



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ
ANABİLİM DALI

**RATLARDA PERİPROSTETİK ENFEKSİYON MODELİNDE
FARKLI DOZLARDAKİ ANTİBİYOTİKLİ SPACERLARIN
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. AHMET ERSOY
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2023



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ
ANABİLİM DALI

**RATLARDA PERİPROSTETİK ENFEKSİYON MODELİNDE
FARKLI DOZLARDAKİ ANTİBİYOTİKLİ SPACERLARIN
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Ahmet ERSOY
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ferhat SAY

SAMSUN-2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgilerinden istifade ettiğim, örnek aldığım ve beraber çalışmaktan onur duyduğum Prof. Dr. Nevzat Dabak, Prof. Dr. Yılmaz Tomak, Prof. Dr. Ahmet Pişkin, Prof. Dr. Davut Keskin, Doç. Dr. H. Sina Coşkun ve Dr. Öğr. Üyesi İsmail Büyükceran'a sabır ve sevgilerinden dolayı teşekkürü bir borç biliyor şükranlarımı sunuyorum.

Tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübeleri ile beni destekleyen, bana yeni ufuklar açan, tıkanıp her noktada beni bir adım daha ileri götüren, her zaman bana kıymetli zamanını ayırıp sabır ve büyük bir ilgiyle bana faydalı olabilmek için elinden geleni yapan, rehberliği ile daima yol gösterici olan sayın hocam Prof. Dr. Ferhat Say'a teşekkür ederim.

Kıymetli hocamız, en büyük destekçimiz, üzerimden elini eksik etmeyen Prof. Dr. Ebru Kelsaka'ya en içten duygularıma teşekkür ederim. Bizlere çok şey kattınız iyi ki varsınız.

Tez çalışmam boyunca elini üzerimden çekmeyen, bilgi ve tecrübeleriyle her zaman ufku açan Prof. Dr. Abdurrahman Aksoy hocama ve her zaman bana yardımcı olan Dr. Araş. Gör. Orhan Tokur, Dr. Araş. Gör. Efe Karaca ve Araş. Gör. Zeyno Nuhoglu Öztürk'e canı gönülden teşekkür ederim.

Tezimin deney aşamasında gerek fiziksel gerekse psikolojik yardımlarını esirgemeyen bana yardım eden başta Lab. Tek. Sinan Berk olmak üzere tüm OMÜ DEHAM ekibine çok teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimimde çok büyük katkıları olan değerli abilerim Dr. Oğuzhan Muslu ve Dr. Tolgahan Cengiz'e teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim sürecinde beraber çalıştığım Ortopedi ve Travmatoloji ameliyathane, servis ve poliklinik ekibine sonsuz teşekkür ederim.

Son olarak sadece bu süreçte değil tüm hayatım boyunca desteğini benden esirgemeyen, her zaman yanımda ve arkamda olan sevgili eşim Ceren Yiğiter Ersoy'a tüm kalbimle teşekkür ediyorum.

BEYAN

“Ratlarda periprostetik enfeksiyon modelinde normal&yüksek doz antibiyotikli spacer karşılaştırılması” başlıklı tez çalışmamın kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlamasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kaynakları referans listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
BEYAN.....	iv
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Total Diz Protezi Kronolojisi	5
2.2. TDP Kullanım Alanları	6
2.3. Protez Çevresi Enfeksiyon Tanısı	7
2.3.1. Klinik	8
2.3.2. Laboratuvar	9
2.3.3. Biyofilm	12
2.3.4. Görüntüleme yöntemleri.....	13
2.3.5. Sınıflandırma	14
2.3.5.1. Pozitif intraoperatif kültür.....	15
2.4. Tedavi.....	17
2.4.1. Antibiyotik supresyon.....	17
2.4.2. Cerrahi debridman	18
2.4.3. Tek aşamalı revizyon	18
2.4.4. İki aşamalı revizyon.....	19
2.4.5. Antibiyotikli çimento.....	20
2.4.6. Üç aşamalı revizyon	23
2.4.7. Rezeksiyon artroplastisi	24
2.4.8. Artrodez	24
2.4.9. Amputasyon	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Etik Onay.....	25
3.2. Deney Hayvanı Seçimi.....	25
3.3. Grupların Oluşturulması.....	25

3.4. Metisilin Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i> İnokulumu Hazırlanması	26
3.5. Periprostetik Enfeksiyon Oluşturulması.....	27
3.6. İmplant Çıkarılması ve Spacer Uygulanması	30
3.6.1. Takip ve örnek alınması.....	31
3.7. Mikrobiyolojik Bakteri Sayımı	32
3.8. Kromatografik Analiz	32
3.8.1. Mobil faz hazırlanması ve kalibrasyon	32
3.8.2. Numune hazırlanması ve geri kazanım çalışması	33
3.9. Patolojik Örnek Hazırlanması.....	34
3.9.1. Histopatolojik skorlama	35
3.10. Verilerin Analizi	36
4. BULGULAR.....	37
4.1. Bakteri Sayımı	37
4.2. Serum ve Eklem Ponksiyon Sıvısı Vankomisin Düzeyleri.....	38
4.2.1. Serum vankomisin düzeyleri.....	38
4.2.2. Eklem ponksiyon sıvısı vankomisin düzeyleri.....	38
4.3. Makroskobik Bulgular	39
4.4. Histopatolojik Bulgular	43
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇ	54
7. KAYNAKLAR	56
EKLER.....	69
Ek.1: Orijinallik Raporu.....	69
Ek.2: Etik Kurul Kararı.....	70

ÖZET

Amaç: Protez enfeksiyonlarının tedavisinde ilk aşamada protez çıkarılıp ekleme spacer uygulanmaktadır. Kullanılan spacer içerisinde antibiyotik bulunmakta fakat bu antibiyotiğin lokal salınım süresi 2-4 gün ile sınırlı kalmaktadır. Hastalarda enfeksiyon kontrolü sağlanamadığında aynı ameliyat işleminin tekrarlanması da gerekebilmektedir. Planlanan bu çalışma ile spacer içerisindeki antibiyotik oranının arttırılması ile lokal salınım sürecinin uzatılması ve enfeksiyon kontrolünün daha hızlı bir şekilde sağlanması amaçlanmaktadır.

Yöntem: Çalışma kapsamında 30 adet Wistar albino sıçan rastgele 10'arlı 3 gruba ayrıldı. Tüm gruplardaki sıçanlara diz artrotomi sonrası femur intrameduller bölgeye implant yerleştirilmesi sonrasında *Metisiline dirençli Staphylococcus aureus* ile periprostetik enfeksiyon modeli geliştirildi. İmplant çıkarılıp yıkama ve debridman sonrası 1. grupta (kontrol) kas içi vankomisin (88 mg/kg) ve gentamisin (6 mg/kg); 2. grupta düşük dozlu antibiyotikli spacer (1 gram sement+25 mg vankomisin); 3. grupta yüksek dozlu antibiyotikli spacer (1 gram sement+75 mg vankomisin) uygulandı. Tüm gruplarda sistemik antibiyotik uygulaması (88 mg/kg vankomisin + 6 mg/kg gentamisin), ikinci cerrahi aşaması sonrası 28. güne kadar sürdürüldü. İkinci cerrahi aşama sonrası 1, 3, 7, 14, 28 ve 42. günlerde tüm gruplardan kan ve ayrıca 2. ve 3. gruptan eklem ponksiyon örneği alındı. Plazma ve eklem ponksiyon örneklerinde vankomisin düzeyi yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ile belirlendi. İkinci cerrahi aşamaya geçmeden önce her gruptan eklem ve femur medulladan mikrobiyolojik örnek alındı. Her gruptan 5'er sıçana, 28 ve 42. günlerde derin anestezi altında ötanazi işlemi yapıldı. Steril ortamda eklem sıvısı ve femur medulla örnekleri alınarak mikrobiyolojiye gönderildi. Nekropsi yapılarak çalışma 42. günde sonlandırıldı. Tüm gruplardan elde edilen femur kesitleri histopatolojik olarak incelenerek intrameduller akut ve kronik yangı, periosteal yangı ve kemik nekrozu skorlandı.

Bulgular: Yirmi sekizinci günde alınan örneklerde gerçekleştirilen mikrobiyolojik ve histopatolojik incelemeler sonucunda, 1 ve 2. grupta bakteriyel üreme tespit edildi, 3. grupta ise üreme gerçekleşmedi ($p=0,001$). Kırk ikinci günde alınan örneklerde ise sadece 1. grupta bakteriyel üreme gerçekleşti ($p=0,001$). Gruplar arası plazma

antibiyotik konsantrasyonları 1, 3, 7 ve 14. günde benzer, 28. günde ise 3. grupta daha yüksek bulundu ($p=0,004$).

Sonuçlar: Tedavi süresi ve iyileşme hızı bakımından yüksek düzeyde antibiyotik içeren spacer'ın, normal düzeyde antibiyotik içeren spacer'a göre daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Spacer ile uygulanan antibiyotik konsantrasyonu plazma antibiyotik konsantrasyonunu etkilememiş ve bu bakımdan spacer'da sistemik yan etkilere yol açmadığı tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik yüklü spacer; Kemik çimentosu; MRSA; Total diz artroplastisi; Vankomisin

ABSTRACT

Purpose: In the initial stage of prosthetic infection treatment, the prosthesis is removed and a spacer is applied. The spacer contains antibiotics, but the local release of this antibiotic is limited to 2-4 days. If infection control cannot be achieved in patients, it may be necessary to repeat the same surgical procedure. The aim of this study is to increase the concentration of antibiotics in the spacer to prolong the local release period and achieve faster infection control.

Method: In this study, 30 Wistar albino rats were randomly divided into 3 groups of 10 each. A methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* periprosthetic infection model was developed in all groups by placing an implant in the femoral intramedullary region after knee arthrotomy. After implant removal, washing, and debridement, the first group (control) received intramuscular vancomycin (88 mg/kg) and gentamicin (6 mg/kg); the second group received a low-dose antibiotic spacer (1 gram cement + 25 mg vancomycin); and the third group received a high-dose antibiotic spacer (1 gram cement + 75 mg vancomycin). Systemic antibiotic administration (88 mg/kg vancomycin + 6 mg/kg gentamicin) was continued in all groups until the 28th day after the second surgical stage. On the 1st, 3rd, 7th, 14th, 28th, and 42nd days after the second surgical stage, blood samples were taken from all groups, and joint puncture samples were taken from the second and third groups. The level of vancomycin in plasma and joint puncture samples was determined by high-pressure liquid chromatography. Before proceeding to the second surgical stage, microbiological samples were taken from the joint and femoral medulla of each group. Euthanasia was performed on 5 rats from each group on the 28th and 42nd days under deep anesthesia. Sterile joint fluid and femoral medulla samples were taken and sent for microbiological analysis. Necropsy was performed, and the study was finished on the 42nd day. Femur sections obtained from all groups were histopathologically examined to score intramedullary acute and chronic inflammation, periosteal inflammation, and bone necrosis.

Results: Microbiological and histopathological examinations performed on samples taken on the 28th day revealed bacterial growth in the first and second groups, while no growth occurred in the third group ($p=0.001$). On the 42nd day, bacterial growth

was observed only in the first group ($p=0.001$). Plasma antibiotic concentrations were similar between groups on days 1, 3, 7, and 14, but higher in the third group on day 28 ($p=0.004$).

Conclusions: It was determined that a spacer containing a high level of antibiotics was more effective than a spacer containing a normal level of antibiotics in terms of treatment duration and healing rate. The concentration of antibiotics applied with the spacer did not affect plasma antibiotic concentration and did not lead to systemic side effects.

Keywords: Antibiotic loaded spacer; Bone cement; MRSA; Total knee arthroplasty, Vancomycin

SİMGELER VE KISALTMALAR

OA	: Osteoartrit
TDP	: Total diz protezi
PPE	: Peri-prostetik enfeksiyon
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı Heparin
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
CRP	: C-reaktif protein
PMN	: Polimorfo nükleer nötrofil
KKV	: Küçük koloni varyant
KNS	: Koagulaz negatif stafilokok
MRSA	: Metisilin dirençli <i>Stafilokokkus aureus</i>
PMMA	: Polimetil metakrilat
MİK	: Minimal inhibitör konsantrasyon
PCR	: Polimerize zincir reaksiyon
FTS	: Fizyolojik tuzlu su

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Periprostetik enfeksiyon tanısında kullanılan Musculoskeletal Infection Society (MSIS) 2018 kriterleri	8
Tablo 2. Periprostetik enfeksiyon sınıflandırması	15
Tablo 3. Çalışma grupları ve tedavi uygulamaları	25
Tablo 4. Histopatolojik skorlama puan tablosu.....	35
Tablo 5. Bakteri sayımı sonuçları	37
Tablo 6. Serum vankomisin düzeyleri.....	38
Tablo 7. Eklem ponksiyon sıvısı vankomisin düzeyleri.....	39
Tablo 8. Grupların 28. ve 42. gün histopatolojik skorları	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Gunston'un polisentrik diz protez materyali ve AP-lateral direk grafi görüntüsü [25].....	5
Şekil 2. a: Insall'un total kondiler protez tasarımı, b: Sol diz AP-lateral grafileri [26].....	6
Şekil 3. Biyofilm tabakası [69].....	12
Şekil 4. Cerrahi alan sterilizasyon (sol), sağ diz parapatellar insizyon ile cilt-cilt altı geçilmesi (sağ).27	
Şekil 5. Patellanın laterale deviye edilerek interkondiller notcha ulaşılması ve dental burr ile medullaya doğru drillenmesi.....	28
Şekil 6. Kavite içerisine yerleştirilen enfekte K teli.....	28
Şekil 7. Sağ femur X-RAY görüntüleri. Ratların AP ve lateral grafilinde Kirschner tellerinin etrafında radyolüsen alanlar ve kemikte destrüksiyon görülmekte.....	29
Şekil 8. Sağ femur BT görüntüleri. Axial, sagittal ve coronal kesitlerde Kirshner teli etrafında kemik destrüksiyonu görülmekte.....	30
Şekil 9. Antibiyotikli spacer'ın yerleştirilmesi.....	31
Şekil 10. Standart madde, serum ve eklem ponksiyon sıvısı spike ve blank kromatogramları. Vankomisin piki koyu renk ile işaretlenmiştir. Örneklerde tespit edilen pik alanı, vankomisin standart madde pik alanı ile karşılaştırılarak miktar belirlenmiştir.	34
Şekil 11. Dördüncü hafta 1. Grup diz eklemi makroskobik görüntüsü a) İnsizyon hattındaki kızarıklık ve şişlik görülmektedir. b) Eklemdeki abse oluşumu ve enfekte yumuşak dokular.....	39
Şekil 12. Dördüncü hafta 2. Grup diz eklem makroskobik görüntüsü. a) İnsizyon hattında fistül ağzı ve yara yerinde akıntı b) Eklem hattında pürülan akıntı yaygın enfektif görüntü	40
Şekil 13.Dördüncü hafta 3. Grup makroskobik görüntüsü. İnsizyon hattının temiz olduğu görülmekte ve eklemde enfeksiyon bulguları bulunmamaktadır.	41
Şekil 14.Altıncı hafta 1. Grup makroskobik görüntüsü a) İnsizyon hattındaki fistül traktı b) Eklem ve yumuşak dokuların enfekte görüntüsü	41
Şekil 15.Altıncı hafta 2. Grup makroskobik görüntüsü. Yara yerinde şişlik ve kızarıklık olmadığı görülmekte. Eklemde makroskobik olarak enfekte görünüm görülmemekte	42
Şekil 16.Altıncı hafta 3.Grup makroskobik görüntü. Yara yerinde herhangi bir enfeksiyon bulgusu görülmemekte. Eklem ve diğer yumuşak dokular temiz, enfeksiyon bulgusu görülmemekte.	42
Şekil 17.Deney gruplarında intramedullar akut ve kronik yangı süreci. a: 1. grupta intramedullar akut yangı sonucu şekillenen apse ve medullar fibrozis. b: 3. grupta intramedullar kronik yangı sonucu şekillenen mononükleer yangı hücresi infiltrasyonları ve fibro.....	43
Şekil 18.Deney gruplarında periostal yangı örnekleri a: Kontrol grubunda periostal yerleşimli apse odağı (skor 4) ve c: Daha ileri büyütmede çoğunluğu polimorf çekirdekli ve daha az olarak mononükleer yangı hücreleri. b: 2. grupta periostal yangı ve d: Daha iler	44
Şekil 19.Deney gruplarında kemik nekrozu. a: 2. gruptan alınan kompakt kemikte şekillenen nekroz (n) sonrası alandaki hücrelerin sınırlarının ve çekirdek yapılarının gözden kayboluşu, nekroz alanının altında sağlam kalan kemik dokusu (*). b: Kontrol grubundan al	44

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoartrit (OA), uzun yıllar içerisinde gelişen, moleküler düzeyde ilerleyen ancak klinik belirti vermesi uzun sürebilen, kas ve iskelet sistemini etkileyen bir hastalıktır [1]. OA yaygın inflamasyon yanıtı sonucu eklem kıkırdak ve yumuşak dokularda hasara neden olan dejeneratif bir tablodur. OA nedenleri arasında mekanik zorlanma, travma, metabolik düzensizlikler ve hastalıklar, inflamasyon ve biyokimyasal reaksiyonlar gibi birçok faktör gösterilebilir [2]. OA eklem sertliği ve ağrı ile birlikte; işlevsellikte azalma ve ardından yaşam kalitesinde bozulmaya yol açar. Diz ekleminde osteoartrit hastaneye başvurularda sık karşılaşılan bir nedendir. Diz osteoartritli (gonartroz) hastalar ile ilk karşılaşmada, kapsamlı bir hastalık öyküsü almak, tam bir fiziki muayene yapmak ve uygun radyolojik incelemeleri gerçekleştirmek gereklidir. Hastalığın göreceli yavaş ilerlemesi, tedavide adım adım algoritmik bir yaklaşıma izin verir. Gonartroz için cerrahi tedavi seçenekleri yanı sıra çeşitli konservatif tedaviler de mevcuttur. Bunlar arasında hasta eğitimi, yaşam tarzı değişikliği ve ortez cihazlarının kullanımı bulunmaktadır. Cerrahi seçenekler ise debridman, sinoviyektomi, artroskopi, osteotomi, eklem replasman veya artrodez gibi işlemleri içerir. Artrodez, başarısız enfekte total diz protezi (TDP) veya tüberküloz artrit gibi durumlar dışında gonartrozun birincil tedavisinde tercih edilmemektedir. Konservatif yöntemlerin yetersiz kaldığı durumlarda ise artroplasti sıklıkla tercih edilen ve uygulanan bir işlemdir.

TDP gonartroz tedavisinde sıklıkla uygulanan ortopedik cerrahi tedavi yöntemlerinden biridir. Bu ameliyatın dünya genelinde uygulama sıklığı her geçen yıl daha da artmaktadır. TDP enfeksiyonu, operasyon sonrası en çok korkulan ve tedavisi en zor komplikasyonlardan biridir. Hastaya ait risk faktörleri olarak diyabet, obezite, romatoid artrit, steroid kullanım öyküsü, sigara kullanımı, malnütrisyon, malignite ve septik artrit geçirme öyküsü gibi risk faktörleri tanımlanmıştır. Total diz protezi enfeksiyonlarından korunmada en önemli basamaklardan biri de profilaktik antibiyotik uygulanmasıdır. Enfeksiyona en sık neden olan mikroorganizmalar *Stafilokokkus aureus* ve *Stafilokokkus epidermidis* olduğundan sefazolin ilk seçilmesi gereken antibiyotik olmalıdır [3]. TDP sonrası ağrı, şişlik, ısı artışı ve sinovit enfeksiyon düşündürmesi gereken bulgulardır. İlerlemiş enfeksiyonlarda fistül oluşumu ve pürülan akıntı görülebilir [4]. TDP sonrası ortaya çıkan enfeksiyonlar

revizyon cerrahilerinin yaklaşık dörtte birini oluşturmaktadır [5]. TDP sonrası enfeksiyon oranları farklı yayınlara göre %0,8–%1,9 arasında değişmesine rağmen ek hastalıkları olan hastalarda bu oran daha da yüksek olabilmektedir [6]. Başlangıçta bu oranlar düşük gibi görünse de toplam hasta sayısı ile değerlendirildiğinde oldukça yüksek sayıda komplikasyon ve buna bağlı çok sayıda mutsuz hasta popülasyonu ile karşılaşmaktadır. TDP operasyonlarının genel amacı hastanın ağrısız eklem hareketlerinin sağlanarak yaşam kalitesini arttırmaktır. Bu nedenle cerrahi prosedürde başarının üst seviyeye taşınması için komplikasyon riskinin asgari seviyeye düşürülmesi oldukça önemlidir. Görülen başlıca komplikasyonlar ise yüzeysel ve derin enfeksiyonlar, kanama, tromboemboli, yağ embolisi, aseptik gevşemeler, instabilite, patellar sorunlar ve hareket kısıtlılığı, eklem sertliği ve nedeni açıklanamayan ağrılardır. Enfeksiyonların önlenmesi için hastaya ait risk faktörlerinin azaltılması, ameliyathane ortamının standartlara uygun olması ve ameliyat sonrası yara komplikasyonlarının etkili tedavisi önemli rol oynamaktadır. Tromboemboli riskini azaltmak için düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) yaygın kullanılan bir ajandır. Patellar sorunlar ve hareket kısıtlılığını önlemek için cerrahi prosedürlerin hatasız yapılması ve protezin uygun yerleştirilmesi gerekmektedir.

Periprostetik enfeksiyon (PPE), TDP operasyonundan sonra görülen ve önde gelen komplikasyonlardan biridir. PPE tanısında ilk başta anamnez, fizik muayene ve direkt radyografik görüntülemelerden yararlanılmaktadır. Ancak tanı için genellikle bunlar yeterli olmamakta, ileri laboratuvar testleri gerekmektedir. Lökosit sayımı, sedimentasyon ve CRP, prokalsitonin, fibrinojen, IL-6 başlıca ileri tetkikler arasında sayılabilir. Ayrıca modern tetkikler sayesinde mikrobiyal biyofilmlerin tespiti kolaylaşmış olup tanı konulmakta zorlanan kronik PPE tanısı konulabilmektedir [7]. PPE birden çok cerrahi işlemin gerekebileceği ve uzun dönem antimikrobiyal tedavi gereksinimi olan multidisipliner yaklaşım gerektiren bir tablodur. PPE hastalarının tanı ve tedavilerinde başarıyı artırmak için ortopedi ve travmatoloji, enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyoloji, fizik tedavi ve rehabilitasyon, plastik cerrahi gibi branşlarla birlikte multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. Tedavide etken mikroorganizmanın tanımlanması ve antibiyogramı yapıldıktan sonra uygun antimikrobiyal ajanın kullanılması oldukça önemlidir. PPE'nin yetersiz biçimde tedavi

edilmesi ise multipl revizyon gereksinimi sonrası kötü fonksiyonel sonuçlara yol açarak morbidite ve mortalite oranlarını arttırmaktadır. [7].

Enfekte diz protezi tedavisinde tek veya iki aşamalı revizyon seçenekleri mevcuttur. Seçilmiş hastalarda tek aşamalı revizyon cerrahisinin başarılı olduğunu bildiren yayınlar mevcut olsa da kullanımı hayli azalmıştır. İlk olarak 1983 yılında İnsall ve ark. tarafından yayınlanan ve tariflenen iki aşamalı revizyon halen kronik PPE hastalarında tüm dünyada altın standart tedavi olarak kabul görmektedir [8]. İki aşamalı tedavinin ilk basamağı protezin çıkarılıp, ölü ve enfekte dokuların debridmanıdır. Bu geniş debridman sonrası meydana gelen ölü boşluğa antibiyotikli çimento (spacer) yerleştirilmektedir. Spacer kullanımının asıl amacı oluşturulan ölü boşluğun fibrotik dokularla dolarak kontraktür gelişmesini önlenmesidir. İkincil faydaları arasında eklem dizilimini temin etmek ve lokal antibiyotik salınımını sağlayarak bölgede gelişebilecek olası enfeksiyonları önlemektir [9]. Sementin içine çeşitli antibiyotikler farklı miktarlarda eklenmektedir ancak hangi antibiyotiğin ne kadar konsantrasyonda kullanılması gerektiği konusunda ortak bir görüş sağlanamamıştır [10-13]. İkinci aşamada spacer çıkarılıp artroplasti işlemi uygulanmaktadır. İkinci aşamaya geçmek için kesin belirteçler tanımlanamasa da klinik iyileşme ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) ile C Reaktif Protein (CRP) değerlerinde azalma ya da plato çizmesine göre karar verilmektedir [14]. Literatürde, sistemik antibiyotik tedavisinin süresi ve uygulama yolu konusunda bir fikir birliği sağlanamamıştır [15, 16]. Genel olarak kabul gören protokolde mikroorganizmaya spesifik olmakla birlikte 4-6 hafta intravenöz (IV), sonrasında da 2-4 hafta oral antibiyotik ile tedavi sürdürülmektedir [17-19]. Günümüzde ikinci aşama cerrahiye geçiş süreci için ortak bir görüş sağlanamamıştır. Birçok çalışmada ikinci aşamaya geçiş süresi birkaç hafta ile birkaç ay arasında değişmektedir [20-22]. Literatürde ikinci aşamaya geçiş süresi ortalama 103 gün (2 ila 470 gün aralığında) olarak kabul görmektedir [23, 24]. Ayrıca kullanılan spacer içerisindeki antibiyotiğin lokal salınım süresi 2-4 gün ile sınırlı kalmaktadır. Hastalarda enfeksiyon kontrolü sağlanamadığında aynı cerrahi işlemlerin tekrarlanması gerekebilmektedir.

Bu tez çalışmasındaki amaçlarımız periprotetik enfeksiyonların tedavisinde kullanılan spacer'ı yüksek doz antibiyotik ile hazırlayarak ikinci aşama cerrahiye geçiş

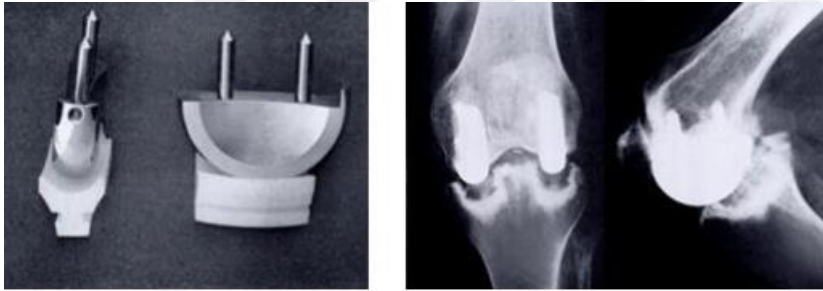
süresini ve toplam tedavi süresini kısaltmak; spacer içerisinde yüksek doz antibiyotik kullanılmasının sistemik yan etkilere yol açıp açmayacağını araştırmaktır.



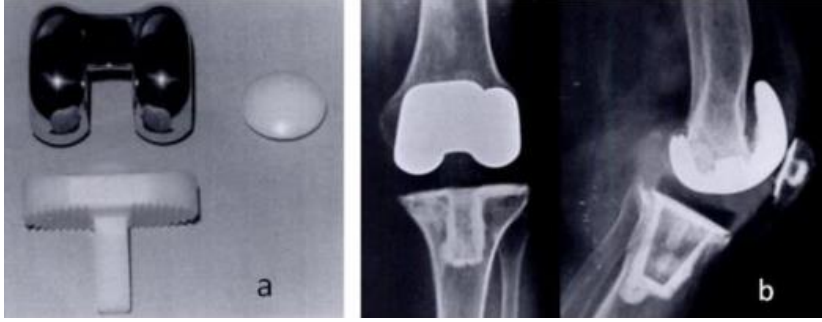
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Total Diz Protezi Kronolojisi

TDP ameliyatı, teknolojik ilerlemeler sonucu malzeme ve materyallerin geliştirilmesi, cerrahi tekniklerin ve tecrübelerinin kümülatif ürünüdür. Modern diz protezi çağı, Charnley'in laboratuvarında araştırmacı olan Gunston'un yayını ile 1970'de başladı. Gunston'un protezi polisentrik olarak adlandırılıyordu ve metal femur parçası polietilen tibia parçası üzerinde hareket ediyordu. Parçalar femur ve tibiaya akrilik çimento ile tespit ediliyordu. Mayo Kliniği daha sonra Gunston'un polisentrik protezinde küçük değişiklikler yaptı, femur ve tibia parçalarına oluklar açılarak çimento ile daha sağlam bağlantı yapılmak amaçlandı. Gunston'un protezi dizin normal hareketini taklit etmek için tasarlandı ve az sürtünmeliydi (Şekil-1) [25]. İnsall 1970'li yıllarda total kondiler diz protezini geliştirdi. Femoral komponent krom-kobalt karışımından, tibial ve patellar komponent polietilenden oluşan bu tasarımda fiksasyon için polimetilmetakrilat kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde edildi (Şekil-2) [26].



Şekil 1. Gunston'un polisentrik diz protez materyali ve AP-lateral direk grafi görüntüsü [25].



Şekil 2. a: Insall'un total kondiler protez tasarımı, b: Sol diz AP-lateral grafileri [26].

2.2. TDP Kullanım Alanları

TDP ameliyatı, diz ekleminde ağrı ve fonksiyonel kısıtlılığa neden olan hastalıklarda, ağrısız fonksiyonel bir eklem elde etmek, hastanın yaşam kalitesini arttırmak amacı ile uygulanan bir tedavi yöntemidir [27]. Kişinin gündelik aktivitelerini engelleyen ve uyku kalitesini düşüren kronik ağrılar, eklem hareketlerinde kısıtlanma ve gelişen deformiteler nedeniyle oluşan hastalıklarda uygulanır. Osteoartirit, romatoid artirit gibi enflamatuvar artiritler, sinovit veya osteokondramatozis gibi dejeneratif artiritler, psödogut, gut, osteonekroz gibi eklem harabiyeti yapan metabolik artiritler, travma sonrası eklem yüzü bozulması veya kırık hasarı sonucu oluşan artiritler diz eklemine kalıcı hasar bırakarak yıkıcı bir seyir gösterirler. İlgili hastalıklar ilk aşamada ilaç, fizik tedavi ve rehabilitasyon, artroskopik debridman, diz çevresi osteotomileri ile kontrol edilmeye çalışılmakta, bu tedavilerin başarısız olması durumunda TDP ameliyatı gerekmektedir [28].

Tüm dünyada yaşlı nüfusun artması ile TDP yapılan hasta sayısı her geçen gün artmaktadır [27]. Almanya'da yapılan bir araştırmada geriatric hasta sayısının önümüzdeki yıllarda hızla artacağı ve bu hasta grubunda ortopedik patolojilerin yadsınamayacak kadar fazla olacağı gibi nedenlerle, gelecekte ortopedik implant kullanımının artması beklenmektedir. Aynı araştırmada TDP operasyon insidansının %43 artarak 2050 yılında toplam 225.957 TDP prosedürü uygulanacağı öngörülmektedir. Ayrıca yıllık TDP revizyon operasyonlarının %90 oranında artacağı öngörülmektedir [29]. Ülkemizde yapılan bir retrospektif araştırmada, 2010 ve 2014

yılları arasında 283.400 primer ve 9900 revizyon TDP operasyonları yapıldığı bildirilmiştir [27].

TDP sonrası kanama, tromboemboli, yağ embolisi, instabilite, eklem sertliği, hareket kısıtlılığı, nedeni açıklanamayan ağrılar gibi komplikasyonların yanı sıra hayati önem taşıyan yüzeysel veya derin enfeksiyonlar görülebilmektedir [30]. Literatürde bildirilen enfeksiyon oranları %0,8–%1,9 arasında değişmektedir. Özellikle menteşeli diz protezlerinde temas yüzeyleri arttığı için enfeksiyon oranı artmaktadır [31, 32]. Bu enfeksiyonların tedavisinde karşılaşılan en büyük sorun, uzun süre antibiyotik kullanımı neticesinde gelişen antibiyotik direnci ve buna bağlı olarak antibiyotik tedavisinin yetersiz kalmasıdır. Protez enfeksiyonlarının histopatolojisi incelendiğinde antibiyotik direncinin gelişmesinde biyofilm tabakalarının önemli rol oynadığı görülmektedir [33]. Biyofilm, bakterilerin yüzeye tutunup çoğalarak ürettikleri polimerik matrikse sahip bir yapıdır [34]. Mikroorganizmalar biyofilm içerisinde organize olur ve birbirleriyle ilişkileri sonucunda yapısal ve fonksiyonel yetenek kazanırlar [33, 35]

2.3. Protez Çevresi Enfeksiyon Tanısı

Protez çevresi enfeksiyonunun tanısı, klinik muayene ve birçok parametrenin birlikte değerlendirilmesi ile mümkün olabilmektedir. Bunların başında detaylı bir öykü alımı gelmektedir. Öykü ile fizik muayene bulguları birleştirilip, ek olarak çeşitli laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmaktadır. En güvenilir ve kabul gören test derin dokudan alınan örneklerin histopatolojik ve mikrobiyolojik olarak incelenmesidir. Tanının doğru konulabilmesi ve etkin bir şekilde tedavi edilmesi için PPE tanı algoritmasından yararlanılmaktadır (Tablo 1) [36-38].

Tablo 1. Periprostetik enfeksiyon tanısında kullanılan Musculoskeletal Infection Society (MSIS) 2018 kriterleri [39]

Majör kriterler (aşağıdakilerden en az biri)		Sonuç
- Aynı mikroorganizmanın ürettiği 2 pozitif kültür - Eklemlle ilişkili sinüs traktı varlığı veya protez ekspozisyonu		Enfekte
Minör kriterler	Skor	Sonuç
Pre-operatif tanı		
Serum		
• CRP (>10 mg/L) veya D-dimer (>860 ng/mL)	2	>6 enfekte
• ESR (>30 mm/saat)	1	
		2-5 muhtemel enfekte
Sinoviyal		
• Sinoviyal WBC (>3000 hücre/ μ L) veya lökosit esteraz (++)	3	0-1 enfekte değil
• A-defensin (pozitif)	3	
• Sinoviyal CRP (>6.9 mg/dL)	2	
• Sinoviyal PMN ($>80\%$)	1	
Pre-op skorunun yetersiz olduğu durumlarda	Skor	Sonuç
İntraoperatif tanı		
		>6 enfekte
• Pozitif histoloji	3	4-5 yetersiz sonuç
• Pozitif pürülans	3	
• Tek pozitif kültür	2	<3 enfekte değil

2.3.1. Klinik

Protez çevresi enfeksiyonunda öncelikle enfeksiyonun ne zaman ve hangi şartlar altında başladığı değerlendirilmelidir. Tanıda gecikme, komplikasyon oranlarını artırarak başarı şansını düşürmektedir. Bununla birlikte geç tanı nedeniyle tedavi yöntemi değişiklik gösterebilir [40]. TDP sonrası çeşitli nedenlerden dolayı hareket kısıtlılığı, ağrı, şişlik görülmekte ve revizyon ihtiyacı doğmaktadır. Diz ve kalça artroplastilerinde en sık revizyon nedeni aseptik gevşeme ve dizilim bozukluğu, ikincil sıklıkla ise peri-prostetik enfeksiyonlardır [41]. İki komplikasyonun klinik görünümü birbirine benzer olduğu için ayrımı kolay değildir. Septik ve aseptik tabloyu birbirinden ayırmak için çeşitli ileri tetkikler kullanılmaktadır. Bu iki tablonun birbirinden ayrımı önem arz etmektedir. Çünkü tedavi protokolleri birbirinden çok farklıdır [42, 43]. Ateş, hareketle artan ağrı, kızarıklık, ısı artışı, hareket kısıtlılığı, akıntılı fistül oluşumu enfeksiyonu düşündüren bulgulardır.

Hikâye alırken şikayetlerin ne zaman başladığı, hastanın sigara-alkol kullanımı, eşlik eden komorbiditeleri ve kullandığı ilaçlar sorgulanmalıdır. Literatür gözden geçirildiğinde diyabet hastaları, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus gibi kronik inflamatuvar hastalıklar, enfeksiyon öyküsü olan hastalar, tekrarlayan cerrahiler geçirmiş hastalar ve hemofili hastaları enfeksiyon için yüksek risk grubu olarak tanımlanmıştır [44, 45]. Nutrisyonel bozukluklar, hipokalemi, ameliyattan sonra akıntı olması ve obezite de enfeksiyon için risk oluşturur [46, 47].

Spacer içerisine konulan antibiyotik oranı arttıkça spacer dayanıklılığı azalmaktadır. Mallek ve ark. yaptıkları çalışmada spacer içerisine konulan güçlendiricileri karşılaştırmış, Finite Element Modelling (FEM) yöntemi ile dayanıklılıklarını karşılaştırmışlardır [48]. Bishop ve ark. yaptıkları çalışmada spacer içerisine farklı oranlarda antibiyotik ekleyerek mekanik testler yapmışlardır. Kullanılan antibiyotik dozunu arttırdıkça kırılma dayanıklılığında azalma saptanmazken basınç ve şeklini koruma dayanıklılıklarında azalma saptadıklarını bildirmektedirler [49]. Bu bilgiler ışığında spacer dayanıklılığı kalça gibi daha çok yük taşıyan ve aksial yüklenmeye maruz kalan eklemlerde önemliyken, diz ekleminde bu dayanıklılık azalmasının tolere edilebileceğini düşünüyoruz.

2.3.2. Laboratuvar

Periprostetik enfeksiyonlarda klinik bulgular her zaman açıklayıcı nitelikte olmayabilir. Virülansı düşük mikroorganizmaların yol açtığı enfeksiyonlarda akıntı ve kızarıklık gibi bulgulara rastlanmadan hasta tarafından müphem bir ağrı tariflenebilir. Bu gibi olgularda tanıya gitmek için laboratuvar testlerinden yararlanılmalıdır.

2.3.2.1. ESH-CRP-IL6-Prokalsitonin analizi

C-Reaktif Protein (CRP), karaciğerde sentezlenen bir akut faz reaktanı olup inflamasyon ve bening-malign neoplazi durumlarında yükselebilir. İnterlökin-6 (IL-6) makrofajlardan ve monositlerden salgılanan bir sitokin olup, akut faz reaktanlarının üretimini sağlamaktadır [50]. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ise inflamasyon değerlendirilirken kullanılan temel parametrelerden biridir. Prokalsitonin, kalsitonin hormonunun öncülü olup bakteriyel enfeksiyon varlığında çeşitli dokulardan salgılanan bir moleküldür. Bakteriyel enfeksiyonların viral enfeksiyonlardan

ayrımında yararlı bulunmaktadır ama duyarlılığı CRP'den daha düşüktür [51]. ESH'nin 30 mm/saat den yüksek olmasının duyarlılığı %16-71 iken özgüllüğü %84-98 olarak daha yüksek belirtilmektedir [52]. Akılda tutulması gereken ESH ve CRP değerlerinde cerrahi sonrası da artış beklendiğidir. CRP ameliyat sonrası 2-3. günde pik yaptıktan sonra azalma eğilimindedir. ESH ise operasyon sonrası ikinci haftada pik yaptıktan sonra 24-26 hafta sonra azalma eğilimindedir [53]. Sedim ve CRP'nin birlikte negatif olması daha anlamlı olup %94 oranında enfeksiyon tanısından uzaklaştırır [52]. Literatürde IL-6'nın 10 pg/ml'den yüksek olması %95-100 oranında duyarlılığı belirtilmektedir. Ancak günümüzde henüz rutin uygulamaya girememiştir [54]. Bu testlerin enfeksiyona spesifik olmaması büyük bir dezavantajdır. Çeşitli patolojiler, neoplazmlar ve bağ dokusu hastalıklarında da artış gösterebilir.

2.3.2.2. Eklem aspirasyonu

Eklem aspirasyonu; patoloji düşünülen eklem iğne yardımı ile girilip sinovial sıvı örneğinin alınmasıdır. Steril şartlarda aspire edilen sıvı makroskopik, mikroskopik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal olarak incelenir. Sinüs traktından ya da insizyon hattından yüzeysel sürüntü örneği de alınmaktadır. Bu sürüntü örneği mikrobiyolojik olarak incelenmektedir. Yüzeysel alınan sürüntülerin kontaminasyon riski yüksek olduğu için tanı değeri düşüktür. Üretilen mikroorganizmalar genellikle protez çevresi enfeksiyonuna neden olan mikroorganizmalar olmamaktadır. Sinüs traktından alınan materyaller ve yapılan kültürler genellikle yanıltıcı olmaktadır [55, 56]. Sinoviyal sıvı ponksiyonu ve hücre sayımı daha değerli veriler sunmaktadır. Bu sıvıda WBC değerinin 3000 üzerinde olması, yapılan hücre sayımında polimorf nükleer nötrofil (PMN) oranının %80 ve üzerinde olması enfeksiyon lehine yorumlanmaktadır [38]. Eğer altta yatan inflamatuvar bir hastalık varsa, bu değerler, enfeksiyon olmaması durumunda dahi yüksek olabilir.

Ponksiyon ile alınan materyalin aynı zamanda sıvı kültürlerine de ekilmesi önerilmektedir. Aspirasyondan önce hasta antibiyotik kullanıyorsa kültürde yanlış negatif sonuçlar gelebilmektedir. Bu yüzden aspirasyondan önce en az 2-4 hafta antibiyotik tatili önerilmektedir. Tüm bu çabalara rağmen düşük virülansı olan ve/veya biyofilm oluşturan bakterileri üretmek her zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle PPE'dan şüphelendiğinde, alınan kültürü en az iki hafta bekletilmesi gereklidir. Eklem

sıvısından yapılan kültür değerli bir test olmasına rağmen, %20 oranında kültür negatifliği saptanmıştır [57]. *S. aureus* ve *Enterobacteriaceae* ailesine ait etkenler birinci haftada ürerken, *Propionibacterium* türleri en az iki haftada üremektedir [58].

2.3.2.3. Gerçek Zamanlı Polimer Zincir Reaksiyonu(PCR)

Etken patojenin bir proteini ya da spesifik DNA'sı çoğaltılarak Polimerize zincir reaksiyon (PCR) ile tanı konulabilmektedir. Periprostetik enfeksiyonlarda etken mikroorganizmaların 16S rDNA'larının amplifiye edilerek üretilmesi esasına dayanır. Bu tanı yönteminin dezavantajı ölü bakterilere ait çok küçük bir genomik materyal bile yanlış pozitifliğe yol açabilir [59, 60].

2.3.2.4. Histopatoloji

Ameliyat sırasında örnek alınarak histopatolojik çalışma gerçekleştirilmesi cerrahın işini kolaylaştırmaktadır. Enfekte olduğu düşünülen protez çevresindeki beş farklı alandan en az beş örnek gönderilmesi önerilir. Gönderilen materyaller hematoksilin eozin ile boyanarak histolojik incelemeye alınır. Mirra ve ark'larının tanımladığı kriterlere göre ışık mikroskopunda 100'lük büyütmede 5 büyük alanda 5'ten fazla nötrofil bulunması septik veya aseptik ayrımı yapmakta yardımcı olabilir [61]. Bu inceleme cerraha yön göstermektedir lakin tecrübeli patoloğa ihtiyaç duymaktadır. Dondurulmuş kesit yöntemi (Frozen Section), ameliyat esnasında alınan doku örneğinin patoloji bölümünde kısa sürede incelenmesi ile, ameliyat devam ederken cerrahı bilgilendirebilen önemli bir yöntemdir [62]. Eksi 20°C'de dondurularak kesit alınan doku parçalarının incelenmesinin avantajı, 20 dakika gibi bir sürede hızlı sonuç vermesidir. Böylelikle, bu intraoperatif histolojik inceleme nedene yönelik bilgi verebilir. Ameliyat esnasında doku örneğini alan cerrah ile dokunun histopatolojik incelemesini yapan patolog arasındaki bilgi paylaşımının oldukça önemli olduğu da akıldan çıkarılmamalıdır.

2.3.2.5. İntraoperatif gram boyama

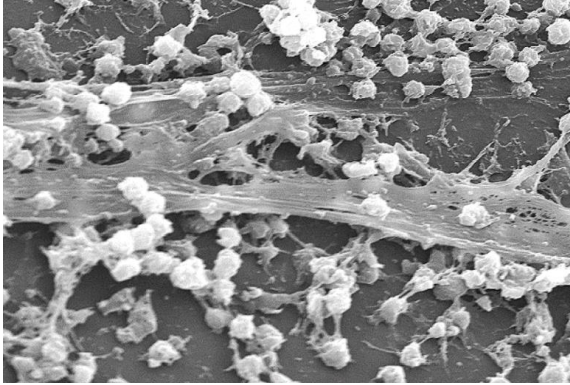
Gram boyama 1800'lü yıllarda tanımlanmış kolay uygulanabilirliği, ucuz olması ve tanı koymada yardımcı olması nedeniyle rutin uygulamaya girmiştir. Ancak etkinliği sorgulanmaktadır. Spesifitesi yüksek olmakla birlikte sensitivitesi oldukça düşüktür. Tek başına protez çevresi enfeksiyonu tanısı koydurmada yetersizdir [63].

2.3.2.6. İntraoperatif kültür

Tanıda altın standart yöntem intraoperatif dönemde alınan kültürlerde etken mikroorganizmanın üretilmesidir [64, 65]. Alınan örnekler uygun besiyerlerine ve kan kültürü şişelerine ekilmelidir. Yanlış negatif sonuçların nedenleri arasında yetersiz materyal, etken mikroorganizmanın virulansının düşük olması, biyofilmler ve hastanın profilaktik antibiyotik kullanımı bulunmaktadır [66].

2.3.3. Biyofilm

Biyofilm oluşumu, canlı veya cansız yüzeylerde meydana gelebilir. Nem miktarı ve besin maddeleri gibi uygun ortamlar biyofilm oluşumunu arttırmaktadır. Biyofilm oluşumuna bakteri suşlarının karakteri, yüzey özellikleri, pH, sıcaklık gibi çeşitli çevresel faktörler etki etmektedir [67]. Protez enfeksiyonunda en yaygın rastlanan suşlar *Staphylococcus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Bacillus*, *Alcaligenes*, *Flavobacterium* türleridir [35]. Biyofilm tabakaları aynı zamanda mikroorganizmaları faj atıklarından, ozmotik strese, antibiyotiklerden ve toksik bileşiklerden korumaktadır [68]. Biyofilmin oluşturduğu koruyucu tabaka sayesinde de mikroorganizmalar tedaviye dirençli hale gelirler [35].



Şekil 3. Biyofilm tabakası [69]

Protez yerleştirildikten sonra bu cansız yapının çevresi konakçının fibrin, fibrinojen ve plateletleri ile kaplanır (Şekil 3). Oluşan bu doku, lökositlerin protezin çevresine yapışmasına izin vermemektedir. Direkt yolla veya kan yoluyla bakteriyel bulaş gerçekleşecek olursa lökositler ve bakteri arasında bu yüzeyde yarış başlar [70]. İlk

aşamada yüzeye yapışan bakteriler birbirleri arasında mikrokoloniler oluştururlar [33]. Bu mikrokolonilerin arasında ‘*quorum sensing*’ olarak adlandırılan ve bakterilerin biyofilm içerisinde birbirleriyle iletişim sağladıkları bir sistem önemli rol oynamaktadır. Bu sistem sayesinde bakteriler kendileri içerisinde yaşamaya elverişli koloniler meydana getirirler [71]. İkinci aşamada ise bakteriler çoğalarak, fizyolojik adaptasyonlarını arttırmak için ekzopolisakkarit üretirler. Böylelikle biyofilm tabakası oluşmaya başlar. Biyofilm olgunlaştıkça üst tabakalardan kopmalar gerçekleşir ve kopan bu hücreler yeni biyofilm odaklarını oluşturmak üzere ayrılır. Bu süreç tekrarlandıkça biyofilm süreklileşir ve sağlamlaşır. Hücre grupları yüzeylerinde glikokaliks yapıdaki tabakayı üretirler ve bu tabaka sayesinde inflammatuar mediatörlerin salgılanmasına yol açarlar. İnflammatuar mediatörler de kronik inflamasyona ve doku nekrozuna yol açar. Glikokaliks tabakası aynı zamanda konakçının bağışıklık sisteminden korunmayı sağlar ve alınan kültürlerde yanlış negatifliğe yol açabilir [33]. Bir başka direnç mekanizması olarak bakteriler, stres altında ‘*stress response genes*’ üretimi yaparak daha dirençli fenotipler oluştururlar. *S. aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi bakteri türleri mutasyona uğrayarak hücre içerisinde yaşayabilen ve tekrarlayan enfeksiyonlara yol açan küçük koloni varyant (KKV) suşlarını oluştururlar [71]. KKV suşları hücre içinde yaşamaları nedeniyle kültürlerde üretilmesi zor suşlardır [72, 73]. Ultrasonik dalgalar ile biyofilm tabakasının parçalanması, bakterilerin kültürlerde üretilmesinde yardımcı olabilmektedir. İmplantın vortekslenmesi veya alınan materyalin bistüri ile hafifçe kazınması da kültürde üremeyi kolaylaştırabilir [59].

2.3.4. Görüntüleme yöntemleri

2.3.4.1. Direkt grafiler

Direkt grafiler tanı aşamasında ilk olarak başvuru ve rutin olarak istenen tetkiklerdendir. İlgili bölgenin iki yönlü grafisi ve gerekirse spesifik direkt grafiler incelenmelidir. Aseptik gevşeme ve periprostetik enfeksiyon tanısı ayırımında sadece direkt grafi yetersiz kalmaktadır. Direkt grafilerde dikkat edilmesi gereken noktalar:

- *Periost yapısının reaksiyonu
- *Yeni kemik oluşumunun olup olmadığı
- *Kemikte herhangi bir alanda rezorpsiyona bağlı lizis varlığı

*Endosteal saçaklanma ('scalloping')

*Protez ile kemik arasında radyolüsens alan olup olmadığı

2.3.4.2. Ultrasonografi

Periprostetik enfeksiyon tanısında ultrasonografinin yeri oldukça sınırlıdır. Ulaşılması zor olan kalça artroplastilerinde eklemde aspirasyon ya da doku biyopsisi için örnek alma sırasında fayda sağlamaktadır. Bununla birlikte tanı için duyarlılığının ve özgüllüğünün yüksek olmaması ve uygulayan kişiye bağımlı olması nedeniyle rutin uygulamada tercih edilmemektedir [74].

2.3.4.3. Kemik sintigrafisi

Periprostetik enfeksiyon tanısında Tecnetium-99m ve Galyum 67 sintigrafilerinden yararlanılabilir. Bunun yanı sıra İndium işaretli lökositlerin kullanıldığı sintigrafi diğerleriyle karşılaştırıldığında sensitivite ve spesifitesi daha başarılı bulunmuştur [75]. Duyarlılığı ve özgüllüğü arttırmak için teknesyum işaretli sulesomab gibi yöntemler de denenmektedir [76, 77].

2.3.4.4. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

MRG, periprostetik enfeksiyon tanısında başvuru alan diğer bir görüntüleme yöntemidir. Ancak uygulanan implanttan dolayı artefakt oluşması görüntü kalitesini olumsuz etkilemektedir. Artefakt oluşmaması için özel yazılım ve ayarlamalar yapmak gerekmektedir. Periprostetik enfeksiyonların erken aşamasında direkt grafide bulgu olmasada, MRG'da kemik iliği anormallikleri saptanabilmektedir. Cerrahi planlamadan önce yumuşak doku içinde veya kemikte apse varlığının araştırılmasında MRG önerilmektedir.

2.3.5. Sınıflandırma

Periprostetik enfeksiyonun tedavi algoritmasını etkileyen faktörler enfeksiyonun oluşum zamanı, semptomların başlama süresi veya hastanın immün sisteminin durumu olarak gösterilebilir. Bu parametrelere göre farklı tedaviler önerildiği için tedavi planının belirlenmesi bu enfeksiyonların sınıflandırılması ile mümkün olmaktadır. Segawa ve ark. 1999 yılında yaptıkları çalışmada, ilk cerrahi üzerinden geçen süreye

ve semptomların ne kadar süredir var olduğuna göre bir sınıflandırma tanımlamışlardır [78]. Bu sınıflandırmaya göre periprostetik enfeksiyonlar şu şekilde sıralanabilir:

- Pozitif intraoperatif kültür
- Erken postoperatif enfeksiyon
- Akut hematogen enfeksiyon
- Geç kronik enfeksiyon

Tablo 2. Periprostetik enfeksiyon sınıflandırması

	Tip 1	Tip 2	Tip 3	Tip 4
Zamanlama	İntraoperatif kültür pozitifliği	Erken postoperatif enfeksiyon	Akut hematogen enfeksiyon	Geç kronik enfeksiyon
Tanım	> 2 kültür pozitifliği	Cerrahiden sonraki ilk 1 ay içerisinde	Daha önceden problemi olmayan proteze uzak bir odaktan hematogen yayılım	> 1 ay

2.3.5.1. Pozitif intraoperatif kültür

Hastanın klinik ve laboratuvar bulguları periprostetik enfeksiyon düşündürmemektedir. Operasyon sırasında gönderilen en az iki kültürde aynı etken üretilmesi tanıyı koydurur. Ortak görüş olarak tedavide implantların tekrar çıkarılması önerilmemektedir. En az 4-6 hafta spesifik etkene yönelik İV antibiyotik tedavisi uygulanır. Literatürde başarı oranları %90 olarak bildirilmektedir.

2.3.5.2. Erken postoperatif enfeksiyon

Ameliyattan sonra ilk dört hafta içerisinde gelişen enfeksiyonlardır. Kendi içerisinde derin ve yüzeysel olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Erken yüzeysel enfeksiyonda lokal ısı artışı ve inflamasyon bulguları mevcuttur. Sinüs traktı beklenen bir bulgu değildir. Enfeksiyon derinleşmediği için implant üzerinde ve eklem kapsülüne uzanım

beklenmez. Erken derin enfeksiyonda ise derin dokularda ve implant üzerinde enfeksiyon mevcuttur. Semptomları maskeleyebileceğinden ve yanlış kültür negatifliklerine yol açacağından dolayı ampirik antibiyotik kullanımı önerilmez. Literatürde önerilen tedavi cerrahi debridman ve yıkamadır. Postoperatif dönemde en az altı hafta İV antibiyotik uygulanır. Cerrahi debridman ve yıkama tedavisinin başarı oranı literatürde %90 olarak bildirilmektedir [79]. Etken genellikle *S. aureus* ve koagülaz negatif stafilokoklardır (KNS).

2.3.5.3. Akut hematojen enfeksiyon

Vücudun herhangi bir bölgesindeki enfeksiyon odağından hematojen yolla yayılımla meydana gelir. Literatüre bakıldığında hematojen yayılım genellikle ağız içi veya genitoüriner sistem enfeksiyonları kaynaklı gerçekleşmektedir [80, 81]. Sinüs traktı erken dönemde beklenmese de geç dönemde görülebilmektedir Mikroorganizmalar implanta ve derin dokulara yayılıp derin enfeksiyon yaratmaktadır En çok tespit edilen mikroorganizmalar streptokoklar iken bunu *S. aureus* ve gram negatif basiller takip eder [71]. Tedavide henüz ortak görüş sağlanamamıştır. İmplantın yerinde bırakılıp IV antibiyotik ile tedavi önerilmektedir.

2.3.5.4. Geç kronik enfeksiyon

Geç kronik enfeksiyon, protez uygulandıktan dört hafta sonra semptomların başlaması ve bulguların kronikleşmesi sonucunda görülür. Eklem hareketlerinde giderek artan ağrı tespit edilir. Klinik çok çeşitli olabilmektedir. Ateş, halsizlik gibi sistemik bulgular görülebilmekle beraber daha sinsi bir şekilde sistemik bulgular olmadan müphem bir ağrıya hasta başvurabilir. Tedavide ortak görüş mevcut protezin çıkarılıp geniş debridman ve yıkama uygulanması gerektiğidir. Etken olarak başta *S. aureus* olmakla birlikte KNS, anaeroblar ve *Propionibacterium* türleri görülmektedir [71]. Çoğunlukla implant çevresinde oluşan biyofilm tabakası antibiyotik tedavilerini başarısız kılmaktadır. Bu yüzden protezin çıkarılıp çevre enfekte dokuları geniş bir şekilde debride ederek mikroorganizma yükü azaltılmaktadır. Yüksek volümlü sıvılarla yıkama ile kalan mikroorganizmaların azaltılması ve dokuların kanlanması artırılması amaçlanmaktadır.

Hastanın morbidite ve mortalite oranını etkileyen faktörler şu şekilde sıralanabilir:

- İleri yaş
- Alkol ve sigara kullanımı
- Kronik malnütrasyon (albumin <3.0 gr/dl)
- İnsülin kullanımını gerektiren diyabet
- Karaciğer yetmezliği
- Böbrek yetmezliği
- İmmüsupresif ilaç kullanımı
- Malignite öyküsü
- Sistemik inflamatuvar hastalıklar
- HCV ve HIV

2.4. Tedavi

Periprostetik enfeksiyonların tedavisini etkileyen birçok değişken vardır. Semptomların başlama süresi, hastanın bağışıklık durumu, hastanın ek komorbiditeleri, cerrahi alanın durumu, etken mikroorganizmanın tipi ve hastanın beklentileri tedavi şeklini tamamen değiştirebilir. Periprostetik enfeksiyon tedavisinde tüm bu değişkenler göz önüne alındığında tedavi seçenekleri aşağıdaki gibi sıralanmaktadır:

- Antibiyotik supresyon
- Cerrahi debridman
- Tek aşamalı revizyon
- İki aşamalı revizyon
- Üç aşamalı revizyon
- Rezeksiyon artroplastisi
- Artrodez
- Amputasyon

2.4.1. Antibiyotik supresyon

Antibiyotik supresyonu, mevcut protez çıkarılmadan oral ya da IV antibiyoterapi ile enfeksiyon tedavisidir. Enfeksiyon düşünülen hastadan etkeni üretmek ve bu etkene spesifik antibiyotik ile uzun süreli tedavi verilmesini içermektedir. Etken

mikroorganizmanın kültürde üretilmesi ve spesifik antibiyotik tedavisi tek başına pek tercih edilen yöntemlerden birisi değildir. Bu yöntem erken cerrahi enfeksiyonlarda, cerrahi kabul etmeyen veya ek komorbiditeleri nedeniyle cerrahi uygulanamayan hastalar için tercih edilir. Bu tedavinin tek başına uygulanabilmesi için aynı zamanda protezde gevşeme bulguları ve dizilim bozukluğu olmaması gerekmektedir. İmipenem, amikasin, ofloksasin, vankomisin gibi antibiyotikler hızlı büyüyen bakteriler için etkin, rifampisin ise hem aktif hem de latent *S. epidermidis* suşlarına etkindir [82]. Segreti ve ark. uzun süreli IV antibiyotik supresyon tedavisinin, 18 hastanın 15'inde iyi sonuçlandığını; erken tanı ve vakit kaybetmeden başlanan antibiyoterapinin başarıda etkili olduğunu bildirmişlerdir [83].

2.4.2. Cerrahi debridman

Bu tedavi prosedürü, erken enfeksiyon tanısı alan ve protezde gevşeme bulgusu olmayan hastalar için uygundur. Protezin çıkarılmadan hareketli kısımlarının değiştirilerek (insert) çevredeki enfekte dokuların geniş eksizyonu ve yıkama yapılması olarak tanımlanmaktadır. Cerrahi debridman, semptom süresi iki haftadan az olan, fistülü olmayan, protezde gevşeme bulgusu olmayan, revizyon cerrahisini tolere edemeyecek veya intaoperatif kültür pozitifliği olan hastalarda uygulanabilir [83]. Literatürde bu tedavi prosedürü için %18-52 oranında başarı bildirilmektedir [84]. Artroskopik debridman ise, başarı şansı oldukça düşük olduğu için ortak görüş olarak önerilmemektedir [85].

2.4.3. Tek aşamalı revizyon

1980'li yıllarda Bucholz ve ark. gentamisin eklenmiş kemik çimentosunun lokal antibiyotik salınımını sağladığını tanımladıktan sonra tek aşamalı revizyon cerrahisi literatüre girmeye başlamış ve tüm dünyada kullanılır hale gelmiştir [86]. Bu tedavi prosedürü için doğru hasta seçimi çok önemlidir. Genç hastalarda, akut enfeksiyon tanısı alan olgularda, antibiyotiklere duyarlı ve virülansı düşük etken mikroorganizma üretilen hastalarda daha sık tercih edilmektedir. Revizyon cerrahisini kaldıramayacak, ek hastalıkları olan yaşlı hastalarda ise tek aşamalı revizyon cerrahisi düşünülebilir. Tekrar enfeksiyon oranları %8,3-12,3 olarak bildirilmekle beraber yüksek virülanslı mikroorganizmalar veya gram negatif mikroorganizmalar ile enfekte hastalarda başarı

oranın düştüğü bilinmektedir [87]. Literatürde genel görüş tek aşamalı revizyon cerrahisi uygulanacak ise hastanın titizlikle seçilmesi yönündedir.

2.4.4. İki aşamalı revizyon

İki aşamalı revizyon cerrahisinin ilk aşamasında, ortamda bulunan tüm implantlar veya yabancı cisimler çıkarılır. Enfekte dokuların debridmanı ve yıkama yapılır, ortam nekrotik dokulardan temizlenir. Mikrobiyolojik etken tespiti için farklı bölgelerden kültür alınır. Protez çıkarılmasının ardından eklemde oluşan boşluğu doldurmak ve lokal antimikrobiyal salınımı için spacer yerleştirilir. Hasta aynı zamanda sistemik antibiyotik tedavisi alır. Enfeksiyon eradike edildikten sonra mevcut spacer çıkarılır ve protez implante edilir. Periprostetik enfeksiyonların tedavisinde en sık kullanılan tedavi yöntemi iki aşamalı revizyon cerrahisidir [88]. Bu teknik, akut hematogen enfeksiyonların başarısız tedavisinde veya kronik enfeksiyonların (biyofilm oluştuktan sonra) tedavisinde kullanılmaktadır [88, 89]. Literatürde iki aşamalı revizyon tekniğinin genel olarak tek aşamalı revizyon cerrahisine oranla ülkemizde ve tüm dünyada daha çok tercih edildiği bildirilmektedir [90]. İki aşamalı ve tek aşamalı cerrahilerin karşılaştırıldığı çalışmalarda tek aşamalı cerrahide re-enfeksiyon oranı %10,2 iken iki aşamalı cerrahide %5,6 olarak bildirilmektedir [91]. Bu tedavinin avantajı, etken mikroorganizmaya özgü spesifik antibiyotik tedavisinin yapılmasına olanak sağlaması, nihai cerrahiden önce laboratuvar ve klinik parametrelerle enfeksiyonun eradikasyonundan emin olunabilmesidir. Diğer avantajları ise oluşan boşluğun spacer ile doldurularak, yumuşak doku kontraktürlerinin önlenmesi, bunun sonucunda da daha iyi fonksiyonel sonuçlar ortaya çıkarıp eklem diziliminin sağlanması ve hastanın bir sonraki cerrahiye kadar geçen sürede hayat konforunu arttırmasıdır [92, 93]. Ölü boşluk doldurulmadığında (rezeksiyon artroplastisi) eklem fibrotik dokularla kaplanarak eklem hareketini kısıtlamakta, hastanın konforunu ve sonraki cerrahileri zorlaştırmaktadır. Rezeksiyon artroplastisi bu nedenlerle çok tercih edilen bir yöntem değildir. Spacer uygulandıktan sonra enfeksiyonun eradikasyonu ve ikinci aşamaya geçiş ortalama üç ayı bulabilmektedir. Kültür negatif ve Metisiline dirençli mikroorganizmalar başarı şansını 2-4 kat azaltmaktadır [94, 95]. Enfeksiyon eradikasyonu için yeterli klinik ve laboratuvar yanıt alınamadığında yıkama, debridman ve yeniden spacer değişimi uygulanabilmektedir. Ancak tekrarlanan

ameliyatlar hastalardaki morbidite/mortaliteyi artırabilmektedir. Antibiyotikli spacer direkt olarak enfekte olan eklem bölgesinde lokal tedaviyi sağlar [96]

Geniş debridman ve yıkama sonrası oluşan boşluğa spacer yerleştirildikten sonra, eğer kültürde etken mikroorganizma üretilenildiyse, bu mikroorganizmaya etkili antibiyotik; üretilenmediyse muhtemel mikroorganizmalara karşı geniş spektrumlu antibiyotikler parenteral olarak başlanır. En az 6-8 hafta boyunca İV antibiyotik alan hasta, haftalık klinik ve laboratuvar bulguları ile monitörize edilir Laboratuvar testleri normale dönen ve klinik olarak enfeksiyon belirtisi göstermeyen hasta en az iki hafta antibiyotik tatili sonrası takiplerinde enfeksiyon belirtisi göstermiyorsa nihai cerrahi uygulanır. Literatürde metisiline dirençli suşların prevalansının giderek arttığı bildirilmektedir. MRSA suşlarında vankomisin ve teikoplanin en çok kullanılan standart tedavi olmakla birlikte son zamanlarda vankomisine de direnç geliştiren suşlar üremeye başlamıştır [97].

2.4.5. Antibiyotikli çimento

Borden ve ark. tarafından 1987 yılında antibiyotikli spacer uygulanmış ve %80'den fazla başarı sağlandığı bildirilmiştir. Lotke ve Boothe ise antibiyotikli spacer kullanımı sonrası % 96 başarı oranı sağladıklarını raporlamışlardır [98]. Antibiyotikli spacer'lar çok uzun zamandır klinik uygulamalarda kullanılmaktadır. Antibiyotikli spacer ile başarı oranı, spacerların kullanılmadığı uygulamalarla karşılaştırıldığında oldukça yüksektir [94, 95, 98]. Bunun yanında antibiyotik yüklü spacer'lardan salınan antibiyotik miktarlarının ilk iki gün yüksek olduğu ancak sonraki günlerde bu miktarın oldukça düştüğü ve aslında uygulanan yöntemin yetersiz olabileceği de bildirilmiştir [99, 100].

Spacer'ların hazırlanış şekilleri, içine karıştırılacak antibiyotiklerin dozları ve sinerjistik özellikleri gibi pek çok konu literatürde sıkça tartışılan konulardandır. Çimentoyla karıştırılacak antibiyotiğin bazı özellikleri olması gerekir. Bunlar:

- Termostabilite
- Suda çözünürlük
- Bakterisidal etki
- Yeterli süre salınım
- Geniş spektrum

- İrritan veya alerjen olmama
- Çimentonun mekanik özelliklerini bozmamasıdır.

Tespiti yapılan erken-orta-geç dönem enfeksiyonların revizyon uygulamalarında muhtemel etkenlere yönelik geniş spektrumlu, ısıya dayanıklı antibiyotikler içeren spacer hazırlanır. Bu spacer'lar eklem bölgesine yerleştirilir ve böylece sistemik antibiyotik uygulamasına lokal antibiyotik salınımı ile destek verilir [98]. Ancak spacer hazırlanması esnasında gerçekleşen PMMA polimerizasyonu ekzotermik bir reaksiyon olduğu için spacer içerisinde kullanılan antibiyotiğin ısıdan etkilenip etkinliğini kaybetmemesi gerekir. Ayrıca antibiyotiğin dokulara rahat yayılım gösterebilmesi için vücut ısısında suda çözünebilir olması; geniş spektrumlu bakterisidal etkinliğe sahip olması; uzun bir süre lokal salınım yaparak potansiyel patojenlere karşı etkinlik gösterebilmesi gerekmektedir. Literatürde tartışılan konulardan biri çimentonun içine hangi antibiyotiğin ne kadar dozda karıştırılacağıdır. Spacer içerisine konulan antibiyotik ile lokal olarak yüksek doku antibiyotik konsantrasyonu sağlanması amaçlanmaktadır. Ancak bu antibiyotik dozu sistemik olarak güvenli doz aralığında kaldığı ön görülmektedir. İnsanlarda, yüksek doz (10,5 g) vankomisin güvenli olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur [101]. Bunun yanında aminoglikozid grubu antibiyotik içeren çimento ve yüksek doz vankomisin kullanımı ile akut böbrek yetmezliği geliştiren olgular da bildirilmiştir [102, 103]. Sistemik kullanım için seçilen antibiyotikler kültür sonucuna veya muhtemel mikrobiyolojik etken-etkenlere yönelik olup, genellikle tek başına vankomisin, gentamisin, tobramisin, sefatoksin, eritromisin ya da bunların kombinasyonlarıdır [104]. Sistemik antibiyotik tedavisi genellikle altı hafta sürmektedir [8].

Spacer ameliyat esnasında hazırlanır ve polimerizasyon ısısına dayanıklı termal stabilizeye sahip antibiyotikler eklenir (vankomisin, gentamisin vb.) [31, 105, 106]. Spacer kullanılmadan protez çıkarılıp sonraki aşamalar için beklenirse, meydana gelen eklem boşlukları fibröz dokular ile dolar. Kas ve ligamentlerde oluşan kontraktürler ikinci aşamanın sağlıklı geçmesini engelleyerek morbiditeyi artırır. Spacer'ın mekanik dayanımı ve biyo-uyumluluğu olumlu yönlerindendir. Ancak poroz olmayan yapısı nedeniyle içeriğinde bulunan antibiyotiğin salınımının istenilen düzeyde olmaması önemli bir dezavantajdır. Literatürde, günümüzde kullanılan antibiyotik yüklü spacer'ların antibiyotik salınım süre ve etkin zaman aralıklarının bir ila iki gün

arasında olduğu bildirilmiştir [99, 107]. Konvansiyonel yöntemlerle (spacer uygulaması, revizyon cerrahisi vb.) yapılan periprostetik enfeksiyon tedavisinde başarı oranı %70-80 arasında bildirilmektedir [108, 109]. Bu başarı oranında dahi hastanın uzun süre hastanede yatması, birkaç kez ameliyat olması ve uzun süre sistemik antibiyotik kullanması gerekmektedir. Uzayan tedavi süreci ve tekrarlayan cerrahi işlemler neticesinde komplikasyon oranları artmakta, hastanın yaşam kalitesi düşmekte, bunun yanı sıra ekonomik olarak ciddi kayıplar (Mayıs 2023 fiyatları ile aylık sistemik antibiyotik tedavi maliyeti yaklaşık 47.000 TL civarındadır) meydana gelmektedir. Periprostetik enfeksiyonun önlenmesi amacıyla spacer'lara eklenen antibiyotikler 2-4 gün süresince bölgede koruma sağlamakta ancak bu sürenin sonunda minimum inhibitör konsantrasyon değerinin altına düşerek etkisi azalmaktadır.

Literatürde çeşitli antibiyotikler ile çimento karışımlarının etkinlikleri araştırılmıştır. Yapılan bir çalışmada çimentoya konulan gentamisin dozunun 1 gramdan 4 grama yükseltilmesinin lokal salınan antibiyotik dozunu arttırdığı ancak bakteri kolonizasyonunu azaltmada farklılık yaratmadığı gösterilmiştir [110]. Başka bir çalışmada vankomisin eklenmiş kemik çimentosuna tobramisin eklenmesinin vankomisin salınımını da artırarak etki ettiği gösterilmiştir [111]. Aminoglikozid antibiyotiklerin (gentamisin, tobramisin) stafilokoklar, streptokoklar ve gram negatif basiller üzerine bakterisidal etkinlikle iyi bir salınım yaptığı gösterilmiştir [86]. Bu antibiyotiklerin çimento içerisindeki antimikrobiyal başarı oranı %85-90 olarak bulunmuştur [112]. Piyasadaki gentamisin içeren çimento ile gentamisin + vankomisin içeren çimento *in vitro* olarak karşılaştırıldığında, vankomisin eklenmiş çimentonun metisiline dirençli *S. aureus* suşlarında daha etkin olduğu gösterilmiştir Bu nedenle multibakteriyel enfeksiyonlarda ve yüksek riskli girişimlerde kombinasyon tedavileri önerilmektedir [113]. Geçici spacer olarak yerleştirilen antibiyotikli sementin mekanik özellikleri kalıcı fiksasyon için kullanılan sement kadar önem arz etmeyebilir. Piyasada hazır olarak satılan antibiyotikli sementlerde kalıcı fiksasyon göz önünde bulundurularak daha düşük dozlarda antibiyotik kullanılmaktadır. Elle karıştırılan sement ile hazır antibiyotik karıştırılmış olarak satılan sementler karşılaştırıldığında, antibiyotik salınımının homojenitesi üzerinde anlamlı farklılık tespit edilmemiştir [114]. Bunun yanında elle karıştırılan sementten yeterli antibiyotik salınmadığını, salınımı arttırmak için ek yöntemlere başvurmak gerektiğini bildiren yayınlar da

mevcuttur [115]. Çimentodaki porozitenin artışıyla antibiyotik salınımı arasında doğru orantı olduğunu belirten yayınlar olsa da [116], bunun aksini bildiren yayınlar da mevcuttur [110]. Yapılan bir çalışmada poroziteyi arttırmak için hidrojen peroksit kullanımının antibiyotik salınımını azalttığı, tel ırpıcı ile karıştırıldığında elle karıştırmaya göre porozitede anlamlı artış tespit edilmese de antibiyotik salınımında anlamlı artış olduğunu bildirilmiştir [117]. Çimentonun yüzey alanının artırılması da antibiyotik salınımını etkilemektedir. Daha küçük boncuklarla hazırlanmış antibiyotikli çimentodan daha fazla antibiyotik salındığı gösterilmiştir [118]. Başka bir çalışmada polimetilmetakrilat monomerini %50 azaltarak yerine polivinilprolidin eklenmesinin antibiyotik salınımını arttırdığı belirtilmiştir [86].

Spacerlar statik (hareketsiz) veya eklem hareketine izin veren olmak üzere iki şekildedir. Statik spacer 1990'lerden sonra yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. Beş yıllık takipte %93,5; 10 yıllık takipte %85 başarı bildirilmiştir [119]. Statik spacer'ın avantajları eklemde harekete izin vermeyerek yumuşak doku iyileşmesini kolaylaştırmaları ve lokal antibiyotik salınımı gerçekleştirmeleridir. Dezavantajı ise eklemde hareket olmadığı için günlük aktiviteleri gerçekleştirmekte güçlükler yol açmaları ve kemik kaybına yol açmalarıdır. Kemik kaybının nihai cerrahiye bekleme süresiyle orantılı olduğu gösterilmiştir [120, 121]. Statik spacerlar aynı zamanda cerrahi yaklaşımı da zorlaştırmaktadır. Dizin uzun süre ekstansiyonda kalması quadriseps kasının kılcalmasına ve kapsül gerginliğine yol açmaktadır. Böylece cerrahi yaklaşım için quadriseps snip, VY plasti veya tibia tüberkül osteotomisi gibi genişletilmiş yaklaşımlara ihtiyacı arttırmaktadır. Geniş diseksiyonlarda sınırlandırılmış protez ihtiyacı da doğabilmektedir. Harekete izin veren spacer'larla ilgili literatürde statik dolgulara benzer enfeksiyon eradikasyon sonuçları gösterilmektedir [122]. Harekete izin vererek günlük aktivite kısıtlamasının minimum olduğu ve üstüne yük verilebilmesi avantajları arasındadır. Ayrıca kemik kaybının statik spacerlara göre daha az olduğu bildirilmiştir [123].

2.4.6. Üç aşamalı revizyon

Çok kabul görmüş bir teknik olmamakla birlikte ciddi kemik kaybı olan vakalarda tercih edilebilmektedir. Birinci aşama diğer revizyonlarda olduğu gibi protezin çıkarılıp debridman yapılmasını ve antibiyotikli spacer yerleştirilmesini içerir. 3-12 ay

sonra ikinci aşamada otogreft veya allogreft ile rekonstrüksiyon yapılır ve yaklaşık 9 ay sonra da çimentosuz komponentlerle nihai cerrahi uygulanır.

2.4.7. Rezeksiyon artroplastisi

Fonksiyonel sonuçları ve hasta memnuniyeti iyi olmayan bu cerrahi çoklu cerrahileri kaldıramayacak hastalarda uygulanmaktadır. Enfeksiyonun eradikasyonu açısından iyi bir seçenek olmakla birlikte hastaların ağrıları çoğu zaman geçmemekte, ekstremiteler arasında eşitsizlik olmakta ve hasta mobilizasyonu açısından sorun yaşanmaktadır.

2.4.8. Artrodez

Tedaviye dirençli diz protezi çevresi enfeksiyonlarında endikedir. Rekonstrüksiyonun mümkün olmadığı ciddi kemik kaybı olan, beklentisi düşük olan hastalarda uygulanabilir. İntramedüller çivi, plak veya sirküler eksternal fiksator ile artrodez işlemi uygulanabilir.

2.4.9. Amputasyon

Ciddi kemik kaybı olan, hayatı tehdit eden enfeksiyon varlığında veya vasküler yaralanması olan hastalarda son çare olarak uygulanır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Onay

Çalışmanın etik kurul onayı, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 2022/2 OMÜ HADYEK karar numarası ve E-68489742-604.02.03-254615 başvuru numarasıyla alınmıştır. Çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Proje Yönetim Ofisi'nden PYO.TIP.1904.22.016 proje numarası ile desteklenmiştir.

3.2. Deney Hayvanı Seçimi

Hayvan deneyleri Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Merkezi'nde (OMÜ DEHAM) gerçekleştirildi. Çalışmada, ortalama 8-10 haftalık; 300-320 gram ağırlığında 30 adet Wistar albino sıçan kullanıldı. Tüm sıçanlar, havalandırılmalı, 22±1 °C, %55-60 nem koşullarında, 12 saat aydınlık/karanlık döngüsünde, tekli kafeslerde barındırıldı; standart sıçan yemi (Korkutelim Yem, Antalya, Türkiye) ve su sistemiyle ad libitum olarak beslendi.

3.3. Grupların Oluşturulması

Tüm sıçanlarda ilk aşama cerrahi olarak periprostetik enfeksiyon modeli oluşturuldu. Daha sonra sıçanlar her grupta 10'ar adet olmak üzere rastgele 3 gruba ayrıldı. Tüm gruplarda ikinci aşama cerrahi olan implant çıkarılıp yıkama ve debridman yapıldıktan sonra tedavi amacıyla gerçekleştirilen uygulamalar Tablo 3'te belirtilmiştir.

Tablo 3. Çalışma grupları ve tedavi uygulamaları.

Grup	Spacer	Tedavi
Kontrol	Yok	
Grup 1	1 gram sement + 25 mg vankomisin	Sistemik antibiyotik ve analjezik
Grup 2	1 gram sement + 75 mg vankomisin	

Sistemik antibiyotik: Günde bir kez kas içi vankomisin (88 mg/kg) + gentamisin (6 mg/kg), 28 gün. Analjezik: Günde bir kez kas içi deksketoprofen (5 mg/kg) 28 gün.

Spacer için kullanılan vankomisin etken madde Polifarma şirketinden temin edilmiştir. Sistemik antibiyotik tedavisi için vankomisin (Vancomax 1000mg infüzyon çözelti için liyofilize toz içeren flakon, VEM İlaç, Ankara) ve gentamisin (Genta 40 mg/ml enjeksiyonluk çözelti, Menarini, İstanbul) kullanıldı. Analjezi için deksketoprofen (ARVELES 50 mg/2 ml Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Ampul, Menarini, İstanbul) kullanıldı. Anestezi için ketamin (Ketasol %10 Enjeksiyonluk Çözelti, İnterhas Tıbbi ve Kimyevi, Ankara) ve ksilazin (Rompun %2 Çözelti, Bayer, İstanbul) kullanıldı.

3.4. Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* İnokulumu Hazırlanması

Çalışmada bakteriyel materyal olarak Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı kültür koleksiyonunda bulunan *Staphylococcus aureus* ATCC 43300 (MRSA) suşu kullanıldı. Liyofilize olarak koleksiyonda bulunan suşa 1 ml triptik soy broth (TSB) ilave edildi ve çözünür hale getirildi. Bu süspansiyondan 100 mikrolitre alındı ve %7 koyun kanlı agara inokule edildi. Agar, 24 saat 37 derecede inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresi sonunda saf olarak üreyen kolonilerin MRSA olduğunun doğrulanması amacıyla, ticari olarak temin edilen MRSA agara ekimleri yapıldı. İnkübasyon süresi sonunda (24 saat, 37°C) mavi renkli olarak üreyen koloniler MRSA olarak çalışmada kullanılmak üzere doğrulandı.

Staphylococcus aureus (ATCC 43300) suşunun vankomisin ve gentamisin antibiyotiklerine karşı Minimal İnhibisyon Konsantrasyonunun (MİK) değerinin belirlenmesi amacıyla broth mikrodilüsyon yöntemi uygulandı [124, 125]. Bu amaçla *S. aureus*'un TSB içerisinde 24 saatlik kültürleri hazırlandı. Taze kültürler 0.5 McFarland standardına göre 1.5×10^8 kob/ml bakteri içerecek şekilde ayarlandı. Doksanaltı gözlü mikroplyetler üzerinde yapılacak test için, vankomisin ve gentamisinin 0,5-64 µg/ml aralığında 2 katlı sulandırılmalar hazırlandı. Her kuyucuk üzerine ayrı ayrı olmak üzere 20 µl 0.5 McFarland standardına göre ayarlanmış olan bakteri ilave edildi. İnokulumlar aerobik koşullarda 37°C'de 12-24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında mikroplyetlerdeki üreme durumları değerlendirildi. Üremenin olmadığı kuyucuk konsantrasyonu vankomisin ve gentamisin için ayrı ayrı olmak üzere MRSA'ya karşı MİK değeri olarak belirlendi.

Hayvanlara inokule edilecek süspansiyonun hazırlanması amacıyla MRSA

suşu 1000 ml TSB içeren cam şişelerde 37 °C’de 24 saat süreyle üretildi. Süre sonunda 3000 rpm’de 15 dk santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında 20 ml Fizyolojik Tuzlu Su (FTS) ile süspanse edildi ve süspansiyondaki bakteri miktarının hesaplanması için “koloni sayım yöntemi” uygulandı. Bu yöntemle göre süspansiyondan 10¹²’ye kadar 10 katlı seri dilüsyonlar yapıldı ve 10⁸, 10⁹, 10¹⁰’luk dilüsyonlardan 3’er adet %7 koyun kanlı agara 0.1 ml olmak üzere ekim yapıldı. Yapılan ekimler 37°C’de 24 saat inkübe edildi ve süre sonunda 5-20 arası koloni görülen besi yerlerindeki koloniler sayılmak suretiyle süspansiyondaki bakteri miktarı hesaplandı. Süspansiyondaki bakteri konsantrasyonuna göre FTS ile sulandırma yapılarak 1,0 x 10⁵ kob/ml bakteri içeren inokulum hazırlandı.

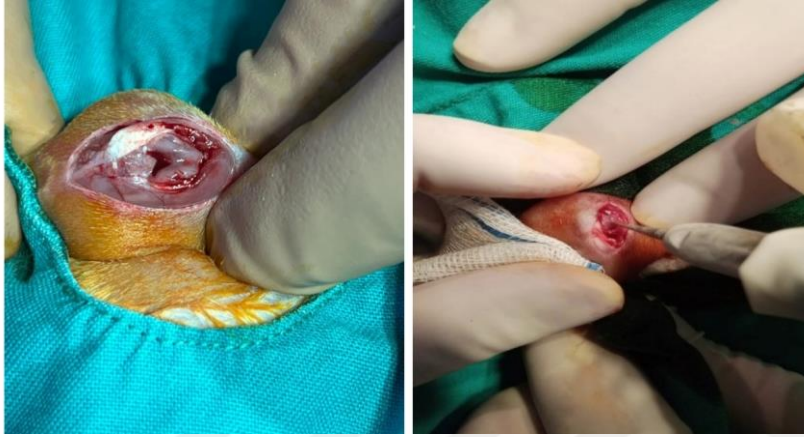
3.5. Periprotetik Enfeksiyon Oluşturulması

Operasyondan bir gün önce cerrahide kullanılacak aletler buharlı otoklavda 134 C°’de 120 dakika sterilize edildi. Sıçanlar ksilazin hidroklorür (6 mg/kg, IM) ve ketamin hidroklorür (60 mg/kg, IM) ile anesteziye alındı. Sağ diz eklemi ve uyluk bölgesi tıraşlanarak kıllardan temizlenerek (sadece sağ diz eklemi opere edildi) steril ortama alındı. Operasyon bölgesi ile tüm alt ekstremitenin antisepsisi %10 povidone iode ile sağlandı (Şekil 4). Sağ dize parapatellar insizyon ile girilip cilt ve cilt altı geçildi (Şekil 4).



Şekil 4. Cerrahi alan sterilizasyon (sol), sağ diz parapatellar insizyon ile cilt-cilt altı geçilmesi (sağ).

Patella laterale devirilip, femur interkondiller notch'a ulaşıldı. Dental burr motoru yardımıyla interkondiller notch üzerinden drillenerek femur medullasına ulaşıldı (Şekil 5). 24 saat 1×10^5 kob/ml MRSA süspansiyonu içinde bekletilen 1 mm x 1 cm boyutundaki kirschner telleri, oluşturulan kavite içerisine implante edildikten sonra üzeri bonewax ile kapatılarak eklemle ilişkisi kesildi (Şekil 6).



Şekil 5. Patellanın laterale devriye edilerek interkondiller notcha ulaşılması ve dental burr ile medullaya doğru drillenmesi



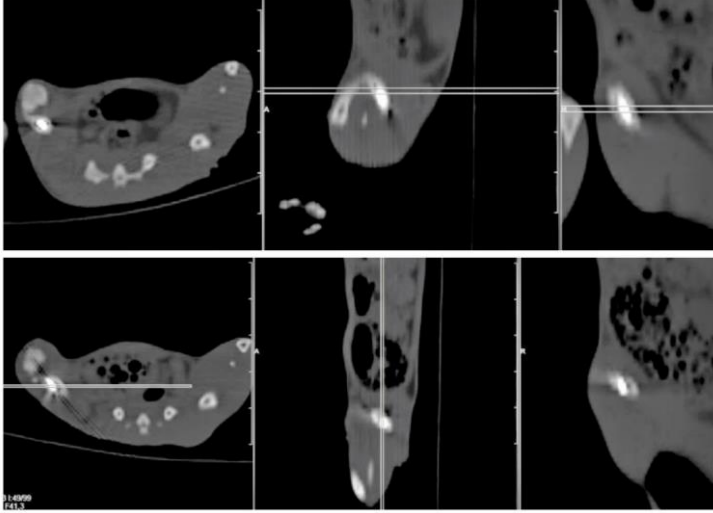
Şekil 6. Kavite içerisine yerleştirilen enfekte K teli

Cilt altı ve cilt kapatıldıktan sonra povidone iode solüsyonu ile yara bölgesi temizlenerek ilk aşama cerrahi girişim sonlandırıldı. Sefazolin (60 mg/kg, IM) ve

deksketoprofen (5 mg/kg IM) operasyondan sonraki üç gün uygulandı. Cerrahi sonrası gün aşırı yara yeri pansumanı yapıp cerrahi alan lokal ısı artışı ve şişlik açısından değerlendirildi. Operasyondan 14 gün sonra her gruptan iki adet sıçana direk grafi ve bilgisayarlı tomografi çekilerek enfeksiyon gelişimi radyolojik olarak doğrulandı (Şekil 7-8).



Şekil 7. Sağ femur X-RAY görüntüleri. Ratların AP ve lateral grafilinde Kirschner tellerinin etrafında radyolüsen alanlar ve kemikte destrüksiyon görülmekte



Şekil 8. Sağ femur BT görüntüleri. Axial, sagittal ve coronal kesitlerde Kirshner teli etrafında kemik destrüksiyonu görülmekte

3.6. İmplant Çıkarılması ve Spacer Uygulanması

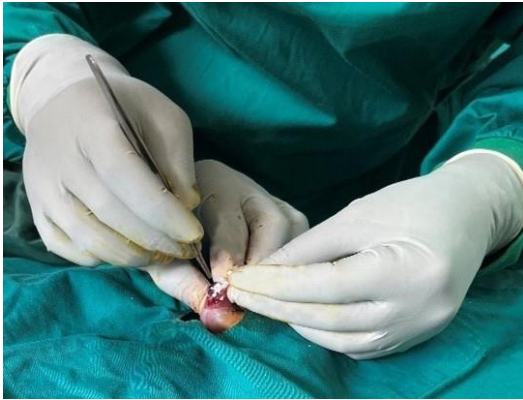
İlk aşama olan periprostetik enfeksiyon modeli oluşturulmasından 14 gün sonra ikinci aşama olan implant çıkarılmasına geçildi. Anestezi (6 mg/kg ksilazin hidroklorür ve 60 mg/kg ketamin hidroklorür, IM) sağlandıktan sonra sıçanlar steril ortama alınıp, %10 povidone iode solüsyonu ile tüm alt ekstremité antiseptisi sağlandı. Eski insizyon hattı üzerinden cilt ve cilt altı geçildi. Patella medialinden artrotomi yapılarak patella laterale deviye edildi. Bonewax kaldırılarak Kirschner teline ulaşıldı ve çıkarıldı. Femur medullasından 0.1 cc örnek alınarak bakteri sayımı için mikrobiyoloji laboratuvarına sevk edildi. Tüm sıçanlarda implant çıkarımı sonrası 20 cc izotonik solüsyon, 20 cc dilüe batikon (%10 oranında), 20 cc izotonik solüsyon ile yıkama sonrası geniş debridman yapıldı.

Belirtilen işlemlerden sonra kontrol grubunda yer alan ratların femur medullası bonewax ile kapatılıp tüm katlar, cilt altı ve cilt sütüre edildi.

İkinci gruptaki sıçanlarda implant çıkarılması, yıkama ve debridman işlemlerinden sonra düşük miktarda vankomisin içeren spacer (1 gram sement+25 mg vankomisin) yerleştirildi. Tüm katlar, cilt altı ve cilt sütüre edildi.

Üçüncü gruptaki sıçanlarda implant çıkarılması, yıkama ve debridman işlemlerinden sonra yüksek miktarda vankomisin içeren spacer (1 gram sement+75 mg vankomisin) uygulandı (Şekil 9). Tüm katlar, cilt altı ve cilt sütüre edildi.

Tüm gruplarda pansuman yapıldıktan sonra gentamisin (6 mg/kg, IM), vankomisin (88 mg/kg, IM), dexketoprofen (5 mg/kg, IM) uygulandı.



Şekil 9. Antibiyotikli spacer'ın yerleştirilmesi

Tüm deney hayvanlarına takip sürecinde günlük 6 mg/kg dozunda gentamisin ve 88 mg/kg vankomisin kas içi uygulandı.

3.6.1. Takip ve örnek alınması

İkinci aşama cerrahi sonrası 1.-3.-7.-14. günlerde tüm ratlardan kan alınarak sistemik antibiyotik düzeyleri ölçüldü. Dördüncü ve altıncı haftalarda her grubun yarısı sakrifiye edilirken kan alınarak antibiyotik düzeyleri ölçüldü. İkinci ve üçüncü gruptaki sıçanlara 1.-3.-7.-14. günlerde ve 4. ve 6. haftalarda sedasyon altında 0.1 cc steril izotonik solüsyon ekleme verilip 2 dakika beklendikten sonra ponksiyon yapıldı. Elde edilen ponksiyon materyalinden de lokal antibiyotik düzeyi ölçüldü. Bu işlemlerden sonra 5 mg/kg dexketoprofen analjezik olarak verildi.

Takip ve örneklerin alınması sonrasında 4. haftada her grubun yarısı, 6. haftada kalan yarısı olmak üzere deney hayvanları sakrifiye edildi. Steril olarak femur kemiği

medullasından 0.1 cc örnek alınarak mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi. Femur kemiği bütün olarak çıkarılarak histopatolojik olarak incelenmek üzere alındı.

3.7. Mikrobiyolojik Bakteri Sayımı

Çalışmada uygulanan tedavi etkinliğinin belirlenmesi amacıyla inokulasyon sonrası 14. gün ve tedavi sonrası 28 ile 42. günlerde eklem ponksiyon sıvısı ve femur medullasından örnek alındı ve sıvı içerisindeki MRSA varlığı ile sayısı belirlendi. Bu aşamada mikrobiyolog kör olarak çalışmıştır ve verilen numunelerin hangi gruptaki hangi deney hayvandan alındığını bilmemektedir. Bu amaçla alınan sıvıların FTS ile 10 katlı sulandırılmaları yapıldı ve MRSA agara inokule edildi. Besiyerleri 37°C’de 24 saat inkübasyona bırakıldı ve süre sonunda besi yerlerindeki koloniler sayılmak suretiyle sinoviyal sıvıdaki MRSA miktarı kob/ml olarak hesaplandı.

3.8. Kromatografik Analiz

Serum ve eklem ponksiyon sıvısında vankomisin analizi amacıyla Lukša ve Marušič tarafından belirtilen metot, bazı modifikasyonlar gerçekleştirilerek uygulandı [126]. Vankomisin hidroklorür (>%95) standart madde (Abcam, Birleşik Krallık), potasyum dihidrojen fosfat (>%99, Merck, Almanya), perklorik asit (%70, Sigma-Aldrich, Almanya), asetonitril (>%99, Sigma-Aldrich, Almanya), ortofosforik asit (%85, Merck, Almanya), ultra saf su (Simplicity 185, Millipore, Merck, Fransa) temin edildi. Kan ve eklem sıvısı antibiyotik analizi için Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografi (LC-20AT, SIL-20AC, CTO-10AS, CBM20A, Shimadzu, Japonya) cihazı, Photo-Diode Array detektörü (SPD-M20A, Shimadzu, Japonya) ve sıvı kromatografi kolonu (C18, 5 µm, 4,6 mm x 250 mm, Gl Sciences, Japonya) kullanıldı. Mobil faz pH’sı Orion 710A+ (Thermo Electron Corporation, Amerika Birleşik Devletleri) ile pH 2,00 ve pH 4,01 kalibratörler kullanılarak ayarlandı.

3.8.1. Mobil faz hazırlanması ve kalibrasyon

Mobil faz 5 mM potasyum dihidrojen fosfat (pH 2,8, fosforik asit ile): Asetonitril (9:1, v:v) ile hazırlanarak 0.8 mL/dk (izokratik) akışta uygulandı. Kolon fırını sıcaklığı 45 °C’de sabit tutuldu. Absorbans dalga boyu 200 nm ve enjeksiyon hacmi 20 µL olarak ayarlandı.

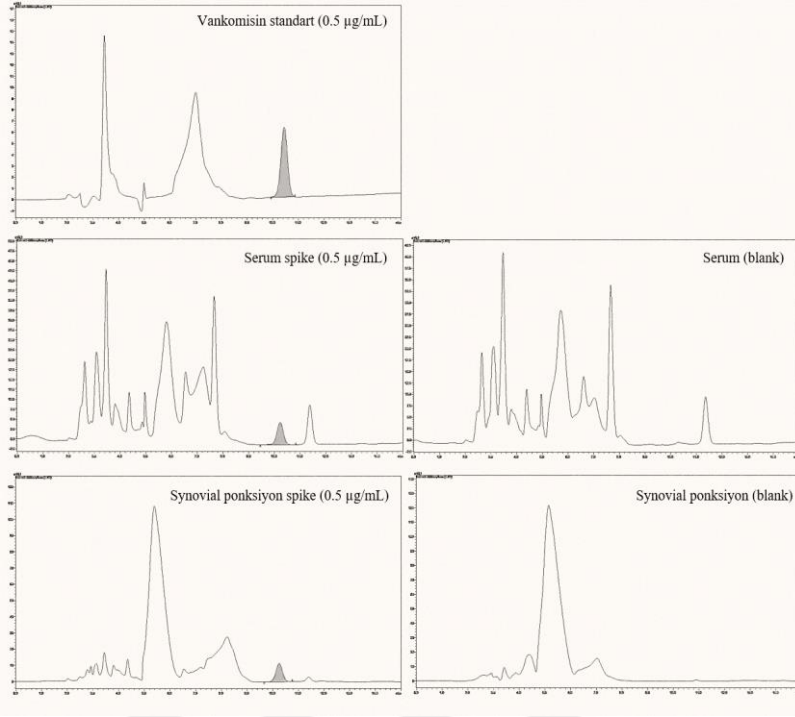
Kalibrasyon amacıyla vankomisin hidroklorür ultra saf su içerisinde çözölürölerek 1000 µg/mL stok konsantrasyon hazırlandı. Stok, ultra saf su ile 0,15625, 0,3125, 0,625, 1,25, 2,5, 5, 10, 20 µg/mL konsantrasyonlara dilüe edildi. Dilüsyonlara 1:50 (v:v) oranında perklorik asit (%70) ilave edilerek enjeksiyon gerçekleştirildi. Her konsantrasyona ait alan belirlenerek kalibrasyon grafiğı oluşturuldu ($R^2=0,996$). Kantifikasyon limiti (LOQ) = 0,1 µg/mL olarak belirlendi. Numunelerde bulunan vankomisin konsantrasyonları, kalibrasyon grafiğından elde edilen formül kullanılarak hesaplandı.

3.8.2. Numune hazırlanması ve geri kazanım çalışması

Serum örneğı (100 µL) santrifüj tüpüne alınarak 880 µL ultra saf su ile dilue edildi. Üzerine 20 µL perklorik asit (%70) ilave edildi. İki dakika karıştırıldı (VM-96B, Jeio Tech, Güney Kore). Örnek 10.000 g kuvvet ile 10 dakika santrifüj (NF 024, Nüve, Türkiye) edildi. Üst faz 0,45 µm por çaplı nylon şırınga filtreden geçirilerek viyale alındı ve enjekte edildi.

Eklem ponksiyon sıvı örneğı (500 µL) santrifüj tüpüne alınarak 480 µL ultra saf su ile dilüe edildi. Üzerine 20 µL perklorik asit (%70) ilave edildi. İki dakika karıştırıldı. Örnek 10.000 g kuvvet ile 10 dakika santrifüj edildi. Üst faz 0,45 µm por çaplı nylon şırınga filtreden geçirilerek viyale alındı ve enjekte edildi.

Geri kazanımın değeriendirilmesi amacıyla serum ya da eklem ponksiyon sıvısı üzerine 0,5, 1 ve 5 µg/mL konsantrasyonlarda spike yapıldı ve numune hazırlama işlemleri daha önce belirtildiğı şekilde gerçekleştirildi. Spike edilen numunelerde belirlenen alan, aynı konsantrasyondaki standart madde alanı ile karşılaştırılarak (Şekil 10) geri kazanım değeri hesaplandı (%83-95).



Şekil 10. Standart madde, serum ve eklem ponksiyon sıvısı spike ve blank kromatogramları. Vankomisin piki koyu renk ile işaretlenmiştir. Örneklerde tespit edilen pik alanı, vankomisin standart madde pik alanı ile karşılaştırılarak miktar belirlenmiştir.

3.9. Patolojik Örnek Hazırlanması

Çalışmanın 28. ve 42. günlerinde steril ortamda yapılan nekropsi ile femur medulla ve korteks örnekleri alındıktan sonra, femur bağlantılarından ayrıldı. Etrafındaki kas ve bağ dokulardan temizlendikten sonra %10'luk formaldehite (Biorad, İstanbul) alınıp 48 saat süreyle fiks edildi. Fiksasyondan sonra akan su altında 6 saat süreyle yıkanan dokular, %10'luk formik asit (Emsure, %98-%100, Germany) solüsyonunda dekalsifiye edilmeye başlandı [127]. Yaklaşık 14 gün boyunca, iki günde bir formik asit solüsyonu yenilemek suretiyle dekalsifikasyon prosedürüne kontrollü bir şekilde devam edildi. Sonrasında formik asiti uzaklaştırmak için akan su altında 6-8 saat yıkanan dokular kemiğin medullasını içerecek şekilde longitudinal ve femurun distalinde lateral kondülleri de içerecek şekilde transversal kesitlerle küçültülerek

doku takip kasetlerine alındı. Rutin doku takip prosedürü ile %50, %70, %96 ve absolüt alkollerden (Emprove, Germany) ve ksilen-parafin (Paraffin, 46-48, Germany) karışımlarından geçirildikten sonra parafine bloklandı. Her bloktan kesitler arası 50 mikron boşluk bırakarak, 5 mikron kalınlığında 4 kesit alındı. Alınan kesitlere Hematoksilen&Eozin boyama yapıldıktan sonra Nikon Digital Sight DS-5M-L1 kamera ataçmanlı Nikon Eclipse E600W ışık mikroskopunda incelendi.

3.9.1. Histopatolojik skorlama

Kemik dokusundaki yangısal sürecin ve yanıtın skorlanması için Smeltzer ve ark. 1997’de yaptığı çalışmadan yararlanıldı [128]. Bu çalışmada intramedullar akut yangı, intramedullar kronik yangı, periostal yangı ve kemik nekrozu parametreleri 0 ile 4 skorları arasında skorlanmıştır (Tablo 2). Skorlama yapan patolog, grup ve hayvan sayısını bilmeden; kör olarak yaparak verileri çalışmacıya vermiştir.

Tablo 4. Histopatolojik skorlama puan tablosu

Skor	Intramedullar akut yangı	Intramedullar kronik yangı	Periostal yangı	Kemik nekrozu
0	Bulgu yok	Bulgu yok	Bulgu yok	Bulgu yok
1	Minimal-orta şiddette yangı (intramedullar apse yok)	Minimal-orta şiddette kronik yangı (intramedullar fibrozis yok)	Minimal-orta şiddette yangı (subperiostal apse yok)	Tek odak nekroz (sekestrum yok)
2	Orta-şiddetli yangı (intramedullar apse yok)	Orta-şiddetli kronik yangı (intramedullar fibrozis yok)	Orta-şiddetli yangı (subperiostal apse yok)	Birden fazla odakta nekroz (sekestrum yok)
3	Minimal-orta şiddette yangı (intramedullar apse var)	Minimal-orta şiddette kronik yangı (intramedullar fibrozis var)	Minimal-orta şiddette yangı (subperiostal apse var)	Tek odak nekroz (sekestrum var)
4	Orta-şiddetli yangı (intramedullar apse var)	Orta-şiddetli kronik yangı (intramedullar fibrozis var)	Orta-şiddetli yangı (subperiostal apse var)	Birden fazla odakta nekroz (sekestrum var)

3.10. Verilerin Analizi

Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 20.0 istatistik paket programı ile değerlendirildi. Grup içi ve gruplar arası değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov / Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. Normal dağılıma uymayan ve ikiden fazla bağımsız gruplar arası farklılığın araştırılmasında Kruskal Wallis H testi yapıldı ve $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı değer olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Bakteri Sayımı

Staphylococcus aureus (ATCC 43300) suşunun vankomisin ve gentamisin antibiyotiklerine karşı MİK değerinin belirlenmesi amacıyla uygulanan broth mikrodilüsyon yöntemi sonucunda MİK değerinin vankomisin için 1,28 µg/mL ve gentamisin için 8 µg/mL olduğu belirlendi.

Çalışmada uygulanan tedavi etkinliğinin belirlenmesi amacıyla inokulasyon sonrası 14. gün ve tedavi sonrası 28 ve 42. günlerde yapılan eklem ponksiyonu içerisindeki MRSA sayıları Tablo 5'te sunuldu.

Tablo 5. Bakteri sayımı sonuçları

Bakteri Sayısı	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
2. hafta	1,55x10 ⁵	4,47x10 ⁵	5,74x10 ⁵	
4. hafta	7.180±1.098	550±450	0	0,001*
6. hafta	1.780±1.465	0	0	0,001*

İlk cerrahi ile enfekte edilen deney hayvanları 14 gün sonra ikinci aşama cerrahiye alındı. İkinci aşama cerrahide tüm hayvanlardan eklem ve femur medullasından steril şartlarda mikrobiyolojik örnek alındı. Tablo 2'de görüldüğü gibi inokülasyondan iki hafta sonra tüm hayvanların enfekte olduğu doğrulandı.

Metotta belirtildiği üzere 4. ve 6. hafta nekropsileri yapıldı. Aynı şekilde steril ortamda eklem ve femur medulladan mikrobiyolojik örnek alındı ve bakteri sayımı yapıldı. Tablo 2'de belirtildiği gibi 28. günde kontrol grubu. ve 2. grup enfekte olarak bulunmuş olup 3. grupta üreme tespit edilmedi (p=0,001); 42. günde ise sadece kontrol grubu enfekte iken, 2. ve 3. grupta üreme olmadığı belirlendi (p=0,001).

4.2. Serum ve Eklem Ponksiyon Sıvısı Vankomisin Düzeyleri

4.2.1. Serum vankomisin düzeyleri

İkinci cerrahi prosedürden sonra 1, 3, 7, 14, 28 ve 42. günlerde kan örnekleri alınarak serum vankomisin düzeyleri tespit edildi. Tüm gruplarda 1, 3, 7 ve 14. günde ölçülen vankomisin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Yirmi sekizinci günde Grup 1 en yüksek, Grup 3 en düşük (**p=0,004**); 42. günde ise örneklerde vankomisin tespit edilmedi (Tablo 5.).

Tablo 6. Serum vankomisin düzeyleri.

Numune alma zamanı	Vankomisin Konsantrasyonu (µg/mL)			
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
1. gün	2,18±1,24	2,08±1,48	2,39±0,89	0,471
3. gün	1,48±0,74	1,05±0,26	1,37±0,53	0,467
7. gün	1,16±0,73	1,24±0,55	1,37±0,53	0,453
14. gün	1,86±0,53	1,92±0,75	1,94±0,74	0,925
28. gün	2,63±0,79	1,52±0,38	0,84±0,15	0,004**
42. gün	LOD	LOD	LOD	

* Sonuçlar µg/mL plazma olarak belirtilmiştir.

** Anlamlı istatistiksel analiz

4.2.2. Eklem ponksiyon sıvısı vankomisin düzeyleri

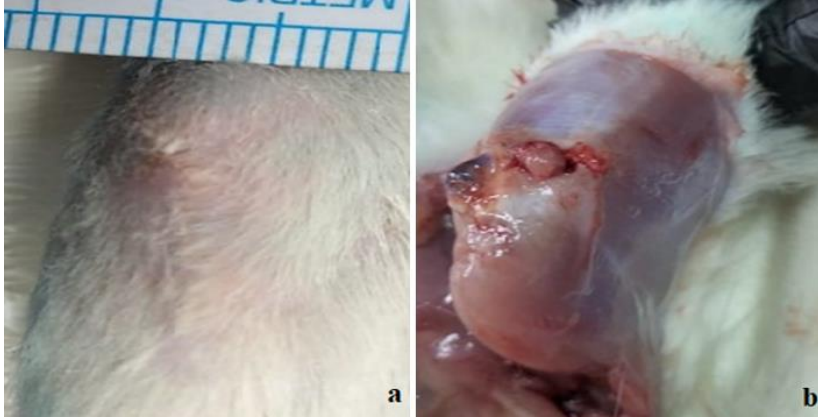
İkinci cerrahi prosedür sonrası 2. ve 3. gruptaki sıçanlara 1, 3, 7, 14, 28 ve 42. günlerde eklem ponksiyonu yapıldı ve ponksiyon sıvısında vankomisin düzeyleri ölçüldü. Gruplar arasında fark tespit edilmedi. Kırk ikinci günde örneklerde vankomisin saptanmadı.

Tablo 7. Eklem ponksiyon sıvısı vankomisin düzeyleri

Numune alma zamanı	Vankomisin Konsantrasyonu (µg/mL)		
	Grup 2	Grup 3	p
1. gün	2,44±2,32	4,30±1,75	0,094
3. gün	0,46±0,34	0,77±0,72	0,436
7. gün	0,85±0,73	1,07±1,01	0,489
14. gün	2,01±1,27	1,81±0,66	0,387
28. gün	0,04±0,05	0,10±0,04	0,2
42. gün	LOD	LOD	

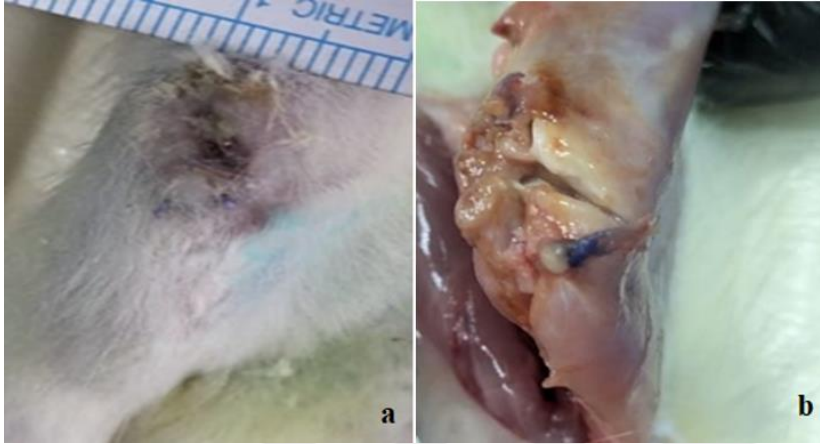
4.3. Makroskopik Bulgular

Tüm sıçanların; nekropsi işlemi öncesi anestezi altındayken makroskopik bulguları not edildi. Dördüncü haftada kontrol grubundaki tüm hayvanların makroskopik bulguları benzerdi. İnsizyon hatlarında şişlik kızarıklık ve ısı artışı mevcut iken, eklemlerinde hiperemi ve enfektif görünüm mevcuttu (Şekil 11)



Şekil 11. Dördüncü hafta 1. Grup diz eklemi makroskopik görüntüsü a) İnsizyon hattındaki kızarıklık ve şişlik görülmektedir. b) Eklemdaki abse oluşumu ve enfekte yumuşak dokular

Dördüncü hafta düşük doz antibiyotikli spacer uygulanan grubun makroskopik bulguları, kontrol grubu ile benzer şekilde enfektif görünmekteydi. Bazı hayvanlarda fistülize akıntı mevcut iken eklemlerinde şişlik ve hiperemi mevcuttu (Şekil 12).



Şekil 12. Dördüncü hafta 2. Grup diz eklem makroskopik görüntüsü. a) İnsizyon hattında fistül ağzı ve yara yerinde akıntı b) Eklem hattında pürülan akıntı yaygın enfektif görüntü

Dördüncü hafta yüksek doz antibiyotikli spacer uygulanan grubun makroskopik bulguları diğer gruplarla karşılaştırıldığında farklı olarak enfektif bulgular gözlenmedi. İnsizyon hattı temiz görüldü. Kızarıklık, ısı artışı ve şişlik yoktu. Eklemden hiperemi ve şişlik gözlenmedi (Şekil 13).



Şekil 13.Dördüncü hafta 3. Grup makroskopik görüntüsü. İnsizyon hattının temiz olduğu görülmekte ve eklemden enfeksiyon bulguları bulunmamaktadır.

Altıncı haftada kontrol grubundaki hayvanlarda enfektif bulgular devam etmekteydi. Bir deney hayvanında insizyon hattında fistül ve akıntı mevcuttu. Eklemlerinde hiperemi ve şişlik mevcuttu (Şekil 14).



Şekil 14.Altıncı hafta 1. Grup makroskopik görüntüsü a) İnsizyon hattındaki fistül traktı b) Eklem ve yumuşak dokuların enfekte görüntüsü

Altıncı hafta düşük doz antibiyotikli spacer uygulanan grubun makroskopik bulgularında enfektif görünüm yoktu. İnsizyon hatları temizdi. Eklem görüntülerinde enfektif bulgular mevcut değildi (Şekil 15).



Şekil 15.Altıncı hafta 2. Grup makroskopik görüntüsü. Yara yerinde şişlik ve kızarıklık olmadığı görülmekte. Eklemde makroskopik olarak enfekte görünüm görülmemekte

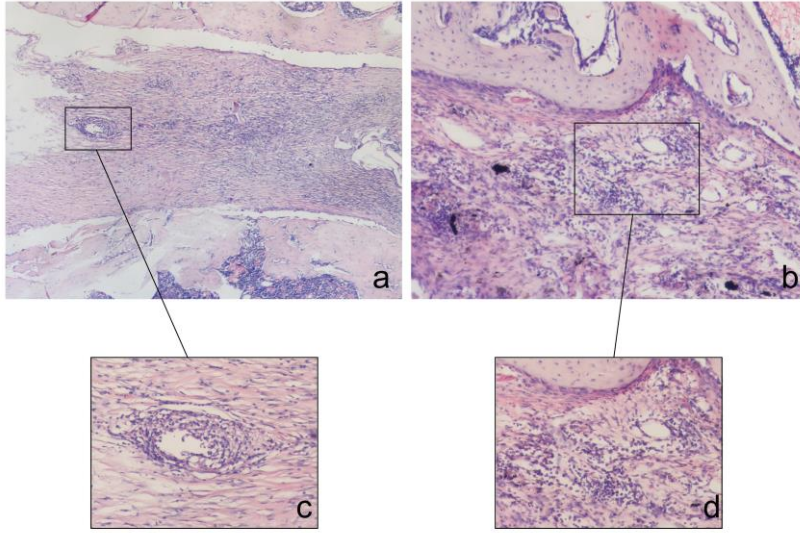
Altıncı hafta yüksek doz antibiyotikli spacer uygulanan grubun makroskopik olarak enfektif bulgular gözlenmedi. İnsizyon hattı temiz görüldü. Kızarıklık, ısı artışı ve şişlik yoktu. Eklemde hiperemi ve şişlik gözlenmedi (Şekil 16).



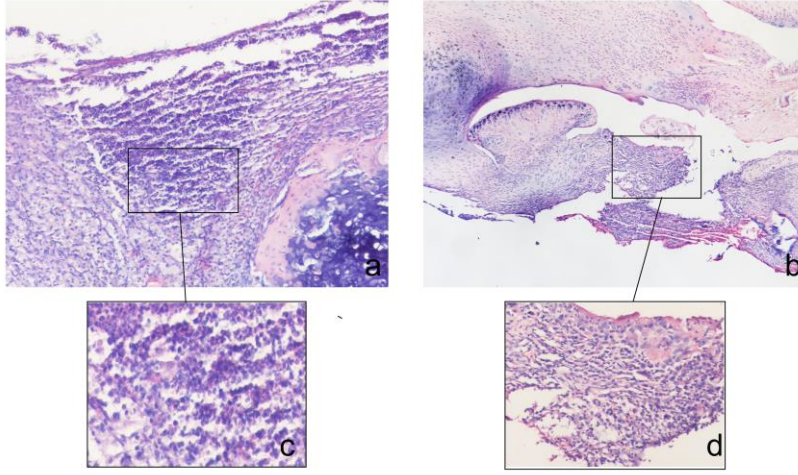
Şekil 16.Altıncı hafta 3.Grup makroskopik görüntü. Yara yerinde herhangi bir enfeksiyon bulgusu görülmemekte. Eklem ve diğer yumuşak dokular temiz, enfeksiyon bulgusu görülmemekte.

4.4. Histopatolojik Bulgular

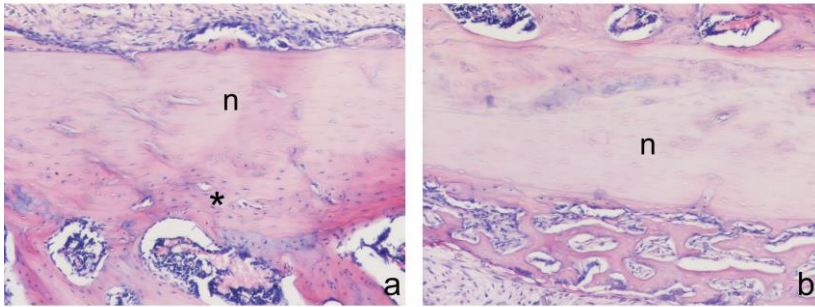
Deney gruplarında yapılan incelemelerde, değişken şiddette intramedullar ve periostal yangı bulgularına ve bazı hayvanlarda bu yangıya bağlı şekillenen kemik nekrozuna rastlanıldı. Grupların specimenleri incelendiğinde intramedullar akut yangıya dair bulgular grup 1’de daha şiddetliydi (Şekil 17). Specimenlerdeki periostal yangı incelendiğinde yine grup 1’de daha fazla olmak üzere diğer gruplarda da gözlemlendi (Şekil 18). Histopatolojik incelemede kemik nekrozuna da rastlanıldı (Şekil 19).



Şekil 17.Deney gruplarında intramedullar akut ve kronik yangı süreci. a: 1. grupta intramedullar akut yangı sonucu şekillenen apse ve medullar fibrozis. b: 3. grupta intramedullar kronik yangı sonucu şekillenen mononükleer yangı hücresi infiltrasyonları ve fibro



Şekil 18.Deney gruplarında periosteal yangı örnekleri a: Kontrol grubunda periosteal yerleşimli apse odağı (skor 4) ve c: Daha ileri büyütmeye çoğunluğu polimorf çekirdekli ve daha az olarak mononükleer yangı hücreleri. b: 2. grupta periosteal yangı ve d: Daha iler



Şekil 19.Deney gruplarında kemik nekrozu. a: 2. gruptan alınan kompakt kemikte şekillenen nekroz (n) sonrası alandaki hücrelerin sınırlarının ve çekirdek yapılarının gözden kayboluşu, nekroz alanının altında sağlam kalan kemik dokusu (*). b: Kontrol grubundan al

Tablo 8. Grupların 28. ve 42. gün histopatolojik skorları

Numune alınma zamanı	Histopatolojik Skor			p
	Kontrol	Grup 2	Grup 3	
28. gün	8,60±1,67	9,5±1,65	4,25±0,73	0,007*
42. gün	8,80±1,48	9±1,22	1,80±0,44	0,007*

Gruplardan 28. ve 42. günde nekropsi sonrası elde edilen örneklerde, akut ve kronik intramedullar yangı, periostal yangı ve kemik nekrozu parametreleri değerlendirilerek toplam skor elde edildi. Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak belirtildi (Tablo 7). Histopatolojik skorlar 28 günde kontrol, 2 ve 3. gruplar için sırasıyla 8,60±1,67, 9,5±1,65, 4,25±0,73 olarak (p=0,007); 42. günde ise 8,80±1,48, 9±1,22, 1,80±0,44 olarak bulundu (p=0,007).

5. TARTIŞMA

Ortopedik cerrahide çeşitli nedenlerden dolayı yabancı cisim materyalleri sıklıkla implante edilmektedir. Kullanılan bu biyomateriyallerin enfeksiyona yatkınlık oluşturdıkları bilinmektedir [129]. Bu yabancı cisimler hem immün yanıtı neden olmakta hem de mikroorganizmalar için tutunma yüzeyi görevi görmektedir. İmplant ile ilişkili enfeksiyonlar ve periprostetik enfeksiyonlar hala sık karşılaşılan ve korkulan bir komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Tüm dünyada yaşam süresinin ve istenilen yaşam kalitesinin artmasıyla artroplasti operasyonları gün geçtikçe artmaktadır. Gelecekte bu operasyonların nüfus artışıyla birlikte daha fazla artacağı ve buna paralel olarak periprostetik enfeksiyon gibi komplikasyonlarla daha fazla karşı karşıya geleceğimiz öngörülmektedir.

Periprostetik enfeksiyonlardan kaçınmak için çeşitli stratejiler uygulanmaktadır. Ameliyathanelerin temizliği, kullanılan biyomateriyallerin geliştirilmesi ve yeni tasarımlar, operasyonun süresinin kısaltılması ve operasyon tekniklerinin standardize edilmesiyle enfeksiyon oranı azaltılmaya çalışılmaktadır [130, 131]. Ameliyattan 20-40 dakika önce uygulanan antibiyotiğin de enfeksiyon gelişimini önlemede önemli bir etken olduğu bilinmektedir [132, 133].

Tüm dünyada periprostetik enfeksiyon tedavisinde iki aşamalı revizyon cerrahisi altın standart olarak kabul edilmektedir. İlk aşamada enfekte implant çıkarılıp, enfekte dokular geniş ölçekte debride edilip yıkama yapıldıktan sonra oluşan boşluğa antibiyotik yüklü spacerlar konulmaktadır. Lenge ve ark. iki aşamalı revizyon cerrahisi uygulanan 130 hastayı retrospektif olarak incelemiş ve ikinci aşamaya geçme zamanını ortalama 14 hafta olarak belirtmiştir [20]. Kubista ve ark. 368 adet enfekte kalça artroplastisini incelemiş ve ikinci aşamaya geçiş için ortalama bir süre belirtememiştir. Hastaların minimum 6 hafta i.v. antibiyoterapi aldığını ve ikinci aşamaya geçiş için hastaların klinik ve laboratuvar sonuçlarının normale dönmesinin beklendiğini vurgulamışlardır [23]. Mortazavi ve ark. yaptığı çalışmada 117 adet enfekte total diz artroplastisini retrospektif olarak incelemişler ve %28 re-enfeksiyon belirtmişlerdir. Aynı şekilde bu çalışmada ikinci aşamaya geçiş için minimum 6 hafta i.v. antibiyoterapi sonrası 2-6 hafta antibiyotik tatili uygulandığı belirtilmektedir. Antibiyotik tatili sonrası alının kültürlerin negatif olması ve aynı zamanda klinik ve

laboratuvar sonuçlarının negatifleşmesi ile ikinci aşama cerrahiye geçildiği bildirilmiştir [94]. Vielgut ve ark. yaptıkları çalışmada 76 adet enfekte total kalça artroplastisini incelemiş ve iki aşamalı revizyon cerrahisinde sonuçları yaş, cinsiyet, body mass index (BMI) ve enfeksiyon ajanlarının töröpatik değişiklikleri gibi parametrelerinin etkilediğini vurgulamışlardır. İkinci aşama cerrahiye geçiş süresini ortalama 12,6 hafta olarak belirtmişlerdir [134]. Triantafyllopoulos ve ark. yaptıkları çalışmada 548 adet enfekte kalça ve diz artroplastisini retrospektif olarak incelemişlerdir. Hastalar ilk aşama cerrahiden sonra 2 hafta i.v. 4 hafta oral antibiyoterapi ile tedavi edilmişlerdir. Tedavi sonrası 2-3 hafta antibiyotik tatilinden sonra ikinci aşamaya geçiş için kültür negatifliği ve klinik ve laboratuvar sonuçlarının negatifleşmesi aranmıştır. Bu çalışmada tedavi sonrası 48 hastada tekrarlayan enfeksiyon tablosu olduğu bildirilmiştir [135]. İkinci aşamaya ne zaman geçileceği ve bu spacerların minimum ne kadar kalması gerektiği konusunda günümüzde hala bir konsensus sağlanamamıştır. Tedavi sürecinde tekrarlayan ameliyatlar ve uzun süren i.v. antibiyoterapi kullanımı gerekmektedir. Tekrarlayan cerrahi ve uzun süren tedavilere rağmen tekrarlayan enfeksiyon tablosu yadsınamayacak kadar fazla bildirilmektedir.

Hsieh ve ark. yaptıkları 46 hastalık klinik çalışmada; 40 gram çimentoya 4 gr vankomisin+4 gram aztreonam ekleyerek spacer hazırlamışlar ve enfekte kalça artroplastilerinde kullanmışlardır. Yaptıkları çalışmada ilk 2-3 gün yüksek düzeyde antibiyotik saptamışlar ama 7. günde antibiyotik konsantrasyonun gittikçe azaldığını belirtmişlerdir. Aynı zamanda uzun süre kalan spacerların antibiyotik direncine neden olabileceğini de eklemişlerdir [136]. Anagnostakos ve ark. yaptıkları çalışmada 17 adet spacer konulan hasta ve 11 adet antibiyotikli çimentodan yapılan zincir uygulanan hastayı karşılaştırmışlardır. Her hastadaki lokal antibiyotik salınımlarını 13 güne kadar takip etmişler. Hem spacer hem de antibiyotikli zincirden lokal antibiyotik salınımına baktıklarında ilk üç güne kadar yüksek salınım bulmuşlar ve sonraki günlerde gittikçe azaldığını saptamışlardır [10]. Masri ve ark. yaptıkları 49 hastalık prospektif çalışmada hazır spacer içerisindeki antibiyotik düzeylerini karşılaştırmışlardır. Uygun antibiyotik tedavisi için en az 3,6 gr tobramisin kullanması gerektiğini, 40 gramlık çimentoda 5 gramdan fazla antibiyotik kullanılırsa kırılma ihtimalinin arttığını vurgulamışlardır. Aynı çalışmada hazır spacerlarda 0,5 gr vankomisin kullanıldığını

ve sinerjik etki için tobramisin ile kombine edilmesi gerektiği vurgulanmıştır [137]. Mutimer ve ark. yaptıkları çalışmada prospektif olarak 12 enfekte total diz protezi olan hastaya iki aşamalı revizyon cerrahisi uygulamışlar ve hazır gentamisinli spacer kullanmışlardır. Ortalama ikinci aşamaya geçiş süresini 99 gün olarak belirtmişler ve ikinci aşama cerrahi sırasında eklem sıvısı alarak antibiyotik konsantrasyonları ölçmüşlerdir. Üç aya kadar gentamisin saptandığını ama bu düzeyin minimal inhibitör konsantrasyonun (MIC) çok altında kaldığını belirtmişlerdir [138]. Kullanılan spacerların içindeki antibiyotik salınımının genel olarak ilk 2-4 gün içerisinde, özellikle de 24-48 saat aralığında olduğu gösterilmiştir. Daha sonraki zamanlarda antibiyotik salınımının giderek azaldığı ve yetersiz kaldığı bilinmektedir. Çalışmamızda kullandığımız spacerlar ikinci grupta klinikte standart kullanılan doz, üçüncü grupta ise daha yüksek dozlu olarak kullanıldı. Bu sayede spacer içerisindeki antibiyotik oranını artırarak lokal salınım miktarını ve süresini uzatmayı amaçladık. Eklemdeki antibiyotik düzeyi eklem ponksiyonu ile saptandı. İlk 7 gün üçüncü grupta saptanan antibiyotik düzeyi daha yüksek seyrettiği görüldü ama örneklem sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. On dördüncü günde yapılan eklem ponksiyonundaki antibiyotik düzeyinin yüksek olması, 1 cc sıvının verilmesi ve çekilmesi aşamasında 14 günde dokularda biriken antibiyotiğin toplanması olarak yorumlandı. İlk iki haftadan sonra eklem ponksiyonunda antibiyotik salınımının giderek azalması ve 6. Haftada antibiyotik saptanamaması literatürle uyumlu olduğu görüldü [139, 140].

Açıklamalı [FS1]: referans?

Literatürde; yüksek doz antibiyotikli spacer kullanılması ile sistemik yan etkilere yol açılabileceği belirtilmektedir. Kullanılan antibiyotiğin sistemik dolaşıma geçerek nefrotoksik etkilere yol açabileceği bildirilmiştir. Valenzuela ve ark. yaptıkları çalışmada 82 adet 2 aşamalı revizyon cerrahisi yapılan, 81 adet tek aşamalı revizyon cerrahisi yapılan hastayı karşılaştırmışlardır. İki aşamalı revizyon yapılan hastalarda kullanılan spacer 2 gr vankomisin ve 2,4 gram tobramisin içermektedir. İki aşamalı revizyon cerrahisinde daha yüksek doz antibiyotik kullanılması ve uzun süre sistemik tedaviler sonrası akut böbrek yetmezliğinin daha yüksek oranda görüldüğünü belirtmişlerdir [141]. Menge ve ark. yaptıkları çalışmada 84 adet iki aşamalı revizyon yapılan hastayı retrospektif olarak taramışlardır. Dört gramdan fazla vankomisin, 4,8 gramdan fazla tobramisin içeren spacerlar uygulandığında akut böbrek yetmezliği

görölme insidansının altı kat arttığını vurgulamışlardır [142]. Dagneaux ve ark. yaptıkları benzer çalışmada enfekte total kalça artroplastilerine iki aşamalı revizyon cerrahisi uygulanan 424 hastayı retrospektif olarak taramışlardır. Vankomisin veya aminoglikozit grubu antibiyotiklerin 3,6 gramdan fazla kullanılması akut böbrek yetmezliği insidansını iki kat arttırdığını belirtmişlerdir [143]. Çalışmamızda birinci grubu kontrol grubu olarak dizayn ederek yalnızca i.m. antibiyotik uygulanmış olup tüm deney hayvanlarına aynı doz ve sürede i.m. antibiyotik verilmiştir. Bu sayede metodda belirtilen sürelerde deney hayvanlarında kan alınarak serum antibiyotik düzeyleri karşılaştırılmıştır. Tüm grupların 24.saat-72.saat-7.gün ve 14.gündeki serum antibiyotik düzeyleri karşılaştırılmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Böylece literatürün aksine yüksek doz antibiyotik içeren spacer kullanılması serumdaki antibiyotik seviyesini arttırmamakta ve muhtemel sistemik yan etkilere yol açmamaktadır. Ayrıca 4. hafta serum antibiyotik düzeyleri 3. grupta en az olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,04$). Bu veriler ışığında yüksek doz antibiyotik kullanılarak hazırlanan spacerlar kullanıldığında serum antibiyotik düzeyleri artmamakta ve sistemik yan etkilere yol açmamaktadır.

Literatüre bakıldığında, antibiyotikli spacerların etkisini karşılaştırılırken daha çok kültür ve görüntüleme yöntemlerinden yararlanıldığı görülmektedir. Anagnostakos ve ark. yaptıkları çalışmada 2,4 gram linezolid ve 1 gram gentamicin içeren 80 gram spacer kullanmışlar ve tedavi etkinliğini fotometrik ölçüm ile saptamışlardır [144]. Lucke ve ark. yaptığı çalışmada 60 rat üzerinde osteomyelit modeli oluşturduktan sonra sistemik ve lokal uygulanan antibiyotiğin tedavi başarısını karşılaştırmışlardır. Yaptıkları çalışmada alınan örnekleri TSB agara ekerek üreme var yok olarak saptamışlar ve tedavi başarılarına karar vermişlerdir [145]. Jo Oh ve ark. yaptıkları çalışmada normal spacerı ve Pluronic F68 eklenmiş spacerı in vitro ortamda karşılaştırmış ve tedavi başarılarını bakteri disklerindeki bakteri eliminasyonuna bakarak ortaya koymuşlardır. Aynı çalışmada 40 rat ile osteomyelit modeli oluşturduktan sonra hazırlanan iki spacerı uygulamışlar ve tedavi başarısını bilgisayarlı tomografi kullanarak ve femur patolojilerini inceleyerek ortaya koymuşlardır [146]. Çalışmamızda ratlarda periprostetik enfeksiyon modeli oluşturmak için tüm deney hayvanlarına 1×10^5 kob/ml bakteri süspansiyonu ekildi ve iki hafta takip edildi. İkinci haftada direk grafi ve bilgisayarlı tomografi çekilerek

implant çevresi radyolüsen osteoliz alanları görüldü ve radyolojik olarak enfeksiyon gelişimi kanıtlanmıştır. İkinci aşama cerrahide steril ortamda mevcut enfekte implantlar çıkarıldı ve yıkama-debridmandan önce eklem ve femur medullasından mikrobiyolojik örnek alındı. Tüm gruplarda 10^5 ve üstü bakteri sayılmış olup periprostetik enfeksiyon modelinin başarılı şekilde oluştuğu kanıtlandı (Tablo 2). Literatürdeki diğer çalışmaların aksine kantitatif bir sayım ile periprostetik enfeksiyon modelinin sağlıklı oluşumunu ortaya koyuldu. Daha sonra 4. ve 6. haftada yapılan nekropsilerde steril ortamda diz eklem ve femur medullasından mikrobiyolojik örnek alınarak bakteri sayımı yapıldı. Dördüncü hafta bakteri sayımında grup 1'de 7180 ± 1098 , grup 2'de 550 ± 450 bakteri görülürken grup 3'de üreme olmamıştır (**p=0,001**). Altıncı hafta nekropside grup 1'de 1780 ± 1465 bakteri sayılmış olup grup 2 ve 3'de üreme olmamıştır (**p=0,001**). Bu veriler sayesinde yüksek doz antibiyotik içeren spacer kullanılarak 4. haftada tedavi başarısı sağlandığı 2. aşama cerrahiye geçmek için 6 hafta beklenmesine gerek olmadığı görülmektedir. Standart antibiyotikli spacer ile ancak 6. haftada tedavi başarısı sağlandığı görülmektedir. Kantitatif sayım ile tedavi başarısını daha somut olarak ortaya koyulduğunu ve hangi sürede ne kadar bir düşüş sağlandığının göz önüne konulduğunu düşünüyoruz. Bu veriler ışığında spacer içerisindeki antibiyotik dozu artırılarak daha kısa zamanda etkin tedavi olanağı bulunmaktadır.

Literatüre bakıldığında spacer uygulandıktan sonra ikinci aşama cerrahiye kadar birden fazla komplikasyon bildirilmektedir. Leunig ve ark. yaptıkları çalışmada enfekte kalça ve diz artroplastilerini retrospektif olarak incelemiş ve kalçaya uygulanan hazır spacerlarda kırılma ve dislokasyon sık karşılaşılan sorun olarak bildirilmiştir [147]. Schoellner ve ark. yaptıkları çalışmada 2.5 mm Kirshner teli ile hazırladıkları spacerin vücut ağırlığının 2,5 katına bir hafta dayanabildiğini saptamışlardır. Kalçada hareketin olması ve ikinci aşama cerrahiye geçişin uzaması sonucu görülebilecek hematoma, kırılma ve dislokasyon gibi yan etkilerin insidansının artacağını belirtmişlerdir. Aynı zamanda hazır spacerlarda yetersiz antibiyotik dozu ve polietilen yüzey nedeniyle bakterilerin yapışmasının kolaylaşması enfeksiyon tedavisinde yetersizlik olarak vurgulanmıştır. [148]. Mekanik dayanıklılık kalçada önem arz etmekteyken dizde mekanik dayanıklılık fazla önem arz etmemektedir. Total diz artroplasti enfeksiyonlarında spacer kullanıldıktan sonra dislokasyon ve kırılma

gibi komplikasyonlar fazla karşımıza çıkmamaktadır. Bu nedenle diz enfeksiyonlarında kullanılan spacerlarda antibiyotik dozunun artırılması mekanik komplikasyonlara fazla yol açmayacaktır. Yaptığımız çalışmada deney hayvanlarında yürüme ve hareketlerde herhangi bir sorun gözlenmemiş ve uygulanan spacerlarda kınılma veya dislokasyon gözlenmemiştir. İleride klinik çalışmalarında benzer metod ile spacer dayanıklılığına bakılması daha aydınlatıcı olacaktır.

Literatür incelendiğinde benzer hayvan çalışmaları karşımıza çıkmaktadır. Nijhof ve ark. yaptıkları çalışmada tavşanlarda periprostetik enfeksiyon modeli oluşturmuşlardır. Dört hafta takipten sonra örnek olarak bakteriyal DNA araştırması ve kültürde üretilerek tedavi başarısını karşılaştırmışlardır [149]. Craig ve ark. yaptıkları çalışmada 22 tavşanda femur lateral kondilde enfekte kavite oluşturarak oluşan kaviteye spacer uygulamışlardır. Sadece yedi gün takipten sonra sakrifiye ederek femuru patolojik olarak incelemişlerdir [150]. Yaptığımız çalışmada 4. ve 6. hafta gibi iki farklı zamanda patolojik inceleme yaparak tedavi gidişatı ve etkin tedavi süresi saptandı. Çalışmamızda 4. ve 6. haftada her grubun yarısı olacak şekilde steril ortamda nekropsileri yapıldı. Dördüncü hafta specimenler incelendiğinde grup 1 ve 2'nin skorları yüksek iken, üçüncü grup skorları daha düşük olarak bulundu. Antibiyotikli spacer kullanılmayan birinci grup ve standart dozda hazırlanan ikinci grupta 4. haftada hem medullada hem de periostta yangı ve kemik nekrozları görülürken, antibiyotik oranını artırarak spacer hazırlanan üçüncü grupta daha az yangı ve nekroz görülmüştür. Bu veriler mikrobiyolojik verileri de desteklemektedir. Altıncı haftada histopatolojik bulgular incelendiğinde birinci ve ikinci grubun skorları yüksek seyrederken, üçüncü grubun skorlarının düşme eğiliminde olduğu görüldü. Tüm bu veriler istatistiksel olarak incelendiğinde anlamlı bulundu (**p=0,007**). Daha yüksek doz antibiyotik ile hazırlanan spacer ile tedavi ederken 4. haftada mikrobiyolojik ve patolojik veriler ışığında tedavinin daha başarılı olduğu ve periprostetik enfeksiyon iki aşamalı cerrahide ikinci aşamaya geçmek için 6. haftayı beklemeye gerek olmadığı görülmüştür.

Periprostetik enfeksiyon tedavisinde altın standart olarak iki aşamalı revizyon cerrahisi kabul edilmektedir. Yalnız enfekte implantın çıkarılması ve antibiyotikli spacer konularak yapılan birinci aşama sonrasında ne zaman ikinci aşama cerrahiye geçilmesi

konusunda bir konsensus sağlanabilmiş değildir. Çalışmamızdaki amacımız; ikinci aşama cerrahiye geçiş sürecini kısaltmak ve bir netlik kazandırmaktır. Literatürde kesin bir konsensus sağlanamasa da genel görüş 6-8 hafta beklenmesi ve klinik-laboratuvar-radyolojik verilerin toplu olarak değerlendirilmesidir. Standart antibiyotik dozuyla hazırlanan grup 2 incelendiğinde, 4. haftada mikrobiyolojik üreme olması ancak 6. haftada mikrobiyolojik üreme olmaması ve patolojik olarak gerileme görülmemesi literatür ile uyumlu olarak yorumlanmıştır [151, 152]. Antibiyotik oranını artırarak hazırlanan spacer uygulanan grup 3'ün verileri incelendiğinde, mikrobiyolojik olarak 4. haftada üreme olmadığı ve histopatolojik skorların hem 4 hem de 6. haftada diğer gruplardan daha düşük seyrettiği saptandı. Böylece spacerdaki antibiyotik oranını artırarak 6 hafta beklenmesine gerek kalmadan etkin şekilde tedavi olanağı sağlandı. Bu sayede uzun ve meşakkatli olan iki aşamalı revizyon tedavi süresini kısaltarak hastalar daha kısa süre i.v. antibiyotik alacak ve maliyet düşecektir. Aynı zamanda hastalar günlük hayatına daha kısa sürede dönerek hayat standartları yükselecektir.

Çalışmamızın güçlü yanlarından bir tanesi tüm deney hayvanlarının genetik ve morfolojik olarak aynı olması ve fazla değişkenlik göstermemesidir. Bu sayede her gruptaki veriler homojen olmuştur ve çalışmanın gücü artmıştır. Etken mikroorganizma standart olduğu için oluşturulan hayvan modelinde hayvanlar arası farklılıklar olmamıştır. Tüm hayvanların aldıkları tedavi standart olmuştur. Klinik çalışmalarda aynı etken mikroorganizma üretilen hastalarla çalışmak ve standart tedavi algoritması uygulamak çok zor olmaktadır. Literatüre bakıldığında enfeksiyon kanıtı ve tedavi başarısı için kültür alındığı, kantitatif sayım ile bakteri sayısının araştırılmadığı görülmektedir. Çalışmamızda hem enfeksiyon modelini doğrulamak hem de farklı zamanlarda alınan örneklerde kantitatif bakteri sayımı yapılarak objektif veriye ulaşılmıştır. Aynı zamanda beraber çalışılan mikrobiyolog ve patoloğ kör olarak çalışmış ve bias engellenmiştir. Çalışmada birden fazla hedef belirlenerek daha az deney hayvanı kullanarak daha fazla hedefe ulaşılmıştır.

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları mevcuttur. MR gibi ileri görüntüleme yöntemleri kullanılamamıştır. İzole eklem sıvısı alınamadığı için eklem 1cc izotonik verildikten

Açıklamalı [FS2]: Referans

sonra ponksiyon yapılmıştır. Bu nedenle kullanılan spacerdaki antibiyotiğin ne kadarı sinovial sıvıya geçtiği hesaplanamamıştır.

Gelecek için daha kapsamlı, izole sinovial sıvı alınması mümkün olan deney hayvanı kullanılması, ileri görüntüleme teknikleri kullanılan çalışma yapılmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Yaptığımız bu hayvan modeli ile periprostetik enfeksiyon modelini mikrobiyolojik, radyolojik ve histopatolojik olarak kanıtladık. Literatürdeki örneklerin aksine sodyum murat gibi sklerozan ajan kullanmadık. Bu sayede kemik ve yumuşak doku dolaşımını bozmadık. Krischner telini 24 saat mikrobiyolojik etken içerisinde steril ortamda bekleterek implant enfeksiyonu taklit edilmiştir. İmplant kemik içine yerleştirildikten sonra eklem ile bağlantısı kesilerek izole periprostetik enfeksiyon modeli oluşturulmuştur. Bu sayede mikroorganizmanın ekleme ve sistemik dolaşıma geçme ihtimali azaltılarak sepsis komplikasyonu engellenmiştir. Bu hayvan modelinin ileride kullanılması uygundur.

Spacer içine eklenen antibiyotik dozunu arttırarak asıl amacımız olan lokal antibiyotik düzeyini yüksek tutmak mümkün oldu. Çalışmamızda bir hafta gibi uzun bir süre lokal antibiyotik düzeyinin yüksek seyrettiği görüldü. Aynı zamanda yüksek antibiyotik düzeyli spacer kullanarak enfeksiyon bölgesindeki antibiyotik düzeylerini MIC üzerinde seyretmesi sağlandı.

Spacer içine daha yüksek doz antibiyotik koyarak daha kısa sürede etkin tedavi olanağı sağlamayı amaçladık. Literatürde ortak görüş olmamasına rağmen ikinci aşamaya geçiş için ortalama 6-8 hafta beklendiği görüldü. Yüksek doz antibiyotik ile hazırlanan spacer kullanarak 4 hafta gibi kısa sürede enfeksiyonun tedavi edildiği hem mikrobiyolojik olarak hem de histopatolojik olarak kanıtlandı. Daha düşük doz antibiyotikli spacer kullanıldığında ise 6. haftada ancak etkin tedavi edilebildiği görüldü. Bu bilgi ışığında uzun süren ikinci aşamaya geçiş süresi kısaltılarak hasta daha kısa süre sistemik antibiyotik alacak ve yan etki ve komplikasyonlardan korunacaktır. Bu sayede hem tedavi süresi kısalacak hem de tedavi maliyeti düşecektir. Hastanın daha çabuk normal hayatına dönmesi sağlanarak iş gücü kaybının önüne geçilecek ve hasta memnuniyeti artacaktır.

Spacerlarda yüksek doz antibiyotik kullanırsak olası yan etkileri arttırmayacağımızı kanıtlamış olduk. Lokal uygulanan antibiyotik sistematik dolaşımdaki antibiyotik miktarını arttırmadığı görüldü. Yüksek doz antibiyotik kullanarak hazırlanan spacer uygulanan hayvanlarda dahi yan etki görülmedi. Bu veriler ışığında olası yan etkilerden çekinerek antibiyotik dozunu azaltılmaması gerektiği görülmektedir.

Bu çalışma baz alınarak ileride klinik çalışmalarla bu verilerin desteklenmesi önerilmektedir. Klinik çalışmalar ile olası yan etkilerin araştırılması daha aydınlatıcı olacaktır.



7. KAYNAKLAR

1. Kraus, V.B., et al., *Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use*. Osteoarthritis Cartilage, 2015. **23**(8): p. 1233-41.
2. Mora, J.C., R. Przkora, and Y. Cruz-Almeida, *Knee osteoarthritis: pathophysiology and current treatment modalities*. J Pain Res, 2018. **11**: p. 2189-2196.
3. Kheir, M.M., et al., *Vancomycin Prophylaxis for Total Joint Arthroplasty: Incorrectly Dosed and Has a Higher Rate of Periprosthetic Infection Than Cefazolin*. Clin Orthop Relat Res, 2017. **475**(7): p. 1767-1774.
4. Li, C., et al., *Twenty common errors in the diagnosis and treatment of periprosthetic joint infection*. Int Orthop, 2020. **44**(1): p. 3-14.
5. Bozic, K.J., et al., *The epidemiology of revision total knee arthroplasty in the United States*. Clin Orthop Relat Res, 2010. **468**(1): p. 45-51.
6. Del Pozo, J.L. and R. Patel, *Clinical practice. Infection associated with prosthetic joints*. N Engl J Med, 2009. **361**(8): p. 787-94.
7. Izakovicova, P., O. Borens, and A. Trampuz, *Periprosthetic joint infection: current concepts and outlook*. EFORT Open Rev, 2019. **4**(7): p. 482-494.
8. Insall, J.N., F.M. Thompson, and B.D. Brause, *Two-stage reimplantation for the salvage of infected total knee arthroplasty*. J Bone Joint Surg Am, 1983. **65**(8): p. 1087-98.
9. Booth, R.E., Jr. and P.A. Lotke, *The results of spacer block technique in revision of infected total knee arthroplasty*. Clin Orthop Relat Res, 1989(248): p. 57-60.
10. Anagnostakos, K., et al., *Elution of gentamicin and vancomycin from polymethylmethacrylate beads and hip spacers in vivo*. Acta Orthop, 2009. **80**(2): p. 193-7.
11. Koo, K.H., et al., *Impregnation of vancomycin, gentamicin, and cefotaxime in a cement spacer for two-stage cementless reconstruction in infected total hip arthroplasty*. J Arthroplasty, 2001. **16**(7): p. 882-92.
12. Wininger, D.A. and R.J. Fass, *Antibiotic-impregnated cement and beads for orthopedic infections*. Antimicrob Agents Chemother, 1996. **40**(12): p. 2675-9.

13. Lautenschlager, E.P., et al., *Mechanical strength of acrylic bone cements impregnated with antibiotics*. J Biomed Mater Res, 1976. **10**(6): p. 837-45.
14. Kusuma, S.K., et al., *What is the role of serological testing between stages of two-stage reconstruction of the infected prosthetic knee?* Clin Orthop Relat Res, 2011. **469**(4): p. 1002-8.
15. Stockley, I., et al., *The use of two-stage exchange arthroplasty with depot antibiotics in the absence of long-term antibiotic therapy in infected total hip replacement*. J Bone Joint Surg Br, 2008. **90**(2): p. 145-8.
16. Bernard, L., et al., *Six weeks of antibiotic treatment is sufficient following surgery for septic arthroplasty*. J Infect, 2010. **61**(2): p. 125-32.
17. Masri, B.A., et al., *Cementless two-stage exchange arthroplasty for infection after total hip arthroplasty*. J Arthroplasty, 2007. **22**(1): p. 72-8.
18. Dubée, V., et al., *Continuous high-dose vancomycin combination therapy for methicillin-resistant staphylococcal prosthetic hip infection: a prospective cohort study*. Clin Microbiol Infect, 2013. **19**(2): p. E98-105.
19. Restrepo, C., et al., *Antibiotic treatment and timing of reimplantation*. J Orthop Res, 2014. **32 Suppl 1**: p. S136-40.
20. Lange, J., A. Troelsen, and K. Søballe, *Chronic Periprosthetic Hip Joint Infection. A Retrospective, Observational Study on the Treatment Strategy and Prognosis in 130 Non-Selected Patients*. PLoS One, 2016. **11**(9): p. e0163457.
21. Sabry, F.Y., et al., *Preoperative prediction of failure following two-stage revision for knee prosthetic joint infections*. J Arthroplasty, 2014. **29**(1): p. 115-21.
22. Babis, G.C., et al., *Two-Stage Revision Protocol in Multidrug Resistant Periprosthetic Infection Following Total Hip Arthroplasty Using a Long Interval Between Stages*. J Arthroplasty, 2015. **30**(9): p. 1602-6.
23. Kubista, B., et al., *Reinfection after two-stage revision for periprosthetic infection of total knee arthroplasty*. Int Orthop, 2012. **36**(1): p. 65-71.
24. Aali Rezaie, A., et al., *Time to Reimplantation: Waiting Longer Confers No Added Benefit*. J Arthroplasty, 2018. **33**(6): p. 1850-1854.
25. Gunston, F.H., *Polycentric knee arthroplasty. Prosthetic simulation of normal knee movement*. J Bone Joint Surg Br, 1971. **53**(2): p. 272-7.

26. Buckerfield, C., *The posterior stabilized condylar prosthesis: a modification of the total condylar design. Two to four-year clinical experience.* J Bone Joint Surg Am, 1983. **65**(7): p. 1030-1.
27. Ceyhan, E., et al., *Toward the Turkish National Registry System: A Prevalence Study of Total Knee Arthroplasty in Turkey.* J Arthroplasty, 2016. **31**(9): p. 1878-84.
28. Cui, Q., et al., *Antibiotic-impregnated cement spacers for the treatment of infection associated with total hip or knee arthroplasty.* J Bone Joint Surg Am, 2007. **89**(4): p. 871-82.
29. Klug, A., et al., *The projected volume of primary and revision total knee arthroplasty will place an immense burden on future health care systems over the next 30 years.* Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy, 2020.
30. Fehring, T.K. and W.L. Griffin, *Revision of failed cementless total knee implants with cement.* Clin Orthop Relat Res, 1998(356): p. 34-8.
31. Hofmann, A.A., et al., *Treatment of infected total knee arthroplasty using an articulating spacer.* Clinical Orthopaedics and Related Research (1976-2007), 1995. **321**: p. 45-54.
32. Song, Z., et al., *Prosthesis infections after orthopedic joint replacement: the possible role of bacterial biofilms.* Orthop Rev (Pavia), 2013. **5**(2): p. 65-71.
33. Costerton, J.W., P.S. Stewart, and E.P. Greenberg, *Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections.* Science, 1999. **284**(5418): p. 1318-22.
34. Leone, S., et al., *The biofilm matrix of Pseudomonas sp. OX1 grown on phenol is mainly constituted by alginate oligosaccharides.* Carbohydrate research, 2006. **341**(14): p. 2456-2461.
35. Donlan, R.M., *Biofilms: microbial life on surfaces.* Emerging infectious diseases, 2002. **8**(9): p. 881.
36. Hayakawa, K. and K. Nakagawa, *Treatment of Infected Total Knee Arthroplasty.* Infectious Diseases in Clinical Practice, 2006. **14**: p. 211-216.
37. Lange, J., et al., *Chronic infections in hip arthroplasties: comparing risk of reinfection following one-stage and two-stage revision: a systematic review and meta-analysis.* Clin Epidemiol, 2012. **4**: p. 57-73.

38. Parvizi, J., et al., *The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria*. J Arthroplasty, 2018. **33**(5): p. 1309-1314.e2.
39. Obrebsky, W.T., et al., *Musculoskeletal Infection in Orthopaedic Trauma: Assessment of the 2018 International Consensus Meeting on Musculoskeletal Infection*. JBJS, 2020. **102**(10): p. e44.
40. Bach, C.M., et al., *Total knee arthroplasty infection: significance of delayed aspiration*. J Arthroplasty, 2002. **17**(5): p. 615-8.
41. Roberts, V.I., C.N. Esler, and W.M. Harper, *A 15-year follow-up study of 4606 primary total knee replacements*. J Bone Joint Surg Br, 2007. **89**(11): p. 1452-6.
42. Parvizi, J., et al., *Periprosthetic infection: what are the diagnostic challenges?* J Bone Joint Surg Am, 2006. **88 Suppl 4**: p. 138-47.
43. Nelson, C.L., et al., *Is aseptic loosening truly aseptic?* Clin Orthop Relat Res, 2005(437): p. 25-30.
44. Chiu, F.Y., et al., *Cefuroxime-impregnated cement at primary total knee arthroplasty in diabetes mellitus. A prospective, randomised study*. J Bone Joint Surg Br, 2001. **83**(5): p. 691-5.
45. Bourne, R.B., *Prophylactic use of antibiotic bone cement: an emerging standard--in the affirmative*. J Arthroplasty, 2004. **19**(4 Suppl 1): p. 69-72.
46. Eveillard, M., et al., *[Risk of deep infection in first-intention total hip replacement. Evaluation concerning a continuous series of 790 cases]*. Presse Med, 2001. **30**(38): p. 1868-75.
47. Malinzak, R.A., et al., *Morbidly obese, diabetic, younger, and unilateral joint arthroplasty patients have elevated total joint arthroplasty infection rates*. J Arthroplasty, 2009. **24**(6 Suppl): p. 84-8.
48. Mallek, A., et al., *Quasi-static analysis of hip cement spacers*. J Mech Behav Biomed Mater, 2021. **116**: p. 104334.
49. Bishop, A.R., et al., *Vancomycin elution, activity and impact on mechanical properties when added to orthopedic bone cement*. J Mech Behav Biomed Mater, 2018. **87**: p. 80-86.

50. Berbari, E., et al., *Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis*. J Bone Joint Surg Am, 2010. **92**(11): p. 2102-9.
51. Gilbert, D.N., *Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology*. J Clin Microbiol, 2010. **48**(7): p. 2325-9.
52. Piper, K.E., et al., *C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and orthopedic implant infection*. PLoS One, 2010. **5**(2): p. e9358.
53. Honsawek, S., et al., *Relationship of serum IL-6, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, and knee skin temperature after total knee arthroplasty: a prospective study*. Int Orthop, 2011. **35**(1): p. 31-5.
54. Di Cesare, P.E., et al., *Serum interleukin-6 as a marker of periprosthetic infection following total hip and knee arthroplasty*. J Bone Joint Surg Am, 2005. **87**(9): p. 1921-7.
55. Sadiq, S., et al., *Application of core biopsy in revision arthroplasty for deep infection*. J Arthroplasty, 2005. **20**(2): p. 196-201.
56. Cuñé, J., et al., *A superficial swab culture is useful for microbiologic diagnosis in acute prosthetic joint infections*. Clin Orthop Relat Res, 2009. **467**(2): p. 531-5.
57. Parvizi, J., et al., *Diagnosis of infected total knee: findings of a multicenter database*. Clin Orthop Relat Res, 2008. **466**(11): p. 2628-33.
58. Schäfer, P., et al., *Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy*. Clin Infect Dis, 2008. **47**(11): p. 1403-9.
59. Tunney, M.M., et al., *Detection of prosthetic hip infection at revision arthroplasty by immunofluorescence microscopy and PCR amplification of the bacterial 16S rRNA gene*. J Clin Microbiol, 1999. **37**(10): p. 3281-90.
60. Panousis, K., et al., *Poor predictive value of broad-range PCR for the detection of arthroplasty infection in 92 cases*. Acta Orthop, 2005. **76**(3): p. 341-6.
61. Mirra, J.M., et al., *The pathology of the joint tissues and its clinical relevance in prosthesis failure*. Clin Orthop Relat Res, 1976(117): p. 221-40.
62. Laakman, J.M., et al., *Frozen Section Quality Assurance*. Am J Clin Pathol, 2021. **156**(3): p. 461-470.

63. Della Valle, C.J., et al., *The role of intraoperative Gram stain in revision total joint arthroplasty*. J Arthroplasty, 1999. **14**(4): p. 500-4.
64. Kraemer, W.J., et al., *Bone scan, gallium scan, and hip aspiration in the diagnosis of infected total hip arthroplasty*. J Arthroplasty, 1993. **8**(6): p. 611-6.
65. Barrack, R.L. and W.H. Harris, *The value of aspiration of the hip joint before revision total hip arthroplasty*. J Bone Joint Surg Am, 1993. **75**(1): p. 66-76.
66. Cataldo, M.A., et al., *Prosthetic joint infection: recent developments in diagnosis and management*. J Infect, 2010. **61**(6): p. 443-8.
67. Simoes, M., L.C. Simões, and M.J. Vieira, *A review of current and emergent biofilm control strategies*. LWT-Food Science and Technology, 2010. **43**(4): p. 573-583.
68. Kurtz, S., et al., *Prevalence of primary and revision total hip and knee arthroplasty in the United States from 1990 through 2002*. JBJS, 2005. **87**(7): p. 1487-1497.
69. Monroe, D., *Looking for chinks in the armor of bacterial biofilms*. PLoS Biol, 2007. **5**(11): p. e307.
70. Müller, M., et al., *Diagnosis of periprosthetic infection following total hip arthroplasty--evaluation of the diagnostic values of pre- and intraoperative parameters and the associated strategy to preoperatively select patients with a high probability of joint infection*. J Orthop Surg Res, 2008. **3**: p. 31.
71. Gallo, J., et al., *Pathogenesis of prosthesis-related infection*. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2003. **147**(1): p. 27-35.
72. Costerton, J.W., L. Montanaro, and C.R. Arciola, *Biofilm in implant infections: its production and regulation*. Int J Artif Organs, 2005. **28**(11): p. 1062-8.
73. Jevon, M., et al., *Mechanisms of internalization of Staphylococcus aureus by cultured human osteoblasts*. Infect Immun, 1999. **67**(5): p. 2677-81.
74. Eisler, T., et al., *Ultrasound for diagnosis of infection in revision total hip arthroplasty*. J Arthroplasty, 2001. **16**(8): p. 1010-7.
75. Merkel, K.D., et al., *Comparison of indium-labeled-leukocyte imaging with sequential technetium-gallium scanning in the diagnosis of low-grade musculoskeletal sepsis. A prospective study*. J Bone Joint Surg Am, 1985. **67**(3): p. 465-76.

76. Pakos, E.E., et al., *Prosthesis infection: diagnosis after total joint arthroplasty with antigranulocyte scintigraphy with 99mTc-labeled monoclonal antibodies--a meta-analysis*. Radiology, 2007. **242**(1): p. 101-8.
77. Devillers, A., et al., *Comparison of Tc-99m-labelled antileukocyte fragment Fab' and Tc-99m-HMPAO leukocyte scintigraphy in the diagnosis of bone and joint infections: a prospective study*. Nucl Med Commun, 2000. **21**(8): p. 747-53.
78. Segawa, H., et al., *Infection after total knee arthroplasty. A retrospective study of the treatment of eighty-one infections*. J Bone Joint Surg Am, 1999. **81**(10): p. 1434-45.
79. Hebert, C.K., et al., *Cost of treating an infected total knee replacement*. Clin Orthop Relat Res, 1996(331): p. 140-5.
80. Gaine, W.J., et al., *Wound infection in hip and knee arthroplasty*. J Bone Joint Surg Br, 2000. **82**(4): p. 561-5.
81. Kotzé, M.J., *Prosthetic joint infection, dental treatment and antibiotic prophylaxis*. Orthop Rev (Pavia), 2009. **1**(1): p. e7.
82. Scharfenberger, A., et al., *Treatment of an infected total hip replacement with the PROSTALAC system. Part 1: Infection resolution*. Can J Surg, 2007. **50**(1): p. 24-8.
83. Segreti, J., J.A. Nelson, and G.M. Trenholme, *Prolonged suppressive antibiotic therapy for infected orthopedic prostheses*. Clin Infect Dis, 1998. **27**(4): p. 711-3.
84. Choong, P.F., et al., *Risk factors associated with acute hip prosthetic joint infections and outcome of treatment with a rifampinbased regimen*. Acta Orthop, 2007. **78**(6): p. 755-65.
85. Waldman, B.J., et al., *Infected total knee arthroplasty treated by arthroscopic irrigation and débridement*. J Arthroplasty, 2000. **15**(4): p. 430-6.
86. Rasyid, H.N., et al., *Concepts for increasing gentamicin release from handmade bone cement beads*. Acta Orthop, 2009. **80**(5): p. 508-13.
87. Raut, V.V., et al., *One stage revision arthroplasty of the hip for deep gram negative infection*. Int Orthop, 1996. **20**(1): p. 12-4.

88. Leonard, H.A., et al., *Single- or two-stage revision for infected total hip arthroplasty? A systematic review of the literature*. Clin Orthop Relat Res, 2014. **472**(3): p. 1036-42.
89. Cooper, H.J. and C.J. Della Valle, *The two-stage standard in revision total hip replacement*. Bone Joint J, 2013. **95-b**(11 Suppl A): p. 84-7.
90. Madarevic, T., et al., *Functional recovery after two-stage short-interval revision of chronic periprosthetic knee joint infection*. Int Orthop, 2021. **45**(4): p. 985-989.
91. Garvin, K.L., et al., *Reconstruction of the infected total hip and knee arthroplasty with gentamicin-impregnated Palacos bone cement*. Instr Course Lect, 1993. **42**: p. 293-302.
92. Meek, R.M., et al., *Patient satisfaction and functional status after treatment of infection at the site of a total knee arthroplasty with use of the PROSTALAC articulating spacer*. J Bone Joint Surg Am, 2003. **85**(10): p. 1888-92.
93. Younger, A.S., et al., *The outcome of two-stage arthroplasty using a custom-made interval spacer to treat the infected hip*. J Arthroplasty, 1997. **12**(6): p. 615-23.
94. Mortazavi, S.M., et al., *Two-stage exchange arthroplasty for infected total knee arthroplasty: predictors of failure*. Clin Orthop Relat Res, 2011. **469**(11): p. 3049-54.
95. Kim, Y.S., et al., *Two-stage revision using a modified articulating spacer in infected total knee arthroplasty*. Knee Surg Relat Res, 2013. **25**(4): p. 180-5.
96. Dagi, H., et al., *Daptomycin Susceptibility of Enterococcus spp. Strains Isolated from Blood Cultures*. ANKEM Dergisi, 2012. **26**: p. 111-115.
97. Bernard, L., et al., *Trends in the treatment of orthopaedic prosthetic infections*. J Antimicrob Chemother, 2004. **53**(2): p. 127-9.
98. Tetsworth, K., *Infection after total knee arthroplasty: evaluation and treatment*. Current Opinion in orthopaedics, 2003. **14**(1): p. 45-51.
99. Hinarejos, P., et al., *Use of antibiotic-loaded cement in total knee arthroplasty*. World journal of orthopedics, 2015. **6**(11): p. 877.
100. Rajendran, M., et al., *Antibiotic Loaded Nano Rod Bone Cement for the Treatment of Osteomyelitis*. Recent Pat Nanotechnol, 2021. **15**(1): p. 70-89.

101. Springer, B.D., et al., *Systemic safety of high-dose antibiotic-loaded cement spacers after resection of an infected total knee arthroplasty*. Clin Orthop Relat Res, 2004(427): p. 47-51.
102. Dovas, S., et al., *Acute renal failure after antibiotic-impregnated bone cement treatment of an infected total knee arthroplasty*. Clin Nephrol, 2008. **69**(3): p. 207-12.
103. Curtis, J.M., V. Sternhagen, and D. Batts, *Acute renal failure after placement of tobramycin-impregnated bone cement in an infected total knee arthroplasty*. Pharmacotherapy, 2005. **25**(6): p. 876-80.
104. Al Thaher, Y., S. Perni, and P. Prokopovich, *Nano-carrier based drug delivery systems for sustained antimicrobial agent release from orthopaedic cementous material*. Advances in Colloid and Interface Science, 2017. **249**: p. 234-247.
105. Cui, Q., et al., *Antibiotic-impregnated cement spacers for the treatment of infection associated with total hip or knee arthroplasty*. JBJS, 2007. **89**(4): p. 871-882.
106. Bistolfi, A., et al., *Antibiotic-loaded cement in orthopedic surgery: a review*. ISRN orthopedics, 2011. **2011**.
107. Bistolfi, A., et al., *Antibiotic-loaded cement in orthopedic surgery: a review*. ISRN Orthop, 2011. **2011**: p. 290851.
108. Azzam, K., et al., *Outcome of a second two-stage reimplantation for periprosthetic knee infection*. Clin Orthop Relat Res, 2009. **467**(7): p. 1706-14.
109. Corona, P.S., et al., *Current actual success rate of the two-stage exchange arthroplasty strategy in chronic hip and knee periprosthetic joint infection*. Bone Joint J, 2020. **102-b**(12): p. 1682-1688.
110. Dunne, N., et al., *In vitro study of the efficacy of acrylic bone cement loaded with supplementary amounts of gentamicin: effect on mechanical properties, antibiotic release, and biofilm formation*. Acta Orthop, 2007. **78**(6): p. 774-85.
111. Penner, M.J., B.A. Masri, and C.P. Duncan, *Elution characteristics of vancomycin and tobramycin combined in acrylic bone-cement*. J Arthroplasty, 1996. **11**(8): p. 939-44.
112. Parvizi, J., et al., *Efficacy of antibiotic-impregnated cement in total hip replacement*. Acta Orthop, 2008. **79**(3): p. 335-41.

113. Gallo, J., et al., *In vitro testing of gentamicin-vancomycin loaded bone cement to prevent prosthetic joint infection*. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2005. **149**(1): p. 153-8.
114. McLaren, A.C., et al., *Hand-mixed and premixed antibiotic-loaded bone cement have similar homogeneity*. Clin Orthop Relat Res, 2009. **467**(7): p. 1693-8.
115. Samuel, S., et al., *Practical considerations in the making and use of high-dose antibiotic-loaded bone cement*. Acta Orthop Belg, 2010. **76**(4): p. 543-5.
116. Mensah, L.M. and B.J. Love, *A meta-analysis of bone cement mediated antibiotic release: Overkill, but a viable approach to eradicate osteomyelitis and other infections tied to open procedures*. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2021. **123**: p. 111999.
117. Shiramizu, K., et al., *How do porosity-inducing techniques affect antibiotic elution from bone cement? An in vitro comparison between hydrogen peroxide and a mechanical mixer*. J Orthop Traumatol, 2008. **9**(1): p. 17-22.
118. Shinsako, K., et al., *Effects of bead size and polymerization in PMMA bone cement on vancomycin release*. Biomed Mater Eng, 2008. **18**(6): p. 377-85.
119. Sherrell, J.C., et al., *The Chitranjan Ranawat Award: fate of two-stage reimplantation after failed irrigation and débridement for periprosthetic knee infection*. Clin Orthop Relat Res, 2011. **469**(1): p. 18-25.
120. Calton, T.F., T.K. Fehring, and W.L. Griffin, *Bone loss associated with the use of spacer blocks in infected total knee arthroplasty*. Clin Orthop Relat Res, 1997(345): p. 148-54.
121. Fehring, T.K., et al., *Articulating versus static spacers in revision total knee arthroplasty for sepsis. The Ranawat Award*. Clin Orthop Relat Res, 2000(380): p. 9-16.
122. Ocguder, A., et al., *Two-stage total infected knee arthroplasty treatment with articulating cement spacer*. Arch Orthop Trauma Surg, 2010. **130**(6): p. 719-25.
123. Jacobs, C., C.P. Christensen, and M.E. Berend, *Static and mobile antibiotic-impregnated cement spacers for the management of prosthetic joint infection*. J Am Acad Orthop Surg, 2009. **17**(6): p. 356-68.

124. Ishak, S.F., et al., *Pterostilbene Enhanced Anti-Methicillin Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Activity of Oxacillin*. American Journal of Infectious Diseases, 2016. **12**(1).
125. Atashbeyk, D.G., et al., *Eradication of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection by nanoliposomes loaded with gentamicin and oleic acid*. Pharm Biol, 2014. **52**(11): p. 1423-8.
126. Lukša, J. and A. Marušič, *Rapid high-performance liquid chromatographic determination of vancomycin in human plasma*. Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications, 1995. **667**(2): p. 277-281.
127. Wallington, E.A., *Histological methods for bone*. Butterworths laboratory aids. 1972, London,: Butterworths. ix, 45 p.
128. Smeltzer, M.S., et al., *Characterization of a rabbit model of staphylococcal osteomyelitis*. J Orthop Res, 1997. **15**(3): p. 414-21.
129. Petty, W., et al., *The influence of skeletal implants on incidence of infection. Experiments in a canine model*. J Bone Joint Surg Am, 1985. **67**(8): p. 1236-44.
130. Wood, M.J., *The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin*. J Antimicrob Chemother, 1996. **37**(2): p. 209-22.
131. Young, E.J. and B. Sugarman, *Infections in prosthetic devices*. Surg Clin North Am, 1988. **68**(1): p. 167-80.
132. Periti, P., E. Mini, and G. Mosconi, *Antimicrobial prophylaxis in orthopaedic surgery: the role of teicoplanin*. J Antimicrob Chemother, 1998. **41**(3): p. 329-40.
133. Wall, R., et al., *A comparison of teicoplanin and cefuroxime as prophylaxis for orthopaedic implant surgery: a preliminary report*. J Antimicrob Chemother, 1988. **21 Suppl A**: p. 141-6.
134. Vielgut, I., et al., *Two-stage revision of prosthetic hip joint infections using antibiotic-loaded cement spacers: When is the best time to perform the second stage?* Int Orthop, 2015. **39**(9): p. 1731-6.
135. Triantafyllopoulos, G.K., et al., *Periprosthetic Infection Recurrence After 2-Stage Exchange Arthroplasty: Failure or Fate?* J Arthroplasty, 2017. **32**(2): p. 526-531.

136. Hsieh, P.H., et al., *High concentration and bioactivity of vancomycin and aztreonam eluted from Simplex cement spacers in two-stage revision of infected hip implants: a study of 46 patients at an average follow-up of 107 days*. J Orthop Res, 2006. **24**(8): p. 1615-21.
137. Masri, B.A., C.P. Duncan, and C.P. Beauchamp, *Long-term elution of antibiotics from bone-cement: an in vivo study using the prosthesis of antibiotic-loaded acrylic cement (PROSTALAC) system*. J Arthroplasty, 1998. **13**(3): p. 331-8.
138. Mutimer, J., et al., *Measurements of in vivo intra-articular gentamicin levels from antibiotic loaded articulating spacers in revision total knee replacement*. Knee, 2009. **16**(1): p. 39-41.
139. Wei, J., et al., *Intra-articular versus systemic vancomycin for the treatment of periprosthetic joint infection after debridement and spacer implantation in a rat model*. Bone Joint Res, 2022. **11**(6): p. 371-385.
140. Hsu, Y.H., et al., *Vancomycin and Ceftazidime in Bone Cement as a Potentially Effective Treatment for Knee Periprosthetic Joint Infection*. J Bone Joint Surg Am, 2017. **99**(3): p. 223-231.
141. Valenzuela, M.M., et al., *High-Dose Antibiotic Cement Spacers Independently Increase the Risk of Acute Kidney Injury in Revision for Periprosthetic Joint Infection: A Prospective Randomized Controlled Clinical Trial*. J Arthroplasty, 2022. **37**(6s): p. S321-s326.
142. Menge, T.J., et al., *Acute kidney injury after placement of an antibiotic-impregnated cement spacer during revision total knee arthroplasty*. J Arthroplasty, 2012. **27**(6): p. 1221-7.e1-2.
143. Dagneaux, L., et al., *Acute Kidney Injury When Treating Periprosthetic Joint Infections After Total Knee Arthroplasties with Antibiotic-Loaded Spacers: Incidence, Risks, and Outcomes*. J Bone Joint Surg Am, 2021. **103**(9): p. 754-760.
144. Anagnostakos, K., et al., *Antimicrobial properties and elution kinetics of linezolid-loaded hip spacers in vitro*. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2008. **87**(1): p. 173-8.
145. Lucke, M., et al., *Systemic versus local application of gentamicin in prophylaxis of implant-related osteomyelitis in a rat model*. Bone, 2005. **36**(5): p. 770-8.

146. Oh, E.J., et al., *Antibiotic-eluting hydrophilized PMMA bone cement with prolonged bactericidal effect for the treatment of osteomyelitis*. J Biomater Appl, 2016. **30**(10): p. 1534-44.
147. Leunig, M., et al., *A cement spacer for two-stage revision of infected implants of the hip joint*. Int Orthop, 1998. **22**(4): p. 209-14.
148. Schoellner, C., et al., *Individual bone cement spacers (IBCS) for septic hip revision-preliminary report*. Arch Orthop Trauma Surg, 2003. **123**(5): p. 254-9.
149. Nijhof, M.W., et al., *Tobramycin-containing bone cement and systemic cefazolin in a one-stage revision. Treatment of infection in a rabbit model*. J Biomed Mater Res, 2001. **58**(6): p. 747-53.
150. Craig, M.R., et al., *A novel total knee arthroplasty infection model in rabbits*. J Orthop Res, 2005. **23**(5): p. 1100-4.
151. Borowski, M., et al., *Treatment for periprosthetic infection with two-stage revision arthroplasty with a gentamicin loaded spacer. The clinical outcomes*. Ortop Traumatol Rehabil, 2012. **14**(1): p. 41-54.
152. Staats, K., et al., *The influence of antibiotic-loaded cement spacers on the risk of reinfection after septic two-stage hip revision surgery*. Infection, 2017. **45**(6): p. 885-891.

EKLER

Ek.1: Orijinallik Raporu

Tez ahmet ersoy

ORIJINALLIK RAPORU

% 17	% 16	% 1	% 2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr	% 10
İnternet Kaynağı		
2	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi	% 1
Öğrenci Ödevi		
3	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080	% 1
İnternet Kaynağı		
4	dergi.totbid.org.tr	% 1
İnternet Kaynağı		
5	acikerisim.ybu.edu.tr:8080	<% 1
İnternet Kaynağı		
6	library.cu.edu.tr	<% 1
İnternet Kaynağı		
7	openaccess.ogu.edu.tr:8080	<% 1
İnternet Kaynağı		
8	www.utsakcongress.com	<% 1
İnternet Kaynağı		
9	titck.gov.tr	<% 1
İnternet Kaynağı		

Ek.2: Etik Kurul Kararı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : E-68489742-604.02.03-254615
Konu : Hadyek izini hk

PROF.DR.FERHAT SAY
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ

Laboratuvar hayvanları üzerinde Araştırma amaçlı çalışma yapmak üzere başvuran Prof. Dr. Ferhat SAY'ın 2022/22 Kabul nolu **"Periprostetik enfeksiyonların tedavisinde yeni antibiyotikli spacer geliştirilmesi"** başlıklı projesi 26.05.2022 tarihli Kurul toplantısında OMU- HADYЕК'in yönergesi kapsamında değerlendirilmiş ve Hayvan Hakları ve Deney Etik İlkelerine Uygun bulunmuştur. Karar onayı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ
HADYЕК Başkanı

Ek: ETİK KURUL KARARI 2022-22 F. SAY

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : 8729-6R1Y-02PJ Belge Doğrulama Adresi : <https://ebysorgu.omu.edu.tr>

Adres: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Rektörlüğü
Telefon No : 0362 312 19 19
e-Posta : omu@omu.edu.tr

Fax No : 0362 457 60 91
İnternet Adresi : <http://www.omu.edu.tr/>

Bilgi İçin :Hayriye ÇELİK
Veri Giriş Personeli
Telefon No:

