



## Siprofloksasin katılmış kemik çimentosunun biyomekanik özellikleri

Talip Teoman ASLAN, Zekeriya ÖZTEMÜR, Mahmut ÇİFÇİ, Gündüz TEZEREN, Hayati ÖZTÜRK, Okay BULUT

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Sivas

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı eklem replasman cerrahisinde kullanılan siprofloksasin eklenmiş kemik çimentosunun biyomekanik özelliklerini araştırmaktır.

**Çalışma planı:** İlk grup (kontrol grubu) sadece çimento, diğer 4 grup, sırasıyla, 500 mg, 1000 mg, 1500 mg ve 2000 mg siprofloksasin eklenmiş 40 g kemik çimentosu içermekte idi. Aksiyel kompresyon testleri 50.000 Newton kapasiteli basma-çekme test cihazı ile yapıldı.

**Bulgular:** Kontrol grubunun aksiyel dayanımı  $80.2 \pm 4.3$  MPa iken, siprofloksasin verilen gruplarda bu değer dozların artırıldığı grup sıralamasına göre  $74.5 \pm 5.4$  MPa,  $70.6 \pm 4.8$  MPa,  $70.5 \pm 4.7$  MPa ve  $69.3 \pm 3.4$  MPa olarak bulundu.

**Çıkarımlar:** Kemik çimentosuna 500 ila 1500 mg siprofloksasin eklenmesi Amerikan Test ve Malzeme Cemiyeti'nin tavsiye ettiği değer olan 70.0 MPa'nın üzerinde mekanik aksiyel dayanım sağlamaktadır ve bu özelliğiyle eklem replasman cerrahisinde güvenle kullanılabilir.

**Anahtar sözcükler:** Aksiyel kompresyon; kemik çimentosu; PMMA; siprofloksasin.

İmplant ilişkili enfeksiyon eklem replasman cerrahisinde karşılaşılan ciddi bir komplikasyondur ve tedavisi günümüzde zorluklar teşkil etmektedir.<sup>[1,3]</sup> 1970 yılında Buchholz ve Engelbrecht polimetilmetakrilata (PMMA) antibiyotik eklenmesinin implant enfeksiyon oranına etkilerini araştıran ilk yazarlardı.<sup>[4]</sup> İskandinav ülkelerde, revizyon diz ve kalça artroplastisi hastalarının %95'inde kemik çimentosuna antibiyotik eklenmektedir.<sup>[5,6]</sup> Norveç, İsveç ve İngiltere'de bulunan cerrahların, sırasıyla %48, %85 ve %69'u, primer artroplastide enfeksiyonu önlemek için kemik çimentosuna antibiyotik eklemektedirler.<sup>[5]</sup>

Kemik çimentosuna yüksek dozlarda antibiyotik eklenmesi PMMA'nın mekanik dayanımını azaltabilir.<sup>[7]</sup> Diğer bir problem, kemik çimentosu ile sınırlı sayıda antibiyotiğin kombine edilebilmesidir. Florokinolonlar

özellikle gram-negatif bakterilere etkili geniş spektrumlu antibakteriyel ajanlardır. Florokinolonlar Tip 2 topozimeraz olan bakteriyel DNA giraz enzimini hedefleyerek bakteriyel hücre replikasyonunu inhibe ederler.<sup>[8]</sup> Siprofloksasin *Pseudomonas aeruginosaya* karşı en güçlü florokinolondur. Osteomyelitte oral ve/veya sistemik siprofloksasin, kemiğe iyi nüfuz ettiğinden, diğer parenteral antibiyotiklere iyi bir alternatiftir. Siprofloksasinin yumuşak doku ve kemik enfeksiyonlarındaki pozitif etkisine rağmen, kemik çimentosu ile kombine edilmesinin mekanik dayanım üzerine etkisi bilinmemektedir.

Bu çalışmanın araştırma konusu kemik çimentosuna, siprofloksasinin artan dozlarda eklenmesinin çimentonun maksimum aksiyel kompresyon dayanımında değişikliğe yol açıp açmadığıdır.

**Yazışma adresi:** Dr. Zekeriya Öztemür, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Sivas.

Tel: 0346 - 258 06 37 e-posta: oztemur@cumhuriyet.edu.tr

**Başvuru tarihi:** 28.12.2011 **Kabul tarihi:** 13.09.2012

©2013 Türk Ortopedi ve Travmatoloji Derneği

Bu yazının çevrimiçi İngilizce versiyonu  
www.aott.org.tr adresinde  
doi:10.3944/AOTT.2013.2806  
Karekod (Quick Response Code):



## Gereç ve yöntem

Bu multidisipliner, kontrollü çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü ile Farmakoloji Bölümü'nde ve Cumhuriyet Üniversitesi Meslek Yüksek Okulu Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

Siprofloksasinin toz formu bulunmadığından, 750 mg siprofloksasin ve titanyum dioksite eşdeğer 874.5 mg'lik siprofloksasin hidroklorür monohidrat tabletleri bu çalışmada kullanıldı. 750 mg'lik siprofloksasin (Ciflosin®; Deva, İstanbul) tabletleri pulverize edildi. Toz daha sonra hassas terazi ile tartılarak (CP 224S; Sartorius AG, Göttingen, Almanya); tabletlerin 500 mg (0.78 g), 1000 mg (1.56 g), 1500 mg (2.34 g) ve 2000 mg siprofloksasin (3.12 g) içerdiği teyit edildi.

Intravenöz formdaki 400 mg siprofloksasin (Ciproxin 400 mg; Bayer Türk Kimya San Tic. Ltd., İstanbul) 400 mg siprofloksasin, 643.6 mg laktik asit solüsyonu, 1800 mg sodyum klorür, 280 mg hidroklorik asit ve 198.076 mg suya eşdeğer 508.9 mg siprofloksasin laktat enjeksiyonu içermektedir. Bu intravenöz formun kullanılması durumunda, 5 kutu siprofloksasin (500 ml) ve 40 g çimento 2000 mg siprofloksasin + kemik çimentonun elde edilmesi için karıştırılmalıdır. Kemik çimentosunu (BonOs; aap Biomaterials GmbH & Co. KG, Dieburg, Almanya) birinci kuşak çimentolama tekniği kullanarak hazırladık.

Amerikan Test ve Malzeme Cemiyeti'nin (ASTM) F451-99a kodlu Akrilik Kemik Çimentosu Standart Spesifikasyonları bölümünde belirtildiği üzere yüksekliği 12 mm, çapı 6 mm olan silindirik şekilde PMMA kalıplar hazırlandı. Kalıpların bir tarafı sürgülü, diğer tarafı ise menteşeli iki kapağı mevcuttu. Hazırlanan PMMA'nın çıkarılması için deliklerle aynı çapta düzgün yüzeyli çelik rod kullanıldı. Tüm numuneler 18±2°C'de oda sıcaklığında ameliyathane şartları altında hazırlandı.

Birinci grup numuneler sadece kemik çimentosu, 2., 3., 4. ve 5. gruplar kemik çimentosu ile, sırasıyla, 500 mg, 1000 mg, 1500 mg ve 2000 mg siprofloksasin içermekte idi.

Toplam 40 gram çimento tozu ile antibiyotik tozu bir dakika boyunca karıştırıldı. Sıvı monomer eklenmesini takiben karışım ek olarak 30 saniye daha karıştırıldı ve 90 saniye oda sıcaklığında bekletildi. Daha sonra kalıplara elle basınç yapılarak dolduruldu. Kapaklar kapatılarak çimento kalıbı *power grip* ile sıkıştırıldı. 15 dakika sonra *power grip* gevşetilerek kapaklar açıldı. Yaklaşık 5.5 mm çapındaki düzgün yüzeyli çelik rod yardımıyla çimento kalıbındaki silindirik numuneler çıkarıldı. Yüzeyleri 0 numara zımpara ile düzeltilti. Kırk üç adet numunenin oluştuğu 5 farklı grup elde edildi.

Tüm gruplar için 43 adet olarak hazırlanan silindirik örnekler makroskopik olarak ve dijital röntgen ile gözden geçirildi. Kesit yüzeyinin %10'nundan fazla oranda çatlak ve boşluk bulunan numuneler çalışmadan çıkarıldı (Şekil 1). Kalan numunelerden 20 adedi rastlantsal yöntemle seçildi.

Numuneler 5 gün boyunca 20±2°C oda sıcaklığında ağız kapalı kaplarda muhafaza edildi. Beş günlük süreçten sonra gerçekleştirilen kompresyon testleri için ASTM'nin F451-99a kodlu Akrilik Kemik Çimentosu için Standart Spesifikasyonlar bölümünde belirtilen yöntem esas alındı. Aksiyel kompresyon testleri 50.000 Newton kapasiteli basma-çekme test cihazı (HTI Hounsfield®; Hounsfield Test Equipment, Redhill, Birleşik Krallık) ile 18±2°C'de gerçekleştirildi. Kompresyon testleri Sivas Meslek Yüksekokulu, Mühendislik Bölümü Laboratuvarı'nda yapıldı. Kafa basma hızı 5 mm/dk olarak ayarlandı ve numunelere kırılma noktasına dek yüklenildi.

İstatistiksel analiz için SPSS v.17.0 yazılım programı kullanıldı. Betimleyici veriler ortalama±SS şeklinde belirtildi. Gruplar istatistiksel olarak ANOVA genel doğrusal modelleri ve takiben Tukey testi kullanılarak karşılaştırıldı. 0.05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Kırılma noktası, kontrol grubunda 80.21±4.3 MPa ve 500 mg, 1000 mg, 1500 mg ve 2000 mg siprofloksasin eklenmiş kemik çimentosu gruplarında, sırasıyla, 74.51±5.4 MPa, 70.55±4.8 MPa, 70.49±4.7 MPa ve 69.34±3.4 MPa olarak bulundu.

Antibiyotik eklenmiş gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırmasında daha düşük MPa değerlerine sahip oldukları görüldü (p<0.05). Buna ek olarak, 500 mg siprofloksasin+ kemik çimentosu grubunun MPa değerleri diğer deney gruplarına göre anlamlı derecede yüksekti (p=0.001). 1000 mg, 1500 mg ve 2000 mg siprofloksasin + kemik çimentosu gruplarının MPa değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 1 ve Şekil 1).

2000 mg siprofloksasin + kemik çimentosu grubu hariç tüm gruplarda, ASTM F451-99a standartlarında öngörülen değer olan 70 MPa'nın üzerinde değerler elde edildi.

## Tartışma

Yapılan bir çalışmaya göre total eklem replasmanlarında yapılan revizyonların %22'sinin nedeni implantla ilişkili enfeksiyonlardır.<sup>[9]</sup> Son yıllarda koruyucu önlemler ve teknikler geliştirilmesine rağmen enfeksiyon

total eklem replasmanı sonrası gelişebilecek en ciddi komplikasyonlardan biri olmaya devam etmektedir. Enfeksiyon oranlarını düşürmek için bugüne dek farklı antibiyotik ajanlar, tedavi yöntemleri ve konsantrasyonlar denenmiştir.

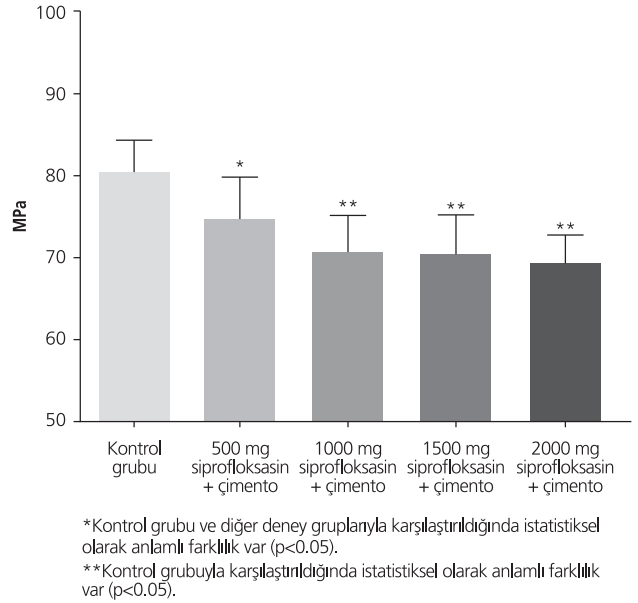
Norveç'te 1987-2001 yılları arasında yapılan geniş randomize bir çalışmada 22.170 primer total kalça replasmanı değerlendirilmiş, enfeksiyon oranları sadece sistemik antibiyotik verilenlerde (5.960 hasta) antibiyotik eklenmiş çimento kullananlara (15.676) göre 1.8 kat daha yüksek saptanmıştır.<sup>[10]</sup>

Ortopedik enfeksiyonların tedavisi veya önlenmesinde, kemik çimentosu en sık olarak vankomisin ve/veya aminoglikozit ile kombine edilir.<sup>[11-13]</sup> Anguita-Alonso ve ark. tarafından yapılan çalışmada sefazolin, siprofloksasin, gatifloksasin, levofloksasin ve rifampinin PMMA ile birlikte kullanılabilirdiği sonucuna varılmıştır.<sup>[14]</sup> Bir başka çalışmada ise teikoplanin, vankomisin ve gentamisin tercih edilmiştir.<sup>[15]</sup> Toz formda 2 g gentamisin, 40 g Palacos® (Smith & Nephew Orthopedics, Memphis, TN, ABD) kemik çimentosuna katılmasıyla primer kalça artroplastisi olgularında enfeksiyon oranı %1.2'den %0.009'a düşmüştür.<sup>[4,16]</sup> Diğer *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda, gentamisin dışında farklı termostabil antibiyotiklerin çoğu kemik çimentolarında minimal inhibitör konsantrasyonu (MİK) ve minimal bakterisit konsantrasyonu (MBK) üzerinde lokal antibiyotik düzeyi sağlayabilecekleri gösterilmiştir.<sup>[17,10]</sup> Çalışılan antibiyotikler arasında PMMA polimerizasyonu sonrası en termostabil ajan linezolid olarak bulunmuştur.

Ancak çok az sayıdaki antibiyotik eklenmiş kemik çimentosunun ticari formu mevcuttur. Bu nedenle, kemik çimentosu ameliyathane şartlarında hazırlanacaksa, cerrahların uygun antibiyotiği seçmeleri önemlidir. Kemik çimentosu içine katılacak olan antibiyotiğin hedeflenen mikroorganizmada etkin olabilmesi için yeterli lokal konsantrasyonu sağlaması gerekmektedir.<sup>[18]</sup> Rifampisin, kloramfenikol ve bazı penisilin türü antibiyotikler çimento içinde etkin değillerdir.

Siprofloksasinin PMMA içinde etkin olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.<sup>[9,14,19]</sup> Termostabil olması ve parenteral olarak enfeksiyon profilaksisinde kullanılmasından dolayı biz siprofloksasin kullanımını tercih ettik. Siprofloksasin eklenmiş kemik çimentosu ile ilgili yayınlar literatürde yer almasına rağmen bu çalışmalarda aksiyel kompresyon değerlendirilmemiştir.<sup>[20,21]</sup>

Tunney ve ark. tarafından yapılan çalışmada ortopedik implantlardan izole edilen 49 etkenin gentamisin sülfat, eritromisin, fusidik asit, sefamandol, sefotaksim, siprofloksasin ve vankomisin olarak 7 antimikrobiyal ajana duyarlılıkları incelenmiştir. Siprofloksasin ve



Şekil 1. Grup içi ortalama kırılma noktaları.

vankomisin, gentamisine göre daha etkin oldukları ve aynı zamanda peroperatif olarak sefamandol ve eritromisine göre daha aktif oldukları kaydedilmiştir. Siprofloksasin, teikoplanin ve vankomisin ile karşılaştırıldığında maliyet açısından da daha uygundur.

Siprofloksasin, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* kaynaklı enfeksiyonlarda da etkilidir.<sup>[20]</sup>

Bununla birlikte, Huddleston ve ark.<sup>[22]</sup> tarafından yapılan bir çalışmada, siprofloksasinin kırık iyileşmesini geciktirdiği, kallus dayanıklılığını, enkontral kemikleşme alanlarındaki kondrositlerin sayı ve çapını azalttığı ve trabeküler kemik formasyonunda anormalliklere neden olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada histopatolojik incelemeler sırasında kontrol grubundaki kondrositlerin matür ve üniform şekilli olmalarına rağmen antibiyotik

Tablo 1. Tüm grupların kompresyon dayanım (MPa) değerlerinin ortalamaları.

	N	Ortalama	SD	Sonuç
Kontrol grubu	20	80.2100	4.30742	
500 mg siprofloksasin eklenmiş çimento	20	74.5145	5.40370	F=18.91 p=0.001*
1000 mg siprofloksasin eklenmiş çimento	20	70.5500	4.86482	
1500 mg siprofloksasin eklenmiş çimento	20	70.4970	4.73548	
2000 mg siprofloksasin eklenmiş çimento	20	69.3445	3.42788	
Toplam	100	73.0232	6.03393	

\*p<0.05

gruplarında az sayıdaki kondrositlerin pleomorfizm ve immatürite gösterdiği kaydedilmiştir. Antoci ve ark.'nın *in vitro* çalışmasında 100 µg/mL'nin üzerindeki siprofloksasin konsantrasyonunun ve 2000 µg/mL'nin üzerindeki vankomisin ve tobramisin konsantrasyonlarının hücresel proliferasyonu ciddi derecede sekteye uğrattığı vurgulanmıştır.<sup>[23]</sup> Tsourvakas ve ark.<sup>[24]</sup> 150 mg siprofloksasini 6 g PMMA ile karıştırarak, 1 yıllık test süreleri boyunca sadece iki günde maksimum 80.80±9 µg/ml değerlerini elde edebilmişlerdir. Bu değer, Antoci ve ark.'nın tanımladığı toksik değerden daha düşüktür. Tsourvakas ve ark., 2 µg/ml'den daha yüksek bir siprofloksasin konsantrasyonunun 100. güne dek elde edilebileceğini ve bu değerlerin bazı patojenler için MİK'in üzerinde olduğunu da bildirmişlerdir.

Kinolonların kondrotoksitesini eklem kırıkta gelişim ve/veya gelişim aşamasına bağlı olarak epifiz büyüme plağını etkileyebilir. Kondrotoksitesinin patogenezi kinolonların magnezyum şelatlama özelliği ile açıklamak mümkündür.<sup>[25]</sup> Kinolonların bağ dokusu yapıları üzerindeki toksik etkisi sonucu tendinopati görülebilir.<sup>[25,26]</sup> Bununla birlikte, florokinolon kaynaklı artropatiler çoğunlukla selim formdadır ve sekelsiz iyileşirler.<sup>[26]</sup> *In vivo* çalışmalar siprofloksasinin genotoksik ve kanserojen olmadığını göstermiştir; bu yüzden, siprofloksasinin tedavi amaçlı kullanımı güvenli kabul edilmektedir.<sup>[27]</sup>

Kemik çimentosuna antibiyotiklerin eklenmesi ile mekanik dayanımın azalması önemli bir problemdir. Kemik çimentosunda porozite oluşumunun düşük seviyede tutulması vakumla karıştırma ile elde edilebilir.<sup>[28]</sup> Başarılı bir tespit için porozite sınırı %5 olarak kabul edilir.

Çalışmamızdaki mekanik testler kemik çimentosunun hazırlanmasından beş gün sonra *in vitro* olarak yapıldı. *In vivo* uygulama sonrası vücutta kemik çimentosundan antibiyotik salınımını takiben çimentodaki porozite nedeniyle antibiyotik eklenmiş çimentonun mekanik dayanımı düşebilir. Sonuç olarak, gelecekteki çalışmalarda antibiyotik salınımını takiben kemik çimentosunun mekanik dayanımının araştırılması önerilmektedir. Bilinen bir diğer faktör de, kemik çimentosunun eskime özelliğidir. Poroziteyi artıran ve mekanik dayanımı azaltan başlıca diğer faktörler; çimento ile karışan kan, yağ ve diğer sıvılardır.<sup>[17]</sup>

Kullanılan çimentonun mekanik dayanımı, çimentonun hazırlanış şekline ve eklenen antibiyotik tipi ve miktarına göre değişmektedir. İmplant ilişkili enfeksiyonlarda iki aşamalı revizyonlardaki *spacer* kullanımlarında ya da kronik osteomyelit tedavisinde antibiyotik zincir kullanımlarında antibiyotik eklenmiş kemik çimentosunun mekanik dayanımının büyük önemi yoktur. Bununla birlikte, çimento replasman tespitinde

kullanıldığı zaman mekanik dayanım önem kazanmakta ve çimentoya güvenle katılabilecek antibiyotik miktarının belirlenmesi için kompresyon testlerinin gerçekleştirilmesi önerilmektedir.

Kemik çimentosuna antibiyotik katılmasının çimentonun mekanik dayanımı üzerine etkisi birçok çalışmada araştırılmıştır.<sup>[9,14,15,19]</sup> Göğüş ve ark. tarafından yapılan çalışmada üçüncü kuşak çimento uygulama ve hazırlama koşullarında, 40 g Surgical Simplex P kemik çimentosuna güvenle katılabilecek en yüksek teikoplanin dozunun 1600 mg olduğu gösterilmiştir.<sup>[17]</sup>

Çalışmamızdaki temel yetersizlik orijinal siprofloksasin molekülü bulamadığımız için Ciflosin® 750 mg film tablet kullanmak durumunda kalmamızdır. Tablette boyar madde olarak bulunan titanyum dioksitin kemik çimentosunun mekanik dayanımını etkilemiş olması mümkündür. Bununla birlikte, tüm deney gruplarında aynı antibiyotik karışımı kullanıldığından, çalışmamıza etkisinin en alt düzeyde olacağını düşünüyoruz. Bir başka engel ise tablet formlarının klinik kullanımının kısıtlı olmasıydı.

Sonuç olarak, siprofloksasin eklenmiş kemik çimentosu yüksek risk grubundaki hastaların primer eklem replasmanlarında profilaktik amaçlı kullanılabilir. Siprofloksasin ve vankomisin *in vivo* kullanımıyla ilgili daha gelişmiş araştırmalara ihtiyaç vardır.

## Teşekkür

Yazarlar yazının düzenlenmesindeki katkılarından dolayı Feza Korkusuz'a teşekkür ederler.

**Çıkar Örtüşmesi:** Çıkar örtüşmesi bulunmadığı belirtilmiştir.

## Kaynaklar

1. Yonekura Y, Miyamoto H, Shimazaki T, Ando Y, Noda I, Mawatari M, et al. Osteoconductivity of thermal-sprayed silver-containing hydroxyapatite coating in the rat tibia. *J Bone Joint Surg Br* 2011;93:644-9.
2. Vercillo M, Patzakis MJ, Holtom P, Zalavras CG. Linezolid in the treatment of implant-related chronic osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res* 2007;461:40-3.
3. Senthil S, Munro JT, Pitto RP. Infection in total hip replacement: meta-analysis. *Int Orthop* 2011;35:253-60.
4. Buchholz HW, Engelbrecht H. Depot effects of various antibiotics mixed with Palacos resins. [Article in German] *Chirurg* 1970;41:511-5.
5. Jiranek WA, Hanssen AD, Greenwald AS. Antibiotic-loaded bone cement for infection prophylaxis in total joint replacement. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88:2487-500.
6. Mader JT, Calhoun J, Cobos J. *In vitro* evaluation of antibiotic diffusion from antibiotic-impregnated biodegradable beads and polymethylmethacrylate beads. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:415-8.
7. Mohd Fuad D, Masbah O, Shahril Y, Jamari S, Norhamdan MY, Sahrim SH. Biomechanical properties of bone cement

- with addition of cefuroxime antibiotic. Med J Malaysia 2006; 61 Suppl A:27-9.
8. Tuncay I, Ozbek H, Köşem M, Unal O. A comparison of effects of fluoroquinolones on fracture healing (an experimental study in rats). Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2005;11:17-22.
  9. Tunney MM, Ramage G, Patrick S, Nixon JR, Murphy PG, Gorman SP. Antimicrobial susceptibility of bacteria isolated from orthopedic implants following revision hip surgery. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:3002-5.
  10. Engesaeter LB, Lie SA, Espehaug B, Furnes O, Vollset SE, Havelin LI. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty: effects of antibiotic prophylaxis systemically and in bone cement on the revision rate of 22,170 primary hip replacements followed 0-14 years in the Norwegian Arthroplasty Register. Acta Orthop Scand 2003;74:644-51.
  11. Baleani M, Persson C, Zolezzi C, Andollina A, Borrelli AM, Tigani D. Biological and biomechanical effects of vancomycin and meropenem in acrylic bone cement. J Arthroplasty 2008; 23:1232-8.
  12. Walenkamp GH. Gentamicin PMMA beads and other local antibiotic carriers in two-stage revision of total knee infection: a review. J Chemother 2001;13 Spec No 1:66-72.
  13. Senthil S, Munro JT, Pitto RP. Infection in total hip replacement: meta-analysis. Int Orthop 2011;35:253-60.
  14. Anguita-Alonso P, Rouse MS, Piper KE, Jacofsky DJ, Osmon DR, Patel R. Comparative study of antimicrobial release kinetics from polymethylmethacrylate. Clin Orthop Relat Res 2006;445:239-44.
  15. Ismael F, Bléton R, Saleh-Mghir A, Dautrey S, Massias L, Crémieux AC. Teicoplanin-containing cement spacers for treatment of experimental *Staphylococcus aureus* joint prosthesis infection. Antimicrob Agents Chemother 2003;47: 3365-7.
  16. Buchholz HW, Elson RA, Heinert K. Antibiotic-loaded acrylic cement: current concepts. Clin Orthop Relat Res 1984; (190):96-108.
  17. Göğüş A, Akman S, Göksan SB, Bozdağ E. Mechanical strength of antibiotic-impregnated bone cement on Day 0 and Day 15: a biomechanical study with Surgical Simplex P and teicoplanin. [Article in Turkish] Acta Orthop Traumatol Turc 2002;36:63-71.
  18. DiMarcantonio T. Aggressive debridement recommended for acute infections after knee replacement. Orthopedics Today 2007;27:10-11.
  19. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. JAMA 1998;279: 1537-41.
  20. Adams K, Couch L, Cierny G, Caloun J, Mader JT. *In vitro* and *in vivo* evaluation of antibiotic diffusion from antibiotic-impregnated polymethylmethacrylate beads. Clin Orthop Relat Res 1992;(278):244-52.
  21. DiMaio FR, O'Halloran JJ, Quale JM. *In vitro* elution of ciprofloxacin from polymethylmethacrylate cement beads. J Orthop Res 1994;(12):79-82.
  22. Huddleston PM, Steckelberg JM, Hanssen AD, Rouse MS, Bolander ME, Patel R. Ciprofloxacin inhibition of experimental fracture healing. J Bone Joint Surg Am 2000;82:161-73.
  23. Antoci V Jr, Adams CS, Hickok NJ, Shapiro IM, Parvizi J. Antibiotics for local delivery systems cause skeletal cell toxicity *in vitro*. Clin Orthop Relat Res 2007;462:200-6.
  24. Tsourvakas S, Alexandropoulos C, Karatzios C, Egnatiadis N, Kampagiannis N. Elution of ciprofloxacin from acrylic bone cement and fibrin clot: an *in vitro* study. Acta Orthop Belg 2009;75:537-42.
  25. Stahlmann R, Lode H. Toxicity of quinolones. Drugs 1999;58 Suppl 2:37-42.
  26. Hayem G, Carbon C. A reappraisal of quinolone tolerability. The experience of their musculoskeletal adverse effects. Drug Saf 1995;13:338-42.
  27. Herbold BA, Brendler-Schwaab SY, Ahr HJ. Ciprofloxacin: *in vivo* genotoxicity studies. Mutat Res 2001;498:193-205.
  28. Demirel H. Mechanical endurance of bone cement with antibiotics prepared with a different method: biomechanical study performed with teicoplanin. Master's thesis, Faculty of Medicine, Cumhuriyet University, Sivas, Turkey: 2004.