



Teikoplanin ve siprofloksasin katkılı kemik çimentosunun 1. ve 15. günlerde mekanik dayanıklılığının karşılaştırılması

Umut Hatay GÖLGE¹, Zekeriya ÖZTEMUR², Mesut PARLAK³,
Gündüz TEZEREN², Hayati ÖZTÜRK², Okay BULUT²

¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Çanakkale;

²Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Sivas;

³Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Sivas

Amaç: Bu çalışmanın amacı kemik çimentolarına değişik konsantrasyonlarda teikoplanin ve siprofloksasin katılmasının mekanik etkilerinin karşılaştırılması idi.

Çalışma planı: Deneysel bir modelde, teikoplanin ve siprofloksasinin üç farklı dozu (800, 1600 ve 3200 mg) kemik çimentosuna eklendi. Kompresyon ve dört nokta eğme testinin bulunduğu mekanik testler 1. gün ve antibiyotiğin 37°C suda filtrelendiği 15. günde uygulandı. Hiç antibiyotik içermeyen örnekler kontrol grubu olarak kabul edildi. Her antibiyotik konsantrasyonunun 1. ve 15. gündeki mekanik dayanıklılıkları değerlendirildi.

Bulgular: Hem teikoplanin hem de siprofloksasinin, kompresyon ve dört nokta eğme testlerindeki ortalama dayanıklılık değerlerini 1. ve 15. günde anlamlı derecede azalttığı gözlemlendi ($p < 0.05$). Teikoplanin ortalama dayanım değerleri 1. ve 15. günde yüksek dozlarda her iki testte azalırken ($p < 0.05$), siprofloksasin dayanım değerleri bu dozlarda anlamlı olarak değişmedi. İki ilacın etkileri karşılaştırıldığında, 1. günde 3200 mg grubu ve 15. günde 1600 ve 3200 mg gruplarındaki kompresyon testi değerlerinde ve 15. günde 3200 mg grubundaki dört nokta eğme testi değerlerinde anlamlı farklılıklar vardı.

Çıkarımlar: Teikoplanin ve siprofloksasin katılan kemik çimentosunun biyomekanik özellikleri zayıflamaktadır. Sonuçlarımıza göre, teikoplanine kıyasla siprofloksasinin dayanıklılık üzerindeki negatif etkisi daha kısıtlıdır.

Anahtar sözcükler: Kemik çimentosu; kırılma noktası; siprofloksasin; teikoplanin.

Polimetil metakrilat (PMMA) olarak da bilinen akrilik kemik çimentosu ortopedide 60 yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır.^[1,2] Charnley, daha önce dişçilikte kullanılan kemik çimentosunu 1960'lerde kalça protezi ameliyatlarında deneyerek yeni bir çağ açmış oldu.^[3,4] Bu malzeme, günümüzde, artroplastisi cerrahilerinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Artroplastiden sonra karşılaşılan en tahrip edici komplikasyon derin yara enfeksiyonudur. Bu durum, araştırmacıları enfeksiyonu azaltmaya yönelik farklı koruyucu ve tedavi edici teknikler geliştirmeye zorlamıştır.^[5] Buchholz ve ark.,^[6] komplikasyonun etkisini azaltmak için kemik çimentosuna antibiyotik eklenmesini önermişlerdir. Yazarlar 40 gramlık Palacos® (Smith &

Yazışma adresi: Dr. Umut Hatay Gölge, Çanakkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Çanakkale.

Tel: +90 505 – 938 99 94 e-posta: uhg31@hotmail.com

Başvuru tarihi: 18.12.2012 **Kabul tarihi:** 19.02.2014

©2014 Türk Ortopedi ve Travmatoloji Derneği

Bu yazının çevrimiçi İngilizce versiyonu
www.aott.org.tr adresinde
doi: 10.3944/AOTT.2014.3140
Karekod (Quick Response Code)



Nephew Inc., Memphis, TN, ABD) kemik çimentosuna 2 gram gentamisin tozunu eklemiş ve primer kalça artroplastisi vakalarında görülen enfeksiyonlarda %1.2'den %0.09 oranına bir azalma saptamışlardır. Kemik çimentosuna antibiyotik eklenmesinin düşük sistemik toksisite, ileri seviyede lokal antibiyotik düzeyine ulaşılabilme ve düşük seviyede lokal doku toksisite gibi birçok avantajının olduğu görülmüştür.^[7,8]

Teikoplanin, gentamisin, tobramisin, vankomisin, moksifloksasin ve siprofloksasin gibi antibiyotiklerin çimento ile birlikte kullanılma dozları, değişkenlikleri ve biyomekanik güçleri gibi konularda daha önce yapılmış literatür çalışmaları mevcuttur.^[5,9] Siprofloksasin, son zamanlarda katkı maddesi olarak kullanılmaya başlanan, gram-negatif bakterilerinin yanı sıra, stafilokok ve streptokok gibi bakterileri de kapsayan geniş spektrumlu bir bakterisit antibiyotiktir.^[9-11] Bununla birlikte, artroplastide, dirençli gram-pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar her geçen gün daha da artmaktadır. Son zamanlarda, metisiline direnç kazanmış *Staphylococcus aureus* (MRSA) bakterilerinin neden olduğu hastane enfeksiyonu önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. *In vitro* ortamda gerçekleştirilen bir tahlilde MSSA, MRSA ve VISA bakteri türlerine karşı eşdeğer ya da daha iyi bir antibakteriyel etki gösteren teikoplanin eklenmiş çimento ile daptomisin veya vankomisin yüklenmiş çimento özellikleri karşılaştırılmış ve daptomisin veya vankomisin katkılı çimentoya oranla, *S. aureus* enfeksiyonuna karşı, teikoplanin eklenmiş çimentonun daha iyi bir seçenek olduğu görülmüştür.^[12] Teikoplanin eklenmiş kemik çimentosunun, çimentonun biyolojik uyumluluğunu değiştirmedeği de gözlenmiştir.^[13] Böylelikle, dirençli türlere karşı çok daha etkili olan teikoplanin katkısı tedavi başarısında pozitif bir etkiye sahiptir.

Konuya ilişkin literatür taramasında, çimentoya teikoplanin ve siprofloksasin eklenmesini karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Biz, bu çalışmada, kompresyon ve dört nokta eğme testlerinden yararlanarak, teikoplanin ve siprofloksasin antibiyotiklerinin kemik çimentosuna farklı konsantrasyonlarda eklenmesinin mekanik anlamda etkilerini karşılaştırmayı hedefledik.

Gereç ve yöntem

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı ile Farmakoloji Anabilim Dalı ve Sivas Meslek Yüksekokulu, Mühendislik Bölümü laboratuvarlarında yapıldı. Bütün örnekler $18\pm 2^\circ\text{C}$ 'de hazırlandı ve test edildi.

Çalışma için, 800, 1600 ve 3200 mg'lık dozlarda siprofloksasin ve teikoplaninin 1. ve 15. günlerde verildiği 12 deney grubu ve 2 kontrol grubu oluşturuldu.

Çalışmada, viskozitesi normal, radyoopak, 14 adet 40 gramlık kemik çimentosu (Biomechanica®; Biomechanica, São Paulo, Brezilya) kullanıldı. Bu çimentolara Bayer HealthCare AG'den (Berlin, Almanya) firmasından temin edilen siprofloksasin ve Sanofi-Aventis'ten temin edilen (Anagni, İtalya) Targocid® 400 mg teikoplanin katıldı.

Kompresyon testi için 12 mm yüksekliğinde, 43 gözenekli ve 6 mm çapında silindirik bir kalıp Amerikan Test ve Materyal Kurumu (American Society for Testing and Materials, ASTM) F 451-99a koduna uyumlu olarak hazırlandı. Silindirin biri kaydırılabilir diğeri menteşeli iki kapağı vardı. Hazırlanan çimentoyu kalıptan çıkarabilmek için, kalıpta bulunan gözeneklerle eşdeğer çapta düzlemsel yüzeyli çelik bir çubuk mil kullanıldı. Dört nokta eğme testi içinse, ISO 5833'e uyumlu of 3.3x10x75 mm'lik 25 adet dikdörtgen prizma yapabilmek için 28x14x8.98 cm boyutlarındaki kalıp kullanıldı.

Kompresyon ve dört nokta eğme testlerinde HTI Hounsfield® (Hounsfield Test Equipment Ltd., Redhill, Birleşik Krallık) 50000 Newton kapasiteli çekme basma cihazından yararlanıldı.

Tüm örnekler ameliyathane koşullarında, $18\pm 2^\circ\text{C}$ 'de hazırlandı. Hassas terazi (CP224S; Sartorius AG, Göttingen, Almanya) ve darası düşülmüş kağıt kullanılarak 80, 1600 ve 3200 mg'lık toz siprofloksasin örnekleri hazırlandı.

Her iki çimento kalıbı da ince bir vazelin tabaka ile yağlandı. Seksen gram çimento tozu ve belirtilen miktarlarda antibiyotikler cam bir kase içerisinde bir dakika boyunca spatula ile karıştırılarak homojenize edildi. Sıvı monomerler ilave edilerek karışım 30 saniye süreyle iyice çalkalandı. Doksan saniye beklendikten sonra, her iki kalıptaki gözenek ve boşluklar el yardımı ile dolduruldu. Spatula yardımı ile bir kez daha hiçbir gözenek ve açıklık kalmadığından emin olmak için karışımın üzerinden geçildi. Kompresyon testi için hazırlanan kalıbın kapağı kapatılarak çimento kalıbı üzerinde baskı uygulandı. Baskı altındaki kapak 15 dakika sonra gevşetilerek açıldı. Yaklaşık 5.5 mm çapındaki düzgün yüzeyli çelik çubuk yardımıyla çimento kalıbındaki silindirik numuneler çıkarıldı.

Dört nokta eğme testi için hazırlanan kalıbın aralarındaki barlar çıkarılıp, spatula yardımıyla dikdörtgenler prizması şeklindeki numuneler kalıptan çıkarıldı. İşlemler eş zamanlı olarak gerçekleştirildi.

Tüm gruplar için hazırlanan örnekler makroskobik olarak bir kez daha gözden geçirildi ve radyolojik açıdan dijital X-ray cihazı kullanılarak örneklerin grafikleri alındı. Uygun olmayan ölçümler, düzlemsel yüzeyler, çatlakların ve boşlukların %10'dan fazla olduğu örnekler çalışma dışında bırakıldı. Geriye kalan örneklerden, her

bir grup için, rastgele seçilmiş 10 örnek hazırlandı.

15. gün örnekleri her bir grup farklı plastik kutulara ayrılarak, 37°C su banyosuna yerleştirildi. Kompresyon test örneklerine 100 ml izotonik serum verilirken, dört nokta eğme test örneklerine 200 ml izotonik serum verildi. İzotonik serum her 24 saatte bir değiştirildi. Bu şekilde, difüzyon ile seruma salınan antibiyotik ortamdan uzaklaştırıldı ve in vivo koşullar simüle edildi. Antibiyotik salınımının çok büyük oranda gerçekleştiği varsayılarak kompresyon ve dört nokta eğme testleri 15. günün sonunda tekrarlandı.

Kompresyon ve dört nokta eğme testleri örneklerin toplanmasından bir gün sonra ve 15. günde uygulandı.

Çalışmamızdaki kompresyon testi 'akrilik kemik çimentosu standart özellikleri' ile ASTM F 451-99a koduna uygunluk gösterecek biçimde gerçekleştirildi. Bütün örneklerin kompresyon testleri HTI Hounsfield® çekme-basma test cihazı kullanılarak, yine ASTM'nin F451-99a bölümüne uygun şekilde yapıldı. Numunelerin mekanik dayanıklılıkları silindire uygulanan 25 mm/dak yükleme sonucu oluşan %2'lik kalıcı deformasyon (%2 zorlama gerilimi) neticesinde, gerilim artmazken gerininin arttığı (üst akma noktası) değer ya da örneklerin bozulmaya uğradığı değer olarak kabul edildi. Her bir örneğin elde edilen Newton değerinin yüzey alanına ($A=2\pi r$) bölünmesi sonucu MPa (N/mm²) cinsinden tablolar oluşturuldu.

Dört nokta eğme testi ISO 5833 (cerrahi implantları – akrilik rezin çimentolar) standartları ile uyumluluk içinde yürütüldü. Eğme testi için uygulanan kuvvet, tek eksenli eğme stres hesaplamalarına göre belirlenmiş olup, eğme değerleri MPa (N/mm²) cinsinden hesaplandı. ISO 5833 standartları çerçevesinde kalıp kullanılarak her bir grup için 25 adet 3.3x10x75 mm boyutlarında dikdörtgenler prizması hazırlandı. Üst kalıp, manyetik ve 60 mm uzunluğunda iken alt kısım 100 mm uzunluğunda idi. Her iki kalıp 30 mm genişliğinde olmakla beraber; 3 mm yarıçaplı, 10.5 mm uzunluğundaki çubuklar dört noktaya yerleştirilmişti. Üst kalıpta çubuklar arasındaki mesafe 20 mm ve çubukların dışında kalan boşluklar ise eşit mesafedeydi. Alt kalıpta ise çubuklar arası mesafe 60 mm ve çubukların dışında kalan boşluklar eşit mesafedeydi. Her iki kalıp arasında hazırlanmış olan numuneler için 5 mm/dak hızla kuvvet uygulandı. Kırılma noktasında saptanan kuvvet mekanik dayanıklılık limiti olarak kabul edildi.

Veriler SPSS v14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) yazılımı kullanılarak analiz edildi. Aynı grup içerisinde farklı dozlardaki antibiyotiklerin karşılaştırılması için varyans analizinden (tek yönlü ANOVA) yararlanıldı. Analiz sonuçlarında farklılıklara neden olan grupların tayininde Tukey testi kullanıldı. Her bir ilaç grubunun 1. ve 15. gün değerlerinin ve sıkıştırma ve dört-nokta eğme testlerinin 1. ve 15. günlerdeki 800 mg, 1600 mg ve 3200

Tablo 1. 1. ve 15. günlerde uygulanan farklı dozlardaki siprofloksasin için kompresyon ve dört nokta eğme testlerinin MPa (N/mm²) cinsinden ortalama dayanıklılık değerlerinin karşılaştırılması.

Siprofloksasin	Kompresyon Testi (Ortalama±SS)		Dört Nokta Eğme Testi (Ortalama±SS)	
	1. gün	15. gün	1. gün	15. gün
Kontrol	94.73±7.43	103.56±12.25	70.08 ±6.68	66.90 ±3.46
800 mg	80.33±8.55*	88.69±10.07*	54.81±14.96*	52.77±13.01*
1600 mg	79.91±7.38*	88.15±6.72*	53.88±14.91*	46.39±14.91*
3200 mg	74.67±2.31*	81.10±11.43*	51.45±3.77*	44.91±15.39*

*p<0.05; istatistiksel olarak kontrol grubundan farklı.

Tablo 2. 1. ve 15. günlerde uygulanan farklı dozlardaki teikoplanin için kompresyon ve dört nokta eğme testlerinin MPa (N/mm²) cinsinden ortalama dayanıklılık değerlerinin karşılaştırılması.

Teikoplanin	Kompresyon Testi (Ortalama±SS)		Dört Nokta Eğme Testi (Ortalama±SS)	
	1. gün	15. gün	1. gün	15. gün
Kontrol	94.73±7.43	103.56±12.25	70.08 ±6.68	66.90 ±3.46
800 mg	85.70±7.42	89.18±12.55*	54.44±11.02*	49.33±5.51*
1600 mg	84.30±6.10*	78.65±5.82*	51.16±14.98*	36.54±8.19*
3200 mg	82.73±10.74*	65.48±7.27*	47.11±10.62*	30.80±8.13*

*p<0.05; istatistiksel olarak kontrol grubundan farklı.

mg sonuçlarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U-testinden faydalanıldı. Tüm tablolarda aritmetik ortalama±standart sapma cinsinden belirtilen hata payı 0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Hem kompresyon hem de dört nokta eğme testlerinde 1. ve 15. günlerde, kontrol grubu ile 800 mg, 1600 mg ve 3200 mg siprofloksasin katkılı çimento grupları arasında anlamlı farklılıklar olduğu görüldü ($p<0.05$) (Tablo 1). Bununla birlikte, kompresyon testinin 1. gününde, kontrol grubu ile 1600 mg ve 3200 mg teikoplanin katkılı çimento grupları arasında da anlamlı farklılık vardı ($p<0.05$). On beşinci günde, kompresyon testinde kontrol grubu ile diğer tüm teikoplanin eklenen gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$) (Tablo 2). Dört nokta eğme test sonuçlarında ise 1. ve 15. günlerde kontrol grubu ile siprofloksasin ve teikoplanin katkısı yapılmış tüm gruplar arasında önemli bir farklılık oluşmuştu ($p<0.05$) (Tablo 1 ve 2).

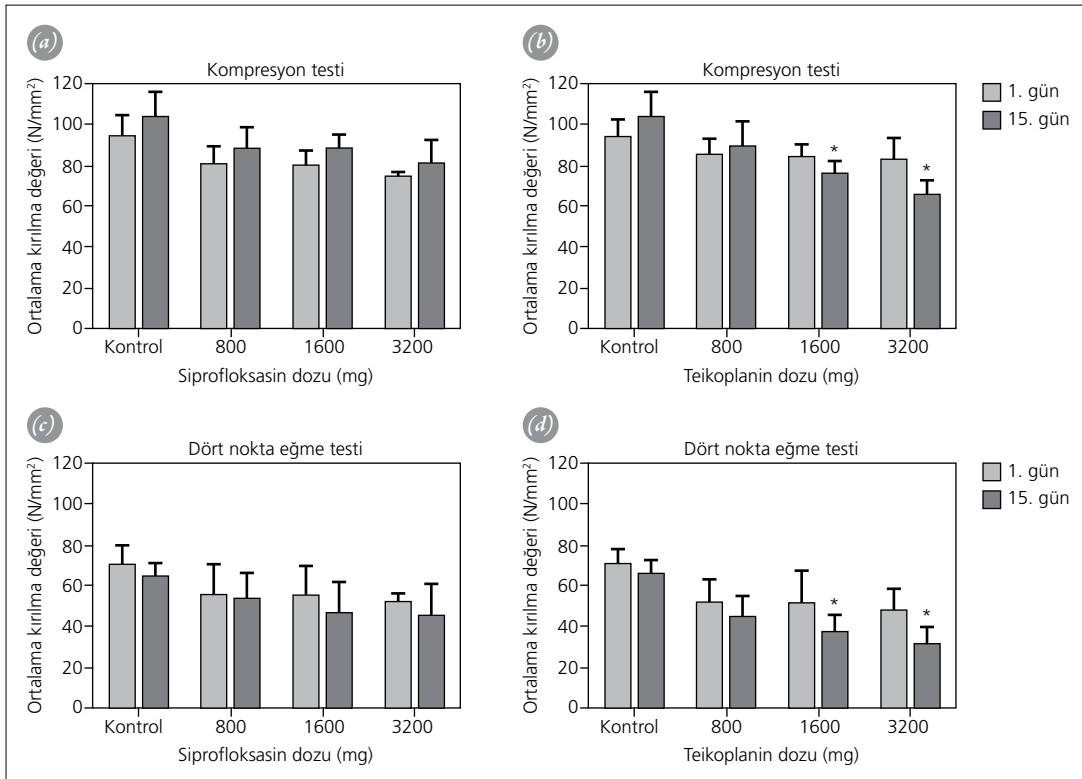
Kompresyon ve dört nokta eğme testlerinin her ikisinde de bütün siprofloksasin doz grupları için 1. ve 15. günler arasındaki ortalama kırılma değerleri sonuçları arasında anlamlı bir fark oluşmadı. Diğer yandan, 1. ve

15. günlerde 1600 mg ve 3200 mg teikoplanin gruplarının ortalama kırılma değerleri sonuçları arasında ciddi bir farklılık vardı ($p<0.05$) (Şekil 1).

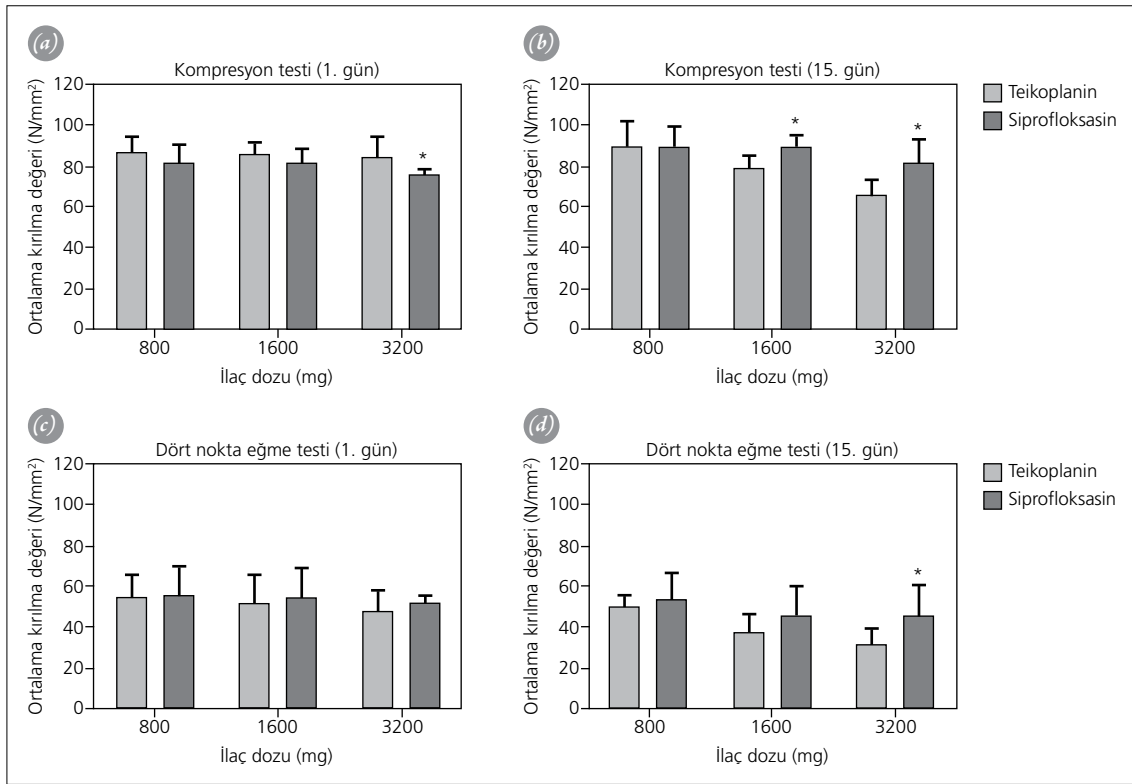
Kompresyon testinde iki ilaç kıyaslandığında, 1. günde teikoplanin ve siprofloksasinin 1600 mg'lık dozunda ve 15. günde ise 1600 ve 3200 mg dozlarında önemli farklar mevcuttu ($p<0.05$) (Şekil 2a ve b). Öte yandan, dört nokta eğme testinde, her iki ilaç için de 1. gün değerleri arasında hiçbir dozda fark gözlenmezken, 15. günde 3200 mg'lık doz uygulamasında anlamlı bir fark vardır ($p<0.05$) (Şekil 2c ve d).

Tartışma

Lokal antibiyotik salınımı kemik çimentosuna antibiyotiklerin eklenmesi ile sağlanır. Enfeksiyonun önemli bir sorun olduğu protez ameliyatlarında bu uygulama yaşam kurtaran bir alternatiftir. Antibiyotik katkılı kemik çimentosu; çimentonun sıvı ile karıştırılmasından önce antibiyotiklerin toz çimentoya ilavesi ile elde edilir. Çimentoya elle antibiyotik eklemeye kıyasla, antibiyotik eklenmiş hazır çimentoda antibiyotik daha homojen dağılır.^[14] Çimento karıştırma prosedürünün, kompresyon kuvveti ve kayma mukavemeti üzerinde önemli bir etkisi olduğu ispatlanmıştır.^[15,16]



Şekil 1. 1. ve 15. günlerde farklı dozlarda uygulanan siprofloksasin ve teikoplanin için kompresyon ve dört nokta eğme testlerinin MPa (N/mm²) cinsinden ortalama dayanıklılık değerlerinin karşılaştırılması. * $p<0.05$; istatistiksel olarak 1. gün grubundan farklı.



Sekil 2. Farklı dozlardaki siprofloksasin ve teikoplanin 1. ve 15. günlerdeki kompresyon ve dört nokta eğme testlerinde elde edilen MPa (N/mm²) cinsinde ortalama dayanıklılık sonuçlarının karşılaştırılması. *p<0.05; istatistiksel olarak teikoplanin grubundan farklı.

Biz, bu çalışmada, 1. ve 15. günlerde kompresyon ve dört nokta eğme testlerinde hem teikoplanin hem de siprofloksasinin ortalama direnç değerlerinde önemli azalmaya neden olduğunu göstermiş olduk. Teikoplaninin 1. ve 15. günlerde yüksek dozlarda her iki test içinde ortalama dayanıklılık değerlerini anlamlı derecede azaltmasına karşın; siprofloksasin bu değerleri ciddi anlamda değiştirmemişti. İki ilacın etkileri karşılaştırıldığında, kompresyon testi için 1. günde 3200 mg'lık dozda anlamlı bir farklılık oluştu. Buna karşın, kompresyon testinde 15. günde 1600 ve 3200 mg'lık dozlarda ve dört nokta eğme testinde 3200 mg'lık dozda 15. günde anlamlı farklılıklar gözlemlendi.

Göğüş ve ark.,^[5] 40 g Surgical Simplex P kemik çimentosuna farklı dozlarda teikoplanin ilave ederek teikoplanin katılmış kemik çimentosu üzerinde kompresyon ve dört nokta eğme testleri yapmışlardır. Yazarlar, 0. gün için gruplar arasında önemli bir farklılık oluşmadığını, ancak 15. günde, 800 mg teikoplanin ilavesi yapılan grupta dayanıklılığın önemli ölçüde azaldığını saptamışlardır. Her iki grupta da, tüm konsantrasyonlar için elde edilen mekanik dayanıklılık 70 MPa'nın üzerindedir ki, bu değer, ASTM tarafından belirtilen taban limittir. Dört nokta eğme test sonuçlarına göre

ise, 0. gün grubunda 1200 mg'den itibaren, 15. gün grubunda ise 400 mg'den itibaren dayanıklılıkta anlamlı derecede azalma kaydedilmiştir. 15. gün 4000 mg grubunun değerleri ISO'nun alt limiti olan 50 MPa'nın altında kalırken, 3200 ve 2000 mg eklenen gruplarda 50 MPa'ya yakın sonuçlar elde edilmiştir. Yazarlar, 3. jenerasyon çimentolama ve hazırlık koşulları altında, 1600 mg'lık teikoplaninin 40 gramlık Surgical Simplex P çimentosuna eklenebilecek en yüksek doz olduğu sonucuna varmıştır. Göğüş ve ark.'nın kullandığı yöntemin aksine, çalışmamızda, ameliyathane koşullarında daha çok tatbik edilen şekilde, kemik çimentosuna antibiyotik ilavesi elle karıştırma yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. 1. ve 15. gün gruplarında her iki antibiyotikğin tüm konsantrasyonlarında ulaşılan kompresyon testi sonucu 70 MPa değerinin üzerinde gerçekleşmiştir. Bu değerler ASTM F451-99a'ya göre taban değerdir.^[17] Dört nokta eğme testi yönünden değerlendirilecek olursa, ISO 5833 tarafından belirtilen 50 MPa'nın^[18] altındaki değerlere 0. gün grubunda 3200 mg teikoplanin eklenmiş çimentoda, 15. gün grubunda 800 mg, 1600 mg, ve 3200 mg teikoplanin eklenmiş çimentoda ve yine 15. gün grubunda 3200 mg siprofloksasin eklenmiş çimentoda ulaşılmıştır.

Teikoplanin ve siprofloksasin katılan kemik çimento-sunun biyomekanik özellikleri zayıflamaktadır. Sonuçlarımızımıza göre, teikoplanine kıyasla siprofloksasinin dayanıklılık üzerindeki negatif etkisi daha kısıtlıdır.

Çıkar örtüşmesi: Çıkar örtüşmesi bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Webb JC, Spencer RF. The role of polymethylmethacrylate bone cement in modern orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89:851-7.
2. Kuehn KD, Ege W, Gopp U. Acrylic bone cements: composition and properties. *Orthop Clin North Am* 2005;36:17-28.
3. Charnley J. Anchorage of the femoral head prosthesis to the shaft of the femur. *J Bone Joint Surg Br* 1960;42-B:28-30.
4. Smith DC. The genesis and evolution of acrylic bone cement. *Orthop Clin North Am* 2005;36:1-10.
5. 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. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2002;36:63-71.
6. Buchholz HW, Elson RA, Heinert K. Antibiotic-loaded acrylic cement: current concepts. *Clin Orthop Relat Res* 1984;190:96-108.
7. Hanssen AD, Osmon DR, Patel R. Local antibiotic delivery systems: where are we and where are we going? *Clin Orthop Relat Res* 2005;437:111-4.
8. 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.
9. Aslan TT, Öztürk Z, Çifçi M, Tezeren G, Öztürk H, Bulut O. Biomechanical properties of ciprofloxacin loaded bone cement. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2013;47:55-9.
10. 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 Relat Res* 1992;278:244-52.
11. DiMaio FR, O'Halloran JJ, Quale JM. In vitro elution of ciprofloxacin from polymethylmethacrylate cement beads. *J Orthop Res* 1994;12:79-82.
12. Chang Y, Chen WC, Hsieh PH, Chen DW, Lee MS, Shih HN, et al. In vitro activities of daptomycin-, vancomycin-, and teicoplanin-loaded polymethylmethacrylate against methicillin-susceptible, methicillin-resistant, and vancomycin-intermediate strains of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:5480-4.
13. Öztürk Z, Sümer Z, Tunç T, Pazarçc Ö, Bulut O. The effect of low dose teicoplanin-loaded acrylic bone cement on biocompatibility of bone cement. *Acta Microbiol Immunol Hung* 2013;60:117-25.
14. Marangoz S. Bone cement. [Article in Turkish] *TOTBID Journal* 2011;10:103-8.
15. Lilikakis A, Sutcliffe MP. The effect of vancomycin addition to the compression strength of antibiotic-loaded bone cements. *Int Orthop* 2009;33(3):815-9.
16. Laine JC, Nguyen TQ, Buckley JM, Kim HT. Effects of mixing techniques on vancomycin-impregnated polymethylmethacrylate. *J Arthroplasty* 2011;26:1562-6.
17. 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.
18. Kühn KD. Bone cements. Up-to-date comparison of physical and chemical properties of commercial materials. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2000. p. 126-30.