

Antibiyotikli kemik çimentosunun mekanik dayanımı: Cemex kemik çimentosu, teikoplanin ve tobramisin ile biyomekanik çalışma

S. Bora Göksan⁽¹⁾, Nadir Şener⁽¹⁾, İ. Remzi Tözün⁽²⁾, M. Alp Göksan⁽²⁾

Geniş etki spektrumu nedeniyle tobramisin, dirençli Gram-pozitif organizmalara etkisi nedeniyle teikoplanin kullanarak antibiyotiklerin kemik çimentosunun mekanik dayanımı üzerine etkisini araştırdık. Cemex kemik çimentosuna 0.5g, 1g, 2g, 3g ve 4 g Teikoplanin (Targocid ®, steril toz, Hoechst) veya aynı miktarlarda Tobramisin (steril olmayan toz, Lilly) katarak kompresif dayanımını ölçtük. Çimento özel kalıplarda dondurularak her bir antibiyotik konsantrasyonu için onbeşer adet silindir örnek hazırlandı. Antibiyotik içermeyen bir grup da kontrol grubunu oluşturdu. Antibiyotik konsantrasyonuna göre kompresif dayanım kontrol grubunda 98 ± 7 MPa; teikoplanin grubunda 0.5g için 94 ± 7 MPa, 1g için 92 ± 7 MPa, 2g için 86 ± 5 MPa, 3g için 78 ± 8 MPa, 4g için 58 ± 9 MPa; tobramisin grubunda 0.5g için 95 ± 5 MPa, 1g için 88 ± 8 MPa, 2g için 86 ± 7 MPa, 3g için 85 ± 9 MPa, 4g için 80 ± 11 MPa olarak bulundu. 4g teikoplanin içeren grup dışında tüm gruplarda kompresif dayanım Amerikan Test ve Malzemeler Cemiyeti (American Society for Testing and Materials, ASTM; F 451-95) tarafından minimum standart olarak belirlenen 70 MPa'nın üzerinde bulundu. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında da 0.5 g dışındaki miktarlarda mekanik dayanımda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı. 3g ve 4g gruplarında çimentonun kullanım özelliği belirgin şekilde değişti. Tanımlanan teknikte yapılması koşuluyla, bir paket (40 g) Cemex kemik çimentosuna 2 grama kadar Teikoplanin veya Tobramisin karıştırılması çimentonun kompresif dayanımını ve kullanım özelliklerini önemli ölçüde bozmaktadır.

Anahtar kelimeler: Kemik çimentosu, metilmetakrilatlar, antibiyotikler, teikoplanin, tobramisin, biyomekanik, kompresif dayanım

Mechanical strength of antibiotic-loaded bone cement: A biomechanical study with Cemex bone cement, teicoplanin and tobramycin

We used tobramycin due to its broad-spectrum, and teicoplanin due to its effectivity against resistant Gram-positive organisms to investigate the effect of antibiotics on the mechanical properties of bone cement. We added 0.5g, 1g, 2g, 3g and 4g of either teicoplanin (Targocid ®, Hoechst) or tobramycin (nonsterile powder, Lilly) to Cemex bone cement and measured its compressive strength according to the standards set by the American Society for Testing and Materials (ASTM, F 451-95). For each antibiotic concentration in each group, cement was polymerized in special molds providing us with test specimens which were cylinders 12 mm high and 6 mm in diameter. One group contained no antibiotics and served as the control group. Compressive strengths were 98 ± 7 MPa in the control group; 94 ± 7 MPa for 0.5g, 92 ± 7 MPa for 1g, 78 ± 8 MPa for 3g, 58 ± 9 MPa for 4g in the teicoplanin group; 95 ± 5 MPa for 0.5g; 88 ± 8 MPa for 1g; 86 ± 7 MPa for 2g; 85 ± 9 MPa for 3g; 80 ± 11 MPa for 4 g in the tobramycin group. Compressive strength was above the minimum standard in all groups except teicoplanin with an antibiotic concentration of 4 g/40g cement. 1, 2, 3 and 4g specimens also had a statistically significant weakening in mechanical strength when compared to the control group. When mixed according to the method described, addition of up to 2 grams of teicoplanin or tobramycin to Cemex bone cement neither weakens its compressive strength nor alters its handling characteristics substantially.

Keywords: Bone cement, methylmethacrylates, antibiotics, teicoplanin, tobramycin, biomechanics, compressive strength

Kemik çimentosuna antibiyotik katma fikrini 1970 yılında ilk ortaya atanlar Buchholz ve Engelbrecht'tir. Bunu önce artroplastilerde profilaktik amaçla, daha sonra da infekte protezlerin tek aşamalı reimplantasyonunda uygulamışlardır (4, 5). 1974'den itibaren Klemm, antibiyotikli çimentoyu zincir halinde kronik osteomyelit tedavisinde kullanmaya başlamıştır (16). Ticari ürünlerin de sunulmasıyla antibi-

yotikli çimento ve antibiyotikli zincirler kas iskelet sistemi infeksiyonlarının tedavisinde debridmanın yanında önemli bir adjuvan tedavi niteliği kazanmıştır. Günümüze kadar *in vitro* ve *in vivo* bir çok çalışma yapılmış ve bu çalışmalar antibiyotikli çimentonun çoğu mikroorganizmanın minimal inhibitör konsantrasyonu (MİK) ve minimal bakterisit konsantrasyonu (MBK) üzerinde lokal antibiyotik düzeyi sağla-

(1) İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Uzman Dr.

(2) İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.

dığını göstermiştir (1, 10, 26).

Ancak katılan antibiyotik miktarına göre çimentonun mekanik dayanımı azalmaktadır (9, 17, 20, 24). Mekanik dayanım kullanılan çimentoya, katılan antibiyotik türü ve miktarı ile karıştırma yöntemine göre değişmektedir. Mekanik dayanım kronik osteomyelit tedavisinde kullanılan antibiyotikli zincirlerde önemli değildir. Bu amaçla kullanıldığı 40g toz çimentoya katılabilecek antibiyotik miktarı hacimsel olarak belirlenmekte ve 24 ml'ye kadar antibiyotik katılabilmektedir (6). Oysa çimentonun solid olarak kullanıldığı artroplastik ameliyatlarında çimento hem antibiyotik taşıyıcısı hem de yük taşıyıcısı olarak görev yapmaktadır. Bu nedenle mekanik dayanım önem kazanmakta ve katılabilecek antibiyotik miktarı daha da sınırlanmaktadır.

Antibiyotikli çimento kullanmak istediğimizde iki seçeneğimiz vardır. Ya ticari ürünleri kullanmak ya da toz halindeki bir antibiyotik toz halindeki polimetilmetakrilatla karıştırmak. Ticari ürün kullanmamızın standardizasyon, kalite kontrol ve uygulama kolaylığı gibi avantajları olduğu açıktır. Ancak ülkemizde bunları elde etmek her zaman kolay olmamaktadır. Ayrıca revizyon öncesi yapılan bakteriyolojik tetkikler doğrultusunda mikroorganizmanın duyarlı olduğu bir antibiyotik çimentoya karıştırılması gerekebilmektedir.

Çimentoya karıştırılabilen antibiyotiklerin başında gentamisin ve tobramisin gibi aminoglikozidler gelmektedir (8, 21, 24). Aminoglikozidler, Gram-negatifler yanında stafilokok ve streptokoklara da bakterisit etki gösteren geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Ancak artroplastilerin dirençli Gram-pozitif suşlarla meydana gelen infeksiyonlarına giderek daha sık raslanmaktadır. Ayrıca günümüzde özellikle metisiline-dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ile oluşan hastane infeksiyonları önemli bir sorun haline almıştır (2, 7, 14, 23). Bu nedenle çimentoya bu dirençli suşlara etkili olan vankomisin veya teikoplanin gibi bir antibiyotik karıştırılması tedavinin başarısını olumlu yönde etkileyebilecektir. Ancak Teikoplanin'li kemik çimentosunun mekanik dayanımını gösteren bir çalışma yoktur.

Bu çalışmanın amacı ülkemizde bulunan uygun antibiyotikler ve uygun bir kemik çimentosu ile, her ameliyathanede kullanılabilecek bir yöntemle, hangi antibiyotik konsantrasyonuna kadar çimentonun mekanik dayanımında önemli bir azalma olmadığını bulmaktır.

Gereç ve yöntem

Çalışmamızda Amerikan Test ve Malzemeler Cemiyeti (American Society for Testing and Materials, ASTM)'nin F 451-95 kodlu "akrilik kemik çimentoları için standart özellikler" isimli bölümünde belirtilen yöntem esas alınmıştır (3).

Kullanılan çimento ve antibiyotik

Düşük polimerizasyon ısılı, röntgen pozitif, yüksek viskoziteli bir kemik çimentosu'na (CEMEX

Isoplastic®, Tecres Spa, İtalya) değişik miktarlarda teikoplanin (Targocid®, steril toz, Hoechst) veya tobramisin (steril olmayan toz, Lilly) katıldı. Toz halindeki 40 g çimentoya katılan antibiyotik miktarı 0.5 g, 1 g, 2 g, 3 g ve 4 g idi. Her antibiyotik konsantrasyonu için onbeşer adet silindirik test numunesi hazırlandı. Bir gruba da hiç antibiyotik katılmadı ve bu grup kontrol grubunu oluşturdu.

Örneklerin hazırlanması

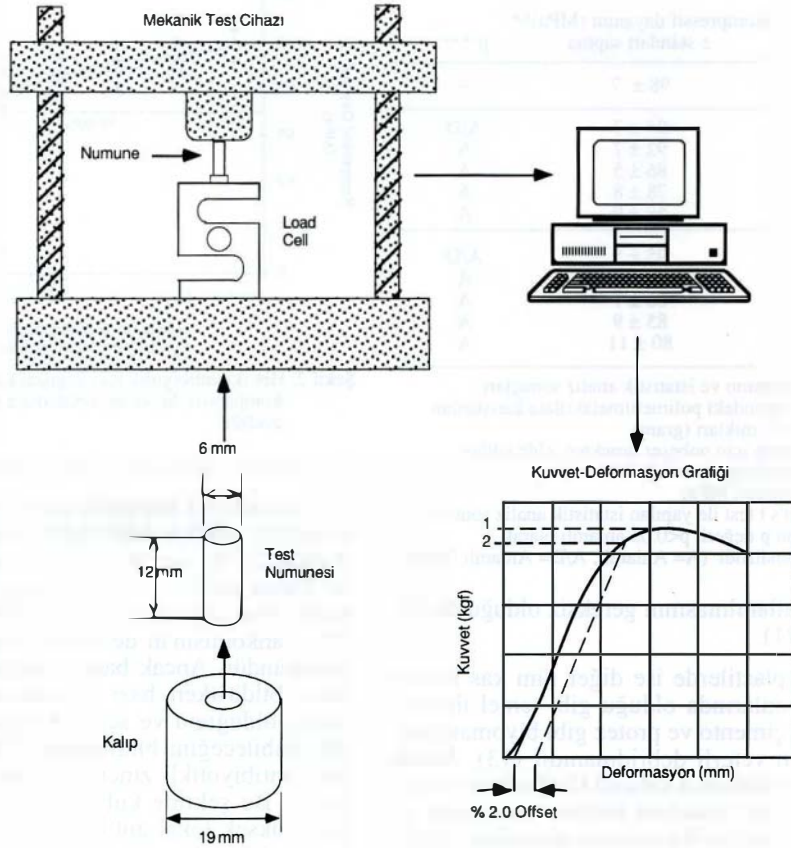
19 mm çapındaki paslanmaz çelik bir rod'un ortasına 6 mm çapında bir delik açılarak 12 mm yüksekliğinde kalıplar hazırlandı. Çimentonun kalıptan çıkarılmasını kolaylaştırmak amacıyla kalıpların iç yüzüne az miktarda vazelin sürüldü. Önceden belirlenen miktarda antibiyotik toz halindeki çimentoya (Polimetilmetakrilat, PMMA) karıştırıldı. Teikoplanin flakondan çıkarılıp toprak halindeki kısmı ezilerek tamamen toz haline gelmesi sağlandı. Tobramisin ise steril olmayan toz halinde idi. Karıştırma işlemine önce az miktarda toz antibiyotik ile toz çimentonun birbirine karıştırılması ile başlandı. Bunlar iyice birbirine karıştıktan sonra bir o kadar daha çimento katılıp karıştırıldı. İşlem 40 g toz çimento bitene kadar devam etti. Karıştırma kabının kenarlarında karışmamış halde toz kalmamasına dikkat edildi. Bu toz karışımına sıvı monomer (metilmetakrilat) eklendi. Çimento hamur kıvamını alınca elle kalıplara dolduruldu. Kalıplar iki cam plaka arasına yerleştirilerek mengene ile sıkıştırıldı. Bir saat sonra cam plakalar açıldı, silindirlerin her iki yüzü zımparalanarak çimentonun taşan bölümleri kalıpla aynı seviyeye getirildi. Kalıplardan çıkarılan test örnekleri 12mm yüksekliğinde, 6 mm çapında silindirler oluşturuyordu. Silindirlerin uçlarının düzgün, birbirine paralel ve silindirin uzun eksenine dik olmasına dikkat edildi. Örnekler, hazırlık sırasında meydana gelmiş olabilecek kusurlara karşı gözle ve radyografik olarak incelendi. Kesit yüzeyinin %10'undan fazlasını ilgilendiren bir kusur olmamasına dikkat edildi.

Kompresyon testi

Kompresyon testi çimento çimento karıştırma işleminden 24 ± 2 saat sonra yapıldı. Yükleme için Prof. Dr. ing. Mehmet Çapa (İ.T.Ü. Makina Fakültesi) tarafından tasarlanmış ve Şecaattin Gökkaya (Astesan) tarafından imal edilmiş olan mekanik test cihazı kullanıldı. Deformasyon ESİT load-cell'den IBM PC 100 bilgisayara aktarılan bir sistem ve Dinamometre isimli bir program aracılığı ile elde edilen kuvvet-deformasyon grafiği üzerinden ölçüldü. Silindirler 20 mm/dak hızla yüklendi. Elde edilen grafiklerde % 2 proof stress (% 2'lik kalıcı deformasyon oluşturan stress) ve üst yield noktası (stress'te artma olmaksızın strain'in arttığı nokta) belirlendi. Bunlardan hangisi önce oluşuyorsa o değer mekanik dayanım sınırı (failure load) olarak kabul edildi (Şekil 1).

Hesaplar ve istatistik analiz

Antibiyotikli çimentonun kompressif dayanımı, dayanım sınırı kuvvetinin silindirin kesit alanına (28.274 mm) bölünmesiyle hesaplandı. Elde edilen değer MPa'a çevrilerek iki türlü değerlendirildi. İlk



Şekil 1: Deneysel düzenek, kullanılan örneklerin şematik görünümü ve elde edilen kuvvet-deformasyon eğrisi örneği. Dayanım sınırlarını belirleyen kriterler; (1) üst yield noktası, (2) %2.0 offset stress (proof stress)

olarak, her bir grubun değerlerinin ortalaması alınmış ve en yakın tamsayıya yuvarlandı. Bu kompresif dayanım ortalamasının, ASTM F 451-95 standardına göre 70 MPa'nın üzerinde olması esas alındı (3). İkinci değerlendirme yöntemi olarak Student's t test ile istatistiksel analizi yapıldı. Her bir grup kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

Sonuçlar

Toplam 165 örneğin ölçümünde elde edilen değerler Tablo 1'de verilmiştir. Antibiyotik konsantrasyonu 4g olan teikoplanin dışındaki tüm gruplarda kompresif dayanım Amerikan Test ve Malzemeler Cemiyeti (American Society for Testing and Materials, ASTM F 451-95) tarafından minimum standart olarak belirlenen 70 MPa'nın üzerinde bulunmuştur (3). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında antibiyotik konsantrasyonu 0.5g olan gruplar hariç tüm gruplarda her iki antibiyotik için de çimentonun mekanik dayanımında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır. Mekanik dayanım sınırı değerleri ortalama değer ve standart sapmalar üzerinden Şekil 2'de grafik olarak gösterilmiştir. Bu bulgular yanında karıştırılan antibiyotik miktarının artmasına paralel olarak çimentonun kullanım özelliğinde değişme görülmüştür. Bu değişiklik özellikle 3 ve 4 g antibiyotik

içeren gruplarda çok belirgin hale gelmiş ve çimentonun yüksek viskozite özelliğinin tamamen kaybolduğu gözlenmiştir.

Tartışma

Antibiyotikli kemik çimentosu artroplastilerde iki amaçla kullanılmaktadır. Bunlardan birincisi infekte olmayan artroplastilerde profilaksi amacıyla, ikincisi infekte protezlerin reimplantasyonunda tedavi edici amaçlıdır.

Josefsson ve Kolmert 1688 total kalça artroplastisinde sistemik antibiyoterapi ile gentamisinli kemik çimentosunun profilaktik etkisini karşılaştırmıştır. Erken dönemde gentamisinli kemik çimentosu daha etkili iken 10 yıllık takip sonunda arada fark kalmamıştır (15). Lynch ve ark. ise revizyonlarda gentamisinli kemik çimentosu kullanımının profilaktik etkisi olduğunu göstermiştir (19). Ancak antibiyotikli çimentonun profilaktik amaçla kullanımı tartışmalıdır. Ameliyathane koşulları yeterli değilse, hastanın bağışıklık sistemi baskılanmış ise, sistemik bir hastalık varsa, risk faktörleri varsa ve revizyon ameliyatı söz konusu ise kullanılabilir (9, 10, 21, 22). Profilaktik amaçla kullanımda esas alınması gereken o hastanenin koşulları ve bakteriyolojik florasıdır. Eğer ameliyathane havası ve koşulları iyi bir düzeyde ise profi-

Antibiyotik konsantrasyonu*	Kompresif dayanım (MPa)** ± standart sapma	p ***	
Kontrol	0 g	98 ± 7	---
Teikoplanin	0.5 g	94 ± 7	A/D
	1 g	92 ± 7	A
	2 g	86 ± 5	A
	3 g	78 ± 8	A
	4 g	58 ± 9	A
Tobramisin	0.5 g	95 ± 5	A/D
	1 g	88 ± 8	A
	2 g	86 ± 7	A
	3 g	85 ± 9	A
	4 g	80 ± 11	A

Tablo 1. Mekanik dayanım ve istatistik analiz sonuçları.

* 40 g toz halindeki polimetilmetakrilata karıştırılan antibiyotik miktarı (gram)

** Her bir grup için onbeşer örnekten elde edilen kompresif dayanım değerleri (Mega Pascal, MPa)

*** Student's t test ile yapılan istatistik analiz sonucu bulunan p değeri. p<0.05 anlamlı olarak değerlendirildi (A= Anlamlı; A/D= Anlamlı Değil).

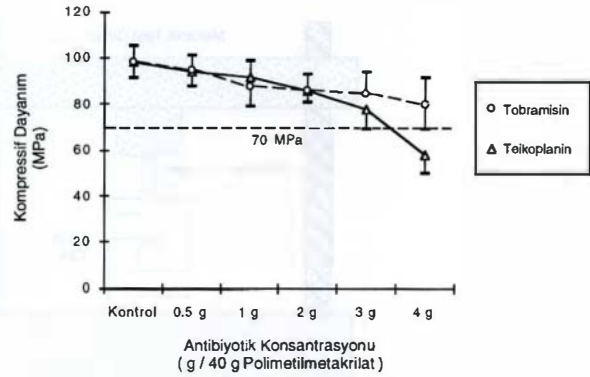
laktik amaçla kullanılmasının gereksiz olduğu da bildirilmiştir (10, 21).

İnfekte artroplastilerde ise diğer tüm kas iskelet sistemi infeksiyonlarında olduğu gibi temel ilke infekte dokuların, çimento ve protez gibi biyomateryallerin ve kemiğin yeterli debridmanıdır (13). Ancak sadece iyi bir debridmanla kalçayı Girdlestone rezeksiyon artroplastisine bırakmak hastalar tarafından iyi tolere edilememektedir. Bu nedenle artroplastisi infeksiyonlarında tercih edilen tedavi yöntemi reimplantasyon olmuştur. Antibiyotikli kemik çimentosu kullanılması sayesinde reimplantasyon cerrahisinin başarı şansı önemli ölçüde artmıştır (8, 12, 19). Garvin ve ark. iki aşamalı reimplantasyon uyguladıkları olgularda gentamisinli kemik çimentosu kullanarak hem başarı oranını yükselttiklerini hem de aşamalar arasındaki süreyi kısalttıklarını bildirmişlerdir (12).

Antibiyotiklerin kemik çimentosuna katılabilmesi için bazı özellikleri olmalıdır. Öncelikle antibiyotik toz halinde olmalıdır. Çünkü sıvı antibiyotikler çok az miktarda bile kemik çimentosuna karıştırıldıklarında mekanik dayanım kabul edilemez düzeye düşmektedir (9). Ayrıca antibiyotik ısıya dayanıklı olmalıdır. Aksi takdirde polimerizasyon sırasında çimentoda açığa çıkan ısıyla inaktive olabilir (11). Bu nedenle çalışmamızda düşük polimerizasyon ısılı bir kemik çimentosu kullanılmıştır. Cemex isoplastik kemik çimentosunu tercih etmemizin diğer nedenleri ise yüksek viskoziteli olması ve ülkemizde kolay bulunabilmesidir.

Çimentonun mekanik dayanımını saptamak için olası testler arasında kompresif dayanım testini seçmemizin nedeni bu testin polimerize olmuş çimentonun klinik uygulama için yeterince dayanıklı olup olmadığını ölçmede standart test haline gelmiş olmasıdır (3).

Tobramisin ülkemizde steril toz olarak bulunmaktadır. Ancak steril olmayan toz olarak elde edilebilmektedir. Bu nedenle kullanılmak istenirse uygun



Şekil 2: Her iki antibiyotik için değişen konsantrasyona göre kompresif dayanım (ortalama ± standart sapma) grafiği

bir yöntemle sterilize edilmesi gerekecektir.

Teikoplanin bakterisit etkili bir glikopeptid antibiyotiktir. MRSA dahil Gram-pozitif bakterilere karşı etkilidir. Bu nedenle dirençli suşlarla meydana gelen Gram pozitif infeksiyonların tedavisinde vankomisin veya teikoplanin tercih edilmektedir (2, 7, 23, 25). Vankomisin'in de kemik çimentosuna katılması mümkündür. Ancak bazı çalışmalar iyi bir terapötik düzey bildirirken, bazı çalışmalar ise salınımının düzensiz olduğunu ve seroma konsantrasyonunun düşük olabileceğini bildirmiştir. Teikoplanin'in ise sadece antibiyotikli zincir şeklinde kullanımı bildirilmiştir. Bu şekilde kullanıldığında otuzuncu güne dahi yüksek lokal antibiyotik salınımı saptanmıştır. Gentamisine dirençli suşlarla infekte olan iki olgunun teikoplanin'li zincir ile tedavi edildiğini gösteren bir çalışma

teikoplanin'in reimplantasyonlarda kullanılabilmesi için 2 grama kadar 40 gram çimentoya katılabileceği gösterilmiştir.

Lautenschlager ve ark. 4.5 gramdan fazla gentamisin sülfat katılmasının çimentonun kompresif dayanımını ASTM tarafından bildirilen minimum standardın altına düşürdüğünü göstermiştir (16). Bu sonuç bizim elde ettiğimiz sonuca çok yakındır. Targocid'in bir flakonunda 200 mg teikoplanin'in yanında 24 mg NaCl bulunmaktadır. Bir flakon için küçük bir oran olmakla birlikte çimentoya 4 g teikoplanin katmak için 20 flakon Targocid katıldığında 480 mg NaCl katılmış olmaktadır. Özetle, bizim 4 gramlık teikoplanin grubumuzda aslında yaklaşık 4.5 gram toz vardır. Bu nedenle bizim 4 g'lık teikoplanin grubumuz Lautenschlager'in 4.5 g'lık grubu ile karşılaştırılabilir niteliktedir.

Bir çok araştırmacı 2 grama kadar antibiyotik karıştırılmasının çimentonun mekanik dayanımına önemli bir etkisi olmayacağını söylemiştir (10, 20). Klinik olarak da antibiyotikli kemik çimentosu ile yapılan ameliyatlarda gevşeme oranı normal kemik çimentosu kullanılanlara oranla daha fazla bulunmamıştır (15).

3g teikoplanin veya 4g tobramisin katıldığında test sonuçlarınının 70 MPa sınırına yakın olması nedeniyle klinik uygulamalar için yeterince güvenilir olmadığı kanısındayız. Lidgren ve ark. antibiyotikli çimen-

mentoyu 2 ay Ringer solüsyonunda beklettiklerinde mekanik özelliklerinde az da olsa bir bozulma saptamıştır (18). Kemik çimentosunun yaşlanma özelliği de iyi bilinmektedir. Bu nedenle 2g antibiyotik katılması mekanik açıdan daha emin bir güvenlik bölgesi bırakmaktadır. Kemik çimentosunun mekanik dayanımını azaltacak diğer faktörlerin başında porozite ve çimentoya kan, yağ ve benzeri sıvıların karışması gelir (8, 9,18). Bu nedenle kemik çimentosuna antibiyotik karıştırdığımız durumlarda bu faktörlere özellikle dikkat etmek uygun olacaktır.

Bulgularımız 2 grama kadar toz halinde antibiyotikğin tarif edilen yöntemle kemik çimentosuna karıştırılması durumunda mekanik dayanımda ve çimentonun kullanım özelliklerinde önemli bir bozulma olmadığını göstermiştir. Antibiyotikli çimentonun kullanım özelliğinin (belirgin olarak viskozitesinin) değişmesi nedeniyle cerrahın ameliyat sırasında uygulama zorluğu yaşamaması için önceden bu malzemeyle alışması gerektiğini vurgulamak isteriz.

Kaynaklar

- Adams K, Couch L, Cierny G, Calhoun J, Mader JT: In vitro and in vivo evaluation of antibiotic diffusion from antibiotic-impregnated polymethylmethacrylate beads. *Clin Orthop* 278: 244-252, 1992.
- Alan S, Punar M, Özsüt H, Eraksoy H, Çalangu S, Dilmener M: Sorun yaratan ortopedik infeksiyon etkenleri ve antibiyotiklere duyarlılıkları, In: Eraksoy H, Yenen Ş, (eds) 5. *Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Kongre Kitabı*. İstanbul: 73, 1995.
- American Society for Testing and Materials: Standard specification for acrylic bone cement, ASTM F451-95, In: 1996 Annual Book of ASTM Standards. Vol.13.01. Easton:ASTM, 49-55, 1996.
- Buchholz HW, Elson RA, Engelbrecht E, Lodenkämper H, Röttger J, Siegel A: Management of deep infection of total hip replacement. *J Bone Joint Surg* 63 (B): 342-353, 1981.
- Buchholz HW, Elson RA, Heinert K: Antibiotic-loaded acrylic cement: Current concepts. *Clin Orthop* 190: 96-108, 1984.
- Cierny G: Chronic osteomyelitis: results of treatment. In Greene WB ed. *AAOS Instructional Course Lectures*. Vol.39. St. Louis: C.V. Mosby, 495-508, 1990.
- Çetin S, Özsüt H, Eraksoy H, Dilmener M, Çalangu S: Ortopedik yabancı cisim ve protez infeksiyonları, In: Eraksoy H, Yenen Ş, (eds) 5. *Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Kongre Kitabı*. İstanbul: 73, 1995.
- Duncan CP, Masri BA: The role of antibiotic-loaded cement in the treatment of an infection after a hip replacement. *Instructional Course Lecture. J Bone Joint Surg* 76 (A): 1742-1751, 1994.
- Eftekhar NS: Acrylic cement: Properties and application, In: Eftekhar NS, ed. *Total Hip Arthroplasty*. Vol 1. St Louis, etc: Mosby, 175-221, 1993.
- Eftekhar NS: Prevention of infection, In: Eftekhar NS, (ed.) *Total Hip Arthroplasty*. Vol 1. St Louis, etc: Mosby, 341-394, 1993.
- Erol SK, Havitçioğlu H, Karaoğlu O, Çakır N. Kemik çimentosuna karıştırılan değişik antibiyotiklerin polimerizasyondaki termostalitesi. In II. *Ortopedik Biyomekanik Kongresi ve Türk Ortopedi ve Travmatolojisinin Uluslararası Dostları Cemiyetinin III. Kongresi Özet Kitabı*. İstanbul: 29, 1989.
- Garvin KL, Evans BG, Salvati EA, Brause BD: Palacos gentamicin for the treatment of deep periprosthetic hip infections. *Clin Orthop* 298: 97-105, 1994.
- Gristina AG: Implant failure and the immuno-incompetent fibro-inflammatory zone. *Clin Orthop* 298: 106-118, 1994.
- Johnson KD, Johnson DW: Orthopedic experience with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* during a hospital epidemic. *Clin Orthop* 212: 281-288, 1986.
- Josefsson G, Kolmert L: Prophylaxis with systematic antibiotics versus gentamicin bone cement in total hip arthroplasty: a ten year survey of 1688 hips. *Clin Orthop* 292: 210-214, 1993.
- Klemm KW: Antibiotic bead chains. *Clin Orthop* 295: 63-76, 1993.
- Lautenschlager EP, Jacobs JJ, Marshall GW, Meyer PR Jr: Mechanical properties of bone cements containing large doses of antibiotic powders. *J Biomed Mater Res* 10: 929-938, 1976.
- Lidgren L, Bodelind B, Moller J: Bone cement improved by vacuum mixing and chilling. *Acta Orthop Scand* 58 (1): 27-32, 1987.
- Lynch M, Esser MP, Shelley P, Wroblewski BM: Deep infection in Charnley low-friction arthroplasty: Comparison of plain and gentamicin-loaded cement. *J Bone Joint Surg* 69 (B): 355-360, 1987.
- Murray WR: Use of antibiotic-containing bone cement. *Clin Orthop* 190: 89-95, 1984.
- Nelson JP: Prevention of postoperative infections, In: Petty W, (ed.) *Total Joint Replacement*. Philadelphia, W B Saunders Co, 77-87, 1991.
- Petty W: Revision total hip arthroplasty, In: Petty W, (ed.) *Total Joint Replacement*. Philadelphia, W B Saunders Co, 371-429, 1991.
- Punar M, Özsüt H, Eraksoy H, Dilmener M, Çalangu S: Ortopedi ve Travmatoloji kliniğindeki nozokomiyal infeksiyon etkenleri ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Acta Orthop Traumatol Turc* 29 (4): 291-293, 1995.
- Trippel SB: Antibiotic-impregnated cement in total joint arthroplasty. Current concepts review. *J Bone Joint Surg* 68 (A): 1297-1302, 1986.
- Weis E, Jansen B: Teicoplanin-loaded PMMA beads for the treatment of soft tissue and osseous infections [letter]. *J Hosp Infect* 27: 322-324, 1994.
- Wahlig H, Dingeldein E, Buchholz HW, Buchholz M, Bachmann F: Pharmacokinetic study of gentamicin-loaded cement in total hip replacements. Comparative effects of varying dosage. *J Bone Joint Surg* 66 (B): 175-179, 1984.

Teşekkür:

Deneyler İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ortopedik Biyomekanik ve Biyomalzemeler Araştırma Biriminde yapılmıştır. Cemex isoplastik kemik çimentosu ve kusursuz kalıplar için V2 Evren A.Ş'ne, Targocid için Hoechst firmasına, Tobramisin için Lilly'den Sayın Hulki Gençay'a teşekkür ederiz.

Yazışma Adresi:

Uzman Dr. S. Bora Göksan
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı
34390 Çapa, İstanbul, Türkiye