



Antibiyotikli kemik çimentosunun 0 ve 15. günlerde mekanik dayanımı

Surgical Simplex P kemik çimentosu ve teikoplanin ile biyomekanik çalışma

Mechanical strength of antibiotic-impregnated bone cement on Day 0 and Day 15: a biomechanical study with Surgical Simplex P and teicoplanin

Abdullah GÖĞÜŞ, ¹ Şenol AKMAN, ² S. Bora GÖKSAN, ³ Ergün BOZDAĞ ⁴

¹Kadir Has Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, ²Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, ³İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, ⁴İstanbul Teknik Üniversitesi Mukavemet Kürsüsü

Amaç: Mekanik dayanım açısından 40 gr belirli bir kemik çimentosuna katılabilecek belirli bir antibiyotik miktarının maksimum dozu "0. gün" ve antibiyotik salınımı sonrası "15. gün" için araştırıldı.

Çalışma planı: 40 g Surgical Simplex P kemik çimentosuna 0, 400, 800, 1200, 1600, 2000, 3200 ve 4000 mg teikoplanin katılarak sekiz deney grubu oluşturuldu. Kompresyon ve dört nokta eğme mekanik dayanım testleri için üçüncü kuşak sement hazırlama ve uygulama koşullarında örnekler elde edildi. Her bir konsantrasyon için "0. gün" ve "15. gün" için 10'ar örnek oluşturuldu. Örneklerin mekanik dayanım testleri ASTM ve ISO standartlarına göre "0. gün" ve 37° C su banyosunda antibiyotik salınımı sonrası "15. gün"de yapıldı. Değişik antibiyotik konsantrasyonları 0 mg kontrol grubu ile, ayrıca aynı antibiyotik konsantrasyonlarının 0. gün ve 15. gün mekanik test sonuçları karşılaştırıldı.

Sonuçlar: Kompresyon testlerinde "0. gün" grubu içinde anlamlı farklılık bulunmadı; "15. gün" grubunda ise 800 mg'den itibaren anlamlı dayanım azalması saptandı. Her iki grupta tüm konsantrasyonlarda elde edilen mekanik dayanım değerleri ASTM alt limiti olan 70 MPa'nın üzerindedir. Dört nokta eğme testinde "0. gün" grubunda 1200 mg'den itibaren, "15. gün" grubunda ise 400 mg'den itibaren anlamlı dayanım azalması saptandı. "15. gün" grubundan 4000 mg ISO'nun alt limiti olan 50 MPa'nın altında kalırken, 3200 ve 2000 mg gruplarında 50 MPa'ya çok yakın sonuçlar elde edildi.

Çıkarımlar: Deney sonuçları, üçüncü kuşak çimento hazırlama ve uygulama koşullarında, 40 gr Surgical Simplex P kemik çimentosuna güvenle katılabilecek en yüksek teikoplanin dozunun 1600 mg olduğunu gösterdi.

Anahtar sözcükler: Antibiyotik/uygulama ve doz; kemik çimentosu; yüzey özellikleri; stres, mekanik; teikoplanin/terapötik kullanım; gerilim kuvveti.

Objectives: To determine the maximum amount of a specific antibiotic added to 40 g acrylic bone cement in terms of the effect on mechanical properties of the bone cement on Day 0 and after antibiotic release on Day 15.

Methods: In an experimental design, eight teicoplanin doses (0, 400 mg, 800 mg, 1200 mg, 1600 mg, 2000 mg, 3200 mg and 4000 mg) were added to bone cement (Surgical Simplex P). Specimens were prepared using the third generation cementing technique to determine the compressive strength and four-point bending strength according to ASTM and ISO standards, respectively. For each concentration, 10 samples were prepared for Day 0 and Day 15. Mechanical tests were performed on Day 0 and after antibiotic leaching in water at 37° C on Day 15. 0 mg specimens served as controls and mechanical strengths for each antibiotic concentration on Day 0 and Day 15 were compared.

Results: In compression tests, Day 0 samples showed no significant differences, whereas Day 15 samples starting with 800 mg exhibited significant decreases in compressive strength. However, the compressive strengths were above the minimum standard of 70 MPa set by ASTM at all concentrations and in all groups. Four-point bending tests demonstrated significant decreases in strength starting with 1200 mg in Day 0 samples, and with 400 mg in Day 15 samples. Four-point bending strengths of 2000 mg, 3200 mg, and 4000 mg samples decreased below, or approximated closely the minimum standard of 50 MPa set by ISO on Day 15.

Conclusion: Our results suggest that the maximum amount of teicoplanin dose to be safely added to 40 g of Surgical Simplex P is 1600 mg when third generation cement mixing and application techniques are employed.

Key words: Antibiotics/administration & dosage; bone cements; surface properties; stress, mechanical; teicoplanin/therapeutic use; tensile strength.

1960'lı yılların ortalarından itibaren kalça, 1980'lerin başından itibaren diz artroplastileri ortopedistler tarafından uygulanan en yaygın ve başarılı cerrahi girişimlerden olmuştur. Enfeksiyon eklem artroplastisi sonrası gelişebilecek en ciddi komplikasyonlardan biridir. Çoğul cerrahi girişimler, uzun süre hastanede yatış ve poliklinik takipleri ve suboptimal sonuçlar enfekte artroplastik girişimlerin karakteristik ortak özellikleridir. Enfeksiyonun hasta ve hekimde yarattığı travma, araştırmacıları enfeksiyon sıklığını azaltmak için değişik koruyucu ve tedavi edici teknikleri geliştirmeye zorlamıştır. Gelişen antisepsi ve asepsi teknikleri, laminar hava akımı ve ultraviyolenin ameliyathanelerde kullanılması, ameliyat sırasında uygulanan antibiyotik profilaksisi ve antibiyotikli irigasyon sıvılarının yara yıkanmasında kullanımı, enfeksiyon oranlarını düşürmek için başvurulan yöntemlerden bazılarıdır. Ameliyat sahasında antibiyotik kullanımının bir diğer yolu da kemik çimentosunun içine antibiyotik katılmasıdır. Bu fikri ilk geliştirenler Buchholz ve ark.^[1] 1970 yılında 2 gr gentamisin tozunu 40 gr Palacos® (Smith & Nephew Orthopaedics, Memphis, TN-A.B.D.) kemik çimentosuna katarak primer kalça artroplastisi olgularında enfeksiyon oranını %1.2'den %0.09'a düşürmüşlerdir. Aynı grup tarafından enfekte total kalça artroplastilerinin tek aşamalı revizyonunda antibiyotikli kemik çimentosunun kullanımı sonucu %70 oranında başarılı sonuç bildirilmiştir.^[1] Bugüne kadar yapılan birçok in vitro ve in vivo çalışmada, Palacos®-gentamisin dışında termostabil değişik antibiyotiklerin çoğu mikroorganizmanın minimal inhibitör konsantrasyonu (MİK) ve minimal bakterisit konsantrasyonu (MBK) üzerinde lokal antibiyotik düzeyi sağlayarak farklı kemik çimentolarından salılabildikleri gösterilmiştir.^[2-7]

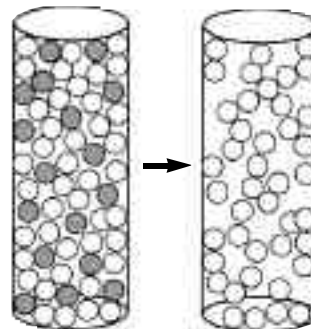
Ortopedik enfeksiyonlarda izole edilen başlıca mikroorganizma Gram-pozitif koklar, özellikle metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'dur (MRSA). Ancak bu mikroorganizma vankomisin veya teikoplanin gibi güçlü antibiyotiklere duyarlıdır.^[8-11] Şu anda gerek ülkemizde gerek yabancı ülkelerde bu iki antibiyotiği içeren hazır kemik çimentosu bulunmamaktadır. Bu nedenle, bu antibiyotiklerin profilaktik veya terapötik amaçlı kullanımları ancak toz halindeki çimentoya ameliyathane şartlarında karıştırılması ile mümkün olmaktadır. Teikoplaninin kemik çimentosunun mekanik

dayanıklılığına etkisini gösteren tek çalışma bu çalışmanın yazarlarından biri tarafından daha önce yapılmış;^[12] numuneler hazırlandıktan 24±2 saat sonra yapılan kompresyon testinde 2 grama kadar teikoplanin 40 gr Cemex® (Isoplastic, Tecres Spa, İtalya) kemik çimentosuna katılabileceği gösterilmiştir.^[12] Ancak klinik uygulamada durum biraz daha farklılık göstermektedir: İmplantasyon sonrası çimento yüzeyindeki antibiyotik molekülleri hemen salınmaya başlar; salındıkları yerde hava hâbeciklerine benzer boşluklar kalmakta ve porozite artmaktadır (Şekil 1). Mekanik dayanıklılığı etkileyen başlıca faktörün porozite olması,^[13-17] bize, antibiyotik salınımı sonrası 40 gr çimento tozuna güvenle katılabilecek antibiyotik miktarının 2 gramdan daha az olabileceğini düşündürdü.

Bu çalışmada, MRSA'ya karşı etkili olan ve ülkemizde de son yıllarda bulunan teikoplanin (Targocid®, steril toz, Hoechst Marion Roussel) ve tüm dünyada ve ülkemizde de en yaygın kullanılan kemik çimentolarından biri olan Surgical Simplex P (Howmedica, Shannon, Co. Clare, İrlanda) kullanılarak, 0. ve 15. günlerde yapılan kompresyon ve dört nokta eğme mekanik dayanıklılık deneyleri ile 40 gr çimento tozuna güvenle katılabilecek maksimum antibiyotik miktarının belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve yöntem

Çalışmamızda kompresyon testi için Amerikan Test ve Malzemeler Cemiyeti'nin (American Society for Testing and Materials, ASTM) F 451-99a kodlu "akrilik kemik çimentosu için standart özellikler" bölümündeki yöntem esas alındı.^[18] Dört nokta eğme testi için Uluslararası Standardizasyon Organizasyonu'nun (International Organization for Standardization, ISO) 5833 kodlu yöntemi kullanıldı.^[19]



Şekil 1. Gri renkli antibiyotik moleküllerinin kemik çimento yüzeyinden salınımı sonrası porozite artmaktadır.

Çimento ve antibiyotik

Kemik çimentosu olarak yüksek viskoziteli, radiopak medium olarak barium sulfat içeren Surgical Simplex P kullanıldı (Tablo 1). Teikoplanin, ülkemizde ticari olarak 200 ve 400 mg'lık flakonlar şeklinde piyasada bulunmaktadır. Her 400 mg teikoplanin flakonunda ayrıca 24 mg sodyum klorür bulunmaktadır. Çalışmamızda 40 gr çimento tozuna 0 mg, 400 mg, 800 mg, 1200 mg, 1600 mg, 2000 mg, 3200 mg ve 4000 mg teikoplanin katılarak sekiz grup oluşturuldu. Her antibiyotik konsantrasyonu için 10'ar adet kompresyon ve 10'ar adet dört nokta eğme örneği "0. gün" ve "15. gün" grupları için ayrı ayrı hazırlandı.

Antibiyotikli çimentonun hazırlanışı

Teikoplaninin toprak halindeki bölümleri ezilerek tamamen toz haline getirildikten sonra ameliyat şartlarında yapıldığı şekilde ve göz kararı ile aynı miktarda çimento tozu ile harmanlandı ve aynı işlem çimento bitene kadar tekrarlandı. Sonuçta 40 gr çimento tozunda homojen bir antibiyotik dağılımı elde edildi. Çimentoya karıştırılan antibiyotik miktarı arttıkça, özellikle 3200 ve 4000 mg dozlarda, karışımın renginin uçuk sarıya döndüğü gözlemlendi. Ayrıca antibiyotik miktarı arttıkça, özellikle 3200 ve 4000 mg gruplarında, viskozitenin azaldığı ve çimentonun sertleşme süresinin uzadığı gözlemlendi. Antibiyotikli çimentoya sıvı monomer eklenmesi sonrası karıştırma işlemi Summit® karıştırma ve tabanca seti (Summit Medical Ltd., Gloucestershire, İngiltere) kullanılarak vakum altında yapıldı.

Kompresyon test örneklerinin hazırlanması

ASTM F 451-99a bölümünde belirtilen kalıplarda hazırlanan test örnekleri, yüksekliği 12 mm, çapı 6 mm olan silindirlere oluştuyordu. Özel olarak yaptırılan 48 delikli plak, çıkartmayı kolaylaştırmak için deliklerin içine az miktarda sıvı vazelin

püskürtüldükten sonra, Summit şırınga sistemi ile doldurulup, iki deliksiz aynı boyuttaki plaka arasında mengene ile sıkıştırıldı ve çimentonun sertleşmesi bekledi. Kalıplardan özel çıkartıcısı yardımıyla çıkartılan örneklerin uçlarının düzgün ve birbirine dik olmasına dikkat edildi. Silindirik örnekler imalat sırasında oluşabilecek hatalara (hava habbeciği, yüzey düzensizliği v.b.) karşı gözle ve radyografik olarak incelendi. Kesit yüzeyinin %10'undan fazlasını ilgilendiren kusurlu örnekler değerlendirilmeye alınmadı.

Dört nokta eğme test örneklerinin hazırlanması

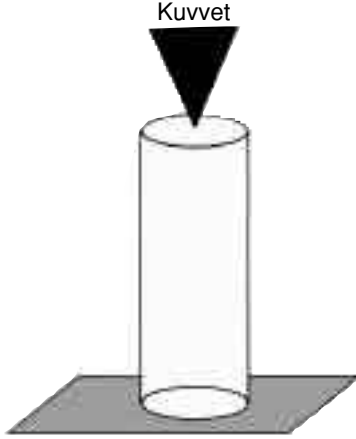
ISO 5833 yönetmeliğine göre 3.3x10x75 mm boyutlarında dikdörtgenler prizması şeklindeki örnekler, bu iş için özel olarak yaptırılan kalıplar yardımı ile üretildi. Çıkartmayı kolaylaştıran sıvı vazelin sürüldükten sonra Summit şırınga sistemi ile vakum altında hazırlanan çimento ile kalıplar dolduruldu, iki deliksiz kalıp arasında mengene ile sıkıştırıldı ve sertleşmesi bekledi. Kalıplardan çıkartılan örnekler gözle ve radyolojik olarak üretim hatası açısından incelendi; %10'dan fazla kusurlu örnekler elimine edildi değerlendirilmeye alınmadı.

Kompresyon testi

"0. gün" örnekleri, hazırlandıktan sonra 24±2 saat oda ısısında bekletilip test edildi (Şekil 2). "15. gün" örnekleri 37° C'a ayarlanmış su banyosu içinde, her bir grup ayrı plastik kutularda olmak üzere 100 ml izotonik serum içine kondu. Yirmi dört saatte bir kaplar ve izotonik serum değiştirildi. Bu şekilde difüzyon ile serumla salınan antibiyotik ortamdan uzaklaştırıldı ve in vivo koşullar simule edildi. Antibiyotik salınımının çok büyük oranda gerçekleştiği varsayılarak^[4,6,7,20,21] kompresyon testleri 15. günün sonunda tekrarlandı. Silindirler 25 mm/dak hızla yüklendi; %2'lik kalıcı deformasyon oluşturan stres (%2 proof stress), streste artma olmaksızın strain'in

Tablo 1. Surgical Simplex P çimentosunun kompozisyonu^[14]

	Toz	Likit
29.4 g	Poli (metil metakrilat, styrene)	18.31 g metil metakrilat (=19.50 ml)
6.0 g	Poli (metil metakrilat)	0.48 g N, N-dimetil-p-toluidine (=0.50 ml)
4.0 g	Barium sulfat	80 ppm hidrokinon
0.6 g	BPO	
-----		-----
40.0 g		18.79 g (20 ml)



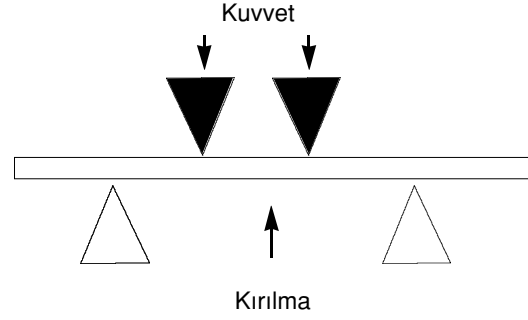
Şekil 2. ASTM F 451-99a standardına göre üretilen 12 mm yükseklik ve 6 mm çapındaki test örneklerine kompresyon kuvvetinin uygulanımı.

arttığı nokta (upper yield point) veya örneğin kırılmasından hangisi daha önce gerçekleşirse mekanik dayanım sınırı (failure load) olarak kabul edildi.

Dört nokta eğme testi

“0. gün” ve “15. gün” test örneklerinin hazırlanması kompresyon örnekleri ile aynı şekilde yapıldı. Çubuklar 5 mm/dak hız ile kırılıncaya kadar yüklenildi (Şekil 3). Kırılma anında okunan kuvvet mekanik dayanım sınırı olarak kabul edildi.

Tüm mekanik testler İstanbul Teknik Üniversitesi Makina Fakültesi Mukavemet Birimi Labora-

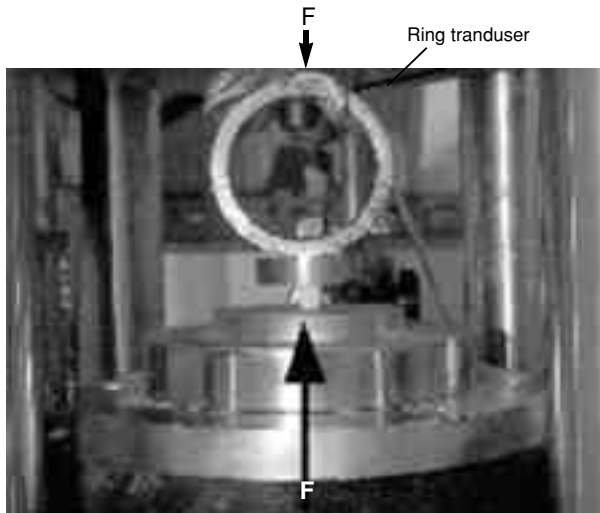


Şekil 3. ISO 5833 standardına göre üretilen 3.3x10x75 mm boyutlarındaki test örneklerine dört nokta eğme kuvvetlerinin uygulanımı.

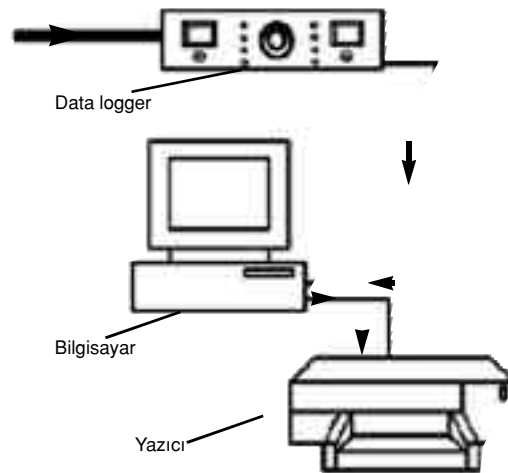
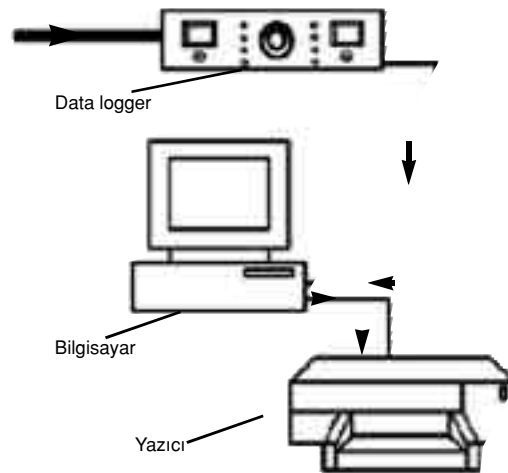
tuvarı'nda yapıldı. Test cihazında (Universal Material Testing Machine, TecQuipment Ltd, Model/Seri No: SM 100/J1007/4, İngiltere) deney parçaları kompresyon kuvvetleri ve eğme momentleri uygulamak üzere hazırlanmış olan düzeneklere yerleştirildi, farklı kompresyon ve eğme kuvvetleri uygulandı. Kuvvetler dört adet strainage'den oluşturulan ring şeklindeki kuvvet transduseri yardımıyla birim şekil değişimi olarak strainage köprüsü ve Data Logger (Tecquipment Ltd., Model / Seri No: E31 / J3080 / 3, İngiltere) cihazından okundu. Bu değerler Data Logger cihazından bilgisayara aktarıldı. Terminal programı yardımıyla Excel dosyası şeklinde kaydedildi (Şekil 4).

Hesaplar ve istatistiksel analiz

Birim şekil değişimi değerleri kalibrasyon sonucunda kuvvete çevrilerek, her bir deney parçası için



Şekil 4. Deney düzeneği.



kompresyon ve kırılma kuvvetleri belirlendi. Korelasyon uygulamaları Microsoft Excel programında yapıldı. Birim şekil değiştirme değerleri kuvvet cinsinden bulunduktan sonra, (i) kompresyon zorlanması için bulunan kuvvet değerleri, kompresyon test örneklerinin kesit alanına bölünerek zorlanma gerilmesi MPa (N/mm²) cinsinden bulundu. (ii) Eğme zorlanması için bulunan kuvvet değerleri, tek eksenli eğme zorlanması hesap esaslarına göre yapılarak, eğme gerilme değerleri MPa (N/mm²) cinsinden bulundu.

İstatistiksel değerlendirmeler INSTANT paket programı (GraphPad Software V. 2.02 Dr. Granger, LSV Medical Center) kullanılarak yapıldı. Kompresyon ve dört nokta testleri birbirlerinden ayrı olarak değerlendirildiler. Farklı antibiyotik dozlarının aynı grup içinde karşılaştırılmasında parametrik test olarak ANOVA (one-way analysis of variance) “unpaired t-test”; “0. gün” ve “15. gün” gruplarının karşılaştırılmasında ise parametrik ANOVA “paired t-test” kullanıldı. İstatistiksel analizler %95 güven aralığında yapıldı. Anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edildi.

Sonuçlar

Kompresyon testi

“0. gün” ve “15. gün” gruplarında tüm antibiyotik konsantrasyonlarında ASTM F 451-99a standardında öngörülen alt limit değer olan 70 Mpa'nın^[18] üzerinde değerler elde edildi (Tablo 2, Tablo 3, Şekil 5a). “0. gün” grubu içinde 0 mg kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı. “15.

gün” grubunda ise 400 mg grubu dışında diğer altı grubun tümünün mekanik dayanım değerlerinde istatistiksel olarak çok anlamlı azalma saptandı. “0. gün” ve “15. gün” gruplararası karşılaştırmada ise anlamlı derecede farklı sonuç elde edilmedi.

Dört nokta eğme testi

ISO'nun belirlediği alt limit olan 50 Mpa'nın^[19] altında sadece “15. gün” grubundan 4000 mg kalırken, standart sapmaları göz önüne alındığında yine “15. gün” grubundan 2000 mg ve 3200 mg'lerin de alt sınıra çok yakın oldukları görüldü (Tablo 4, Tablo 5, Şekil 5b). “0. gün” grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 1200 mg'den itibaren antibiyotik dozu arttıkça çok anlamlılık kazanan bir dayanım azalması saptanırken, “15. gün” grubunda 400 mg grubundan itibaren artan anlamlı farklılık saptandı. “0. gün” ve “15. gün” karşılaştırıldığında 400, 800 mg grupları için anlamlı (p<0.05) ve 2000, 3200 ve 4000 mg grupları için çok anlamlı (p<0.0005) azalma gözlemlendi.

Tartışma

Antibiyotikli kemik çimentosu ortopedik cerrahide birçok amaçla kullanılmaktadır. Primer artroplastilerde profilaktik amaçla kullanılabilirdiği gibi,^[1,2] enfekte artroplastilerin çift aşamalı revizyonunun birinci aşamasında spacer ve zincir şeklinde veya antibiyotikli çimento ile sıvanmış geçici protez biçiminde (PROSTALAC, Prosthesis of Antibiotic Loaded Acrylic Cement) de kullanılmaktadır.^[8,22] Ayrıca tek aşamalı septik revizyonlarda ve çift aşamalı revizyonların ikinci seansında kalıcı protezin fiksasyonunda da kullanılmaktadır.^[1,8,22]

Tablo 2. “0. gün” kompresyon testi sonuçları

Antibiyotik dozu	0 mg	400 mg	800 mg	1200 mg	1600 mg	2000 mg	3200 mg	4000 mg
Ortalama (MPa)	101.4	111.4	99.7	99.5	103.2	107.5	101.6	102.4
SS (MPa)	10.4	3.7	7.2	3.2	5.3	4.5	15.9	4.3
p		AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD

Mpa: Mega Pascal; SS: Standart sapma; AD: Anlamlı değil

Tablo 3. “15. gün” kompresyon testi sonuçları

Antibiyotik dozu	0 mg	400 mg	800 mg	1200 mg	1600 mg	2000 mg	3200 mg	4000 mg
Ortalama (MPa)	103.6	112.5	96.7	101.3	98.6	105.5	102.1	103.9
SS (MPa)	5.8	5.3	6.2	3.4	4.4	4.2	3.8	2.6
p		AD	ÇA	ÇA	ÇA	ÇA	ÇA	ÇA

Mpa: Mega Pascal; SS: Standart sapma; AD: Anlamlı değil; ÇA: Çok anlamlı

Kemik çimentosundan antibiyotik salınımı çimento yüzeyinden, hava habbecikleri ve mikro çatlaklardan difüzyon yoluyla olmaktadır. Salınan antibiyotik miktarı, kemik çimentosu içindeki antibiyotik konsantrasyonu ve çimentonun porozitesi ile direkt ilişkilidir.^[5,13,20,21]

Antibiyotik katılmasının çimentonun mekanik dayanımı üzerine etkisi birçok çalışmada araştırılmıştır.^[6,7,14,15,23-26] Mekanik dayanım, kullanılan çimento, çimentonun hazırlanışına, katılan antibiyotik türü ve miktarına göre değişmektedir. Mekanik dayanım kronik osteomyelit tedavisinde kullanılan an-

Tablo 4. “0. gün” dört nokta eğme test sonuçları

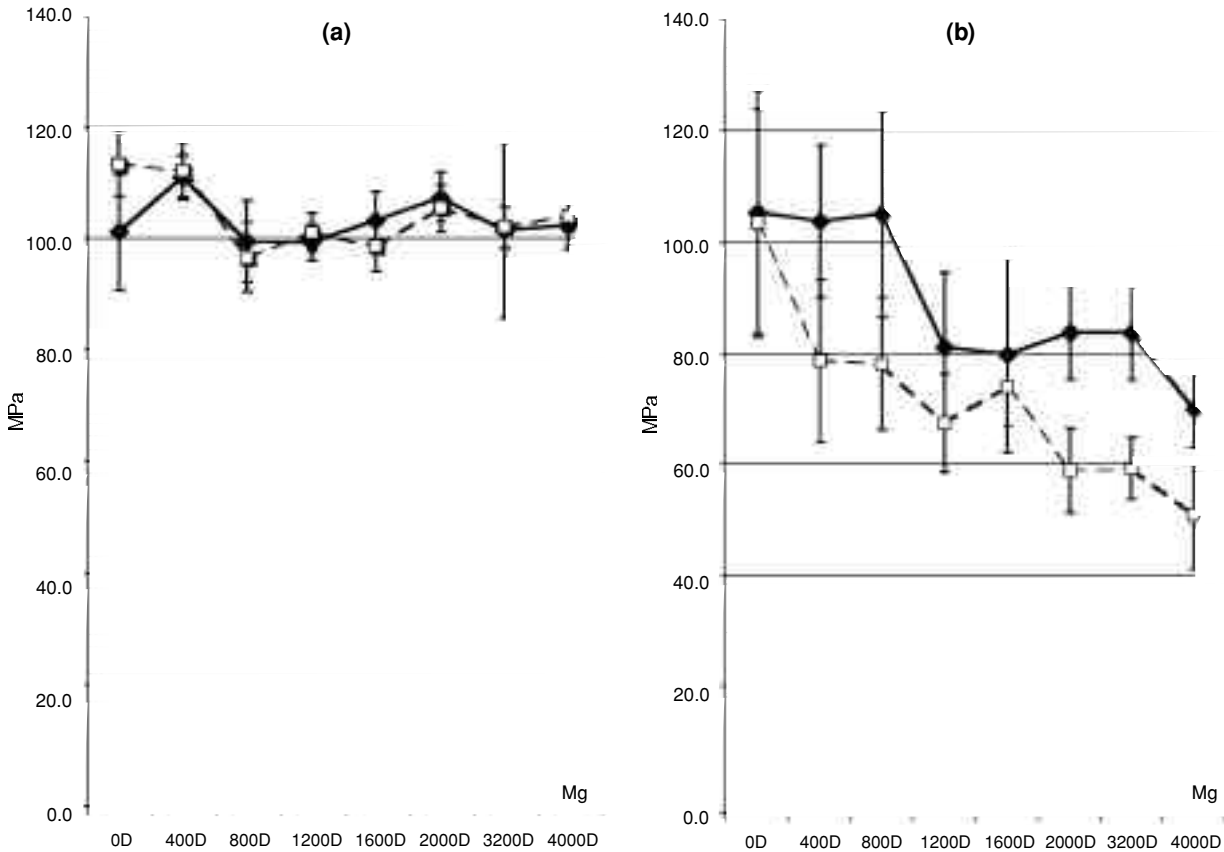
Antibiyotik dozu	0 mg	400 mg	800 mg	1200 mg	1600 mg	2000 mg	3200 mg	4000 mg
Ortalama (MPa)	105.4	103.8	105.2	81.3	80.1	84.2	84.2	70.6
SS (MPa)	21.8	13.6	18.4	13.5	17.5	8.6	8.5	6.8
p		AD	AD	A	A	A	A	ÇA

Mpa: Mega Pascal; SS: Standart sapma; A: Anlamlı; ÇA: Çok anlamlı; AD: Anlamlı değil

Tablo 5. “15. gün” dört nokta eğme test sonuçları

Antibiyotik dozu	0 mg	400 mg	800 mg	1200 mg	1600 mg	2000 mg	3200 mg	4000 mg
Ortalama (MPa)	103.6	78.9	78.4	67.8	74.2	59.5	60.0	51.7
SS (MPa)	20.3	14.5	11.9	8.8	6.8	7.5	5.6	9.8
p		A	A	ÇA	A	ÇA	ÇA	ÇA

Mpa: Mega Pascal; SS: Standart sapma; A: Anlamlı; ÇA: Çok anlamlı; AD: Anlamlı değil



Şekil 5. (a) Kompresyon test sonuçlarının; (b) Dört nokta eğme test sonuçlarının grafiği. İçi dolu noktalar “0. gün”, içi boş noktalar “15. gün” gruplarına aittir.

tibiyotik zincirlerde^[27] yük taşımadıkları için önemli değildir. Ancak çimento protez fiksasyonunda kullanıldığı zaman mekanik dayanım önem kazanmakta ve katılabilecek maksimum antibiyotik miktarının belirlenmesi gerekmektedir.

Bu amaçla Bucholz ve ark.^[1] tarafından ilk kullanılan çimento olan Palacos® daha sonra yapılan birçok çalışmada dünyada yaygın olarak kullanılan CMW® (DePuy Inc., Warsaw, IN-A.B.D.), Surgical Simplex P® ve diğer başka çimentolar ile karşılaştırılmış ve antibiyotik salınımı açısından Palacos'un en üstün çimento olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.^[5,7,21,28] Ancak ülkemizde Palacos kullanımının çok kısıtlı ve kesintili olması nedeniyle biz çalışmamızda ülkemizde uzun zamandan beri yaygın olarak kullanılan Surgical Simplex P'yi tercih ettik.

Kemik çimentosunun mekanik dayanıklılığında porozitenin negatif etkisi bilindiğinden, poroziteyi azaltmak için santrifüj^[14,15] ve vakum altında karıştırma ve tabancalı uygulama sistemleri^[16,17] kullanıldığında mekanik dayanıklılığın arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle, çalışmamızda tüm örneklerin hazırlanmasında Summit karıştırma ve tabanca sistemi kullanıldı.

Kemik çimentosu ile kullanılacak antibiyotiğin öncelikle toz halinde olması gerekmektedir. Ayrıca antibiyotik tozu çimentonun tozu ile önce karıştırılmalı; homojen bir dağılım sağlandıktan sonra sıvı monomer ile karıştırılmalıdır. Sıvı şeklindeki antibiyotiklerin toz halindeki çimento ile karıştırıldığında erken prepolimerizasyon sürecini bozarak mekanik dayanıklılığı azalttığı bilinmektedir.^[7,26]

Periprotetik enfeksiyonlar ile ilgili makalelerde izole edilen mikroorganizmalar arasında *Staphylococcus aureus* ve *S. epidermidis* ilk sırada yer almaktadır.^[8-11] Teikoplanin bakterisit etkili bir glikopeptid antibiyotik olduğundan, MRSA veya *S. epidermidis* de dahil Gram-pozitif bakteri enfeksiyonlarında giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır.^[10,11] Literatürde teikoplanin'li el yapımı PMMA zincirinin iki gentamisine dirençli kemik enfeksiyonunda başarı ile kullanıldığını bildiren sadece bir çalışmaya rastlandı.^[9] Palacos çimentosuna (40 gr) 2 gr teikoplanin karıştırılması sonucu elde edilen PMMA zincirinden 30 günde salınan antibiyotik miktarının birçok Gram-pozitif mikro-

organizmanın MIK ve MBK değerlerinin üzerinde olduğu saptanmıştır.^[9]

ASTM tarafından kemik çimentolarının mekanik dayanımının test edilmesi için önerilen tek test kompresyon testi olmasına rağmen, aynı bölümün ek kısmında germe, eğme testlerinin yüzey defektlerine ve internal porozite için daha duyarlı olabileceğine dikkat çekilmiştir.^[18] Bu nedenle, çalışmamızda kompresyon testi ile birlikte ISO tarafından tarif edilen dört nokta eğme testini^[19] de kullandık. Dayanıklılığın azalmasına yol açan porozite antibiyotik salınımı sonrası artmaktadır; bu durum sement içindeki antibiyotik konsantrasyonu ile ilişkilidir. Sonuçlarımız irdelendiğinde "0. gün"de 40 gr Surgical Simplex antibiyotik tozuna 4000 mg'ye kadar teikoplanin karıştırılmasının kompresif yükler açısından zararının olmadığı saptanmasına rağmen, "15. gün"de 400 mg'den sonra, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı dayanım kaybı gözlemlendi. Ancak gerek "0. gün" gerekse "15. gün" grubunda hiçbir antibiyotik konsantrasyonunda alt limit olan 70 MPa sınırına yakın sonuç elde edilmediği göz önünde bulundurulmalıdır.

Dört nokta eğme testine göre "0. gün" itibari ile 800 mg, "15. gün" itibari ile 400 mg'den fazla antibiyotik katılmasının makaslama ve eğme kuvvetlerine karşı anlamlı dayanım kaybı yarattığı saptandı. Buna karşın, "15. gün"de sadece 1600 mg'ye kadar olan antibiyotik konsantrasyonlarının eğme ve makaslama kuvvetlerine minimum yeterli (>50 MPa) direnci gösterebildiği gözlemlendi.

Literatürde antibiyotik katılımının kemik çimentosunun mekanik dayanımı üzerine etkisi konusunda değişik sonuçlar bildirilmiştir.^[6,7,12,14,15,23-26] Bunun başlıca nedeni, farklı antibiyotik ve antibiyotik konsantrasyonları, farklı çimentolar, farklı mekanik test yöntemlerinin kullanılmış olmasıdır. Bu nedenle, çalışmamızı bire bir karşılaştıracığımız bir literatür bulamadık. Lautenschlager ve ark.^[23] 4.5 gramdan fazla gentamisin sülfat katılmasının Palacos ve Surgical Simplex çimentolarının kompresif dayanımını 70 Mpa'nın altına indirdiğini göstermişlerdir. Aynı yazarlar 40 gün 37° C suda bekletilen örneklerin yüzeylerinde antibiyotik salınımı sonrası kanalların oluştuğunu saptamışlar, ancak bunun kompresif ve tensil mekanik dayanıklılıkta anlamlı fark yaratmadığını bildirmişlerdir.^[7,26] Lidgren ve ark.^[17] ise antibiyotikli çimentoyu iki ay Ringer solüsyonunda bek-

lettiklerinde mekanik özelliklerinde az da olsa bir bozulma saptamışlardır. Çalışmamızla aynı antibiyotik, benzer konsantrasyonlar ve benzer kompresyon deney düzeneğinin kullanıldığı Gökşan ve ark.nın^[12] çalışmasında “0. gün”de 1000, 2000, 3000 ve 4000 mg gruplarında dayanımda azalma açısından anlamlı fark bulunmuştur. İki çalışmanın değişik sonuçları kullanılan farklı çimentolara bağlanabilir. Gökşan ve ark. “0. gün”de kompresif kuvvetler açısından güvenle kullanılacak antibiyotik miktarını 2000 mg olarak belirtirlerken, çalışmamızda salınım sonrası “15. gün”de bu miktarın dört nokta eğme testinde 1600 mg’ye inmesi dikkat çekicidir.

Kemik çimentosunun yaşlanma özelliği de iyi bilinmektedir. Kemik çimentosunun porozitesini artırarak mekanik dayanımını azaltan diğer faktörlerin başında çimentoya kan, yağ ve diğer sıvıların karışması gelir.^[17,22] Bu nedenle, kemik çimentosuna antibiyotik karıştırılan durumlarda üçüncü kuşak sementleme kurallarına mutlaka dikkat etmek gerekir.

Bulgularımız eğme ve makaslama kuvvetlerine karşı mekanik dayanım açısından üçüncü kuşak sement hazırlama ve uygulama koşullarında 40 gr Surgical Simplex P kemik çimentosuna güvenle katılabilecek maksimum teikoplanin dozunun 1600 mg olduğunu gösterdi. Daha fazla miktarlarda antibiyotik salınım özelliğine sahip çimentolar (Palacos vb.) ve/veya birinci kuşak sementleme tekniği kullanıldığında, artan porozite sonucu güvenle katılabilecek antibiyotik konsantrasyonunun daha da aşağılara inebileceği varsayılabilir.

Teşekkür

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesini yapan Kadir Has Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi Sayın Dr. Faruk Tükenmez’e; Surgical Simplex P kemik çimentolarını sağlayan Ege Medikal Ltd. Şti.’ye ve örneklerin hazırlanmasında kullanılan kusursuz kaplılar için V2 Evren A.Ş.’ye teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Buchholz HW, Elson RA, Heinert K. Antibiotic-loaded acrylic cement: current concepts. *Clin Orthop* 1984;(190): 96-108.
2. Murray WR. Use of antibiotic-containing bone cement. *Clin Orthop* 1984;(190):89-95.
3. Welch AB. Antibiotics in acrylic bone cement. In vivo studies. *J Biomed Mater Res* 1978;12:843-55.
4. Hoff SF, Fitzgerald RH Jr, Kelly PJ. The depot administration of penicillin G and gentamicin in acrylic bone cement. *J*

5. Bone Joint Surg [Am] 1981;63:798-804.
6. Greene N, Holtom PD, Warren CA, Ressler RL, Shepherd L, McPherson EJ, et al. In vitro elution of tobramycin and vancomycin polymethylmethacrylate beads and spacers from Simplex and Palacos. *Am J Orthop* 1998;27:201-5.
7. 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. *J Arthroplasty* 1999;14:339-46.
8. Marks KE, Nelson CL, Lautenschlager EP. Antibiotic-impregnated acrylic bone cement. *J Bone Joint Surg [Am]* 1976;58: 358-64.
9. Masterson EL, Masri BA, Duncan CP. Treatment of infection at the site of total hip replacement. *Instr Course Lect* 1998;47:297-306.
10. Weis E, Jansen B. Teicoplanin-loaded PMMA beads for the treatment of soft tissue and osseous infections. *J Hosp Infect* 1994;27:322-4.
11. Punar M, Özsüt H, Eraksoy H, Dilmener M, Çalangu S. Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği’ndeki nozokomiyal infeksiyon etkenleri ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Acta Orthop Traumatol Turc* 1995;29:291-3.
12. Çetin S, Özsüt H, Eraksoy H, Dilmener M, Çalangu S. Ortopedik yabancı cisim ve protez infeksiyonları. In: Eraksoy H, Yenen Ş, editörler. 5. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre Kitabı; 1995, İstanbul. s. 73.
13. Gökşan SB, Şener N, Tözün R, Gökşan MA. Antibiyotikli kemik çimentosunun mekanik dayanımı: Cemex kemik çimentosu, teikoplanin ve tobramisin ile biyomekanik çalışma. *Acta Orthop Traumatol Turc* 1997;31:245-9.
14. Baker AS, Greenham LW. Release of gentamicin from acrylic bone cement. Elution and diffusion studies. *J Bone Joint Surg [Am]* 1988;70:1551-7.
15. Davies JP, Harris WH. Effect of hand mixing tobramycin on the fatigue strength of Simplex P. *J Biomed Mater Res* 1991; 25:1409-14.
16. Davies JP, O’Connor DO, Burke DW, Harris WH. Influence of antibiotic impregnation on the fatigue life of Simplex P and Palacos R acrylic bone cements, with and without centrifugation. *J Biomed Mater Res* 1989;23:379-97.
17. Wilkinson JM, Eveleigh R, Hamer AJ, Milne A, Miles AW, Stockley I. Effect of mixing technique on the properties of acrylic bone-cement: a comparison of syringe and bowl mixing systems. *J Arthroplasty* 2000;15:663-7.
18. Lidgren L, Bodelind B, Moller J. Bone cement improved by vacuum mixing and chilling. *Acta Orthop Scand* 1987;58: 27-32.
19. American Society for Testing and Materials: Standard specification for acrylic bone cement F 451-99a, In: Annual Book of ASTM Standards. 1999. p. 56-62.
20. Kühn KD. Bone cements. Up-to-date comparison of physical and chemical properties of commercial materials. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2000. p. 126-30.
21. Penner MJ, Masri BA, Duncan CP. Elution characteristics of vancomycin and tobramycin combined in acrylic bone-cement. *J Arthroplasty* 1996;11:939-44.
22. Kuechle DK, Landon GC, Musher DM, Noble PC. Elution of vancomycin, daptomycin, and amikacin from acrylic bone cement. *Clin Orthop* 1991;(264):302-8.
23. Duncan CP, Masri BA. The role of antibiotic-loaded cement in the treatment of an infection after a hip replacement. *Instr Course Lect* 1995;44:305-13.
24. Lautenschlager EP, Jacobs JJ, Marshall GW, Meyer PR Jr. Mechanical properties of bone cements containing large doses of antibiotic powders. *J Biomed Mater Res* 1976;

- 10:929-38.
24. Nelson RC, Hoffman RO, Burton TA. The effect of antibiotic additions on the mechanical properties of acrylic cement. *J Biomed Mater Res* 1978;12:473-90.
25. Wright TM, Sullivan DJ, Arnoczky SP. The effect of antibiotic additions on the fracture properties of bone cements. *Acta Orthop Scand* 1984;55:414-8.
26. Lautenschlager EP, Marshall GW, Marks KE, Schwartz J, Nelson CL. Mechanical strength of acrylic bone cements impregnated with antibiotics. *J Biomed Mater Res* 1976;10: 837-45.
27. Klemm KW. Antibiotic bead chains. *Clin Orthop* 1993;(295): 63-76.
28. Penner MJ, Duncan CP, Masri BA. The in vitro elution characteristics of antibiotic-loaded CMW and Palacos-R bone cements. *J Arthroplasty* 1999;14:209-14.