

**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**SİPROFLOKSASİN İLE HAZIRLANAN ANTİBİYOTİK Lİ
KEMİK ÇİMENTOSUNUN MEKANİK DAYANILIKLILIĞININ
BİYOMEKANİK OLARAK ARAŞTIRILMASI**

**DR. Talip Teoman ASLAN
UZMANLIK TEZİ**

SİVAS

2008

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ
ANABİLİM DALI

**SİPROFLOKSASİN İLE HAZIRLANAN ANTİBİYOTİK Lİ
KEMİK ÇİMENTOSUNUN MEKANİK DAYANILIKLILIĞININ
BİYOMEKANİK OLARAK ARAŞTIRILMASI**

DR. Talip Teoman ASLAN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. ZEKERİYA ÖZTEMÜR

SİVAS

2008

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi birikimlerini paylaşan , tıp eğitimim ve pratisyen hekimlik sürecimde öğrendiğim hekimlik ahlaki değerlerini deantoloji kuralları içinde uygulayan değerli hocalarım ; Prof. Dr. Tansel Ünsaldı'ya, Prof. Dr. Okay Bulut'a, Doç. Dr. S. Gündüz Tezeren' e, Yrd. Doç. Dr. Hayati Öztürk'e, Yrd.Doç. Dr. Zekeriya Öztür'e ve Yrd. Doç. Dr. Ali Öztürk'e saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Tez aşamamda yardımını esirgemeyen ve tez danışmanlığımı yapan Yrd.Doç. Dr. Zekeriya Öztür'e teşekkür ederim.

Tezim için gerekli olan toz halindeki antibiyotiğin hazırlanmasında yardımcı olan Farmakoloji A.D. Arş. Grv. Dr. Ahmet Altun'a, kompresyon testlerinin yapılmasında yardımcı olan Makine Müh. Mahmut Çiftçi'ye ve sonuçların değerlendirmesine yardım eden Biyoistatistik A.D. 'dan değerli hocam Yrd.Doç.Dr.Ziyet ÇINAR'a, teşekkür ederim.

ÖZET

1960 ' lı yılların ortalarından itibaren kalça, 1980 ' lerin başından itibaren de diz artroplastileri ortopedistler tarafından uygulanan en yaygın ve başarılı cerrahi girişimlerden olmuştur. Enfeksiyon eklem artroplastisi sonrası gelişebilecek en ciddi komplikasyonlardan biridir. Total eklem cerrahilerinde enfeksiyon meydana geldiğinde antibiyotikli spacer kullanımı ve/veya kemik çimentosuna antibiyotik katılması sıkça kullanılan tekniklerdendir. Spacerlar kan seviyesinde minimal etkiler göstererek enfeksiyon bölgesinde yüksek dozda antibiyotik konsantrasyonu sağlar .

Protez enfeksiyonlarında kemik çimentosuna katılacak spesifik antibiyotik dozları henüz standardize edilmemiştir. Kemik çimentosuna eklenen antibiyotiklerle ilgili temel problem yüksek dozlarda meydana gelen mekanik güçteki azalmadır.

Florokinolonlar özellikle gram negatif bakterilere etkin geniş spektrumlu antibakteriyel ajanlardır. Siprofloksasin eklenmiş polimetilmetakrilat (PMMA) ile ilgili yayınlar mevcuttur.

Çalışmamızda a.a.p. BonOs[®] HF (aap Biomaterials GmbH Et Co. KG Dieburg,Germany) marka 40 gr kemik çimentosuna 500mg, 1000mg ve 1500mg toz siprofloksasin, birinci kuşak çimentolama yöntemi ile karıştırıldı.

Amerikan Test ve Malzemeler Cemiyeti (American Society for Testing and Materials, ASTM) standartlarına göre, kompresyon testleri yapılarak, verilerin değerlendirilmesinde Varyans Analizi ve Tukey testi kullanıldı. Gruplara ait kırılma nokta ölçümleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulundu ($p < 0,05$) .Gruplara ait kırılma noktaları ikişerli karşılaştırıldığında kontrol grubu ile diğer tüm gruplar arası farklılık önemli bulunurken ($p < 0,05$) , 500 mg-1000 mg , 500mg- 1500 mg , 1000mg – 1500 mg arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p < 0,05$) .

Sonuç olarak; yaptığımız çalışmada siprofloksasinin her üç dozundada ASTM standartları olan 70 MPa nın üzerinde değerler elde edilmiştir. Etkene yönelik antibiyotik kullanımıyla daha efektif bir klinik netice alınacağı ve etki spektrumu geniş, daha önce çimento ile olan etkileşimi araştırılmış ve kullanılabilirliği gösterilmiş siprofloksasinin araştırmamızla biyomekanik dayanıklılığının gösterilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Siprofloksasin, kemik çimentosu, kırılma noktası.

SUMMARY

After the middle third of 1960 the hip arthroplasty and 1980' s the knee arthroplasty techniques commonly and successfully used by orthopedicians. Infection is the serious complication after the joint arthroplasty. When the infection occur after joint arthroplasty, the spacer frequently use with or without bone cement. Spacers formed with use of antibiotic-loaded cement deliver high doses of antibiotics at the site of the infection and can achieve local concentrations higher than those achieved with systemic antibiotics alone, with little effect on serum levels. The proper dosage of a specific antibiotic to be used in polymethylmethacrylate bone cement for the treatment of an established infection at the site of a prosthetic joint is not yet standardized.

Its effect on the mechanical strength of cement is a major concern as high dose of antibiotic was a significant reduction in mechanical strength of bone cement.

Floroquinolones are highly potent antibacterial agents with a broad spectrum of activity including high potency against gram-negative bacteria. Data also are available for ciprofloxacin-loaded PMMA (polymethylmetacrylate).

In our study we use ; 40 gr AAP Bonos mark bone cement (aap Biomaterials gmbH Et Co. KG Dieburg,Germany). Cement is preapered with first generation cement technique. Into this we mixed 500 mg, 1000 mg or 1500 mg powder ciprofloxacin .

For the standarts of American Society for Testing and Materials (ASTM); using the compression tests, evaluation of datas made by test of Tukey and Variant Analysis. The comparison of the different groups broken points found significant ($p < 0.005$). When we compare the study groups with control group the results were evident ($p < 0.005$). But when we compare the 500 mg, 1000m or 1500 mg ciprofloxacin groups the results founds unimportant ($p < 0.005$).

As the result; both three dose of ciprofloxacin datas found over the ASTM standarts (70 MPa) in our study. More effective clinic results can obtain using the agent spesific anthibiotics. In our research we aim to show ciprofloxacin biomechanic resistance , usefullability and extencive effect spectrum.

Key words: ciprofloxacin, bone cement, broken point

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
• TEŞEKKÜR.....	iii
• ÖZET.....	iv
• İNGİLİZCE ÖZET.....	v
• SİMGELER ve KISALTMALAR	vi
• TABLOLAR.....	vii
• ŞEKİLLER.....	vii
• GİRİŞ	1
• GENEL BİLGİLER	2
2.1. KEMİK ÇİMENTOSU (POLİMETİLMETAKRİLAT [PMMA]).....	3
2.2. TARİHÇE	3
2.3. KEMİK ÇİMENTOSUNUN İÇERİĞİ	4
2.4. POLİMERİZASYON	5
2.5. HAZIRLAMA	5
2.6. VİSKOZİTE	5
2.7. MEKANİK	6
2.8. POROZİTE	7
2.9. BAKTERİYEL REZİSTANS VE BİYOFİLM OLUŞUMU	7
2.10. GELECEK	8
2.11. BİYOMATERYALLERİN ÖZELLİKLERİNİN BAKTERİYEL ADEZYONA ETKİSİ	8
2.12. RUTİN ANTİBİYOTİKLİ KEMİK ÇİMENTOSUNUN KULLANIMININ AVANTAJLARI	9
2.13. RUTİN ANTİBİYOTİKLİ KEMİK ÇİMENTOSUNUN KULLANIMININ DEZAVANTAJLARI	10
2.14. MEKANİK DAYANIKLILIK	10
2.15. PMMA'NIN YAPISAL ÖZELLİKLERİNE ANTİBİYOTİKLERİN ETKİSİ	11
2.16. BİYOMEKANİK ÖZELLİKLERDEKİ DEĞİŞİKLİKLER	11
2.17. TOKSİSİTE	12
2.18. ALLERJİK REAKSİYON	13
2.19. ANTİBOTİKLİ KEMİK ÇİMENTOSUNUN MALİYETİ	13
2.20. ANTİBİYOTİKLİ KEMİK ÇİMENTOSUNUN KLİNİK KULLANIMI	14
2.21. ANTİBİYOTİK EKLENMİŞ ÇİMENTO SPACER LARININ SINIFLANDIRILMASI	15
2.22. ANTİBİYOTİK SEÇİMİ	15
2.23. PROFİLAKSİDE KULLANILAN ANTİBİYOTİKLİ KEMİK ÇİMENTOSUNDAKİ ANTİBİYOTİĞİN SEÇİMİ	17
2.24. PMMA SPACER İÇİN ANTİBİYOTİK DOZLARI	17

2.25. ANTİBİYOTİKLİ ÇİMENTODAN ANTİBİYOTİĞİN SALINIMI	
2.26. PMMA SPACERDAN ANTİBİYOTİK SALINIMINA ETKİ EDEN FAKTÖRLER	18
2.27. GÜVENLİKLE İLGİLİ YAYINLAR	19
2.28. ANTİBİYOTİKLİ ÇİMENTO KULLANIMI İÇİN ÖNERİLER	20
2.29. FLOROKİNOLONLARIN ÖZELLİKLERİ	21
2.30. FLOROKİNOLONLARIN YAN ETKİLERİ	
2.31. SİPROFLOKSASİN	23
• GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. NUMUNELERİN HAZIRLANMASINDA KULLANILAN MALZEMELER VE	25
ALETLER	27
3.1.A. AKRİLİK KEMİK ÇİMENTOSU	29
3.1.B. ANTİBİYOTİK	30
3.1.C. HASSAS TERAZİ	
3.1.D. SAKLAMA KABI	30
3.1.E. ÇİMENTO KALIBI VE ROD	31
3.1.F. ÇEKME-BASMA DENEY CİHAZI	31
3.2. ANTİBİYOTİKLİ ÇİMENTONUN HAZIRLANIŞI	32
3.3. TEST MATERYALLERİNİN STANDARDİZASYONU	32
3.4. KOMPRESYON TESTLERİNİN YAPILMASI	33
3.5. İSTATİKSEL YÖNTEM	34
• BULGULAR.....	34
4.1. SONUÇLARIN İSTATİKSEL ANALİZİ	36
• TARTIŞMA.....	37
• SONUÇ VE ÖNERİLER.....	
• KAYNAKLAR.....	39
	41

SİMGELER ve KISALTMALAR

®	Ticari kayıtlı marka
ALP	Alkalen Fosfataz
ASTM	American Society for Testing and Materials
BaSO ₄	Baryum sülfat
BPO	Benzil peroksit
DMPT	N,N-Dimetil paratoludin
ISO	İnternational Organization for Standardization
MIC	Minimal İnhibitör Konsantrasyon
MMA	Metilmetakrilat
MPa	MegaPaskal
MRSA	Metisiline Dirençli <i>Staphylococcus Aureus</i>
MRSE	Metisiline Dirençli <i>Staphylococcus Epidermidis</i>
N	Newton
PMMA	Polimetilmetakrilat
PROSTALAC	Prosthesis of Antibiotic Loaded Acrylic Cement
RA	Romatoid Artrit
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TKP	Total Kalça Protezi
ZrO ₂	Zirkonyum dioksit

TABLULAR

	Sayfa No
Tablo I. PMMA ile uyumlu antibiyotikler	17
Tablo II. Profilaksi ve tedavi şeması + piyasadaki antibiyotikli çimentolar ve içerikleri	19
Tablo III. Florokinolon grubu antibiyotiklerin sınıflandırılması	26
Tablo IV. Dört grup için elde edilen kırılma noktaları	38
Tablo V. Dört grubun kompresyon dayanım sonuçları ortalaması	39
Tablo VI Gruplar Arası Ortalama (Mean) Kırılma Noktaları	40

ŞEKİLLER

Şekil 1. Akrilik Kemik Çimentosunun İçeriği	4
Şekil 2. El yapımı eklem şeklinde olmayan spacer	15
Şekil 3. Rush pin ile elle yapılan eklem şeklindeki spacer ve postoperatif grafisi	16
Şekil 4. Prosthesis of Antibiotic Loaded Acrylic Cement(PROSTALAC)	16
Şekil 5. Siprofloksasinin Kimyasal Yapısı	26
Şekil 6. a.a.p. BonOs® HF (aap Biomaterials GmbH Et Co. KG Dieburg,Germany) marka, 40 gr radyopak kemik çimentosunun içeriği	30

RESİMLER

Resim 1.

Resim 2.

Resim 3.

Resim 4.

Resim 5.

Resim 6.

Resim 7.

Resim 8.

Resim 9.

Resim 10.

Resim 11.

Resim 12.

Resim 13.

GİRİŞ

Total eklem cerrahilerini takiben meydana gelen derin yara enfeksiyonları hekimler ve hastaların karşılaştığı en yıkıcı komplikasyondur.

1970 yıllarında Buchholz ve Engelbrecht (1) polimetilmetakrilat'a (PMMA) antibiyotik katılmasını tanımlamışlardır.

Özellikle Avrupada primer ve revizyon kalça artroplastilerinde antibiyotikli kemik çimentosu kullanımı yaygındır.

İskandinavların revizyon diz ve kalça artroplastilerinde % 95 oranında antibiyotikli kemik çimentosu kullandıkları tesbit edilmiştir (2,3). Norveçteki (2) cerrahların %48'i , İsveçte (2) ise % 85'inin primer artroplastilerde antibiyotikli çimento kullandıkları bildirilmiştir. İngilteredeki cerrahların % 69' u primer artroplastilerde antibiyotik kullanmaktadır (2).

Spacerlar kan seviyesinde minimal etkiler göstererek enfeksiyon bölgesinde yüksek dozda antibiyotik konsantrasyonu sağlar (4-6).

Kemik çimentosunda antibiyotik kullanılmasının bir çok avantajı vardır ; lokal yüksek antibiyotik seviyesinin sağlanması **E 16**, düşük sistemik toksisite **E 17-19** ve minimal lokal doku toksisitesi **E 18-20** gibi. Yüksek lokal antibiyotik seviyelerinin sağlanması ile aynı zamanda uzamış sistemik antibiyotik kullanımının yan etkilerinin azaltılması sağlanır. **E**

Kemik çimentosuna eklenen antibiyotiklerle ilgili temel problem yüksek dozlarda meydana gelen mekanik güçteki azalmadır. **A**

Antibiyotik emdirilmiş çimentolar, hem antibiyotik hemde yük taşıyıcısı olarak görev yapmaktadır. Bu nedenle çimentoya katılacak antibiyotik miktarda mekanik dayanım açısından önem taşımaktadır.

PMMA'nın polimerizasyon süreci ekzotermik bir süreçtir, reaksiyon ısısı ortalama 94 C° dir **E 21** ancak 124 C° ye varan ısılar kaydedilmiştir **E 22**.

Bu nedenle çimento içine katılması düşünülen antibiyotiğin yüksek sıcaklıkta stabil olması gerekmektedir. Toz formunda elde edilebilir olmalıdır.

Teikoplanin, gentamisin, tobramisin, vankomisin, moksifloksasin ve siprofloksasinin kemik çimentosuyla birlikte kullanımları, salınımları ve biyomekanik dayanlıkları ile ilgili literatürde çok sayıda çalışma mevcuttur.

Siprofloksasin, kemik çimentolarına yakın zamanda katılmaya başlanmıştır. Avantajları;spektrumunun geniş olması, elde edilebilirliğinin kolay olması ve gelişmekte olan ülkelerde maliyet açısından daha cazip olmasıdır. Ayrıca enfekte protezlerde etkenin üretilebildiği çağımızda etkene yönelik duyarlı antibiyotiklerin kullanılması daha etkili tedavi şekli olacaktır. Kliniğimizde bir çok klinikte olduğu gibi teikoplanin rutin olarak kullanılmaktadır ancak etkene yönelik antibiyotik kullanımıyla daha efektif bir klinik netice alınacağı ve etki spektrumu geniş, daha önce çimento ile olan etkileşimi araştırılmış ve kullanılabilirliği gösterilmiş siprofloksasinin araştırmamızla biyomekanik dayanıklılığında gösterilmesi bu amaca hizmet edecektir.

Yakın gelecekte alternatif antibiyotikler ve antiseptik ajanların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

GENEL BİLGİLER

2.1-KEMİK ÇİMENTOSU (POLİMETİLMETAKRİLAT [PMMA])

PMMA günlük yaşamda sıklıkla kullanılan bir polimerdir.

2.2-TARİHÇE

Plexiglas 20. yüzyılın başlangıcında geliştirilen akrilik bir reçinedir. 1936 yılında Metilmetakrilat(MMA) geliştirildi ve dişçilik ve kraniyofasiyal cerrahide kullanılmaya başlandı. 1950' lerin sonunda John Charnley laboratuvarında modern çimentolama tekniğini geliştirmiştir. **B**

2,3

1970 öncesinde enfeksiyon oranının % 7' nin üzerinde olması Buchholz ve ark. nın kemik çimentosuna antibiyotik eklemelerine yol açtı. Buchholz, enfeksiyon oranını % 6' nın altına kadar indirmiştir. **B**
18 1970 yıllarında Buchholz ve Engelbrecht PMMA ya anbiyotik katılmasını tanımlamışlardır. **E 11**

2.3-KEMİK ÇİMENTOSUNUN İÇERİĞİ **B**

Kemik çimentoları genel olarak sıvı ve toz olarak iki komponentten oluşur. Toz genelde tipik olarak 40 mikron büyüklüğündeki taneciklerden meydana gelir. Bu toz partiküller homopolimer PMMA veya MMA kopolimeri, polimerizasyon sürecinde tetikleyici olan Benzil peroksit (BPO), radyoopasiteyi sağlayan zirkonyum veya baryum sülfat ($BaSO_4$) ve bir antibiyotik çoğunlukla aminoglikozit olan gentamisinden oluşmaktadır. İkinci komponent olan sıvı ana olarak monomer MMA içermektedir fakat polimerizasyon sürecinde ikincil aktivatör olarak N,N-Dimetil paratoludin (DMPT) ve sıvı kısmın saklanması için monomerin stabilizasyonu için hidrokinon içermektedir (Şekil 1).

TOZ	SIVI
■Polimer Polimetilmetakrilat/kopolimer (PMMA)	■Monomer Metilmetakrilat (MMA)
■Tetikleyici Benzil peroksit (BPO)	■Akselator N,N-Dimetil paratoludin(DMPT)
■Radyoopasite Zirkonyum dioksit (ZrO ₂)	■Stabilizator örneğin Hidrokinon
■Antibiyotik Örneğin siprofloksasin	

Şekil 1 : Akrilik Kemik Çimentosunun İçeriği **B**

2.4-POLİMERİZASYON **B**

İki komponentin karıştırılmasıyla polimerizasyon başlar. Oda sıcaklığında monomerin polimerizasyonu sadece serbest radikallerin varlığında aktive olabilir. Radikaller en azında bir çift paylaşılmamış elektronu olan atom yada atomlardır. Bu radikaller toz içerikteki tetikleyici BPO ve sıvı içerikteki akselerator DMPT nin reaksiyonunda ortaya çıkarlar. Bu nedenle bu polimerizasyon serbest radikal polimerizasyonu olarak adlandırılır. Polimerizasyon süreci ısı ortaya çıkaran ekzotermik bir reaksiyondur. Çimentolama yapılan kalça yüzeyinde ısı 40-46 C° olarak ölçülmüştür. Bu ısı **B 4,5** proteinlerin koagülasyon sıcaklığına çok yakındır. Polimerizasyonun sona ermesiyle ısı düşer ve sement büzülmeye başlar. Monomerlerin %2 ile %6 sı kalır ve çoğunlukla akciğerlerce atılır yada sitrik asit siklusunda metabolize edilir.

Kirschner **B 6** kemik çimentosunda monomerlerin %0.5 inin kaldığını buldu. Monomerler aseptik gevşeme yada herhangi bir kardiyovasküler yada toksik reaksiyondan sorumlu değildir. Bu Schlag'ın klinik ve deneysel çalışmalarıyla ispatlanmıştır **B 7**

Tetikleyici ve akseleratorün tümü polimerizasyon sürecinde kullanılmaz. Benzil peroksit, benzoata ve DMPT, monomeril-p-toludine dönüşür veya polimer zincirleri olarak değişmeden kalır. Günde DMPT, 0.002 gr/cm² oranında zararsız olarak salınır. Bu konsantrasyon kemik çevresinde hücrese seviyede dönüşümsüz reaksiyonlara sebep olmaz.

2.5-HAZIRLAMA **B**

Cerrahi sırasında kemik çimentosunun rutin hazırlanışı için polimerizasyon süreci 4 faza ayrılır; karıştırma, bekleme, çalışma ve sertleşme.

Hazırlama özelliği Uluslararası Standardizasyon Organizasyonu' nun (International Organization for Standardization , ISO) 5833 kodlu yöntemine göre test edilir. Karıştırma fazı sıvının toza

kariştirilmesiyla başlar ve homojenite sağlanıp kariştırma kolaylaşana kadar sũrer. Sıklıkla hamur her 5 saniyede eldivenin farklı bir yeri sement ũzerinde farklı bir bũlgeye dokundurularak test edilir. Çimento yapışmadığında bekleme fazının sonu gelmiştir. Sonra alışma fazı başlar. Bu faz imento elle yoğrulamadığında biter. Sertleşme fazı son aşamadır, bu aşamada ısı artışı pik yapar.

2.6-VİSKOZİTE B

Viskozite makaslama kuvveti altında sıvının deformasyona olan direnci olarak ۆlçũlũr ve sıvının yoğunluğu olarak tarif edilir. Viskozite aynı zamanda sıvının akış ve sũrtũnme direnci olarak tanımlanır. Sıvı gũrũnũřũne gũre cıvık ise dũřũk , yoğun ise yũksek viskozitelidir.

2.7-MEKANİK

Kemik imentosunun en ۆnemli gũrevi implanta binen yũkũ kemiğe aktarmaktır. Kemik imentosunun mekanik gũcũnũ değerlendirmek için çeşitli parametreler kullanılmaktadır. Test metodları ISO yada uluslar arası standartlara gũre yapılmaktadır. Testler statik yada dinamik olabilir. Yorgunluk direnci ve çatlağın yayılması gibi bazı yetmezlik mekanizmaları için tekrarlayan yũkler uygulanır (Resim 1)



Resim 1 : Statik Direnç Özelliklerinin Değerlendirilmesinde Kullanılan Test Cihazı

Ascherl ve ark. (...)’dan alınmıştır.

Genellikle şu statik direnç ۆzellikleri kullanılır; bũkũlme direnci, kompresyon direnci ve gerilme gũcũ.

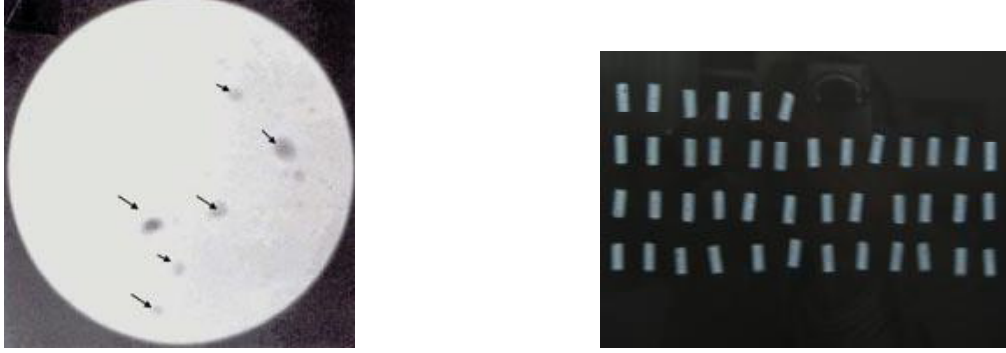
ASTM standartlarına gũre implant fiksasyonu için kemik çimentolarının kompresif direnci ≥ 70 MegaPaskal(MPa) ($1\text{Pa}=0.00001\text{ bar}= 1\text{ N/m}^2$) olmalıdır. **B**

2.8-POROZİTE (GÖZENEKLİLİK)

Kariştırma esnasında imento mantosuna nũfuz eden hava, kemik çimentolarının mekanik ۆzelliklerini ve uzun dũnem stabilitelerini etkiler. Polimerizasyon esnasındaki yũksek ısı altında buharlaşan monomerlerin sonucunda boşluklar oluşabilir. Ek olarak kemik yatağına uygulanırkende hava imento arasında kalabilir. Porozite nonsolid volũmũn total volũme olan oranıdır.

Başarılı bir fiksasyon için total porozitenin <0.05 (%5) olması gerekir. Radyolojik olarak porların tesbit edilebilmesi için en az 1 mm çapında olmaları gerekir (Resim 2).

bu ebatan büyük porlara makropor denilir. Mikroporlar 1 mm den küçüktür ve çimento örnekleri yüzeyinde mikroskopik tekniklerle gösterilebilir. **B 8** Solid fiksasyonu başarabilmek için porların çapı ve sayısını minimuma indirmek gerekir ki bu boşluklar kırılmanın başlangıcı ve yayılmasıyla kemik mantosunun sağlamlığını etkiler. Vakumla karıştırma por oluşumunu önlemede en önemli yöntemdir.



Resim 2 : Radyolojik Olarak Tesbit Edilen Porlar

A) Ascherl ve ark. (...)’dan alınmıştır. B) Deneydeki Kontrol Grubunun Grafisi

2.9-BAKTARİYEL REZİSTANS VE BİYOFİLM OLUŞUMU

Özellikle Avrupada primer ve revizyon kalça artroplastilerinde antibiyotik eklenmiş çimentoların kullanım eğilimi vardır. Şüphesiz bakteriler sentetik ve metalik yüzeylere yapışmakta ve bir film tabakası oluşturarak kendilerini korumaktadırlar. Bu tabakaya biofilm tabakası denir. Polisakkaritlerden oluşan glikokaliks yapısındadır. Biofilmler özel yapıdaki hidrojellerdir beslenme kanalları ve mesaj kanalları olan küçük kanalikülleri ile karakterizedir. Biofilm içindeki bakteriler genellikle yaygın antibiyotiklere karşı rezistans gösterirler. En kötü bakteriler metisiline dirençli *Staphylococcus Aureus* (MRSA) ve metisiline dirençli *Staphylococcus Epidermidis* (MRSE)’ dir. Antibiyotikli çimento çevresindeki biofilm oluşumunun azaldığına dair önemli kanıtlar mevcuttur. Erken postoperatif dönemde (10 saat) yüksek bir hızla % 30 un üzerinde yıkım olur, takip eden 2 hafta yavaş yıkım fazıdır ve %60 ı yıkılır, %10’ luk kısmı postoperatif 3. fazda haftalar sonra yıkılır. Antibiyotiklerin salınımı özellikle yorgunluk direnci olmak üzere çimentoların mekanik dirençlerini minimal etkilerler. Başka antibiyotikler özelliklede sıvı solüsyonlar eklendiğinde dikkat edilmeli, özellikle fiziko-kimyasal ve mekanik özellikler değişebilir ve uzun dönem stabiliteyi azaltabilir. Bazı antibiyotikler sertleşme fazını dahi etkilerler.

2.10-GELECEK B

Primer artoplastilerde büyük ihtimalle antibiyotik kullanımı yaygınlaşacaktır.

Yakın gelecekte alternatif antibiyotikler ve antiseptik ajanların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

2.11-BİYOMATERYALLERİN ÖZELLİKLERİNİN BAKTERİYEL ADEZYONA ETKİSİ

Tüm cerrahi işlemler bakteriyel kontaminasyona açıktır. Maathuis ve ark. asetabular oyucular ve femoral raspalardan primer total kalça protezi (TKP) sırasında aldığı kültürlerde, 67 hastanın 20 sinde (% 30) en az bir pozitif kültür elde etmiştir. **C 6**

Biyomateryallerin multifaktöriyel olarak bakteriyel kolonizasyona duyarlılıkları artmıştır. İmplantasyon sonrası yabancı maddeye immün reaksiyon neticesinde meydana gelen ve biofilm adı verilen implant yüzeyinde bir film tabakası oluşur. **C 7**

Eğer mikroorganizmalar biyomateryal yüzeyine ulaşabilirse bu biyofilm tabakasına yapışır. Buda bakterilerin fizikokimyasal yüzey özelliklerini değiştirir. **C 9**

Deneysel bir çalışmada biyomateryaller üzerinde çok sayıda koagülaz negatif stafilokokus aureus kolonizasyonu gösterilmiştir. **C 10** . Kolonizasyon zamana bağlıdır ve kemik çimentosuna göre, paslanmaz çelik ve alüminyumda 15 kat polietilende 4 kat artmıştır. **C 10**

Başka bir çalışmada tıbbi paslanmaz çelik, titanyum, hidroksiapatit ve hidroksiapatit kaplı titanyum implantlarda da koagülaz negatif stafilokokus aureus gösterilmiştir. **C 11**

Diğer 3 biyomateryale göre hidroksiapatitte bakteriyel yapışmanın daha fazla olduğu görülmüştür. Bu ispatlanmamıştır ancak yüzey düzensizliği ve fizikokimyasal özelliklerden kaynaklanabilir.

Biyomateryalin yüzey düzensizliği bakteriyel adezyon hızını artırır. Bakteri biyomateryale yapıştığı zaman polisakkarit ve proteinden oluşan bir matrix olan biyofilmi oluşturur.

Biyofilm oluşumundan korunmak için implantların yüzey değişiklikleri üzerine odaklanılmıştır. **C 16-17**

Birçok araştırmacı antibiyotikli kemik çimentosunda bile biyofilm tabakasının oluştuğunu göstermiştir. **C 19-21** Bunlarda göstermektedir ki; antibiyotik biyofilm tabakası oluşumunu azaltmakta fakat tamamen engellememektedir.

2.12-RUTİN ANTİBİYOTİKLİ KEMİK ÇİMENTOSUNUN KULLANIMININ AVANTAJLARI

Antibiyotikli kemik çimentosunun ilk avantajı derin periprotetik enfeksiyonların önlenmesinde profilaktik bir metod olmasıdır. Geçen üç dekatta birçok deneysel çalışma ile bu etki gösterilmiştir. Bir köpek deneyinde sade antibiyotik kullanımına göre antibiyotikli çimento kullanımının implant enfeksiyonunu azalttığı gösterilmiştir($p<0.05$). **C 38**. bu sonuç bir tavşan modelinde yapılan çalışma ile doğrulanmıştır **C 39,40** .

340 primer diz artroplastisinde yapılan prospektif randomize bir çalışmada **C 41** ,178 dizde (grup 1) sefuroksim eklenmiş çimento,162 dizde (grup 2) sade çimento kullanılmıştır. Grup 1 de derin enfeksiyona rastlanmamıştır ancak grup 2 de 5 dizde (% 3.1) derin enfeksiyon gelişmiştir($p 00.0238$).

Buna karşın gentamisin eklenmiş çimentonun ikincil operasyonlarda kullanımında, istatistiksel olarak daha iyi sonuçlar elde edildiği görülmüştür. Enfeksiyon oranı primer cerrahilerde % 0.81, revizyon cerrahilerinde %3.46 olarak bulunmuştur. **C 47** Bu muhtemelen latent yada tanımlanmamış enfeksiyonlardan kaynaklanmaktadır.

Norveçte 1987-2001 yılları arasına yapılan geniş randomize bir çalışmada 22.170 primer total kalça replasmanı değerlendirilmiş. Sadece sistemik antibiyotik verilerde(5960 hasta) antibiyotik eklenmiş çimento kullanılanlara(15.676) göre 1.8 kat daha yüksek enfeksiyon saptanmıştır(p=0.01). **C 36**

Bu çalışmalar doğrultusunda antibiyotik eklenmiş çimentonun enfeksiyon profilaksisinde etkin olduğu görülmektedir.

Kemik çimentosunda antibiyotik kullanılmasının bir çok avantajı vardır ; lokal yüksek antibiyotik seviyesinin sağlanması **E 16**, düşük sistemik toksisite **E 17-19** ve minimal lokal doku toksisitesi **E 18-20** gibi. Yüksek lokal antibiyotik seviyelerinin sağlanması ile aynı zamanda uzamış sistemik antibiyotik kullanımının yan etkilerinin azaltılması sağlanır. **E 15**

2.13-RUTİN ANTİBİYOTİKLİ KEMİK ÇİMENTOSUNUN KULLANIMININ DEZAVANTAJLARI

Antibiyotikli kemik çimentosunun kullanımının dezavantajları PMMA üzerindeki mekaniksel ve yapısal etkiler, çimentodan yüksek oranda salınan antibiyotiğin sistemik toksisitesi , alerjik reaksiyonlar, ilaç direnci ve maliyettir.

2.14-MEKANİK DAYANIKLILIK

40 gramlık kemik çimentosu içerisine 4,5 gramın üzerine toz gentamisin veya sıvı antibiyotiklerin eklenmesiyle kompresif güçler ASTM standartlarının altına düşer. **C 50**

Kemik çimentosu içine sıvı gentamisinin eklenmesiyle bakterisidal bir etki görülmesine rağmen kemik çimentosunun mekanik özellikleri azalmaktadır. **C 52**

Elimizde düşük doz (< 2 gram / 40 gr çimento) antibiyotik kullanımının enfeksiyonları önlediklerini gösteren bir veri olmamasıyla birlikte çimentonun mekanik performansını düşürdüğüne dairde bir kanıt yoktur. **C 44**

Simplex P kemik çimentosu içine elle tobramisinin eklenmiş, sade çimento ve tobramisin eklenmiş kemik çimentosunun mekanik güçleri karşılaştırıldığında mekanik gücünün %36 oranında azaldığı izlenmiştir. **C 24**

Bu bulgular daha önce yapılan iki çalışmayla **C 53 , 54** örtüşmemektedir ; Palacos R (Smith and Nephew) kemik çimentosu içine eklenen toz gentamisin veya eritromisin+kolitsin veya tobramisin eklenen Simplex P bone karşılaştırıldığında dayanıklılık güçlerinin sade çimento kullanılan kontrol grularına göre azalmadığı tespit edilmiştir.

Gentamisinin çimento içine katılma metodları da değerlendirilmiştir. Elle karıştırılma esnasında antibiyotik tozlarının öğütülmesi kemik çimentosunun mekanik özellikleri etkilenmesi açısından önem arz etmektedir.

Elle karıştırma karşılaştırıldığında vakumla karıştırmanın kemik çimentosunun dayanıklılığını artırdığı gösterilmiştir (p < 0.0001) **C 55**

Demirel(**Demirel'in Tezi**) tarafından yapılan 4 farklı yöntemle hazırlanan antibiyotikli kemik çimentosunun mekanik dayanımı adlı çalışmada yüksek vakum ve yüksek vakum + vibrasyonla karıştırmanın elle ve vibrasyonla karıştırmaya oranla antibiyotikli kemik çimentosunun mekanik dayanıklılığını artırdığı tesbit edilmiştir ($p < 0.001$). yüksek vakum ile yüksek vakumla kombine vibrasyonla karıştırma karşılaştırıldığında ; proof stress değerleri arasında anlamlı fark bulunmazken ; kırılma değerleri açısından yüksek vakumla kombine vibrasyon grubu lehine anlamlı fark bulunmuştur.

Tüm gruplarda % 2 proof stres için ASTM F451-99a standartlarında öngörülen 70 MPa'nın üzerinde değerler elde edilmiş ($p < 0.001$) , kırılma değerlerinde ise sadece vibrasyon uygulanan grupta 70 MPa'nın altında değer elde edilmiştir ($p < 0.001$).

2.15-PMMA'NIN YAPISAL ÖZELLİKLERİNE ANTİBİYOTİKLERİN ETKİSİ

Birçok çalışma 40 gr çimento içine 1 gr toz halindeki antibiyotiğin eklenmesinin çimentonun dayanıklılığında önemli bir etki yapmadığını göstermiştir. **N 30,32**

Bargar ve ark. 40 gr PMMA içine 1.2 gr tobramisin eklenmesiyle bükülme kuvvetinde % 13 azalma tesbit etmişlerdir. **N 33**

Gogus ve ark. bükülme ve kompresyon gücünde belirgin azalma olduğunu söylemişlerdir. **N 34**

He ve ark. Palacos R ile yaptıkları çalışmada gentamisin eklenmesiyle kompresyon gücünde azalma saptamışlardır. **N 35**

40 gr PMMA içine 1 gramın üzerinde toz antibiyotik katılması önemli ölçüde çimentoda zayıflamaya sebep olabilir. Lautenschlager ve ark. 40 gramlık pakete 4.5 gramın üzerinde toz gentamisinin eklenmesiyle kompresyon gücünün ASTM standartlarının altına düştüğünü göstermişlerdir. **N 36** . Bu grup aynı zamanda çimento içine sıvı antibiyotiklerin katılmasının çimento dayanıklılığında önemli ölçüde azalmaya sebep olduğunu göstermiştir. **N 37**

2.16-BİYOMEKANİK ÖZELLİKLERDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

Antibiyotikler çimento matriksinin bozulmasına neden olduğundan kemik çimentosunun mekanik özellikleri üzerinde önemli rol oynar. **H58,61**. Yüksek doz antibiyotik eklenmesi (4,5 gramın üzerinde toz) kemik çimentosunu zayıflatır ve bu çimentolar protez tespitinde kullanılmamalıdır. **H 58** Sıvı antibiyotikler , çimento reaksiyonunda gerekli olan katalizoru dilüe ettiklerinden çimentonun dayanıklılığını azaltırlar. **H 2,76**

Seldes ve ark. çimento içerisine sıvı gentamisin eklenmesi ile kompresyon %49, tensil gücü %46 oranında düştüğünü tespit etmişlerdir.**H 77** Başka bir çalışmada elle karıştırma ve ticari olarak hazırlanmış antibiyotikli çimentonun gücü karşılaştırılmış,elle karıştırmada güçte %36 azalma görülmüştür. **H 78**

Vakum altında karıştırma poroziteyi azalttığından mekanik özellikleride etkiler.**H 75 79**

2.17-TOKSİSİTE

TKP yapılan on hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 40 gramlık bir çimento içine 2 gram vankomisin katılmıştır ve kan seviyesi $< 3\mu\text{g/mL}$ bulunmuştur (toksik dozunun 3/1'i) ve vankomisin on gün sonra idrarda tespit edilememiştir. **C 57**

Sistemik toksisite olmamasına rağmen osteoblast ve osteosit fonksiyonları üzerine lokal toksisite olabilmektedir. Klinik olarak negatif hücresel bir etki tespit edilememesine rağmen in vitro çalışmalarda negatif etkiler tespit edilmiştir. Bir çalışmada dört gün süresince spongios kemikten elde edilen insan osteoblast hücreleri gentamisin'in değişik dozlarına (0 dan 1000 µg/mL) maruz bırakılmıştır. **C 60** >100 µg/mL dozunda ALP aktivitesinin azaldığı yine bu dozda 3H timidin fonksiyonlarının, ≥700 µg/mL dozunda ise total DNA' nın düştüğü görülmüştür. Tobramisin ile yapılan başka bir çalışmada ise <200 µg/mL seviyelerinde osteoblast replikasyonu üzerine etki etmediği gösterilmiştir. **C 61** 400 µg/mL konsantrasyonunda hücre replikasyonunu düşürdüğü , 10000 µg/mL dozunda ise hücre ölümüne sebep olduğu görülmüştür.

Sefazolin ve vankomisin'in osteoblastlar üzerine etkileride daha önce deneysel olarak gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre <1000 µg/mL konsantrasyonunda vankomisin'in çok küçük oranda osteoblast replikasyonunu etkilediği fakat 10000 µg/mL konsantrasyonunda hücre ölümüne sebep olduğu izlenmiştir. 100 µg/mL konsantrasyonundaki sefazolin'in osteoblast replikasyonunu etkilemediği, 200 µg/mL konsantrasyonunda replikasyonu düşürdüğü, 10000 µg/mL seviyesinde hücre ölümüne sebep olduğu izlenmiştir. **C 62** Görülmektedir ki vankomisin sefazolin veya diğer aminoglikozitlerle karşılaştırıldığında osteoblastlar üzerine daha az toksik etki göstermektedir.

Pedersen ve Lund gentamisin eklenmiş çimentonun farelerde osteoblast ve osteoklast fonksiyonlarını azaltarak kemik turnover'ını düşürdüğünü deneysel olarak göstermişlerdir. **N 42**

Isefuku ve ark. in vitro deneysel çalışmalarında 100 mg/L üzerindeki gentamisin seviyelerinde osteoblast proliferasyonunun inhibe olduğunu bulmuşlardır. **N 43**

Florokinolonların oluşturulan femur kırıkları üzerine etkilerini histopatolojik olarak test etmek ve karşılaştırmak amacıyla Tuncay ve ark. tarafından bir deneysel çalışma yapılmıştır. **F**

Çalışmada norfloksasin, ofloksasin, perfloksasin ve siprofloksasin kullanılmıştır.

Tüm florokinolon grubu antibiyotiklerin kontrol grubuna göre histopatolojik olarak kırık iyileşmesini anlamlı derecede geciktirdiği sonucuna varılmıştır.

2.18-ALLERJİK REAKSİYON

Richter-Hintz ve ark. PMMA içine gentamisin eklenen bir hastada tip 4 hipersensivite reaksiyonun bildirmişlerdir. **C 63**

2.19-ANTİBOTİKLİ KEMİK ÇİMENTOSUNUN MALİYETİ

Revizyon cerrahilerinde çimento spacer leri için yüksek dozda kullanılan antibiyotikler (40 gram çimento için 2 gramın üzerinde antibiyotik) hastane maliyetlerini düşürmektedir fakat rutin olarak yüksek doz antibiyotiklerin protezlerin sabitlenmesinde kullanılması önerilmemektedir.

Sade çimento ile 40 gramlık paketler içine eklenen çimento fiyatı karşılaştırıldığında 284 \$ ile 349 \$ arasında ekstra maliyet bildirilmiştir.

Maliyet analizleri açısından primer artroplasti uygulanacak hastalardan yüksek riskli olanların belirlenmesi ve buna göre antibiyotik kullanılması daha akılcı görülmektedir. Yüksek riskli hastalar ; RA, SLE, ilaç yada radyasyona bağlı immünsupresyon, tip 1 diyabet, önceki eklem enfeksiyonları, malign tümör ve hemofili olarak gruplandırılabilir.

İskandinavlar revizyon cerrahisinde antibiyotikli çimento kullanımı ile maliyetin düştüğünü bildirmektedir. **N 19,28,54**

Diz revizyon cerrahisinin maliyeti, aseptik gevşemeye göre iki kat, primer total diz protezine göre 3 ila 4 kat fazladır, maliyet artışının büyük oranda nedeni uzamış ve tekrarlayan hastanede kalış süresine bağlıdır. **H 6**

Revizyon cerrahileri hastanede uzun süre yatmayı gerektirir. Buda tilke ekonomisi için büyük yük ve sorun olmaktadır.

H

2.20-ANTİBİYOTİKLİ KEMİK ÇİMENTOSUNUN KLİNİK KULLANIMI

Total eklem replasmanlarındaki enfeksiyonlar dört kategoriye ayrılır;

Tip 1; erken postoperatif

Tip 2; geç kronik

Tip 3; akut hematojen

Tip 4; klinik olarak belli enfeksiyon olmadan pozitif intraoperatif kültür olması

Geç kronik enfeksiyonda son tedavi protokolü protez ve çimentonun çıkarılması, debritleme, antibiyotik eklenmiş çimentonun yerleştirilmesi, intravenöz antibiyotik kullanımı ve sonrasında geç revizyon artroplastisi olarak uygulanan iki aşamalı revizyon cerrahisidir.

İki aşamalı revizyon cerrahisi ilk olarak 1983 yılında Insall ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Bu prosedür geç kronik enfeksiyonların tedavisinde standart tedavi protokolü olmuştur. **H 4,5,10-17.**

Garvin ve Hanssen 29 çalışma yapmış ve iki aşamalı cerrahide antibiyotikli çimento kullanılmamasına rağmen tek aşamalı cerrahiye göre daha iyi sonuçlar alındığını bulmuşlardır. İki aşamalıda % 82 (158 eklem), tek aşamalıda % 58 (6 eklem) başarı elde edilmiştir. Her iki protokoldede intravenöz antibiyotik kullanılmıştır. **H 18**

Çimentoya antibiyotik eklenmesiyle enfeksiyon oranlarında iki aşamalı protokol için % 91 (385 eklem), tek aşamalı protokoldede % 82' ye varan (1189 eklem) tedavi oranları elde edilmiştir. **H 18**

Erken postoperatif enfeksiyon (tip 1), yüzeysel ve derin 4 haftadan daha erken dönemde meydana gelen yara enfeksiyonudur. Yüzeysel tip 1 enfeksiyonlar tipik olarak debritleme ve antibiyotik terapisi ile tedavi edilirken, derin tip 1 enfeksiyonlar sıklıkla metal komponentlerin çıkarılması ve intravenöz antibiyotik uygulanması ile tedavi edilirler. **H 11,22,46,47**. genellikle antibiyotik eklenmiş PMMA boncukları yerleştirilir. **H 2,11,47**

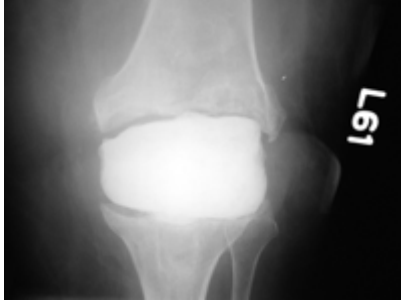
Geç kronik enfeksiyonlar (Tip 2) operasyondan 4 hafta sonra meydana gelen enfeksiyonlar olarak tanımlanır. Tipik olarak ağrı, protezde gevşeme ile kendini gösterir ve iki aşamalı protokolle tedavi edilirler. Tedavi tüm komponent ve çimentonun çıkarılması, granülasyon ve nekrotik dokuların debritleme, antibiyotik eklenmiş kemik çimentosunun yerleştirilmesi, intravenöz antibiyotik verilmesi ve geç reimplantasyon artroplastisi şeklindedir. **H 11,12,16,22,23,28,44**

Akut hematojen enfeksiyonlar (Tip 3) , bakteriyemi olarak tanımlanır ve tipik olarak debritleme, polietilen insert yerleştirilmesi, eğer protezde gevşeme yoksa protezin yerinde bırakılması ve takiben intravenöz antibiyotik uygulanması ile tedavi edilirler. **H 11,43-47**

İntraoperatif pozitif kültürü olan hastalar (Tip 4) , protez yerinde bırakılarak intravenöz antibiyotik ile tedavi edilirler. **H 11,16,43-47**

2.21-ANTİBİYOTİK EKLENMİŞ ÇİMENTO SPACER LARININ SINIFLANDIRILMASI

Total kalça ve diz artroplastilerinde kullanılan çimento spacerları iki tipe ayrılır; eklem şeklinde olmayan (blok yada statik) (Şekil 2) ve eklem şeklinde olan (Şekil 3,4)



Şekil 2 : El yapımı eklem şeklinde olmayan spacer



Şekil 3: Rush pin ile elle yapılan eklem şeklindeki spacer ve postoperatif grafisi



Şekil 4: Prosthesis of Antibiotic Loaded Acrylic Cement(PROSTALAC) ; femoral ve tibial spacerlardan oluşmuş , Palacos kemik çimentosu ile metal ve polietilen eklem yüzünden oluşan spacer.

Eklem şekilli olmayan spacerlar lokal yüksek antibiyotik konsantrasyonu sağlar ve aynı zamanda sonraki revizyon cerrahisi için eklem mesafesini korur. Dezavantajları; kemik kaybı, skar oluşumu, kuadriseps ve abdüktör kısılma sonucunda meydana gelen eklem hareket açıklığı kaybıdır. Buna karşın eklem şeklindeki spacerlar eklem açıklığını korur ve ikincil operasyonlar için fonksiyonları korur. İyi şekillendirilmiş eklem şeklindeki spacerların yumuşak doku gerginliğini muhafaza ederek eklem hareket açıklıklarını daha çok korudukları görülmüştür. **H 4,5**

Antibiyotikli spacer uygulanması ekstremitte uzunluğunu korur, yumuşak doku kontraktürünü minimize eder ve lokal antibiyotik salınımı sağlar. Bir spacer ticari yada hastaya özel olarak yapılabilir. Spacer PMMA, çimento kaplı metal kompozit veya antibiyotikli kemik çimentosu ile kaplı parsiyel protez yapısında olabilir.

Vancouver grubunda Duncan ve Masri tarafından kalça protezi enfeksiyonlarının tedavisi için PROSTALAC (Prosthesis of Antibiotic Loaded Acrylic Cement) adında bir sistem üretilmiştir. **N 13,14** . İki aşamalı revizyon uygulanan enfekte kalça protezli 116 hastanın 96' sında (% 83) başarılı bir tedavi elde etmişlerdir.

PROSTALAC (DePuy, Warsaw , Indiana) ticari olarak elde edilebilen kalça ve diz için orijinal olarak üretilen antibiyotik eklenmiş spacerdir. **H 6,57**

PROSTALAC diz sistemi , Palacos kemik çimentosundan yapılmış femoral ve tibial komponentlerden oluşan metal-polietilen bir sistemdir. PROSTALAC sistemi eklem hareket açıklığının artırılması, ağrının azaltılması, fonksiyonların korunması ve iki aşamalı prosedürün yapılmasını sağlar.**H 6,17,41**

2.22-ANTİBİYOTİK SEÇİMİ

PMMA nın polimerizasyon süreci ekzotermik bir süreçtir, reaksiyon ısısı ortalama 94 C° dir **E 21** ancak 124 C° ye varan ısılar kaydedilmiştir **E 22**.

Bu nedenle çimento içine katılması düşünülen antibiyotiğin yüksek sıcaklıkta stabil olması gerekmektedir. Toz formunda elde edilebilir değildir.

Tablo 1 : PMMA ile uyumlu antibiyotikler şunlardır; **E tablo 2**

Amikasin	Sefalotin	Linkomisin
Daptomisin	Siprofloksasin*	Penisilin-G
Karbenisilin	Klindamisin	Streptomisin
Sefazolin	Eritromisin	Tobramisin
Seftriakson	Gentamisin	Vankomisin
Teikoplanin	Linezolid	Amfoterisin B

*40 g PMMA içine eklenen 1 mg siprofloksasin, duyarlı mikroorganizmalar için 42 gün süresince eşit MIC (minimal inhibitör konsantrasyon) lokal konsantrasyonu sağlar. **E 35**

PMMA nın dayanıklılığını açısından toz halindeki antibiyotikler sıvı antibiyotiklere nazaran daha iyidir. **E 24**

Sıvı antibiyotik solüsyonları kemik çimentosunun dayanıklılığını azaltırlar ve Rifampisin gibi bazı antibiyotikler PMMA polimerizasyonunu etkileyebilirler. **E 27**

Antibiyotikler PMMA dan 5 yıla kadar salınabilirler **E 34** ancak terapötik seviyelerin altında kalırlar.

2.23-PROFİLAKSİDE KULLANILAN ANTİBİYOTİKLİ KEMİK ÇİMENTOSUNDAKİ ANTİBİYOTİĞİN SEÇİMİ

Gentamisin, sefuroksim ve tobramisin dünya çapında çimentoya katılarak en yaygın olarak kullanılan antimikrobiale ajanlardır. **C 34,36,41-43**. İngilterede en yaygın olarak tobramisin kullanılır çünkü toz formunda bulunabilir. Bu üç antibiyotikten gentamisin en yaygın olarak çalışılmıştır. **C 44**.

Aminoglikozit antibiyotikler geniş bakteriyel etkileri ve düşük allerjik etkileri sebebi ile antibiyotikli kemik çimentosunda seçilen birincil antimikrobiyal ajanlardır.

Total eklem cerrahilerindeki bakteriyel kontaminasyon ile ilgili bir araştırma mevcuttur: Al-Maiyah ve ark. İngilterede yapılan 50 total kalça artroplastisinde eldivenlerden alınan 627 kanlı agar örneğinde 57 kültürde (%9) üreme tespit etmişler bunların; %69 'unda koagülaz negatif stafilocok, %12'sinde mikrokok , %9'unda difteroid ve %6'sında stafilocokus aureus tespit etmişlerdir. Koagülaz negatif stafilocokların sadece %52'sinin sefuroksime duyarlı oldukları görülmüştür. **C 119**

Görülmektedir ki stafilocok türleri antibiyotikli kemik çimentosunda tespit edilen primer bakterilerdir. Sefalosporinler profilaktik olarak kullanılabilirlerine rağmen MRSA'lara etkili olmayabilirler.

Tablo 2 : Profilaksi ve tedavi şeması + piyasadaki antibiyotikli çimentolar ve içerikleri ile ilgili tablolar **C tablo 1**

Üretim Adı	Üretici Firma	Çimento Tipi	Doz
Cobalt G-HV	Biomet(Warsaw,IN)	Kopolimer Yüksek Viskoziteli	0.5 gr Gentamisin
Palacos G	Biomet(Warsaw,IN)	Kopolimer Yüksek Viskoziteli	0.5 gr Gentamisin
DePuy 1	DePuy Orthopaedics (Warsaw, IN)	Homopolimer Yüksek Viskoziteli	1.0 gr Gentamisin
Cemex Genta	Exactech (Gainesville, FL)	Kopolimer Orta Viskoziteli	0.5 gr Gentamisin
VersaBond AB	Smith & Nephew (Memphis,TN)	Kopolimer Orta Viskoziteli	1.0 gr Gentamisin
Simplex P	Stryker Orthopaedics (Mahwah,NJ)	Kopolimer Orta Viskoziteli	1.0 gr Tobramisin

Gıda ve ilaç yönetmelikleri sadece düşük dozda antibiyotikli kemik çimentosuna onay vermektedir. Bunlar ; Simplex P (Stryker Howmedica Osteonics, Mahwah, New Jersey) 1 gr tobramisin içerir, SmartSet GHV ve MHV (DePuy OrthoPaedics, Warsah, Indiana) 1 gr gentamisin içerir, Palacos G (Biomet, warsah, Indiana) 0.85 gr gentamisin içerir. **H 28,60,61** (Tablo 2)

2.24-PMMA SPACER İÇİN ANTİBİYOTİK DOZLARI

Protez enfeksiyonlarında kemik çimentosuna katılacak spesifik antibiyotik dozları henüz standardize edilmemiştir.Literatürde en sık kullanılan tobramisin ve vankomisin dozları şu şekilde belirtilmiştir; 40 gram çimento için 2.4 tobramisin + 1 gram vankomisin ile 4 gram vankomisin + 4.6 gram tobramisin arasında değişen dozlar bildirilmiştir. **H 4,7,28**

Halen çimentoya şekil verilebilmesi için 40 gram çimento içine en fazla 8 gram antibiyotik katılabileceği bildirilmektedir.**H 10**

Total eklem replasmanlarında fungal enfeksiyonlarla mücadele etmek oldukça zordur. Evans , fungal enfeksiyon saptadığı 6 hastada, PMMA kemik çimentosuna kattığı 500 mg amfoterisin B ile başarılı bir tedavi elde etmiştir. **H 28**

diğer yazarlarcada benzer teknikler kullanılmıştır. **H 66,67**

Aminoglikozitlerin etki spektrumları açısından değilde kimyasal özellikleri açısından en iyi ve en pratik antibiyotik oldukları ispatlanmıştır. Gentamisin sterilizasyon, üretim ve raf ömrü esnasında aşırı stabil bir moleküldür. Polimerizasyon esnasında oluşan ısıya dirençlidir ve hiçbir sistemik yan etkisi olmadan lokal olarak yüksek konsantrasyonlara ulaşabilir. **B 18**

Polimerizasyon süreci ekzotermik bir reaksiyon olduğundan antibiyotik seçimide termostabil antibiyotiklerle sınırlıdır. **H 31**

Etraf dokuya difüzyon ile bakterisidal bir etki oluşturması için antibiyotiğin aynı zamanda suda çözünür olması gerekir. **H 2**

Sıklıkla kullanılan antibiyotikler tobramisin, gentamisin, vankomisin ve sefalosporinlerdir. Bu antibiyotikler geniş spektrum için kombine de edilebilirler. **H 2,61**

Çoğu periprostetik enfeksiyon gram pozitif mikroorganizmalarla olur (Stafilokokus aureus ve Stafilokokus epidermidis) . patojen ve antibiyotik duyarlılığı tesbit edilirse tek antibiyotik kullanılmalıdır. **H 31** . patojen bilinmediğinde tedavi çok daha zordur ve antibiyotik kombinasyonları gerekebilir. Koo ve ark. 40 gr çimento içine katılan her birinden 2 gr vankomisin, gentamisin ve sefotaksimden oluşan tedavide , ortalama kırkbir aylık takipte (minimum 24 ay) 22 hastanın 21'inde enfeksiyon eradike edilmiştir. **H 31** . Vankomisin MRSA' ları kaplamış, gentamisin enterobakterileri ve pseudomonas aueginozayı kaplamış ve sefotaksim, gentamisin rezistans bakterileri öldürmüştür.

Mantar enfeksiyonları total eklem cerrahilerinde çok nadir görülen patojenlerdir ve tedavileri zordur. Bildirilen vakalarda sorumlu organizma Candida species üyesidir. **H 28,63,64**. in vitro bir analizde 5-flusitozin , amfoterisin B ve flukonazol ile yapılan kemik çimentosunda 5-flusitozin inhibisyon yapmazken, amfoterisin B ve flukonazolün inhibisyon yaptığı tesbit edilmiştir. **H 65**. Total eklem cerrahilerinde görülen fungal enfeksiyonların antibiyotik eklenmiş çimentolar ile başarılı ile tedavi edildikleri bildirilmiştir. **H 28,63,66,67**

2.25-ANTİBİYOTİKLİ ÇİMENTODAN ANTİBİYOTİĞİN SALINIMI

Antibiyotik çimentonun yüzeyinden, çatlaklar ve boşluklardan salınır. Del Real ve ark. in vitro testlerle salınımı 3 faza ayırmışlardır. İlk 10 saatte antibiyotiğin % 30'u salınır (1. Faz) , takip eden 16 günde antibiyotiğin % 60'ı salınır (Faz 2) ve geri kalan % 10 'luk kısım sonraki 54 günde salınır (Faz 3) . **N 22**

Antibiyotiğin büyük bölümü ilk 9 haftada salınsada oluşan çatlaklardan düşükte olsa salınım devam eder. Kemik çimentosundaki kırılmalar neticesinde yıllar sonra dahi önemli seviyelerde antibiyotik salınımı olabilir. **N 23**

Çimentodan salınan antibiyotik miktarı porozite ve yüzey alanı gibi birçok faktöre bağlıdır. Adams ve ark. Simplex P kemik çimentosu ile çalışmış ve bazı antibiyotiklerin aynı çimentodan daha iyi salındığını ileri sürmüştür. Sefazolin ve siprofloksasine göre klindamisin, vankomisin ve tobramisin daha iyi salındığını göstermişlerdir. **N 29**

2.26-PMMA SPACERDAN ANTİBİYOTİK SALINIMINA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Kemik çimentosundan antibiyotik salınımı kompleks bir süreçtir; antibiyotiğin tipi **C 5-22**, kemik çimentosunun tipi **C 23** ve karıştırma şartlarından **C 24-26** etkilenir. Antibiyotik çimentonun yüzeyinden, çatlaklar ve boşluklardan salınır. **C 23-27**

Antibiyotiğin çoğu ilk 9 haftada salınır ancak muhtemelen çimentoda oluşan çatlaklardan yavaş bir salınım olur, implantasyondan yıllar sonra çimento mantosunda oluşan çatlaklardan önemli miktarda antibiyotik salınımına neden olur. **C 29-30**

Çimentodan antibiyotik salınımı zamana ve antibiyotik miktarına bağlıdır. Çimentonun gözenekliliği, dokularla temas eden çimento yüzey miktarı gibi faktörler salınımı etkiler. Örneğin Palacos diğer tip çimentolara göre daha çok salınım seviyesine sahiptir. **C 23-27**

Bu farklılık Palacosun yüksek gözenekliliğine bağlanmaktadır. Bazı antibiyotiklerin salınımı diğer antibiyotiklere oranla daha iyidir. **C 22**

Birçok çalışma karıştırma özelliğinin antibiyotik salınımında etkili olduğunu göstermiştir. **C 31**

Örneğin Simplex kemik çimentosunun sefazolin (4.5 gr 40 gr çimento tozuna) , siprofloksasin (6gr 40 gr çimento tozuna) , klindamisin (6 gr 40 gr çimento tozuna) ,tikarsilin (12 gr 40 gr çimento tozuna) , tobramisin (9.8 gr 40 gr çimento tozuna) ve vankomisin (4 gr 40 gr çimento tozuna) ile yapılan çalışmada klindamisin, vankomisin ve tobramisinin iyi salınımı, etraf kemik ve granülasyon dokusuna iyi nüfuz ettikleri gösterilmiştir. **C 32**

Başka bir çalışmada 3 farklı çimento tipinden yalnızca 2 gr vankomisin ve 2 gr vankomisin ile birlikte 2 gr imipenem silastatin salınım özellikleri incelenmiştir. **C 31** Vankomisin yalnız kullanıldığında CMW 1 kemik çimentosundan toplam 7.98 gr, Palacos R den 7.74 gr ve simplex P den 6.76 gr antibiyotik salınmıştır. İmipenem silastatinin eklenmesiyle üç çimentodanda vankomisinin sırasıyla % 30.58, % 50.52 ve %50.15 i salınmıştır. Bu çalışmalarda görülmektedir ki; kemik çimentosuna eklenen antibiyotik gözenekliliği artırmıştır.

Kemik çimentosundan antibiyotik salınımı birçok faktöre bağlıdır ; antibiyotiğin tipi, antibiyotiğin miktarı ve sayısı, sementin porozite ve tipi, sementin yüzey alanı. **H 4,5,11,34,68**

Ticari olarak elde edilebilen antibiyotikli çimento ile karşılaştırıldığında elle karıştırılan çimentodan antibiyotik salınımı daha düşüktür oysa vakum altında karıştırmada antibiyotik salınımında çok az oranda azalma görülmektedir. **H 70-74**

Elle karıştırma ile antibiyotikler çimento içinde homojen bir dağılım göstermez ve buda yüzeyden antibiyotik salınımını azaltır. **H 70,71,73**

Vakumla karıştırma poroziteyi azaltır ki buda antibiyotik salınımını azaltır. **H 71**

Polimetilmetakrilat kemik çimentosundan antibiyotik salınımı yüzey alanı ve porozite kombinasyonuna bağlıdır. **H 60,71,73**

Bir çalışmada görülmüştürki ; çimento yüzeyinin % 40 artırılması vankomisin salınımını % 20 oranında artırmıştır. **H 68**

Poroziteyi artırmak için çimentoya dextran eklenmiş ve buda salınım hızını artırmıştır. Kuechle ve ark. çimentoya % 25 oranında dextran eklenmesiyle ilk 48 saatte antibiyotik salınımının yaklaşık 4 kat arttığı ve rutin hazırlamaya göre salınım sürecinde 6 günden 10 günün üzerine çıkarıldığı göstermişlerdir. **H 75**

Protez enfeksiyonları yıllarca elle yapılan PMMA spacerlarında yüksek oranda antibiyotik kullanılarak başarı ile tedavi edilmişlerdir ve lokal olarak yüksek oranda salınabilirler. **H 1-11**

Düşük doz antibiyotikler protez enfeksiyonlarının tedavisinde etkili değillerdir. Yüksek riskli total diz yada kalça yapılacak hastalarda profilaktik olarak kullanılabilirler yada enfeksiyon eradike edildikten sonra iki aşamalı revizyonda kullanılabilirler. **H 11,31,60,61** . Bu nedenle cerrahlar çimentoya antibiyotik katmaya ihtiyaç duyarlar. **H 2,18,34,61**

Elle karıştırma esnasında mikro kırıklar, boşluklar ve hava kabarcıkları oluşur. Elle karıştırma öncesi monomeri soğutmakta PMMA porozitesini ve antibiyotik salınımını artırabilir . **E 38**

Antibiyotiklerin kombinasyonun kullanılması PMMA' dan antibiyotik salınımını artırmaktadır. **E 23**

Yuvarlak bir yüzeyin oluşturulması, yüzey alanını artırarak yine salınımı artırmaktadır. **E 39**

2.27-GÜVENLİKLE İLGİLİ YAYINLAR

Antibiyotik eklenmiş PMMA kemik çimentosunun güvenliği birçok yayında gösterilmiştir. **H 28,39,58,61,82** . Evans, 40 gr PMMA çimento içine 4 gr vankomisin ve 4.6 gr tobramisin katmış ve bunu 44 hastanın 54 periprostetik enfeksiyonunda kullanmıştır. Minimum 2 yıllık takip sonucunda renal, vestibüler veya işitme değişiklikleri görülmemiştir. **H 28**

Van Raaij ve ark. 2 gr gentamisin kullanılan 83 yaşındaki bir kadın hastada akut böbrek yetmezliği geliştiğini bildirmişlerdir. **H 83** .

Koo ve ark. transient karaciğer disfonksiyonu ve kemik iliği supresyonu **H 31** , Ceffa ve ark. mucoraceae gelişen 2 hasta bildirmişlerdir. **H 84**

Rapor edilen bu vakalar çok nadir vakalardır. Ancak cerrahlar bu potansiyel komplikasyonlar açısından dikkatli olmalıdır.

Her 40 gr akrilik çimento için en azından 3.6 gr antibiyotik katılması ile istenen etkili salınım kinetiği ve tedavi seviyesini muhafaza etmesi gösterilmiştir. **C 5**

Spacer yada antibiyotikli boncuk için her 40 gr çimentoya 6-8 gr antibiyotik katılmasının klinik olarak güvenli olduğu gösterilmiştir. **C 5**

Bu yüksek doz antibiyotiklerin kullanımı patolojik organizmaların tedavisinde önemlidir.

Buna karşın profilakside kemik çimentosunda düşük doz antibiyotiklerin kullanımı mekanik yan etkilerden korunmak açısından gereklidir ki bu implantın mekanik fiksasyonunu etkiler. Genel olarak düşük doz antibiyotik 40 gr kemik çimentosu için ≤ 1 gr antibiyotik olarak tanımlanır.

1969 'da Buchholz ve ark. kemik çimentosu ile antibiyotiğin kombinasyon tekniğini geliştirmişlerdir. **N 1,3**

1970'de Palacos marka gentamisinli kemik çimentosu ticari olarak üretilmiştir. 1990'da CMW marka gentamisinli kemik çimentosu ticari olarak üretilmiştir. 2002 yılında Howmedica tarafından tobramisin içeren Surgical Simplex P adında çimento piyasaya sürülmüştür.

Antibiyotikli kemik çimentosu kullanımı ile sistemik toksisite olmadan yüksek lokal doku seviyeleri elde edilir ve aynı zamanda 4 ayın üzerindeki sürelerde bakterisidal antibiyotik salınımı elde edilir. **N 7**

2.28-ANTİBİYOTİKLİ ÇİMENTO KULLANIMI İÇİN ÖNERİLER

Enfekte total kalça replasmanlarında preoperatif aspirasyon bakteri türünün ve duyarlılığının belirlenmesi açısından önemlidir, böylece çimentoya eklenecek en iyi antibiyotik seçilebilir. İki aşamalı revizyonun ilk aşamasında çimentonun yapısal özellikleri önemli değildir, yüksek dozda ve çok sayıda antibiyotik eklenebilir (40 gr çimento içine 3.6 gramın üzerinde toz eklenebilir). Rekonstrüksiyonda çimentonun özellikleri önemlidir, in vitro ve in vivo çalışmalar 40 gr çimento içine 1 gr toz antibiyotik tozu katılabileceğini göstermektedir. **N 19,28,54**

Primer artroplastilerde antibiyotikli çimentonun kullanımı tartışmalıdır. Antibiyotik rezistansı gelişebileceğinden profilaksi sadece yüksek riskli hastalarda kullanılmalıdır. Daha önce aynı ekleme

ilgili enfeksiyon öyküsü, o eklemle ilgili daha önce geçirilmiş birden çok cerrahi, özellikle periartiküler kırıklara bağlı yapılmış başarısız internal fiksasyon, insüline bağlı diabetes mellitus, organ transplantasyonu sonrası immün supresyon yapılan hastalar, steroid kullanan astımlı yada inflamatuvar artritli hastalar, malnütrisyonadaki albümin ve lenfosit sayısı düşük hastalar ve 80 yaşın üzerindeki hastalarda primer artroplastilerde profilaksi önerilmektedir.

2.29-FLOROKİNOLONLARIN ÖZELLİKLERİ

Florokinolonlar özellikle gram negatif bakterilere etkin geniş spektrumlu antibakteriyel ajanlardır. Florokinolonlar tip 2 topoizomeraz olan bakteriyel DNA giraz enzimini inhibe ederek bakteriyel hücre replikasyonunu inhibe ederler. **F 2, G 16,32,38**

DNA giraz topoizomeraz olarak bilinen bir grup enzime bağlanır ki bu enzimler DNA replikasyonu, transkripsiyonu ve rekombinasyonunda kritik rol oynarlar. **G 13,15,29,42-44**

Orijinal florokinolon ajanlar 1980' ler sonrasında üretildi. İlk kinolonlar, oral olarak kullanılabilen gram negatif organizmalara özellikle pseudomonas türlerine etkili ajanlar olduklarından yaygın olarak kullanılmıştır.

Levofloksasin ve sparfloksasin 1996'da , grepafloksasin ve trovafloksasin 1997'de , gatifloksasin ve moksifloksasin 2000 yılında üretilmiştir. Siprofloksasine göre bu 6 yeni florokinolonun gram pozitif etkinliği daha fazladır. Özellikle streptokokus pnömonia ya karşı etkindirler.

Levofloksasin S. Pnömonia, S.aureus, enterokok türleri, mikoplazma ve klamidyaya karşı aktivite gösterir. **İ 14,15**

Trovafloksasin, bakteriodes türleride geçerli olmak kaydıyla anaeroplara karşı en potent aktiviteye sahiptir. **İ 6,16 .**

İ

Birinci jenerasyon ilaçlar (örneğin nalidiksik asit) minimal kan seviyelerine ulaşabilirler. İkinci jenerasyon kinolonlar (örneğin siprofloksasin) artmış gram negatif ve sistemik aktiviteye sahiptir. Üçüncü jenerasyon ilaçların (örneğin levofloksasin) atipik patojen ve gram pozitif etkinliği daha fazladır. Dördüncü jenerasyon kinolonlar ise (örneğin trovafloksasin) ek olarak anaerob aktivite gösterir (Tablo 3).

Tablo 3: Florokinolon grubu antibiyotiklerin sınıflandırılması

--

Sınıflandırma	Ajanlar	Antimikrobiyal spektrum
Birinci Jenerasyon	Nalidixic acid (NegGram) Cinoxacin (Cinobac)	Gram-negatif organizmalar (Pseudomonas species hariç)
İkinci Jenerasyon	Norfloxacin (Noroxin) Lomefloxacin (Maxaquin) Enoxacin (Penetrex) Ofloxacin (Floxin) Ciprofloxacin (Cipro)	Gram-negatif organizmalar (Pseudomonas species dahil), bazı gram-positif organizmalar (<i>Staphylococcus aureus</i> dahil fakat <i>Streptococcus pneumoniae</i> hariç) ve bazı atipik patojenler.
Üçüncü Jenerasyon	Levofloxacin (Levaquin) Sparfloxacin (Zagam) Gatifloxacin (Tequin) Moxifloxacin (Avelox)	İkinci Jenerasyon Ajanlarla aynı + genişlemiş gram-pozitif etki (Penisiline duyarlı ve dirençli <i>S. pneumoniae</i>) ve atipik patojenlere karşı artmış etki.
Dördüncü Jenerasyon	Trovafloxacin (Trovan)	Üçüncü Jenerasyon Ajanlarla aynı + anaerobik etki.

Lippincott

Tüm florokinolonlar bakterisidal etkilidir. Genellikle enterobakter, psödomonas grubu organizmalar, haemophilus influenzae, moraxella catarrhalisi legionella, chlamidia ve m. avium intracellulare

dışındaki mikobakterler gibi gram negatif organizmalara etkilidirler. Bazı gram pozitif organizmalarada etkilidirler. Anaeroblara etkileri zayıftır.

Siprofloksasin özellikle enterobakterler ve gram negatif basillere bağlı infeksiyonların tedavisinde etkilidir.

2.30-FLOROKİNOLONLARIN YAN ETKİLERİ

Florokinolonların en yaygın görülen yan etkileri ; % 3-6 oranında görülen mide bulantısı, kusma ve diyaredir . Diğer nadir görülen yan etkileri baş ağrısı, konfüzyon, baş dönmesi, fototoksosite, kardiyotoksosite ve hepatotoksitedir.

Florokinolonlar gastro intestinal kanaldan hızlı bir şekilde ve tamamen absorbe olurlar. Alimünyum, magnezyum, kalsiyum, demir yada çinko ile oral olarak alındıklarında emilimleri azalır. **İ 3,10** .

Böbrek, akciğer, prostat, bronşlar, nazal, mesane ve genital yol dokularına penetrasyonu yüksektir. **İ 4,6** .

Sadece oflaksasin ve levofloksasin büyük oranda böbreklerden elimine edilir **İ 2,5,6** . diğer florokinolonlar böbrek, gastrointestinal veya hepatik yoldan elimine edilirler. Trovafloksasin primer olarak hepatik mekanizmayla elimine edilir. **İ 18** .

Siprofloksasin pseudomonas aeruginozaya karşı en potent florokinolondur. **İ 21,22** . Duyarlı organizmalarla meydana gelen osteomyelitlerde oral siprofloksasin, kemiğe iyi penetre olduğundan parenteral antibiyotiklere iyi bir alternatiftir. Siprofloksasin ve ofloksasin oral ve i.v. formları elde edilebildiğinden en yaygın olarak kullanılan kinolonlardır.

Özellikle ilk kuşak florokinolonların beyinde GABA reseptörlerini inhibe ederek, GABA sistemine bağlı inhibitör tonusu azaltma potansiyelleri vardır. Bu nedenle yüksek dozda ve yatkinlığı olanlarda florokinolonlar konvülsiyon yapabilirler. Antiinflamatuvar ilaçlar , florokinolonların prokonvülsif etkinliğini artırılır.

Florokinolonlar bazı ilaçlarla etkileşirler. Karaciğerde metabolize edilen kafein ve teofilin yıkımını yavaşlatırlar ve onların toksisitesini artırılır. Magnezyum, alüminyumlu antiasitler ve demir bileşikleri ile etkileşirler. Siprofloksasin, penisilinlerle ve aminofilinle farmasötik geçimsizlik gösterir; bu ilaçların solüsyonları birbirine karıştırılırsa çökme meydana gelebilir.

Birçok çalışma florokinolonların kondroblast, kapsüler fibroblast,osteoblast ve endotelial hücrelere inhibitör etki gösterdiklerini bildirmektedir. **J 28-32**

Kartilaj ve ligamentler üzerindeki yan etkileri nedeniyle çocuklarda ve gebelerde kontrendikedir. **J 33-35, F 7**

Huddleton tarafından siprofloksasin ile yapılan son çalışmada , deneysel olarak kırık iyileşmesini, kallus dayanıklılığını, encondral osifikasyondaki kondrositlerin sayı ve çapını azalttığı ve trabeküler kemik formasyonunda anormalliğe sebep olduğu gösterilmiştir. **J 36**

Bu çalışmada histopatolojik incelemede kontrol grubundaki kondrositlerin matür ve üniform şekilli olmalarına rağmen antibiyotik gruplarında özelliklede perfloksasin grubunda az sayıdaki kondrositlerin pleomorfizm ve immatürite gösterdiği tesbit edilmiştir.

Siprofloksasinin terapötik dozu >2 µg/mL dir. **D**

Siprofloksasin, Stafilokokus aureus, Stafilokokus epidermidis, Escherichia coli ve pseudomonas aeruginosaya etkilidir. **D**

Florokinolonlar derin kemik enfeksiyonlarında seçilecek ilaçlardır. **D 23**

Yeni florokinolonlar gram pozitif ve gram negatif bakterilere etkili geniş spektrumlu bakterisidal ajanlardır. **G 10,11,17**

Artropati nadir pediatrik ve erişkin vakalarda bildirilmiştir. **F 5,6**

Kinolonların toksik etkileri özellikle ağırlık taşıyan kalça ve diz eklemi kırıkta görülmüştür. **F 11,12,13**

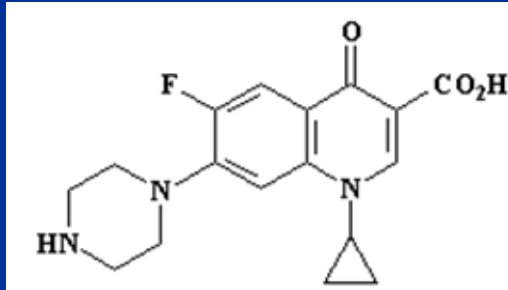
Siprofloksasinin iki oral dozu sonrasında bile kırık matrisinde dejenerasyon gözlenmiştir. **F 10**

Mont ve ark. siprofloksasinin erişkin insan kondrositlerinde hücre replikasyonunu etkilediğini belirtmişlerdir. **F 2**

2.31-SİPROFLOKSASİN

Yapı:

n 6-fluoro-4-kinolonkarboksilik asit türevleridir.



Siprofloksasin

Şekil 5 : Siprofloksasinin Kimyasal Yapısı

R

Siprofloksasin, sistemik infeksiyonlara karşı halen en denenmiş olan florokinolondur. Aynı zamanda gravimetrik etki gücü en yüksek olan türevidir. Ağızdan tablet şeklinde ve i.v. yoldan 100 veya 200 mg'lık infüzyon solüsyonu şeklinde kullanılır. Türkiye'de her iki şekilde pazarlanmıştır. Eklem,

yumuşak doku ve osteomyelitte günde iki kez 250-500 mg verilir. Cerrahi girişimlerde profilaksi için girişimden 60-90 dakika önce ağızdan 750 mg verilebilir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji A.D. tarafından Cumhuriyet Üniversitesi Sivas Meslek Yüksek Okulu Makine Bölümü Laboratuvarında yapıldı. Tüm örnekler 18 ± 2 °C sıcaklıkta hazırlandı ve test edildi.

3.1-NUMUNELERİN HAZIRLANMASINDA KULLANILAN MALZEMELER VE ALETLER

3.1.A-AKRİLİK KEMİK ÇİMENTOSU

Çalışmada 4 adet a.a.p. BonOs® HF (aap Biomaterials GmbH Et Co. KG Dieburg,Germany) marka, 40 gr radyopak kemik çimentosu kullanıldı.

Kullanılan Akriik Kemik Çimentosunun Kimyasal İçeriği;

TOZ	SIVI
■ Polimetilmetakrilat/styrene % 58,75	■ Metilmetakrilat % 99,35
■ Polimetilmetakrilat/metilakrilat % 28,15	■ N,N-Dimetil paratoludin % 0,65
■ Zirkonyum dioksit (ZrO ₂) % 12,24	■ Stabilizatör Hidrokinon 60 ppm
■ Benzil peroksit (BPO) % 0,86	

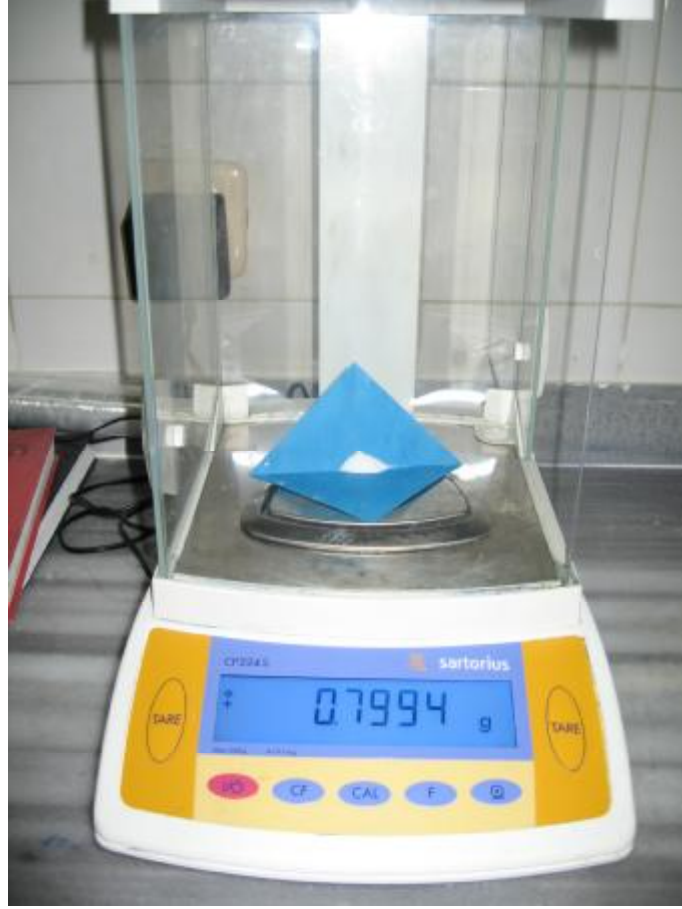
Şekil 6 : a.a.p. BonOs® HF (aap Biomaterials GmbH Et Co. KG Dieburg,Germany) marka, 40 gr radyopak kemik çimentosunun içeriği

3.1.B-ANTİBİYOTİK

Ciflosin[®] 750 mg film tablet 'den (Deva) 4 adet kullanıldı. İçeriği;
750 mg siprofloksasin'e eşdeğer 874,5 mg siprofloksasin hidroklorür monohidrat, boyar madde olarak titanyum dioksit.

3.1.C-HASSAS TERAZİ

750 mg film tabletler, Sartorius AG Göttingen CP 224S (Germany) marka hassas terazi ile tartılmış; 500 mg siprofloksasin 0,78 gram, 1000mg siprofloksasin 1,56 gram, 1500 mg siprofloksasin 2,34 gram olarak ölçülmüştür. Kağıt darası düşülmüştür. (Resim 3)



Resim 3: Sartorius AG Göttingen CP 224S (Germany) marka hassas terazi

3.1.D-SAKLAMA KABI

Hazırlanan toz antibiyotiklerin muhafazası için ağzı kapalı tüpler kullanıldı (Resim 4).



Resim 4: 500mg siprofloksasin içeren saklama kapları

3.1.E-ÇİMENTO KALIBI VE ROD

ASTM F 451-99a bölümünde belirtildiği üzere yüksekliği 12 mm, çapı 6 mm olan silindirik şekilde 43 delikten oluşan kalıp hazırlandı. Bir tarafı sürgülü, diğer tarafı ise menteşeli iki kapağı mevcuttu.

Hazırlanan çimentoların çıkarılması için deliklerle yaklaşık aynı çapta düzgün yüzeyli çelik rod kullanıldı (Resim 5,6).



Resim 5 : Çimento Kalıbı ve Çelik Rod



Resim 6: Çimento Kalıbı ve Çelik Rod

3.1.F- ÇEKME-BASMA DENEY CİHAZI

HTI HOUNSFIELD® marka 50.000 Newton kapasiteli çekme-basma deney cihazı ile kompresyon testleri yapıldı (Resim 7).



Resim 7 : Çekme-Basma Deney Cihazı

3.2-ANTİBİYOTİKLİ ÇİMENTONUN HAZIRLANIŞI

Tüm numuneler ameliyathane şartlarında, 18 ± 2 °C oda sıcaklığında hazırlandı.

Tablet halindeki siprofloksasin Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji A.D. Laboratuvarında tamamen toz haline gelinceye kadar maşa ile ezildi. Sartorius AG Göttingen CP 224S (Germany) marka hassas terazi ile kağıt darası düşülerek 500'er mg'lık numuneler hazırlandı ve bu numuneler ağzı kapalı küçük tüplere dolduruldu.

Kullanılan Ciflosin® 750 mg film tablet içeriğinde; 750 mg siprofloksasine eşdeğer 874.5 mg siprofloksasin hidroklorür monohidrat ve boyar madde olarak titanyum dioksit mevcuttu, bu nedenle 500 mg siprofloksasin 0,78 gram, 1000mg siprofloksasin 1,56 gram, 1500 mg siprofloksasin 2,34 gram olarak ölçüldü.

Birinci jenerasyon elle karıştırma metodu ile 4 grup elde edildi;

1. grup sade çimento, 2. grup 500mg siprofloksasin+çimento, 3. grup 1000mg siprofloksasin+çimento, 4. grup 1500mg siprofloksasin+çimento içermekte idi.

Çimento kalıbının delikleri sıvı vazelin ile ince bir tabaka halinde yağlandı.

40 gr çimento tozu ve belirtilen miktarlardaki antibiyotik tozu porselen kasede spatül ile 1 dakika karıştırılarak homojenize edildi. Sıvı monomer eklenerek 30 saniye süresince iyice karıştırıldı. Hazırlanan karışım 90 saniye beklendikten sonra elle tüm deliklere basınç yapılarak dolduruldu ve üzerinden spatül ile geçilerek tüm deliklerin iyice dolması sağlandı. Kapaklar kapatılarak çimento kalıbı powergrip ile sıkıştırıldı. 15 dakika sonra powergrip gevşetilerek kapaklar açıldı. Yaklaşık 5,5 mm çapındaki düzgün yüzeyli çelik rod yardımıyla çimento kalıbındaki silindirik numuneler çıkarıldı. 0 numara zımpara ile yüzeyleri düzeltildi. Üzerlerine numarası yazılarak ayrı ayrı kutulara kondu. Her grup için 43 adet numuneden oluşan 4 farklı grup test örnekleri elde edildi.

3.3-TEST MATERYALLERİNİN STANDARDİZASYONU

Tüm gruplar için 43 adet olarak hazırlanan silindirik örnekler makroskopik olarak gözden geçirildi ve radyolojik olarak digital röntgen cihazında grafilere çekilerek düzgün olmayanlar (hava içeren, çatlak yada düzgün yüzeyli olmayanlar) çalışma dışı bırakıldı (Resim 8,9,10,11). Kesit yüzeyinin % 10'nundan fazla oranda

çatlak ve boşluk bulunan numuneler çalışmadan çıkarıldı. Kalan numuneler rastlantısal yöntemle seçilerek her grup için 20 adet numune hazırlandı.



Resim 8: Kontrol Grubu



Resim 9:
500 mg Siprofloksasin+Çimento



Resim 10 :
1000 mg Siprofloksasin+Çimento



Resim 11:
1500 mg Siprofloksasin+Çimento

3.4-KOMPRESYON TESTLERİNİN YAPILMASI

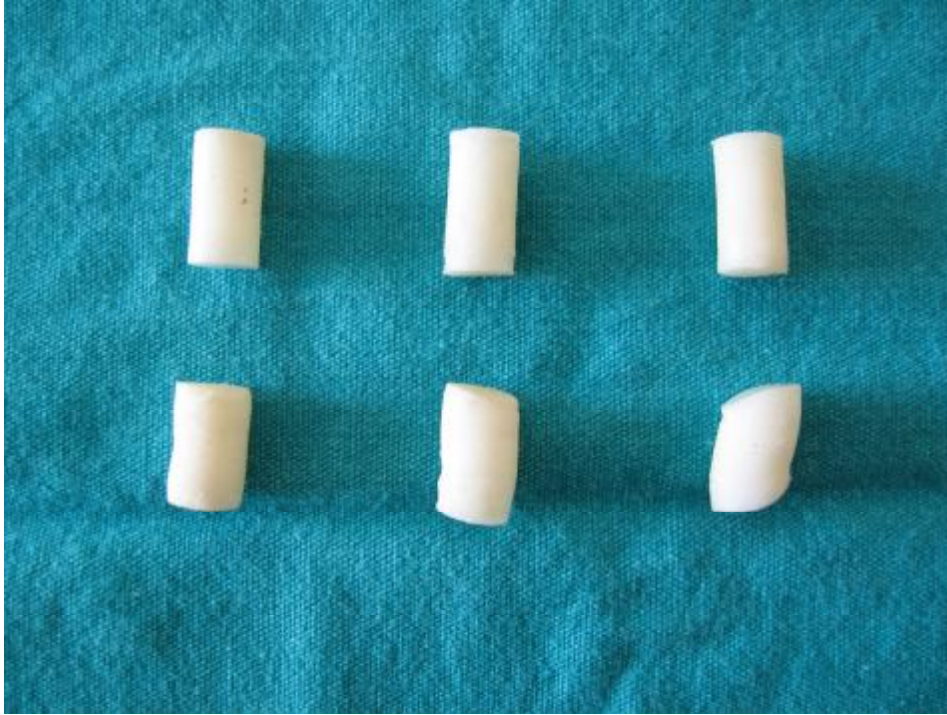
Numunelerin hazırlanmasından 5 gün sonra kompresyon testleri yapıldı. Bu sürede numuneler 20 ± 2 °C oda sıcaklığında ağzı kapalı kaplarda muhafaza edildi. Kompresyon testleri Sivas Meslek Yüksekokulu Makine Bölümü Laboratuvarlarında yapıldı.

Çalışmamızda kompresyon testi için Amerikan Test ve Malzemeler Cemiyeti'nin (American Society for Testing and Materials, ASTM) F 451-99a kodlu "akrilik kemik çimentosu için standart özellikler " bölümündeki yöntem esas alındı. **S 18**

HTI HOUNSFIELD® marka 50.000 Newton kapasiteli çekme-basma deney cihazı ile kompresyon testleri yapıldı.

ASTM F 451-99a bölümünde belirtildiği üzere yüksekliği 12 mm , çapı 6 mm olan silindir şeklinde 43 delikten oluşan kalıp hazırlandı. Bir tarafı sürgülü, diğer tarafı ise menteşeli iki kapağı mevcuttu.

Deney 18 ± 2 °C oda ısısında yapıldı. Silindirlere 5 mm / dk hızla yüklenilerek mekanik dayanım sınırı kırılma noktaları olarak belirlendi.



Resim 12: Elde edilen numuneler ve kompresyon sonrası oluşan deformasyon

Her numune için elde edilen Newton cinsinden değerler yüzey alanına bölünerek MPa (N/mm²) biriminde tablolar oluşturuldu.

3.5-İSTATİKSEL YÖNTEM

Çalışmamızın verileri SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), (ver : 14.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde Varyans Analizi ve Tukey testi kullanılmıştır. Verilerimiz tablomuzda aritmetik ortalama \pm standart sapma şeklinde belirtilip yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

Örnek No	Kontrol Grubu MPa	500 mg Siprofloksasin Eklenmiş Çimento MPa	1000 mg Siprofloksasin Eklenmiş Çimento MPa	1500 mg Siprofloksasin Eklenmiş Çimento MPa
1	77,84	74,66	70,06	61,11
2	82,41	76,04	66,20	72,43
3	87,57	73,35	73,77	63,83
4	80,75	77,67	78,83	71,40
5	76,29	86,48	72,04	77,99
6	86,05	79,65	70,62	71,08
7	82,30	65,00	64,72	69,88
8	86,90	75,15	78,02	76,07
9	75,37	67,55	72,43	69,49
10	77,60	68,11	70,66	73,74
11	71,40	79,33	61,81	72,36
12	78,64	82,03	68,23	75,15
13	81,10	73,76	74,28	64,22
14	74,89	74,86	65,98	74,39
15	83,15	73,31	77,36	73,68
16	80,47	66,12	71,17	68,18
17	81,27	75,22	67,20	63,80
18	85,04	69,45	70,80	75,42
19	78,72	74,47	62,40	70,24
20	76,44	78,08	74,42	65,48

BULGULAR

Tablo 4 :Dört grup için elde edilen kırılma noktaları [MPa (magapaskal)]

Tablo 5: Dört grubun kompresyon dayanım sonuçları ortalaması (MPa) olarak aşağıda verilmiştir.

Gruplar	Kırılma Noktası (MPa) Aritmetik ortalama \pm Standart Sapma	
Sade Çimento	80,21 \pm 4,30	p < 0,05
500 mg Siprofloksasin eklenmiş Çimento	74,51 \pm 5,40	p < 0,05
1000 mg Siprofloksasin eklenmiş Çimento	70,55 \pm 4,86	p < 0,05
1500 mg Siprofloksasin eklenmiş Çimento	70,49 \pm 4,73	p < 0,05
Sonuç	F: 17,89 P:0,000	

4.1-SONUÇLARIN İSTATİKSEL ANALİZİ

Gruplara ait kırılma nokta ölçümleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur (p < 0,05) .Gruplara ait kırılma noktaları ikişerli karşılaştırıldığında çimento grubu ile diğer tüm gruplar arası farklılık önemli bulunurken (p < 0,05) , 500 mg-1000 mg , 500mg- 1500 mg , 1000mg – 1500 mg arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur (p < 0,05) . (Tablo 5 ve 6).

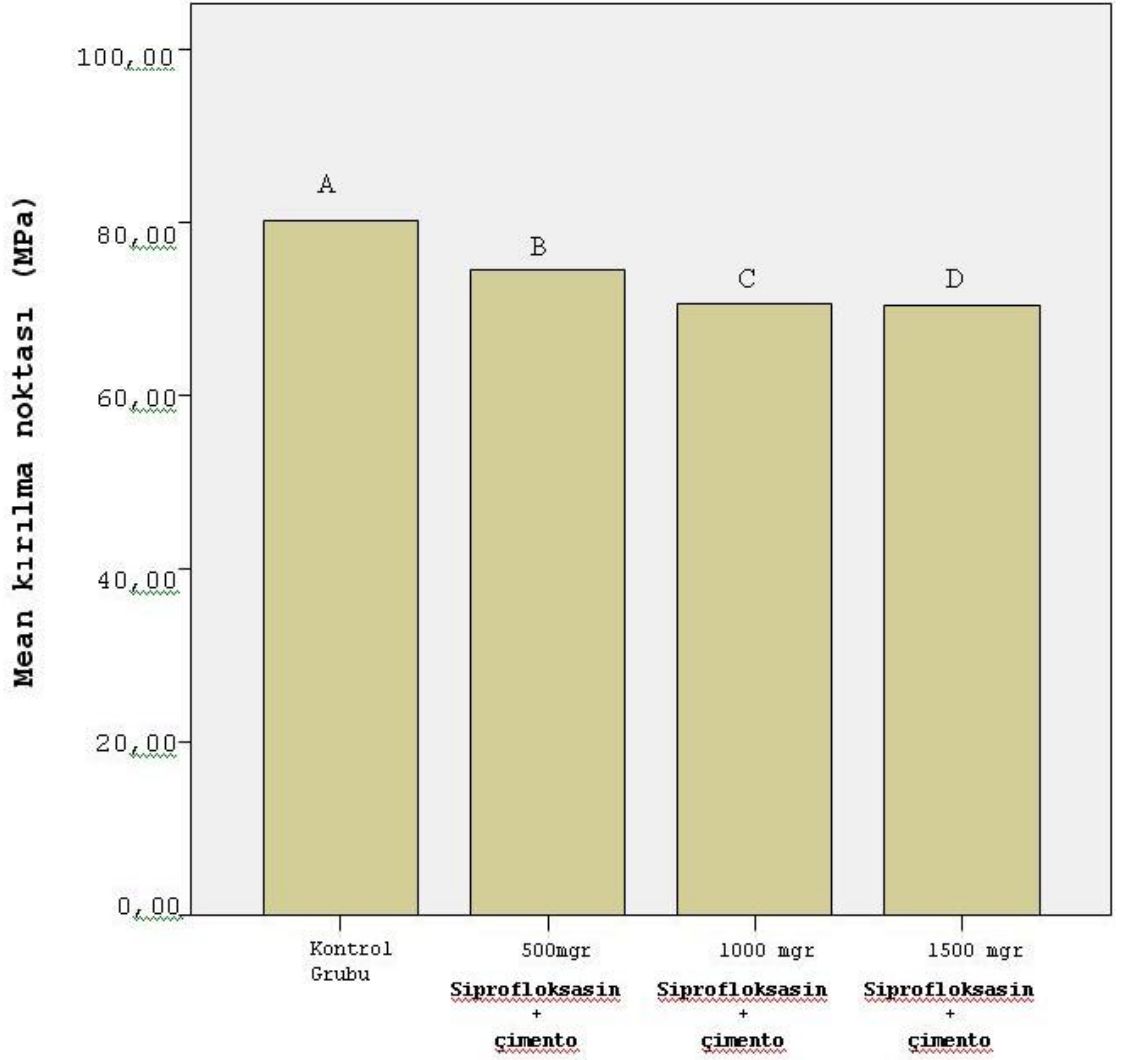
Tüm gruplarda ASTM F 451-99a standartlarında ön görülen alt limit değeri olan 70 MPa' nın üzerinde değerler elde edildi.

Tablo 6 : Gruplar Arası Ortalama (Mean) Kırılma Noktaları

A: Kontrol Grubu

B: 500 mg Siprofloksasin+ Kemik Çimentosu

C: 1000 mg Siprofloksasin+ Kemik Çimentosu
D: 1500 mg Siprofloksasin+ Kemik Çimentosu



TARTIŞMA

Total kalça replasmanı son yıllarda oldukça yaygınlaşmıştır çünkü etkilenen kalçanın fonksiyonlarını restore etmektedir.

S

1960' lı yılların ortalarından itibaren kalça, 1980' lerin başından itibaren diz artroplastileri ortopedistler tarafından uygulanan en yaygın ve başarılı cerrahi girişimlerden olmuştur. Enfeksiyon eklem artroplastisi sonrası gelişebilecek en ciddi komplikasyonlardan biridir. Son bir çalışmaya göre revizyon operasyonlarının % 22 si implant enfeksiyonlarından kaynaklanmaktadır. **I 12** Enfeksiyonun hasta ve hekimde yarattığı travma, araştırmacıları enfeksiyon sıklığını azaltmak için değişik koruyucu ve tedavi edici teknikleri geliştirmeye zorlamıştır. Gelişen antisepsi ve asepsi teknikleri, laminar hava akımı, ameliyat sırasında uygulanan antibiyotik profilaksisi ve antibiyotikli irigasyon sıvılarının yara yakanmasında kullanımı , enfeksiyon oranını düşürmek için başvurulan yöntemlerden bazılarıdır. Ameliyat sahasında antibiyotik kullanımının diğer bir yolu kemik çimentosu içine antibiyotik katılmasıdır. Bu fikri ilk geliştirenler Buchholz ve ark. **S 1** 1970 yılında 2 gr gentamisin tozunu 40 gr Palacos[®] (Smith & Nephew Orthopaedics, Memphis, TN-A.B.D.) kemik çimentosuna katarak primer kalça artroplastisi olgularında enfeksiyon oranını % 1.2'den % 0.009'a düşürmüşlerdir. Aynı grup tarafından enfekte total kalça artroplastilerinin tek aşamalı revizyonunda antibiyotikli kemik çimentosunun kullanımı sonucu % 70 oranında başarılı sonuçlar bildirilmiştir **S 1**. bugüne kadar yapılan birçok in vitro ve iv vivo çalışmada , Palacos[®]-gentamisin dışında termostabil değişik antibiyotiklerin çoğu mikroorganizmanın minimal inhibitör konsantrasyonu (MİK) ve minimal bakterisit konsantrasyonu (MBK) üzerinde lokal antibiyotik düzeyi sağlayarak farklı kemik çimentolarından salınabildikleri gösterilmiştir. **S 2-7**

Antibiyotikli kemik çimentosu 1960' lardan beri kullanılmaktadır. **N**

1964-1983 yılları arasında 22000 artroplasti operasyonunda kullanılmıştır. **M**

PMMA kemik çimentosunda yapısal bir elementtir, ilk olarak 1902'de Dr. Otto Rohn tarafından sentezlenmiştir. John Charnley 1958 'de PMMA ile kalça protezi fiksasyonu yaparak bu konuda öncü olmuştur. Ortopedik müdahaleler için iik sement 1960'larda üretilmiştir (örneğin Simplex P [Howmedica, İngiltere] 1962 yılında, CMW 1 [DePuy ,Leeds, İngiltere] 1960 yılında , Palacos [Heraeus Kulzer GmbH & Co. KG, Almanya] 1967'de) .

1970 lerde Buchholz ve Engelbrecht prostetik eklem enfeksiyonlarında tedavi ve profilakside PMMA ile gentamisini karıştırarak lokal antimikrobiyal tedavi konseptini geliştirdiler. **K 4**

Kemik enfeksiyonlarının tedavi ve önlenmesinde antimikrobiyal ajan katılmış kemik çimentosunun kullanımı oldukça sıktır . **K 17,18**. Sistemik toksisiteyi önlerken yüksek lokal konsantrasyon sağlar. **K 23,25**.

Antibiyotikli kemik çimentosu ortopedik cerrahide birçok amaçlı kullanılmaktadır. Primer artroplastilerde profilaktik amaçlı kullanıldığı gibi, **S 1,2** enfekte artroplastilerin çift aşamalı revizyonunun birinci aşamasında spacer ve zincir şeklinde veya antibiyotikli çimento ile sıvanmış geçici protez biçiminde (PROSTALAC , Prosthesis of Antibiotic Loaded Acrylic Cement) de kullanılmaktadır. **S 8,22**

Duncan ve Masri, PROSTALAC sistemi ile iki aşamalı revizyon uygulanan enfekte kalça protezli 116 hastanın 96' sında (% 83) başarılı bir tedavi elde etmişlerdir. **N 13,14**

Periprostetik enfeksiyonlarla ilgili makalelerde izole edilen mikroorganizmalar arasında *Staphylococcus Aureus* ve *S. Epidermidis* ilk sırada yer almaktadır. **S 8,11**

Ortopedik enfeksiyonlarda başlıca izole edilen mikroorganizma Gram-pozitif koklar, özellikle metisiline dirençli *Staphylococcus Aureus* ' dur (MRSA) .

P

İki aşamalı yaklaşım altın standarttır. Antibiyotik aspirasyonla elde edilecek kültür antibiyograma göre yapılmalıdır. Eğer üreme yoksa bir paket çimentoya 3 gr vankomisin+ 2 gr gentamisin eklenmelidir.

O

İki aşamalı revizyonda ikinci aşamada çimentonun ağırlığının % 5'inden daha az antibiyotik eklenmelidir.

Mikrobiyoloji sonucu çıkana kadar teikoplanin ile profilaksi yapılabilir. (Dr. Fares S. Haddad 2006 kış eklem replasmanı buluşmasındandan alıntı) .

Revizyon cerrahisinde antibiyotik eklenmiş kemik çimentosu kullanımı ve intravenöz antibiyotik kullanımı tekrarlayan enfeksiyon riskini azaltmaktadır . **I 3**

Başarılı bir fiksasyon için total porozitenin <0.05 (%5) olması gerekir Solid fiksasyonu başarabilmek için porların çapı ve sayısını minimuma indirmek gerekir ki bu boşluklar kırılmanın başlangıcı ve yayılmasıyla kemik mantosunun sağlamlığını etkiler. Vakumla karıştırma por oluşumunu önlemede en önemli yöntemdir. **B 8**

N

Protez fiksasyonunun uzun süreli olması için 40 gr PMMA içine 1 gramdan fazla toz katılmamalıdır.

N

PMMA içine katılacak olan antibiyotiğin çimento içinde etkinliğini gösterebilir olması gerekir. Bazı antibiyotikler çimento içinde etkinlik göstermezler ; örneğin Rifampisin, kloramfenikol ve bazı penisilinler çimento içinde etkinlik göstermezler. **P**

PMMA ile karıştırılan antimikrobiyal ajanın enfeksiyona neden olan organizmaya karşı etkin olması ve yeterli lokal konsantrasyonu sağlaması gerekmektedir. PMMA dan salındıktan sonraki aktivitesinin uygun olduğuda belirlenmelidir. Siprofloksasin eklenmiş PMMA ile ilgili yayınlar mevcuttur. **K 1,7**

Total diz protezlerinin % 2'den fazlası enfekte olur. Periprostetik enfeksiyonların eradike edilmesinde rifampisin ve siprofloksasinin kombinasyonu ile iyi sonuçlar elde edilmiştir. **O 3**

Bizim çalışmamızda Ciflosin[®] 750 mg film tablet 'den (Deva) 4 adet kullanılmış ve Sartorius AG Göttingen CP 224S (Germany) marka hassas terazi ile tartılmış ; 500 mg siprofloksasin 0,78 gram, 1000mg siprofloksasin 1,56 gram, 1500 mg siprofloksasin 2,34 gram olarak ölçülmüştür. Tüm

gruplarda ortalamada ASTM standartlarında belirtilen 70 MPa sınırının üzerinde değerler elde edilmiştir. 2. grupta (1,56 gram siprofloksasin eklenen) kırılma noktalarında belirgin düşüş olmamasına rağmen 3. grupta yani 2,34 gram siprofloksasin kullanılan grupta kırılma noktalarında belirgin bir düşüş görülmüştür.

K (Alonso ve ark. tarafından yapılan çalışma)

Ortopedik enfeksiyonlarda tedavi ve korunmada ,PMMA en sık olarak vankomisin ve /veya aminoglikozit ile kombine edilir. Vankomisin, aminoglikozit yada her ikisine birden rezistan bakteriler belirlemiştir. Bu çalışmada sefazolin, siprofloksasin, gatifloksasin, levofloksasin ve rifampin kullanılmış. Sefazolin, siprofloksasin, gatifloksasin, levofloksasin, linezolid ve rifampinin ortopedik enfeksiyonlarda PMMA ile birlikte kullanılabilir olduğu sonucuna varılmıştır.

Çalışılan antibiyotikler arasında PMMA polimerizasyonu sonrası en ısı stabil ajan linezolid olarak bulunmuştur.

Dimaio ve ark. siprofloksasinin ısıda stabil olduğunu bildirmişlerdir ancak polimerizasyon sonrası ısı stabilitesinden bahsetmemişlerdir. **K 7**

I (M.Tuney ve ark. tarafından yapılan çalışma)

Ortopedik implantlardan izole edilen 49 etkenin 7 antimikrobiaj ajana duyarlılıkları incelenmiş. Şu antimikrobiyal ajanlar kullanılmıştır; gentamisin sülfat, eritromisin, fusidik asit, sefamandol naftate, sefotaksim, siprofloksasin as Ciproxin (Bayer plc, Newbery, United Kingdom) ve vankomisin.

Bizim çalışmamızdada Ciproxin (Bayer plc) kullanıldı.

Siprofloksasin ve vankomisinin , kemik çimentosunda rutin olarak kullanılan aminoglikozit antibiyotik gentamisine göre daha etkin oldukları ve aynı zamanda peroperatif olarak sefamandol ve eritromisine göre daha aktif oldukları tesbit edilmiş. Siprofloksasin ve vankomisinin in vivo kullanımı ileri araştırmalar gerektirmektedir. İngiltere Belfast' taki Musgrave Park Hospital'da gentamisin ve sefalosporin olan sefamandol profilaktik olarak kemik çimentosunda rutin olarak kullanılmaktadır. Revizyon cerrahisinde sefamandole alerjik hastalarda profilaktik olarak eritromisin kullanılmaktadır.

Bu hastanede mart 1996-mayıs 1997 arasındaki 14 aylık peryotta 120 implanttan revizyon kalça cerrahisine giden 26'sı çıkarılmıştır. Bu implantlardan 49 izolate elde edilmiş. S.epidermidis, S.aureus, S.hominis, S.capitis, S.haemolyticus, S.sciuri, mikrokokus ve propionibacterium acnes izole edilmiştir.

Fakültatif organizmaların bir çoğu gentamisin ve eritromisine rezistanstı. Sefamandol, sefotaksim ve fusidik asite rezistans daha azdı. Fakültatif izolatlara en etkin ajanlar vankomisin ve siprofloksasin di. Siprofloksasin test edilen antibiyotikler için en aktif bakterisidal ajandı ve bunu sırasıyla azalarak sefamandol, vankomisin, sefotaksim, gentamisin, fusidik asit ve eritromisin takip etmiştir. Antibiyotikli kemik çimentosu kullanımıyla lokal olarak yüksek konsantrasyon elde edilsede bu çalışmada çok sayıda gentamisin rezistans bakteri izole edilmiştir ve bu nedenle gentamisinli kemik çimentosu kullanımı etkisiz olabilir. Sefalosporinlere alerjik hastalarda peroperatif eritromisin kullanımında eritromisin rezistans bakteriler nedeniyle etkisiz olabilir. Bu çalışmadaki sonuçlar göstermiştir ki ; vankomisin ve siprofloksasin gibi diğer ajanların kullanımı revizyon cerrahisinde implant enfeksiyonunu ve elimine etmede, sonraki enfeksiyonu önlemede daha etkili olabilirler.

MEKANİK DAYANIM

ASTM tarafından kemik çimentolarının mekanik dayanımının test edilmesi için önerilen tek test kompresyon testidir.

Dayanıklılığın azalmasına yol açan porozite antibiyotik salınımı sonrası artmaktadır. Bu durum sement içindeki antibiyotik konsantrasyonu ile ilişkilidir.

Kemik çimentosunun yaşlanma özelliğide iyi bilinmektedir. Kemik çimentosunun porozitesini artırarak mekanik dayanımını azaltan diğer faktörlerin başında çimentoya kan, yağ ve diğer sıvıların karışması gelir. **S 17,22**

Çimentonun mekanik dayanımını saptamak için olası testler arasında kompresyon testini seçmemizin nedeni ; polimerize olmuş çimentonun klinik uygulama için yeterince dayanıklı olup olmadığını ölçmede standart test haline gelmiş olmasıdır. **Demirel 29**

Bu konuda en anlamlı test metodu , siklik yüklenme ile yorgunluk testleridir. **Demirel 37** . kompresyon testini seçmemizin nedeni, üniversitemiz şartlarında sadece bu testi uygulama olanağına sahip olmamızdır.

Abdullah Göğüş ve ark. tarafından yapılan çalışmada üçüncü kuşak çimento uygulama ve hazırlama koşullarında , 40 gr Surgical Simplex P kemik çimentosuna güvenle katılabilecek en yüksek teikoplanin dozunun 1600 mg olduğu gösterilmiştir.

Antibiyotik katılmasının çimentonun mekanik dayanımı üzerine etkisi birçok çalışmada araştırılmıştır. **S 6,7,14,15,23-26**

Mekanik dayanım, kullanılan çimentoya, çimentonun hazırlanışına, katılan antibiyotik türü ve miktarına göre değişmektedir. Mekanik dayanım kronik osteomyelit tedavisinde kullanılan antibiyotik zincirlerde **S 27** yük taşımadıkları için önemli değildir. Ancak çimento protez fiksasyonunda kullanıldığı zaman mekanik dayanım önem kazanmakta ve katılabilecek maksimum antibiyotik miktarının belirlenmesi gerekmektedir.

Primer artroplastilerde bakteriyel eklem enfeksiyon komplikasyonu % 0.5-% 2 oranındadır. **J 2**

Kemik çimentosundan antibiyotik salınımı çimento yüzeyinden, hava habbecikleri ve mikroçatlaklardan difüzyon yolu ile olmaktadır. Salınan antibiyotik miktarı , kemik çimentosu içindeki antibiyotik konsantrasyonu ve çimentonun porozitesi ile direkt ilişkilidir. **S 5,13,20,21**

Bu amaçla Bucholz ve ark. **S 1** tarafından ilk kullanılan çimento olan Palacos[®] daha sonra yapılan bir çok çalışmada dünyada yaygın olarak kullanılan CMW[®] (DePuy Inc. , Warsaw, IN-A.B.D.) , Surgical Simplex P[®] ve diğer başka çimentolar ile karşılaştırılmış ve antibiyotik salınımı açısından Palacos'un en üstün çimento olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. **S 5,7,21,28**

Ancak ülkemizde Palacos kullanımı çok kısıtlıdır.

Florokinolonların oluşturulan femur kırıkları üzerine etkilerini histopatolojik olarak test etmek ve karşılaştırmak amacıyla Tuncay ve ark. tarafından bir deneysel çalışma yapılmıştır. **F**

Çalışmada norfloksasin, ofloksasin, perfloksasin ve siprofloksasin kullanılmıştır.

Tüm florokinolon grubu antibiyotiklerin kontrol grubuna göre histopatolojik olarak kırık iyileşmesini anlamlı derecede geciktirdiği sonucuna varılmıştır.

Florokinolonlar rifampisin, gentamisin ve vankomisin gibi kemik ve eklem enfeksiyonlarında sıklıkla kullanılsalarda in vitro olarak osteoblastik aktiviteyi etkiledikleri gösterilmiştir. **D 24,30**

İn vivo olarak Gentamisin ve vankomisin kırık iyileşmesini azaltmamasına rağmen florokinolonlar azaltırlar. **D 26,27,31**

Fakat bu deneysel çalışmaları destekleyen klinik bir veri yoktur. Siprofloksasin ile yapılan bu çalışmada 3 ay içinde yeni kemik formasyonu görülmüştür. **D**

Yine bu çalışmada siprofloksasinin etkinliğini 8 saat ile 80 gün gösterdiği tesbit edilmiştir. **D**

Yaptığımız çalışmada siprofloksasinin her üç dozundada ASTM standartları olan 70 MPa'nın üzerinde değerler elde edilmiştir. Etkene yönelik antibiyotik kullanımıyla daha efektif bir klinik netice alınacağı ve etki spektrumu geniş, daha önce çimento ile olan etkileşimi araştırılmış ve kullanılabilirliği gösterilmiş siprofloksasinin araştırmamızla biyomekanik dayanıklılığının gösterilmesi amaçlanmıştır.

Gruplara ait kırılma nokta ölçümleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0,05$). Gruplara ait kırılma noktaları ikişerli karşılaştırıldığında kontrol grubu ile diğer tüm gruplar arası farklılık önemli bulunurken ($p < 0,05$), 500 mg-1000 mg, 500mg- 1500 mg, 1000mg – 1500 mg arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p < 0,05$).

Kemik çimentosunda antibiyotik kullanılmasının bir çok avantajı vardır; lokal yüksek antibiyotik seviyesinin sağlanması **E 16**, düşük sistemik toksisite **E 17-19** ve minimal lokal doku toksisitesi **E 18-20** gibi. Yüksek lokal antibiyotik seviyelerinin sağlanması ile aynı zamanda uzamış sistemik antibiyotik kullanımının yan etkilerinin azaltılması sağlanır. **E**

Kemik çimentosuna eklenen antibiyotiklerle ilgili temel problem yüksek dozlarda meydana gelen mekanik güçteki azalmadır. **A**

Antibiyotik emdirilmiş çimentolar, hem antibiyotik hemde yük taşıyıcısı olarak görev yapmaktadır. Bu nedenle çimentoya katılacak antibiyotik miktarda mekanik dayanım açısından önem taşımaktadır. Kemik çimentosunda kullanılacak antibiyotiğin öncelikle toz halinde olması gerekmektedir. Ayrıca antibiyotik tozu çimento ile önce karıştırılmalı; homojen bir dağılım sağlandıktan sonra sıvı monomer ile karıştırılmalıdır. Sıvı şeklindeki antibiyotiklerin toz halindeki çimento ile karıştırıldığında erken prepolimerizasyon sürecini bozarak mekanik dayanıklılığı azalttığı bilinmektedir. **S 7,26**

Belirtilen nedenlerden dolayı siprofloksasinin sıvı formu mevcut olmasına rağmen toz formu tercih edildi. 200 mg siprofloksasine eşdeğer flakonda 100 ml sıvı içerik mevcuttu. Bu miktardaki sıvı içerik erken prepolimerizasyon sürecini bozacak ve elde edilen değerler protez fiksasyonu için uygun olmayacaktı.

Primer artoplastilerde büyük ihtimalle antibiyotik kullanımı yaygınlaşacaktır.

Yakın gelecekte alternatif antibiyotikler ve antiseptik ajanların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

B

KAYNAKLAR

- 1) Bibbo C. : Treatment of the Infected Extended Ankle Arthrodesis After Tibiocalcaneal Retrograde Nailing. *Techniques in Foot –Ankle Surgery* 1(1): 74-86,2002
- 2) William A.Jiranek, Arlen D. Hanssen, A. Srth Greenwald: Antibiotic-Loaded Bone Cement for Infection Prophylaxis in Total Joint Replacement. *J Bone Joint Surg Am.*88: 2487-2500,2006
- 3) Malchau H, Herberts P, Ahnfelt L. Prognosis of total hip replacement in Sweden. Follow-up of 92,675 operations performed 1978-1990. *Acta Orthop Scand.* 1993;64:497-506.
- 4) Qunjun C., William M., John S., Michael R. : Antibiotic-Impregnated Cement spacers for the Treatment of Infection Associated with total Hip or Knee Arthroplasty. *The J Bone Joint Surgery (American).* 89 : 871-882, 2007
- 5) Hofmann AA, Goldberg T, aner AM, Kurtin SM. Treatment of infected total knee arthroplasty using an articulating spacer: 2- to 12-year experience. *Clin Orthop Relat Res.*2005; 430:125 -31
- 6) Masri BA, Duncan CP, Beauchamp CP. Long-term elution of antibiotics from bone-cement: an in vivo study using the prosthesis of antibiotic-loaded acrylic cement (PROSTALAC) system. *J Arthroplasty.* 1998;13:331 -8
- 7) Mader JT, Calhoun J, Cobos J. In vitro evaluation of antibiotic diffusion from antibiotic-impregnated biodegradable beads and polymethylmethacrylate beads. *Antimicrob. Agents Chemother* 1997;41:415–418.
- 8) Mohd Fuad D., Masbah O., Shahril Y., Jamari S., Norhomdan MY., Sahrim Y. (2006) Biomechanical Properties of Bone Cement With Addition Of Cefuroxim Antibiotic. *Medical Journal Malaysia.*61: 27-9
- 9) Ascherl R. (2005) *Science of Bone Cement.* Erişim: <http://www.orthosupersite.com>, Erişim Tarihi: 24.09.2008
- 10) Maathuis PG, Neut D, Busscher HJ, van der Mei HC, van Horn JR. Perioperative contamination in primary total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2005; 433:136-9.
- 11) Oga M, Sugioka Y, Hobgood CD, Gristina AG, Myrvik QN. Surgical biomaterials and differential colonization by *Staphylococcus epidermidis*. *Biomaterials.* 1988;9:285-9.
- 12) Oga M, Arizono T, Sugioka Y. Bacterial adherence to bioinert and bioactive materials studied in vitro. *Acta Orthop Scand.* 1993;64:273-6.
- 13) Chang CC, Merritt, K. Microbial adherence on poly(methyl methacrylate) (PMMA) surfaces. *J Biomed Mater Res.* 1992;26:197-207.

- 14) van de Belt H, Neut D, Schenk W, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ. Gentamicin release from polymethylmethacrylate bone cements and *Staphylococcus aureus* biofilm formation. *Acta Orthop Scand*. 2000;71:625-9.
- 15) Petty W, Spanier S, Shuster JJ. Prevention of infection after total joint replacement. Experiments with a canine model. *J Bone Joint Surg Am*. 1988;70:536-9.
- 16) Nijhof MW, Dhert WJ, Fleer A, Vogely HC, Verbout AJ. Prophylaxis of implant-related staphylococcal infections using tobramycin-containing bone cement. *J Biomed Mater Res*. 2000;52:754-61.
- 17) Chiu FY, Chen CM, Lin CF, Lo WH. Cefuroxime-impregnated cement in primary total knee arthroplasty: a prospective, randomized study of three hundred and forty knees. *J Bone Joint Surg Am*. 2002;84:759-62.
- 18) Engesaeter LB, Lie SA, Espehaug B, Furnes O, Vollset SE, Havelin LI. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty: effects of antibiotic prophylaxis systemically and in bone cement on the revision rate of 22,170 primary hip replacements followed 0-14 years in the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta Orthop Scand*. 2003;74:644-51.
- 19) Lautenschlager EP, Marshall GW, Marks KE, Schwartz J, Nelson CL. Mechanical strength of acrylic bone cements impregnated with antibiotics. *J Biomed Mater Res*. 1976;10:837-45.
- 20) DeLuise M, Scott CP. Addition of hand-blended generic tobramycin in bone cement: effect on mechanical strength. *Orthopedics*. 2004;27:1289-91.
- 21) Davies JP, Harris WH. Effect of hand mixing tobramycin on the fatigue strength of Simplex P. *J Biomed Mater Res*. 1991;25:1409-14.
- 22) Davies JP, O'Connor DO, Burke DW, Harris WH. Influence of antibiotic impregnation on the fatigue life of Simplex P and Palacos R acrylic bone cements, with and without centrifugation. *J Biomed Mater Res*. 1989;23:379-97.
- 23) Postak PD, Greenwald AS. Assuring cement fixation: all mixing systems are not the same. *Proc Am Acad Orthop Surg*. 2003;4:656.
- 24) Demirel H. (2004). 4 Farklı Yöntemle Hazırlanan Antibiyotikli Kemik Çimentosunun Mekanik Dayanımı: Teikoplanin ile Yapılan Biyomekanik Çalışma. Doktora tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sivas,
- 25) Jiranek W.: Antibiotic-Loaded Cement in Total Hip Replacement: Current Indications, Efficacy and Complications. *Orthopaedics*. 28(8 suppl): 873-877 , 2005
- 26)

D) Tatu J.Makinen, Minna Veiranto: In Vitro-In Vivo release of Ciprofloxacin from Osteoconductive Bone Defekt Filler. J Antimicrobial Chemotherapy. 56: 1063-1068,2005

F) Tuncay İ., Özbek H. : A Comparison of Effects of Fluroquinolones on fracture Healing. Turkish J Trauma Emergency Surgery.11(1) : 17-22, 2005

G) Nicole J. Moreau , Robaux H., Baron L., Tabary X. : Inhibitory Effects of Quinolones on Pro-Eucaryotic DNA Topoisomerases I-II. Antimicrobial Agent Chemotherapy. 34 (10) : 1955-1960, 1990

I) Mihael M., Gordan R., Sheila P., James R. : Antimicrobial Susceptibility of Bacteria Isolated from Orthopedic Implants Following Revision Hip Surgery. Antimicrobial Agent Chemotherapy. 42(11) : 3002-3005, 1998

İ) King E., Malone R., Lilley S. : New Classification Update on The Quinolone Antibiotics. American Family Physician.61 (9) ,2000

J) Sadra L., Mghir A., Peker C., Meulemans A.: Evaluation of ^{99m}Tc -Cprofloxacin Scintirapy in a Rabbit Model of Staphylococcus aureus Prosthetic Joint Infection. The Nuclear Medicine. 43(2): 239-245, 2002

K) Alonso P., Rouse S., Piper E., Jacofsky J. : Comparative Study of Antimicrobial Release Kinetics from Polymethylmethacrylate. *Clinical Orthopaedics Related Research*. 445: 239-244, 2006

L) Mader J., Calhoun J., Cobos J. : In Vitro Evaluation of antibiotic Diffusion from Antibiotic- Impregnated Biodegradable Beads and polymethylmethacrylate Beads. *Antimicrobial Agent Chemotherapy*. 41(2): 415-418, 1997

M) Buchholz HW., Elson RA., Heinert K. : Antibiotic-Loaded Acrylic Cement: Current Concepts. *Clin Orthop Relat Res*. 190: 96-108, 1984

O) Fares S., Adejuwon A. : The Management of Infected Total Knee Arthroplasty. *Orthopedics*. 30: 779, 2007

P) Dimarcantonio T. : Aggressive Debridement Recommended for Acute İnfections After Knee Replacement. *Orthopedics*. 27: 10, 2007

R) Kayaalp O. : Tıbbi Farmakoloji, Ankara, Feryal Matbaacılık; 11. baskı, Cilt 1, Bölüm 24, s: 236-238, 2005

S) Göğüş A., Akman Ş., Göksan B., Bozdağ E. : Antibiyotikli Kemik Çimentosunun 0 ve 15. Günlerde Mekanik Dayanımı. *Acta Orthopaedica*. 36: 63-71, 2002

UTS) Uçar A. : Farmakoloji, Ankara, Atlas Kitapçılık; 3. Baskı, s: 328, 2001

Lippincott) Mycek J., Harvey A., Champe C. : Farmakoloji, İstanbul, Nobel, 2. Baskı, Bölüm 32, s: 323-327, 1998