

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

ANTİBİYOTİKLİ KEMİK ÇİMENTOLARININ
ANTİMİKROBİYAL ÖZELLİKLERİNİN VE MEKANİK
DAYANIKLILIĞININ KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. TARIK ELMA

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. HAKAN YUSUF SELEK

ANKARA
NİSAN 2019

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

ANTİBİYOTİKLİ KEMİK ÇİMENTOLARININ
ANTİMİKROBİYAL ÖZELLİKLERİNİN VE MEKANİK
DAYANIKLILIĞININ KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. TARIK ELMA

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. HAKAN YUSUF SELEK

ANKARA
NİSAN 2019

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında büyük emeği geçen tez hocam Prof. Dr. Hakan Yusuf SELEK ve tüm çalışma boyunca her ihtiyacım olduğunda bana yardımlarını esirgemeyen Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik Bölümü'nden Prof. Dr. Yıldırım AYDOĞDU'ya

Hayatımın en güzel yıllarını geçirdiğim asistanlık yıllarım boyunca hekimlik mesleğimdeki gelişimimde büyük katkıları olan ve bana hocadan çok abilik, babalık yapan başta bölüm başkanımız Prof. Dr. Ulunay KANATLI olmak üzere tüm değerli Gazi Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı hocalarıma,

Bu çalışmada, özellikle akademik çalışmalara duydukları hevesle meslek hayatlarının çok başlarında olmalarına rağmen desteklerini esirgemeyen Stj Dr. Cansel AŞKIN'a, Stj. Dr. Muhammed UYSAL'a, Stj. Dr. Muhammed Oğuzhan KARA'ya, Stj. Dr. Mehmet Eren AKAN'a ve çalışmamda desteklerini esirgemeyen Ortopedi ve Travmatoloji servis hemşiremiz Hilal KELEŞ'e,

Asistanlık yaşamım boyunca bana meslektaşlığın ve arkadaşlığın ötesinde kardeşten yakın olan ve tüm hayatım boyunca yanımda olacaklarına emin olduğum; Dr. Ali PERÇİN, Dr. İbrahim KAYA ve Dr. Murat ÇİÇEKLİDAĞ başta olmak üzere tüm Gazi Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı asistanlarına,

Türk hekimlerinin başarılarına her zaman inanan ve bugünlere gelmemizin yegâne sebebi olan ulu önderimiz Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK'e, beni yetiştiren ve hayatım boyunca bana hep inanıp güvenen anne, baba ve kız kardeşime yürekten teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Tarık ELMA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar.....	iv
ŞEKİLLER	v
RESİMLER	vi
KISALTMALAR	vii
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Kemik Çimentosu (Polimetilmetakrilat [PMMA]).....	4
2.2. Polimerizasyon ve Hazırlama	5
2.3. Polimetilmetakrilatın Visko-Elastik Özellikleri	7
2.4. Mekanik Dayanıklılık	7
2.5. Rutin Antibiyotikli Kemik Çimentosunun Kullanımının Avantajları ve Dezavantajları	8
2.6. Kemik Çimentosuna Eklenebilecek Antibiyotiklerin Özellikleri.....	11
2.7. Antibiyotik Kullanımının Kemik Çimentosu Üzerindeki Biyomekanik Etkileri	12
2.8. Toksisite.....	12
2.9. Antibiyotikli Kemik Çimentosunun Klinik Kullanımı	13
2.10. Antibiyotik Eklenmiş Çimento Spacerlarının Avantajları.....	16
2.11. Antibiyotik Eklenmiş Çimentolarda Bakteriyel Yapışma ve Antibiyotik Direnci	17
2.12. PMMA Spacer İçin Antibiyotiklerin Genel İlkeleri ve Salınımına Etki Eden Faktörler	19

2.13. Antibiyotik Seçimi ve Kullanılacak Antibiyotiğin Dozu	22
2.14. Antibiyotikli Spacer Hazırlamasında Kullanılan Antibiyotiklerin Spesifik Özellikleri	24
3.GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Numunelerin Hazırlanmasında Kullanılan Malzemeler ve Aletler	33
3.1.1 Akrilik Kemik Çimentosu	33
3.1.2 Antibiyotik	33
3.1.3 Hassas Terazî	34
3.1.4 Mekanik Test İçin Kullanılan Çimento Kalıpları	35
3.1.5 Çekme Basma Deney Cihazı.....	36
3.1.6 Elektron Mikroskopu	37
3.2-Numunelerin Hazırlanışı	38
3.2.1 Mekanik Test İçin Numunelerin Hazırlanması Ve Değerlendirilmesi .	39
3.2.2 Antibakteriyel Etkinlik İçin Numunelerin Hazırlanması Ve Değerlendirilmesi.....	42
3.3 İstatistiksel Analiz	44
4.BULGULAR	45
4.1 Mekanik Bulgular	45
4.2 Antimikrobiyal Bulgular.....	61
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	64
6.KAYNAKLAR.....	75
7.ÖZET.....	82
8.SUMMARY	84
9.ÖZGEÇMİŞ.....	86

TABLÖLAR

Tablo 1. Çalışmada kullanılan biomet kemik çimentosu içeriği	5
Tablo 2. Polimetilmetakrilat ile uyumlu sık kullanılan antibiyotikler, etki mekanizmaları ve doz aralıkları	26
Tablo 3. Antibiyotik Dozları ve 40 gr Çimento içerisindeki Yüzdeleri	40
Tablo 4. Antibiyotik Dozlarına Göre Hazırlanan Numuneler	42
Tablo 5. Gruplar Arasında Dozlara göre MPa Değerleri	46
Tablo 6. AB Grupların Doz-MPa Ölçümü ilişkisi	50
Tablo 7. Gruplar Arasında 2 gram Dozlarda MPa Düzeylerinin Değerlendirilmesi	53
Tablo 8. AB Grupların 2 gram altındaki dozlarına ait MPa değerlerinin daha yüksek dozlara ait MPa değerleri ile karşılaştırılması.....	55

ŞEKİLLER

Şekil 1. Vankomisin dozlarına ait MPa ölçümleri	47
Şekil 2. Meropenem dozlarına ait MPa ölçümleri.....	47
Şekil 3. Piperasilin-Tazobaktam dozlarına ait MPa ölçümleri.....	48
Şekil 4. Daptomisin dozlarına ait MPa ölçümleri	48
Şekil 5. Teikoplanin dozlarına ait MPa ölçümleri.....	49
Şekil 6. Daptomisin doz- MPa ilişkisi.....	50
Şekil 7. Vankomisin doz- MPa ilişkisi.....	51
Şekil 8. Piperasilin-Tazobaktam doz- MPa ilişkisi	51
Şekil 9. Meropenem doz- MPa ilişkisi	52
Şekil 10. Teikoplanin doz- MPa ilişkisi	52
Şekil 11. Grupların 2 gr'lık dozlarına ait MPa değerlerinin Box-Plot Grafiği.....	54

RESİMLER

Resim 1. Kern PCB 3500-2 (Schramberg, Germany) marka hassas terazi	35
Resim 2. Mekanik ölçümler için kalıplar	36
Resim 3. İnstron ® 3369 (Norwood Massachusetts, USA) marka test cihazı	37
Resim 4. Jeol JSM – 6060 LV (Dearborn Road, USA) marka elektron mikroskopu	38
Resim 5. Dört nokta bükülme testi	41
Resim 6. Kontrol grubu çimentonun elektron mikroskopunda 100 X büyütmesi.	56
Resim 7. Kontrol grubu çimentonun elektron mikroskopunda 250 X büyütmesi.	56
Resim 8. Daptomisin içeren %5 lik çimentonun elektron mikroskopunda 100 X büyütmesi	57
Resim 9. Daptomisin içeren %5 lik çimentonun elektron mikroskopunda 250 X büyütmesi	57
Resim 10. Meropenem içeren %5 lik çimentonun elektron mikroskopunda 100 X büyütmesi	58
Resim 11. Meropenem içeren %5 lik çimentonun elektron mikroskopunda 250 X büyütmesi	58
Resim 12. Piperasilin-Tazobaktam içeren %5 lik çimentonun elektron mikroskopunda 100 X büyütmesi.....	59
Resim 13. Piperasilin-Tazobaktam içeren %5 lik çimentonun elektron mikroskopunda 250 X büyütmesi.....	59
Resim 14. Teikoplanin içeren %5 lik çimentonun elektron mikroskopunda 100 X büyütmesi	60
Resim 15. Teikoplanin içeren %5 lik çimentonun elektron mikroskopunda 250 X büyütmesi	60
Resim 16. U tabanlı standart mikroplaklarda 1. saat ve 9. gün arası bakteri üremesi kontrolü.....	62
Resim 17. U tabanlı standart mikroplaklarda 11. gün ve 21. gün arası bakteri üremesi kontrolü.....	62
Resim 18. U tabanlı standart mikroplaklarda 1. saat ve 9. gün arası bakteri üremesi kontrolü.....	63
Resim 19. U tabanlı standart mikroplaklarda 11. gün ve 21. gün arası bakteri üremesi kontrolü.....	63

KISALTMALAR

ASTM	: American Society for Testing and Materials
AYKÇ	: Antibiyotik Yüklü Kemik Çimentosu
BPO	: Benzil Peroksit
BaSO ₄	: Baryum Sülfat
DMPT	: N,N-Dimetil Paratoludin
KNS	: Koagülaz-Negatif Stafilokoklar
ISO	: International Organization for Standardization
PBS	: Phosphate Buffered Saline
PMMA	: Polimetilmetakrilat
MRSA	: Metisiline Dirençli Staphylococcus Aureus
MMA	: Metilmetakrilat
MIK	: Minimal İnhibitör Konsantrasyon
MPa	: Megapaskal
TL	: Türk Lirası
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
VRSA	: Vankomisin Dirençli Staphylococcus Aureus
VRE	: Vankomisin Dirençli Enterococcus

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Ortopedik cerrahide derin enfeksiyon; kronik osteomyelit veya periprostetik eklem enfeksiyonu gibi yıkıcı bir komplikasyondur. Açık prosedürlerle yapılan ameliyatlarda her zaman bakteriyel kontaminasyon riskini taşır (1). Ortopedik enfeksiyonların tedavisinde ilk basamak tedavileri; geniş debridman, yeterli drenaj, ölü alanın uzaklaştırılması ve uzun süreli sistemik antibiyotik uygulanması olarak sayılabilir. Ortopedik implant enfeksiyonunu tedavi etmek için sistemik antibiyotik uygulamalarının yanında günümüzde artık lokal antibiyotik uygulamaları sık olarak kullanılmaktadır. Bu uygulamalardan birisi de antibiyotikli kemik çimentolarının primer ve revizyon artroplasti ameliyatlarında kullanılmasıdır. Total eklem replasman cerrahisinde antibiyotik yüklü kemik çimentosu (AYKÇ) kullanımının artması ve yaygınlaşmasından bu yana derin enfeksiyonlar ile daha etkili mücadele edilebilmektedir. (1) Polimetilmetakrilat (PMMA) olarak da isimlendirilen bu çimento uzun yıllardır ortopedi alanında kullanılmaktadır (2, 3).

Kemik çimentolarının ortopedi alanında kullanılması ilk olarak Charnley tarafından uygulanmış olup; total kalça protezi ameliyatlarına büyük bir yenilik getirmiştir. İlk kullanımından günümüze çok sayıda artroplasti ameliyatında kemik çimentoları sıklıkla kullanılmış, günümüzde de kullanılmaya devam etmektedir.

Antibiyotik yüklü kemik çimentoları, yerleşik bir enfeksiyonun tedavisi için önemli bir tedavi metodudur. Bununla birlikte günümüzde kemik çimentolarının enfeksiyonu önlenmesindeki rolü, kullanılacak antibiyotikğin tipi,

antibiyotiklere direnç, antibiyotiklerin etkinlik ve maliyetleri ile ilgili sorunlar halen araştırılmaya devam edilmektedir.

Kemik çimentosunda antibiyotik eklenmesinin günümüzde kanıtlanmış pek çok avantajı bulunmaktadır. Bu avantajlardan bazıları düşük sistemik toksisite (4), yüksek lokal antibiyotik salınımının sağlanması (5) ve sınırlı alana etki ettiği için minimal lokal doku toksisitesi olarak sayılabilir (4, 5). Literatürdeki çalışmalara bakıldığında özellikle kemik çimentolarında sık kullanılan teikoplanin, gentamisin, tobramisin, vankomisin, moksifloksasin ve siprofloksasin gibi antibiyotiklerin kullanımları, salınımları ve biyomekanik dayanılıkları ile ilgili birçok çalışmaya rastlanmaktadır (6). Bu antibiyotiklerin kullanımı artroplastilerde rastlanan enfeksiyonların tedavisinde oldukça etkilidir.

Artroplastilerde dirençli gram-pozitif suşlarla meydana gelen enfeksiyonlarına giderek daha sık raslanmaktadır. Ayrıca günümüzde artan sıklıkla görülen metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ile oluşan hastane enfeksiyonları giderek daha önemli bir sorun haline gelmektedir. Bu nedenle kemik çimentosuna bu dirençli suşlara etki edebilen vankomisin veya teikoplanin gibi bir antibiyotiğin karıştırılması tedavinin daha başarılı olması açısından önemli görülmektedir. Çimento içine toz halinde kullanılabilecek ve sıcaklıkla etkileri bozulmayan tobramisin, gentamisin, sefazolin, sefuroksin, seftazidim, sefotaksim, seftarolin, siprofloksasin, klindamisin, eritromisin, kolistin, piperasilin-tazobaktam, linezolid, meropenem, daptomisin, amfoterisin, varikonazel gibi antibiyotikler de antibiyotik yüklü çimento elde etmek amacıyla kullanılabilmektedir (7).

Çalışmamızda en çok kullanılan vankomisin ve teikoplanin yanında, dirençli suşlarda kullanılmak amacıyla kullanımı giderek artan gram pozitif suşlara etki eden daptomisin ve pratikte çok kullanılmayan gram negatif bakterilere ve özellikle de *Pseudomonas*'a karşı etkili olan piperasilin-tazobaktam ile gram pozitif, gram negatif ve aneorop etkinliği olan meropenem antibiyotikleri fizyolojik koşulları taklit edilerek mekanik özellikler, antimikrobiyal etki ve kullanım maliyetleri açısından karşılaştırılmıştır.

Araştırmamızda hem her bir antibiyotiğin kendi arasında farklı dozlarda antimikrobiyal etkinliğinin, mekanik gücünün ve maliyetinin tespit edilmesi, hem de antibiyotiklerin mekanik, antimikrobiyal ve maliyet boyutları açısından kıyaslanması amaçlanmıştır. Bu şekilde antibiyotiklerin güvenli doz aralıkları saptanarak, uygun dozda, uygun mekanik kuvvette ve en ucuz maliyet ile hasta ve ülke yararına en uygun olan antibiyotiğin belirlenmesi ve elde edilen veriler ışığında bilgilerin pratikte kullanılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik Çimentosu (Polimetilmetakrilat [PMMA])

Polimetilmetakrilat (PMMA) ortopedik cerrahide kullanılan en dayanıklı malzemelerden birisidir. Total eklem replasmanının başarısında önemli bir rol oynayan bu malzeme, ayrıca omurga cerrahisinde perkütan vertebroplasti ve kifoplasti gibi ameliyatlarda da sıklıkla kullanılmaktadır. Polimetilmetakrilat, 1843 yılında kimya endüstrisi tarafından tanıtılmış ve monomerin asidik kokusundan ötürü “asit akrilik” olarak adlandırılmıştır.

Polimetilmetakrilat-Akrilik kemik çimentoları iki bileşenden oluşmaktadır. Bunlar; polimer tozu ve sıvı monomer olarak tedarik edilmekte; iki bileşenin karıştırılmasını takiben katı bir kütle elde etmek için sıvı monomerin aşamalı bir polimerizasyonu gerçekleştirilmektedir. Polimetilmetakrilat, çok uzun yıllardır kemik çimentosunun temel yapısında kullanılmasına rağmen, anabilesenlerinde belirgin bir değişiklik yapılmamıştır. Değişik çimento bileşenlerinin farklı oranlarda ve değişik kombinasyonlarda üretilmesi, yine aynı şekilde çimentolama tekniklerinde ki yenilikler ve iyileşmeler kemik çimentosunun Charnley’den günümüze kadar kullanılmasını sağlamıştır.

Kemik çimentolarının polimer toz komponenti genel olarak 40 mikron büyüklüğündeki parçacıklardan meydana gelmektedir. Bu toz partiküllerde homopolimer PMMA veya metil metaakrilat (MMA) kopolimeri ile polimerizasyon sürecinde tetikleyici olan benzil peroksit (BPO) kullanılmaktadır. Sementlerde radyoopasiteyi sağlayan toz içerisine zirkonyum veya baryum sülfat

(BaSO₄) ilavesidir. Sıvı komponenti ise, içinde monomer bulundurmakta fakat polimerizasyon sürecinde yardımcı aktivatör olarak N,N-Dimetil paratoludin (DMPT) ve sıvı kısmın saklanması monomerin stabilizasyonu için hidrokinon gerekli olmaktadır Çalışmada kullanılan biomet kemik çimentosu içeriği aşağıda bulunan Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Çalışmada kullanılan biomet kemik çimentosu içeriği

Toz İçeriği	Sıvı İçeriği
33,6 g poli(metil akrilat, metil metakrilat)	18,4 g metil metakrilat
6,1 g zirkonyum dioksit	0,4 g N,N-dimetil-p-toluidin
0,3 g benzoil peroksit	Klorofil VII
	Hidrokinon

2.2. Polimerizasyon ve Hazırlama

Polimerizasyon aşaması sıvı ve katı bileşenlerin birbirlerine eklenmesi ve ardından karıştırılmasıyla başlamaktadır. Ortamdaki monomerin polimerizasyonu için serbest radikallerin varlığına gereksinim duyulmaktadır. En az bir çift paylaşılmamış elektron bulunduran atom ya da atomlara serbest radikal adı verilir. Bu radikaller, toz içerikteki tetikleyici olan BPO’nun ve sıvı içerikteki hızlandırıcı olan DMPT’nin reaksiyona girmesi sonucu meydana gelmektedir. Süreçteki polimerizasyon, serbest radikal polimerizasyonu olarak isimlendirilmektedir. Polimerizasyon olayı ısı ortaya çıkaran bir reaksiyondur. Polimerizasyon bittikten

sonra ısı düşmeye ve çimento büzülmeye başlamaktadır. Bu olay sonrasında monomerlerin % 2 ile % 6 civarındaki kısmı polimerize olmadan yapısı korunmakta ve bu miktarın da büyük kısmı metabolize olmadan sistemik dolaşıma katılarak akciğerlerden atılmaktadır. Az bir monomer kısmı ise sitrik asit döngüsü yardımı ile metabolize edilmektedir.

Kirschner (8), yapmış olduğu çalışmada kemik çimentosunda bulunan monomerlerin yaklaşık % 0,5'inin polimerize olmadan kaldığını göstermiştir. Schlag ve ark. (9), bu çalışmadan sonra monomerlerin ilerleyen dönemlerde aseptik gevşeme, herhangi bir kardiyovasküler ya da toksik reaksiyona neden olmadığını klinik ve deneysel çalışmalarıyla göstermişlerdir.

İntraoperatif olarak hazırlanan kemik çimentosunun polimerizasyon süreci temel olarak dört faza ayrılmaktadır. Bunlar; karıştırma, bekleme, çalışma ve sertleşme fazları olarak sıralanabilir (3). Hazırlama özelliği “Uluslararası Standartizasyon Organizasyonu” nun (“International Organization for Standardization, ISO”) belirlemiş olduğu 5833 kodlu yöntemlere göre tanımlanmıştır. İlk faz olan karıştırma fazında sıvı ile toz bileşenler birbiriyle karıştırılmakta ve homojen şekilde karışım tam olarak yapılanaya kadar bu faz devam etmektedir Daha sonra bekleme fazına geçilmekte; bu fazda genellikle 5-10 saniyede bir çimentonun kıvamı sertleşme açısından değerlendirilmektedir. Kabaca hazırlanan çimento, artık eldivene yapışmadığında bu fazının da sonuna gelindiği düşünülmektedir. Bekleme fazı sonunda çalışma fazı başlamakta; bu fazda çimento artık kıvama gelmiş ve karıştırılmayacak kıvam olan sert macun benzeri yapı almaktadır. Bu faz aynı zamanda çimentonunda ortopedik olarak

uygulandığı fazdır. Son aşama olan sertleşme fazında ise bileşenlerin tepkimesi sonucu oluşan ısı en üst seviyeye ulaşmaktadır (10).

2.3. Polimetilmetakrilatın Visko-Elastik Özellikleri

Polimerler, düşük gerinim koşullarında hem elastik katıların hem de viskoz sıvıların özelliklerini göstermektedir. Bu nedenle özellikleri visko-elastik olarak tanımlanmaktadır.

PMMA'ların visko-elastik özellikleri, ameliyatlarda kullanılan implantlarda, özellikle yenilenmiş implant tasarımları sayesinde daha uyumlu kullanılabilir. PMMA'nın visko-elastik davranışı son yıllarda giderek daha fazla araştırılmaktadır. Farklı çimento markalarının visko-elastik davranışları ve statik özellikleri benzer olsa bile, önemli ölçüde farklılık gösterebilmektedir (11).

2.4. Mekanik Dayanıklılık

Polimetilmetakrilat kırılgan bir malzemedir. Young modülü olarak da adlandırılabilen esneklik modülü genellikle gerginlikte test edilmektedir. Esneklik modülü yaklaşık 2400 MPa (megapaskal) civarında değere sahiptir. Bu değer, çimentoyu çevreleyen kortikal kemiğe göre yaklaşık on kat, implanttaki metale göre ise 100 kat daha düşüktür. Çimento bu değerler sayesinde iki katı yüzey arasında elastik bir ara katman görevi görmektedir (12). Çimentolar, in vitro testlerden farklı olarak in vivo ortamda daha az kırılganlık göstermektedir. Ayrıca bu çimentolar ısındıkları durumlarda daha elastik hale gelmektedir.

Lautenschlager ve ark. (13), çimentolarda standardizasyon eksikliği üzerinde incelemelerde bulunmuşlar ve farklı çalışmalar arasında karşılaştırma

yapılmasının zorluğuna dikkat çekmişlerdir. Elde ettikleri sonuçlar üzerine bu konuda çalışmalar yoğunlaşmıştır. Artık günümüzde kemik çimentoları da dahil olmak üzere biyomalzemelerle ilgili uluslararası standartlar bulunmaktadır (14). 2002 yılından itibaren günümüzde kullanılan çimentoların mekanik ve çalışma özellikleri bu standartlara göre belirlenmektedir.

Kemik çimentoları esas itibariyle implantlara binen yükü dengeli olarak kemik yapılar dağıtmakta görev almaktadır. Bu görevi nedeniyle kemik çimentosunun güçlü mekanik etkilere dayanması gerekmektedir. Güçlü mekanik etkilere dayanım ölçümleri, ISO standartlarına uygun metotlar ile tespit edilmektedir. Bu testler statik ya da dinamik olarak ölçülebilmektedir. Statik direnç ölçümlerinde bükülme direnci, kompresyon direnci ve gerilme güçleri detaylı olarak incelenebilmektedir. (15, 16).

Bu test hakkında ayrıntılı bilgiler vermek gerekirse; American Society for Testing and Materials (ASTM) standartlarına göre, implantların fiksasyonu için kemik çimentolarının kompresif dirençleri belli bir seviyenin üzerinde olmak zorundadır. Ancak sement içerisine toz antibiyotik eklenmesi kompresyon testlerini etkileyebilir. Örneğin; içerisine 4,5 gramın (gr) üzerinde toz gentamisin veya sıvı antibiyotiklerin eklenmesi kompresif güçlerin ASTM standartlarının altına düşmesine sebep olmaktadır (13).

2.5. Rutin Antibiyotikli Kemik Çimentosunun Kullanımının Avantajları ve Dezavantajları

Lokal olarak toz antibiyotiklerin uygulaması ilk kez, 1960'lı yılların sonlarına doğru etkin sistemik profilaksinin önemi henüz anlaşılamamışken karın

cerrahisinde ve yara yeri enfeksiyonunun önlenmesi için kullanılmıştır (17). Cerrahi alana antibiyotiğin lokal olarak verilmesi çok eskilerden beri sistemik toksitelerden kaçınmak ve ulaşılması gereken yüksek antibiyotik dozlarına çıkmada etkin olarak kullanılmaktadır. Ortopedi ve genel cerrahi literatüründe bu pratiği destekleyen pek çok klinik kanıt bulunmaktadır.

İnsan vücuduna konulan yabancı materyallerin implantasyonu, “yabancı cisim reaksiyonu” olarak adlandırılan bir reaksiyona sebep olmaktadır. Bu reaksiyon, vücudun implante edilen materyale yönelik verdiği inflamatuvar bir cevaptır. Ancak ideal implantın özelliği, insan vücuduna uygulandığında uygun bir konakçı tepkisi ile minimal inflamatuvar yanıtı sebep olmasıdır (18). Başka bir deyişle, yüksek derecede biyouyumluluk göstermesi gerekmektedir. Kemik çimentolarında kullanılan malzeme ilk kez 1930’ların sonunda kafatası ameliyatlarında kemik defektlerini rekonstrükte etmek için uygulanmış ve ameliyat sonucunda mükemmel biyouyumlu oldukları keşfedilmiştir (19). Bu bağlamda yabancı cisim reaksiyonunun önüne geçilmesinde PMMA kullanımı oldukça avantajlı görülmektedir.

Eklem replasman cerrahilerinde antibiyotik yüklü çimentoların kullanılması, protez enfeksiyonuna karşı özellikle kısa ve orta dönemde koruma sağlamaktadır. Antibiyotik yüklü sementler perioperatif intravenöz antibiyotiklerin sağladığı profilaksi ile sinerjik etki yaratarak yüksek oranda anti bakteriyel koruma için yardımcı olurlar. Korumanın sağlanması için, potansiyel olarak o bölgeyi enfekte edici bakterilerin minimum inhibe edici konsantrasyonundan (MIC) daha yüksek konsantrasyonlarda lokal olarak antibiyotik salınımı gerekmektedir.

Antibiyotik yüklü kemik çimentoları lokal olarak yüksek antibiyotik seviyelerinin oluşmasını sağlamaktadır. Antibiyotiklerin lokal kullanılması düşük sistemik toksisite, minimal lokal doku hasarı ve uzamış sistemik antibiyotik kullanımının yan etkilerinin azaltılması gibi avantajlara sahiptir. Ayrıca lokal antibiyotik kullanılan hastalarda sistemik antibiyotik verilen hastalara göre, dirençli bakteri gelişiminde de azalma olduğunu kanıtlayan çalışmalar bulunmaktadır (20).

Chin ve ark. (21), yaptıkları çalışmada total diz artroplastisi uygulanan randomize hastaları 2 gruba ayırmış; ilk gruba 15 mg/kg (en fazla 2 g) sistemik intravenöz vankomisin vermiştir. İkinci gruptaki hastalara ise tibiya 500 mg vankomisini intraosseöz olarak lokal uygulamışlardır. Çalışma sonucunda araştırmacılar kemiklerdeki ortalama antibiyotik konsantrasyonlarının intraosseöz grupta 34,4 mg/g ve intravenöz sistemik grupta 6,1 mg/g olduğunu tespit etmişlerdir ($p<0.01$). Bu durum, vankomisinin lokal uygulanmasının total diz artroplastisi sırasında belirgin şekilde daha yüksek bir doku antibiyotik konsantrasyonu sağladığını göstermektedir.

1987-2001 yılları arasında Norveç'te yapılan geniş randomize bir çalışmada ise, 2170 primer total kalça replasmanı yapılan hasta değerlendirilmiştir. Tek başına sistemik antibiyotik verilen hastalarda ki enfeksiyon oranı (5960 hasta), antibiyotikli çimento kullanılanlara (15676) göre 1,8 kat daha yüksek olarak saptanmıştır (22). Antibiyotikli kemik çimentosunun enfeksiyon profilaksisinde etkin rolü olduğunu bu ve benzeri pek çok çalışma oldukça açık şekilde göstermektedir.

Kemik çimentolarında antibiyotik kullanılmasının avantajları yanında bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Bunlar; antibiyotiğin çimento üzerindeki mekanik ve yapısal etkileri, çimentodan çok yüksek oranda salınan antibiyotiğin oluşturabileceği sistemik toksiteler, hastaya ait bazı alerjik reaksiyonlar, ilaç direnci ve maliyet şeklinde sıralanabilmektedir.

2.6. Kemik Çimentosuna Eklenebilecek Antibiyotiklerin Özellikleri

Kemik çimentosuna eklenecek antibiyotiklerin geniş antibakteriyel etkileri olması (gram pozitif ve gram negatif bakteriler dahil), düşük konsantrasyonlarda çok iyi bakterisidal etki göstermesi, düşük direnç gelişimleri olması; vücuttaki proteinlere düşük bağlanma oranları bulunması, vücutta düşük allerjik reaksiyon gösterecek özellikte olması, kemik çimentosuna eklendiklerinde çimento mekaniğine etkisiz veya çok az etkili olması, kimyasal olaylardan ve termal değişimlerden etkilenmemesi, suda iyi çözünür olması ve kemik çimentosunda kullanıldığında lokal antibiyotik salınımının iyi olması gerekmektedir (23).

Yapılan çalışmalarda birçok antibiyotiğin ya ısıya dayanıksız olduğu ya da çimento üzerinde mekanik olarak zararlı etkilere neden olduğu gösterilmiştir. Kemik çimentolarına eklenemeyecek antibiyotiklerden ilki flukloksasilin ve bazı diğer grup penisilinler, kloramfenikol ve tetrasiklinlerdir (24, 25). Tuncay ve ark. (26), yaptıkları çalışmada florokinolonların kemik kırıkları üzerindeki histopatolojik olarak değerlendirmesini yapmış ve tüm florokinolon grubu antibiyotiklerin, kontrol grubuna göre kırık iyileşmesini histopatolojik olarak anlamlı derecede geciktirdiği sonucuna varmışlardır. Bunların dışında rifampisin de kemik çimentosuna zararlı etkileri olduğu ve ısıya

dayanıksız olduğu için imento karışımına uygun olmayan antibiyotikler arasında bulunmaktadır (2).

2.7. Antibiyotik Kullanımının Kemik imentosu Üzerindeki Biyomekanik Etkileri

Antibiyotik kullanımı, çimentoların matriks yapısının bozulmasına sebep olmaktadır. Bu durum kemik çimentosunun mekanik özellikleri üzerinde bir takım olumsuz değışikliklerle sonuçlanmaktadır (25). Çimento içine yüksek dozlarda antibiyotik eklenmesi kemik çimentosunu zayıflatmakta; bu gibi durumlarda çimentoların protez tespitinde kullanılmaması gerekmektedir (25). Ayrıca sıvı özellikteki antibiyotikler imento reaksiyonunda gerekli olan katalizörlerin seyrelmesine sebep olmakta ve çimentonun dayanıklılığını azaltmaktadır (25, 27).

Kemik çimentolarına antibiyotik eklenmesi konusunda yapılan çalışmalarda 40 gr polimer karışımına 2 gr gentamisin veya sefazolin eklenmesi, Simplex-P (Stryker Orthopedics) ve Palacos-R (Heraeus Medical GmbH) gibi çimentoların kısa vadeli mekanik özelliklerini önemli ölçüde değıştirmediğini göstermiştir (14). Ayrıca çalışmalar %5 antibiyotik ilavesinin elüsyon ve mekanik özellikler arasında en uygun dengeyi sağladığını göstermektedir (28).

2.8. Toksisite

Osteoblastlar üzerinde yapılan bir çalışmada, vankomisinin 1000 mg/L'nin altındaki konsantrasyonda kullanıldığında osteoblastlar üzerinde çok az zararlı etkileri olduğu, ancak 10.000 mg/L konsantrasyon üzerine çıkıldığında osteoblastlarda hücre ölümüne neden olduğu gösterilmiştir (29). Benzer

şekilde sefazolinin 100 mg/L konsantrasyonunun altında kullanıldığında hücreler üzerinde olumsuz etki yaratmadığı, 200 mg/L üzerindeki konsantrasyonlarda ise hücreler üzerinde olumsuz etkileri olduğu saptanmıştır (29). Ayrıca vankomisin osteoblast yaşamı ve fonksiyonları üzerine etkileri değerlendirildiğinde vankomisin aminoglikozit grubu antibiyotiklere göre daha az toksik etkiye sahip olduğu yapılan çalışmalarca gösterilmiştir.

2.9. Antibiyotikli Kemik Çimentosunun Klinik Kullanımı

Ameliyat sonrası implanta bağlı protez enfeksiyonları ameliyat sırasında iatrojenik olarak bulaşabileceği gibi, geç dönemde bir odaktan hematogen olarak cerrahi alana gelip enfeksiyona sebep olabilmektedir. Ayrıca komşu bölgedeki enfeksiyon veya penetran yaralanmayla da lokal yayılım görülebilmektedir. Artroplasti sonrası en sık izole edilen etkenler koagülaz-negatif stafilokoklar (KNS) (%30-43) ve *S. aureus*'tur (%12-23) (30). Daha az oranlarda streptokoklar, enterokoklar, gram-negatif basiller ve anaeroplara da enfeksiyon etkeni olarak görülebilmektedirler. Etkenler, enfeksiyon gelişim zamanına göre değişim göstermektedir. Protez enfeksiyonları esas olarak etkenin protez içeren bölgeye bulaşma yoluna ve enfeksiyon semptomlarının başlama zamanına göre sınıflandırılmaktadır.

Bu sınıflamaya göre protez enfeksiyonları;

a) Başlangıç zamanına,

b) Başlangıç zamanı ve klinik faktörlere göre iki kısımda incelenmektedir.

Başlangıç zamanına göre protez enfeksiyonları üç kısımda incelenebilir (31):

- 1- Erken enfeksiyon: Eklem replasmanı yapıldıktan sonraki ilk 3 ay içinde görülen enfeksiyonlardır.
- 2- Gecikmiş enfeksiyon: Eklem replasmanından sonraki 3-24 ay içinde gelişen enfeksiyonlardır.
- 3- Geç enfeksiyon: Eklem replasmanından 24 ay sonra ortaya çıkan enfeksiyonlardır.

Erken ve gecikmiş enfeksiyonlar operasyon sırasında gelişirken, geç enfeksiyonlar daha sıklıkla hematogen yayılım sonucunda ortaya çıkmaktadırlar.

Başlangıç zamanı ve klinik faktörlere göre protez enfeksiyonları ise dört bölümde incelenebilir (31):

- 1- Pozitif intraoperatif kültür: Operasyon sırasında alınan en az iki kültürde aynı mikroorganizmanın üremesidir.
- 2- Erken postoperatif enfeksiyon: Cerrahi sonrası ilk dört haftadan daha kısa sürede görülen enfeksiyonlardır. Yüzeyel ve derin tip olmak üzere ikiye ayrılmaktadırlar. Yüzeyel tipi debridman ve sistemik antibiyotik ile tedavi edilmekteyken, derin tipi genellikle metal komponentlerin çıkarılması, geniş debridman, intravenöz antibiyoterapi ve antibiyotik eklenmiş PMMA boncukları ile tedavi edilmektedir (32).
- 3- Geç kronik enfeksiyon: Postoperatif 4. haftadan sonra meydana gelen enfeksiyonlardır. Hastaların temel şikayeti ağrıdır. Tek aşamalı veya iki aşamalı cerrahi protokolle tedavi edilmektedir.

a) Tek aşamalı revizyon: Hasta eğer tek aşamalı protokolle tedavi edilecekse komşu yumuşak dokuların durumunun iyi olması, fistül olmaması, etkenin tedavisi zor bir mikroorganizma olmaması ve hastanın ciddi bir komorbiditesi bulunmaması gerekmektedir. Başarı oranı antibiyotikli çimento uygulanmamışsa %55-60, uygulanmışsa %80-85'tir (33). Tek aşamalı revizyon iki aşamalı revizyona kıyasla daha az fonksiyon kaybı ve daha az cerrahi riske maruz kalma açısından avantajlıdır. Fakat enfeksiyon kontrolünde ve tekrarlayan enfeksiyonları önlemede iki aşamalı revizyona göre daha başarısızdır (33).

b) İki aşamalı revizyon: Protezin çıkarılıp, enfeksiyonla mücadele tamamlandıktan sonra ikinci bir cerrahi prosedürle yeni protez uygulanmasını içeren prosedürdür. Tedavisi zor etkenlerle enfeksiyon (metisilin rezistans *Staf. aureus* gibi), fistül varlığı, geniş yumuşak doku tutulumu, apse varlığı ve iyi kemik rezervinin olmaması gibi durumlarda uygulanır. Başarı oranı antibiyotikli çimento kullanılmazsa %71-85 civarında iken, antibiyotikli çimento uygulanan olgularda %88-93'tür (34).

İster tek aşamalı protokol isterse iki aşamalı protokol kullanılacak olsun mutlaka her ikisinde de eski protez ve çimentonun çıkarılması, geniş debridman, antibiyotik eklenmiş

çimentonun yerleştirilmesi ve uygun parenteral antibiyotik kullanılması gerekmektedir.

- 4- Akut hematogen enfeksiyon: Fonksiyonu iyi olan bir eklemde akut enfeksiyon semptomlarının bulunduğu durumdur. Tipik olarak debridman, polietilen insert değiştirilmesi, protezde gevşeme görülmezse protez yerinde bırakılarak intravenöz antibiyotik uygulanması ile tedavi edilmektedir (35).

2.10. Antibiyotik Eklenmiş Çimento Spacerlarının Avantajları

1970 yılında ilk olarak Buchholz ve Engelbrecht (36), protez enfeksiyonu tedavisi için PMMA içerisine gentamisin ilave etmişlerdir. İlk kullanımda antibiyotikler elle eklenirken sonraki yıllarda antibiyotik eklenmiş çimento üretimleri başlamıştır. Günümüzde antibiyotik eklenmiş çimentolar antimikrobiyal profilakside yaygın olarak kullanılmaktadır. Amerikan Ortopedi Cerrahları Akademisi, antibiyotik yüklü akrilik çimento kullanımı ile ilgili kılavuzlar oluşturmuştur. Bu kılavuzlarda sadece hastanın enfeksiyon için önemli risk faktörleri olduğu durumlarda profilaktik bir önlem olarak kullanılması tavsiye edilmiştir (37).

Eklem replasmanında antibiyotik yüklü akrilik çimento kullanılması, protez enfeksiyonuna karşı orta ve kısa vadeli koruma sağlamaktadır. Buradaki amaç cerrahi öncesi intravenöz antibiyotiklerin sağladığı profilaksi ile lokal antibiyotik salınım özelliklerini birleştirmek ve daha etkili antimikrobiyal etki sağlamaktır. Bunu başarmak için, potansiyel kolonize edici bakterilerin minimum

inhibe edici konsantrasyonunu aşacak kadar yüksek konsantrasyonda antibiyotiğin çimentodan salınması gerekmektedir.

Antibiyotik eklenmiş hazır spacer uygulanmasının birçok avantajı bulunmaktadır. Bunlar; ekstremité uzunluğunu korunması, yumuşak dokularda oluşacak kontraktürlerin engellenmesi ve lokal antibiyotik salınımı ile yüksek antibiyotik salınımının sağlanması şeklinde sıralanabilmektedir. Özellikle eklem şeklindeki spacerlar eklem açıklığını koruyarak, daha sonraki operasyonlardaki eklem hareket açıklıklarını daha iyi korumaktadır. Eklem şekilli olmayan spacerlar, lokal yüksek antibiyotik konsantrasyonu sağlarken eklem şeklindeki spacerlar gibi sonraki revizyon cerrahisi için eklem mesafesini korumaktadırlar. Eklem şeklinde olmayan hareketsiz spacerların kemik kaybı, skar oluşumu, kuadriseps ve abdüktör kısıalma gibi çeşitli dezavantajları da bulunmaktadır. Antibiyotik eklenmiş spacerlar ticari ya da hastaya özel olarak yapılabilmekte; bunlar PMMA, çimento kaplı metal kompozit veya antibiyotikli kemik çimentosu ile kaplı parsiyel protez yapısında olabilmektedir.

2.11. Antibiyotik Eklenmiş Çimentolarda Bakteriyel Yapışma ve Antibiyotik Direnci

Çimentoya antibiyotik ilavesi, enfeksiyonun başlamasını önlemede ve mevcut enfeksiyonun tedavisini sağlamaktadır. Çimentoların ortopedik cerrahide kullanımının artmasıyla birlikte bu çimentolara bakterilerin yapışmasını ve bakteriyel kolonizasyonu engellemek ortopedik cerrahlar için çok önemli bir konu haline gelmiştir. Protezler üzerinde oluşan bakteriyel biyofilmlerin, farklı

antibiyotikli çimento türleri ile azaltılması amacıyla hipotezler oluşturulmuştur. Bunun sonucunda antibiyotik salınımının kinetiği ile ilgili olmayan çok faktörlü bir süreç ortaya çıkmıştır. Bazı yazarlar çimento üzerinde meydana gelen bu bakteri kolonizasyonunu bakterilerin ürettiği glikokaliks tabakasına bağlarken (38), diğer bir grup yazar da bakteri kolonizasyonunu implante materyalinin hidrofobikliği, elektrostatik etkileşimler veya yüzeyin pürüzlülüğü gibi sebeplerden olabileceğini öne sürmüştür (39). Fakat ortaya çıkan kanıtlar, bir biyolojik materyale bakteriyel yapışmanın, antibiyotik direncinin gelişmesinin bir sonucu olduğunu göstermiştir (40). Yapılan çalışmalarda bakteriyel kolonizasyonun bazı biyomalzemelerde daha fazla olduğu görülmüştür. Örneğin, koagülaz negatif stafilokoklar kemik çimentosunda üremeyi tercih ederken, *S. aureus* metalik biyomalzemelede üremeyi tercih etmektedir (41). Protez cerrahilerinde özellikle bakteri üremesini inhibe edici oranın altındaki bir konsantrasyonda antibiyotik kullanmak ve bakterinin buna uzun süre maruz kalması, bakterilerde mutasyonel direnç gelişimine sebep olmaktadır. Bu nedenle, özellikle primer vakalarda antibiyotik kullanmadan önce dikkatlice düşünülmesi gerekmektedir (40). Yapılan bir çalışmada endikasyon olmadan çimentolara gentamisin eklenmesinin, bu ilaca dirençli koagülaz negatif stafilokok gelişimini arttırdığı gösterilmiştir (42).

Bakterilerin yapışması için bir diğer önemli faktör ise, yüzeyin pürüzlülüğüdür. Genel olarak porozite ne kadar yüksekse, bakteriyel yapışma da o kadar artmaktadır (43). PMMA gibi biyomalzemelerin yüzeyleri ile bakterilerin doğrudan temasının, bakterilerin özellikleri üzerinde etkisi bulunmaktadır. Bunun sonucunda bakteri popülasyonunda ve bakteriyel dirençte oluşabilecek

değişikliklerin incelendiği bir çalışmada farklı antibiyotik tipleri değerlendirilmiştir. Özellikle β -laktamlar, aminoglikozitler, makrolidler değerlendirilen başlıca antibiyotik gruplarıdır. Çalışmada klindamisin hariç, test edilen tüm antibiyotikler için büyüme açısından önemli farklılıklar tespit edilmiş; bu verilerle, malzemenin yüzeyinin özelliklerinin bakteri ile etkileşimde önemli olabileceğini ve kemik çimentosunun antibiyotik direncini değiştiren biyomateryale bakteri yapışmasında değişikliklere yol açabileceği gösterilmiştir (55).

2.12. PMMA Spacer İçin Antibiyotiklerin Genel İlkeleri ve Salınımına Etki Eden Faktörler

Antibiyotikli spacerlar hazırlanırken ekzotermik bir reaksiyonla birkaç dakika içinde katılaşan yapışkan bir macun haline gelmektedirler. Bu macun şeklindeki yapı protez bileşenler ve süngerimsi kemik arasında bir sabitleme görevi görmektedir. Karıştırma sırasında, kimyasal reaksiyon ve hacim değişimlerinin bir sonucu olarak farklı boyutlarda gözenekler oluşmaktadır. Farklı boyutlardaki gözenekler ilerleyen dönemde çimentonun kırılması için başlangıç noktalarını meydana getirmektedir. Bu gözeneklerin büyümesi çimentoda erken kırılmalara sebep olabilmektedir. Gözeneklerin oluşumunu önlemek için çimentonun vakumlu koşullar altında hazırlanması tercih edilmelidir. Vakum altında yapılan hazırlık, polimerizasyon sırasında hacimde büyük bir azalmaya yol açmakta ve elle karıştırılan çimentolara kıyasla kemik ve protez arayüzünde daha fazla büzülme gerçekleşmektedir. Bunun sonucunda yapışma daha kötü olmaktadır. Bunlar, vakumla karıştırmanın

dezavantajlarındandır. Dezavantajlarına rağmen vakumla hazırlanan çimentoların elle hazırlananlara göre mekanik dayanıklılıkları daha fazla olmaktadır (44).

Bazı yazarlar primer artroplastide antibiyotik çimentonun kullanılmasını önermemektedir (37). Çünkü primer artroplastide antibiyotikli çimento kullanımı mekanik özelliklerin azalmasına ve antibiyotiğe dirençli bakterilerin artmasına yol açmaktadır. Primer eklem cerrahisinde antibiyotik yüklü çimento kullanımı, cerrahi risk taşıyan hastalarda, yaşlı hastalarda, immünsupresyonu olan hastalarda, diyabetik hastalarda, daha önce prostetik ve periprostetik enfeksiyon öyküsü olanlarda ve romatoid artrit gibi genel sağlık sorunları olan hastalarda tavsiye edilmektedir. Yetersiz beslenme koşulları bulunan hastalarada primer artroplastisi sırasında antibiyotikli çimento uygulaması yapılabilmektedir (45, 46). Antibiyotik yüklü çimento kullanımı, özellikle revizyon artroplastisi vakalarında enfeksiyon riski daha yüksek olduğu için çoğu yazar tarafından önerilmektedir (45, 46). Antibiyotik yüklü çimento kullanımı özellikle septik revizyonlarda endikedir (37).

Karıştırma yöntemi, antibiyotik salınımını ve çimentonun mekanik özelliklerini etkileyen en önemli faktörlerden biri kabul edilmektedir. Antibiyotik salınımını arttırmak için preparatlar mümkün olduğunca gözenekli olmalı, ancak çimentonun yapısını zayıflatmamak için bu porozite belli bir seviyede tutulmalıdır. Rutin kullanımda antibiyotikli çimento hazırlamak için ya çimentoya antibiyotik sonradan elle eklenmekte ya da hazır olarak firmalar tarafından önceden antibiyotik eklenmiş çimentolar kullanılmaktadır.

Antibiyotiğin çimento ile daha iyi entegre olması ve çimentonun mekanik özelliklerine daha az etki etmesi için toz preparat şeklinde olması gerekmektedir

(47). Literatürde antibiyotik salınımındaki değişiklikleri sıcaklıkla ilişkilendiren hiçbir çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte, çimentonun polimerizasyon işleminin, 60°- 80°C'ye kadar artan sıcaklıklarda ekzotermik bir reaksiyon olduğu dikkate alınmalı; çimento ile karıştırılacak olan antibiyotiklerin kimyasal ve termal olarak kararlı olmalarına dikkat edilmelidir. (48) İçerisinde tobramisin bulunan Simplex-P üzerinde yapılan bir araştırmaya göre, el ile hazırlanan çimento endüstriyel olarak hazırlanan çimento ile karşılaştırıldığında çimento gücü %36 azalmaktadır (37). Bununla birlikte, çimento yapısındaki gözeneklerin büyüklüğü mekanik özellikleri olumsuz etkilese de antibiyotik salınımını artırmaktadır (44).

Antibiyotikli sement kullanımına karşı çıkan cerrahların çoğu, antibiyotik salınım sürecinin sadece ilk günlerde gerçekleştiğini savunmaktadır (49). Cerrahların bir kısmı ise, bunun sadece birkaç saat süren bir süreç olduğunu bildirmektedirler (50). Antibiyotiğin çimentodan salınımının miktarı ve süresi, hala tam olarak anlaşılmayan ve üzerinde daha ayrıntılı çalışılması gereken tartışmalı bir konudur.

Antibiyotiğin çimentodan salınması, çimentonun tipinden (viskozite), temas/değişim yüzeyinden, bileşiğin koşullarından, antibiyotik tipinden ve miktarından etkilenmektedir. Antibiyotik, çimento yüzeyinden ve çimentonun içindeki çatlak ve boşluklardan salınmaktadır (51). Polimerin yapısı, dahil edilen antibiyotiğin salınmasına izin vererek sıvıların geçişine müsaade etmektedir. Bununla birlikte, çimentonun hidrofobikliği sebebiyle genelde bu salınım %10 civarındandır. Antibiyotiğin çoğu ameliyattan sonraki ilk saatlerde

ve günlerde salınmaktadır (52). Fakat uzun süre boyunca çimentoda hala önemli bir miktar antibiyotik tutulabilmektedir. İlk salınımın, yüzeyin pürüzlülüğü ile doğrudan orantılı olduğu gösterilmiştir. Pürüzlülük ne kadar yüksek olursa, salım alanı da o kadar geniş olmaktadır (53, 54). Aynı zamanda, bir hafta sonraki çimento gözenekliliği ve antibiyotik salınımı arasında da doğrusal bir ilişki bulunmaktadır.

2.13. Antibiyotik Seçimi ve Kullanılacak Antibiyotiğin Dozu

Antibiyotik seçimi oldukça önemli ve temel bir konudur. Antibiyotik, geniş bir antibakteriyel spektruma (gram pozitif ve gram negatif bakteri dahil) sahip olmalı ve bakteriyel direnç gelişimi az olmalıdır. En yaygın kullanılan antibiyotikler; gentamisin, tobramisin (gram-negatif bakterilere karşı özel etkinliğe sahip aminoglikozitler) ve vankomisin'dir. Buna ek olarak kullanılan antibiyotiklerin, patojenlerin MİK değerlerinin üzerinde olacak şekilde yerel bir antibiyotik konsantrasyonu sağlaması gerekmektedir. Bu durum en az üç veya dört hafta boyunca bakteriyel duyarlılıktan antibiyotik direncine geçişi engelleyen antibiyotik konsantrasyonu olarak tanımlanmaktadır. Sonuçta, ilaç konsantrasyonunun toksisitesinden kaçınarak dokularda ve kemikte uygun antibiyotik konsantrasyonlarına ulaşması amaçlanmaktadır (40).

Scott ve ark. (48), yaptıkları çalışmada Simplex çimentosuna eklenen tobramisinin, ortopedik enfeksiyonlarda (aerobik gram pozitif ve gram negatif bakteriler, anaerobik olanlar ve mikobakteri) özellikle geniş bir patojen spektrumu olan durumlarda test edilen bakterinin %98'ine karşı iyi aktiviteye sahip olduğunu göstermişlerdir. Fakat *Enterococcus faecalis*, metisiline dirençli stafilokoklar ve

Staphylococcus epidermidis gibi olağan dışı bakterilerin bulunduğu enfeksiyonlarda tobramisine dirençli bakteriler, çimentodan salınan antibiyotiğe sınırlı bir duyarlılık sergilemiştir. Yine de araştırmacılar yaptıkları çalışma ile, çok çeşitli mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların önlenmesi ve azaltılması için PMMA'ya bağlı tobramisin'in etkinliğini kanıtlamışlardır. Ekzotermik çimento polimerizasyonu sırasında tobramisin kararlıdır ve PMMA yüzeyinde lokal salınımı büyük oranda bakterinin büyümesini engellemeyi başarmıştır (48). Aynı araştırmacılar başka bir çalışmada (56), Palacos ve Simplex'e eklenen gentamisin ve tobramisin ile iki ana aminoglikozidi karşılaştırmışlardır. Sonuçlar, Simplex-tobramisinin, *P. aeruginosa*'nın test edilen suşlarının %98'ine karşı antibakteriyel aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Palacos-gentamicin ise aynı bakterilerin %93'üne etki etmiştir. Bu sonuçlar, tobramisin'in antibakteriyel aktivitesini, gentamisin'den 2 ila 8 kat daha iyi olduğunu göstermektedir. Aminoglikozitler, konsantrasyonla doğrudan ilişkili bir mekanizma ile etki etmektedir. Bu nedenle antibiyotiklerin dozunun artırılması, artan bir antibakteriyel etkinliğe karşılık gelmektedir. Ek olarak, antibiyotik salınımı, çimentoya eklenen antibiyotik miktarıyla doğrudan ilişkilidir. Yani antibiyotik miktarı artırıldıkça antibiyotik salınımı da buna paralel olarak artış göstermektedir (57).

Antibiyotiğin dozu, çimentonun kullanım amacına göre farklılık gösterebilmektedir. Birçok yazar akut enfeksiyon durumunda yüksek doz antibiyotik kullanılması gerektiğini savunmaktadır. Patojenlere karşı uzun süreli ve etkili bir salım için, her 40 gr çimentoda 2 gr'dan fazla ve genellikle her 40 gr için 6 ila 8 gr antibiyotik konulmasını savunan yazarlar mevcuttur (40, 54, 58).

Eğer çimento primer artroplastide profilaksi için kullanılacak ise çimentonun ilk işlevini implantı sabitlemek olduğu için antibiyotik düşük dozlarda karıştırılabilmektedir. Yani ortalama 40 gr çimentoya 2 gr civarında olması yeterli gelmektedir.

Birçok yayında antibiyotikli kemik çimentosunun güvenliği incelenmiştir (59). Evans ve ark. 40 gr PMMA çimento içine 4 gr vankomisin ve 4,6 gr tobramisin eklemiş ve bunu 44 hastanın 54 periprostetik enfeksiyonunda kullanmışlardır. (59) En az 2 yıl takip ettiği hastaların hiçbirisinde renal, vestibüler veya işitme değişiklikleri saptamamıştır. Antibiyotikli kemik çimentosu kullanımı ile sistemik toksisite olmadan yüksek lokal doku seviyeleri elde edilebilmekte ve aynı zamanda 4 ayın üzerindeki sürelerde bakterisidal antibiyotik salınımı elde edilmektedir (60).

2.14. Antibiyotikli Spacer Hazırlamasında Kullanılan Antibiyotiklerin Spesifik Özellikleri

Antibiyotikli çimento hazırlanırken kullanılabilecek antibiyotik dozu, çimento şekillendirilmesi göz önünde tutularak 40 gram çimento içine en çok 8 gram antibiyotik koyulabilecek şekilde olmalıdır (61).

Tobramisin, gentamisin, vankomisin ve sefalosporinler gibi antibiyotikler en sık kullanılan antibiyotikler olup, bu antibiyotikler geniş spektrum elde edebilmek amacıyla kombine olarak da kullanılabilmektedir (32).

Staphylococcus aureus ve *Staphylococcus epidermidis* en sık protez enfeksiyonuna sebep olan gram pozitif mikroorganizmalardır. Protez enfeksiyonlarında patojen ve antibiyotik duyarlılığı tespit edilirse tek antibiyotik

kullanılmalıdır. Böylece direnç gelişimi önlenabilmektedir (32). Patojen tespit edilemediğinde tedavi güçleşmekte ve bu gibi durumlarda çoklu antibiyotik kombinasyonları gerekebilmektedir.

Sıvı yapıdaki antibiyotik solüsyonları kemik çimentosunun dayanıklılığını azaltabildiğinden, (62) antibiyotiklerin çimentoya karıştırılabilmeleri için toz formunda olması gerekmektedir.

Total eklem cerrahilerindeki görülen bakteriyel kontaminasyon ile ilgili Malchau ve ark (1), yaptığı bir çalışmada 50 total kalça artroplastisi incelenmiş, intraoperatif olarak cerrahların eldivenlerinden 627 kanlı agar örneği alınmış ve bunlardan 57 kültürde (%9) üreme tespit edilmiştir. Üreme tespit edilenlerin; %69'unda koagülaz negatif stafilokok, %12'sinde mikrokok, %9'unda difteroid ve %6'sında *S. aureus* suşları üretilmiştir. En sık üretilen mikroorganizma olan koagülaz negatif stafilokokların sadece %52'sinin sefuroksime duyarlı olduğu görülmüştür. Sonuç olarak stafilokok türlerinin total eklem replasmanı sonrası protez enfeksiyonlarında en sık tespit edilen bakteriler olduğu izlenilmiştir.

Kemik çimentosuna katılabilecek antibiyotikler, etki mekanizmaları ve dozları aşağıda verilen Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Polimetilmetakrilat ile uyumlu sık kullanılan antibiyotikler, etki mekanizmaları ve doz aralıkları

Antibiyotik Grubu	Antibiyotik Tipi	Etkin Olduğu Organizmalar	40 gr çimento içerisindeki miktar (gr)
Aminoglikozid	Tobramisin	Gram negatif bakteriler	1-4.5 gr
Aminoglikozid	Gentamisin	Gram negatif bakteriler ve aerop bakteriler	0.25-4.8 gr
Glikopeptit	Vankomisin	Gram pozitif bakteriler ve MRSA	0.5-4 gr
Linkosamid	Klindamisin	Gram pozitif koklar ve aneoroplara	1-2 gr
Makrolid	Eritromisin	Aerobik gram pozitif koklar ve basiller	0.5-1 gr
Polimiksin	Kolistin	Gram negatif bakteriler	0.24 gr
Florokinolonlar	Siprofloksasin	Gram negatif bakteriler	0.2-3 gr
Beta-laktam	Piptazobaktam	Gram negatif bakteriler, Enterobakteriler, Anaeroplara	4-8 gr
Beta-laktam	Aztreonam	Sadece Gram negatif bakteriler	4 gr
Beta-laktamaz İnhibitörü	Piperasilin – Tazobaktam	Gram negatif ve Gram pozitif bakteriler, Enterobakteriler, Anaeroplara	0,5 gr
Oksazolidinonlar	Linezolid	Çoklu ilaç direnci olan Gram pozitif koklar	1.2 gr
Karbapenemler	Meropenem	Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler, anaerolar	0.5-4 gr
Lipopeptid	Daptomisin	Gram pozitif bakteriler	2 gr

Aminoglikozid Grubu Antibiyotikler: Aminoglikozidler prokaryotik ribozomlarının 30S alt birimine irreversibl bağlanarak burada değişikliklere yol açmakta ve mRNA ların uygun şekilde iletilmesini önlemektedir. Böylece mRNA'nın taşıdığı bilginin yanlış okunmasına sebep olmaktadır. Protein sentezini inhibe etmelerine rağmen hızlı ve güçlü bakterisidal etki göstermektedirler. Gentamisin gibi deoksistreptamin içeren aminoglikozidler, ribozomlarda sadece 30S'ye bağlanmakla kalmayıp, diğer alanlara da bağlanmakta ve bakteri membran stabilitesini bozmaktadırlar. Aminoglikozidler, kimyasal kompozisyonları açısından çimento ile çok uyumlu bir antibiyotik grubunu oluşturmaktadır. Bu sebeple antibiyotikli çimentonun elde edilmesinde çok yaygın kullanılmaktadırlar. Etki spektrumları genel olarak dardır, sadece gram (-) aerobik basillere etkilidirler. *Enterobacter*, *P. aeruginosa* gibi bakterilere etki edebilmektedirler.

Sterilizasyon, üretim ve raf ömrü esnasında oldukça stabil bir molekül olan gentamisin; polimerizasyon esnasında oluşan ısıya dirençli olup hiçbir sistemik yan etki oluşturmada lokal olarak yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmektedir.

Glikopeptid Grubu Antibiyotikler: Glikopeptidler sadece Gram pozitif bakterilere etki eden antibiyotik grubu ilaçlardır. Özellikle metisiline dirençli stafilokoklar, aminoglikozid grubu antibiyotiklere yüksek oranda direnç geliştiren enterokoklar ve *Corynebacterium jeikeum* gibi bakterilerin etken olduğu enfeksiyonlarda sık kullanılan ilaç gruplarıdır. Psödomembranöz enterokolit hastaları da glikopeptid kullanım endikasyonları arasındadır. Nötropenik olan hasta gruplarındaki enfeksiyonlarda da ampirik tedaviye ikinci basamakta glikopeptid eklenmesi önerilmektedir. Beta-laktam alerjisi olan ve bu grup

antibiyotiklerin kullanılmadığı hastalarda, gram pozitif bakteri infeksiyonlarının tedavisi ve profilaksisi amacıyla da glikopeptidler kullanılabilmektedir (63).

Uzun yıllar boyunca glikopeptid grubu antibiyotikler içinde vankomisin tek başına kullanılırken, bu gruba 1978 yılında teikoplanin eklenmiştir. Teikoplanin daha az yan etki profili ve günde tek doz kullanım kolaylığı ile önemli bir alternatif haline gelmiştir. Teikoplanin, 1984 yılından bu yana klinik çalışmalarda kullanılmaktadır (64). *Actinoplanes teichomyceticus*'tan elde edilen bu ilaç hem yapı itibarıyla hem de antimikrobiyal aktivite açısından vankomisinle oldukça benzer özellikler göstermektedir. Vankomisinle karşılaştırıldığı zaman, daha az yan etki profili sebebiyle kısa sürede vankomisine alternatif bir ajan olarak kullanılmaya başlanmıştır (65). Vankomisin ve teikoplaninin antibakteriyel etkilerini gram pozitif bakterilerde bunların hücre duvar yapısını oluşturan peptidlerin terminal D-ala-D-ala dizisine bağlanarak transglikolizasyon reaksiyonunu ve peptidoglikanların oluşumlarını inhibe ederek göstermektedir. Bakterisidal etkilerinden dolayı kullanılmaya başlandıkları ilk günlerden bu yana metisiline dirençli stafilokokların sebep olduğu ciddi ortopedik enfeksiyonların tedavisinde güvenle ve başarıyla kullanılmaktadırlar. Gram negatif bakterilerde ise, dış taraftaki lipid tabakalarından geçememeleri nedeniyle etkili olmamaktadırlar. Vankomisin ve teikoplaninin günümüzde en sık tercih sebepleri, metisiline dirençli *S. aureus* ve *S. epidermidis* enfeksiyonlarının tedavileridir. Bu suşlara 1-5 µg/mL MIC seviyelerinde bakterisidal etkinlik göstermekte ve özellikle ciddi enfeksiyonlarda yeterli konsantrasyona erişerek başarılı sonuçların alınmasını sağlamaktadırlar. Fakat bu ilaçların uzun yıllar kullanımları sonucunda bazı stafilokok suşlarının 10-20 µg/mL gibi yüksek konsantrasyonlarda ancak

inhibe olabildiği görülmüştür. Bu durum her iki ilacın güvenilir kullanımı konusunda akla bazı soru işaretlerini getirmiştir. Daha sonraki dönemlerde özellikle *S. epidermidis* olmak üzere diğer stafilokok suşlarında da üremeler olduğu gözlenmiş ve protez gibi yabancı cisimlere yapışan bu biyofilm tabakasının ilaç etkinliğini azalttığı görülmüştür. Bu biyofilm tabakası bakterinin ilaçtan korunmasına ve tedavi başarısızlıklarına neden olduğu tespit edilmiştir (66).

Teikoplanin, vankomisinden sonra kullanıma girmesiyle başta *S. aureus* olmak üzere, koagülaz negatif stafilokoklar, A ve B grubu streptokoklar, viridans streptokok suşları, enterokoklar, *S. pneumoniae* gibi gram pozitif bakteriler üzerinde başarıyla kullanılmaya başlanmıştır. MİK düzeyleri 2 µg/mL düzeylerine ulaştığında, *S. aureus* suşlarının büyük bir kısmına etki edebildikleri görülmüş, metisiline duyarlı ve dirençli suşlar arasında MİK düzeyleri arasında önemli herhangi bir farklılığın bulunmadığı saptanmıştır (67). Zaman içerisinde teikoplaninin yaygın kullanımı sonrasında, özellikle koagülaz negatif stafilokok suşlarında MİK değerlerinin 2-4 µg/mL seviyelerinde saptanması teikoplaninin tedavide vankomisine göre daha az tercih edilmesine sebep olmuştur. *S. haemolyticus* türleri teikoplanine karşı en dirençli olan koagülaz negatif stafilokoklardandır. Yapılan çeşitli çalışmalarda teikoplanin için *S. haemolyticus* suşlarının %34'ünde MIC değerlerinin 16 µg/mL ve üzerinde olduğu görülmüştür. Fakat teikoplanin ve vankomisinin *S. epidermidis* suşları üzerindeki etkinliğinin benzer olduğu saptanmıştır (67). Yine teikoplanin streptokok ve enterokok gibi suşlarda da vankomisin kadar etkili olduğu söylenebilir. Enterokok dışındaki diğer

streptokok türlerinde vankomisine göre daha ekili bulunan teikoplanin, enterokok suşlarında MİK değerleri 0,2-3,5 µg/mL arasında değişim göstermektedir.

Beta-laktamaz İnhibitörü Antibiyotikler: Bu grupta en sık klinik kullanım bulan kombinasyon piperasilin ve tazobaktam sodyum kombinasyonudur. Bu antibiyotik grubu gram pozitif etkinliklerinin yanında gram negatif ve anaerobik etkinlikleri de olan geniş spektrumlu antibiyotik grubudur (68). Piperasilin hücre duvarı sentezini inhibe ederek, bakterisidal aktivite gösterirken, tazobaktam beta-laktamaz üretimi nedeniyle piperasiline dirençli olan mikroorganizmalara da etkinlik sağlayarak spektrumun genişlemesine imkan tanımaktadır (68).

Piperasilin-tazobaktamın; hipersensitivite reaksiyonu, nörotoksisite, hepatotoksisite, diyare, elektrolit ve asit baz dengesizliği, kanama bozuklukları, trombositopeni, nadiren nötropeni ve hemolitik anemi gibi yan etkileri bulunmaktadır (69).

Karbapenem Grubu Antibiyotikler: Karbapenemler, beta laktam antibiyotiklerin en yeni grubunu oluşturan, spektrumları oldukça geniş antibiyotiklerdendir. Gram negatifler, gram pozitifler, aerob bakteriler ve anaerob bakterilere etki edebilmektedirler. Günümüzde klinik kullanımda olan üyeleri imipenem ve meropenemdir. Ayrıca son yıllarda bu grubun üçüncü üyesi ertapenem de yaygın klinik kullanım alanına girmiştir. Ülkemizde imipenem ve meropenem sık olarak kullanılan karbapenem grubu antibiyotiklerdendir.

Günümüzde çoklu ilaç direnci olan gram negatif enfeksiyonlara kliniklerde çokça rastlanmaktadır (70). Bazı olgularda, gram negatif enfeksiyonların tedavileri gram pozitif enfeksiyonlardan daha zor olabilmektedir

(71, 72). Gram negatif bakteriler ile ilişkili protez enfeksiyonları tüm ortopedik enfeksiyonların sadece %10- %20'sini oluşturmaktadır (58, 73). Son raporlarda özellikle gram negatif enfeksiyonların, açık kırıklar, kronik osteomyelit, yatak yaraları veya zorlu cerrahi alan enfeksiyonlarında büyük bir tehdit olarak ortaya çıktığını göstermektedir. Ortopedik enfeksiyonların tedavisinde meropenem yüklü kemik çimentoları, dirençli gram negatif enfeksiyonların tedavisinde büyük önem arz etmektedir (74).

Lipopeptid grubu antibiyotikler: Gram pozitif bakteriler özellikle de gram pozitif koklar, Enterobacteriaceae familyası dışında, klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarının en sık karşılaştığı mikroorganizmalardır. Bu bakteriler hem doğada oldukça yaygın olarak hem de insanda normal vücut flora üyesi olarak bulunmaktadır. Ancak aynı mikroorganizmalar yüzeysel bir enfeksiyondan yaşamı tehdit eden ciddi hastalıklara kadar değişen spektrumda birçok klinik tabloya neden olabilmektedir.

Daptomisin, yeni bir antibiyotik grubu olan siklik lipopeptitlerin ilk ve tek üyesidir. *Streptomyces roseosporus* tarafından üretilmiştir. Gram pozitif bakterilere karşı in vitro hızlı bakterisidal etkisinin yanında, şimdiye kadar az antibiyotik direnci bildirmesi ile klinik açıdan önemlidir. Bu özellikleri daptomisini şu anda klinik kullanımda olan en önemli antibiyotiklerden biri haline getirmiştir (75, 76). Hızlı bakterisidal aktivite ile direnç gelişim potansiyeli minimize edilmekte ve böylece enfeksiyondaki bakteri üreme miktarı hızla azalmaktadır. Daptomisin hem tedavi süresi hem de hastanede kalış zamanını kısaltmaktadır. Gentamisin ve vankomisin gibi, daptomisin de PMMA kemik

çimentosu içine dahil edilebilmekte ve vankomisine benzer bir hızda vücut içinde salınım gerçekleşmektedir (77).

Günümüzde metisiline dirençli *S. aureus* prevalansı (MRSA) artmaktadır. MRSA'nın neden olduğu enfeksiyonların tedavisi metisilin duyarlı *S. aureus* (MSSA) göre çok daha zor olmaktadır. Bunların yanında dirençli koagülaz negatif *Staphylococcus*'un neden olduğu enfeksiyonlar da önemli bir klinik problem oluşturmaya devam etmektedir. Shio-Shin Jean ve Po-Ren Hsueh'nin Tayvan'da yaptıkları çalışmada vankomisine dirençli *Enterococcus* (VRE) vakalarının hızla arttığını görmüşlerdir. (78). Daptomisin, geniş aerobik ve anaerobik gram pozitif etkinliğe sahiptir. Bu gram pozitif etkinlik arasında; stafilokoklar (metilisin dirençli *S. Aureus* ve vankomisin dirençli *S. Aureus* dahil), enterokoklar (VRE'ları da içeren *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium*) ve streptokoklar (PRSP-Penisilin dirençli *S. pneumoniae*) yer almaktadır. Ayrıca *Pediococcus*, *Leuconostoc* ve *Lactobacillus* gibi vankomisine dirençli kökenlere, *Bacillus* cinsi bakterilere, *Corynebacteria* bakterilerine, peptostreptokoklara, *Clostridium difficile* dahil klostridiumlar gibi anaeroplara da etkinliği bildirilmiştir (79, 80).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı tarafından, Gazi Üniversitesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı ve Gazi Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Metalurji ve Malzeme Mühendisliği bölümünün laboratuvarları kullanılarak yapılmıştır. Antibiyotik salınımı ile ilgili çalışma için numuneler 19 ± 2 °C sıcaklıkta ameliyathane şartlarında steril olarak hazırlanmış olup, mekanik test için kullanılan numuneler yine ameliyathane şartlarına benzer şekilde 19 ± 2 °C sıcaklıkta hazırlanmıştır.

3.1. Numunelerin Hazırlanmasında Kullanılan Malzemeler ve Aletler

3.1.1 Akrilik Kemik Çimentosu

Çalışmada 21 adet Biomet® Bone cement (Biomet Orthopaedics Switzerland GmbH Riedstrasse 6) marka 40 gr radyopak kemik çimentosu kullanılmıştır.

3.1.2 Antibiyotik

Çalışmamızda, klinikte yaygın olarak kullanım alanı bulan beş farklı antibiyotik test edilmiştir. Bu antibiyotikler vankomisin (glikopeptit) grubu için 25 adet Vacotek 0.5 gr flakon; teikoplanin (glikopeptit) grubu için 12 adet

Targocid 0.4 gr flakon; daptomisin (lipopeptid) grubu için 17 adet Cubisin 0,5 gr flakon; piperasilin-tazobaktam (beta-laktamaz inhibitörü) grubu için 2 adet Tazocin 4.5 gr flakon; meropenem (karbepenem) grubu için 13 adet Meronem 1 gr flakon şeklindedir.

3.1.3 Hassas Terazı

Çimentoların ve antibiyotiklerin miktarını ölçmek için Kern PCB 3500-2 (Schramberg, Germany) marka hassas terazi kullanılmıştır. Çimentolar ve antibiyotiklerin her biri için ayrı ölçüm kapları kullanılarak bunların birbirlerine karışmaları önlenmiştir. Tüm ölçümler yapılmadan önce ölçüm yapılacak kaplar hassas terazi üzerine koyulmuş ve darası ölçülerek hassas terazi sıfırlandıktan sonra miktarlar hesaplanmıştır.



Resim 1. Kern PCB 3500-2 (Schramberg, Germany) marka hassas terazi

3.1.4 Mekanik Test İçin Kullanılan Çimento Kalıpları

Mekanik bükülme testlerini yapmak için ISO 5833 Yönetmeliği'ne göre, numuneler 80×10×4 mm boyutlarında dikdörtgen prizma şeklinde hazırlanmıştır. Bu kalıpları hazırlamak için NC-Z CNC tezgah kullanılarak bilgisayarlı sistemler eşliğinde hata payı çok aza indirilmiş; aynı anda 8 numune hazırlanması sağlayacak çelik döküm kalıpları yapılmıştır. Bu kalıp kullanılarak standart numuneler hazırlanmıştır.



Resim 2. Mekanik ölçümler için kalıplar

3.1.5 Çekme Basma Deney Cihazı

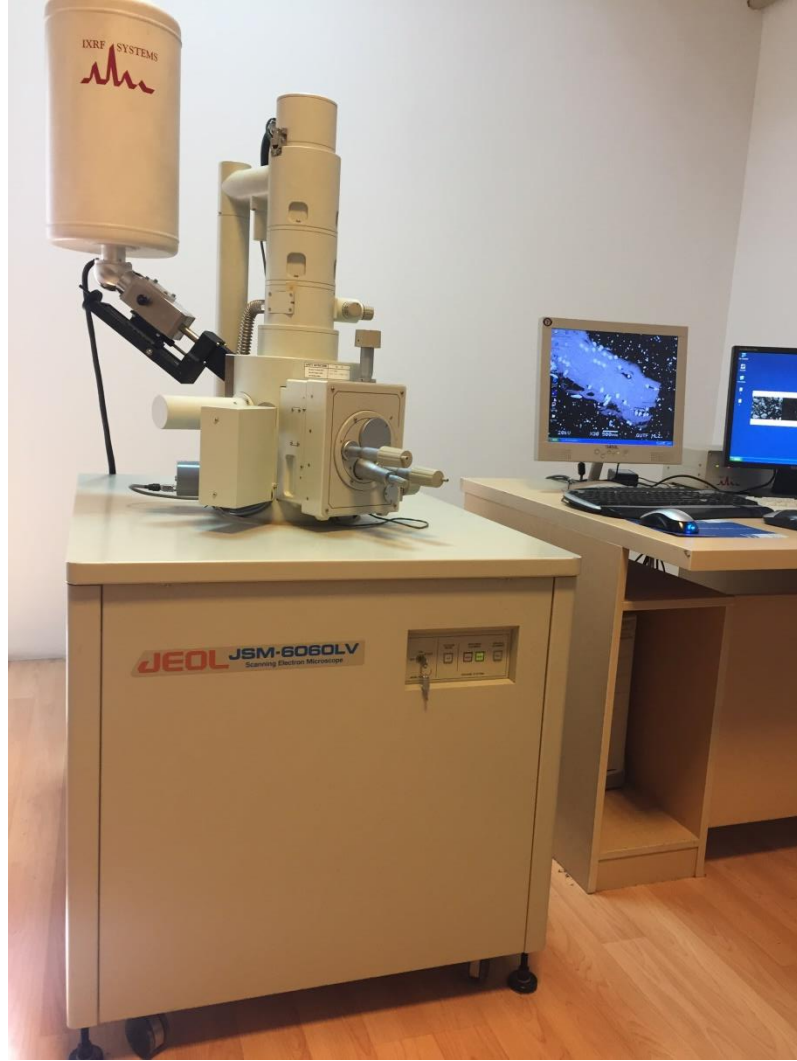
Mekanik dayanıklılığı test etmek için 50 kN kuvvetine kadar olan basınç ve bükme testlerinde Instron ® 3369 (Norwood Massachusetts, USA) marka test sistemi kullanılmıştır.



Resim 3. Instron ® 3369 (Norwood Massachusetts, USA) marka test cihazı

3.1.6 Elektron Mikroskopu

Kontrol numunesinin ve diğ er antibiyotikli çimentoların rastgele seçilen %5’lik oranlarının elektron mikrokopu ile karşılaştırılması için Jeol JSM-6060 LV (Dearborn Road, USA) marka tamamen dijital ve bilgisayar kontrollü elektron mikroskopu kullanılmıştır.



Resim 4. Jeol JSM – 6060 LV (Dearborn Road, USA) marka elektron mikroskobu

3.2-Numunelerin Hazırlanışı

Numuneler Biomet® Bone cement marka 40 gr radyopak çimento kullanılarak hazırlanmıştır. Hazırlanan numunelere beş farklı antibiyotik yüklemesi yapılmıştır. Farklı miktarlarda antibiyotik kullanılarak hazırlanan numunelerin antibiyotik seviyeleri en düşük % 0,625 ile en yüksek % 15 arasında değişmekteydi.

3.2.1 Mekanik Test İçin Numunelerin Hazırlanması Ve Değerlendirilmesi

Çalışmamızda mekanik testler için hazırlanan numuneler ameliyathane şartlarında önceden kalıpları hazırlanarak yapılan ISO 5833 yönetmeliğine göre 80 x 10 x 4 mm boyutlarında dikdörtgen prizma şeklinde yapıldı. Tüm numuneler hazırlanırken elle karıştırma yöntemi kullanıldı. 40 gr çimento tozu ve belirtilen miktarlardaki antibiyotik tozları spatül ile iyice karıştırılarak homojenize edildi. Daha sonra bu karışıma çimento sıvısı eklenerek yaklaşık iki dakika boyunca çimentolar karıştırıldı. Hazırlanan numunelerin kıvamı uygun şekle gelince önceden hazırlanmış kalıplara dökülerek donmaları beklendi. Hazırlanan numuneler makroskopik olarak değerlendirilerek düzgün olmayan hatalı numuneler çalışmadan çıkarıldı. Numuneler toplamda 6 gruba ayrıldı. Her 40 gr çimentodan 4 tane 80 x 10 x 4 mm boyutlarında dikdörtgenler prizma şeklinde numune ve antibiyotik salınımını ölçmek için 1 adet 12 mm yükseklik ve 6 mm çapında silindirik numune rahatlıkla elde edilmekteydi. Gruplardan biri kontrol grubu olarak hazırlandı ve bu gruba herhangi bir antibiyotik uygulanmadı. Bu gruptan alınan numuneler 4 tane kontrol grubu ve 1 tane de antibiyotik salınımı için kontrol grubu olmak üzere hazırlandı. Daha sonra sırasıyla her 40 gr çimentoya tablo 3’de gösterildiği gibi antibiyotikler farklı dozlarda eklenerek gruplar oluşturuldu.

Tablo 3. Antibiyotik Dozları ve 40 gr Çimento içerisindeki Yüzdeleri

Antibiyotik türü	1. Grup	2. Grup	3. Grup	4. Grup
Daptomisin	1 gr (% 2.5)	2 gr (% 5)	2.5 gr (% 6.25)	3 gr (% 7.5)
Vankomisin	0.5 gr (% 0.125)	2 gr (% 5)	4 gr (% 10)	6 gr (% 15)
Teikoplanin	0.8 gr (% 2)	1.2 gr (% 3)	2 gr (% 5)	2.4 gr (% 6)
Meropenem	0.5 gr (% 0.125)	2 gr (% 5)	4 gr (% 10)	6 gr (% 15)
Piperasilin- Tazobaktam	0.125 gr (% 0.625)	0.5 gr (% 0.125)	1 gr (% 2.5)	2 gr (% 5)

Numunelerin hazırlandıktan sonra makroskopik olarak pürüzsüz olmaları için önceden hazırlanan kalıplara dikkatlice dağıtıldı ve üzerine çelik metal plakayla basınç uygulanarak pürüzsüz olmaları sağlandı. Numuneler hazırlandıktan sonra PBS (Phosphate Buffered Saline) solüsyonuna konmadan önce oda sıcaklığında tam olarak donmaları için bekletildi. Daha sonra tüm numuneler içerdikleri aynı antibiyotikler ve aynı antibiyotik yüzdesine sahip olacak şekilde dört ana grup halinde PBS solüsyonunda bekletilmek üzere hazırlandı. Her grup ayrı ayrı kaplara konarak her grubun kendi içinde antibiyotik salınımlarının fizyolojik koşullara uygun olarak etkilerini gözlemlemek için 24 saatte bir PBS solüsyonları yenilendi. Tüm numuneler 37 °C sıcaklıkta bekletildi. Bu şekilde tüm gruplar 6 hafta boyunca PBS solüsyonunda fizyolojik koşullar taklit edilerek bekletilmiş oldu. 6 hafta sonunda tüm numunelere hazırlanmış oldukları gruplara göre İnstron ® 3369 marka test sistemi ile bükülme testi

uygulandı. Numunelere bükme testi uygulanırken hassas uzunluk ölçer ile ölçümler yapıldı. Alt tarafta destek noktalarının uzaklıkları 60 mm, üst tarafta destek noktalarının uzaklıkları ise 20 mm kadardı. (şekil-6)



Resim 5. Dört nokta bükülme testi

Tüm numunlerin destek noktaları üzerine konulacak yerlerde hata yapılmaması için elektronik ölçüm cihazı kullanıldı. Bükülme testindeki sonuçlar MPa cinsinden kuvvet dayanımlarına göre değerlendirildi. Dayanacakları maksimum MPa kuvveti kırıldıkları andaki değerler baz alınarak ölçüldü.

3.2.2 Antibakteriyel Etkinlik İçin Numunelerin Hazırlanması Ve Değerlendirilmesi

Antibakteriyel etkinliklerin değerlendirilmesi için numuneler steril ameliyathane koşullarında ISO 5833 standartlarına uygun olarak 12 mm yükseklik ve 6 mm çapında silindirik numuneler şeklinde hazırlandı. Numuneler antibiyotik dozlarına göre ameliyathane koşullarında tablo 4'deki gibi hazırlandı.

Tablo 4. Antibiyotik Dozlarına Göre Hazırlanan Numuneler

Antibiyotik türü	1. Grup	2. Grup	3. Grup	4. Grup
Daptomisin	1 gr	2 gr	2.5 gr	3 gr
Vankomisin	0.5 gr	2 gr	4 gr	6 gr
Teikoplanin	0.8 gr	1.2 gr	2 gr	2.4 gr
Meropenem	0.5 gr	2 gr	4 gr	6 gr
Piperasilin-Tazobaktam	0.125 gr	0.5 gr	1 gr	2 gr

Yapımı tamamlanan numuneler steril kaplara konularak Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarına ulaştırıldı. Laboratuvara ulaşan numuneler 3 defa serum fizyolojik ile yıkanarak çimento tozu kalıntıları giderildi. Daha sonra steril tüpler içine alınan numuneler üzerine 5 ml PBS (Phosphate buffered saline) solüsyonu eklendi. Tüplerden birinci saat, dördüncü saat, birinci gün, üçüncü gün, beşinci gün, yedinci gün, dokuzuncu gün,

on birinci gün, on dördüncü gün, on sekizinci gün ve yirmi birinci günlerde 500 µL örnek alınarak steril ependorflara konuldu. Alınan örnekler çalışma gününe kadar -20 °C’de saklandı. Her örnek alımı sonrası tüplere 500 µL PBS eklendi. Antibiyotikli çimentoların etkinliğini değerlendirmek amacıyla alınan örnekler sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile çalışıldı. Bu yöntem için 96 kuyucuklu U tabanlı standart mikropaklar kullanıldı. Her bir kuyucuğa 90 µL Mueller-Hinton Broth besiyeri koyuldu. -20 °C’den çıkartılıp çözöürölen örneklere 90 µL alınarak, besiyeri içeren kuyucuklara dağıtıldı. Yeterli karışım sağlandıktan sonra 90 µL örnek-besiyeri karışımı atılarak kuyucuklarda 90 µL örnek-besiyeri karışımı kalması sağlandı. Vankomisin, teikoplanin ve daptomisin içeren antibiyotikli çimento örnekleri için *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213) suşu kullanılırken, meropenem ve piperasilin-tazobaktam antibiyotiklerini içeren örnekler için *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) suşu kullanıldı. Kültürü yapılan *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* pasajlarından 0.5 McFarland (1×10^8 CFU/mL) bakteri süspansiyonu hazırlandı. Süspansiyondan 1/20 oranında sulandırma yapılarak 5×10^6 CFU/mL bakteri içeren yeni bir süspansiyon elde edildi. Her kuyucuğa 10 µL bakteri eklenerek kuyucuklardaki bakteri son konsantrasyonunun 5×10^5 CFU/mL olması sağlandı. Bakteri eklenmeyen bir kuyucuk negatif kontrol, örnek eklenmeyen bir kuyucuk ise pozitif kontrol olarak çalışıldı. İşlem sonunda mikropaklar etüve konularak 35°C’de 16 - 20 saat süre ile aerob koşullarda inkübe edildi. Bu süre sonunda gözle görölen bir bulanıklığın olduğu kuyucuklarda bakteri üremesi pozitif olarak kabul edildi.

3.3 İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri için Statistical Package for Social Sciences (SPSS), Windows için sürüm 22.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) bilgisayar paket programı kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirilmiştir. Yapılan normallik analizleri sonucu sürekli değişkenlere ait verilerin normal dağılmadığı saptanmıştır. Tanımlayıcı istatistikler kısmında sürekli değişkenler mean(ortalama), standart sapma(ss), medyan değer, minimum ve maksimum değer ile sunulmuştur.

Grupların ikili karşılaştırmaları arasında ölçülen sürekli değişkenler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testi ile araştırılmıştır.

Antibiyotik dozu ile MPa ölçümlerinin ilişkisi Spearman Korelasyon testi ile incelenmiştir.

Bu çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

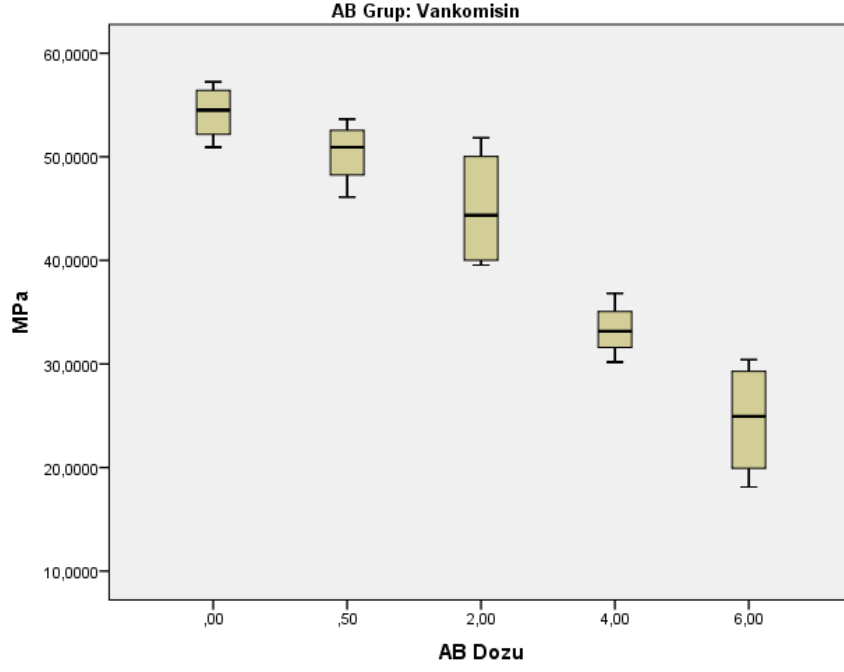
4.BULGULAR

4.1 Mekanik Bulgular

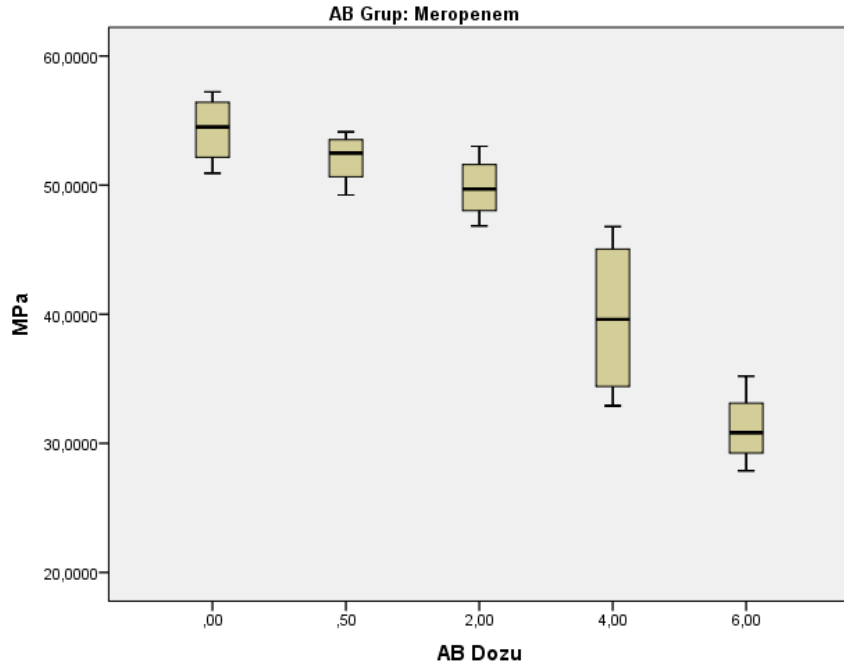
Çalışmamızda yaptığımız farklı dozlardaki antibiyotiklere ait bükülme testi sonucundaki MPa (Megapaskal) değerleri tablo 5’de sunulmuştur. Ayrıca hiç antibiyotik ilave edilmeyen dört bloktan oluşan kontrol grubunun da mekanik dayanım değerleri sunulmuştur. Beş farklı antibiyotiğe ait artan antibiyotik dozlarına ait MPa ölçümlerinin her antibiyotik grubunda doz arttıkça azaldığı izlenmiştir (Şekil 1-5).

Tablo 5. Gruplar Arasında Dozlara göre MPa Değerleri

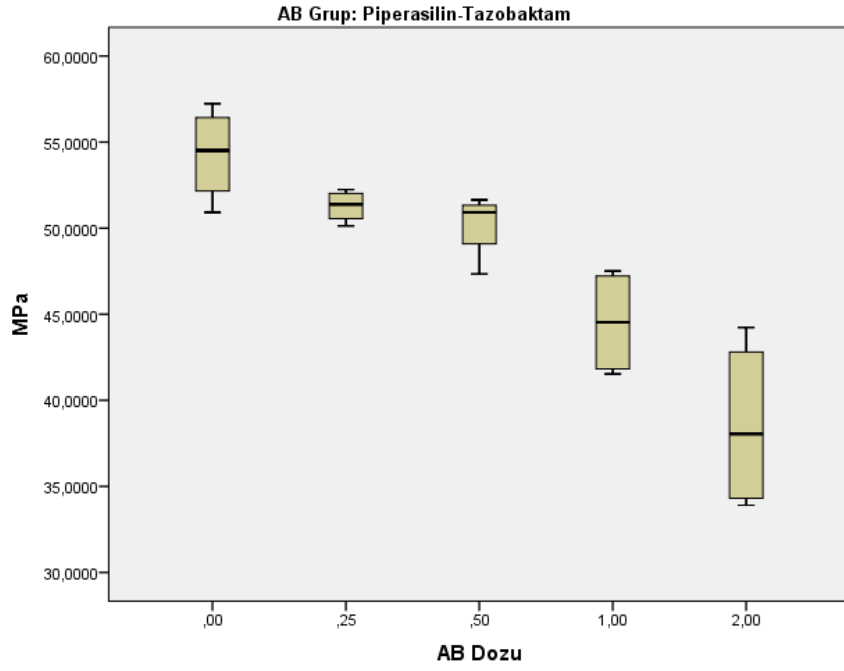
	Mean±ss	Medyan(min-maks)
Kontrol (n=4)	54,29±2,74	54,51(50,92-57,23)
Daptomisin (n=16)		
1 gr (n=4)	51,07±4,17	51,04(46,13-56,08)
2 gr (n=4)	49,54±3,39	49,84(45,22-53,27)
2,5 gr (n=4)	41,61±5,18	42,28(34,81-47,06)
3 gr (n=4)	31,21±3,06	30,78(28,15-35,12)
Vankomisin (n=16)		
0,5 gr (n=4)	50,40±3,16	51,04(46,13-56,08)
2 gr (n=4)	45,02±5,98	44,35(39,54-51,83)
4 gr (n=4)	33,33±2,72	33,16(30,18-36,81)
6 gr (n=4)	24,61±5,67	24,95(18,13-30,41)
Meropenem (n=16)		
0,5 gr (n=4)	52,08±2,08	52,48(49,24-54,13)
2 gr (n=4)	49,81±2,55	49,70(46,84-53,01)
4 gr (n=4)	39,73±6,42	39,61(32,91-46,79)
6 gr (n=4)	31,18±3,02	30,82(27,88-35,20)
Piperasilin-Tazobaktam (n=16)		
0,25 gr (n=4)	51,29±0,93	51,39(50,13-52,24)
0,5 gr (n=4)	50,21±1,94	50,92(47,34-51,65)
1 gr (n=4)	44,53±3,13	44,53(41,53-47,51)
2 gr (n=4)	38,56±5,05	38,05(33,91-44,23)
Teikoplanin (n=16)		
0,8 gr (n=4)	50,69±1,14	50,64(49,35-52,13)
1,2 gr (n=4)	43,13±3,89	43,32(38,19-47,69)
2 gr (n=4)	40,09±6,28	41,03(31,83-46,48)
2,4 gr (n=4)	36,52±6,41	38,46(27,39-41,76)



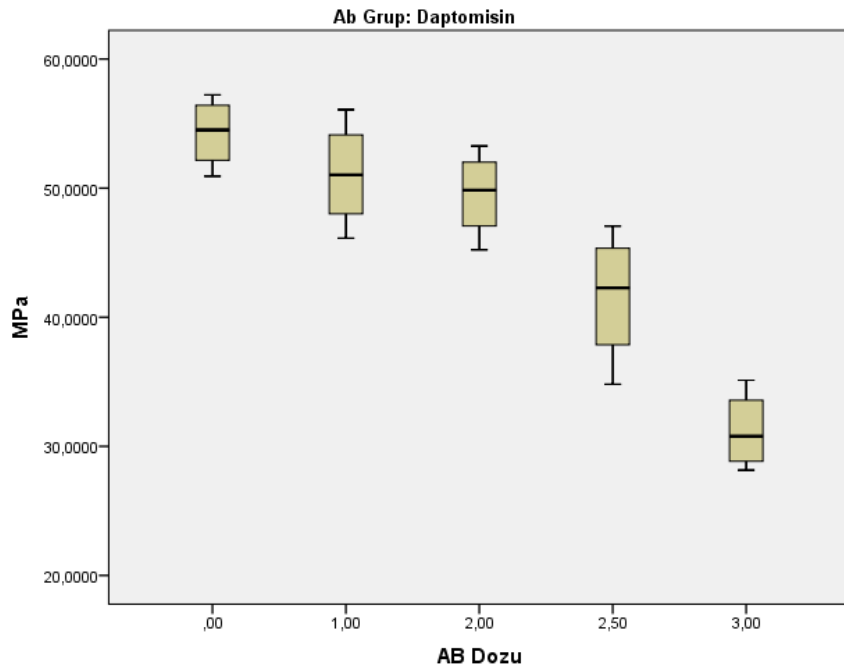
Şekil 1. Vankomisin dozlarına ait MPa ölçümleri



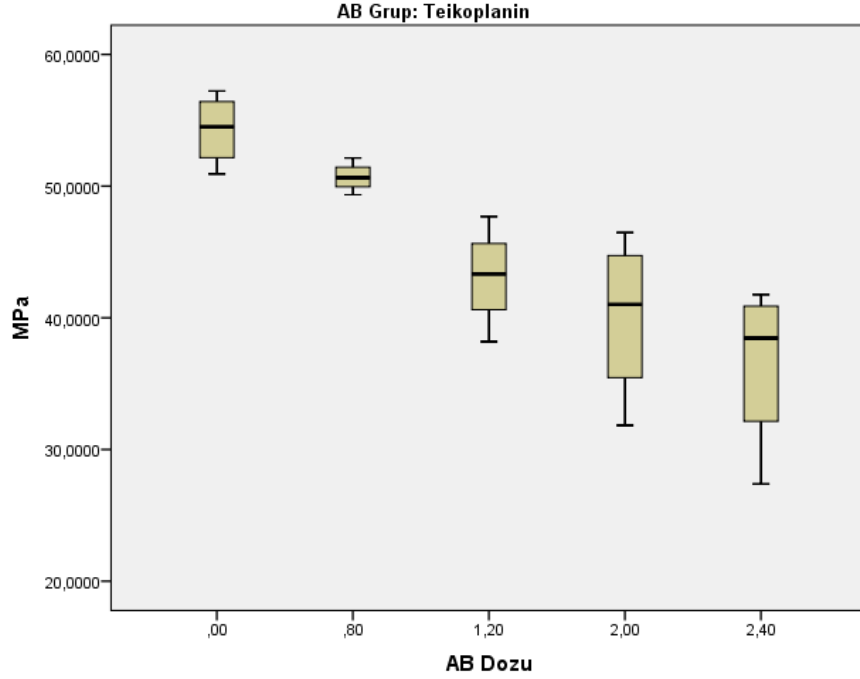
Şekil 2. Meropenem dozlarına ait MPa ölçümleri



Şekil 3. Piperasilin-Tazobaktam dozlarına ait MPa ölçümleri



Şekil 4. Daptomisin dozlarına ait MPa ölçümleri



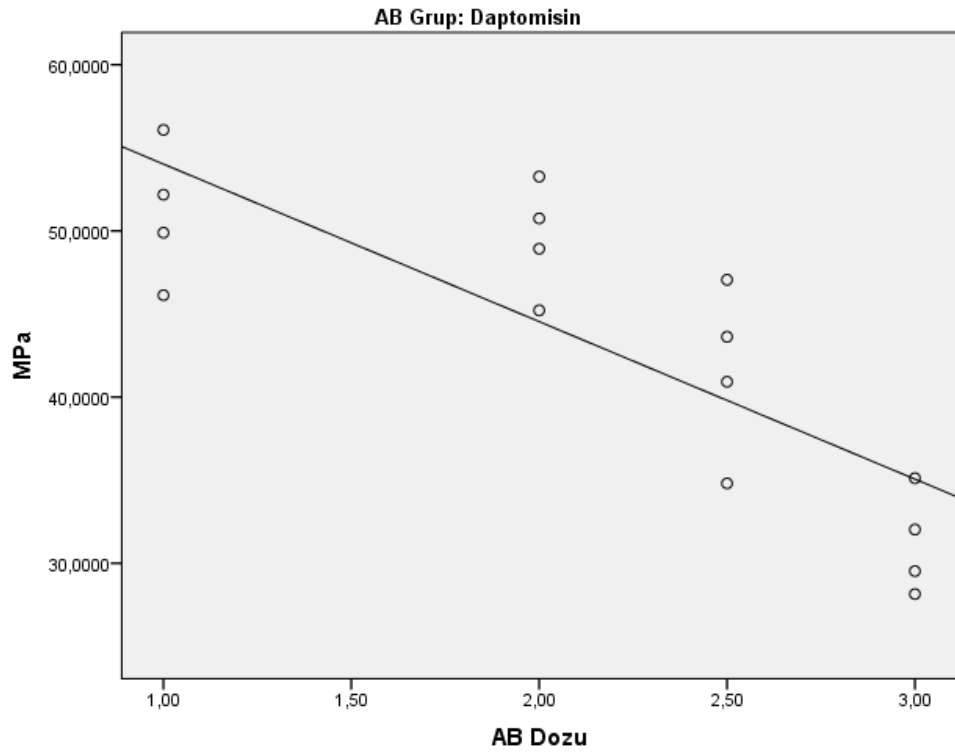
Şekil 5. Teikoplanin dozlarına ait MPa ölçümleri

Tablo 6’de antibiyotik gruplarında doz MPa ilişkisi sonuçları sunulmuştur. Daptomisin grubunda doz ile MPa arasında negatif yönlü kuvvetli istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r=-0,883$; $p<0,001$). Vankomisin grubunda doz ile MPa arasında negatif yönlü kuvvetli istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r=-0,920$; $p<0,001$). Meropenem grubunda doz ile MPa arasında negatif yönlü kuvvetli istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r=-0,914$; $p<0,001$). Piperasilin-tazobaktam ve Teikoplanin grubunda doz ile MPa arasında negatif yönlü kuvvetli istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r=-0,889$; $p<0,001$). Bu sonuçlara göre tüm antibiyotik gruplarında artan antibiyotik dozuyla ilişkili şekilde MPa değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düştüğü saptanmıştır (Şekil 6-10).

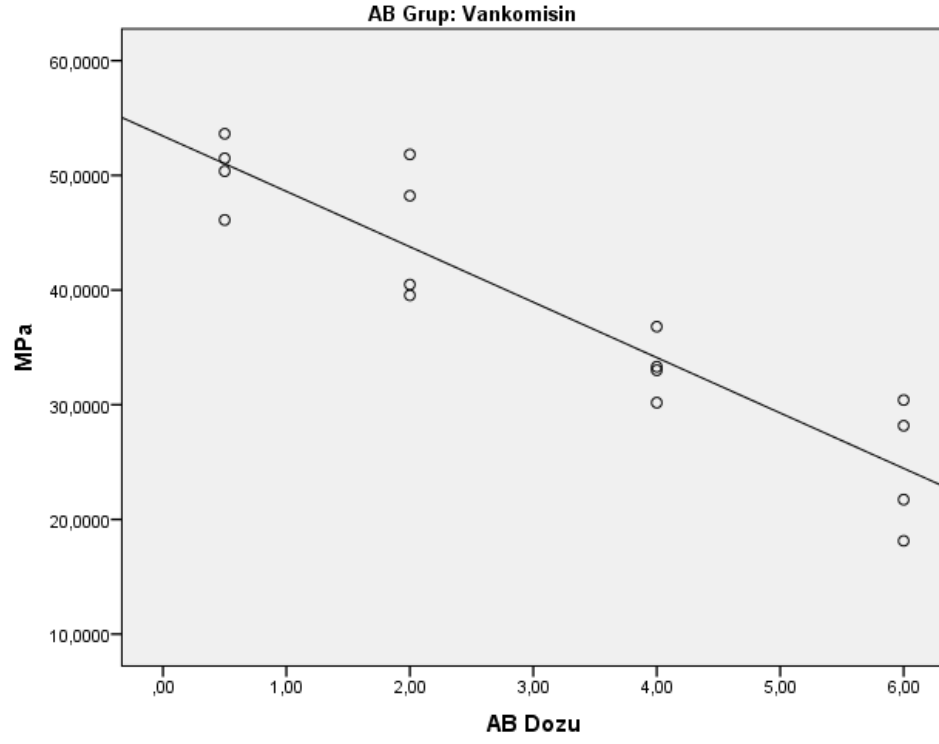
Tablo 6. AB Grupların Doz-MPa Ölçümü ilişkisi

	r	p
Daptomisin (n=16)	-0,883	<0,001
Vankomisin (n=16)	-0,920	<0,001
Meropenem (n=16)	-0,914	<0,001
Piperasilin-Tazobaktam (n=16)	-0,889	<0,001
Teikoplanin (n=16)	-0,889	<0,001

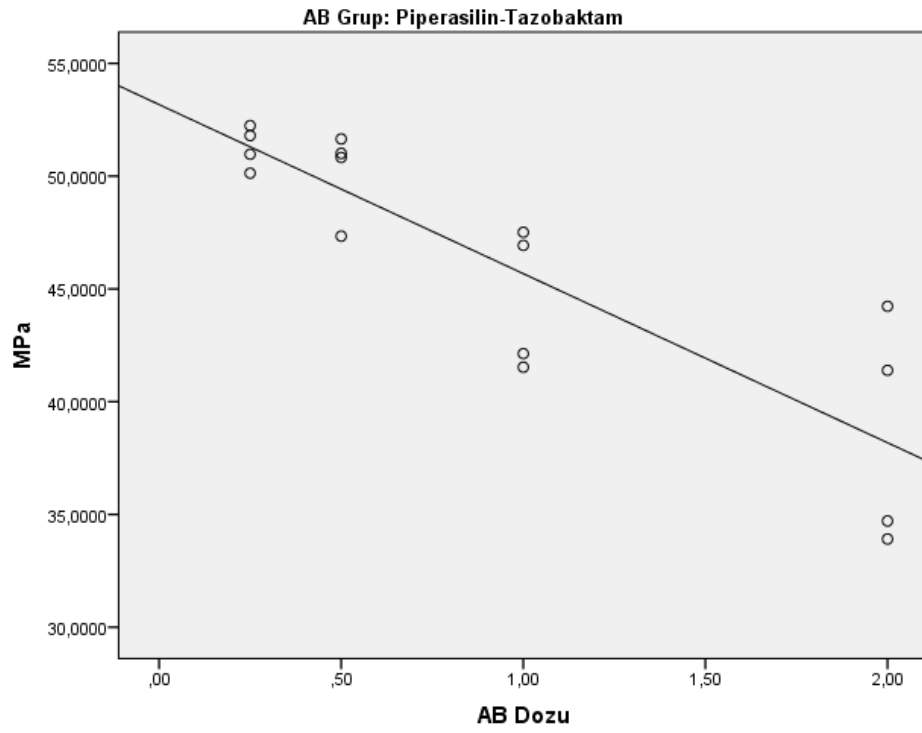
r_s : Spearman korelasyon katsayısı (Korelasyon katsayısının (rho) mutlak değeri $r \leq 0,30$ ise zayıf ilişki, $0,30-0,50$ ise orta ve $r \geq 0,50$ kuvvetli ilişki söz konusudur(1).



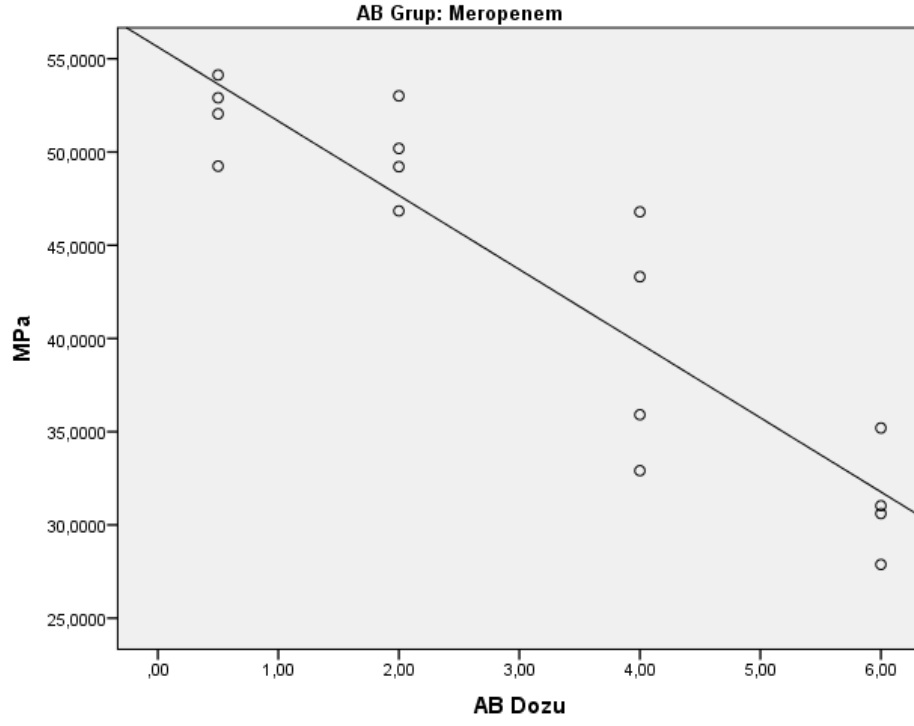
Şekil 6. Daptomisin doz- MPa ilişkisi



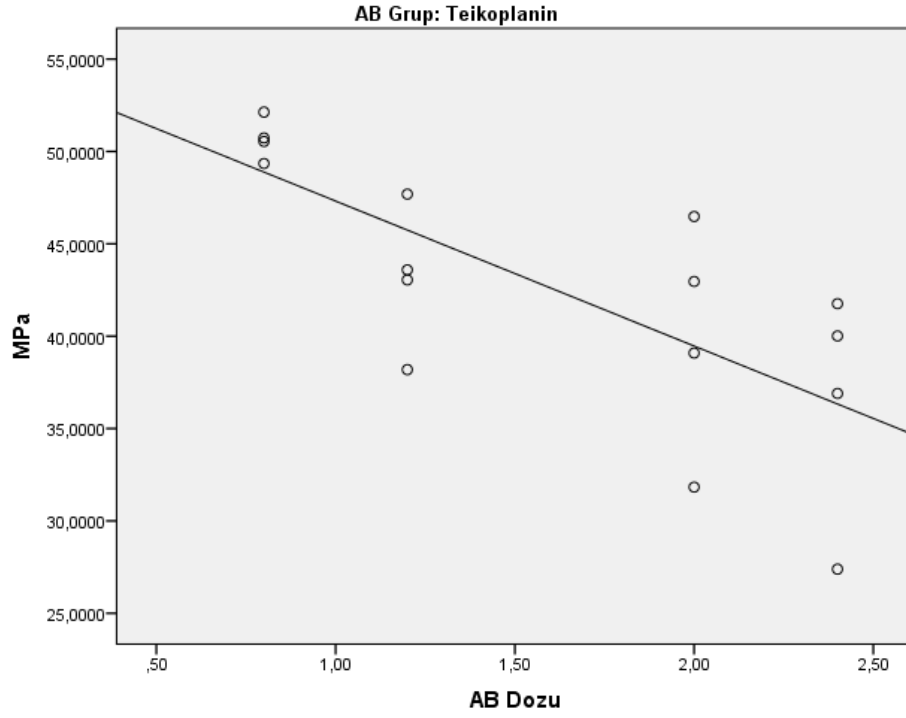
Şekil 7. Vankomisin doz- MPa ilişkisi



Şekil 8. Piperasilin-Tazobaktam doz- MPa ilişkisi



Şekil 9. Meropenem doz- MPa ilişkisi

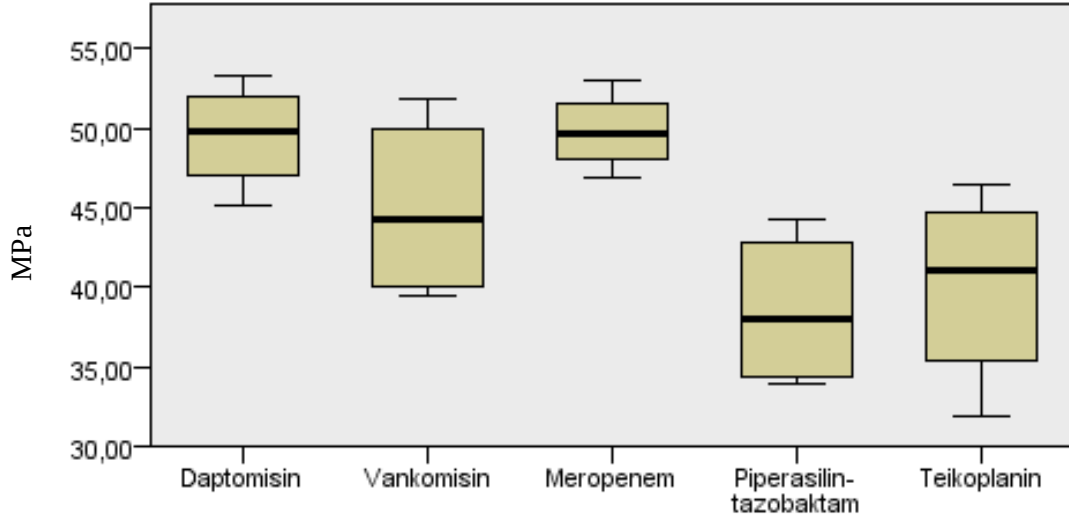


Şekil 10. Teikoplanin doz- MPa ilişkisi

Tablo 7’de her bir antibiyotik grubunda 2 gramlık dozlara ait MPa değerleri sunulmuştur. Yapılan karşılaştırma analizleri sonucunda daptomisin 2 gr’lık gruptaki MPa değerlerinin piperasilin-tazobaktam ve teikoplanin 2 gr’lık grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla P=0,021; 0,043). Benzer şekilde Meropenem 2 gr’lık gruptaki MPa değerlerinin piperasilin-tazobaktam ve teikoplanin 2 gr’lık grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla P=0,021; 0,021). Ayrıca, diğer antibiyotiklerin 2 gramlık dozlarına ait gruplar arası karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmamıştır.

Tablo 7. Gruplar Arasında 2 gram Dozlarda MPa Düzeylerinin Değerlendirilmesi

	Mean±ss	Medyan(min-maks)	p-değeri ¹
Daptomisin(G₁)	49,54±3,39	49,84(45,22-53,27)	G ₁ vs. G ₂ : 0,248 G ₁ vs. G ₃ : 1,000
Vankomisin(G₂)	45,02±5,98	44,35(39,54-51,83)	G ₁ vs. G ₄ : 0,021 G ₁ vs. G ₅ : 0,043
Meropenem(G₃)	49,81±2,55	49,70(46,84-53,01)	G ₂ vs. G ₃ : 0,248 G ₂ vs. G ₄ : 0,248 G ₂ vs. G ₅ : 0,248
Piperasilin-Tazobaktam(G₄)	38,56±5,05	38,05(33,91-44,23)	G ₃ vs. G ₄ : 0,021 G ₃ vs. G ₅ : 0,021
Teikoplanin(G₅)	40,09±6,28	41,03(31,83-46,48)	G ₄ vs. G ₅ : 0,773
¹ Mann-Whitney U testi			



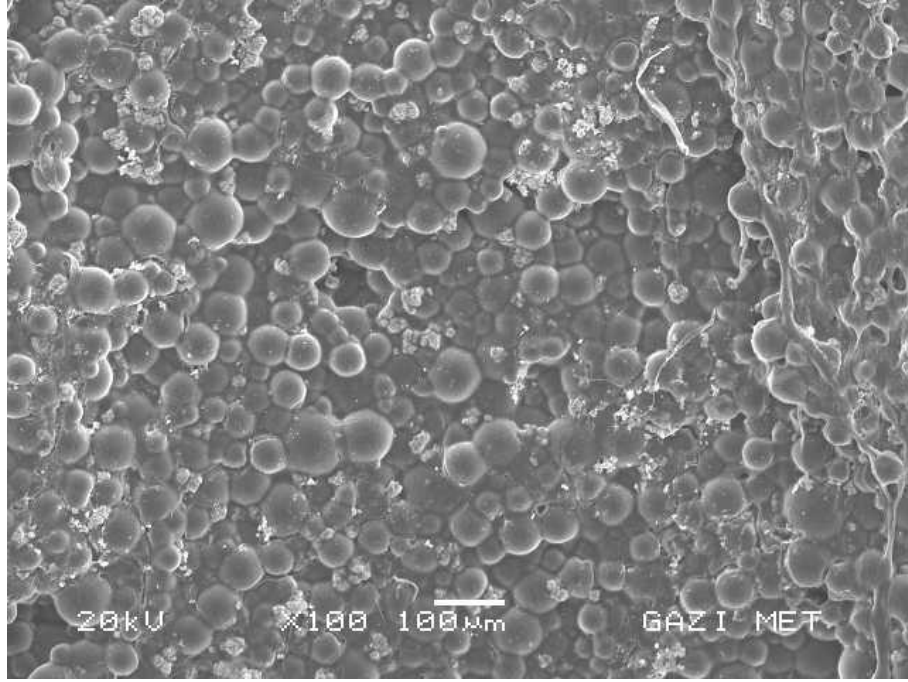
Şekil 11. Grupların 2 gr'lık dozlarına ait MPa değerlerinin Box-Plot Grafiği

Tablo 8'de Antibiyotik gruplarının, 2 gram altında ve üzerinde olan dozlara ait MPa ölçümlerinin karşılaştırma sonuçları sunulmuştur. 5 antibiyotik grubunda da 2 gram altındaki dozlara ait MPa ölçümlerinin 2 gram ve üzerindeki dozlara ait MPa ölçümlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p=0,042$; $0,013$; $0,013$; $0,004$; $0,007$). Bu bulgular ışığında çimentolara % 5 den fazla antibiyotik karıştırılması mekanik dayanıklılığı anlamlı ölçüde azaltmıştır. Piperasilin-tazobaktam için % 2,5 lik antibiyotikli kemik çimentosu 50 MPa olan standart değerin altında kalırken, %2,5'den az antibiyotik içeren çimento örnekleri 50 MPa değerinin üzerinde kalmıştır. Fakat diğer antibiyotikler için % 2,5 ve daha az oranlarda çimentolara antibiyotik karıştırmak mekanik ölçülerde anlamlı değişikliklere sebep olmamaktadır.

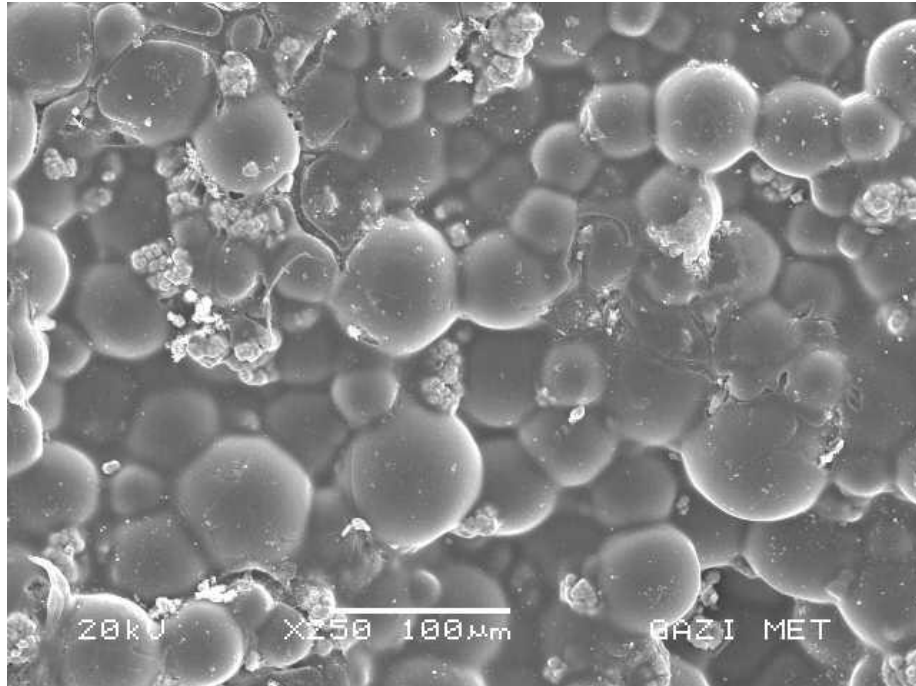
Tablo 8. AB Grupların 2 gram altındaki dozlarına ait MPa değerlerinin daha yüksek dozlara ait MPa değerleri ile karşılaştırılması

	< 2 gr	≥ 2 gr	P ¹
Daptomisin(n=4/12)			0,042
Mean±ss	51,07±4,17	40,79±8,63	
Medyan(min-maks)	51,04(46,13-56,08)	42,28(28,15-53,27)	
Vankomisin(n=4/12)			0,013
Mean±ss	50,40±3,16	34,32±9,84	
Medyan(min-maks)	50,93(46,11-53,63)	33,16(18,13-51,83)	
Meropenem(n=4/12)			0,013
Mean±ss	52,08±2,08	40,24±8,88	
Medyan(min-maks)	52,48(49,24-54,13)	39,61(27,88-53,01)	
Piperasilin-Tazobaktam(n=12/4)			0,004
Mean±ss	48,67±3,68	38,56±5,05	
Medyan(min-maks)	50,48(41,53-52,24)	38,05(33,91-44,23)	
Teikoplanin(n=8/8)			0,007
Mean±ss	46,91±4,83	38,30±6,18	
Medyan(min-maks)	48,52(38,19-52,13)	39,55(27,39-46,48)	
¹ Mann-Whitney U testi			

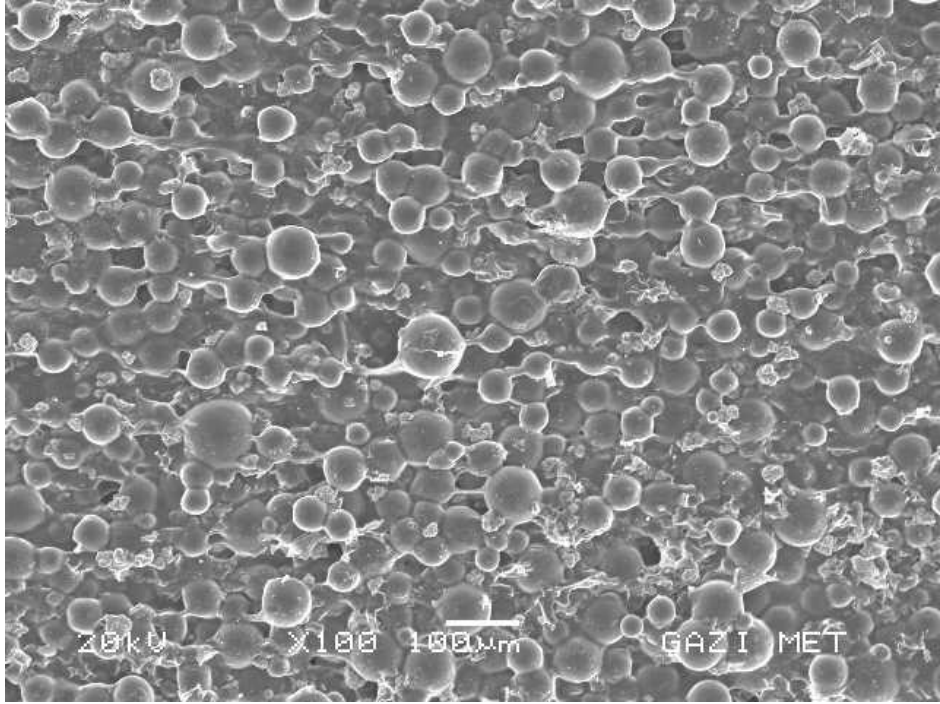
Tüm gruplardan 6 hafta PBS solüsyonunda bekledikten sonra rastgele % 5'lik antibiyotikli çimento örnekleri seçilmiştir. Daha sonra seçilen bu % 5'lik örnekler elektron mikroskopuyla 100x ve 250x büyütme yaparak incelenmiştir.



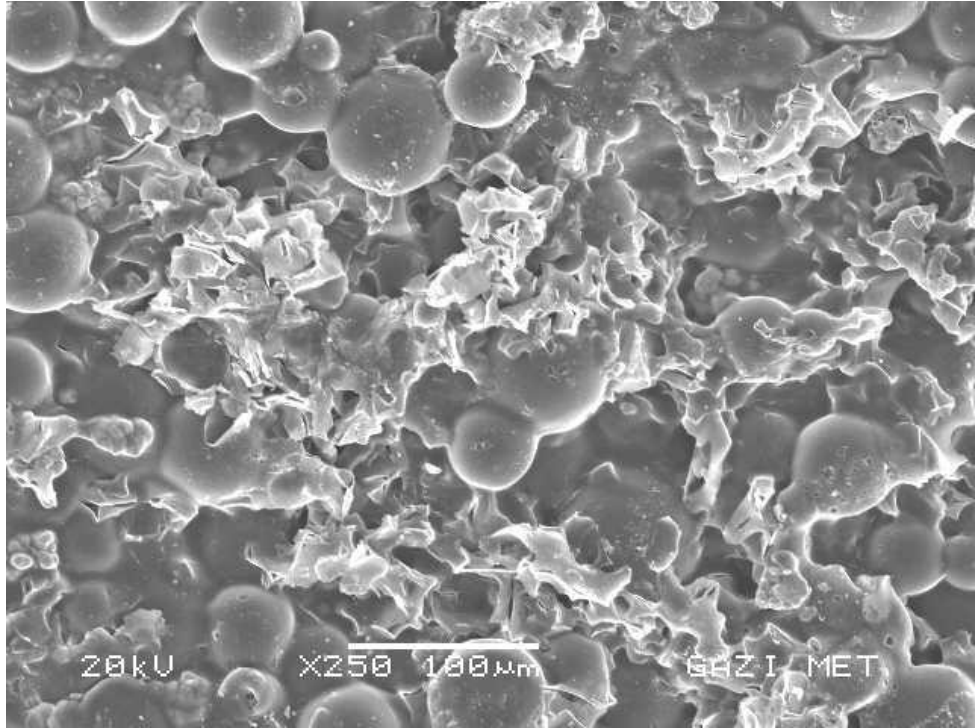
Resim 6. Kontrol grubu çimentonun elektron mikroskopunda 100 X büyütmesi



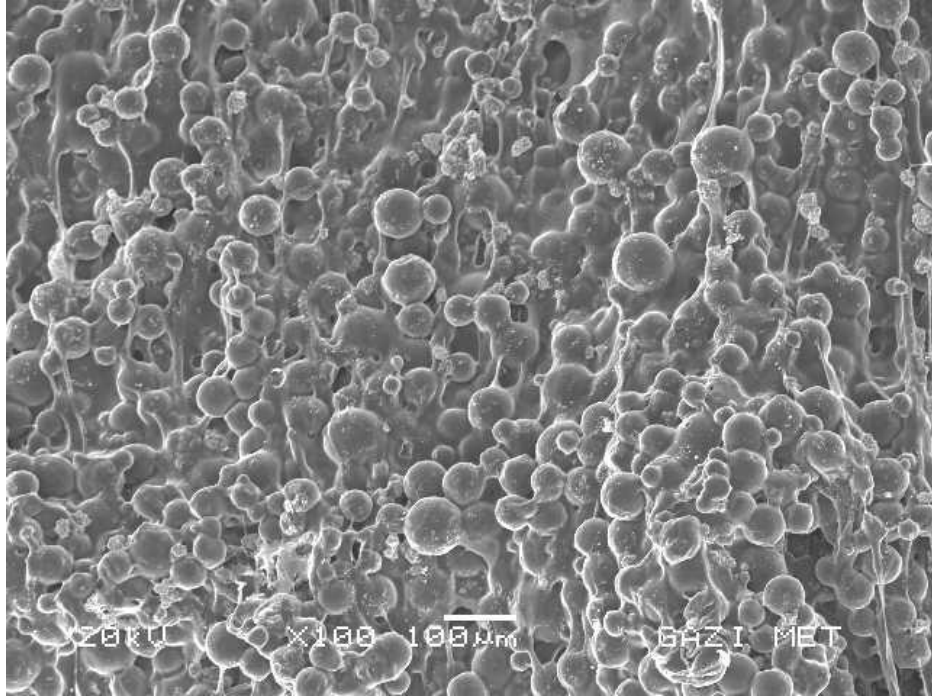
Resim 7. Kontrol grubu çimentonun elektron mikroskopunda 250 X büyütmesi



Resim 8. Daptomisin içeren %5 lik çimentonun elektron mikroskopunda 100 X büyütmesi



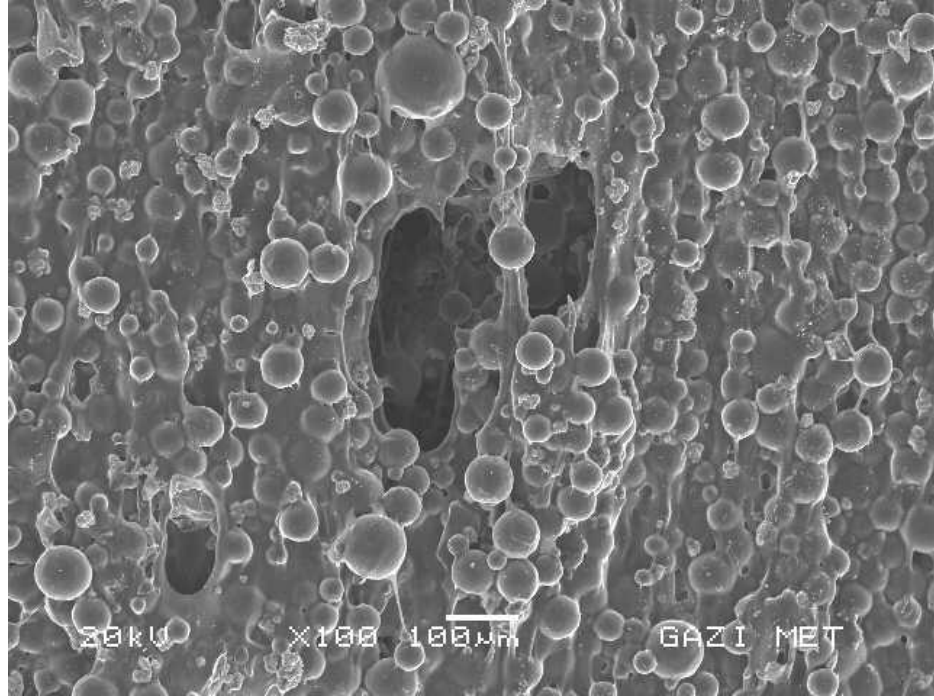
Resim 9. Daptomisin içeren %5 lik çimentonun elektron mikroskopunda 250 X büyütmesi



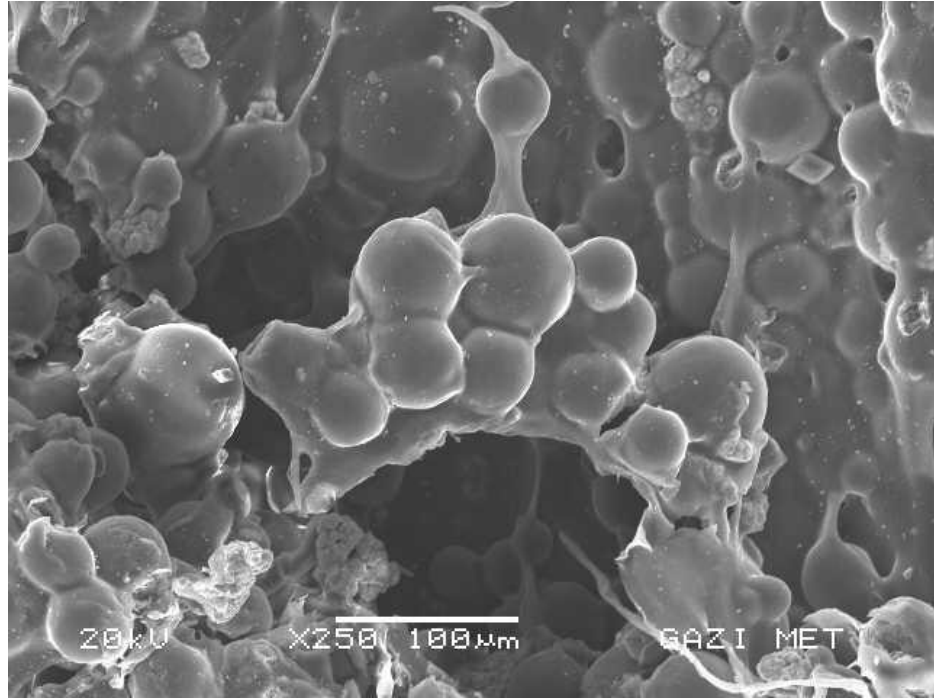
Resim 10. Meropenem içeren %5 lik çimentonun elektron mikroskopunda 100 X büyütmesi



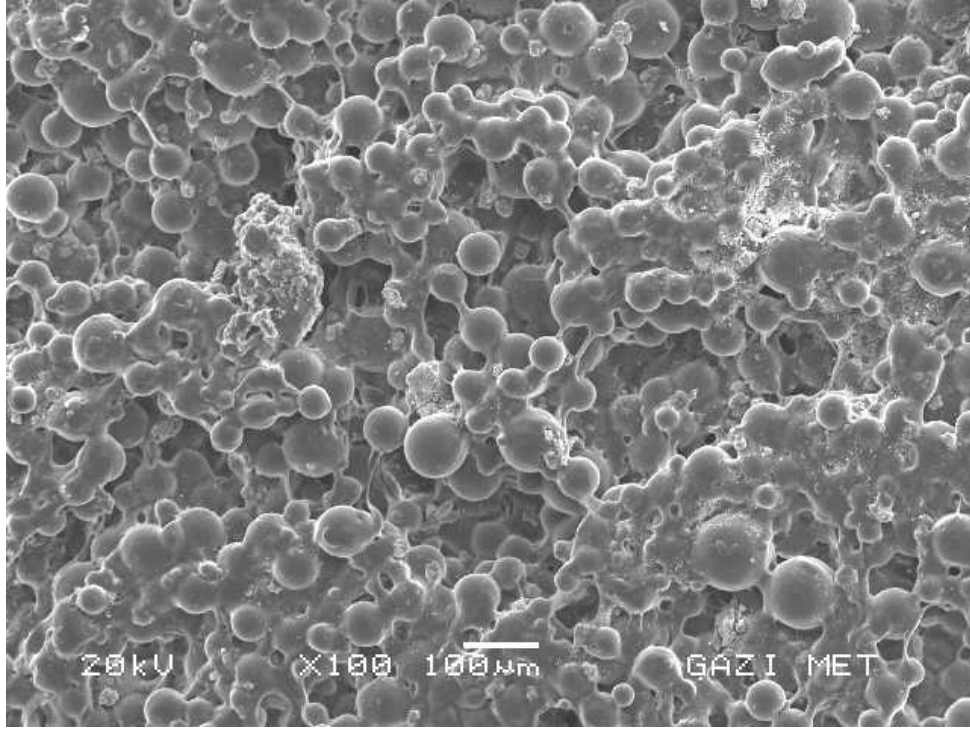
Resim 11. Meropenem içeren %5 lik çimentonun elektron mikroskopunda 250 X büyütmesi



Resim 12. Piperasilin-Tazobaktam içeren %5 lik çimentonun elektron mikroskopunda 100 X büyütmesi



Resim 13. Piperasilin-Tazobaktam içeren %5 lik çimentonun elektron mikroskopunda 250 X büyütmesi



Resim 14. Teikoplanin içeren %5 lik çimentonun elektron mikroskopunda 100 X büyütmesi

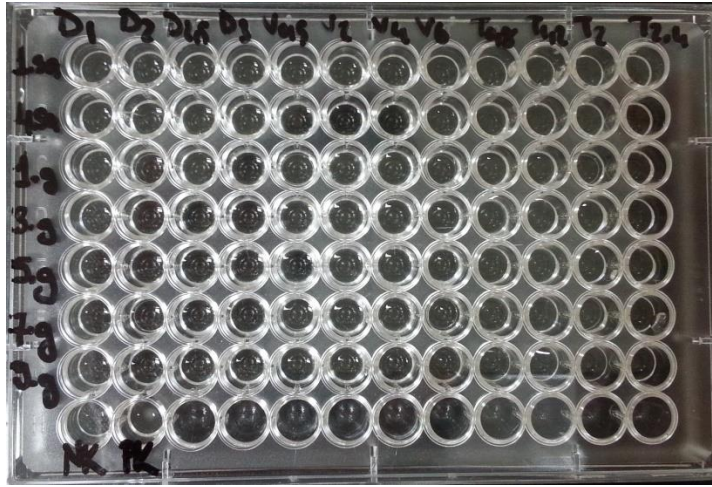


Resim 15. Teikoplanin içeren %5 lik çimentonun elektron mikroskopunda 250 X büyütmesi

Bu görüntülerin analizinde özellikle piperasilin-tazobaktam grubunda ve teikoplanin grubunda ki boşlukların meropenem, daptomisin ve kontrol grubuna göre çok daha fazla olması dikkat çekmiştir. Bu boşlukların özellikle bu iki antibiyotikli çimento grubunda fazla olması, bu grupların diğer üç antibiyotik karışımına göre mekanik olarak daha dayanıksız olmalarını destekler niteliktedir.

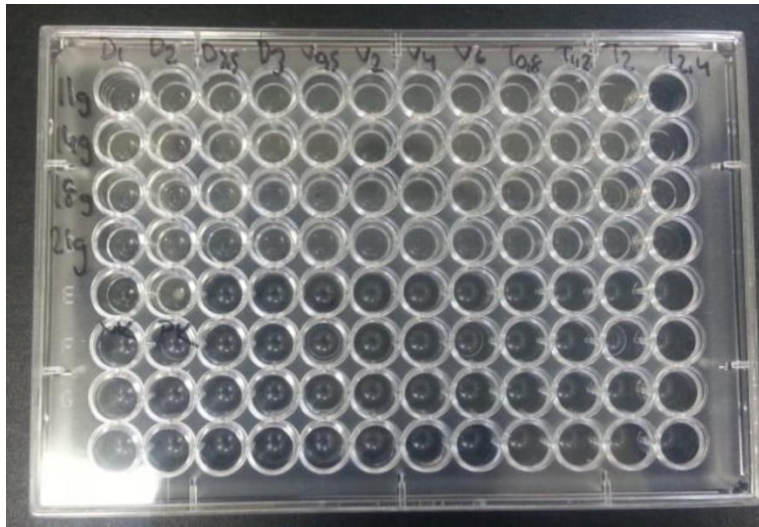
4.2 Antimikrobiyal Bulgular

Çalışmamızdaki kullanılan vankomisin 0.5 gr, 2 gr, 4 gr, 6 gr, teikoplanin 0.8 gr, 1.2 gr, 2 gr, 2.4 gr, daptomisin 1 gr, 2 gr, 2.5 gr, 3 gr ve meropenem 0.5 gr, 2 gr, 4 gr, 6 gr konsantrasyonlarını içeren antibiyotikli çimentolardan alınan örneklerin bulunduğu kuyucuklarda yirmi birinci günün sonunda üreme görülmemiştir. Piperasilin tazobaktam 0,25 gr konsantrasyonunu içeren antibiyotikli çimentodan alınan örneğin bulunduğu kuyucuklarda on sekizinci ve yirmi birinci günlerde üreme gözlenirken, 0.5 gr konsantrasyonlarını içeren antibiyotikli çimentolardan alınan örneklerin bulunduğu kuyucuklarda sadece yirmi birinci günde üreme gözlenmiştir. Piperasilin-tazobaktam 1 gr ve 2 gr konsantrasyonunu içeren antibiyotikli çimentodan alınan örneğin bulunduğu kuyucuklarda ise yirmi bir gün sonunda herhangi bir üreme gözlenmemiştir.



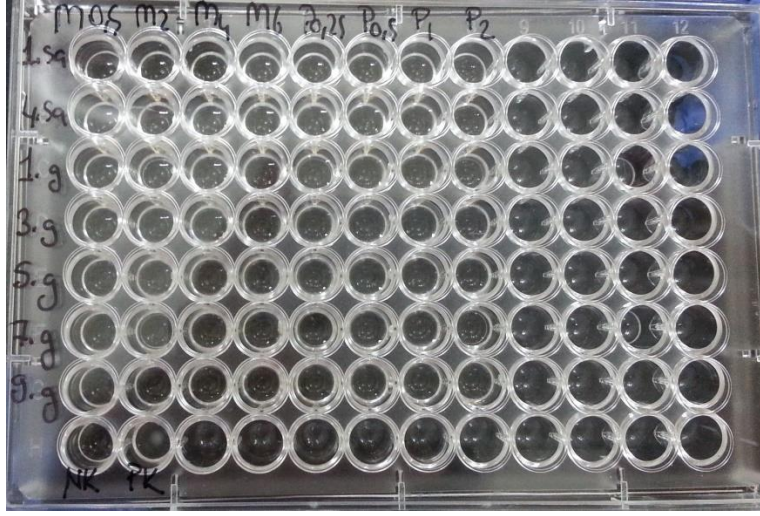
Resim 16. U tabanlı standart mikrop-laklarda 1. saat ve 9. gün arası bakteri üremesi kontrolü

D1: Daptomisin 1 gr, D2: Daptomisin 2 gr, D2,5: Daptomisin 2,5 gr, D3: Daptomisin 3 gr, V0,5: Vankomisin 0.5 gr, V2: Vankomisin 2 gr, V4: Vankomisin 4 gr, V6: vankomisin 6 gr, T0,8: Teikoplanin 0.8 gr, T1,2: Teikoplanin 1,2 gr, T2: Teikoplanin 2 gr, T2,4: Teikoplanin 2,4 gr. 1 sa: 1. Saat, 4 sa: 4. Saat, 1. g: 1. gün, 3. g: 3. gün, 5 g: 5. gün, 7 g: 7. gün, 9 g: 9. gün, NK: Negatif Kontrol, PK: Pozitif Kontrol. Poizitif kontrol grubunda üreme varken diğer gruplarda üreme görülmemiştir.



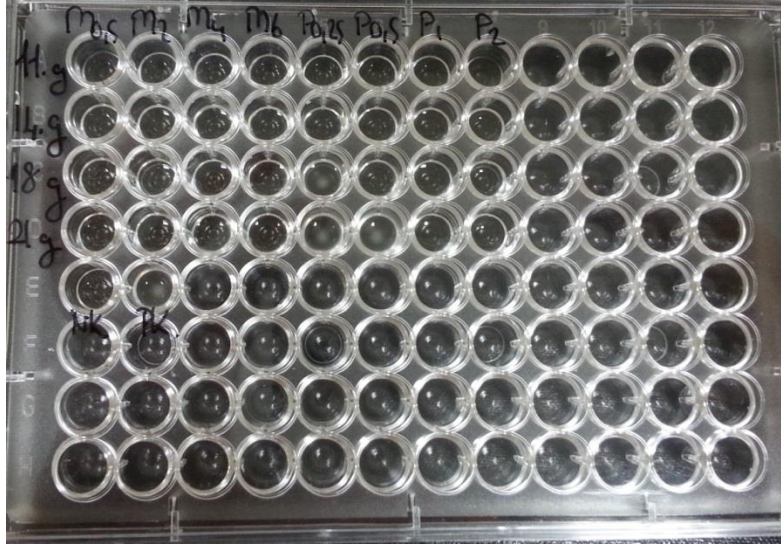
Resim 17. U tabanlı standart mikroplaklarda 11. gün ve 21. gün arası bakteri üremesi kontrolü

D1: Daptomisin 1 gr, D2: Daptomisin 2 gr, D2,5: Daptomisin 2,5 gr, D3: Daptomisin 3 gr, V0,5: Vankomisin 0.5 gr, V2: Vankomisin 2 gr, V4: Vankomisin 4 gr, V6: vankomisin 6 gr, T0,8: Teikoplanin 0.8 gr, T1,2: Teikoplanin 1.2 gr, T2: Teikoplanin 2 gr, T2,4: Teikoplanin 2,4 gr. 11. g: 11. gün, 14. g: 14. gün, 18 g: 18. gün, 21 g: 21. gün, NK: Negatif Kontrol, PK: Pozitif Kontrol. Poizitif kontrol grubunda üreme varken diğer gruplarda üreme görülmemiştir.



Resim 18. U tabanlı standart mikropaklarda 1. saat ve 9. gün arası bakteri üremesi kontrolü

M0,5: Meropenem 0,5 gr, M2: Meropenem 2 gr, M4: Meropenem 4 gr, M6: Meropenem 6 gr, P0,25: Piperasilin-Tazobaktam 0,25 gr, P0,5: Piperasilin-Tazobaktam 0.5 gr, P1: Piperasilin-Tazobaktam 1 gr, P2: Piperasilin-Tazobaktam 2 gr, 1 sa: 1. Saat, 4 sa: 4. Saat, 1. g: 1. gün, 3. g: 3. gün, 5 g: 5. gün, 7 g: 7. gün, 9 g: 9. gün, NK: Negatif Kontrol, PK: Pozitif Kontrol. Pozitif kontrol grubunda üreme varken diğer gruplarda üreme görülmemiştir.



Resim 19. U tabanlı standart mikropaklarda 11. gün ve 21. gün arası bakteri üremesi kontrolü

M0,5: Meropenem 0,5 gr, M2: Meropenem 2 gr, M4: Meropenem 4 gr, M6: Meropenem 6 gr, P0,25: Piperasilin-Tazobaktam 0,25 gr, P0,5: Piperasilin-Tazobaktam 0.5 gr, P1: Piperasilin-Tazobaktam 1 gr, P2: Piperasilin-Tazobaktam 2 gr 11. g: 11. gün, 14. g: 14. gün, 18 g: 18. gün, 21 g: 21. gün, NK: Negatif Kontrol, PK: Pozitif Kontrol. Piperasilin-Tazobaktam grubunun 0,25 gr içeren örneğinde 18. Ve 21. günlerde, yine Piperasilin-Tazobaktam grubunun 0,5 gr içeren örneğinde 21. Günde ve Poizitif kontrol grubunda üreme varken diğer gruplarda üreme görülmemiştir.

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Antibiyotikli kemik çimentoları ortopedik cerrahide pek çok amaçla kullanılabilmektedir. Primer artroplastilerde enfeksiyondan korunmada profilaktik sebeplerle kullanılabildiği gibi, enfekte artroplastilerin çift aşamalı revizyonunun ilk aşamasında spacer ve zincir şeklinde veya antibiyotikli çimento ile sıvanmış geçici protez biçiminde kullanımları mevcuttur. Özellikle çift aşamalı revizyonlarda antibiyotikli spacer yerleştirildikten sonra ikinci ameliyat için bekleme süresinin altı hafta kadar olması yeterlidir (81). Bunların dışında tek aşamalı septik revizyonlarda ve çift aşamalı revizyonların ikinci seansında kalıcı protezin fiksasyonunda da antibiyotikli çimentolar kullanılabilir. Kemik çimentosunda antibiyotik kullanılmasının pek çok avantajı bulunmaktadır. Lokal yüksek antibiyotik seviyesinin sağlanması, düşük sistemik toksisite ve minimal lokal doku toksisitesi bunlardan bazılarıdır. Antibiyotikli kemik çimentoları sayesinde yüksek lokal antibiyotik seviyelerinin oluşması sağlanır ve aynı zamanda uzamış sistemik antibiyotik kullanımının yan etkileri de azaltılmış olur. Kemik çimentosuna eklenen antibiyotiklerle ilgili en önemli problemlerden birisi yüksek dozlarda meydana gelen mekanik güçteki azalmalardır. Antibiyotik emdirilmiş çimentolar, hem lokal antibiyotik salınımında, hemde yük taşımada görev almaktadır. Bu nedenle çimentoya katılacak antibiyotik miktarı mekanik dayanım açısından önem arz etmektedir.

Ortopedik enfeksiyonların tedavisinde çimentolara pekçok antibiyotik ilave edilebilir. Özellikle bu antibiyotikler; ısıdan etkilenmeyen, toz halinde, antibakteriyel etkileri güçlü ve çok fazla direnç gelişmemiş antibiyotiklerden

seçilmelidir. Günümüzde teikoplanin ve vankomisin özellikle gram pozitif bakterilere karşı kullanılan en yaygın antibiyotiklerdir. Son yıllarda çoklu direnç gösteren bakterilere karşı kullanılan daptomisin de sık kullanılan antibiyotikler arasına girmiştir. Gram negatif bakterilere karşı ise piperasilin-tazobaktam ve meropenem sık kullanılan antibiyotiklerdir.

Revizyon cerrahilerinde kültür sonucu ve antibiyograma göre en etkili antibiyotiğin seçilmesi gerekmektedir. Günümüz koşulları değerlendirildiğinde dirençli bakteri enfeksiyonlarına çok sık rastlanmakta ve hazır ticari formdaki antibiyotikli çimentolar bunlara yeteri kadar etki etmemektedir. Özellikle ticari olarak kullanılan antibiyotikli çimentolarda gentamisin ve tobramisin bulunmakta, bunlarda dirençli mikroorganizmalarda etkisiz kalmaktadır. Dirençli mikroorganizmalara etkili olacak uygun antibiyotik elle karıştırma metodu kullanılarak kemik çimentosuna eklenebilir ve uygun antibakteriyel etki sağlanabilir.

Mihael M. ve ark. yaptığı bir çalışmaya göre revizyon operasyonlarının % 22 si implant kaynaklı enfeksiyonlardan meydana gelmektedir (82). Enfeksiyonun meydana getirdiği yıkıcı etkilerden korunmak için çeşitli koruyucu ve tedavi edici teknikleri kullanılmaya başlanmıştır. Gelişen antisepsi ve asepsi teknikleri, laminar hava akımı, ameliyat sırasında uygulanan antibiyotik profilaksisi ve antibiyotikli irigasyon sıvılarının yara yıkanmasında kullanımı, enfeksiyon oranını düşürmek için kullanılan yöntemlerden bazılarıdır.

Biz çalışmamızda, çimentoya eklenen farklı dozlardaki antibiyotik konsantrasyonunun mümkün olduğunca fizyolojik koşullar sağlandığı takdirde meydana getirdikleri antibakteriyel etkinliklerini ve yine fizyolojik koşullara benzer ortamlarda altı hafta kadar bekleyen kemik çimentosunun mekanik özelliklerinin ne kadar etkilendiğini göstermeyi amaçladık. Yapılan daha önceki çalışmalarda farklı kemik çimentolarından antibiyotik salınımı, antibiyotik türü ve miktarı, çimento gözenekliliği, çevre koşulları veya çimento hazırlığı gibi antibiyotik salınımını etkileyen faktörler yaygın olarak incelenmiştir (83, 84). Yapılan çalışmalarda çimentolara antibiyotik ilavesinin, çimento mekanik özelliklerine zarar verebileceği daha önceden bildirilmiştir (85, 86). Fakat bu çalışmaların büyük bir eskikliği olarak bunlar genellikle laboratuvar şartlarında yapılmış olup fizyolojik özellikler dikkate alınmadan gerçekleştirilmiştir. Van de Belt ve ark. yaptığı araştırmada, yüzey pürüzlülüğü, gözeneklilik ve antibiyotik salınımı gibi özellikler seçilen kemik çimentosunun markasına bağlı olarak değişebileceği gösterilmiştir (87). Biz bu çalışmada sık kullanılan Biomet Bone Cement marka (Biomet Orthopaedics Switzerland GmbH Riedstrasse 6) kemik çimentosunu kullandık. Numunelerimizi hazırlarken ameliyathane ortamına benzer şekilde ideal sıcaklık, nem ve steril ortamın uygunluğuna özellikle dikkat edildi (88, 89). Antibiyotikler seçilirken özellikle günümüzde sıklıkla görülen ve protez enfeksiyonuna sebep olan bakterilere etkili olan ve ülkemizde toz halinde bulunabilen antibiyotiklerden seçildi. Bu antibiyotikler genellikle kliniklerde yaygın kullanımda olan veya çalışmalarda etkinlikleri kanıtlanmış olan antibiyotiklerdi. Çalışmamızda beş farklı antibiyotik olarak; piperasilin-tazobaktam, meropenem, vankomisin, teikoplanin ve daptomsin 40 g çimentoya

dört ayrı dozda eklendi. Tüm numunelerimiz steril şartlarda el ile karıştırılarak ameliyathane ortamına benzer ortamda hazırlandı. Bu antibiyotiklerden vankomisin, teikoplanin, daptomisin ve meropenem yüklü çimentodan antibiyotik salınımlarını ve mekanik özelliklerini inceleyen çalışmalar mevcuttur (74, 79, 90, 91). Fakat literatürde özellikle piperasilin-tazobaktamın antibiyotik salınımı ve mekanik özelliklerini ayrıntılı olarak inceleyen bir çalışmaya rastlamadık.

Bertazzoni ve ark. vankomisinin implantasyondan birkaç ay sonra hala antibiyotikli çimentodan salınabileceğini ve periprostetik dokulardaki seviyelerinin, ortopedik protez enfeksiyonlarında yer alan yaygın bakterilerin çoğu için minimal inhibitör konsantrasyonlarını (MİK) aştığını göstermiştir (92). Çimentolarda sıvı alımı difüzyon yolu ile olur ve PMMA'nın mekanik, kimyasal, elastik özelliklerini ve mekanik direnci üzerinde önemli değişikliklere sebep olur. Farklı ticari kemik çimentolarıyla yapılan çalışmalarda PMMA'ların sıvı emilimlerinin yaklaşık % 2 oranlarında olduğu gösterilmiştir. Çimentoların sıvılara doyma zamanları yapılan çalışmalarda değişiklik göstermekle birlikte yaklaşık bir ila üç ay sonra sıvılara doymuş hale geldikleri gösterilmiştir (93). Çalışmamızı altıncı haftada sonlandırdığımızdan dolayı çimentoların denge sıvı alımları tam olarak değerlendirilememiştir.

Farklı antibiyotiklerin çimentolara farklı yüzdelerde karıştırılması farklı mekanik dayanımlar göstermektedir. Örneğin bizim çalışmamızda meropenemin, vankomisine göre çimentoların mekanik özelliklerini daha az etkilediği görülmüş olup bu durum daha önceki çalışmalarda da bizim bulgularımıza benzer şekilde

gösterilmiştir. Vankomisinin, kemik çimentosuna özellikle % 2.5'ten fazla eklenmesi durumunda meropeneme göre daha fazla mekanik kuvvette azalma yarattığı gözlemlenmiştir (94). % 2.5'den az antibiyotik ilavesinde ise hiçbir grupta mekanik dayanıklılıklarda anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çimentoya eklenen antibiyotiklerin tipi; tıpkı antibiyotik salınımda farklılıklar gösterdikleri gibi, sıvıları emme özellikleri bakımından da farklılıklar göstermiştir. Yapılan bir çalışmada benzer bir antibiyotik konsantrasyonu ile (ağırlıkça % 2.5), sefazolin ve aynı miktarda vankomisin karıştırılan çimentolarda farklı sıvı alımları gözlenmiş olup bu durum antibiyotikler arası moleküler ağırlıklar ve antibiyotik içerisindeki parçacıkların morfolojisine bağlanmıştır (95).

Daha önceki çalışmalar, antibiyotik ilavesinin çimentoların mekanik özelliklerini azalttığını göstermiştir (96). Bu azalmanın özellikle ilave edilen antibiyotiğin miktarına bağlı olduğu da gösterilmiştir (97). Çimentoların mekanik özelliklerini etkilemeyecek şekilde antibiyotik ilavesi için maksimum antibiyotik konsantrasyonunu açıkça gösteren bir yayın henüz yoktur. Fakat çoğu yazar ilave edilen antibiyotik konsantrasyonu düşük olduğunda (% 5 ile % 10 arasında) mekanik özelliklerin kabul edilebilir ölçüde etkilendiğini göstermiştir (28, 85). Biz bu çalışmamızda özellikle iki aşamalı protez cerrahilerinde kullanılan çimentonun iki aşama arasındaki altı hafta göz önünde bulundurulduğunda, bu sürede mümkün olduğunca fizyolojik ortam benzeri bir ortamda farklı antibiyotiklerin farklı dozlarda mekanik özelliklerini ve yine bu antibiyotiklerin

farklı dozlarda antibakteriyel özelliklerini değerlendirdik. Çalışmamızın sonunda antibiyotikli çimentoların özellikle altı hafta PBS içeren solüsyonda vücut sıcaklığında beklemeleri ile özellikle antibiyotik içeriği % 2.5'den fazla olan çimentoların bükülmeye karşı mekanik dayanımlarının 50 MPa olan minimal değer altına düştüğünü gözlemledik. Çalışmamızın sonucunda çimentonun mekanik özelliklerinin, eklenen antibiyotik konsantrasyonuna büyük oranda bağlı olduğunu gördük. Antibakteriyel özellikler açısından baktığımızda verilen tüm dozların piperasilin-tazobaktam 0,25 ve 0,50 gr'lık dozları haricinde üç hafta boyunca bakteri üremesini engellediklerini gördük. Bunun dışında diğer antibiyotik grupları için test ettiğimiz dozlarda kullanılan antibiyotikler üç hafta boyunca yeterli oranda antibiyotik salınımı gerçekleştirmiş ve MİK değerinin üzerinde antibiyotik salınımları gerçekleştirmişlerdi.

Nelson ve ark. (92) ve Pelletier ve ark. (98), PBS solüsyonunda bekletilen veya bekletilmeyen çimentoların mekanik özelliklerinde ve çimento davranışlarında önemli farklılıklar bulmuşlardır. Genel olarak PBS solüsyonunda bekletilmeyen antibiyotikli çimentolarda, kullanılan antibiyotik konsantrasyonuna ve tipine bakılmaksızın, antibiyotik eklendikten sonra mekanik özelliklerde önemli değişiklikler saptanmamıştır. Fakat çimentolar, PBS solüsyonunda bekletildikten sonra, tüm çimento gruplarında kuvvet bakımından önemli düşüşler gösterilmiştir. Buradaki kuvvet düşüşleri antibiyotik dozu ve türüne bağlı olarak değişiklikler göstermektedir. Bizim çalışmamızda tüm antibiyotiklerin eklenen dozlara bağlı olarak farklı oranda kuvvet düşüşleri yaşamalarına rağmen genel olarak % 2.5'in altındaki antibiyotik ilavelerinde mekanik dayanımlarının 50 MPa'nın üzerinde olduğu görülmüştür.

Yine biz bu çalışmamızda literatürde yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak maliyet avantajlarını da karşılaştırmayı amaçladık. Literatürde özellikle maliyet açısından karıştırma teknikleri, çimento ve antibiyotik miktarlarına göre maliyet analizi yapılan çalışmalar mevcuttu (99). Bizde özellikle elde ettiğimiz bulgular ışığında maliyet açısından kullanılacak en uygun antibiyotik dozu ve tipini bulmaya çalıştık. Bu antibiyotiklerin ülkemizde güncel fiyat bilgilerine bakacak olursak vankomisinin 0.5 gr içeren flakonunun 13,96 Türk lirası (TL), teikoplaninin 0,20 gr flakonunun 50,72 TL, daptomisinin 0,5 gr içeren flakonunun 221,76 TL, piperasilin-tazobaktamın 4,5 gr içeren flakonunun 32,05 TL ve meropenemin 1 gr içeren flakonun 39,04 TL güncel fiyatları bulunmaktadır. Özellikle çalışmamızda çıkan sonuçlar ışığında piperasilin-tazobaktamın 0,25 gr ve 0,5 gr'lık dozları haricinde ki diğer bütün dozlarındaki antibiyotik konsantrasyonlarının 3 hafta boyunca etkili antibiyotik salınımları olduğunu fakat 0,5 gr üzerindeki dozlarda mekanik dayanımının minimum değer olan 50 MPa'nın altında kaldığını düşünürsek hem mekanik dayanıklılık bakımından hem de antibakteriyel etki bakımından piperasilin-tazobaktamın tek başına gram negatif enfeksiyonların tedavisinde yetersiz olduğu sonucuna vardık. Bu sebeple özellikle gram negatif enfeksiyonlarda meropenem maliyet açısından piperasilin-tazobaktama göre pahalı olmasına rağmen tercih edilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Kullanılan tüm antibiyotiklerin etki ettikleri ve duyarlı oldukları mikroorganizmalar değişiklik göstermekle birlikte özellikle gram pozitif bakterilere karşı antibiyotikler arasından vankomisinin antibakteriyel, maliyet ve mekanik dayanıklılık açısından daha üstün olduğu fakat yine de gerekli durumlarda farklı direnç gösteren bakterilere karşı daptomisin ve teikoplaninin de

kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Vankomsinin % 2,5'lik şekilde ilave edilmesi mekanik olarak az bir farkla 50 MPa'nın üstünde kaldığı için kullanımı avantajlı olmaya maliyet ve antibakteriyel özellikler göz önüne alınarak devam etmektedir. Literatürde yapılan bazı çalışmalarda daptomisin özellikle düşük dozlarda on dördüncü günden sonra antibiyotik salınımının olmadığını bildirmişlerdir (79). Fakat bizim çalışmamızda daptomisin 21 gün boyunca antibakteriyel özelliğini korumuştur.

Çoklu ilaç direnci bulunan gram negatif enfeksiyonlara klinik pratiklerde artık çok sık rastlanmaktadır. Bu enfeksiyonlar genellikle akut başlangıçlı olup, gram negatif enfeksiyonların gram pozitif enfeksiyonlardan daha zor tedavi edildiği kabul edilmiş genel bir görüştür. Gram negatif organizmalar implantla ilişkili ortopedik enfeksiyonların % 10 ile % 20 kadarını oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda özellikle gram negatif bakterilere karşı kullanımlarında piperasilin-tazobaktamın özellikle düşük dozda (0,25 gr ve 0,5 gr) yetersiz antibakteriyel özellikler gösterdiği görülmüştür. Ancak 0,5 gr üzerinde kullanılan piperasilin-tazobaktam uygun antibakteriyel etkinlik gösterebilir. Fakat 1 gr'lık piperasilin-tazobaktamın da mekanik olarak yetersiz olduğu yapılan mekanik ölçümler sonucunda görülmüştür. Bu sebeple piperasilin-tazobaktamın tek başına antibiyotikli çimentolarda kullanılması çok uygun görülmemektedir. Literatürde piperasilin-tazobaktamın antibakteriyel etkinliğini ve mekanik dayanıklılığını bu denli geniş şekilde gösteren çalışmaya rastlanmamıştır. Gram negatiflere etkili meropenemin antibakteriyel ve mekanik olarak % 2,5 oranının altındaki dozlarda etkili olduğu sonucuna vardık. Meropenem farklı dozlarda antibakteriyel etkisini devam ettirdiği bu 21 günlük süreç daha önceki bazı çalışmalarda bizim

bulgularımıza benzer şekilde gösterilmiştir (100). Gram negatif bakteriler açısından bakterilerin direnç durumuna göre bu iki antibiyotik arasında seçim yapmak gerekirse, meropenemin yüksek antibakteriyel özelliği ve daha iyi mekanik dayanım kuvvetinin yüksek olması sebebiyle piperasilin-tazobaktama göre tercih edilebileceğini düşünmekteyiz. Mekanik özelliklerdeki değişiklikler muhtemelen doğrudan sıvı emme işlemi ile ilgilidir. Daha büyük bir sıvı emilimi ve antibiyotik salımı; gözeneklerin, boşlukların ve mikro çatlakların oluşumunun artmasına neden olabilir.

Çalışmamızın bazı sınırlamaları vardı. Diğer çalışmalarda da (62, 95, 101) bildirildiği gibi çimentolar PBS çözeltisi içinde bekletilerek vücut koşulları taklit edilmeye çalışılmıştır. Fakat sağlıklı bir eklemde sinovyal sıvıda proteinler, glikoproteinler gibi farklı maddelerde bulunur ve bunlar çimento özelliklerini etkileyebilir. Bu sebeple bu çalışma sonuçlarını klinik uygulamada kullanırken bu gibi özellikleri akılda tutmak önemlidir. Bizim çalışmamızda antibiyotikler tek başlarına çimentolara eklenmiş olup son yıllardaki diğer bazı çalışmalar gibi farklı antibiyotiklerin sinerjik etkileri ve birbirlerini etkileme potansiyelleri değerlendirilmemiştir (95, 101).

Antibiyotikli çimentoların eklem ortamını taklit eden bir ortamda bekletilmeleri ile mekanik özellikleri arasında bir ilişki olabilir. Çimentoların özellikle uzun süre PBS çözeltisi içinde kalması mekanik özelliklerde azalmaya sebep olabilir. Özellikle doza bağımlı olarak % 2.5'ten fazla antibiyotik eklenmesi çimentolarda mekanik olarak büyük etkiler meydana getirir. Farklı antibiyotik türlerinin PBS içerisinde beklemekle mekanik özellikleri bakımından farklı

oranlarda mekanik kuvvet kayıpları içerir. Özellikle uygulamış olduğumuz farklı dozlardaki antibiyotiklerin antimikrobiyal etkinlikleri de göz önünde bulundurulduğunda hem mekanik dayanımlarını korumak, hem maliyet, hem de yüksek antibiyotik kullanılmasına bağlı toksik etkilerden kaçınmak için uygun dozda antibiyotik kullanılması önemlidir. Özellikle mekanik özellikler ile kullanılan antibiyotiğin beklenen terapötik etkisi arasında bir denge bulma ihtiyacı zorunludur. Bu çalışmada, özellikle 0,25 g ve 0,5 g antibiyotik içeren piperasilin-tazobaktamın antibakteriyel etkileri düşük bulunmuştur. Bu dozların üzerinde ise mekanik olarak gerekli Mpa değerini sağlayamamışlardır. Meropenem, vankomisin, daptomisin ve teikoplanin içeren grupların mekanik özelliklerine bakıldığında ise tüm antibiyotikli çimentoların % 2,5 ve daha az oranda antibiyotik içeren konsantrasyonlarda bükülme testinde sınır değer olan 50 MPa değerinin üzerinde kaldıkları gözlenmiştir.

Çalışma sonucundaki bulgular bize her antibiyotiğin farklı dozlarda farklı MPa değerleri olduğunu göstermiştir. Buradan da sadece antibiyotik dozunun değil türünde mekanik özellikleri değiştirebileceği sonucu çıkabilir. Yine maliyet açısından değerlendirildiğinde gram pozitif bakterilere yönelik vankomisinin maliyet olarak daptomisinden ve teikoplaninden üstün olduğu ve bu üç antibiyotiğe karşı duyarlı patojen varlığında vankomisinin kullanılmasının daha uygun maliyet yarattığı sonucuna ulaşılabilir. Aynı şekilde gram negatif patojen varlığında piperasilin-tazobaktam ve meropenem karşılaştırıldığında antibakteriyel etkinlik ve mekanik dayanıklılık açısından meropenemin daha uygun olduğu sonucuna varılabilir. Tabiki bu sonuçlar etken patojenin tipine göre değişebilir. Örneğin vankomisin ve teikoplanin direnci olan bakterilerde

daptomisin kullanımı zorunludur. Aynı şekilde meropenem direnci olan bir patojende piperasilin-tazobaktam duyarlılık varsa piperasilin-tazobaktam kullanılması zorunludur. Fakat çalışmamız özellikle maliyet açısından patojene yönelik daha pahalı bir antibiyotik kullanılacaksa bile bunun oranının % 2.5'in altında tutulmasının hem mekanik, hem antibakteriyel etkinlik hemde ekonomik olarak en avantajlı kullanım şekli olduğunu düşündürmektedir.

6.KAYNAKLAR

1. 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*. 1993;64(5):497-506.
2. Webb J, Spencer R. The role of polymethylmethacrylate bone cement in modern orthopaedic surgery. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2007;89(7):851-7.
3. Kuehn K-D, Ege W, Gopp U. Acrylic bone cements: composition and properties. *Orthopedic Clinics*. 2005;36(1):17-28.
4. Bibbo C. Treatment of the infected extended ankle arthrodesis after tibiototalcalcanal retrograde nailing. *Techniques in Foot & Ankle Surgery*. 2002;1(1):74-86.
5. Mader JT, Calhoun J, Cobos J. In vitro evaluation of antibiotic diffusion from antibiotic-impregnated biodegradable beads and polymethylmethacrylate beads. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1997;41(2):415-8.
6. Göğüş A, Akman Ş, Göksan S. Antibiyotikli kemik çimentosunun 0. ve 15. günlerde mekanik dayanımı (Surgical Simplex P kemik çimentosu ve teikoplanin ile biyomekanik çalışma). *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2002;36:63-71.
7. Citak M, Argenson J-N, Masri B, Kendoff D, Springer B, Alt V, et al. Spacers. *The Journal of arthroplasty*. 2014;29(2):93-9.
8. Kirschner P. Experimentelle Untersuchungen mechanischer und chemischer Eigenschaften von Knochenzementen nach Langzeitimplantation im menschlichen Körper 1978.
9. Schlag G. Experimentelle und klinische Untersuchungen mit Knochenzementen: ein Beitrag zur Pathogenese und Prophylaxe der akuten intraoperativen Hypotension bei Hüftalloarthroplastiken: Hollinek; 1974.
10. Ascherl R. Science of bone cement. *Orthopedics*. 2005;28.
11. Gheduzzi S, Webb J, Wylde V, Spencer R, Learmonth I, Miles A, editors. Mechanical evaluation of plain and antibiotic laden bone cements: static or viscoelastic properties? *Orthopaedic Proceedings*; 2006: The British Editorial Society of Bone & Joint Surgery.
12. Lee A. The time-dependent properties of polymethylmethacrylate bone cement: the interaction of shape of femoral stems, surface finish and bone cement. *Interfaces in total hip arthroplasty*: Springer; 2000. p. 11-9.
13. Lautenschlager E, Marshall G, Marks K, Schwartz J, Nelson C. Mechanical strength of acrylic bone cements impregnated with antibiotics. *Journal of biomedical materials research*. 1976;10(6):837-45.
14. Standard I. 5833-2002. Implants for Surgery—Acrylic Resin Cements. Geneva, Switzerland: International Standards Organization. 2002.
15. Lin JR, Ahn ES, Schlossberg BM. Cement products and methods of making and using the same. Google Patents; 2014.
16. Kühn K-D. Bone cements: up-to-date comparison of physical and chemical properties of commercial materials: Springer Science & Business Media; 2012.

17. Huiras P, Logan JK, Papadopoulos S, Whitney D. Local antimicrobial administration for prophylaxis of surgical site infections. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2012;32(11):1006-19.
18. Williams D. Dictionary of biomaterials. Liverpool, Liverpool University Press. 1999:42.
19. Kühn K-D. Introduction and scope. *Bone Cements*: Springer; 2000. p. 1-5.
20. Sakoulas G, Gold HS, Cohen RA, Venkataraman L, Moellering RC, Eliopoulos GM. Effects of prolonged vancomycin administration on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a patient with recurrent bacteraemia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2006;57(4):699-704.
21. Chin SJ, Moore GA, Zhang M, Clarke HD, Spangehl MJ, Young SW. The AAHKS Clinical Research Award: Intraosseous Regional Prophylaxis Provides Higher Tissue Concentrations in High BMI Patients in Total Knee Arthroplasty: A Randomized Trial. *The Journal of arthroplasty*. 2018;33(7):S13-S8.
22. Engesæter L, Lie SA, Espehaug B, Furnes O, Vollset SE, Havelin LI. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty Effects of antibiotic prophylaxis systemically and in bone cement on the revision rate of 22,170 primary hip replacements followed 0-14 years in the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 2003;74(6):644-51.
23. Petty W, Spanier S, Shuster J. Prevention of infection after total joint replacement. Experiments with a canine model. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1988;70(4):536-9.
24. Armstrong M, Spencer RF, Lovering AM, Gheduzzi S, Miles A, Learmonth ID. Antibiotic elution from bone cement: a study of common cement-antibiotic combinations. *Hip International*. 2002;12(1):23-7.
25. Marks K, Nelson C, Lautenschlager E. Antibiotic-impregnated acrylic bone cement. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1976;58(3):358-64.
26. 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*. 2005;11(1):17-22.
27. Armstrong MS, Spencer RF, Cunningham JL, Gheduzz S, Miles AW, Learmonth ID. Mechanical characteristics of antibiotic-laden bone cement. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 2002;73(6):688-90.
28. Lewis G, Janna S. Estimation of the optimum loading of an antibiotic powder in an acrylic bone cement: gentamicin sulfate in SmartSet HV. *Acta orthopaedica*. 2006;77(4):622-7.
29. Edin ML, Miclau T, Lester GE, Lindsey RW, Dahners LE. Effect of cefazolin and vancomycin on osteoblasts in vitro. *Clinical orthopaedics and related research*. 1996(333):245-51.
30. Trampuz A, Zimmerli W. Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. *Swiss medical weekly*. 2005;135(17-18):243-51.

31. Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after Total Hip Arthroplasty.: A Study of the Treatment of One Hundred and Six Infections. *JBJS*. 1996;78(4):512-23.
32. Cui Q, Mihalko WM, Shields JS, Ries M, Saleh KJ. Antibiotic-impregnated cement spacers for the treatment of infection associated with total hip or knee arthroplasty. *JBJS*. 2007;89(4):871-82.
33. Langlais F, Belot N, Ropars M, Thomazeau H, Lambotte J, Cathelineau G. Antibiotic cements in articular prostheses: current orthopaedic concepts. *International journal of antimicrobial agents*. 2006;28(2):84-9.
34. Winkler H. Rationale for one stage exchange of infected hip replacement using uncemented implants and antibiotic impregnated bone graft. *International journal of medical sciences*. 2009;6(5):247.
35. Wentworth SJ, Masri BA, Duncan CP, Southworth CB. Hip prosthesis of antibiotic-loaded acrylic cement for the treatment of infections following total hip arthroplasty. *JBJS*. 2002;84:123-8.
36. Buchholz H, Engelbrecht H. Depot effects of various antibiotics mixed with Palacos resins. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizen*. 1970;41(11):511-5.
37. Jiranek WA, Hanssen AD, Greenwald AS. Antibiotic-loaded bone cement for infection prophylaxis in total joint replacement. *JBJS*. 2006;88(11):2487-500.
38. Patel R. Biofilms and antimicrobial resistance. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*. 2005;437:41-7.
39. Lichter JA, Thompson MT, Delgadillo M, Nishikawa T, Rubner MF, Van Vliet KJ. Substrata mechanical stiffness can regulate adhesion of viable bacteria. *Biomacromolecules*. 2008;9(6):1571-8.
40. Hendriks J, Van Horn J, Van Der Mei H, Busscher H. Backgrounds of antibiotic-loaded bone cement and prosthesis-related infection. *Biomaterials*. 2004;25(3):545-56.
41. Schildhauer TA, Robie B, Muhr G, Köller M. Bacterial adherence to tantalum versus commonly used orthopedic metallic implant materials. *Journal of orthopaedic trauma*. 2006;20(7):476-84.
42. Neut D, van de Belt H, Stokroos I, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ. Biomaterial-associated infection of gentamicin-loaded PMMA beads in orthopaedic revision surgery. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2001;47(6):885-91.
43. Kinnari T, Esteban J, Zamora N, Fernandez R, López- Santos C, Yubero F, et al. Effect of surface roughness and sterilization on bacterial adherence to ultra- high molecular weight polyethylene. *Clinical Microbiology and Infection*. 2010;16(7):1036-41.
44. 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*. 2003;74(6):670-6.
45. Hanssen AD. Prophylactic use of antibiotic bone cement: an emerging standard—in opposition¹. *The Journal of arthroplasty*. 2004;19(4):73-7.
46. Bourne RB. Prophylactic use of antibiotic bone cement: An emerging standard—in the affirmative¹. *The Journal of arthroplasty*. 2004;19(4):69-72.

47. 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;2011.
48. Scott C, Higham P, Dumbleton J. Effectiveness of bone cement containing tobramycin: an in vitro susceptibility study of 99 organisms found in infected joint arthroplasty. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1999;81(3):440-3.
49. Elson R, Jephcott A, McGeachie Da, Verettas D. Antibiotic-loaded acrylic cement. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1977;59(2):200-5.
50. Hendriks J, Neut D, Van Horn J, Van der Mei H, Busscher H. Bacterial survival in the interfacial gap in gentamicin-loaded acrylic bone cements. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2005;87(2):272-6.
51. Torrado S, Frutos P, Frutos G. Gentamicin bone cements: characterisation and release (in vitro and in vivo assays). *International journal of pharmaceutics*. 2001;217(1-2):57-69.
52. Powles J, Spencer R, Lovering A. Gentamicin release from old cement during revision hip arthroplasty. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1998;80(4):607-10.
53. 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*. 2004;53(2):329-34.
54. Moojen DJF, Hentenaar B, Vogely HC, Verbout AJ, Castelein RM, Dhert WJ. In vitro release of antibiotics from commercial PMMA beads and articulating hip spacers. *The Journal of arthroplasty*. 2008;23(8):1152-6.
55. Costerton J, Montanaro L, Arciola CR. Biofilm in implant infections: its production and regulation. *The International journal of artificial organs*. 2005;28(11):1062-8.
56. Scott CP, Higham PA. Antibiotic bone cement for the treatment of pseudomonas aeruginosa in joint arthroplasty: Comparison of tobramycin and gentamicin- loaded cements. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*. 2003;64(2):94-8.
57. Dunne N, Hill J, McAfee P, Kirkpatrick R, Patrick S, Tunney M. Incorporation of large amounts of gentamicin sulphate into acrylic bone cement: effect on handling and mechanical properties, antibiotic release, and biofilm formation. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*. 2008;222(3):355-65.
58. Belt Hvd, Neut D, Schenk W, Horn JRv, Mei HCvd, Busscher HJ. Infection of orthopedic implants and the use of antibiotic-loaded bone cements: a review. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 2001;72(6):557-71.
59. Evans RP. Successful treatment of total hip and knee infection with articulating antibiotic components: a modified treatment method. *Clinical Orthopaedics and Related Research (1976-2007)*. 2004;427:37-46.

60. Jiranek W. Antibiotic-loaded cement in total hip replacement: current indications, efficacy, and complications. *Orthopedics*. 2005;28(8):S873-S7.
61. Hsieh P-H, Chen L-H, Chen C-H, Lee MS, 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*. 2004;56(6):1247-52.
62. Klekamp J, Dawson JM, Haas DW, 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*. 1999;14(3):339-46.
63. Oktay Ş, SO K. Reçete yazma kuralları ve rasyonel ilaç kullanımı. İçinde: Kayaalp SO, editör Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji On ikinci baskı Pelikan Tıp ve Teknik Kitapçılık Ltd Şti. 2009:132-43.
64. Bannerman TL, Wadiak D, Kloos W. Susceptibility of *Staphylococcus* species and subspecies to teicoplanin. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1991;35(9):1919-22.
65. Wood MJ. The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1996;37(2):209-22.
66. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, Cruz C, Lancaster MV, Robinson-Dunn B, et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *New England Journal of Medicine*. 1999;340(7):493-501.
67. Shea KW, Cunha BA. Teicoplanin. *The Medical clinics of North America*. 1995;79(4):833-44.
68. Reichardt P, Handrick W, Linke A, Schille R, Kiess W. Leukocytopenia, Thrombocytopenia and Fever Related to Piperacillin/Tazobactam Treatment—A Retrospective Analysis in 38 Children with Cystic Fibrosis. *Infection*. 1999;27(6):355-6.
69. Scheetz MH, McKoy JM, Parada JP, Djulbegovic B, Raisch DW, Yarnold PR, et al. Systematic review of piperacillin-induced neutropenia. *Drug safety*. 2007;30(4):295-306.
70. Moran E, Masters S, Berendt A, McLardy-Smith P, Byren I, Atkins B. Guiding empirical antibiotic therapy in orthopaedics: the microbiology of prosthetic joint infection managed by debridement, irrigation and prosthesis retention. *Journal of Infection*. 2007;55(1):1-7.
71. Cherney DL, Amstutz HC. Total hip replacement in the previously septic hip. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1983;65(9):1256-65.
72. Buchholz H, Elson R, Engelbrecht E, Lodenkamper H, Rottger J, Siegel A. Management of deep infection of total hip replacement. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1981;63(3):342-53.
73. Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clinical orthopaedics and related research*. 2008;466(7):1710-5.
74. Solomon AW, Stott PM, Duffy K, Kumar PA, Holliman RE, Bridle SH. Elution and antibacterial activity of meropenem from implanted acrylic bone cement. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2010;65(8):1834-5.

75. Barry AL, Fuchs PC, Brown SD. In vitro activities of daptomycin against 2,789 clinical isolates from 11 North American medical centers. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2001;45(6):1919-22.
76. Snyderman D, Jacobus N, McDermott L, Lonks J, Boyce J. Comparative in vitro activities of daptomycin and vancomycin against resistant gram-positive pathogens. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2000;44(12):3447-50.
77. Kuechle DK, Landon GC, Musher DM, Noble PC. Elution of vancomycin, daptomycin, and amikacin from acrylic bone cement. *Clinical orthopaedics and related research*. 1991(264):302-8.
78. Jean S-S, Hsueh P-R. Antimicrobial drug resistance in Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2011;110(1):4-13.
79. Carpenter CF, Chambers HF. Daptomycin: another novel agent for treating infections due to drug-resistant gram-positive pathogens. *Clinical infectious diseases*. 2004;38(7):994-1000.
80. Critchley IA, Blosser-Middleton RS, Jones ME, Thornsberry C, Sahm DF, Karlowsky JA. Baseline study to determine in vitro activities of daptomycin against gram-positive pathogens isolated in the United States in 2000-2001. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2003;47(5):1689-93.
81. Bernard L, Legout L, Zürcher-Pfund L, Stern R, Rohner P, Peter R, et al. Six weeks of antibiotic treatment is sufficient following surgery for septic arthroplasty. *Journal of Infection*. 2010;61(2):125-32.
82. Tunney MM, Ramage G, Patrick S, Nixon JR, Murphy PG, Gorman SP. Antimicrobial susceptibility of bacteria isolated from orthopedic implants following revision hip surgery. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1998;42(11):3002-5.
83. 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®*. 2012;470(10):2677-83.
84. Shiramizu K, Lovric V, Leung A, Walsh W. 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*. 2008;9(1):17-22.
85. He Y, Trotignon J, Loty B, Tcharkhtchi A, Verdu J. Effect of antibiotics on the properties of poly (methylmethacrylate)- based bone cement. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*. 2002;63(6):800-6.
86. Simpson P, Dall G, Breusch S, Heisel C. In vitro elution and mechanical properties of antibiotic-loaded SmartSet HV and Palacos R acrylic bone cements. *Der Orthopäde*. 2005;34(12):1255-62.
87. Van de Belt H, Neut D, Uges D, Schenk W, Van Horn J, Van der Mei H, et al. Surface roughness, porosity and wettability of gentamicin-loaded bone cements and their antibiotic release. *Biomaterials*. 2000;21(19):1981-7.
88. Carlsson ÅS, Nilsson J-Å, Blomgren G, Josefsson G, Lindberg LT, Önnarfält R. Low-vs high-viscosity cement in hip arthroplasty: No radiographic

- difference in 226 arthrosis cases followed for 5 years. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 1993;64(3):257-62.
89. Smeds S, Goertzen D, Ivarsson I. Influence of temperature and vacuum mixing on bone cement properties. *Clinical orthopaedics and related research*. 1997(334):326-34.
 90. Hsieh PH, Chang YH, Chen SH, Ueng SW, Shih CH. 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*. 2006;24(8):1615-21.
 91. Hsu YM, Liao CH, Wei YH, Fang HW, Hou HH, Chen CC, et al. Daptomycin- loaded polymethylmethacrylate bone cement for joint arthroplasty surgery. *Artificial organs*. 2014;38(6):484-92.
 92. Nelson RC, Hoffman RO, Burton TA. The effect of antibiotic additions on the mechanical properties of acrylic cement. *Journal of biomedical materials research*. 1978;12(4):473-90.
 93. Nottrott M. Acrylic bone cements: influence of time and environment on physical properties. *Acta Orthopaedica*. 2010;81(sup341):1-27.
 94. Persson C, Baleani M, Guandalini L, Tigani D, Viceconti M. Mechanical effects of the use of vancomycin and meropenem in acrylic bone cement. *Acta orthopaedica*. 2006;77(4):617-21.
 95. Paz E, Sanz-Ruiz P, Abenojar J, Vaquero-Martín J, Forriol F, Del Real JC. Evaluation of elution and mechanical properties of high-dose antibiotic-loaded bone cement: comparative “in vitro” study of the influence of vancomycin and cefazolin. *The Journal of arthroplasty*. 2015;30(8):1423-9.
 96. Masri BA, Duncan CP, Beauchamp CP. Long-term elution of antibiotics from bone-cement: an in vivo study using the prosthesis of antibiotic-loaded acrylic cement (PROSTALAC) system. *The Journal of arthroplasty*. 1998;13(3):331-8.
 97. Brock HS, Moodie PG, Hendricks KJ, McIff TE. Compression strength and porosity of single-antibiotic cement vacuum-mixed with vancomycin. *The Journal of arthroplasty*. 2010;25(6):990-7.
 98. Pelletier MH, Malisano L, Smitham PJ, Okamoto K, Walsh WR. The compressive properties of bone cements containing large doses of antibiotics. *The Journal of arthroplasty*. 2009;24(3):454-60.
 99. Kee JR, Mears SC, Edwards PK, Bushmiaer M, Barnes CL. Standardization of Acrylic Bone Cement Mixing Protocols for Total Knee Arthroplasty Results in Cost Savings. *Orthopedics*. 2018;41(5):e671-e5.
 100. Samuel S, Mathew BS, Veeraraghavan B, Fleming DH, Chittaranjan SB, Prakash JA. In vitro study of elution kinetics and bio-activity of meropenem-loaded acrylic bone cement. *Journal of Orthopaedics and Traumatology*. 2012;13(3):131-6.
 101. Cerretani D, Giorgi G, Fornara P, Bocchi L, Neri L, Ceffa R, et al. The in vitro elution characteristics of vancomycin combined with imipenem-cilastatin in acrylic bone-cements: A pharmacokinetic study. *The Journal of arthroplasty*. 2002;17(5):619-26.

7.ÖZET

Amaç: Antibiyotik yüklü kemik çimentosu, yerleşik bir enfeksiyonun tedavisi için önemli bir tedavi şeklidir. Bununla birlikte günümüzde kemik çimentolarının enfeksiyonu önlenmesindeki rolü, kullanılacak antibiyotiğin tipi, antibiyotiklere direnç, antibiyotiklerin etkinlik ve maliyeti ile ilgili sorunlar halen tartışılmaya devam edilmektedir. Bu çalışma ile biz özellikle 6 hafta gibi uzun bir süre eklem ortamına benzer bir ortamda bekletilen antibiyotikli çimentoların güvenli antibiyotik doz aralıklarını bularak, uygun dozda, uygun mekanik kuvvette ve en ucuz maliyetle antibiyotiği seçebilmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği tarafından yapılmıştır. Çalışmada Gazi Üniversitesi bünyesindeki laboratuvarlar kullanılmıştır. Antibiyotik salınımı ve mekanik test için kullanılan numuneler 19 ± 2 °C sıcaklıkta ameliyathane şartlarında steril olarak hazırlanmıştır.

Bulgular: Çimentolara % 5 den fazla antibiyotik karıştırılması mekanik dayanıklılığı anlamlı ölçüde azaltmıştır. Genel olarak antibiyotikler için % 2.5 ve daha az oranlarda çimentolara antibiyotik karıştırmak mekanik ölçülerde anlamlı değişikliklere sebep olmamaktadır. Piperasilin-tazobaktam grubunun 0,25 gr ve 0,5 gr dozları hariç diğer hiçbir antibiyotikli çimento grubunda 21 gün boyunca üreme olmamıştır.

Sonuçlar: Bu çalışmada, özellikle 0,25 gr ve 0,5 gr'lık antibiyotik dozlarını içeren piperasilin-tazobaktamın antibakteriyel etkileri düşük bulunmuştur. Diğer bütün gruplarda 21 gün boyunca üreme olmamıştır. Meropenem, vankomisin,

daptomisin ve teikoplanin içeren grupların mekanik özelliklerine bakıldığında tüm antibiyotikli çimentoların % 2.5 ve daha az oranda antibiyotik içeren konsantrasyonlarda bükülme testinde sınır değer olan 50 MPa değerinin üzerinde kaldıkları gözlenmiştir. Bu durum piperasilin-tazobaktam grubu için sağlanamamıştır. Çalışma sonucundaki bulgular bize her antibiyotiğin farklı dozlarda farklı MPa değerleri olduğunu göstermiştir. Buradan da sadece antibiyotik dozunun değil türünde mekanik özellikleri değiştirebileceği sonucu çıkarılabilir.

Anahtar kelimeler: Antibiyotikli kemik çimentoları, enfekte diz protezleri, mekanik dayanıklılık

8.SUMMARY

Purpose: Antibiotic-laden bone cement is an important form of treatment for the treatment of an established infection. Today, however, the role of bone cements in the prevention of infection, the type of antibiotic to be used, resistance to antibiotics, the effectiveness and cost of antibiotics are still being discussed. In this study, we aimed to find the safe antibiotic dose intervals of antibiotic cements that are kept in an environment similar to the joint environment for a long time such as 6 weeks, and to choose the antibiotic with the appropriate dosage, suitable mechanical strength and the cheapest cost.

Materials and Methods: This study was done by Gazi University Medical Faculty Orthopedics and Traumatology Clinic. In this study, laboratories in Gazi University were used. Samples used for antibiotic release and mechanical testing were prepared as sterile under operating room conditions at 19 ± 2 °C.

Results: Mixing more than % 5 antibiotics to cements significantly reduced mechanical strength. Generally, antibiotic mixing in cements at % 2.5 or less for antibiotics does not cause significant changes in mechanical measurements. No other antibiotic cement group except for 0.25 g and 0.5 g of the piperacillin-tazobactam group underwent no reproduction for 21 days.

Conclusions: In this study, especially antibacterial effects of piperacillin-tazobactam with 0.25 g and 0.5 g antibiotics were found to be low. There was no reproduction in all other groups for 21 days. When the mechanical properties of the groups containing meropenem, vancomycin, daptomycin and teicoplanin were examined, it was observed that all antibiotic cements remained above the limit

value of 50 MPa in the bending test with % 2.5 or less concentration of antibiotics. This was not achieved for the piperacillin-tazobactam group. The results of the study showed that each antibiotic had different MPa values at different doses. From this, it may be concluded that not only the antibiotic dose but also the mechanical properties can be changed.

Key Words: Antibiotic bone cements, infected knee prostheses, mechanical strength

9.ÖZGEÇMİŞ

Adı soyadı: Tarık Elma

Doğum tarihi ve yeri: 1989, Elazığ

Mezuniyet:

2013: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yabancı dil bilgisi: İngilizce

Bugüne kadar çalıştığı kurum / kuruluşları:

Başkale Aile Ve Toplum Sağlığı Merkezi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji ABD