



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**SERUM D-DİMER SEVİYESİNİN PERİPROSTETİK
EKLEM ENFEKSİYONLARININ TANI VE
TEDAVİSİNDE YOL GÖSTERİCİ YÖNÜNÜN
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Erdem ŞAHİN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Gökhan KAYNAK

İSTANBUL-2019

TEŞEKKÜR

Tezimin seçiminde ve yaptığım çalışmamda bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, asistanlığım süresince bana yol gösteren, kapısını her çaldığımda yardımını esirgemeyen, tez danışmanım, sevgili hocam Doç. Dr. Gökhan KAYNAK'a,

Berber çalışmaktan gurur duyduğum, yetişmemde büyük emekleri olan, ufkumu açan, başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Önder AYDINGÖZ olmak üzere, değerli hocalarım, Prof. Dr. Süleyman Nafiz BİLSEL, Prof. Dr. Muharrem BABACAN, Prof. Dr. Rıfat ERGİNER, Prof. Dr. Murat HIZ, Prof. Dr. Fahri ERDOĞAN, Prof. Dr. Tahir ÖĞÜT, Prof. Dr. Muharrem İNAN, Prof. Dr. Nuri AYDIN, Prof. Dr. Mehmet Can ÜNLÜ, Doç. Dr. Hüseyin BOTANLIOĞLU, Doç. Dr. Mehmet Fatih GÜVEN, Doç. Dr. Ali ŞEKER ve Uzm. Dr. Kürşat ÖZŞAHİN'e,

Asistanlığa ilk adımımı atmamda bana destek olan, uzmanlık dalımı sevmemi sağlayan, Selçuk Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği'nde beraber çalışma fırsatı bulduğum değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Hakan ŞENARAN, Doç. Dr. Güney YILMAZ, Doç. Dr. Ömer Faruk ERKOÇAK, Doç. Dr. Mehmet Ali ACAR, Doç. Dr. Egemen ALTAN, Doç. Dr. Kerem AYDIN ve Uzm. Dr. Ali GÜLEÇ'e,

Beş yıl boyunca severek çalıştığım, değerli anılar paylaştığım ve birçok zorluğu beraber aştığımız çok değerli asistan arkadaşlarıma,

Ameliyathanede, serviste ve poliklinikte beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum hemşire, personel ve sekreter arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca bana her zaman destek olan, bugüne gelmemde en büyük pay sahipleri olan, kıymetli hazinem aileme,

Sonsuz teşekkürlerim, sevgi ve saygılarımla...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	1
2.1 Epidemiyoloji.....	1
2.2 Etiyoloji.....	2
2.3. Tanım.....	2
2.4. Risk Faktörleri.....	2
2.4.1. Kanıtlanmış Risk Faktörleri.....	3
2.4.2. Potansiyel Risk Faktörleri.....	3
2.4.3. Hastaya Ait Risk Faktörleri.....	3
2.5. Komorbiditeler.....	6
2.5.1. Spesifik Komorbiditeler.....	6
2.6. PPE Tanı Yöntemleri.....	12
2.6.1. Görüntüleme Yöntemleri.....	12
2.6.2. Serolojik Tanı Yöntemleri.....	12

2.6.3. D-dimer.....	13
2.6.4. Sinoviyal Sıvı Analizi.....	15
2.6.5. Dondurulmuş Kesit (Frozen Section).....	18
2.6.6. Gerçek Zamanlı Polimer Zincir Reaksiyonu – PZR.....	18
2.6.7. Kültür.....	19
2.6.8. Sonikasyon ve Biyofilm Ayrıştırması.....	20
3. SINIFLAMALAR.....	20
4. CERRAHİ TEDAVİ.....	21
4.1 Tek Aşamalı Revizyon.....	21
4.2. İki Aşamalı Revizyon.....	23
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
5.1. Çalışma Düzeni	26
5.2. Çalışma Değişkenleri.....	27
5.3. Bulgular.....	28
5.4. Yöntem.....	32
6. TARTIŞMA.....	32
7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	37
8. ÖZET.....	36
9. SUMMARY.....	37
10. KAYNAKLAR.....	38

KISALTMALAR

TEA	: Total eklem artroplastisi
PPE	: Periprotetik eklem enfeksiyonu
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
CRP	: C-Reaktif protein
TKA	: Total kalça artroplastisi
TDA	: Total diz artroplastisi
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
MSIS	: Musculoskeletal Infection Society
WBC	: Beyaz küre
PMN	: Polimorfonükleer nötrofil
AAOS	: Amerikan Ulusal Ortopedi Derneği
MRSA	: Metisilin dirençli Stafilokok Aureus
DM	: Diabetes mellitus
VKİ	: Vücut kitle indeksi
RA	: Romatoid artrit
NSAİİ	: Non-Steroid Anti İnflamatuar İlaçlar
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
MR	: Manyetik rezonans görüntüleme
BT	: Bilgisayarlı tomografi
FYÜ	: Fibrin yıkım ürünleri
VTE	: Venöz tromboembolizm
PZR	: Polimer zincir reaksiyonu
MRSE	: Metisilin dirençli Stafilokok Epidermidis

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Akut ve kronik enfeksiyon eklem sıvısı ve serum değerleri.....	16
Tablo 2. Demografik verilerin gruplara göre karşılaştırılması.....	28
Tablo 3. Çalışmada kullanılan parametre verilerinin gruplara göre karşılaştırılması.....	29
Tablo 4. Grup 2 hastalardaki D-dimer ve CRP değerleri arasındaki ilişki.....	30
Tablo 5. Grup 2 Hastalardaki üreyen etken ile ESR, CRP ve D-dimer ilişkisi.....	30

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Fibrin yıkım ürünlerinin oluşum mekanizması.....	14
--	----

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Grup 2 hastaların (A) CRP değerleri, (B) D-dimer değerleri.....	36
--	----

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Total eklem artroplastisi (TEA); kalça ve diz eklem artritli hastaların hayat kalitesini iyileştiren ve kaybolan işlevlerini geri kazandıran güvenli ve etkili bir işlem olup, ortopedinin yüz güldürücü ameliyatları olsa da, periprostetik eklem enfeksiyonu (PPE) ortopedistleri en çok zorlayan ameliyat sonrası komplikasyonlardır.

Total kalça artroplastisi (TKA) sonrası PPE; aseptik gevşemeden 2.8 kat, primer artroplastiden ise 4.8 kat daha fazla maliyete neden olmakta ve ilerleyen zamanda daha da fazla maliyete neden olacağı düşünülmektedir.^[1]

PPE altmış beş yaş hastalarda %0.4–1.2 oranında, seksen yaş hastalarda ise %2–7 oranında artmış mortaliteye neden olmaktadır.^[2]

PPE tanısı koymak oldukça zordur. Günümüzde enfeksiyon tanısı klinik hikaye ve muayene, seri radyolojik incelemeler, tam kanda eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-Reaktif Protein (CRP) ölçümü, eklem sıvısından elde edilen aspiratın direkt mikroskopik bakışı ve kültürü ile konmaktadır. Bu çalışmamızda enfeksiyon tanı ve takibinde güncel literatürde de ilgi ile bakılan yardımcı bir yöntem tariflemeyi hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Günümüzde PPE, total eklem artroplastisi sonrası ortaya çıkan en yıkıcı komplikasyonlardan birisidir ve prevalansı gün geçtikçe artmaktadır. Total kalça artroplastisi (TKA) ve total diz artroplastisi (TDA) sonrası takip eden ilk iki yıl içinde görülme insidansı %1–2 iken, revizyon cerrahisi sonrası %7'ye kadar çıkmaktadır.^[3] Amerika Birleşik Devletleri'nde, revizyon cerrahisi endikasyonları arasında TDA sonrası birinci en sık, TKA sonrası ise üçüncü en sık neden olup, prevalansları sırasıyla %1 ve %3 civarındadır.^[4] TKA sonrası protezin çıkarılması nedenleri arasında ise PPE ilk sıradadır.^[5]

Son dönemde yapılan bir çalışmada; PPE'nin tedavisi için uygulanan iki aşamalı revizyon artroplastisi tedavisi sürecinde, birinci ve ikinci aşama arasındaki dönemde hastaların %7'sinin hayatını kaybettiği gösterilmiştir.^[6] Başka bir çalışmada ise, PPE hastalarının beş yıllık mortalite oranlarının meme kanseri, melanom, Hodgkin lenfoma gibi birçok kansere göre

daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir.^[7]

Ekonomik açıdan bakıldığında ise; 2001–2009 tarihleri arasında Amerika Birleşik Devletleri (ABD) kayıtları incelenerek yapılan bir çalışmada, PPE vakalarının tedavisi için harcanan miktar 2 katına çıkmış ve 2020 için yapılan projeksiyonda bunun 1.62 milyar doları da aşacağı düşünülmektedir.^[8]

2.2. Etiyoloji

İmplant edilmiş bir protezde PPE, bir patojenin cerrahi sırasında yaraya girmesi, vücutta hematogen yolla yayılımı, daha öncesinde enfekte bir eklemde sepsisin tekrarlaması veya lokal bir kaynaktan enfeksiyonun komşuluk yoluyla yayılması sonucu, patojen mikroorganizmaların protez yüzeyi veya eklem boşluğundaki proliferasyonu ile oluşur.

2.3. Tanım

PPE'nin tanımını standardize etmek için, 2011'de Musculoskeletal Infection Society (MSIS) tarafından kriterler listesi oluşturuldu. Ayrıca Ağustos 2013'te ABD'de, Uluslararası Periprotetik Eklem Enfeksiyonları Ortak Görüş Toplantısı (ICM) düzenlendi. Elli iki ülkeden birçok uzman ve birçok dernek temsilcisinin bir araya geldiği toplantıda; MSIS'in PPE tanımının kabul görmesinin yanı sıra, bir minör kriter (lökosit esteraz testi) eklenerek ve laboratuvar test sonuçlarının eşik değerleri belirlenerek bu tanıma son şekli verildi.^[9]

Periprotetik Eklem Enfeksiyonu Tanımı^[9]

Eklemle (protezle) ilişkili sinus yolu varlığında veya

Etkilenen (protezli) eklemde elde edilen ≥ 2 doku veya sıvı örneğinden kültür ile izole edilen ve fenotip olarak eş olan patojen varlığında veya

Aşağıdaki beş minör kriterden üçünün bulunması durumunda PPE tanısı konabilir:

- ESR ve CRP konsantrasyonunda artış
- WBC sayısında artış veya Lökosit Esteraz Strip Testi'nin ++ olması
- Sinoviyal sıvı Polimorfonükleer Nötrofil (PMN) yüzdesinde (%) artış
- Protez çevresindeki dokunun pozitif histolojik analizi
- Tek bir pozitif kültür

2.4. Risk faktörleri

Tanıya yönelik yapılacak tetkikleri değerlendirirken hastada enfeksiyon gelişimini

artıracak risk faktörlerini bilmek bu tetkiklerin yorumlanmasını kolaylaştırdığı gibi gerektiğinde tetkikleri tekrarlamak veya derinleştirmek için yol gösterici olur.

2.4.1. Kanıtlanmış Risk Faktörleri

- Yüzeysel ameliyat yeri enfeksiyonu öyküsü
- Ameliyat öncesi eklem enfeksiyon öyküsü
- Obezite
- İmmün yetmezlik durumları (romatoid artrit (RA), diabetes mellitus (DM), immünsupresif tedavi)

2.4.2. Potansiyel Risk Faktörleri

- Hematom oluşumu
- Gecikmiş yara iyileşmesi
- Uzun süren yara yeri akıntısı

Diğer potansiyel risk faktörleri birçok çalışmada ispatlanmamış olsa da, AAOS kılavuzu komitesi tarafından ortak görüşle risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Bunlar; son bir yıl içerisinde gelişen bakteriyemi, metakron protez eklem enfeksiyonu, deri rahatsızlıkları (psöriasis, lenfödem, kronik selülit, kronik venöz staz), iv ilaç kullanımı, son üç yıl içerisinde MRSA enfeksiyonu veya kolonizasyonu olarak sayılabilir. Kanıta dayalı yeterli çalışma olmasa da sigara kullanımı, önceki açık cerrahi girişim, uzamış hastanede yatış süresi, kan transfüzyonu ve medikal morbiditeler PPE için risk faktörleri olarak ortaya konulmuştur.

2.4.3. Hastaya ait risk faktörleri

Yaş

Yaşın TDA ve TKA sonrası enfeksiyon gelişimi için bir risk faktörü olup olmadığı tam anlamıyla ortaya konulmamış olsa da ileri hasta yaşının PPE gelişimi için bir risk faktörü olduğunu öne süren çalışmalar olduğu görülmektedir.

PPE gelişiminde hasta yaşını risk faktörü olarak gören çalışmalar bu konuda bimodal bir dağılım elde etmişler. 55 yaşın altındaki ve 75 yaşın üzerindeki hastaların enfeksiyon açısından daha riskli olduğu sonucuna varmışlardır.^[10] Özellikle 80 yaş üzeri hastaların hem hemiarthroplasti hem de primer TKA sonrası yara yeri enfeksiyonu ve revizyon açısından yüksek

riske sahip oldukları gösterilmiştir.^[11] Genç hastalardaki yüksek riskin ise onları erken yaşta eklem replasmanına götüren sebepten veya eşlik eden diğer hastalıklardan kaynaklanabileceği düşünülmüştür.^[11]

Yaş ile artroplasti sonrası enfeksiyon arasında bir ilişki olmadığını veya eşlik eden diğer faktörler elimine edildiğinde yaşın kendi başına risk oluşturmayacağını belirten yayınlar da mevcuttur.^[12]

Cinsiyet

Seks hormonlarının ve seks kromozomu genetik içeriğinin insanlarda doğal ve adaptif immün sistemi modüle edebildiği buna bağlı olarak erkek ve kadınların patojenik bakterilere farklı immün cevaplar oluşturabilmeleri, bazı enfeksiyonların prevalansının her iki cinsiyet arasında farklılık göstermesini açıklayabilir.

PPE oranının iki cinsiyet arasında gösterdiği farklılığı araştıran birçok çalışmada erkeklerin kadınlara oranla daha yüksek riske sahip olduğu görülmüştür.^[12] Bunun nedeninin her iki cinsiyetteki cilt ve cilt altı bölgedeki pH değerlerinin, sebum indüksiyonunun, cilt kalınlığının, yağ dağılımının ve metabolizma hızlarının farklılığına bağlı olabileceği öngörülmüştür.^[13] Ayrıca erkeklerde persistan S.aureus taşıyıcılığına eğilimin daha fazla olduğu öne sürülmüştür.^[14]

PPE riskinin obez kadınlarda obez olmayanlara göre 16 kat arttığını tespit eden bir çalışma, erkeklerde obezitenin böyle bir risk oluşturmadığını belirtmiştir.^[15]

PPE riski ile cinsiyet arasında ilişki olmadığını öne süren çalışmalar da mevcuttur.^[11] Bazı yazarlar cinsiyetin kendi başına PPE için bağımsız bir risk faktörü olmadığını, muhtemelen henüz üzerinde çalışılmamış bazı risk faktörlerinin cinsiyete atfedilmiş olabileceğini belirtmişlerdir.^[16]

Obezite

Obezitenin literatürdeki birçok çalışmada PPE için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.^[17]

Obeziteye eşlik eden iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon, Tip 2 DM, hiperkolesterolemi gibi komorbiditelerin cerrahi sonrası iyileşmeyi yavaşlattığı ve cerrahi sırasında komplikasyonları artırdığı bilinmektedir. Cerrahi saha enfeksiyonunun, vücut kitle indeksi (VKİ) >35 kg/m² olduğunda total diz protezi sonrası yaklaşık 6.5 kat, total kalça protezi sonrası yaklaşık 4 kat arttığı belirtilmiştir.^[18] Özellikle VKİ>40 kg/m² olduğunda bu riskin daha

da artacağı, $>50 \text{ kg/m}^2$ olduğunda ise riskin yaklaşık 21 kat daha fazla olacağı bildirilmiştir.^[19] Aslında bu risklerin çoğunun cerrahi yara iyileşmesindeki problemlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Çünkü insizyon sahasındaki artmış yüzey geriliminin yara iyileşmesini olumsuz etkilediği düşünülmektedir. Ayrıca cerrahi sırasında geniş disseksiyon gerekliliği ve uzamış cerrahi zamanı cerrahi sonrası daha fazla hematoma ve seroma oluşumuna veya uzamış yara drenajına neden olmaktadır. Bunlara ek olarak oldukça kalın ve zayıf vaskülarize olmuş cilt altı yağ dokusunun insizyon sahasında düşük O_2 basıncına yol açması da yara iyileşmesini olumsuz yönde etkiler.

Bu hastalarda profilaktik antibiyotik dozunun kilo ile orantılı olmayan şekilde yetersiz uygulanmasının da PPE riski için potansiyel oluşturabileceği bildirilmiştir.^[20]

Diğer taraftan düşük VKİ'ye ($<25 \text{ kg/m}^2$) sahip olanların da, düşük vücut besin rezervi ve buna bağlı gelişebilecek immüno-supresyon nedeniyle PPE açısından yüksek riske sahip olacakları belirtilmiştir.^[21]

Sosyoekonomik Durum

Sosyoekonomik durum PPE gelişme riski açısından kişiyi dolaylı olarak olumlu ya da olumsuz etkileyebilecek kompleks bir faktördür. Zayıf beslenme alışkanlıkları ve eşlik eden morbiditelerin yeterince takip ve tedavi edilememesine bağlı olarak düşük sosyoekonomik durum konakçının genel sağlık durumunu kötüleştirebilir ve bu yüzden PPE riskini artırabilir. Ancak düşük sosyoekonomik durum nedeniyle ortaya çıkan birçok faktör aslında bağımsız birer risk faktörüdür.

Sigara

Sigara ile PPE arasındaki ilişkiyi ortaya koymak zor olsa bile, sigaranın yol açtığı kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ateroskleroz ve diğer birçok sistemik problemler teorik olarak birer bağımsız risk faktörüdür. Öte yandan sigaranın cerrahi yara etrafındaki kollajen sentezini ve matürasyonu engellediği bilinmektedir.

Yeterli oranda oksijenin sahaya ulaşması doku iyileşmesi için şarttır. Sigara nedeniyle oluşan yara hipoksisi mikroorganizmalara karşı gelişen nötrofil fonksiyonunu olumsuz etkileyerek enfeksiyona zemin hazırlar. Sigara, katekolamin deşarjına neden olarak mikrovasküler vazospazma ve subkutan hipoperfüzyona yol açar; aynı zamanda platelet agregasyonunu artırarak mikrotrombüs oluşumuna neden olur. İn hale edilen CO_2 'nin

hemoglobine yarışmalı olarak bağlanması karboksihemoglobine yol açarak periferik dokulara yeterli O₂ taşınmasını engeller. Elektif bir artroplasti ameliyatından 6–8 hafta kadar önce sigaranın bırakılmasının cerrahi sonrası erken enfeksiyona yol açabilecek yara iyileşme problemlerini azaltacağı bildirilmiştir.^[22]

Sigaranın erken cerrahi sonrası dönem üzerine zararlı etkileri net olarak gösterilmiş olmasına rağmen, diz ve kalça artroplastisi yapılmış hastaların uzun dönem takiplerinde sigaranın PPE'ye yol açtığına dair bir kanıt rastlanılmamıştır.^[23]

Alkol Bağımlılığı

Haftada 40 üniteden fazla alkol alımının, alkole bağlı gelişen immüsupresyon nedeniyle enfeksiyon gibi cerrahi sonrası komplikasyonları artırdığı bildirilmiştir.^[24] Günde 2–3 bardak alkol alımının immün cevabın fonksiyonunu bozduğu ve gecikmiş tip hipersensitiviteyi suprese ettiği tespit edilmiştir.^[25]

Alkole ara vermenin elektif artroplasti sonrası PPE riskini azalttığı gösterilmemişse de, birçok çalışmada belli süre alkolden uzak durmanın cerrahi sonrası morbiditeyi azaltacağı belirtilmiştir.^[25] Alkol bağımlılarında immün sistem 2–6 haftadan sonra düzelmekte, yara iyileşmesi ise 3–4 haftadan sonra normale dönmektedir.

Bu bilgiler ışığında artroplasti hastalarında alkole bağlı PPE riskinin normale dönmesi için alkol kullanımının en az dört hafta önceden bırakılması uygun bir yaklaşımdır.^[25]

2.5. Komorbiditeler

Artroplasti uygulanacak hastaların genel sağlığı ile cerrahi sonrası komplikasyonlar arasında bağlantı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Örneğin; ASA skorunun ikinin üzerinde olması, kontrolsüz DM ve romatoid artrit PPE riskinde ciddi artışa neden olur.^[23] Artroplasti uygulanan hastalardaki mevcut komorbiditeler PPE gelişiminde kümülatif risk oluşturmaktadır^[19] ve her bir komorbiditenin PPE gelişimine ilave % 0,35'lik risk kazandırdığı bildirilmiştir.^[26]

2.5.1. Spesifik Komorbiditeler

Diabetes Mellitus ve Hiperglisemi

Kontrolsüz DM ve hipergliseminin PPE riskini artırdığı^[17,19] ve total eklem protezi yapılan hastalarda cerrahi öncesi serum glukoz seviyesinin diğer faktörlerden bağımsız olarak

morbidite ve mortaliteyi etkilediği tespit edilmiştir.

Kan glukoz seviyesi 250 mg/dl üzerine çıktığında lökosit kemotaksis ve fagositozunun engellendiği ve diyabetik hastaların total eklem protezi sonrası PPE açısından dört kat daha fazla riske sahip oldukları gösterilmiştir.^[26]

Glukoz, pro-inflamatuar bir mediyatör gibi davranıp sitokin üretimini stimüle etmekte ve endotelial nitrik oksit oluşumunu inhibe etmektedir. Diyabeti olmayan ancak cerrahi sırasında kan glukoz seviyesi yüksek seyreden hastaların da PPE açısından yüksek risk grubuna girdikleri belirtilmektedir. PPE gelişen hastalar cerrahi sırasında incelendiğinde artmış glukoz seviyeleri ile karşılaşılmış ve cerrahi sonrası sabah kan şekerinin 200 mg/dl'nin üzerinde olduğu durumlarda PPE riskinin ikiye katlandığı belirtilmiştir.^[27] Bunun, artmış biyofilm oluşumuna, bozulmuş lökosit fonksiyonuna veya mikrovasküler değişikliklere bağlı olarak gelişen gecikmiş yara iyileşmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Diyabetik hastalarda serum HbA1c seviyesi son üç aylık dönemdeki ortalama glukoz konsantrasyonunun bir göstergesi olarak değerlendirilir. Yüksek seviyedeki HbA1c ile PPE gelişme riskinin ciddi oranda arttığını, sıkı kontrol edilmiş HbA1c seviyesinin ise diyabete bağlı uzun dönem birçok komplikasyonun engellenmesinde etkili olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur.^[28]

Romatoid Artrit

Total eklem replasmanı uygulanan hastaların yaklaşık %5'ini RA hastaları oluşturur. RA'nın PPE gelişimi için risk oluşturduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.^[20] Hastalığın tabiatının, immünsupresif tedavi rejiminin veya her ikisinin kombinasyonunun neden olabileceği ileri sürülmüş, fakat hangi mekanizma ile buna neden olduğu tam olarak gösterilememiştir.

Bu hasta grubu, hastalığın tabiatı gereği özellikle kemik, eklem ve yumuşak dokular olmak üzere tüm enfeksiyöz hastalıklara daha yatkındırlar. Ayrıca cerrahi sonrası erken dönem yara komplikasyonları açısından da yüksek riske sahiptirler. Bu yatkınlık kortikosteroid veya diğer immün sistem modülatör ilaçların kullanımı ile açıklanabilir. Bu ilaçlar; non-steroid antiinflamatuarlar, kortikosteroidler, metotreksat gibi hastalık modifiye edici antiromatizmal ajanlar (DMARD), tümör nekrotizan faktör (TNF) antagonistleri veya interlökin-1 (IL-1) antagonistleridir. Bu ilaçlar immün sistem üzerine supresif etkileri nedeniyle patojenlere karşı hastaların savunma sistemlerini olumsuz etkilerler.

RA'da en sık kullanılan DMARD'lardan birisi olan folat analogu metotreksata cerrahi

sırasında ara verildiğinde daha az komplikasyonla karşılaştığını bildiren çalışmaların yanında^[29], özellikle eklem replasmanlarını içeren elektif ortopedik cerrahide, metotrexat tedavisine ara verilmeden devam edildiğinde, cerrahi sonrası bir yıllık dönemde enfeksiyon oranlarında bir artış olmadığını gösteren ileriye dönük randomize çalışmalar da mevcuttur.^[30]

Yine standart tedavilerden birisi olan anti-TNF tedavisi altında total eklem replasmanı uygulanan RA'lı hastalarda PPE riskinin arttığı gözlenmiştir.^[31]

Sistemik Malignite

Malignite için kullanılan tedavilerin immünsupresif etkileri veya malignitenin kendisi ile ilgili bilinmeyen faktörler nedeniyle malignitenin PPE için risk faktörü olduğu düşünüldü. Ancak son dönem yapılan çalışmalarda, primer malignite veya metastatik hastalığın cerrahi sonrası yara yeri enfeksiyonu ve PPE riskini artırmadığı bildirildi.^[32]

Malnütrisyon

Malnütrisyon, kollajen ve proteoglikan sentezini bozacağı için yara iyileşmesini olumsuz etkiler ve immün sistemin çalışmasını da bozabilir. Cerrahi sırasında beslenme bozukluğu olanlarda artmış yara iyileşme problemleri ile karşılaşmıştır.

Serum albümininin 3.5g/dl, transferrinin 200 mg/dl ve lenfositlerin milimetrede 1500'den az olması durumunda malnütrisyonundan bahsedilir. Malnütrisyonun bağımsız bir risk faktörü ya da sadece hastadaki komorbiditelerden birisi olup olmadığı henüz tam açıklığa kavuşmamıştır.

Artroplasti yapılacak sahada lokal doku hasarının olması ve travmaya sistemik cevabın bu hastaları enfeksiyona yatkın hale getirebileceği düşünülmektedir. Diğer muhtemel nedenlerden biri hasta optimizasyonu yapılamadan cerrahi uygulanmak zorunda kalınan kalça kırığı gibi vakalar olabilir. Kalçalardakine benzer şekilde, daha önce açık redüksiyon ve osteosentez geçirmiş dizlerde, özellikle de kalıntı internal tespit materyallerinin bulunmasının PPE açısından risk faktörü olduğu bildirilmiştir.^[12]

Kronik Böbrek Yetmezliği

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olanlarda renal osteodistrofiye veya amiloid artropatisine bağlı osteoartrit, osteoporoz, patolojik kırıklar sık görülür. Buna bağlı olarak genel popülasyona göre daha fazla eklem replasman cerrahisine ihtiyaç duyulur.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda komorbiditelere bağlı olarak ortaya çıkan

metabolik imbalans, azalmış immün cevap ve tekrarlayan bakteriyemilerin artmış enfeksiyon riskinden sorumlu diğer faktörler olduğu düşünülmektedir.^[33]

Literatürü incelediğimizde, total eklem replasmanı yapılan ve kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda PPE oranının %30'lara kadar ulaştığını görebilmekteyiz.^[34]

Posttravmatik Artrit

Uzamış cerrahi süre gereksinimi, ameliyatın daha kompleks hale gelmesi, yumuşak dokuların normale göre daha düşük kalitede olması yüzünden posttravmatik artrit nedeniyle TKA yapılan hastalarda daha yüksek PPE riski olduğu gösterilmiştir.^[35]

Kardiyovasküler Hastalıklar

Birçok çalışma kardiyovasküler hastalıkların artroplasti hastalarını PPE'ye yatkın hale getirdiğini göstermiştir.^[27] Ciddi kardiyovasküler hastalığı olanlar genellikle ileri yaşta olup, yara problemi gelişimine yatkın olan kişilerdir. Atrial fibrilasyonun ciddi şekilde artmış PPE'ye neden olduğu tespit edilmiştir.^[36] Bu artmış enfeksiyon riskinin, agresif anti-koagülasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Cerrahi Öncesi Anemi

Elektif total eklem replasmanı yapılan hastalarda cerrahi öncesi anemi, kadınlarda hemoglobinin 12g/dl'nin, erkeklerde ise 13g/dl'nin altında olması durumudur. Anemik hastalarda, anemik olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek PPE'ye rastlandığı tespit edilmiş, bu sonuca göre cerrahi öncesi aneminin bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.^[37] Anemik hastaların cerrahi sırasında daha fazla allojenik kan transfüzyon ihtiyacı göstermesi bu durumun da cerrahi sonrası enfeksiyon riskini artırdığı gösterilmiştir.^[38] Bu yüzden, ortopedistlerin cerrahi öncesi anemiye neden olan demir eksikliği gibi nedenleri araştırması ve hastayı bu açıdan optimize ettikten sonra cerrahi zamanını belirlemesi, PPE riskini azaltmak için uygun olacaktır.

Hemofili

Hemofilik hastalara son dönem kronik hemofilik artropati nedeniyle genç yaşta artroplasti uygulanması gerekebilir. Hemofilik hastalarda PPE oranı %1.4–16 olarak bildirilmiştir.^[39]

Ciddi artrofibroze, deformiteye ve kemik stok yetmezliğine bağlı cerrahinin

kompleksliği kadar cerrahi sonrası yüksek oranda cerrahi saha hematomu veya hemartrozu gelişme riski, bu hasta grubunda erken cerrahi sonrası PPE riskinin artmasına yol açabilir.^[39]

HIV ve Hepatit C kaynaklı immünsupresyon, bu hastalarda PPE'ye neden olan diğer faktördür. Bu hastalarda sırasıyla %90 ve %70 oranlarında 10 yıllık enfeksiyonsuz sağkallım tespit edilmiştir.^[39]

Hastanın kendisine pıhtılaşma faktörü uygulaması sırasında patojenin dolaşıma katılması ve hematogen yolla PPE'ye yol açması nedeniyle bu hastalarda en sık karşılaşılan PPE etkeni *S. Epidermidis*'tir.^[40]

Orak Hücreli Anemi

Orak hücreli anemili hastalara, kalça osteonekrozunun neden olduğu aktivite kısıtlaması ve ağrı nedeniyle, genellikle erken yaşta eklem replasmanı gerekmektedir. TKA sonrası en yüksek komplikasyon oranına bu hastalarda rastlandığı bildirilmiştir.^[41] Bazı olgu serilerinde %20 civarında enfeksiyon oranları bildirilse de yakın zamandaki bir çalışma %3 gibi çok daha düşük enfeksiyon oranını yakalayabilmiştir.^[42]

Bu hastalarda enfeksiyon riskini artıran muhtemel nedenler; femur başı osteonekrozu, latent enfeksiyon birlikteliği, hiperplastik kemik iliği kaynaklı ameliyat sırasında artmış kan kaybı, teknik zorluk nedeniyle uzamış cerrahi zamanı ve hastanede uzun kalış süresi olarak belirlenmiştir. .^[41]

Aynı Eklemde Daha Önceki Cerrahi

Artroplasti sahasında daha önceden yapılmış cerrahi işlemlerin hem kalça hem de dizde PPE için risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Önceki cerrahiye bağlı gelişmiş skar dokuları ameliyat süresini uzatır. Ayrıca iyi planlanmamış cilt insizyonları ve devitalize olmuş dokular da cerrahi yara komplikasyonlarına yol açarak enfeksiyon oluşturabilir.

S.aureus Kolonizasyonu

Önceleri nazal *S.aureus* taşıyıcılığının yüzeysel yara enfeksiyonu için bir risk faktörü olduğu belirtilirdi. Nazal kavitenin vücutta en fazla *S.aureus*'un izole edilebileceği yer olduğu ve buradaki taşıyıcılığın yüzeysel yara enfeksiyonu için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmişti.^[16] Son yıllarda yapılan Cochrane analizli cerrahi çalışmalarda, *S.aureus* taşıyıcılarına cerrahi öncesi nazal mupirosin uygulanmasının nozokomial *S.aureus* enfeksiyonlarda ciddi düşüşe neden olduğu, ancak yüzeysel yara yeri enfeksiyonlarında önemli bir değişiklik oluşturmadığı bildirilmiştir.^[43] Fakat bu sefer de mupirosin kullanan grupta *S.aureus* dışındaki

mikroorganizmaların yaptığı enfeksiyon oranının istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı gözlemlendi. Bu da bize, floradan S.aureus yok edildiğinde yerini başka patojenlerin aldığını göstermektedir.

Diğer bazı çalışmalarda ise, cerrahi öncesi S.aureus'un eradike edilmesiyle yüzeysel yara enfeksiyonunun azaldığı gösterilmektedir. [44]

Her ne kadar nazal S.aureus taşıyıcılığı ile yüzeysel yara enfeksiyonu arasında açık bir ilişki olduğu gösterilmişse de bu taşıyıcılık ile PPE arasında henüz anlamlı bir ilişki kurulamamış gibi gözükmektedir.

İlaç Kullanımı

Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)

NSAİİ'ler, analjezik ve anti-inflamatuvar etkilerini iki ayrı yolak üzerinden gösterirler; siklooksijenaz enzimleri (COX-1, COX-2) ile prostaglandin (özellikle PGI₂) ve tromboksan sentezinin inhibisyonu ve protein-protein sinyallerine aracılık ederek beyaz hücre aktivasyonu. Bu ilaçlar, total eklem replasmanı cerrahisi sırasında ağrı tedavisinde önemli rol oynar.

Platelet fonksiyonlarının üzerine olumsuz etkileri ile kanama riskini artıracak için bu hastalarda NSAİİ'lerin kullanımı ile ilgili endişeler gündeme gelmiştir. [60] Geçmişte bu durumu destekler sonuçlar yayımlanmışsa da, son yapılan çalışmalar NSAİİ'lerin kanama riskinde belirgin bir artış yapmadıklarını veya transfüzyon ihtiyacını artırmadıklarını göstermektedir. [45] Aynı şekilde, NSAİİ'lerin direkt olarak PPE riski oluşturduklarına dair bir veri de yoktur.

Platelet fonksiyon inhibitörleri

Klopidogrel, trombosit yüzeyindeki pürinerjik reseptörleri geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek trombosit agregasyonunu yaklaşık bir hafta engeller. Benzer şekilde, düşük doz aspirin de tromboksan yolağını bloke ederek trombositleri geçici olarak inhibe eder. Trombosit inhibisyonu, kan transfüzyon ihtiyacı meydana getirecek kadar kan kaybına ve uzamış drenaj, hematoma oluşumu ve enfeksiyon gibi yara yeri komplikasyonlarına yol açabilir. [46]

Trombositlerin immün sistem içerisinde lökositlerin vasküler yaralanma sahasına çekilmesi, immün cevabı düzenleyen sitokinlerin salınması, bazı antibakteriyel proteinlerin serbest bırakılması ve lenfositlerle etkileşim yolu ile antikor üretimini artırılması gibi önemli görevleri vardır. Ancak trombosit fonksiyon blokajının immün sistem üzerine klinik etkileri yeterince araştırılmamıştır.

Bir çalışmada klopidogrelin elektif diz ve kalça ameliyatından beş gün önce

kesilmesinin daha düşük oranda enfeksiyon nedenli reoperasyon ve daha az antibiyotik kullanımı sağladığı, yaradaki sellülit ve drenajı azalttığı bildirilmiştir.^[47]

Antikoagülanlar

Antikoagülasyon, artroplasti hastalarında cerrahi sonrası tromboembolik komplikasyonları azaltmak için cerrahi sırasında takibin rutin bir komponentidir. Cerrahi öncesi tromboprofilaksi olarak oral warfarin kullanan hastalarla hiç profilaksi almayan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada, warfarin alan grupta daha yüksek oranda yüzeysel ve derin cerrahi yara enfeksiyonuna rastlanmıştır.^[48] Ayrıca INR>3 olduğu durumlarda daha fazla kanama, hematom ve persistan drenaj gibi yara kaynaklı komplikasyonlarla ve PPE ile karşılaşmıştır.^[49]

Bu bulgular, antikoagülasyonun derecesi ile PPE riski arasında bariz bir ilişki olduğunu ve antikoagülasyona dikkat edilmediği takdirde yararlı etkileri yerine zarar veren bir ajana dönüşebileceğini göstermektedir.

2.6. PPE TANI YÖNTEMLERİ

2.6.1. Görüntüleme Yöntemleri

Sıklıkla normal görünüm elde edilse de, erken dönem gevşeme ve osteoliz görüntüsünün enfeksiyon tanı olasılığını artırması nedeniyle PPE'den şüphelenen her hasta için ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemi direkt radyografidir.

Nükleer görüntüleme tetkiklerinden lökosit işaretli çalışmalar, özellikle Indium-111 (In-111) enfeksiyonun olmadığını göstermek amaçlı kullanılabilir. Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisinin (FDG-PET), enfeksiyon tanısını dışlamada etkili olduğu gösterilmiştir. Nükleer tetkikler, sonuçlarında çeşitlilik göstermesi, zaman ve maliyet açısından avantajlı olmamaları nedeni ile enfeksiyon ön tanısı ile revizyon planlanan hastada kesin tanı için birinci planda düşünülmemelidir. Ancak subklinik seyreden enfeksiyonda tanıya yardımcı olabilecek bir seçenek olarak düşünülebilir. Uluslararası konsensusun ileri görüntüleme konusundaki tavsiyesi; manyetik rezonans (MR) görüntüleme, bilgisayarlı tomografi (BT) ve nükleer görüntüleme yöntemlerinin enfeksiyon tanısında rolü olmadığı fakat implant yetmezliği ve ağrıya yol açabilecek diğer nedenlerin tespiti amaçlı kullanılabileceği yönündedir.^[50]

2.6.2. Serolojik Tanı Yöntemleri

ESR ve CRP laboratuvar testleri, PPE için ilk tarama testleri olarak kabul görmektedir.

Ekonomik, kolay uygulanabilir ve ulaşılabilir olan bu testler, protez ameliyatı sonrası ağrı şikayeti olan veya revizyon artroplastisi planlanan hastalarda yapılması gereken ilk testlerdir.^[51]

ESR ve CRP testlerinin herhangi birinin tek kullanılması, sırası ile %94.5 ve %94.3 duyarlılık oranlarına sahipken, birlikte kullanımı duyarlılık oranını %97.5'e çıkarmaktadır.^[52]

Serum lökosit ve nötrofil sayısının (sola kayma) tanısız değeri artırmadığı gösterilmiştir.^[53]

Serum interlökin-6 (IL-6) seviyesinin enfeksiyon tanısında kullanıldığında, 10 pg/mL üzerindeki değerlerde duyarlılığının %100, özgünlüğünün ise %95 olduğu belirtilmiştir.^[54]

Fakat maliyet ve erişilebilirlik açısından kullanışlı değildir.

Schinsky ve arkadaşları, 235 revizyon kalça artroplastisi olgusu içeren çalışmalarında normal ESR ve CRP değerli hastalarda enfeksiyon saptamamışlardır.^[51] Spangehl ve arkadaşları ise, CRP ile ESR'nin birlikte normal değerlerinin, enfeksiyon olmadığı yönündeki tahmini yükselttiği ve güvenilirliği artırdığını göstermişlerdir.^[53] İnflamatuar artrit, ESR ve CRP değerlerini etkilediği ve sonucun güvenilirliğini azalttığı düşünülmektedir. Ancak, 60 inflammatuar artrit hastasının dahil olduğu 871 artroplastisi vakası içeren bir çalışmada, ESR ve CRP değerlerinin inflammatuar ve non-inflamatuar artritte benzer eşik değerleri ve test sonuçları gösterdiği ve bunun enfeksiyon tanısı için değerli olduğu gösterilmiştir.^[55]

ESR ve CRP, PPE için mükemmel bir tarama testi olup, AAOS tarafından oluşturulan kılavuzda kuvvetle önerilmiştir. Enfeksiyondan şüphelenilen durumlarda veya herhangi bir revizyon artroplastisi öncesi mutlaka bakılmalıdır.^[56]

2.6.3. D-dimer

D-dimer, koagülasyon sisteminin herhangi bir nedenle aktivasyonu ile çapraz bağlarla oluşan fibrin pıhtısının plazmin tarafından yıkılması sonucu oluşur. Fibrin birikimi ve kararlılığının duyarlı ve güvenilir bir belirteçidir. D-dimer üç enzimin aktivasyonu sonucu oluşan bir seri reaksiyon sonucunda gelişir.

Trombin, pıhtılaşma sisteminin herhangi bir nedenle aktivasyonu sonucu oluşur ve fibrinojeni fibrin pıhtısına dönüştürür. Fibrinojen, iki uç D ve merkezi E zincirinden oluşan altı peptid molekülü içerir. Trombin fibrinopeptid E zincirinden, fibrinopeptid A ve B'yi ayırarak çözünür fibrin monomerlerini oluşturur. Bu monomerler daha sonra uç uca ve yan yana bir araya gelerek kovalent bağlı olmayan fibrin polimerlerini oluşturur.

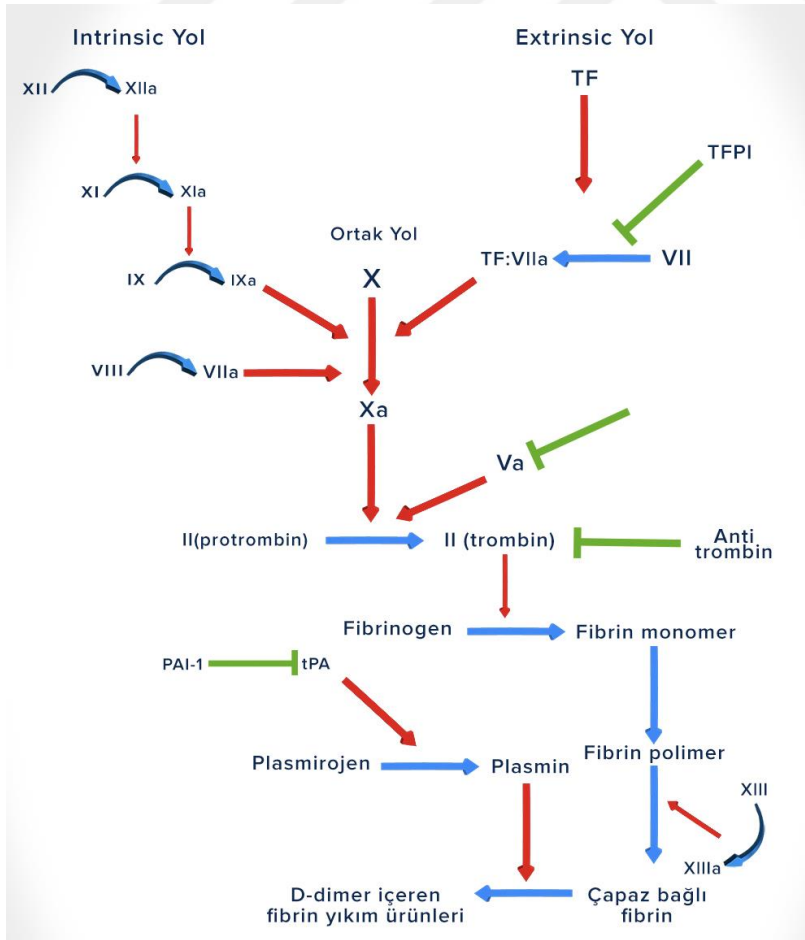
Trombin tarafından aktive edilen faktör XIII (F XIIIa) fibrin monomerleri arasında kararlı kovalent bağların oluşumunu sağlar. FXIIIa, bitişik monomerlerin D zincirindeki γ -

zincirlerinde bulunan lizin ve glutamin aminoasitleri arasındaki izopeptid bağ oluşumunu katalize ederek çapraz bağlı fibrin polimeri oluşturur.

Plazmin, fibrin yıkımını sonlandıran enzimdir ve özellikle fibrinin lizin içeren karboksil terminal kısmına bağlanarak fibrini yıkar. Oluşan plazmin, fibrin molekülünde bulunan α -, β - ve γ - zincirini yıkarak büyük moleküler ağırlığa sahip bir takım fibrin yıkım ürünlerini (FYÜ) açığa çıkarır. Bu ürünlerden biri de yaklaşık olarak 180 kDa moleküler ağırlığa sahip olan D-dimerdir(Şekil 1.).

Plazma fibrinojeninin %2-3'lük kısmı fizyolojik olarak çapraz bağlı fibrin ve FYÜ'ne dönüşüp, daha sonra yıkıldığı için sağlıklı bireylerde plazmada az miktarda D-dimer bulunmaktadır. Pıhtılaşma ve fibrinolitik sistem aktive olduğunda, plazma D-dimer seviyesinde dramatik şekilde artış görülür. Antikoagülan tedavi ve belirtilerin gerilemesiyle de plazma D-dimer konsantrasyonunda azalma gözlenir. D-dimer yaklaşık 8 saatlik yarılanma ömrüne sahiptir ve vücuttan atılımı böbrekler ve retikuloendotelial sistem tarafından gerçekleştirir.

Şekil 1. Fibrin Yıkım Ürünlerinin Oluşum Mekanizması



Çok sayıda çalışma sistemik ve lokal enfeksiyonların fibrinolitik aktivitelere neden olduğunu göstermiştir.^[57] D-dimer değerlendirmesi venöz tromboembolizmi (VTE) saptamak için bir tarama testi olarak kullanılmış, ancak doğruluğunun zayıf olması nedeniyle büyük ölçüde terk edilmiştir. Daha yakın zamanlarda, serum D-dimer'in sepsis ve bakteriyemi açısından kötü sonuçların tahmin edilmesindeki rolüne dikkat çekilmiştir.^[58]

Gram pozitif kaynaklı sepsiste lökositler parçalanarak elastaz ve tromboplastin açığa çıkar. Elastaz AT III'le bağlanır, tromboplastin ise faktör VII'yi aktive ederek ekstrensek pıhtılaşma yolunu başlatır. Gram negatif kaynaklı sepsiste ise bakteri endotoksini damar endotelini tutarak faktör XII'nin aktifleşmesine ve doku faktörü yapımına neden olarak intrinsek sistemi aktive eder.^[59] Endotoksin ile endotel hasarı sonucu oluşan enflamatuvar hasar, kanın kollajen lifler ile temasına ve trombosit agregasyonu sonrası faktör XII'nin aktivasyonuna neden olmaktadır.^[60]

Serum D-dimer'in sepsis ve bakteriyemi prognozu açısından kötü sonuçların tahmin edilmesindeki rolü dikkat çekmiştir.^[60] Serum D-dimer'in sistemik sepsisli hastalarda majör prognostik bir faktör olduğunu gösteren bir çalışma yüksek D-dimer seviyelerinin sepsisli hastalarda 28 günlük mortalite artışı ile ilişkili olduğunu ve D-dimer'in septik hastalarda prognostik rolünü vurguladığını bildirmişlerdir.^[61]

Septik artritli tayların in vivo incelemesi, bu hayvanlarda sinoviyal sıvı D-dimer seviyesinde belirgin bir yükselme göstermiştir.^[62]

Bu bilgiler ışığında son dönemdeki yayınlar, D-dimer seviyesinin PPE tanı ve prognozundaki rolünün araştırılmasına yönelik olarak devam etmektedir.

2.6.4. Sinoviyal Sıvı Analizi

Eklem sinoviyal sıvı aspirasyonu, PPE tanısında yüksek değere sahiptir. Alınan sıvıda, eklem sıvısı lökosit sayımı ve hücre tipi (polimorfonükleer hücre) oranına, mikrobiyolojik (aerobik-anaerobik) kültüre bakılmalıdır. Kültür için alınan örnek, sıvı pediatrik kan kültürü şişeleri içerisine hemen ekilmelidir.

AAOS 2010 yılı kılavuzuna göre, enfeksiyon tanısı için diz eklem sıvısı aspirasyonu, anormal CRP ve/veya ESR değerleri durumunda önerilir. Aspirasyonun tekrarı, üremenin olmadığı durumlarda ilk kültür ile enfeksiyon olasılığı arasında çelişki bulunuyorsa önerilir.

Kalça eklem aspirasyonu, AAOS 2010 yılı kılavuzuna göre yüksek risk taşıyan hasta grubunda, CRP veya ESR'nin yüksek olduğu durumlarda önerilir. Hasta enfeksiyon açısından yüksek risk grubunda değil ise, CRP ve ESR'nin beraber yüksek olduğu durumlarda aspirasyon

önerilir. Revizyon ameliyatı planlanan hastalara, yüksek risk grubunda olsun veya olmasın, CRP ve ESR değerleri normal ise ameliyat öncesi kalça aspirasyonu önerilmez. Revizyon ameliyatı planlanmayan düşük riskli hastalarda, CRP veya ESR'nin yüksek olması durumunda, enfeksiyon üç ay içerisinde tekrar değerlendirilmelidir. Revizyon ameliyatı planlanan düşük riskli hasta grubunda ise, ameliyat sırasında eklem sıvı aspirasyonu veya doku örnekleme ile kesitlerin incelenmesi (frozen section) önerilir.

Eklem içinden alınan örnekleme için, antibiyotik tedavisi almış hasta grubunda yalancı negatif kültür sonucu oranları yüksek çıkabileceğinden en az iki hafta önceden antibiyotik alımının kesilmesi gereklidir.

Sinoviyal sıvıda artmış lökosit sayısı PPE lehine bir bulgudur. Sinoviyal sıvı lökosit sayısı, birçok çalışmada PPE tanısı için mükemmel duyarlılık (sensitivite) ve özgünlük (spesifisite) değerleri göstermiştir. Çalışmalarda hücre sayımında farklılaşmaya bakıldığında, polimorfonükleer hücre (PMN) oranının %65 (%64–80) üzeri olması yüksek oranda enfeksiyonu işaret eder.^[51,53] Akut ve kronik enfeksiyon ayrımı için, uluslararası periprotetik eklem enfeksiyonu konsensusunun güçlü görüşü ise, ameliyattan sonra en az altı hafta sonrasında alınan örnekte lökosit >3000 hücre/mL ve PMN hücre >%80 olarak belirlenmiştir (Tablo 1).^[50] PPE için gerekli sinoviyal sıvıdaki lökosit sayısının tanıda duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olsa da bu eklem içi genel inflamasyonu gösterir. İnflamatuvar artrit veya kristal artropatisi ile enfeksiyonu ayırt etmede yardımcı olmaz.

Tablo 1: Akut ve Kronik enfeksiyon eklem sıvısı ve serum değerleri

	Eklem lökosit (hücre/ml)	Eklem %PMN	Serum (mg/l)	CRP
Erken (<6 hafta)	10.000	90	100	
Geç (>3 ay)	3000(1500- 4000)	80	10	

Aspirasyon sıvısı kültürü diz protezi PPE tanısında yüksek özgünlüğe (0.93–0.98) sahip olsa da, duyarlılığı (0.78–0.80) daha düşüktür. Dolayısıyla bu test PPE olmadığını göstermekten ziyade varlığını araştırmada kullanılmalıdır. Benzer şekilde, kalça aspirasyonu kültürü yüksek pozitif olabilirlik değeri (pozitif prediktif değer: 9.8) ile PPE tanısı için

kullanılsa da, düşük negatif olabilirlik değeri (negatif prediktif değer: 0.33) ile enfeksiyonun olmadığını aynı güvenilirlikte kanıtlayamaz. Özellikle kültürün negatif olduğu olgularda lökosit sayısı yüksekliği, PPE tanısında önemli bir yol göstericidir.^[63]

Sinoviyal sıvıda lökosit esteraz seviyesi, eklem enfeksiyonu tanısında denenmiş ve etkili bulunmuştur.^[64] Nötrofillerin içinde yer alan lökosit esterazın nötrofillerin parçalanması sonucu açığa çıkması ile sinoviyal sıvıdaki lökosit sayısı tahmin edilebilir. Bu amaçla, rutinde idrar tahlilinde kullanılan strip test çubuklarındaki lökosit esteraz bölümü kullanılabilir. Bu çabuk ve ucuz yöntemin sonuçları, kültür sonuçları ile karşılaştırılmış ve duyarlılığı %93.3 özgüllüğü ise %77 olarak bulunmuştur. Ancak testi yaparken örnek kanlı ise, santrifüj yapıldıktan sonra testin yapılması güvenilirliğini artırmaktadır.^[64] Fakat enfeksiyon tanısında daha yüksek kesinlikte tanının, eklem sıvısı alfa-defensin seviyesi ile sağlandığı bildirilmiştir.^[65] Bakteri varlığında nötrofillerden salınan bir protein olan alfa-defensinin tanındaki duyarlılığı %97–100 özgüllüğü ise %96–97 olarak bildirilmiştir (eşik değer 5.2 mg/ml).^[65] Bu teste sinoviyal CRP testi de eklenirse özgüllük %100'e çıkabilir.^[66] Bu belirtecin diğerlerine göre, ameliyat öncesi başlanmış antibiyotik devam ederken ve sistemik inflamatuvar artrit olan hastalarda kullanılabilme avantajı vardır. Çünkü çalışılan örnek doğrudan sinoviyal sıvıdır ve sistemik değil lokalize bir göstergedir.

Deirmengian ve Parvizi tarafından son dönemde yapılan bir çalışmada ise, eklem sıvısındaki bazı biyolojik moleküllerin (a-defensin, 1-3 nötrofil elastaz 2, bakterisidal/geçirgenlik artırıcı protein, nötrofil jelatinaz bağlı lipokalin ve laktoferrin) sistemik inflamatuvar hastalıklara ve antibiyotik kullanımına rağmen yüksek tanı değerlerine sahip oldukları gösterilmiştir. Tanı sırasında karşılaşılan zorluğun, sıvıdaki bu biyolojik moleküllerin eşik değerleri yardımı ile çözülebileceği bildirilmiştir.^[65] T hücre ve makrofajlarca salınan IL-6'nın, inflamasyonu düzenleyici rolü olduğu bilinmektedir. Bu belirtecin duyarlılığının %87–90, özgüllüğünün ise %95–100 olduğu bildirilmiştir.^[67] Enfekte total diz protezinin iki aşamalı revizyonu sonrasında re-implantasyon zamanının uygunluğu konusunda yararlı olabileceği bildirilmiştir, ancak kanıt düzeyi yeterli değildir.^[68] Bu belirtecin dezavantajı her merkezde çalışılmaması ve pahalı olmasıdır.

Sinoviyal CRP değerinin >9.5 mg/L olması halinde PPE tanısındaki duyarlılığının %85, özgüllüğünün ise %95 olduğu bildirilmiştir.^[69] Ancak sinoviyal sıvıda CRP çalışılması için laboratuvar ile irtibat halinde olunması gerekir. Çünkü serum CRP için kalibrasyonu yapılmış otomatik ölçüm cihazları ile doğru sonuç alınamayabilir.

HBD-2 ve HBD-3 (*Human Beta-Defensin*) de nötrofillerden salınan ve özellikle gram negatif bakteriler ve *Candida*'ya karşı etkin belirteçlerdir. LL-37 (*Cathelicidin* LL-37) ve HBD-

3'ün, PPE tanısı alan hastalardan alınan eklem aspirasyon örneklerinde, aseptik örneklere göre anlamlı derecede yüksek oranda saptandığı gösterilmiştir.^[70]

Enfeksiyonun aktif olduğu eklem sıvısında, makrofajlardan salınan sitokinler (IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-17), alfa-2-makroglobulin, TNF-alfa, IFN-gama ve VEGF de artmış olarak bulunabilir, ancak bu belirteçlerin RA gibi diğer inflamatuvar eklem hastalıklarında da artabileceği unutulmamalıdır.^[71]

Gram boyama, rutinde sık kullanılmakla beraber duyarlılığı %27 olarak bildirilmiştir ve PPE tanısındaki rolü azdır.^[72]

2.6.5. Dondurulmuş Kesit (Frozen Section)

Dondurulmuş kesit yöntemi, ameliyat esnasında alınan doku örneğinin patoloji bölümünde kısa sürede incelenmesi ile ameliyat devam ederken cerrahı bilgilendirebilen önemli bir yöntemdir. 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. İncelemede makrofaj yoğunluğunun fazla olması halinde osteoliz tanısı ön planda düşünülür. Lenfosit ve/veya plazma hücresi hakimiyeti kronik bir enfeksiyon, nötrofil hakimiyeti ise akut enfeksiyon göstergesi olabilir. Örnekler mutlaka psödokapsülden ve/veya periprotez membrandan alınmalıdır.

PPE tanısının konulabilmesi için, her büyük büyütme alanında beşten fazla nötrofil olması veya 400× büyütme ile 10'dan fazla nötrofil bulunması gereklidir (beş ayrı alan sayılarak).^[73]

Dondurulmuş kesit yönteminin etkinliğini araştıran bir çalışmada, ameliyat sonrasında formalinle tespit edilmiş doku kesitleri bulguları ve dondurulmuş kesit ile elde edilen bulguların %97 oranında uyumlu olduğu bulunmuştur.^[74] Ancak, uyum oranının düşük olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur.^[75]

Dondurulmuş kesitte oluşabilecek artefaktların formalinle tespit etme yöntemine göre daha fazla görülmesi de bu yöntemin dezavantajıdır. Ayrıca virülansı düşük etkenlerde, özellikle de giderek yaygınlaşmakta olan omuz protezi vakalarında görülen Propionibacterium acnes patojeninde etkisi zayıftır.

2.6.6. Gerçek Zamanlı Polimer Zincir Reaksiyonu - PZR

Ameliyat esnasında alınan kültür örneklerinin duyarlılık ve özgüllüğünün optimal olmaması nedeniyle, son yıllarda PPE tanısında moleküler tanı yöntemleri ve bunların başında

da PZR yöntemlerinin kullanılması öne çıkmıştır.

Enfeksiyona neden olan etkenin saptanmasında, patojenin gen dizilimine özgü floresan belirteçler kullanılmaktadır. Ameliyat esnasında alınan kültürlerle göre duyarlılığı daha yüksektir (%86).^[76] Özgüllüğü ise değişkendir (%0–100) ve dolayısıyla yanlış pozitif sonuç yaygındır. Moleküler yöntemlerin en önemli avantajı, mikroorganizmanın tespiti için aktif çoğalma veya büyümenin gerekli olmayışıdır. Avantajlarından birisi de, sonuçların devam etmekte olan antibiyotik tedavisinden etkilenmemesidir. Ayrıca bu, antibiyotik direnci ile ilgili bilgi verebilir ve genlerin tanımlanmasında yararlı olabilir.

Klinik tablo ile enfeksiyon şüphesinin yüksek olduğu, ancak kültür ve diğer tanısal testleri negatif çıkmış olgularda, sonikasyonlu/sonikasyonsuz yöntemle patojenin tanımlanmasında oldukça yararlı olabilir. Yine de, PZR yönteminin PPE tanısındaki yerini netleştirmek amacıyla, yüksek kanıt düzeyine sahip yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır.

2.6.7. Kültür

Serolojik parametreler ile tanıda sonuca varılamamış ve klinik tabloya göre enfeksiyon şüphesi hala kuvvetli ise, eklemde alınacak sıvı veya doku örnekleri ön planda yer alır. Patojen etken üretilinceye kadar antibiyotik tedavisine başlanılmaması gerektiği önerilmektedir. Aksi halde, mikroskopinin duyarlılığı %72'den %27'ye düşmektedir. Ancak, ameliyat öncesi verilecek tek doz profilaktik antibiyotik kültür sonuçlarını etkilemediği gösterilmiştir.^[56]

Yara sürüntü kültürü veya sinus yolu ağzından alınan sürüntü kültürü sonuçları tanıda yanılgıya neden olmaktadır. Eklem içinden alınan dokunun, kültür sonucu ile korelasyonu %47 oranında bulunmuştur. Dolayısıyla bu durum gerçek patojene etkili olmayarak, gereksiz ve uygun olmayan antibiyotik kullanılmasına yol açabilir.

Mutlaka doku örneği ve sinoviyal sıvı örneği alınarak kültüre gönderilmelidir. Bu örneklerin üçten az ve altıdan fazla olmaması gerektiği önerilmektedir. Doku örneği alınırken elektrokoter kullanılmaması ve örneğin keskin disseksiyon ile alınması oldukça önemlidir. Alınan örneklerin laboratuara uygun kültür tüplerinde gönderilmesi ve mutlaka hem aerobik hem de anaerobik mikroorganizmalar açısından kültüre edilmesi de, tanı için gerekli hususlardandır. Bu aşamada pediatrik kan kültürü tüplerinin kullanılması daha tutarlı sonuçlar verebilir.

Rutin kültür inkübasyon süresi 5–14 gündür, ancak düşük virulanslı bakteri şüphesi varsa (cerrahi öncesi patojen üretilmemiş, ancak klinik enfeksiyon şüphesi yüksekse) bu süre

14 günü geçmelidir. Genellikle ilk birkaç gün içinde çoğu bakteri izole edilir.

Bağıışıklık sisteminin baskılanmış olduğu ve klinik olarak enfeksiyon şüphesinin yüksek, ancak kültürle etkenin üretilemediği durumlarda mikobakteriler ve mantar açısından da kültür yapılmalıdır.

Ameliyat esnasında alınan örneklerde, kültür ile pozitif sonuç alınamama oranı %2–18 arasında değişmektedir. Bu yanlış negatif sonucun nedeni olarak patojenin biyofilm oluşturma kapasitesi olan bir etken olması, ameliyat esnasında devam etmekte olan antibiyoterapi, kültür için seçilen besiyerinin uygun olmaması, kültürde inkübasyon süresinin yetersiz olması gibi birkaç görüş öne sürülmüştür.

2.6.8. Sonikasyon ve Biyofilm Ayrıştırması

Çoğu PPE bir yıl içinde gelişmektedir. İmplant-mikroorganizma yapışması ile zaman içinde olgunlaşan bir matriks, giderek biyofilm adı verilen ve bakterileri içinde barındıran ağımsı bir yapıya dönüşür. Sonikasyon işlemi, protez üzerinde yapışarak bir tabaka halinde biyofilm oluşturmuş olan mikroorganizmayı tespit etmekte yol göstericidir.^[77]

3. SINIFLAMALAR

Sınıflamalar PPE'leri kategorize etmek için uzun zamandır kullanılmaktadır. Başlangıç zamanı, semptomların ne kadar sürdüğü, enfeksiyonun modu ve tedavi şeklini de içeren birçok sınıflama vardır. Mayo Clinic'ten Coventry tarafından 1975'te önerilen sınıflama, TKA sonrası PPE'yi tanımlayan ilk ve en iyi bilinen sınıflama sistemlerinden birisi olmuştur.^[78] Coventry, PPE'yi semptomların cerrahiden ne kadar sonra ortaya çıktığına göre evrelere ayırmıştı. Yine Mayo Clinic'ten Fitzgerald, bu sınıflamayı semptomların başlangıç zamanına ek olarak klinik prezentasyon şeklini de temel alarak, üç evreden oluşacak şekilde modifiye etti.^[79] Tsukayama ve ark. bu sınıflamaya dördüncü bir evre ekledi^[80].

- Evre I/erken: Semptomlar ilk 4–8 hafta aralığında başlar.
- Evre II/gecikmiş: Cerrahiden sonra 3–24 ay aralığında ortaya çıkar.
- Evre III/geç başlangıçlı: Cerrahiden iki yıl sonra ortaya çıkar.
- Evre IV/sessiz: Hiçbir enfeksiyon bulgusu olmayan hastanın protez revizyonu sırasında alınan kültürün pozitif olması durumudur.

PPE'ler patogeneze göre de (enfeksiyonun bulaş yolu) perioperatif, hematogen ve ekzojen olarak üçe ayrılır^[80]:

- Perioperatif: Mikroorganizmaların ameliyat sırasında veya hemen sonrasında yaraya

inokulasyonu ile.

- Hematojen: Uzak bir enfeksiyon odağından kan veya lenf yoluyla yayılımı ile.
- Ekzojen: Penetran travma, daha önceden mevcut osteomyelit, cilt ve yumuşak doku lezyonları gibi komşu enfeksiyon odaklarından yayılım ile.

Erken, gecikmiş ve sessiz PPE'lerin çoğu ekzojendir. Erken PPE'lerin çoğu S.aureus gibi virulan organizmalarla oluşur. Geç PPE'lerin akut bir klinik prezentasyonu olur ve genellikle hematojendir. Sessiz PPE'lere çoğunlukla koagülaz-negatif stafilokoklar veya Propionibacterium acnes gibi düşük virulanslı bakteriler neden olur.

En sık kontaminasyon kaynağı hastanın deri ve yumuşak dokusudur. Aynı zamanda bazı çalışmalar solunum, üriner veya gastrointestinal yollardan ve diş enfeksiyonlarından mikroorganizma ulaşımını da rapor etmişlerdir.^[81] Sendi ve ark. hematojen PPE'lerin %57.5'inde, klinik prezentasyon sırasında birincil bakteriyemi veya enfeksiyona ait bulguya rastlanmamış olduğundan, enfeksiyon kaynağını belirlemenin genellikle zor olduğunu bildirmişlerdir.^[82]

4.CERRAHİ TEDAVİ

4.1 Tek Aşamalı Revizyon

Revizyon prosedürünün esas hedefi, enfeksiyonu ortadan kaldırmak ve ağrısız, işlevsel ve stabil bir diz ya da kalça eklemi oluşturmaktır. Periprotetik eklem enfeksiyon tedavisinin modern biçimi ancak hasta merkezli yaklaşımla sağlanabilir.

Artroplastilerde enfeksiyon, ortopedik cerrahı zorlayan komplikasyonların başında gelir. Değişim artroplastisi, PPE tedavisinde etkin bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Kronik enfeksiyonun cerrahi yönetiminde, Kuzey Amerika ve Birleşik Krallık'ta, iki aşamalı değişim altın standart prosedür olarak uygulanmaktadır. Bu prosedür ilk aşamada enfekte implantın çıkarılmasını, radikal debridmanı ve geçici antibiyotikli çimentonun ilk aşamada yerleştirilmesini içerir. Sonraki rekonstrüksiyon aşamasında kalıcı protez ile çimentonun yerleştirilmesini ve belirlenmiş bir periyod boyunca, altı hafta veya daha fazla sistemik antibiyotik tedavisini gerektirir.

Tek aşamalı değişim artroplastisi ilk olarak 1981'de Bucholz tarafından, sonra da 1985'te Freeman tarafından tanımlanmış ve birçok Avrupa merkezinde umut verici sonuçlarla birlikte popülerlik kazanmıştır.^[83]

Mevcut literatüre göre; hastaların belli şartlar ile seçiminden dolayı, tek aşamalı

değişimin iki aşamalı değişim ile doğrudan karşılaştırılması zordur. Beswick ve arkadaşları, bir ve iki aşamalı yöntemlerin arasında yeniden enfeksiyon oranları bakımından, literatürde herhangi bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir.^[84] Enfeksiyon tedavisinde tek aşamalı ve iki aşamalı değişim yaklaşımlarında benzer başarı oranları görülmekle birlikte, tek aşamalı değişim görüşünün önemli potansiyel avantajı, yalnızca bir cerrahi prosedürün uygulanır olmasıdır. Bu prosedür; operasyonlara bağlı riski ve fonksiyon kaybını azaltır ve ayrıca azalmış toplam maliyet ve finansal avantaj, daha kısa süreli hastanede kalış ve daha kısa süreli sistemik antibiyotik uygulamasını ve görece artmış hasta memnuniyetini sağlar.

Tek ya da çift aşamalı cerrahilerin her ikisinin de kendine has avantaj ve dezavantajları vardır. Sıklıkla enfeksiyon eradikasyonu ve rekonstrüktif prosedürlere odaklanmamıza rağmen, hastanın sosyal özellikler ve biyolojik özellikleri karar vermemizi etkileyecektir. Cerrah, bütün şartları değerlendirerek seçenekleri değiştirebilir.

Etiyoloji ve Sınıflama

Literatürde, tek aşamalı değişim artroplastisi için uygun aday seçimi hâlâ tartışmalıdır.^[50] Eklemden kaynaklanan sepsise ikincil olarak gelişen akut dekompanse ve immün sistemi baskılanmış hastalarda tek aşamalı değişim girişiminin yapılmaması hususunda genel bir görüş birliği vardır.

Periprotetik kalça enfeksiyonlarının olduğu bir prospektif kohort çalışmasında, tedavi karar ağacı olarak ifade edilen bir şema belirlenmiştir. Bu şemada, tek aşamalı değişim tercihi şu şekilde sıralanmıştır:

- Çok yüksek operasyon riski ya da cerrahi hasta reddi yoksa,
- Semptomlar iki haftadan az, implantasyon bir aydan kısa sürede yapılmış ve protez stabil değil ise,
- Şiddetli kemik kaybı ve çok yüksek yeniden enfeksiyon riski yok ise,
- Kemik grefti ihtiyacı yok ise ya da operasyon öncesi mikroorganizma izole edilemediyse, tek aşamalı değişim artroplastisi uygulanabilir.^[85]

Artroplasti cerrahlarının ve araştırmacılarının yaptığı 2014 yılındaki uluslararası bir toplantıda, çift aşamalı değişimin tek aşamalı değişime tercih edilmesini gerektiren bir takım durumlar %78 oranında güçlü bir fikir birliği ile belirtilmiştir. Bunlar; yaygın sepsis varlığı, tanımlanamayan bakteri enfeksiyonu, ilaca dirençli bakterinin neden olduğu enfeksiyon, sinüs traktının varlığı ve ekleme uzanan şiddetli yumuşak doku yetersizliğidir.

Bir çalışmada, akut operasyon sonrası enfeksiyonda (<6 hafta), tek aşamalı çimentosuz

değişimde %70 oranında implantların korunduğu gösterilmiştir. Ancak bu, MRSA varlığında %100 başarısızlık ile sonuçlanmıştır.^[86]

Enfekte diz protezinde tek aşamalı değişim; MRSA ve MRSE haricinde tanımlanmış patojen varlığında, iki aşamalı değişime göre daha yüksek diz skorları ve %95 oranında enfeksiyon kontrolü sağlar.^[83]

Ameliyat Tekniği

Cerrahi başarı, tüm implantların, geriye kalan tüm sement artıklarının, kablo ve tellerin ve kontamine tüm materyallerin çıkarılmasına bağlıdır. Bu işlem için, cerrahi sırasında gerekli tüm ekipmanların hazır olması gerekmektedir.

Kanama olmayan yumuşak dokular ve ilgili kemikler radikal olarak eksize edilmelidir.

Mikrobiyolojik ve histolojik incelemeler için, ilgili tüm cerrahi alandan tercihen beş veya altı biyopsi örneği alınmalıdır.

Toplam debridman miktarı, genellikle iki seanslı revizyon sırasında uygulananın üzerinde olacaktır.

Pulsatil basınçlı yıkama önerilmektedir. Debridman sonrası, implantasyon öncesi intramedüller kanal, polimerik *biguanid-hydrochlorid (polyhexanid)* batırılmış çubuklar ile paketlenir. Ayrıca hastaya yeniden yara örtüsü uygulamasından önce cilde bu çubuklar yerleştirilir.

Tüm cerrahi ekip implantasyon öncesi tekrar giyinmeli ve yeni cerrahi ekipmanlar kullanılmalıdır.

İkinci doz antibiyotik, 1.5 saatin ardından veya 1 litre kan kaybının ardından tekrar uygulanmalıdır.

4.2. İki Aşamalı Revizyon

Enfekte protezlerin tedavisinde başarılı sonuç almak için en önemli prensipler hızlı tanı ve yerleşmiş tedavi kurallarının etkin şekilde uygulanmasıdır. Tedavi kurallarının üç temel taşı vardır. Bunlar; uygun hasta seçimi ve hastaya bağlı faktörlerin değerlendirilmesi, uygun cerrahi teknik ve izole edilen mikroorganizmaya en uygun antibiyotiğin seçimidir.

Protez ile ilişkili enfeksiyonlar sıklıkla biyofilm içinde üreyebilen bakteriler nedeniyle oluşur. Bakteriler yüksek oranda hidrate ekstraselüler matriks içinde yüzeye yapışık şekilde çoğalır. Mikroorganizmalar, biyofilm içinde uzun süre inaktif olarak yaşayarak büyüme siklusu bağımlı antibiyotiklere karşı direnç oluştururlar.

Bu mikroorganizmaların en önemlisi koagülaz negatif Stafilokoklar ve *S. aureus*'tur. Koagülaz negatif *S. epidermidis* %30-43, *S. aureus* ise protez enfeksiyonlarının %12-23'ünden sorumludur. Streptokoklar, enterokoklar, gram negatif basiller ve anaerob basiller diğer etken mikroorganizmalardır. *S. epidermidis* başta olmak üzere bu mikroorganizmaların diğer bir ortak özelliği de vücutta yabancı cisim olarak bulunan implantın yüzeyine yapışma ve antibiyotik etkilerinden korunabilmeleridir. Yabancı cismin bulunması *S. aureus*'un minimal enfekte edici dozunun >100000 kata kadar düşmesine neden olmaktadır.^[87]

Hematojen protez enfeksiyonunun en önemli risklerinden biri de bakteriyemidir. Bakteriyemi sonrasında protez enfeksiyonu yüzdesi %0.3 olarak bulunmuştur.^[88] *S. aureus* ile bakteriyemi sonrasında ise protez enfeksiyonu yüzdesi %34 civarındadır.

Enfekte protezlerin tedavisinde birçok tedavi seçeneği vardır. Antibiyotikler ile baskılama, debridman ve protezin korunması, tek aşamalı revizyon, iki aşamalı revizyon, rezeksiyon artroplastisi, artrodez ve amputasyon tedavi seçenekleri içinde sayılmaktadır. Birçok tedavi seçeneğinin uygulanabilmesinin yanında tüm bu seçeneklerin ortak amaçları enfeksiyonun eradikasyonu, ağrının giderilmesi ve stabil bir eklem oluşturarak fonksiyonun tekrar oluşturulmasıdır. Uygun tedavi seçeneği için hasta ile ilgili değişkenlerin dikkatlice değerlendirilmesi, hastanın ve hekimin tedaviden beklentilerinin belirlenmesi gerekmektedir. Enfeksiyonun derinliği, cerrahi sonrası geçen zaman, yumuşak dokuların durumu, protezin fiksasyon tipi (çimentolu, çimentosuz), izole edilen mikroorganizma, hastanın genel durumu ve ek sistemik sorunlar, cerrahın deneyimi ve hastanın beklentileri tedavi seçeneğine karar verirken göz önünde bulundurulması gereken faktörlerdir.

Cerrahi öncesi hastanın kullanıyor ise antibiyotik tedavisinin sonlandırılması ve cerrahi sırasında antibiyotik profilaksisinin uygun kültürler alındıktan sonra uygulanması önerilmektedir.^[89]

PPE tanısı konulduktan sonra iki aşamalı revizyona karar verilen olgularda, ilk işlem protezlerin çıkartılmasıdır ve ikinci aşama için gerekli kemik stoğun korunması çok önemlidir

Enfekte dokuların temizlenmesinin ardından antibiyotikli kemik çimentosu ile hazırlanan boşluk doldurucu uygulanmalıdır. Boşluk doldurucuların birincil amacı; lokal antibiyotik salınımı ile enfeksiyonun kontrol altına alınmasıdır. Diğer amacı ise ikinci aşama için eklem mükün olduğu kadar stabilizasyonunun ve yumuşak dokuların gerginliğinin sağlanması böylece ikinci aşama öncesi kemik kaybının engellenmesi ile protez revizyonunun kolaylaştırılmasıdır.

Antibiyotikli çimento, aşağıdaki kriterlere uygun olarak hazırlanmalıdır:

- Uygun antibiyotik
- Bakterisidal etki (klindamisin hariç)
- Toz form (asla sıvı olmayan)
- PMMA tozunun en fazla %10'u oranında antibiyotik.

Antibiyotikler (örn. vankomisin) çimentonun polimerizasyonunu değiştirebilir.

Modern çimentolama teknikleri uygulanmalıdır. Diz replasmanı sırasında iyi bir çimento-kemik arayüzü elde etmek için çimento uygulaması öncesi turnikenin şişirilmiş olması gerekmektedir.

Lokal antibiyotikli boşluk doldurucuların kullanılmasının sonrasında sistemik antibiyotik toksisitesi çok nadir görülen bir komplikasyondur. Bu durum, sıklıkla ameliyathanede hazırlanan boşluk dolduruculara aşırı doz antibiyotik eklenmesi sonucu oluşur. Toz antibiyotiğin 4.5 gr'dan fazlasının, sementin dayanıklılığını azaltacağı belirtilmektedir.^[90]

Boşluk doldurucuların kullanımı ile oluşan diğer komplikasyonlar ise dislokasyon ve instabilite, implantın kırılması, distal migrasyon, periprotetik kırıklar, progresif kemik kaybı olarak sayılabilir. Komplikasyonları en aza indirmek için cerrahi tekniğe dikkat edilmelidir.

İlk aşama sonrası antibiyotik tedavisi enfeksiyonla mücadelenin en önemli aşamalarından biridir. Önerilen antibiyotik tedavisi kalça protezleri için en az üç ay diz protezleri için ise altı aydır.

Parenteral tedavi en az 4-6 hafta uygulanmalıdır. Verilecek antibiyotik tedavisi izole edilecek mikroorganizmaya yönelik spesifik antibiyotik olmalıdır. Kullanılacak parenteral antibiyotik tedavisi hastanın genel durumu, eşlik eden hastalıkları, izole edilen mikroorganizma, yaranın durumuna göre enfeksiyon hastalıkları uzmanının görüşü alınarak planlanmalıdır. Parenteral tedavi süresince hastada WBC, ESR, CRP aralıklı olarak takip edilmelidir. İlk aşama cerrahisi sonrası erken dönemde bu akut faz reaktanlarının yüksek olması beklenmelidir. Akut faz reaktanlarının yavaş yavaş azalması ile 4-6 hafta sonra parenteral tedavi sonlandırılarak oral antibiyotik tedavisine geçilebilir. Bu belirteçlerin yüksek kalması durumunda ise tekrarlayan debridmanlar ve boşluk doldurucuların yenilenmesi ve parenteral tedavinin devamı gerekebilmektedir.

Hastanın yara yeri sorunu olmaması, akut faz reaktanlarının normal değerlere dönmesi ve planlanan antibiyotik süresinin tamamlanması ile ikinci aşama protez implantasyonu planlanmalıdır. Hasta antibiyotik tedavisinin kesilmesinden en az iki hafta sonra, enfeksiyon ve akut faz reaktanları açısından tekrar değerlendirilmelidir. İkinci aşamada yeniden tüm doku planlarından biyopsi ve mikrobiyolojik örnekleme yapılmalıdır. Ameliyat sırasında patolojik

inceleme için “frozen section” gönderilmesi uygundur. Her sahada dokuz ve üzerinde parçalı görülmesi durumunda kalıcı protezin uygulanması geciktirilebilir

İkinci aşama sonrası alınan kültür ve doku örneklerinde enfeksiyon saptanmaz ise antibiyotik tedavisi yara iyileşmesi tamamlanana kadar (yaklaşık 2 hafta) parenteral olarak devam ettirilir. Enfeksiyonun tekrar saptanması durumunda ise antibiyotik ile baskılamaya 3-6 ay devam edilebilir, debridman ve yıkama tekrarlanabilir veya protez ve yabancı cisimlerin tamamen kalıcı olarak çıkarılması düşünülebilir.

Her hastanın tanı ve tedavisi kendine özgü bir planlama gerektirir. Tedavinin planlanması ve uygulanması sırasında, hastanın gereksinim ve beklentileri ile cerrahın bilgi birikimi ve deneyimi son derece önemlidir. Mikroorganizmanın izolasyonu ve etkili antibiyotik kullanımı tedavinin başarı şansını artırmaktadır. Bu süreçte enfeksiyon hastalıkları uzmanı ile işbirliği yapılmasının gerekli olduğu düşünülmektedir. Enfekte protezlerin revizyonu ile enfeksiyon kontrolü sağlansa bile, ortaya çıkabilecek diğer komplikasyonlar nedeniyle sonuç iki aşamalı revizyon ameliyatı sonrasında her zaman yüz güldürücü olmamaktadır. Tüm doğabilecek sonuçların hasta ile tartışılarak hastanın da tedavi sürecinin bir parçası olması sağlanmalıdır.

Aşırı düşkün, ek hastalığı fazla olan veya sonraki cerrahileri kabul etmeyen hastalarda, antibiyoterapi ile enfeksiyonun baskılanması da bir seçenek olarak yer almaktadır.

Antibiyoterapinin sonlandırılması ve ikinci aşamaya geçiş için kesin belirteçler olmasa da, klinik iyileşme ve ESR ile CRP değerlerinde devam eden azalmaya göre karar verilebilir.^[91]

İkinci aşamanın zamanlaması ile ilgili kanıta dayalı kesin bilgiler ve belirteçler olmadığı gibi, iki aşama arasındaki sürenin ve antibiyoterapi süresinin ne kadar olması gerektiğine dair literatürde bir fikir birliği de yoktur. İkinci aşamaya geçmeden önce enfeksiyonun eradike edildiğinden emin olmak için, eklem aspiratının kültürünü önerenler vardır. Pek çok yazar ise, ponksiyon için 2–4 hafta antibiyotiksiz bekleme dönemi gerektiğini, iki haftaya kadar da kültür için beklenmesinin süreci uzattığını, ayrıca yer kaplayıcının salgıladığı antibiyotiklerin de üremeyi engelleyebileceğini ileri sürerek, aspirasyona gerek olmadığını belirtmektedirler.^[91]

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Çalışma Düzeni

Serum D-Dimer seviyesinin periprostetik eklem enfeksiyonlarının tanı ve tedavisinde yol gösterici yönünün incelenmesi adlı tez çalışmamız için 05.06.2018 tarihinde etik kurul

onayı alınmıştır. Araştırmaya 24.07.2018-01.05.2018 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji AD'nda diz ve kalça eklemi için primer ve revizyon artroplastisi cerrahisi yapılan hastalar prospektif olarak incelendi. Hastaların demografik bilgileri, operasyon tarihleri, ESR, CRP ve WBC değerleri, ameliyat esnasında eklemden ve cerrahi sahadan gönderilen kültürde izole edilen mikroorganizmalar ve eklem sıvısından strip testi ile bakılan lökosit esteraz değerleri kaydedildi.

5.2. Çalışma Değişkenleri

Hastaların cinsiyet, yaş, ESR, CRP, WBC, eklemden ve cerrahi alandan alınan kültürlerde izole edilen mikroorganizma ve eklemden alınan sıvıda Lökosit Esteraz bakılarak bu veriler kaydedildi.

Revizyon cerrahisi planlanan hastalar MSIS kriterlerine göre septik ve aseptik olarak ayrıldı.

Bu kriterler;

- Eklemle (protezele) ilişkili sinus yolu varlığında veya
- Etkilenen (protezli) eklemde elde edilen ≥ 2 doku veya sıvı örneğinden kültür ile izole edilen ve fenotip olarak eş olan patojen varlığında veya

Aşağıdaki beş minör kriterden üçünün bulunması durumunda PPE tanısı konabilir:

- ESR ve CRP konsantrasyonunda artış
- WBC sayısında artış veya Lökosit Esteraz Strip Testi'nin ++ olması
- Sinoviyal sıvı Polimorfonükleer Nötrofil (PMN) yüzdesinde (%) artış
- Protez çevresindeki dokunun pozitif histolojik analizi
- Tek bir pozitif kültür

CRP düzeyinin >10 mg/dL ve ESR >20 mm/saat olması yüksek olarak değerlendirildi.^[92]

ESR, CRP, WBC değerleri hastalar mevcut şikayetleri ile polikliniğe başvurdukları esnada, D-dimer değerleri ise hastaların cerrahi endikasyon belirlendikten sonra ameliyat öncesi anestezi hazırlıkları esnasında alındı.

Alınan iki veya daha fazla sinoviyal sıvı veya protez çevresi kültüründe aynı mikroorganizmanın üremesi veya tek bir kültürde S.aureus gibi virülen bir mikroorganizma üremesi enfeksiyon olarak kabul edildi. Koagülaz negatif stafilokok gibi tek bir mikroorganizma üremesi ise cilt kontaminasyonu olarak kabul edildi.

Hastalar primer gonartroz ve koksartroz nedeniyle total diz ve total kalça protezi cerrahisi yapılan (Grup 1), periprostetik enfeksiyon nedeniyle revizyon cerrahisi ve reimplantasyon yapılan (Grup 2), aseptik gevşeme nedeniyle tek aşamalı revizyon cerrahisi yapılan (Grup3) olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Hastalardan alınan tam kan sayımı, CRP, ESR ve D-Dimer seviyeleri kaydedildi. Tam kan sayımı Coulter yöntemi ile, CRP (mg/l) değeri TURB yöntemi ile, D-Dimer (mg/l) KOA yöntemi ile, ESR (mm/saat) ise WESTER-GREN yöntemi ile hastanemiz Fikret Baysal Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı.

Hastadan alınan kültürler revizyon cerrahisi sırasında alınan doku örneklerinden ve eklem sıvısından elde edildi. Eklemde alınan sıvı, kapsül açılmadan önce enjektör yardımıyla alındı, ameliyat esnasında rutinde idrar tahlilinde kullanılan *strip testi* ile lökosit esteraz değerlendirildi ve bekletilmeden en az 3 ve en fazla 6 olacak şekilde pediatrik kültür şişelerine ekilerek enfeksiyon laboratuvarına gönderildi. Doku örneği alınırken elektrokoter kullanılmamasına ve örneğin keskin disseksiyon ile alınmasına özen gösterildi.

5.3. Bulgular

Çalışmaya toplam 60 hasta dahil edildi. RA ve benzeri sistemik inflamatuvar hastalığı bulunan hastalar, bu hastalıklar kendi başlarına D-dimer değerini artırdıklarından dolayı çalışmaya dahil edilmediler.^[93] Dahil edilen hastaların yaş ortalamaları 59.45 ± 10.58 , cinsiyet dağılımı ise 14 (%23.3) erkek, 46 (%76.7) kadın olarak bulunmuştur. Oluşturulan 3 grup arasında cinsiyet ve yaş değişkeninin homojen olarak dağılıp dağılmadığı incelendiğinde yaş bakımından grupların homojen olmadığı ($p=0.036$) farklılığın 1-2 gruplardaki yaşlardan dolayı oluştuğu ancak cinsiyet bakımından homojen olduğu ($p=1$) görülmüştür (Tablo 2).

Tablo 2: Demografik verilerin gruplara göre karşılaştırılması

	GRUP I	GRUP II	GRUP III	p değeri
Yaş	56.81±12.23	64.19±8.20	57.08±7.62	0.036
Cinsiyet				
<i>Erkek</i>	6(%42.9)	5(%35.7)	3(%21.4)	1
<i>Kadın</i>	21(%45.7)	16(%34.8)	9(%19.6)	

*Yaşa ait post hoc karşılaştırmalar: 1-2: $p=0.046$, 1-3: $p=1$, 2-3: $p=0.174$. * p değerleri One Way Anova ve Fisher Freeman Halton testine ait p değerleridir.

3 grup arasında preop D-dimer, CRP, ESR, WBC değerleri bakımından oluşabilecek farklılığı değerlendirmek için yapılan analiz sonucunda elde edilen bulgular aşağıdaki tabloda özetlenmiştir(Tablo 3).

Tablo 3: Çalışmada kullanılan parametre verilerinin gruplara göre karşılaştırılması

	GRUP I	GRUP II	GRUP III	p değeri	Post-hoc p value
Preop D-dimer	0.62(0.19-1.96)	2.94(0.24-7.73)	1.14(0.34-4.65)	p<0.001	1-2: p<0.001 2-3: p=0.045
Preop CRP	3.77(0.55-11.73)	15.45(2.03-241)	3.86(1.28-23.12)	0.001	1-2: p<0.001 2-3: p=0.036
Preop ESR	18(1-42)	50(7-91)	20.50(2-32)	p<0.001	1-2: p<0.001 2-3: p=0.001
WBC	7.10(5-14.8)	7.80(5.4-18.8)	6.15(4.4-8.8)	0.035	2-3: p=0.032

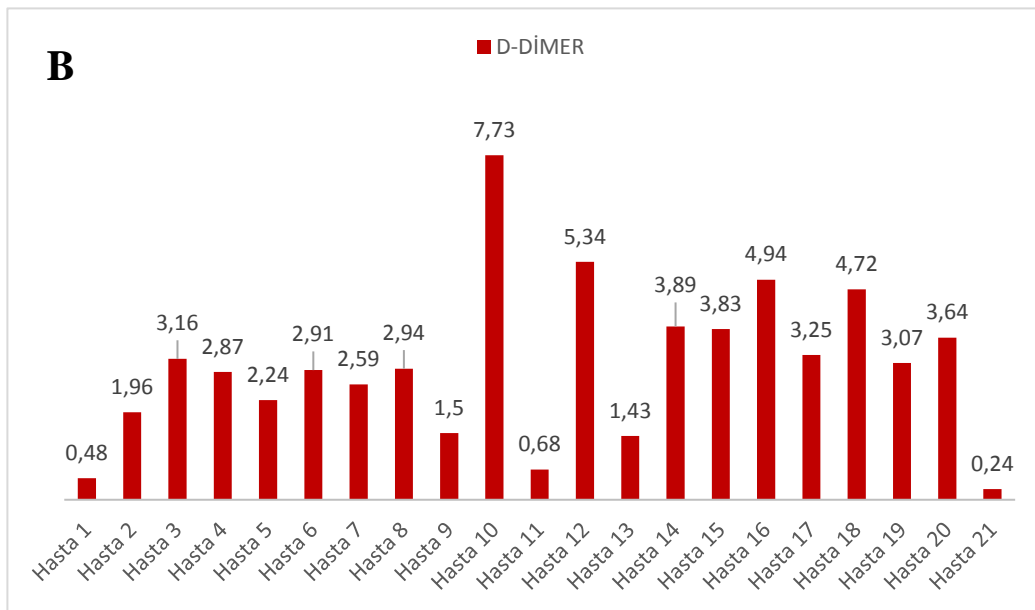
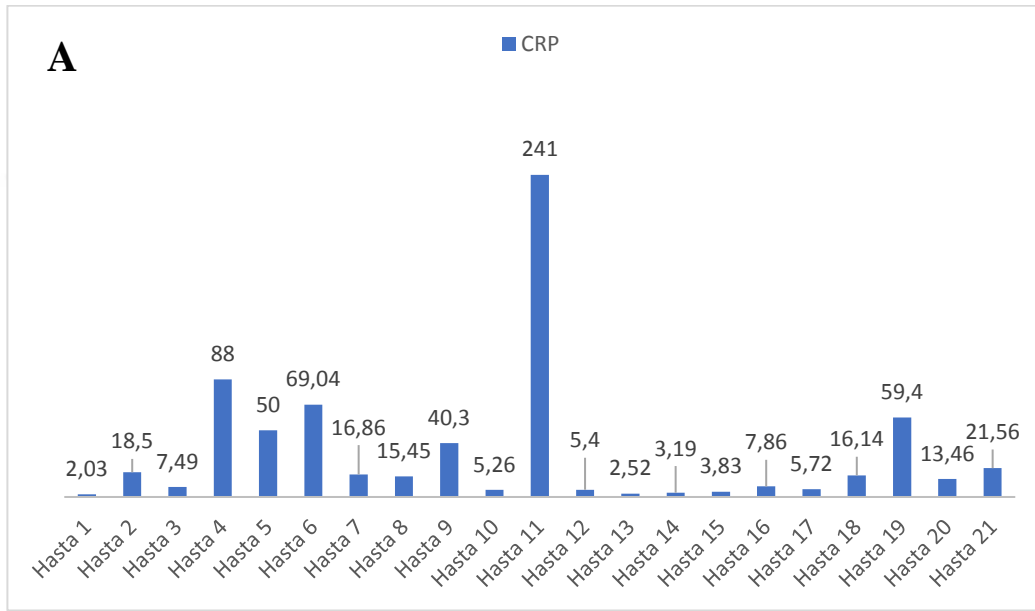
*p değerleri Kruskal Wallis testine ait p değerleridir. * Post hoc p değerleri Dunn testine ait değerlerdir.

Preop D-dimer değerleri üç grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmıştır (p<0.001). Hangi gruplar arasında farklılık olduğunu belirlemek için yapılan post hoc test sonucunda 1-2 ve 2-3 grupları arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Buna göre 2. grubun preop D-dimer değerleri 1 ve 3. gruba göre daha yüksektir.

Preop CRP değerleri üç grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmıştır (p=0.001). Hangi gruplar arasında farklılık olduğunu belirlemek için yapılan post hoc test sonucunda 1-2 ve 2-3 grupları arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Buna göre 2. grubun preop CRP değerleri 1 ve 3. gruba göre daha yüksektir.

Preop ESR değerleri üç grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmıştır ($p<0.001$). Hangi gruplar arasında farklılık olduğunu belirlemek için yapılan post hoc test sonucunda 1-2 ve 2-3 grupları arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Buna göre 2. grubun preop sedim değerleri 1 ve 3. gruba göre daha yüksektir.

WBC değerleri üç grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmıştır ($p=0.035$). Hangi gruplar arasında farklılık olduğunu belirlemek için yapılan post hoc test sonucunda 2-3 grupları arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. 2. grubun WBC değerlerinin 3. gruba göre daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır.



Grafik 1: Grup 2 hastaların (A) CRP değerleri, (B) D-dimer değerleri

Tablo 4: Grup 2 hastalarda D-dimer ve CRP değerleri arasındaki ilişki

		Preop CRP	
Sperman's rho	Preop D-dimer	r	-0.364
		p-value	0.105

*r: korelasyon katsayısıdır.

Grup 2 hastalardaki D-dimer ve CRP değerleri arasına istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (r=-0.364 p=0.105).

Tablo 5: Grup 2 hastalarda üreyen etken ile ESR, CRP ve D-dimer ilişkisi

		Mean	Std. Deviation	p-value
Preop ESR	Üreme yok	41.00	17.17	0.079
	Yüksek virülans	70.50	18.83	
	Düşük virülans	46.25	24.41	
	Diğer	33.33	24.01	
Preop CRP	Üreme yok	30.95	24.45	0.076
	Yüksek virülans	78.26	85.59	
	Düşük virülans	8.21	5.17	
	Diğer	11.33	8.44	
Preop D-dimer	Üreme yok	1.56	1.16	0.177
	Yüksek virülans	3.13	1.69	
	Düşük virülans	4.04	1.66	
	diğer	2.03	1.58	

Çalışmamıza dahil edilen ve revizyon 1.aşamadan önce D-dimer görülen hastaların perop gönderilen kültürlerinin tümünde üreme oldu. Revizyon 2.aşamadan önce D-dimer gönderilen hastaların ise 5'inde perop gönderilen kültürlerde üreme oldu. Stafilococcus aureus ve Pseudomonas aeruginosa yüksek virülans, Stafilococcus epidermidis gibi diğer stafilocoklar düşük virülans, diğer etkenler ise diğer şeklinde ve üreme olmayan hastalar ayrı bir grup şeklinde gruplandırıldı. Bu gruplar ile ESR, CRP ve D-dimer değer ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü (p>0.05).

5.4. Yöntem

Verilerin dağılımı Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılıma sahip olan üç ya da daha fazla grup karşılaştırmalarında One Way Anova testi kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan üç ya da daha fazla grup karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistikleri n(%), med(min-max), ort±standart sapma olarak verilmiştir. Post hoc testi olarak Bonferroni ve Dunn testi kullanılmıştır. Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 22.0 programında $\alpha=0.05$ anlamlılık seviyesinde analiz edilip raporlanmıştır.

6. TARTIŞMA

Yaşlı nüfusun artmasıyla birlikte total eklem artroplastisine ihtiyaç artmıştır. Etkinliği ve hasta memnuniyeti kanıtlanmış, geçen on sene içinde dünya çapında en çok uygulanan operasyonlardan biridir. Ancak bu prosedürün komplikasyonları ortopedik cerrahinin en zorlayıcı durumlarını oluşturmaktadır. Total eklem artroplastisi sonrası septik gevşeme hastaların %1-4' ünde görülmektedir.^[94] Diğer bir komplikasyon olan aseptik gevşemenin, septik gevşemeden ayırımının yapılması gerekmektedir. Tedavi protokolleri tamamen farklı olduğundan mutlaka ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Son zamanlarda, sinoviyal sıvı biyobelirteçlerinin PPE tanısını koymada yararlı olduğu gösterilmiştir. PPE tanısı için sinoviyal sıvıda alfa-defensin ve CRP'nin kombine ölçümü, % 97 duyarlılık ve % 100 özgüllük göstermiştir.^[95] Ancak alfa-defensin'in pahalı bir tetkik olması klinisyenleri ayırıcı tanıda farklı belirteçleri araştırmaya itmiştir. Bu ayırıcı tanı için birçok parametre literatürde ortaya konulmuş olmakla birlikte güncel literatürde serum markerı olan D-dimer üzerinde yapılan öncü çalışmalar merak uyandırmıştır.

D-dimer, plazminin fibrin pıhtı parçalanmasının ardından kana salınan bir fibrin bozunum ürünüdür. D-dimer, VTE için tarama algoritmasına yardımcı olan spesifik olmayan bir serum markerı olmasına rağmen, yakın zamanda PPE'nin tanısı için biyobelirteç olarak ve aynı zamanda reimplantasyonun zamanlaması açısından yol göstermiştir.^[95]

Ribera ve diğ. sinoviyal sıvı D-dimer konsantrasyonunun septik eklem hastalığı olan taylarda 15 kat arttığını, D-dimerin eklemde iltihaplanma veya enfeksiyona aracılık etmede yer aldığı inancını onayladığını göstermiştir. Artan fibrinolitik aktivitenin ve D-dimer gibi yan ürünlerin üretilmesinin, enfekte olan organizmaları veya enflamatuar hücreleri lokalize ettiğine

ve böylece bunların sistemik hasara yol açmalarını önlediğine inanılmaktadır. Bu fibrinolitik aktivitenin yan ürünü de sistemik dolaşıma geçer ve böylece ölçülebilir. [62]

Primer ve revizyon artroplasti hastalarının dahil edildiği prospektif bir çalışmada, serum D-dimer % 89.5 duyarlılık ve % 92.8 özgüllüğü ile hem ESR hem de serum CRP'yi geride bırakmıştır. Bu çalışmada PPE tanısı için serum D-dimer için optimal kesim değeri olarak 850 ng/ml eşik değeri hesaplanmıştır. [95]

Yaptığımız çalışmada PPE tanısı alan grupta preop D-dimer değerinin aseptik gevşeme olan ve primer artroplasti yapılan hasta grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. PPE tanılı grupta 11 hastadan revizyon cerrahisinin 1. aşamasından önce 10 hastadan ise revizyon cerrahisinin 2. aşamasından önce D-dimer gönderildi.

Revizyon 2. aşamadan önce D-dimer gönderilen hastaların 5'inde perop gönderilen kültürlerde üreme oldu. Kültürlerinde üreme olan hastaların reimplantasyon öncesi gönderilen CRP ve ESR değerleri normaldi, ancak üreme olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında, üreme olmayan hastalarda olduğu gibi D-dimer değerleri yüksek idi.

Revizyon 1. aşamadan önce ve 2. aşamadan önce D-dimer gönderilen hastalar kendi aralarında D-dimer değerleri kıyaslandığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Lee ve ark.'nın yaptığı çalışmada D-dimer değerinin postoperatif 1. günde keskin bir şekilde yükseldiği ve doruğa çıktığı (en yüksek seviye 4.5 µg / dl), postoperatif 2. günde neredeyse başlangıç seviyesine gerilediği, ardından yavaş yavaş tekrar yükseldiği ve postoperatif 2. haftada ikinci zirveye ulaştığı ve postoperatif 6. haftada neredeyse normal seviyeye düştüğü gösterilmiştir. [96] Çalışmamıza dahil edilen revizyon 2. aşama yapılan hastalardan sadece bir tanesinin revizyonu 6. haftada yapılmışken diğer 9 hastanın revizyonu ise 8. hafta ve sonrasında yapıldı. Bu hastaların minimum 6 ay yapılan takiplerinde perop kültürlerinde üreme olsun ya da olmasın hiçbirinde re-enfeksiyon gerçekleşmedi. Bu hastaların da D-dimer değerinin revizyon 1. aşamadan önce D-dimer gönderilen hastalar gibi yüksek olması, D-dimer değerinin reimplantasyon için yol gösterici özelliğinin kısıtlı olduğunu gösterdi.

Grup 2'de yer alan hastalarda etkene özel olarak incelenen ESR, CRP ve D-dimer değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark olmaması, bu değerlerin kültürde üreyen etkenden etkilenmediğini ve yüksek olan değerlerin yüksek virülans veya düşük değerlerin düşük virülans bakterilerle ilişkilendirilemeyeceğini gösterdi.

Grup 2’de yer alan hastaların D-dimer ve CRP değerleri arasında istatistiksel olarak bir korelasyon olmadığı görüldü. Bu bulgu D-dimer ve CRP değerlerinin PPE tanısında ayrı birer parametre olarak kullanılması gerektiğini gösterdi.

Çalışmamızda serum CRP ve serum ESR literatürle benzer şekilde enfekte grupta yüksek çıkmıştır.^[52]

Çalışmamızın zayıf yönlerinden biri 60 hasta gibi kısıtlı sayıda hasta olmasıdır. Literatürde de yeterli sayıda çalışma olmaması bu tür çalışmaların desteklenme ihtiyacını ortaya çıkarmıştır. Yüksek D-dimer konsantrasyonu ile ortaya çıkan artan fibrin üretimi, kanser, enfeksiyon, iltihaplanma, cerrahi, yaralanmalar, kanamalar ve diğer klinik durumlarda da gözlenebilir. Bu, yüksek D-dimer seviyesinin testin düşük özgüllüğü nedeniyle doğrulayıcı bir değere sahip olmadığı anlamına gelebilir.^[95] Bu nedenle çalışmamızın kısıtlı yönlerinden biri de eklem dışı enfeksiyonu olan hastaların kontrol grubu şeklinde çalışmaya dahil edilmemiş olması olabilir. Çalışmamızda D-dimer değerleri enfekte grupta anlamlı olarak farklı çıkmasına rağmen gerek örnek sayısı gerekse tek bir çalışmayla karar verilemeyeceği için eşik değerleri, sensitivite ve spesifite hesaplanması yapılmamıştır.

Literatürde son dönemde PPE tanısı üzerine merakla gerçekleştirilen yeni çalışmaların sonuçlarının da yayınlanması ile bir serum markerı olan D-dimer’in PPE tanısındaki yönü daha güçlü şekilde ortaya çıkacaktır.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda değerlendirilen veriler istatistiksel olarak bakıldığında PPE tanısını alan hastalarda serum D-dimer değerlerinin primer artroplastisi yapılan ve aseptik gevşeme nedeniyle revizyon yapılan hastalara göre daha yüksek olduğu görüldü. Bu veri D-dimer’in PPE tanısında kullanılabileceğini gösterdi.

PPE tanısı ile 2 aşamalı revizyon planlanan hastaların 11’inde revizyon 1. aşamadan önce, 10’unda ise revizyon 2. aşamadan önce gönderilen serum D-dimer değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değer çıkmaması reimplantasyon zamanını belirlemede D-dimer değerinin yol gösterici yönünün olmadığını gösterdi.

Serum D-dimer ölçümü, PPE’nin erken tespiti için etkili bir tarama aracı olabilen, yaygın olarak bulunan ve erişilebilir bir testtir. Bununla birlikte, bu bulguları çoğaltmak ve D-

dimer'in diğer daha yerleşik serum markerlerine kıyasla göreceli test performansını onaylamak için daha fazla validasyon çalışması gereklidir.



8.ÖZET

Amaç:

Çalışmamızda periprostetik eklem enfeksiyonu (PPE) olan hastalarda serum D-dimer seviyelerini inceleyerek, bu enfeksiyonlarda D-dimer seviyelerindeki yükselmenin tarama testi olarak kullanılıp kullanılmayacağını ve tedavi takibinde yol gösterici yönünü incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem:

Çalışmamıza primer artroplasti yapılan 27 hasta, PPE nedeniyle revizyon yapılan 21 hasta ve aseptik gevşeme nedeniyle revizyon yapılan 12 hasta olmak üzere toplam 60 hasta dahil edildi. PPE tanılı grupta 11 hastadan revizyon cerrahisinin 1.aşamasından önce, 10 hastadan ise revizyon cerrahisinin 2.aşamasından önce D-dimer bakıldı. Preop D-dimer, CRP, ESR, WBC değerlerinde 3 grup arasında farklılık olup olmadığı karşılaştırıldı.

Bulgular:

PPE tanısı alan grupta preop D-dimer değerinin aseptik gevşeme olan ve primer artroplasti yapılan hasta grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca bu grupta CRP, ESR ve WBC değerleri de istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir.

Sonuç:

Serum D-dimer ölçümü, PPE tanısında kullanılabilir kolay ve ucuz bir test olarak yer alabilir. PPE tanısında yol gösterici olan bu testin güvenilirliğini ispatlayacak daha geniş hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

9.SUMMARY

Aim:

In this study, we aimed to investigate serum D-dimer levels in patients with periprosthetic joint infection (PPI) and to determine whether elevation of D-dimer levels could be used as screening test in these infections and to investigate the guiding aspect of treatment follow-up.

Patients and Methods:

A total of sixty patients; 27 patients undergoing primary arthroplasty, 21 patients undergoing revision for PPI and 12 patients undergoing revision for aseptic relaxation were included in the study. In the PPI group, D-dimer was evaluated before the first stage of revision surgery for 11 patients and before the second stage of revision surgery for 10 patients. Preop D-dimer, CRP, ESR, WBC values were compared between three groups.

Findings:

The preop D-dimer levels in the PPI group were statistical significantly higher when compared to the patients with aseptic relaxation and primary arthroplasty. CRP, ESR and WBC values were also statistical significantly higher in this group.

Result:

Serum D-dimer can be used as an easy and inexpensive test for the diagnosis of PPI. Larger patient studies are needed to prove the reliability of this test which provides guidance in the diagnosis of PPI.

10.KAYNAKLAR

1. Bozic KJ. The Impact of Infection After Total Hip Arthroplasty on Hospital and Surgeon Resource Utilization. *The Journal of Bone and Joint Surgery (American)* 2005;87:1746. doi:10.2106/jbjs.d.02937.
2. Fisman DN, Reilly DT, Karchmer AW, Goldie SJ. Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness of 2 Management Strategies for Infected Total Hip Arthroplasty in the Elderly. *Clinical Infectious Diseases* 2001;32:419–30. doi:10.1086/318502.
3. Hanssen AD, Rand JA. Instructional Course Lectures, The American Academy of Orthopaedic Surgeons - Evaluation and Treatment of Infection at the Site of a Total Hip or Knee Arthroplasty*†. *The Journal of Bone & Joint Surgery* 1998;80:910–22. doi:10.2106/00004623-199806000-00016.
4. Clohisey JC, Calvert G, Tull F, McDonald D, Maloney WJ. Reasons for Revision Hip Surgery. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2004;429:188–92. doi:10.1097/01.blo.0000150126.73024.42.
5. Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E, Ong K, Vail TP, Berry DJ. *The epidemiology of revision total hip arthroplasty in the United States. J Bone Joint Surg Am* 2009;91:128–33. doi:10.15417/1881.
6. Berend KR, Lombardi AV, Morris MJ, Bergeson AG, Adams JB, Sneller MA. Two-stage Treatment of Hip Periprosthetic Joint Infection Is Associated With a High Rate of Infection Control but High Mortality. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2012;471:510–8. doi:10.1007/s11999-012-2595-x.
7. Zmistowski B, Karam JA, Durinka JB, Casper DS, Parvizi J. Periprosthetic Joint Infection Increases the Risk of One-Year Mortality. *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume* 2013;95:2177–84. doi:10.2106/jbjs.l.00789.
8. Kurtz SM, Lau E, Watson H, Schmier JK, Parvizi J. Economic Burden of Periprosthetic Joint Infection in the United States. *The Journal of Arthroplasty* 2012;27. doi:10.1016/j.arth.2012.02.022.
9. Proceedings of the International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection. *Journal of Orthopaedic Research* 2014;32:i-i. doi:10.1002/jor.22528.
10. Kurtz SM, Lau E, Schmier J, Ong KL, Zhao K, Parvizi J. Infection Burden for Hip and Knee Arthroplasty in the United States. *The Journal of Arthroplasty* 2008;23:984–91. doi:10.1016/j.arth.2007.10.017.
11. Ridgeway S, Wilson J, Charlet A, Kafatos G, Pearson A, Coello R. *Infection of the surgical site after arthroplasty of the hip. J Bone Joint Surg Br* 2005;87:844–50. doi:10.1055/b-0034-4967.
12. Jämsen E, Huhtala H, Puolakka T, Moilanen T. Risk Factors for Infection After Knee

- Arthroplasty. *The Journal of Bone and Joint Surgery-American* Volume 2009;91:38–47. doi:10.2106/jbjs.g.01686.
13. Kim M-K, Patel RA, Shinn AH, Choi SY, Byun HJ, Huh CH, Park KC, Youn SW. Evaluation of gender difference in skin type and pH. *J Dermatol Sci* 2006;41:153–6. doi:10.15417/1881.
14. Herwaldt LA, Cullen JJ, French P, Hu J, Pfaller MA, Wenzel RP, et al. Preoperative Risk Factors for Nasal Carriage of *Staphylococcus aureus*. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2004;25:481–4. doi:10.1086/502426.
15. Lübbecke A, Stern R, Garavaglia G, Zurcher L, Hoffmeyer P. Differences in outcomes of obese women and men undergoing primary total hip arthroplasty. *Arthritis & Rheumatism* 2007;57:327–34. doi:10.1002/art.22542.
16. Kalmeijer MD, Nieuwland-Bollen EV, Bogaers-Hofman D, Baere GAD, Kluytmans JA. Nasal Carriage of *Staphylococcus aureus*: Is a Major Risk Factor for Surgical-Site Infections in Orthopedic Surgery. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2000;21:319–23. doi:10.1086/501763.
17. Namba RS, Inacio MC, Paxton EW. Risk Factors Associated with Deep Surgical Site Infections After Primary Total Knee Arthroplasty. *The Journal of Bone and Joint Surgery-American* Volume 2013;95:775–82. doi:10.2106/jbjs.1.00211.
18. Namba RS, Paxton L, Fithian DC, Stone ML. Obesity and Perioperative Morbidity in Total Hip and Total Knee Arthroplasty Patients. *The Journal of Arthroplasty* 2005;20:46–50. doi:10.1016/j.arth.2005.04.023.
19. Malinzak RA, Ritter MA, Berend ME, Meding JB, Olberding EM, Davis KE. Morbidly Obese, Diabetic, Younger, and Unilateral Joint Arthroplasty Patients Have Elevated Total Joint Arthroplasty Infection Rates. *The Journal of Arthroplasty* 2009;24:84–8. doi:10.1016/j.arth.2009.05.016.
20. Moucha CS, Clyburn T, Evans RP, Prokuski L. *Modifiable risk factors for surgical site infection. J Bone Joint Surg Am* 2011;93:398–404. doi:10.1107/s0108270113015370/sk34882csup5.hkl.
21. Berbari EF, Osmon DR, Lahr B, Eckel-Passow JE, Tsaras G, Hanssen AD, et al. The Mayo Prosthetic Joint Infection Risk Score: Implication for Surgical Site Infection Reporting and Risk Stratification. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2012;33:774–81. doi:10.1086/666641.
22. Møller AM, Villebro N, Pedersen T, Tønnesen H. Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial. *The Lancet* 2002;359:114–7. doi:10.1016/s0140-6736(02)07369-5.
23. Dowsey MM, Choong PFM. Obese Diabetic Patients are at Substantial Risk for Deep Infection after Primary TKA. *Clinical Orthopaedics and Related Research®* 2008;467:1577–81. doi:10.1007/s11999-008-0551-6.

24. Tønnesen H, Nielsen P, Lauritzen J, Møller A. Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice. *British Journal of Anaesthesia* 2009;102:297–306. doi:10.1093/bja/aen401.
25. Tønnesen H. Alcohol abuse and postoperative morbidity. *Dan Med Bull* 2003;50:139–60. doi:10.7193/dm.079.113.130.
26. Lai K, Bohm ER, Burnell C, Hedden DR. Presence of Medical Comorbidities in Patients With Infected Primary Hip or Knee Arthroplasties. *The Journal of Arthroplasty* 2007;22:651–6. doi:10.1016/j.arth.2006.09.002.
27. Mraovic B, Suh D, Jacovides C, Parvizi J. Perioperative Hyperglycemia and Postoperative Infection after Lower Limb Arthroplasty. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2011;5:412–8. doi:10.1177/193229681100500231.
28. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet* 1998;352:837–53. doi:10.1016/s0140-6736(98)07019-6.
29. Howe CR, Gardner GC, Kadel NJ. Perioperative Medication Management for the Patient With Rheumatoid Arthritis. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 2006;14:544–51. doi:10.5435/00124635-200609000-00004.
30. Grennan DM. Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2001;60:214–7. doi:10.1136/ard.60.3.214.
31. Momohara S, Kawakami K, Iwamoto T, Yano K, Sakuma Y, Hiroshima R, et al. Prosthetic joint infection after total hip or knee arthroplasty in rheumatoid arthritis patients treated with nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Modern Rheumatology* 2011;21:469–75. doi:10.1007/s10165-011-0423-x.
32. Malone DL, Genuit T, Tracy J, Gannon C, Napolitano LM. Surgical Site Infections: Reanalysis of Risk Factors. *Journal of Surgical Research* 2002;103:89–95. doi:10.1006/jsre.2001.6343.
33. Cordero-Ampuero J, Esteban J, García-Rey E. Results after Late Polymicrobial, Gram-negative, and Methicillin-resistant Infections in Knee Arthroplasty. *Clinical Orthopaedics and Related Research®* 2010;468:1229–36. doi:10.1007/s11999-009-1224-9.
34. Naito M, Ogata K, Shiota E, Nakamoto M, Goya T. Hip arthroplasty in haemodialysis patients. *The Journal of Bone and Joint Surgery British Volume* 1994;76-B:428–31. doi:10.1302/0301-620x.76b3.8175847.
35. McCleery MA, Leach WJ, Norwood T. Rates of infection and revision in patients with renal disease undergoing total knee replacement in Scotland. *The Journal of Bone and Joint Surgery British Volume* 2010;92-B:1535–9. doi:10.1302/0301-620x.92b11.23870.

36. Aggarwal VK, Tischler EH, Post ZD, Kane I, Orozco FR, Ong A. Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Total Joint Arthroplasty Increase Hospital Burden. *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume* 2013;95:1606–11. doi:10.2106/jbjs.l.00882.
37. Greenky M, Gandhi K, Pulido L, Restrepo C, Parvizi J. Preoperative Anemia in Total Joint Arthroplasty: Is It Associated with Periprosthetic Joint Infection? *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2012;470:2695–701. doi:10.1007/s11999-012-2435-z.
38. Borghi B, Casati A. Incidence and risk factors for allogenic blood transfusion during major joint replacement using an integrated autotransfusion regimen. *European Journal of Anaesthesiology* 2000;17:411–7. doi:10.1097/00003643-200007000-00002.
39. Silva M, Luck JV. Long-Term Results of Primary Total Knee Replacement in Patients with Hemophilia. *The Journal of Bone & Joint Surgery* 2005;87:85–91. doi:10.2106/jbjs.c.01609.
40. Norian JM, Ries MD, Karp S, Hambleton J. Total Knee Arthroplasty in Hemophilic Arthropathy. *The Journal of Bone & Joint Surgery* 2002;84:1138–41. doi:10.2106/00004623-200207000-00007.
41. Vichinsky EP, Neumayr LD, Haberkern C, Earles AN, Eckman J, Koshy M, et al. The perioperative complication rate of orthopedic surgery in sickle cell disease: Report of the national sickle cell surgery study group. *American Journal of Hematology* 1999;62:129–38. doi:10.1002/(sici)1096-8652(199911)62:3<129::aid-ajh1>3.3.co;2-a.
42. Hernigou P, Zilber S, Filippini P, Mathieu G, Poignard A, Galacteros F. Total THA in Adult Osteonecrosis Related to Sickle Cell Disease. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2008;466:300–8. doi:10.1007/s11999-007-0069-3.
43. Rijen MV, Bonten M, Kluytmans J, Weinstein R, Wenzel R. Mupirocin ointment for preventing *Staphylococcus aureus* infections in nasal carriers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006. doi:10.1002/14651858.cd006216.
44. Trautmann M, Stecher J, Hemmer W, Luz K, Panknin H. Intranasal Mupirocin Prophylaxis in Elective Surgery. *Chemotherapy* 2007;54:9–16. doi:10.1159/000112312.
45. Parvizi J, Miller AG, Gandhi K. Multimodal Pain Management After Total Joint Arthroplasty. *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume* 2011;93:1075–84. doi:10.2106/jbjs.j.01095.
46. Blasco-Colmenares E, Perl TM, Guallar E, Baumgartner WA, Conte JV, Alejo D, et al. Aspirin Plus Clopidogrel and Risk of Infection After Coronary Artery Bypass Surgery. *Archives of Internal Medicine* 2009;169:788. doi:10.1001/archinternmed.2009.42.
47. Nandi S, Aghazadeh M, Talmo C, Robbins C, Bono J. Perioperative Clopidogrel and Postoperative Events after Hip and Knee Arthroplasties. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2012;470:1436–41. doi:10.1007/s11999-012-2306-7.

48. Sachs RA, Smith JH, Kuney M, Paxton L. Does anticoagulation do more harm than good? *The Journal of Arthroplasty* 2003;18:389–95. doi:10.1016/s0883-5403(03)00071-8.
49. Minnema B, Vearncombe M, Augustin A, Gollish J, Simor AE. Risk Factors for Surgical-Site Infection Following Primary Total Knee Arthroplasty. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2004;25:477–80. doi:10.1086/502425.
50. Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *The Bone & Joint Journal* 2013;95-B:1450–2. doi:10.1302/0301-620x.95b11.33135.
51. Schinsky MF, Valle CJD, Sporer SM, Paprosky WG. Perioperative Testing for Joint Infection in Patients Undergoing Revision Total Hip Arthroplasty. *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume* 2008;90:1869–75. doi:10.2106/jbjs.g.01255.
52. Ghanem E, Antoci V, Pulido L, Joshi A, Hozack W, Parvizi J. The use of receiver operating characteristics analysis in determining erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels in diagnosing periprosthetic infection prior to revision total hip arthroplasty. *International Journal of Infectious Diseases* 2009;13. doi:10.1016/j.ijid.2009.02.017.
53. Spangehl MJ, Masri BA, O'connell JX, Duncan CP. Prospective Analysis of Preoperative and Intraoperative Investigations for the Diagnosis of Infection at the Sites of Two Hundred and Two Revision Total Hip Arthroplasties*. *The Journal of Bone & Joint Surgery* 1999;81:672–83. doi:10.2106/00004623-199905000-00008.
54. Cesare PED, Chang E, Preston CF, Liu C-J. Serum Interleukin-6 as a Marker of Periprosthetic Infection Following Total Hip and Knee Arthroplasty. *The Journal of Bone & Joint Surgery* 2005;87:1921–7. doi:10.2106/jbjs.d.01803.
55. Cipriano CA, Brown NM, Michael AM, Moric M, Sporer SM, Valle CJD. Serum and Synovial Fluid Analysis for Diagnosing Chronic Periprosthetic Infection in Patients with Inflammatory Arthritis. *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume* 2012;94:594–600. doi:10.2106/jbjs.j.01318.
56. Della Valle C, Parvizi J, Bauer TW, Dicesare PE, Evans RP, Segreti J, Spangehl M, Watters WC 3rd, Keith M, Turkelson CM, Wies JL, Sluka P, Hitchcock K; American Academy of Orthopaedic Surgeons. *Diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee. J Am Acad Orthop Surg* 2010;18:760–70. doi:10.15417/1881.
57. Gando S. Role of Fibrinolysis in Sepsis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2013;39:392–9. doi:10.1055/s-0033-1334140.
58. Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Faillie J-L, Lissalde-Lavigne G, Lefrant J-Y, Gris J-C. Fibrin-related markers in patients with septic shock: Individual comparison of D-dimers and fibrin monomers impacts on prognosis. *Thrombosis and Haemostasis* 2011;106:1228–30. doi:10.1160/th11-07-0489.

59. Thijs LG, Boer JPD, Groot MCMD, Hack CE. Coagulation disorders in septic shock. *Intensive Care Medicine* 1993;19. doi:10.1007/bf01738944.
60. Bone RC. Modulators of Coagulation. *Archives of Internal Medicine* 1992;152:1381. doi:10.1001/archinte.1992.00400190023007.
61. Rodelo JR, De la Rosa G, Valencia ML, Ospina S, Arango CM, Gómez CI, García A, Nuñez E, Jaimes FA. D-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis. *Am J Emerg Med.* 2012;30:1991-9.
62. Ribera T, Monreal L, Armengou L, Ríos J, Prades M. Synovial Fluid D-Dimer Concentration in Foals with Septic Joint Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2011;25:1113–7. doi:10.1111/j.1939-1676.2011.0758.x.
63. Trampuz A, Hanssen AD, Osmon DR, Mandrekar J, Steckelberg JM, Patel R. Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. *The American Journal of Medicine* 2004;117:556–62. doi:10.1016/j.amjmed.2004.06.022.
64. Wetters NG, Berend KR, Lombardi AV, Morris MJ, Tucker TL, Valle CJD. Leukocyte Esterase Reagent Strips for the Rapid Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection. *The Journal of Arthroplasty* 2012;27:8–11. doi:10.1016/j.arth.2012.03.037.
65. Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J. Diagnosing Periprosthetic Joint Infection: Has the Era of the Biomarker Arrived? *Clinical Orthopaedics and Related Research®* 2014;472:3254–62. doi:10.1007/s11999-014-3543-8.
66. Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J. Combined Measurement of Synovial Fluid α -Defensin and C-Reactive Protein Levels: Highly Accurate for Diagnosing Periprosthetic Joint Infection. *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume* 2014;96:1439–45. doi:10.2106/jbjs.m.01316.
67. Lenski M, Scherer MA. Synovial IL-6 AS Inflammatory Marker in Periprosthetic Joint Infections. *The Journal of Arthroplasty* 2014;29:1105–9. doi:10.1016/j.arth.2014.01.014.
68. Hoells, Borgers L, Gosheger G, Dieckmann R, Schulz D, Gerss J, Harges J. Interleukin-6 in two-stage revision arthroplasty: what is the threshold value to exclude persistent infection before re-implantation? *Bone Joint J* 2015;97:71–5.
69. Parvizi J, McKenzie JC, Cashman JP. Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection Using Synovial C-Reactive Protein. *The Journal of Arthroplasty* 2012;27:12–6. doi:10.1016/j.arth.2012.03.018.
70. Gollwitzer H, Dombrowski Y, Prodinger PM, Peric M, Summer B, Hapfelmeier A, et al. Antimicrobial Peptides and Proinflammatory Cytokines in Periprosthetic Joint Infection. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 2013;95:644–51. doi:10.2106/jbjs.1.00205.

71. Matsen Ko L, Parvizi J. Diagnosis of Periprosthetic Infection: Novel Developments. *Orthop Clin North Am* 2016;47:1–9.
72. Morgan PM, Sharkey P, Ghanem E, Parvizi J, Clohisy JC, Burnett RSJ, et al. The Value of Intraoperative Gram Stain in Revision Total Knee Arthroplasty. *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume* 2009;91:2124–9. doi:10.2106/jbjs.h.00853.
73. Banit DM, Kaufer H, Hartford JM. Intraoperative Frozen Section Analysis in Revision Total Joint Arthroplasty. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2002;401:230–8. doi:10.1097/00003086-200208000-00026.
74. Stroh DA, Johnson AJ, Naziri Q, Mont MA. Discrepancies Between Frozen and Paraffin Tissue Sections Have Little Effect on Outcome of Staged Total Knee Arthroplasty Revision for Infection. *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume* 2012;94:1662–7. doi:10.2106/jbjs.k.01600.
75. Tohtz SW, Müller M, Morawietz L, Winkler T, Perka C. Validity of Frozen Sections for Analysis of Periprosthetic Loosening Membranes. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2009;468:762–8. doi:10.1007/s11999-009-1102-5.
76. Qu X, Zhai Z, Li H, Li H, Liu X, Zhu Z, Wang Y, Liu G, Dai K. PCR-based diagnosis of prosthetic joint infection. *J Clin Microbiol* 2013;5:2742–6.
77. Çakmak S. Ortopedik biyomateryallerde bakteri biyofilm oluşturulması ve sonikasyonu için in vitro model: pilot çalışma 23. Ulusal Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongresi 29 Ekim - 3 Kasım 2013, Antalya.
78. Coventry MB. Treatment of infections occurring in total hip surgery. *Orthop Clin North Am* 1975;6:991–1003.
79. Fitzgerald R, Nolan D, Ilstrup D, Scoy RV, Washington J, Coventry M. Deep wound sepsis following total hip arthroplasty. *The Journal of Bone & Joint Surgery* 1977;59:847–55. doi:10.2106/00004623-197759070-00001.
80. Parvizi J, Diaz-Ledezma C. Diagnosis and Management of Periprosthetic Joint Infection. *JBJS Orthopaedic Highlights: Knee Surgery* 2013;3. doi:10.2106/jbjs.ks.m.00062.
81. Maderazo EG, Judson S, Pasternak H. Late Infections of Total Joint Prostheses. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1988; &NA; doi:10.1097/00003086-198804000-00017.
82. Sendi P, Banderet F, Graber P, Zimmerli W. Clinical comparison between exogenous and haematogenous periprosthetic joint infections caused by *Staphylococcus aureus*. *Clinical Microbiology and Infection* 2011;17:1098–100. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03510.x.
83. Singer J, Merz A, Frommelt L, Fink B. High Rate of Infection Control with One-stage Revision of Septic Knee Prostheses Excluding MRSA and MRSE. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2011;470:1461–71. doi:10.1007/s11999-011-2174-6.

84. Beswick AD, Elvers KT, Smith AJ, Gooberman-Hill R, Lovering A, Blom AW. What is the evidence base to guide surgical treatment of infected hip prostheses? systematic review of longitudinal studies in unselected patients. *BMC Medicine* 2012;10. doi:10.1186/1741-7015-10-18.
85. Zeller V, Lhotellier L, Marmor S, Leclerc P, Krain A, Graff W, Ducroquet F, Biau D, Leonard P, Desplaces N, Mamoudy P. One-stage exchange arthroplasty for chronic periprosthetic hip infection: results of a large prospective cohort study. *J Bone Joint Surg Am* 2014;96:e1.
86. Hansen E, Tetreault M, Zmistowski B, Valle CJD, Parvizi J, Haddad FS, et al. Outcome of One-stage Cementless Exchange for Acute Postoperative Periprosthetic Hip Infection. *Clinical Orthopaedics and Related Research®* 2013;471:3214–22. doi:10.1007/s11999-013-3079-3.
87. Fink B. Revision of late periprosthetic infections of total hip endoprostheses: pros and cons of different concepts. *International Journal of Medical Sciences* 2009;287–95. doi:10.7150/ijms.6.287.
88. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-Joint Infections. *New England Journal of Medicine* 2004;351:1645–54. doi:10.1056/nejmra040181.
89. Burnett RS, Kelly MA, Hanssen AD, Barrack RL. Technique and timing of two-stage exchange for infection in TKA. *Clin Orthop Relat Res* 2007;464:164-78.
90. Citak M, Argenson JN, Masri B, Kendoff D, Springer B, Alt V, Baldini A, Cui Q, Deirmengian GK, Del Sel H, Harrer MF, Israelite CL, Jahoda D, Jutte PC, Levicoff E, Meani E, Motta F, Pena OR, Ranawat AS, Safir O, Squire MW, Taunton MJ, Vogely CH, Wellman SS. Spacers. *J Arthroplasty* 2014;29:93–9.
91. Kusuma SK, Ward J, Jacofsky M, Sporer SM, Valle CJD. What is the Role of Serological Testing Between Stages of Two-stage Reconstruction of the Infected Prosthetic Knee? *Clinical Orthopaedics and Related Research®* 2010;469:1002–8. doi:10.1007/s11999-010-1619-7.
92. Ghanem E, Antoci V, Pulido L, Joshi A, Hozack W, Parvizi J. The use of receiver operating characteristics analysis in determining erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels in diagnosing periprosthetic infection prior to revision total hip arthroplasty. *International Journal of Infectious Diseases* 2009;13. doi:10.1016/j.ijid.2009.02.017.
93. Busso N, Hamilton JA. Extravascular coagulation and the plasminogen activator/plasmin system in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2002;46:2268–79. doi:10.1002/art.10498.
94. Love C, Tomas MB, Marwin SE, Pugliese PV, Palestro CJ. Role of Nuclear Medicine in Diagnosis of the Infected Joint Replacement. *RadioGraphics* 2001;21:1229–38. doi:10.1148/radiographics.21.5.g01se191229.

95. Shahi A, Kheir MM, Tarabichi M, Hosseinzadeh HR, Tan TL, Parvizi J. Serum D-Dimer Test Is Promising for the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection and Timing of Reimplantation. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 2017;99:1419–27. doi:10.2106/jbjs.16.01395.

96. Lee YS, Koo K-H, Kim HJ, Tian S, Kim T-Y, Maltenfort MG, et al. Synovial Fluid Biomarkers for the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 2017;99:2077–84. doi:10.2106/jbjs.17.00123.

