



**T.C. ERZİNCAN ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ KLİNİĞİ**  
**Ana Bilim Dalı Başkanı Yrd. Doç. Dr. Nizamettin KOÇKARA**

**ORTOPEDİK ENFEKSİYONLARIN TEDAVİSİNDE  
KULLANILAN KEMİK ÇİMENTOSUNDAN ANTİBİYOTİK  
SALINIMINI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ**

**Uzmanlık Tezi**  
**Dr. Fatih FARIZ**

**Erzincan, 2017**

**T.C. ERZİNCAN ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ KLİNİĞİ**  
**Ana Bilim Dalı Başkanı Yrd. Doç. Dr. Nizamettin KOÇKARA**

**ORTOPEDİK ENFEKSİYONLARIN TEDAVİSİNDE**  
**KULLANILAN KEMİK ÇİMENTOSUNDAN**  
**ANTİBİYOTİK SALINIMINI ETKİLEYEN**  
**FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ**

**Uzmanlık Tezi**  
**Dr. Fatih FARIZ**

**Tez Danışmanı**  
**Yrd. Doç. Dr. Ahmet ISSIN**  
**Erzincan, 2017**

## ÖNSÖZ

Enfeksiyonla mücadele her zaman zorlu ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Özellikle cerrahi enfeksiyon, her cerrah için can sıkıcı bir durum ortaya çıkarmaktadır. Ortopedik cerrahi sonrası enfeksiyonla mücadele çok basamaklı bir merdivene benzemektedir. Uygun antibiyotik seçimi ve cerrahi debridmanla, oldukça başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Daha dirençli olgularda ise yüzyıldan daha kısa süredir kullanılan bir diğer seçenek ise antibiyotik yüklenmiş kemik çimentosudur. İlk kullanımından bu yana enfekte alanda lokal antibiyotik miktarını artırmak her cerrah tarafından arzulanmaktadır. Antibiyotik yüklenmiş kemik çimentosundan antibiyotik salınımını artırmak için çeşitli yöntemler yıllardır araştırılmış ve hala da araştırılmaktadır. Bu çalışmada antibiyotik salınımını etkileyen faktörlerden poroziteyi araştırmayı amaçladık.

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde büyük emeği geçen, kliniğimizin kurucusu, çok değerli ve saygı duyduğum hocam Prof. Dr. Vedat Şahin'e

Eğitimimle ilgili olan olmayan her türlü konuda verdiği tavsiye, destek ve emeği için; ayrıca yeri geldiğide hoca, yeri geldiğinde abi olan ve bu yolu tamamlamamda çok büyük yardımları olan, her zaman için sevgi ve saygı duyduğum Ana Bilim Dalı Başkanımız değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Nizamettin Koçkara'ya;

Eğitimim süresince geçirdiğim zamanları benim için ayrıcalıklı yapan, yaptığım işten her daim zevk almamı sağlayan, yeri geldiğinde arkadaş gibi davranan, zorlandığım her defasından yardımlarını esirgemeyen; hem hekimliği hem de insanlığı açısından büyük hayranlık duyduğum tez danışmanım ve hocam Yrd. Doç Dr. Ahmet İssin'a;

Başladığım ilk günden itibaren yalnızca iyi bir cerrah olmak amacıyla çıktığım bu yolda, ortopedi bilimi konusunda ayrıcalıklı tecrübeler edinmemizi sağlayan, öğrencisi olabildiğim için kendimi her daim şanslı hissettiğim ve onur duyduğum değerli hocalarım Yrd. Doç Dr. Hakan Sofu, Yrd. Doç Dr. İsmet Yalkın Çamurcu, Yrd. Doç Dr. Abdullah Bilge'ye sonsuz şükran ve saygılarımı sunarım.

Eğitimimde tecrübelerinden çok yararlandığım klinik uzmanlarımızdan, Dr. Ali Öner, Dr. Mehmet Çetinkaya, Dr. Erdinç Genç ve Dr. Hanifi Üçpunar'a;

Senelerdir yüzlerini herkesten daha çok gördüğüm, gündüzümü gecemi beraber geçirdiğim ve beni bu yolun sonuna el birliğiyle taşıyan çok kıymetli de değerli asistan arkadaşlarım Dr. Hakan Yurten, Dr. Seçkin Özcan, Dr. Hamza Arı, Dr. Fatih Subaşı, ve Dr. Rıdvan Altay'a;

Laboratuvar ölçümleri için her türlü yardımını ve fikirlerini esirgemeyen Biyokimya uzmanı Yrd. Doç. Dr. Cuma Mertoğlu'na;

Bana bu uzmanlık eğitimini alma fırsatı verdiği için başta Erzincan Üniversitesi rektörü Prof. Dr. İlyas Çapoğlu ve diğer tüm üniversite mensuplarına;

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım hastanemizin diğer tüm hekimlerine, hemşirelerine, teknisyenlerine ve diğer tüm çalışanlarına;

Bu yolda beni yürütmek için cesaretlendiren ve yolu tamamlamam için fedakarca en büyük desteği veren sevgili eşim ve en değerli vakitlerini eğitimim sebebiyle çalmak zorunda kaldığım oğullarım Mustafa ve Oğuz'a;

Anneme ve babama;

Sonsuz sevgilerimi sunar, teşekkür ederim.

Dr. Fatih FARIZ

Erzincan 2017

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	i
İÇİNDEKİLER .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vii
TABLolar DİZİNİ .....	ix
1. GENEL BİLGİLER .....	10
1.1 GİRİŞ .....	10
1.2 POLİMERLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER.....	12
1.3 KOMPOZİT MALZEME .....	13
1.4 ÇÖZELTİ, ÇÖZÜNÜRLÜK, ÇÖZÜNME HIZI.....	15
1.5 MADDENİN ÖZELLİKLERİ .....	17
1.6 KEMİK ÇİMENTOSU (POLİMETİL METAKRİLAT).....	17
1.7 SPACER İÇİN ANTİBİYOTİK DOZLARI VE ETKİLEYEN FAKTÖRLER .....	31
1.8 ANTİBİYOTİKLİ KEMİK ÇİMENTOSUNDAKİ ANTİBİYOTİĞİN SEÇİMİ ....	33
1.9 GLİKOPEPTİD ANTİBİYOTİKLER .....	34
2. GEREÇ YÖNTEM .....	39
2.1 NUMUNELERİN HAZIRLANMASINDA KULLANILAN MALZEMELER .....	39
2.2 NUMUNELERİN HAZIRLANIŞI .....	43
2.3 TEST MATERYALLERİNİN STANDARDİZASYONU .....	44
2.4 NUMUNELERİN BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLERİNİN YAPILMASI .....	45
3. BULGULAR.....	47
4. TARTIŞMA .....	58
5. SONUÇLAR .....	67
6. ÖNERİLER.....	68
KAYNAKLAR .....	70
ÖZGEÇMİŞ .....	82

## ÖZET

Ortopedik enfeksiyonla mücadelede uygun antibiyoterapi ve cerrahi debridman bazen tedavi için yeterli olmamaktadır. Bu gibi durumlarda ortopedik cerrahide kullanılan bir diğer yöntem de antibiyotik yüklenmiş kemik çimentosudur. Enfeksiyon alanında lokal antibiyotik miktarını artırarak mikrobiyolojik ajanları ortadan kaldırmak esas amaçtır. Antibiyotik yüklenmiş kemik çimentosundan antibiyotik salınması yıllardır araştırılmaktadır. Daha fazla antibiyotik salınımı elde etmek konusunda çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmada porojen maddelerin çimentoya hacimsel değerlerine göre eklendiğinde, kemik çimentosundan antibiyotik salınımına nasıl etki ettiğinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Çalışma, Nisan 2017 – Mayıs 2017 tarihleri arasında, Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji A.B.D. tarafından, Erzincan Üniversitesi Tıbbi Biyokimya A.B.D. Laboratuvarında yapıldı. Tüm örnekler  $18\pm 2$  °C sıcaklıkta hazırlandı ve test edildi. Çalışmamızda, kemik çimentosundan antibiyotik salınımına etki eden bileşenleri araştırmak amacıyla 1'i kontrol grubu olmak üzere 10 numune hazırlanmıştır. Yapılan istatistiksel değerlendirmelerde; çimentoya eklenen Vankomisin ve Teikoplanin miktarına göre, 1 saat ile 4 hafta aralığındaki belirli zamanlarda glukoz miktarında değişimler ölçülmüştür. Salınan en düşük glukoz miktarı çimentoya hacimce en az katkı yapan grupta (4 g Glukoz) ölçülürken, salınan en yüksek glukoz miktarı çimentoya hacimce en fazla katkı yapan grupta (4 g Tekosit + 4 g Glukoz) saptanmıştır. Eşit gramlarda Teikoplanin, Vankomisinden daha fazla hacime sahiptir. Bu nedenle çimento hacmine daha fazla katkıda bulunan Teikoplanin, yüksek oranda porozite oluşturduğu için daha fazla salınım sağlamıştır.

Sonuç olarak; porozitenin hangi maddeyle artırıldığının önemli olmadığı tespit edildi. Hacmi ve dolayısıyla poroziteyi daha çok artıran porojen madde, çimentodan daha fazla antibiyotik salınımına neden olmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Vankomisin, Teikoplanin, Glukoz, Sement, NaCl, Porozite

## **ABSTRACT**

### **INVESTIGATION OF THE FACTORS AFFECTING ANTIBIOTIC ELUTION FROM ANTIBIOTIC LOADED BONE CEMENT**

Proper antibiotherapy and debridement against orthopedic infection are sometimes inadequate for treatment. Another method used in orthopedic surgery in such cases is antibiotic loaded bone cement. The main purpose is increasing the amount of local antibiotics and removing microbiological agents from infection field. Antibiotic elution from antibiotic loaded bone cement has been investigated for many years. Efforts are underway to obtain more antibiotic elution. In this study it was aimed to show how antibiotic elution from cement is affected when porogen substance are added to their volumetric values.

This study was carried out by Erzincan Universty Faculty of Medicine, Orthopedic and Traumatology department in Erzincan University Medical Biochemistry laboratories between April 2017 and May 2017. All samples were prepared and tested at  $18 \pm 2$  ° C. In our study, 10 groups were divided into 1 control group in order to investigate the components that affect antibiotic elution from bone cement. In the statistical evaluations; changes in the amount of glucose occurred at certain times between 1 hour and 4 weeks, depending on the amount of Vancomycin and Teicoplanin added to cement. While the lowest amount of released glucose was measured in the grup (4 g glucose) with the lowest contribution to the volume of cement, the highest amount of released glucose was determined in the group (4 g Tekosit + 4 g Glucose) that made the largest contribution to the volume of cement. Equal grams of Teicoplanin occupy more volume than the Vancomycin. Teicoplanin which has more contribution to the cement volume, gives more elution because it creates more porosity.

As a result, the main purpose is that to increase the porosity with any substance. The substance which increases the volume and therefore the porosity more, causes more antibiotic elution from the bone cement.

**Key words:** Vancomycin, Teicoplanin, Glucose, Cement, NaCl, Porosity

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

PMMA	Polimetil Metakrilat
MRSA	Metisilin Dirençli Stafilokokus Aureus
BT	Bilgisayarlı Tomografi
KNS	Koagülaz Negatif Stafilokoklar
MIK	Minimum İnhibütör Konsantrasyonu
MBK	Minimum Bakterisid Konsantrasyonu
ASTM	Amerikan Test ve Materyal Topluluğu
TDP	Total Diz Protezi
ISO	Uluslararası Standartizasyon Birliği
DMPT	Dimetil Paratoluidin
L	Litre
BPO	Benzil Peroksit
V	Hacim
MG	Miligram
Pa	Pascal
D	Yoğunluk
HZ	Hertz
SI	Uluslararası Birim Sistemi
N	Porozite
NACL	Sodyum Klorür
MM	Milimetre
IV	İntravenöz
IM	İntramuskuler
M <sup>3</sup>	Metreküp
DM <sup>3</sup>	Desimetreküp
CM <sup>3</sup>	Santimetreküp
MG	Miligram
Vb	Boşluk Hacmi
Vt	Total Hacim
Na	Sodyum
Cl	Klor
P <sub>n</sub>	Polimerizasyon derecesi



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.2.1: Polimerlerin çeşitli özellikleri göre sınıflandırılması .	13
Şekil 1.3.1: Şematik olarak kompozit malzemenin bileşenleri.	13
Şekil 1.6.1.1: Akrilik kemik çimentosunun içeriği	18
Şekil 1.6.3.1: Porozite tespiti için çimentonun BT görüntüsü.	20
Şekil 1.6.3.2: Opak maddenin saatler içinde porlardan invazyonunun BT kesitleri.	22
Şekil. 1.6.11.1: El yapımı eklem şeklinde olmayan spacerlar	29
Şekil. 1.6.11.2: El yapımı eklem şeklindeki spacer	29
Şekil. 1.6.11.3: Femoral ve tibial komponentlerden oluşan PROSTALAC spacer	30
Şekil 2.1.1.1: 60 g çimento kalıpta dondurulmuş şekli	40
Şekil 2.1.1.2: 60g çimento/4g Tekosit/4g Glukoz, 60g çimento/4g Glukoz, 60g çimento kalıpta dondurulmuş şekli	40
Şekil 2.1.1.3: İstatistiksel olarak anlamlı fark çıkan çimento grupları	40
Şekil 2.1.2.1: 4 g Tekosit ve 4 g Vancotek.	41
Şekil 2.1.2.2: 4 g Tekosit ve 4 g Vancotek hacim farkı.	41
Şekil 2.1.6.1: SKS 4512 Sinbo hassas terazi.	42
Şekil 2.2.1: Kalıptan çıkarılan çimentolar saklama kabı içinde.	44
Şekil 2.4.1: Beckman Coulter AU 2700 plus	46
Şekil 3.1: 60 g kemik çimentosuna 4 g Glukoz eklenmesi sonucunda elde edilen ölçüm sonuçları.	49
Şekil 3.2: 60 g kemik çimentosuna 4 g Glukoz ve 2 g Vancotek eklenmesi sonucunda elde edilen ölçüm sonuçları	49
Şekil 3.3: 60 g kemik çimentosuna 4 g Glukoz ve 2 g Tekosit eklenmesi sonucunda elde edilen ölçüm sonuçları.	50
Şekil 3.4: 60 g kemik çimentosuna 4 g Glukoz ve 2 g Vancoteke eş hacimli NaCl eklenmesi sonucunda elde edilen ölçüm sonuçları.	50
Şekil 3.5: 60 g kemik çimentosuna 4 g Glukoz ve 2 g Tekosite eş hacimli NaCl eklenmesi sonucunda elde edilen ölçüm sonuçları.	51
Şekil 3.6: 60 g kemik çimentoya 4 g Glukoz ve 4 g Vancotek eklenmesi sonucunda elde edilen ölçüm sonuçları	51

Şekil 3.7: 60 g kemik çimentosuna 4 g Glukoz ve 4 g Tekosit eklenmesi sonucunda elde edilen ölçüm sonuçları.....	52
Şekil 3.8: 60 g kemik çimentosuna 4 g Glukoz ve 4 g Vancoteke eş hacimli NaCl eklenmesi sonucunda elde edilen ölçüm sonuçları.....	52
Şekil 3.9: 60 g kemik çimentosuna 4 g Glukoz ve 4 g Tekosite eş hacimli NaCl eklenmesi sonucunda elde edilen ölçüm sonuçları.....	53
Şekil 3.10: Çalışmadaki grupların 1. saat ve 4. hafta arası Glukoz değişimi.....	54
Şekil 3.11: Çalışmadaki grupların 1. saat ve 4. hafta arası Na değişimi.....	55
Şekil 3.12: Çalışmadaki grupların 1. saat ve 4. hafta arası Cl <sup>-</sup> değişimi.....	56

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.4.1: Çözünürlük tanımları.....	16
Tablo 1.6.3.2.1: Porozite artırıcı olarak kullanılan maddeler ve özellikleri.....	24
Tablo 1.8.1: PPMA ile uyumlu antibiyotikler.....	33
Tablo 2.1.1.1: Biomechanica® (Eurofix PR3®) çimentosunun içeriği.....	39
Tablo 3.1: Vancotek ve Tekosit miktarına göre Glukoz miktarındandaki değişim .....	47
Tablo 3.2: Çimentodaki Glukoz, Na, Cl değerlerinin 1. saat ve 4. hafta değişimleri .....	48
Tablo 3.3: Çimento gruplarının, eklenen maddelere göre değişimleri.....	57



# 1. GENEL BİLGİLER

## 1.1 GİRİŞ

İmplant kullanılan ortopedik cerrahi sonrası enfeksiyon oransal olarak az görülmektedir. Her ne kadar az görülse de enfeksiyon sonrası ortaya çıkan bu tablo hem hastanın hayat kalitesini düşürmekte, hem de tedavi maliyetini artırmaktadır. Enfeksiyon tedavisi klinikler arası işbirliği gerektirir. Basit cilt ve cilt altı dokuların yüzeysel enfeksiyonları sıklıkla uygun antibiyoterapi ile tedavi edilmektedir. Ancak derin yumuşak doku ve/veya implanta ulaşan bir enfeksiyon varlığında uygun antibiyoterapi tek başına bazen yeterli olmamaktadır. Uygun antibiyoterapi için kültür almak tedavinin ilk basamağını oluşturur. Ardından cerrahi debridman, implantın çıkarılması ve lokal antibiyotik salınımını artırmak için antibiyotik yüklenmiş kemik çimentosu kullanılması gibi bazı ek tedaviler gerekebilmektedir.

Bu sayılan tedavi seçeneklerinden antibiyotik yüklenmiş kemik çimentosu tedavisi özellikle enfekte artroplastide cerrahisinde sıkça kullanılmaktadır. İmplant kullanılmış ortopedik enfeksiyonlarda, implant çıkarılmasını takiben lokal antibiyotikli kemik çimentosu uygulaması sıkça başvurulmuş bir tedavi yöntemidir. Bu uygulamada esas amaç; sistemik antibiyotiklere ek olarak enfeksiyon alanında lokal antibiyotik konsantrasyonunu artırmaya çalışmaktır.

Bu konuda literatüre bakıldığında, kemik çimento içerisine eklenen antibiyotiğin türü, kemik çimentosunun çeşidi, eklenmesi planlanan antibiyotiğin miktarı gibi kemik çimentosundan antibiyotik salınımına etki eden faktörler konusunda çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucu olarak da çeşitli görüşler bulunmaktadır. Bazı görüşler birbirini desteklemekte, bazıları ise birbiriyle çelişmektedir. Ancak görüş birliği sağlanan bir konu vardır, o da; çimentoya ne kadar antibiyotik eklenirse, çimentodan o kadar fazla antibiyotik salınımı olacağıdır.

Lokal antibiyotik konsantrasyonunu artırmaya çalışırken, artırılmak durumunda olan antibiyotik miktarı, çeşitli sistemik veya lokal yan etkilere neden olmamalıdır. Hastaya zarar vermeyecek maksimum dozlar kemik çimentosuna eklenerek, enfekte alanda yüksek antibiyotik konsantrasyonu elde edilebilmektedir.

Hemen hemen tüm çalışmalarda kullanılacak olan antibiyotik miktarı, toz halinde olan antibiyotikler için gram olarak belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarda kemik çimentosunun kimyasal yapısı ve ortaya çıkan reaksiyonların detaylı olarak incelendiği görülmektedir. Ancak bu çalışmalarda gözardı edilen bazı hususlar dikkati çekmektedir ki, o da bazı fizik kurallarıdır. Kullanılan ilaçların partikül olarak büyüklüğü, çimento içerisinde kapladığı ve dolayısıyla kemik çimentosunun hacim artışına etkisi, suda çözünmesi veya çözünmemesi, antibiyotik salınımına etki eden diğer faktörlerdir.

Bu çalışmanın amacı; antibiyotik yüklü kemik çimentosundan salınan madde miktarına, porozitenin etkisini araştırmak ve poroziteyi çeşitli şekillerde değiştirerek çimentodan salınan maddenin nasıl değişim gösterdiğini incelemektir.



## 1.2 POLİMERLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER

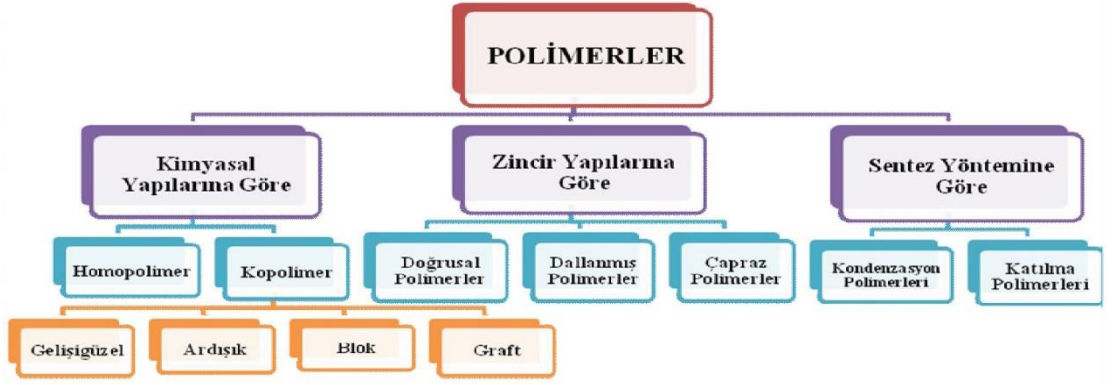
Türk Dil Kurumu sözlüğünde polimer; tekrarlanan yapısal kümelerin oluşturduğu yüksek molekül ağırlıklı bileşikler olarak tanımlanmıştır. Polimer adı ise “poli+meras (çok parçalı)” olarak Grekçe’den gelmektedir. Polimeri oluşturan her bir küçük molekül ise monomer olarak adlandırılır. Polimerler, sonuçta birçok küçük molekülün bir araya gelmesiyle oluşan makro moleküllerdir (1).

İsveçli kimyacı Baron Jons Jacob Berzelius çok parçalı anlamına gelen “polimer” sözcüğünü 1830 yılında ortaya koymuştur. Polimerler (makromoleküller), küçük ve basit tekrarlayan birimlerden oluşmuş büyük bir moleküldür. Polimerler çok sayıda molekülün kovalent bağlarla birbirine bağlanarak oluşturdukları yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerdir. Bu yapı insanların el ele tutuşmasıyla oluşan zincire de benzetilebilir. Polimer molekülü içerisinde tekrarlayan basit kimyasal birime “tekrarlayan birim”, polimeri elde etmek için başlangıçta kullanılan küçük moleküllü organik maddelere de “monomer” adı verilir. Monomer sayısının çok küçük olması halindeki polimere “oligomer”, çok büyük olması halindeki polimer sistemine ise “makromolekül” adı verilir. Aynı monomerden oluşan oligomerler ve makromoleküllerin fiziksel özellikleri farklılıklar gösterebilmektedir ve monomer sayısı büyük önem taşımaktadır (1).

Monomerlerin kimyasal olarak bağlanarak polimer moleküllerini oluşturdukları reaksiyonlara “polimerizasyon reaksiyonları” adı verilir. Polimer içinde tekrarlayan birim sayısına “polimerizasyon derecesi ( $P_n$ )” denir. Makromolekül denilen bir polimer molekülünde bu yapı birimlerinin yüzlerce, binlerce, bazen daha fazlası birbirine bağlanır. Ancak gerek laboratuvarında gerekse pratik uygulamalar için hazırlanan polimerlerin çoğu genellikle, 5.000 – 250.000 molekül ağırlığı bölgesinde bulunur (2).

### 1.2.1 Polimer çeşitleri:

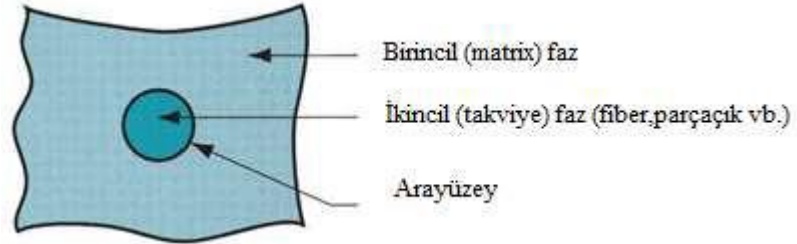
- A-Sentez Yöntemine Göre Polimerler
- B- Zincir Yapılarına Göre Polimerler
- C- Kimyasal Yapılarına (Monomer Çeşitlerine )Göre Polimerler
  - a- Homopolimerler
  - b- Kopolimerler
    - i. Gelişigüzel kopolimerler
    - ii. Ardışık kopolimerler
    - iii. Blok kopolimerler
    - iv. Graft kopolimerler



Şekil 1.2.1: Polimerlerin çeşitli özellikleri göre sınıflandırılması (3,4,5,6)

### 1.3 KOMPOZİT MALZEME

Kompozit malzemeler en az bir ana malzeme ve yine en az bir takviye fazından oluşacak şekilde imal edilmektedirler. Kompoziti oluşturan takviye ve ana malzeme, kompozitin imali esnasında kullanılan üretim yöntemine ve tasarlanan şekle bağlı olarak fiziki bir birliktelik sergilemektedir. Çeşitli yöntemlerle bir araya getirilmiş olan ana malzeme ve takviye elemanı, kendi özelliklerini tamamı ile kaybetmeden sergilemek üzere, aralarında ara yüzey olarak adlandırılan bir bağlantı bölgesi oluşturarak, tasarlanan formlarını korumaktadırlar (7).



Şekil 1.3.1: Şematik olarak kompozit malzemenin bileşenleri (8).

Takviye ve ana malzeme olarak kullanılabilen malzemeler amaca uygun olarak çok çeşitli olabilmektedirler. Fakat genellikle cam, seramik, plastik ve metaller kullanılmaktadır (8). Kompoziti meydana getiren, ana malzeme, takviye malzeme ve ara yüzey bağının, tasarlanan malzeme formunu korumada üstlendikleri bir takım görevler mevcuttur. Bunlar:

- Ana malzemenin görevi, takviye fazını tasarlanan malzeme formunu koruyarak bir arada tutmak ve uygulanan her hangi bir kuvveti, tahribata uğramadan, ara yüzey bağı vasıtası ile takviye fazına iletmek ve dağıtmaktır. İdeal bir ana malzeme başlangıçta düşük viskoziteli bir yapıda iken daha sonra elyafları sağlam ve uygun şekilde çevreleyebilecek katı forma kolaylıkla geçebilmelidir. Kompozit yapılarda yükü taşıyan takviye elemanlarının fonksiyonların yerine getirmeleri açısından ana malzemenin (matrix) mekanik özelliklerinin rolü çok büyüktür (9).
- Takviye fazının görevi ise üretim esnasında ana fazın tane büyüklüğünü kontrol etmek, tane sınırlarındaki hareketleri engellemek ve ana faz tarafından iletilen yükleri paylaşarak, bu yüklere karşı koymakla sorumludur. Kompozit malzemelerde takviye fazı daima gelen kuvvetleri karşılayacak diye bir şey söylenemez. Örneğin; elyaf takviyeli kompozitlerde, malzemeye gelen yükün birçoğunu elyaflar üstlenirken, parçacık takviyeli kompozitlerde ise yük paylaşımından söz etmek mümkündür (9).
- Ana malzeme ile takviye elemanı arasında bağlayıcılık görevi yapan ara yüzey bağıda, genellikle seramik gibi kırılma özelliği sergilemesine rağmen, ana fazın takviye elemanına iletmek istediği yükü, herhangi bir çözülme ya da kırılmaya uğramadan, takviye fazına iletmekle görevlidir. Aynı zamanda malzemenin elastik modülüsünü etkileyen en önemli bölgedir. Çünkü bilindiği üzere geleneksel bir malzemenin rijitliği, atomlar arası bağın bir göstergesidir. Atomlar arası bağ kuvvetini de, metalin erime sıcaklığının derecesi belirler. Kompozit malzemelerin elastik modülüsü ve tokluğu daha çok ara yüzey bağı tarafından belirlenmektedir. Bu yüzden kompozitin dayanımının iyi olması için ara yüzey bağının istenilen şekilde oluşması beklenir (7,9).

### **1.3.1 Kompozit malzemelerin özellikleri**

Kompozit malzemelerin belli başlı özellikler vardır. Bunlar: mekanik dayanım (eğme, basma, yorulma, aşınma ve darbe v.b), kırılma tokluğu (çatlak yayılmasına karşı dayanma direnci), rijitlik (yüksek elastik modülüs), yüksek sıcaklık dayanımı, korozyon direnci, ısı direnci, akustik yalıtıcılık, hafiflik, görünüm ve düşük maliyettir (10).



### **Avantajları:**

- Yüksek mukavemet
- Dayanıklılık
- Titreşim sönümlendirme
- Düşük araç/gereç maliyeti
- Yalıtım özellikler
- Tasarım esnekliği
- Elektriksel özellikler
- Boyutsal stabilite
- Kolay şekillendirebilme (7,9).

### **1.4 ÇÖZELTİ, ÇÖZÜNÜRLÜK, ÇÖZÜNME HIZI**

Çözelti; iki veya daha fazla maddenin karıştırılması ile hazırlanan her tarafta aynı oranda çözünmüş veya dağılmış (homojen) karışımlardır. Fizikokimyasal olarak çözelti kavramı daha geniştir. Bu tanıma göre bir katı, sıvı veya gazın bir başka katı, sıvı veya gaz içinde homojen şekilde dağılmasıdır. Eczacılıkta, çözelti, solutio, solution, liquor ve liqueur gibi isimlendirilir. Aromatik su, posyon, şurup, parenteral çözeltiler, gargaralar, damlalar v.b. çözelti olarak kullanılan preparatlardır (11,12).

Çözünürlük ise; bir etkin maddenin bir çözücüde normal şartlar altında, belirli bir sıcaklık derecesinde, çözünebildiği en fazla miktar olarak tanımlanır. Çözünürlüğe etki eden faktörler; sıcaklık, basınç, çözücünün cinsi, çözünenin cinsi ve ortak iyon etkisi olarak tanımlanır (13).

Çözünme hızı; belli bir zaman diliminde çözünen madde miktarıdır ve dinamik bir olaydır. Çözünme ilk olarak 1897 yılında Noyes ve Whitney tarafından matematiksel denkleme dönüştürülmüştür. Aşağıda belirtilen denkleme göre çözünmeyi etkileyen parametreler; difüzyon katsayısı, yüzey temas alanı, difüzyon katmanı kalınlığı, etkin maddenin doygunluk konsantrasyonu ve herhangi bir zamanda çözeltideki etkin madde konsantrasyonu olarak bildirilmiştir (14).

$$\frac{dW}{dt} = \frac{DA(C_s - C)}{L}$$

- $\frac{dW}{dt}$ : Çözünme oranı
- D: Difüzyon katsayısı
- A: Yüzey temas alanı
- $C_s$ : Maddenin doyguluk konsantrasyonu
- $C$ : Herhangi bir zamanda çözüntideki etkin madde konsantrasyonu
- L: Difüzyon katmanı kalınlığı

Çözünürlük ve çözünme hızını daha iyi kavranması için bir örnek vermek gerekirse; farklı yüzey alanına sahip eşit miktarda küp şeker, aynı miktar suya atılırsa, çözünme hızı, temas yüzeyi fazla olan şeker için daha yüksek olur. Ancak iki şekerin de çözünürlükleri eşittir ve iki şekerde eşit miktarda çözünür. Temas alanının değışmesi çözünürlüğü değıştirmmez, yalnızca birim zamanda çözünen madde miktarını ve çözünme hızını etkiler.

Tanımlar	1 kısım madde için gerekli çözücü miktarı
Çok çözünür	<1
Kolayca çözünür	1-10
Çözünür	10-30
Az çözünür	30-100
Güç çözünür	100-1.000
Çok güç çözünür	1.000-10.000
Pratik olarak çözünmez	>10.000

Tablo 1.4.1: Çözünürlük tanımları (11,12).

## 1.5 MADDENİN ÖZELLİKLERİ

**Madde:** Kütlesi ve hacmi olan her şey maddedir.

**Hacim:** Bir maddenin uzayda kapladığı yere o maddenin hacmi denir.

Hacim V ile gösterilir. Uluslararası birim sisteminde (SI) hacim birimi metre küptür ( $m^3$ ). Sıkça kullanılan hacim birimlerinden birisi de litredir. Litre L ile gösterilir.  $1 L = 1 dm^3$

**Kütle:** Madde miktarı ile ilgili terimdir. Kütle m ile gösterilir. Uluslararası birim sisteminde (SI) kütle birimi kilogramdır (kg). Küçük miktardaki tartımlar için gram (g) ve miligram (mg) da yaygın olarak kullanılır.

**Yoğunluk (Öz kütle):** Birim hacimdeki kütleye yoğunluk denir. Yoğunluk d ile gösterilir. Uluslararası birim sisteminde (SI) yoğunluk birimi  $kg/m^3$  tür. Kütlenin ve hacmin birimlerine bağlı olarak yoğunluk birimi  $g/cm^3$ , g/L olabilir.

Kütle ve hacim maddeler için ortak özellik olarak sayılırken, yoğunluk ayırt edici bir özellik olarak kabul edilir (15).

## 1.6 KEMİK ÇİMENTOSU (POLİMETİLMETAKRİLAT) [PMMA]

Kemik çimentosu, ana maddesi PMMA olan kompozit yapıda olan bir polimerdir. Tıp dışında havacılık, reklamcılık gibi endüstriyel alanda kullanılmakla birlikte, hobi amaçlı kullanımı da oldukça yaygındır.

### 1.6.1 Kemik Çimentosunun İçeriği

Kemik çimentoları genel olarak sıvı ve toz olarak iki komponentten oluşur. Toz komponenti tipik olarak 40 mikron büyüklüğündeki taneciklerden meydana gelir. Bu toz partiküller homopolimer PMMA ve polimerizasyon sürecinde tetikleyici olan benzil peroksittir (BPO). Radyoopasiteyi sağlayan zirkonyum veya baryum sülfattır ( $BaSO_4$ ). Antibiyotik katkı çimentoda bulunan antibiyotik genellikle gentamisindir (16,17).

Sıvı komponenti esas olarak monomer (MMA) içermektedir. Polimerizasyon sürecinde ikincil aktivatör olarak N,N-Dimetil paratoluidindir (DMPT). Sıvı kısmın saklanması monomerin stabilizasyonu için hidrokinon gerekmektedir (17).

Akrilik kemik çimentosu	
Toz	
Polimer	Polimetilmetakrilat
Kopolimer	Metakrilat-metilmetakrilat Metilmetakrilat-stiren, Metilmetakrilat-metil akrilat vb.
Baryum sülfat, Zirkonyum dioksit	Radyoopaklaştırıcı
Benzoyl peroksit	Başlatıcı
Antibiyotik	Gentamisin, tobramisin vb.
Boya	Klorofil
Sıvı	
Monomer	Metilmetakrilat, butilmetakrilat
Dimetil-para-toluidin, Dimetilaminofenil etanol	Etkinleştirici
Hidrokinon	Kararlılık
sağlayıcı	(dengeleyici)
Boya	Klorofil

Şekil 1.6.1.1: Akrilik Kemik Çimentosunun İçeriği (17)

## 1.6.2 Polimerizasyon ve Hazırlama

Polimerizasyon iki bileşenin karıştırılmasıyla başlar. Bir monomerin oda sıcaklığında polimerizasyonu, sadece serbest radikallerin aktivasyonu ile mümkündür. Serbest radikal en az bir çift paylaşılmamış elektronu olan atom ya da atomlara verilen isimdir. Bu radikaller toz içerikteki tetikleyici BPO ve sıvı içerikteki hızlandırıcı DMPT'nin reaksiyonu sonucu ortaya çıkarlar. Bu sebeple bu aradaki polimerizasyon serbest radikal polimerizasyonu olarak adlandırılır. Polimerizasyon süreci egzotermik (ısı ortaya çıkaran) bir reaksiyondur. Çimentolama yapılan kalça yüzeyinde sıcaklık 40-46 C° olarak ölçülmüş olup bu değer; proteinlerin koagülasyon sıcaklığına çok yakındır. Polimerizasyonun sona ermesiyle ısı düşer ve çimento büzülmeye başlar. Monomerlerin %2 ile %6 kadarı polimerize olmadan kalır. Monomer olarak kalan bu miktarın çoğu akciğerlerce atılır ya da bir kısmında sitrik asit döngüsünde metabolize edilir (18).

Kirschner çalışmalarında kemik çimentosunda monomerlerin %0,5 inin polimerize olmadan kaldığını bulmuştur. Bu kalıntıların aseptik gevşeme, herhangi bir kardiyovasküler ya da toksik reaksiyondan sorumlu olmadığı Schlag'ın klinik ve deneysel çalışmalarıyla ispatlanmıştır (19,20).

İntra operatif kemik çimentosunun rutin hazırlanışında polimerizasyon süreci 4 faza ayrılır; karıştırma, bekleme, çalışma ve sertleşme (16).

Hazırlama özelliği Uluslararası Standartizasyon Organizasyonu' nun (International Organization for Standardization, ISO ) 5833 kodlu yöntemine göre test edilir. **Karıştırma fazı:** Sıvı ile tozun karıştırılmasıyla başlar ve homojenite sağlanıp karıştırma kolaylaşana kadar sürer. **Bekleme Fazı:** Sıklıkla her 5 saniyede bir eldivenin farklı bir yeri çimento üzerinde farklı bir bölgeye dokundurularak çimento kıvamına bakılır. Çimento eldivene yapışmadığında bekleme fazının sonuna gelinmiştir. **Çalışma fazı:** Bu faz çimentonun yerleştirildiği faz olup elle yoğrulamadığında biter. **Sertleşme fazı:** Son aşamadır, bu aşamada ısı artışı pik yapar (18).

### 1.6.3 Viskozite ve Porozite

Viskozite; makaslama kuvveti altında sıvının deformasyona olan direnci olarak ölçülür ve sıvının yoğunluğu olarak tarif edilir. Kemik çimentoları düşük, orta ve yüksek viskoziteli olmak üzere üç farklı viskozitede üretilmektedir (18).

Bir maddenin toplam boşluk hacminin toplam hacmine oranına porozite (gözeneklilik) denir. Porozite % cinsinden tanımlanır ve 'n' ile gösterilir (21).

$$n = \frac{Vb}{Vt} \times 100$$

- n: Porozite
- Vb: Toplam boşluk hacmi
- Vt: Toplam madde hacmi

Antibiyotikli kemik çimentosuna eklenen maddeler çimento içerisinde gözenekli bir yapı (porozite) oluşturur. Porozite sayesinde çimento içerisine eklenen maddelerin çimentodan dışarı salınması mümkün olmaktadır. Üstelik çimentodan salınacak maddenin miktarını etkileyen en temel faktörlerden birisi porozitedir (22). Polimerize kemik çimentosunda yaygın olarak kabul gören 2 çeşit porozite tanımlanmıştır. Bunlar: por çapı <1mm olan mikropor ve por çapı >1mm olan makropordur (23).

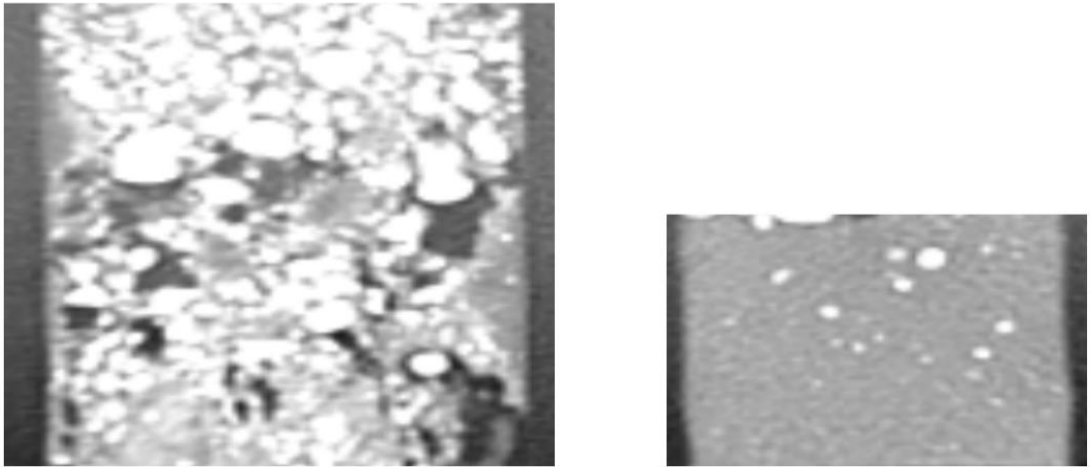
Por oluşumu nedenleri kabaca 5 başlıkta incelenir:

1. Öncelikle sıvı monomer ve toz bileşenleri çevreleyen hava,
2. Tozun sıvı monomer tarafından ıslatılması esnasında hapsolan hava,
3. Karıştırma fazında sıvı monomerin kaynarak-buharlaşarak boşluk yaratması,
4. Karıştırma fazında havanın tuzaklanması,
5. Çimentonun tabancaya aktarma fazında havanın tuzaklanması (24,25,26).

Porozite tespitinde kullanılan yöntemler şunlardır:

- Yoğunluk ve hacim ölçümü (25)
- Yüksek güçlü optikler veya metalürjide kullanılan mikroskoplar(27)
- Bilgisayarlı görüntü analizleri (28,29)
- Elektron mikroskopi taraması (30).

Toplam porozite tayini konusunda en pratik yol yoğunluk ve hacim ölçümü yöntemidir. Yüksek güçlü optik, BT ve elektron mikroskop taramaları porozite bağlantılarını göstermek için kullanılır. Her ne kadar net bir sonuç elde edilemese de, porozite ölçme konusunda mikro BT kullanımının oldukça uygun bir yöntem olduğu bildirilmektedir (31,32).



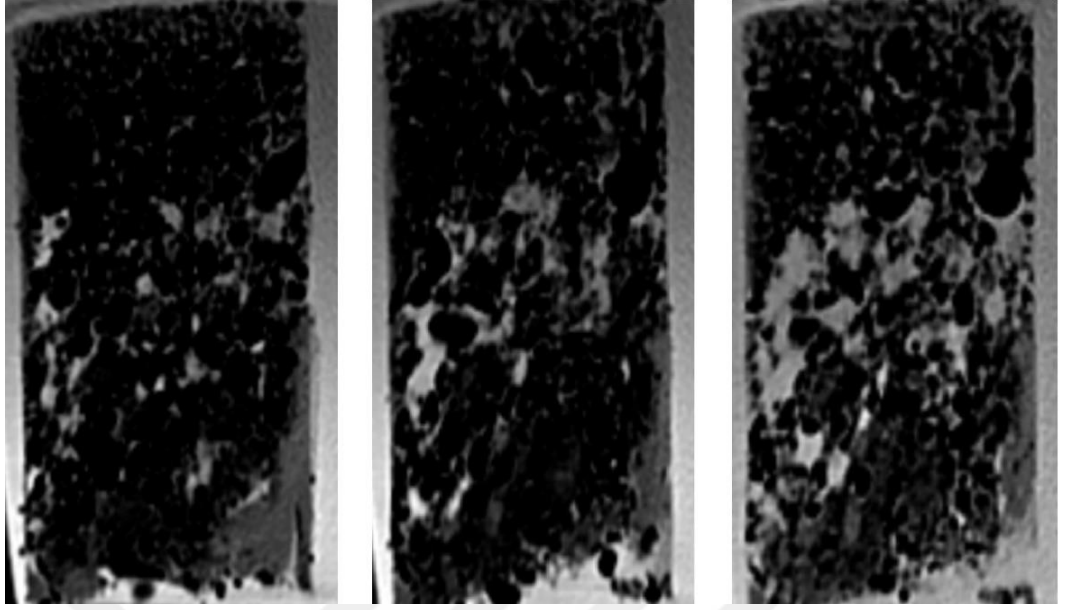
Şekil 1.6.3.1: Porozite tespiti için çimentonun BT görüntüsü

Charnley'in öncü bir akım başlatmak suretiyle kullandığı ve kendiliğinden polimerize olan polimetilmetakrilat, güncel ismiyle kemik çimentosu, mevcut ortopedide sıklıkla kullanılan sentetik bir biyomateryaldir. Çimento polimerize olurken, matriks yapısında oluşan porozite hakkında birçok bildiri mevcuttur (33).

Kemik çimentosunda antibiyotik salınımına etki eden çeşitli faktörler şu şekilde belirtilmektedir: Antibiyotiğin türü, antibiyotiğin miktarı, porozite, çimento tipi ve çimentonun yüzey alanı (34-38).

Altı farklı çimento karıştırma tekniğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, antibiyotik salınımını değiştiren en önemli parametrenin çimento porozitesinde değişiklik olduğu belirtilmiştir (22). Kemik çimentosunu sadece elle karıştırmak bile poroziteyi %10 oranında artırmaktadır (39,40). Çeşitli çimento karıştırma teknikleri, çimento porozitesini ve antibiyotik salınımını etkilemektedir (41,42). Çimentoya eklenen dolgu maddeleri poroziteyi artırarak antibiyotik salınımını artırır (43). Porozite, çimento geçirgenliğini artırarak, çözücü nüfuzunu ve efektif yüzey alanını artırır. Böylece eklenmiş olan antibiyotiğin difüzyonunu kolaylaştırır (44). Kemik çimentosundan antibiyotik salınımı uzun süre devam eder ve bu durum artmış porozite ile mümkün olmaktadır (45,46).

Bir çimentoya suda çözünür ikinci antibiyotik eklenmesi poroziteyi artırarak ilk eklenen antibiyotiğin salınımını artırır. Bir süre sonra da her ikisinin birden salınımı artırmaktadır. Buna pasif fırsatçılık denir (47). Çimento yüzeyinde drill yardımıyla oluşturulan porlar daha fazla temas alanı oluşturarak yüksek miktarda antibiyotik salınımına neden olmaktadır (48). Kemik çimentosundan antibiyotik salınımı kemik çimentosunun matriksine çözücü girişiyle mümkündür (46,49). Daha büyük partiküle sahip maddeler kemik çimentosuna daha fazla çözücü penetrasyonuna izin verirler. Bu nedenle daha fazla porozite oluşturarak yüksek miktarda antibiyotik salınımına neden olurlar (50).



Şekil 1.6.3.2: Opak maddenin saatler içinde porlardan invazyonunun BT kesitleri.

Vakumlu çimento karıştırma tekniği, hem poroziteye hem de antibiyotik salınımına olumsuz etki etmektedir (51). Ancak vakumlu çimento karıştırma tekniği, poroziteyi azaltarak mekanik yapısı daha güçlü bir çimento oluşturulmasına yardımcı olmaktadır (52). Antibiyotik salınımı arttıkça, çimentoda antibiyotiğin boşalttığı yerde oluşan porozite, çimentonun en zayıf kısımlarını oluşturur (53). Eklenen antibiyotiklerin çimentonun mekanik direncinin azalmasına neden olmasının sebebi, porozitenin artışı ve homojen çimento yapısına engel olan maddelerin varlığıdır (51,54). 40 g çimentoya 4.5 g gentamisin toz formu ilave edildiğinde, artan porozite nedeniyle çimentonun kompresyon direncinin düştüğü görülmüştür (54).

Piyasada bulunan kemik çimentoları değişen oranlarda poroziteye sahiptir. Bu çimentolardan Palacos, daha fazla poroziteye sahiptir ve daha fazla antibiyotik salınımına neden olmaktadır (49).

Çimentonun sertleşme fazına müteakip antibiyotik salınımı, porozite ile ilgili olmayıp çimento yüzeyinin pürüklü yapısıyla ilişkilidir. Bu durumun nedeninin, yüzey temas alanının fazla olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (55). İlerleyen zamanlardaki antibiyotik salınımı ise penetrasyon derinliğiyle ilişkili olarak kemik çimento porozitesine bağlıdır (55).



Buna karşın bir çalışmada total antibiyotik salınımının yüzey porozitesiyle bir ilgisinin olmadığı, esas ilginin total porozite ile ilgili olduğu belirtilmiştir (31). Çimento porozitesi %38'den %69'a çıkarıldığında antibiyotik salınımı yaklaşık 3 kat oranda artmıştır (56). Antibiyotik salınımını artırmak için poroziteyi veya karıştırma tekniğini değiştirmek oldukça cazip görünmektedir. Ancak bu değişikliklerin sınırı, çimentonun asıl görevini yerine getirmeye engel oluşturmaya başladığı noktadır (57,58).

### **1.6.3.1 Karıştırma Şeklinin Poroziteye Etkisi**

Lewis çimento karıştırma tekniklerini elle, santrifüj yöntemiyle, vakumlu karıştırma ve kombine mekanik karıştırma şeklinde gruplandırmıştır. Elle karıştırma tekniğini ise açık bir kaptaki spatula ile karıştırırken 45 ile 120 saniye aralığında 1 hz ile hazırlanması şeklinde tanımlamıştır (59). Elle hızlı ve yavaş karıştırma yöntemleri karşılaştırıldığında, hızlı karıştırma daha fazla antibiyotik salınımına neden olmaktadır (60). Ayrıca toz haldeki antibiyotik ne kadar geç sürede çimentoya eklenirse, salınım o denli fazla olmaktadır (60).

### **1.6.3.2. Porozite Artırıcı Olarak Kullanılan Maddeler**

Bazı yazarlar kemik çimentosundan daha fazla antibiyotik salınımı elde etmek için, çimento içerisine suda çözünen çeşitli maddeler eklemeyi düşünmüşlerdir. Bu maddeler bir yandan poroziteyi artırırken, diğer yandan çimentonun dayanıklılık gücünü azaltmaktadır (61). Suda çözünebilir bazı porojenler, bu porojenlerle yapılan çalışmaların sonuçları, porojenlerin çimento dayanıklılıklarına etkisi ve bu direncin zaman içinde nasıl değiştiği Tablo 1.6.3.2.1 de verilmiştir.

Çalışma	Yıl	Porajen madde	Porozite artışı	Sonuç
Hanssen and Spangehl [7]	2004	Çeşitli antibiyotikler	?	Antibiyotik salınımında önemli artış
Keuchle et al. [11]	1999	Dextran	25 wt%	Antibiyotik salınımında % 25 lik artış sağlandı
McLaren et al. [18]	2006	Xylitol, glycine	32 vol%	Xylitol glycinden daha fazla olmak üzere ikiside poroziteyi artırdı
McLaren et al. [17]	2007	Xylitol	32 vol%	Sucrose ve xylitol benzer miktarda porozite artışı sağladı
McLaren et al. [16]	2007	Sucrose, xylitol, erythritol	32 vol%	Her üç madde de poroziteyi benzer miktarlarda artırdı
Nugent et al. [current study]	2009	Xylitol	0.75, 1.50, 3, 5.75, 11 vol%	Xylitol doz bağımlı olarak poroziteyi artırmaktadır
Lautenschlager et al. [12]	1976	Gentamicin sulfat	0, 3, 7, 14 wt%	Gentamicin sulfat doz bağımlı olarak dayanıklılığı azalır ama salınım azalmaz
Lewis and Bhattaram [13]	2006	Gentamicin sulfat	4.22 wt%	Düşük doz antibiyotikler çimentonun mekanik dayanıklılığını azaltmaz
Nugent et al. [current study]	2009	Xylitol	0.75, 1.50, 3, 5.75, 11 vol%	Xylitol doz bağımlı olarak mekanik dayanıklılığı azalır
Lewis and Janna [14]	2006	Gentamicin	2.2, 4.25, 11/50 wt%	Doz bağımlı olarak antibiyotik artırılması mekanik dayanımı azalır
He et al. [8]	2002	Gentamicin	0, 1.7, 3.4, 6.5, 9.4 wt%	% 3-4'ten fazla madde eklemek mekanik dayanımı azalır
Nugent et al. [current study]	2009	Xylitol	0.75, 1.50, 3, 5.75, 11 vol%	Doz bağımlı olarak salınım artarken mekanik dayanım azalır

Tablo 1.6.3.2.1: Porozite artırıcı olarak kullanılan maddeler ve sonuçları

#### 1.6.4 Mekanik Dayanıklılık

Kemik çimentosunun en önemli görevi implanta binen yükü dengeli olarak kemiğe aktarmaktır. Kemik çimentosunun mekanik gücünü değerlendirmek için çeşitli parametreler kullanılmaktadır. Test metodları ISO standartlarına göre yapılmakta olup testler statik ya da dinamik olabilir. Genellikle statik direnç testinde incelenen parametreler: bükülme direnci, kompresyon direnci ve gerilme gücüdür (62,63).

ASTM (American Society for Testing and Materials) standartlarına göre implant fiksasyonu için kemik çimentolarının kompresif direnci  $\geq 70$  MegaPaskal (MPa) olmalıdır (18). 40 gramlık kemik çimentosu içerisine 4,5 gramın üzerine toz gentamisin veya sıvı antibiyotiklerin eklenmesi sonucu, kompresif güçlerin ASTM standartlarının altına düştüğü izlenmiştir (54).

Kemik çimentosu içine eklenen sıvı gentamisin ile bakterisidal etki oluşturulabilmekte fakat eklenen antibiyotik oranında kemik çimentosunun fiziki dayanıklılığı azalmaktadır (64).

### **1.6.5 Antibiyotikli kemik çimento kullanım alanları**

Antibiyotikli çimentonun kullanımı primer artroplastilerde tartışmalı bir konu olup, antibiyotik direnci gelişebilmesi nedeniyle sadece yüksek riskli hastalarda profilaksi amaçlı kullanılmalıdır (65).

Primer artroplastilerde profilaksi önerilen hastalar:

- İnsüline bağlı diabetes mellitus
- Organ transplantasyonu sonrası immün supresyon yapılan hastalar
- Steroid kullanan astımlı ya da inflamatuvar artritli hastalar
- Malnütrisyonadaki albümin ve lenfosit sayısı düşük hastalar
- 80 yaşın üzerindeki hastalarda
- Aynı eklemle ilgili enfeksiyon öyküsü olan hastalar
- Aynı eklemde daha önce birden çok cerrahi girişimi olan hastalar
- Özellikle periartiküler kırığa başarısız internal fiksasyon yapılan hastalar (65).

### **1.6.6 Antibiyotikli Kemik Çimentosu Kullanımının Avantajları**

- Enfeksiyon alanında yüksek antibiyotik miktarının sağlanması,
- Düşük sistemik toksisite,
- Minimal lokal doku toksisitesi ,
- Uzamış sistemik antibiyotik kullanımının yan etkilerinin azaltılması ,
- Derin periprostetik infeksiyonların önlenmesi, başlıca avantajlarıdır (65).

Bir çalışmada antibiyotikli kemik çimento kullanılmayan total diz protezlerinde enfeksiyon oranı, kullanılan gruba göre % 3 oranında yüksek görülmüştür (66).

Gentamisin eklenmiş çimentoların kullanımıyla, istatistiksel olarak daha iyi sonuçlar elde edildiği görülmüştür. Enfeksiyon oranı primer cerrahilerde % 0.81, revizyon cerrahilerinde %3.46 olarak bulunmuştur (64).

1987-2001 yılları arasında Norveç'te yapılan geniş randomize bir çalışmada primer total kalça replasmanı değerlendirilmiştir. Bu çalışmada postoperatif dönemde sadece

sistemik antibiyotik verilen hastalarda görülen enfeksiyon oranı, antibiyotikli çimento kullanılanlara göre 1,8 kat daha yüksek olarak bulunmuştur (67). Antibiyotikli kemik çimentosunun enfeksiyon profilaksisinde etkin rolü olduğu görülmektedir (68).

### **1.6.7 PMMA'nın Yapısal Özelliklerine Antibiyotiklerin Etkisi**

Kemik çimentosuna eklenecek antibiyotikte şu özellikler aranmalıdır:

- Geniş antibakteriyel spektrum,
- Düşük konsantrasyonlarda iyi bakterisidal etki,
- Düşük direnç gelişimi,
- Proteinlere düşük bağlanma oranı,
- Düşük allerjik potansiyel,
- Kemik çimentosu mekaniğine minimal etki,
- Kimyasal ve termal faktörlere karşı dayanıklılık,
- Suda iyi çözünür olması,
- Kemik çimentosundan salınımının iyi olması (68).

### **1.6.8 Biyomekanik Özelliklerdeki Değişiklikler**

40 g çimento içine 1 g toz halinde antibiyotik eklenmesinin, çimentonun dayanıklılığında önemli bir etki yapmadığı birkaç çalışmada vurgulanmıştır (69,70).

40 g PMMA içine 1 gramın üzerinde toz antibiyotik eklenmesi, çimentonun mekanik performansında önemli ölçüde zayıflamaya sebep olabilir. Lautenschlager ve ark. 40 gram çimentoya 4,5 gramın üzerinde toz gentamisin eklenmesiyle kompresyon gücünün ASTM standartlarının altına düştüğünü göstermişlerdir. Antibiyotikler çimento matris yapısının bozulmasına neden olduğundan, kemik çimentosunun mekanik özellikleri üzerinde olumsuz anlamda rol oynar (71). Çimento içine yüksek doz antibiyotik eklenmesi kemik çimentosunun mekanik gücünü zayıflattığı için, bu çimentoların protez tespitinde kullanılmaması önerilmektedir (71).

Yine aynı çalışmada, çimento içine eklenen sıvı antibiyotiklerin çimento dayanıklılığında önemli ölçüde azalmaya sebep olduğunu göstermişlerdir (54). Sıvı özellikte ki antibiyotikler, çimento reaksiyonunda gerekli olan katalizörleri seyreltiklerinden çimentonun dayanıklılığını azaltırlar (71-73).

### 1.6.9 Toksikite

Osteoblastlar üzerine sefazolin ve vankomisin etkileri daha önce deneysel olarak gösterilmiştir. 1000 µg/mL altında konsantrasyonlarda vankomisin dozları çok küçük oranda osteoblastların replikasyonunu etkilediğini fakat 10000 µg/mL nin üzerindeki vankomisin konsantrasyonun ise hücre ölümüne sebep olduğu izlenmiştir. Sefazolinin ise 100 µg/mL konsantrasyonunda osteoblast replikasyonunu etkilemediği, 200 µg/mL konsantrasyonunda replikasyonu düşürdüğü, 10000 µg/mL seviyesinde ise hücre ölümüne sebep olduğu gösterilmiştir (74). Osteoblastın yaşamı ve fonksiyonları üzerine etkileri göz önüne alındığında; sefazolin ve diğer aminoglikozitlerle karşılaştırıldığında vankomisin daha az toksik etki göstermektedir.

Tuncay ve ark. oluşturulan femur kırıkları üzerine florokinolonların etkilerini histopatolojik etkilerini test etmek ve karşılaştırmayı amaç edinen deneysel bir çalışmada; norfloksasin, ofloksasin, perfloksasin ve siprofloksasin kullanmış olup tüm florokinolon grubu antibiyotiklerin, kontrol grubuna göre kırık iyileşmesini histopatolojik olarak anlamlı derecede geciktirdiği sonucuna varılmıştır (75).

### 1.6.10 Antibiyotikli Kemik Çimentosunun Klinik Kullanımı

Total eklem replasmanı sonrası oluşan enfeksiyon dört kategoriye ayrılır (1);

Tip 1: erken postoperatif enfeksiyon

Tip 2: geç kronik dönem enfeksiyon

Tip 3: akut hematogen enfeksiyon

Tip 4: klinik olarak enfeksiyon belirtisi olmadan pozitif perop kültür olması

### **Erken postoperatif enfeksiyon (Tip 1):**

4 haftadan daha kısa dönemde meydana gelen yara enfeksiyonu olup yüzeysel ve derin olmak üzere ikiye ayrılır.

**Yüzeysel tip enfeksiyonlar:** Tipik olarak cerrahi debritleme ve antibiyoterapi ile tedavi edilir.

**Derin tip enfeksiyonlar:** Sıklıkla metal bileşenlerin çıkarılması, iv antibiyoterapi ile tedavi edilirler. Bazen ek olarak antibiyotik eklenmiş PMMA boncukları yerleştirilir (71).

### **Geç kronik enfeksiyonlar (Tip 2):**

Postoperatif 4. haftadan sonra meydana gelen enfeksiyonlardır. Ağrı ve protezde gevşeme ile kendini gösterir. İki aşamalı protokolle tedavi edilirler. Tedavi tüm bileşenlerin ve çimentonun çıkarılması, granülasyon ve nekrotik dokuların debritleme, antibiyotik eklenmiş kemik çimentosunun yerleştirilmesi, iv antibiyotik verilmesi ve geç reimplantasyon artroplastisi şeklindedir (76).

### **Akut hematogen enfeksiyonlar ( Tip 3):**

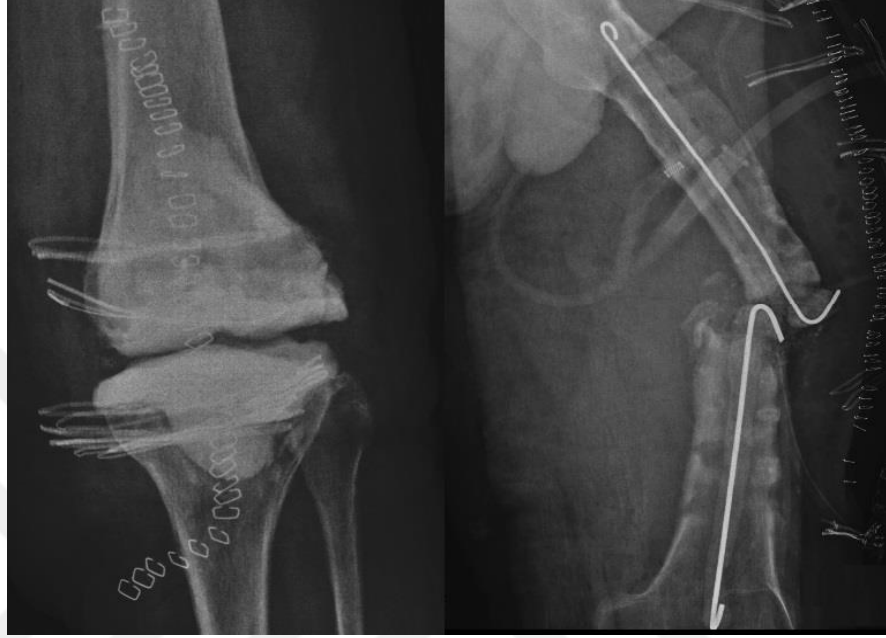
Bakteriyemi sonrası oluşan protez enfeksiyonu olarak tanımlanır ve erken dönem enfeksiyonlar olarak kabul edilir. Protezde gevşeme yoksa tipik olarak debritleme, polietilen insert değiştirilmesi ve iv antibiyotik uygulaması ile tedavi edilir (76).

### **İntraoperatif pozitif kültürü olan hastalar (Tip 4 ):**

Protez çıkarılmaz ve iv antibiyotik ile tedavi edilirler (76).

### 1.6.11 Antibiyotik yüklenmiş çimento spacerlarının sınıflandırılması

Artroplasti operasyonlarında kullanılan çimento spacerlar ikiye ayrılır; a) eklem şeklinde olmayan (blok ya da statik) ve b) eklem şeklinde olan spacerlar.



Şekil 1.6.11.1: El yapımı eklem şeklinde olmayan spacerlar



Şekil 1.6.11.2: El yapımı eklem şeklindeki spacer



Şekil 1.6.11.3: Prosthesis of Antibiotic Loaded Acrylic Cement (PROSTALAC); femoral ve tibial spacerlardan oluşmuş spacer Ap/Lat grafileri

Her iki türlü antibiyotikli spacer uygulanmasının da amacı; ekstremitte uzunluğunu korumak, yumuşak doku kontraktürünü minimize etmek ve yüksek miktarda lokal antibiyotik salınımı sağlamaktır. Bunlara ek olarak eklem şeklindeki spacerlar eklem açıklığını bir miktar da olsa devam ettirmesi, reimplantasyon cerrahisi için oldukça önemlidir. İkincil operasyonlar için iyi şekillendirilmiş eklem şeklindeki spacerların, yumuşak doku gerginliğini muhafaza ederek eklem hareket açıklıklarını daha çok korudukları görülmüştür. Eklem şekilli olmayan spacerlar ise enfeksiyon alanında yüksek antibiyotik konsantrasyonu sağlar ve aynı zamanda sonraki revizyon cerrahisi için eklem mesafesini korur. Eklem şekilli olmayan spacerların; kemik kaybı, skar oluşumu, kuadriseps ve abdükör kısalma sonucunda meydana gelen eklem hareket açıklığı kaybı gibi dezavantajları vardır. Wentworth SJ ve Younger AS tarafından kalça protezi enfeksiyonlarının tedavisi için PROSTALAC (Prosthesis of Antibiotic Loaded Acrylic Cement ) adında bir sistem üretilmiştir (34,77). PROSTALAC uygulaması iki aşamalı revizyon yapılan enfekte kalça protezli 116 hastanın 96' sında (% 83) başarılı sonuç vermiştir (76,77).

PROSTALAC (DePuy, Warsaw, Indiana) ticari olarak elde edilebilen, kalça ve diz için orijinal olarak üretilen antibiyotik eklenmiş spacerlardır.



## 1.7 SPACER İÇİN ANTİBİYOTİK DOZLARI VE ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Protez enfeksiyonları tedavisinde kemik çimentosuna katılacak spesifik antibiyotik dozları net olarak tanımlanmamıştır. Ancak literatürde en sık kullanılan antibiyotiklerden olan tobramisin ve vankomisin dozları şu şekildedir: 40 gram çimento için 2.4-4.6 g tobramisin + 1-4 g vankomisin aralığında değişen dozlar bildirilmiştir (71,78). Çimento şekillendirilmesi göz önünde tutularak 40 gram çimento içine en fazla 8 gram antibiyotik katılabileceği bildirilmektedir (79).

Aminoglikozitlerin kimyasal kompozisyon açısından çimento ile en uyumlu ve en pratik antibiyotik oldukları ispatlanmış olmasına rağmen, etki spektrumu hakkında aynı bilgi geçerli değildir. Sterilizasyon, üretim ve raf ömrü esnasında oldukça stabil bir molekül olan gentamisin; polimerizasyon esnasında oluşan ısıya dirençli olup hiçbir sistemik yan etki oluşturmadan lokal olarak yüksek konsantrasyonlara ulaşabilir (18).

Polimerizasyon egzotermik bir olay olduğundan seçilecek antibiyotiğin termostabil olması zorunludur. Ayrıca çevre dokulara penetrasyonla bakterisidal etki göstermesi için antibiyotiğin aynı zamanda suda çözünür olması gerekir (71,72).

Tobramisin, gentamisin, vankomisin ve sefalosporinler en sık kullanılan antibiyotikler olup, bu antibiyotikler geniş spektrum için kombine de edilebilirler (36,71).

Stafilokokus aureus ve Stafilokokus epidermidis çoğu protez enfeksiyonun sebebi olan gram pozitif mikroorganizmalardır. Patojen ve antibiyotik duyarlılığı tesbit edilirse tek antibiyotik kullanılmalıdır (71). Patojen tespit edilemediğinde tedavi güçleşir ve çoklu antibiyotik kombinasyonları gerekebilir. Etki spektrumu analizinde; Vankomisin MRSA'ları uzaklaştırmış, Gentamisin ise enterobakterileri ve pseudomonas aureginosayı uzaklaştırmıştır. Sefotaksim ise gentamisin dirençli bakteriler üzerine etkili oldukları görülmüştür (71).

Kemik çimentosundan antibiyotik salınımı; antibiyotiğin ve kemik çimentosunun tipinden, karıştırılma şartlarından, geçen süreden ve antibiyotiğin miktarından etkilenen kompleks bir süreçtir (64,72). Salınımın çoğu ilk 9 hafta içinde olur. Bu salınımı;

çimentonun gözenekliliği, dokularla temas eden çimento yüzey miktarı gibi faktörler etkilemektedir. Çimentodan salınım çimento yüzeyindeki çatlaklar ve boşluklardan yavaş şekilde oluşmaktadır (34,80) .

İmplantasyondan çok uzun zaman sonra bile çimento mantosunda yeni oluşan çatlaklardan önemli miktarlarda antibiyotik salınımı olabilmektedir (64). Diğer kemik çimentolarına göre daha çok salınım kapasitesine sahip olan Palacos'un bu farklılığı yüksek porozite ihtiva eden yapısına bağlanmaktadır. Benzer şekilde bazı antibiyotiklerin salınımı da diğer antibiyotiklere oranla daha iyidir (64).

Çoğu çalışmada, antibiyotik katkılı çimento karışımındaki ilaç miktarının ve ilaç özelliklerinin salınımında etkili olduğu gösterilmiştir (64).

Antibiyotikli çimento hazırlanmasında elle ya da vakumla karıştırma kıyaslandığında; elle karıştırma işleminde antibiyotik çimento içinde homojen bir dağılım göstermez. Bu sebeple yüzeyden antibiyotik salınımını düşüktür. Oysa vakum altında karıştırmada, vakumlama poroziteyi azaltmasına rağmen homojen karışım elde edildiğinden antibiyotik salınımında çok az oranda azalma görülmektedir (71). Bu nedenlerden ötürü ticari olarak elde edilen antibiyotikli çimento ile mukayese edildiğinde; el yordamı ile karıştırılan çimentodan antibiyotik salınımı daha düşük olduğunu gösteren bir çalışma bulunmaktadır (71).

Çimento yüzeyi ve porozitenin antibiyotik salınımı ile bağlantısını konu alan çalışmalarda görülmüştür ki; çimento yüzeyinin % 40 oranında artırılması vankomisin salınımını % 20 oranında artırmıştır (71).

Protez enfeksiyonları, yıllarca lokal olarak salınabilirliğe sahip el yapımı PMMA spacerlarla, yüksek miktarda antibiyotik kullanılarak başarı ile tedavi edilmişlerdir. Düşük doz antibiyotikler, protez enfeksiyonlarının tedavisinde etkili değildir (36).

Antibiyotikli kemik çimentosu profilaktik olarak yüksek riskli total diz ya da kalça artroplastisi yapılacak hastalarda kullanılabileceği gibi, enfeksiyon eradike edildikten sonra iki aşamalı revizyon tedavilerinde de kullanılabilir (36). Bu nedenle cerrahlar çimentoya antibiyotik katma ihtiyacı duyarlar (72).

Çimentoyu elle karıştırma esnasında mikro kırıklar, boşluklar ve hava kabarcıkları oluşur. Elle karıştırma öncesi monomeri soğutmak, poroziteyi ve antibiyotik salınımını artırabilir. Yüzeylerin yuvarlak şekilli oluşu da; yüzey alanını artırarak antibiyotik salınımını artırmaktadır (18).

## 1.8 ANTİBİYOTİKLİ ÇİMENTODAKİ ANTİBİYOTİĞİN SEÇİMİ

Çimento içine katılması düşünülen antibiyotiklerde aranan ilk özellik yüksek sıcaklıkta stabil olmasıdır. Çünkü PMMA'nın polimerizasyon süreci egzotermik bir süreç olup reaksiyon sıcaklık ortalama 46-94 C° arasındadır. Ancak değişik çimentolarda polimerizasyon esnasında 124 C° ye varan sıcaklıklar kaydedilmiştir (18).

PMMA'ya katılabilecek antibiyotikler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

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

Tablo 1.8.1: PMMA ile uyumlu antibiyotikler

Antibiyotiklerin toz formu daha çok kullanılır. Çünkü sıvı yapıdaki antibiyotikler kemik çimentosunun dayanıklılığını önemli ölçüde azaltmaktadır. Bu sebeple PMMA'nın dayanıklılığı açısından, toz halindeki antibiyotikler sıvı antibiyotiklere nazaran daha çok tercih edilirler (81). Rifampisin gibi bazı antibiyotikler de PMMA polimerizasyonunu etkileyebilirler. Antibiyotikler PMMA'dan 5 yıla kadar salınabilirler ancak belli süreden sonra salınan miktar terapötik seviyelerin altında kalır (18).

Aminoglikozitler, geniş bakteriyel etki spektrumu ve düşük allerjik etkileri sebebi ile antibiyotikli kemik çimentosu uygulamasında ilk sırada tercih edilen antimikrobiyal ajanlardır. Dünya genelinde çimentoya katılmak sureti ile en yaygın

kullanıma sahip antimikrobiyal ajanlar: Gentamisin, sefuroksim ve tobramisin (69,82). Tobramisin toz formu bulunabildiğinden İngiltere’de en yaygın kullanıma sahip aminoglikozittir. Tüm dünyada kullanılan aminoglikozitler göz önüne alındığında gentamisin ise en yaygın olarak kullanılan aminoglikozittir (18).

Total eklem cerrahilerindeki bakteriyel kontaminasyon ile ilgili bir araştırma mevcuttur. Malchau H. ve ark.’nın yaptığı bir çalışmada: 50 total kalça artroplastisinde, intraoperatif olarak cerrahların eldivenlerinden 627 kanlı agar örneği alınmış ve bunlardan 57 kültürde (%9) üreme tespit edilmiş olup üreme tespit edilenlerin: %69 ‘unda koagülaz negatif stafilokok, %12’sinde mikrokok, %9’unda difteroid ve %6’sında stafilokokus aureus suşları üretilmiştir. En sık üretilen mikroorganizma olan koagülaz negatif stafilokokların sadece %52’sinin sefuroksime duyarlı olduğu görülmüştür (82).

Neticede stafilokok türlerinin total eklem replasmanı sonrası protez enfeksiyonlarında en sık tespit edilen bakteriler olduğu bilinmektedir ve sefalosporin türevlerinin kemik çimentosu içinde profilaktik olarak kullanılabilmelerine rağmen MRSA’lara etkili olamayabilecekleri unutulmamalıdır.

Gram pozitif koklara ve özellikle de MRSA’ya etkili antibiyotiklerden birisi teikoplanindir (83). Gram negatif basillere, özellikle de enterobaktere etkili antibiyotik ise siprofloksasindir. Ayrıcı siprofloksasin kemiğe iyi penetre olmaktadır (84).

Sonuç olarak ortopedik enfeksiyonlarda izole edilen mikroorganizmalara etkili olan antibiyotiklerden ikisi teikoplanin siprofloksasindir. Her iki antibiyotiğin toz formları kolay bulunur ve kemik çimentosuna katılabilir (83,84).

## **1.9 GLİKOPEPTİD ANTİBİYOTİKLER**

### **1.9.1 Vankomisin**

Vankomisin, 1958’de kullanılmaya başlanan, trisiklik glikopeptid yapısında bir antibiyotiktir (85). Glikopeptid antibiyotiklerden vankomisin, Amerika’da kullanılan tek glikopeptid antibiyotik iken, Avrupa’da vankomisine alternatif olarak teikoplanin kullanımı oldukça yaygındır (86).

## **Vankomisinin Farmakokinetik Özellikleri ve Kullanım Dozu**

Vankomisinin paranteral yoldan (iv) kullanım dozu, erişkinler için 6 saatte bir 500 mg veya 12 saatte bir 1 g iken çocuklarda 6 saatte bir uygulanması gereken ilaç dozu 10 mg/kg'dır (87). Vankomisinin erişkinler için oral yoldan kullanım dozu, günde 0.5-2.0 gram olup, bu doz genellikle üçe veya dörde (6 saatte bir veya 8 saatte bir şeklinde) bölünerek uygulanır (88).

## **Vankomisinin Antibakteriyel Etki Spektrumu**

Vankomisin, sadece gram pozitif mikroorganizmalara etkili bir antibiyotiktir. *S. aureus* ve *Staphylococcus epidermidis* gibi stafilokoklara, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* gibi streptokoklara ve *Streptococcus faecalis* gibi enterokoklara karşı etkilidir. *Bacillus anthracis*, *Bacillus subtilis*, *Corynebacterium diphtheriae*, Clostridia, *Clostridium tetani*, *Clostridium perfringens*, *C. difficile* ve *Actinomyces* gibi aerobik ve anaerobik gram pozitif basilleri inhibe eder. Ayrıca, metisilin ve sefalosporinlere dirençli stafilokoklara karşı da etkilidir. Ancak, gram-negatif bakteriler, mikobakteriler ve mantarlara karşı etkili değildir (89).

## **Vankomisinin Klinikte Kullanıldığı Durumlar**

1996 yılında yayınlanan Avustralya'da Hastane İnfeksiyonu Kontrol Uygulamaları Danışma Komitesi Kılavuzu (Hospital Infectious Control Practices Advisory Committee Guidelines)'nda, St. Joseph Mercy Hastanesi'nde ve Birmingham'da Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezleri tarafından vankomisin kullanımına yönelik hazırlanan kılavuzda, vankomisin kullanımının uygun veya kabul edilebilir olduğu durumlar aşağıdaki şekilde açıklanmıştır:

- $\beta$ -laktama dirençli gram-pozitif bakterilerden kaynaklanan ciddi enfeksiyonların tedavisinde,
- $\beta$ -laktam antibiyotiklere karşı ciddi alerjisi olan hastalarda gram-pozitif mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde,
- Antibiyotik kullanımı sonucu oluşan kolit, metranidazole cevap vermediğinde veya bu şekilde oluşan kolit hayatı tehdit etme potansiyeline sahip olduğunda,

- Endokardit riski yüksek hastalarda profilaktik amaçla,
- Febril nötropenili hastalarda, gram-pozitif mikroorganizmadan kaynaklanan kateter enfeksiyonu gibi durumların tedavisinde,
- Büyük cerrahi işlemlerin sonucunda oluşabilecek enfeksiyonu önlemek için profilaktik amaçla kullanılabilir (90-92).

Yukarıda da belirtildiği üzere, vankomisin,  $\beta$ -laktama dirençli bakterilerin tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak, son yıllarda, vankomisine dirençli enterokok (VRE) insidansının artması ve vankomisine dirençli *S. aureus* (VRSA) görülmesi nedeniyle, bu ajanın kullanımı azalmaktadır. Örneğin, hastanede VRE insidansı yüksekse ve hasta VRE riski altındaysa vankomisin tercih edilmemelidir (93).

### **1.9.2 Teikoplanin**

Teikoplanin, ilk olarak 1978'de tanımlanan ve 1984 yılından beri klinikte kullanılan glikopeptid bir antibiyotiktir. *Actinoplanes teichomyceticus*'tan elde edilen teikoplanin birbirine benzeyen 5 glikopeptidten oluşan kompleks bir moleküldür. Gram pozitif bakterilerin hücre duvarını oluşturan peptidlerin terminal D-Ala-D-Ala dizisine bağlanarak, peptidoglikan oluşumunu inhibe eder (94).

### **Teikoplaninin Farmakokinetik Özellikleri ve Kullanım Dozu**

Teikoplanin, gastrointestinal kanaldan absorbe edilemez. iv veya im yoldan uygulanabilir. Hızlı iv infüzyonu takiben histamin salınımına bağlı kutanöz reaksiyonlara neden olmadığı için, iv bolus (5 dakikada) şeklinde verilebilir (94).

Terapötik serum düzeylerine ulaştıktan sonra, günde tek doz kullanımla plazma eliminasyon yarı ömrü 47 saattir. Uzun yarı ömür, yükleme dozu sonrası günde tek doz kullanımını mümkün kılar (94). Ayrıca, yapılan bazı çalışmalarda teikoplaninin haftada üç kez kullanılmasının günde bir kez kullanılmasıyla benzer etkinlik gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır (95).

Teikoplanin kullanan hasta, yanık tedavisi gören bir hasta veya iv ilaç suistimali olan bir hasta olmadığı sürece, teikoplaninin terapötik ilaç konsantrasyonunun izlenmesine gerek yoktur (96).

### **Teikoplaninin Antibakteriyel Etki Spektrumu**

Teikoplaninin antibakteriyel etki spektrumu vankomisininkiyle aynıdır (85).

### **Teikoplaninin Klinikte Kullanıldığı Durumlar**

Dirençli gram-pozitif mikroorganizmalar tarafından oluşturulan bakteremi, deri ve yumuşak doku infeksiyonları, kemik ve eklem infeksiyonları, endokarditler, alt solunum yolu infeksiyonları, febril nötropeni ve bozuklukları, peritoneal diyaliz sırasında görülen peritonitis ve üriner sistem enfeksiyonlarında etkililiği kanıtlanmıştır. Olumlu farmakokinetik özellikler ve yan etkilerinin azlığı nedeniyle uygun endikasyonlarda iyi bir seçenek oluşturur (94,97). Bununla birlikte, KNS'lerde teikoplanin direnci bildirilmiştir (98).

### **Vankomisin ile Teikoplanin'in Karşılaştırılması**

Glikopeptid antibiyotikler olan teikoplanin ve vankomisin, antibakteriyel etkilerini hücre duvarı sentezi üzerinde benzer mekanizmayla sağlarlar (99).

Teikoplaninin antibakteriyel etki spektrumu vankomisininkiyle aynıdır (85). Bununla birlikte, yapılan in vitro deneylerde, teikoplaninin enterokoklara karşı ve vankomisinin de *S. epidermidis*'e karşı daha etkili olduğu gösterilmiştir (85,100).

Teikoplanin ile vankomisini etkinlikleri yönünden karşılaştıran pek çok araştırmada, iki ilacın antibakteriyel etkililiğinin benzer düzeylerde olduğu, teikoplaninin hastalar tarafından daha iyi tolere edildiği ve uygulanmasının daha kolay olduğu sonucuna ulaşılmıştır (101).

Teikoplanin, vankomisin ile karşılaştırıldığında, günde tek doz kullanıma olanak tanınması, yan etkilerinin daha az olması, intramüsküler yoldan uygulanabilmesi gibi pek çok teorik avantaja sahiptir (102,103). Ayrıca, teikoplaninin iv bolus şeklinde veya im uygulanabilmesi bu ilacı kullanan hastaların evde tedavi edilebilmesine olanak sağlamaktadır (97,104). Ancak, vankomisinin jenerik formlarının olması nedeniyle, fiyatının teikoplanin fiyatından oldukça düşük olması, hastane eczanelerinde vankomisinin tercih edilmesine neden olmaktadır. Bununla birlikte, teikoplaninin fiyatının yüksek olması, tedavinin maliyeti hakkında fikir vermesi açısından tek başına yeterli değildir. Şöyle ki, teikoplaninin günde tek doz kullanıma olanak sağlaması ve daha az yan etkiye neden olması sonucu toplam tedavi maliyeti daha düşük olabilir (105). Yapılan farmako-ekonomik çalışmalarda, vankomisin edinme maliyetinin teikoplaninden daha düşük olmasına rağmen, teikoplanin tedavisinin vankomisine benzer maliyet profili gösterdiğini ortaya koymuştur (106).



## 2. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji A.B.D. tarafından Erzincan Üniversitesi Tıbbi Biyokimya A.B.D. Laboratuvarında yapıldı. Tüm örnekler  $18\pm 2$  °C sıcaklıkta hazırlandı ve test edildi.

### 2.1 NUMUNELERİN HAZIRLANMASINDA KULLANILAN MALZEMELER

#### 2.1.1 Akrilik Kemik Çimentosu

Çalışmada 20 adet Eurofix PR3® (Low-Viscosity Orthopedic Cement, Chamberet, Fransa) marka, 60 g radyopak kemik çimentosu kullanıldı.

TOZ	SIVI
• Polimetil-Metakrilat% 88.3	• Metil Metakrilat % 98.8
• Baryum sülfat**% 10.0	• N, N Dimetil-p-Toluidine*** % 1.2
• Benzoil peroksiti **% 1.7	• Hidrokinon**** * 18-20 ppm

Tablo 2.1.1.1: Biomecanica® (Eurofix PR3® (Low-Viscosity Orthopedic Cement, Chamberet, Fransa)) marka,60 g radyopak kemik çimentosunun içeriği

\* Baryum sülfat ortopedik çimentoya radyoapasite özelliğini verir.

\*\*Benzoil peroksit polimerazyon başlatıcı moleküldür.

\*\*\*N,N Dimetil-p-Toluidine metil metakrilat aktivatörüdür.

\*\*\*\* Hidrokinon, metil metakrilat monomer stabilizatörüdür. Yüksek sıcaklık ve ısıya maruz bırakma gibi belli şartlar altında oluşabilecek erken polimerizasyonu önlemek için eklenmiştir.



Şekil 2.1.1.1: 60g çimento kalıpta dondurulmuş şekli



Şekil 2.1.1.2: 60g çimento/4g Tekosit/4g Glukoz, 60g çimento/4g Glukoz, 60g çimento kalıpta dondurulmuş şekli



Şekil 2.1.1.3: İstatistiksel olarak anlamlı fark çıkan çimento grupları

60g çimento/4g Glukoz/2g Tekosite eş hacim NaCl,

60g çimento/4g Glukoz/4g Vancoteke eş hacim NaCl

60g çimento/4g Glukoz/4g Tekosite eş hacim NaCl

60g çimento/4g Glukoz/4g Tekosit

### 2.1.2 Antibiyotik

Tekosit (Koçak Farma, İstanbul, Türkiye) ülkemizde 200 mg ve 400 mg iv/im flk dozları olup çalışmamızda 400 mg flakondan 15 adet kullanıldı.

Vancotek (Koçak Farma, İstanbul, Türkiye) ülkemizde 500 mg ve 1000 mg iv/im flk dozları olup çalışmamızda 1000 mg flakondan 6 adet kullanıldı.



Şekil 2.1.2.1: 4 g Tekosit ve 4 g Vancotek



Şekil 2.1.2.2: Solda 4 g Tekosit, sağda 4 g Vancotek hacmi

### 2.1.3 Serum Fizyolojik

Biofleks %0.9 izotonik NaCl solüsyonu (Osel ilaç, İstanbul, Türkiye) 500 ml lik formdan 10 adet kullanıldı.

#### 2.1.4 Glukoz

Glikoz (Akın İlaç, İstanbul, Türkiye) ülkemizde 75 g olarak formu bulunan toz halindeki kutudan 1 adet kullanıldı.

#### 2.1.5 NaCl

NaCl (Estuz, Eskişehir, Türkiye) ülkemizde 350 g olarak bulunan sofr tuzundan 1 kutu kullanıldı.

#### 2.1.6 Hassas Terazi

4000 mg, 2000 mg Tekosit, 4000 mg, 2000 mg Vancotek tartılıp kâğıt darası düşüldü.



Şekil 2.1.6.1: SKS 4512 Sinbo (Sinbo, P.R.C.) marka hassas terazi

#### 2.1.7 Hacim Ölçü Kalıbı

4000 mg eş hacimde NaCl (sofra tuzu) 2000 mg eş hacimde NaCl (sofra tuzu) 50 ml LUER enjektör (Hayat Tıbbi Aletler, Çorum, Türkiye) ile ölçüldü.

### 2.1.8 Çimento Kalıbı

Bien 120 cc sert plastik saklama kabı (Bien wooden, İstanbul, Türkiye) çimento karıştırmak için standart kalıp olarak 20 adet kullanıldı.

## 2.2 NUMUNELERİN HAZIRLANIŞI

Tüm numuneler ameliyathane şartlarında,  $18 \pm 2$  °C oda sıcaklığında hazırlandı.

Toz halindeki Tekosit ve Vancotek Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.B.D. Laboratuvarında SKS 4512 Sinbo (Sinbo , P.R.C.) marka hassas terazi darası düşülerek 2000, 4000'er mg'lık Tekosit ve Vancotek numuneleri hazırlandı. Ardından 50 ml LUER enjektör (Hayat Tıbbi Aletler, Çorum, Türkiye) içerisine Tekosit ve Vancotek konularak hacimleri ölçüldü.

İkinci jenerasyon elle karıştırma metodu ile 10 tane numune ölçümü için, 10 tane de kontrol grubu olmak üzere toplam 20 adet çimento hazırlandı. Homojen karışmayan numuneler çalışmadan çıkarıldı. Kalan numuneler alınacak sıraya göre etiketlendi. Bu yöntemle her grupta 10 adet numune olacak şekilde 20 adet numune hazırlandı.

Ölçüm numunesi almak için hazırlanan örnekler;

1. 60 g çimento ,30 ml monomer
2. 60 g çimento ,30 ml monomer, 4 g Glukoz
3. 60 g çimento ,30 ml monomer, 4 g Glukoz, 2 g liyofilize Vancotek
4. 60 g çimento ,30 ml monomer, 4 g Glukoz, 2 g liyofilize Tekosit
5. 60 g çimento ,30 ml monomer, 4 g Glukoz, 2 g Vancoteke eş hacimde NaCl
6. 60 g çimento ,30 ml monomer, 4 g Glukoz, 2 g Tekosite eş hacimde NaCl
7. 60 g çimento ,30 ml monomer, 4 g Glukoz, 4 g liyofilize Vancotek
8. 60 g çimento ,30 ml monomer, 4 g Glukoz, 4 g liyofilize Tekosit
9. 60 g çimento ,30 ml monomer, 4 g Glukoz, 4 g Vancoteke eş hacimde NaCl
10. 60 g çimento ,30 ml monomer, 4 g Glukoz, 4 g Tekosite eş hacimde NaCl

60 g çimento tozu, 30 ml sıvısı, belirtilen miktarlardaki antibiyotik tozları, toz haldeki Glukoz ve toz haldeki NaCl sert plastik kalıpta spatül ile toz halde 30 sn boyunca karıştırıldı. Ardından sıvısı eklenerek 1 dakika boyunca karıştırılarak homojenize edildi. Hazırlanan karışım her biri sertleşene kadar yaklaşık 10 dakika kadar beklendi. 500 cc serum fizyolojik sıvıları her bir kavanoza dökülerek ağzı kapatıldı. Çimentolar sertleştikten ve soğuduktan sonra hepsi sırayla kalıplardan çıkarıldı. Steril olarak her biri içinde serum fizyolojik olan kavanozlara yerleştirilerek ağzı kapatıldı.



Şekil 2.2.1: Kalıplardan çıkarılan çimentolar saklama kabı içinde

### 2.3 TEST MATERYALLERİNİN STANDARDİZASYONU

Tüm gruplar için hazırlanan örnekler makroskopik olarak gözden geçirildi. Kalıplardan çıkarılan her bir çimento ve çıkarıldığı kalıpta homojen olarak karışmayan numune gözlenmedi. Çimentolar çıkarıldıktan sonra kalıplar incelendi karışmayan ve kalan partikül olmadığı görüldü. Kesit yüzeyinin % 10'undan fazla oranda çatlak ve boşluk bulunan numuneler çalışmadan çıkarıldı. Kalan numuneler her grup için 10'ar adet olmak üzere, 2 adet numune grubu hazırlandı.

## 2.4 NUMUNELERİN BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLERİNİN YAPILMASI

Çimentolar kapalı kavanozlara yerleştirildikten sonra 1. saat, 4. saat, 8. saat, 24. saat, 72. saat, 1. hafta, 2. hafta, 3. hafta ve 4. haftalarda her bir kavanozdan 5 cclik enjektörle numuneler alındı. Numuneler alındıktan hemen sonra biyokimya laboratuvarına götürülerek Glukoz, Na, Cl değerlerinin ölçümleri yapıldı. Bir sonraki ölçüm numunesi alıncaya kadar kavanozlar  $18 \pm 2$  °C oda sıcaklığında ağzı kapalı kaplarda muhafaza edildi. Her ölçüm sonrası alınan sonuçlar kaydedildi. Numunelerin ölçümleri Beckman Coulter AU 2700 plus (Beckman Inc., USA) ile ölçüldü.



Şekil 2.4.1: Beckman Coulter AU 2700 plus

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada toplanan verilerin analizi, istatistiksel yazılım paketi SPSS 23 (Statistical Package for the Social Sciences – IBM®) kullanılarak yapıldı.

Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzdeler, sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma olarak sunuldu. Sayısal değişkenler için çoklu bağımsız grup karşılaştırmalarında normal dağılım varsayımı sağlanmadığı durumda Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Alt grup karşılaştırmalarında kategorik değişkenler için ise Ki-Kare testi ve T testi istatistiği kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyini belirlemek için, %95 güven aralığında ve  $p < 0,05$  anlamlı kabul edildi.





### 3. BULGULAR

Araştırmanın bu bölümünde, araştırmanın alt problemlerini cevaplamak üzere önceki bölümde açıklanan veri toplama araçları ve uygulanan ölçüm araçlarına dayalı olarak, elde edilen verilerin uygun istatistiksel yöntemlerle analizi sonucunda ortaya çıkan bulgulara ve bu bulgulara ilişkin yorumlara yer verilmiştir.

Çalışmamızda kemik çimentosundan antibiyotik salınımına etki eden bileşenlerini araştırmak amacıyla 1'i kontrol grubu olmak üzere 10 numune içeren 2 gruba ayrılmıştır. Çalışmamız sonucunda 10 numunenin ölçüm değerleri aşağıda gösterilmektedir:

	1. saat	2. saat	4. saat	8. saat	24. saat	72. saat	1. hafta	2. hafta	3. hafta	4. hafta	Ort±Std	P Değeri
60 g çimento/ 4 g Glukoz	4	5	6	6	7	8	8	8	9	12	7,3±2,2	0,489
60 g çimento/ 4 g Glukoz/ 2 g Vancotek	3	5	6	9	11	19	24	26	32	46	18,1±13,9	0,341
60 g çimento/ 4 g Glukoz/ 2 g Tekosit	4	6	7	10	13	21	29	34	42	68	23,4±20,3	<b>0,043</b>
60 g çimento/ 4 g Glukoz/ 2 g Vancoteke eş hacim NaCl	4	5	6	7	7	9	11	13	16	23	10,1±5,8	0,117
60 g çimento/ 4 g Glukoz/ 2 g Tekosite eş hacim NaCl	4	6	7	9	9	11	13	17	26	43	14,5±11,8	0,233
60 g çimento/ 4 g Glukoz/ 4 g Vancotek	6	9	11	15	15	22	29	32	36	51	23,1±15,3	0,549
60 g çimento/ 4 g Glukoz/ 4 g Tekosit	7	10	12	14	16	26	32	37	49	82	28,5±23,1	<b>0,021</b>
60 g çimento/ 4 g Glukoz/ 4 g Vancoteke eş hacim NaCl	4	6	6	7	9	9	11	17	25	56	14,5±14,2	<b>0,014</b>
60 g çimento/ 4 g Glukoz/ 4 g Tekosite eş hacim NaCl	4	6	6	8	9	14	21	25	30	61	18,4±17,4	<b>0,003</b>

Tablo 3.1: Toz haldeki kemik çimentosuna eklenen Vancotek ve Tekosit miktarına göre Glukoz miktarında meydana değişikliklerin istatistiksel yorumu (mg/dl)

Tablo 3.1’de çimentoya eklenen Vancotek ve Tekosit miktarına göre 1 saat ile 4 hafta aralığındaki belirli zamanlarda glukozda miktarında meydana değişiklikler (mg/dl) gösterilmektedir. Glukoz miktarında en düşük artış gösteren numune (60 g çimento/4 g Glukoz) grubunda ölçülürken, en yüksek artış gösteren numune (60 g çimento/4 g Glukoz/4 g Tekosit) grubunda saptanmıştır.

Çalışmamızda gruplar arasındaki ilk 1. saat ile 4. hafta arasındaki glukoz miktarındaki değişim incelendiğinde;

(60 g çimento/4 g Glukoz/2 g Tekosite eş hacim NaCl)

(60 g çimento/4 g Glukoz/4 g Tekosit)

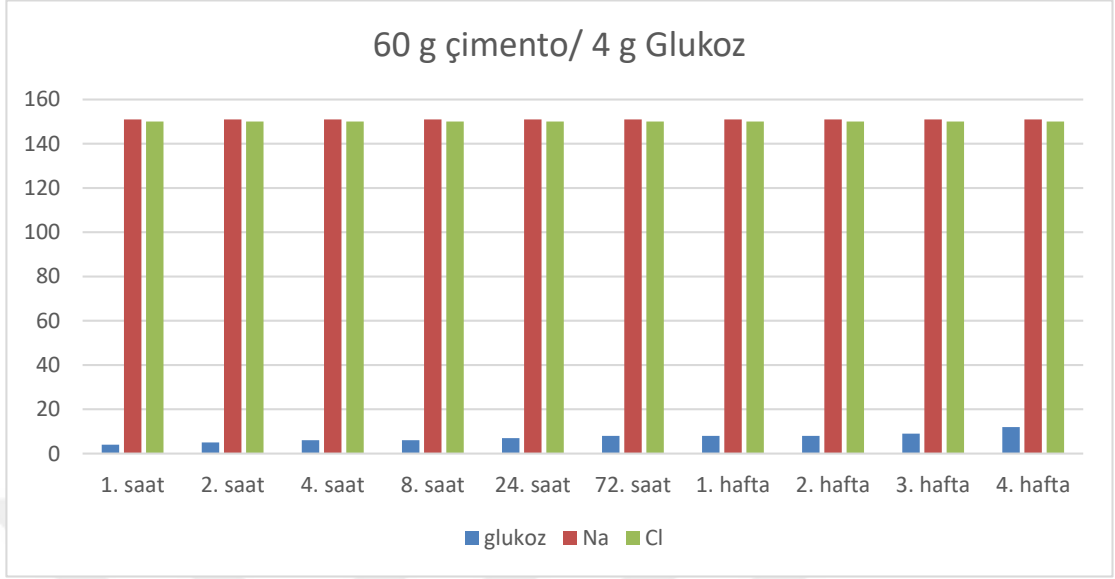
(60 g çimento/4 g Glukoz/4 g Vancotek eş hacim NaCl)

(60 g çimento/4 g Glukoz/4 g Tekosite eş hacim NaCl)

Gruplarında glukoz miktarı değişimi yönünden ilk 1. saat ile 4. hafta arasında istatistiksel yönden anlamlı ve kuvvetli ilişki tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ).

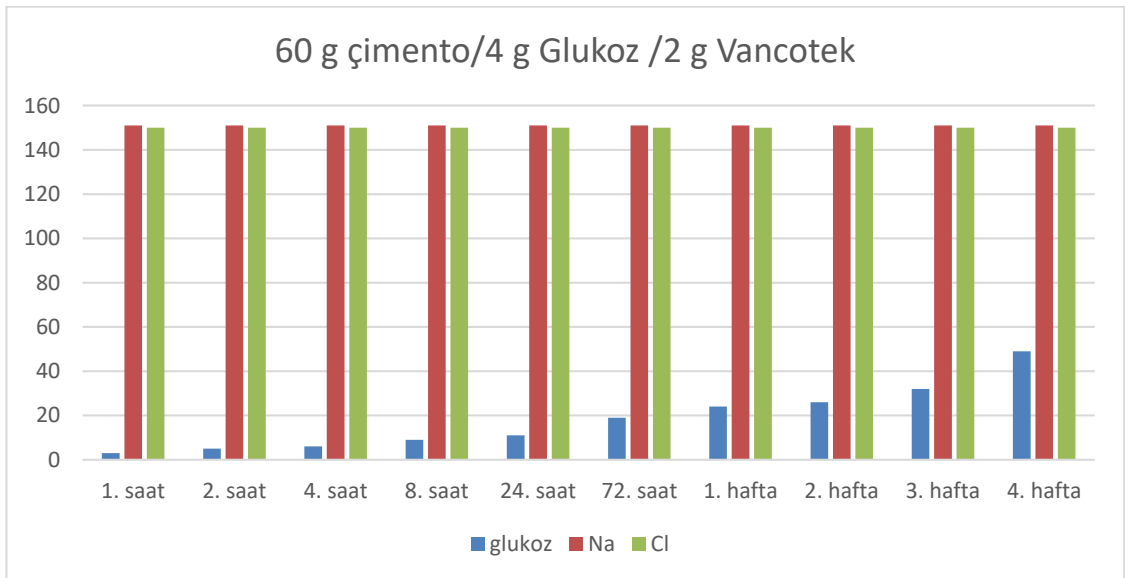
		1. saat	2. saat	4. saat	8. saat	24. saat	72. saat	1. hafta	2. hafta	3. hafta	4. hafta
60 g çimento/4g Glukoz	Glukoz	4	5	6	6	7	8	8	8	9	12
	Na	151	151	151	151	151	151	151	151	151	151
	Cl	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150
60 g çimento/4g Glukoz 2 g Vancotek	Glukoz	3	5	6	9	11	19	24	26	32	46
	Na	151	151	151	151	151	151	151	151	151	151
	Cl	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150
60 g çimento/4g Glukoz 2 g Tekosit	Glukoz	4	6	7	10	13	21	29	34	42	68
	Na	151	151	151	151	151	151	151	151	151	151
	Cl	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150
60 g çimento/4g Glukoz 2 g Vancoteke eş hacim NaCl	Glukoz	4	5	6	7	7	9	11	13	16	23
	Na	153	153	153	153	154	158	160	161	162	166
	Cl	151	151	151	151	152	161	163	163	163	167
60 g çimento/4g Glukoz 2 g Tekosite eş hacim NaCl	Glukoz	4	6	7	9	9	11	13	17	26	43
	Na	152	155	157	159	160	162	168	171	176	219
	Cl	151	154	156	157	158	158	166	170	179	221
60 g çimento/4g Glukoz 4 g Vancotek	Glukoz	6	9	11	15	15	22	29	32	36	51
	Na	151	151	151	151	151	151	151	151	151	151
	Cl	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150
60 g çimento/4g Glukoz 4 g Tekosit	Glukoz	7	10	12	14	16	26	32	37	49	82
	Na	151	151	151	151	151	151	151	151	151	151
	Cl	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150
60 g çimento/4g Glukoz 4 g Vancoteke eş hacim NaCl	Glukoz	4	6	6	7	9	9	11	17	25	56
	Na	154	154	154	156	158	158	168	174	180	207
	Cl	152	152	152	153	155	158	166	172	181	209
60 g çimento/4g Glukoz 4 g Tekosite eş hacim NaCl	Glukoz	4	6	6	8	9	14	21	25	30	61
	Na	155	155	155	156	158	159	176	184	203	241
	Cl	153	153	154	155	156	162	174	183	206	245

Tablo 3.2: Çimentodaki Glukoz, Na, Cl değerlerinin 1. saat ve 4. hafta değişimleri

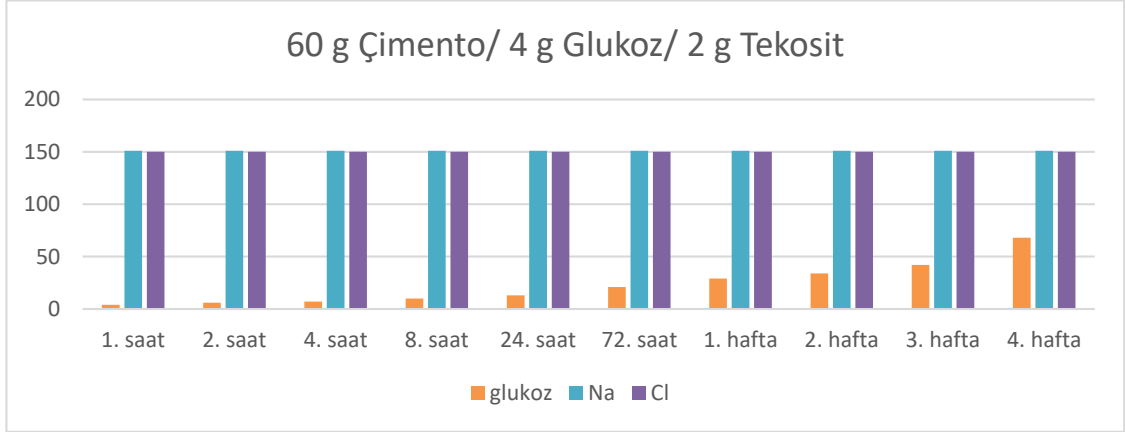


Şekil 3.1: 60 g kemik çimentosuna 4 g Glukoz eklenmesi sonucunda elde edilen ölçüm sonuçları

Grafik 3.1’de görüldüğü üzere 1. grupta toz halindeki çimentoya sadece 4 g glukoz eklendi ve 4. hafta sonunda sementten salınan glukoz miktarı 12 mg/dl olarak ölçüldü.

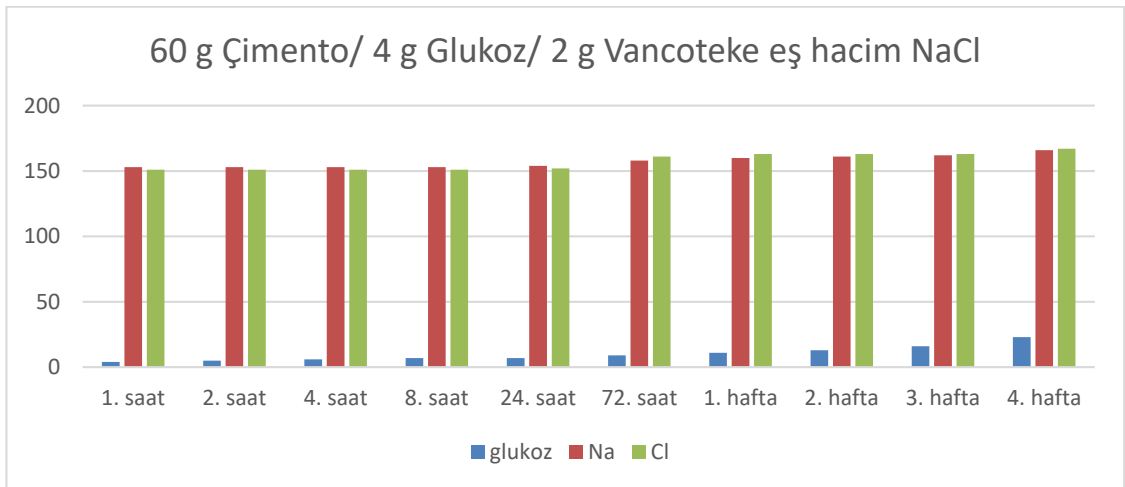


Şekil 3.2: 60 g kemik çimentosuna 4 g Glukoz ve 2 g Vancotek eklenmesi sonucunda elde edilen ölçüm sonuçları

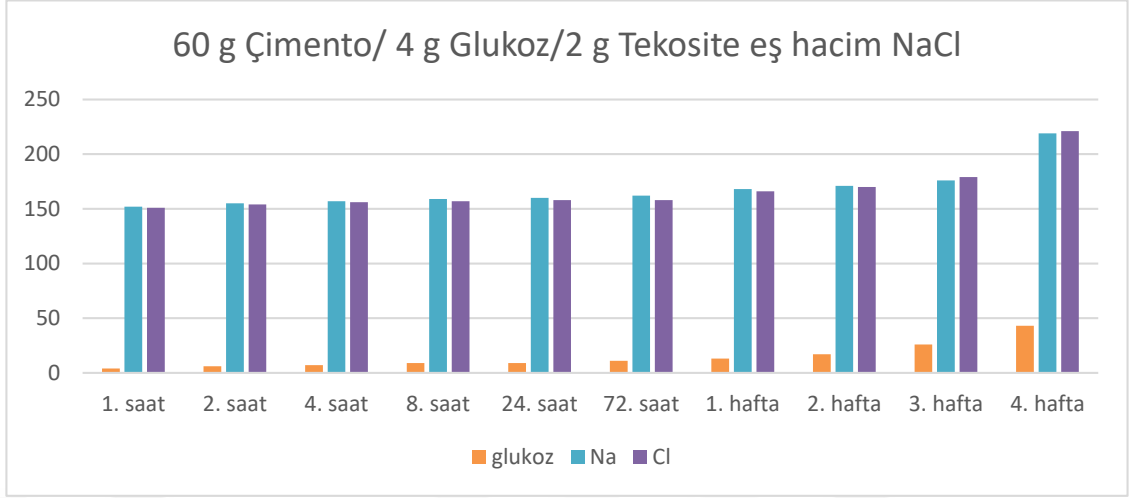


Şekil 3.3: 60 g kemik çimentosuna 4 g Glukoz ve 2 g Tekosit eklenmesi sonucunda elde edilen ölçüm sonuçları

Grafik 3.2 ve grafik 3.3'te görüldüğü üzere, 2. ve 3. grupta çimentoya 4 g Glukoza ek olarak 2 g vankomisin ve 2 g Tekosit toz halde semente katıldı ve karıştırıldı. Toz halde iken 2 g Tekosit, 2 g vankomisinden daha fazla hacim kapladığı görüldü. Dolayısıyla çimento hacmine daha fazla katkıda bulunan Tekosit daha fazla porozite oluşturdu. 4. hafta sonucunda 2 g Tekosit eklenen çimentodan salınan Glukoz miktarı 68 iken, çimento hacmini daha az artıran 2 g vankomisin eklenen çimentodan salınan Glukoz miktarı ise 4. hafta sonunda 49 olarak ölçüldü. Sonuçta poroziteyi daha çok artıran maddenin daha çok salınım yaptırdığı gözlemlendi.

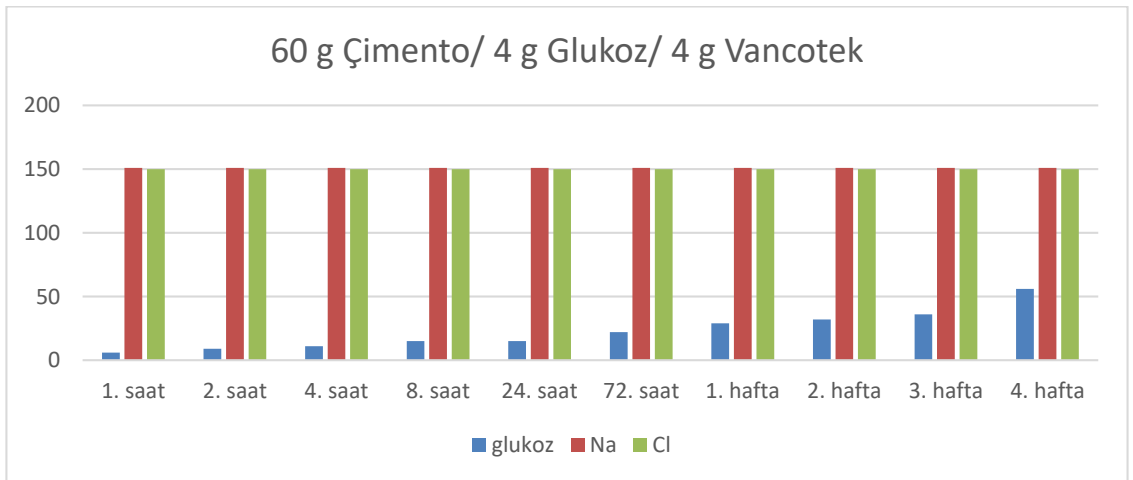


Şekil 3.4: 60 g kemik çimentosuna 4 g Glukoz ve 2 g Vancoteke eş hacimli NaCl eklenmesi sonucunda elde edilen ölçüm sonuçları

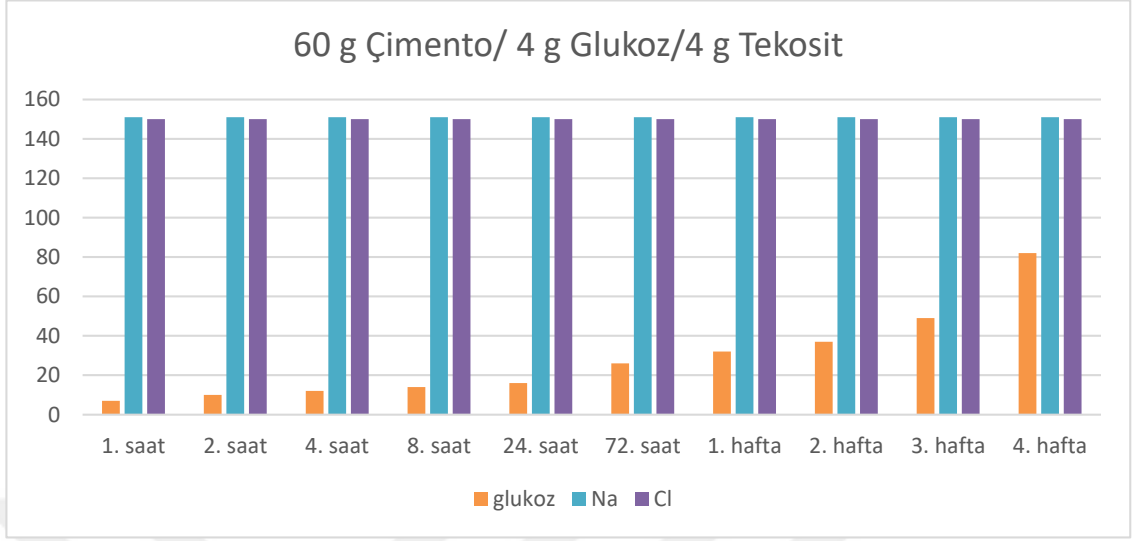


Şekil 3.5: 60 g kemik çimentosuna 4 g Glukoz ve 2 g Tekosite eş hacimli NaCl eklenmesi sonucunda elde edilen ölçüm sonuçları

Grafik 3.4 ve grafik 3.5'te görüldüğü üzere; 4. ve 5. gruplara çimentolar toz halde iken yine standart 4 g glukoz eklendi. Ardından toz halde iken 2 g Tekositin ve vankomisinine ne kadar hacim kapladığı ölçüldü. Tekosit ve vankomisinle eş hacim kaplayan miktarda sofr tuzu (NaCl) eklendi. 2 g Tekosite eş hacimde eklenen NaCl içeren çimentodan salınan glukoz miktarı ise 4. hafta sonunda 43 olarak ölçüldü. Ancak 2 g vankomisine eş hacimde eklenen NaCl içeren çimentodan salınan glukoz miktarı ise 4. hafta sonunda 23 olarak ölçüldü.

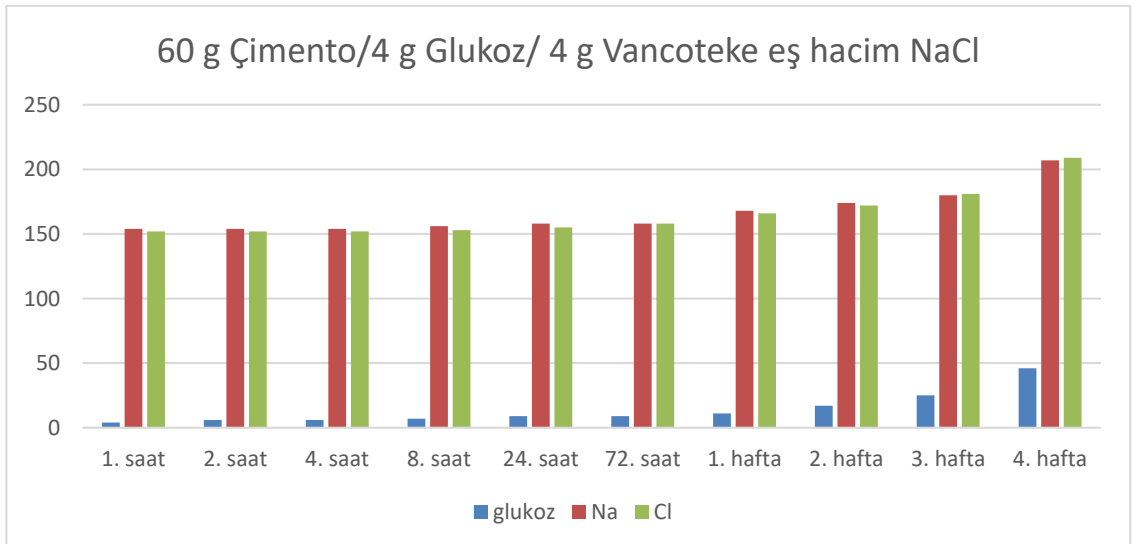


Şekil 3.6: 60 g kemik çimentosuna 4 g Glukoz ve 4 g Vancotek eklenmesi sonucunda elde edilen ölçüm sonuçları

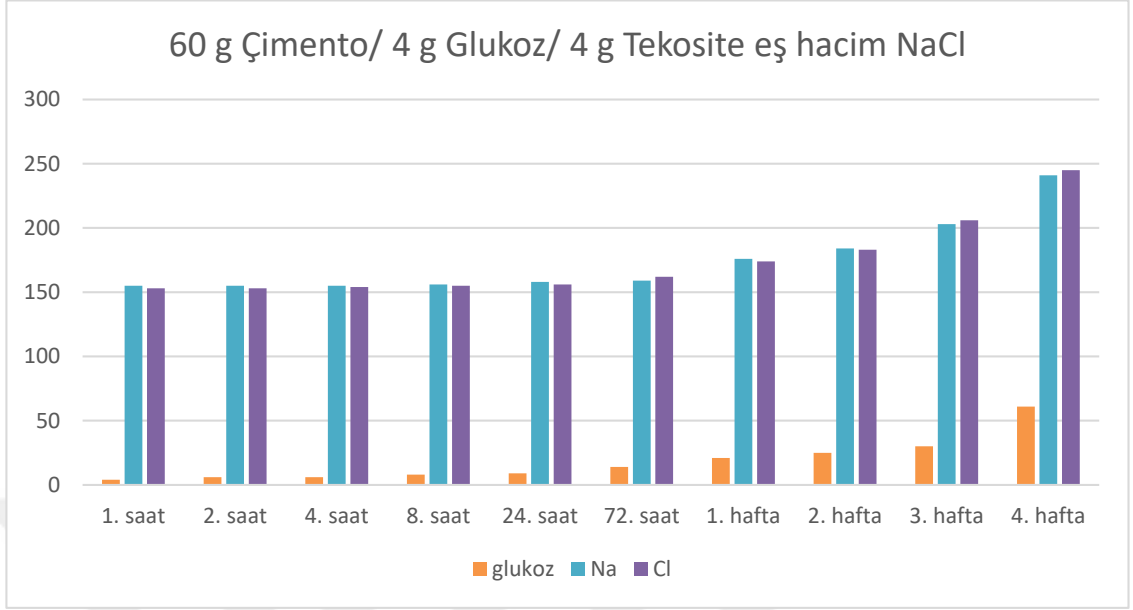


Şekil 3.7: 60 g kemik çimentosuna 4 g Glukoz ve 4 g Tekosit eklenmesi sonucunda elde edilen ölçüm sonuçları

Grafik 3.6 ve grafik 3.7 incelendiğinde; 6. ve 7. gruplarda çimentolara standart 4 g Glukoza ek olarak; vankomisin ve Tekosit 4 er gram olarak eklendiğinde 4. haftada salınan miktarlar Tekosit için 82, vankomisin için 56 olarak ölçüldü. Sonuç olarak porozite artırıcı maddenin miktarıyla doğru orantılı olarak, salınan madde de artmaktadır.



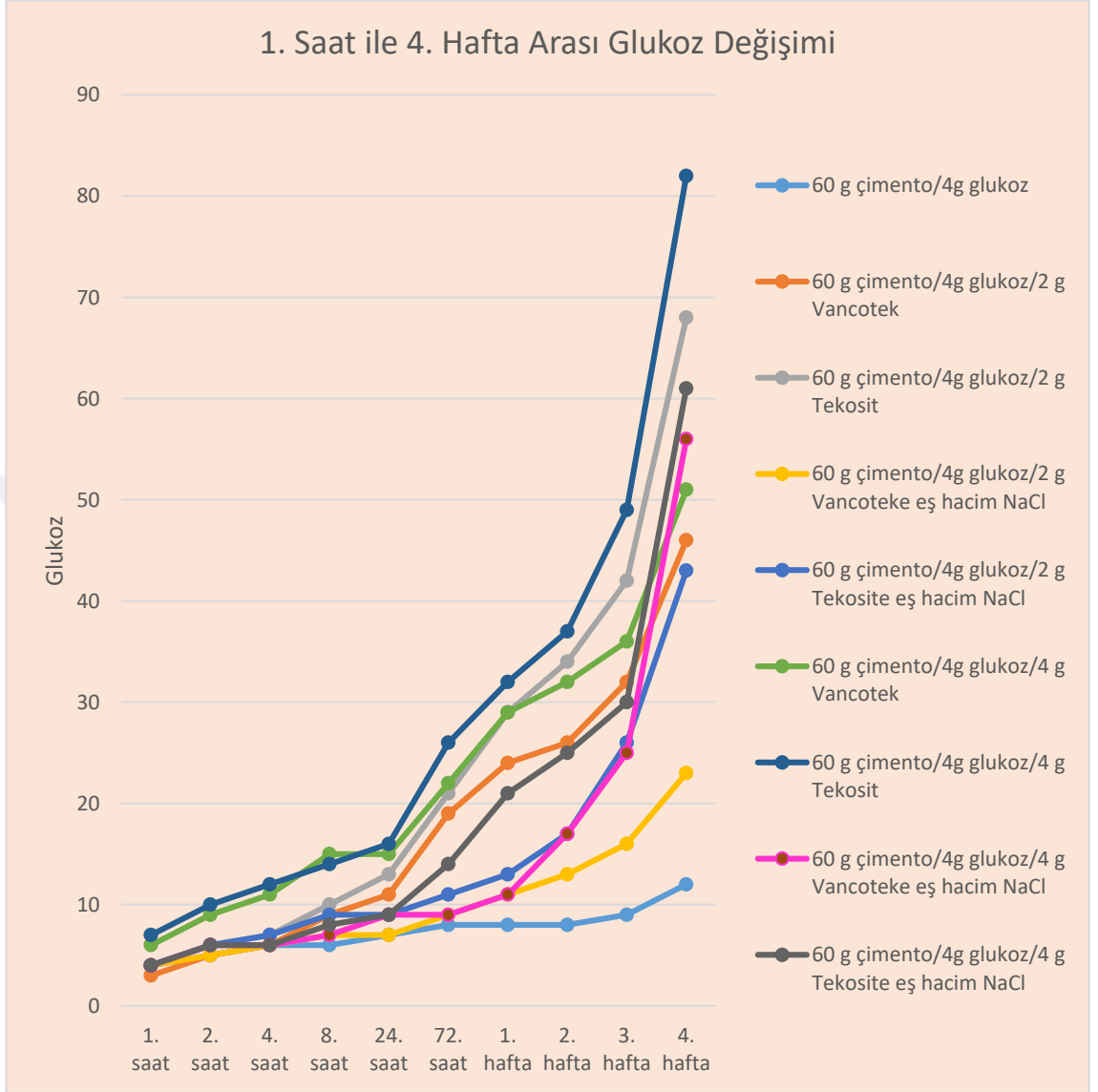
Şekil 3.8: 60 g kemik çimentosuna 4 g Glukoz ve 4 g Vancoteke eş hacimli NaCl eklenmesi sonucunda elde edilen ölçüm sonuçları



Şekil 3.9: 60 g kemik çimentosuna 4 g Glukoz ve 4 g Tekosite eş hacimli NaCl eklenmesi sonucunda elde edilen ölçüm sonuçları

Grafik 3.8 ve Grafik 3.9 incelendiğinde; 8. ve 9. gruplara çimentolar toz halde iken yine standart 4 g Glukoz eklendi. Bu kez Tekosite ve vankomisinleri 4 g iken kapladıkları hacimlere eş hacimlerde sofraya tuzu eklendi. 4 g Tekosite eş hacimde sofraya tuzu eklenen örneğin 4. hafta sonunda ölçülen değeri 61 iken; 4 g vankomisine eş hacimde eklenen sofraya tuzu eklenen örneğin 4. hafta sonucu 46 olarak ölçüldü.

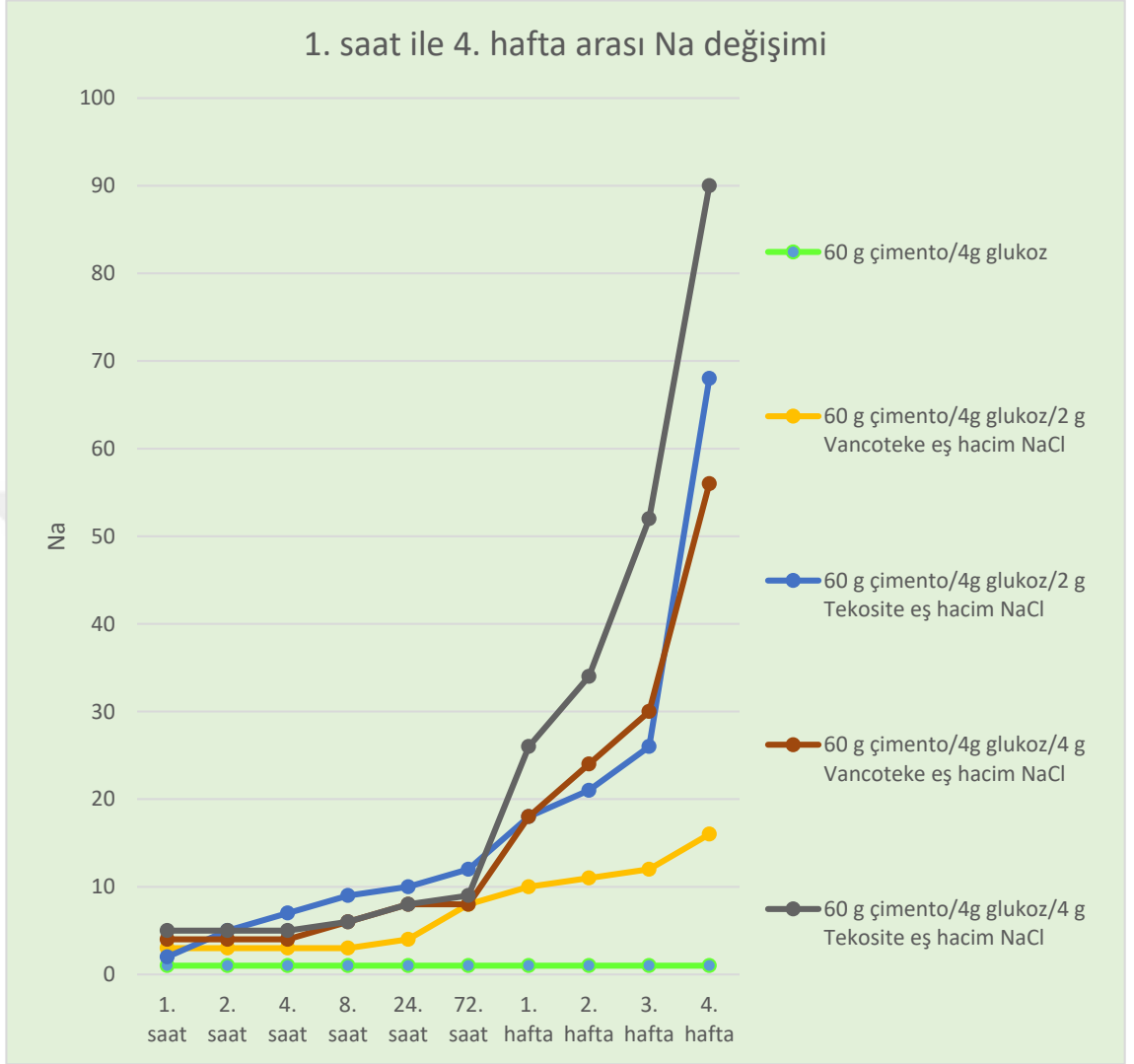
8. ve 9. gruplarda, Glukoza ek olarak 2 ve 4 er gramlık antibiyotiklere eş hacimde sofraya tuzu (NaCl) eklendi. İçerisinde NaCl bulunmayan 1,2,3,6 ve 7.gruplarda SF değerleri olan Na:151, Cl:150 olarak tüm numunelerde ölçüldü. Sofraya tuzu (NaCl) eklenen gruplardan yapılan ölçümlere bakıldığında. 4 g vankomisine eş değerde sofraya tuzu eklenen örneğin 4. hafta sonunda ölçülen değerleri Na:207 Cl:209 olarak ölçüldü. 4 g Tekosite eş değerde sofraya tuzu eklenen örneğin 4. hafta sonunda ölçülen değerleri Na:241 Cl:245 olarak ölçüldü. Eklenen Glukoz miktarı sabitken, eklenen sofraya tuzu miktarı arttıkça ölçülen Na ve Cl değerleri de artış gösterdi.



Şekil 3.10: Çalışmadaki grupların 1. saat ile 4. hafta arası Glukoz değişimi

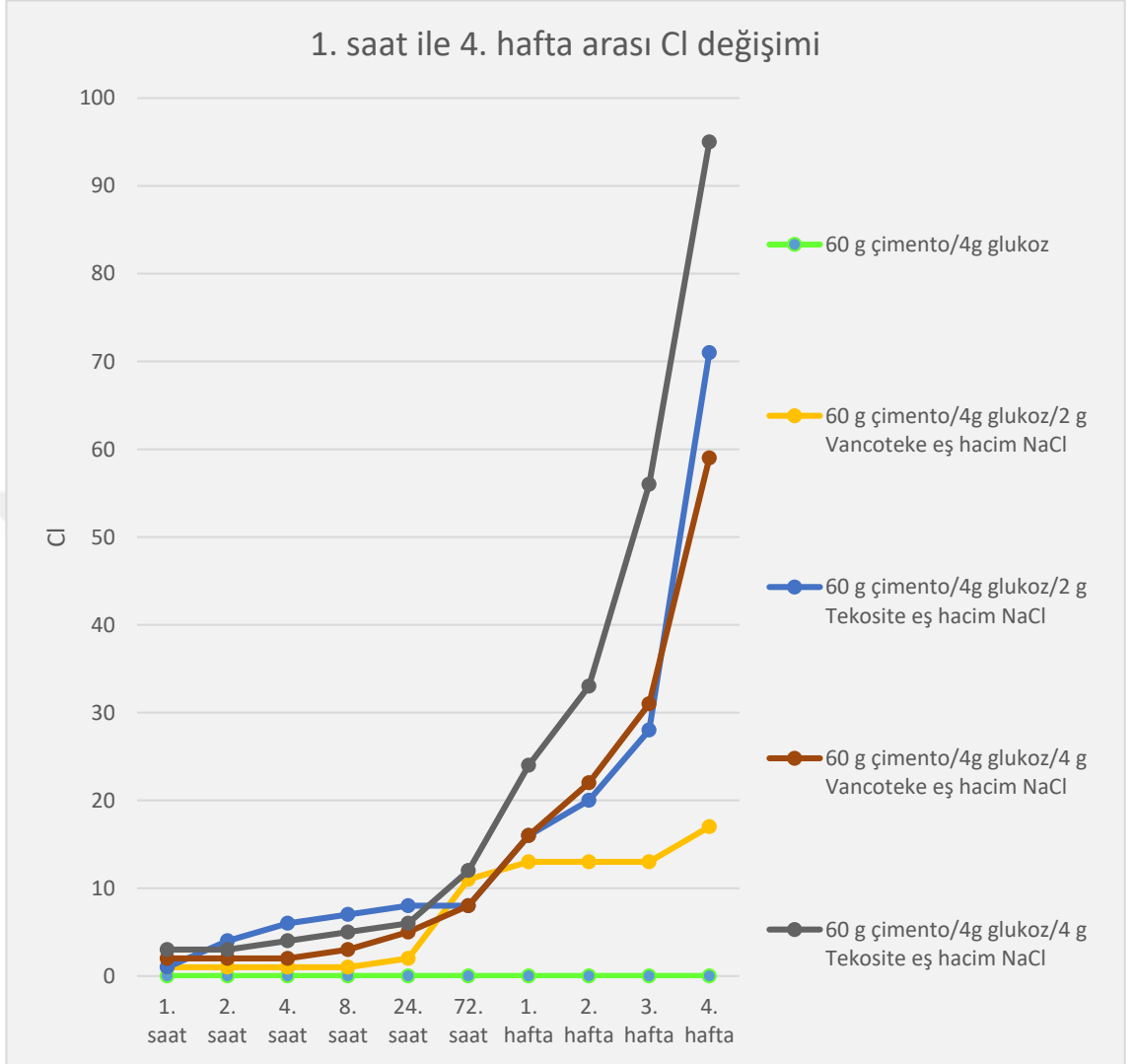
Grafik 10'da çalışmada yer alan gruplara ait 1. saat ile 4 hafta arası glukoz değişimleri gösterilmektedir. En yüksek oranda artış (60 g çimento/4 g Glukoz/4 g Tekosit) ile poroziteyi en çok artıran grupta gözlemlenirken, en düşük oranda artış glukoz dışında porojen madde eklenmeyen (60 g çimento/4 g Glukoz) ile poroziteyi en az artıran grupta görülmüştür.





Şekil 3.11: Çalışmadaki Grupların 1. saat ile 4 hafta arası Na değişimi

Grafik 11’de çalışmada yer alan gruplara ait 1. saat ile 4. hafta arası Na değişimleri gösterilmektedir. En yüksek oranda artış (60 g çimento/4 g Glukoz/4 g Tekosite eş hacim NaCl) ile poroziteyi en çok artıran grupta gözlemlenirken, en düşük oranda artış (60 g çimento/4 g Glukoz/2 g Vancoteke eş hacim NaCl) ile poroziteyi en az artıran grupta görülmüştür. İçinde NaCl bulunmayan tüm gruplarda ölçülen Na değeri aynı olduğu görülmüştür.



Şekil 3.12: Çalışmadaki grupların 1. saat ile 4. hafta arası Cl değişimi

Grafik 12’de çalışmada yer alan gruplara ait 1. saat ile 4. hafta arası Cl değişimleri gösterilmektedir. En yüksek oranda artış (60 g çimento/4 g Glukoz/4 g Tekosite eş hacim NaCl) ile poroziteyi en çok artıran grupta gözlemlenirken, en düşük oranda artış (60 g çimento/4 g Glukoz/2 g Vancoteke eş hacim NaCl) ile poroziteyi en az artıran grupta görülmüştür. İçinde NaCl bulunmayan tüm gruplarda ölçülen Cl değeri aynı olduğu görülmüştür.

	Boyut (mm)	Hacim (cm <sup>3</sup> )	Yüzey alanı(cm <sup>2</sup> )	Hacim artışı (%)	Porozite (%)
60 g çimento	62x24	72.4	107.1	0	0
60 g çimento/4g glukoz	62x25	75.4	109.0	4.1	4.0
60 g çimento/4g glukoz 2 g Vancotek	62x28	84.5	114.9	16.6	14.2
60 g çimento/4g glukoz 2 g Tekosit	62x31	93.5	120.7	29.1	22.5
60 g çimento/4g glukoz 2 g Vancoteke eş hacim NaCl	62x27	81.5	112.9	12.5	11.1
60 g çimento/4g glukoz 2 g Tekosite eş hacim NaCl	62x29	87.5	116.8	20.8	17.2
60 g çimento/4g glukoz 4 g Vancotek	62x31	93.5	120.7	29.1	22.5
60 g çimento/4g glukoz 4 g Tekosit	62x35	105.6	128.5	45.8	31.4
60 g çimento/4g glukoz 4 g Vancoteke eş hacim NaCl	62x33	99.6	124.6	37.5	27.2
60 g çimento/4g glukoz 4 g Tekosite eş hacim NaCl	62x33	99.6	124.6	37.5	27.2

Tablo 3.3: Çimento gruplarının, eklenen maddelere göre değişimleri

Tablo 3.3 te bulunan veriler incelendiğinde çimentoya eklenen maddeler sonucu, porozitesi ve hacmi en yüksek oranda artan grup 60 g çimento/4 g Glukoz/4 g Tekosit grubu olmuştur. Bu veriler; çimento porozitesini daha fazla artıran grupların, daha hızlı salınım yaptıkları görülmektedir. Porozite artış yüzdesine göre gruplar tek tek değerlendirildiğinde, porozite artış oranları ile salınan madde oranları benzerlik göstermektedir.

## 4. TARTIŞMA

Kemik çimentosunun ana maddesi yüksek yoğunlukta polimerdir. Bu polimer sıvı monomer ile toz polimerin birleşmesiyle meydana gelir. Bu iki madde birbirine karıştırıldığında kimyasal reaksiyon başlar ve sertleşerek çimento halini alır. Antibiyotikler bu iki maddeyle de beraber karıştırılabilir (107).

Ortopedik cerrahide enfeksiyon, en sık karşılaşılan komplikasyonların başında gelmektedir. Uygun antibiyoterapi, cerrahi debridman gibi girişimler bazen tedavi için yeterli olmamaktadır. Bu gibi durumlarda antibiyotikli kemik çimento uygulaması komplike kas iskelet sistemi enfeksiyonlarında kabul görmüş bir yöntemdir (64,108). Bu yöntem ortopedide 30 yıldan daha fazla süredir kullanılmaktadır (109,110). Antibiyotik içeren kemik çimentoları, lokal uygulamalı antibiyotiğin etkili bir dağıtım yöntemidir. Özellikle Buchholz, protez çevresinde gelişen enfeksiyonun kontrolü için, kemik çimentosundan, yeterli lokal konsantrasyonu sağlayabilecek antibiyotik salınabildiğini gösterdiğinden beri, endoprotez enfeksiyonlarından korunma ve tedavide, özellikle enfeksiyon geliştikten sonra yapılan revizyon ameliyatlarında, antibiyotikli çimento kullanımı çok yaygınlaşmıştır (111).

Antibiyotikli kemik çimentosu, spacer veya antibiyotikli boncuk olarak çeşitli şekillerde kullanılabilir. Karışım eriyik haldeyken cerrahi metal suture üzerine ya da emilemeyen cerrahi suture üzerinde şekillendirilerek debridman yapılan alana konur (112). Spacer olarak kullanıldığında, yerleştirildiği ekleme uygun olacak son şekil verilerek yerleştirilebilir. Antibiyotikli boncuk olarak kullanılacaksa; kullanılacak boncuğun şekli ve çapı ile ilgili yapılan araştırmalarda, boncukların çapı ve dolayısıyla yüzeyi arttıkça, antibiyotik salınımı ve miktarının arttığı görülmüştür (107).

Kemik çimentosuna antibiyotik eklenmesi enfekte alanda yüksek oranda lokal antibiyotik miktarı elde edilmesine yardımcı olur. Özellikle ortopedik enfeksiyonların tedavisinde bu uygulama, kurtarıcı bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu tedavi yönteminde; çimento içerisindeki porojen maddenin antibiyotik salınımını artırması,

çimentoda oluşturacağı poroziteye (iç boşluğa) bağlı olarak değişiklik göstermektedir (113-116).

Çimentodan salınan antibiyotiğin çevresindeki sıvı ortama difüzyon işlemi; kullanılan antibiyotiğin tipine, çimentonun kimyasal bileşimine, yüzey alanına ve çimento hazırlama tekniğine bağlı olarak değişmektedir. Bu nedenlerle bu çalışmada antibiyotik içeren kemik çimentosundan antibiyotik salınımına etki edebileceğini düşündüğümüz Glukoz ve NaCl'ün kullanılması sonucu, antibiyotik salınımının nasıl etkilendiği gözlemlenmiş ve daha fazla antibiyotik salınımının nasıl sağlanabileceği araştırılmıştır.

Antibiyotik, çimento yüzeyinden diffüzyon ile salınır. Antibiyotiğin kemik çimentosundan salınımının iki fazı vardır. Birincisi antibiyotiğin çeşidine bağlı olarak ilk 12 ya da 96 saatte olan hızlı salınım fazı, ikincisi ise uzun süre devam eden yavaş salınım fazıdır (117).

Literatürde 40 g kemik çimentosuna en fazla 4 g teikoplanin ve vankomisin eklenerek hazırlanması tavsiye edilmiş olup biz de uygulamamızda 60 g kemik çimentosuna maksimum 4'er g teikoplanin ve vankomisin ve 4 g glukoz ekleyerek hazırladık.

Çalışmamızda poroziteyi hem antibiyotikle, hem de antibiyotiğe eş hacimde sofratuzuyla değiştirdik. Bu denemelerde hacim artışının, salınan maddenin miktarına direkt etki ettiği gözlemlenmiştir. Eşit gramda hacim farklılığı gösteren vankomisin ve teikoplanin antibiyotiklerinin salınım eğrisi ile antibiyotiklerle aynı hacimlerde eklenen sofratuzlarının hacim farklılıklarına bağlı salınım eğrisinin benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir.

Porozite artırmak için çok çeşitli yöntemler mevcuttur. Kemik çimentosunu sadece elle karıştırmak bile %10 oranında poroziteyi artırmaktadır (118,119). Bazı çimento karıştırma teknikleri çimento porozitesini ve antibiyotik salınımını etkilemektedir (113,120). Çimentoya eklenen maddeler porozite bağlantılarını, çimento geçirgenliğini,

akışkan nüfuzunu, efektif yüzey alanını artırır ve böylece antibiyotik difüzyonunu kolaylaştırarak salınımını kolaylaştırır (121,122).

Çimentonun vakumla karıştırılması ise çimento porozitesinde azalmaya neden olur. Bu durum da piyasada bulunan çeşitli çimentolarda antibiyotiklerin salınım özelliklerine farklı etkilere neden olabilmektedir (123).

Yaptığımız çalışmada antibiyotik salınımını artırmayı hedeflediğimiz çimento tipi spacer olarak kullanılacak çimentolardır. Antibiyotik kullanımındaki sınırlama, çimentonun protez tespit materyalleri için kullanıldığı durumları kapsamaktadır. Sebebi de; artmış porozite ve oluşan çimento içi boşluk, implant tespitini zayıflatma endişesinden kaynaklanmaktadır. Çünkü porojen bölgeler çimentonun mekanik olarak en zayıf kısımlarıdır (53). Bu nedenle implant tespiti için kullanılması planlanan çimentoda, minimum porozite oluşturan vakumlu karıştırma tekniği gibi yöntemler tercih edilmelidir. Böylece implantların daha uzun ömürlü olacağı varsayılır (52).

Geçici amaçla konulması planlanan çimento tiplerinde ise böyle bir sınırlama yoktur. Geçici olarak boşluk doldurmak veya enfeksiyonla mücadele için konulan kemik çimentolarında esas amaç, sistemik antibiyotik kullanımına ek olarak lokal antibiyotik konsantrasyonunu artırmaktır. Bu nedenle kalıcı olmayan çimento tespitlerinde porozite, lokal antibiyotik konsantrasyonunu artırmada hayati öneme sahiptir (46). Bu konuda tecrübeli cerrahlar yüksek doz antibiyotik kullanımının önemini vurgulamışlardır (64).

Antibiyotikli çimento kullanımında hangi çimentonun daha iyi salınım yaptırdığı konusunda net bir görüş birliği yoktur (124). Piyasada birçok marka kemik çimentosu bulunmaktadır. Her biri de değişken miktarlarda poroziteye sahiptir. Scott tarafından yapılan bir çalışmada; piyasada bulunan kemik çimentoları karşılaştırılmış ve Palacos çimentonun, diğer çimentolara göre daha fazla poroziteye sahip olduğu ve daha fazla antibiyotik salınımı sağladığı vurgulanmıştır (125).

Ayrıca antibiyotikli çimentodan ne kadar süreyle salınım olduğu da tartışmalı bir konudur (64,110,124). Stevens ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, antibiyotik salınımı günlerce devam etmektedir (126). Elson'un yaptığı bir çalışmaya göre salınım

büyük oranda ilk gün içinde gerçekleşmektedir (118). Hendriks ise bir çalışmasında antibiyotik salınımının bazen ilk saatlerle sınırlı olduğunu vurgulamıştır (124). Çimentodan antibiyotik salınımının bir gün sonra ekspanansiyel olarak düştüğü birkaç çalışmada gösterilmiştir (38,51,127). Donmuş halde hidrofobik yapıda olan kemik çimentosu, antibiyotik salınımını %10'lara kadar düşürmektedir. Bu yüzden henüz donma gerçekleşmeden ve donmanın erken dönemlerinde salınım daha fazla olmaktadır. Çünkü kemik çimentosu hidrofobik yapıdadır ve antibiyotiğin iç kısımlarda tuzaklanmasına neden olmaktadır (128). Bir çalışmada aynı yöntemle hazırlanmış çimentolarda yüzeyin pürüzsüz veya porozlu olması ve ıslanabilirlikleri kıyaslanmış. Çeşitli kombinasyonlarda maksimum salınan antibiyotik oranının yüzde 17 olduğu tespit edilmiştir (55). Anagnostakos hidrofobik yapıda olan çimentodan %10 oranında salınan antibiyotik miktarının 6-8 hafta içerisinde gerçekleştiğini bildirmiştir (44).

İn vitro çalışmalar, çimentoya antibiyotik eklenmesinin, küçük miktarlarda basınç ve gerilme mukavemetinde değişime neden olduğunu göstermiştir. Antibiyotik dozları arttıkça çimento mukavemetinde azalmanın da devam ettiği gösterilmiştir (129). Bu nedenle bir çok çalışmada sadece protez enfeksiyonlarının tedavisinde 40 g çimento içine 2 g'dan fazla antibiyotik eklenmesinin çimentonun mekanik özelliklerinin bozduğunu bildirmişlerdir. Çünkü çimentonun temel amacı implantlarda fiksasyondur. Bu nedenle 40 g çimento başına 2 g'dan az antibiyotik eklenmesi önerilmektedir (81,130).

Kemik çimentosunun yaşlanma özelliği de iyi bilinmektedir. Bu nedenle 2 g antibiyotik eklenmesi mekanik açıdan daha emin bir güvenlik bölgesi bırakmaktadır. Kemik çimentosunun mekanik dayanımını azaltacak diğer faktörlerin başında porozite ve çimentoya kan, yağ ve benzeri sıvıların karışması gelir (108).

Birçok araştırmacı 2 grama kadar antibiyotik eklenen çimentonun mekanik dayanımına önemli bir etkisi olmayacağını söylemiştir (118,119). Klinik olarak da antibiyotikli kemik çimentosu ile yapılan ameliyatlarda gevşeme oranı normal kemik çimentosu kullanılanlara oranla daha fazla bulunmamıştır (120,131,132).

Göksan'ın, teikoplanin ve tobramisin antibiyotiklerini Cemex kemik çimentosu ile ayrı ayrı karıştırarak yaptıkları çalışmada, dayanımda azalma açısından 0. günde 1000,

2000, 3000 ve 4000 mg gruplarında anlamlı fark bulmuşlardır (133). Göksan, 0. günde kompresif kuvvetler açısından güvenle kullanılabilircek antibiyotik miktarını 2000 mg olarak belirtirlerken, Göğüş ise salınım sonrası 15. günde bu miktar, dört nokta eğme testinde 1600 mg olarak tespit edilmiştir (83). Göğüş'ün yaptığı çalışma ile Göksan'ın yaptığı çalışma arasındaki değişik sonuçlar, kullanılan farklı çimentoların materyal özelliklerine bağlı olabilir.

Çimentonun mekanik özellikleri üzerine antibiyotiklerin olumsuz etkisi, imipenem gibi bazı antibiyotikler kullanıldığında ve toz yerine sıvı antibiyotik kullanıldığında düşük doz antibiyotiklerde bile ortaya çıkabildiği yapılan araştırmalarda saptanmıştır. (74,134,135,136,137). Ayrıca çimentonun vakumla karıştırılıp kullanımı daha az poroziteye neden olur (49). Elle karıştırmak, antibiyotikli çimentonun yoğunluğunu azaltmaktadır (64,138). Bununla birlikte, daha önce de belirtildiği gibi, çimento porozitesinde azalma, çimentonun mekanik mukavemeti bakımından arzu edilir, ancak antibiyotik salınım özelliklerinde istenmemektedir.

Kemik çimentosuna eklenecek antibiyotik seçimi çok önemlidir. Hope, 246 enfekte total kalça protezi olgusunun 91'inde etken organizmanın koagülaz negatif Stafilokok olduğunu bildirmiştir. Bunların 27'sinde etken organizmanın iki ya da daha fazla türü tespit edilmiştir (139). Anagnostakos tarafından 2017 yılında yapılan çalışmada ise periprostetik eklem enfeksiyonlarının (PJI) tedavisinde antibiyotik eklenmiş çimentonun kalça ve diz boşluklarındaki enfeksiyonların tedavisinde kullanımını incelemiş, özellikle Stafilokok türleri enfeksiyonlarda vankomisin kullanımının, özellikle dirençli suşlara karşı mükemmel bir etkinliğe sahip olduğunu bildirmiştir (140).

Schurmann, gentamisinin terapötik seviyelerinin implantın komşuluğundaki serumda 3 gün kaldığını ve bu esnada sistemik olarak minimal düzeyde bulunduğunu göstermiştir (141). Penner ve ark. her 40 gram akrilik çimento içerisindeki 3.6 gram antibiyotiğin terapötik düzeyde antibiyotik sağladığını bildirmiştir (142). Hanssen ve Osmon 40 g kemik çimentosunda yaklaşık olarak 8 g antibiyotik eklemişler ve aktif enfeksiyonun başlangıcında kullanmışlardır. Protez fiksasyonu sırasında ise 2 g



antibiyotik / 40 g kemik çimentosu şeklinde düzenleme yaptıklarını bildirmişlerdir (143,144).

Masri ve diğ. vankomisin-tobramisin içeren çimentoyla yaptıkları diz artroplastisi operasyonları sonrasında ilk günlerde intraartiküler antibiyotik konsantrasyonlarını ölçmüşlerdir. Postop 1. günde yara drenaj sıvılarından aldıkları örneklerde tepe yoğunlukları tobramisin için 107 µg / ml ve vankomisin için 19 µg / ml olduğunu saptamışlardır. Bu konsantrasyonlar, enfekte eden organizmaların MİK değerleri olan 10-30 aralığından daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca tobramisin dozunun artırılması, tobramisin ve vankomisin salınımını arttırdı; bu sayede vankomisin konsantrasyonunda bir artış gözlemlendi (145). Işıklar ve ark. ortopedik implantla ilişkili *S. epidermidis* enfeksiyonlarının tedavisinde vankomisin eklenmiş çimentoyla yapılan operasyonlarda 1 gün drenaj sıvısından alınan örnekte vankomisin için ortalama konsantrasyon değerinin 57 µg / mL olarak bulmuşlardır (122). Hsieh ve ark. kalça protezlerinde vankomisin ve aztreonam içeren çimento kullanmışlar ve vankomisin pik konsantrasyonları başlangıçta 1.538 µg / ml, bulmuşlar. 7 gün sonra ise ortalama 519 µg / ml'ye düştüğünü gözlemlemişlerdir. Bu yüksek konsantrasyonların nedenini çimentoya (4 g vankomisin / 4 g aztreonam / 40 g kemik çimentosu) dahil edilen yüksek miktarda antibiyotik eklenmesi ya da aztreonam, vankomisin farmakokinetiği üzerinde aminoglikozitlerden daha farklı sinerjik bir etki ortaya çıkardığı sonucuna varmışlardır (146).

Namba ve ark, 2009 yılında yaptıkları çalışmada 22000'den fazla total diz artroplastisi ameliyatlarını retrospektif olarak incelemişler ve tek başına tobramisin veya gentamisin içeren çimento kullanımının enfeksiyonu yeterince önlemediğini bulmuşlardır (147).

Zheng tarafından yapılan bir çalışmada rifampisin çok etkili bir anti-stafilokokal antibiyotik olduğu ve bakteriler tarafından oluşturulan biofilm tabakasına penetre olabildiği gösterilmiştir (148). Çimentoya eklenecek antibiyotik açısından rifampisin oldukça cazip bir molekül olarak gözükmektedir. Ancak rifampisin asla monoterapi olarak tek başına kullanılmaması gerekmektedir. Çünkü hızlıca direnç gelişmektedir. Bu

yüzden kombine tedavilerde rifampisin kullanımı daha faydalı sonuçlar vereceği öngörülmektedir (149).

Kuechle ve arkadaşları, PMMA'ya vankomisin, daptomisin ve amikasin ilave ederek etkinliklerini deneysel olarak araştırmışlardır. Enfeksiyonlarda en sık rastlanan etkenler olan gram-pozitif koklar ve difteroid basillere karşı, vankomisin ve lipopeptid olan daptomisin etkili bulunmuştur. Genellikle sıklıkta rastlanan ve %12 oranında gentamisine dirençli gram-negatif basiller amikasine karşı duyarlı bulunmuştur (46).

Aynı araştırmacılar PMMA porozitesinin antibiyotik salgılanması üzerine olan etkisini incelemişlerdir. Antibiyotik - PMMA bileşiğinin negatif atmosfer basıncı altında yapılması poroz yapıyı azaltmakta ve antibiyotik salınımını % 50 oranında azaltmaktadır. Bileşime % 25 oranında dekstran katılması ise, poroz yapıyı arttırmakta ve salınan antibiyotik miktarını arttırmaktadır. Buna karşın dekstran katılması PMMA'nın mekanik stabilitesini azaltmakta fakat antibiyotikli boncuk uygulamalarında bu mekanik stabilitedeki zayıflık ihmal edilebilmektedir (46).

Scott ve arkadaşları, PMMA'ya vankomisin ve tobramisin ilave edilerek etkinliğini araştırmışlardır. 3 olguda vankomisin ve/veya tobramisin kullanmışlar. Tedavi boyunca lokal yüksek konsantrasyon sürerken, sistemik antibiyotik konsantrasyonu ölçülemeyecek düzeyde kalmıştır (150).

Wallenkamp ve arkadaşları, kronik osteomyelit tanılı 100 hastayı cerrahi debridman ve gentamisinli PMMA ile tedavi etmiş ve ortalama 5 yıllık takip sonuçlarını yayınlamışlardır. 100 hastanın 92' sinde başarılı sonuç bildirmişlerdir (151). Cienry ve ark. bildirdikleri çalışmalarda sistemik antibiyoterapi ile kombine edilmiş vakalarda başarı oranını %97; kombine edilmeyen çalışmada ise %86 olarak bildirilmiştir (152).

Antibiyotikli PMMA tedavisinin en önemli avantajı, cerrahi debridman alanında çok yüksek lokal antibiyotik konsantrasyonu sağlamasıdır (153,154). Diğer bir avantajı uzun süreli sistemik antibiyoterapi gerekliliğini azaltmasıdır. Bu şekilde tedavinin maliyetini de azaltmaktadır. Hastanede kalış süresini azaltması ve morbiditesinin diğer tedavi yöntemlerine göre hasta tarafından daha iyi tolere edilebilmesi diğer avantajları

olarak sayılabilir. Ancak lezyon bölgesinde kanlanmanın iyi olmaması, sistemik antibiyoterapi ile istenilen bakterisid konsantrasyonuna ulaşamamasına neden olmaktadır (125).

Hinarejos ve ark. 2015 yılında yaptıkları çalışmada total diz artroplastisinde antibiyotik içeren çimento kullanımının, çimentonun mekanik özelliklerinde olası bir azalmayı, alerjik reaksiyon riski veya antibiyotikler nedeniyle toksisitesini, antimikrobiyal direnç gelişme riskini ve ekonomik maliyetini incelemişlerdir. Profilaktik amaçlı antibiyotikli çimento kullanımında antibiyotiklerin lokal olarak verilmesine bağlı nefrotoksisite riski, sistemik antibiyotiklerden çok daha düşük olduğunu ve ikili antibiyotik kullanımının daha etkili olduğunu savunmuşlardır (155).

Hansen ve ark., 2015 yılındaki çalışmasında total kalça protezi ameliyatlarında rutin antibiyotikli çimento kullanımının, enfekte patojen profilinde veya antibiyotik direncinde kayda değer bir değişikliğe neden olmadığını tespit etmişlerdir (156). Chen ve ark. yüksek miktarda lokal antibiyotik konsantrasyonu kullanımının, antibiyotiğe dirençli bakterilerin eradikasyonun sağlarken ve bunun yanında toksik etkinin görülmesi ihtimalinin de çok az olduğunu bildirmişlerdir (125).

McLaren tarafından yapılan bir çalışmada ise jenerik tobramisin eklenen çimentonun orijinal molekül içeren tobramisinli çimentoya göre daha fazla antibiyotik salınımı yaptırdığını belirtmiştir. Çalışmasında da gösterdiği üzere jenerik tobramisin molekülü, orijinal molekülden toz halde daha fazla hacim kaplamaktadır (157).

Bizim çalışmamızda da çimento hacmini daha fazla artıran teikoplanin içeren çimentodan salınan glukoz miktarının, hacmi daha az artıran vankomisinli çimentodan salınan glukoz miktarından fazla olduğu görüldü. Antibiyotiklerin yerine, teikoplanin ve vankomisin hacminde NaCl eklediğimiz gruplarda da, benzer şekilde teikoplanin hacmindeki NaCl eklenen grupta salınımın fazla olduğu görüldü. Bu iki farklı grupta, bir tanesinde aynı molekülle (NaCl) hacim artırıldı ve salınım artışı gözlemlendi. Diğer grupta hacim farklı antibiyotiklerle artırıldı ve sonuç yine hacmi yüksek olan teikoplanin

leyhinde oldu. Yani bu durumda antibiyotikli kemik çimentosundan madde salınımının fazla olması için kritik basamağın hacim artışı (porozite artışı) olduğu sonucuna varıldı.

Spacer olarak kullanılması planan çimentodan antibiyotikten salınımı artırmak esas amaç olduğunu düşünüldüğünde, öncelikli olarak poroziteyi artırmak temel noktadır. Hangi yöntem veya maddeyle porozite daha fazla artırılabilirse o yöntem veya madde tercih sebebi olmalıdır. Çimentoya katıldığında direnci düşürmeden antibiyotik salınımını artıran bir molekül tespit edilmesi, ortopedik enfeksiyonlarla mücadelede çok önemli bir adım olacaktır.

Bütün bu değerlendirmeler sonucunda; çimentoya eklenecek antibiyotik seçilirken, eşit gramda daha fazla hacim kaplayan antibiyotik seçilmesi daha akıllıca bir seçim olacaktır.

## 5. SONUÇLAR

Bu çalışmada, antibiyotikli kemik çimentosundan antibiyotik salınımını taklit etmek amacıyla 10 farklı grup oluşturuldu. Her bir gruba eşit ağırlıklarda (4 g) Glukoz konuldu. 10 grubun her birinden 1. saat ile 4. hafta arasında numuneler alındı ve numuneler laboratuvarında ölçüldü. Bu değerler arasındaki ilişkiler SPSS yazılımı ile incelendi. Hesaplamalar sonucunda; Glukoz salınımının istatistiksel olarak anlamlı çıktığı gruplar, gram olarak aynı ancak hacim olarak fazla olan porojen maddeler leyhinde çıktı.

Yapılan istatistik analizlerinde; 60 g çimento/4 g Glukoz/2 g Tekosite eş hacim NaCl) grubu için p değeri 0,002, 60 g çimento/4 g Glukoz/4 g Tekosit grubu için p değeri 0,013, 60 g çimento/4 g Glukoz/4 g Vancotek eş hacim NaCl grubu için p değeri 0,008, ve 60 g çimento/4 g Glukoz/4 g Tekosite eş hacim NaCl için p değeri 0,003 olarak bulunmuştur.

Tüm gruplarda glukoz miktarında artış görülse de; istatistiksel olarak anlamlı artış sağlanan grup, çimentoya hacimce daha fazla katkı yapan maddelerin olduğu gruplar oldu.

Bu sonuçlara dayanarak; spacer olarak kullanılacak çimento içerisine katılacak antibiyotik seçiminde temel nokta; daha fazla hacim kaplayan ve dolayısıyla daha fazla porozite oluşturan antibiyotik olmalıdır. Bu sayede daha yüksek hacimli antibiyotiklerin daha fazla antibiyotik salınımına neden olacağı rahatlıkla söylenebilir. Bu önermelerin doğruluğunun teyidi için antibiyotik kullanılarak da benzer araştırmaların yapılması gereklidir.

## ÖNERİLER

Bu çalışmaya göre, antibiyotik salınımını artırmak için porozitenin artırılması gerektiği belirgin şekilde anlaşılmaktadır. Spacer spacer olarak kullanılması planlanan çimentoların esas amacı, enfekte alanda lokal antibiyotik konsantrasyonunu yüksek tutmaktır. Bu yüzden yüksek konsantrasyonlarda antibiyotik eklemek her ne kadar mekanik dayanımı azaltsa da bu durum spacer kullanımı için göz ardı edilebilir. Yüksek miktarda antibiyotik, yüksek oranda porozite oluşturarak lokal antibiyotik salınımını artıracaktır. Bunun için sistemik komplikasyonlara neden olmayan maksimum miktarda antibiyotik eklenmesinde bir sakınca yoktur.

Kendi laboratuvarımızda, salınan antibiyotik miktarını ölçme imkanı olmadığı için glukoz ile yaptığımız bu çalışma, porozitenin önemini bir kez daha vurgulamaktadır. Benzer çalışmanın; antibiyotik eklenerek ve salınan antibiyotik miktarı ölçümleri yapılarak tekrarlanması uygun olacaktır.

Çimentoya eklenen antibiyotik seçiminde birden farklı antibiyotik seçme imkanı olduğunda hangisi seçmemiz gerektiği konusunda karar verirken bir kaç belirleyici durum ortaya çıkmaktadır. Aynı etken maddeye sahip birden fazla antibiyotik varsa, tercihimiz her zaman hacmi fazla olan antibiyotik olmalıdır. Etken maddeleri farklı iki antibiyotik varken yapacağımız tercih, yine hacmi fazla olan antibiyotik olmalıdır. Gramları ve hacimleri aynı olan ancak etken maddeleri farklı olan iki antibiyotik arasında seçim yapmak durumu biraz zorlaştırabilir. O durumda hacim ve gram açısından fark olmayan iki antibiyotik arasında seçim yaparken, önceliğimiz günlük tedavi dozu düşük olan molekül olmalıdır. Aynı gramda ve hacimde olan iki farklı antibiyotik miktarı birinde 10 günlük tedavi dozu olabilirken diğerinde 2 günlük tedavi dozu olabilir.

Bu çalışmada, laboratuvar şartlarından dolayı salınan antibiyotik miktarı ölçülemedi. Çok muhtemeldir ki, porozitenin salınma olan etkisi göz önünde bulundurulduğunda antibiyotik salınımı incelenebilse benzer laboratuvar değerler ve benzer salınım grafikleri gözlenecektir.

Çalışmadan çıkan en önemli sonuç; kemik çimentosundan antibiyotik salınımını artırmak için, çimentonun içine katılacak antibiyotik seçiminde antibiyotiğin kapladığı hacmin, en az eklenen antibiyotiğin miktarı kadar önemli olduğudur. Geleneksel olarak 2-4 gr toz antibiyotik eklenmesi yüksek porozite oluşturacağı bilinmektedir. Çimentoya eklenecek antibiyotik seçiminde antibiyotik hacmi yerine gramı göz önünde bulundurulması durumu yeniden sorgulanmalıdır. Çeşitli antibiyotikler veya başka maddelerle hacim ve gram ilişkisi araştırılarak hangisinin gerçek ana değişken olduğu araştırılmalıdır. Böylece antibiyotik seçiminde hacmin gerçekten bu kadar önemli bir kriter olup olmadığı gösterilebilecektir.

## KAYNAKLAR

1. **Aydın, H.** PVC Üretimi ve Katkı Maddeleri. *Osmangazi Üniv., Fen Edebiyat Fak., Kimya bölümü, (Bitirme tezi), Eskişehir, 2004.*
2. **Öztürk, T.** Yeni bir başlatıcı sistemi ile metil metakrilatın atom transfer radikal polimerizasyonu, *Karadeniz Teknik Üniv., Fen Edebiyat Fak., Kimya bölümü, (Doktora tezi), Trabzon, 2006.*
3. **Lenz, R. W.** Organic chemistry of synthetic high polymers, John Wiley & Sons, Inc., New York, 3-17, 1967.
4. **Allı, A.** Yeni bazı graft kopolimerlerin sentezi ve fizikokimyasal özelliklerinin incelenmesi, *Zonguldak Karaelmas Üniv., Fen Edebiyat Fak., Kimya bölümü (Doktora tezi), Zonguldak, 2008.*
5. **Atalar, M. N.** Aynı anda gerçekleştirilen tersinir katılamalı-ayrışmalı zincir transfer ve halka açılması polimerizasyonu ile blok-graft kopolimerlerin sentezi ve karakterizasyonu, *Kafkas Üniv., Fen Edebiyat Fak., Kimya bölümü, (Yüksek lisans tezi) Kars, 2011.*
6. **Hazer, B.** Chemical modification of synthetic and biosynthetic polyesters. *Biopolymers Online*, 2003.
7. **İnternet:** Kompozit Malzemelerin Mekanik Özelliklerinin Belirlenmesi Ve Ansys 10 Programı İle Isıl Gerilme Analizi. <http://www.webcitation.org>,
8. **İnternet:** Polimerler ve kompozit malzemeler <http://www.webcitation.org>
9. **Sur, G.** Karma Takviyeli Alüminyum Matriksli Kompozitlerin Üretimi, Mekanik Özellikler ve İşlenebilirliğin İncelenmesi”, Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 1-4, 2008.
10. **İnternet:** Kompozit Malzemeler. [www.yarbis1.yildiz.edu.tr](http://www.yarbis1.yildiz.edu.tr)
11. **Nairn, J. G.** Solution, Emulsions, Suspension, and Extraction. *Remington's pharmaceutical Sciences*, 1512-1513, 1985.
12. **İzgi, E.** Genel ve Endüstriyel Farmasötik Teknoloji II, Ankara Üniv. Basımevi, Ankara, s. 221 -230, 1983.
13. **Ungell, A. L., Abrahamsson, B.** Biopharmaceutical support in candidate drug selection. In *Pharmaceutical Preformulation and Formulation: A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form*, 129-171, 2009.
14. **Noyes, A. A., Whitney, W. R.** The rate of solution of solid substances in their own solutions. *Journal of the American Chemical Society*, 19(12), 930-934, 1897.



15. **İnternet:** Çözeltiler. <http://hbogm.meb.gov.tr>
16. **Kuehn, K. D., Ege, W., Gopp, U.** Acrylic bone cements: composition and properties. *Orthopedic Clinics of North America*, 36(1), 17-28, 2005.
17. **Marangoz, S.** Kemik Çimentosu. *TOTBİD Dergisi* 10(2):103-108, 2011.
18. **Ascherl R.** Science of Bone Cement, 2005. Erişim: <http://www.orthosupersite.com>,
19. **Kirschner, P.** *Experimentelle Untersuchungen mechanischer und chemischer Eigenschaften von Knochenzementen nach Langzeitimplantation im menschlichen Körper*, 1978.
20. **Schlag, G.** Experimentelle und klinische Untersuchungen mit Knochenzementen: ein Beitrag zur Pathogenese und Prophylaxe der akuten intraoperativen Hypotension bei Hüftalloarthroplastiken. Hollinek, 1974.
21. **Güneş, B. Ç., Yüce, G.** Tane Boyu Analizlerine Dayalı Olarak Hesaplanan Geçirgenlik Katsayılarının Karşılaştırılması: Meşelik ve Tepebaşı (Eskişehir) Örnekleri. *Geological Engineering Journal/Jeoloji Mühendisliği Dergisi*, 35(1), 2011.
22. **Mau, H., Schelling, K., Heisel, C., Wang, J. S., Breusch, S.** Comparison of various vacuum mixing systems and bone cements as regards reliability, porosity and bending strength. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 75(2), 160-172, 2004.
23. **Wang, J. S., Franzén, H., Jonsson, E., Lidgren, L.** Porosity of bone cement reduced by mixing and collecting under vacuum. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 64(2), 143-146, 1993.
24. **Friis, E. A., Stromberg, L. J., Cooke, F. W., McQueen, D. A.** Fracture toughness of vacuum mixed PMMA bone cement. In *Transactions of the 19th Annual Meeting of the Society for Biomaterials* (Vol. 28, p. 301), 1993.
25. **Schreurs, B. W., Spierings, P. T., Huiskes, R., Slooff, T. J.** Effects of preparation techniques on the porosity of acrylic cements. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 59(4), 403-409, 1998.
26. **Wixson, R. L., Lautenschlager, E. P., Novak, M. A.** Vacuum mixing of acrylic bone cement. *The Journal of arthroplasty*, 2(2), 141-149, 1987.
27. **Wang, J. W., Goldman, S. B. Franze'n, H., Aspenberg, P., Lidgren, L.** Particles accumulate within cement voids, *19th Annu. Mtg. Soc. Biomater., Birmingham, AL; 245, 1993.*
28. **Jasty, M., Davies, J. P., O'connor, D. O., Burke, D. W., Harrigan, T. P., Harris, W. H.** Porosity of various preparations of acrylic bone cements. *Clinical orthopaedics and related research*, 259, 122-129, 1990.

29. **Weber, S. C., Bargar, W. L.** A comparison of the mechanical properties of Simplex, Zimmer, and Zimmer low viscosity bone cements. *Biomaterials, medical devices, and artificial organs*, 11(1), 3-12, 1983.
30. **Tuzuner, T., Uygur, I., Sencan, I., Haklar, U., Oktas, B., Ozdemir, D.** Elution characteristics and mechanical properties of calcium sulfate-loaded bone cement containing teicoplanin. *Journal of Orthopaedic Science*, 12(2), 170-177, 2007.
31. **Shiramizu, K., Lovric, V., Leung, A., Walsh, W. R.** How do porosity-inducing techniques affect antibiotic elution from bone cement? An in vitro comparison between hydrogen peroxide and a mechanical mixer. *Journal of Orthopaedics and Traumatology*, 9(1), 17-22, 2008.
32. **Pelletier, M. H., Malisano, L., Smitham, P. J., Okamoto, K., Walsh, W. R.** The compressive properties of bone cements containing large doses of antibiotics. *The Journal of arthroplasty*, 24(3), 454-460, 2009.
33. **Charnley, J.** Anchorage of the femoral head prosthesis to the shaft of the femur, *J. Bone Joint Surg Am*, 43(B), 28-30, 1960.
34. **Durbhakula, S. M., Czajka, J., Fuchs, M. D., Uhl, R. L.** Spacer endoprosthesis for the treatment of infected total hip arthroplasty. *The Journal of arthroplasty*, 19(6), 760-767, 2004.
35. **Barrack, R. L.** Rush pin technique for temporary antibiotic-impregnated cement prosthesis for infected total hip arthroplasty. *The Journal of arthroplasty*, 17(5), 600-603, 2002
36. **Hanssen, A. D., Spangehl, M. J.** Treatment of the infected hip replacement. *Clinical orthopaedics and related research*, 420, 63-71, 2004
37. **Masri, B. A., Duncan, C. P., Beauchamp, C. P.** Long-term elution of antibiotics from bone-cement: an in vivo study using the prosthesis of antibiotic-loaded acrylic cement (PROSTALAC) system. *The Journal of arthroplasty*, 13(3), 331-338, 1998.
38. **Greene, N., Holtom, P. D., Warren, C. A., Ressler, R. L., Shepherd, L., McPherson, E. J. Et al.** In vitro elution of tobramycin and vancomycin polymethylmethacrylate beads and spacers from Simplex and Palacos. *American journal of orthopedics (Belle Mead, NJ)*, 27(3), 201-205, 1998.
39. **Haas, S. S., Brauer, G. M., Dickson, G.** A characterization of polymethylmethacrylate bone cement. *J Bone Joint Surg Am*, 57(3), 380-391, 1975.
40. **Jaeblo, T.** Polymethylmethacrylate: properties and contemporary uses in orthopaedics. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 18(5), 297-305, 2010.
41. **Brock, H. S., Moodie, P. G., Hendricks, K. J., McIff, T. E.** Compression strength and porosity of single-antibiotic cement vacuum-mixed with vancomycin. *The Journal of arthroplasty*, 25(6), 990-997, 2010.

42. **Macaulay, W., DiGiovanni, C. W., Restrepo, A., Saleh, K. J., Walsh, H., Crossett, L. S. et al.** Differences in bone–cement porosity by vacuum mixing, centrifugation, and hand mixing. *The Journal of arthroplasty*, 17(5), 569-575, 2002.
43. **McLaren, A. C., McLaren, S. G., Hickmon, M. K.** Sucrose, xylitol, and erythritol increase PMMA permeability for depot antibiotics. *Clinical orthopaedics and related research*, 461, 60-63, 2007.
44. **Anagnostakos, K., Kelm, J.** Enhancement of antibiotic elution from acrylic bone cement. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 90(1), 467-475, 2009.
45. **Adams, K., Couch, L., Cierny, G., Calhoun, J., Mader, J. T.** In vitro and in vivo evaluation of antibiotic diffusion from antibiotic-impregnated polymethylmethacrylate beads. *Clinical orthopaedics and related research*, 278, 244-252, 1992.
46. **Kuechle, D. K., Landon, G. C., Musher, D. M., Noble, P. C.** Elution of vancomycin, daptomycin, and amikacin from acrylic bone cement. *Clinical orthopaedics and related research*, 264, 302-308, 1991.
47. **Penner, M. J., Masri, B. A., Duncan, C. P.** Elution characteristics of vancomycin and tobramycin combined in acrylic bone–cement. *The Journal of arthroplasty*, 11(8), 939-944, 1996.
48. **Bertazzoni Minelli, E., Benini, A., Magnan, B., Bartolozzi, P.** Release of gentamicin and vancomycin from temporary human hip spacers in two-stage revision of infected arthroplasty. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 53(2), 329-334, 2004.
49. **Baker, A. S., Greenham, L. W.** Release of gentamicin from acrylic bone cement. Elution and diffusion studies. *J Bone Joint Surg Am*, 70(10), 1551-1557, 1988.
50. **McLaren, A. C., McLaren, S. G., McLemore, R., Vernon, B. L.** Particle size of fillers affects permeability of polymethylmethacrylate. *Clinical orthopaedics and related research*, 461, 64-67, 2007.
51. **Neut, D., van de Belt, H., van Horn, J., van der Mei, H., Busscher, H.** The effect of mixing on gentamicin release from polymethylmethacrylate bone cements. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 74(6), 670-676, 2003.
52. **Askew, M. J., Kufel, M. F., Fleissner, P. R., Gradisar, I. A., Salstrom, S. J., Tan, J. S.** Effect of vacuum mixing on the mechanical properties of antibiotic-impregnated polymethylmethacrylate bone cement. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 24(5), 573-580, 1990.
53. **Miller, R., McLaren, A., Leon, C., McLemore, R.** Mixing method affects elution and strength of high-dose ALBC: a pilot study. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®, 470(10), 2677-2683, 2012.

54. **Lautenschlager, E. P., Jacobs, J. J., Marshall, G. W., Meyer, P. R.** Mechanical properties of bone cements containing large doses of antibiotic powders. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 10(6), 929-938, 1976.
55. **Van de Belt, H., Neut, D., Uges, D. R. A., Schenk, W., Van Horn, J. R., Van der Mei, H. C. et al.** Surface roughness, porosity and wettability of gentamicin-loaded bone cements and their antibiotic release. *Biomaterials*, 21(19), 1981-1987, 2000.
56. **Bohner, M., Lemaître, J., Landuyt, P. V., Zambelli, P. Y., Merkle, H. P., Gander, B.** Gentamicin-loaded hydraulic calcium phosphate bone cement as antibiotic delivery system. *Journal of pharmaceutical sciences*, 86(5), 565-572, 1997.
57. **Lidgren, L., Drar, H., Möller, J.** Strength of polymethylmethacrylate increased by vacuum mixing. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 55(5), 536-541, 1984.
58. **Saha, S., Pal, S.** Mechanical properties of bone cement: a review. *Journal of biomedical materials research*, 18(4), 435-462, 1984.
59. **Lewis, G.** Properties of acrylic bone cement: state of the art review. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 38(2), 155-182, 1997.
60. **Pithankuakul, K., Samranvedhya, W., Visutipol, B., Rojviroj, S.** The effects of different mixing speeds on the elution and strength of high-dose antibiotic-loaded bone cement created with the hand-mixed technique. *The Journal of arthroplasty*, 30(5), 858-863, 2015.
61. **Nugent, M., McLaren, A., Vernon, B., McLemore, R.** Strength of antimicrobial bone cement decreases with increased poragen fraction. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*, 468(8), 2101-2106, 2010.
62. **American Society for Testing and Materials:** Standard specification for acrylic bone cement F 451-99a, *In: Annual Book of ASTM Standards*. p. 56- 62, 1999.
63. **Kühn, K. D.** Bone cements: up-to-date comparison of physical and chemical properties of commercial materials. *Springer Science & Business Media*, 2012.
64. **Jiranek, W. A., Hanssen, A. D., Greenwald, A. S.** Antibiotic-loaded bone cement for infection prophylaxis in total joint replacement. *J Bone Joint Surg Am*, 88(11), 2487-2500, 2006.
65. **Aslan, T. T.** Siprofloksasin ile Hazırlanan Antibiotikli Kemik Çimentosunun Mekanik Dayanıklılığının Araştırılması: Siprofloksasin ile Yapılan Mekanik Çalışma. *Cumhuriyet Üniv. Tıp Fak., (Tıpta uzmanlık tezi), Sivas, 2008.*
66. **Chiu, F. Y., Lin, C. F., Chen, C. M., Lo, W. H., Chaung, T. Y.** Cefuroxime-impregnated cement at primary total knee arthroplasty in diabetes mellitus. *Bone & Joint Journal*, 83(5), 691-695, 2001.

67. Engesaeter, L., Lie, S. A., Espehaug, B., Furnes, O., Vollset, S. E., Havelin, L. I. 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 orthopaedica Scandinavica*, 74(6), 644-651, 2003.
68. Petty, W., Spanier, S., Shuster, J. J. Prevention of infection after total joint replacement. Experiments with a canine model. *J Bone Joint Surg Am*, 70(4), 536-539, 1988.
69. Jiranek, W. Antibiotic-loaded cement in total hip replacement: current indications, efficacy, and complications. *Orthopedics*, 28(8), S873-S877, 2005.
70. Davies, J. P., Harris, W. H. Effect of hand mixing tobramycin on the fatigue strength of Simplex P. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 25(11), 1409-1414, 1991.
71. Cui, Q., Mihalko, W. M., Shields, J. S., Ries, M., Saleh, K. J. Antibiotic-impregnated cement spacers for the treatment of infection associated with total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*, 89(4), 871-882, 2007.
72. Joseph, T. N., Chen, A. L., Di Cesare, P. E. Use of Antibiotic-Impregnated Cement in Total Joint Arthroplasty. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 11(1), 38-47, 2003.
73. Armstrong, M. S., Spencer, R. F., Cunningham, J. L., Gheduzz, S., Miles, A. W. Learmonth, I. D. Mechanical characteristics of antibiotic-laden bone cement. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 73(6), 688-690, 2002.
74. Edin, M. L., Miclau, T., Lester, G. E., Lindsey, R. W., Dahners, L. E. Effect of cefazolin and vancomycin on osteoblasts in vitro. *Clinical orthopaedics and related research*, 333, 245-251, 1996
75. Tuncay, I., Ozbek, H., Köşem, M., Unal, O. A comparison of effects of fluoroquinolones on fracture healing (an experimental study in rats). *Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi= Turkish journal of trauma & emergency surgery: TJTES*, 11(1), 17-22, 2005.
76. Wentworth, S. J., Masri, B. A., Duncan, C. P., Southworth, C. B. Hip prosthesis of antibiotic-loaded acrylic cement for the treatment of infections following total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*, 84(suppl 2), S123-S128, 2002.
77. Younger, A. S. E., Duncan, C. P., Masri, B. A., McGraw, R. W. The outcome of two-stage arthroplasty using a custom-made interval spacer to treat the infected hip. *The Journal of arthroplasty*, 12(6), 615-623, 1997.
78. Tunney, M. M., Ramage, G., Patrick, S., Nixon, J. R., Murphy, P. G. Gorman, S. P. Antimicrobial susceptibility of bacteria isolated from orthopedic implants following revision hip surgery. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 42(11), 3002-3005, 1998.

79. **Hsieh, P. H., Chen, L. H., Chen, C. H., Lee, M. S., Yang, W. E., Shih, C. H.** Two-stage revision hip arthroplasty for infection with a custom-made, antibiotic-loaded, cement prosthesis as an interim spacer. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 56(6), 1247-1252, 2004.
80. **Lilikakis, A., Sutcliffe, M. P.** The effect of vancomycin addition to the compression strength of antibiotic-loaded bone cements. *International orthopaedics*, 33(3), 815-819, 2009.
81. **Klekamp, J., Dawson, J. M., Haas, D. W., DeBoer, D., Christie, M.** The use of vancomycin and tobramycin in acrylic bone cement: biomechanical effects and elution kinetics for use in joint arthroplasty. *The Journal of arthroplasty*, 14(3), 339-346, 1999.
82. **Malchau, H., Herberts, P., Ahnfelt, L.** Prognosis of total hip replacement in Sweden: follow-up of 92,675 operations performed 1978–1990. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 64(5), 497-506, 1993.
83. **Gogus, A., Akman, S., Goksan, S. B., Bozdog, E.** Antibiyotikli kemik çimentosunun 0 ve 15. günlerde mekanik dayanımı: Surgical Simplex P kemik çimentosu ve teikoplanin ile biyomekanik çalışma, 2002.
84. **Mycek, J.M., Harvey, A.R., Champe, C.P.** Lippincott Farmakoloji, *Nobel, 2. Baskı, Bölüm 32, s:323-327, İstanbul*, 1998.
85. **Hoeprich, P.D., Jordan, M.C., Ronald, A.R.** Infectious Diseases *Lippincott Company, Philadelphia, s. 256-258*, 1994.
86. **Pea, F., Brolo, L., Viale, P., Pavan, F., Furlanut, M.** Teicoplanin therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a retrospective study emphasizing the importance of a loading dose. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 51(4), 971-975, 2003.
87. **Anonim**, Drug Facts and Comparisons, *A Wolters Kluwer Company, St. Louis, s. 1450-1452*, 2003.
88. **İnternet:** Vancomycin Hydrochloride <http://www.usp.org>
89. **Pradhan, S. N. D., Maickel, S. N., Roger, P.** *Pharmacology in medicine: principles and practice*. Press International, 1986.
90. **Jones, D. A., Pulver, L., Tai, B., Nourse, C.** Glycopeptide prescribing in an Australian tertiary paediatric hospital. *Journal of paediatrics and child health*, 37(4), 342-347, 2001.
91. **Anonim**, Physician order entry reduces inappropriate vancomycin prescribing, VRE rates, *Formulary*, 36(7), 538-540, 2001.
92. **Barrentine, T. F., Wood, A. H., Kendrach, M.** Vancomycin utilization guidelines and restriction policies: A review. *Formulary*, 33(9), 1998.

93. Solomkin, J. S., Bjornson, H. S., Cainzos, M., Dellinger, E. P., Dominioni, L., Eidus, R. et al. A consensus statement on empiric therapy for suspected gram-positive infections in surgical patients. *The American journal of surgery*, 187(1), 134-145, 2004.
94. Ulusoy, S., Ünal S. Teicoplanin, *Flora*, 5:Ek 1, 3-15, 2000.
95. Carbone, E., Nacinovich, F., Stamboulian, D. New therapeutic strategies with teicoplanin, *Medicina (B Aires)*, 62 (suppl 2), 25-29, 2002.
96. Darley, E. S. R., MacGowan, A. P. The use and therapeutic drug monitoring of teicoplanin in the U.K., *Clin Microbiol Infect*, 10, 62-69, 2004.
97. Wilson, A. P. R. Use of Teicoplanin in community medicine, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 13 (9), 701-710, 1994.
98. Çetinkaya, Y., Ünal, S., Metisilin dirençli Staphylococcus aureus infeksiyonları: epidemiyoloji ve kontrol, *Flora*, 1(Ek 3), 1996.
99. Murphy, S., Pinney, R.J., Teicoplanin or vancomycin in the treatment of gram-positive infections, *J Clin Pharm Ther*, 20(1), 5-11, 1995.
100. Rodriguez-Bano, J., Selection of empiric therapy in patients with catheter-related infections, *Clin Microbiol Infect*, 8(5), 275-281, 2002.
101. Erjavec, Z., de Vries-Hospers, H. G., Laseur, M., Halie, R.M., Daenen, S., A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of empirical teicoplanin in febrile neutropenia with persistent fever after imipenem monotherapy, *J Antimicrob Chemother*, 45(6), 843-849, 2000.
102. De Lalla, F., Tramarin, A., A risk-benefit assessment of teicoplanin in the treatment of infections, *Drug Saf*, 13(5), 317-328, 1995.
103. Menichetti, F., Martino, P., Bucaneve, G., Gentile, G., D'antonio, D., Nosari, A.M. et al., Effects of Teicoplanin and those of Vancomycin in initial empirical antibiotic regimen for febrile, neutropenic patients with hematologic malignancies, *Antimicrob Agents Chemother*, 38(9), 2041-2046, 1994.
104. Rubinstein, E., Cost implications of home care on serious infections, *Hosp Formul*, 26, 46-50, 1993.
105. Rybak, J., Teicoplanin vs vancomycin: cost-effectiveness comparisons, *Hosp Formul*, 28 Suppl 1, 28-32, 1993.
106. Pham D. C., Gouin, F., Touchais, S., Richard, C., Potel, G., The comparative costs of vancomycin treatment versus teicoplanin in osteoarticular infection caused by methicillin-resistant staphylococci, *Pathol Biol*, 49(7), 587-96, 2001.
107. Stacy, K., Sleev, J. V., Sleev, P., Thelowoski, S., Martin, S. L., Brayn L. et al. Volume and surface area study of Tobramycin-Polymethylmethacrylate beads *Clin. Orth. Num.* 420 March, 2004.

108. **Duncan, C. P., Masri, B. A.** The role of antibiotic-loaded cement in the treatment of an infection after a hip replacement. *JBJS*, 76(11), 1742-1751, 1994.
109. **Hendriks, J. G. E., Neut, D., Hazenberg, J. G., Verkerke, G. J., van Horn, J. R., van der Mei, H. C., et al.** The influence of cyclic loading on gentamicin release from acrylic bone cements. *Journal of biomechanics*, 38(4), 953-957, 2005.
110. **Hendriks, J. G. E., Van Horn, J. R., Van Der Mei, H. C., Busscher, H. J.** Backgrounds of antibiotic-loaded bone cement and prosthesis-related infection. *Biomaterials*, 25(3), 545-556, 2004.
111. **Buchholz, H. W., Elson, R. A., Engelbrecht, E., et al.** Management of deep infection of total hip replacement. *J Bone Joint Surg. I; 63-B:342-353*, 1981.
112. **Arien, D., Hansen, D. R., Robin, P.** Local antibiotic delivery systems *Clin. Ort. Num.437,pp:111-114*, 2005.
113. **Elsaghier, A. A., Aucken, H. M., Hamilton-Miller, J. M., Shaw, S., Kibbler, C. C.** Resistance to teicoplanin developing during treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 49(2), 423-424, 2002.
114. **Chohfi, M., Langlais, F., Fourastier, J., Minet, J., Thomazeau, H., Cormier, M.** Pharmacokinetics, uses, and limitations of vancomycin-loaded bone cement. *International orthopaedics*, 22(3), 171-177, 1998.
115. **Lukša, J., Marušič, A.** Rapid high-performance liquid chromatographic determination of vancomycin in human plasma. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 667(2), 277-281, 1995.
116. **Soares, D., Leite, P., Barreira, P., Aido, R., Sousa, R.** Antibiotic-loaded bone cement in total joint arthroplasty. *Acta Orthop Belg*, 81, 184-190, 2015.
117. **McLaren, A. C.** Alternative materials to acrylic bone cement for delivery of depot antibiotics in orthopaedic infections. *Clinical orthopaedics and related research*, 427, 101-106, 2004.
118. **Elson, R. A., et al.** Antibiotic-loaded acrylic cement. *Bone & Joint Journal* 59.2: 200-205, 1977.
119. **Eftekhari, N.S.,** Prevention of infection, In: *Total Hip Arthroplasty. Vol i. St Louis, etc: Mosby, 341- 394*, 1993.
120. **Lasa, B. V.** Poly (methylmethacrylate) bone cement: chemical composition and chemistry. *Orthopaedic bone cements. Boca Raton: CRC*, 183-200, 2008.
121. **Eftekhari, N. S.,** Acrylic cement: Properties and application, In *Total Hip Arthroplasty. Vol i. St Louis, etc: Mosby, 175- 221*, 1993.



122. **Isiklar, Z. U., Demirörs, H., Akpınar, S., Tandogan, R. N., Alparslan, M.** Two-stage treatment of chronic staphylococcal orthopaedic implant-related infections using vancomycin impregnated PMMA spacer and rifampin containing antibiotic protocol. *Bulletin (Hospital for Joint Diseases (New York, NY))*, 58(2), 79-85, 1998.
123. **Van de Belt, H., Neut, D., Schenk, W., van Horn, J. R., van der Mei, H. C., Busscher, H. J.** Staphylococcus aureus biofilm formation on different gentamicin-loaded polymethylmethacrylate bone cements. *Biomaterials*, 22(12), 1607-1611, 2001.
124. **Hendriks, J. G. E., Neut, D., Van Horn, J. R., Van der Mei, H. C., Busscher, H. J.** Bacterial survival in the interfacial gap in gentamicin-loaded acrylic bone cements. *Bone & Joint Journal*, 87(2), 272-276, 2005.
125. **Chen, C. E., Ko, J. Y., Fu, T. H., Wang, C. J.** Results of chronic osteomyelitis of the femur treated with hyperbaric oxygen: a preliminary report. *Chang Gung medical journal*, 27(2), 91-97, 2004.
126. **Stevens, C. M., Tetsworth, K. D., Calhoun, J. H., Mader, J. T.** An articulated antibiotic spacer used for infected total knee arthroplasty: a comparative in vitro elution study of Simplex® and Palacos® bone cements. *Journal of orthopaedic research*, 23(1), 27-33, 2005.
127. **Meyer, J., Piller, G., Spiegel, C. A., Hetzel, S., Squire, M.** Vacuum-mixing significantly changes antibiotic elution characteristics of commercially available antibiotic-impregnated bone cements. *J Bone Joint Surg Am*, 93(22), 2049-2056, 2011.
128. **Powles, J. W., Spencer, R. F., Lovering, A. M.** Gentamicin release from old cement during revision hip arthroplasty. *JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY-BRITISH VOLUME-*, 80, 607-610, 1998.
129. **Bistolfi, A., Massazza, G., Verné, E., Massè, A., Deledda, D., Ferraris S. et al.** Antibiotic-loaded cement in orthopedic surgery: a review. *ISRN orthopedics*, 2011.
130. **Seldes, R. M., Winiarsky, R., Jordan, L. C., Baldini, T., Brause, B., Zodda, F., Sculco, T. P.** Liquid gentamicin in bone cement: a laboratory study of a potentially more cost-effective cement spacer. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 87(2), 268-272, 2005.
131. **Breusch, S.J., Kühn, K.D.,** Bone cements based on polymethyl methacrylate. *Orthopade*; 32:41-50, 2003.
132. **Josefsson, O., Kolmert, L.** Prophylaxis with systematic antibiotics versus gentamicin bone cement in total hip arthroplasty: a ten year survey of 1688 hips. *Elin Orthop* 292: 210 ·214, 1993.
133. **Göksan, S. B., Şener, N., Tözün, R.** Antibiyotikli kemik çimentosunun mekanik dayanımı: Cemex kemik çimentosu, teikoplanin ve tobramisın ile biyomekanik çalışma. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 31, 245-249, 1997.

134. **Bohm, E., Zhu, N., Gu, J., de Guia, N., Linton, C., Anderson, T. et al.** Does adding antibiotics to cement reduce the need for early revision in total knee arthroplasty?. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®, 472(1), 162-168, 2014.
135. **Kalil, G. Z., Ernst, E. J., Johnson, S. J., Johannsson, B., Polgreen, P. M., Bertolatus, J. A., Clark, C. R.** Systemic exposure to aminoglycosides following knee and hip arthroplasty with aminoglycoside-loaded bone cement implants. *Annals of Pharmacotherapy*, 46(7-8), 929-934, 2012.
136. **Chang, Y. H., Tai, C. L., Hsu, H. Y., Hsieh, P. H., Lee, M. S., Ueng, S. W. N.** Liquid antibiotics in bone cement. *Bone and Joint Research*, 3(8), 246-251, 2014.
137. **Chang, Y., Tai, C. L., Hsieh, P. H., Ueng, S. W. N.** Gentamicin in bone cement. *Bone and Joint Research*, 2(10), 220-226, 2013.
138. **Ayre, W. N., Birchall, J. C., Evans, S. L., Denyer, S. P.** A novel liposomal drug delivery system for PMMA bone cements. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 104(8), 1510-1524, 2016.
139. **Hope, P. G., Kristinsson, K. G., Norman, P., Elson, R. A.** Deep infection of cemented total hip arthroplasties caused by coagulase-negative staphylococci. *Bone & Joint Journal*, 71(5), 851-855, 1989.
140. **Anagnostakos, K.** Therapeutic Use of Antibiotic-loaded Bone Cement in the Treatment of Hip and Knee Joint Infections. *J Bone Joint Infect*, 2(1), 29-37, 2017.
141. **Schurman, D. J., Trindade, C., Hirshman, H. P., Moser, K., Kajiyama, G., Stevens, P.** Antibiotic-acrylic bone cement composites. Studies of gentamicin and Palacos. *J Bone Joint Surg Am*, 60(7), 978-984, 1978.
142. **Penner, M. J., Duncan, C.P. Masri, B. A.** The in vitro elution characteristics of antibiotic-loaded CMW and Palacos-R bone cements. *The Journal of arthroplasty*, 14(2), 209-214, 1999.
143. **Hanssen, A. D., Osmon, D. R.** The use of prophylactic antimicrobial agents during and after hip arthroplasty. *Clinical Orthopaedics and related research*, 369, 124-138, 1999.
144. **Hanssen, A. D., Rand, J. A., Osmon, D. R.** Treatment of the infected total knee arthroplasty with insertion of another prosthesis: The effect of antibiotic-impregnated bone cement. *Clinical orthopaedics and related research*, 309, 44-55, 1994.
145. **Masri, B. A., Duncan, C. P., Beauchamp, C. P., Paris, N. J., Arntorp, J.** Tobramycin and vancomycin elution from bone cement: an in vitro and in vivo study. *Orthop Trans*, 18, 130, 1994.

146. **Hsieh, P. H., Chang, Y. H., Chen, S. H., Ueng, S. W., Shih, C. H.** High concentration and bioactivity of vancomycin and aztreonam eluted from Simplex™ cement spacers in two-stage revision of infected hip implants: A study of 46 patients at an average follow-up of 107 days. *Journal of orthopaedic research*, 24(8), 1615-1621, 2006.
147. **Namba, R. S., Chen, Y., Paxton, E. W., Slipchenko, T., Fithian, D. C.** Outcomes of routine use of antibiotic-loaded cement in primary total knee arthroplasty. *The Journal of arthroplasty*, 24(6), 44-47, 2009.
148. **Zheng, Z., Stewart, P. S.** Penetration of rifampin through *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 46(3), 900-903, 2002.
149. **O'Neill, A. J., Cove, J. H., Chopra, I.** Mutation frequencies for resistance to fusidic acid and rifampicin in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 47(5), 647-650, 2001.
150. **Scott, D. M., Rotschafer, J. C., Behrens, F.** Use of vancomycin and tobramycin polymethylmethacrylate impregnated beads in the management of chronic osteomyelitis. *Drug intelligence & clinical pharmacy*, 22(6), 480-483, 1988.
151. **Walenkamp, G. H., Kleijn, L. L., de Leeuw, M.** Osteomyelitis treated with gentamicin-PMMA beads: 100 patients followed for 1–12 years. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 69(5), 518-522, 1998.
152. **Cienry, G.** Chronic Osteomyelitis: results of treatment. *Instr. Course Lect.* 39: 495-508, 1990.
153. **Klemm, K.** The use of antibiotic-containing bead chains in the treatment of chronic bone infections. *Clinical microbiology and infection*, 7(1), 28-31, 2001.
154. **Mohanty, S. P., Kumar, M. N., Murthy, N. S.** Use of antibiotic-loaded polymethyl methacrylate beads in the management of musculoskeletal sepsis—a retrospective study. *Journal of Orthopaedic Surgery*, 11(1), 73-79, 2003.
155. **Hinarejos, P.** et al. Use of antibiotic-loaded cement in total knee arthroplasty. *World J Orthop* 2015 December 18; 6(11): 877-85, 2015.
156. **Hansen, E. N., Adeli, B., Kenyon, R., Parvizi, J.** Routine use of antibiotic laden bone cement for primary total knee arthroplasty: impact on infecting microbial patterns and resistance profiles. *The Journal of arthroplasty*, 29(6), 1123-1127, 2014.
157. **McLaren, R. L., McLaren, A. C., Vernon, B. L.** Generic tobramycin elutes from bone cement faster than proprietary tobramycin. *Clinical orthopaedics and related research*, 466(6), 1372-1376, 2008.

## ÖZGEÇMİŞ

Fatih FARIZ 1982 yılında Osmaniye’de doğdu. İlkokul ve Ortaokul eğitimini Osmaniye Cebelibereket İlköğretim Okulu, Lise öğrenimini Osmaniye Mehmet Akif Ersoy Yabancı Dil Ağırlıklı Lise’de tamamladı. 2002 yılında girdiği İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Türkçe Tıp bölümünden 2008 yılında mezun oldu. 2012 Eylül ayından itibaren Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğinde asistan olarak çalışmaktadır.

