



# Diyabetik Ayakta Osteomyelit Ayırıcı Tanısındaki Klinik ve Laboratuvar Güçlükler, Nükleer Tıptan Beklentiler

## Difficulties in Differential Diagnosis of Diabetic Foot Osteomyelitis on Behalf of Clinical and Laboratory Findings and Expectations from Nuclear Medicine

Murat Oto

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

### Öz

Hastaneye yatan ayak enfeksiyonlarının ve alt ekstremité ampütasyonlarının en önemli nedeni diyabet hastalığına bağılı olarak gelişmektedir. Enfeksiyon, genellikle yumuşak doku ülserleri olarak başlar ve alttaki kemik dokuya ulaşır. Osteomyelit gelişimi ekstremité ampütasyon oranını ciddi olarak artırır. Osteomyelit'in kesin tanısını koymakta, kemikten alınan örneklerin histopatolojik ve mikrobiyolojik incelemelerinin yanında görüntüleme yöntemleri de kritik bir role sahiptir. Diyabetik ayakta görüntüleme yöntemleri, anatomik deformasyonun evrelemesini, düzeyini ve enfeksiyon varlığını araştırmaya yönelik olarak kullanılır. Görüntülemeledeki en önemli amaç, nöro-artropati ve enfeksiyonun ayırımıdır. Nöro-artropati, öncelikle kemikte sinyal ve şekil değişiklikleri, periartiküler değişiklikler ve deformite ile seyrederken; enfeksiyon, genellikle bir kallus veya ülser ile ilişkili olarak eklem ve yumuşak doku ağırlıklı tutulumu neden olur. Direkt grafiler, temel ve en yaygın inceleme yöntemidir; ancak, yumuşak doku çözünürlüğünün yüksekliği ve ayrıca nekrotik kemik fragmanları ile abse ve fistül traktuslarının saptanması gibi anatomik ayrıntıları göstermedeki becerisi nedeniyle, manyetik rezonans görüntüleme giderek daha sık kullanılmaktadır. Bu derleme yazıda, diyabetik ayakta enfeksiyon sonrası gelişen osteomyelit'in, klinik-laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile tanısı ve nükleer görüntüleme yöntemlerinin çözüme katkısı tartışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Diyabetik ayak, osteomyelit, görüntüleme, nükleer tıp, manyetik rezonans görüntüleme

### Abstract

Diabetes is the leading cause of hospitalized foot infections and lower extremity amputations. The infection usually shows up as an ulcer in the soft tissue and invades to the bone underneath. Development of osteomyelitis significantly increases the rate of extremity amputation. A definite diagnosis of osteomyelitis can be withheld by histopathological, microbiological and radiological investigation of affected body part. Imaging of the diabetic foot aims primarily to define and grade the anatomical deformity, and to rule out the infection. Main purpose of imaging is to differentiate neuropathic arthropathy from infection. Neuropathic arthropathy causes magnetic resonance imaging signal changes and deformities initially in bony structures, and progress with periarticular inflammation; while infection requires the presence of a callus or ulcer that causes loss of skin integrity. Direct radiographs are the basis of preliminary imaging; however, magnetic resonance imaging has proved to be a better modality due to its high resolution for soft-tissues and also illustrating necrotic bony fragments as well as abscesses and fistulous tracts. In this review the clinical, laboratory and imaging methods in the diagnosis and particularly the contribution of nuclear imaging modalities are discussed.

**Keywords:** Diabetic foot, osteomyelitis, imaging, nuclear medicine, magnetic resonance imaging

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Murat Oto, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

E-posta: muratoto@hotmail.com

©Telif Hakkı 2016 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

## Giriş

Diyabetik ayak (DA); diyabetin neden olduğu patolojik değişikliklerin bir parçası olarak ayakta ortaya çıkan, birbiriyle hem ilişkili hem de etkileşimli bir seri problemi ifade eden, ortak bir terimdir. DA enfeksiyonları, hastaneye başvurunun en sık nedenlerinden olup, çoğu hastada mortalite ve morbiditenin başlıca nedenidir (1). Vasküler ve nörolojik komplikasyonlara ikincil olarak ayakta gelişen enfektif süreçte olguların %72'si osteomyelit tanısı almaktadır (2). Bu süreç, kemik rezorpsiyonlarından kas atrofilerine dek değişik bir patoloji spektrumunu içerebileceği gibi; küçük bir ülserden alt ekstremitayı, hatta yaşamı tehdit edecek ciddiyete de ulaşabilmektedir.

## Tanı

Diyabetik hastalarda var olan nöropati, vaskülopati ve immün sistemde oluşan defektler, bu hastalarda oluşan ayak enfeksiyonunun ve özellikle de osteomyelitin tanı ve tedavisinde bazı zorlukları beraberinde getirmektedir (3). Enfeksiyonda lokal bulgular olan eritem, ağrı, ısı artışı ve hassasiyet, abse ve osteomyelit varlığında saptanamayabilir. Sık karşılaşılan bir sorun olmasına rağmen, tanı ve tedavi konusunda farklı yaklaşımlar mevcuttur (4,5,6).

Diyabetik hastalarda osteomyelit, hemen her zaman, bir ülser ile devamlılığı olacak şekilde, komşuluk yoluyla ortaya çıkar (7,8,9). Osteomyelit tanısında altın standart yöntem, kemik biyopsisidir (7). Bir meta-analizde, ülser boyutlarının 2 cm<sup>2</sup>'den daha büyük ve eritrosit sedimentasyon hızının (ESH) 70 mm/saat üzerinde olmasının, osteomyelit olasılığını arttırdığı belirtilmiştir (10). DA osteomyelitine özgü klinik semptom olmadığında, parmakta şişlik ve eritematöz görüntünün olduğu "sosis parmak" deformitesi varlığı, şüphe uyandıran bir bulgudur. Eğer bu, lokal ülserasyon ile ilişkili ise de, altta yatan bir osteomyelite işaret eder (11). Ancak, belirsizliğin yüksek olması nedeniyle, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerine başvurulması gereklidir (7).

## Laboratuvar

Tüm hastalarda; tam kan sayımı, beyaz küre sayısı ve kan glukoz seviyesi öncelikli olarak belirlenmelidir. Lökositoz, osteomyelit için zayıf bir belirteç olup, daha çok sistemik enfeksiyon veya yumuşak doku enfeksiyonunda görülür (12). Hem metabolik durumunun hem de karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi için, hastanın biyokimya testlerinin yapılması gerekir.

ESH'nin 70 mm/saat üzerinde olması, osteomyelit ihtimalini düşündürür (13,14).

Osteomyelit olgularında ESH'nin, üç ay ve daha üzeri yüksek kalması nedeniyle, osteomyelitli hastalarda takip için kullanması önerilmemektedir (15). C-reaktif proteinin (CRP) yüksek olması yumuşak doku enfeksiyonunu osteomyelitten ayırt etme kriteri olarak kullanılsa da, bazı yazarlar, nötrofil sayısı ve CRP'nin yumuşak doku enfeksiyonunda osteomyelite göre daha yüksek olduğunu belirtmektedirler (16,17). Sürüntü ile alınan yüzeyel doku örneği ve artmış lökosit sayısının, DA osteomyeliti tanısı için kullanılabilirliği konusunda ise kesin bir bilgi yoktur (18).

DA enfeksiyonları, eğer uzun süreli ve komplike ise veya antibiyotik tedavisi uygulanmışsa, genellikle çoklu organizmalar tarafından oluşturulmuştur. Bunun dışındaki hastalarda etken mikroorganizmalar ise, stafilkok veya streptokoklardır (14). Osteomyelit şüphesinde, kemik biyopsisi etken mikroorganizmanın tanımlanmasında daha güvenilirdir (4). DA enfeksiyonlarında en sık üreyen mikroorganizma *Staphylococcus aureus*'tur. Ancak, hastaneye yatırılması gereken ciddi hastalarda, aerob ve anaerob bakteriler birlikte bulunur.

Histolojik değerlendirmenin, kültürden daha duyarlı olduğu belirtilmektedir (19). Osteomyelit tanısında, mikrobiyolojik değerlendirmenin %92 duyarlılık ve %60 özgüllüğü mevcuttur. Ancak, bakteriyel kontaminasyon nedeniyle, kültürün cerrahi sırasında alınması gereklidir (20).

## Radyolojik Değerlendirme

Diyabetik hastaların ayaklarında çeşitli patolojiler görülebilir; ancak klinikte temel amaç, enfeksiyon ile nöropatiye sekonder gelişen değişikliklerin birbirinden ayırt edilebilmesi ve dolayısıyla da, gecikmiş osteomyelite sekonder amputasyonların engellenmesidir. Görüntüleme yöntemlerinin uzun zamandan beri üzerinde yoğunlaştığı ve çözmeye çalıştığı konu da, bu iki patolojinin ayrımıdır.

## Direkt Grafiler

Direkt grafi, Amerikan Radyoloji Koleji'nin Uygunluk Kriterleri (21) listesine göre en uygun yöntem olarak kabul görse de, osteomyelitin tanısında düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahip olup, tutulum direkt grafi ile iki hafta sonra görülebilmektedir (13,22). Kemik demineralizasyonu, periost reaksiyonu ve kortikal destrüksiyonu tespit edebilir; ancak, bu bulguların direkt grafide görülebilmesi için, enfeksiyonun başlangıcından sonra 14 günlük bir süre geçmesi gereklidir. Bu nedenle,

erken tanıdaki duyarlılığı %60 ve özgüllüğü %80 civarındadır (18,23,24,25). Dolayısıyla, osteomyelit tanısı kesin değilse, diğer ek radyolojik tetkiklere başlamadan önce, ilk grafiden 2-4 hafta sonra direkt grafi tekrarlanmalıdır (26).

### **Bilgisayarlı Tomografi (BT)**

İyonizan radyasyon kullanan yöntemlerden BT, birden fazla planda, anatomik ayrıntıları oldukça yüksek çözünürlükle gösterebilen, ince kesitlerin alınmasını sağlayan ve bu sebeplerle kullanımı artmaya başlamış bir yöntemdir. BT, kronik osteomyelitte kortikal değişikliklerin belirlenmesinde ve sekestr tespitinde tercih edilebilecek bir yöntemdir (27). Yumuşak doku çözünürlüğünün düşük olmasına karşın eklem ilişkileri ve kemik yapılarıdaki yüksek çözünürlüğü kullanımını arttırmaktadır.

### **Manyetik Rezonans (MR)**

MR, iyonizan radyasyon kullanmaz ve diğer tüm yöntemlerden daha üstün olan yumuşak doku rezolüsyonu ile birçok hastalıkta kesin tanı sağlar. DA'da saptanan patolojilerde duyarlılık ve özgüllük oranı, sırasıyla, %90 ve %83 olup diğer yöntemlere oranla oldukça yüksektir (21,28). Osteomyelit açısından, direkt grafi ve şüpheli durumlarda, MR görüntüleme önerilmektedir (13,29,30). Ancak, kemik ödeme neden olan cerrahi durumlarda özgüllüğü etkilenir (31). MR, radyolojik tetkikler içinde en doğrulayıcı tetkik olarak bilinmektedir, ancak osteomyelitin tanısında altın standart, biyopsi ve histopatolojik tanıdır (2,32,33).

### **Nükleer Tıp Tanı Yöntemleri**

DA osteomyeliti tanısında en sık kullanılan nükleer görüntüleme modaliteleri:

- Tc-99m metilen difosfonat (MDP) üç veya dört fazlı kemik sintigrafisi,
- Tc-99m HMPAO işaretli lökosit/kemik sintigrafisi,
- İşaretli lökosit/Tc-99m sülfür kolloid kemik iliği sintigrafisi olarak sıralanabilir.

Bu yöntemlere sırasıyla baktığımızda hepsinin kendine özgü avantajları ve dezavantajları bulunduğunu görmekteyiz.

Tc-99m MDP üç veya dört fazlı kemik sintigrafisi yöntemi; DA osteomyelitin tanısında sık başvurulan, uygulanması kolay olan, hazırlık gerektirmeyen bir yöntemdir. İlk üç faz sırasıyla; perfüzyon, hiperemi ve kemik tutulumu fazlarıdır. Dördüncü faz ise geç kemik fazı olup, artropati ile osteomyelit ayırıcı tanısını koyduran fazdır.

Bu bilgilere dayanarak 3 fazlı kemik sintigrafisinin avantajlarına baktığımızda; kemik anormalliklerini düz grafiden daha erken gösterdiğini ve duyarlılığının ortalama %90 olduğunu görmekteyiz. Ancak nöropatik osteoartropati, iyileşen enfeksiyon, Gut hastalığı, stres kırığı, cerrahi girişim ve travmada da aynı bulguların görülmesi özgüllüğünü %50 civarına düşürmektedir (34).

Dört fazlı kemik/işaretli lökosit sintigrafisinin avantajına baktığımızda; osteoartropati ile birlikte bulunan osteomyelitin tanısında sintigrafinin doğruluğunun %92'ye yükseldiğini ve 4 fazlı kemik/işaretli lökosit sintigrafisinin özgüllüğünün MRG'den daha yüksek olduğunu görüyoruz (35).

İşaretli lökosit sintigrafisi (Tc-99m HMPAO işaretli veya In-111 işaretli lökosit); genelde enfeksiyon odağında tutulur, iyileşen kemikte tutulmaz, duyarlılığı (%72-100), özgüllüğü yüksektir (%67-100) (ortalama %80). Enfeksiyonun iyileşmesi durumunda aktivite tutulumu azalır ve kaybolur. Tedaviye verilen cevabın değerlendirilmesinde kullanılır. Dezavantajlarına baktığımızda; anatomik rezolüsyonu düşük bir yöntemdir. Diyabetik osteoartropatide ve antibiyotik tedavisinde doğruluğu etkilenir ve zaman alıcı bir tetkiktir. Bu nedenle osteomyelit ile nöropatik osteoartropatiyi birbirinden ayırabilmesi için kemik sintigrafisi ile birlikte yapılması gerekir, bu takdirde duyarlılığı %100, özgüllüğü %83'e yükselir (34,36).

İşaretli lökosit/kemik iliği sintigrafileri kullanıldığında; işaretli lökosit sintigrafisi her iki durumda pozitif bulgu verdiği için özgüllüğü düşüktür. İşaretli lökosit/Tc-99m sülfür kolloid kemik iliği sintigrafisi nöropatik eklem/enfeksiyon ayırıcı tanısını kolaylıkla yapabilir (37).

### **Sonuç**

DA'da, enfeksiyon ve ülserlerinin en yaygın komplikasyonu, kronik osteomyelittir. Klinik tanıyı koyma aşamasında esas olan osteomyelitten şüphelenmek olmalıdır. Diyabetik hastalarda, laboratuvar testleri yeterli sonuç vermemektedir. Kemik dokudan alınan uygun örnekler ile yapılan kültür ve histolojik incelemeler, altın standart olarak kabul edilmektedir. Görüntüleme yöntemi olarak direkt grafi ve MR görüntüleme, günümüz pratiğinde en çok kullanılan yöntemlerdir.

Üç fazlı kemik sintigrafisi, duyarlılığı yüksek olmakla birlikte, özgüllüğü düşük bir testtir (22,38). Dolayısıyla, değerlendirme negatif ise muhtemel bir osteomyelit dışlanır. Ancak, yalancı pozitif oranın yüksek olması, özgüllüğünü azaltmaktadır ve bu nedenle, osteomyelit

tanısında kullanımı sınırlıdır; özellikle nöropatik ayak, kırık, tümör, artrit ve cerrahi sonrası değişiklikler ile karışır. Ayrıca, başarılı tedavi sonrası dahi aylarca pozitif kalabildiği için, enfeksiyonun devam edip etmediği konusunda doğru bilgi vermeme ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır (39). Bunun yanı sıra, pahalı olması, deneyimli personele ihtiyaç duyulması ve zaman alması nedeniyle rutin kullanımı zordur.

Diyabete bağlı kronik osteomyelit tedavisinde; enfekte bölgenin debridmanı, nekrotik dokuların temizlenmesi ve sistemik antibiyotik tedavisi, en geçerli yöntem olarak görünmekle birlikte, günümüzde bu hastaların takip ve bakımları halen sorun olmaya devam etmektedir.

### Kaynaklar

1. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-1053.
2. Aragón-Sánchez FJ, Cabrera-Galván JJ, Quintana-Marrero Y, et al. Outcomes of surgical treatment of diabetic foot osteomyelitis: a series of 185 patients with histopathological confirmation of bone involvement. *Diabetologia* 2008;51:1962-1970.
3. Lipsky BA. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 1997;25:1318-1326.
4. Jeffcoate WJ, Lipsky BA. Controversies in diagnosing and managing osteomyelitis of the foot in diabetes. *Clin Infect Dis* 2004;39(Suppl 2):115-122.
5. O'Meara S, Nelson EA, Golder S, et al. Systematic review of methods to diagnose infection in foot ulcers in diabetes. *Diabet Med* 2006;23:341-347.
6. Nelson EA, O'Meara S, Golder S, et al. Systematic review of antimicrobial treatments for diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 2006;23:348-359.
7. Baker JC, Demertzis JL, Rhodes NG, Wessell DE, Rubin DA. Diabetic musculoskeletal complications and their imaging mimics. *Radiographics* 2012;32:1959-1974.
8. Ledermann HP, Morrison WB, Schweitzer ME. MR image analysis of pedal osteomyelitis: distribution, patterns of spread, and frequency of associated ulceration and septic arthritis. *Radiology* 2002;223:747-755.
9. Donovan A, Schweitzer ME. Use of MR imaging in diagnosing diabetes-related pedal osteomyelitis. *Radiographics* 2010;30:723-736.
10. Butalia S, Palda VA, Sargeant RJ, Detsky AS, Mourad O. Does this patient with diabetes have osteomyelitis of the lower extremity? *JAMA* 2008;299:806-813.
11. Rajbhandari SM, Sutton M, Davies C, Tesfaye S, Ward JD. 'Sausage toe': a reliable sign of underlying osteomyelitis. *Diabet Med* 2000;17:74-77.
12. Armstrong DG, Lavery LA, Sariaya M, Ashry H. Leukocytosis is a poor indicator of acute osteomyelitis of the foot in diabetes mellitus. *J Foot Ankle Surg* 1996;35:280-283.
13. Zgonis T, Stapleton JJ, Roukis TS. A stepwise approach to the surgical management of severe diabetic foot infections. *Foot Ankle Spec* 2008;1:46-53.
14. Lipsky BA. Infectious problems of the foot in diabetic patients. In: Bowker JH, Pfeifer MA, editors. *The diabetic foot* 6th Edition. St. Louis, MO: Mosby; 2001. p. 467-480.
15. Michail M, Jude E, Liaskos C, et al. The performance of serum inflammatory markers for the diagnosis and follow-up of patients with osteomyelitis. *Int J Low Extrem Wounds* 2013;12:94-99.
16. Fleischer AE, Didyk AA, Woods JB, Burns SE, Wrobel JS, Armstrong DG. Combined clinical and laboratory testing improves diagnostic accuracy for osteomyelitis in the diabetic foot. *J Foot Ankle Surg* 2009;48:39-46.
17. Enoth M, Larsson J, Apelqvist J. Deep foot infections in patients with diabetes and foot ulcer: an entity with different characteristics, treatments, and prognosis. *J Diabetes Complications* 1999;13:254-263.
18. Newman LG, Waller J, Palestro CJ, et al. Unsuspected osteomyelitis in diabetic foot ulcers. Diagnosis and monitoring by leukocyte scanning with indium in 111 oxyquinoline. *JAMA* 1991;266:1246-1251.
19. White LM, Schweitzer ME, Deely DM, Gannon F. Study of osteomyelitis: utility of combined histologic and microbiologic evaluation of percutaneous biopsy samples. *Radiology* 1995;197:840-842.
20. Ertugrul MB, Baktiroglu S, Salman S, et al. The diagnosis of osteomyelitis of the foot in diabetes: microbiological examination vs. magnetic resonance imaging and labelled leucocyte scanning. *Diabet Med* 2006;23:649-653.
21. Schweitzer ME, Daffner RH, Weissman BN, et al. ACR Appropriateness Criteria on suspected osteomyelitis in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Radiol* 2008;5:881-886.
22. Dinh MT, Abad CL, Safdar N. Diagnostic accuracy of the physical examination and imaging tests for osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers: meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2008;47:519-527.
23. Levine SE, Neagle CE, Esterhai JL, Wright DG, Dalinka MK. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of osteomyelitis in the diabetic patient with a foot ulcer. *Foot Ankle Int* 1994;15:151-156.
24. Shults DW, Hunter GC, McIntyre KE, Parent FN, Piotrowski JJ, Bernhard VM. Value of radiographs and bone scans in determining the need for therapy in diabetic patients with foot ulcers. *Am J Surg* 1989;158:529-530.
25. Enderle MD, Coerper S, Schweizer HP, et al. Correlation of imaging techniques to histopathology in patients with diabetic foot syndrome and clinical suspicion of chronic osteomyelitis. The role of high-resolution ultrasound. *Diabetes Care* 1999;22:294-299.

26. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2004;39:885-910.
27. Tehranzadeh J, Wong E, Wang F, Sadighpour M. Imaging of osteomyelitis in the mature skeleton. *Radiol Clin North Am* 2001;39:223-250.
28. Kapoor A, Page S, Lavalley M, Gale DR, Felson DT. Magnetic resonance imaging for diagnosing foot osteomyelitis: a metaanalysis. *Arch Intern Med* 2007;167:125-132.
29. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012;54:132-173.
30. Guyton GP, Saltzman CL. The diabetic foot: basic mechanisms of disease. *Instr Course Lect* 2002;51:169-181.
31. Markanday A. Diagnosing diabetic foot osteomyelitis: narrative review and a suggested 2-step score-based diagnostic pathway for clinicians. *Open Forum Infect Dis* 2014;1:060.
32. Khatri G, Wagner DK, Sohnle PG. Effect of bone biopsy in guiding antimicrobial therapy for osteomyelitis complicating open wounds. *Am J Med Sci* 2001;321:367-371.
33. Berendt AR, Peters EJ, Bakker K, et al. Diabetic foot osteomyelitis: a progress report on diagnosis and a systematic review of treatment. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24(Suppl 1):145-161.
34. Johnson JE, Kennedy EJ, Shereff MJ, Patel NC, Collier BD. Prospective study of bone, indium-111-labeled white blood cell, and gallium-67 scanning for the evaluation of osteomyelitis in the diabetic foot. *Foot Ankle Int* 1996;17:10-16.
35. Unal SN, Birinci H, Baktiroğlu S, Cantez S. Comparison of Tc-99m methylene diphosphonate, Tc-99m human immune globulin, and Tc-99m-labeled white blood cell scintigraphy in the diabetic foot. *Clin Nucl Med* 2001;26:1016-1021.
36. Schauwecker DS, Park HM, Burt RW, Mock BH, Wellman HN. Combined bone scintigraphy and indium-111 leukocyte scans in neuropathic foot disease. *J Nucl Med* 1988;29:1651-1655.
37. Palestro CJ, Mehta HH, Patel M, et al. Marrow versus infection in the Charcot joint: indium-111 leukocyte and technetium-99m sulfur colloid scintigraphy. *J Nucl Med* 1998;39:346-350.
38. Capriotti G, Chianelli M, Signore A. Nuclear medicine imaging of diabetic foot infection: results of meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2006;27:757-764.
39. Hartemann-Heurtier A, Senneville E. Diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Metab* 2008;34:87-95.