





# PROTEZ EKLEM ENFEKSİYONLARI

**Uzm. Dr. Göknur Yapar Toros**

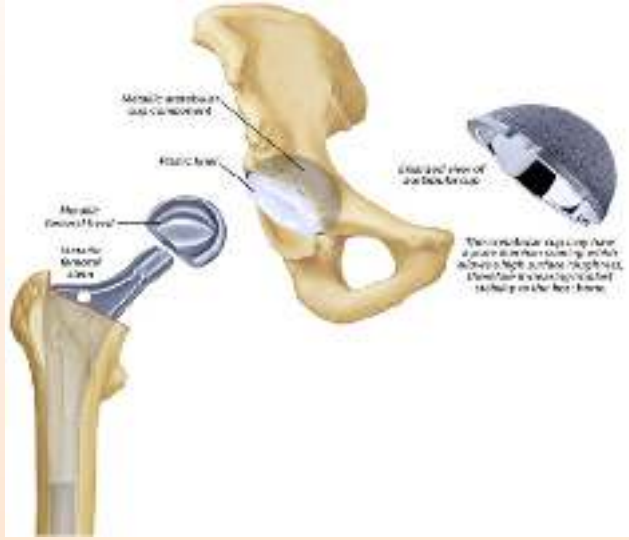
*SBÜ Dr. A.Y. ONKOLOJİ EğİTİM ve ARAşTIRMA HASTANESİ*

**EKMUD Ankara Toplantısı  
(5 Aralık 2018)**

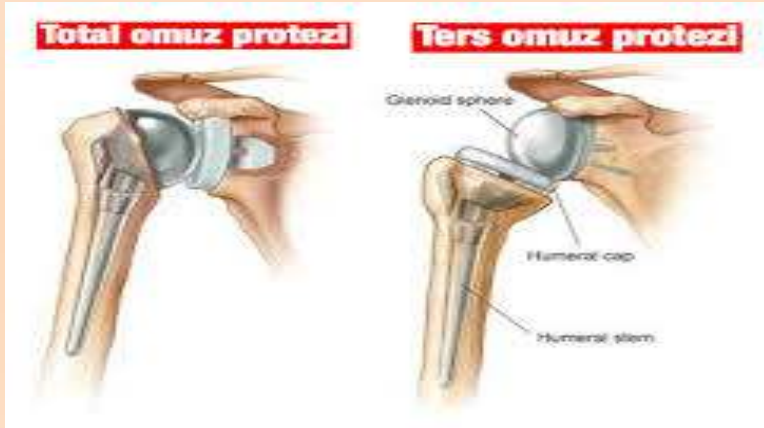
- Son yıllardaki teknik gelişmelere paralel olarak eklem protez cerrahisinde büyük başarılar elde edilmiştir ve pek çok insan protez eklemlerle hayatını sürdürmektedir.
  - Her yıl ABD’ de yaklaşık  1 milyon kalça artroplastisi (TKA) veya total diz artroplastisi (TDA)
  - 2030 yılına kadar her yıl  4 milyondan fazla gerçekleştirileceği tahmin edilmektedir.
  - Bu durum artan komplikasyon oranlarını beraberinde getirmektedir.

- Artroplasti uygulanan hastalarda belki de en korkutucu komplikasyonlardan biri enfeksiyonlardır.
- Çoğu kez protezin çıkarılmasına ve eklem fonksiyon kaybına yol açar ve mortalite oranı % 2,7- % 18 arasındadır.
- Uzun süreli antibiyotik tedavisi ve bazen de supresyon tedavileri nedeniyle de tedavi maliyeti ciddi oranda artmaktadır.
- ABD'deki hastanelerde yapılan infekte revizyonların yıllık maliyeti:  
2001 yılında ~~320~~ milyon \$  
2009 yılında ~~566~~ milyon \$  
2020 yılına kadar → 1,62 milyar \$ aşacağı tahmin ediliyor.

# PROTEZ TIPLERİ



Kalça eklemi protez tipleri;  
1-Total kalça protezi  
2-Parsiyel kalça protezi



Omuz protezi



Dirsek protezi



Ayak bileği protezi



Diz eklemi protez tipleri;  
1-Tek kompartmanlı  
2-İki kompartmanlı  
3-Üç kompartmanlı

# Protez Eklem İnfeksiyonu Riski

- Çeşitli merkezlere göre değişmekle birlikte protezin enfekte olma olasılığı %1-5 arasında değişmektedir.
  - Kalça replasmanları için % 0,5 - 1,0
  - Diz replasmanları için % 0,5 - 2
  - Omuz replasmanları için % 1'den az
- ✓ Diz artroplastisinde bu oranın kalça artroplastisinden yüksek olmasının nedeni diz implantların deri yüzeyine daha yakın olmasıdır.

# RİSK FAKTÖRLERİ

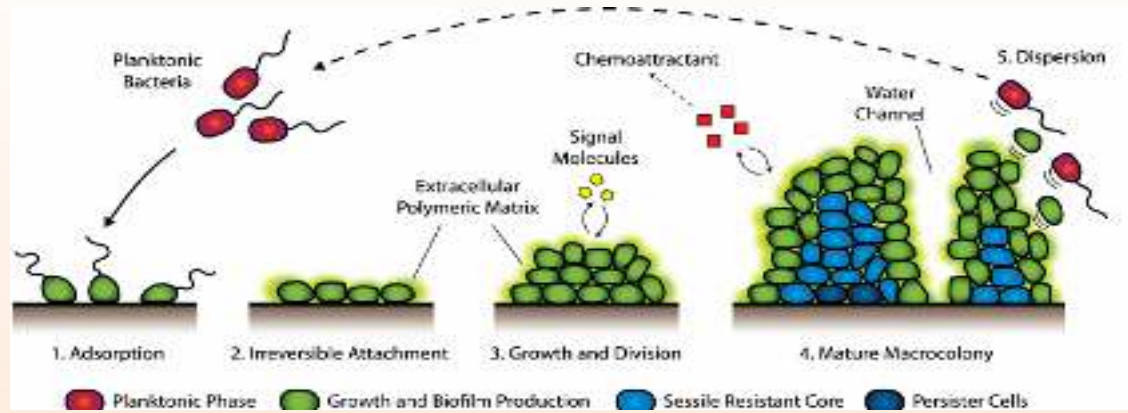
- RA veya postravmatik eklem harabiyeti
- İmmün baskılanma (hastalık veya ilaçla)
- Antiromatizmal ilaçların kullanımı
- Perioperative ve postoperative nonarticular enfeksiyon
- Eklem ya da bitişik kemikte önceden enfeksiyon olması
- Daha önce geçirilmiş eklem artroplasti operasyonu
- Uzamış cerrahi süre ( >3 saat)
- Postoperatif kanama ile birlikte hematom
- *Staphylococcus aureus* kolonizasyonu ya da bakteriyemisi
- Fraktür nedeniyle artroplasti uygulanmış olması
- Prostatik eklemde cerrahi olmayan travma
- ASA skoru  $\geq 3$
- High body mass index (BMI>40)
- İleri yaş
- Sistemik ya da eklem malignitesi
- Diabetes mellitus
- Depresyon
- Eklem protezini içermeyen cerrahi alan enfeksiyonu olanlar
- National nosocomial infections surveillance (NNIS) sisteminin cerrahi hasta risk indeksi 2 ve 3 olan hastalardır.

# PATOGENEZ

- **LOKAL**

- ✓ Cerrahi prosedür sırasında : Cerrahi alanın direk veya aerosollerle kontaminasyonu
- ✓ Komşuluk yolu: Yakındaki bir deri ve yumuşak doku enfeksiyonu ya da açık kırık gibi bir penetran travma (direkt ya da lenfojen yayılma)

- **HEMOTOJEN**: Uzaktaki bir enfeksiyon odağı



- ✓ Bakteri proteze tutunduktan sonra çoğalır
- ✓ Mikrokoloniler oluşur
- ✓ Üzerini glikokaliks (biyofilm) zırhı ile kaplar
- ✓ Hücreler arası iletişimi sağlayan kimyasal sinyaller göndermeye başlar (QUORUM SENSING)
- ✓ Sinyal yoğunluğu belli bir düzeye ulaştınca ekzosellüler polimerik madde (EPS: slime) salınımı sağlayan genetik mekanizmalar aktive olur
- ✓ Giderek bu yapı tabakalar halinde kalınlaşır
- ✓ Bakterilerin bazıları planktonik forma dönüşür. Biyofilmi terkeder, yeni yüzeylere doğru yola çıkar



Sonuç olarak; antibiyotikler, biyofilm fiziksel olarak bozulmadığı veya cerrahi debridmanla kaldırılmadığı sürece sıklıkla başarısız olur.



## Protez enfeksiyonları semptomların başlangıç zamanına göre;

1. Erken başlangıçlı  Postop ilk 3 ay içinde
2. Gecikmiş  3 ay-12 ay içinde
3. Geç enfeksiyon  12 ay sonrası

# Klinik pratikte PE' nünü sınıflandırmak

- **Akut hematojen PE**

Semptomsuz postopeatif bir periyodu takiben,  
3 hf ya da daha az süredir semptom veren enfeksiyon

- **Erken girişim sonrası PE**

İnvaziv işlemde 1 ay sonra ortaya çıkan  
enfeksiyon (cerrahi veya artrosentez)

- **Kronik PE**

Erken girişim sonrası süreyi aşan, 3 haftadan fazla  
sebat eden semptomlarla karakterize enfeksiyon

## PE' NUN SINIFLANDIRILMASI VE KLİNİK SUNUMU

**Table 2**

**Classification and clinical presentation of prosthetic joint infections**

Type of Infection	Time to Presentation	Mechanism of Infection	Organisms	Clinical Presentation	
Early	<3 mo	Intraoperative contamination	Virulent bacteria (ie, <i>Staphylococcus aureus</i> )	Acute	Sudden onset erythema, edema, warmth, and tenderness
Delayed	3–12 mo	Intraoperative contamination	Low virulent bacteria (coagulase-negative staphylococci)	Chronic	Joint pain and stiffness
Late	>12 mo	Hematogenous seeding	Virulent bacteria (ie, <i>S.aureus</i> )	Acute	Sudden-onset erythema, edema, warmth, and tenderness
		Intraoperative contamination	Low virulent bacteria (ie, <i>Propionibacterium acnes</i> )	Chronic	Joint pain, sinus tract

Adapted from Parvizi J, Fassihi SC, Enayatollahi MA. Diagnosis of periprosthetic joint infection following hip and knee arthroplasty. *Orthop Clin North Am* 2016;47(3):509; with permission.



# ETKENLER

MİKROORGANİZMA	%
<i>S. aureus</i>	22
Koagülaz negatif stafilokok (KNS)	19
Miks enfeksiyon	19
$\beta$ hemolitik streptokok	9
Aerobik gram negatif basil	8
Anaeroblar	6
Etken saptanamayanlar	12
Diğer organizmalar	5

TABLE 1 Common causes of prosthetic joint infection

Infection	% of patients with prosthetic joint infection					
	Hip and knee					
	All time periods <sup>a</sup>	Early infection <sup>b</sup>	Hip <sup>c</sup>	Knee <sup>c</sup>	Shoulder <sup>d</sup>	Elbow <sup>e</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i>	27	38	13	23	18	42
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	27	22	30	23	41	41
<i>Streptococcus</i> species	8	4	6	6	4	4
<i>Enterococcus</i> species	3	10	2	2	3	0
Aerobic Gram-negative bacilli	9	24	7	5	10	7
Anaerobic bacteria	4	3	9	5		
<i>Propionibacterium acnes</i>					24	1
Other anaerobes					3	0
Culture negative	14	10	7	11	15	5
Polymicrobial	15	31	14	12	16	3
Other	3					

<sup>a</sup> Data aggregated from 2,435 joints (24, 26, 57, 79, 93–102).

<sup>b</sup> Data aggregated from 637 joints (67, 97, 98, 103–107).

<sup>c</sup> Data from 1,979 hip and 1,427 knee PJIs from the Mayo Clinic Prosthetic Joint Infection Database (E. F. Berbari, personal communication).

<sup>d</sup> Data aggregated from 199 shoulders (56, 110–116).

<sup>e</sup> Data aggregated from 110 elbows (13, 117–120).

# KLİNİK BELİRTİ ve BULGULAR

Klinik bulgular değişmekle birlikte en sık semptom:

- |                              |     |
|------------------------------|-----|
| – Eklem ağrısı               | %95 |
| – Ateş                       | %43 |
| – Periartiküler şişlik       | %38 |
| – Yara/deriden sinüs drenajı | %32 |



Fig. 1. Typical physical examination findings for PJI after TKA. Note the opening and drainage at the distal aspect of the incision.

# TANI

- Protez uygulamiş eklemdede enfeksiyon tanısı birçok parametrenin beraber değeriendirilmesi ile konulmalıdır.
- Henüz tek başına altın standart denebilecek bir tanı metodu yoktur.
- Özellikle fistülü olmayan ateş, cerrahi alanda kızarıklık hassasiyet, şişlik gibi akut enfeksiyon bulguları göstermeyen hastaların tanısında güçlükler yaşanmaktadır.
- Ayırıcı tanıda aseptik gevşeme, protezin diziliminden veya mekanik instabiliteden kaynaklanan ağrılar ve hatta inflamatuvar artrit atakları gibi patolojiler yer almakta ve tanıyı güçleştirmektedir.

# TANI

- Geleneksel mikrobiyolojik testler planktonik (serbest) bakterileri tespit etmek için optimize edildiğinden, ancak sessile ya da dormant bakterileri tespit edemediğinden biyofilmle ilişkili enfeksiyonların teşhis edilmesi zordur.
- PEE tanımını standardize etme çabası içinde, birden fazla tıp topluluğu ve çalışma grubu tanımları önermiştir.
  - Musculoskeletal Infection Society (MSIS) 2011
  - The International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection (ICM) 2013
    - MSIS
    - European Bone and Joint Infection Society (EBJIS)
    - >160 Dernek
  - Infectious Diseases Society of America (IDSA) 2013

Ancak, bu tanımlar birbirlerinden biraz farklıdır.



# Protez Eklem İnfeksiyonu İçin Tanı Ölçütü Öneren Kuruluşlar

## Diagnostic Methods for Prosthetic Joint Infection

Table 1. Proposed definitions of prosthetic joint infection

Infectious Disease Society of America (IDSA) 2013	Musculoskeletal Infection Society (MSIS) 2011	International Consensus Meeting (ICM) 2013
<p>PJI is present when one of the following criteria is present:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Sinus tract communicating with prosthesis</li> <li>-Presence of purulence</li> <li>-Acute inflammation on histopathological evaluation of periprosthetic tissue</li> <li>-Two or more positive cultures with the same organism (intraoperatively and/or preoperatively)</li> <li>-Single positive culture with virulent organism</li> </ul>	<p>PJI is present when one major criterion is present or four out of six minor criteria exist.</p> <p><b>Major Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Two positive periprosthetic cultures with phenotypically identical organisms</li> <li>-A sinus tract communicating with the joint</li> </ul> <p><b>Minor Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-elevated CRP and ESR</li> <li>-elevated synovial fluid leukocyte count or ++ change on leukocyte esterase test strip</li> <li>-elevated synovial fluid PMN %</li> <li>-presence of purulence in the affected joint</li> <li>-positive histological analysis of periprosthetic tissue</li> <li>-A single positive culture</li> </ul>	<p>PJI is present when one major criterion is present or four out of five minor criteria exist.</p> <p><b>Major Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Two positive periprosthetic cultures with phenotypically identical organisms</li> <li>-A sinus tract communicating with the joint</li> </ul> <p><b>Minor Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-elevated CRP and ESR</li> <li>-elevated synovial fluid leukocyte count or ++ change on leukocyte esterase test strip</li> <li>-elevated synovial fluid PMN %</li> <li>-positive histological analysis of periprosthetic tissue</li> <li>-A single positive culture</li> </ul>

PJI, prosthetic joint infection; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; Wbc, white blood cell; PMN %, polymorphonuclear leukocyte percentage.

Avrupa Musküloskeletal İnfeksiyon Topluluğunun (MSIS) 2011'de yayınladığı tanı kriterleri endokardit için tanımlanan Duke kriterlerine benzerdir.

## Major kriterler

1. Protez ile ilişkili sinüs traktüsü
2.  $\geq 2$  kültürde aynı mikroorganizma üremesi


## Minör kriterler

- 1) Serum CRP ve ESR artışı
- 2) Sinoviyal sıvıda artmış lökosit sayısı ya da (++) pozitif lökosit esterez testi
- 3) Sinoviyal sıvıda nötrofil artışı (%PMNL)
- 4) Etkilenmiş eklemden pürülans varlığı
- 5) Eklem sıvısı ve çevre dokulardan alınan kültürlerin birinde üreme olması
- 6) Yüksek çözünürlüklü incelemede toplamda 5 veya daha fazla alanda 5 veya daha fazla nötrofil izlenmesi

# TANI-LABORATUVAR

- Enfekte eklem protezli bir hastanın laboratuvar incelemesinde serumda; beyaz küre sayımı, sedim (ESR), CRP, prokalsitonin, IL-6 düzeyleri gibi inflamasyon göstergelerine bakılır
- Cerrahi sonrası CRP düzeyleri ilk 2-3 haftada normale dönerken ESR normalleşmesi 90 günü bulur.
- CRP post-operatif dönemde böbrek hastalığı, malignite, ilerlemiş yaş ve romatoid artrit gibi kronik hastalığı bulunan durumlarda spesifik değildir ve yükselebilir.
- CRP' nin duyarlılığı farklı çalışmalarda %80-96 ve özgüllüğü %93-100 olarak bildirilmiştir.
  - Akut PE için CRP 100 mg/dl üzerinde
  - Kronik PE için CRP 10 mg/dl anlamlı kabul edilmesi önerilmiştir.

# TANI-LABORATUVAR

- ESR çoğu vakada artmakla birlikte spesifik bir bulgu değildir;
  - Duyarlılığı %54-82,
  - Özgüllüğü %65-85 arasında değişmektedir.
- Akut PE için  ESR >30 mm/saat
- Kronik PE için kullanışlı değildir.
- İnfeksiyonlarda, ESR ve CRP' nin eşzamanlı yüksekliğinin duyarlılığı %99, özgüllüğü %89' dur.

- Serum prokalsitonin düzeylerindeki yükseklik sepsis ve diğer bazı enfeksiyonlar için iyi bir belirteç olmuştur ancak PE tanısı için az sayıda hastada araştırılmıştır.
- 78 hastadan oluşan bir çalışmada; serum prokalsitoninin spesifik olduğu (% 98), ancak yeterince duyarlı olmadığı (% 33) bulunmuştur.
- PE tanısı için prokalsitonin önerilmemektedir.

- IL-6, PE teşhisinde yararlı olduğu gösterilen, monositler ve makrofajlar tarafından üretilen bir sitokindir.
- 3909 revizyon TKA ve TDA içeren, 30 uygun çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, IL-6'nın, ESR ve CRP ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir.



AMERICAN  
SOCIETY FOR  
MICROBIOLOGY

Clinical Microbiology  
Reviews®

## Prosthetic Joint Infection

Aaron J. Tande and Robin Patel

TEST (PERİFERAL KANDA)	EŞİK DEĞER	DUYARLILIK %	ÖZGÜLLÜK %
<b>CRP</b>	10 mg/lt	88	74
<b>ESR</b>	30 mm/saat	75	70
<b>IL-6</b>	10 pg/ml	97	91
<b>PROCALCİTONİN</b>	0.3 ng/ml	33	98

# TANI-SİNOVİAL SIVI TESTLERİ



- Eklem aspirasyonu ile alınan sinovial sıvı analizi tanı için önemli bir tetkiktir.
- Sinovial sıvı, ameliyat öncesi veya intraoperatif aspirasyon yoluyla elde edilebilir.
- Diz artroplastisinde sinovial sıvı aspirasyonu kolaylıkla yapılabilirken, kalça artroplastisinin aspirasyonu floroskopik rehberlik gerektirebilir.





- Aspirasyon sırasında elde edilen sinovial sıvının miktarı, enfeksiyonun varlığı veya yokluğu ile ilişkili değildir.
- Sinovial sıvıda; lökosit sayımı ve dağılımı, gram boyama ve kültür yapılmalıdır.
- Sinovial hücre sayımı; periprostetik kırıklar, inflamatuvar artrit ve metallere karşı alerjilerde yükselebildiğinden, dikkatli yorumlanmalıdır.

- MSIS PE tanımına göre, sinovial sıvı lökosit sayısı  $> 3,000 / \text{mm}^3$  ve  $> \% 80$  nötrofil kalça veya diz PE gösterirken
- IDSA sinovial sıvı lökosit sayıları veya lökosit farklılıkları için spesifik değerler içermez.

TABLE I MSIS Criteria for the Diagnosis of PJI and Thresholds for the Minor Diagnostic Criteria <sup>3*</sup>		Recommended Threshold
Major criteria	(1) Two positive periprosthetic cultures with phenotypically identical microorganisms <u>or</u> (2) A sinus tract communicating with the joint	
Minor criteria	(1) Elevated serum CRP and ESR (2) Elevated SF WBC count or changes in the leukocyte esterase strip (3) Elevated SF PMN% (4) Positive histological analysis of the periprosthetic tissue (5) A single positive culture	10 mg/L, 30 mm/hr 3,000 cells/ $\mu\text{L}$ , + or ++ 80% >5 neutrophils per high-power field in 5 high-power fields ( $\times 400$ )

\*PJI is present when 1 of the major criteria, or 3 of 5 of the minor criteria, are met. CRP = C-reactive protein, ESR = erythrocyte sedimentation rate, SF = synovial fluid, WBC = white blood cell, and PMN% = polymorphonuclear neutrophil percentage.

## Sinovial Sıvıda PE Tanısı Koyduran Değerler

Test	Eklem	Eşik Değer	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	+LR	-LR	Tanısal "Odds" Oranı
Hücre sayısı	Diz	1 100/ $\mu$ l	90.7	88.1	7.6	0.1	72.2
Nötrofil oranı	Diz	%64	95.0	94.7	17.9	0.1	339.5
Hücre sayısı	Kalça	4 200/ $\mu$ l	84.0	93.0	12.0	0.2	69.8
Nötrofil oranı	Kalça	%80	84.0	82.0	4.7	0.2	23.9
Hücre sayısı	Diz (<6 hafta)	27 800/ $\mu$ l	84.0	99.0	84.0	0.2	519.7
Nötrofil oranı	Diz (<6 hafta)	%89	84.0	69.0	2.7	0.2	11.7
Kültür	Kalça ve diz	-	72.0	95.0	14.4	0.3	48.9

[Tande AJ](#), [Patel R](#). Prosthetic joint infection. [Clin Microbiol Rev](#). 2014 Apr;27(2):302-45

# SİNOVİYAL SIVIDA LÖKOSİT ESTERAZ TESTİ

- Bu test şeridi, son zamanlarda, operasyon öncesi veya operasyon sırasında alınan sinoviyal sıvıya yönelik **Point-of-care testing (POCT)**, yatak başı bir test olarak önerilmiştir.
- Toplam iki çalışmada; 348 kalça ve diz artroplastisinde PE' nun preoperatif veya intraoperatif tanısı için değerlendirmiş bu çalışmalardan ilkinde;  
“ ++ ” liğin her iki dönemde de % 80,6 duyarlılık ve % 100 spesifiteye sahip olduğu bulunmuştur.
- Bu çalışmada aynı zamanda lökosit esterez testi sonuçları ile nötrofil yüzdesi arasında da güçlü bir korelasyon olduğu bulunmuştur.



# SİNOVİYAL SIVIDA LÖKOSİT ESTERAZ TESTİ

- Ancak, sinoviyal sıvı örneğindeki aşırı kan nedeniyle 17 hasta bu analizden çıkarılmıştır. Bu sınırlama ikinci çalışmada da bildirilmiştir. Striplerin %29 kan, debris ya da indeterminat sonuçlardan dolayı okunamamıştır.
- Bu çalışmalarda PE' nun teşhisinde (+) ya da (++) test sonuçlarının duyarlılığı %93 spesifitesi %77' dir.
- Bu testin nihai rolü belirsizdir, fakat PE' nun Uluslararası Mutabakat Toplantısı tanımında (ICM) destekleyici kriterlere dahil edilmiştir.

1. Wetters NG, Berend KR, Lombardi AV, Morris MJ, Tucker TL, Della Prosthetic Joint Infection April 2014 Volume 27 Number 2 [cmr.asm.org](http://cmr.asm.org) 339Valle CJ. 2012. Leukocyte esterase reagent strips for the rapid diagnosis of periprosthetic joint infection. J. Arthroplasty 27:8–11
2. Parvizi J, Jacovides C, Antoci V, Ghanem E. 2011. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the utility of a simple yet unappreciated enzyme. J. Bone Joint Surg. Am. 93:2242–2248

# SİNOVİYAL SIVIDA BİYOBELİRTEÇLER

- Tanı amaçlı son dönemde sinoviyal sıvıda bazı biyobelirteçlerin bakılması da gündeme gelmiştir.
- PE' nu tanısında, güncel çalışmalarda sinoviyal sıvıda ELISA yöntemiyle CRP bakılması serum CRP' sine göre önemli miktarda artışa neden olmuştur.
- Sinoviyal CRP testinin duyarlılığı ve spesivitesi % 85 ve % 97 iken bu oranlar serum CRP testinde % 76 ve % 93 olarak bulunmaktadır.

# Synovial Fluid C-reactive Protein as a Diagnostic Marker for Periprosthetic Joint Infection: A Systematic Review and Meta-analysis

Chi Wang<sup>1</sup>, Qi Wang<sup>2</sup>, Rui Li<sup>3</sup>, Jin-Yan Duan<sup>1</sup>, Cheng-Bin Wang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Laboratory, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China

<sup>2</sup>Outpatient Department of Chinese People's Liberation Army, Beijing, 101123, China

<sup>3</sup>Department of Orthopedics, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China

Chi Wang and Qi Wang contributed equally to this work.

## Abstract

**Background:** Periprosthetic joint infection (PJI) is the main cause of failure following total joint arthroplasty. Until now, the diagnosis of PJI is still confronted with technical limitations, and the question of whether synovial fluid biomarker, C-reactive protein (CRP), can provide high value in the diagnosis of PJI remains unanswered and, therefore, was the aim of the study.

**Methods:** First, we conducted a systematic review on CRP in the diagnosis of PJI by searching online databases using keywords such as "periprosthetic joint infection", "synovial fluid", and "C-reactive protein". Eligible studies providing sufficient data to construct  $2 \times 2$  contingency tables were then selected based on the list of criteria and the quality of included studies was assessed subsequently. Finally, the reported sensitivity, specificity, diagnostic odds ratio (DOR), summary receiver operating characteristic (SROC) curve, and the area under the SROC (AUSROC) were pooled together and used to evaluate overall diagnostic performance.

**Results:** Seven studies were included in our review, six of which comprising a total of 456 participants were further investigated in our meta-analysis. The pooled sensitivity, specificity, and DOR were 0.92 (95% confidence interval [CI]: 0.86–0.96), 0.90 (95% CI: 0.87–0.93), and 101.40 (95% CI: 48.07–213.93), respectively. The AUSROC was 0.9663 (standard error, 0.0113).

**Conclusions:** Synovial fluid CRP is a good biomarker for the diagnosis of PJI with high sensitivity and specificity.

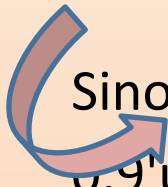
**Key words:** C-reactive Protein; Periprosthetic Joint Infection; Synovial Fluid

Synovial Fluid C-reactive Protein as a Diagnostic Marker for Periprosthetic Joint Infection: A Systematic Review and Meta-analysis [Chin Med J \(Engl\)](#). 2016 Aug 20; 129(16): 1987–1993.

**Definition of periprosthetic joint infection.**

Parvizi J<sup>1</sup>, Gehrke T<sup>2</sup>; International Consensus Group on Periprosthetic Joint Infection.

- PE ve aseptik yetmezlikli hastalarda  $\alpha$ -defensin ve IL-6 gibi yeni biyobelirteçlerin tanımlanması için 24 sinovial sıvı biyobelirteçinin duyarlılığını, özgüllüğünü ve doğruluğunu değerlendiren bir çalışmada



Sinovial sıvı IL-6'nın kalça ve diz PE' nu tanısında 0,9'un üzerinde bir doğrulukla mükemmel tanısal performansa sahip olduğunu bildirmiştir.



## **Synovial Fluid Biomarkers for the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis.**

[Lee YS](#)<sup>1,2</sup>, [Koo KH](#)<sup>2</sup>, [Kim HJ](#)<sup>3</sup>, [Tian S](#)<sup>1,4</sup>, [Kim TY](#)<sup>1,5</sup>, [Maltenfort MG](#)<sup>1</sup>, [Chen AF](#)<sup>1</sup>.

- Bu bulgu, yakın zamanda yapılan bir çalışmanın sonuçlarıyla da desteklenmiştir.
- Sinovial sıvı IL-6'nın 0,89'luk bir doğrulukla çok yüksek bir duyarlılığa sahip olduğunu ve dolayısıyla da güçlü bir tanı gücüne yol açtığı bildirilmiştir.

## **Synovial fluid interleukin-6 as a predictor of periprosthetic shoulder infection.**

[Frangiamore SJ<sup>1</sup>](#), [Saleh A<sup>1</sup>](#), [Kovac MF<sup>1</sup>](#), [Grosso MJ<sup>2</sup>](#), [Zhang X<sup>1</sup>](#), [Bauer TW<sup>3</sup>](#), [Daly TM<sup>1</sup>](#), [Ricchetti ET<sup>1</sup>](#), [Iannotti JP<sup>1</sup>](#).

Omuz artroplastisi yerinde, ağrı için değerlendirilen revizyon cerrahisine tabi tutulan 32 hasta prospektif olarak Kasım 2012'den Eylül 2013'e kadar kaydedildi:

- Sinovial sıvı, tüm hastalar için ameliyat öncesi ve bazılarında ameliyat sırasında aspirasyon yoluyla elde edildi.
- Sinovial sıvı IL-6 seviyeleri, elektrokemilüminesan tespitini kullanan bir sitokin immüno-testinin kullanımıyla ölçüldü.
- Sinovial sıvı IL-6 analizinin diagnostik faydasını belirlemek için bir alıcı işletim karakteristik eğrisi kullanıldı.

## **Synovial fluid interleukin-6 as a predictor of periprosthetic shoulder infection.**

Franqiamore SJ<sup>1</sup>, Saleh A<sup>1</sup>, Kovac MF<sup>1</sup>, Grosso MJ<sup>2</sup>, Zhang X<sup>1</sup>, Bauer TW<sup>3</sup>, Daly TM<sup>1</sup>, Ricchetti ET<sup>1</sup>, Iannotti JP<sup>1</sup>.

- Sinovial sıvı IL-6 ölçümü, cutt-of değeri olan 359,3 pg / mL olan 0,891 eğrisinin altında bir alana sahipti. Duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif olasılık oranları sırasıyla % 87, % 90, 8,45 ve 0,15 idi.
- İntraoperatif sinovial sıvı IL-6 değerleri, preoperatif IL-6 sinovial sıvı değerleri ve frozen kesit histolojik bulguları ile iyi korelasyon gösterdi.
- *Propionibacterium acnes* enfeksiyonu olan hastalarda sinovial sıvı IL-6 düzeyleri de anlamlı olarak yüksek bulundu.

- $\alpha$ -defensinler, patojenlere yanıt olarak esas olarak polimorfonükleer hücrelerden salınan konakçı savunmasında doğal bağışıklık sisteminin endojen peptitleridir.
- Ağrılı kalça ve diz replasmanlarının değerlendirildiği birkaç çalışmada;  $\alpha$ -defensinin % 100'e yaklaşan bir duyarlılık ve özgüllüğü olduğu bildirilmiştir.

Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J. Combined measurement of synovial fluid  $\alpha$ -Defensin and C-reactive protein levels: highly accurate for diagnosing periprosthetic joint infection. J Bone Joint Surg Am 2014;96:1439-45.

Bingham J, Clarke H, Spangehl M, Schwartz A, Beauchamp C, Goldberg B. The alpha defensin-1 biomarker assay can be used to evaluate the potentially infected total joint arthroplasty. Clin Orthop Relat Res 2014;472:4006-9.

- Bu sonuçlar omuz PE için doğrulanamamıştır, duyarlılık% 63'e düşmüştür.

Frangiamore SJ, Saleh A, Grosso MJ, Kovac MF, Higuera CA, Iannotti JP, Ricchetti ET.  $\alpha$ -Defensin as a predictor of periprosthetic shoulder infection. J Shoulder Elbow Surg 2015;24:1021-7.

- Yakın zamanda yapılan bir çalışmada,  $\alpha$ -defensinin temelde enfeksiyöz olmayan inflamatuvar bir hastalık ile bağlantılı olarak, özellikle de kristal birikimi olan olgularda yanlış pozitif olabileceği gösterilmiştir.


Plate A, Stadler L, Sutter R, Anagnostopoulos A, Frustaci D, Zbinden R, Fucentese SF, Zinkernagel AS, Zingg PO, Achermann Y. Inflammatory disorders mimicking periprosthetic joint infections may result in false positive  $\alpha$ -defensin. Clin Microbiol Infect 2018.pii:S1198-743X(18)30194-0

- PE’ da sinovial sıvıda  $\alpha$ -defensinin, enzim bağlantılı immünosorbent analizi (ELISA) ile saptanması, ticari olarak **Synovasure™** adıyla temin edilebilir (Zimmer, Varşova, IN, ABD)
- Henüz Türkiye’de mevcut değildir.
- Analiz için en az 1,0 mL sinovyal sıvıya ihtiyaç vardır ve sinovial sıvıda  $\alpha$ -defensinin stabilitesi oda sıcaklığında 48 saattir.
- PE’ da cutt-off değeri 5,2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ’ dir.

**Synovasure®** TEST SUBMISSION INSTRUCTIONS

Questions? Call Customer Service at (888) 881-8818 or email us at [info@zimmer.com](mailto:info@zimmer.com)

**SPECIMEN KITS**



**Contents:**

- Instruction Sheet
- 55 (6) Specimen Transport/Delivery Bag
- Specimen Tubes
- 100 (6) Labels
- White, 1000-4, 1000-4 (4) (optional) separator for transport
- Prepaid return shipping label for original tube mail
- Post-it label with specimen Tube tracking number

To ensure timely delivery and accurate processing, use the materials provided and follow the guidelines below:

**SPECIMEN PREPARATION**

1. After a specimen is transferred, required volume of synovial fluid into specimen tubes. **See also label requirements below.** **Water Check caps for detection.**
2. Place label on the Test Requisition Form or the corresponding label on the tube.

**TEST REQUISITION FORM**

1. Complete all information on the Test Requisition Form. A patient demographic page (see copy of instructions) may or may be attached.
2. Ensure correct use of the appropriate number of tests.

**SYNOVIAL FLUID TEST MENU & SPECIMEN REQUIREMENTS**

TEST	TYPE	SYNOVIAL FLUID VOLUME
SYNOVASURE™ $\alpha$ -DEFENSIN (ELISA) (MAY BE ORDERED WITH DIFFERENTIAL)	Clear Top (no separator) indicated	1.0 mL
CULTURE	Clear Top (no separator) indicated	1.0 mL
WBC COUNT + DIFFERENTIAL & RBC COUNT (if optional count is ordered separately)	Clear Top (no separator) indicated	0.5 mL
CRYSTAL ANALYSIS (POLY-CUT)	Clear Top (no separator) indicated	0.5 mL

**ORDER EXAMPLE:** Complete the requisition form for infection panel




Diagram illustrating the specimen collection and testing process:

- Two Synovasure™ Complete Kits (each containing 1.0 mL of synovial fluid) are combined.
- The combined specimen is used for Culture (1.0 mL) and WBC Count (0.5 mL).
- The total volume of the specimen is 2.0 mL.

# TANI-İNTRAOPERATİF PÜRÜLANS VE HİSTOLOJİ

- IDSA ve MSIS kılavuzları intraoperatif pürülansı PE için bir tanı kriteri olarak kabul etmektedir.
- Bununla birlikte, pürülansın subjektif olarak yorumlanması, metal debrisleri ve kristal birikimi nedenli artritler artroplasti başarısızlıklarının enfeksiyöz olmayan nedenlerinin, pürülan benzeri bir sıvı tepkisine yol açabileceği endişesiyle
- ICM, tanı ölçütlerinden pürülansı ihmal etmiştir.

# TANI-İNTRAOPERATİF PÜRÜLANS VE HİSTOLOJİ

- PE'nun histopatolojik değerlendirmesi, intraoperatif muayene sırasında enfekte olduğu görülen protezin bitişindeki doku örneklemesini içerir.
- Akut inflamasyon için farklı eşikler önerilmiştir. En sık kullanılanı:
  - x400 büyütmede en az beş alanın incelenmesinde, alan başına >5 nötrofil görülmesinin PE tanısında duyarlılığı % 80 ve özgülüğü % 90' dır.
- Frozen sonucu PE' nu kuvvetle düşündürür, ancak kesin kanıt olmayabilir.



# MİKROBİYOLOJİK TANI- SİNOVİAL SIVI, PERİPROSTETİK DOKU VE SONİKASYON SIVISI KÜLTÜRÜ

- Artrosentezle alınan sinoviyal sıvı kültürlerinde etken üretme oranı % 45-100 (ameliyatta alınan doku örneklerinde benzer oranlar)
- Klinik durumu stabil olan hastalarda kültürden en az 2 hafta önce ab kesilmeli
- Standart olarak 5 örnek (en az 3, en çok 6) alınır

# TANI- SİNOVİAL SIVI, PERİPROSTETİK DOKU VE SONİKASYON SIVISI KÜLTÜRÜ

- PE için kesin kanıt:
  - ❖ İntraoperatif kültürlerden iki veya daha fazlasında aynı etken
  - ❖ Artrosentez ve intraoperatif kültürlerde aynı etken
- Sinovial sıvı ve sonikasyon sıvısında tek bir pozitif kültür, özellikle *S. aureus*, beta-hemolitik streptococcus, aerobik gram negatif basil gibi virülan bir organizma olduğunda PE göstergesi olabilir.
- Kontaminan olan bir bakterinin tek kültürde üremesi tanı için yeterli değil diğer enfeksiyon kriterleri de bulunmalıdır

# TANI-SİNOVİAL SIVI, PERİPROSTETİK DOKU VE SONİKASYON SIVISI KÜLTÜRÜ

- Çalışmaların çoğunda, inkübasyon süresi aerobik kültürler için 5 gün, anaerobik kültürler için 14 gündür.
- Son zamanlardaki çalışmalar, PE'nun ideal tanısı için sinovial sıvının aerobik ve anaerobik 2 kan kültürü şişesine ekilmesi gerektiğini önermektedir.
- Hughes JG, Vetter EA, Patel R, Schleck CD, Harmsen S, Turgeant LT, Cockerill FR 3rd. Culture with BACTEC Peds Plus/F bottle compared with conventional methods for detection of bacteria in synovial fluid. J Clin Microbiol 2001;39:4468-71.
- Font-Vizcarra L, García S, Martínez-Pastor JC, Sierra JM, Soriano A. Blood culture flasks for culturing synovial fluid in prosthetic joint infections. Clin Orthop Relat Res 2010;468:2238-43

## Improved Diagnosis of Prosthetic Joint Infection by Culturing Periprosthetic Tissue Specimens in Blood Culture Bottles

Trisha N. Peel,<sup>a,b</sup> Brenda L. Dylla,<sup>a</sup> John G. Hughes,<sup>a</sup> David T. Lynch,<sup>a</sup> Kerryl E. Greenwood-Quaintance,<sup>a</sup> Allen C. Cheng,<sup>c,d</sup> Jayawant N. Mandrekar,<sup>e</sup> Robin Patel<sup>a,f</sup>

Division of Clinical Microbiology, Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA<sup>a</sup>; Department of Surgery, St. Vincent's Hospital Melbourne, University of Melbourne, Melbourne, Australia<sup>b</sup>; Department of Infectious Diseases, Alfred Hospital, Melbourne, Australia<sup>c</sup>; Department of Epidemiology and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Australia<sup>d</sup>; Division of Biomedical Statistics and Informatics, Department of Health Sciences Research, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA<sup>e</sup>; Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA<sup>f</sup>

**ABSTRACT** Despite known low sensitivity, culture of periprosthetic tissue specimens on agars and in broths is routine. Culture of periprosthetic tissue samples in blood culture bottles (BCBs) is potentially more convenient, but it has been evaluated in a limited way and has not been widely adopted. The aim of this study was to compare the sensitivity and specificity of inoculation of periprosthetic tissue specimens into blood culture bottles with standard agar and thioglycolate broth culture, applying Bayesian latent class modeling (LCM) in addition to applying the Infectious Diseases Society of America (IDSA) criteria for prosthetic joint infection. This prospective cohort study was conducted over a 9-month period (August 2013 to April 2014) at the Mayo Clinic, Rochester, MN, and included all consecutive patients undergoing revision arthroplasty. Overall, 369 subjects were studied; 117 (32%) met IDSA criteria for prosthetic joint infection, and 82% had late chronic infection. Applying LCM, inoculation of tissues into BCBs was associated with a 47% improvement in sensitivity compared to the sensitivity of conventional agar and broth cultures (92.1 versus 62.6%, respectively); this magnitude of change was similar when IDSA criteria were applied (60.7 versus 44.4%, respectively;  $P = 0.003$ ). The time to microorganism detection was shorter with BCBs than with standard media ( $P < 0.0001$ ), with aerobic and anaerobic BCBs yielding positive results within a median of 21 and 23 h, respectively. Results of our study demonstrate that the semiautomated method of periprosthetic tissue culture in blood culture bottles is more sensitive than and as specific as agar and thioglycolate broth cultures and yields results faster.

369 hastada; periprostetik doku örnekleri  
Kan kültür şişesine  
Konvansiyonel agara  
Tiyoglikolatlı broth karşılaştırılmış  
Sensitivitede %47'lik artış tespit edilmiş

# TANI-SONİKASYON SIVISI KÜLTÜRÜ

- Cerrahi prosedür sırasında kontaminasyon riskinin yüksek olmasının yanı sıra biyofilm oluşumu nedeniyle, biyofilm içindeki bakterilerin izole edilememe riski vardır.
- Çıkartılan proteze sonikasyon uygulanması, etkeni üretme olasılığını artırmaktadır.
- Son 2 hafta içinde antibiyotik almış hastalarda kültür duyarlılığını artırması avantaj

# TANI-SONİKASYON SIVISI KÜLTÜRÜ

- 12 çalışmanın incelendiği metaanaliz
- Sonikasyon sıvı kültürünün sensitivite % 80, spesifitesi % 95
- 14 günlük anaerobik kültür
- Santrifüjleme veya vorteksleme
- Konteynere 400-500 cc Ringer solüsyonu eklemek



sensitiviteyi artırıyor

- En iyi eşik değer  $\geq 5$  cfu/ml

## Meta-Analysis of Sonication Fluid Samples from Prosthetic Components for Diagnosis of Infection after Total Joint Arthroplasty

Zanjing Zhai,<sup>a</sup> Haowei Li,<sup>a</sup> An Qin,<sup>a</sup> Guangwang Liu,<sup>b</sup> Xuqiang Liu,<sup>a</sup> Chuanlong Wu,<sup>a</sup> Huiwu Li,<sup>a</sup> Zhenan Zhu,<sup>a</sup> Xinhua Qu,<sup>Ma</sup> and Kerong Dai<sup>Ma</sup>

K. C. Carroll, Editor

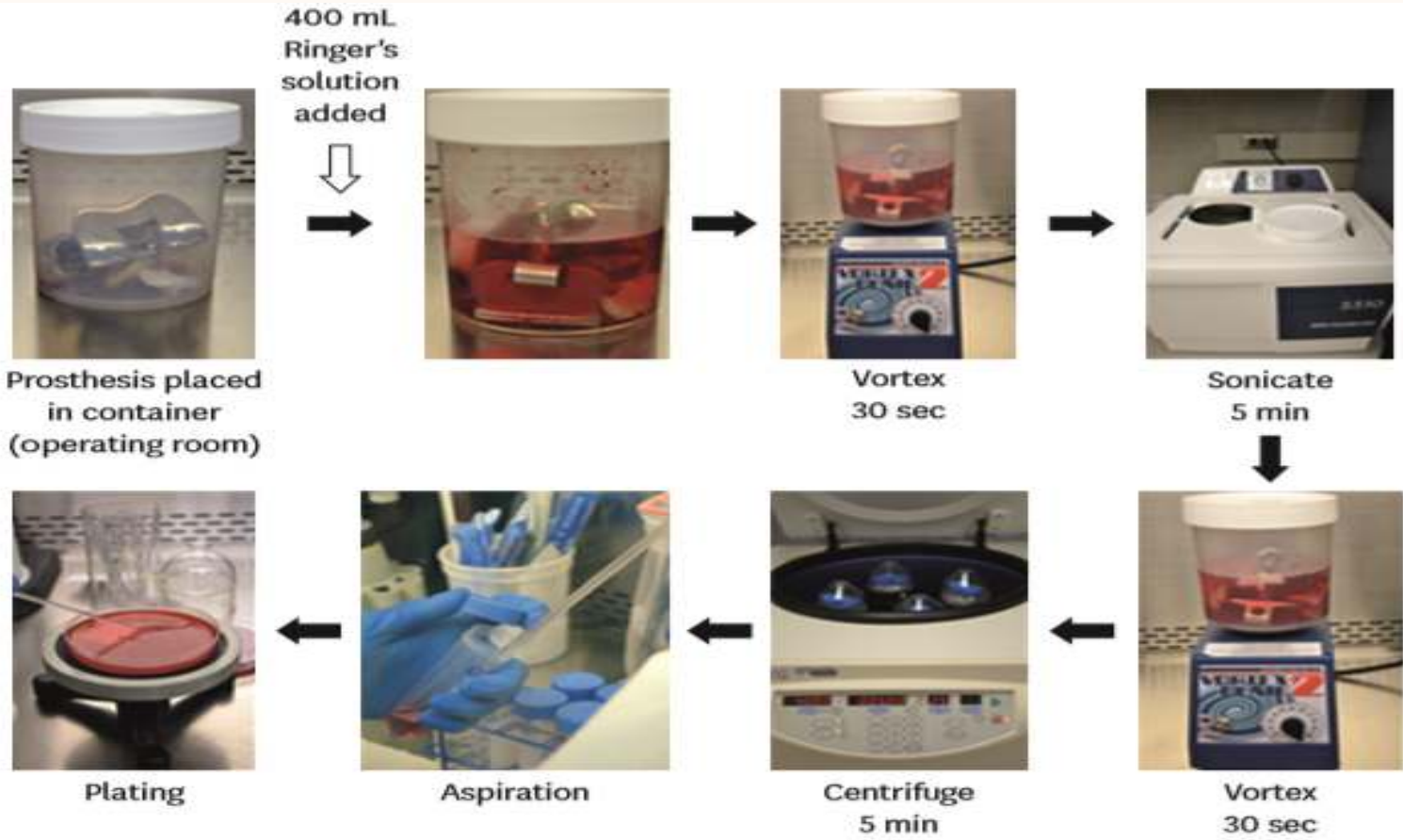
[Author information](#) ▶ [Article notes](#) ▶ [Copyright and License information](#) ▶ [Disclaimer](#)

This article has been [cited by](#) other articles in PMC.

### ABSTRACT

Go to:

This meta-analysis included 12 studies that evaluated sonication fluid cultures (SFC) for the diagnosis of prosthetic joint infection (PJI). The pooled sensitivity and specificity were 0.80 (95% confidence interval [CI], 0.74 to 0.84) and 0.95 (CI, 0.90 to 0.98), respectively. Subgroup analyses showed that a 14-day anaerobic culture may improve sensitivity, the use of centrifugation or vortexing may improve specificity, and the use of 400 to 500 ml of Ringer's solution for containers may improve sensitivity and specificity. The best SFC cutoff was  $\geq 5$  CFU. In conclusion, SFC has high sensitivity and very high specificity for diagnosing PJI.



Kemik veya protez parçası plastik kap içine konular ve üzerine 5 mL fosfat tamponu eklenir. Otuz saniye vortekslendikten sonra steril kap içindeki materyalin kapağına kadar su bulunan cihazın içine yerleştirilir ve 40 kHz dalga boyunda 5 dakika sonikasyona maruz bırakılır. İşlem sonrası kap içindeki sıvıdan 100  $\mu$ L alınarak standart besiyerlerine ekim yapılır. 24-48 saatlik inkübasyonu takiben üreyen koloni sayısı 10 ile çarpılarak koloni oluşturan birim (KOB) cinsinden sonuç verilir.

# TANI-MOLEKÜLER YÖNTEMLER

## **Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR):**

- Protez çevresi dokularda veya sinovial sıvıda PZR yöntemi ile bakteriyel ribozomal-RNA tespiti enfeksiyon tanısında yüksek duyarlılığa sahip bir yöntemdir.
- Farklı mikroorganizmaların etken olması nedeniyle kontrol referans standartlar açısından heterojenite gösterir ve maliyeti yüksektir.
- PZR teknolojisinin kullanımı, hızlı bir geri dönüş süresinin teorik avantajına ve kültür-negatif vakaları saptama yeteneğine sahiptir.



- Yeni PE tanısında, iki ana PZR analizi kategorisi testleri mevcuttur:
  - ✓ Spesifik PZR
  - ✓ Geniş aralıklı PZR (16S ribosomal DNA)
- Spesifik PZR testleri, tek bakteri türlerini (örn. *S. aureus*) ya da yakın ilişkili türleri (örn. *Staphylococcus species*) ya da MRSA ilişkili MEC-A genin saptanması gibi ortak direnç genlerini hedefler.
- Geniş aralıklı bakteriyel 16S rRNA PZR, türler arasında korunmuş bakteriyel rRNA genini bölgelerini hedefler.
- Hızlı panel PCR, sonikasyon sıvısı kullanılarak yapılan bir değerlendirmede daha iyi performans gösterirken periprostetik doku veya sinoviyal sıvı kullanımında aynı performansı göstermemiştir.

- Geniş aralıklı PZR PE' nu tanısında daha uygun görünmesine rağmen yanlış pozitif sonuçların yüksek insidansı, polimikrobiyal enfeksiyonu tespit edememesi gibi sınırlamaları vardır.

- Bu sınırlamalar, geniş kapsamlı PCR'yi yüksek performanslı elektrosprey iyonizasyon kütle spektrometresi ile birleştiren **Ibis T500** Evrensel Biyosensörün ortaya çıkmasıyla büyük ölçüde iyileşmiştir.

- Bu sayede, Ibis T500, konvansiyonel PZR'den üstün performans gösterir ve bakterileri, virüsleri, mantarları ve protozoaları tespit etme yeteneğine sahiptir.

- Bununla birlikte, konvansiyonel PZR'nin yüksek yalancı pozitif oranına benzer bir orana sahiptir.

- Biyosensör şu anda ABD FDA tarafından onaylanmamıştır, ancak gelecekte kültür-negatif şüpheli PE tanısında umut vaat etmektedir.

# TANI-MOLEKÜLER YÖNTEMLER

## Floresan in situ hibridizasyon (FISH)

- FISH bakteriyel ribozomal RNA' nın tespiti için sağlar.
- Bakterinin spesifik genetik bölgelerinin hibridize edildiği etiketli oligonükleotidlerin kullanıldığı bir yöntemdir.
- Bu oligonükleotidler flow sitometri veya floresan mikroskop ile görüntülenir.

# TANI-MOLEKÜLER YÖNTEMLER

- FISH ile aynı anda multipl mikroorganizmanın rRNA analizi yapılabileceği için polimikrobiale enfeksiyonlarda faydalı olacaktır.
- Bu teknik biofilm içindeki mikroorganizmanın da yapısal özelliklerinin tespit edilmesine ve kontaminasyon ile enfeksiyonun ayrımının yapılmasına yardımcı olabilir.

# TANI-GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

## Direkt radyografi (DR)

- Aseptik gevşemeyle enfeksiyon bulguları çok benzer olduğu için duyarlılığı düşüktür.
- En önemli bulgu kemik-protez arasında 2 mm' den daha fazla boşluk bulunması veya enfeksiyona bağlı litik görüntülerin olmasıdır.
- Seri radyografiyle takibin duyarlılığı %84, özgüllüğü %57' dir.

# TANI-GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

## **Ultrasonografi:**

- Protez çevresindeki sıvıyı, yumuşak dokuda ödem ve apseleri belirler; eklem aspirasyonu ve drenaj prosedürlerine rehberlik eder.
- Özellikle prostetik kalça enfeksiyonlarında faydalıdır.

# TANI-GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

## Bilgisayarlı tomografi (BT)

- Eklem aralığının değerlendirilmesinde DG' ye göre daha başarılıdır.
- Eklem sıvısı aspirasyonuna rehberlik etmede, cerrahi yaklaşım seçiminde yardımcı olabilir.
- Eklem efüzyonunu, sinüs varlığını, yumuşak dokuda apseyi, kemik erozyonunu, periprostetik kemik kaybını belirlemede faydalıdır.
- Metal implantların varlığı artefaktlar oluşmasına ve görüntü kalitesinde azalmaya neden olur.

# TANI-GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

## Manyetik rezonans görüntüleme (MR)

- Yumuşak dokuyu DG ve BT' ye göre daha iyi değerlendirir.
- Protez ve eklem enfeksiyonuna eşlik eden çevre doku enfeksiyonu ve inflamasyonunu periost reaksiyonlarını görüntüleme de yardımcıdır.



# TANI-GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

## Nükleer Tıp Yöntemleri

- $^{99m}\text{Tc}$  işaretli kemik sintigrafisi
- Ardışık kemik sintigrafisi /  $^{67}\text{Ga}$  sintigrafisi
- Üç fazlı kemik sintigrafisi
- Kemik sintigrafisi /  $^{111}\text{In}$  işaretli lökosit sintigrafisi
- $^{18}\text{F}$  Fluoro-2-deoksiglikoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) sintigrafisi



- Aseptik gevşeme ile enfeksiyon ayırıcı tanısında nükleer görüntüleme metodları tek başına duyarlı ama özgül değil



Contents lists available at ScienceDirect

# The Journal of Arthroplasty

journal homepage: [www.arthroplastyjournal.org](http://www.arthroplastyjournal.org)



## The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria



Javad Parvizi, MD <sup>a,\*</sup>, Timothy L. Tan, MD <sup>a</sup>, Karan Goswami, MD <sup>a</sup>, Carlos Higuera, MD <sup>b</sup>,  
Craig Della Valle, MD <sup>c</sup>, Antonia F. Chen, MD, MBA <sup>a</sup>, Noam Shohat, MD <sup>a,d</sup>

<sup>a</sup> Rothman Institute, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA

<sup>b</sup> Cleveland Clinic, Cleveland, OH

<sup>c</sup> Rush University Medical Center, Chicago, IL

<sup>d</sup> Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Ramat Aviv, Israel

- MSIS'nin 2011 yılında yaptığı tanı kriterleri protez eklem enfeksiyonlarının tanısında çok yararlı oldu.
- Son 7 yıldaki deneyimler ve yeni tanı testlerinin ortaya çıkması sayesinde yazarlar kanıta dayalı bu çalışmayı 3 farklı hastanede yapmışlar.
- PEE'nu tanımlamada MSIS'nin majör tanı kriterleri kullanılmıştır (n=684)
- Aseptik vakalar: İnfeksiyon nedeniyle olmayan tek aşamalı revizyon geçiren ve 2 yıl içinde enfeksiyon görülmeyenler ( n=820)

Her bir teşhis markeri için nispi ağırlıklar üretmek adına rastgele ve çok değişkenli regresyon analizi kullanılmış

**Table 2**  
Simple Importance Based on Random Forest and Beta Coefficients Derived From a Multivariate Regression Analysis of Each Step.

Step	Random Forest	Beta	Standard Error	P Value	Score
<b>Step 1</b>					
Serum CRP >1 mg/dL <sup>a</sup>	198	2.48	0.28	<.001	2
Serum D-dimer > 860 ng/mL <sup>a</sup>	134	2.41	0.62	<.001	2
Serum ESR >30 mm/h	112	1.39	0.29	<.001	1
<b>Step 2</b>					
Synovial WBC count >3000 (cells/ $\mu$ L) <sup>a</sup>	109	2.65	0.80	.001	3
Synovial alpha-defensin	79	2.64	1.24	.041	3
Synovial LE (++) <sup>a</sup>	63	2.56	1.02	.017	3
Synovial PMN% >80%	47	1.73	0.92	.121	2
Synovial CRP >6.9 mg/L	22	0.85	1.12	.449	1
<b>Step 3</b>					
Histology <sup>b</sup>	17	3.21	1.02	.002	3
Purulence	12	3.47	1.32	.007	3
Single culture	8	2.25	1.45	.122	2

CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; LE, leukocyte esterase; PMN%, polymorphonuclear %; WBC, white blood cell.

<sup>a</sup> The following demonstrated a high collinearity ( $r > 0.7$ ) and thus were grouped into a single criterion in the final model.

<sup>b</sup> Greater than 5 neutrophils per high-power field in 5 high-power fields observed from histologic analysis of periprosthetic tissue at 400 $\times$  magnification.

Major criteria (at least one of the following)	Decision
Two positive cultures of the same organism	Infected
Sinus tract with evidence of communication to the joint or visualization of the prosthesis	

Preoperative Diagnosis	Minor Criteria		Score	Decision	
	Serum	Elevated CRP <u>or</u> D-Dimer	2		≥6 Infected  2-5 Possibly Infected <sup>a</sup>  0-1 Not Infected
		Elevated ESR	1		
	Synovial	Elevated synovial WBC count <u>or</u> LE	3		
		Positive alpha-defensin	3		
		Elevated synovial PMN (%)	2		
		Elevated synovial CRP	1		

Intraoperative Diagnosis	Inconclusive pre-op score <u>or</u> dry tap <sup>a</sup>		Score	Decision	
	Preoperative score		-		≥6 Infected  4-5 Inconclusive <sup>b</sup>  ≤3 Not Infected
	Positive histology		3		
	Positive purulence		3		
	Single positive culture		2		

**Fig. 1.** New scoring based definition for periprosthetic joint infection (PJI). Proceed with caution in: ~~adverse local tissue reaction, crystal deposition disease, slow growing organisms.~~ CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; LE, leukocyte esterase; PMN, polymorphonuclear; WBC, white blood cell. <sup>a</sup>For patients with inconclusive minor criteria, operative criteria can also be used to fulfill definition for PJI. <sup>b</sup>Consider further molecular diagnostics such as next-generation sequencing.

- Bu yeni tanımlamanın performansı daha sonra MSIS ve ICM tanımlamaları ile karşılaştırılmış.

**Table 3**  
Performance of the New Definition Compare With the Traditionally Used Musculoskeletal Infection Society (MSIS) and International Consensus Meeting (ICM) Criteria.

Criteria	PJI Cohort (n = 222)			Aseptic Cohort (n = 200)			Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
	True Positives	False Negatives	Inconclusive	True Negative	False Positives	Inconclusive		
MSIS (2011)	176 (79.3%)	46 (20.7%)	-	199 (99.5%)	1 (0.5%)	-	79.3% (73.4-84.4)	99.5% (97.3-99.99)
ICM (2013)	193 (86.9%)	29 (13.1%)	-	199 (99.5%)	1 (0.5%)	-	86.9% (81.8-91.1)	99.5% (97.3-99.99)
New definition (2018)	212 (95.5%)	5 (2.3%)	5 (2.3%)	195 (97.5%)	1 (0.5%)	4 (2.0%)	97.7% (94.7-99.3)	99.5% (97.2-99.99)

CI, confidence interval; PJI, periprosthetic joint infection.

# TEDAVİ

- İnfekte olduğu kanıtlanmış ya da yüksek şüphe oluşturan vakalarda gecikmeden uygun tedavinin belirlenmesi ve başlanması gerekmektedir.
- İnfeksiyonu; hemartroz, protez gevşemesi, dislokasyon gibi aseptik ve mekanik problemlerden ayırt etmek gerekir.

# TEDAVİ

- Postoperatif erken dönemde olan yüzeysel doku enfeksiyonlarının da ayırıcı tanıda unutulmaması gerekir.
- Tedavinin amacı;
  - ✓ Ağrısız ve fonksiyonel bir eklem elde etmek
  - ✓ İnfeksiyonun eradikasyonu
  - ✓ PE'nuna bağlı morbidite ve mortaliteyi en aza indirmek

# TEDAVİ

- Tedavi stratejilerini belirlemede
  - Hastalığın süresi
  - Etken mikroorganizmalar
  - Kemik ve yumuşak doku tutulumunun yaygınlığı
  - Eşlik eden hastalıklar
  - Cerrahi ekibin teknik yeterliliği
  - Hastanın tercihi



# TEDAVİ

- Tedavide cerrahi ve antibiyotik tedavisi kombine edilmelidir.

İmplant çıkarılmadan debridman/hayat boyu süpresyon tedavisi (DAIR)

Tek aşamalı revizyon

İki aşamalı revizyon

✓ Uzun aralıklı

✓ Kısa aralıklı

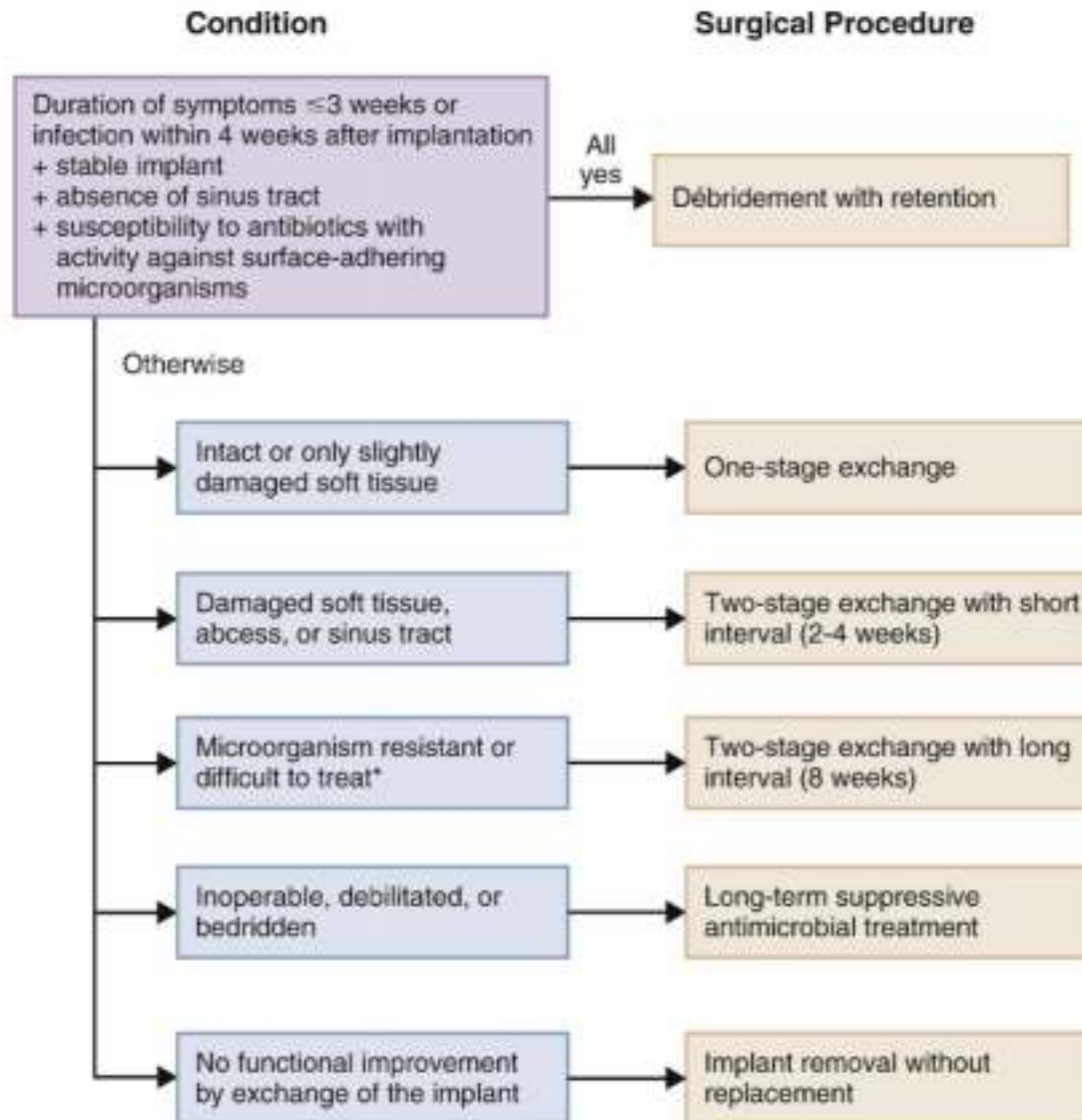
Protezin çıkarılması

Artrodez

Ampütasyon

Antibiyotik süpresyonu

# PROSTETİK EKLEM ENFEKSİYONLARI İÇİN CERRAHİ TEDAVİ ALGORİTMASI



# İki aşamalı revizyon cerrahisi

## Antibiyotikli kemik çimentosu ve spacer

- Kaviteleri doldurmak veya mekanik tespit sağlamak amacıyla kullanılan, sentetik, kendiliğinden sertleşen organik veya inorganik materyal
- Bunların, sistemik olarak verilemeyecek dozda antibiyotiği lokal olarak salma ve ikinci aşamaya kadar yumuşak dokunun tansiyonunu sağlama gibi temel iki faydası vardır.
- Bazı durumlarda ise sadece antibiyotik tedavisi açısından faydası olan boncuklar veya biyo-emilebilir materyallerde kullanılmaktadır.

# Antibiyotikli kemik imentosu ve spacerlar

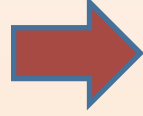
## Antibiotic-loaded bone cement (ALBC)

- Hazırlanma, tasarım ve antibiyotik içeriği özelliklerine göre değerlendirilebilir.
- Polimetilmetakrilat (PMMA) imentosunun ekzotermik bir reaksiyonla katılaşması nedeniyle, bazı antibiyotikler deaktive olur ve bu nedenle de her antibiyotik kullanılamaz.
- Yaygın olarak kullanılan antibiyotikler; gentamisin, tobramisin ve vankomisinidir.
- Bu antibiyotikler mevcut organizmaya bağlı olarak tek başlarına veya kombinasyon halinde kullanılabilir.

- Çimento içerisine konulacak antibiyotiğin tipi ve dozu, etken mo ve antibiyograma göre seçilmelidir.
- Seçilen antibiyotiğin;
  - ✓ Bakterisit olması
  - ✓ Çimentoyla daha iyi entegre olması için toz halinde olması
  - ✓ Yüksek ısıda kimyasal/farmakolojik olarak kararlı olması
  - ✓ Suda çözülebilmesine dikkat edilmelidir.
- Revizyon cerrahisi esnasında ikincil implantların yerleştirilmesinde kullanılacak antibiyotik miktarınının 1g/40 g çimentoyu geçmemesi önerilir.

# Spacer (Yer tutucu)

- El yapımı
- ✓ Geometrik şekilli



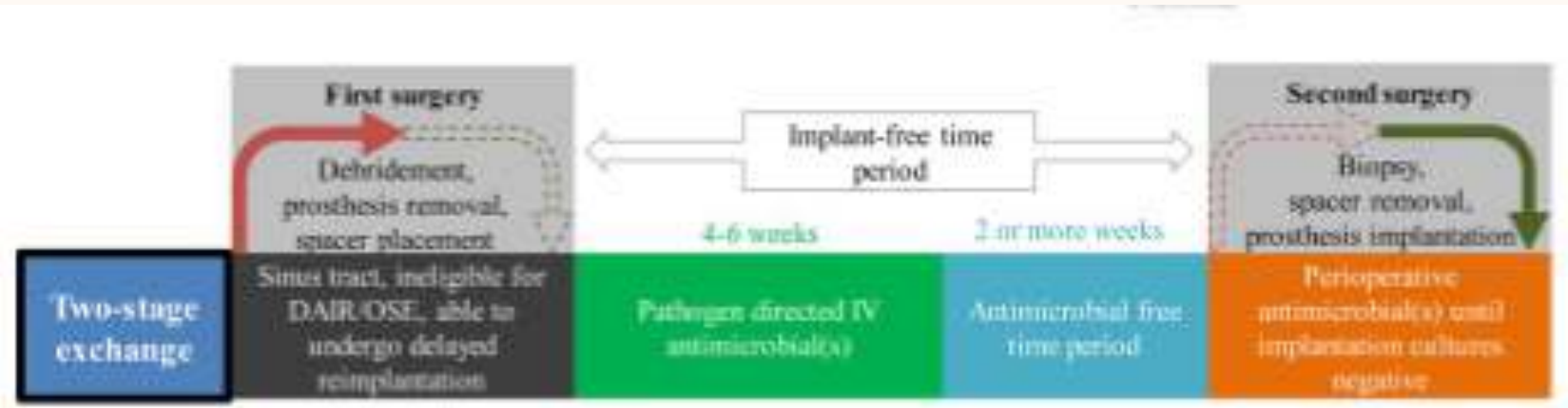
- ✓ Anatomik şekilli



- Standardize
- ✓ Fabrika üretimi, hazır
- ✓ Kalıplama tekniğiyle ameliyathanede üretilen

# İki aşamalı revizyon cerrahisi

- Başarı >% 90, nüks % 0,6-8,3
- Hastanın tıbbi durumu tekrarlayan ameliyatlara ve kemik yumuşak dokuları da re-implantasyona uygun olmalı
- İki cerrahi arası hastanın immobil kalması
- Yumuşak dokularda oluşabilecek kontraktürler
- Boşluk dolduruculara bağlı oluşabilecek kemik kayıpları en önemli dezavantajlarıdır.



## 1. Aşama

- ✓ Öncesinde tanı amaçlı eklem aspirasyonu ile mikroorganizma belirlenir.
- ✓ İnfekte dokular ve biyofilm oluşumuna sebep olabilecek tüm yabancı cisimler ortamdaki uzaklaştırılır ve materyal çıkarılır.
- ✓ Spacer yerleştirilmesi
- ✓ Boşluk doldurucular ile birlikte parenteral antibiyotik tedavisi 4-6 hafta devam ettirilir.
- ✓ Tedavinin gidişi ara dönemlerde alınan ESR, CRP ve tam kan sayımı tetkikleri ile takip edilir.
- ✓ En az iki hafta antibiyotiklerin kesilmemesi



## 2. Aşama

- ✓ 6 hf.lık sürenin bitiminde birkaç hafta izleyerek değerlerin yükselmediğinden emin olunması
- ✓ İnfeksiyon bulgusu olursa debritleme ve yeni bir spacer
- ✓ 2. aşama öncesinde mikrobiyolojik inceleme için açılan bölgeden en az üç doku örneği alınmalıdır.
- ✓ Kültürün yanı sıra frozen incelemesi ve histopatolojik inceleme
- ✓ Yeni protezin implante edilmesi
- ✓ Kültür sonuçları alınana kadar antibiyotik tedavisi sürdürülür.
- ✓ Üreme olursa kalça protezlerinde üç, diz protezlerinde altı ay antibiyoterapi

### **Assessing the Gold Standard: A Review of 253 Two-Stage Revisions for Infected TKA**

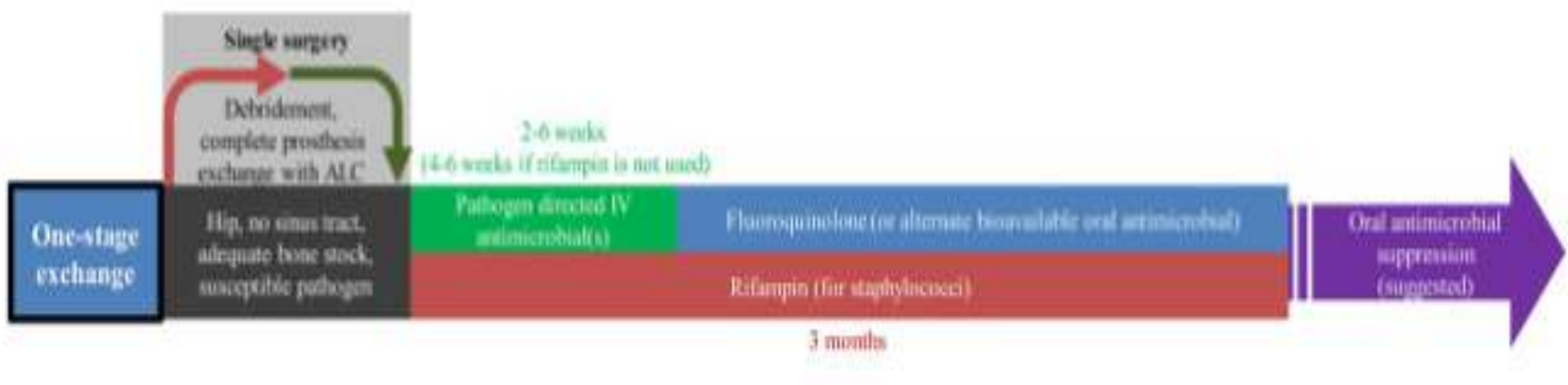
**Tahir Mahmud MBBS, FRCS(Tr&Orth), Matthew C. Lyons MBBS, FRACS,  
Douglas D. Naudie MD, FRCSC, Steven J. MacDonald MD, FRCSC,  
Richard W. McCalden MD, FRCSC**

# Tek Aşamalı Revizyon

- Total kalça protezi sonrası
- Patojenler biliniyor ve oral tedavi uygun ise
- Minimal doku hasarı varsa



- Tek aşamalı revizyon düşünülebilir.
- Etkenin saptanamadığı veya septik olgularda uygulanmamalıdır.
  - ❖ Enfekte olmuş protez ve diğer tüm yabancı cisimler çıkartıldıktan sonra
  - ❖ Radikal bir irrigasyon ve debridman
  - ❖ Aynı seansta başka bir protez yerleştirilmesi
  - ❖ Kemik greft gerekiyorsa ve atb emdirilmiş çimento kullanılamıyorsa başarısızlık görülebilir.



- Başarı oranı antibiyotikli çimento-boncuk uygulanmamışsa %55-60, uygulanmışsa %80-85' tir.
- En yaygın kullanılan antibiyotik rejimi 4-6 haftalık iv antibiyotikler, ardından 3 ila 12 aylık oral antibiyotik kullanımıdır.
- IDSA Klavuzu:
  - ✓ Stafilokokların etken olduğu PE' da 2-6 hafta parenteral antibiyotik + oral rifampisin. Ardından 3 ay rifampisinle kombine biyoyararlanımı yüksek oral antibiyotik
  - ✓ Rifampisin verilemiyorsa 4-6 hafta parenteral tedavi

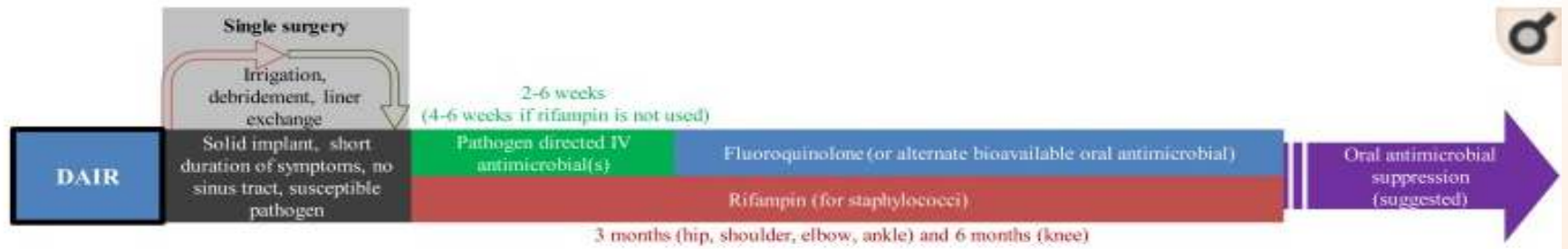
# PROTEZ KORUNARAK DEBRİTMAN

## Debridement, Antibiotics, and İmplant Retention (DAIR)

- Protezin çıkarılması mümkün değilse
- Patojenin virölansı düşükse
- Protez gevşememişse
- Ciltte sinüs ağzı yoksa
- İnfeksiyonun ortaya çıkışı 3 haftadan kısa ise
- Başka bir eklemde protez yok ise
- Patojen oral antibiyotiğe duyarlı ise
- Hasta uzun süre oral tedaviyi tolere edebilecekse



- Eklem çevresindeki enfekte doku açık ya da artroskopik olarak debride edilir.
- Protezin çıkarılabilen parçaları değiştirilir ve kültür alınır.
- Yumuşak dokunun kapatılır.
- Antibiyotik tedavisi başlanır.



- 2-6 hafta etkene yönelik parenteral antibiyotik + oral rifampisin
- Ardından kalça omuz el bileği dirsek protezlerinde 3, diz protezlerinde 6 ay rifampisinle kombine bir oral antibiyotik (siprofloksasin (AII), levofloksasin (AIII) TMP-SMX, fusidik asit 1.kuşak SS: Sefalekssin Doksisisiklin Klindamisin )
- Rifampisin verilemiyorsa parenteral tedavi 4-6 hafta
- Rifampisin süresi belirsiz baskılama rejimlerinde tercih edilmez ve tek başına verilemez.
- Uzun dönem tedavilerde TMP-SMX, tetrasiklinler, florokinolon ve klindamisin düşünülebilir.

•DAIR prosedürlerine ilişkin kapsamlı güncel literatürlerde, % 0'dan % 90'a kadar değişen ve ortalama % 50 başarı oranlarından bahsedilmektedir.

✓Romano C, Logoluso N, Drago L, Peccati A, Romano D. Role for irrigation and debridement in periprosthetic infections. J Knee Surg 2014; 27(4): 267-72.

✓Romano CL, Manzi G, Logoluso N, Romano D. Value of debridement and irrigation for the treatment of peri-prosthetic infections. A systematic review. Hip Int 2012; 22 Suppl 8: S19-24.

✓Triantafyllopoulos GK, Soranoglou V, Memtsoudis SG, Poultsides LA. Implant retention after acute and hematogenous periprosthetic hip and knee infections: Whom, when and how? World J Orthop. 2016; 7(9): 546-52

•Uygun şartlar yerine getirildiğinde DAIR, olguların büyük çoğunluğunda birinci basamak tedavi seçeneği olarak kabul edilmelidir İki yıllık asgari takipte vakaların % 85'inde başarılı bir enfeksiyon eradikasyonu sağlanmıştır.

✓Sousa R, Silva M, Sousa A, Esteves J, Neves P, Seabra-Lopes J, et al. Treatment of Prosthetic Joint Infections with Debridement and Implant Retention -results of prospectively applying a predetermined protocol [inportuguese]. Rev Port Ortop Traumatol. 2017; 25(1): 16-27.

•Açık bir prosedüre göre artroskopik debridman yapıldığında tedavi başarısızlığı riskinde 4 kat artış bulunmaktadır.

✓Byren I, Bejon P, Atkins BL, Angus B, Masters S, McLardy-Smith P, Gundle R, Berendt A. 2009. One hundred and twelve infected arthroplasties treated with 'DAIR' (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome. J. Antimicrob. Chemother

# **PROTEZ EKLEM ENFEKSİYONLARINDA PALYATİF CERRAHİ YAKLAŞIMLAR**

- ❖Nekrotizan fasiit
- ❖Ciddi kemik kaybı
- ❖Yumuşak doku yeterli değilse
- ❖ Daha önce infeksiyonu kontrol altına almak için yapılan rezeksiyon artroplastisi veya artrodez başarısız olmuş ise
- ❖ Medikal tedavi mümkün değilse
- ❖ Amputasyonda fonksiyonel fayda daha üstün

**Hayır**

**Evet**

Hastanın komorbid durumları  
Hasta cerrahi tedavi istemiyor ise

**Hayır**

**Evet**

Rezeksiyon  
Artroplastisi  
Artrodez

Yalnız  
medikal  
tedavi

**Amputasyon**



# SONUÇ

- PE 'nın tanı ve tedavisi zor, uzun bir süreçtir
- Tek başına klinik ve laboratuvar olarak kullanılan testlerin hiç biri ideal tanı yöntemi değildir
- Tecrübeli ellerde tek aşamalı revizyon cerrahileri seçilebilir ise de altın standart halen iki aşamalı revizyon cerrahileridir
- Günümüzde tanı ve tedavi için halen birçok çalışma yapılmakta, ve tartışmalar sürmekteyse de uygun ameliyathane koşulların sağlanması ve antisepsiye önem verilmesiyle enfeksiyonların önlenmesinin sağlanması gerekir

**Table 2. Intravenous or Highly Bioavailable Oral Antimicrobial Treatment of Common Microorganisms Causing Prosthetic Joint Infection (B-III Unless Otherwise Stated in Text)**

Microorganism	Preferred Treatment <sup>a</sup>	Alternative Treatment <sup>a</sup>	Comments
Staphylococci, oxacillin-susceptible	Nafcillin <sup>b</sup> sodium 1.5–2 g IV q4-6 h or Cefazolin 1–2 g IV q8 h or Ceftriaxone <sup>c</sup> 1–2 g IV q24 h	Vancomycin IV 15 mg/kg q12 h or Daptomycin 6 mg/kg IV q 24 h or Linezolid 600 mg PO/IV every 12 h	See recommended use of rifampin as a companion drug for rifampin-susceptible PJI treated with debridement and retention or 1-stage exchange in text
Staphylococci, oxacillin-resistant	Vancomycin <sup>d</sup> IV 15 mg/kg q12 h	Daptomycin 6 mg/kg IV q24 h or Linezolid 600 mg PO/IV q12 h	See recommended use of rifampin as a companion drug for rifampin-susceptible PJI treated with debridement and retention or 1-stage exchange in text
<i>Enterococcus</i> spp, penicillin-susceptible	Penicillin G 20–24 million units IV q24 h continuously or in 6 divided doses or Ampicillin sodium 12 g IV q24 h continuously or in 6 divided doses	Vancomycin 15 mg/kg IV q12 h or Daptomycin 6 mg/kg IV q24 h or Linezolid 600 mg PO or IV q12 h	4–6 wk. Aminoglycoside optional  Vancomycin should be used only in case of penicillin allergy
<i>Enterococcus</i> spp, penicillin-resistant	Vancomycin 15 mg/kg IV q12 h	Linezolid 600 mg PO or IV q12 h or Daptomycin 6 mg IV q24 h	4–6 wk. Addition of aminoglycoside optional
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cefepime 2 g IV q12 h or Meropenem <sup>e</sup> 1 g IV q8 h	Ciprofloxacin 750 mg PO bid or 400 mg IV q12 h or Ceftazidime 2 g IV q8 h	4–6 wk Addition of aminoglycoside optional Use of 2 active drugs could be considered based on clinical circumstance of patient. If aminoglycoside in spacer, and organism aminoglycoside susceptible than double coverage being provided with recommended IV or oral monotherapy
<i>Enterobacter</i> spp	Cefepime 2 g IV q12 h or Ertapenem 1 g IV q24 h	Ciprofloxacin 750 mg PO or 400 mg IV q12 h	4–6 wk.
Enterobacteriaceae	IV $\beta$ -lactam based on in vitro susceptibilities or Ciprofloxacin 750 mg PO bid		4–6 wk.
$\beta$ -hemolytic streptococci	Penicillin G 20–24 million units IV q24 h continuously or in 6 divided doses or Ceftriaxone 2 g IV q24 h	Vancomycin 15 mg/kg IV q12 h	4–6 wk Vancomycin only in case of allergy



**TEŐEKKÜR EDERİM...**