

## Sefazolinin değişen dozlarının in vitro 3T3-Fare fibroblast kültürü üzerine etkisi

### *Different doses of cefazolin effect on in vitro 3T3-Mouse fibroblast culture*

Bülent Tanrıverdi<sup>1</sup>  Belis Kaleci<sup>2</sup>  Ali Can Koluman<sup>1</sup>  Gamze Tanrıverdi<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

## ÖZ

**Amaç:** Sefazolin'in değişen dozlarının in vitro fibroblast kültürü üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada, in vitro iyileşme modellerinde yaygın olarak kullanılan 3T3 fare embriyonik fibroblast hücre soyu kullanıldı ve sefazolinin 0 µg/ml, 50 µg/ml, 100 µg/ml, 250 µg/ml, 500 µg/ml ve 750 µg/ml olarak belirlenen farklı dozları in-vitro olarak 3T3 fare fibroblast hücreleri üzerine uygulandı. Deneyler 24 ve 48 saat olarak planlandı. Bu sürelerin sonunda her bir grup, CCK-8 hücre proliferasyon, migrasyon ve oksidatif stres testleri ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Gruplara ait IC50 değerleri 24 ve 48. saatler sonunda sırası ile 500- 750 µg/ml doz aralığında olarak bulundu. Buna karşın 50-500 µg/ml doz aralığında uygulanan sefazolinin ise hücre proliferasyonu üzerine olumsuz bir etki göstermediği görüldü. Migrasyon hızının doz ve zaman bağımlı olarak azaldığı tespit edilirken, buna karşın sefazolinin farklı doz aralıklarında uygulandığı deney gruplarında oksidatif stres açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi.

**Sonuç:** Terapötik sınırlarda pre ve postoperatif olarak uygulanan sefazolin in vitro koşullarda 3T3 fare fibroblast hücreleri üzerinde olumsuz bir etki oluşturmamıştır.

**Anahtar sözcükler:** Fibroblast, 3T3, sefazolin, hücre kültürü.

## ABSTRACT

**Aim:** The purpose of this study was to investigate the effects of varying doses of Cefazolin on in vitro fibroblast culture.

**Material and Methods:** In this study, the 3T3 mouse embryonic fibroblast cell line, which is widely used in in-vitro healing models, was used. Different doses of cefazolin, determined as 0 µg/ml, 50 µg/ml, 100 µg/ml, 250 µg/ml, 500 µg/ml and 750 µg/ml, were applied in-vitro on 3T3 mouse fibroblast cells. Experiments were planned as 24 and 48 hours. At the end of these periods, each group was evaluated with CCK-8 cell proliferation, migration and oxidative stress tests.

**Results:** The IC50 values of the groups were found to be in the range of 500- 750 µg/ml at the end of the 24th and 48th hours, respectively. On the other hand, it was observed that cefazolin administered in the dose range of 50-500 µg/ml did not have a negative effect on cell proliferation. While it was determined that the migration rate decreased depending on dose and time, no significant difference was found in terms of oxidative stress in the experimental groups in which cefazolin was administered at different dose intervals.

**Conclusion:** Cefazolin, administered pre- and postoperatively within therapeutic limits, did not cause any adverse effects on 3T3 mouse fibroblast cells in vitro.

**Keywords:** Fibroblast, 3T3, cefazolin, cell culture.

Sorumlu yazar: Bülent Tanrıverdi  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim  
ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği,  
İstanbul, Türkiye  
E-posta: drbulenttanriverdi@gmail.com  
Başvuru tarihi: 19.12.2021 Kabul tarihi: 10.01.2022

## GİRİŞ

Ortopedik cerrahide, enfeksiyon ve osteomyelit gelişimini olabildiğince aza indirmek amacıyla çeşitli antibiyotikler kullanılmaktadır (1, 2). Sefazolin bir beta-laktam antibiyotiktir ve bakteri hücre duvarı sentezini inhibe eder. 100 µg/mL'den yüksek konsantrasyonlarda S.aureus için %90 bakterisidaldir (3, 4). Birinci kuşak sefalosporin olup, ortopedik cerrahilerde parenteral olarak veya kemik sement içine lokal olarak kullanılabilir (5, 6). Perioperatif antibiyotik profilaksisi, genellikle anestezi başlangıcında tek doz intravenöz olarak uygulanır (7). Antibiyotiklerin osteoblastlar üzerine belirgin etkileri olduğunu gösteren birçok yayın vardır (8). Örneğin, sefuroksimin in vitro ortamda, insan osteoblastları üzerinde doz bağımlı olarak proliferasyon ve alkalik fosfataz aktivitesi artışı yaptığı gösterilmiştir (9). Ayrıca klindamisin ve rifampisin osteoblastlar ve onların öncü hücrelerine in vitro etkileri olduğunu belirten çalışmalar da vardır (10, 11).

Kas ve tendon yaralanmaları gibi ortopedik cerrahinin kemik dışı önemli bir kısmını oluşturan yumuşak doku iyileşmeleri sürecinde, fibroblast hücrelerinin anahtar roller üstlendikleri bilinmektedir (12). Deri dâhil tüm yumuşak dokularda yaralanma durumunda, hemostazın ardından yara iyileşmesi üç ardışık aşamada meydana gelir: inflamasyon, proliferasyon ve yeniden şekillenme (13). Fibroblastlar, ekstraselüler matriks birikiminde, yara kontraksiyonunda ve yeni ekstraselüler matriks şekillenmesi aşamalarında kritik rol oynarlar (14). Yukarıda bahsi geçen, ortopedik cerrahilerde kullanılan bir antibiyotik olan sefazolin, yumuşak doku, tendon ve ligamentlerin ana hücresi olan fibroblastlar üzerine doğrudan ya da dolaylı yolla etki yaparak bu hücrelerin yaşam döngüsünü etkileyebilir.

Bildiğimiz kadarıyla literatürde sefazolinin fibroblastlar üzerine in vitro etkisini araştıran bir yayın yoktur. Bu çalışmamızda, sefazolinin değişen dozlarının in vitro fibroblast kültürü üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Hücre Kültürü

Bu çalışmada, in vitro iyileşme modellerinde yaygın olarak kullanılan 3T3 fare embriyonik fibroblast hücre soyu kullanıldı. Deneysel süreç, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı hücre kültürü laboratuvarı'nda tamamlandı.

Deneylere 3T3 fare fibroblast hücreleri uygun besiyeri (DMEM-F12+DMEM Yüksek Glikozlu + %10 FBS + 100 ug/ml penicillin G + 100 µg/ml streptomycin) içerisinde in vitro olarak çoğaltılarak başlandı. Hücreler medyum içeren flasklarda 37°C'de, %5 CO<sub>2</sub>, %95 hava karışımı ve nem içeren inkübatör içerisinde kültüre edildi. İvert mikroskopta hücrelerin %80 yoğunluğa ulaştığı gözlemlendikten sonra, pasajlama, hücre dondurma veya deney kurumu işlemleri gerçekleştirildi.

### Deney Gruplarının Oluşturulması

Pasajlama işleminin ardından hücre pelleti süspansiyon edilip, 6 kuyucuklu kültür kaplarına ekildi ve 24 ve 48. saatin ardından kuyucuklardaki hücrelere farklı dozlardaki sefazolin uygulamaları yapıldı.

Literatürde farklı hücre soyları üzerine uygulanan sefazolin doz aralığı 0-1000 µg/ml olarak gösterilmiştir. Postoperatif 100 µg/ml sefazolin, bakterisit olarak etkili olan doza karşılık geldiğinden, çalışmamızdaki doz aralıkları bu referans değerlere yakın olarak belirlenmiştir (8). Bu yüzden çalışmamızda 0 µg/ml, 50 µg/ml, 100 µg/ml, 250 µg/ml, 500 µg/ml ve 750 µg/ml sefazolinin farklı dozları in-vitro olarak 3T3 fare fibroblast hücreleri üzerine uygulanmış ve hücrelerin ilk morfolojik değerlendirilmeleri invert mikroskop (Olympus IX71, Tokyo, Japan) altında yapılmıştır.

### Hücre Proliferasyonunun Değerlendirilmesi

Hücre proliferasyonunun değerlendirilmesi amacı ile; bir kolorimetrik ölçüm yöntemi olan CCK-8 (Abbkine, Wuhan, China) kullanıldı. CCK-8, WST-8 (2-(2-metoksi-4-nitrofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-) disülfobenil)-2H-tetrazolium, monosodyum tuzu) kullanarak, biyo-indirgeme reaksiyonu ile suda çözünür ve turuncu renkte bir formazan boyası üretir. CCK-8, 96'lı hücre kültür kaplarına ekimi yapılarak sefazoline maruz bırakılan tüm deney gruplarındaki hücrelerin üzerine 24 ve 48. saatin sonunda doğrudan eklendi. Dehidrojenazlar tarafından oluşturulan indirgenme reaksiyonu sonucu oluşan turuncu renk şiddeti 450 nm dalga boyunda kolorimetrik yöntem ile bir mikropilaka okuyucu (ALLSHENG/ AMR-100, Hangzhou, Zhejiang, China) ile değerlendirildi.

### Oksidatif Stres (OS) Değerlendirme Tekniği

Sefazolinin hücreler üzerinde yaratabileceği muhtemel oksidatif stres seviyesinin tayini için CellROX® Deep Green Reagent (Invitrogen,

Waltham, MA, USA) kullanılarak değerlendirme yapıldı. Deneyleri sonlandırmadan hemen önce final konsantrasyonu 5µM olacak şekilde Cell ROX® Deep Green Reagent medyum sıvısı içerisine eklendi ve 30 dakika 37°C'de inkübe edildi. PBS ile yapılan yıkamaların ardından 15 dakika %3,7 formaldehitte oda sıcaklığında fiksasyon yapıldı. PBS ile son bir yıkama yapıp, yuvarlak lameller lamalar üzerine kapatıldı. Floresan mikroskop altında (Olympus, BX 61, Tokyo, Japan) değerlendirmeler yapıldı. Image J programı kullanılarak toplam beş alanda hücre sayımı yapıldı. OS için pozitiflik gösteren hücrelerin yüzde oranları hesaplanarak alanların ortalamaları alındı ve hücrelerin oksidatif stres düzeyleri tespit edildi.

### Hücre Migrasyon Test Yöntemi

Tüm deney grupları 24'lü kültür kapları içerisine yerleştirilen steril yuvarlak lameller üzerine ekilip, 24 saat süre ile kültüre edildi. Yirmi dördüncü saatin sonunda lamellerdeki hücreler üzerinde pipet ucu yardımıyla yarıklar oluşturuldu ve farklı dozlarda sefazolin uygulamaları yapıldı. Oluşturulan yarığın eni invert mikroskop altında sefazolinin uygulandığı 0., 24. ve 48. saatlerin sonunda ölçülerek, fotoğraflanarak hücre ilerlemesi ve hücre migrasyonu değerlendirildi.  $\Delta X(\mu m) = X1 - X2$  formülüne göre hesaplamalar yapıldı ve elde edilen numerik sonuçlar istatistik programı ile değerlendirildi (X1: Yarık oluşturulduğu andaki mesafe, X2: Yarık oluşturulduktan 24 saat sonraki mesafe) (15). Kırksekizinci saatlik deney süresi, bu süre zarfında in vitro olarak oluşturduğumuz yarıklar tamamen kapandığından değerlendirmeye alınmamıştır.

### İstatistiksel analizler

SPSS 23 yazılımından yararlanarak istatistiksel analizler gerçekleştirildi. Uygun test seçimi örnek büyüklüğüne, incelenen grupların bağımlı yada bağımsız olmasına, karşılaştırılacak grup sayısına, varyanslarının homojen olup olmamasına ve verinin normal dağılıma uygun olup olmamasına göre yapıldı. Test olarak One-way ANOVA ve Kruskal-wallis kullanıldı. Anlamlılık sınırı için  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$  ve  $p < 0.001$  belirlenmiştir.

## BULGULAR

### Sefazolin 3T3 fare fibroblastlarının proliferatif etkinliğini değiştirmemiştir.

CCK-8 yöntemi ile elde edilen kolorimetrik analiz sonuçlarına göre, hem 24 hem de 48. saat sonunda, CCK-8 pozitifliği kontrol ve deney grupları ile kıyaslandığında; 0 µg/ml, 50 µg/ml, 100 µg/ml, 250 µg/ml, 500 µg/ml dozlarında uygulanan sefazolinin bu gruplar arasında anlamlı bir fark oluşturmadığı görülmüştür. Ancak 750 µg/ml sefazolin uygulanan grup ile 0 µg/ml sefazolin uygulanan grup arasında proliferasyonun anlamlı olarak düştüğü tespit edilmiştir ( $p < 0.05$ ) (Şekil-1).

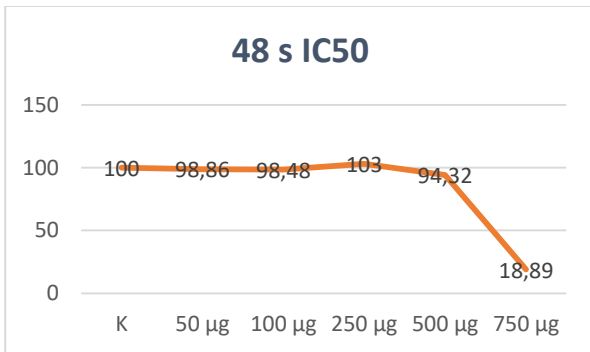
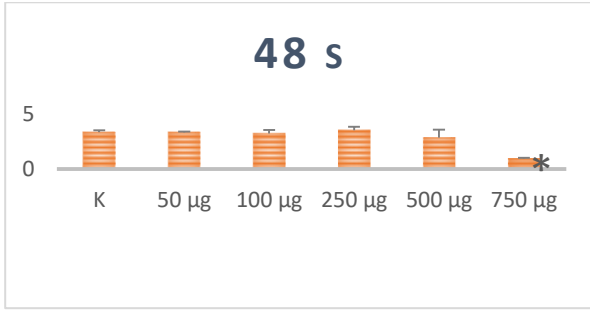
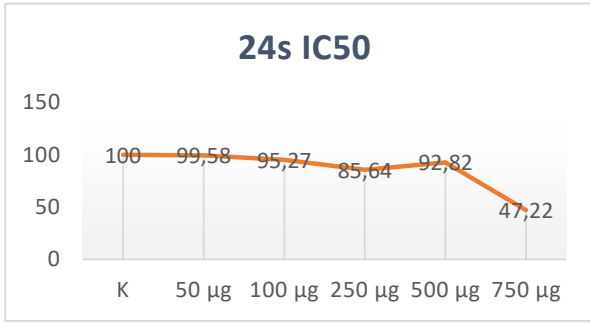
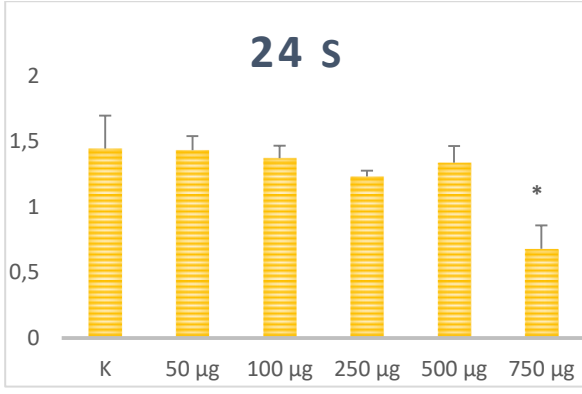
Ayrıca deneyin IC50 hesaplaması yapıldığında 750 µg/ml sefazolin uygulanan grubun IC50 değerinin %50'nin altında kaldığı görülmüş ve bu dozda sefazolinin toksik etkili olduğu düşünülmüştür. Bu sebeple 750 µg/ml sefazolin uygulanan grup, migrasyon ve oksidatif stres deneylerinde gözardı edilmiştir (Şekil-1).

### Sefazolin 3T3 fare fibroblastlarının migrasyon hızını yavaşlatmıştır.

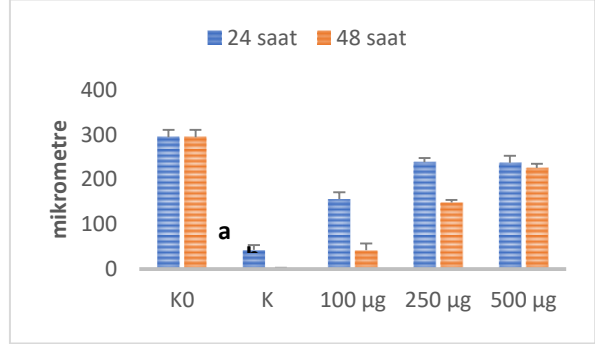
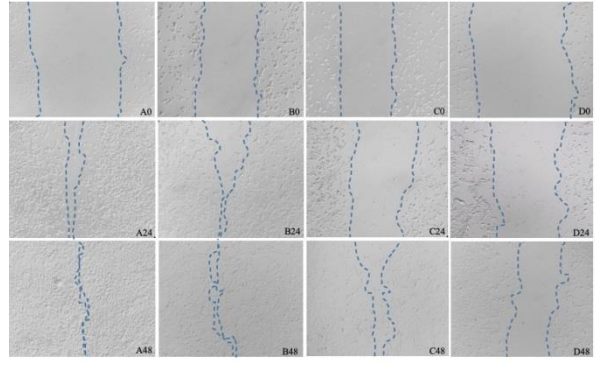
Hücre migrasyonu, in vitro olarak yuvarlak lameller üzerinde oluşturulan yarığın, çoğalan hücreler tarafından kapatılma hızının değerlendirilmesi ile yapıldı. Migrasyon testi 0 µg/ml, 100 µg/ml, 250 µg/ml ve 500 µg/ml sefazolin verilen gruplara uygulandı. 50 µg/ml sefazolin uygulanan grup proliferasyon testinde anlamlılık sınırı içerisinde kaldığından, migrasyon değerlendirme testine dâhil edilmedi. Çoğalan hücreler tarafından kapatılamamış olan yarık alanı mikroskop altında ölçüldü. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, en düşük migrasyon hızı (en uzun yarık alanı mesafesi) 500 µg/ml sefazolin uygulanan grupta ölçüldü ( $P < 0.001$ ). Ölçümlerden elde edilen sonuçlar Şekil-2'de verilmiştir.

### Sefazolin 3T3 fare fibroblastlarında belirgin bir OS artışı oluşturmamıştır.

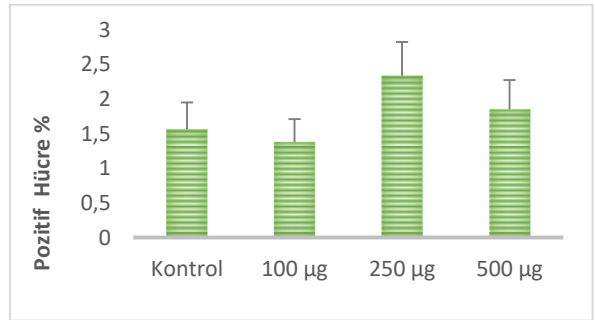
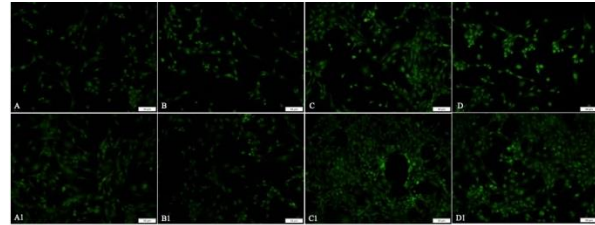
Kontrol grubuna kıyasla 100 µg/ml ve 500 µg/ml sefazolin uygulanan gruplar arasında anlamlı bir artış görülmedi. 250 µg/ml sefazolin verilen grupta ise OS düzeyinin aritmetik ortalamasında bir artış gözlenirse de bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. 50 µg/ml sefazolin uygulanan grup proliferasyon testinde anlamlılık sınırı içerisinde kaldığından, OS değerlendirme testine dâhil edilmedi. Ölçümlerden elde edilen sonuçlar Şekil-3'de verilmiştir.



**Şekil-1.** Deney gruplarının 24 ve 48. saat sonunda CCK-8 ile ölçülen proliferasyon ve IC50 değerlerine ait grafikler. \*P <0.001 kontrol ve 750 µg/ml arasında.



**Şekil-2.** Deney gruplarına ait migrasyon testlerine ait fotomikrograf ve grafik. (0, 24 ve 48. saat). A0/A24/A48, Kontrol. B0/B24/B48, 100 µg/ml sefazolin. C0/C24/C48, 250 µg/ml sefazolin. D0/D24/D48, 750 µg/ml sefazolin X 100 ve migrasyon mesafesinin ölçüm değerlerine ait grafik. <sup>a, b</sup>, P <0.001 kontrol, 250 µg/ml ve 500 µg/ml sefazolin arasında.



**Şekil-3.** Deney gruplarının 24 ve 48. saat sonu OS değerlerine ait grafik (%). A: kontrol, B: 100 µg/ml sefazolin; C: 250 µg/ml sefazolin; D: 750 µg/ml sefazolin. E: OS değerlerini gösterir grafik. CellRox x 100.

## TARTIŞMA

Perioperatif enfeksiyonlar ortopedik cerrahinin en korkulan komplikasyonlarından. Bu enfeksiyonlardan Stafilokok ve Streptokoklar gibi gram pozitif bakteriler ile E.coli ve Klebsiella pneumoniae gibi gram negatif bakterilerin sorumlu olduğu bilinmektedir. Sefalosporinin ilk jenerasyonu ve  $\beta$ -laktam grubu bir antibiyotik olan sefazolin, bahsi geçen bu bakteriler üzerinde oldukça etkindir ve ortopedik cerrahide uzun yıllardır kullanılmaktadır (16). Kas ve tendon yaralanmaları da travma ve artroplasti gibi ortopedi ve travmatolojinin kapsam alanına giren önemli kemik dışı cerrahilerdir ve bu süreçte dokunun yerleşik hücreleri olan fibroblastlar, yara iyileşme sürecinde önemli roller alırlar (12). Fibroblastların, operasyon öncesi ve operasyon sonrası yaygın olarak kullanılan sefalosporin grubu antibiyotiklerden olumsuz yönde etkilenebilme olasılıkları yüksektir. Fakat buna karşın, literatürde bu ilişkiyi ortaya koyan herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Sefazolinin osteoblast ve mezenkimal kök hücreler üzerindeki etkinliğini araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiş olup, bunlar sayıca yetersizdir. Dizayn ettiğimiz çalışmada sefazolinin fibroblast hücreleri üzerindeki etkinliğini in vitro olarak araştırarak literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

I.K.Yazdi ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada, S.aureus'a karşı sefazolinin, 100  $\mu\text{g/ml}$ 'nin üzerindeki dozlarda %90 bakterisit etkili olduğu bildirilmiştir (3). Yine aynı çalışmanın verilerine baktığımızda 250  $\mu\text{g/ml}$  sefazolin uygulamasının 48. saat, 500  $\mu\text{g/ml}$  sefazolin uygulamasının ise 24. saat sonunda %90'a varan oranlarda bakterisit etkili olduğu görülmektedir. Bu verilerden yararlanarak, sefazolinin terapötik in vitro doz aralığını 50-750  $\mu\text{g/ml}$  olarak belirledik ve çalışmamızda sefazolinin 3T3 fare fibroblast hücreleri üzerindeki olası etkinliğini araştırmak üzere bu aralık içerisinde kalarak, değişen dozlarımızı belirledik.

Çalışmamızda hem 24 hem de 48 saatlik uygulamamızın sonucunda, I.K. Yazdi ve arkadaşlarıncı bakterisit etkili olduğu belirtilen 100  $\mu\text{g/ml}$ , 250  $\mu\text{g/ml}$  ve 500  $\mu\text{g/ml}$  sefazolinin, 3T3 fare fibroblast hücrelerinin proliferasyon indeksi üzerinde negatif bir etki oluşturmadığını gözlemledik. Sefazolin IC50 değerine 24. saat sonunda yaklaşık 700  $\mu\text{g/ml}$  dozunda ve 48. saat sonunda ise yaklaşık 650  $\mu\text{g/ml}$  dozunda ulaşmıştır ve 3T3 fare fibroblast hücreleri için

toksik dozun 500  $\mu\text{g/ml}$ 'in üzerinde olduğu görülmektedir. Sonuçlarımız, bakterisit olarak etkin doz olan 100  $\mu\text{g/ml}$ 'nin oldukça üzerinde kalan 250  $\mu\text{g/ml}$  ve 500  $\mu\text{g/ml}$  doz aralığında dahi sefazolin kullanımının, fibroblast hücrelerinin çoğalma hızı üzerinde negatif bir etkisi olmadığını ortaya koymaktadır.

Pilge ve ark. çalışmalarında 24 saatten daha uzun süreli sefazolin tedavisinin düşük dozlarda olsa bile mezenkimal kök hücrelerin migrasyonunu ve travma bölgesindeki proliferasyonu negatif yönde etkilediğini belirtmişlerdir (8). Haasters ve ark.'da mezenkimal kök hücrelerin migrasyon ve invazyonundaki azalmanın osteoporotik hastalarda kallus formasyonunda gecikme ve endokondral ossifikasyonda azalma ile sonuçlanacağını göstermişlerdir. (17). Bu bağlamda biz de lameller üzerine ektiğimiz 3T3 fare fibroblast hücrelerine sefazolini farklı doz aralıklarında uyguladık ve bu dozların hücrelerin migrasyon hızına etkinliğini değerlendirerek, 100-500  $\mu\text{g/ml}$  doz aralığında migrasyon hızının kademeli olarak azaldığını tespit ettik. Elde ettiğimiz bu sonuçlar, bahsedilen iki çalışmanın sonuçları ile örtüşmektedir.

Pilge ve ark. ayrıca; Sefazolinin osteoblastların primer öncüsü olan primer insan mezenkimal kök hücrelerinde migrasyon ve proliferasyon üzerine geri dönüşümsüz negatif etkileri olduğunu ve bu nedenle postoperatif kemik iyileşmesinin erken aşamalarında inhibitör rol oynayabileceğini göstermişlerdir. Ayrıca hedeflenen bakterisidal etki ve hücrel toksisite arasında dengenin iskelet hücrelerinin canlılığı ve fonksiyonu için kritik olduğunu, bu çalışmaya dayanarak kemik iyileşmesinde olumsuz etkilerinden kaçınmak için sefazolinin gerektiği dozda ve sadece kısa süreli kullanılmasını önermişlerdir (8).

Siengdee ve ark. da yayınladıkları bir çalışmada, normal ve osteoartritlik kondrositlerin sefalosporinlere karşı duyarlı olduklarını ve kondrosit hücrelerinin doz bağımlı olarak apoptotik morfolojiler sergilediğini vurgulamışlardır. Hatta 3. kuşak sefalosporinlerin yüksek doz ve uzun süreli uygulamalarının, TNF-alfa ekspresyonu ile birlikte önemli kırık matris bileşenlerinden olan COL2A ve ACAN proteinlerinin ekspresyonlarını ayrıca düşürüyor olduğu çalışmacılar tarafından bildirilmiştir. Buna karşın Siengdee ve ark.'nın normal ve osteoartritlik gruplarda IC50 değerlerinin sırası ile 10 ve 12,5 mg/ml oluşu, Pilge ve ark.'nın sefazolinin bakterisit etkili olarak bildirdikleri 100-500  $\mu\text{g/ml}$

aralığındaki dozların çok üzerinde olduğundan dolayı bu durum tartışmaya açıktır ve bu bağlamda bizim sonuçlarımız ile de örtüşmemektedir (18).

Çalışmamızda ayrıca sefazolinin 500 µg/ml olarak uygulandığı gruplarda oksidatif stresi az da olsa arttırdığı gözlemlense de bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ve literatürde bu verimizi destekleyecek başka bir yayına da rastlamadık. Bu bağlamda terapötik dozlarda uygulanan sefazolinin 3T3 fare fibroblast hücreleri üzerinde belirgin bir stres yaratmadığını da söyleyebiliriz.

## SONUÇ

Sonuç olarak, terapötik sınırlarda pre ve postoperatif olarak uygulanan sefazolinin in vitro koşullarda 3T3 fare fibroblast hücreleri üzerinde olumsuz bir etki oluşturmadığı görülmüştür. Uzun süreli uygulama ve yüksek dozlarda sefazoline maruz bırakılmanın bu hücrelerde meydana getirebileceği olası yan etkilerin araştırılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Çıkar çatışması:** Tüm yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedirler.

## Kaynaklar

1. Ponce B, Raines BT, Reed RD, Vick C, Richman J, Hawn M. Surgical Site Infection After Arthroplasty: Comparative Effectiveness of Prophylactic Antibiotics: Do Surgical Care Improvement Project Guidelines Need to Be Updated? *J Bone Joint Surg Am.* 2014 Jun 18; 96 (12): 970-7.
2. Ramo BA, Roberts DW, Tuason D et al. Surgical site infections after posterior spinal fusion for neuromuscular scoliosis: a thirty-year experience at a single institution. *J Bone Joint Surg Am.* 2014 Dec 17; 96 (24): 2038-48.
3. Yazdi IK, Murphy MB, Loo C et al. Cefazolin-loaded mesoporous silicon microparticles show sustained bactericidal effect against *Staphylococcus aureus*. *J Tissue Eng.* 2014 May 19; 5: 2041731414536573.
4. Williams DN, Gustilo RB, Beverly R, Kind AC. Bone and serum concentrations of five cephalosporin drugs. Relevance to prophylaxis and treatment in orthopedic surgery. *Clin Orthop Relat Res.* 1983 Oct; (179): 253-65.
5. Courtney PM, Melnic CM, Zimmer Z, Anari J, Lee GC. Addition of Vancomycin to Cefazolin Prophylaxis Is Associated With Acute Kidney Injury After Primary Joint Arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2015 Jul; 473 (7): 2197-203.
6. Bicanic G, Crnogaca K, Barbaric K, Delimar D. Cefazolin should be administered maximum 30 min before incision in total knee arthroplasty when tourniquet is used. *Med Hypotheses.* 2014 Jun;82 (6): 766-8.
7. Southwell-Keely JP, Russo RR, March L, Cumming R, Cameron I, Brnabic AJ. Antibiotic prophylaxis in hip fracture surgery: a metaanalysis. *Clin Orthop Relat Res.* 2004 Feb; (419): 179-84.
8. Pilge H, Fröbel J, Lensing-Höhn S, Zilkens C, Krauspe R. Cefazolin Irreversibly Inhibits Proliferation and Migration of Human Mesenchymal Stromal Cells. *Biomed Res Int.* 2016; 2016: 2042687.
9. Salzmänn GM, Naal FD, von Knoch F et al. Effects of cefuroxime on human osteoblasts in vitro. *J Biomed Mater Res A.* 2007 Aug; 82 (2): 462-8
10. Naal FD, Salzmänn GM, von Knoch F et al. The effects of clindamycin on human osteoblasts in vitro. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2008 Mar; 128 (3): 317-23.
11. Zhang Z, Wang X, Luo F et al. Effects of rifampicin on osteogenic differentiation and proliferation of human mesenchymal stem cells in the bone marrow. *Genet Mol Res.* 2014 Aug 25; 13 (3): 6398-410.
12. Wang JH, Guo Q, Li B. Tendon biomechanics and mechanobiology--a minireview of basic concepts and recent advancements. *J Hand Ther.* 2012 Apr-Jun; 25 (2): 133-40; quiz 141.
13. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature.* 2008 May 15; 453 (7193): 314-21.
14. desJardins-Park HE, Foster DS, Longaker MT. Fibroblasts and wound healing: an update. *Regen Med.* 2018 Jul 1; 13 (5): 491-5.
15. Kaleci B, Koyuturk M. Efficacy of resveratrol in the wound healing process by reducing oxidative stress and promoting fibroblast cell proliferation and migration. *Dermatol Ther.* 2020 Nov; 33 (6): e14357.
16. Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res.* 2008 Jul; 466 (7): 1710-5.
17. Haasters F, Docheva D, Gassner C et al. Mesenchymal stem cells from osteoporotic patients reveal reduced migration and invasion upon stimulation with BMP-2 or BMP-7. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014 Sep 12; 452 (1): 118-23.
18. Siengdee P, Pradit W, Euppaya T, Chomdej S, Nganvongpanit K. Comparison of the effects of cefazolin and ceftriaxone on canine chondrocyte culture. *J Vet Pharmacol Ther.* 2017 Dec; 40 (6): 604-17.