

Gentamisin Sülfat İlâve Edilmiş CMW Kemik Çimentosunun İn Vivo İncelenmesi (II)

IN VIVO INVESTIGATION
OF THE GENTAMICIN SULPHATE ADDED
CMW BONE CEMENT

Birol GÜLMAN *

Mümtaz ALPASLAN **

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Bu deneysel çalışmada, kobayların skapula kemiğine gentamisin sülfat ilave edilmiş CMW kemik çimentosu yerleştirildi, 24, 48, 72 saat ve 5 gün sonra semenle yakın kemik, uzak kemik, kas ve serum örneklerinde gentamisin konsantrasyonları tayin edildi.

En yüksek antibakteriyel aktivite, gentamisin sülfatı sement yerleştirilen kemikte bulundu. Bakterisidal etki 24 saat sonunda süratli düşme gösterdi.

Anahtar kelimeleri Kemik çimentosu, gentamisin, total kalça protezi

T Kl Tıp BH Araştır Dergisi C.3, S.1, 1985, 33-36

SUMMARY

In this experimental work, gentamicin sulphate added CMW bone cement was inserted into the scapular bone of guinea-pigs, 24, 48, 72 hours and 5 days later, gentamicin concentrations was determined in the bone into which cement was inserted, bone, far from the cement, muscle and serum specimens.

Greater antibacterial activity was observed in the bone, into which gentamicin sulphate added bone cement was inserted after 24 hours. Its biologic activity was gradually reduced later.

Key words; Bone cement, gentamicin, total.

T J Res Med Set V.3, N.1, 1985, 33-36

Eklem değiştirme cerrahisinde karşılaşılan en önemli komplikasyonlardan biri erken veya geç derin enfeksiyondur. Bu komplikasyonu önlemeye yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda, ameliyat öncesi ve sonrası koruyucu antibiyotik, lokal antibiyotik uygulamaları, özel steril ameliyat odaları, özel ventilasyon sistemi, aşı uygulamaları kullanılmış ve bunlarda enfeksiyon oranı çeşitli yazarlarca % 0.5 -11 olarak bulunmuştur (1, 2, 3, 4, 5, 6).

Enfeksiyon bulguları cerrahi işlem sonrası ay içinde veya aylar-yıllar sonra ortaya çıkabilir (7). Charnley ve Eftekhari'ye (8) göre enfeksiyon ameliyat sırasında kontamine olurlar. Ancak, daha sonraki çalışmalar geç enfeksiyonların vücudun başka yerlerinden kaynaklanan hematogen yolla olduğunu göstermektedir (7, 9). Bakteriyemi sırasında kemik çimentosunun enfekte olabildiği deneysel çalışmalarla da gösterilmiştir (10). Enfeksiyonun profilaksisi açısından değişik yaklaşımların yanısıra, kemik çimentosuna antibiyotik ilâvesi de düşünülmüştür (4, 7,11). Kemik çimentosundan antibiyotik salınım mekaniz-

ması ve salınım süresi ve miktarı üzerine yapılan çalışmalar birbirinden farklı hatta karşıt fikirleri ortaya koymaktadır. Sunulan çalışmamızda antibiyotikli kemik çimentosunun yerini saptayabilmek ve bu konuyla ilgili sorulara cevap bulabilmek amacıyla bu deneysel araştırma hazırlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Araştırma Hacettepe Üniversitesi Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezi ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında hazırlanmıştır. Çalışmaya alınan 36 kobaydan 30'una antibiyotikli ve antibiyotiksiz kemik çimentosu yerleştirildi (Deney 1). Geri kalan 6'sına ise intramusküler gentamisin enjeksiyonu yapıldı (Deney 2). Bu deney grubu hayvanlara sırasıyla aşağıdaki işlemler uygulandı.

Deney 1:

A. 6'sı kontrol, 24'ü deney 30 adet, ağırlıkları 700-750 gr arasında olan kobaylar, normal ameliyat öncesi hazırlığı takiben 25 mg/kg nembütal anestezisi altında ameliyata alındı. Sağ skapula medial kenarından 3 cm'lik insizyon ile girildi. Skapular adaleler

* Giresun Devlet Hast. Ort. ve Trav. Uzmanı

** Dicle Üniv. Tıp Fak. Ort. ve Trav. Anabilim Dalı Bşk.

sıyrıldı ve medial kenardan kemik flebi kaldırıldı. Kalın iğne ile 0.2 x 0.5 cm'lik bölme bir çok delik açıldı. 70 kg insanda 40 gr kemik çimentosuna 1 gr antibiyotik ilavesi önerildiği düşünülerek; antibiyotik ve kemik çimentosunun miktarı, deney hayvanının ağırlığına göre, 0.4 gr CMW kemik çimentosuna (CMW Laboratories Ltd.) 0.01 gr gentamisin sülfat toz halinde ilave edildi. Steril şartlarda karıştırıldı ve sıvı monomer ilave edildi. Hazırlanan antibiyotikli kemik çimentosu skapulaya yerleştirildi. Yumuşak dokular ve cilt usulüne uygun kapatıldı. Deney hayvanları normal ameliyat sonu bakıma alındı.

B. 6 kontrol hayvanına ise aynı cerrahi işlem ile antibiyotik içermeyen CMW kemik sementi yerleştirildi.

C. 24, 48, 72 saat sonunda ve 5'inci gün 6'şar deney hayvanı kemik, kas ve kan örnekleri alınmak üzere ameliyata alındı. Ameliyatta; antibiyotikli kemik çimentosu yerleştirilen kemik, çimento yerleştirilen kemiğin uzak bölgesinden kemik, skapular adaleler ve intrakardial kan örnekleri alındı.

D. Kemik ve kas örnekleri makas ile mümkün olan küçük parçalara bölündü. Bu örnekler sonikatörde (Bronson Sonic Power Co., USA) 50 watt'da bir dakika parçalandı. Kan örneklerinin serumları ayrıldı. Her bir örnekten 10 kağıt diske 70 mikrolitre emdirilerek antibiyotik konsantrasyonu tayin edilecek diskler hazırlandı.

E. Adı ağardaki standart S. aureus kültüründen McFarland 2'ye göre sulandırım yapıldı. DST (oxid) ağara bir ekiviyon yayıldı. Her bir örnek için 3 kağıt disk ağara yerleştirildi, 37 C'da 24 saat inkübe edildi. 24 saat sonunda önlenim bölgeleri ölçüldü. Önce hazırlanmış olan standart eğriye bakılarak, antibiyotik konsantrasyonları saptandı.

Deney 2:

A. 6 adet, ağırlıkları 700-750 gr arasındaki koba-ya 2 x 20 mg gentamisin kas içi olarak verildi.

B. 24 saat sonunda deney hayvanları ameliyata alınarak, sağ skapuladan kemik, kas ve intrakardial kan örnekleri alındı. Alman örnekler Deney 1 (D) ve (E)'de gösterildiği şekilde değerlendirildi.

BULGULAR

Deney 1:

Kontrol grubu olarak antibiyotiksiz CMW kemik çimentosu yerleştirilen koyalardan alınan kemik, kas ve kan örneklerinde antibiyotik aktivitesi tesbit edilemedi.

Gentamisin sülfat ilave edilmiş CMW kemik sementi kullanılan koyalarda; alınan bütün doku örneklerinde antibiyotik aktivitesi bulundu. İlk 24 saat sonunda en yüksek antibiyotik konsantrasyonu,

antibiyotikli sement yerleştirilen kemikte bulundu: 12.3 mikrogram/gram (4.8 - 30 ugr/gr).

İlk 24 saat sonunda serumda 0.13 mikrogram/ml (0.05 - 0.33 ugr/ml) gentamisin konsantrasyonu bulunurken bu değer kas örneğindeki antibiyotik konsantrasyonuna benzerlik göstermekte idi. En düşük antibiyotik konsantrasyonu ise uzak kemikte bulundu.

Gentamisin sülfatlı çimento kullanılan koyalarda 48 saat sonunda serumda antibiyotik aktivitesi tesbit edilemezken, sement konan kemikte yüksek seviyede devam etmekte idi. Üçüncü günden itibaren ameliyat sonu alınan doku örneklerinde antibiyotik aktivitesi kullandığımız yöntem ile ölçülemedi (Tablo -1, Şekil -1).

Deney 2:

Kas içi 2x20 mg gentamisin verilen koyalarda 24 saat sonunda, ameliyat öncesi yumuşak dokularda antibiyotik aktivitesi tesbit edilemezken, en yüksek gentamisin konsantrasyonu serumda bulundu (22.0 Mgr/ml) (Tablo - II).

TARTIŞMA

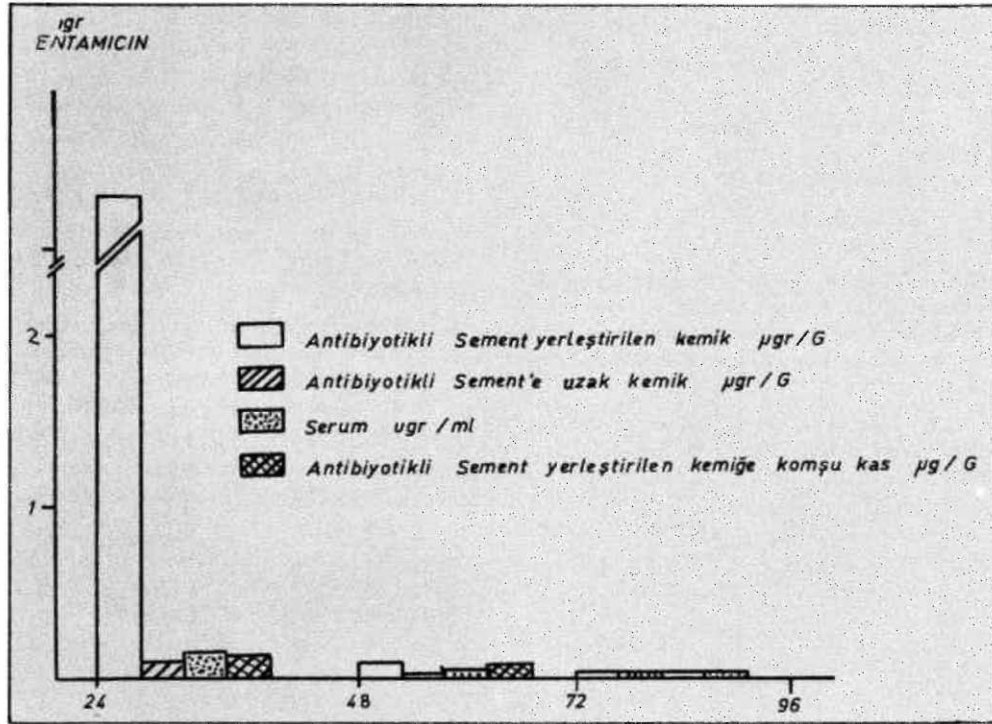
Enfeksiyonun önlenmesi veya tedavisinde bakteriyel çoğalma olan bölgede etkin antibiyotik konsantrasyonu temin edilmelidir. Kemik cerrahisinde enfeksiyonu önlemek veya tedavi etmek için ise etkin antibiyotik konsantrasyonunun kemik ve kemik-sement birleşim yerindeki dokularda oluşması gereklidir.

Gentamisin sülfat ilave edilmiş CMW kemik çimentosu ile yaptığımız in vivo çalışmalarda Tablo -1'de görüldüğü gibi, kemik sementinden antibiyotik bütün dokulara yayılmaktadır. 24 saat sonunda en yüksek antibiyotik konsantrasyonu sement yerleştirilen kemikte oluşmaktadır. Bu bulgular antibiyotikli kemik çimentosunun kemik cerrahisinde kullanılabilir bir yöntem olduğunu düşündürmektedir. Ancak 72 saatte antibiyotikli semente komşu kemikte antibiyotik aktivitesi tesbit edilememektedir. Bu durum kullandığımız yöntemin yeterli hassaslığının olmamasından ileri gelebilir (12). Hoff ve ark. (1981) (İsotopik teknikte yaptıkları çalışmada) Simplex P ve Palacos tipi kemik çimentolanndan aylar boyu süren aktivite tesbit ettiler (13). Özellikle bu aktivite antibiyotikli semente komşu kemik tabakasında tesbit edildi. Çalışmamızda 72'nci saatte antibiyotik aktivitesinin tesbit edilememesi kullandığımız sementin özelliğinden ve yavaş salınımın (Tip lib tipi) olmasından ileri gelebilir (12). Herhalukârda antibiyotikli kemik çimentosunun depo özelliği ve primer yerleştirilmesinden aylar-yıllar sonra ortaya çıkan geç enfeksiyonlara karşı koruyucu özelliği olduğunu belirtmek halâ şüphelidir. Ancak, enfekte total protez revizyonlarında debridman sonrası antibi-

Tablo - 1

Skapulaya 0.01 Gram Gentamisin Sülfat İlave Edilmiş
0.4 Gram CMW Kemik Sementi Yerleştirildikten 24,48, 72 Saat Sonra
Dokularda ölçülen Gentamisin Sülfat Konsantrasyonları

DOKULAR	24 Saat Sonra	48 Saat Sonra	72 Saat Sonra	
KEMİK	Antibiyotikli sement uygulanan kemik	12.3 µgr/gr (4.8 - 30 Mgr/gr)	0.09 Mgr/gr (0.04-0.12 Mgr/gr)	Ölçülemedi
	Antibiyotikli sement uygulanan bölgeye uzak kemik	0.09 µgr/gr (0.03 - 0.21 Mgr/gr)	Ölçülemedi	Ölçülemedi
SERUM	0.13 Mgr/gr (0.05 - 0.83 Mgr/gr)	Ölçülemedi	Ölçülemedi	
ANTİBİYOTİKLİ SEMENT UYGULANAN BÖLGEYE KOMŞU KAS	0.12 Mgr/gr (0.05 - 0.3 Mgr/gr)	0.06 Mg/gr (0.03 - 0.08 Mgr/gr)	Ölçülemedi	



Şekil-1. Gentamisin sülfatı kemik sementinden gentamisinin günlere göre dokulara dağılımı

Tablo - II

Kas İçi Gentamisin Uygulanan Kobaylarda
24 Saat Sonra Gentamisin Sülfatın Dokulara Dağılımı

Kemik Dokusu	0.153 Mgr/gr	0.42 Mgr/gr 1 0.10 Mgr/gr J
Serum	22.0 Mgr/ml	7 Mgr/ml 1 70 Mgr/ml J
Kas	Ölçülemedi	

yotikli çimento kullanılmasının etkili olabileceği söylenebilir (7, 11).

Ameliyat öncesi devrede antibiyotik kullanılması ile kemikte etkili antibiyotik seviyesi sağlanabilir görüşüne karşın, deneylerimizde kobaylara ameliyat öncesi 2 x 20 mg gentamisini kas içine verdik. Tablo - H'de görüldüğü gibi serumda yüksek antibiyotik konsantrasyonu bulunurken, kemikte düşük seviyelerde antibiyotik aktivitesi tesbit ettik.

Bu bulgu bize gentamisin sülfatın kemik cerrahisinde, ameliyat öncesi profilaktik olarak yetersiz kaldığını göstermektedir.

Halbuki antibiyotikli kemik çimentosu uygulamasında semente komşu kemikte antibiyotik konsantrasyonu erken devrede parenteral yola nazaran yüksektir. Ayrıca, antibiyotiğin çimento matrisinden çok yavaş salınır teorisi de göz önüne alınırsa, enfekte total protez revizyonlarında debridmanm yanı sıra ülkemizde çok az kullanılan Palacos tipi antibiyotikli sementler (CMW'den çok az salınım olduğu çalışmamızda gösterilmiştir) enfeksiyonun

kökünü kazımada yardımcı olabilir.

Bütün bu bilgilerin ışığı altında; gentamisin sülfat ilave edilmiş CMW kemik çimentosu uygulamalarında en yüksek kemik ve kas antibiyotik seviyesi erken devrede oluşmaktadır. Bu da yön-temin geç enfeksiyonları önlemede şüpheli etkili yöntem olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bulgulara literatürde ileri sürülen toksik reaksiyon, erken veya geç aşırı duyarlık reaksiyonu, dirençli bakteri suşu gelişmesi de eklenince (CMW sementine antibiyotik ilavesi) uygulamasının sakıncalı olacağı fikrini doğurmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Coventry MB, RD Beckenbaugh: 2012 Total Hip Arthroplasties. J. Bone Joint Surg. (A). 56-A:273-284, 1975.
2. Eftekhar NS, FE Stinchfield: Experience With Low-Friction Arthroplasty. Clin. Orth. 95:60-68, 19 73.
3. Nicholson OR: Total Hip Replacement. Clin. Orth. 95:217-223, 1973.
4. Erol KS: Enfekte Olmuş ve Gevşemiş Total Kalça Endoprotezlerinde Tedavi. VII. Milli Türk Ortopedi ve Trav. Kongre Kitabı, 48-60, 1983.
5. Mergen E: Kalçada Protez Sorunu. VII. Milli Türk Ortopedi ve Trav. Kongre Kitabı, 41-47, 1983.
6. Göğüs T, Y Muşdal, A Güleç: Hacettepe Hastahanelerinde Total Kalça Protezi Uygulanan 176 Hastanın 228 Kalçası Üzerine Bir Klinik Araştırma. VII. Milli Türk Ortopedi ve Trav. Kongre Kitabı, 216-222, 1983
7. Coventry MB: Treatment of Infections Occurring in Total Hip Surgery. Orth. Clin. North Am. 6:4, 991-1003, 1975.
8. Charnley J, N Eftekhar: Postoperative Infection in Total Prosthetic Replacement Arthroplasty of the Hip-Joint: With Special Reference to the Bacterial Content of the Air of the Operating Room. Brit. J. Surg. 56:641-649, 1965.
9. D'Ambrosia RD, M Shoji, R Heater: Secondarily Infected Total Joint Replacements by Hematogenous Spread. J. Bone Joint Surg. (Br.) 58-A: 450-453, 1976.
10. Elson RA, AE Jephcott, DB McGechie, D Verettas: Bacterial Infection and Acrylic Cement in the Rat. J. Bone Joint Surg. (Br.) 59-B:452-457, 1977.
11. Bucholz HW, A Siegel: Experiences With Gentamicin in Acrylic Cement. Iixcerpta Medica Orth. Surg. 19:2679, 1974.
12. Bayston R, RDG Milner: The Sustained Release of Antimicrobial Drugs from Bone Cement: An Appraisal of Laboratory Investigations and Their Significance. J. BoneJoint Surg. 64-b, 460-4, 1982.
13. Hoff SF, RH Fitzgerald, PJ Kelly: The Depot Administration of Pennicillin and Gentamicin in Acrylic Bone Cement.: J. BoneJoint Surg.63-A 788-804, 1981.