

KEMİK ÇİMENTOSUNA KATILAN ANTİBİYOTİKLERİN
BAKTERİOSTATİK ETKİLERİ
(In Vitro Deneysel Çalışma)

KARAOĞLAN, O., EROL, S.K., HAVİTÇİOĞLU, H., ÇAKIR, N.

ÖZET: Enfeksiyon profilaksisi açısından, lokal antibakteriyel etkilerinden yararlanmak üzere değişik antibiyotikler kemik çimentosuna katılarak ortopedik cerrahi girişimlerde uygulanmaktadır. Cephalosporin'ler grubundan olan 5 ayrı antibiyotığın termostabiliteleri yönünden daha önceden yaptığımız bir çalışmaya ek olarak bu kez, bu antibiyotiklerin difüzyon yoluyla PMMA kütlesinden çözülerek içinde buldukları Ringer-Lactat solüsyonuna geçip geçmedikleri ve besiyerinde antibakteriyel etki gösterip göstermedikleri in vitro olarak araştırıldı. Bu antibiyotiklerin ilk 24 saat içinde PMMA kütlesinden solüsyon içine salınarak bakteriyostatik bir etki gösterdikleri saptanmıştır; 48 saat sonra kemik çimentosu kütlesinden, solüsyon içine bakteriyostatik etki gösterecek miktarda antibiyotik geçmediği izlenmiştir.

ABSTRACT : In the prophylaxy of infection, various antibiotics has been used in the orthopaedic surgical interventions, by adding them into bone cement to benefit their local anti bacterial effects. In addition to the experimental study that we previously made in respect to the thermostabilities of five different antibiotics of cephalosporine group, this time, we researched in vitro wethere or not the antibiotics were released into the solution of Ringer Lactate by being resolved through diffusion from the mass of PMMA, and wethere or not they showed antibacterial effects in culture. We determined that these antibiotics showed bacteriostatic effects in the first 24 hours by being released from the mass of PMMA and 48 hours later we observed that the amount of antibiotics enough to show bacteriostatic effects have not been released into the solution from the mass of bone cement.

Anahtar sözcükler: Cephalosporin, PMMA, Diffusion Bacteriostatic Etkileri
Key words: Cephalosporin, PMMA, Diffusion Bacteriostatic Effect

Yard.Doç.Dr. Osman KARAOĞLAN, Prof.Dr.S.Kemal EROL, Dr.Hasan HAVİTÇİOĞLU, DEÜTF. Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı. Doç.Dr. Nedin ÇAKIR DEÜTF. Mikrobiyoloji Anabilim Dalı.

GİRİŞ: Gerek kalça eklemının total artroplastilerinde gerekse kemiğin infeksiyon olaylarında kullanılan kemik çimentosuna antibiyotik karıştırılması uzun yıllardan beri bilinen bir uygulamadır(1,2,4,10, 11,13,15,18,21).

Kalçanın total artroplastilerinde antibiyotik karıştırılmadan yapılan cerrahi girişimlerde ortaya çıkan infeksiyon oranı kemik çimentosuna preventiv olarak antibiyotik karıştırılan uygulamalara oranla daha yüksek olmaktadır(1,2,3,4,6,8,13,15,16,18,20,21,22).

Kronik kemik infeksiyonlarında da, kalça total endoprotezlerinin infeksiyon profilaksisi ve sağaltımında olduğu gibi, Küretajdan sonra, gentamicin yüklenmiş kemik çimentosu zincirinin uygulanması, sürekli irrigasyon ve başka yöntemler yanında iyi bir alternatif oluşturmaktadır. Bu durum bir çok çalışmalarda açıklanmıştır (5,11,20). Kemik çimentosuna katılan antibiyotiğin çevre sıvılarına salınımı, ya da invitro koşullarda içinde bulunduğu sıvıya diffüzyonu ilk 48 saatte maksimal düzeyde olmaktadır. Sonradan bu miktar çok azalmaktadır (11,16,17,18,20).

Kemik çimentosuna katılmış antibiyotiğin en iyi salınımının Palacos R'den olduğunu açıklayan çalışmalarda bulunmaktadır (4,11,17, 18,21,22).

Kemik çimentosuna karıştırılan başka kemoterapötik ajanların etkili biçimde çevreye salınmalar, ayrıca kemik tümörlerinin sağaltımında da bu yöntemi düşünce alanına sokmuştur(7,14).

Antibiyotiklerin kantitatif saptanması farmasötik analizlerin en güç olanlarından biridir TRAUTMAN, K.H. et al HPLC (High Performance Liquid Chromatographic) yöntemiyle bir sefalosporin olan Ro 13-9904'ü safra ve idrarda kantitatif olarak saptamışlardır(19). WAHLIG, H. (20,21,22) kemik çimentosuna değişik dozlarda gentamicin katarak kan, idrar ve yara dreninden alınan sıvılarda incelemeler yapmış ve yara sızıntısında antibakteriyel etki yapan antibiyotik konsantrasyonlarının kan serum düzeyinden daha yüksek olduğunu saptamıştır.

Gerek kemik infeksiyonlarının sağaltımında gerekse kalça total endoprotezlerinin infeksiyon profilaksisinde kullandığımız sefalosporin grubu antibiyotiklerden bazılarının kemik çimentosuna karıştırılarak lokal uygulanmasında termostabil olup olmadıklarını ortaya çıkarmak için bir deneysel çalışmada değişik türden PMMA+ sefalosporin karışımları besiyerlerinde incelenmiş ve sonuçları 1989 yılında II. Ortopedik Biyomekanik ve Türk Ortopedi ve Travmatolojisinin Uluslararası Dostları Cemiyetinin III. Kongresi'nde Silivri-İstanbul'da bildiri olarak sunulmuştur(9). Bu in vitro deneysel çalışmaya ek olarak, Önceden

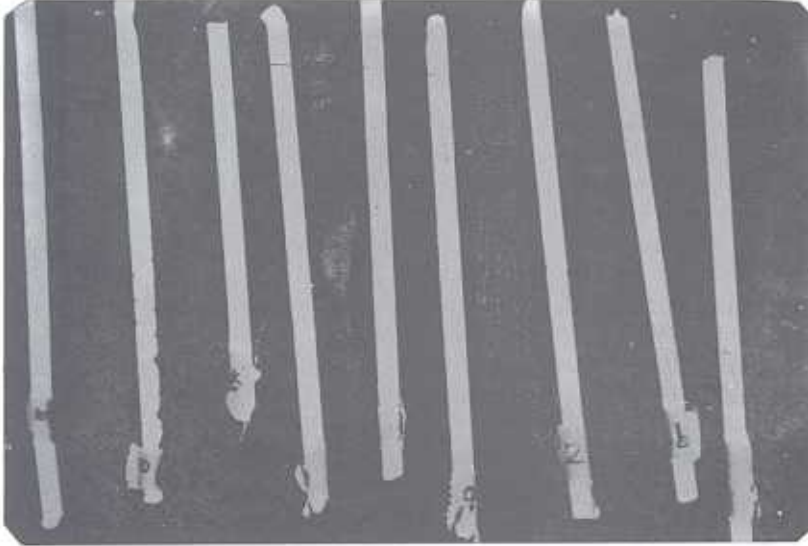
incelenen 5 ayrı sefalosporin grubu antibiyotiğın, bu kez Ringer Lactat solüsyonu içindeki diffüzyon özellikleri ile bakteriyostatik etkileri araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM: İn vitro olarak yapılan çalışmada şu materyal kullanılmıştır.

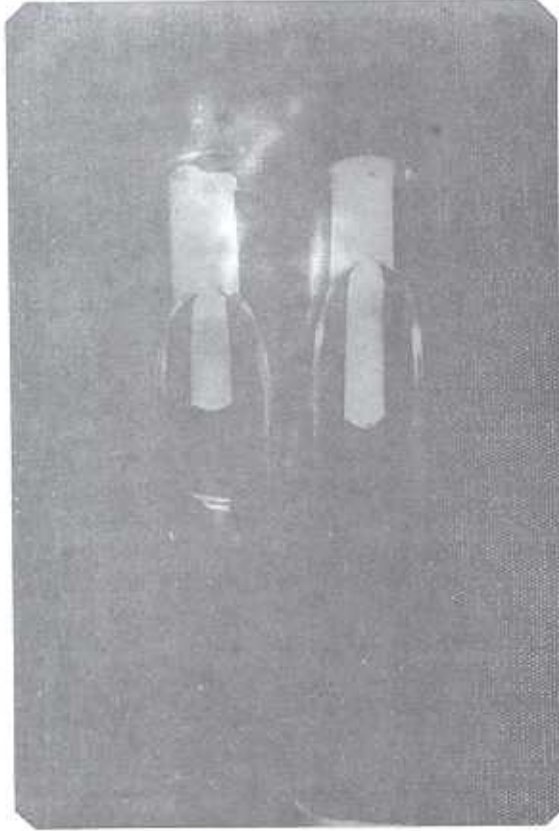
- 1. Antibiyotikler:** Sefotaksim-Na (Claforan), Seftriakson Na (Rocephin), Sefoperazon-Na (Cefobid), Seftazidim-Na (Fortum), Sefuroksim-Na (Zinacef).
- 2. Kemik Çimentosu: (Bone Cement):** a) CMV-1 (Polymethyl methacrylate-40g. toz ile Monomethylmethacrylate-sıvı-20cc sıvı bir orjinal Baryum sülfat) ve b) Surgical Simplex-P (Polymethylmethacrylate-styrene Copolymer 40g. toz ile Monomethylmethacrylate-sıvı 20 cc Bir orjinal paket Baryum-Sülfat) kullanıldı.
- 3. Antibiyotiklere Duyarlı Bakteri Suşları:** Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Bakteriyoloji Laboratuvarında rutin çalışmalarda yararlanılan ve deneylerimizde kullanılan antibiyotiklerin tümüne duyarlı Escherichia coli suşu klasik yöntemlerle izole edilerek gerektiğinde kullanılmak üzere stoklandı.
- 4. Kemik Çimentosu Kalıpları ve besiyerleri:** İç çapı 4.0mm olan 10 cm uzunluğunda her iki ucu açık steril cam borular kemik çimentosu kalıpları olarak kullanıldı. Antibiyotiklerin aktivitelerinin saptanmalarında besiyeri olarak DST (Diagnostic Sensitivity Test), Agar (Difco)'dan yararlanıldı.
- 5. Ringer Lactat Eriyiği:** Piyasadan sağlanan aprotjen Ringer lactat (Baxter), kemik çimentosu bloklarından içerdiği antibiyotiğın diffüzyonunu sağlamak için (40 g toz polimer+8ir orjinal Baryum-Sülfat ve 20cc likid monomer) kullanıldı.

Yöntem olarak: Her iki tür kemik çimentosundan (40 g toz polimer ve 20 cc likid monomer) steril koşullarda 5'er eşit miktar ayrıldı. Toz polimer + kontrast madde karışımı içine her bir antibiyotikten 1/5 tam doz (40 g toz polimer'e 1 g toz antibiyotik katılma ölçüsü göz önünde tutularak) steril koşullarda fraksiyonlar hazırlandı. Steril koşullarda 5 ayrı kişi tarafından- steril eldivenler giyilerek 1,2,3,4,5. No'lu marke edilmiş polimer fraksiyonlarına (toz kemik çimentosu) antibiyotikler katıldı ve steril bir baget'le karıştırıldı (kemik çimentosu + antibiyotik toz karışımı). Sonra likid monomer 1/5 ölçüde bu karışımlara katılarak hemen karıldı ve homojen karışımı sağlanır sağlanmaz, hamur kıvamında, steril- disposable- enjektörlere alınıp steril cam borular içine injekte edildi ve polimerleşmeye bırakıldı.

Ertesi gün cam borular steril koşullarda kırılarak kemik çimento çubukları serbestleştirildi, (Resim 1). Antibiyotik katılmış kemik çimentosu çubuklarından 3cm uzunluğundaki örnekler steril bir bistüri yardımı ile kesilerek fragmanlar hazırlandı. Bu fragmanlar steril koşullarda 16x20'cm lik tüplere yerleştirildi ve üzerlerini örtecek kadar (her birine 3,5 cc) steril Ringer lactat eklendi (Kemik çimentosu büyüklüğü 1,50 cm³, ağırlıkları 422mg). Tüpler 12 saat buz dolabında, +4°C'da, antibiyotiklerin sıvıya diffüzyonları için bekletildi (Resim 2). (Kemik çimentosu fragmanlarını oluşturan karışımların her birinde, ortalama antibiyotik miktarı, 6.6 mg'dır).


















Resim 1. Değişik kemik çimentosu ve antibiyotik türleriyle hazırlanan test çubuklarından örnekler.



Resim 2. Ringer lactat solüsyonu içinde diffüzyona bırakılan kemik çimentosu + antibiyotik fragman örnekleri

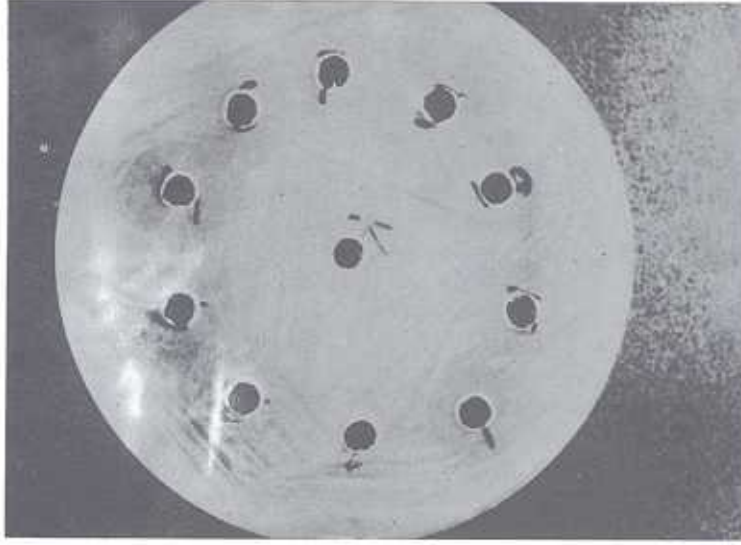
Duyarlı E. coli suşu steril eküviyon ile DST- agar besiyeri yüzeylerine yayılarak ekildi. Eşit ve uygun aralıklarla besi yeri yüzeyinde 5'er mm çapında 5 çukur açıldı (5 mm çapında içi boş metal sonda ile). Steril pipetler yardımıyla bu çukurlar, eşit ölçüde antibiyotikli kemik çimentosunun içinde bırakıldığı Ringer lactat çiyiği ile dolduruldu. Antibiyotik salınımının sürüp sürmediği bunun limitinin ne olduğunun saptanması amacıyla, antibiyotik yüklenmiş kemik çimentosu fragmanlar değişik etaplarda Ringer lactat solüsyonuna alındı (Şekil 1). Ayrıca kontrol için açılan bir başka besi yeri çukuruna da antibiyotikli kemik çimentosu ile ilişkiye sokulmamış saf Ringer lactat solüsyonu dolduruldu. Agar'lı besi yerlerini içeren cam kaplar, test sıvıları çukurlara doldurulduktan sonra bir gece 37°C'de (etüvde) bırakıldı.

Antibiyotikler	Ringer lactat içinde Bekletilen Kemik Çimento+ Antibiyotik blaklar			DENEY SONUÇLARI		
	12 saat bekletildi	12+12 saat bekletildi	12+12+24 saat bekletildi	12 saat bekletildikten sonra üstte (SÜRÜK YIK)	12+12 saat bekletildikten sonra (SÜRÜK YIK)	12+12+24 saat bekletildikten sonra (SÜRÜK YIK)
Defotaksim .Na				+++	++	-
Seftraksim .Na				+++	++	-
Semiperapon .Na				+++	++	-
Sektazim .Na				+++	++	-
Sefotaksim .Na				+++	++	-
Zaman	12 saat	24 saat	48 saat	12 saat	24 saat	48 saat

ŞEKİL I

Şekil: I

BULGULAR: I. Deney: Sonuçların incelenmesi besi yerlerinde inkübasyondan 12 saat, 12+12=24 saat ve 12+12+24=48 saat geçtikten sonra yapıldı. Besi yerlerinde çıplak gözle ve lup'la yapılan incelemede, salt Ringer lactat konulmuş besi yerlerinde açılan çukurlar çevresinde yoğun bakteri üremesi izlendi (Besim 3). Buna karşın gerek CMV-1 gerekse Surgical Simplex P olarak uygulanan kemik çimentosu ve buna katılan antibiyotik karışımlarından antibiyotikğin ilk 12 saatte yoğun biçimde Ringer lactat solüsyonunda geçerek besi yerlerinde oldukça belirgin bir bakteriyostatik etkiyi gösterdiği (inhibisyon çemberi) izlendi. Bu etki tüm kemik çimentosu ve antibiyotik türlerinde belirgin bir ayırım göstermemiştir. Yine ikinci etapta- fragmanların 12 saat Ringer lactat içinde bekletilmesinden sonra steril koşullarda çıkarılıp taze Ringer lactat içinde 12 saat daha bırakılma durumunda-belirgin bir bakteriyostatik etki besi yerlerinde izlenmiştir, ama bu etapdaki "inhibisyon çemberi"nin çapı birinci etapkinden daha dar olmuştur. Bundan sonraki üçüncü etapta ise (12 saat + 12 saat+24 saat), 1. beklemeden sonra kemik çimentosu fragmanlarının her periyod'da yeniden taze Ringer lactat solüsyonu içine alınması durumunda ve 48 saat geçtikten sonra artık bakteriyostatik etki gösterecek düzeyde antibiyotik salınmadığı ve besi yerlerinde açılan test çukurları çevresinde inhibisyon çemberi yerine yoğun üreme olduğu saptandı.



Resim 3. Besi yerlerinde, antibiyotik içeren Ringer Lactat solüsyonu ile doldurulmuş test çukurları

Tablo 1.

Antibiyotik	Surg.Simplex P	CMW 1	Bakteri	Sonuç (Üreme)
Sefotaksim	+		Eschicha Coli	-
"		+	" "	-
Seftriakson	+		" "	-
"		+	" "	-
Sefaperazon	+		" "	-
"			" "	-
Seftazidim	+	+	" "	-
"		+	" "	-
Sefuroksim	+		" "	-
"		+	" "	-

11. Deney: Birinci deney için kemik çimentosu + anti-biyotik çubuklarından uygun fragmanlar kesilip ayrıldıktan sonra, geriye kalan parçalar ikinci deney için oda ısısında (20°C'da) üç ay süre ile, steril koşullarda, saklandı ve bu süre içinde çubuklardan birinci deneydeki gibi, eşit ölçüde fragmanlar hazırlandı. Bunların üç ay sonra halen bakteriyostatik etkiyi içerip içermedikleri araştırıldı. Her 5 ayrı örnekten hazırlanan fragmanlar (büyüklük: 1,5 cm³ - ağırlık: 422 mg) normal oda ısısında 24 saat süre ile ringer lactat eriyiği içinde (3,5 cc) steril tüplerde bekletildi. Bu sıvıdan alınan örneklerin, besi yerlerinde açılan çukurlara konulmasından ve besi yeri içeren cam kapların 37°C'da bekletilmesinden sonra, belirgin bir inhibisyon semberinin oluştuğu ve üç ay sonunda halen bakteriyostatik etkiyi gösterdikleri izlendi.

TARTIŞMA: JOSEFSSON, G. et al (1981) sistemik antibiyotik uygulamadığı total kalça artroplastisi olgularında antibiyotiklerin kemik çimentosu ile ortaya çıkan derin infeksiyon oranının kemik çimentosuna antibiyotik karıştırılmasıyla belirgin ölçüde gerilediğini açıkladılar(12,13). Daha önceleri 1970 yılında çevreye salınması için kemik çimentosu kütlelerine antibiyotik karıştırılmasında öncülük eden BUCHHOLZ, H.W. (1), sonradan 1977 yılında yaptıkları bir yayında (2) antibiyotiksiz kemik çimentosu ile saptadıkları %5 derin infeksiyon oranının %0.8'e kadar gerilediğini açıklamışlardır. Kemik çimentosun antibiyotik karıştırılması onun sağlamlığında olumsuz bir etki yaratmamakta ve verdiğimiz ölçülerde antibiyotik karıştırılması mekanik sağlamlığı bozmamaktadır(7,16,23).

WAHLIG, H. et al 1984 yılında yaptıkları bir çalışmada, antibiyotik karıştırdıkları kemik çimentosu uygulananmasından sonra antibiyotik düzeyini kan serumunda, idrarda ve yara sekresyonunda saptayarak, antibiyotik miktarlarının yara sekresyonunda kan serum düzeyine oranla daha yüksek olduğunu bildirdiler(21). Eğer kemik çimentosuna 2 kat fazla antibiyotik yüklenecek olursa, kan, idrar ve yara sekresyon materyalinde, saptanan antibiyotik düzeyleri de oldukça yüksek olmaktadır. Bu da bize kemik çimentosuna karıştırılan antibiyotiklerin kütlelerden çözülerek etkin biçimde doku sıvılarına geçtiğini göstermektedir. Ama WROBLEWSKI, B.M. et al (1986) yaptıkları bir yayında, gentamicin yüklenen akrilik kemik çimentosunun değişik periyotlarda salınan miktarını saptayarak ilginç bir noktaya değinmişlerdir (24). Total endoprotezlerin başarısız olgularında, önceden antibiyotik karıştırılmış kemik çimentosu kütleleri vücut dışına alındığında, bunlarda antibiyotik miktarını araştırmışlar ve hesaplamalar yapmışlardır. Aradan 24 ay gibi uzun bir süre geçmesine karşın in vitro deneylerde, antibiyotiklerin %78 oranında kemik çimento kütleleri içinde kaldığını hesaplamışlardır. Bu in vitro deneylere dayanan hesaplamalarında kuşkusuz önemli bir noktayı gözden kaçırmışlardır. Bu nokta kemik çimento kütlelerinin kalınlığıdır. Bu kalınlık yanlış

yorumlara yol açabilir. Çok büyük kemik çimentosu topaklarından oluşacak antibiyotik diffüzyonunun ince katmanlara oranla çok daha az olabileceği düşünülmelidir. Bizim yaptığımız deneysel çalışmada kemik çimentosu + antibiyotik karışımlarını örnekleyen çubukların kalınlıkları 0,4 cm yükseklikleri 3 cm, ağırlıkları da 422 mg olduğundan, bu relatif küçük parçalardan Ringer lactat'a antibiyotik salınımı, hemen 24 saatte maksimal düzeye ulaşarak sona ermektedir.

I. deneyde salt Ringer lactat solüsyonu konulmuş besi yeri çukurlarında yoğun bakteri üremesi olmuştur. Buna karşın kemik çimentosu + antibiyotik karışımı ile hazırlanmış fragman örneklerinin Ringer lactat solüsyonunda 12 saat bırakılmasından sonra, solüsyona belirgin bakterioslatik etkiyi veren antibiyotik diffüzyonunu gösterdikleri izlenmiştir. Besi yeri çukurlarında "inhibisyon çemberi" ile kanıtlanan bakteriostatik etki, gerek CMW -1, gerekse Surgical Simplex P örneklerinde önemli bir ayrım göstermemişlerdir. Her iki kemik çimentosu örneğini oluşturan fragmanların işlemleriyle, besi yerlerinde izlenen "inhibisyon çemberi"nin çapı eşit olarak bulunmuştur.

Bu fragmanların 2. etapdaki işlemlerinde, ikinci oniki saatlik sürenin de geçmesine karşın taze Ringer lactat solüsyonuna etkin antibiyotik saldıkları izlenmiştir, ama "inhibisyon çemberi" biraz küçülmüştür. Ama 3. işlemde, 48 saat sonra, antibiyotik + kemik çimentosu fragmanlarından solüsyon içine antibiyotik salınmasının artık bakteriostatik etki yaratacak düzeyde olmadığı görüldü. Çünkü test çukurları çevresinde belirgin Escherichia coli üremesi izlenmiştir.

Antibiyotik kemik çimentosu karışımlarının normal oda ısısında (20°C'da) 3 ay süre ile bekletilmesi antibiyotiklerin bakteriostatik etkilerinde bir azalma yaratmamıştır. İki ayrı kemik çimentosu ile 5 sefalosporin örneğinden hazırlanmış ve normal oda ısısında-steril koşullarda 3 ay süre ile saklanmış olan test çubuklarından kesilen fragmanlar, 24 saat süre ile Ringer lactat solüsyonunda bırakılınca, diffüzyonla sıvı içine belirgin bakteriostatik etki yaratan antibiyotik salınmıştır. Bunu, besi yerlerinde test çukurları çevresinde oluşan inhibisyon çemberi kanıtlamıştır.

Bu deneylerde elde edilen sonuçlar literatürdeki çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu olmaktadır. Örneğin WROBLEWSKI, B.M. et al (1), 24 ay-gibi uzun süre kalan antibiyotik + kemik çimentosu karışımı rında, antibiyotik etkinliğinin azalmadığını izlemişlerdir. Yine antibiyotik kemik çimentosu karışımlarından antibiyotik diffüzyonunun ilk bir kaç günde yoğunluk göstermesi birçok çalışmada da dile getirilmektedir. BUCHHOLZ, H.W. et al (1,2), DİNGELDEINE, E (5), FİSCHER, L-P., et al (10), JENNY, G. et al (11), JOSEFSSON, G. et al (12), (21) MURRAY, W.R. (16), SOTO-HALL, R. et al (18), WAHLIG, H. et al (22) yaptıkları çalışmalarda kemik çimento kütlesinden çevre doku sıvılarına antibiyotik

salındığını kanıtlamışlardır. MURRAY, W.R. etkin antibiyotiğin kemik çimentosu kütlesinden ilk 48 saat içinde en yüksek ve etkin düzeyde geçtiğini açıklamaktadır(16). Bizim yaptığımız bakteriyolojik temele dayanan araştırmada, termostabil olan 5 ayrı antibiyotiğin PMMA kütlesinden Ringer lactat solüsyonuna geçtiği bakteriyostatik etki gösteren miktarın da ilk 24 saat sonra in vitro koşullarda minimum düzeye indiği izlenmiştir. Bu salınma süresinin kısa oluşu kuşkusuz kemik çimentosu kütlesinin büyük olmayışı ile ilgilidir. Büyük kemik çimentosu topaklarının santral bölgelerinden antibiyotik diffüzyonun güçleşeceği düşünülmelidir. Nitekim WROBLEWSKI, B.M. et al.ın değindikleri (24) kemik çimentosu kütlesinde 24 ay süre ile antibiyotik kilitlenmesi olayı, kanımızca kemik çimentosu topağının çok büyük olmasına bağlıdır. Doku sıvıları büyük kemik çimentosu kütlesinde iç katmanlara kadar geçemediklerinden diffüzyon güçleşmektedir.

Bu çalışmanın eki olarak, kemik çimentosu kalınlıklarıyla diffüzyon süresi arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmak amacıyla yine bir in vitro deneysel çalışmayı bağlatmış bulunuyoruz.

KAYNAKLAR

1. Buchholz, H.W. Engelbrecht, H.: Über die Depotwirkung einziger Antibiotika bei Vermischung mit dem Kunstharz Palacos. Chir. g, 41: 511-515, 1970.
2. Buchholz, H.W. Engelbrecht, E. Röttger, J. Siegel, A.: Erkenntnisse nach Wechsel von über 400 infizierten Hüftendo Prothesen. Orthop. Praxis, 12: 1117-1120.
3. Blomgren, G. Lindgren, U.: Hæmatogenous Infection Revision Arthroplasty 2. Proceedings of a Symposium held in Herrogate England 2nd-4th March (P.: 46-49) 1983.
4. Carlsson, A.S. Egund, N. Gentz, C.-F. Hussenius, A. Josefsson, G. Lindberg, L. Radiographic Loosening After Revision with Gentamicin Containing Cement for Deep Infection Total Hip ARthroplasties. Clin. Orthop. 194: 271-279, 1985.
5. Dingeldein, E. Wahlig, H. Klemm, K.: Gentamicin PMMA-Beads in the Treatment of Chronic Bone Infection Bacteriological evaluations 13th International Congress of Chemotherapy Proceedings, Part 43, 24-27, 1983.
6. Dingeldein, E.: Vergleichende Beurteilung den Wirksamkeit verschiedener Antibiotika bei der infizierten Total endoprothese, Aktuelle Probleme in Chirurgie und Orthopaedie, 31, (Knochenzement) 217-220, 1987.
7. Dingeldein, E. Wahlig, H.; Metallinos, A.; Jochman, G. Weisse, G.; Simane, Z.: Preclinical studies Using a Methotrexate Loaded Bone Cement, Biomaterials and Clinical Applications, 633-636, Elsevier Science Publishers, B.V. Amsterdam, 1987.

8. Elson, H.A.: Prevention of Infection Revision Revision Arthroplasty 2. Proceedings of a Symposium held in Harrogate England 2nd-4th March (P.: 66-67) 1983.
9. Erol, S.K.: Havıtcıoğlu, H. Çekir, N. Karaoğlan, O.: Kemik Çimentosuna Katılan Değişik Antibiyotiklerin Termostabiliteleri, II. Ortopedik Biyomekanik ve Türk Ortopediđi ve Travmatolođisinin Uluslararası Docları Cemiyetinin III. Kongresinde bildiri olarak sunulmuğtur. Silivri, İstanbul, 1989.
10. Fischer, L. P. Gonon, G.-P. Carret, J. -P. Vulliez, Y. de Mourgues, G.: Association methacrylate de methyl ciment acrylique et mécanique). *Revue de Chir. Orth.* 63: 361-372, 1977.
11. Jenny, G. Kempf, I. Jaeger, J.H. Konsbruck, R.: Utilisation de billes de ciment acrylique à la gentamycine. *Revue de Chir. Orthop.* 63: 491-500, 1977.
12. Josefsson, G. Lindberg, L. Wiklander, B. Systemic Antibiotics and Gentamycin-Containing Bone Cement in the Prophylaxis of Postoperative Infections in Total Hip Arthroplasty. *Clin. Orthop.* 159: 194-200, 1981.
13. Josefsson, G.: Prophylactic Therapy in Primary Prosthesis of the Hip Systemic Antibiotics or Antibiotic Containing Bone Cement ? 13th International Congress of Chemotherapy, Proceedings, Part 43, 6-8, 1983.
14. Langendoff, K.H. Jungbluth, E. Dingelstein, E.: Wahlig, H. Delling, G. Senokowitsch, R.: Cytostatic haltiger Knochenzement: Neue Aspekte in der Behandlung maligner Knochentumoren, *Langenbecks Archiv für Chirurgie*, 371: 123-136, 1987.
15. Lindberg, L.: Revision Arthroplasty with Gentamicin-PMMA in Deep-Infections in Total Hip ARthroplasties, 13th International Congress für Chemotherapie, Part 43, 9-11, 1983.
16. Murray, W.R.: Use of Antibiotic Containing Bone Cement, *Clin. Orthop.* 190: 84-94, 1984.
17. Rodeheaver, G.T. Ruktalis, D. Sono, M. Bellamy, W.: A new Model of Bone Infection Used to Evaluate the Efficacy of Antibiotic-Impregnated Polymethylmethacrylate Cement *Clin. Orthop.* 178: 303-311, 1983.
18. Soto-Hall, R. Saenz, L. Tavernetti, R. Cabaud, H.F. Cochran, T.P.: Tobramycin in Bone Cement, *Clin. Ortho.* 175: 60-64,, 1983.
19. Trutmann, K.H. Haeufelfinger, P.: Determination of the Cephalosporin Ro 13- 9904 in Plasma, Urine and Bile by Means of Ion-Pair Reversed Phase Chromatography *Journal of Highly Resolution Chromatography and Chromatography Communication* 4(2): 54-59, 1981.
20. Wahlig, H. Dingelstein, E.: Antibiotics and Polymethyl methacrylate -An Effective Drug Delivery System in Orthopaedic Surgery 13th International Congress of Chemotherapy Proceedings, Part 43, 1-4, 1983.

21. Wahlig, H. Dingeldein, E. Buchholz, H.W. Bachmann, F.: Pharmacokinetic Study of Gentamycin Loaded Cement in Total Hip Replacements, *Journal Bone and Joint Surgery*, 66-B(2): 175-179, 1984.
22. Wahlig, H.: Über die Freisetzungskinetik von Antibiotika aus Knochenzementen-Ergebnisse vergleichender Untersuchungen in vitro und in vivo, *Aktuelle Probleme in Chirurgia und Orthopaedie* 31, 221-226, 1987.
23. Wriighth, T.M. Sullivan, D.J. Arnoczky, S.P.: The Effect of Antibiotic Additions on the Fracture Properties of Bone Cement; *Acta Orthop. Scand.* 55, 414-418, 1984.
24. Wroblewski, M. Esser, M. Srigley, D.W.: Release of Gentamycin from Bone Cement. *Acta Orthop. Scand* 57: 413-414, 1986.