

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM
DALI

EKLEM PROTEZİ İNFEKSİYONLARININ KLİNİK VE MİKROBİYOLOJİK
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Gamze DOĞAN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Özlem TUNGER

Manisa, 2020

ÖNSÖZ

2015 yılında başlayan Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanlık eğitimim süresince ve asistanlık hayatımda edindiğim bilgi ve deneyimler sonucunda hazırladığım bu çalışmamda;

Üyesi olmaktan onur duyduğum Türk Tıp dünyasının değerli öğretim üyeleri;

Başta tezimin her aşamasında derin tecrübeleri ışığında öneri ve yardımlarını benden esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Özlem TÜNGER'e, eğitim sürecimin her basamağına desteklerini hissettiğim Sayın Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Çiğdem Banu ÇETİN'e, gece-gündüz demeden bilgi ve deneyimini benimle paylaşan Sayın Dr. Öğr. Üyesi Şebnem Şenol AKAR'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım her zorlukta yanımda olan değerli asistan arkadaşlarım Dr. Melis DEMİRCİ, Dr. Emine Kübra DİNDAR DEMİRAY, Dr. Faruk KOÇOĞLU'na ve diğer tüm bölümlerden kıymetli asistan arkadaşlarıma;

Tüm Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı hemşire, sekreter ve personeline;

Bana her daim ne kadar şanslı olduğumu hissettiren canım aileme; her koşulda yanımda olan babam Yılmaz DOĞAN'a, sonsuz sevgi ve şefkatiyle beni destekleyen annem Özengül DOĞAN'a ve her daim yanımda olan ablam Duygu DOĞAN'a teşekkür ederim.

Dr. Gamze DOĞAN

İÇİNDEKİLER

ŞEKİL DİZİNİ	V
TABLO DİZİNİ	VI
KISALTMALAR.....	VI
ÖZET	VII
SUMMARY	X
I-GİRİŞ VE AMAÇ	1
II-GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Patogenez.....	3
2.2. Sınıflandırma	5
2.3. Epidemiyoloji.....	6
2.4. Etiyoloji	7
2.5. Risk faktörleri	10
2.6. Klinik	11
2.7. Tanı.....	12
2.7.1. Rutin laboratuvar testleri	14
2.7.2. Sinoviyal sıvı analizi	15
2.7.3. Mikrobiyolojik incelemeler	16
2.7.4. Histopatoloji.....	17
2.7.5. Radyoloji	18
2.7.6. Nükleer görüntüleme yöntemleri	19
2.8. Ayırıcı tanı.....	19
2.9. Tedavi.....	20
2.9.1. Cerrahi tedavi.....	20
2.9.2. Antimikrobiyal tedavi	21
2.10. Korunma	25
III-GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Vakaların seçimi ve verilerin toplanması.....	27
3.2. Örneklerin alınması.....	28
3.3. Örneklerin mikrobiyolojik incelemesi.....	28
3.4. İstatistiksel Analiz	29

IV-BULGULAR	31
4.1. Klinik ve laboratuvar bulgular.....	31
4.2. Mikrobiyolojik Bulgular	33
4.3. Tedaviye ait bulgular.....	35
V-TARTIŞMA.....	40
VI-KAYNAKLAR	49



ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. İki aşamalı cerrahi uygulanan eklem protezi enfeksiyonlarının medikal tedavi stratejisi

Şekil 2. İncelenen klinik örneklere göre etken mikroorganizmaların saptanma oranları.



TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Kültür pozitif eklem protez infeksiyonlarında etkenlerin dağılımı....

Tablo 2. Kültür negatif eklem protez infeksiyonlarına neden olan mikroorganizmalar

Tablo 3. MSIS tanı kriterleri.

Tablo 4. EBJIS tanı kriterleri.

Tablo 5. Özgül tedavi seçenekleri.

Tablo 6. Hastaların klinik ve demografik özellikleri.

Tablo 7. Eklem ve proteze ait özellikler.

Tablo 8. Hastalarda görülen klinik belirti ve bulgular.

Tablo 9. Klinik örneklerle ve uygulanan yöntemlere göre, üreme oranları ve üreyen mikroorganizmalar.

Tablo 10. Hastalarda uygulanan antibiyotik kombinasyonları ve tedavi değişiklik nedenleri.

Tablo 11. Hastaların cerrahi aşamalarına göre laboratuvar bulgularındaki değişimler.

Tablo 12. Tedavi yanıtına göre laboratuvar bulgularındaki değişim.

KISALTMALAR

KB: Katı Besiyeri

SB: Sıvı Besiyeri

IDSA: Infectious Diseases Society of America

MSIS: Musculoskeletal Infection Society

EBJIS: European Bone and Joint Infection Society

CRP: C-Reaktif Protein

ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

DAİR: Debridman, antibiyotik kullanımı ve implant retansiyonu

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu



ÖZET

Eklem protezi infeksiyonlarının klinik ve mikrobiyolojik olarak değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmayla eklem protez infeksiyonlarının mikrobiyolojik tanısında sonikasyon yönteminin etkinliğinin araştırılması, morbidite ve mortaliteye etki eden risk faktörlerinin belirlenmesi ve güncel rehberler eşliğinde tedavi edilen hastaların infekte olmayan yeni bir eklem proteziyle günlük hayatlarına dönmesi amaçlandı.

Gereç yöntem: Çalışmaya Mart 2018 - Mart 2020 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversite Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğinde eklem protez infeksiyonu ön tanısıyla yatırılan ve protez çıkarma işlemi uygulanan 25 hasta dahil edildi. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar bulguları prospektif olarak kaydedildi. Mikrobiyolojik tanı için protez materyalleri, periprostetik doku örnekleri ve sinoviyal sıvı örnekleri kullanıldı. Protez eklemlerin sonikasyon sonrası elde edilen sonikat sıvısından hem katı besiyerine (KB) hem de sıvı besiyerine (SB) ekim yapıldı. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları ile tedaviye ilişkin gözlemler izlem formuna kaydedildi.

Bulgular: Hastaların 18'i (%72) kadın, 7'si (%28) erkekti. Ortalama hasta yaşı $69,40 \pm 7,04$ olarak hesaplandı. En sık eşlik eden komorbid hastalıklar, hipertansiyon (%64) ve diyabetes mellitus (%36) idi. Kadınlarda daha çok diz eklemi (%63), erkeklerde ise kalça eklemi (%83) infekte idi. Hastaların %44'ü gecikmiş başlangıçlı infeksiyon ile, %48'i ise geç tip infeksiyon ile gelmişti. Cerrahi öncesi 14 gün içerisinde antibiyotik kullanım öyküsü 11 hastada (%44) mevcut iken, 14 hastada (%56) yoktu. Hastalarda en sık görülen semptom infekte eklemdede ağrı (%92) idi. Sonikasyon sıvısının SB kültürleriyle diğer örnek kültürleri arasında üreme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Periprostetik doku kültürü, sinoviyal sıvı kültürü, sonikasyon sıvısı KB ve SB etken izolasyonu duyarlılıkları sırasıyla; %40, %50, %48, %96 idi.

Alınan klinik örneklerden en sık *S.epidermidis* (%32) ve *S.aureus* (%24) soyutlandı. En sık tercih edilen antibiyotik kombinasyonu teikoplanin, rifampisin, siprofloksasin (%32) idi. Hastaların 5'inde tedavi yanıtsızlığı nedeniyle antibiyotik değışikliğı yapıldı. Üç hasta post-operatif komplikasyonlar ve sepsis nedeniyle kaybedildi.

Sonuç: Eklem protezi infeksiyonları tanısı zor, tedavisi uzun ve multidisipliner izlem gerektiren infeksiyonlardır. Çalışmamızda periprostetik doku kültürü ile düşük izolasyon oranları saptanmasına karşın, sonikasyon sıvısının SB'ye ekim yöntemiyle yüksek izolasyon oranları sağlanmıştır. Bu bilgiler ışığında sonikasyon yönteminin kullanımının, hastaların uygun ve etkili antimikrobiyal tedavi almasına katkı sağlayacağı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Eklem protezi infeksiyonu, sonikasyon, iki aşamalı revizyon cerrahisi

SUMMARY

Clinical and microbiological evaluation of prosthetic joint infections

Purpose: With this study, it was aimed to evaluate the effectiveness of the sonication method in the microbiological diagnosis of prosthetic joint infections, determine the risk factors affecting morbidity and mortality, and ensure the patients treated by using current guideline recommendations are returned to their daily lives with a new non-infected joint prosthesis.

Materials and Methods: The study included 25 patients who were admitted to Manisa Celal Bayar University Hospital, Department of Orthopedics and Traumatology between March 2018 and March 2020 with the diagnosis of prosthetic joint infection and underwent prosthesis removal surgery. The demographic, clinical and laboratory findings of the patients were recorded prospectively. Prosthetic materials, periprosthetic tissue samples and synovial fluid samples were evaluated for microbiological diagnosis. Sonication fluid cultures derived from joint prosthetic components inoculated in both solid and liquid media. Clinical and laboratory findings and treatment observations of the patients were recorded in follow-up sheets.

Results: 18 (72%) of the patients were female and 7 (28%) were male. The mean patient age was 69.40 ± 7.04 years. Hypertension (64%) and diabetes mellitus (36%) were the most common comorbid diseases. Although the prosthetic knee joint (63%) of female patients is more often infected; In male patients, the prosthetic hip joint (83%) was commonly infected. Patients admitted to the hospital with delayed onset (44%) and late onset (48%). Recent antibiotic use was present in 11 patients (44%) at the time of the surgery. The most common symptom was joint pain (92%). A statistically significant difference was found between the liquid media cultures of the sonication fluid and the other sample cultures in terms of microorganism

isolation rates. Culture sensitivities of periprosthetic tissue, synovial fluid, sonication fluid solid media and liquid media were respectively; 40%, 50%, 48%, 96%. *S.epidermidis* (32%) and *S.aureus* (24%) were the most common pathogens isolated from samples. Teicoplanin, rifampicin and ciprofloxacin (32%) was the most preferred antibiotic combination. Antibiotic changes were made in 5 patients due to lack of response to the treatment. Three patients had mortality due to postoperative complications and sepsis.

Conclusion: Prosthetic joint infections have diagnostic difficulties, require long-term treatment and multidisciplinary approach. In our study, high isolation rates were achieved by inoculating sonication fluid into the liquid media; although low isolation rates were detected with periprosthetic tissue culture. In the light of this information, it was concluded that the use of the sonication method will contribute to the patients to receive appropriate and effective antimicrobial therapy.

Keywords: Prosthetic joint infection, sonication, two-stage revision surgery

I-GİRİŞ VE AMAÇ

Eklem protezleri gerek ağrıyı dindirmesi gerekse hareketliliği sağlaması, ekstremité veya eklem fonksiyonlarını yeniden kazandırması ve yaşam kalitesini arttırması açısından en önemli ortopedik materyallerdir (1). Son on yıl içerisinde, total kalça ve diz artroplastisi uygulanan hastaların sayısında %150'den fazla artış görülmesiyle birlikte ve 2030 yılına kadar total diz artroplastisinin %673 oranında artacağı düşünülmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde bir yıl içerisinde total kalça ve diz artroplastisi yapılan kişilerin sayısı bir milyon civarındayken, 2030 yılında dört milyon kişiye ulaşacağı öngörülmektedir (2).

Protez uygulaması sonrası komplikasyon gelişme riski çok yüksek olarak bildirilmemekle birlikte, implant uygulanan hasta sayısı arttığı için komplikasyon gelişen mutlak hasta sayısı da artmaktadır (3). Total kalça ve diz protezi ameliyatlarından sonra komplikasyon görülme oranı yaklaşık %10'dur (3). Primer protez ameliyatı sonrası görülebilecek komplikasyonlar periprostetik kırık, aseptik gevşeme, instabilite veya protez enfeksiyonu olarak sınıflandırılabilir. Periprostetik eklem enfeksiyonu insidansı %0.6-2.4 olmakla birlikte ciddi ve karmaşık bir komplikasyondur (4,5). Uygulanan tüm diğer yabancı cisimler gibi avasküler olan protez eklemlerin varlığı, biyofilm oluşmasını kolaylaştırıp bakterinin patojenitesini artırmaktadır (5). Bu sayede enfeksiyon kolaylıkla oluşup yayılabilirken teşhis ve tedavisi zorlaşır (5). Protez enfeksiyonları hastanede yatış süresinin uzamasına, ek cerrahi gereksiniminin oluşmasına, antimikrobiyal tedavi uygulanmasına ve hareket kısıtlılığına bağlı olarak hastanın hem yaşam kalitesinin bozulmasına hem de tedavi maliyetlerinin artışına neden olurlar (1,6). Bu nedenle, protez enfeksiyonlarının ve antimikrobiyal tedavinin uygun şekilde yönetilebilmesi için etken patojeninin doğru ve hızlı bir şekilde tanımlanması büyük önem taşımaktadır.

Günümüzde, ortopedik protez eklem enfeksiyonlarının laboratuvar tanısında henüz altın standart kabul edilen bir yöntem bulunmamaktadır (1). Protez eklem enfeksiyonlarında konvansiyonel periprostetik doku ve sinoviyal

sıvı kùltürlerinin duyarlılığı dūşùktùr (7,8). Tanı için hastanın klinik øzellikleri, biyokimyasal testler, kùltùr sonuçları, histopatoloji ve gòrùntùleme yöntemlerinin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir (1).

Son yıllarda eklem protez infeksiyonların tanısında geleneksel mikrobiyolojik yöntemlerinin yerine sinoviyal sıvı, enflame eklem dokularının ve çıkarılan protez materyallerinin sonikasyonuna dayalı yöntemler denenmektedir (1,7,8). Sonikasyona dayalı kùltùr yöntemlerinin, klasik kùltùr yöntemlerine göre biyofilm içindeki patojenlerin saptanmasını kolaylaştırdığını ve antibiyoterapi almakta olan hastalarda etken izolasyon oranlarını arttırdığını bildirilmektedir (9).

Bu çalışmada, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakùltesi Hastanesi Ortopedi kliniğinde, protez infeksiyonu nedeni ile protezleri çıkarılan hastalarda, alınan klinik örneklerin konvasiyonel mikrobiyolojik kùltùr sonuçları ile, çıkarılan proteze sonikasyon işlemi uygulandıktan sonra elde edilen sonikat sıvısının kùltùr sonuçlarının karşılaştırılması ve tanıda kullanılabilirliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca, izlenen hastalarda eklem protez infeksiyon gelişiminde rol oynayan risk faktörlerinin belirlenmesi ve bu faktörlerin morbidite ve mortalite ile olan ilişkilerinin araştırılması planlanmıştır.

II-GENEL BİLGİLER

2.1. Patogenez

Prostetik eklemler baş ve iskelet olmak üzere iki kısımdan oluşurlar. Eklem düzgün bir şekilde kaymasını sağlamak için metal bileşenler arasına polietilenden oluşan bir spacer yerleştirilir. Polimetil metakrilat materyalden (PMMA) oluşan kemik sementi ise metal ve kemik aralığına yerleştirilir. Protez ve komşu kemik uyumunu destekler (10).

İmplantasyon sonrasında, prostetik materyal laminin, fibrinojen ve fibronektin gibi konak proteinleri ile kaplanır. Yabancı cismin polietilen partiküllerine vb. karşı inflamasyon ile sonuçlanabilecek bir granülosit ve kompleman uyarısını takiben nötrofil degranülasyonu gerçekleşir. Oluşan bu inflamatuvar yanıt konağa zarar verip aseptik protez gevşemesi olarak sonuçlanabilir (11,12).

Fagosit edilemeyecek olan yabancı cisime karşı oluşan makrofaj ve granülosit yanıtı, zayıflatılmış granülosit fonksiyonuna neden olur, bu süreç amacına ulaşamamış fagositoz olarak adlandırılır. Eklem yüzeyine ulaşan bakteri spontan ayrılma veya protez çıkarımı gerçekleşinceye kadar tutunmaya devam eder. Eklem içine ulaşan bakteriler, konak proteinleri sayesinde yüzeye tutunma gerçekleştirirler. Gram-pozitif organizmalar teikoik asit, peptidoglikan, lipoteikoik asit ve polisakaritlerden oluşan hücre duvarları bileşenlerini, gram-negatif organizmalar ise fimbria, pili ve glikokaliksleri ile bakteriyel tutunmayı gerçekleştirirler. Ortopedik implantın yüzeyine yapışan ve büyüyen bakteriler yüksek oranda hidratlı hücre dışı polimerik maddeler matriks üretmeye başlarlar. Hücre dışı polimerik maddeler ve gömülü mikroorganizmalar birlikte biyofilm olarak adlandırılır (11,13).

Mikroorganizmaların eklem protezine ulaşması ekzojen, hematojen ve komşuluk yoluyla gerçekleşebilir. Ekzojen yayılım doğrudan temas veya aerosolize kontaminasyonla protezin etken ile kolonize olması sonucu meydana gelirken; intraoperatif, erken postoperatif ve geç dönemdeki penetran yaralanmalar sonrası da görülebilir. Komşuluk yoluyla infeksiyonun

yayılması ise, postoperatif erken dönemde, yüzeysel veya derin cerrahi bölge infeksiyonu veya komşu dokuda meydana gelen diğer infeksiyonlar nedeniyle olabilir. Son olarak, protez kaldığı süre boyunca hematogen yayılım için risk altındadır (14) Hematogen yayılım ile eklem protezi infeksiyonu riski genel olarak düşük olmakla birlikte, *S. aureus* gibi bazı patojenler diğerlerinden önemli ölçüde yüksek bir risk oluşturur (15-17). Uçkay ve ark. tarafından yapılan prospektif bir çalışmada, 6101 kalça ve diz artroplastisinde meydana gelen 553 uzak infeksiyonun sadece yedisinin hematogen kaynaklı olduğu bildirilmiştir (15). Bu oran *S. aureus* bakteriyemilerinde ise %30-40 arasında bildirilmektedir (16,17).

Biyofilm, genellikle protezin yüzeyini kaplayan ve antimikrobiyal ajanlara karşı bir bariyer oluşturan ince mikroorganizma gömülü glikokaliks yapıda bir film tabakadır (18). Biyofilmler içinde mikroorganizmalar, çok hücreli organizmalara benzeyen organize topluluklar şeklindedir. Bakterilerin prostetik yüzeye yapışması, biyofilmin temel yapı birimi olan mikro-koloninin oluşumuna yol açar. Bakteriyel çoğalma ile yabancı cismin yüzeyinde birkaç katmanlı hücre kümeleri oluşturur. Zamanla mikro koloniler makro kolonilere dönüşür ve hücre dışı bir polisakkarit matriks ile çevrelenir. Matriks içerisinde, besin alışverişinin sağlandığı interstisyel boşluklar (su kanalları) bulunur. Hücreden hücreye salınan sinyal moleküllerinin, birlikte yanıt vermelerinde rol oynadığı gösterilmiştir. Bazı serbest yüzen organizmalar biyofilmden kaçır ve diğer yüzeylerde kolonize olabilir (18,19).

Biyofilmin yüksek antibiyotik direncinin, antimikrobiyal ajanların biyofilm matriksine sınırlı difüzyonuna ve matriks hücreleri ile etkileşimine, enzim aracılı dirence, biyofilm içindeki metabolik aktivite seviyelerine, genetik adaptasyon, efflux pompaları ve diğer dış membran yapılarına bağlı olduğu görülmüştür. Biyofilmin periferik bölgeleri, antimikrobiyal ajanları efflux sistemi ve enzimleri yoluyla etkisiz hale getirirken, ara pozisyonundaki bakteriler, yetersiz besin kaynakları nedeniyle açlıktan ölür veya büyümelerini yavaşlatırlar (20).

2.2. Sınıflandırma

Eklem protezi infeksiyonlarında yaygın ve kabul gören bir sınıflama yoktur . Temelde ekzojen veya hematojen olarak ya da klinik belirti ve semptomlara göre akut veya kronik olarak sınıflandırılabilir .

Klasik ve kullanımı kolay olan sınıflama infeksiyonun başlangıç zamanına göre yapılan sınıflamadır:

- Erken infeksiyon: İmplantasyon sonrası 3 ay içinde görülen infeksiyonlar.
- Gecikmiş infeksiyon: İmplantasyondan 3-24 ay içinde gelişen infeksiyonlar.
- Geç infeksiyon: İmplantasyondan 24 ay sonra ortaya çıkan infeksiyonlar.

Erken başlangıçlı infeksiyonlar en sık intraoperatif kontaminasyona bağlı ortaya çıkar ve virülansı yüksek mikroorganizmalar tarafından oluşturulur. İntraoperatif kaynaklı gecikmiş infeksiyonların daha geç ortaya çıkmasının nedeni ise virülansı düşük mikroorganizmalardan kaynaklanmasıdır. Geç başlangıçlı infeksiyonlar sıklıkla hematojen kaynaklıdır. Nadiren de intraoperatif olarak çok düşük virülanslı mikroorganizmalar tarafından oluşturulabilirler (1,14).

Klinik uygulamada kullanılan sınıflandırma ise;

- Akut hematojen protez infeksiyonu: Postoperatif dönemde herhangi bir komplikasyon gelişmeyen hastada sonradan ortaya çıkan ve üç hafta veya daha kısa süredir devam eden infeksiyonlardır. Genellikle virülansı yüksek bir mikroorganizma etkindir. İmplantasyon sonrası ilk üç ay en riskli dönemdir.
- Erken girişim sonrası ortaya çıkan protez infeksiyonu: Ameliyat veya artrosentez gibi invaziv bir işlem sonrası ilk bir ay içerisinde gelişen infeksiyonlardır. Genellikle yara iyileşmesinde gecikme, devam eden ağrı ve enflamasyon bulguları ile kendini gösterir.
- Kronik eklem protez infeksiyonu: Üç haftadan uzun süredir devam eden semptomatik infeksiyonlar (14,21).

2.3. Epidemiyoloji

Diz protezleri için infeksiyon oranları %0.5-2 arasında, kalça protezleri için %0.5-1.0 ve omuz protezleri için %1'in altından bildirilmektedir (5). Siu ve ark.'nın, 1993 ile 2013 yılları arasında elektif total diz protezi yapılan 2543 hastayı kapsayan retrospektif bir çalışmada, eklem protezi infeksiyonu gelişme oranı %1.34 olarak bildirilmiştir (22). Lenguerrand ve ark., İngiltere'de 2003 ve 2013 yılları arasında yapılan 679.010 total diz protezlerinin 3659'una ortalama 4-6 yıl içerisinde eklem protezi infeksiyonu nedeniyle revizyon cerrahisi uygulandığını rapor etmişlerdir (23). Zürih'te Schulthess kliniğinde 1994-2007 yılları arasında opere edilen 358 hastayı kapsayan bir kohort çalışmasında ise dirsek protezleri için gelişme oranı %7.5 bulunmuştur. Bu yüksek oranların, dirsek artroplastilerinde esasen altta yatan romatizmal hastalık veya travmaya bağlı olduğu, diz artroplastilerinde ise protezin subkutan yerleşimi nedeniyle komşuluk yoluyla infeksiyon yayılımına daha uygun olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Yine diz artroplastilerindeki daha yüksek infeksiyon oranları, eklem ve yumuşak dokuda daha fazla hareketliliğe ve daha az koruyucu yumuşak doku varlığına yorumlanmıştır (24).

Retrospektif olarak 10.768 hastayı değerlendirdikleri bir çalışmada, Wang ve ark., eklem protezi infeksiyon oranlarının 2002-2006 yılları arasında %1.93 ve 2007-2010 yılları arasında %1.05 iken, 2011-2014 yılları arasında %0.76'ya gerilediğini bildirmişlerdir (25). Benzer şekilde, Amerika Birleşik Devletleri'nde total diz veya kalça protezi uygulanan 11.800'den fazla hastayı içeren bir derlemede, 2008-2016 yılları arasında eklem protezi infeksiyon insidansı %1.4'ten 0.6'ya düşmüştür (26). Lenguerrand ve ark. 2003-2014 yılları arasında total 623.253 adet total kalça protezi yapılan hastaları incelediği çalışmasında hastaların %0.4'ünün eklem protezi infeksiyonu nedeniyle revizyon operasyonu geçirdiğini saptamışlardır (27). Danimarka, İsveç, Norveç ve Finlandiya'da 1995-2011 yılları arasında 438.733 total kalça replasmanı yapılan hastaların incelendiği bir çalışmada infeksiyon kaynaklı revizyon cerrahi oranları bu ülkeler için sırasıyla %15.4-14.1-15.6-6.7 olarak bulunmuştur (28).

Genel olarak, tekrarlayan revizyon protez ve implant operasyonu yapılan hastalarda infeksiyon gelişme riski %5-40 arasında olup, ilk kez yapılanlara göre çok daha yüksektir (29).

Protez infeksiyonu tedavisi ekonomik bir yüküdür. Operasyon maliyetleri, antibiyotik tedavisinin uzun süreli devamı, hastane yatışlarının fazla olması sebebiyle maliyeti yüksektir. Komplikasyonsuz total kalça protezi ameliyatları ile karşılaştırıldığında eklem protez infeksiyonu tedavisinde hastane harcamalarında 2-24 kat artış olduğunu gösterilmektedir (30,31).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili İnfeksiyonlar Sürveyans Ağı 2018 verileri incelendiğinde total diz protezi operasyonu geçiren hastalarda cerrahi alan infeksiyonları %0.52 oranında bulunmuştur (32). Alp ve arkadaşlarının Erciyes Üniversitesi'nde 2006-2008 yılları arasında 1122 protez operasyonunu prospektif olarak değerlendirdiği çalışmasında eklem protezi infeksiyonu oranları %2.4 olarak bulunmuştur (33). Alp ve arkadaşlarının 2011-2013 yılları arasında Erciyes Üniversitesi'nde 420'si total kalça protezi, 241'i total diz protezi, 9'u omuz protezi olmak üzere prostetik cerrahi yapılan 620 tane hastayı değerlendirdiği çalışmasında ise total kalça protezi infeksiyonu insidansı %1.2, total diz protezi infeksiyonu insidansı %4.6 iken, omuz protezlerinde infeksiyon saptanmamıştır (31).

2.4. Etiyoloji

Mikobakteriler dahil tüm mikroorganizmalar eklem protezi infeksiyonuna neden olabilmektedir (Tablo 1) (35). *S. aureus* ve KNS (Koagülaz Negatif Stafilokok)'lar % 50-60'a varan oranlar ile en sık etkenler olarak gösterilirken, Gram-negatif basiller özellikle diz ve kalça protezi infeksiyonlarında olmak üzere <% 10 oranında bildirilmektedir (14).

Günümüzde, KNS'lere bağlı eklem protezi infeksiyonlarında, doğru tedavi için tür tayininin yararlı olabileceği savunulmaktadır. Örneğin, *Staphylococcus lugdunensis*'in morfolojisi ve virülans özellikleri *S. aureus*'a benzer olup, agresif doku yıkımı yapması da çok benzerdir. Ancak, *S. aureus*'dan farklı olarak *S.lugdunensis* beta-laktam antibiyotiklere genellikle duyarlıdır (34).

Tablo 1. Kültür pozitif eklem protez infeksiyonlarında etkenlerin dağılımı (35).

Etkenler	Görülme Oranları (%)
Gram-pozitif etkenler	>50%
• <i>Staphylococcus aureus</i>	24–43%
• Koagülaz-negatif staphylococcus	12–26%
Gram-negatif etkenler	3–10%
• <i>Enterobacter spp.</i>	78%
• <i>Pseudomonas spp.</i>	20%
• <i>Escherichia coli</i>	
• <i>Klebsiella spp.</i>	
• <i>Proteus spp.</i>	
Anaeroblar	2–4%
Mycobacterium	0.7%
Mantarlar	1.2%
Polimikrobiyal	10%

Kültür negatif eklem protezi infeksiyonlarının sıklığı %0-42.1 olarak bildirilmektedir (36,37). Bu nedenle, kültür negatifliğinin gerçek negatiflik mi yoksa yanlış negatiflik mi olduğunun ayırt edilmesi önemlidir.

Aşağıdaki özelliklerden herhangi birine sahip aerob ve anaerob kültürleri negatif sonuçlanmış eklem protezi infeksiyonları kültür negatif olarak tanımlanabilir (38):

- Protez etrafı pürülans varlığı (intraoperatif gözlemlenen) veya
- Akut inflamasyonla uyumlu histopatolojik bulguların varlığı veya
- Sinüs traktı varlığı

Kültür negatif eklem protezi infeksiyonlarının % 85'inden fazlasının mantar ve mikobakteriyel infeksiyonlara bağlı olduğu düşünülmektedir. Kültür negatif eklem protezi infeksiyonlarının çoğundan (>%50) *Brucella* ve *Coxiella burnetii* bakterileri sorumludur ve standart kültür yöntemleri bu bakteriler saptanamamaktadır (Tablo 2) (39).

Tablo 2. Kültür negatif eklem protez infeksiyonlarına neden olan mikroorganizmalar (39).

Etken	Görülme Oranı (%)
Mantarlar	46
Mikobakteri	43
Bakteriler	11
Brusella	35
<i>Coxiella burnetii</i>	16
<i>Listeria monocytogenes</i>	3
<i>Propionibacterium acnes</i>	6
Stafilokoklar	6
Streptokoklar	10
<i>Tropheryma whipplei</i>	6

Cilt florası üyesi olarak kabul edilen *Cutibacterium* spp., yavaş büyüyen Gram-pozitif anaerobik bakterilerdir. *Cutibacterium acnes*, *Cutibacterium granulosum* ve *Cutibacterium avidum* olmak üzere 3 alt tipi vardır. Omuz cerrahisini takiben 2 yıla kadar ortaya çıkabileceği ve omuz eklemi protezi infeksiyonlarının % 56'sından *C. acnes*'in sorumlu olabileceği rapor edilmiştir (40). Tüm eklem protez infeksiyonlarının bakıldığında ise *C.acnes* %2-3 kadar etken bildirilirken, *C. avidum* %1 sıklıkla etken olarak gösterilmiştir. *C.avidum* genellikle obez hastalarda, total kalça protezi ameliyatlarından 2 yıl gibi daha geç dönemlerde ortaya çıkan kronik infeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir (40,41).

Corynebacterium spp ve *Candida* spp., gibi etkenler protez infeksiyonlarında daha az sıklıkla izlenmektedir (42). Bağışıklığın baskılanması, sistemik hastalıklar, uzun süreli antibiyotik kullanımı risk faktörleri arasında olup, biyofilm oluşturma patogeneizde önemli rol oynar (42). Non-albicans türleri içinde *C. parapsilosis* (%54.2) ve *C. glabrata* (21.7%) en sık görülenlerdir (43).

Corynebacterium'a bağı eklem protez infeksiyonları da görülebilmekle birlikte genelde polimikrobiyal olarak karşımıza çıkan kronik infeksiyonlardır (44). Polimikrobiyal eklem protez infeksiyonlarındaki kür oranları %67 civarında olup, monomikrobiyal infeksiyonlarla karşılaştırıldığında daha düşüktür (45).

İzole edilen mikroorganizmaların sıklığı infeksiyonun başlangıç zamanına göre de değişmektedir. Erken gelişen infeksiyonlarda en sık etken *Staphylococcus aureus* ve gram negatif basiller olup, bu yüksek virülanslı patojenler genellikle protezin implantasyonu sırasında kolonize olmaktadır. Gecikmiş infeksiyonlarda en sık KNS'ler etken olarak bildirilirken, *Propionibacterium* spp. gibi düşük virülanslı mikroorganizmalarla da gelişebilmektedir (46).

Standart tedaviye yanıt alınamayan bazı protez eklem infeksiyonlu olgularda *S.aureus*'un küçük koloni varyantları (KKV) etken olarak rapor edilmiştir. KKV'lerin mikrobiyolojik özelliklerinden kaynaklanan sorunlar nedeniyle neden oldukları infeksiyonlarda bakteriyolojik tanı koymak zordur (47-50).

2.5. Risk faktörleri

Eklem protezi infeksiyonundan kaçınmak için preoperatif dönemde glisemik kontrolün sağlanması, cerrahi profilaksi için antibiyoterapi uygulanması, gerekli görüldüğü durumlarda D vitamini replasmanı yapılması önerilmektedir (51). Triantafyllopoulos ve ark.'rının, 36.494 primer kalça protezi infeksiyonunda morbid obezite, koroner arter hastalığı, yaşlılık, önceki yüzeysel deri ve yumuşak doku infeksiyonu öyküsü, preoperatif anemi, karaciğer hastalığı, alkol ve intravenöz ilaç bağımlılığı, konjestif kalp yetmezliği, ameliyat sonrası atriyal fibrilasyon, böbrek yetmezliği, sıvı ve elektrolit bozuklukları, bağı dokusu hastalıkları, diabetes mellitus ve düşük sosyoekonomik düzey gibi risk faktörlerinin önemli olduğu gösterilmiştir (52).

Lenguerrand ve ark.'nın, prospektif gözlemsel kohort çalışmasında 623.253 adet primer kalça protezi değerlendirilmiş, cinsiyet (erkek), yaş (≤ 60), yüksek vücut kitle indeksi, altta yatan kronik hastalıklar (kronik akciğer

hastalığı, diyabet, karaciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, romatolojik hastalıklar) risk faktörü olarak belirlenmiştir. Aynı çalışmada birincil cerrahi endikasyonun da infeksiyon riskine etki edebileceği gösterilmiştir. Femur kırığı, avasküler nekroz ve infeksiyon nedeniyle girişim yapılanlarda, osteoartit nedeniyle girişim yapılanlara kıyasla eklem protezi infeksiyonu riskinin daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Cerrahi girişimler arasında ise posterior cerrahi yaklaşımla yapılan girişimlerde diğer yaklaşımlara kıyasla risk daha düşük bulunmuştur. Erken postoperatif dönemde sementli protezlerin infeksiyon riski düşük bulunmakla birlikte, post-operatif 3-24 aylık dönemde belirgin farklılık saptanmamıştır (53).

Hematojen kaynaklı eklem protez infeksiyonları için risk faktörleri ise deri ve yumuşak doku, üriner sistem, diş, kardiyovasküler sistem, akciğerler veya gastrointestinal sistem kaynaklı infeksiyonların olabileceği bildirilmektedir (54-56).

2.6. Klinik

Eklem protez infeksiyonunun klinik belirtileri, infekte olan eklem anatomik yerleşim yerine, etrafındaki yumuşak dokunun yapısına, kişinin bağışıklık durumuna ve organizmanın virülansına bağlı olarak değişmektedir. En sık bildirilen belirti ve bulgular arasında sistemik ateş yüksekliği, infekte olan eklemden ağrı, efüzyon, eritem, ısı artışı ve eklemle ilişkili sinüs traktı varlığıdır (14). İnfeksiyonun başlangıç zamanına göre klinik bulgular değişebilir (57-59):

Erken eklem protez infeksiyonlarında klinik bulgular: Lokal inflamasyon belirtileri ön plandadır. Ancak, lokal bulgulara ateş vb. gibi sistemik belirtiler de eşlik edebilir. Bazen septik tablo görülebilir. Prostetik eklemden tipik olarak efüzyon, eritem, ağrı ve sıcaklık artışı gibi belirtilere ek olarak yara açılması veya drenajı görülebilir.

Gecikmiş eklem protez infeksiyonlarında klinik bulgular: Genellikle düşük virülanslı mikroorganizmaların etken olmasından dolayı klinik belirti ve bulgular daha sildirir. Genellikle kronik eklem ağrısı, implant gevşemesi sık

görülen bulgulardır. Çoğu zaman ateş duruma eşlik etmeyebilir. Eklem fonksiyonlarında azalma görülebilir.

Geç eklem protez infeksiyonlarında klinik bulgular: Geç başlangıçlı infeksiyonlar ise genellikle ikincil bir infeksiyon odağından hematogen yayılma ile prostetik ekleme ulaşırlar. Daha önce şikayeti olmayan hastada protez bölgesinde akut inflamasyon bulguları ile başlar. Lokal belirtiler olmaksızın yeni başlayan şiddetli ağrı ve sistemik belirtiler mevcuttur.

2.7. Tanı

Tanı için altın standart olarak kullanılabilecek bir yöntem bulunmamaktadır. Anamnez, ve fizik muayene bulguları eşliğinde laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir. Hastalardan ayrıntılı anamnez alınmalıdır; ilk operasyon tarihi, takip eden cerrahi girişimler, şikayetlerinin başlangıç zamanı ve karakteri, ek hastalıkları, antibiyotik kullanım öyküsü, ilaç allerjisi öyküsü, yara iyileşme problemleri, ikincil infeksiyon odağı ilişkili hastalık ve hastane yatış öyküsü varlığı öğrenilmelidir. Gereğinde infeksiyon etkenlerine yönelik ayrıntılı sorgulama yapılmalıdır (1,14). Tanı amacıyla farklı dernekler tarafından önerilen değişik kriterler söz konusudur.

Parvizi ve ark., tarafından 2011 yılında yayımlanan eklem protezi infeksiyonu kriterleri, 2018 yılında MSIS (Musculoskeletal Infection Society) tarafından kanıta dayalı olarak yenilenmiştir (Tablo 3) (60).

Tablo 3. MSIS tanı kriterleri.

Majör Kriterler (Aşağıdakilerden en az bir tanesi)	Tanım
Aynı etken izole edilen iki pozitif kültür	İnfekte
Eklem ile bağlantılı sinüs traktı veya protezin görülebilir olması	

Preoperatif tanı	Minör Kriterler		Skor	Karar
	Serum	Artmış Serum CRP veya D-Dimer	2	≥ 6 İnfekte 2-5 Muhtemelen enfekte 0-1 İnfekte değil
		Artmış Serum ESR	1	
	Sinoviya	Artmış Sinoviyal WBC sayımı veya Lökosit Esteraz	3	
		Pozitif Alfa Defensin	3	
		Artmış Sinovital PMN (%)	2	
		Artmış Sinoviyal CRP	1	

İntraoperatif Tanı	Yetersiz Pre-op Skor		Skor	Karar
	Pre-operatif skor		-	≥ 6 İnfekte
	Pozitif histoloji		3	4-5 İleri tetkiklere ihtiyacı var.
	Pürülans varlığı		3	
	Tek pozitif kültür		2	

European Bone and Joint Infection Society (EBJIS) ise eklem protezi İnfeksiyonlarında kullanılmak üzere yayınlanan kriterlerin duyarlılığı diğerlerine göre daha yüksek bulunmuştur (39). EBJIS kriterlerine göre aşağıdaki 4 kriterden en az birinin varlığı karşılanmışsa Periprostetik Eklem İnfeksiyonunun tanısı konulur (5):

Tablo 4. EBJIS tanı kriterleri.

Tanı Testi	Kriter	Sensivite	Spesivite
Klinik Bulgular	Sinüs Traktı veya eklemde pürülans	20–30	100
Periprostetik Doku Histolojisi	Akut inflamasyon bulguları	95-98	95-98
Lökosit Sayımı	>2,000/μL lokosit veya >70% granülosit	93-96	93-96
Mikrobiyoloji (kültür) pozitifliği	Sinoviyal Sıvı (≥50 CFU/mL)	60-80	97
	Doku Kültürleri (≥50 CFU/mL)	70-85	92
	Sonikasyon Sıvısı (≥50 CFU/mL)	85-95	95

2013 yılında yayınlanmış IDSA (Infectious Diseases Society of America) tarafından yayınlanmış “Protez Eklem Enfeksiyonu Tanı ve Tedavi Rehberi”nde;

1. Protez ile ilişkili sinüs traktının varlığı,
2. Cerrahi debridman veya protez çıkarılması sırasında intraoperatif alınan periprostetik dokunun histopatolojik incelemesinde akut inflamasyon varlığı,
3. Protez etrafında başka bir etiyoloji ile açıklanamayan pürülans varlığı,
4. Aynı organizmayı veren iki veya daha fazla intraoperatif kültür veya preoperatif aspirasyon kültürü ve intraoperatif kültürlerin kombinasyonu eklem protezi enfeksiyonlarının kanıtı olarak değerlendirilmektedir. Bir doku biyopsisi veya sinoviyal sıvının tek bir örneğindeki virülan bir mikroorganizmanın (örn. *S. aureus*) üretilmesi de tanıda değerlidir.

Yukarıdaki kriterler karşılanmasa da tüm preoperatif ve intraoperatif bilgiler ışığında klinisyenin görüşü tanı için değerlidir (1).

2.7.1. Rutin laboratuvar testleri

Eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein ve lökosit sayısı:

Kan lökosit sayısı rutin istenen tetkiklerden olup, duyarlılığı %45, özgüllüğü %87 civarındadır. Bu nedenle tanıda etkinliği kısıtlıdır. Eklem protezi infeksiyonu şüphesi bulunan hastalara kanda CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) mutlaka bakılmalıdır. Her iki testinde duyarlılığı yüksek, ancak özgüllüğü düşüktür. Bu nedenle tek başına birinin kullanılması yerine beraber kullanılmaları önerilmektedir.(5) Bu tetkiklerin birlikte kullanılmasında ESR ≥ 30 , CRP değerinin ≥ 10 olduğu durumlarda testlerin duyarlılıklarının %91-96 ve özgüllüklerinin ise %56-78 aralığında olduğu bildirilmektedir (14).

Prokalsitonin: Solunum sistemi infeksiyonlarında ve sepsiste biyomarker olan prokalsitoninin, prostetik infeksiyonların aseptik gevşemeden ayırımında faydalı olabileceğine dair yeterli kanıt bulunamamıştır (58). Bottner ve ark. 78 hastayı dahil ettikleri bir çalışmada, serum prokalsitonin düzeylerinin tanıdaki özgüllüğünün (% 98) oldukça yüksek olmasına rağmen duyarlılığının çok düşük (% 33) olduğunu bildirmişlerdir (58, 61).

İnterlökin 6: Kan interlökin-6 (IL-6) düzeyleri sık bakılan tetkikler arasında değildir. Özellikle eklem artroplastisinden sonra aynı gün pik değerine ulaşması ve takibinde hızla normal düzeye dönmesiyle erken postoperatif infeksiyonların tanısında değerlidir. Yarı ömürlerine bakıldığında, kan CRP'nin 62 saatlik, IL-6'nın 25 saatlik bir yarı ömre sahip olması IL-6'nın bir diğer avantajıdır (61). IL-6 düzeylerinin 10 pg/l sınır değerinin üzerindeki sonuçları %100'e varan duyarlılığa sahip olup, tanıda oldukça değerlidir (58).

2.7.2. Sinoviyal sıvı analizi

Sinoviyal sıvı preoperatif artrosentezle veya intraoperatif olarak alınabilir. Aspire edilen sinoviyal sıvı örnekleri hücre sayımına, bakteriyel kültüre gönderilmelidir (1). Eklem protezi infeksiyonu tanısında sinoviyal sıvıdan bakılabilen biyobelirteçler mevcuttur (5,14)

Sinoviyal hücre sayısı: Sinoviyal sıvıdan bakılan lökosit sayısı ve granülosit yüzdesi eklem protez infeksiyonunu aseptik gevşemeden ayırma konusunda %86 duyarlılığa sahipken, sinoviyal sıvı kültüründe bu oran % 52 civarındadır (5). Eklem protezi infeksiyonlarında sinoviyal sıvıdan bakılan

hücre lökosit sayılarının eşik değerleri septik artritteki eşik değerlere kıyasla belirgin olarak düşük bulunmuştur. Erken post-operatif dönemin, romatoid artrit hastalarının ve eklem hemorajilerinin dışlandığı farklı çalışmalarda, protez infeksiyonlarındaki eşik değerleri lökosit sayısı için 1100-4200, nötrofil oranları için ise %64-80 olarak tanımlanmıştır (58).

Sinoviyal sıvı lökosit esteraz ve diğer belirteçler: Sinoviyal sıvıda lökosit esteraz testi, idrar yolu infeksiyonlarında kullanılan kolorimetrik strip testleri aracılığı ile kolaylıkla bakılabilir olması sebebiyle pek çok merkezde kullanıma girmiştir (14). Lökosit esteraz, nötrofil kaynaklı bir enzimdir. Yapılan çalışmalarda, sinoviyal sıvılarda test stripinin “++” pozitif sonuç vermesinin, eklem protezi infeksiyonlarındaki tanısal özgüllüğünün %100, duyarlılığının ise %81 olduğu bildirilmiştir. Ancak intraoperatif alınan hemorajik örneklerde bakılan lökosit esteraz testleri yanlış sonuç vermektedir (14). Sinoviyal sıvıdan sitokinler, antimikrobiyal peptidler ve diğer inflamatuvar proteinler bakılabilir. Alfa-defensin, antimikrobiyal peptidler arasında infekte protezlerin tanısında en iyi sinoviyal sıvı belirteci olarak bulunmuştur. Alfa-defensinin duyarlılık ve özgüllüğü yaklaşık %100 rapor edilmiştir. Etken mikroorganizmanın tipi ve lökosit esteraz testinin aksine, örnekte kan bulunmasının test sonuçlarını etkilemediği bildirilmiştir (63).

2.7.3. Mikrobiyolojik incelemeler

Kültür: Periprostetik doku örneklerinin değerlendirilmesi, eklem protez infeksiyonlarının mikrobiyolojik tanısında önemli bir yere sahiptir. Tanı için en az 3 adet, ideal olarak 5-6 adet periprostetik örnek alınması önerilmektedir (1). Aerobik doku kültürleri için dört gün inkübasyon yeterli iken, özellikle *C.acnes* izolasyonu için anaerobik kültürlerin 14 güne kadar inkübe edilmesi önerilmektedir. Sinüs traktından sürüntü şeklinde örnek alınması, duyarlılık ve özgüllüğün düşük olması nedeniyle önerilmemektedir (14).

Sinoviyal sıvı kültürünün duyarlılığı %50-70 arasındadır (5). Güncel çalışmalarda aspire edilen sinoviyal sıvının konvansiyonel mikrobiyolojik kültür yöntemleri ile üretilmeye çalışılmasına ek olarak aerobik ve anaerobik kan kültürü şişelerine de ekilmesi önerilmektedir. Kalça ve diz protezi olmak üzere

toplam 306 prostetik eklemnin incelendiği bir çalışmada, revizyon cerrahisi sırasında alınan sinoviyal sıvıların standart plak ekiminin yanı sıra kan kültürü şişelerine de ekilmesiyle duyarlılığın %86-87'ye özgüllüğün de %95-100'e yükseldiği gözlenmiştir (64).

Çıkarılan infekte protezin kendisinin veya bir parçasının, ultrasonik ses dalgaları ile muamele edilerek etrafındaki biyofilm tabakasının parçalanmasını sağlamak için kullanılan bir yöntem sonikasyon adı verilir (1,62). Sonikasyon yöntemi infekte diz, kalça, omuz, dirsek ve ayak bileği protezlerinde kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda çıkarılan protezin sonike edilmesi ile elde edilen sonikat sıvısı kültürü ile % 62-94 arasında yüksek duyarlılık saptanmıştır, halbuki bu oran periprostetik dokunun konvansiyonel kültür yöntemleri ile ekiminde % 54-88 arasındadır. Protezlerin sonikasyonu için torba yerine steril bir kap kullanılması ile kültürün özgüllüğü %43-87'den %81-100'e yükseltilmiştir (14).

Hastaların örnek alındığı zamanda antibiyoterapi kullanıyor olması etken izolasyonu şansını düşürdüğü için antibiyotik tedavisinin 14 gün önce kesilmesi önerilmektedir. Antibiyotik alan hastalarda sonikasyon sıvısının kan kültürü şişelerine ekilmesi ile, etken izolasyon şansının arttığı ve duyarlılık ve özgüllüğün %100'e kadar yükseldiği bildirilmiştir. Bir diğer avantajı ise inkübasyon süresini beş güne düşürmesidir (5).

Moleküler yöntemler: Moleküler tanı yöntemleri, hızlı sonuç vermelerinin yanı sıra hastaların antimikrobiyal kullanımından ve biyofilm varlığından etkilenmeksizin, etken mikroorganizmanın hızlı tespitini sağlayan özgüllükleri yüksek testlerdir (5,14). Ancak gerek yanlış negatif sonuçların görülmesi, gerekse sonuçları yorumlamanın zorluğu nedeniyle tanıda standart kullanımı yoktur (5). Periprostetik dokuda bakılan PCR ile sonikasyon sıvısı için PCR testlerinin duyarlılığı %76-95 iken, özgüllüğü %93-97 olarak bulunmuştur (5,14,63,65).

2.7.4. Histopatoloji

İntraoperatif periprostetik dokuların histopatolojik incelemesi, frozen kesitlerle cerrahi esnasında değerlendirmeye ve gerektiğinde cerrahiye yön

vermesi açısından yararlı olabilmektedir. Ameliyat öncesi antibiyotik kullanımından etkilenmemesi de bir avantajdır. Ancak deneyimli bir patolog tarafından değerlendirilmesi gerekir (14).

2.7.5. Radyoloji

Direkt radyografi: Direkt radyografi, protezin ve protez etrafı yumuşak dokunun değerlendirilmesinde kullanılmakla birlikte, septik ve aseptik gevşemenin ayrımının yapılmasında çok yararlı değildir (5,14) Eklem protezi infeksiyonlarının yaklaşık yarısında görüntüleme normal sonuçlanabilmektedir. Prostetik eklem infeksiyonlarının saptanmasında düz radyografinin özgüllüğü %70 iken, duyarlılığı %14 seviyesinde kalmaktadır. Radyografik gaz oluşumunun ve aktif periostit bulgularının görülmesi eklem protezi infeksiyonunu düşündürmektedir. Tanıda transkortikal sinüs traktının görülmesi önemli bir bulgudur. Yumuşak dokuda ödem bulguları, periprostetik radyolusens oluşumu ve protez gevşemesi daha az spesifik bulgular arasındadır. Prostetik materyal ile kemik arasında 2 mm'den fazla boşluk olması protez gevşemesi açısından anlamlıdır (5,14,65,66).

Ultrasonografi: Eklem sıvısı aspirasyonu yapılırken, rehber olarak kullanılabilir. Preoperatif dönemde eklem etrafındaki yumuşak dokuyu değerlendirmek için kullanılabilir (66).

Bilgisayarlı tomografi: Bilgisayarlı tomografi (BT) kemik, yumuşak doku ve ortopedik implantların görüntülenmesine olanak tanır. Yumuşak doku ve eklem bursalarında ödem, eklemde distansiyon önemli BT bulgularıdır. Sinüs traktını tanımlamak çok mümkün olmamaktadır (65). Şüpheli kalça protezi infeksiyonlarında tomografinin yerinin değerlendirildiği bir çalışmada, eklem distansiyonunun oldukça duyarlı (% 83) ve özgül (% 96) olduğu bulunmuştur (68).

Manyetik rezonans görüntüleme (MR): Titanyum ve tantalum gibi ferromanyetik olmayan prostetik implantlarla yapılan eklem cerrahilerini takiben güvenle kullanılabilen MR, yumuşak dokunun değerlendirilmesinde BT'ye kıyasla daha büyük avantaj sağlar. Protez etrafındaki yumuşak doku ödeminin ve periprostetik mikroabselerin gösterilmesi protez infeksiyonu tanısında

önemlidir. Enfekte prostetik eklemlerin değerlendirildiği üç ayrı çalışmada MR'ın duyarlılığı %65-94, özgüllüğü %85-99 arasında saptanmıştır (5,14,66).

2.7.6. Nükleer görüntüleme yöntemleri

Sintigrafi: Kemik sintigrafisi, kemikte sekestre olan bir bileşiğe radyoaktif bir izotop eklenmesi ile bu bileşiklerin yüksek metabolik alanda birikmesinin ardından gama ışınını tespit eden kamera sistemi ile değerlendirilmesi esasına dayanır. Eklem protezi enfeksiyonlarında kullanılan bu yöntemin implantasyondan sonraki bir yıl içinde kullanımı, yalancı pozitif sonuçlar yaratacağından dolayı önerilmemektedir (14).

Radyonüklid görüntülemelerde metalik artefaktlar oluşmaz (69). Kemik sintigrafisi (üç fazlı teknesyum 99m) ve işaretli lökosit sintigrafisi (Tc99m-WBC) eklem protez enfeksiyonlarının tanısında kullanılabilir. Normal bir kemik sintigrafisi sonucu, enfeksiyonun dışlanması değerliken, pozitif sonuç tanı için yeterli olmamaktadır (69).

Tc-99m ile galyum-67 kemik sintigrafisinin beraber çekilmesinin, tek başına Tc-99m çekilmesine kıyasla daha iyi sonuçlar verdiğine dair çalışmalar bulunmaktadır. Galyum-67 tutulumunun Tc99m tutulumundan fazla olmasının enfeksiyon lehine bir bulgu olduğuna dair veriler mevcuttur (70).

Pozitron emisyon tomografisi (PET): [18F] Floro-2-deoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) eklem protezi enfeksiyonlarında akut inflamasyonu göstermesi sebebiyle kullanılabilir tanısal yöntemler arasında sayılmaktadır (71). Yapılan bir çalışmada duyarlılığı %82.1, özgüllüğü ise %86.6 olarak rapor edilmiştir (71).

2.8. Ayırıcı tanı

Cerrahi alanda meydana gelebilecek yüzeysel deri enfeksiyonları, dislokasyon, protez gevşemesi, hemartroz ayırıcı tanıda unutulmamalıdır (1). Kronik vasıfta olan, istirahatte de devam eden devamlı eklem ağrıları öncelikle enfeksiyonu düşündürürken, ekleme yük verme ve hareketle oluşan ağrıda protezin aseptik gevşemesi düşünülmelidir (1).

2.9. Tedavi

Eklem protezi infeksiyonlarında tedavi etkene yönelik uzun süreli uygun antibiyoterapi kullanımı ile birlikte uygun cerrahi girişimin yapılmasını kapsamaktadır (1). Kür, infeksiyonun tamamen eradikasyonu ile birlikte uzun dönem ağrısız fonksiyonel eklem varlığı olarak ifade edilir (58).

2.9.1. Cerrahi tedavi

Tek aşamalı revizyon cerrahisi: Doğrudan değişim prosedürü olarak da adlandırılır. Açık cerrahi müdahale sırasında, protez ve PMMA tamamen çıkarılır, agresif bir doku debridmanı yapılır ve aynı seansta antibiyotik yüklü PMMA ile birlikte yeni bir prostetik implant yerleştirilir. Bu işlem için implantın stabil olması gerekmezken, eklem etrafı iyi bir yumuşak dokunun ve yeterli kemik stoğunun mevcut olması, PMMA'da bulunan antimikrobiyallere duyarlı tanımlanmış bir patojenin soyutlanmış olması önemlidir (58). IDSA rehberinde kalça protezi infeksiyonu bulunan hastalarda tercih edilmesi önerilmektedir. Kemik grefti gerektiren ve sinüs traktı bulunan hastaların iki aşamalı artroplasti revizyon cerrahisine yönlendirilmesi gerekmektedir (74).

İki aşamalı Revizyon Cerrahisi: Kademeli değişim olarak da adlandırılır. İlk aşamada protezle ilişkili tüm bileşenler çıkarılır, infekte dokular debride edilir, kültürler alınır ve protez çıkarılmasından kaynaklı boşluğa mekanik destek sağlamak için antibiyotikli sement yerleştirilir. Daha sonra etken mikroorganizmaya yönelik 4-6 hafta boyunca antimikrobiyal tedavi verilir. Takibinde, hastanın infeksiyon belirtileri açısından yakından izlendiği 2-6 haftalık antibiyotiksiz bir dönem bulunur. İkinci aşama cerrahi sırasında antibiyotik yüklü sement ile birlikte yeni bir protez yerleştirilir ve kültür için intraoperatif örnekler alınır. Ayrıca, frozen kesitlerle intraoperatif histopatolojik değerlendirme yapılabilir (14).

Kalıcı rezeksiyon artroplastisi: Kötü yumuşak dokusu olan, yetersiz kemik stoğu bulunan, çok sayıda ameliyatı kaldıramayacak, tekrar cerrahi şansı kalmamış hastalarda ve dirençli mikroorganizmaların etken olduğu durumlarda uygulanmaktadır (1).

Amputasyon: Amputasyon son seçenek olarak değerlendirilmelidir. Debridmana cevap vermeyen nekrotizan fasiiti olan, ciddi kemik kaybı bulunan, yeterli yumuşak doku örtüsü elde edilemeyen ya da infeksiyonu kontrol altına almak için rezeksiyon artroplastisi uygulanmasına rağmen yanıt alınamayan hastalarda uygulanmalıdır (1,75).

Debridman, antibiyotik kullanımı ve implant retansiyonu (DAİR): Önceki cerrahinin insizyon hattı açılır ve tüm nekrotik veya infekte dokular temizlenir. Parçaların değişimine de izin verir (72). DAİR prosedürü sonrası genellikle 2-6 haftalık parenteral tedavi önerilirken, stafilokok dışı mikroorganizmaların etken olduğu durumlarda 4-6 haftalık parenteral tedavi verilmesi önerilmektedir (1,14). Stabil bir implantı olan, 3 haftadan kısa bir süredir semptomları olan ve sinüs traktı olmayan hastalar bu cerrahi yöntem için seçilmelidir. Erken post-operatif infeksiyonlar ve geç akut hematojen infeksiyonlar için uygundur. Cerrahi öncesi elimizde prostetik ekleme ilişkin pozitif kültür sonucu mevcutsa, mevcut antimikrobiyallere duyarlı bir etken üremesi durumunda seçilmesi gereken bir işlemdir. Sinüs traktının olmaması, protez etrafı yumuşak doku kalitesini yansıttığı için debridman ve implant retansiyonu için kısıtlayıcı bir bulgudur (1,14). DAİR prosedürünün başarısızlıkla sonuçlandığı hastalarda iki aşamalı revizyon cerrahisi önerilmektedir (73).

2.9.2. Antimikrobiyal tedavi

Antimikrobiyal tedavi, sepsis gibi acil antimikrobiyal başlanması gereken durumlar hariç mümkün olduğunca kültür örnekleri alınana kadar ertelenmelidir (1).

Özgül antimikrobiyal tedavi: Yapılması gereken en doğru yaklaşım etken mikroorganizmanın saptanıp, özgül antimikrobiyal tedavi uygulanmasıdır. Etken mikroorganizmaya yönelik önerilen antibiyotik seçenekleri Tablo 5’de özetlenmiştir.

ETKEN	ÖNERİLEN TEDAVİ	ALTERNATİF	YORUM
Oksasiline duyarlı Staphylococcus	Nafsilin 1.5-2 g İV, 4-6 saatte bir veya Sefazolin 1-2 g İV, 8 saatte bir veya Seftriakson 1-2 g İV, 24 saatte bir	Vankomisin 15 mg/kg İV, 12 saatte bir, veya Daptomisin 6mg/kg İV, 24 saatte bir, veya Linezolid 2x600 mg/İV - PO/24 saat	Debridman retansiyon ve bir aşamalı değişimle tedavi edilen rifampisin duyarlı protez infeksiyonunda ek ilaç olarak rifampisin kullanımı için metne bakınız.
Oksasiline dirençli Staphylococcus	Vankomisin 15 mg/kg İV, 12 saatte bir	Daptomisin 6mg/kg İV, 24 saatte bir, veya Linezolid 2x600 mg/İV - PO/24 saat	Debridman retansiyon ve bir aşamalı değişimle tedavi edilen rifampisin duyarlı protez infeksiyonunda ek ilaç olarak rifampisin kullanımı için metne bakınız
Penisiline duyarlı Enterococcus spp.	Penislin G 20-24 milyon ünite İV, 24 saat devamlı infüzyon veya 6'ya bölünmüş doz şeklinde, veya Ampisilin 12 g İV, 24 saat devamlı infüzyon veya 6'ya bölünmüş doz şeklinde	Vankomisin 15 mg/kg İV, 12 saatte bir, veya Daptomisin 6mg/kg İV, 24 saatte bir, veya Linezolid 2x600 mg/ İV - PO/24 saat	4-6 hafta. Aminoglikozid (AG) kullanımı opsiyoneldir. Vankomisin sadece penisilin alerjisi olanlarda kullanılmalıdır.
Penisiline dirençli Enterococcus spp.	Vankomisin 15 mg/kg İV, 12 saatte bir	Linezolid 2x600 mg/ İV - PO/24 saat, veya Daptomisin 6mg/kg İV, 24 saatte bir	4-6 hafta. AG kullanımı opsiyoneldir
Pseudomonas aeruginosa	Sefepim 2 g İV, 12 saatte bir, veya Meropenem 1 g İV, 8 saatte bir	Siprofloksasin 2x750 mg/24 saat PO veya, 2x400 mg/24 saat İV, veya Seftazidim 3x2 g İV/24 saat	4-6 hafta. AG kullanımı opsiyoneldir. Klinik duruma göre 2 aktif ilacın kullanımı önerilir. AG spacer içinde varsa ve organizma AG duyarlı ise o zaman önerilen tek İV veya oral ilaçla spektrum kapsanmış olur.
Enterobacter spp.	Sefepim 2 g İV, 12 saatte bir veya Ertapenem 1 g İV, 24 saatte bir	Siprofloksasin 750 mg PO veya, 2x400 mg/ 24 saat İV	4-6 hafta
Enterobacteriaceae	İV Beta-laktam in vitro duyarlılığa göre/ Siprofloksasin 2x750 mg/gün PO		4-6 hafta
Beta hemolitik streptokok	Penislin G 20-24 milyon ünite İV, 24 saat devamlı infüzyon veya 6'ya bölünmüş doz şeklinde/ Seftriakson 2 g İV, 24 saatte bir	Vankomisin 15 mg/kg İV, 12 saatte bir	4-6 hafta. Vankomisin sadece alerjik olgularda
Cutibacterium acnes	Penislin G 20-24 milyon ünite İV, 24 saat devamlı infüzyon veya 6'ya bölünmüş doz şeklinde/ Seftriakson 2 g İV, 24 saatte bir	Klindamisin 3x600-900 mg İV /24 saat veya, Klindamisin 4x300-450 mg PO/24 saat veya, Vankomisin 15 mg/kg İV, 12 saatte bir	4-6 hafta. Vankomisin sadece alerjik olgularda

Tablo 5. Özgül tedavi seçenekleri.

Stafilokokların neden olduğu infeksiyonlarda seftriakson kullanımına karşıt görüşler mevcuttur (1). Prostetik eklem infeksiyonunda bakteriyeminin eşlik etmediğı ve oksasilin minimum inhibitör konsantrasyonu <0.5 mcg / mL altında saptanan hastalarda alternatif tedavide kullanımı önerilebilmektedir (76).

Ampirik tedavi: Ampirik antibiyotik tedavisi, genel durumu kültür sonuçlarını beklemek için uygun olmayan, sepsis gibi ilerleyici ve hayatı tehdit eden tablolar ile gelen hastalarda zaman kaybetmeden başlanmalıdır (1). Ampirik tedavide üçüncü veya dördüncü kuşak sefalosporinlerin ve vankomisin kombinasyon halinde verilmesi önerilmektedir. Kültür ve antibiyotik duyarlılık sonuçları elde edilince, etkene yönelik tedavi verilmelidir.

Uygulanan cerrahi yöntemeye göre özgöl ve/veya ampirik tedavi seçenekleri ve tedavi süreleri ile ilgili farklılıklar söz konusudur:

a. Cerrahi debridman ve implant retansiyonunda medikal tedavi: Etken mikoorganizmanın stafilokok olup olmamasına bağılı olarak tedavi süreleri değişmektedir. Stafilokokların neden olduğu infeksiyonlarda, kültür antibiyogram sonuçlarına uygun olarak intravenöz bir antibiyotik ile birlikte, oral rifampisin (2x300 mg/gün veya 2x450 mg/gün) 2-6 hafta süre ile kombine olarak verilmesi önerilmektedir (1). Allerji, intoleran, toksisite veya ilaç etkileşimi gibi nedenlerle kombinasyon tedavisinde rifampisin verilemediğı stafilokoksik infeksiyonlarda ve diğler mikoorganizmaların etken olduğu durumlarda 4-6 haftalık parenteral tedavi verilmelidir. Parenteral tedavinin bitiminde rifampisin tedavisi kesilmez, etkene yönelik oral bir antibiyotik ile devam edilir. Rifampisine kolayca direnç gelişmesi nedeniyle monoterapi olarak kullanılmamalıdır (1). Buna ek olarak bu hastalarda rifampisin ile ilaç etkileşimlerine çok dikkat edilmelidir. Rifampisin ile kombinasyonu önerilen oral antibiyotikler, siprofloksasin, levofloksasin, sefalekssin, dikloksasilin, doksisisiklin, minosiklin, veya kotrimoksazoldur. Tedavi süresinin kalça protezi infeksiyonları için üç ay, diğler protez infeksiyonları için altı ay olması gerektiğı bildirilmektedir (1,14).

b. Rezeksiyon artroplastisinde medikal tedavi: Rezeksiyon artroplastisinde, etkene yönelik 4-6 hafta parenteral antibiyotik tedavisi veya oral biyoyararlanımı yüksek antibiyotik tedavisi kullanılmalıdır. Biyomateryalin tamamı çıkarıldığı için tedaviye rifampisin eklenmesi gerekmez (1).

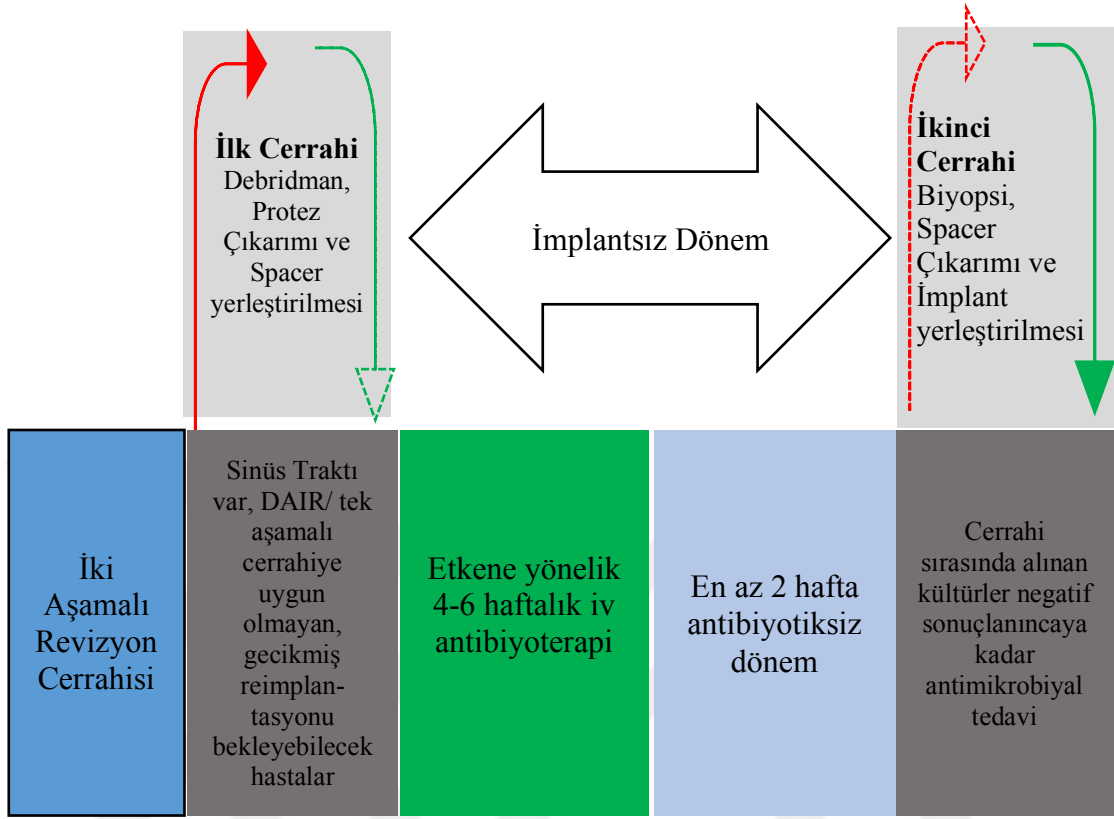
c. Tek aşamalı revizyonda medikal tedavi: Tek aşamalı değişim sonrası uygulanması gereken medikal tedavi, cerrahi debridman ve implant retansiyonu yöntemindeki ile aynıdır. Bununla birlikte, etken mikroorganizmaların izole edilebildiği hastalarda, etkene yönelik parenteral veya oral biyoyararlanımı yüksek bir antibiyotik ile, 4-6 hafta medikal tedavi sonrası cerrahi tedavi yapılabilir (1,75).

d. Amputasyonda medikal tedavi: Amputasyon yapılan hastalarda tüm infekte dokular, yabancı cisimler ve kemik uzaklaştırıldığı için, hastada altta yatan bakteriyemi ve sepsis bulgusu yok ise, etkene yönelik antimikrobiyal tedavi 24-48 saat verilmelidir. Ancak, rezidüel infekte kemik veya yumuşak doku kalmışsa tedavi 4-6 haftaya uzatılmalıdır (1,75).

Kronik baskılayıcı antibiyotik tedavisi: Kemik dokusu yetersiz, progresif implant gevşemesi olan, cerrahi için genel durumu uygun olmayan veya cerrahiyi reddeden hastalarda klinik belirtileri azaltmak için seçilebilecek bir uygulamadır. Hastalar düzenli poliklinik takibi gerekliliği konusunda bilgilendirilmedir (77,78,79).

Kronik baskılayıcı tedavide rifampisinin tek başına ve kombinasyon olarak verilmesi önerilmez. Hastanın eklemlerle ilişkili kültür sonuçları göz önüne alınarak etkene yönelik birinci kuşak oral sefalosporinler (sefalekssin, sefadroksil gibi), antistafilokokal penisilinler (dikloksasilin gibi), minosiklin, kotrimoksazol, siprofloksasin veya amoksisilin verilebilir (1,58).

Şekil 1. İki aşamalı cerrahi uygulanan eklem protezi infeksiyonlarının medikal tedavi stratejisi (14).



2.10. Korunma

Pre-operatif önlemler: *S.aureus* nazal taşıyıcılığının taranması ameliyat öncesi dönemde önerilmemektedir (51)- Kolonize olduğu bilinen hastalarda ise %2 mupirosin kullanılması önerilmektedir (80). Klorheksidin ile vücut dekolonizasyonu yapılması için net bir öneri yoktur. Ameliyattan önceki gece antibakteriyel veya antiseptik sabunlarla cilt temizliğinin yapılması, özellikle MRSA etkinliği sebebiyle klorheksidinin tercih edilmesi önerilmektedir (80).

Peri-operatif önlemler: Kan glukoz düzeyi <200 mg/dL olmalıdır (80). Cerrahi profilakside birinci kuşak sefalosporinler kullanılabilir (80). Bakım evlerinde yaşayan veya diyalize giren hastalara artmış MRSA kolonizasyon riski göz önünde bulundurularak profilakside vankomisin veya teikoplanin kullanılabilir (51,80).

Intra-operatif önlemler: Laminar hava akımlı ameliyathane odalarının kullanımı, uygun ortopedik cerrahi kıyafetlerinin kullanımı, ameliyathaneye giren veya önünden geçen personel sayısının kısıtlanması, cerrahi alanının alkol bazlı dezenfektanlarla temizlenmesi, hastanın normotermik ve oksijen desteğinde tutulması önerilmektedir (51,80).

Post-operatif önlemler: Yara yeri komplikasyonları açısından dikkatli olunmalı ve gereksiz antikoagölan kullanımından kaçınılmalıdır (51,80).



III-GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışmasına, Manisa Celal Bayar Üniversitesi (MCBÜ), Hafsa Sultan Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğine eklem protez infeksiyonu ön tanısıyla yatırılan ve protezi cerrahi olarak çıkarılan hastalar dahil edildi. Çalışma, MCBÜ Etik Kurulu onayı ve MCBÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'nun proje desteği (No: 2017-028) ile yapıldı.

3.1. Vakaların seçimi ve verilerin toplanması

Çalışmaya Mart 2018 - Mart 2020 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğinde eklem protez infeksiyonu ön tanısıyla yatırılan ve protez çıkarma işlemi uygulanan 25 hasta dahil edildi. Gönüllü olarak katılmayı kabul eden hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

Hastalar EBJIS, MSIS ve IDSA tanı kriterlerine göre değerlendirildi. Eklem protezi kaynaklı infeksiyonların tanısı, sınıflandırması ve tedavi seçiminde IDSA'nın tanı ve tedavi rehberi dikkate alındı (1). Protezle ilişkili sinüs traktı bulunan, cerrahi sırasında başka bir sebebe bağlı olmaksızın makroskopik pürülansı olan, cerrahi debridman veya ameliyat sırasında alınan periprotetik dokuda histopatolojik olarak akut inflamasyon bulguları saptanan, intraoperatif alınan örneklerde iki veya daha fazla kültür pozitifliği olan, preoperatif alınan aspirasyon sıvısı ile intraoperatif alınan kültürün her ikisinde de aynı mikroorganizma üreyen hastalar eklem protez infeksiyonu olarak kabul edildi (1).

Antimikrobiyal tedavi kullanımı tanımı için, bakteriyel çoğalmayı baskılaması nedeniyle, protez çıkarılmadan 14 gün önceki antibiyotik kullanımı dikkate alındı.

Demografik, klinik, mikrobiyolojik, patolojik ve laboratuvar bulguları her bir hasta için prospektif olarak kaydedildi.

3.2. Örneklerin alınması

Çalışmaya eklem protez infeksiyonu ön tanısıyla iki aşamalı revizyon cerrahisinin ilk basamağı uygulanan hastalar dahil edildi. Ameliyat sırasında yapılan tüm işlemler, temiz laminar hava akımının olduğu ameliyathane ortamında gerçekleştirildi. Cerrahi işlem sırasında hastalardan çıkarılan protez materyalleri ile birlikte altı adet periprostetik doku ve sinoviyal sıvı örnekleri alındı. Aseptik olarak çıkarılan protez parçaları steril kapaklı polipropilen kaplara konularak, periprostetik ve sinoviyal sıvı örnekleri ile birlikte Tıbbi Mikrobiyoloji AD Bakteriyoloji laboratuvarına en geç bir saat içerisinde ulaştırıldı. Alınan tüm klinik örneklerle uygun mikrobiyolojik yöntemler uygulandı (80-84). Çalışmaya dâhil edilen hastaların ayrıntılı anamnez ve fizik muayene bulguları, izlemleri sırasında saptanan klinik ve laboratuvar bulguları, kullandıkları antibiyotikler ve yan etkileri, önceden hazırlanmış hasta takip formuna kaydedildi.

3.3. Örneklerin mikrobiyolojik incelemesi

Protez materyali örnekleri: Laboratuvara steril polipropilen kaplarda gelen protez materyallerinin üzerine örneği tamamen kaplayacak şekilde (maksimum: 400 ml) Ringer laktat solusyonu ilave edildi. Kaplara 30 sn vorteks, 5 dakika sonikasyon (Bandeline, BactoSonic) ve tekrar 30 sn süreyle vorteks işlemleri uygulandı. Elde edilen sonikasyon sıvısından hem katı besiyerine (KB) hem de sıvı besiyerine (SB) ekim yapıldı. KB ekim için, sonikasyon sıvısından 0.5 ml alınıp ikişer adet kanlı agar, çukolata agar, Mc Concey agar (Becton Dickinson, USA) besiyerlerine ekildi. Besiyerlerinin yarısı 37°C aerob ortamda, yarısı da anaerob jarda bir hafta süreyle inkübe edildi. SB ekim için ise, kalan sonikasyon sıvısından 10'ar ml örnek alınıp aerobik ve anaerobik kan kültür şişelerine inoküle edildi ve beş gün süreyle otomatize kan kültür cihazında (BD BACTEC™ FX) inkübasyona bırakıldı. Üreme saptanan kan kültür şişelerinden EMB ve kanlı agar besiyerlerine (Becton Dickinson, USA) pasaj yapıldı (82).

Sinoviyal sıvı örnekleri: Ameliyat sırasında alınan sinoviyal sıvı örnekleri ikişer adet Mc Concey, kanlı agar ve çikolata agar besiyerlerine

(Becton Dickinson, USA) 10 µl olacak şekilde ekildi. Plakların yarısı etüvde 72 saat (üreme olmayan plaklarda süre 7 güne kadar uzatıldı), yarısı da anaerop jara yerleştirilerek 14 gün süreyle inkübe edildi. Anaerob jardaki plaklarda üreme olup olmadığı beşinci günde kontrol edildi (82,83).

Periprostetik doku örnekleri: Operasyon sırasında periprostetik inflame dokudan 6 adet doku örneği steril tüplere alınarak mikrobiyolojik inceleme için hemen bakteriyoloji laboratuvarına ulaştırıldı. Doku örnekleri laboratuvar koşullarında 3 ml beyin kalp buyyon içeren steril cam boncuklu tüplere yerleştirildi. Örnekler 1 dk homojenize edildikten sonra, 30 sn vorteks işlemi uygulandı. Ardından, 0.5 ml örnek 2'şer adet kanlı agar, çukolata agar, Mc Concey agar besiyerlerine (Becton Dickinson, USA) ekildi. Besiyerlerinin yarısı beş gün etüvde, diğer yarısı da anaerop jarda 14 gün süreyle inkübe edildi (80-84).

Mikroorganizmaların identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılık testleri: Üreyen bakterilerin identifikasyonu konvansiyonel mikrobiyolojik yöntemlerle ve otomatize sistem (VITEC 2, bioMerieux) ile yapıldı (99). Bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesinde otomatize sistem kullanıldı (VITEC 2, bioMerieux). İzolatların antibiyotik duyarlılık sonuçları European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) standartlarına göre yorumlandı (http://eucast.org/clinical_breakpoints). Çalışmada *S. aureus* ATCC 29213, *P.aeruginosa* ATCC 27853, *Esherichia coli* ATCC 25922 ve *E. faecalis* ATCC 29212 kalite kontrol suşu olarak kullanıldı (https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/qc_tables/).

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (minimum, maksimum) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. İki grup arasında normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin

kıyaslanmasında student T testi, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin kıyaslanmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç ve daha fazla gruplar arasında normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin kıyaslanmasında Kruskal Wallis H testi (posthoc: Dun's düzeltmesi), kategorik verilerin kıyaslanmasında da Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi kullanıldı. Laboratuvar bulgularındaki değişimler tekrarlayan ölçümlerde mixed model analizi ile değerlendirildi. Aynı gözlem grubunda iki farklı ölçüm arasındaki uyumu ve bu uyumun yönünü belirlemek için Goodman & Kruskal Tau katsayısı kullanıldı. Nitelik olarak belirtilen bir değişken yönünden aynı bireylerden değişik zaman ya da durumda elde edilen gözlemler için McNemar testi uygulandı.

İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

IV-BULGULAR

Prospektif olarak planlanan bu çalışmaya, Mart 2018 ve Mart 2020 tarihleri arasında MCBÜ Hafsa Sultan Hastanesi'ne eklem protezi infeksiyonu ön tanısıyla yatırılan ve iki aşamalı revizyon cerrahisi uygulanan 25 hasta dahil edildi. Hastaların 18'i (%72) kadın, 7'si (%28) erkekti. Ortalama hasta yaşı $69,40 \pm 7,04$ olarak hesaplandı.

4.1. Klinik ve laboratuvar bulgular

Çalışmaya dahil edilen 25 hastanın 18'inin eşlik eden birden fazla komorbiditesi mevcuttu. Ortalama komorbidite sayısı $2,08 \pm 0,99$ olarak hesaplandı. En sık eşlik eden komorbid hastalıkların hipertansiyon (%64) ve diyabetes mellitus (%36) olduğu belirlendi (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların klinik ve demografik özellikleri.

Demografik özellikler	Tüm popülasyon n=25
Cinsiyet, n(%)	
Erkek	7(28.0)
Kadın	18(72.0)
Yaş, yıl	69.4±7.0
Eşlik eden hastalık, n(%)	
Hipertansiyon	16(64.0)
Diyabetes Mellitus	9(36.0)
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	3(12.0)
Koroner Arter Hastalığı	2(8.0)
Romatoid Artrit	3(12.0)
Post-operatif Hipotiroidi	1(4.0)
Serebrovasküler Hastalık	1(4.0)
Kronik Böbrek Yetmezliği	2(8.0)
Psöriazis	2(8.0)
Astım	1(4.0)
Alzheimer	1(4.0)
Obezite	1(4.0)
Benign Prostat Hiperplazisi	3(12.0)
Parkinson	2(8.0)
Büllöz Pemfigoid	1(4.0)
Atopik Dermatit	1(4.0)
Eşlik eden hastalık sayısı, n(%)	
1	7(28.0)
2	10(40.0)
3	6(24.0)
4	2(8.0)

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma ile gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

Çalışmaya dahil edilen kadınlarda protez enfeksiyonu saptanan eklem daha çok diz eklemi (%63), erkeklerde ise kalça eklemi %83 idi.

Hastaların implant yaşı (ilk protez implantasyonundan iki aşamalı revizyon cerrahisinin ilk aşamasına kadar geçen süre) ortalanca 6 yıl (2 hafta-22 yıl) idi. Protez cerrahisi uygulama nedenleri, protez yeri, aynı ekleme yönelik önceden cerrahi girişim uygulanma öyküsü gibi eklem ve proteze ilişkin özellikler Tablo 7’de, hastalarda görülen klinik belirti ve bulgular ise Tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo 7. Eklem ve proteze ait özellikler.

Özellikler	n (%)
Histopatoloji	
Akut/Kronik İnflamasyon Bulguları	15 (60.0)
Bilinmiyor	10 (40.0)
İlk cerrahi nedeni	
Osteoartroz	12 (48.0)
Travma	12 (48.0)
Doğumsal kalça çıkığı	1 (4.0)
Eklem protezi yeri	
Total Diz Protezi	12 (48.0)
Total Kalça Protezi	12 (48.0)
Omuz Protezi	1 (4.0)
Ekleme yönelik cerrahi girişim öyküsü	
Yok	10 (40.0)
Var	15 (60.0)
Travmaya bağlı	6 (40.0)
İnfeksiyöz nedenlerle	9 (60.0)

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortalanca (min-max) olarak gösterildi.

Tablo 8. Hastalarda görülen klinik belirti ve bulgular.

Belirti ve bulgular	n (%)
Hareket kısıtlılığı	8 (32.0)
Fistül traktı	6 (24.0)
Eklemdede ağrı	23 (92.0)
Kronik karakterli devamlı ağrı	14 (56.0)
Zaman zaman normale dönen kronik ağrı	4 (16.0)
Yeni başlangıçlı şiddetli ağrı	3 (12.0)
Hareketle artan ağrı	2 (8.0)
Eklemdede şişlik	5 (20.0)
Eklemdede Hiperemi	5 (20.0)
Yara yerinde akıntı	3 (12.0)

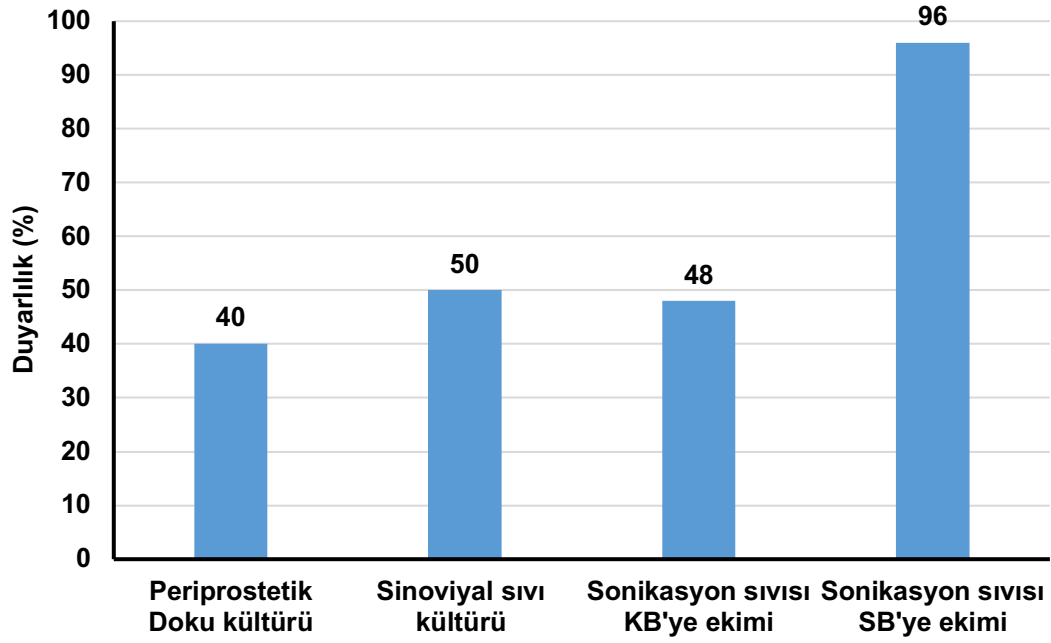
Hastaların %44'ü gecikmiş başlangıçlı infeksiyon ile, %48'i ise geç tip infeksiyon ile gelmişti.

Çalışmaya dahil edilen 25 hastanın yalnızca bir tanesinde akciğer kaynaklı olmak üzere, eklem protez infeksiyonunun dışında bir odakta infeksiyöz hastalık geçirme öyküsü mevcuttu. Cerrahi öncesi 14 gün içerisinde antibiyotik kullanım öyküsü 11 hastada (%44) mevcut iken, 14 hastada (%56) yoktu.

Hastaların ameliyat öncesi laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde, yaşa ve cinsiyete göre hesaplanan eritrosit sedimentasyon hızı ortalama değeri 81 (16-120) mm/saat, CRP ortalama değeri 32.5 (3-198) mg/L, kan lökosit sayısı ortalama değeri 8 (5.2-21.3) $10^3/\mu\text{l}$ idi. Tüm hastaların prostetik ekleme yönelik yapılan direkt radyografik incelemelerinde eklemdede gevşeme mevcuttu.

4.2. Mikrobiyolojik Bulgular

İncelenen klinik örneklerle ve kullanılan yöntemle göre etken mikroorganizmaların saptanma oranları Şekil 2'de, klinik örneklerle ve uygulanan yöntemle göre üreme oranları ile üreyen mikroorganizmalar ise Tablo 9'da özetlendi.



Şekil 2. İncelenen klinik örneklerle göre etken mikroorganizmaların saptanma oranları.

Tablo 9. Klinik örneklerle ve uygulanan yöntemle göre, üreme oranları ve üreyen mikroorganizmalar.

Mikroorganizmalar	Doku kültürü n=25	Sinoviyal sıvı kültürü n=16	Sonikasyon Sıvısı	
			KB ekim n=25	SB ekim n=25
Üreme				
Yok	15 (60.0)	8 (50.0)	13 (52.0)	1 (4.0)
Var	10 (40.0)	8 (50.0)	12 (48.0)	24 (96.0)
<i>Staphylococcus aureus</i>	6 (60.0)	4 (50.0)	6 (50.0)	6 (24.0)
<i>Escherichia coli</i>	2 (20.0)	1 (12.5)	2 (16.7)	2 (8.0)
<i>Corynebacterium spp.</i>	1 (10.0)	1 (12.5)	1 (8.3)	1 (4.0)
<i>Staphylococcus warneri</i>	1 (10.0)	1 (12.5)	1 (8.3)	1 (4.0)
<i>Staphylococcus hominis</i>	-	-	1 (8.3)	1 (4.0)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	-	-	1 (8.3)	1 (4.0)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	-	-	8 (32.0)
<i>Streptococcus viridans</i>	-	-	-	1 (4.0)
<i>Cutibacterium avidium</i>	-	-	-	1 (4.0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	1 (12.5)	-	1 (4.0)
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	-	-	-	1 (4.0)

Sonikasyon sıvısının SB kültürleriyle diğer örnek kültürleri (sonikasyon sıvısının KB kültürleri, doku kültürleri ve sinoviyal sıvı kültürleri) arasında üreme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (McNemar, $p<0.05$).

Klinik örneklerdeki izolasyon oranlarının birbiriyle uyumları Goodman & Kruskal Tau katsayısı kullanılarak karşılaştırıldı. Sonikasyon sıvısının KB üreme oranları ile, doku kültürleri üreme oranları arasında pozitif yönlü yüksek uyum ($\tau=0.72$, $p<0.05$), sinoviyal sıvı üreme oranları arasında ise pozitif yönlü orta uyum saptandı ($\tau=0.397$, $p<0.05$).

Diz protezi olanlarda kalça protezi olanlara göre hem doku (%58.3'e karşılık %16.7; Ki-Kare testi, $p=0.039$) hem de sonikasyon sıvısı KB üreme oranları (%66.7'e karşılık %25.0; Ki-Kare testi, $p=0.045$) daha yüksek saptandı. Sonikasyon sıvısı SB kültüründe ve sinoviyal sıvı kültüründe üreme oranları ise, anatomik bölge açısından anlamlı bir farklılık göstermedi. Antibiyotik kullanım öyküsü varlığına, protez cerrahisi uygulanma nedenine ve cerrahi uygulanma zamanına göre üreme oranları ve etken mikroorganizmalar karşılaştırıldığında herhangi bir anlamlı farklılık yoktu.

4.3. Tedaviye ait bulgular

Antibiyotik tedavisi

İki aşamalı revizyon cerrahisinin ilk aşamasını tamamlayan hastalara ortalama 33.38 ± 14.42 gün intraveöz antibiyoterapi uygulandı. En sık verilen antibiyotik kombinasyonu teikoplanin, rifampisin, siprofloksasin (%32) idi. Hastalara verilen antibiyotikler ve tedavide yapılan değişiklik nedenleri Tablo 10'da özetlendi.

Tablo 10. Hastalarda uygulanan antibiyotik kombinasyonları ve tedavi değişiklik nedenleri.

Antibiyotik kombinasyonu	n (%)
Teikoplanin, rifampisin, siprofloksasin	8 (32.0)
Piperasilin tazobaktam, teikoplanin, rifampisin	2 (8.0)
Piperasilin tazobaktam, teikoplanin	1 (4.0)
Teikoplanin, siprofloksasin	5 (20.0)
Meropenem, teikoplanin	2 (8.0)
Vankomisin, siprofloksasin, rifampisin	1 (4.0)
Meropenem, teikoplanin, rifampisin	1 (4.0)
Teikoplanin, tigesiklin	1 (4.0)
Klindamisin	1 (4.0)
Seftriakson, rifampisin	1 (4.0)
Teikoplanin	1 (4.0)
Meropenem, klindamisin	1 (4.0)
Tedavi değişiklik nedenleri	13 (61.9)
Gastrointestinal yan etki	2 (8.0)
Hepatotoksisite	1 (4.0)
Nefrotoksisite	1 (4.0)
Kemik iliği supresyonu	2 (8.0)
Tedavi yanıtıslığı	5 (12.0)
İlaç etkileşimi	1 (4.0)
Allerji	2 (8.0)
Sekonder infektif odak varlığı	8 (32.0)

Hastalardan 3 tanesi (%12) postoperatif komplikasyonlar ve sepsis nedeniyle kaybedildi. İntravenöz antibiyotik tedavisini tamamlayan hastalar haftalık poliklinik kontrolüne çağırılarak taburcu edildi. Taburcu olan hastaların 17 tanesinin izlemine devam edilebildi. Bu hastaların 5'ine (%29.4) ayaktan parenteral antibiyotik tedavisi, 12'sine (%70.6) oral antibiyoterapi verildi. En sık tercih edilen oral antibiyoterapi kombinasyonu klindamisin, siprofloksasin iken, parenteral antibiyotik kombinasyonu olarak teikoplanin ve siproflaksisin tedavisi verildi. Hastalardan 8 tanesi rifampisinli kombinasyon tedavisi alırken, 9 adet hastanın tedavisine rifampisin eklenmedi.

Gerek intravenöz gerekse oral antibiyotik tedavi kombinasyonları içinde yer almak üzere toplam 13 hastaya rifampisin verildi.

Cerrahi tedavi

İki aşamalı revizyon planlanan 25 hasta çalışmaya dahil edildi, ancak hastaların ancak 17'si takip edilebildi ve sadece 8 tanesine ikinci aşama uygulanabildi. Hastalara ikinci cerrahi uygulanma süresi ortalama 5.13 ± 2.32 ay idi. Hastaların birinci aşama cerrahide (BAC), intravenöz antibiyotik tedavi sonrası taburculukta (iki cerrahi arası dönem) ve ikinci aşama cerrahide (İAC) bakılan laboratuvar bulguları, tekrarlayan örneklemelerde mixed model analizi ile değerlendirildi. CRP düzeylerinin dönemler arasında istatistiksel anlamlılık olacak şekilde düşmeye devam ettiği gözlemlendi, lökosit ve sedimentasyon değerleri bu açıdan değerlendirildiğinde ise sadece BAC ile diğer dönemler arasındaki farklılık anlamlı idi. (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların cerrahi aşamalarına göre laboratuvar bulgularındaki değişimler.

Laboratuvar Bulguları	BAC	İAS	İAC	P
	n=25	n=17	n=8	
WBC, $10^3/\mu\text{l}$	8.0 (5.2-21.3)	6.0 (3.5-9.1)	6.5 (5.1-8.7)	0.003*
Sedim, mm / saat	81 (16-120)	54 (2-103)	40 (12-69)	0.001*
CRP, mg/L	32.5 (3-198)	16 (2.4-54)	6,1 (3.1-12.5)	<0.001*

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Tekrarlayan ölçümlerde mixed model analizi, * $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Koyu işaretlenen karakterler anlamlı farklılık gösteren dönemi göstermektedir.

Kısaltmalar: WBC: Kan lökosit sayısı, Sedim: Sedimentasyon, CRP: C-reaktif protein, BAC: Birinci Aşama Cerrahi, İAS: Intravenöz Antibiyoterapi Sonrası, İAC: İkinci Aşama Cerrahi

Tedavi Yanıtsızlığı

Hastaların 5 tanesinde tedavi yanıtsızlığı gelişmesi üzerine antibiyotik değişikliği yapıldı. Tedavi yanıtsızlığı ile, cinsiyet, eşlik eden komorbidite, ekleme yönelik girişim öyküsü, girişim zamanı, protez yeri, protez cerrahisi nedeni, klinik belirti ve bulgular, laboratuvar bulguları, kültür yöntemleri, üreme

oranları, etken mikroorganizmalar, ek infeksiyeli odak, antibiyotik kullanım öyküsü varlığı, mortalite oranı gibi değişkenler arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tedavide rifampisin kullanımı ile tedavi başarısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p<0.05$).

Tedavi yanıtı olan hastalarla olmayan hastalar, BAC, İAS ve İCA dönemlerindeki laboratuvar bulguları açısından karşılaştırıldı (tekrarlayan örneklemelerde mixed model analizi). CRP düzeylerinin hem tedavi yanıtı olan hem de olmayan hastalarda dönemler arasında istatistiksel anlamlılık olacak şekilde düşmeye devam ettiği gözlemlendi. Kan lökosit sayısı ve sedimentasyon değerleri bu açıdan değerlendirildiğinde ise, sadece tedavi yanıtı olan hastalarda BAC ile diğer dönemler arasındaki farklılık anlamlı idi (Tablo 11).

Tablo 12. Tedavi yanıtına göre laboratuvar bulgularındaki değişim.

Laboratuvar bulguları	Tedavi Yanıtı							Δp	
	Var n=20			p	Yok n=5				p
	BAC	IAS	İAC		BAC	IAS	İAC		
WBC (10 ³ /μl)	8.1 (5.9-21.3)	6 (3.5-9.1)	6.5 (6.4-8.7)	0.016*	7.3 (5.2-8.0)	6.4 (4.4-7.2)	6.0 (5.1-6.7)	0.135	0.032*
Sedimentasyon (mm/saat)	83 (16-120)	57 (2-103)	40.5 (12-62)	0.019*	69 (58-120)	35 (20-51)	44 (19-69)	0.368	0.024*
CRP (mg/L)	33.6 (3-198)	16 (2.4-54)	6.1 (3.1-12)	0.006*	26.6 (12.4-41.4)	15 (2.8-27)	8 (3.2-12.5)	0.036*	0.048*

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Tekrarlayan ölçümlerde mixed model analizi, * $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Koyu işaretlenen karakterler anlamlı farklılık gösteren zamanı göstermektedir.

Δp : Laboratuvar bulgularındaki değişimin gruplar arası farklılığı

Kısaltmalar: WBC: Lökosit sayısı. Sedim: Sedimentasyon. CRP: C-reaktif protein. BAC: Birinci Aşama Cerrahi. IAS: İntravenöz Antibiyoterapi Sonrası. İAC: İkinci Aşama Cerrahi

V-TARTIŞMA

Günümüzdeki teknolojik gelişmelere karşın protez infeksiyonları gerek tanı ve tedavisindeki güçlükler, gerek morbidite ve mortaliteyle sonuçlanabilecek olumsuz etkileri, gerekse yarattığı ekonomik yük nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur. Protez infeksiyonlarının tedavisi multidisipliner bir yaklaşımla yapılmalı ve hastalar yakın poliklinik izlemleriyle takip edilmelidir.

Bu tez çalışmasında, üçüncü basamak bir sağlık kurumunda iki yıllık sürede yapılan eklem protez infeksiyonlarının mikrobiyolojik tanısında sonikasyon yönteminin etkinliğinin araştırılması, morbidite ve mortaliteye etki eden risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlandı. Multidisipliner bir yaklaşım ile hastalar pre-operatif dönemden başlanarak değerlendirildi, güncel rehberler eşliğinde post-operatif dönemde tedavi edildi, ve tedavi sonrası infekte olmayan yeni bir eklem proteziyle hastaların günlük hayatlarına dönmesi amaçlandı. Bu süreçte güncel rehberlerin kullanılabilirliği, yaşanan tedavi ve takip zorlukları değerlendirildi.

Eklem protezi infeksiyonlarında tanıda kullanılabilecek altın standard bir yöntem bulunmamaktadır. Mevcut laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin tanıda yeterli duyarlılık ve özgüllük sağlayamaması nedeniyle, farklı dernekler tarafından klinik kullanımda yarar sağlayabilecek rehberler yayınlanmıştır (1,5,60). Mevcut rehberler, klinik uygulamaları geliştirmek, belirsizlikleri azaltmak ve hastaların takip ve tedavi süreçlerinde bir standardizasyon sağlamak suretiyle hekimlere yol gösterici olmaktadır. Çalışmamıza dahil edilen hastaların takip ve tedavi süreçlerinde, kanıta dayalı çalışmalarla oluşturulmuş EBJIS, MSIS, IDSA'nın eklem protez infeksiyonları kriterleri esas alınmıştır (1,5,60). İlgili rehberlerin tanı kriterleri dikkate alındığında, 24 hastada etken izolasyonu ile, bir hastada ise fistül traktı varlığı ile tanı konulmuştur.

Prostetik cerrahi işlemler genellikle orta ve ileri yaş hasta grubuna uygulanan tedavi yöntemleri olduğu için, eklem protez infeksiyonları da

genellikle ileri yaşlarda karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızdaki hastaların 3'ü 60 yaş altında, 8'i 60-69 yaş aralığında, 14'ü 70-79 yaş aralığında olup, 80 yaş ve üzeri hastamız bulunmamaktaydı. Ortalama hasta yaşı literatür ile uyumlu bulunmuş olup, 69.40 ± 7.04 olarak hesaplanmıştır (23).

Çalışmamızdaki hastaların %60'ında ekleme yönelik cerrahi girişim öyküsü mevcut idi. Aynı ekleme tekrarlayan cerrahi girişim yapılan hastalarda infeksiyon gelişme riski, ilk kez yapılanlara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir (29). İlimizdeki tek üçüncü basamak hastane olmamız nedeniyle, hastaların çoklu kez aynı ekleme yönelik girişim öyküsünün olması beklenen bir klinik durumdur.

Literatüre bakıldığında yapılan çalışmalarda kalça protezlerine kıyasla diz protezlerinde infeksiyon oranı daha yüksek bulunmuştur (5). Bu duruma, hem diz ekleminde kalça eklemine göre daha az koruyucu yumuşak doku bulunmasının, hem de kalçaya göre daha hareketli bir eklem olmasının yol açtığı düşünülmektedir. Çalışmamızda protez infeksiyonu nedeniyle iki aşamalı revizyon cerrahisi yapılan kalça ve diz eklem protez sayısı aynı idi. Hastanemizin üçüncü basamak hastane olması, çevredeki diğer hastanelerden de hasta sevk edilmesi ve dolayısıyla diğer hastanelerde yapılan ilk cerrahilerin revize edilmesi nedeniyle eklem protez yerine göre sayısal olarak gerçek infeksiyon oranlarını belirleyebilmemiz mümkün değildi.

Eklem protez infeksiyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda erkek cinsiyet artmış risk ile ilişkilendirilmiştir (53). Çalışmamızdaki demografik verilere bakıldığında ise, protez infeksiyonu bulunan hastalarda kadın cinsiyetin belirgin bir şekilde daha fazla olduğu gözlemlendi. Literatüre bakıldığında erkeklerde diz protezi infeksiyonlarının, kadınlarda ise kalça protezi infeksiyonlarının daha sık görüldüğü bildirilmiştir (86). Bizim çalışmamızda ise literatürden farklı olarak kadın hastalarda diz protezi infeksiyonlarının, erkek hastalarda ise kalça protezi infeksiyonlarının daha fazla olduğu saptandı. Bu oransal farklılıkların nedeni tam olarak anlaşılamamakla birlikte, bireysel faktörlerin rol oynayabileceği düşünülmüştür. Bu konuyla ilgili yapılacak daha geniş serili çalışmalarla nedensel bir ilişki saptanabilir.

Çalışmamıza dahil olan hastalarda, en sık görülen primer artroplasti endikasyonlarına bakıldığında osteoartroz ile travmanın eşit oranlarda olduğu gözlemlendi. Literatüre bakıldığında da prostetik cerrahi endikasyonları arasında en sık olarak travmatik kırık ve osteoartroz olduğu görülmektedir. Japonya’da 2783 kalça artoplastisinin değerlendirildiği bir çalışmada, primer cerrahi endikasyonun en sık osteoartit (%86) olduğu görülmüştür (90). Türkiye’den Yapar ve arkadaşlarının yaptığı 30 protez infeksiyonu olgusunun değerlendirildiği çalışmada, en sık primer artroplasti endikasyonları sırasıyla travmatik kırık (%56.7) ve osteoartroz (%40) olarak bildirilmiştir (89). Kumar ve arkadaşlarının Hindistan’da 118 adet kalça artoplastisini değerlendirdiği çalışmasında ise, primer cerrahi endikasyonları non-travmatik avasküler nekroz (%42.4), post-travmatik sekel (%30.5) ve osteoartrit (%14.4) şeklindedir. Bu farklılığa çalışmadaki yaş ortalamasının diğer çalışmalara göre daha düşük olmasının yol açmış olabileceği düşünülmüştür (91).

Yapılan çalışmalarda eşlik eden kronik akciğer hastalığı, diabetes mellitus, kronik karaciğer hastalığı, bağ dokusu hastalığı veya romatolojik hastalıklar, periferik vasküler hastalıklar ve obezitesi bulunan hastalarda daha yüksek infeksiyon gelişim riski saptanmıştır (23). Bizim çalışmamızda hastaların tamamında eşlik eden kronik bir hastalık vardı, en sık eşlik eden komorbiditenin de hipertansiyon olduğu saptandı. Literatüre bakıldığında hipertansiyon ile artmış eklem protez infeksiyonu riski saptanmamıştır (23,92). Hastalarımızda birden fazla komorbiditenin bulunması, hipertansiyonu olan hastalardan yalnızca iki tanesinde eşlik eden başka bir komorbiditenin olmaması nedeniyle hipertansiyon ile artmış infeksiyon riski arasındaki ilişkiyi yorumlamak mümkün değildir. İkinci sıklıkta saptadığımız ek hastalık diabetes mellitus idi. Diabetes mellitus ile eklem protez infeksiyonu ilişkisi, diyabetik hastalarda bozulmuş yara iyileşmesi ile açıklanabilmektedir. Hipergliseminin artmış biyofilm oluşumuna neden olabileceği de düşünülmektedir (92).

IDSA kılavuzları prostetik eklemde sinüs traktı varlığında, akut başlangıçlı ağrı gelişiminde veya özellikle ağrısız dönemlerin eşlik etmediği kronik ağrı durumunda eklem protezi infeksiyonundan şüphelenilmesini

önermektedir (1). Eklemde ağrı %79-100'e varan oranlarda en sık bildirilen klinik bulgudur (14). Çalışmamızdaki hastaların en sık hastaneye başvuru sebebinin %92 ile ağrı olduğu görülmüştür. Literatür ile uyumlu olarak en sık kronik karakterde devamlı ağrı gözlemlenmiştir. Hastaların %44'ü gecikmiş başlangıçlı infeksiyon ile başvurmuşken, %48'i geç tip infeksiyon ile gelmişti. Diğer çalışmalara benzer şekilde, eklemde ağrı, hiperemi ve şişlik en sık geç infeksiyonlarda görüldü. Geç tip infeksiyonlarda görülmesi beklenen sistemik ateş yüksekliği hiçbir hastada saptanmadı. Bunun nedeninin çalışmamıza dahil edilen hastalarda hematogen kaynaklı bir infeksiyon olmaması olabilir. Çalışmamızda erken dönem infeksiyonları diğerlerine göre daha az oranda gözlenmiştir. Bu duruma, çalışma grubundaki hastaların çoğunluğunun çevre il ve ilçelerde takip edilip de yanıt alınamadığı için hastanemize gelen veya yönlendirilen hastalardan olmasının neden olabileceği düşünüldü. Hastaların %60'ının aynı eklemle yönelik başka cerrahi girişim öykülerinin olması da bu durumu destekleyen bir bulgu idi.

Cerrahi öncesi antibiyotik öyküsü olan hastalarda, sonikasyon sıvısı KB kültür örneklerinin etken mikroorganizmayı izole etme oranlarının %77 seviyelerinden %70'lere düştüğünü belirten çalışmalar bulunmaktadır (14). Gomez ve ark.'larının 135 eklem protezi infeksiyonunu değerlendirdiği çalışmada sonikasyon sıvısı kültüründe üreme olmayıp da PCR pozitifliği saptanmış olan 11 hastanın 7'sinde yakın zamanda antibiyotik kullanım öyküsü olduğu bildirilmiştir (103). Yakın zamanda herhangi bir nedenle antibiyotik kullanım öyküsü olan veya antibiyoterapi kullanmakta olan hastalarda, etken izolasyonu şansının düştüğü bilinmekte, örnek alımından 14 gün önce hastaların kullanmakta olduğu antibiyoterapinin kesilmesi önerilmektedir (1,5). Çalışmamızda 11 hastada (%44) cerrahi öncesi 14 gün içerisinde antibiyotik kullanım öyküsü mevcut idi. Bununla birlikte, antibiyotik kullanım öyküsü ile etken mikroorganizma üreme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Eklem protezi infeksiyonu şüphesi bulunan hastalara kanda CRP, lökosit ve ESR bakılması önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda özellikle ESR

ve CRP'nin birlikte kullanılmasında duyarlılıklarının %96'ya ve özgüllüklerinin ise %78'e kadar yükseldiği gözlenmiştir (5,14). Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan cerrahi öncesi tam kan, ESR ve CRP değerleri bakılmış, 24 hastada CRP, 3 hastada lökosit, 23 hastada ESR değeri yüksek saptanmıştır. Hastalarda CRP ve ESR yüksekliği saptanma oranları literatürle uyumlu bulundu (5).

Literatüre bakıldığında *S. aureus* ve KNS'ler başta olmak üzere sıklıkla gram pozitif bakteriler etken olarak bildirilmektedir (14,23,53). Alp ve ark'nın., Erciyes Üniversitesi'nde 670 protez cerrahisi uygulanan hastayı izledikleri çalışmada, 16 hastada infeksiyon gelişmiş olup, bu hastalarda ön planda gram negatif basillerin etken olduğu saptanmıştır. Çalışmadaki bu farklılığın, cerrahi öncesi uygunsuz ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına bağlı olabileceği düşünülmüştür (31). Bizim çalışmamızda ise literatür ile uyumlu olarak %64 oranında gram pozitif bakteriler etken olarak saptanmış, en sık izole edilen mikroorganizma türlerinin sıklık sırasına göre *S.epidermidis* (%32) ve *S. aureus* (%24) olduğu görülmüştür.

Eklem protez infeksiyonlarının tanısında sinoviyal sıvı kültürünün duyarlılığının %50-70 arasında olduğu bildirilmektedir (5). Bizim çalışmamızda uygun cerrahi koşulların sağlanamaması nedeniyle tüm hastalardan sinoviyal sıvı örneği alınamamış olmakla birlikte sinoviyal sıvı kültürünün duyarlılığı %50 olarak saptanmıştır. Hastalardan yeterli miktarda örnek almak için uygun koşullar sağlandığı takdirde sinoviyal sıvının KB ve SB'e ekimi ile etken izolasyon oranının artacağı düşünülmektedir. Sendi ve ark. yaptığı çalışmalarda sinoviyal sıvının kan kültürü şişelerine ekimi ile duyarlılığın %86-87'e kadar arttığı görülmüştür (63).

Yapılan çalışmalarda eklem protez infeksiyonlarının tanısında periprostetik doku kültürünün duyarlılığı %54-88 olarak saptanmıştır (14). Çalışmamızda bu oran %40 ile daha düşük bulunmuştur. Antibiyotik kullanımı ile etken izolasyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamakla birlikte, özellikle hastalarımızdaki antibiyotik kullanım öyküsü varlığı (%44), üreme oranlarının düşük olmasında rol oynamış olabilir.

Günümüzde eklem protezi infeksiyonunun tanı kriterleri arasında bulunan doku kültürü yöntemi, etken izolasyon oranlarının düşük olması ve antibiyotik kullanımından etkilenmesi nedeniyle, hastaların etkene yönelik uygun ve en dar spektrumlu antibiyoterapi alma şansını azaltmaktadır. Bu durum, hem maliyet artışına hem de yatış süresinin uzamasına yol açarak hastaların ilaç yan etkileri gibi diğer problemlere maruz kalmasına neden olmaktadır. Sonikasyon yönteminde ise, antibiyotik kullanımından etkilenim minimal düzeyde olup, etken izolasyon oranları daha yüksektir. Literatürde sonikasyon sıvısının KB'ye ekimiyle %62-94, SB'ye ekimiyle ise %100'e varan oranlarda yüksek duyarlılık saptandığı bildirilmiştir (14). Çalışmamızda sonikasyon sıvısının KB'ye ekim yönteminde duyarlılık literatüre göre daha düşük olmak üzere %48 saptanmıştır. Sonikasyon sıvısının SB'ye ekimiyle ise bu oran %96'ya yükselmiştir. Bu tez çalışmasında eklem protezi infeksiyonlarının mikrobiyolojik tanısında en yüksek duyarlılığa sahip yöntemin sonikasyon sıvısının SB'ye ekim yöntemi olduğu saptanmış olup, bulgular literatürü destekler niteliktedir. İstatistiksel olarak da aradaki fark anlamlı bulunmuştur.

İnfekte protez çıkarıldıktan sonra ideal intravenöz antibiyotik tedavi süresi IDSA rehberinde 2 ile 6 hafta olarak önerilmiştir . Çalışmamızda birinci aşama protez cerrahisi ve antibiyotikli sement uygulanmış tüm hastaların intravenöz antibiyotik kullanım süresinin ortalama 33.38 ± 14.42 gün olduğu görülmüş ve literatürle uyumlu bulunmuştur (1).

İki aşamalı revizyon cerrahisinin ilk aşaması uygulanan hastalarda ikinci aşama cerrahinin ne zaman yapılacağına dair net bir görüş bulunmamaktadır. Literatüre bakıldığında bu sürenin minimum iki hafta olmak üzere birkaç aya kadar değişen sürelerde olduğu görülmektedir. En çok tercih edilen ise 4-6 haftalık etkene yönelik intravenöz antibiyoterapiyi takiben ikinci aşamanın yapılmasıdır (1,86,87). Bizim çalışmamızda, intravenöz antibiyoterapi sonrası ikinci aşama cerrahi uygulanma süresi ortalama 5.13 ± 2.32 ay saptanmıştır. Bu sürenin rehberlerde önerilen süreden daha uzun olmasının, hastaların laboratuvar bulgularının geç normale dönmesi, araya giren diğer infeksiyonlar

ve özellikle çevre il ve ilçelerden gelen hastaların poliklinik takiplerine uyumlarının düşük olması gibi nedenlere bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Taburcu olan hastaların 17 tanesinin ağızdan veya parenteral antibiyotik tedavisi ile izlemine devam edilmiştir. Hastaların %29.4'üne ayaktan parenteral antibiyotik tedavisi, %70.6'sına ise oral antibiyoterapi uygulanmıştır. APAT uygulanan hasta sayısı az olduğu için, tedavi etkinliği üzerine yorum yapılamamıştır.

Eklem protezi infeksiyonlarında mortalite oranları cinsiyet, yaş, etken mikroorganizma ve cerrahi tedavi türüne göre değişiklik göstermektedir. İsviçre'de bir hastanede yapılan kalça ve diz protezlerinin incelendiği bir çalışmada bir yıllık mortalite %5 iken, iki yıldan sonraki mortalite %7.3 olarak bulunmuştur (93). Çalışmamızda post-operatif nedenler ve infeksiyöz nedenlere bağlı olmak üzere, toplam mortalite oranı %12 olarak saptanmıştır. İlimizdeki üçüncü basamak tek hastane olmamızdan dolayı ilerlemiş infeksiyöz tablolara sahip hastaların hastanemize başvurması nedeniyle mortalite oranımızın yüksek olduğu düşünülmüştür.

Hastalara verilecek ampirik antibiyotik en sık karşılaşılan etkenlere yönelik olmalıdır. Antibiyoterapi kullanım öyküsü olan hastalarda ise dirençli mikroorganizmalar da etken olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalarımızın 11'inde cerrahi öncesi 14 gün içerisinde antibiyotik kullanım öyküsü olduğu için ampirik antibiyoterapide en sık intravenöz teikoplanin, siprofloksasin ve rifampisin kombinasyonu tercih edilmiştir.

Eklem protezi infeksiyonlarında teikoplaninin tedavi başarısı hem en sık etken olarak saptanan gram pozitif mikroorganizmalara etkinliğinin iyi olması hem de kemiğe iyi geçen bir antibiyotik olması gibi nedenlerle %53-91 arasında bildirilmektedir (94). Çalışmamızda etken mikroorganizmanın %64 oranında gram pozitif bakteriler olması nedeniyle ampirik tedavi seçeneğinde teikoplanin uygun bir seçenek olmuştur. Eklem protez infeksiyonu tanısı ile takip ettiğimiz hastaların 21'ine (%84.4) post-operatif dönemde gram pozitif mikroorganizmalara yönelik intravenöz teikoplanin içeren kombinasyon

tedavileri uygulanmıştır. Bu hastaların 15'inde (%71) tedavi başarısı elde edilmiş, 2'sinde erken dönem mortalite nedeniyle tedavi başarısı değerlendirilememiştir.

Protez infeksiyonlarında tedavi başarısızlığı nedenleri arasında hastaya ait faktörlerin yanı sıra, uygunsuz veya yetersiz cerrahi yöntemler, biyofilm penetrasyonu yeterli olmayan antibiyotik seçimi, uygun olmayan ve kısa süreli antibiyotik kullanımı gibi tedaviye ilişkin faktörler de yer almaktadır (95). Çalışmamızdaki hastaların 13'ünde (%61.9) değişik nedenlere bağlı olarak antibiyoterapi değişikliği yapılmış, bunların 5'inde değişiklik nedeni tedavi yanıtı olmamıştır. Tedavi yanıtı olmaması ile antibiyotik seçimi ve etken mikroorganizma arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kandel ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada, tedavi başarısızlığı ile altta yatan akciğer hastalığı varlığı, sinüs traktı varlığı ve Gram-negatif bakteriler ile gelişen infeksiyonlar arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur (96). Tedavi yanıtı olmaması olan hastalarımızdan yalnızca birinde fistül traktı varlığı, birinde ise gram negatif bakteri (*E.coli*) izolasyonu saptanmıştır. Tedavi yanıtı olmaması görülen hastalarda alternatif antibiyoterapi seçenekleri ile tedaviye devam edilmiş, bir hasta sepsise bağlı komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmiştir.

Literatürde, *S.aureus*'a bağlı eklem protezi infeksiyonlarında tedavide teikoplanin kullanılıyorsa, etkin bakterisidal aktivitenin sağlanabilmesi için rifampisin gibi başka bir ajan ile birlikte verilmesini veya daha yüksek bir dozda (12 mg/kg) kullanılmasını öneren çalışmalar vardır (96). Bununla birlikte, gerek *S.aureus* gerekse *C.acnes*'e bağlı infeksiyonlarda rifampisinin kombinasyon tedavisine eklenmesinin ek başarı sağlamadığına dair karşıt görüşler de mevcuttur (97,98). Çalışmamızda uzun dönem antibiyoterapi kullanılması gerektiği ve buna bağlı olası yan etki gelişme riski nedeniyle teikoplanin yüksek dozda (12 mg/kg) uygulanmamıştır. Yine de 8 hastada antibiyoterapi ile ilişkili olabilecek yan etkiler nedeniyle tedavi değişikliği yapmak durumunda kalmıştır. Takip ettiğimiz hastalardan, 13'üne (%48) ilaç etkileşimleri ve kültür antibiyogram sonuçları göz önünde bulundurularak intravenöz

antibiyoterapiye rifampisin eklenmiştir. Rifampisin verilen ve verilmeyen hastalar tedavi başarısı açısından karşılaştırıldığında, gruplarda yer alan hasta sayıları az olduğu için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu konuda daha kapsamlı ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç olarak, eklem protezi infeksiyonları, tanısı zor, tedavisi uzun ve multidisipliner izlem gerektiren infeksiyonlardır. Etken mikroorganizmanın saptanması, antimikrobiyal duyarlılığın belirlenmesi ve hastaların uygun antibiyotikle tedavi edilmesi, hem hastaların eklem fonksiyonlarını kazandırarak yaşam kalitelerini artıracak hem de sağlık ekonomisine katkı sağlayacaktır. Günümüzde kullanılan rehberlerde tanı kriterleri arasında yer alan periprostetik doku kültür yönteminde izolasyon oranları düşük olmasına karşın, sonikasyon sıvısının SB'ye ekim yöntemi ile izolasyon oranında artış sağlanabilmektedir. Bu bilgiler ışığında sonikasyon yönteminin kullanımı, hastaların uygun ve etkili antimikrobiyal tedavi almasına katkı sağlayacaktır.

VI-KAYNAKLAR

1. Osmon DR., Berbari EF., Berendt AR., et al. *Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 56(1), e1-e25, 2013.
2. Kurtz S, Ong K, Lau E et al. *Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030, J Bone Joint Surg Am*, 2007, vol. 89 (pg. 780-5)
3. Mahoney OM, Mcclung CD, Dela Rosa MA et al. *The Effect Of Total Knee Arthroplasty Design On Extensor Mechanism Function. J Arthroplasty.* 2002;17(4):416–21.
2. Ulrich SD, Seyler TM, Bennett D, et al. *Total hip arthroplasties: what are the reasons for revision. Int Orthop.* 2008;32:597–604.
4. Chiang H.-Y., Herwaldt L. A., Blevins A. E. Et al. *Effectiveness of local vancomycin powder to decrease surgical site infections: A meta-analysis. The Spine Journal.* 2014;14(3):397–407.
5. Cheng Li, Nora Renz, Andrej Trampuz. *Management of Periprosthetic Joint Infection, Hip Pelvis.* 2018 Sep; 30(3): 138–146
6. Haenle M, Skripitz C, Mittelmeier W et al. *Economic impact of infected total knee arthroplasty. Scientific World Journal.* 2012;2012:196515.
7. Kyung-Hwa Park¹ and Robin Patel^{2,3} *Diagnostic Methods for Prosthetic Joint Infection in Korea Infect Chemother.* 2018 Sep; 50(3): 199–209.
8. S. S. Ahmed, F. S. Haddad. *Prosthetic joint infection Bone Joint Res.* 2019 Nov; 8(11): 570–572.

9. Kim, H.-J., Kim, S., Mun, J.-U., et al. (2019). *Diagnosis of periprosthetic joint bacterial infections by culture of sonication fluid from infected implants. Journal of Orthopaedic Surgery.*
10. Merola M, Affatato S. *Materials for Hip Prostheses: A Review of Wear and Loading Considerations. Materials (Basel).* 2019;12(3):495. Published 2019 Feb 5. doi:10.3390/ma12030495
11. Vercellotti GM, McCarthy JB, Lindholm P, et al. *Extracellular matrix proteins (fibronectin, laminin, and type IV collagen) bind and aggregate bacteria. Am J Pathol.* 1985;120(1):13–21.
12. Werner Zimmerli, Parham Sendi. *Pathogenesis of implant-associated infection: the role of the host Semin Immunopathol* (2011) 33:295–306
13. Davies DG, Geesey GG. *Regulation of the alginate biosynthesis gene algC in Pseudomonas aeruginosa during biofilm development in continuous culture. Appl Environ Microbiol* 61:860–867, 1995.
14. Aaron J. Tande, and Robin Patel. *Prosthetic Joint Infection Clin Microbiol Rev.* 2014 Apr; 27(2): 302–345.
15. Uçkay I, Lübbeke A, Emonet S, et al. *Incidence of haematogenous seeding to total hip and knee prostheses in patients with remote infections. J Infect.* 2009 Nov;59(5):337-45.
16. Sendi P, Banderet F, Graber P et al. *Periprosthetic joint infection following Staphylococcus aureus bacteremia. J Infect.* 2011 Jul;63(1):17-22.
17. Murdoch DR, Roberts SA, Fowler VG Jr, et al. *Infection of orthopedic prostheses after Staphylococcus aureus bacteremia. Clin Infect Dis.* 2001 Feb 15;32(4):647-9.

18. Veerachamy S, Yarlagadda T, Manivasagam G et al. *Bacterial adherence and biofilm formation on medical implants: a review. Proc Inst Mech Eng H.* 2014 Oct;228(10):1083-99
19. Trampuz A, Osmon DR, Hanssen AD et al. *Molecular and antibiofilm approaches to prosthetic joint infection. Clin Orthop Relat Res.* 2003 Sep;(414):69-88.
20. Singh S, Singh SK, Chowdhury I et al. *Understanding the Mechanism of Bacterial Biofilms Resistance to Antimicrobial Agents Open Microbiol J.* 2017 Apr 28;11:53-62.
21. Izakovicova P, Borens O, Trampuz A. *Periprosthetic joint infection: current concepts and outlook. EFORT Open Rev.* 2019;4(7):482–494. Published 2019 Jul 29.
22. Siu KT, Ng FY, Chan PK. *Bacteriology and risk factors associated with periprosthetic joint infection after primary total knee arthroplasty: retrospective study of 2543 cases. Hong Kong Med J.* 2018 Apr;24(2):152-157.
23. Lenguerrand E, Whitehouse MR, Beswick AD et al. *Risk factors associated with revision for prosthetic joint infection following knee replacement: an observational cohort study from England and Wales. Lancet Infect Dis.* 2019 Jun;19(6):589-600.
24. Achermann Y, Vogt M, Spormann C et al. *Characteristics and outcome of 27 elbow periprosthetic joint infections: results from a 14-year cohort study of 358 elbow prostheses. Clin Microbiol Infect.* 2011 Mar;17(3):432-8.
25. Wang FD, Wang YP, Chen CF, et al. *The incidence rate, trend and microbiological aetiology of prosthetic joint infection after total knee*

arthroplasty: A 13 years' experience from a tertiary medical center in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect. 2018 Dec;51(6):717-722.

26. *Runner RP, Mener A, Roberson JR, et al. Prosthetic Joint Infection Trends at a Dedicated Orthopaedics Specialty Hospital. Adv Orthop. 2019;2019:4629503. Published 2019 Feb 10.*

27. *E. Lenguerrand ,A. D. Beswick, , S. A. Jones, et al. Revision for prosthetic joint infection following hip arthroplasty Evidence from the National Joint Registry. Bone Joint Res. 2017 Jun; 6(6): 391–398.*

28. *Mäkelä KT, Matilainen M, Pulkkinen P et al. Country wise results of total hip replacement An analysis of 438,733 hips based on the Nordic Arthroplasty Register Association database. Acta Orthop. 2014 Apr;85(2):107-16.*

29. *12. Trampuz A., Zimmerli W. Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. Swiss Med Wkly135(17-18),243-251, 2005.*

30. *Akindolire J, Morcos MW, Marsh JD, et al. The economic impact of periprosthetic infection in total hip arthroplasty. Can J Surg 2020;63(1):E52-E56*

31. *Alp E, Cevahir F, Ersoy S et al. Incidence and economic burden of prosthetic joint infections in a university hospital: A report from a middle-income country. J Infect Public Health. 2016 Jul-Aug;9(4):494-8.*

32. <https://inline.saglik.gov.tr/Dokuman/Raporlar/USHİESA%20ÖZET%20RAPOR%202018.pdf>

33. *Alp E, Halıcı M., Kıran E.B. et al. Are gram negative bacilli a threat for prosthetic joint replacements? Experience of a university hospital. Turk J Med Sci. 2011; 41 (1): 173-175*

34. Shah NB, Osmon DR, Fadel H, et al. Laboratory and clinical characteristics of *Staphylococcus lugdunensis* prosthetic joint infections. *J Clin Microbiol.* 2010;48(5):1600-1603. doi:10.1128/JCM.01769-09
35. Parikh M. S., Antony A. S. Comprehensive review of the diagnosis and management of prosthetic joint infections in the absence of positive cultures *Journal of Infection and Public Health*, 2016-09-01, Volume 9, Issue 5, Pages 545-556
36. Yoon HK, Cho SH, Lee DY, et al. A Review of the Literature on Culture-Negative Periprosthetic Joint Infection: Epidemiology, Diagnosis and Treatment. *Knee Surg Relat Res.* 2017;29(3):155-164.
37. Berbari E.F., Marculescu C., Sia I. et al. Culture-Negative Prosthetic Joint Infection, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 45, Issue 9, 1 November 2007, Pages 1113–1119
38. Million M., Belleveque L., Labussiere AS et al. Culture-negative Prosthetic Joint Arthritis Related to *Coxiella burnetii* *American Journal of Medicine, The*, 2014-08-01, Volume 127, Issue 8, Pages 786.e7-786.e10
39. Renz N, Yermak K, Perka C. et al. Alpha Defensin Lateral Flow Test for Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: Not a Screening but a Confirmatory Test. *J Bone Joint Surg Am.* 2018 May 2;100(9):742-750.
40. Kadler BK, Mehta SS, Funk L. *Propionibacterium acnes* infection after shoulder surgery. *Int J Shoulder Surg.* 2015;9(4):139-144.
41. Zeller VA, Letembet VA, Meyssonier VA et al. *Cutibacterium* (Formerly *Propionibacterium*) *avidum*: A Rare but Avid Agent of Prosthetic Hip Infection *The Journal of Arthroplasty* Volume 33, Issue 7, July 2018, Pages 2246-2250

42. Cobo F, Rodríguez-Granger J, Sampedro A, et al. *Candida Prosthetic Joint Infection. A Review of Treatment Methods. J Bone Jt Infect.* 2017;2(2):114-121. Published 2017 Feb 5.
43. Koutserimpas C, Zervakis SG, Maraki S, et al. *Non-albicans Candida prosthetic joint infections: A systematic review of treatment. World J Clin Cases.* 2019;7(12):1430-1443.
44. Ferry T, Chauvelot P, Triffault-Fillit C, et al. *Corynebacterium Bone and Joint Infection (BJI): A Retrospective Cohort Study in a Reference Center for BJI Management. Open Forum Infect Dis.* 2017;4(Suppl 1):S95. Published 2017 Oct 4.
45. Wimmer MD, Friedrich MJ, Randau TM et al. *Polymicrobial infections reduce the cure rate in prosthetic joint infections: outcome analysis with two-stage exchange and follow-up $\geq$ two years International Orthopaedics July 2016, Volume 40, Issue 7, pp 1367–1373*
46. Parvizi J., Ghanem E., Menashe S. Et al. *Periprosthetic infection: what are the diagnostic challenges? J Bone Joint Surg Am* 88(Suppl 4), 138-147, 2006.
47. Kandemir Ö. *PROTEZ EKLEM İNFEKSİYONLARI ANKEM Derg* 2014;28(Ek 2):18-26
48. Askar M, Bloch B., Bayston R. *Small-colony variant of Staphylococcus lugdunensis in prosthetic joint infection Arthroplast Today.* 2018 Sep; 4(3): 257–260.
49. Sendi P., Rohrbach M., Graber P, et al. *Staphylococcus aureus Small Colony Variants in Prosthetic Joint Infection Clinical Infectious Diseases, Volume 43, Issue 8, 15 October 2006, Pages 961–967,*

50. Çiçek M., Tuncer Ö., Sancak B., ve ark. *Staphylococcus aureus* küçük koloni varyantı: kolaylıkla atlanan bir tanı Small colony variant of *staphylococcus aureus*: a diagnosis easy to miss Cukurova Med J 2016;41(Suppl 1):135-138

51. Alamanda VK, Springer BD. The prevention of infection 12 MODIFIABLE RISK FACTORS Volume 101-B, Issue 1_Suppl_A, January 2019, Pages 3-9

52. Triantafyllopoulos GK, Soranoglou VG, Memtsoudis SG et al. Rate and Risk Factors for Periprosthetic Joint Infection Among 36,494 Primary Total Hip Arthroplasties The Journal of Arthroplasty Volume 33, Issue 4, April 2018, Pages 1166-1170

53. Lenguerrand E., Whitehouse M.R., Beswick A.D. et al. Risk factors associated with revision for prosthetic joint infection after hip replacement: a prospective observational cohort study Lancet Infect Dis 2018; 18: 1004–14

54. Honkanen M., Jämsen E., Karppelin M. et al. Periprosthetic Joint Infections as a Consequence of Bacteremia Open Forum Infectious Diseases, Volume 6, Issue 6, June 2019, ofz218,

55 Berbari EF, Osmon DR, Carr A et al. Dental Procedures as Risk Factors for Prosthetic Hip or Knee Infection: A Hospital-Based Prospective Case-Control Study Clinical Infectious Diseases, Volume 50, Issue 1, 1 January 2010, Pages 8–16,

56. Sollecito T.P., Abt E., Lockhart P.B. et al. The use of prophylactic antibiotics prior to dental procedures in patients with prosthetic joints: Evidence-based clinical practice guideline for dental practitioners—a report of the American Dental Association Council on Scientific Affairs. The Journal of the American Dental Association Volume 146, Issue 1, January 2015, Pages 11-16.e8

57. Zimmerli W., Trampuz A, Ochsner P.E. *Prosthetic-Joint Infections*. *N Engl J Med* 2004;351:1645-54.
58. Zimmerli W., Sendi P. 107 - *Orthopedic Implant–Associated Infections* Mandell, Douglas, and Bennett's *Principles and Practice of Infectious Diseases (Eighth Edition)* Volume 1, 2015, Pages 1328-1340.e3
59. Turgut H, *Ortopedik Protez Enfeksiyonları Epidemiyoloji, Tanı ve Tedavisi, Hastane Enfeksiyonları Dergisi* 9(1), 203-211, 2005.
60. Parvizi J, Tan TL, Goswami K. *The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria* *The Journal of Arthroplasty* 33 (2018) 1309e1314
61. Bottner F, Wegner A, Winkelmann W, et al. *Interleukin-6, procalcitonin and TNF-alpha: markers of peri-prosthetic infection following total joint replacement*. *J Bone Joint Surg Br.* 2007 Jan;89(1):94-9.
62. Wirtz DC, Heller KD, Miltner O et al. *Interleukin-6: a potential inflammatory marker after total joint replacement*. *Int Orthop.* 2000;24(4):194-6.
63. Vaishya R., Sardana R., Butta H. et al. *Laboratory diagnosis of Prosthetic Joint Infections: Current concepts and present status* *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*. *J Clin Orthop Trauma.* 2019 May-Jun;10(3):560-565.
64. Qu X, Zhai Z, Wu C, et al. *Preoperative aspiration culture for preoperative diagnosis of infection in total hip or knee arthroplasty*. *J Clin Microbiol.* 2013;51(11):3830-3834.

65. Ogunleye T., Ponce de Leon M., Antony S.J. The use of polymerase chain reaction in the diagnosis and management of prosthetic joint infections: a debatable issues at this time. *Int J Res Orthop*. 2019 Mar;5(2):362-367
66. Signore A., Sconfienza LM., Borens O et al. Consensus document for the diagnosis of prosthetic joint infections: a joint paper by the EANM, EBJIS, and ESR (with ESCMID endorsement). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Apr;46(4):971-988.
67. Sia IG., Berbari EF., Karchmer AW. Prosthetic joint infections. *Infect Dis Clin North Am* 19(4),885-914, 2005.
68. Cyteval C, Hamm V, Sarrabere MP et al. Painful infection at the site of hip prosthesis: CT imaging. *Radiology*. 2002 224:477–483.
69. Smith SL, Wastie ML, Forster I. Radionuclide bone scintigraphy in the detection of significant complications after total knee joint replacement. *Clin Radiol*. 2001;56(3):221.
70. Gemmel F, Van den Wyngaert H, Love C et al. Prosthetic joint infections: radionuclide state-of-the-art imaging *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 May;39(5):892-909.
71. Kwee TC, Kwee RM, Alavi A. FDG-PET for diagnosing prosthetic joint infection: systematic review and metaanalysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Nov;35(11):2122-32.
72. Byren I, Bejon P, Atkins BL et al. One hundred and twelve infected arthroplasties treated with 'DAIR' (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Jun; 63(6):1264-71.

73. Azzam KA, Seeley M, Ghanem E et al. Irrigation and debridement in the management of prosthetic joint infection: traditional indications revisited. *J Arthroplasty*. 2010 Oct; 25(7):1022-7.
74. Leone S, Borrè S, Monforte Ad et al. Consensus document on controversial issues in the diagnosis and treatment of prosthetic joint infections. *Int J Infect Dis*. 2010 Oct;14 Suppl 4:S67-77.
75. Kandemir O., Protez Eklem Enfeksiyonlari. *ANKEM Derg* 28(2),18-26, 2014.
76. Nguyen HM, Jones RN. Treatment of Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Osteoarticular and Prosthetic Joint Infections: Using the Oxacillin Minimum Inhibitory Concentration to Guide Appropriate Ceftriaxone Use. *Clin Infect Dis*. 2013 Jul;57(1):161-2.
77. Tsukayama DT, Wicklund B, Gustilo RB. Suppressive antibiotic therapy in chronic prosthetic joint infections. *Orthopedics*. 1991;14(8):841-844
78. Prendki V, Sergent P, Barrelet A et al. Efficacy of indefinite chronic oral antimicrobial suppression for prosthetic joint infection in the elderly: a comparative study. *Int J Infect Dis*. 2017 Jul;60:57-60.
79. Prendki V, Ferry T, Sergent P et al. Prolonged suppressive antibiotic therapy for prosthetic joint infection in the elderly: a national multicentre cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017 Sep;36(9):1577-1585. doi: 10.1007/s10096-017-2971-2. Epub 2017 Apr 4.
80. Parvizi J, Shohat N, Gehrke T. Prevention of periprosthetic joint infection: new guidelines. *Bone Joint J*. 2017 Apr;99-B(4 Supple B):3-10.

81. Bémer P, Plouzeau C, Tande D et al. Evaluation of 16S rRNA Gene PCR Sensitivity and Specificity for Diagnosis of Prosthetic Joint Infection: a Prospective Multicenter Cross-Sectional Study. *J Clin Microbiol.* 2014 Oct;52(10):3583-9.
82. Portillo ME, Salvadó M, Trampuz A et al. Sonication versus Vortexing of Implants for Diagnosis of Prosthetic Joint Infection *J Clin Microbiol.* 2013 Feb;51(2):591-4.
83. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ et al. Sonication of Removed Hip and Knee Prostheses for Diagnosis of Infection. *N Engl J Med.* 2007 Aug 16;357(7):654-63.
84. Portillo ME, Salvadó M, Trampuz A et al. Improved Diagnosis of Orthopedic Implant-Associated Infection by Inoculation of Sonication Fluid into Blood Culture Bottles. *J Clin Microbiol.* 2015 May;53(5):1622-7.
85. Borens O, Yusuf E, Steinrücken J et al. Accurate and Early Diagnosis of Orthopedic Device-Related Infection by Microbial Heat Production and Sonication. *J Orthop Res.* 2013 Nov;31(11):1700-3.
86. Resende VAC, Neto AC, Nunes C et al. Higher age, female gender, osteoarthritis and blood transfusion protect against periprosthetic joint infection in total hip or knee arthroplasties: a systematic review and meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2018 Nov 9.
87. Westrich GH, Walcott-Sapp S, Bornstein LJ et al. Modern treatment of infected total knee arthroplasty with a 2-stage reimplantation protocol. *J Arthroplasty.* 2010;25(7):1015-1021.e10212.
88. Demir N. , Yıldız F. , Küçükdurmaz F. Ve ark. Kalça protez enfeksiyonlarında teikoplanin ve gentamisinli spacer kombinasyonu kullanımı

sonrası kısa dönem sonuçlarımız. 9. Ulusal Artroplasti Kongresi Kitabı. Antalya 2016 S:8

89. Yapar N., Erdenizmenli M. , Şener A. Ve ark. Ortopedik Protez enfeksiyonlarında Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi. *Klinik Dergisi*. 2004;17:22-4.

90. A. Bourcet, C. Tong, A. Rossi et al. Pms33 epidemiology and economic burden of total hip arthroplasty in Japan . *Value in Health*, Volume 22, S244

91. Kumar P, Sen RK, Aggarwal S et al. Common hip conditions requiring primary total hip arthroplasty and comparison of their post-operative functional outcomes. *J Clin Orthop Trauma*. 2020 Mar;11(Suppl 2):S192-S195.

92. Kunutsor SK, Whitehouse MR, Blom AW, Beswick AD; INFORM Team. Patient-Related Risk Factors for Periprosthetic Joint Infection after Total Joint Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150866. Published 2016 Mar 3.

93. Fischbacher A, Borens O. Prosthetic-joint Infections: Mortality Over The Last 10 Years. *J Bone Jt Infect*. 2019;4(4):198–202. Published 2019 Sep 17.

94. Peeters O, Ferry T, Ader F, et al. Teicoplanin-based antimicrobial therapy in *Staphylococcus aureus* bone and joint infection: tolerance, efficacy and experience with subcutaneous administration. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):622. Published 2016 Nov 3.

95. Kandel CE, Jenkinson R, Daneman N, et al. Predictors of Treatment Failure for Hip and Knee Prosthetic Joint Infections in the Setting of 1- and 2-Stage Exchange Arthroplasty: A Multicenter Retrospective Cohort. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(11):ofz452. Published 2019 Oct 21.

96. J. R. Samuel, F. K. Gould, *Prosthetic joint infections: single versus combination therapy*, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 65, Issue 1, January 2010, Pages 18–23
97. Jacobs AM, Van Hooff ML, Meis JF et al. *Treatment of prosthetic joint infections due to Propionibacterium* Similar results in 60 patients treated with and without rifampicin. *Acta Orthop*. 2016 Feb;87(1):60-6.
98. Karlsen Ø, Borgen P, Bragnes B. *Rifampin Combination Therapy in Staphylococcal Prosthetic Joint Infections: A Randomized Controlled Trial*. *Research Square*; 2020
99. Procop, G. W., Church, D. L., Hall, G. S., et al. (2017). *Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology (Seventh edition.)*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health. Pages:9-44