edilmiştir. Bu sonuç, MDSA ekilen ve propolis uygulanmayan sıçanların tamamına uygun sayıda bakteri ekildiğini ve üreyen bakteri suşunun, ekilen bakteri ile aynı suş olduğunu, dış ortamdan bakteri bulaşmadığını göstermiştir. Çalışmamızda, İİE'larda en sık izole edilen bakteri olan MDSA, standart sayıda standart suş kullanılarak, propolisin sıçan omurgasında İİE'ü önlemedeki etkinliği istatistiksel olarak değerlendirildi. Makroskopik olarak hem Grup 2'de hem Grup 3'te cilt altı dokularda, fasiada, paravertebral adalelerde ve omurgada apse formasyonu görüldü. Grup 1'de ise enfeksiyona ait makroskopik bulgular izlenmedi. Grup 3 ve Grup 2'de hem implant hem vertebral kolon üzerinde üreyen

bakteri koloni sayılarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Bu verilere göre propolis, hem dokularda hemde implant üzerinde bakteri üremesini engelleyemedi. Çalışma sırasında çalışma ile ilgili olmamasına rağmen, propolis uygulanan sıçanlarda yara etrafındaki tüylerde diğer kısımlara göre daha hızlı ve daha yoğun uzama dikkat çekti.

Literatürde bildirilen, MDSA'ya karşı propolisin antibakteriyel etkileri, diğer bakterilerde ve stp aureus'un diğer suşlarında da denenmelidir. Propolisin bu modelde MDSA'ya karşı enfeksiyonu önleyememesi, MDSA'ya karşı etkili olmadığı anlamına gelmemektedir. Propolisin MDSA'ya karşı etkili olduğunu gösteren çalışmaların bir kısmı invitro şartlarda yapılmış, deneysel araştırmaların da çoğunda, propolis yüzeysel yaralarda ve düzenli aralıklarla kullanılmıştır. Bizim uyguladığımız modelde ise propolis, MDSA ekilmesinden sonra sadece bir kere uygulanabilmiştir.

Sonuç olarak propolis bu modelde, MDSA enfeksiyonunu hem implant üzerinde hem vertebral kolonda şiddetini azaltmış ancak tam olarak önleyememiştir. Propolisin İİE'larda farklı bir model oluşturularak, düzenli aralıklarla kullanılabilmesi durumunda daha objektif ve umut verici sonuçlar ortaya çıkabilir. Propolisin, farklı modeller oluşturularak, farklı bakterilerde ve diğer stp aureus suşlarında da denenmesinin uygun olacağı kanaatindeyiz. Propolis uygulanan grupta kesi yeri etrafındaki tüylenme artışı, kelliğe ilgili araştırmalarda incelenmelidir.

TEŞEKKÜR

Araştırmanın istatistiğini yapan Sn. Fevziye TÜREMEZ'e katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Abbey DM, Turner DM, Warson JS, Wirt TC, Scalley RD: Treatment of postoperative wound infections following spinal fusion with instrumentation. *J Spinal Disord* 8: 278-283, 1995
2. Castro ML, Vilela WR, Zauli RC, Ikegaki M, Rehder VL, Foglio MA, de Alencar SM, Rosalen PL: Bioassay guided purification of the antimicrobial fraction of a Brazilian propolis from Bahia state. *BMC Complement Altern Med* 30(9): 25, 2009
3. Farnesi AP, Aquino-Ferreira R, De Jong D, Bastos JK, Soares AE: Effects of stingless bee and honey bee propolis on four species of bacteria. *Genet Mol Res* 8: 635-640, 2009

4. Gepstein R, Eismont FJ: Postoperative Spine Infections. Complication of Spine Surgery. Baltimore: Williams & Wilkins, 1989:302–322
5. Grange JM, Davey RW: Antibacterial properties of propolis (bee glue). J R Soc Med 83: 159-160, 1990
6. Havsteen B: Flavenoids, a class of natural products of high pharmacological potency. Biochem Pharmacol 32: 1141-1148, 1983
7. Heggeness MH, Esses SI, Errico T, Yuan HA: Late infection of spinal instrumentation by hemotogenous seeding. Spine 18:492-496, 1995
8. Horwitz NH, Curtin JA: Prophylactic antibiotics and wound infections following laminectomy for lumbar disc herniation. A retrospective study. J Neurosurg 43: 727–731, 1975
9. Kılıc A, Baysallar M, Besirbelliöglu B, Salih B, Sorkun K, Tanyüksel M: Invitro antimicrobial activity of propolis against methicillin-resistant Staphilococcus aureus and vancomycin-resistant Enterococcus faecium. Annals of Microbiology 55: 113-117, 2005
10. Kleinrok Z, Borzeck Z, Scheller S, Matuga W: Biological properties and clinical application of propolis. Preliminary pharmacological evaluation of ethanol extract of propolis. Arzneimittelforschung 28: 291-292, 1978
11. Levi ADO, Dickman CA, Sonntag VKH: Management of postoperative infections after spinal instrumentation. J Neurosurg 86: 975–980, 1997
12. Ofluoglu EA, Zileli M, Aydin D, Baris YS, Kuçukbasmaci O, Gonullu N, Ofluoglu O, Toplamaoglu H: Implant-related infection. Model in rat spine. Arch Orthop Trauma Surg 127: 391–396, 2007
13. Ofluoglu EA, Bulent E, Derya AM, Sancar BY, Akin G, Bekir T, Erhan E: Efficiency of antibiotic-loaded polymethylmethacrylate rods for treatment of the implant-related infections in rat spine. J Spinal Disord Tech 25: 48-52, 2012
14. Poelstra KA, Barekzi AN, Grainger DW, Gristina AG, Schuler TC: A novel spinal implant infection model in rabbits. Spine 25: 406–410, 2000
15. Sheridan RL, Tompkins RG, Burke JF: Prophylactic antibiotics and their role in the prevention of surgical wound infection. Adv Surg 27: 43–65, 1994
16. Theiss SM, Lonstein JE, Winter RB: Wound infections in reconstructive spine surgery. Orthop Clin North Am 27: 105-110, 1996