



ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

PROSTETİK EKLEM ENFEKSİYONLARINDA TEİKOPLANİN KULLANIMI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aybegüm ÖZŞAHİN

Ankara, 2018

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

PROSTETİK EKLEM ENFEKSİYONLARINDA TEİKOPLANİN KULLANIMI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aybegüm ÖZŞAHİN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Zeliha KOÇAK TUFAN

Ankara, 2018

ÖNSÖZ

Bu tezle birlikte, büyük bir heyecanla başladığım, hekimlik sanatını öğrendiğim, bana kıymetli tecrübeler, unutulmaz anılar, ömür boyu yanımda kalmaya devam edecek dostlar kazandıran, kişiliğimi şekillendiren ve bu süre zarfında bir eş ve bir evlat sahibi olduğum, bolca kahkaha ve gözyaşı barındıran beş buçuk yıllık asistanlığımın sonuna gelmiş bulunuyorum.

Bu süre zarfında kıymetli bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mehmet Akın Taşyaran'a,

Klinik yaklaşımına hayranlık duyduğum, hocam olması dolayısıyla kendimi şanslı hissettiğim, bilgilerini ve tecrübelerini bizimle paylaşmaktan asla yorulmayan, bitmeyen enerjisiyle hep aklımda kalacak olan Eğitim Sorumlumuz Sayın Prof. Dr. Rahmet Güner'e,

Birbiriyle alakasız binlerce farklı konu için bilgi, zaman ve becerisi olmasının şaşkınlığını halen üzerimden atamadığım, hocalığına, hekimliğine, anneliğine, ablalığına, her zaman adil olmasına hayran olduğum, her durumda yardımımıza koşan, tez hocam ve tez anneannemiz kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Zeliha Koçak Tufan'a,

Eğitimimin zenginleşmesine katkıda bulunanan, farklı pencerelerden bakmamı ve farklı yaklaşımları görmemi sağlayan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum hocalarım Prof. Dr. Turan Buzğan, Prof. Dr. Gül Ruhsar Yılmaz ve Doç. Dr. Bircan Kayaaslan'a, tezimin yazım aşamasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Osman Tecimel'e,

Ablam, kıdemlim, dert ortağım, sırdaşım, iyi niyetli, güzel yürekli Dr. Öğr. Üyesi İmran Hasanoğlu'na; hep yanımızda olan, her daim sahip çıkan Uzm. Dr. Ayşe Kaya Kalem'e, her konudaki bilgisi, temiz kalbi ve samimiyetiyle iyi ki gelmiş dediğim Uzm. Dr. Müge Ayhan'a, kıymetli uzmanlarımız Uzm. Dr. Hülya Bilir, Uzm. Dr. Serpil Altınkaya, Uzm. Dr. Medine Hasçuhadar'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, bana ablalık, kardeşlik, dostluk yapan, yoldaşlarım, en bi kıdemlilerim Uzm. Dr. Fatma Eser, Uzm. Dr. Ayşe Gülden Bekgöz, Uzm. Dr. Dilem Erdoğmuş ve Dr. Fatma Yekta Ürkmez'e, sevgiyle hatırlayacağım Mikrop Yuvası'nın Sevgili üyeleri Rüveyda, Dilek ve minik çömezlerime,

Tecrübelerinden çok şey öğrendiğim, gerektiğinde hızla yardımıma koşan sevgili hemşirelerimiz ve sağlık memurlarımıza, klinik sekreterlerimiz ve personelimize,

Beni büyüten, hep yanımda, yakınımda, destek olan, dertlerimi dinleyen, çözüm üreten, her birimize ayrı ayrı koşan ve yetişen, bizi koşulsuz seven, özleyen, varlıklarından dolayı huzur ve gurur duyduğum Güzel Anneme ve Canım Babama,

Abla kelimesinin dünya üzerinde anlam bulduğu yer, anne yarım, dert ortağım canım ablam Aybüke'ye; yüzümdeki komik gülümsemenin sebebi, sırtımı dayadığım koca dağlarım, hiç büyümeyen kardeşlerim Fazlı Uğur ve Mehmet Onur'a, Ayça'm, Serra'm ve enişteme,

Hep yanımda olan, asistanlığımı ve sınav sürecimi verimli ve hasarsız atltamam için elinden gelen her şeyi yapan, sürekli bizim için çabalayan, bizi düşünen, bizim için yaşayan, hayattaki en büyük şansım, huzurum, diğer yarım Sevgili Eşim Oğuz Ali Özşahin'e,

Bu hayattaki tek varlık sebebim, en kıymetlim, mutluluk kaynağım İpektoşum'a,

Sevgi, saygı ve minnetlerimi sunuyorum.

Rabbim'e hamd ve senalar olsun.

Dr. Aybegüm Özşahin

Ankara, Eylül 2018

ÖZET

Giriş ve Amaç: Ortalama yaşam süresinin uzaması ile birlikte tüm dünyada uygulanan diz ve kalça protezi uygulanan kişi sayısı artmaktadır. Dolayısıyla bu operasyonun en korkulan komplikasyonu olan PEE ile daha sık karşılaşılmaktadır. Çalışmamızın amacı; revizyon cerrahisi açısından referans merkezlerden biri olan hastanemizde gram pozitif ve etken belirsiz PEE tanısıyla izlenen hastaların özellikleri, tanı kriterleri, takipte kullanılan parametreler ve izlemleri, uygulanan cerrahi yöntemler ve medikal tedaviler, tedavi cevabına etki eden faktörler ve özellikle teikoplanin kullanımının tedavi yanıtına olan etkisini incelemektir.

Gereç ve yöntemler: Retrospektif olarak düzenlenen bu çalışmaya; Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, Ocak 2010 ve Aralık 2017 tarihleri arasında, gram pozitif veya etken belirsiz PEE tanısı ile izlenen; 18 yaş ve üzeri, 3 aydan uzun takibi olan hastalar dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri, protezin özellikleri, belirti ve bulgular, başvuru anındaki bazal laboratuvar değerleri ve seyirleri, sinoviyal ve periprostetik dokuya ait değerlendirmeler, uygulanan cerrahi ve medikal tedavi yöntemleri retrospektif taranarak kaydedilmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza 151 hastanın 169 PEE atağı dahil edilmiştir. Hastaların %35'i kadın, %65'i erkektir; 115'i diz, 50'si kalça, 3'ü omuz ve 1'i dirsek PEE tanısıyla izlenmiştir. IDSA ve Modifiye Tsukayama Sınıflaması'na göre hastaların dağılımı ve bu iki sınıflama sisteminin birbiriyle ilişkisi incelenmiş, erken enfeksiyonlarda %81,8, geç enfeksiyonlarda %88,6 uyumluluk olduğu görülmüştür. Etken mikroorganizmaların %25,4'ü MRKNS, %17,8'i MSKNS, % 10,1'i MSSA, %8,9'u *Enterococcus faecium*, %3,6'sı MRSA, %1,2'si *E. faecalis* ve %1,8'i *Streptococcus spp* idi. Tüm enfeksiyonların %12,4'ünde polimikrobiyal etyoloji saptandı. En sık uygulanan cerrahi yöntem iki aşamalı revizyondu (%71,5). Erken enfeksiyonların %56,8'ine DAİR uygulanmıştı. Teikoplanin ve florokinolon en sık kullanılan parenteral antibiyotik kombinasyonu (%42), amoksisilin klavulonat ve florokinolon ise en sık kullanılan oral tedavi kombinasyonuydu (%76). Laboratuvar tetkikleri ile tedavi yanıtı ilişkisi incelendiğinde Hb, hct ve CRP değerlerinin tedavi yanıtı ile ilişkili bulunmuştur (sırasıyla p= 0.006, p=0.003 ve p=0.021). Hb değerlerindeki 1g/dL'lik yüksekliğin tedaviden yanıt alma olasılığını 1,43 kat arttırmakta (G.A: 1.09-1.87); CRP değerlerindeki artışın ise tedaviden

yanıt alma olasılığını azaltmakta olduğu saptanmıştır. (OR:0,99; %95 GA:0.99-1.00). Postoperatif izlemde tedavi sonu ESR, tedavinin 2inci hafta, 1inci ay ve tedavi sonu CRP değerleri tedavi yanıtlı olan hastalarda diğerlerine göre daha düşüktür (sırasıyla p= <0.001, p=0.01, p=0.024, p= <0.001). Erken enfeksiyonlarda tedavi yanıtsızlığı, gecikmiş ve geç enfeksiyonlara göre daha yüksektir (p=0.003). İki aşamalı revizyon uygulanan PEE'lerin %91,7'sinde tedaviden yanıt alınmıştır. İki haftadan uzun süreli teikoplanin kullanımının tedavi yanıtı üzerinde anlamlı etkisi mevcutken teikoplanin başlanma zamanı ve kullanılan antibiyotik kombinasyonun tedavi yanıtına etkisinin olmadığı görülmüştür (sırasıyla p= 0.007, p= 0.6, p=0.2).

Tartışma ve Sonuç: PEE tedavisi hem hastalar hem de takip eden hekimler için oldukça yıpratıcı bir süreçtir. Hastaların doğru değerlendirilmesi için ideal tanı kriterleri kullanılmalıdır. IDSA ve Modifiye Tsukayama Sınıflamasına göre hastaların dağılımı ve bu sınıflama sistemlerinin birbirleriyle olan ilişkisi çalışmamızda incelenmiş olup grupların büyük ölçüde örtüştüğü, ancak Modifiye Tsukayama Sınıflamasının klinik kullanımda daha faydalı olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgunun daha büyük hasta gruplarında da değerlendirilmesi uygun olacaktır.

PEE tedavisinde uygun medikal ve cerrahi tedavilerin seçimi ile tedavi başarısı oldukça yüksektir. Erken enfeksiyonlarda sıklıkla DAIR uygulanmıştır ancak tedavi başarısı sınırlı bulunmuştur. İki aşamalı cerrahi daha etkin görünmektedir.

Çalışmamızda tanı anındaki Hb ve htc daha yüksek ve CRP değeri daha düşük olan hastalarda tedaviden yanıt alma ihtimali daha yüksek bulunmuştur. Bulgularımız, özellikle bu üç parametrenin medikal ya da cerrahi tedavi planlamada prognostik değerler olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Tedaviden yanıt alınan grupta, postoperatif dönemde ESR ve CRP değerlerinin yanıt alınmayanlara göre daha düşük olduğu görülmüştür. Tedavi yanıtını değerlendirmekte özellikle CRP'nin postoperatif erken dönemde tedavi yanıtsızlığını öngörmede faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Uzun süreli teikoplanin kullanımının, başlanma süresi ve kullanılan kombine antibiyotikten bağımsız olarak tedavi yanıtına olumlu etkisi saptanmıştır. Dozaj ve uygulama sıklığı açısından kullanım kolaylığı olan teikoplaninin aynı zamanda düşük toksisite ve ilaç etkileşimi göz önüne alındığında uzun süreli tedavi alan PEE hastaları

için farklı kombinasyon gruplarıyla daha büyük hasta serilerinde de randomize kontrollü çalışmalarla değerlendirilmesi faydalı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Periprostetik eklem enfeksiyonları, ESR, CRP, tedavi yanıtı, teikoplanin

ABSTRACT

Introduction and Objectives: With the elongation of the average life expectancy, the number of people undergoing knee and hip replacement is increasing worldwide. Therefore, the incidence of periprosthetic joint infection (PJI) increases. The aim of this study is to define the characteristics of patients , diagnostic criteria, parameters used in follow up, medical and surgical treatments, parameters effecting treatment outcomes and especially the effect of teicoplanin on treatment success in PJI.

Material and Method: This retrospective study included patients diagnosed with Gram positive or culture negative PJI, older than 18 years old, and followed up for more than 3 months between January 2010 and December 2017 at Atatürk Training and Research Hospital. Demographic data of the patients, characteristics of the prosthesis, signs and symptoms, laboratory parameters and their course during the follow up, evaluations of synovial and periprosthetic tissue samples, surgical and medical treatment methods applied were recorded retrospectively.

Results: 169 PJI attacks of 151 patients were included in this study. Thirty five percent of patients were female, 65% were male; 115 knee, 50 hip, 3 shoulder and 1 elbow PJI were included. twenty five percent of causative microorganisms were MRCNS, 17.8% MSCNS, 10.1% MSSA, 8.9% *Enterococcus faecium*, 3,6% MRSA, 1.2% *E. faecalis and* 1.8% were *Streptococcus spp.* Polymicrobial infection was detected in 12.4% of all infections. Two stage revision was the most common surgical method (71.5%). DAIR was used for 56.8% of early infections. Teicoplanin and fluoroqinolon combination was the most common used parenteral treatment combination (42%), amoxicillin clavulonate and fluoroquinolone were the most commonly used oral therapy (76%). Hb, hct, and CRP values were correlated with treatment response ($p = 0.006$, $p = 0.003$ and $p = 0.021$, respectively). Every 1g / dL increase in the Hb value results 1.43 times increased possibility of treatment success (CI: 1.09-1.87). an increase in the CRP value decreases the possibility of treatment success (OR: 0,99; 95%CI: 0,99-1,00). In the postoperative follow up; ESR value at the end of treatment, CRP value at the second week, first month, and end of treatment were lower in the successfully treated patients ($p= <0.001$, $p=0.01$, $p=0.024$, $p= <0.001$ respectively). Treatment failure was higher in early infections ($p=0.003$). Treatment success rate of two stage revision was found to be 91.7%. Teicoplanin treatment more than two weeks had a significant positive effect on treatment

response, whereas teicoplanin onset time and antibiotic combinations has no effect (p= 0.007, p= 0.6, p=0.2 respectively).

Discussion and Conclusion: PJI is an exhausting process for both patients and clinicians. The ideal diagnostic criteria should be used to evaluate patients properly. The distribution of patients according to IDSA and Modified Tsukayama Classification and the relationship of these classification systems were evaluated in our study. It was found that the groups overlap considerably, and Modified Tsukayama Classification has been found to be more useful in clinical use. It would be appropriate to evaluate this finding in larger patient groups.

With the appropriate medical and surgical treatment, success rate of PJI is satisfying. DAIR was applied for most of early infections but its effect on treatment succes was limited. Two stage revision arthroplasty seems to be more effective.

In our study, patients with higher Hb and Htc and lower CRP values at the time of diagnosis were more likely to have a good outcome. Our findings suggest that these three parameters can be used as prognostic factors for medical or surgical treatment planning. In the postoperative period ESR and CRP values were found to be lower in the successfully treated group. It is considered that CRP may be useful in predicting treatment failure especially in the early postoperative period.

Long-term use of teicoplanin has a positive effect on treatment outcome independent of the onset time and antibiotics used in combination. Teicoplanin, which is easy to use in terms of dosage and administration frequency, has a low toxicity and drug interaction rate. For patients receiving long-term treatment, it would be useful to evaluate teicoplanin effect with different combination groups in larger patient population with randomized controlled trials.

Keywords: Periprosthetic joint infection, ESR, CRP, treatment outcome, teicoplanin

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ i
ÖZET iii
ABSTRACT vi
İÇİNDEKİLER viii
KISALTMALAR xi
TABLO DİZİNİ xii
ŞEKİL DİZİNİ xv
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Artroplasti Tarihçesi 3
2.2. Diz Protezi Endikasyonları ve Çeşitleri 4
2.3. Kalça Protez Endikasyonları Ve Çeşitleri 5
2.4. Epidemiyoloji 5
2.5. Patogenez 7
2.6. Mikrobiyoloji 8
2.7. Risk Faktörleri 10
2.8. Periprostetik Eklem Enfeksiyonlarının Önlenmesi 12
2.8.1. Hasta hazırlığı 12
2.8.2. Perioperatif cilt hazırlığı 13
2.8.3. Antimikrobiyal profilaksi 13
2.8.4. Ameliyathane ortamının kontrolü 14
2.8.5. Kullanılan protezin PEE'ye etkisi 15
2.8.6. Postoperatif yara bakımı 15
2.9. Periprostetik Eklem Enfeksiyonlarında Klinik Belirti ve Bulgular 15
2.10. Periprostetik Eklem Enfeksiyonlarında Tanı 17

2.10.1. Laboratuvar Testleri 17
2.10.2. Görüntüleme Yöntemleri 18
2.10.3. Sinoviyal sıvı analizi 20
2.10.4. Histopatolojik İnceleme 22
2.11. Tanı Algoritmaları 23
2.12. Periprostetik Eklem Enfeksiyonlarının Sınıflandırılması 25
2.13. Protez Eklem Enfeksiyonlarında Tedavi 25
2.13.1. Debridman ve Protez Retansiyonu (Debridman, Antibiyotik, İmplant Retansiyonu -DAİR) 27
2.13.2 Tek Aşamalı Revizyon 28
2.13.3. İki Aşamalı Revizyon 29
2.13.4. Rezeksiyon Artroplastisi & Amputasyon 31
2.13.5. Antibiyotik Tedavisi 33
2.13.6. Supresif Antibiyotik Tedavisi (SAT) 38
2.13.7. Tedavi Süresi 40
2.13.8. Protez Eklem Enfeksiyonlarında Teikoplanin Kullanımı 41
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 43
3.1. Çalışma Düzeni 43
3.2. Tanımlamalar 44
3.3. Çalışma Değişkenleri 46
3.3.1. Hastalarla İlgili Veriler ve Kan Değerleri 46
3.3.2. Sinoviyal Sıvısı ve Periprostetik Doku Değerlendirmeleri 46
3.3.3. Histopatolojik Değerlendirme 46
3.4. Tedavi Süreçleri 46
3.5. Hasta Seçimi 47
3.6. Etik Kurul Onayı 48

3.7. İstatistiksel Analizler 48
4. BULGULAR 50
4.1. Tanımlayıcı Bulgular 50
5. TARTIŞMA 82
6. SONUÇ 99
7. KAYNAKLAR 100
8. EKLER 109
8.1. Ek-1 Etik Kurul Onayı 109
9. ÖZGEÇMİŞ 110

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ASA: American Society Of Anesthesiologists

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CAE: Cerrahi Alan Enfeksiyonu

CRP: C-Reaktif Protein

DM: Diyabetes Mellitus

ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

FDG-PET: Floro-2-Deoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi

HR: Hazard Ratio

IDSA: Infectious Diseases Society of America (Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği)

İKE: İşlem Karakteristik Eğrisi

IL-6: Interlökin 6

İs: İmmnunsupresif hasta

IV: İntravenöz

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

MR: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRSA: *Metisilin Dirençli Staphylococcus aureus*

MSIS: Musculosceletal İnfection Society (Kas-İskelet Enfeksiyonları Derneği)

MSSA: *Metisilin Duyarlı Staphylococcus aureus*

OR: Odds Ratio

PEE: Periprostetik Eklem Enfeksiyonu

PMMA: Polimetil Metakrilat

RA: Romatoid Artrit

SAT: Supresif Antibiyotik Tedavisi

TDP: Total Diz Protezi

TKP: Total Kalça Protezi

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Diz artroplastisi ve revizyon artroplastisinin maliyeti 6

Tablo 2: Periprostetik eklem enfeksiyonlarının etkenleri 9

Tablo 3: Protez eklem enfeksiyonuna neden olan yaygın mikroorganizmaların intravenöz veya bioyararlanımı yüksek oral antimikrobiyallerle tedavisi 36

Tablo 4: MRSA'nın etken olduğu PEE'de tedavi seçenekleri 37

Tablo 5: PEE tedavisinde kullanılan oral antibiyotikler 38

Tablo 6: Kronik oral antimikrobiyal supresyonu için yaygın olarak kullanılan antimikrobiyaller 39

Tablo 7: Hastaların ortalama yaş, kilo, boy ve VKİ değerleri 50

Tablo 8: Hastaların VKİ dağılımları 50

Tablo 9: Hastaların mobilizasyon durumları ve eşlik eden komorbiditeleri 51

Tablo 10: CKİ dağılımı 51

Tablo 11. Protez ile ilgili bilgilere ait sayı ve yüzde dağılımı 52

Tablo 13: Sınıflama sistemlerin karşılaştırılması 53

Tablo 14: IDSA sınıflamasına göre yaş ve VKİ dağılımı 54

Tablo 15: Ateş, nabız ve kan basıncı değerleri 54

Tablo 16: Başvuru anındaki belirti ve bulguların IDSA sınıflamasına göre karşılaştırılması 54

Tablo 17: Başvuru anındaki biyokimya ve hemogram değerleri 55

Tablo 18: IDSA sınıflamasına göre tanı anındaki BK, ESR ve CRP değerleri 55

Tablo 19: Tanı kriterlerinin dağılımı 56

Tablo 20: IDSA sınıflamasına göre etken mikroorganizmaların dağılımı 57

Tablo 21: Diz ve kalça PEE'lerinde etken dağılımı 57

Tablo 22: ESR ve CRP ortalamalarının etkenlere göre dağılımı 58

Tablo 23: IDSA sınıflamasına göre sinoviyal sıvı lökosit sayısı karşılaştırılması 58

Tablo 24: Uygulanan tedaviler 59

Tablo 25: IDSA sınıflamasına göre cerrahi işlemlerin dağılımı 59
Tablo 26: Tsukayama sınıflamasına göre cerrahi işlemlerin dağılımı 59
Tablo 27: Cerrahi işleme göre tedavi sürelerinin dağılımı 61
Tablo 28. Postoperatif BK, %PMNL, ESR, CRP değerlerinin zamana göre seyri .. 61
Tablo 29: Cerrahi işleme göre postoperatif izlem sonuçları 63
Tablo 30: Yaş ve VKİ'nin tedavi yanıtına etkisi 63
Tablo 31: Tedavi yanıtının değerlendirilmesi 64
Tablo 32: Etken mikroorganizmaların tedavi yanıtına etkisinin incelenmesi 65
Tablo 33: Preoperatif değerlerin tedavi yanıtına etkisi 65
Tablo 34: Tedavi yanıtına başlangıç HB, CRP etkisi 72
Tablo 35: ESR'ye ait eğri altında kalan alan ve kesim noktası 72
Tablo 36: ESR kesim noktasına göre değerlendirme 72
Tablo 37: CRP'ye ait eğri altında kalan alan ve kesim noktası 73
Tablo 38: CRP kesim noktasına göre değerlendirme 74
Tablo 39: Postoperatif değerlerin tedavi yanıtına etkisi 75
Tablo 40: Tedavi sonu ESR ve CRP değerleri ile tedavi yanıtı ilişkisi 76
Tablo 41. PEE sınıflamasının tedavi yanıtına etkisi 77
Tablo 42: Cerrahi işleme göre tedavi yanıtının değerlendirilmesi 77
Tablo 43: Teikoplanin kullanımı ile ilgili bilgiler 78
Tablo 44: Teikoplanin kullanımı, başlama süresi, antibiyotik kombinasyonu ve rifampisin kullanımının tedavi yanıtına olan etkisi 79
Tablo 45: Teikoplanin kullanımına göre tedavi sonunda BK, CRP ve ESR değerlerinin değerlendirilmesi 80
Tablo 46: MSSA enfeksiyonlarında teikoplanin 80
Tablo 47: MSKNS enfeksiyonlarında teikoplanin 80
Tablo 48: Rifampisin kullanım süresine göre tedavi sonunda BK, CRP ve ESR değerlerinin değerlendirilmesi 81

Tablo 49: DAİR uygulanan stafilokokkal PEE'de rifampisin kullanımı.....81

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Yıllara göre ülkemizde TKP, kalça revizyon artroplastisi, TDP ve diz revizyon artroplastisi dağılımı....6

Şekil 2: Periprostetik Eklem Enfeksiyonu Yaklaşımı....27

Şekil 3: Revizyon Artroplastisi....31

Şekil 4: Yeni protez uygulanamayan hastalarda tedavi yönetimi....33

Şekil 5: Hasta seçimi....47

Şekil 6: Etken mikroorganizmaların dağılımı....56

Şekil 7: Parenteral antibiyotik tedavilerin dağılımı....60

Şekil 8: Per oral antibiyotik tedavilerinin dağılımı....61

Şekil 9: Postoperatif BK ve %PMNL seyri....62

Şekil 10: Postoperatif ESR ve CRP seyri....62

Şekil 11: Tanı anındaki Hb ve HCT değerinin tedavi yanıtı ile ilişkisi....71

Şekil 13: Tedavi yanıtına göre ESR'ye ait ROC eğrisi....73

Şekil 14: Tedavi yanıtına göre CRP değerine ait ROC eğrisi....74

Şekil 15. Tedavi sonundaki ESR değerlerinin tedavi yanıtına etkisi....75

Şekil 16: Postoperatif 2'nci hafta, 1'nci ay ve tedavi sonu CRP değeri (mg/L) ile tedavi yanıtı ilişkisi....76

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda yaşam süresinde uzama ve ortopedik cerrahide yaşanan gelişmelerle birlikte protez eklem cerrahisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu sayede konjenital veya edinsel eklem bozukluklarının, dejeneratif ve inflamatuar osteoratritlerin tedavisinde oldukça başarılı sonuçlar alınabilmekte, hastaların yaşam standartlarında ve sağ kalımında artış görülmektedir. Her yıl tüm dünyada 1 milyondan fazla kalça protezi uygulanmaktadır (1, 2). Ülkemizde ise yılda yaklaşık 16.000 kalça, 75.000 diz protezi uygulanmakta ve protez eklemle hayatına devam eden insan sayısı gün geçtikçe artmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı, yayınlanmamış veri). Özellikle diz ve kalça artroplastileri, son yılların en popüler protez ameliyatları olmuşlardır.

Protez cerrahisinde yaşanan bu gelişmelerin yanı sıra, periprostetik eklem enfeksiyonları (PEE) halen bu işlemin en korkulan komplikasyonudur. PEE, hastanede yatışın uzamasına, tekrarlayan cerrahi girişimlere, uzamış antibiyotik kullanımına, bazı durumlarda eklemin veya ekstremitenin kaybına ve hatta mortaliteye neden olabilmektedir.

PEE tanısında anamnez, klinik belirti ve bulgular, görüntüleme yöntemleri, mikrobiyoloik örneklemeler ve histopatolojik değerlendirme birlikte kullanılmaktadır. Ancak PEE tanısını koymak her zaman kolay değildir. Çoğunlukla sistemik bulgular görülmez, kan tetkiklerinde serolojik değerler başlangıçta yönlendirici olmayabilir. Lokal bulgular, görüntüleme ve kültür sonuçları tanıda daha yardımcıdır. Hastanın altta yatan romatizmal hastalıklarının akut alevlenmeleri de tanıyı ayrıca zorlaştırabilir. Tanıda kullanılmak üzere farklı bulguları birlikte değerlendiren çeşitli algoritmalar geliştirilmiştir. Musculosceletal Infection Society (Kas-İskelet Enfeksiyonları Derneği, MSIS-2011), Infectious Diseases Society of America (Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, IDSA-2013) ve International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infeciton (Uluslararası Periprostetik Enfeksiyon Ortak Değerlendirme Toplantısı-2013) tarafından tanımlanan tanı kriterleri sıklıkla kullanılan algoritmalarıdır (3-5).

Etiyolojide çoğunlukla Gram pozitif aerob bakteriler rol oynamaktadır. Koagülaz negatif stafilokoklar ve *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) en sık enfeksiyona yol açan etkenlerdir. Bununla birlikte enterokoklar, streptokoklar, gecikmiş enfeksiyonlarda

anaerob bakteriler ve geçirilmiş enfeksiyonu olanlarda gram negatif basiller de PEE etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır (2, 6).

Tedavi planı enfeksiyonun gelişme zamanı, eklemin durumu, hasta özellikleri ve etken mikroorganizmaya göre şekillendirilmektedir. Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanları ile ortopedi ve travmatoloji uzmanlarının takım halinde çalışması; tedavinin planlanması, bu süreçte görülebilecek komplikasyonların ve tedavi başarısızlıklarının yönetilmesi konusunda önem arz etmektedir. Tedavide genellikle cerrahi ve antimikrobiyal tedavi kombinasyonu birlikte kullanılmaktadır. İntravenöz (IV) antibiyoterapinin oral tedaviye üstünlüğü net ortaya konmamış olmakla birlikte, genel yaklaşım, uygun vakalarda PEE tedavisine IV antibiyotiklerle başlayıp 2-6 haftalık uygulama sonrası per-oral tedavilerle devam etmek şeklindedir. Bu amaçla ardışık tedavide en sık kullanılan antibiyotik kombinasyonları arasında sulbaktam ampisilin ve oral amoksisilin klavulonat, sefepim ve oral siprofloksasin, teikoplanin ve oral linezolid sayılabilir. Ampirik tedavide ve kültür negatif olgularda gram pozitif etkenlere yönelik tedavi önceliklenir. Göz önünde bulundurulan en önemli kriterlerden birisi kemik dokuya geçiştir (3, 7).

Teikoplanin kemik dokuya yüksek konsantrasyonda geçebilmesi, günde tek doz ve ayaktan parenteral uygulama imkânı sağlaması nedeni ile özellikle gram pozitif PEE tedavisinde sıklıkla tercih edilen bir antibiyotiktir (8).

Bu çalışmada üçüncü basamak bir eğitim-araştırma hastanesi olan Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, Enfeksiyon hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği ve Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği tarafından, Gram pozitif ve etken belirsiz PEE tanısı ile izlenen hastalarda; tanı kriterlerinin, takipte kullanılan parametrelerin, tedavi süreçlerinde uygulanan cerrahi yöntemler ve kullanılan antibiyotik tedavilerinin, tedavi cevabına etki eden faktörlerin, özellikle de teikoplaninin, teikoplanin ile kombine veya ardışık kullanılan antibiyotik tedavilerinin ve tedavi sürelerinin tedavi başarısına olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Artroplasti Tarihçesi

Kemik kırıkları ve eklem hastalıkları eski zamanlardan beri insan sağlığını tehdit eden konulardan biri olmuştur. Kırıklar ve burkulmalar da Hipokrat'ın yazılarına ayrı ayrı konu olmuşlardır. Geçmişten günümüze dek kemik eklem hastalıklarında yeni ve güncel tedaviler geliştirilmiştir, ancak enfeksiyon her zaman tedavi başarısını etkileyen en önemli faktörlerden biri olmuştur. Kayıtlara geçen ilk eklem protezi de enfeksiyon nedeni ile çıkarılmak zorunda kalınmıştır(9).

İlk rezeksiyon artroplastisi Vernuil tarafından yapılmıştır. Bu girişimde Vernuil rezeke edilen eklem yüzleri arasına eklem kapsülü flebi çevirmiş ve rezeke edilen yüzeylerin birbirleriyle kaynamasını engellemeye çalışmıştır. İlerleyen yıllarda da deri, kas gibi birçok doku ve organ interpozisyon materyali olarak kullanılmıştır. Bilinen ilk protez eklem artroplastisi Pierre Delbet tarafından 1919 yılında Fransa'da uygulanmış, kauçuk femur protezi kullanılmıştır. 1948 yılında Judet kardeşler tarafından akrilik protez kullanılarak artroplasti yöntemi geliştirilmiş, yıllar içinde günümüzdeki halini almıştır(10, 11).

1971 yılında ise Gunston, iki kompartımanlı diz modellerinin öncüsünü geliştirmiş ve böylece total diz artroplastisi çağı da başlamıştır. Bu protez polisentrik ismiyle anılmıştı ve metal femur parçası polietilen tibia parçası üzerinde hareket etmekteydi. Her ne kadar uzun vadede yetersiz kemik tespitine bağlı komplikasyonlar meydana gelse de Gunston'ın ortaya koyduğu kinematik prensipler gelecek modeller için örnek teşkil etmiştir. İlerleyen yıllarda Gunston'ın protezi ve cerrahi teknikleri Freeman ve Swanson tarafından geliştirilmiş ve bugün de geçerliliğini koruyan "bir protez için gerekli tasarım koşulları" yayınlanmıştır(12).

Total kalça protezi yaklaşımı da benzer süreçlerden geçerek bugünkü halini almıştır. Vernuil'in ilk interpozisyonel girişiminden sonraki yıllarda, çeşitli doku ve materyaller kullanılarak eklem tespiti sağlanmaya çalışılmıştır. 1890 yılında Gluck; femur başı ve asetabulumu fildişinden yaparak alçı, reçine ve süngertaşı karışımından bir çimento elde etmiş ve ilk kez total kalça replasmanı kavramını ortaya koymuştur. 1938 yılında Philip Wiles ilk kez metal kalça protezini uygulamıştır. 1958 yılından

sonra John Charnley tarafından kullanılan yüksek molekül ağırlıklı polietilen ve akrilik çimentosu (polimetilmetakrilat) gibi materyaller, daha kolay ve güvenilir ameliyatların yapılmasını sağlamış, bu dönüm noktası modern total kalça protezi uygulamasının başlangıcı kabul edilmiştir(13-15).

2.2. Diz Protezi Endikasyonları ve Çeşitleri

Total diz protezleri (TDP) ağrıyı gidermek, deformiteyi düzeltmek, hareketi ve stabiliteyi sağlamak için yapılabilir. TDP için endikasyonlar şu şekilde tanımlanabilir (11):

1. Romatoid artrit (RA)
2. Gonartroz
3. Post-travmatik artroz
4. Yüksek tibia osteotomisinde başarısızlık
5. Patellofemoral artroz
6. Nöropatik eklem

Diz protezleri özelliklerine göre farklı biçimlerde sınıflanabilir. Hastanın durumu değerlendirilerek ideal protez tipine karar verilmekte, böylece iyi fonksiyone ve hasta beklentilerini karşılayan bir eklem elde edilmesi amaçlanmaktadır. TDP için genel olarak kabul edilen sınıflama aşağıdadır (16):

1) Çapraz bağı
    a) Koruyan
    b) Kesen
    c) Stabilize eden
2) Patella
    a) Değişen
    b) Değişmeyen
3) Fiksasyon
    a) Çimentolu
    b) Çimentosuz
    c) Hibrid
4) İnsert hareketliliği

a) Sabit
b) Hareketsiz

5) Eklem yüzey özelliği
   a) Polietilen
   b) Seramik

2.3. Kalça Protez Endikasyonları Ve Çeşitleri

Total kalça protezleri (TKP) genellikle iki durumda uygulanmaktadır. Bunların biri kalçanın kronik dejeneratif ve inflamatuar hastalıkları, diğeri ise kemik defektlerine neden olan durumlardır. TKP endikasyonları şu şekilde sıralanabilir (17):

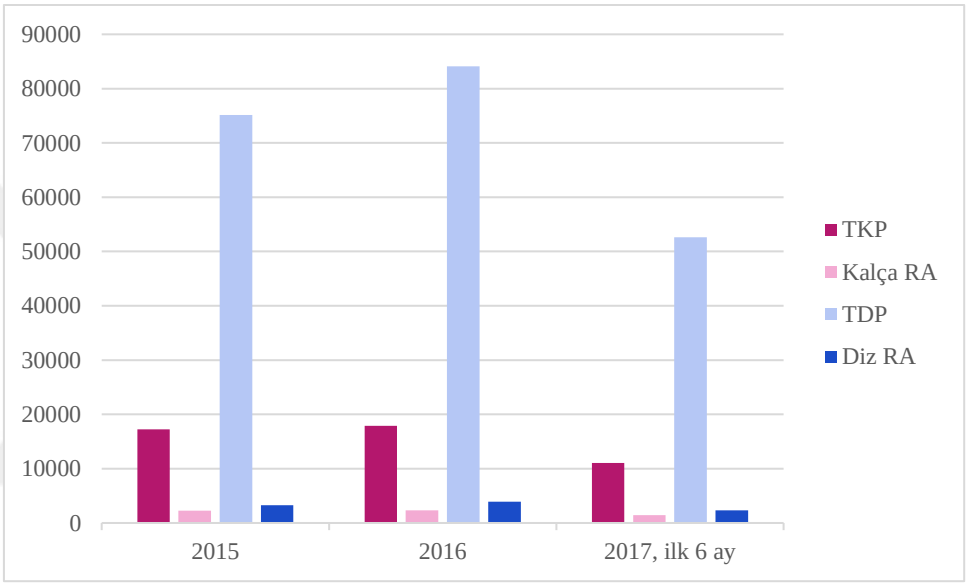
1) Artritler
2) Avasküler nekroz
3) Piyojenik artrit veya osteomyelit
4) Tüberküloz
5) Konjenital subluksasyon ya da dislokasyon
6) Başarısız rekonstrüksiyon
7) Proksimal femur ya da asetabulumu içeren kemik tümörleri
8) Herediter bozukluklar

Kalça protezlerinin asetabular komponentin çimentolu ve çimentosuz olması, femoral stemin şekli ve yapısına göre farklı çeşitleri bulunmaktadır (15).

2.4. Epidemiyoloji

Protez eklem artroplastisi sonrasında gelişen enfeksiyonlar; oranları çok yüksek olmamakla birlikte tedavi zorluğu, sürecin uzunluğu, morbidite ve mortaliteye sebep olması ve maliyet yükü nedeni ile oldukça korkulan bir komplikasyondur. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl yaklaşık 1 milyon diz ve kalça protezi cerrahisi uygulanmaktadır (18). ABD'de 2012 yılında PEE'nin 1 yıllık maliyeti 566 milyon dolar iken bu rakamın 2020'de yıllık 1.6 milyar doları aşması beklenmektedir. Vaka başına maliyet, 80 000 Euro gibi yüksek rakamlara ulaşabilmektedir (18, 19). Ülkemizde yılda

yaklaşık 16 000 kalça ve 75 000 primer diz protezi uygulanmakta bunun yanında mekanik gevşeme veya enfeksiyon gibi sebeplerle 3000 diz, 750 kalça revizyon cerrahisi uygulanmaktadır (Şekil 1, Tablo 1, T. C. Sağlık Bakanlığı, yayınlanmamış veri, Okumuş N. Sğl. Hizm. Gn. Md.). Sadece bir adet diz protezi çıkarmanın toplam maliyeti yaklaşık 2000 TRY iken, bir diz revizyon artroplastisinin maliyeti ise yaklaşık 5150 TRY'dir. Ülkemizde bu konuda yapılmış bir çalışmada PEE'nin toplam maliyetinin yaklaşık $ 17.000 olduğu, ve enfekte olmayan protez cerrahisine göre maliyetin 2-24 kat arttığı belirlenmiştir (20).



*TKP: Total kalça protezi, TDP: Total diz protezi, RA: Revizyon artroplastisi

Şekil 1: Yıllara göre ülkemizde TKP, kalça revizyon artroplastisi, TDP ve diz revizyon artroplastisi dağılımı

Tablo 1: Diz artroplastisi ve revizyon artroplastisinin maliyeti*

İşlem Adı	Fiyatı, TRY	Toplam maliyeti, TRY
Diz artroplastisi, total, komplex	1.897,60	3.908,46
Diz artroplastisi, total protez çıkarma	685,40	1.896,75
Diz RA, total	2.568,00	4.881,60
Diz RA, parsiyel	1.712,00	2.712,13

RA: revizyon artroplastisi
*T. C. Sağlık Bakanlığı, yayınlanmamış veri

PEE, TKP sonrası %0,7-1,7 oranında, TDP sonrası %1,1-2,5 oranında ve omuz protez cerrahisi sonrası %1-1,3 oranında görülmektedir (21, 22). Aseptik gevşeme nedeni ile opere edilen hastaların büyük kısmının kültür negatif PEE olabileceği, bu sebeple enfeksiyon oranlarının gerçekte olandan daha düşük saptandığı düşünülmektedir. Zaman içerisinde protez eklem cerrahilerinin sayısında, hastaların yaş ortalamasında ve morbiditelerinde artış olmasına rağmen enfeksiyon insidansında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir. Bu durumun enfeksiyon kontrol ve korunma yöntemleri ve cerrahi teknikteki iyileşmelere bağlı olduğu düşünülmektedir (23). Bununla birlikte enfeksiyon oranlarında 2030 yılına kadar yaklaşık 6 kat artış olacağını öngören çalışmalar da mevcuttur (24).

Primer cerrahilerde enfeksiyonların %60'ı ilk 1 yıl içinde, geri kalanın büyük bir kısmı ise ilk 2 yılda gelişmektedir. ABD'de 69.663 kalça protez eklem cerrahisinin değerlendirildiği bir çalışmada operasyon sonrası ilk 2 yılda enfeksiyon insidansının %1,5 olduğu, 2 yıldan sonra ise bu oranın %0,46'ya gerilediği görülmüştür (18). TDP sonrası yapılan revizyonların %25'i, TKP sonrası revizyonların ise %15'inin sebebi enfeksiyonlardır. Revizyon protezlerde enfeksiyon oranı primer protezlere göre daha fazladır. Enfeksiyon sebebi ile yapılan revizyon artroplastisinde ise tekrar %10-33 oranında enfeksiyon görülebilmektedir (21).

2.5. Patogenez

Periprostetik eklem enfeksiyonları perioperatif direk bulaş, komşuluk yolu ile bulaş ve hematojen veya lenfojen yolla bulaş şeklinde oluşabilmektedir. Cerrahi sonrası ilk 1 yıl içinde gerçekleşen enfeksiyonların çoğunluğunun kaynağı cerrahi sırasında meydana gelen bulaştır. Protez veya periprostetik dokunun aerosolize kontaminasyonu veya direk temas ile protez yüzeyine ulaşan patojenler ilk temasın ardından kolonize olarak enfeksiyona sebep olmaktadır. Protez etrafındaki yumuşak dokunun erken postoperatif dönemde iyileşmesinin gecikmesi, yüzeyel cerrahi alan enfeksiyonları, geç dönemde gelişen cilt yumuşak doku enfeksiyonları veya bu alanı içeren travmalar komşuluk yolu ile enfeksiyona sebep olabilmektedir. Son olarak vücudun başka bir yerindeki enfeksiyonun hematojen veya lenfojen yol ile yayılmasıyla protez eklem

enfeksiyonu gelişebilmektedir (2, 25). Bu durumlarda enfeksiyon kaynağı genellikle cilt yumuşak doku, solunum sistemi, üriner sistem veya dental kaynaklıdır (23, 26).

PEE'nin tek başına en önemli risk faktörü eklem boşluğundaki yabancı cisim varlığıdır. Eklem cerrahisi sonrası trombosit, plazma hücreleri, lenfosit ve nötrofil gibi kan hücreleri ve proteinler iyileşme sürecinin bir parçası olarak yabancı cisimlerin avasküler yüzeyine tutunur. Bu alana kolaylıkla yapışarak glikokaliks denilen fibröz bir eksopolisakkarid salgılayan bakteriler biyofilm tabakasını oluştururlar. Bu yapı mikroorganizmayı konak savunmasından ve antibiyotiklerin etkilerinden koruyan mekanik bir bariyer olarak görev yapar. Biyofilm içerisindeki patojenlerin antibiyotik duyarlılığı; yavaş büyüme hızları, biyofilm içerisinde dirençli subpopulasyonların olması ve mikroçevrenin antimikrobiyal aktivitesini bozması nedeni ile daha düşüktür. Biyofilmler monomikrobiyal veya polimikrobiyal olabilirler (2, 25).

Eklem protezlerinin kemik ve yumuşak dokuda meydana getirdiği kronik enfeksiyon etkisi, protezin komşu kemiğe yapışmasını sağlayan polimetil metakrilat (PMMA) çimentonun fagositik, lenfositik ve kompleman fonksiyonlarını inhibe ederek kemik dokuyu ve eklem aralığını enfeksiyona yatkın hale getirmesi de PEE oluşumunda önemli mekanizmalardır (27, 28).

2.6. Mikrobiyoloji

Periprostetik eklem enfeksiyonlarının tedavisinde kültür sonuçları elde edilmeden önce etkin ve uygun antibiyotik tedavinin başlanabilmesi için sıklıkla görülen etkenlerin ve antimikrobiyal direnç paternlerinin bilinmesi gerekmektedir. PEE etiyolojisinde çoğunlukla Gram pozitif bakteriler etken olarak görülmekte iken daha az sıklıkla aerob Gram negatif bakteriler ve anaeroblar, nadiren mantarlar ve mikobakteriler etken olabilmektedir. Klinik uygulamalarda etkenin izole edilemediği kültür negatif PEE ve birden fazla etkenin izole edildiği polimikrobiyal enfeksiyonlarla da karşılaşılabilmektedir. *S. aureus* ve koagülaz negatif stafilokoklarla birlikte PEE'lerin %50-60'ından sorumludurlar. Stafilokoklardan sonra en sık etkenler genellikle streptokoklar ve enterokoklardır (2, 29). On dört büyük çalışma ve 2400'den fazla PEE'nin incelenmesi ile tespit edilen etken dağılımları Tablo 2'de belirtilmiştir (2).

Enfeksiyonun gelişme zamanına göre etken dağılımı farklılık göstermektedir. Protez cerrahisinden sonraki ilk 3 ay içerisinde görülen erken enfeksiyonlarda etiyolojide daha virulan olan *S. aureus* ve aerob Gram negatif çomaklar gibi etkenler görülmekte iken gecikmiş enfeksiyonlarda koagülaz negatif stafilokoklar, *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) gibi virülansı daha düşük mikroorganizmalar etken olabilmektedir. İmplantasyondan sonraki 2 yılın ardından ve çoğunlukla başka bir kaynaktan hematojen yayılıma sekonder olarak gelişen geç tipte enfeksiyonlarda ise genellikle *S. aureus* veya gram negatif basiller etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Geç enfeksiyonlar nispeten daha az virülan etkenlere bağlı olarak da görülebilmektedir (7, 27)

Tablo 2: Periprostetik eklem enfeksiyonlarının etkenleri (2)

Enfeksiyon etkeni	**Periprostetik Eklem Enfeksiyonu Olan Hastalar (%)**					
	Kalça ve Diz		Kalça (n:1.979)	Diz (n:1427)	Omuz (n:199)	El bilek (n:110)
	Tüm zamanlar (n: 2.435)	Erken enfeksiyon (n:637)				
Staphylococcus aureus	27	38	13	23	18	42
Koagülaz negatif stafilokoklar	27	22	30	23	41	41
***Streptococcus* spp.**	8	4	6	6	4	4
***Enterococcus* spp.**	3	10	2	2	3	0
Aerobik gram negatif basiller	9	24	7	5	10	7
Anaerobik bakteriler	4	3	9	5		
P. acnes					24	1
Diğer anaeroblar					3	0
Polimikrobiyal etkenler	15	31	14	12	16	
Kültür negatif	14	10	7	11	15	5
Diğer	3					

2.7. Risk Faktörleri

Son yıllardaki gelişmelere rağmen PEE; hasta sağlığına olan etkileri ve sağlık sektörüne olan yükü nedeniyle halen total eklem protezinin en korkulan komplikasyonudur. Bu komplikasyondan korunabilmenin en iyi yolu ise mevcut risk faktörlerinin belirlenerek optimize edilmesidir. Cerrahi alanla ilgili faktörleri, cerrahi uygulanacak hastaların özellikleri ve eşlik eden komorbiditeleri değerlendirilerek elektif cerrahi öncesi hasta hazırlığı tamamlanmalıdır (30, 31).

Eklemde aktif enfeksiyon varlığı (septik artrit), aktif lokal cilt, cilt altı veya derin doku enfeksiyonu varlığı cerrahi alan enfeksiyonu (CAE) riskini belirgin olarak arttıran lokal faktörlerdir. Revizyon protez cerrahilerinde enfeksiyon gelişme riski primer protez cerrahilerine göre daha yüksektir [RR 2.26 (%95 CI)] (32, 33).

Erkek cinsiyet ve düşük sosyoekonomik durum PEE riskini arttıran demografik özelliklerdir. Kadın hastalarda erkek hastalara göre total diz protezi (TDP) enfeksiyonu gelişme ihtimali %24, TKP enfeksiyonu gelişme riski ise %17 daha düşüktür (18, 34). ABD'de sosyal yardım desteği olan hastalarda, TKP sonrası enfeksiyon oranı %34, TDP sonrası ise %27 olarak saptanmıştır. Bu farklılığın düşük sosyoekonomik durum, beslenme eksikliği, sigara içiciliğinin yüksekliği gibi faktörlere bağlı olduğu düşünülmüştür (18, 34).

PEE riskini arttıran komorbid hastalıklar ise konjestif kalp yetmezliği (KKY), kronik akciğer hastalıkları, preoperatif anemi, diabetes mellitus (DM), depresyon, pulmoner dolaşım bozuklukları, obezite, romatolojik hastalıklar, psikoz, metastatik tümör, periferal vasküler hastalık, kapak hastalığı, koagulopati, aktif böbrek ve karaciğer hastalıklarıdır (31, 35, 36).

Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH): Konjestif kalp yetmezliği, kalp kapak hastalığı ve pulmoner dolaşım bozukluğu olan hastalarda TDP sonrası PEE oranı daha yüksektir [hazard oranı (HR) sırasıyla 1.28, 1.15 ve 1.42]. KVH olan hastalarda agresif antikoagulan kullanımına bağlı olarak postoperatif hematom gelişme ihtimalinin daha yüksek olduğu, bu durumun da enfeksiyon gelişimine zemin hazırladığı düşünülmektedir. Vasküler yetmezlik de PEE riskini arttırmaktadır (31, 35).

Preoperatif anemi: Cerrahi öncesi dönemde anemisi olan hastalarda kan transfüzyon ihtiyacının daha sık olması CAE riskinde artışa sebep olmaktadır. Anemik hastalarda TDP sonrası enfeksiyon oranı 1,26 kat, TKP sonrası 1,36 kat daha yüksektir (35-37).

Obezite: Obezite varlığı CAE için bağımsız risk faktörü olmakla birlikte; cerrahi süresinde uzama ve eşlik eden komorbiditeler nedeniyle de PEE riskini arttırmaktadır. Özellikle vücut kitle indeksi (VKİ) 35kg/m^2'nin üzerinde olan hastalarda bu risk belirgin olarak artmıştır. TKP sonrası obeziteye atfedilen risk oranı %2,7 olarak tespit edilmiştir (36, 38).

Diabetes Mellitus (DM): Amerika'da yapılan bir çalışmada TKP uygulanan hastaların %22'sinde DM olduğu, bu hastalarda enfeksiyon gelişme oranının diğer hastalara göre 1,19 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Özellikle kontrolsüz diyabetin postoperatif komplikasyonlarda artışa sebep olduğu bilinmektedir (31, 33).

Sigara içiciliği: Sigara içen hastalarda doku oksijenasyonu ve nötrofil savunma mekanizmalarında bozulma, buna soncunda da yara iyileşmesinde gecikmeye bağlı olarak PEE riskinde artış görülmektedir [RR 1,83'dür (%95 CI)] (32).

Malnutrisyon: Malnutrisyon; total eklem artroplastisi sonrası yara iyileşmesinde gecikmeye, uzamış anestezi ve cerrahi süresine ve hastanede yatış süresinde uzamaya, dolayısıyla enfeksiyon yatkınlığına sebep olmaktadır. Bu yüzden cerrahi öncesi hastaların beslenme durumunun serum albümin, serum transferrin, serum prealbumin ve total lenfosit sayısı gibi parametrelerle değerlendirilmesi önerilmektedir (31, 33, 35, 39).

Romatoid artrit: Romatoid artrite atfedilen risk oranı TKP için %1,7; TDP için ise %1,1'dir. Bu durumunun sebebinin hem hastalığın kendisine, hem de hastaların uzun süreli immunsupresif tedavi kullanmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (40).

Koagulopati: Hastalarda koagülopatiye sebep olan hastalık varlığı veya ilaç kullanımına sekonder INR yüksekliği olması intraoperatif veya postoperatif kanamaya yatkınlığa sebep olmaktadır. TKP uygulanan hastalarda koagulopatiye atfedilen risk oranı %2,7'dir (36).

Depresyon ve psikoz: TKP sonrası PEE gelişim oranı depresyonu olan hastalarda 1,28 kat, psikotik hastalarda ise 1,26 kat artmıştır. Psikolojik bozukluğu olan hastalarda

beslenme durumunun bozuk olmasının da bu riske katkı sağladığı düşünülmektedir (35, 41).

Eşlik eden enfeksiyon: total eklem artroplastisi planlanan hastalarda hematojen yolla gelişebilecek enfeksiyonlardan korunabilmek için vücudun başka bir yerinde enfeksiyon olmadığından emin olmak gereklidir. Bunun için hastalar cerrahi öncesi fizik muayene ile değerlendirilmeli ve gerekli hallerde tetkik edilmelidir. Diş enfeksiyonları açısından hastalar sorgulanmalıdır. Üriner sistem enfeksiyonu varlığında cerrahi ertelenmelidir. Asemptomatik bakteriüri PEE riskinde artışa sebep olmadığından tedavi endikasyonu yoktur (33, 42).

Aktif böbrek ve karaciğer hastalığı: Özellikle son dönem böbrek hastalığı olan ve hemodiyalize giren hastalarda primer ve revizyon artroplastiler sonrası komplikasyon ve enfeksiyon riskinde artış görülmektedir. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda derin enfeksiyon riski %19'dur. Asemptomatik hepatit varlığında cerrahi sonrası komplikasyon riskinde artış mevcuttur. Sirotik hastalarda total eklem protezi cerrahisi sonrası PEE riskinde artış, protez sağ kalımında kısalma söz konusudur (43-46).

2.8. Periprostetik Eklem Enfeksiyonlarının Önlenmesi

2.8.1. Hasta hazırlığı

Elektif protez eklem cerrahisi öncesi hastalar ayrıntılı olarak değerlendirilmeli, risk faktörleri var ise işlem öncesi bu faktörlerinin optimizasyonu sağlanmalıdır.

Kardiyovasküler hastalığı olan hastalar elektif cerrahi öncesi kardiyoloğa yönlendirilmeli, almakta olduğu tedaviler düzenlenmelidir. Agresif antikoagülan kullanımının önüne geçilmelidir. Preoperatif anemisi olan hastalar anemi etiyolojisini saptayabilmek amacıyla araştırılmalı ve tedavi edilmeli, gerekli ise eritropoetin tedavisi başlanmalıdır. Ancak ihtiyacı olan hastalarda eritrosit replasmanından kaçınılmamalıdır. Obez olan hastalar işlem öncesi kilo vermeye teşvik edilmelidir. Gerekli olan hallerde artroplasti cerrahisi ertelenerek obezite cerrahisine öncelik verilmelidir. Diyabetik hastalarda kan şekeri regülasyonu sağlanmalıdır. Hedef kan şekeri <200 mg/L, HBA1C <%7 olmalıdır. CDC tarafından elektif artroplastiden 30 gün önce sigaranın bırakılması önerilmektedir. Malnutrisyonu olan hastaların beslenme durumu düzelene kadar cerrahi

ertelenmelidir. Romatolojik hastalığı olan hastalarda total eklem protezi cerrahisi öncesi hastalığı modifiye ilaçların (DMARD) ve immunsupresif ilaçların kesilmesi veya dozlarının azaltılması, elektif cerrahinin hastanın son ilaç aldığı tarih göz önüne alınarak planlanması önerilmektedir. Tedavilerin kesilme zamanına ilaçların famakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine göre karar verilmektedir. Psikolojik bozukluğu olan, özellikle psikotik hastalarda elektif eklem artroplastisi endikasyonu irdelenmeli, gereksiz cerrahilerden kaçınılmalıdır. Vücudun başka bir yerinde enfeksiyon varlığında öncelikle bu enfeksiyon tedavi edilmelidir (31, 33, 47, 48).

Hastaların *S. aureus* taşıyıcılığı yönünden rutin taranması halen tartışılmakta olan bir konu olmakla birlikte cerrahi öncesi taranan ve S. aureus (metisilin duyarlı *S. aureus*; MSSA ve metisilin dirençli *S. aureus*; MRSA) taşıyıcısı olan hastaların mupirosin pomad ile dekolonizasyonunun PEE riskini azalttığı bilinmektedir (47, 49, 50).

2.8.2. Perioperatif cilt hazırlığı

Ameliyattan önceki gece hastalar sabun (antimikrobiyal veya non-antimikrobiyal) veya antiseptik solüsyonlar ile banyo yapmalı, sonrasında temiz çarşaflı yataklarda yatmalıdırlar. Klorheksidin glukonat kullanımını öneren yayınlar olmakla birlikte bunu destekleyen randomize kontrollü çalışma mevcut değildir (33, 51).

Cerrahi öncesi uygun antiseptik ajanlarla cilt antisepsisi uygulanmalıdır. Cilt antisepsisi için klorheksidinli, povidin iyodin bazlı ve alkol bazlı solüsyonların kullanılmaktadır. CDC tarafından alkol bazlı antiseptik ajanların kullanılması önerilmektedir (51). Cerrahi yapılacak alan işlemden hemen önce tıraş makinesi ile tıraşlanmalıdır, daha erken yapılması işlem sırasında meydana gelebilecek mikroabrazyonlarda bakteri çoğalmasına sebep olabileceği için önerilmemektedir (52). Cilt bakterilerinin lateral migrasyonunu önlemek amacıyla steril cerrahi örtüler kullanılabilir. Yapışkan plastik örtüler kumaş örtülere göre daha etkilidir(53).

2.8.3. Antimikrobiyal profilaksi

Total eklem artroplastisi uygulanacak hastalarda rutin cerrahi profilakside sefazolin kullanılması önerilmektedir, altenatif olarak vankomisin, klindamisin veya teikoplanin kullanılabilmektedir. MRSA ile kolonize hastalarda ve MRSA'nın etken olduğu cerrahi alan enfeksiyonu sıklığının fazla olduğu merkezlerde profilaktik ajan

olarak vankomisin kullanılması önerilmektedir. Geçirilmiş septik artrit veya PEE hikayesi olan hastalarda antimikrobiyal profilaksi daha önceki enfeksiyonlardaki etken mikrooganizmayı kapsayacak şekilde seçilmelidir (51, 54, 55).

Uygun antimikrobiyal profilaksi ilk insizyondan önceki 1 saat içerisinde uygulanmalıdır. Uzun infüzyon süresi nedeniyle vankomisin ve florokinolonlar insizyondan önceki 2 saat içinde uygulanmalıdırlar. Proksimal turnikenin kullanılacağı durumlarda; turnike uygulanmadan 10 dakika önce antibiyotik infüzyonu bitmiş olmalıdır. Antibiyotik profilaksisi 24 saatten uzun sürmemelidir. Temiz ve temiz kontamine cerrahilerde postopratif dren varlığı profilaksi süresini uzatmayı gerektirmez. Antibiyotik dozuna hastanın kilosuna göre karar verilmelidir. Profilakside kullanılan antibiyotiğin 2 yarı ömründen daha uzun süren ameliyatlarda, 2000 cc'den fazla kan kaybı olan veya 2000 cc'den fazla sıvı resüsitasyonu yapılan ameliyatlarda ek doz uygulanmalıdır (51, 54).

2.8.4. Ameliyathane ortamının kontrolü

Cerrahi alana ulaşan bakteri sayısı CAE olasılığı ile ilişkilidir. Bu sayıyı azaltmaya yönelik önlemler alarak enfeksiyon riskini azaltmak mümkündür.

Hava kaynaklı bakteri bulaşı enfeksiyon gelişimindeki ana yollardan birisidir. Laminar hava akımı kullanılmasının havadaki partikül sayısını azalttığı bilinmektedir. Ancak bu sistemin CAE oluşumunu azalttığına dair net veriler yoktur. Bunun yanında bakımı uygun yapılmayan sistemler enfeksiyon gelişiminde artışa sebep olabilmektedir (56, 57). Ameliyathanedeki gereksiz hareketin önlenmesi, giriş-çıkışların kısıtlanması enfeksiyon riskini azaltmaktadır. UV ışığın enfeksiyon oranını azaltmakta, ancak sağlık personelinin sağlığına olası zararları nedeniyle kullanılması önerilmemektedir (58). Hasta ve sağlık personelinin cerrahi maske kullanmasının havadaki partikül sayısını azaltması nedeniyle enfeksiyon riskini azaltabileceği düşünülmektedir.

Cerrahların uygun ekipman kullanması da enfeksiyon gelişimini engellemek adına önemli faktörlerden biridir. Çift kat steril eldiven, cerrahi yüz maskesi, bone, sıvı ve virüs geçişine izin vermeyen önlük ile cerrahi işlem yapılmalıdır. Eldivenler yırtılmadığı sürece 90 dakikada bir değiştirilmelidir (56, 59).

Cerrahinin süresi olabildiğince kısa olmalıdır. Sürenin standartın %75'in üzerinde olması PEE gelişimi için bir risk faktörüdür. Yapılan bir çalışmada operasyon süresindeki her 15 dakikalık uzamanın enfeksiyon riskini %9 arttırdığı tespit edilmiştir (60, 61).

2.8.5. Kullanılan protezin PEE'ye etkisi

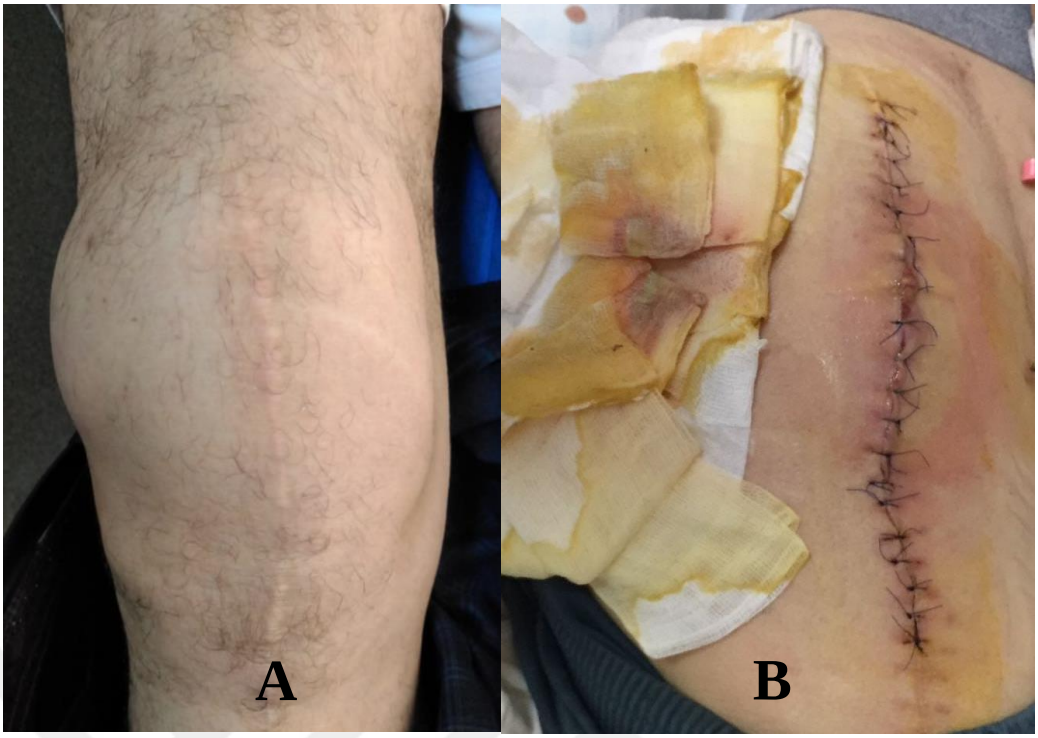
Protez seçiminin enfeksiyon riskine katkısı olmadığı düşünülmektedir. Antibiyotik dolgulu çimentolar riski azaltabilmekte ancak maliyet, antibiyotik direnci ve alerjik reaksiyonlarda artışa sebep olabilmektedir (62, 63).

2.8.6. Postoperatif yara bakımı

Cerrahi sonrası drenler 24-48 saat gibi erken dönemde çekilmelidir (64). Yüzeysel cerrahi alan enfeksiyonlarının PEE riskini arttırması nedeni ile yara yerinden devam eden akıntısı olan hastalara uygun yara bakımı ve gerektiğinde antimikrobiyal tedavi verilmeli, özellikle 5-7 günden uzun süren akıntı varlığında yara debridmanı ve yıkanması gerekliliği açısından değerlendirilmelidir (65).

2.9. Periprostetik Eklem Enfeksiyonlarında Klinik Belirti ve Bulgular

Periprostetik eklem enfeksiyonları; etken mikoorganizma, etkilenen bölge, eklem etrafındaki yumuşak dokunun durumu, enfeksiyonun kaynağı, konağın immun yanıtı ve enfeksiyonun gelişme zamanına göre farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilmektedir. Sıklıkla karşılaşılan belirti ve bulgular; etkilenen eklemde kızarıklık, şişlik, ısı artışı, akıntı, protez eklem ile ilişkili fistül traktı, ağrı ve ateş yüksekliğidir. Ağrı en sık karşılaşılan semptomdur, hastaların %79-100'ünde görülmektedir. Aseptik gevşemeye bağlı ağrı ekleme yük verilmesiyle ve ağrıyla ortaya çıkarken enfeksiyon kaynaklı ağrılar sürekli, zonklayıcı tarzdadır ve şiddeti giderek artma eğilimindedir (2, 23).



Resim 1: A: Dizde şişlik, B: Kalça insizyon hattından prülan akıntı, şişlik ve hiperemi (Doç. Dr. Osman Tecimel'in arşivinden)

Erken PEE'de hastalar genellikle ağrı, eklemde endurasyon ve şişlik, kızarıklık, ısı artışı, yarada akıntı veya açılma ile başurabilir. Bununla birlikte nonspesifik sistemik enfeksiyon bulguları da tabloya eşlik edebilir. Gecikmiş tipte enfeksiyonlarda daha müphem şikayetler olmaktadır. Protez eklemde gevşeme ile birlikte veya gevşeme olmaksızın uzun süredir devam eden ağrı, en sık karşılaşılan bulgudur. Ateş ve lökositoz nadiren görülen bir bulgudur. Geç dönemde gelişen enfeksiyonlar ise çoğunlukla vücudun başka bir bölgesindeki enfeksiyon kaynağından hematojen yolla bulaş sonrası görülmektedir. Bu enfeksiyonlarda ateş, taşikardi, hipotansiyon gibi sistemik inflamasyon bulguları lokal eklem bulgularına eşlik edebilir. Fistül traktının varlığı protez eklem enfeksiyonunun kesin bulgularından biridir ve kronik enfeksiyon varlığını düşündürmektedir (6, 26, 66).

Etken patojene göre de farklı bulgular ortaya çıkabilmektedir. *S. aureus* gibi virülansı yüksek bakterilerle gelişen enfeksiyonlarda yüksek ateşle birlikte eklemde kızarıklık, şişlik, selülit gibi akut bulgularla ortaya çıkabilirken *P. acnes* gibi daha az virülan bakterilerle gelişen enfeksiyonlarda hastalar uzun süredir devam eden eklem ağrısı gibi daha kronik bulgularla karşımıza çıkabilir.

2.10. Periprostetik Eklem Enfeksiyonlarında Tanı

Periprostetik eklem enfeksiyonlarında tek ve kesin bir tanı yöntemi yoktur. Enfeksiyondan şüphelenilen vakalarda ayrıntılı öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Anamnezde söz konusu ekleme yapılan cerrahinin tipi, zamanı, cerrahi sonrası yara iyileşmesinde yaşanan sorunlar, eklemde yüzeysel veya derin enfeksiyon öyküsü, daha önce geçirilmiş PEE varlığı, uygulanan tedaviler ve hastanın şikayetleri sorgulanmalıdır. Özellikle geç enfeksiyonlarda primer enfeksiyon odağı açısından da sorgulanmalıdır. Protezde ani başlayan ağrı, implantasyon sonrası ağrısız dönem olmaksızın devam eden ağrı veya istirahat ile geçmeyen ağrı varlığı PEE tanısı açısından anlamlıdır. Fizik muayene ile eklemin yapısı, akıntı, kızarıklık, ısı artışı, şişlik gibi bulguların varlığı gibi lokal enfeksiyon bulgularının yanı sıra özellikle geç enfeksiyonlarda tabloya eşlik edebilecek sistemik enfeksiyon bulguları da değerlendirilmelidir. İlk incelemenin ardından laboratuvar, görüntüleme, mikrobiyoloji ve histopatoloji sonuçları birlikte değerlendirilerek PEE tanısı konulmaktadır (7, 66, 67).

2.10.1. Laboratuvar Testleri

Kan Lökosit Sayısı:

Kan lökosit sayısı (BK) ve lökosit dağılımının (%PMNL) PEE tanısı koymada duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Eşik değer 11.000 K/uL alındığında duyarlılığı %45, özgüllüğü %87'dir (68). Ancak kan lökosit düzeyi hastanın klinik durumunu belirlemede, akut enfeksiyonu ve sepsis varlığını değerlendirmede, ayrıca tedavi takibinde kullanılabilmektedir.

Eritrosit Sedimentasyon Hızı ve C-Reaktif Protein:

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) protez eklem enfeksiyonunda şüphelenilen durumlarda en çok kullanılan laboratuvar testleridir ve IDSA, International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infeciton ve MSIS tanı kriterleri arasında yer almaktadırlar. Yaş, cinsiyet, eşlik eden komorbid durumlardan etkilenebilmekte ve erken postoperatif dönemde yüksek seyredebilmektedirler. Bu yüzden seri ölçümler değerlendirmede daha anlamlıdır. Duyarlılıkları özgüllüklerine göre nispeten daha yüksektir. ESR'nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %75 ve 70'tir, üst sınır genellikle 30 mm/saat olarak kabul edilmektedir. CRP'nin ise üst sınırı genellikle

10 mg/L olarak kabul edilmektedir, duyarlılığı %88, özgüllüğü %74'tür (68). İki testin kombine kullanımının duyarlılığı ise %96'dır (69). Artroplasti sonrasındaki 3 hafta içerisinde ESR ve CRP'nin normal sınırlarda olması ile enfeksiyon dışlanabilir (70). Postoperatif dönemde CRP düzeyinin ilk 2-4 hafta içerisinde normale dönmesi beklenmektedir, CRP yüksekliğinin kalıcı olması enfeksiyonu düşündüren bir bulgudur (71). İlk 6 haftada CRP>100 mg/L olması anlamlıdır. *P. acnes* gibi yavaş gelişen enfeksiyonlarda ve antibiyotik tedavisi altında ESR ve CRP düzeyleri normal sınırlarda olabilmektedir.

Prokalsitonin:

Prokalsitonin düzeyi akut enfeksiyonlarda artabildiği bilinmektedir ancak yeterince çalışma olmaması nedeni ile rutinde kullanılmamaktadır (2). Prokalsitonin eşik değeri 0,3 ng/ml alındığında duyarlılığı %33, özgüllüğü %98'dir (72).

IL-6:

Interlökin 6 (IL-6) monosit ve makrofajlardan salınan bir sitokindir. Yarı ömrününün 15 saat gibi kısa bir süre olması nedeni ile cerrahiden hemen sonra kan düzeyi normal sınırlara dönebilmektedir. Duyarlılığı %97, özgüllüğü %91'dir ancak kolay ulaşılabilir olmaması ve yeterince çalışma olmaması nedeni ile günlük pratikte kullanılmamaktadır (68).

2.10.2. Görüntüleme Yöntemleri

Direk grafi genellikle PEE şüphesi olan hastalarda protezin durumunu değerlendirmek amacıyla çekilmektedir. Periprostetik kırık veya dislokasyon gibi aseptik nedenlerin tanısının konmasında yardımcı olabilmektedir. Fokal osteoliz göstergesi olan periprostetik berraklık (lucency), protez birleşenlerinin gevşemesi, efüzyon, komşu yumuşak dokuda gaz veya sıvı kolleksiyonu görülmesi, transkortikal sinüs varlığı, çimentoda kırıklar görülmesi veya subperiosteal yeni kemik oluşumu enfeksiyonu düşündüren bulgular olmakla birlikte tanı koydurucu değildir. (67, 73)



Resim 2: Total diz protezinde gevşeme (Doç. Dr. Osman Tecimel'in arşivinden)

Artrografi eklem aralığına kontrast madde enjeksiyonu ve hava verilmesiyle elde edilen görüntüdür. Protez eklem başarısızlığın ve gevşemeyi göstermede direk grafiden daha başarılıdır. Fistülografi ise fistül ağzından kontrast maddenin verilmesi ile fistül yolunun ve yapısının değerlendirilmesini sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Akıntılı sinüslerin protez ile ilişkisinin tespit edilebilmesini sağlamaktadır. (74)

Ultrason ile sıvı kolleksiyonu, apse veya hematom varlığı tespit edilebilmektedir. Derin yerleşimli olması nedeniyle özellikle kalça ekleminin değerlendirilmesinde önem teşkil etmektedir.

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) çözünürlüklerinin yüksek olması nedeni ile tanıda kullanılabilmektedir ancak protez materyali görüntüde artefakta yol açabilir. Titanyum ve tantalum harici materyallerle yapılan protezler uyumlu olmamaları nedeni ile görüntülemede MR kullanılamamaktadır (2, 75).

Üç fazlı kemik sintigrafisi en faydalı görüntüleme yöntemlerinden biridir. Protezde artmış aktivite PEE varlığını düşündüren bir bulgudur. Teknesyum-99m-işaretli sintigrafinin duyarlılığı yüksek olmakla birlikte özellikle cerrahi sonrası ilk 1-2 yılda artmış aktivite görülebilmesi nedeniyle bu dönemde özgüllüğü oldukça düşüktür. Bu

sebeple geç PEE'de kullanılması önerilmektedir (76). Lökosit işaretli sintigrafinin özgüllüğü teknesyuma göre daha yüksektir.

Floro-2-deoksiglukoz pozitron emisyon tomografisinin (FDG-PET) özgülük ve duyarlılığı yüksek olmasına rağmen pahalı bir yöntem olması nedeni ile rutin kullanımı önerilmemektedir (70).

2.10.3. Sinoviyal sıvı analizi

Preoperatif veya intraoperatif alınan eklem sıvısı PEE tanısı koymada kıymetli bir materyaldir. Diz ekleminin örneklemesi kolayca yapılabilirken kalça ekleminden genellikle floroskop veya ultrason eşliğinde örnek alınmaktadır. Eklem sıvısından hücre sayımı, hücre tiplendirilmesi ve mikrobiyolojik inceleme yapılmaktadır. Ayrıca çok sıklıkla kullanılmamakla birlikte başka belirteçler de kullanılabilmektedir (77).

PEE tanısı için eklem sıvısı hücre sayımı ve nötrofil oranı eşik değeri ile ilgili farklı sınır değerleri içeren yayınlar vardır. Etkilenen eklem, cerrahiden sonra geçen süre, etken mikroorganizma, hastanın antibiyotik tedavisi alıp almaması ve eşlik eden komorbid durumlar bu sonuçları değiştirebilmektedir. Bu yüzden IDSA ve MSIS tanı kriterlerinde belirli bir değerden bahsedilmemiştir (3, 4)

Total diz artroplastisi olan hastaların dahil edildiği en büyük 2 çalışmadan birinde eşik değer mililitrede 1.100 lökosit (duyarlılık %90,7, özgüllük %88,1), %64 nötrofil (duyarlılık %95, özgüllük %95) ve 1.700 lökosit (duyarlılık %94, özgüllük %88), %65 nötrofil (duyarlılık %97, özgüllük %90) olarak kabul edilmiştir (78, 79). Erken postoperatif dönemde eklem sıvısı hücre sayısı daha yüksek saptanmaktadır. Cerrahi sonrası ilk 6 haftada eşik değerin mililitrede 27.800 lökosit, %89 nötrofil olarak kabul edilmesi (duyarlılık %84-84, özgüllük %99-69) erken dönemde devam eden diz ağrısı olan hastalarda gereksiz cerrahi kararına engel olmaktadır (80). Kalça artoplastisinde ise eklem sıvısı hücre sayısı diz eklemine göre daha yüksektir. Mililitrede 4.200 lökosit sayısının duyarlılığı %84, özgüllüğü %93'tür (81). International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infeciton tarafından tanıda cerrahi sonrası ilk 6 haftada eklem sıvısında mililitrede 10.000 lökosit, %90 nötrofil, 6 haftadan sonra ise mililitrede 3.000 lökosit, %80 nötrofil eşik değerler olarak kabul edilmiştir (67).

Etkenin *S. aureus* olduğu enfeksiyonlarda sinoviyal sıvıda hücre sayısı daha yüksektir (79). İnflamatuar artritli hastalarda da hücre sayısı daha yüksek tespit edilebilmektedir (82).

Sinoviyal sıvı lökosit esteraz pozitifliği de enfeksiyon lehine kullanılmakta ve kolorimetrik strip ile değerlendirilmektedir. İki pozitif (++) sonucun duyarlılığı %81, özgüllüğü %100'dür (83). Eklem sıvısında fazla miktarda kan varlığının sonucu etkilemesi bu testin kısıtlılığıdır. Etkinliği henüz netleştirilememiş olsa da tanıyı destekleyici faktörlerden biri olarak önerilmektedir (50). Özellikle cerrahi sırasında enfeksiyondan şüphelenilen ancak doğrulanamayan vakalarda kullanılabilecek bir testtir.

Bunların dışında eklem sıvısında CRP, IL-6, IL-1β ve α- ve β-defensin gibi antimikrobiyal peptid varlığının araştırılması kullanılabilecek diğer belirteçlerdir (77).

Cerrahi öncesi veya cerrahi sırasında elde edilen eklem sıvısı gram boyama ile incelenmesi PEE'de etken mikroorganizma hakkında fikir vermekte, bu sayede ampirik tedavinin şekillenmesinde yardımcı olmaktadır. Özellikle intraoperatif alınan örneklerde gram boyamanın özgüllüğünün (%98-100) ve pozitif prediktif değerinin (%89-100) yüksek olduğunu belirten çalışmalar olmasına rağmen son dönemde yapılan değerlendirmelerde bu testin yanlış pozitiflik oranların beklenenden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (84, 85). Gram boyamada mikroorganizma görülmemesi tanıyı ekarte ettirmemektedir.

Kültür; altta yatan inflamatuar hastalıklardan ve diğer durumlardan etkilenmemesi, etken patojenin belirlenmesi ve antimikrobiyal duyarlılık çalışılmasına olanak sağlaması nedeniyle tanıda kullanılan en değerli yöntemdir.

Preoperatif dönemde aspirasyonla elde edilen eklem sıvısı hem kan kültürü şişesine hem de katı besiyerlerine ekilebilmektedir. Eklem sıvısı kültürü ile etken tespiti hem uygulanacak cerrahi yöntemin belirlenmesine hem de operasyon sırasında kullanılacak çimentonun içine koyulacak antibiyotiğin belirlenmesinde faydalıdır (2, 7).

Sinüs traktının sürüntü kültürü cilt florası ve trakta kolonize bakterilerle kontaminasyon riskinin yüksek olması nedeniyle faydası sınırlı bir örnektir. *S. aureus* üremesi veya Gram negatif çomakların üremesi anlamlı kabul edilirken koagülaz negatif

stafilokoklar veya *P. acnes* üremesi kontaminasyon açısından dikkatle irdelenmelidir (86).

Periprostetik doku kültürü etken patojenin saptanması için en spesifik yöntemdir ancak duyarlılığı düşüktür. Duyarlılığı arttırmak için en az 3-5/6 farklı noktadan örnek alınmalıdır, 2'den fazla örnekte üreme olması tanıda anlamlı kabul edilmektedir. Beş örnekten 1 veya 2'sinde üreme olması kontaminasyon ihtimalini akla getirirken 3 ve daha fazla örnekte aynı patojenin üremesi tanı ihtimalini güçlendirmektedir (87). Periprostetik doku örneklerinin kan kültürü şişesine ekiminin duyarlılığı katı besi yerine ekiminden daha yüksektir (%92,1-%62,6) (88). Kültür için alınan doku örnekleri özellikle *P. acnes* gibi yavaş büyüyen mikroorganizmaların tespit edilebilmesi için 5-14 gün inkübe edilmelidir (3, 89).

Kültür için eklem sıvısı veya doku örneği alınırken steril malzemeler kullanılmalıdır. Yaradan veya çevre dokudan sürüntü kültürü kontaminasyon riski yüksek olması nedeniyle önerilmemektedir. Etkenin tespit edilemediği durumlarda mümkünse antimikrobiyal tedaviye kültür alındıktan sonra başlanmalıdır (50, 90).

Bakteriler biofilm tabakası oluşturma yetenekleri ile implant yüzeylerine sıkıca tutunabilirler, bu yüzden çıkarılan implantlara yapışık mikroorganizmalar çeşitli yöntemlerle identifiye edilmeye çalışılmaktadır. Bu amaçla implant yüzeyinden sürüntü kültürü almak veya tüm implantın sıvı besiyerlerinde bekletilmesi gibi farklı yöntemler denenmiştir. Sonikasyon yönteminde çıkarılan protez eklem ultrason dalgalarına maruz bırakılarak eklem yüzeyine yapışmış mikroorganizmaların ayrışması sağlanmaktadır. Sonikasyon sıvısı kültürünün duyarlılığı %78,5'tir. İşlem öncesi antibiyotik kullanımından rutin yöntemlere göre daha az etkilenmektedir. (91) Henüz rutin olarak kullanılan bir yöntem değildir.

2.10.4. Histopatolojik İnceleme

Bu konuda deneyimli bir patolog tarafından yapılmalıdır. Beş alanda 5'ten fazla nötrofil görülmesi tanıyı desteklemektedir. Duyarlılığı %18-100 arasında değişmekle birlikte özgüllüğü %89,5-100'dür. (74) Özellikle intraoperatif istenen frozen doku değerlendirilmesi revizyon protez cerrahisi kararını etkilemektedir. (4)

2.11. Tanı Algoritmaları

Periprostetik eklem enfeksiyonları tanısında kullanılmak üzere farklı yöntemler geliştirilmiştir. Ancak tüm bu gelişmelere rağmen tanı koymada çeşitli zorluklarla karşılaşılmakta ve kesin tanının koyulamadığı durumlar olabilmektedir. Bu karışıklığı ortadan kaldırabilmek ve klinisyenlere yol gösterebilmek amacıyla çeşitli tanı algoritmaları geliştirilmiştir. Bunların en sık kullanılanları IDSA (2013), MSIS (2011) ve International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint İnfeciton (2013) tarafından tanımlanmıştır. (3, 4, 50)

IDSA (2013):

IDSA tarafından en son 2013 yılında güncellenen protez eklem enfeksiyonu tanı ve yönetimi kılavuzuna göre:

- Protezle ilişkili sinüs traktının varlığı
  veya
- Bilinen başka bir sebep olmaksızın eklem etrafında pürülan görünüm olması PEE varlığının kesin kanıtıdır.

  Bunların dışında;

- Cerrahi debridman veya protez çıkarılması sırasında alınan doku örneğinin histopatolojik incelemesinde akut inflamasyon varlığı PEE varlığını yüksek olasılıklı düşündürmektedir.
- ≥2 intraoperatif kültürde veya preoperatif aspirasyon ve intraoperatif kültürde aynı mikroorganizmanın identifiye edilmesi kesin kanıt olarak kabul edilebilir. Tek bir sinoviyal sıvı veya doku kültüründe virülan bir patojenin tespit edilmesi (*S. aureus* gibi) protez eklem enfeksiyonunu gösterebilir. Çok sayıda alınan örnekten yalnızca birinde veya tek aspirasyon kültüründe sıklıkla kontaminasyona sebep olabilecek bir mikroorganizma izole edilmesi (KNS veya *P. acnes* gibi) enfeksiyon tanısından anlamlı kabul edilmemeli ve hasta diğer bulgularla birlikte değerlendirilmelidir.
- Bu kriterlerin karşılanmadığı durumlarda da klinisyenin tibbi görüşü tanıda önemlidir.

MSIS (2011):

MSIS tarafından 2011 yılında belirlenen kurallara göre;

- Protezle ilişkili sinus traktının varlığı
  veya
- Etkilenen prostetik eklemden alınan en az 2 farklı doku veya eklem sıvısı kültüründe aynı patojenin izole edilmesi
  veya aşağıdaki 6 kriterden en az 4 tanesinin pozitifliği;
- Serum ESR ve serum CRP yüksekliği olması
- Eklem sıvısında artmış lökosit sayısı olması
- Eklem sıvısında artmış nötrofil oranı olması
- Etkilenen eklemde pürülan görünüm olması
- Bir periprostetik doku veya eklem sıvısı kültüründe mikroorganizmanın izole edilmesi
- Histopatolojik incelemede 400x büyütmede 5 büyütme alanının her birinde 5'ten fazla nötrofil görülmesi

ile PEE tanısı koyulmaktadır. MSIS tarafından ESR üst sınırı 30 mm/sa, CRP üst sınırı ise 10 mg/L olarak belirlenmiş olmakla birlikte postoperatif 30-60 güne kadar bu değerler yüksek seyredebilir.

International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection (2013):

International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection tarafından MSIS kriterleri şu şekilde revize edilmiştir;

- İki ayrı periprostetik kültürde fenotipik olarak aynı mikroorganizmanın tespit edilmesi

  veya

- Eklem ile ilişkili sinüs traktı varlığı

  veya aşağıdaki minör kriterlerden en az 3 tanesinin pozitifliği

- Serum ESR ve serum CRP yüksekliği

- Eklem sıvısında artmış lökosit sayısı veya lökosit esteraz test stribinde ++ saptanması
- Eklem sıvısında artmış nötrofil oranı
- Periprostetik dokunun histolojik değerlendirmesinde enfeksiyon tespit edilmesi
- Tek kültür pozitifliği

Bu kriterlerde ise ilk 6 haftada ESR için üst limit belirlenememiştir, CRP >100 mg/L, sinoviyal sıvı BK>10.000 hücre/μL ve sinoviyal sıvı %PMNL>90 olması anlamlı kabul edilmiştir. Kronik dönemde ise MSIS kriterleri ile benzer şekilde ESR üst limiti 30 mm/sa, CRP üst limiti ise 10 mg/L olarak kabul edilmiş, sinoviyal sıvı BK>3000 hücre/μL ve sinoviyal sıvı %PMNL>90 olması enfeksiyon lehine değerlendirilmiştir.

2.12. Periprostetik Eklem Enfeksiyonlarının Sınıflandırılması

PEE için çeşitli sınflandırma sistemleri vardır. En sık kullanılan sınıflandırmalardan biri olan ve IDSA tarafından da kabul görmüş Zimmerli/Trampuz sınıflamasında göre protez implantasyonu sonrası ilk 3 ay içerisinde gelişen enfeksiyonlar ‘erken’, 3-24 ay içerisinde gelişen enfeksiyonlar ‘gecikmiş’, 24 ay sonrasında gelişen enfeksiyonlar ise ‘geç’ enfeksiyonlar olarak tanımlanmaktadırlar. Erken protez enfeksiyonları genellikle virülan etkenlerin intraoperatif kontaminasyonu, gecikmiş protez enfeksiyonları daha az virülan, mikoorganizmaların cerrahi sırasında kontaminasyonu ile meydana gelmektedir. Geç PEE ise genellikle hematojen enfeksiyonlar sonrasında sekonder enfeksiyon olarak gelişmektedir. Bir diğer sınıflama sistemi ise daha çok uygulanacak cerrahi yönteme karar verilmede kullanılan Modifiye Tsukayama sınıflamasıdır. Buna göre; ilk 1 ay içindeki enfeksiyonlar ‘erken postoperatif’, 1 aydan sonra gelişen, sessiz seyirli enfeksiyonlar ‘geç kronik’, 1 aydan sonra gelişen ancak ateşin de eşlik edebildiği akut bulgularla seyreden enfeksiyonlar ise ‘akut hematojen’ olarak sınıflandırılmıştır (6, 92).

2.13. Protez Eklem Enfeksiyonlarında Tedavi

Protez eklem enfeksiyonlarında; uygun antibiyotik ve cerrahi girişimin kombine edildiği çeşitli tedavi stratejileri bulunmaktadır. Başarılı bir tedavi için ortopedi ve

enfeksiyon hastalıkları bölümlerinin takım halinde çalışması önemlidir. PEE tedavisinin amaçları enfeksiyonu eradike etmek, ağrıyı azaltmak, fonksiyonel bir ekleme sahip olmak ve PEE ilişkili morbidite ve mortaliteyi en aza indirmektir (2).

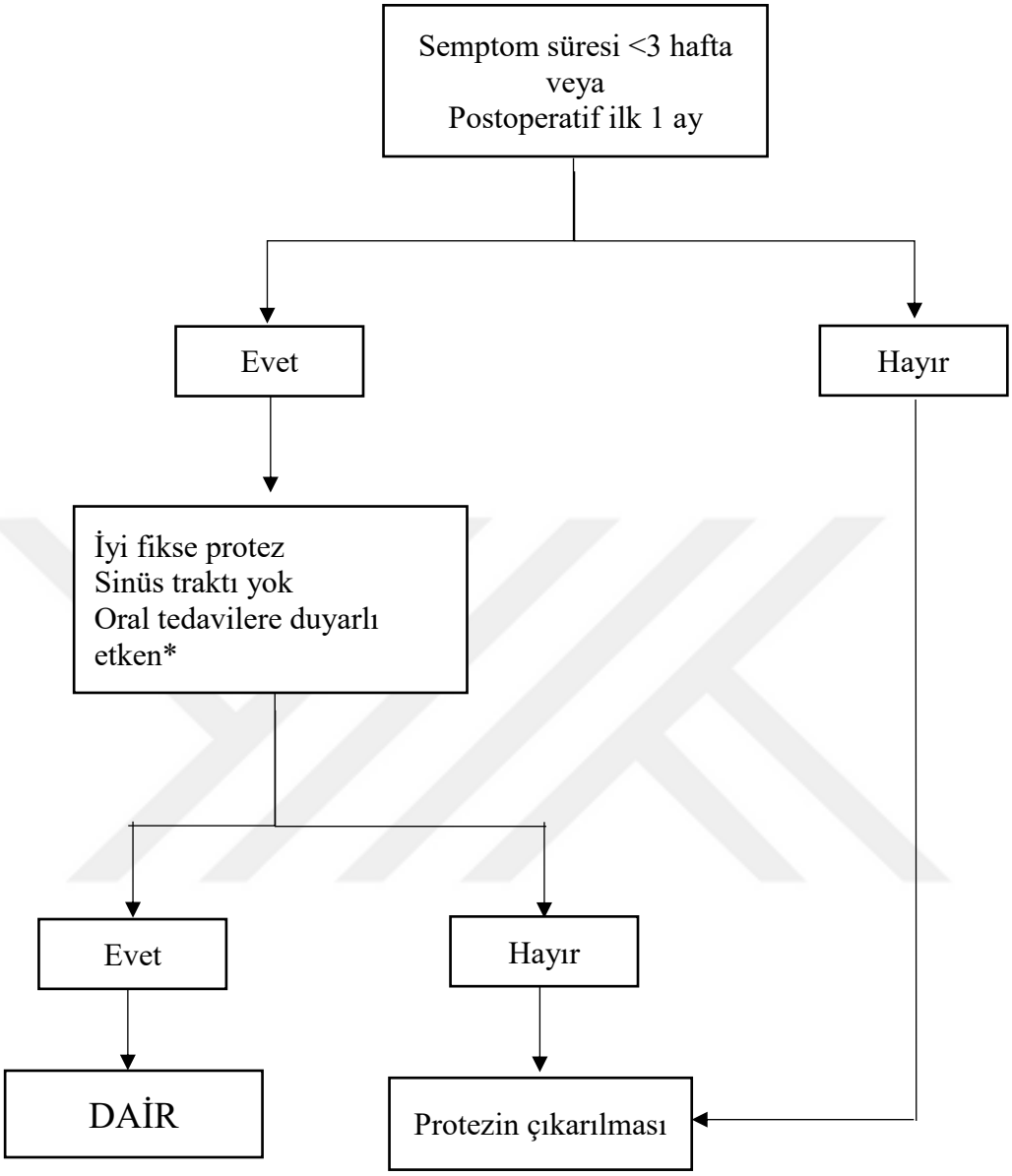
Tedavi başarısının kesin bir tanımı bulunmamaktadır, bu konuyla ilgili çeşitli görüşler bildirilmiştir. 2012 yılında kesin bir tanımlama oluşturabilmek amacıyla ortopedik cerrah, enfeksiyon hastalıkları uzmanları ve klinik araştırmacıların katıldığı bir çalışma sonrası uluslararası multidisipliner ortak görüş oluşturulmuştur. Buna göre PEE tedavi başarısı

1. Enfeksiyon eradikasyonu; enfekte yara veya fistülün iyileşmesi, akıntı olmaması, ağrı olmaması, aynı mikroorganizma ile tekrar enfeksiyon gelişmemesi,
2. Ek cerrahi girişime ihtiyaç duyulmaması ve
3. PEE ilişkili mortalite olmaması (sepsis veya nekrotizan fasiit)

olarak tanımlanmıştır (93).

İdeal takip süresi ile ilgili çeşitli görüşler bulunmakla birlikte en az 2 yıllık takip önerilmektedir.

Tedavi yöntemine enfeksiyonun zamanına, etkenine, protezin stabilitesine, komşu yumuşak dokunun durumuna, hastanın eşlik eden komorbiditelerine ve cerrahın deneyimine göre karar verilmektedir. Antimikrobiyal tedavi seçimi ve süresi uygulanan cerrahi işlem doğrultusunda şekillendirilmelidir (Şekil 2).



Şekil 2: Periprostetik Eklem Enfeksiyonu Yaklaşımı (3)

2.13.1. Debridman ve Protez Retansiyonu (Debridman, Antibiyotik, İmplant Retansiyonu -DAİR)

Debridman ve retansiyon; 3 haftadan kısa süreli şikayetleri olan, implantında gevşeme olmayan, çevre yumuşak doku desteğinin iyi olduğu, dışa açılan sinüsün olmadığı ve yüksek biyoyararlanımı olan oral antimikrobiyal ajanlara duyarlı akut PEE veya akut hematojen PEE tanılı hastalarda kullanılan bir yöntemdir. Yaranın kapatılamayacak olması veya fistül traktı varlığında kontraendikedir. Komorbiditeleri

nedeniyle rezeksiyon artroplastisinin uygulanamayacağı hastalarda debridman yapılabilmektedir ancak başarı şansı daha düşüktür. Genellikle ilk operasyonun insizyonundan tekrar girilerek eklem aralığı debride edilir, kültür alınır, protezin stabilitesi değerlendirilir, mümkünse protezin modüler parçaları değiştirilir ve eklem irrige edilerek işlem sonlandırılır. Artroskopi ile debridman yapılabilmektedir ancak etkinliği açık cerrahiye göre daha düşüktür. (94) Tekrarlayan debridmanın önemi netlik kazanmamıştır, özellikle metisilin dirençli stafilokokkal enfeksiyonlarda tedavi başarısını arttırabilmektedir (95, 96).

DAİR sonrası izole edilen etkene göre antimikrobiyal tedavi şekillenmektedir. İlk 2-6 haftası İV olmak üzere kalça, omuz, el bilek ve ayak bileği enfeksiyonları için 3 ay, diz enfeksiyonu için toplam 6 aylık tedavi önerilmektedir. Akut başlangıçlı enfeksiyonlarda en sık tespit edilen etkenler stafilokoklardır. Duyarlı suşlarda biyofilme olan etkinliğinden dolayı rifampisin mutlaka kombinasyon tedavisinin içerisinde yer almalıdır (2, 97).

Başarı şansı %31 ile %82 arasında değişmektedir. Stafilokokkal enfeksiyonlar (özellikle S. aureus), dirençli suşlarla gelişen enfeksiyonlar, komorbiditeler, American Society of Anesthesiologists (ASA) skorunun yüksek olması ve immunsupresyon tedavi başarısızlığına sebep olabilecek durumlardır (2). Rifampisin kombinasyonlarının kullanıldığı stafilokokkal PEE'de başarı şansı; rifampisin kullanılmayan olgulara göre belirgin olarak daha yüksektir (22, 97).

DAİR sonrası tedavi başarısızlığı olması durumunda 2 aşamalı revizyon uygulanması önerilmektedir (98). Bir diğer seçenek ise debridman tekrarı ve kronik antimikrobiyal tedavi kombinasyonudur, ancak bu yöntemin başarı şansı düşüktür.

2.13.2 Tek Aşamalı Revizyon

Tek aşamalı revizyon tipik olarak yalnızca kalça protez enfeksiyonlarında kullanılan bir yöntemdir. Operasyon alanında yumuşak doku yapısının iyi olduğu, ciddi ek komorbiditesi olmayan, antimikrobiyal duyarlılığı yüksek patojenlerle enfekte hastalarda tercih edilmektedir (Şekil 2). Sepsisteki hastalarda hızlıca kaynak kontrolü gerekebilmesi nedeni ile önerilmemektedir. Cerrahi sırasında enfekte protez eklem

çıkarılır, kültür alınır, uygun ve geniş debridmandan sonra yeni protez takılarak genellikle antibiyotik yüklü PMMA çimento ile desteklenir. İşlem sonrasında kültür sonuçları çıkana kadar geniş spektrumlu antibiyotik başlanıp sonrasında de-eskalasyon yapılması önerilmektedir. 2-6 haftalık parenteral tedaviyi takiben etken spesifik oral ilaçlarla tedavi süresi diz protezlerinde 6 ay, kalça, omuz ve bilek eklem protezlerinde ise 3 aya tamamlanmalıdır. Oral biyoyararlanımı yüksek tedavi varlığında veya rifampisin kombinasyonu kullanılan tedavilerde başlangıç parenteral antibiyoterapi süresi 2-4 haftaya inmektedir (6, 99).

Başarı şansı %77-100 olarak bildirilmektedir. (2) Üç yüz yetmiş beş hastanın dahil edildiği bir metaanalizde hastaların %87'sinin tamamen iyileştiği ve tekrarlayan enfeksiyon görülmediği bildirilmiştir (100).

2.13.3. İki Aşamalı Revizyon

Bu yaklaşım PEE tedavisinde en sık kullanılan yöntemdir. Septik hastalarda, kültür negatif enfeksiyonlarda, tedavisi zor veya dirençli mikroorganizmaların etken olduğu durumlarda, sinüs traktı olan veya yetersiz yumuşak doku desteği olan hastalarda iki aşamalı revizyon artroplastisi önerilmektedir (Şekil 3) (3, 50). Bu yöntemde öncelikle enfekte protez çıkarılarak eklem aralığından kültür alınır, debridman yapılır, sonrasında antibiyotikli çimento (spacer) yerleştirilir. Operasyon sırasında alınan kültür sonuçlarına göre uygun antimikrobiyal tedavinin en az 6 hafta verilmesinin ardından 2 hafta antibiyoterapisiz izlenen hastalarda revizyon artroplastisi uygulanır.

İki aşamalı revizyon sırasında çeşitli spacerlar kullanılmaktadır. Spacer kullanımın amacı hem protezin çıkarıldığı dönemde eklem stabilitesini sağlamak hem de lokal antibiyotik salınımı yaparak sistemik antibiyoterapiye destek sağlamaktır. Bu şekilde eklem aralığında sistemik uygulamayla elde edebileceğimizden daha yüksek konsantrasyonlarda antibiyotik etkinliği sağlanmaktadır. Spacerlar eklemli veya eklemsiz olabilmektedir. Eklemli spacer kullanılan hastanın daha kolay hareket edebilmekte ve reimplantayon cerrahisi daha kolay uygulanmaktadır. Eklemli veya eklemsiz spacer kullanılması konusunda, özellikle enfeksiyon tedavisinde, belirgin bir fark olmamakla birlikte masif kemik kaybı, yumuşak doku desteği veya ligamentöz yapı bütünlüğünde

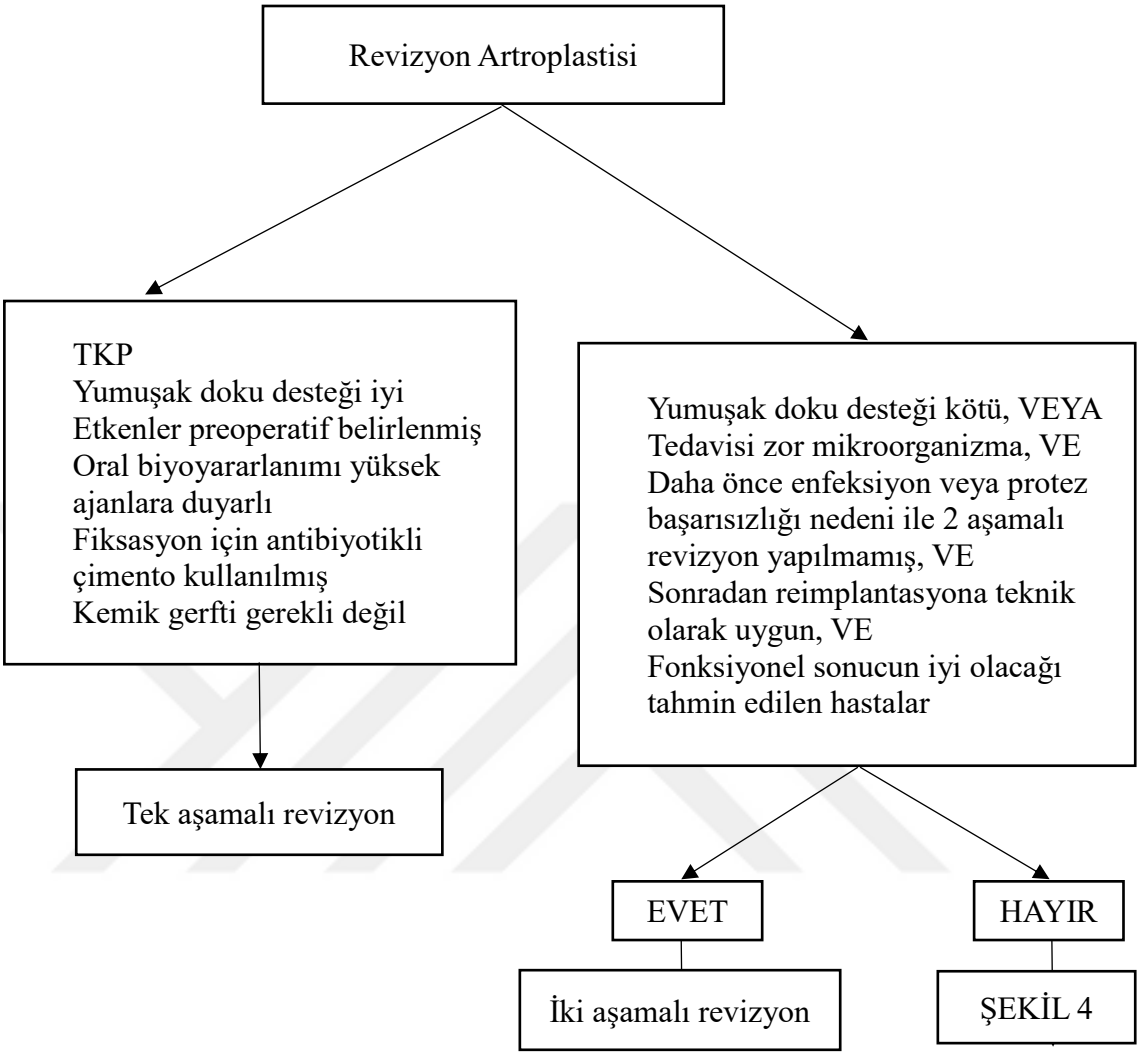
bozulma olan durumlarda eklemsiz spacer kullanılması yönünde bir eğilim mevcuttur. Hazır veya el yapımı spacer kullanımı konusunda bir öneri bulunmamaktadır (101).

Spacer hazırlanırken kullanılacak antibiyotiğe hastanın daha önceki kültür sonuçlarına, hastanın durumuna ve bilinen ilaç alerjilerine göre karar verilmelidir. Kullanılacak antibiyotik bakterisidal, toz halinde, steril, ısı stabil ve suda çözünebilir olmalıdır. En sık kullanılan ajanlar vankomisin ve gentamisindir. Vankomisin 40 gr çimentoya 0,5-4 gr, gentamisin ise 40 gr çimentoya 0,25-4,8 gr olacak şekilde eklenmektedir. Bunların dışında tobramisin, sefazol, sefuroksim, seftazidim, sefotaksim, seftarolin, siproloksasin, vankomisin, klindamisin, eritromisin, kolistin, piperasilin tazobaktam, aztreonam, linezolid, meropenem, daptomisin, amfoterisin ve vorikonazol kullanılabilen diğer ajanlardır (101-103).

Tedavinin sonlandırılma zamanı ile ilgili kesin bir bulgu olmamakla birlikte klinik belirti, bulgular ve laboratuvar yöntemleri ile birlikte hasta değerlendirilerek bu karar verilmektedir (50). Tedavi tamamlanmasının ardından uygulanan antibiyotik tatilinin amacı ise enfeksiyon tedavisi başarıya ulaşamamış hastalarda revizyon protezi operasyonu sırasında alınacak örneklerden etkeninin saptanma ihtimalini arttırmaktır. Ayrıca antibiyotik tedavisin kesilmesinin ardından klinik bulgularda kötüleşme olması sebat eden enfeksiyonun göstergesi olarak kabul edilmekte, reimplantasyon kararını etkilemektedir (104).

Reimplantasyon zamanına da hastanın klinik belirti ve bulgularına, ESR, CRP gibi enfeksiyon belirteçlerinin düzeylerine göre karar verilmesi önerilmektedir. Antibiyotik tedavisinin uygun şekilde verilmesine rağmen ESR ve CRP yüksekliğinin sebat ettiği durumlarda hasta tekrar değerlendirilmeli, gerekli olan hallerde ise sinoviyal sıvı örneklemesi yapılmalıdır. Medikal tedavinin tamamlanmasının ardından eklem aralığının enfeksiyondan tamamen arındığının gösterilebilmesi için tekrarlayan kültürlerin alınmasını öneren yayınlar olmakla birlikte bu yaklaşımın enfeksiyon sıklığını azaltmada etkili olmadığını dair veriler de mevcuttur (105, 106).

Başarı şansı kalça eklemi için %87-100, diz eklemi için %90'dır (2, 105, 107). Revizyon atroplastisi öncesinde alınan kültürlerde üreme olması ve bu üremelerin anlamlı kabul edilmesi halinde diz için 6, kalça için 3 aylık antibiyotik tedavisi planlanmalıdır.



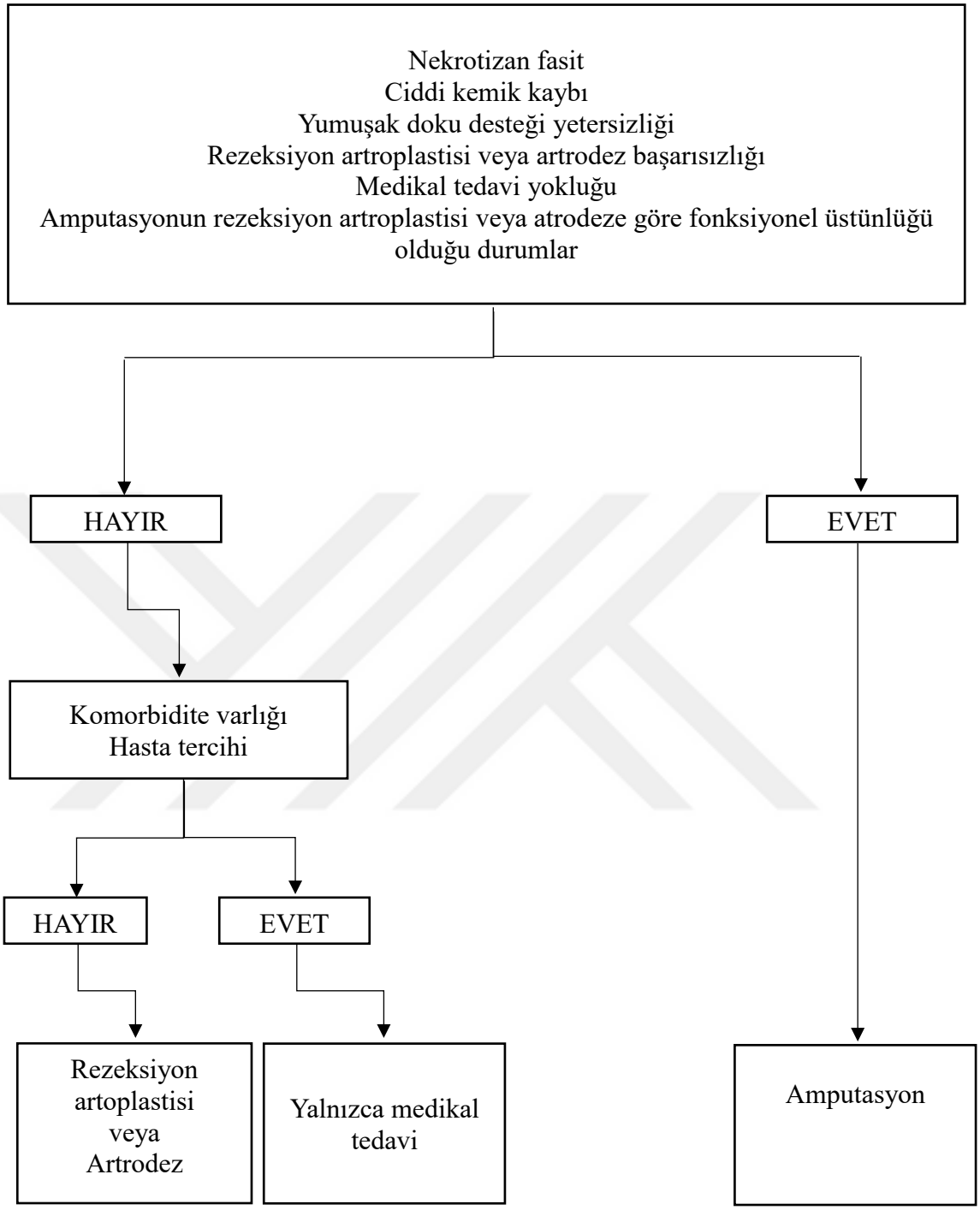
Şekil 3: Revizyon Artroplastisi (3)

2.13.4. Rezeksiyon Artroplastisi & Amputasyon

Kısıtlı kemik desteği olan, yumuşak doku desteği iyi olmayan, dirençli mikroorganizmalarla enfekte olan veya uygun medikal tedavi seçeneği olmayan, tekrarlayan eklem cerrahisi ve uygun antibiyoterapi kullanımına rağmen tedavi cevabı alınamayan protez eklem enfeksiyonlarında kalıcı rezeksiyon artroplastisi veya amputasyon uygulanmaktadır. Kalça eklemlerinde artrodez yapılmadan kalıcı rezeksiyon artroplastisi uygulanmaktadır (girdlestone prosedürü), diz ekleminde ise artrodez uygulanmaktadır. Cerrahi ile birlikte enfeksiyon kontrol altına alınabilmekte ve ağrı

yanıtı sağlanmaktadır ancak belirgin ekstremite kısalığı oluşmaktadır. Rezeksiyon sonrası iki aşamalı revizyon gibi en az 4-6 haftalık İV tedavi önerilmektedir. Son çare olarak veya hızlı kaynak kontrolünün sağlanması gereken durumlarda da amputasyon uygulanabilmektedir. Uygun debridmanın uygulanabildiği durumlarda antibiyotik işlem sonrası 1 veya 2 gün daha devam edilerek kesilmektedir (3).

Hangi prosedürün uygulanacağına hastanın durumuna göre karar verilmektedir. Ancak nekrotizan fasiit, ciddi kemik dokusu kaybı olan, yumuşak doku desteğinin yetersiz olduğu, daha önce artrodez yapılmış ve başarısız olunan hastalar veya medikal tedavi seçeneği olmayan hastalarda amputasyon uygulanmalıdır (Şekil 4) (3).



Şekil 4: Yeni protez uygulanamayan hastalarda tedavi yönetimi (3)

2.13.5. Antibiyotik Tedavisi

Antibiyotik seçimi hastanın durumu, enfeksiyonun süresi, protez varlığı, implantın stabilitesi, çevreleyen yumuşak dokunun durumu ve preoperatif veya

intraoperatif olarak alınan kültür sonuçlarına göre yapılmaktadır. Tedavinin süresine uygulanan cerrahi girişim, etkilenen eklem, hastanın klinik belirti ve bulguları ile biyokimyasal belirteçleri birlikte değerlendirilerek karar verilmektedir (3, 6).

Hemodinamisi stabil, septik olmayan hastalarda kültür için uygun sinoviyal sıvı ve periprostetik doku örneklerinin alınmasının ardından kültür sonuçları çıkana kadar antistafilokokkal etkinliği olan ve gram negatif etkenleri de kapsayacak şekilde ampirik tedavi başlanmalıdır. Septik hastalarda örnek alınamaması durumunda tedavi geciktirilmemelidir.

Stafilokokkal enfeksiyonların tedavisinde DAİR veya tek aşamalı revizyon sonrası ilk 2-6 hafta patojen spesifik İV antimikrobiyal tedaviyle; ardından biyoyararlanımı yüksek oral ilaçlar ile rifampisin (günde 2 kez 300-450 mg veya 1 kez 600 mg) kombinasyonu verilmektedir (Tablo 3). Metisilin duyarlı stafilokokkal enfeksiyonlarda parenteral tedavide nafsilin, oksasilin, sefazolin veya seftriakson gibi β-laktamların kullanılması önerilmektedir. Metisilin dirençli etkenlerin tedavisinde ise ilk seçenek glikopeptidlerdir. Ayaktan parenteral tedavi şeklinde kullanılabilmesi nedeni ile teikoplanin özellikle tercih edilen bir ilaçtır. Glikopeptid MIC'inin yüksek olması halinde daptomisin veya linezolid önerilmektedir (Tablo 4) (3, 6, 50, 108). Parenteral tedavinin tamamlanmasının ardından oral tedavi için önerilen başlıca tedavi siprofloksasin veya levofloksasin ile rifampisin kombinasyonudur. Bunların dışında alternatif olarak kotrimoksazol, minosiklin, doksisiklin, birinci kuşak sefalosporinler, fusidik asit veya antistafilokokkal penisilinler kullanılabilmektedir. Rifampisinin tek başına kullanılması direnç gelişimine sebep olabilmesi nedeniyle kombinasyonda kullanılacak diğer ajanın uygun şekilde alındığından ve etkin olduğundan emin olunduktan sonra başlanmalıdır. İki aşamalı revizyon uygulanan stafilokokkal PEE tedavisinde ise enfekte protez çıkarıldığı, dolayısıyla biofilm tabakası ortadan kaldırıldığı için rifampisin kullanımının tedavide bir üstünlüğü yoktur. Parenteral tedavi ardından yüksek biyoyararlanımı olan oral antistafilokokkal ilaçlarla tedavinin tamamlanması önerilmektedir (3).

Streptokokkal enfeksiyonların tedavisinde öncelikle penisilin veya ampisilin kullanımı önerilmektedir. Ayaktan parenteral antibiyotik tedavisi olarak uygulanabilmesi ve kullanım kolaylığı nedeni ile seftriakson iyi bir seçenektir. Penisilin allerjisi olan

hastalarda klindamisin veya vankomisin kullanılmaktadır. Parenteral tedavinin ardından oral sefalosporinler veya penisilinler ile tedavi tamamlanmalıdır (3, 6).

Enterokokların etken olduğu PEE tedavisinde etken penisilin duyarlı ise öncelikle parenteral penisilin veya ampisilin, dirençli ise vankomisin kullanımı önerilmektedir. Teikoplanin, daptomisin ve linezolid alternatif tedavilerdir. Dört-altı haftalık aminoglikozid kombinasyonları kullanılabilmektedir. Supresyon tedavisi için etken duyarlı ise oral penisilin veya amoksisilin kullanılabilmektedir (3, 6, 109)

Gram negatif çomakların sebep olduğu enfeksiyonların tedavisi genellikle daha zordur. Etken duyarlılığına göre tedaviye karar verilmelidir. *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) enfeksiyonlarında sefepim ve meropenem tercih edilen tedavilerdir, alternatif olarak siprofloksasin ve seftazidim kullanılabilmektedir. Enterobacter spp'nin etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde sefepim veya ertapenem kullanılması önerilmektedir, oral siprofloksasin ile tedavi tamamlanabilmektedir. Enterobactericeae tedavisinde ise ilk tercih İV β-laktam ve sipofloksasindir (3).

En sık izole edilen anaerob etken *P. acnes*'tir. Tedavisinde penisilin, amoksisilin veya seftriakson kullanılmaktadır, alternatif olarak vankomisin, klindamisin kullanılabilir, oral tedavide minosiklin veya doksisiklin kullanılması önerilmektedir. Ek olarak diğer anaerob etkenlerin tedavisinde duyarlı olması halinde metronidazol kullanılabilir (2, 3) (Tablo 3).

Tablo 3: Protez eklem enfeksiyonuna neden olan yaygın mikroorganizmaların intravenöz veya bioyararlanımı yüksek oral antimikrobiyallerle tedavisi (3)

Mikroorganizma	Tercih Edilen Tedavi*	Alternatif Tedavi*	Yorumlar
Stafilokoklar (Oksasiline duyarlı)	Nafsilin sodyum 1.5-2 gr/gün iv (q4-6sa) veya Sefazolin 1-2 gr iv (q8sa) veya Seftriakson 1-2 gr iv (q24sa)	Vankomisin 15 mg/kg iv (q12sa) veya Daptomisin 6 mg/kg iv (q24sa) veya Linezoid 600 mg po/iv (q12sa)	Debridman ve retansiyon veya tek aşamalı değişim uygulanan rifampisine duyarlı PEE'de rifampisin ile kombine tedavi ayrıntısı için metne bakınız
Stafilokoklar (Oksasiline dirençli)	Vankomisin** 15 mg/kg iv (q12 sa)	Daptomisin 6 mg/kg iv (q24sa) veya Linezolid 600 mg po/iv (q12sa)	Debridman ve retansiyon veya tek aşamalı değişim uygulanan rifampisine duyarlı PEE'de rifampisin ile kombine tedavi ayrıntısı için metne bakınız
***Enterococcus* spp. (Penisiline duyarlı)**	Penisilin G 20-24 milyon ünite (24 saat sürekli infüzyon veya 6 bölünmüş dozda) veya Ampisilin sodyum 12 gr iv (24 saat sürekli infüzyon veya 6 bölünmüş dozda)	Vankomisin 15 mg/kg iv (q12sa) veya Daptomisin 6 mg/kg iv (q24sa) veya Linezolid 600 mg po/iv (q12sa)	4-6 hafta Aminoglikozid opsiyoneldir Vankomisin yalnızca penisilin alerjisi varsa
***Enterococcus* spp. (Penisiline dirençli)**	Vankomisin 15 mg/kg iv (q12sa)	Linezolid 600 mg po/iv (q12sa) veya Daptomisin 6 mg/kg iv(q24sa)	4-6 hafta Aminoglikozid opsiyoneldir
P. aeruginosa	Sefepim 2 gr iv (q12sa) veya Meropenem*** 1 gr iv (q8sa)	Siprofloksasin 750 mg po veya 400 mg iv (q12sa) veya Seftazidim 2 gr iv (q8sa)	4-6 hafta. Aminoglikozid opsiyoneldir Hastanın klinik durumuna göre 2 aktif ilaç kullanılması düşünülebilir. Spacer içinde aminoglikozid varsa ve etken aminoglikozide duyarlıysa iv veya oral monoterapi
***Enterobacter* spp.**	Sefepim 2 gr iv (q12sa) veya Ertapenem 1 gr iv (q24sa)	Siprofloksasin 750 mg po veya 400 mg iv (q12sa)	4-6 hafta
Enterobacteriaceae	iv β-laktam (in vitro duyarlılığa göre) veya Siprofloksasin 750 mg PO (q12sa)		4-6 hafta
β-hemolitik streptokok	Penisilin G 20-24 milyon ünite (24 saat sürekli infüzyon veya 6 bölünmüş dozda) veya Seftriakson 2 gr iv (q24sa)	Vankomisin 15 mg/kg iv (q12sa)	4-6 hafta Vankomisin yalnızca penisilin alerjisi varsa
Propinobacterium acnes	Penisilin G 20 milyon ünite (24 saat sürekli infüzyon veya 6 bölünmüş dozda) veya Seftriakson 2 gr iv (q24sa)	Klindamisin 600-900 mg iv (q8sa) veya 300-450 mg po (q12sa) veya Vankomisin 15 mg/kg iv (q12sa)	4-6 hafta Vankomisin yalnızca penisilin alerjisi varsa

*Antimikrobiyal dozları hastanın hepatik ve renal fonksiyonlarına göre düzenlenmelidir. Tedavi seçimi in vitro duyarlılık sonuçlarına, hastanın ilaç allerjileri intoleransı, potansiyel ilaç etkileşimleri ve kontraendikasyonlar göz önüne alınarak yapılmalıdır. İlaç güvenliği ve etkinliği açısından klinik ve laboratuvar izlemi yapılmalıdır. Florokinolon kullanımında olası QTc uzaması ve tendinopati açısından hasta yakından izlenmelidir. Antimikrobiyal kullanımı sırasında *Clostridium difficile* koliti gelişme ihtimali akılda bulundurulmalıdır.

** Hedef vankomisin düzeyi için lokal veriler, etken mikroorganizma, in vitro duyarlılık sonuçları, rifampisin ve vankomisin kullanımı dikkate alınarak enfeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından belirlenmelidir.

*** *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonları için meropenem dışı diğer antipseudomonal etkinliği olan karbapenemler de kullanılabilir.

Tablo 4: MRSA'nın etken olduğu PEE'de tedavi seçenekleri (108)

	Parenteral ilaçlar		**Oral ilaçlar**	
	İlk seçenek	Alternatif	İlk seçenek	Alternatif
Başlangıç tedavisi; glikopeptid MIC<1mg/l veya bilinmiyorsa	Glikopeptid	Daptomisin Linezolid	Minoskiklin Kotrimoksazol	Linezolid
Yavaş cevap, relaps veya tekrarlayan MRSA bakteriyemisi, veya MIC>1.0mg/l	Daptomisin Linezolid	Daptomisin Linezolid	Linezolid	Kotrimoksazol Minosiklin
Glikopeptid MIC>1mg/l ve öncesinde uygun verilmiş glikopeptid tedavisi	Daptomisin Linezolid	Daptomisin Linezolid	Linezolid	Kotrimoksazol Minosklin

Kültür negatif enfeksiyonlarda ise geniş spektrumlu, Gram pozitif, Gram negatif ve anaerob etkinliği olan, metisilin dirençli stafilokokları da kapsayan antibiyotik kombinasyonları kullanılmalıdır (50).

Antimikrobiyal tedavilerin dozlarına hastaların hepatik ve renal fonksiyonlarına göre karar verilmeli, yan etkiler, ilaç etkileşimleri açısından dikkatli olunmalıdır (Tablo 5).

Tablo 5: PEE tedavisinde kullanılan oral antibiyotikler (50)

Antibiyotik	Biyoyararlanım (%)	Yan Etkiler
Penisilin V Amoksisilin Amoksisilin-klavulonat Kloksasilin Sefaleksin Sefadroksil	60 80 75* 50-70 >90 >90	Döküntü, anafilaktik reaksiyon, *Clostridium difficile* ilişkili ishal
Siprofloksasin Levofloksasin	75 >95	Karaciğer toksisitesi, aşil tendiniti/rüptürü, irreversible nöropati, *Clostridium difficile* ilişkili ishal
Klindamisin	90	Gastrointestinal semptomlar, *Clostridium difficile* ilişkili ishal
Rifampisin***	90**	Karaciğer toksisitesi, döküntü, gastrointestinal semptomlar
Doksisiklin Minosiklin	95 95	Hiperpigmentasyon, karaciğer toksisitesi
Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)	90/90	Hematolojik (lökopeni, anemi), döküntü Varfarinle birlikte kullanımından kaçınılmalı
Linezolid	100	Hematolojik (trombositopeni, anemi), Trisiklik antidepresanla birlikte kullanımından kaçınılmalı
Fusidik asit	90	Karaciğer toksisitesi
Flukonazol	>90	Karaciğer toksisitesi, CYP 3A4 inhibisyonu

* Klavulonat baz alındığında
** Aç karna alındığında
*** Her zaman kombinasyon tedavisinde kullanılmalıdır

2.13.6. Supresif Antibiyotik Tedavisi (SAT)

PEE tanısı ile takip edilen, güncel tedavi modelleri ile enfeksiyonun eradike edilemediği hastalarda kullanılmaktadır. Tedavi süresi ile ilgili kesin bir bulgu yoktur. Tedavinin amacı enfeksiyonun eradikasyonundan ziyade asemptomatik fonksiyonel eklem elde edebilmektir (110).

SAT endikasyonları (50) :

1. Cerrahi tedaviyi reddeden hastalar
2. Komorbiditeleri nedeni ile cerrahi için yüksek riskli hastalar
3. Yetersiz cerrahi yapılan hastalar
    - Geç kronik PEE'de implant çıkarılmaksızın debridman yapılan
    - Debridman yapılan ancak protezin modüler komponentlerinin değiştirilmediği akut (erken veya geç) enfeksiyonlar

4. Akut PEE'de uygun cerrahi uygulanan ancak uygun olmayan antibiyotik tedavisi alan hastalar
    - Stafilokokkal enfeksiyonu olup rifampin almayan hastalar
    - MRSA enfeksiyonları
    - Florokinolon almayan gram negatif enfeksiyonlar
    - Fungal enfeksiyonlar
5. Klinik, laboratuvar veya görüntüleme yöntemleri ile değerlendirildiğinde enfeksiyonun sebat ettiği düşünülen hastalar

Supresif antibiyotik tedavisinde kullanılacak ajan ve tedavi süresi ile ilgili kesin bir veri yoktur. Her iki konuya da hastanın özelinde karar verilmelidir. Penisilin V, amoksisilin, amoksisilin-klavulonat, kloksasilin, sefaleksin, sefadroksil, siprofloksasin, levofloksasin, klindamisin, rifampin, doksisiklin, minosiklin, kotrimoksazol, linezolid, fusidik asit ve flukonazol oral tedavide kullanılabilecek antimikrobiyallerdir (Tablo 6) (3, 109).

Tablo 6: Kronik oral antimikrobiyal supresyonu için yaygın olarak kullanılan antimikrobiyaller (3) *,**

Mikroorganizma	Tercih Edilen Tedavi	Alternatif Tedavi
Stafilokoklar (Oksasiline duyarlı)	Sefaleksin 500 mg po (q6-8sa) veya Sefadroksil 500 mg po (q12sa)	Dikloksasilin 500 mg po (q6-8sa) Klindamisin 300 mg po (q6sa) Amoksisilin-klavulanat 500 mg po (q8sa)
Stafilokoklar (Oksasiline dirençli)	Kotrimoksazol 1 DS tb po (q12sa) Minosiklin veya Doksisiklin 100 mg po (q12sa)	
β-hemolitik streptokoklar	Penisilin V 500 mg po (q8-12sa) veya Amoksisilin 500 mg po (q8sa)	Sefaleksin 500 mg PO (q8-12sa)
***Enterococcus* spp. (Penisiline duyarlı)**	Penisilin V 500 mg po (q8-12sa) veya Amoksisilin 500 mg po (q8sa)	
P. aeruginosa	Siprofloksasin 250-500 mg po (q12sa)	
Enterobacteriacae	Kotrimoksazol 1 DS tb po (q12sa)	İn vitro duyarlılığa göre oral β-laktam tedavisi
Propionibacterium spp.	Penisilin V 500 mg po (q8-12sa) veya Amoksisilin 500 mg po (q8sa)	Sefaleksin 500 mg po (q8-12sa) Minosiklin veya Doksisiklin 100 mg po (q12sa)

*Antimikrobiyal dozları hastanın hepatik ve renal fonksiyonlarına göre düzenlenmelidir. Tedavi seçimi in vitro duyarlılık sonuçlarına, hastanın ilaç allerjileri intoleransı, potansiyel ilaç etkileşimleri ve kontraendikasyonlar göz önüne alınarak yapılmalıdır.

**İlaç güvenliği ve etkinliği açısından klinik ve laboratuvar izlemi yapılmalıdır. Florokinolon kullanımında olası QTc uzaması ve tendinopati açısından hasta yakından izlenmelidir. Antimikrobiyal kullanımı sırasında *Clostridium difficile* koliti gelişme ihtimali akılda bulundurulmalıdır.

2.13.7. Tedavi Süresi

DAİR uygulanan hastalarda; stafilokokkal PEE tedavisinde başlangıçta 2-6 hafta boyunca patojen spesifik intravenöz tedavi ile rifampisin kombinasyonunun kullanılması önerilmektedir. Başlangıç tedavisinde rifampisinin kullanılamadığı durumlarda parenteral tedavi 4-6 haftaya uzatılmalıdır. Benzer şekilde diğer etkenlerin sebep olduğu enfeksiyonlarda da 4-6 hafta patojen spesifik parenteral antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. Parenteral tedavinin tamamlanmasının ardından oral ajanlarla toplam tedavi total kalça protez enfeksiyonunda 3, total diz protez enfeksiyonunda 6 aya tamamlanmalıdır. Omuz, el bilek ve ayak bilek eklem protezlerinde de tedavi süresi 3 aya tamamlanmalıdır. Üç aydan uzun süren tedavilerin etkinliği ile ilgili net veriler bulunmamaktadır. Cerrahi sonrası rifampisin kullanılan gram pozitif enfeksiyonlar ve florokinolon kullanılan gram negatif enfeksiyonlarda 3 aylık tedavinin yeterli olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (94, 111, 112). Özellikle DAİR sonrası CRP düzeyleri yüksek sebat edebilmektedir, bu sebeple fizik muayene ve klinik semptomlara göre tedavi süresine karar verilmelidir (113).

Rifampisin, florokinolonlar, kortimaksozol, tetrasiklinler, fusidik asit, klindamisin veya linezolid gibi oral biyoyararlanımı yüksek (>%90) antimikrobiyellalerin kullanıldığı durumlarda; glikopeptidler ve β-laktamlar gibi parenteral tedavilerin biyofilm etkinliğinin düşük olması da göz önünde bulundurulduğunda periprostetik dokudaki inokulum yükünü azaltmak için başlangıç intravenöz tedavinin 5-10 güne sınırlanması olası bir seçenektir (50). Parenteral tedavi süresinin kısaltılması ile hastanede yatış süresi de kısalmakta, bu şekilde olası komplikasyonlar da engellenmiş olmaktadır. Tedavinin sonlandırılmasından sonraki ilk 4 ay tedavi başarısızlığının en sık olduğu dönem olması nedeni ile tedavinin tamamlanmasının ardından kronik supresif antibiyotik tedavisinin verilmesini öneren yayınlar vardır ancak süre ile ilgili kesin bir veri henüz yoktur (2).

Tek aşamalı artroplastide 4-6 haftalık iv antibiyotik tedavisini takiben 3-12 aylık oral tedavi uygulanmaktadır. Stafilokokkal PEE'de DAİR ile benzer şekilde rifampisinli kombinasyonlar kullanılması halinde parenteral tedavi süresi 2-6 haftaya düşmektedir (3).

İki aşamalı revizyonda ise 4-6 haftalık parenteral tedaviyi takiben 2 haftalık oral antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Oral biyoyararlanımı yüksek ajanların varlığında 2 hafta parenteral tedavinin ardından oral tedaviye geçilebilmektedir (Tablo 2) (2, 3).

Rezeksiyon artroplastisinde 4-6 haftalık tedavi önerilmektedir. Amputasyon sonrasında ise tüm enfekte dokular debride edilmişse, sepsis veya bakteriyemi yok ise patojen spesifik tedavi 24-48 saat sonra kesilmelidir (3).

2.13.8. Protez Eklem Enfeksiyonlarında Teikoplanin Kullanımı

Teikoplanin 1978 yılında keşfedilen 1900 Da ağırlığında bir glikopeptiddir. Hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisidal etki gösterir. *S. aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar, streptokoklar ve enterokoklar gibi gram pozitif bakterilere karşı etkilidir. İntramuskuler, intravenöz veya subkutan olarak uygulanabilmektedir. Serum konsantrasyonunun 10-20 mg/L üzerinde olması ile klinik başarı elde edilmektedir. Bununla birlikte özellikle kemik eklem enfeksiyonlarında ve endokarditlerde daha yüksek serum konsantrasyonları ile daha başarılı yanıtlar elde edilmektedir. On iki saat ara ile verilen 400 mg'lık (veya 6mg/kg) 3 doz ile yükleme yapılmasının ardından günde 1 kez 400 mg (veya 6mg/kg) idame tedavisi uygulanmaktadır. 400 mg/gün doz yerine 600 mg/gün doz kullanılması daha yüksek serum konsantrasyonuna ulaşılmasını sağlamaktadır (94). Subkutan olarak uygulanabilen formunun 6mg/kg/12st'lik 5 yükleme dozunun ardından 6mg/kg/24 st şeklinde devamı teröpatik doza daha hızlıca ulaşılmasını sağlamaktadır, bu durum özellikle akut enfeksiyonu olan ve implant retansiyonu uygulanan hastalarda kritiktir (50). Dağılımı vankomisinden daha iyidir. Plazma proteinlerine %90 oranında bağlanır. Böbrek yolu ile atılması nedeni ile fonksiyon bozukluğunda doz ayarı yapılmalıdır.

Dirençli Gram pozitif bakterilerin sebep olduğu bakteriyemi, kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları, endokardit, cilt yumuşak doku enfeksiyonları, osteomiyelit ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Teikoplanin kullanan hastalarda %2 oranında yan etki görülmektedir. Cilt döküntüsü ve ilaç ateşi en sık karşılaşılan yan etkidir. Nadir olmakla birlikte karaciğer enzimlerinde yükselme ve özellikle aminoglikozidlerle kombine kullanıldığında böbrek fonksiyon testlerinde bozulmaya sebep olabilmektedir (3). Yüksek dozda ve uzun süreli kullanımında

eozinofili, nötropeni, platelet aggregasyonuna sebep olması nedeni ile tromboembolik olaylar ve trombositopeni görülebilmektedir (108).

Çeşitli rehberlerde ve derlemelerde dirençli gram pozitif patojenlerin etken olduğu protez eklem enfeksiyonu tedavisinde glikopeptid kullanımı önerilmektedir. Özellikle ABD'de kullanılmaması nedeni ile vankomisin birinci basamak tedavi olarak önerilmekte iken teikoplanin ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Teikoplanin daha güvenli olması, böbrek fonksiyon bozukluğuna daha az sebep olması ve ayaktan parenteral antibiyotik tedavisi (APAT) şeklinde uygulanabilmesi nedeni ile vankomisine iyi bir alternatiftir (50). Etkinliği ve etki spektrumu vankomisine benzerdir (2). Farmakodinamik profilleri değerlendirildiğinde ise teikoplaninin kemik doku dağılımının vankomisine üstün olduğu görülmektedir (93).

Teikoplanin kültür sonuçları henüz çıkmayan hastalarda veya kültür negatif enfeksiyonlarda ampirik olarak kullanılmaktadır. Tek başına kullanılabildiği gibi kombinasyon tedavileri şeklinde de kullanılmaktadır. Özellikle etkenin üretilemediği durumlarda gram negatif etkinlikli tedaviler ile, dirençli gram pozitif enfeksiyonlarda ise rifampisin ile kombine edilmektedir. MRSA enfeksiyonlarında rifampisin ile kombinasyonu tek başına kullanılmasına göre bakteri yükünün azaltılmasında daha etkindir. Primer artroplasti sonrası gelişen PEE'de cerrahi profilakside sefuroksim ve teikoplanin kombinasyonunun kullanılması ile PEE oranında belirgin azalma sağlandığına dair çalışmalar mevcuttur (97, 98).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Düzeni

Bu çalışma; Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği ile Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği tarafından yürütüldü. Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 469 yatak kapasitesine sahip bir üçüncü basamak eğitim ve araştırma hastanesidir. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji servisi 12 yatak kapasitesine sahiptir, yılda yaklaşık 600 hastaya yatılı, 24.000 hastaya ayaktan poliklinik hizmeti vermektedir. Ortopedi ve Travmatoloji servisi ise 54 yatak kapasitesine sahiptir, yılda yaklaşık 3800 hastaya yatılı, 81500 hastaya ayaktan poliklinik hizmeti vermektedir. Her yıl yaklaşık 1150 hastaya eklem protezi operasyonu uygulanmakta ve yaklaşık 100 hasta PEE nedeniyle izlenmektedir.

Dahil Edilme Kriterleri:

Çalışmamıza;

-Ocak 2010 ile Aralık 2017 tarihleri arasında,

-Periprostetik eklem enfeksiyonu tanısı ile izlenen,

-On sekiz yaş ve üzeri,

-Üç aydan uzun süreli takibi olan hastalar dahil edildi.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

-Takip süresi yetersiz olan,

-Takip edildiği süre içerisinde ölen,

-Kültür sonuçlarında gram negatif bakteri üremesi olan

hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalara ait veriler hastane bilgi sistemi, hasta dosyaları ve Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ile Ortopedi ve Travmatoloji kliniklerinin hasta takip dosyalarından retrospektif olarak elde edildi.

3.2. Tanımlamalar

Tanı: Periprostetik eklem enfeksiyonu tanısı için IDSA 2013 tanı kriterleri esas alındı (3). Çalışmaya dahil edilen hastaların tümü IDSA tanı kriterlerini karşılamaktadır. Ancak karşılaştırabilmek amacıyla PEE tanısı ile izlenen hastalar MSIS 2011 tanı kriterleri açısından da değerlendirildi. IDSA 2013 ve MSIS 2011 tanı kriterlerine bu çalışmanın Genel Bilgiler kısmında ayrıntılı olarak yer verildiğinden tekrar burada ele alınmayacaktır.

Sınıflama: PEE sınıflaması için IDSA tarafından da kabul edilen "Zimmerli/Trampuz Sınıflaması" kullanıldı (6). Bununla birlikte sıklıkla kullanılan bir başka yöntem olan "Modifiye Tsukayama Sınıflaması"na göre de hastalar gruplandırılarak değerlendirildi (92). Ayrıca bu iki sınıflandırma sisteminin korelasyonuna bakıldı.

1.Zimmerli/Trampuz (IDSA) Sınıflamasına göre erken, gecikmiş ve geç enfeksiyonlar (3):

Erken Enfeksiyon: Protez implantasyonu sonrası ilk 3 ay içerisinde gelişen enfeksiyonlar

Gecikmiş Enfeksiyon: Protez implantasyonu sonrası 3-24 aya arasında gelişen enfeksiyonlar

Geç Enfeksiyon: Protez implantasyonundan 24 ay sonra gelişen enfeksiyonlar olarak sınıflandırıldı.

2.Modifiye Tsukayama Sınıflamasına göre erken, geç ve akut hematojen enfeksiyonlar (92):

Erken Postoperatif Enfeksiyon: Protez implantasyonu sonrası ilk 1 ay içerisinde gelişen enfeksiyonlar

Geç Kronik Enfeksiyon: Protez implantasyonunun 1 ay sonrasında n itibaren gelişen, sessiz seyirli enfeksyonlar

Akut Hematojen enfeksiyon: Protez implantasyonundan 1 ay sonra gelişen, tabloya yüksek ateş, inflamasyon, pürülan akıntı gibi bulguların eşlik ettiği, fistül traktı olmayan enfeksiyonlar olarak sınıflandırıldı.

Tedavi yanıtı: Hastaların takip edildikleri süre boyunca (en az 3 aylık takip olmak üzere)

1. Enfeksiyon eradikasyonu; enfekte yara veya fistülün iyileşmesi, akıntı olmaması, ağrı olmaması, aynı mikroorganizma ile tekrar enfeksiyon gelişmemesi
2. Ek cerrahi girişime ihtiyaç duyulmaması
3. PEE ilişkili mortalite olmaması (sepsis veya nekrotizan fasit gibi)

olarak tanımlandı (93).

Bu kriterlerden herhangi birinin yokluğu durumunda tedavi başarısız kabul edildi.

Farklı etkenlerle meydana gelen enfeksiyonlar, ilk enfeksiyondan en az 2 yıl sonra meydana gelen enfeksiyonlar farklı enfeksiyonlar olarak çalışmaya dahil edildi. Ayrıca DAİR sonrası yanıtsızlık nedeni ile 2 aşamalı revizyon uygulanan hastalar uygulanan tedavilerin ve tedavi sürelerinin farklı olması nedeni ile çalışmaya farklı enfeksiyonlar olarak dahil edildi.

Relaps: PEE tanısının konmasından itibaren ilk 2 yıl içinde; primer tedavinin tamamlanmasının ardından aynı mikroorganizma ile gelişen enfeksiyonlar relaps olarak kabul edildi.

Vücut kitle indeksi (VKİ): Hastaların kilogram cinsinden ağırlıklarının metre cinsinden boylarının karesine bölünmesiyle hesaplanmaktadır. Hastalar DSÖ tarafından belirlenen obezite sınıflandırmasına göre gruplandırıldılar. Buna göre;

	VKİ (kg/m^2)
Zayıf	<18,5
Normal	18.5 – 24.9
Kilolu	25.0 – 29.9
Obez	≥30.0
Birinci derece obez	30 – 34.9
İkinci derece obez	35.0 – 39.9
Üçüncü derece obez (morbid)	≥40

3.3. Çalışma Değişkenleri

3.3.1. Hastalarla İlgili Veriler ve Kan Değerleri

Çalışmamızda hastalara ait yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), mobilizasyon yeteneği (desteksiz, bastonla veya walkerla yürüyebilmek ve immobil olmak), eşlik eden komorbiditeler (DM, romatizmal hastalıklar, KBH, KAH, immun sistemi baskılayan durumlar ve periferik vasküler hastalıklar), Charlson Komorbidite indeksi (CKİ) ve aynı eklemde geçirilmiş PEE varlığı demografik veri olarak alındı (114). Hastaların başvuru anındaki lokal belirti ve bulguları, (şişlik, kızarıkık, ısı artışı, ağrı, akıntı ve sinüs traktı varlığı) ve vital bulguları (ateş, nabız, tansiyon) kaydedildi. Başvuru anındaki bazal laboratuvar tetkikleri [üre, kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı (GFR), aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT), kan beyaz küre düzeyi (BK), polimorfonükleer hücre yüzdesi (% PMNL), hemoglobin (Hb), hematokrit (HCT), platelet (Plt), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri, postoperatif veya opere olmayan hastalarda tedavi başlangıcındaki ilk gün, 2nci hafta, 1inci ay ve tedavi sonundaki BK, % PMNL, ESR ve CRP değerleri kayıt altına alındı.

3.3.2. Sinoviyal Sıvısı ve Periprostetik Doku Değerlendirmeleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların preoperatif dönemde veya cerrahi sırasında elde edilen sinoviyal sıvı lökosit sayıları ve kültür sonuçları ile cerrahi sırasında elde edilen periprostetik doku kültür sonuçları kayıt altına alındı.

3.3.3. Histopatolojik Değerlendirme

Hastaların cerrahi sırasında alınan doku örneklerinin histopatolojik değerlendirmeleri kayıt altına alındı. İnceleme sonucunda enfeksiyon lehine bulgular saptanan veya 400'lük büyütmede 5 büyütme alanının her birinde ≥5 PMNL tespit edilmesi anlamlı olarak kabul edildi.

3.4. Tedavi Süreçleri

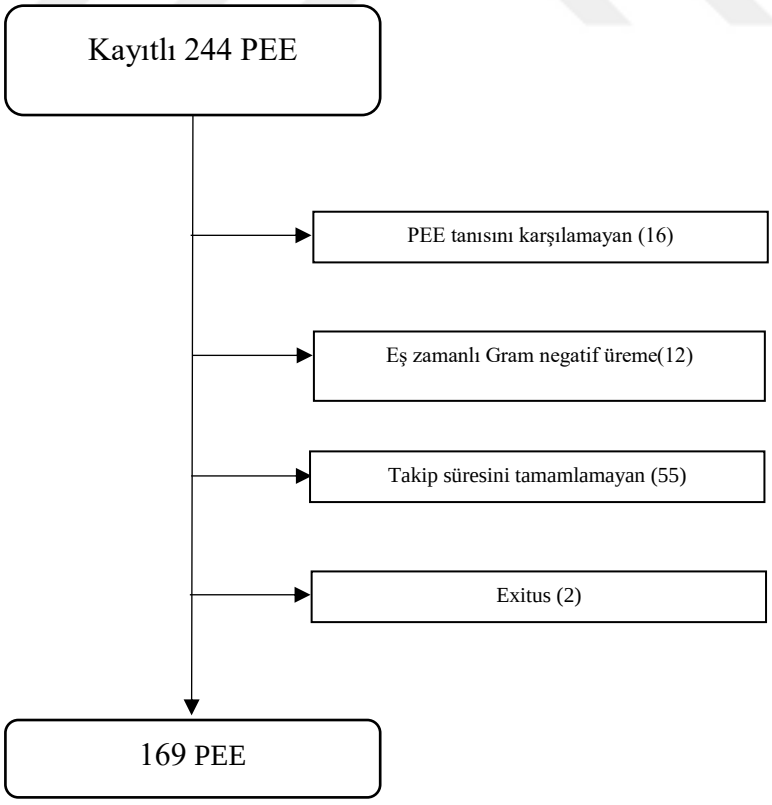
Takip ve tedavide hastalara uygulanan operasyonlar, operasyon öncesi ve sonrasında uygulanan antibiyoterapiler ve süreleri incelendi. Hastalar teikoplanin tedavisinin etkinliğini belirleyebilmek amacıyla teikoplanin kullanım süresi, teikoplanin

başlama zamanı, teikoplanin ile birlikte kombine tedavi kullanılıp kullanılmaması ve rifampisin kullanımı açısından da değerlendirildi.

Tedavinin sonlanmasının ardından hastalar, uygulanan tedaviye verilen yanıta göre tedavi yanıtlı veya yanıtsız olarak gruplandırıldı. Tedavi süresince yapılan ek müdahaleler ile tedavi yanıtsızlığında izlenen yol kayıt altına alındı.

3.5. Hasta Seçimi

Ocak 2016 ile Aralık 2017 tarihleri arasında gram pozitif veya etken belirsiz PEE tanısı ile izleme alınan hastalardan 244 PEE atağının 16'sı PEE tanısını karşılamaması, 12'i eş zamanlı gram negatif basil üremesi saptanması nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Geri kalan hastaların 55'i takip süresini tamamlamamış olmaları, 2'si ise takip sırasında enfeksiyon dışı nedenlerle exitus olması nedeni ile çalışma dışı bırakldı. Kalan 169 PEE tanısı atağı çalışmaya dahil edildi (Şekil 5).



Şekil 5: Hasta seçimi

3.6. Etik Kurul Onayı

Araştırma öncesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 13.4.16 tarih ve 113 sayılı karar ile izin alınmıştır.

Çalışmamızın retrospektif olması, preoperatif dönemde hastaların operasyonla ilgili bilgilendirilmiş olması, verilerin hasta dosyalarından ve hastane otomasyon sisteminden alınmış olması nedeniyle hastalardan gönüllü bilgilendirilmiş onam formu alınmamıştır.

3.7. İstatistiksel Analizler

Çalışmada yer alan hastaların cinsiyet, vücut kitle indeksi, başvurudaki klinik bulguları ve protezle ilgili değişkenlerin dağılımları, PEE sınıflaması, etken dağılımı ve tedavi yöntemleri ile ilgili değişkenlerin dağılımları sayı ve yüzde olarak belirtildi.

Hastaların demografik bilgilerinin (yaş, kilo, boy, VKİ) ve serum biyomarkerlarının normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile test edildi.

Demografik veriler, vital bulgular, preop ve postop kan değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler [ortalama ± standart sapma (ort ± ss), ortanca (ort), çeyreklikler arası genişlik (ÇAG), minimum ve maksimum (min; max)] hesaplandı.

PEE sınıflama yöntemlerinin (IDSA, Tsukayama) korelasyonuna, sınıflamaya göre başvuru bulgularının, etken mikroorganizmaların, sinoviyal sıvı hücre sayılarının, uygulanan cerrahi yöntemlerin dağılımının istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığına Ki Kare Karşılaştırma testi ile bakıldı.

IDSA sınıflamasına göre yaş dağılımına normal dağılıma uygunluk göstermemesi nedeniyle One Way Anova testiyle, VKİ, sinoviyal sıvı hücre sayısı dağılımına ise Kruskal Wallis non parametrik testiyle bakıldı.

Postoperatif dönemdeki BK, %PMNL, ESR ve CRP değerlerinin süreye göre seyrinin normal dağılıma uygunluk göstermemesi nedeniyle Spearman ro ilişki katsayıları hesaplandı. Bu değerlerin sınıflamaya göre dağılımına Kruskal Wallis non parametrik testle bakıldı, anlamlı farklılık gösteren değişkenlere box plot grafikleri çizildi.

Tedavi yanıtına etki eden faktörlere independent sample t test, Mann Whitney U non parametrik test ve Ki Kare Karşılaştırma testiyle bakıldı.

ESR ve CRP değerlerinin tedavi yanıtını etkileyen kesim değerlerini belirleyebilmek için ROC analizi kullanıldı.

Hb ve CRP değerlerinin tedavi yanıtına olan etkisi lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi.

Teikoplanin kullanımına göre BK, ESR ve CRP değerlerinin dağılımına One way Anova ile bakıldı.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanıldı.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Bulgular

Çalışmamıza 151 hastanın, 169 PEE atağı dahil edilmiştir. Demografik veriler hasta sayısına göre, diğer bulgular ise PEE sayısına göre değerlendirilmiştir.

Takip edilen hastaların 53'ü (%35.1) kadın, 98'i (%64.9) erkektir.

Hastaların yaş ortalaması 67 ± 10, kilo ortalaması 81 ± 16 kg, boy ortalaması 1,62 ± 0,08 m olarak ve vücut kitle indeksi ortalaması 30,7 ± 5,7 kg saptanmıştır (Tablo 7).

Tablo 7: Hastaların ortalama yaş, kilo, boy ve VKİ değerleri

	Ort ± SS	**Ortanca (ÇAG)**	Min; Max
Yaş	67 ± 10	68 (12)	31; 94
Kilo (kg)	81 ± 16	80 (20)	46; 125
Boy (m)	1,62 ± 0,08	1,60 (0,13)	1.40; 1,80
VKİ (kg/m^2)	30,7 ± 5,7	31,11 (7,77)	19; 51,35

Boy ve kilo bulgularına erişilebilen 132 hastanın vücut kitle indeksilerinin (VKİ) dağılımı Tablo 8'de belirtilmiştir.

Tablo 8: Hastaların VKİ dağılımları

VKİ (kg/m^2)	**n (%)**
Normal	27 (20,4)
Fazla kilolu	33 (25)
1.ve 2. derecede obezite	62 (46,9)
3. derecede obezite	10 (7,5)

Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı esnasında mobilizasyon durumları ve eşlik eden komorbiditeleri tablo 9'da, CKİ dağılımları ise tablo 10'da belirtilmiştir.

Tablo 9: Hastaların mobilizasyon durumları ve eşlik eden komorbiditeleri

	n (%)
Mobilizasyon	
Desteksiz	103 (71)
Bastonla	33 (22,8)
Walker ile	7 (4,8)
İmmobil	2 (1,4)
DM	49 (32,7)
RA	10 (6,7)
KBY	15 (10)
KVH	24 (16)
İmmunsupresif Tedavi	13 (8,7)

*DM: Diyabetes Mellitus, RA: Romatoid Artrit, KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği, KVH: Kardiyovasküler Hastalık

Tablo 10: CKİ dağılımı

CKİ	n (%)
0	1 (0,7)
1	12 (8)
2	28 (18,7)
3	35 (23,3)
4	38 (25,3)
5	19 (12,7)
6	9 (6)
7	4 (2,7)
8	3 (2)
9	1 (0,7)

Hastaların 44'ünde (%29,1) geçirilmiş PEE öyküsü mevcuttur.

Hastaların etkilenen ekleme uygulanan primer protezlerin endikasyonları, protez uygulanan eklem ve mevcut protezin durumu Tablo 11'de gösterilmiştir. En sık protez endikasyonu osteoartrittir. Takip edilen enfeksiyonların çoğunluğu total diz protezi enfeksiyonudur. Ayrıca protezlerin %70,4'ü primer protez, %12,4'ü enfeksiyon sebebi ile revizyon uygulanmış protez, %9,4'ü ise mekanik sebeplerle revizyon uygulanmış protezdir.

Tablo 11. Protez ile ilgili bilgilere ait sayı ve yüzde dağılımı

Primer protez endikasyonları	**n (%)**
Kırık	25 (14)
OA	87 (51,4)
RA	2 (1,1)
Malignite	1 (0,5)
Bilinmiyor	57 (33,7)
Protez yeri	
Diz	115 (68)
Kalça	50 (29,6)
Omuz	3 (1,8)
Dirsek	1 (0,6)
Mevcut protezin durumu	
Primer	119 (70,4)
Enfekte revizyon	21 (12,4)
Mekanik revizyon	16 (9,4)
Bilinmiyor	13 (7,6)
Toplam	169 (100)

İlk cerrahi sırasında protezlerin 157'si (%92,9) unilateral, 12'si (%7,1) ise bilateral olarak uygulanmıştır. Protezlerin 47'sinde (%27,8) gevşeme olup olmadığı bilgisine ulaşılamamıştır. Kalan hastaların 75'inde (%44,4) septik gevşeme tespit edilmiştir, 47'sinde (%27,8) ise gevşeme yoktur. Protezde gevşeme tespit edilen hastaların 5'i aseptik gevşeme ön tanısı ile operasyona alınmış, peroperatif alınan örneklerle enfekte protez olduğu tespit edilmiştir.

Takip edilen PEE'ler, IDSA Sınıflamasına göre erken, gecikmiş ve geç enfeksiyonlar olarak, Modifiye Tsukayama Sınıflamasına göre ise erken, akut hematojen ve geç enfeksiyonlar olarak gruplandırılmıştır. Buna göre hastaların dağılımları tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12: IDSA ve Modifiye TSUKAYAMA Sınıflandırmalarına göre hastaların dağılımı

IDSA	**n (%)**
Erken	33 (19,5)
Gecikmiş	48 (28,4)
Geç	88 (52,1)
Modifiye Tsukayama	
Erken	31 (18,3)
Akut Hematojen	15 (8,9)
Geç	123 (72,8)
Toplam	169 (100)

IDSA ve Modifiye Tsukayama Sınıflamalarının korelasyonu tablo --- de değerlendirilmiştir. Buna göre IDSA Sınıflamasında "erken" grupta yer alan hastaların çoğunluğu (%81,8) Modifiye Tsukayama Sınıflamasına göre "erken", IDSA sınıflamasına göre "gecikmiş" ve "geç" enfeksiyonlar grubunda yer alan hastaların büyük kısmı ise (%87,5- %88,6) Tsukayama Sınıflamasına göre "geç" enfeksiyonlar grubunda yer almaktadır. (Tablo 13)

Tablo 13: Sınıflama sistemlerin karşılaştırılması

	Modifiye Tsukayama				
	Erken	**Akut Hematojen**	**Geç**	χ^2	**p**
IDSA (n, %)	**(n=31)**	**(n=15)**	**(n=123)**		
Erken (n=33)	27 (81,8)	3 (9,1)	3 (9,1)		
Gecikmiş (n=48)	2 (4,2)	4 (8,3)	42 (87,5)	113.016	***<0.001***
Geç (n=88)	2 (2,3)	8 (9,1)	78 (88,6)		

-Ki Kare Karşılaştırma testi

Çalışmada yer alan hastaların IDSA Sınıflamasına göre yaş ve VKİ dağılımı tablo 14'te belirtilmiştir. Erken enfeksiyon gelişen hastaların diğer gruplardaki hastalara göre daha ileri yaşlı olduğu görülmektedir (p=0.029).

Tablo 14: IDSA sınıflamasına göre yaş ve VKİ dağılımı

	Erken	**Gecikmiş**	**Geç**	χ^2	**p**
Yaş (Ort ± SS**)**	71 ± 9	68 ± 8	66 ± 11	*3.607	***0.029***
VKİ (kg/m^2) [ortanca (CAG)]	29,38 (8,14)	31,16 (5,88)	31,22 (9,21)	1.074	0.585

**One way anova, Kruskal Wallis non parametrik test*

Takip edilen hastaların tanı anındaki ateş, nabız ve kan basıncı ortalamaları tablo 15'te verilmiştir. Hastaların yalnızca birinde yüksek ateş saptanmış (39 °C), bu hastanın akut hematojen PEE nedeni ile takip edildiği görülmüştür.

Tablo 15: Ateş, nabız ve kan basıncı değerleri

	Ort ± SS	**Min; Max**
Ateş (°C)	36,4 ± 1,6	36,5; 39
Nabız (atım/dk)	81 ± 9	60; 123
Sistolik (mm Hg)	122 ± 12	80; 160
Diastolik (mm Hg)	73 ± 9	40; 100

Hastaların başvuru anındaki belirtileri incelendiğinde; en sık görülen şikayetin ağrı olduğu, bunu sırasıyla şişlik, ısı artışı, kızarıklık ve akıntının izlediği görülmüştür. Hastaların 22'sinin (%13) ilk değerlendirilmesinde sinüs traktı tespit edilmiştir. Bu belirti ve bulguların IDSA sınıflamasına göre dağılımı değerlendirildiğinde ise kızarıklık, ısı artışı ve ağrı şikayetleri en sık geç enfeksiyonlar sınıfında görüldüğü belirlenmiştir (sırasıyla p=0.028, p=0.029, p=0.018; Tablo 16).

Tablo 16: Başvuru anındaki belirti ve bulguların IDSA sınıflamasına göre karşılaştırılması

	Toplam (N=169) N (%)	Erken (N=33) n (%)	Gecikmiş (N=48) n (%)	Geç (N=88) n (%)	χ^2	p
Ağrı	160 (94,7)	28 (17,5)	46 (28,8)	86 (53,8)	***8.074***	***0.018***
Şişlik	115 (68)	27 (23,5)	33 (28,7)	55 (47,8)	4.135	0.127
Isı artışı	105 (62,1)	27 (25,7)	29 (27,6)	49 (46,7)	***7.052***	***0.029***
Kızarıklık	78 (46,2)	22 (28,2)	21 (26,99)	35 (44,9)	***7.141***	***0.028***
Akıntı	54 (32)	19 (35,2)	13 (24,1)	22 (40,7)	12.444	0.002
Sinüs traktı	22 (13)	3 (13,6)	4 (18,2)	15 (68,2)	2.640	0.267

-Ki Kare Karşılaştırma testi

Hastaların tanı anındaki üre, kreatinin (cre), GFR, AST, ALT, beyaz küre (BK), %PMNL, Hb, HCT, Plt, ESR ve CRP değerlerinin ortalamaları gösterilmiştir (Tablo 17).

Tablo 17: Başvuru anındaki biyokimya ve hemogram değerleri

Değişkenler	**Ort ± SS**	**Ortanca (ÇAG)**	**Min; Max**
Üre (mg/dL)	39 ± 15	37 (18)	13; 98
Cre (mg/dL)	0,8 ± 0,3	0,8 (0,4)	0; 1.90
GFR (mL/dk/1,73 m^2)	77 ± 25	80,5 (38)	16; 138
AST (U/L)	21 ± 20	16 (9)	8; 177
ALT (U/L)	16 ± 14	12 (10)	1; 114
BK (K/uL)	8700 ± 3300	8.100 (3.050)	3.400; 22.300
%PMNL	66 ± 10	66 (13)	27; 92
Hb (g/dL)	**11 ± 2**	**11 (2,0)**	**7; 16**
HCT (%)	**35 ± 5**	**35 (8)**	**24; 57**
Plt (K/uL)	357.000 ± 107.000	345.000 (142)	121; 756
ESR (mm/sa)	**73 ± 28**	**74 (44)**	**2; 137**
CRP (mg/L)	**52 ± 58**	**31 (47,5)**	**1; 379**

Takip sırasında tedavi altında böbrek fonksiyonlarında bazal değerlere göre bozulma olan hasta yoktu, ancak bir hastanın rifampisin tedavisi altında karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma olması nedeniyle antibiyotik tedavisi değiştirilmek zorunda kalınmış, bu hastanın takibinde KCFT değerlerinin normal sınırlara indiği gözlenmiştir.

Hastaların tanı anındaki BK, ESR ve CRP değerleri incelendiğinde özellikle ESR ve CRP değerlerinin erken enfeksiyonlarda daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 18).

Tablo 18: IDSA sınıflamasına göre tanı anındaki BK, ESR ve CRP değerleri

	Erken	**Gecikmiş**	**Geç**
BK (K/uL), Ort ± SS	8.500 ± 3.300	8.000 ± 2.700	9.200 ± 3.500
ESR (mm/sa) Ort ± SS	80 ± 29	78 ± 26	69 ± 29
CRP (mg/L) Ort ± SS	62 ± 58	51 ± 43	49 ± 36

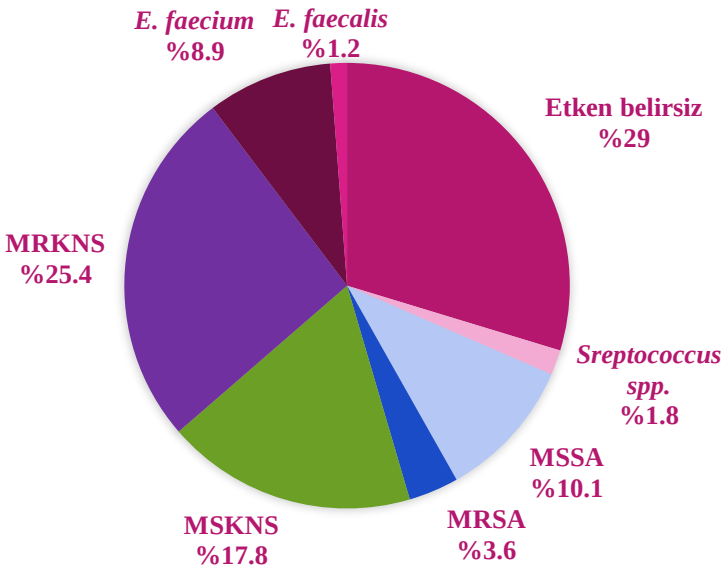
Hastalar çalışmaya dahil edilirken IDSA'nın tanı kriterleri dikkate alınmıştır. Sıklıkla kullanılan bir başka tanı seti ise MSIS tarafından tanımlanmıştır. MSIS'ye göre 169 hastanın 67'si veri yetersizliği (hücre sayımı veya histopatolojik inceleme eksikliği)

nedeni ile değerlendirmeye dahil edilememiştir. Kalan hastaların %98'ine (n:100) PEE tanısı konulabilmekte iken ise %2'sinde (n:2) PEE tanısı dışlanmaktadır. Ancak bu hastalar IDSA kriterlerine göre çalışmamıza dahil edilmiştir. Hastaların MSIS tanı kriterlerinin varlığına yönelik değerlendirmeleri tablo 19'da belirtilmiştir.

Tablo 19: Tanı kriterlerinin dağılımı

Tanı Kriteri	n (%)
Sinüs traktı	20 (11,8)
En az iki kültür pozitifliği	55 (32,5)
ESR/CRP yüksekliği varlığı	164 (97,6)
Sinoviyal sıvıda yüksek lökosit olması	61 (36,1)
Sinoviyal sıvıda yüksek %PMNL olması	61 (36,1)
Eklemde pürülan görünüm varlığı	164 (97)
En az bir kültür pozitifliği	120 (71)
Histopatolojik İnceleme	9 (5,3)

Takip edilen PEE'lerde etken olarak saptanan mikroorganizmaların dağılımı şekil 5'te gösterilmiştir. En sık koagülaz negatif stafilokoklar etken olarak saptanmıştır. PEE'lerin 49'unda (%29) etken saptanamazken 21'i (%12,4) polimikrobiyaldir (Şekil 6).



Şekil 6: Etken mikroorganizmaların dağılımı

Dahil edilen PEE'lerin sinoviyal sıvı ve doku kültür sonuçlarının IDSA sınıflamasına göre dağılımı Tablo 20'de gösterilmiştir. MRSA üremelerinin çoğunluğu erken enfeksiyonlar sınıfında yer alırken, MSSA üremelerinin çoğunluğu geç enfeksiyonlar sınıfında yer almaktadır. Enterokoklar ise çoğunlukla geç enfeksiyonlarda etken olarak görülmektedir.

Tablo 20: IDSA sınıflamasına göre etken mikroorganizmaların dağılımı

Mikroorganizmalar	**IDSA Sınıflaması**		
	Erken n (%)	**Gecikmiş n (%)**	**Geç n (%)**
Üreme yok	8 (24,2)	11 (23,9)	30 (34,8)
MSSA	3 (9)	2 (4,3)	12 (13,9)
MRSA	4 (12,1)	1 (2,1)	1 (1,1)
MSKNS	7 (21,2)	10 (21,7)	13 (15,1)
MRKNS	10 (30,3)	19 (41,3)	14 (16,2)
E faecium	0	2 (26)	13 (15,1)
E faecalis	1 (3)	1 (2,1)	0
Streptococcus spp	0	0	3 (3,4)

-Ki kare karşılaştırma testi

Diz ve kalça PEE'lerinde tespit edilen etkenlerin dağılımı tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21: Diz ve kalça PEE'lerinde etken dağılımı

Etkenler	**Diz Protezi n (%)**	**Kalça Protezi n (%)**
Üreme yok	35 (30,4)	15 (30)
MSSA	10 (8,6)	7 (14)
MRSA	2 (1,7)	3 (6)
MSKNS	24 (20,8)	6 (12)
MRKNS	31 (26,9)	12 (24)
E. faecium	10 (8,6)	5 (10)
E. faecalis	0	2 (4)
Streptococcus spp.	3 (2,6)	0

Etken mikroorganizmalara göre tanı anındaki ESR ve CRP değerlerinin dağılımı ise Tablo 22'de de gösterilmiştir. Hasta sayısının az olması nedeniyle streptokokkal enfeksiyonlar değerlendirme dışı bırakılacak olursa MSSA enfeksiyonlarında ortalama CRP değeri diğer etkenlere göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

Tablo 22: ESR ve CRP ortalamalarının etkenlere göre dağılımı

	Etken belirsiz	**MSSA**	**MRSA**	**MSKNS**	**MRKNS**	***E.faecium***	***E.faecalis***	***Streptococcus spp.***
CRP, mg/L ort ± ss	39±37	**94±93**	**60±50**	45±28	48±50	49±58	82±1	171±190
ESR, mm/sa ort ± ss	70±27	84±24	88±25	73±31	71±30	75±29	95±1	75±33

-Kruskal Wallis non parametrik test

PEE'lerin 68'inin sinoviyal sıvılarında hücre sayımı yapılmıştır. Sinoviyal sıvı hücre sayısı ortanca 12.200/mm^3 (ÇAG: 39.200; ortalama: 33.100±54.900, min; max: 0; 34.100) olarak hesaplanmıştır. IDSA sınıflamasına göre hücre sayısı dağılımı Tablo 23'te belirtilmiştir.

Tablo 23: IDSA sınıflamasına göre sinoviyal sıvı lökosit sayısı karşılaştırılması

	IDSA Sınıflaması				
	Erken	**Gecikmiş**	**Geç**	χ^2	**p**
Toplam hücre sayısı	15900 ± 24000	31600 ± 41600	40000 ± 68000	2.867	0.238
Ort ± SS Ortanca (ÇAG)	2160 (32000)	19800 (40200)	15000 (43800)		

-Kruskal Wallis non parametrik test

Takip edilen PEE'lerin 37'sine DAİR, 5'ine tek aşamalı revizyon, 121'ine 2 aşamalı revizyon ve 3'üne rezeksiyon artroplastisi uygulanmıştır. Üç hasta yalnızca antibiyotik tedavisi ile takip edilmiştir (Tablo 24). Uygulanan tedavilerin dağılımı ve tedavilerin IDSA sınıflamasına göre dağılımları Tablo 25'te belirtilmiştir. Erken enfeksiyonu olan hastalara çoğunlukla DAİR uygulanırken, tek aşamalı, 2 aşamalı revizyon ve rezeksiyon artroplastisi çoğunlukla gecikmiş ve geç enfeksiyonu olan hastalara uygulanmıştır ($p<0.001$).

Tablo 24: Uygulanan tedaviler

Ameliyat Dağılımı	**n (%)**
DAİR	37 (21,8)
Tek aşamalı revizyon	5 (2,9)
İki aşamalı revizyon	121 (71,5)
Rezeksiyon artroplastisi	3 (1,7)
Sadece Antibiyotik tedavisi	3 (1,7)
Toplam	**169 (100,0)**

Tablo 25: IDSA sınıflamasına göre cerrahi işlemlerin dağılımı

	IDSA Sınıflama				
	Erken N=33 (n, %)	**Gecikmiş N=48 (n, %)**	**Geç N=88 (n, %)**	χ^2	**p**
Ameliyat türü					
DAİR	21 (56,8)	3 (8,1)	13 (35,1)	55.102	***<0.001**
Tek aşamalı rev.	1 (20)	0	4 (80,0)		
İki aşamalı rev.	8 (6,6)	45 (37,2)	68 (56,2)		
Rezeksiyon art.	0	0	3 (100,0)		

-Ki Kare Karşılaştırma testi,
(Rev: revizyon)
** denek yetersizliğinden test istatistiği verilemez*

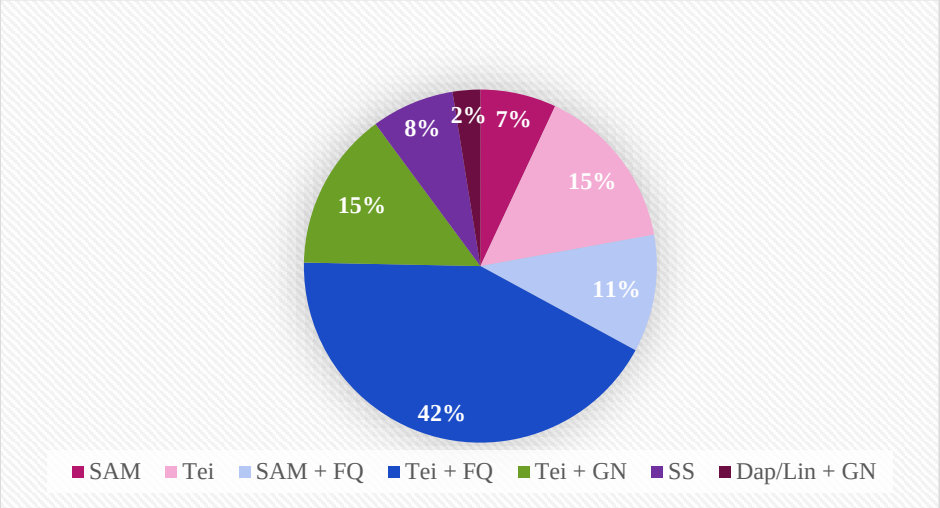
Yapılan cerrahi işlemlerin Modifiye Tsukayama Sınıflamasına göre dağılımına bakıldığında DAİR uygulanan hastaların çoğunlukla erken ve akut hematojen enfeksiyonlar sınıfında olduğunu, tek aşamalı, 2 aşamalı revizyon ve rezeksiyon artroplastisi yapılan hastaların çoğunlukla geç enfeksiyonlar sınıfında olduğu görülmektedir. Modifiye Tsukayama Sınıflamasına göre ameliyat dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p<0.001) (Tablo 26).

Tablo 26: Tsukayama sınıflamasına göre cerrahi işlemlerin dağılımı

	Erken (n=31)	**Akut Hematojen (n=15)**	**Geç (n=123)**	χ^2	**p**
Ameliyat türü (n, %)					
DAİR	21 (56,8)	7 (18,9)	9 (24,3)	67.141	*<0.001
Tek aşamalı rev.	1 (20,0)	0	4 (80,0)		
İki aşamalı rev.	6 (5,0)	8 (6,6)	107 (88,4)		
Rezeksiyon art.	0	0	3 (100,0)		

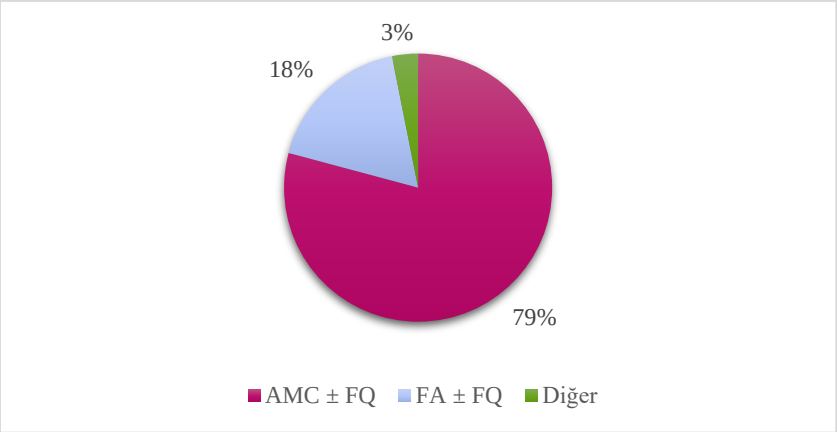
*-Ki Kare Karşılaştırma testi * denek yetersizliğinden test istatistiği verilemez.*

Toplamda 169 PEE atağında uygulanan antibiyotik tedavisi değerlendirildiğinde; hastaların 163'üne (%96,4) parenteral ve per oral kombine, 6'sına (%3,6) yalnızca oral antibiyotik tedavisi verildiği görülmüştür. Uygulanan parenteral tedaviler sulbaktam ampisilin (SAM), teikoplanin (Tei), sulbaktam ampisilin ve florokinolon kombinasyonu (SAM + FQ), teikoplanin ve florokinolon kombinasyonu (Tei + FQ), teikoplanin ve gram negatif etkinliği olan diğer antibiyotiklerin kombinasyonu (4. kuşak sefalosporinler, karbapenemler, trimetoprim sulfometaksozol; Tei + GN), sefalosporinler (SS) ve daptomisin veya linezolidle birlikte gram negatif etkinliği olan antibiyotiklerin kombinasyonu (Dap/Lin + GN) olarak gruplandırılmıştır. En sık uygulanan parenteral tedavi Teikoplanin ve florokinolon kombinasyonudur. (Şekil 7)



Şekil 7: Parenteral antibiyotik tedavilerin dağılımı

Hastaların 90'ına parenteral tedaviden sonra ardışık tedavi olarak, 6'sına ise tek başına per oral antibiyotik tedavisi verilmiştir. Bu tedaviler amoksisilin klavulonat (tek başına veya florokinolonla kombine; AMC ± FQ), fusidik asit (tek başına veya florokinolonla kombine; FA ± FQ) ve diğer tedaviler olarak gruplandırıldığında dağılımı Şekil 8'de de verilmiştir. Yirmi beş hastaya (%15) almakta olduğu antibiyotik tedavilerine ek olarak rifampisin verilmiştir.



Şekil 8: Per oral antibiyotik tedavilerinin dağılımı

Uygulanan cerrahi işleme göre parenteral ve per oral tedavilerin sürelerinin dağılımı tablo 27'de de gösterilmiştir.

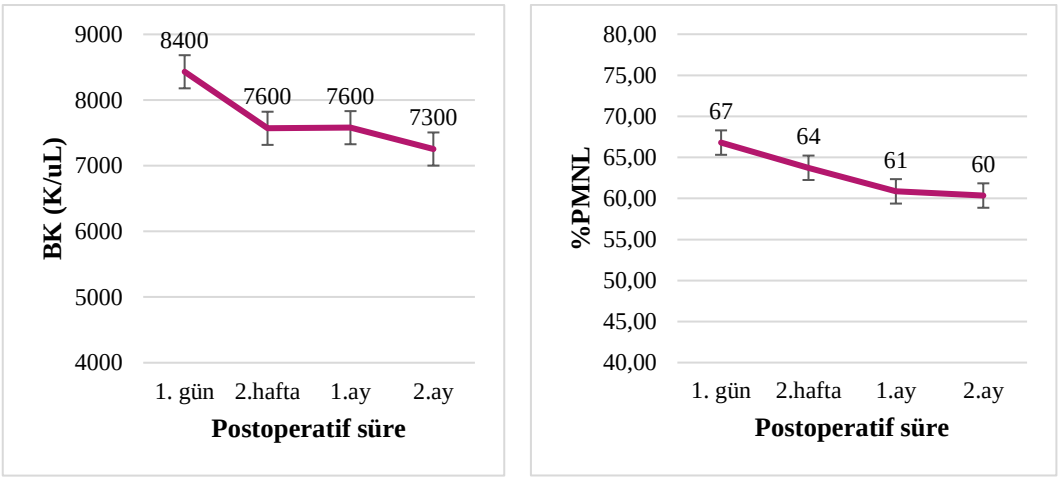
Tablo 27: Cerrahi işleme göre tedavi sürelerinin dağılımı

	Cerrahi İşlem			
Tedavi süreleri (hafta)	**DAİR** **Ort ± SS**	**Tek Aşamalı** **Ort ± SS**	**2 Aşamalı** **Ort ± SS**	**Rezeksiyon Art.** **Ort ± SS**
Parenteral tedavi süresi	7 ± 6	4 ± 1	6 ± 5	7 ± 1
Per oral tedavi süresi	12 ± 7	19 ± 5	5 ± 4	6 ± 6
Toplam tedavi süresi	19 ± 10	23 ± 5	9 ± 5	-

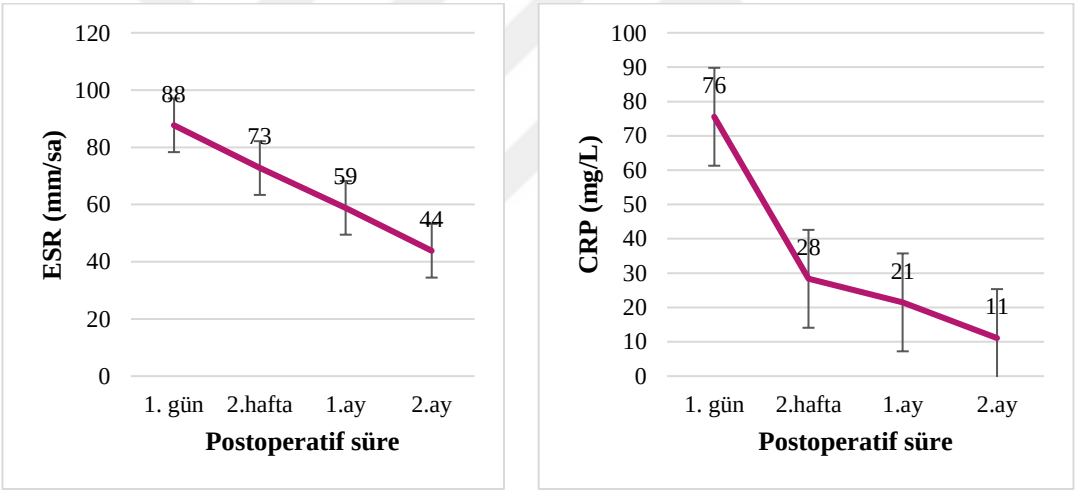
Çalışmaya dahil edilen hastaların postoperatif dönemde (1inci gün, 2inci hafta, 1inci ay ve tedavi sonu) BK, %PMNL, ESR ve CRP seyri tablo 28'de verilmiştir (Şekil 9, 10).

Tablo 28. Postoperatif BK, %PMNL, ESR, CRP değerlerinin zamana göre seyri

	İlk gün **Ort ± SS**	**2.hafta** **Ort ± SS**	**1.Ay** **Ort ± SS**	**Tedavi sonu** **Ort ± SS**
BK (K/uL)	8400 ± 3200	7600 ± 2400	7600 ± 6000	7300 ± 2500
%PMNL (%)	67 ± 11	64 ± 9	61 ± 10	60 ± 11
ESR (mm/sa)	88 ± 30	73 ± 31	59 ± 31	44 ± 28
CRP (mg/L)	76 ± 53	28 ± 32	21 ± 23	11 ± 19



Şekil 9: Postoperatif BK ve %PMNL seyri



Şekil 10: Postoperatif ESR ve CRP seyri

Uygulanan cerrahi işleme göre BK, %PMNL, ESR ve CRP değerlerinin seyri izlenmiş olup gruplar arası karşılaştırma yapıldığında ESR ve CRP'nin tedavi sonundaki değerlerinin 2 aşamalı revizyon uygulanan grupta daha düşük saptanmıştır, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla; $p<0.001$, $p=0.008$) (Tablo 29).

Tablo 29: Cerrahi işleme göre postoperatif izlem sonuçları

	Ameliyat Türü					
	DAİR	**Tek aşamalı)**	**2 aşamalı)**	**Rezeksiyon art)**	χ^2	**P**
BK, K/uL [Ortanca (ÇAG)]						
İlk gün	7100 (3250)	7100 (1100)	7900 (3900)	8300 (-)	2.137	0.544
Ikinci hafta	7200 (3900)	6950 (1200)	7450 (2900)	9600 (-)	0.345	0.951
Birinci ay	6700 (3300)	5550 (3000)	6500 (2800)	10600 (-)	5.367	0.147
Tedavi sonu	7300 (1800)	7250 (1400)	6850 (2800)	8000 (-)	1.930	0.587
%PMNL [Ortanca (ÇAG)]						
İlk gün	65 (14)	58 (15)	67 (15)	75 (-)	3.058	0.383
Ikinci hafta	61 (16)	71 (14)	65 (15)	62 (-)	3.115	0.374
Birinci ay	61 (15)	62 (19)	61 (13)	63 (-)	0.257	0.968
Tedavi sonu	61 (13)	63 (5)	60 (13)	59 (-)	1.749	0.626
***ESR, mm/sa (Ort ± SS)**						
***İlk gün**	88 ± 26	88 ± 15	89 ± 31	67 ± 62	*0.289	0.833
***Ikinci hafta**	78 ± 29	60 ± 32	71 ± 31	100 ± 62	*1.296	0.278
***Birinci ay**	70 ± 33	33 ± 12	58 ± 31	41 ± 36	*2.474	0.064
***Tedavi sonu**	60 ± 36	40 ± 37	40 ± 24	34 ± 8	*7.560	**<0.001**
CRP, mg/L [Ortanca (ÇAG)]						
İlk gün	59 (67)	50.5 (41)	63 (64)	75 (-)	1.305	0.728
Ikinci hafta	20 (27)	53.5 (55)	17 (28)	34 (-)	6.242	0.100
Birinci ay	18 (25)	9.5 (52)	13 (18.0)	9 (-)	4.738	0.192
Tedavi sonu	9 (13)	6.5 (12)	5 (5.0)	4 (-)	11.735	**0.008**

**One way anova, Kruskal Wallis non parametrik test*

Çalışmaya dahil edilen 169 PEE'nin 168'inde tedavi yanıtı değerlendirilebilmiş; 1 hastanın tedavi yanıtı veri eksikliği nedeniyle değerlendirmeye dahil edilememiştir.

Cerrahi ve medikal tedavinin tamamlanmasının ardından PEE atağının 139'u (%82,7)'si tedaviye yanıtlı olarak nitelendirilmişlerdir.

Tedavi yanıtına etkisi olabilecek faktörler incelendiğinde; ileri yaş ve vücut kitle indeksinin yüksekliğinin tedavi yanıtına olan etkisinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği belirlenmiştir (sırasıyla; p=0.896, p=0.078) (Tablo 30).

Tablo 30: Yaş ve VKİ'nin tedavi yanıtına etkisi

	Tedavi yanıtlı (n=139)	**Tedavi yanıtsız (n=29)**	***t*; Z**	**P**
Yaş (Ort ± SS)	67 ± 10	68 ± 9	*0.131	0.896
VKİ (kg/m^2) [Ortanca (ÇAG)]	31 (7,8)	28 (7,2)	1.760	0.078

**Bağımsız 2 örneklem t test, Mann Whitney U non parametrik test*

Çalışmaya dahil edilen hastaların Charlson komorbidite indekslerinin tedavi yanıtına anlamlı etkisi yoktur ancak CKİ arttıkça tedavi yanıtının azaldığı görülmektedir (p=0.536). Protezin ilk olmasının, enfeksiyon veya mekanik sebeplerle revizyon uygulanmış olmasının tedavi yanıtına istatistiksel olarak etkisinin olmadığı görülmüştür (p=0,134). Ancak enfeksiyon nedeni ile uygulanan revizyon protezlerde tedavi yanıtı daha düşüktür (%66,7). İlk protez endikasyonlarının da benzer şekilde tedavi yanıtına etkili olmadığı görülüştür (p=0.632, Tablo 31)

Tablo 31: Tedavi yanıtının değerlendirilmesi

	Tedavi yanıtlı (n=139)	**Tedavi yanıtsız (n=29)**	χ^2	**P**
CKİ; n (%)				
0	1 (100,0)	0	7.979	*0.536
1	11 (91,7)	1 (8,3)		
2	26 (89,7)	3 (10,3)		
3	35 (85,4)	6 (14,6)		
4	33 (73,3)	12 (26,7)		
5	19 (90,5)	2 (9,5)		
6	8 (80,0)	2 (20,0)		
7	3 (75,0)	1 (25,0)		
8	2 (66,7)	1 (33,3)		
9	1 (50,0)	1 (50,0)		
Protezin ilk olup olmadığı; n (%)				
İlk protez	101 (84,9)	18 (15,1)	4.026	0.134
Enfekte revizyon	14 (66,7)	7 (33,3)		
Mekanik revizyon	13 (81,2)	3 (18,8)		
İlk protez endikasyonları; n (%)				
Kırık	19 (76,0)	6 (24,0)	2.571	*0.632
OA	72 (82,8)	15 (17,2)		
RA	1 (50,0)	1 (50,0)		
Malignite	1 (100,0)	0		
Bilinmiyor	35 (85,4)	6 (14,6)		

-Ki kare Karşılaştırma testi
**denek yetersizliğinden test istatistiği verilemez*

Etken mikroorganizmaların tedavi yanıtına etkisi Tablo 32'de gösterilmiştir. Her ne kadar sayı dağılımındaki dengesizlik nedeniyle p değeri saptanamasa da özellikle MRSA üremesi saptanan enfekisyonların %50'sinde tedavi başarısız olduğu görülmüştür.

Tablo 32: Etken mikroorganizmaların tedavi yanıtına etkisinin incelenmesi

Etkenler; n (%)	**Tedavi yanıtlı**	**Tedavi yanıtsız**	χ^2	**p**
Üreme yok	48 (92,3)	4(7,7)		
MSSA	11 (64,7)	6 (35,3)		
MRSA	3 (50,0)	3 (50,0)		
MSKNS	24 (800)	6 (20,0)	18.08	*0.021
MRKNS	37 (86,0)	6 (14,0)		
E faecium	13 (86,7)	2 (13,3)		
E. faecalis	2 (100,0)	0		
Streptococcus spp.	1 (33,3)	2 (66,7)		

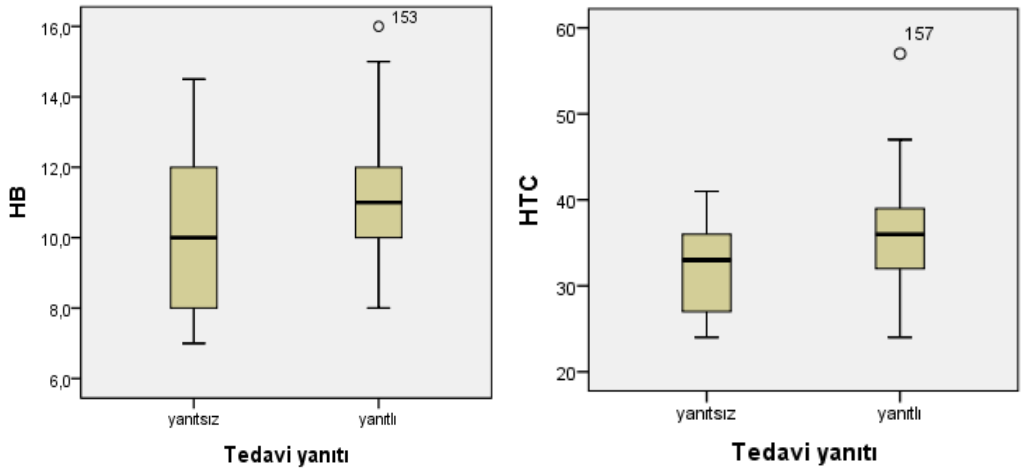
-Ki kare Karşılaştırma testi
**denek yetersizliğinden test istatistiği verilemez*

Hastaların tanı anındaki biyokimya, hemogram, ESR ve CRP değerlerinin tedavi yanıtına olan etkisi incelenmiştir (Tablo 33). Hb ve HCT değerleri daha yüksek olanlarda tedavi başarısının daha yüksek olduğu; CRP değeri yüksek olan hastalarda ise tedavi yanıtsızlığı oranının daha yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla p=0.006, p=0.003, p=0.021; Şekil 11,12).

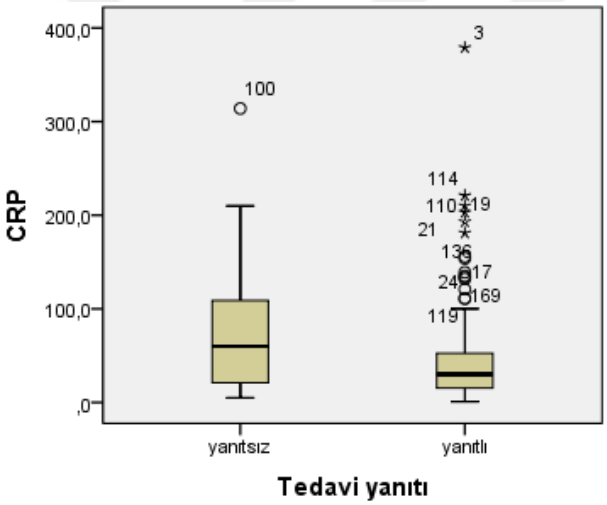
Tablo 33: Preoperatif değerlerin tedavi yanıtına etkisi

	Tedavi Yanıtlı (n=139)	**Tedavi Yanıtsız (n=29)**	**t; Z**	**p**
Preop. değerler				
Üre [mg/dL, Ortanca (ÇAG)]	36 (18)	37 (17)	0.256	0.798
Cre [mg/dL, Ortanca (ÇAG)]	0.8 (0,40)	0,8 (0,3)	0.302	0.762
*GFR (mL/dk/1,73 m^2, Ort ± SS)	79 ± 25,23	67 ± 22	*1.444	0.153
AST [U/L, Ortanca (ÇAG)]	16 (9)	16 (12)	0.017	0.987
ALT [U/L, Ortanca (ÇAG)]	12 (9)	10 (11)	0.743	0.458
BK [K/uL, Ortanca (ÇAG)]	8400 (3175)	8400 (3000)	0.472	0.637
%PMNL [Ortanca (ÇAG)]	66 (12)	65 (14)	0.803	0.422
Hb [g/dL, Ortanca (ÇAG)]	**11 (2)**	**10 (4)**	**2.749**	***0.006***
HCT [%, Ortanca (ÇAG)]	**36 (7)**	**33 (9)**	**2.981**	***0.003***
Plt [bin, K/uL, Ortanca (ÇAG)]	344 (148)	346 (117)	0.311	0.756
*ESR (mm/sa, Ort ± SS)	72 ± 28	80 ± 28	*1.430	0.155
CRP [mg/L, Ortanca (ÇAG)]	**30 (39)**	**60 (93)**	**2.300**	**0.021**

**Bağımsız 2 örneklem t test, Mann whitney u non parametrik test*



Şekil 11: Tanı anındaki Hb ve HCT değerinin tedavi yanıtı ile ilişkisi



Şekil 12: Tanı anındaki CRP değerinin tedavi yanıtı ile ilişkisi

Hastaların tanı anındaki Hb düzeylerinin tedavi yanıtına olan etkisi incelendiğinde; Hb değerlerindeki 1g/dL'lik yüksekliğin tedaviden yanıt alma olasılığını 1.43 kat arttırdığı tespit edilmiştir (%95 GA: 1.09-1.87). Tanı anındaki CRP düzeyindeki artışın tedaviden yanıt alma olasılığını azalttığı görülmüştür (OR:0,99; %95 GA:0.99-1.00) (Tablo 34).

Tablo 34: Tedavi yanıtına başlangıç HB, CRP etkisi

	p	Odds ratio	Güven Aralıkları	
			Alt limit	Üst Limit
HB (g/dL)	***,008***	1,436	1,099	1,876
CRP (mg/L)	***,036***	,993	,987	1,000

-Lojistik regresyon analizi

Tedaviden yanıt alan ve almayan hastaların tanı anındaki ESR değerlerine göre yapılan işlem karakteristik eğrisi (İKE) analizi sonucunda; eğri altında kalan alanın (EAK=0.413) istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (p=0.140). Tanı anında ESR'nin 94,5mm/sa'nın altında olmasının tedavi yanıtı için duyarlılığı %59, özgüllüğü %22 olarak tespit edilmiştir (Tablo 35 ve 36, şekil 13).

Tablo 35: ESR'ye ait eğri altında kalan alan ve kesim noktası

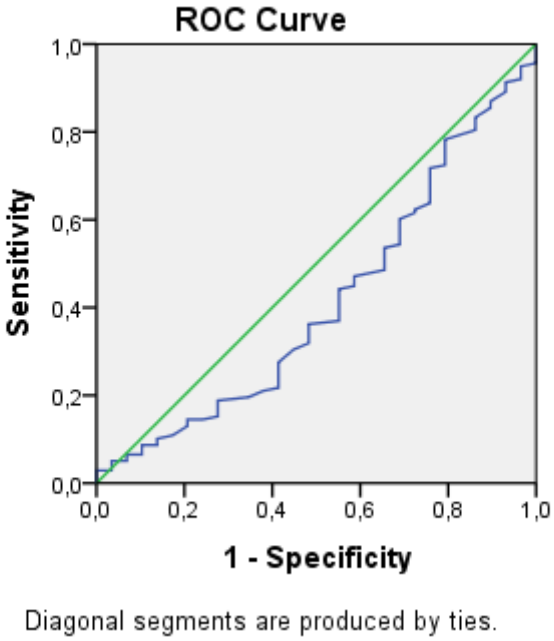
	Kesim noktası	EAK± Standart Hata	%95 Güven Aralığı	p
ESR (mm/sa)	**94,50**	0.413±0.059	0.296 – 0.529	0.140

-ROC analizi

Tablo 36: ESR kesim noktasına göre değerlendirme

	Kesim Noktası	Tedavi yanıtsız (n=29)	Tedavi yanıtlı (n=139)	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)	PPV (%)	NPV (%)
ESR (mm/sa)	<94.50	17	107	58.62	22.46	13.70	72.09
	≥94.50	12	31				

-ROC analizi, PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value



Şekil 13: Tedavi yanıtına göre ESR'ye ait ROC eğrisi

Tedaviden yanıt alınan ve alınamayan hastaların tanı anındaki CRP değerlerine göre yapılan İKE analizi sonucunda; eğri altında kalan alan (EAK=0.364) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.021). Test çok güçlü etki göstermese de CRP değeri 10,50 mg/L'den düşük olan hastaların çoğunluğunun tedaviden yanıt aldığı saptanmıştır (p=0.021). Tanı anında CRP değerinin 10,5 mg/L'den düşük olmasının tedavi yanıtı için duyarlılığı %13, özgüllüğü %87'dir (Tablo 37, 38, şekil 14)

Tablo 37: CRP'ye ait eğri altında kalan alan ve kesim noktası

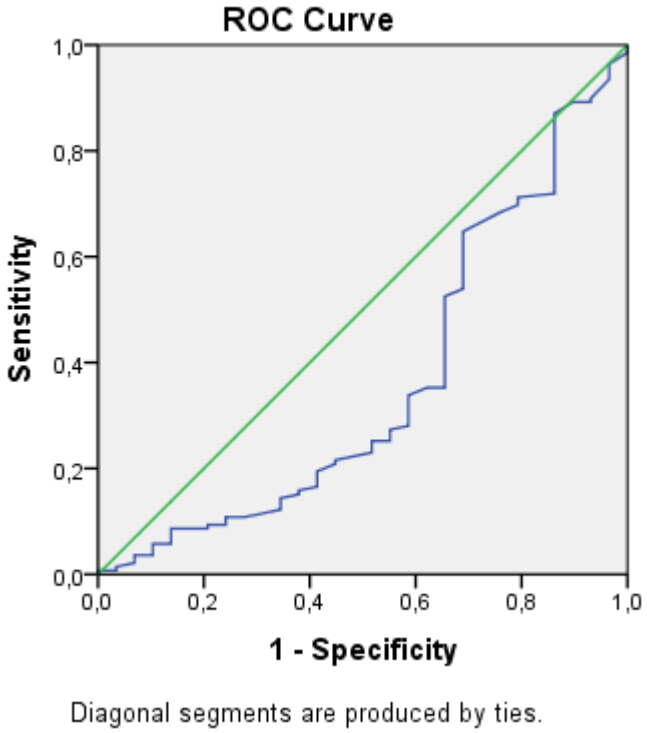
	Kesim noktası	**EAK± Standart Hata**	**%95 Güven Aralığı**	**p**
CRP (mg/L)	10,50	0.364±0.062	0.243 – 0.485	**0.021**

-ROC analizi

Tablo 38: CRP kesim noktasına göre değerlendirme

	Kesim Noktası	Tedavi yanıtsız (n=29)	Tedavi yanıtlı (n=139)	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)	PPV (%)	NPV (%)
CRP (mg/L)	<10.50	4	18	13.79	87.05	18.18	82.87
	≥10.50	25	121				

-ROC analizi, PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value



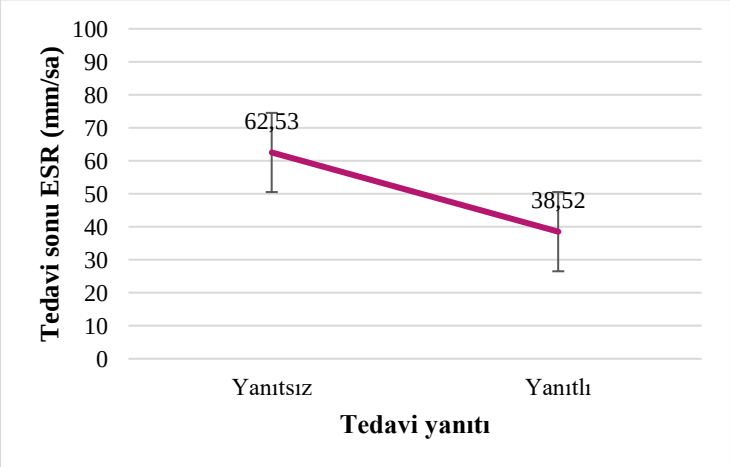
Şekil 14: Tedavi yanıtına göre CRP değerine ait ROC eğrisi

Takip edilen hastaların postoperatif BK, %PMNL, ESR ve CRP değerlerinin tedavi yanıtına olan etkisi incelendiğinde ise; BK ve %PMNL düzeylerinin tedavi yanıtı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisinin olmadığı görülmüştür. ESR'nin tedavi sonundaki düzeyi daha düşük olanlarda (ort: 39 ± 24) tedavi başarısı daha yüksektir ($p<0.001$). CRP değerinin ise tedavi yanıtı ile ilişkisi daha erken dönemde ortaya çıkmıştır; postoperatif

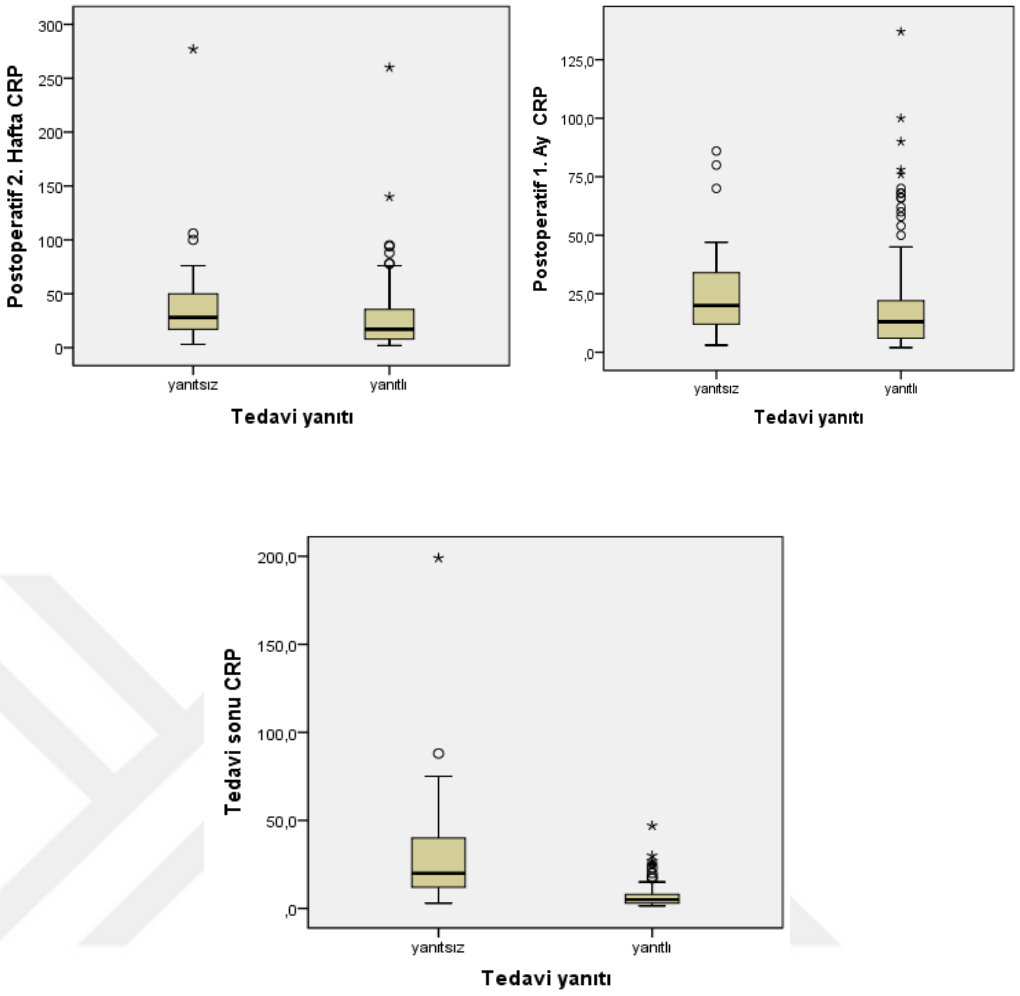
2inci hafta, 1inci ay ve tedavi sonu değerleri daha düşük olan hastaların tedavi başarısının daha yüksektir (p=0,010, p= 0,024, p= <0,001; Tablo 39).

Tablo 39: Postoperatif değerlerin tedavi yanıtına etkisi

Postop. Değerler	**Tedavi yanıtlı**	**Tedavi yanıtsız**		
BK ilk gün, K/uL [Ortanca (ÇAG)]	7700 (3900)	7100 (3100)	0.866	0.386
BK 2.hafta [Ortanca (ÇAG)]	7400 (2900)	7300 (3900)	0.398	0.690
BK 1.ay [Ortanca (ÇAG)]	6400 (3000)	6400 (3200)	0.512	0.608
BK tedavi sonu [Ortanca (ÇAG)]	7100 (2700)	7200 (2700)	0.890	0.374
%PMNL ilk gün [Ortanca (ÇAG)]	66 (13)	65 (19)	0.804	0.421
%PMNL 2.hafta [Ortanca (ÇAG)]	64 (14)	62 (16)	0.282	0.778
%PMNL 1.ay [Ortanca (ÇAG)]	63 (15)	57 (12)	0.634	0.526
%PMNL tedavi sonu [Ortanca (ÇAG)]	60 (13)	61 (14)	0.691	0.489
ESR ilk gün, mm/sa (Ort ± SS)	88 ± 27	95 ± 35	*1.003	0.317
ESR 2.hafta (Ort ± SS)	74 ± 31	76 ± 27	*0.878	0.381
ESR 1.ay (Ort ± SS)	58 ± 28	54 ± 29	*0.145	0.885
ESR tedavi sonu (Ort ± SS)	**39 ± 24**	**63 ± 29**	***6.314**	**<0.001**
CRP ilk gün, mg/L [Ortanca (ÇAG)]	60 (57)	62 (73)	0.108	0.914
CRP 2.hafta [Ortanca (ÇAG)]	**14 (29)**	**23 (32)**	**2.581**	***0.010***
CRP 1.ay [Ortanca (ÇAG)]	**13 (17)**	**17 (20)**	**2.261**	***0.024***
CRP tedavi sonu [Ortanca (ÇAG)]	**5 (5)**	**16 (19)**	**5.667**	***<0.001***



Şekil 15. Tedavi sonundaki ESR değerlerinin tedavi yanıtına etkisi



Şekil 16: Postoperatif 2'nci hafta, 1'nci ay ve tedavi sonu CRP değeri (mg/L) ile tedavi yanıtı ilişkisi

Tedavi sonundaki ESR ve CRP değerlerinin düşük olan hastaların tedaviden yanıt alma ihtimali daha yüksektir (sırasıyla p=0.041 ve p=0.00). (Tablo 40)

Tablo 40: Tedavi sonu ESR ve CRP değerleri ile tedavi yanıtı ilişkisi

	p	Odds ratio	Güven Aralıkları	
			Alt limit	Üst limit
Tedavi sonu ESR, mm/sa	***,041***	,980	,961	,999
Tedavi sonu CRP mg/L	***,000***	,902	,853	,954

-Lojistik regresyon analizi

Çalışmada yer alan "erken" PEE'lerin %62,5'i, "gecikmiş" PEE'lerin %89,6'sı ve "geç" PEE'lerin %86,4'ünde tedaviden yanıt alınmıştır. Erken enfeksiyonlarda tedavi yanıt oranı diğer gruplara göre daha düşüktür ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir (p=0.003, Tablo 41).

Tablo 41. PEE sınıflamasının tedavi yanıtına etkisi

IDSA Sınıflaması	Tedavi yanıtlı (N=139)	Tedavi yanıtsız (N=29)	χ^2	p
Erken, n (%)	20 (62,5)	12 (37,5)		
Gecikmiş, n (%)	43 (89,6)	5 (10,4)	11.562	**0.003**
Geç, n (%)	76 (86,4)	12 (13,6)		

-Ki Kare Karşılaştırma testi

PEE atakları uygulanan cerrahi işleme göre değerlendirildiğinde 2 aşamalı revizyon uygulananların büyük kısmının tedavi yanıtlı olduğu (%91,7), en düşük tedavi yanıtının ise DAİR uygulanan grupta olduğu görülmektedir (p<0.001) (Tablo 42).

Tablo 42: Cerrahi işleme göre tedavi yanıtının değerlendirilmesi

Ameliyat Türü	Tedavi yanıtlı (N=139)	Tedavi yanıtsız (N=29)	χ^2	p
DAİR, n (%)	21 (56,8)	16 (43,2)		
Tek aşamalı rev. n (%)	3 (60,0)	2 (40,0)		
2 aşamalı rev. n (%)	111 (91,7)	10 (8,3)	26.442	**<0.001**
Rezeksiyon art. n (%)	2 (66,7)	1 (33,3)		

-Ki Kare Karşılaştırma testi,
rev: revizyon, art: artroplasti

İki aşamalı revizyon cerrahisi uygulanan hastaların spacer uygulanması ve medikal tedavinin tamamlanmasının ardından revizyon cerrahisi ortanca 3,7 ayda (min; max:1; 24 ay) yapılmıştır.

DAİR uygulanan 37 PEE atağının 16'sı (%43) tedaviye yanıtsızdır, bunların 12'sine (%32) 2 aşamalı revizyon uygulanmıştır. Kalanların 1'ine artrodez, 1'ine ise SAT uygulanmıştır. Tek aşamalı revizyon cerrahisi uygulanan 5 PEE'nin 2'sinde tedaviden yanıt alınamamıştır. Her ikisine de iki aşamalı revizyon cerrahisi uygulanmıştır. İki aşamalı revizyon cerrahisi uygulanan 121 ataktan ise 10'unda (%8) tedaviden yanıt alınamamış, bunların ikisine rezeksiyon artroplastisi ve eklem artrodezi yapılmıştır.

Rezeksiyon artroplastisi uygulanan 3 PEE atağının ise 1'inde tedaviden yanıt alınamamış ve ampütasyon uygulanmıştır. DAİR uygulanan 6 (%3), 2 aşamalı revizyon uygulanan 6 (%3), tek aşamalı revizyon uygulanan 2 (%1) ve rezeksiyon artroplastisi uygulanan 1 (%1) olmak üzere 15 PEE atağının takibi sırasında hastalara tekrar debridman uygulanmıştır. İki aşamalı revizyon uygulanan PEE'lerin 17'sinde ise hastalara takipleri sırasında debridman ve spacer değişimi uygulanmıştır. 169 PEE'nin yalnızca 1'ine tedaviye yanıtsız olması nedeni ile ampütasyon uygulanmıştır.

Teikoplanin kullanılmasının PEE tedavisindeki yeri ayrıca değerlendirilmiştir. Hastalar teikoplanin kullanma süreleri, teikoplanin tedavisinin başlanma zamanı, diğer antibiyotiklerle kombine tedavi şeklinde kullanılması ve rifampisin ile kombinasyonu açısından incelenmiştir (Tablo 43).

Tablo 43: Teikoplanin kullanımı ile ilgili bilgiler

	N=169 **n (%)**
Teikoplanin kullanımı	
İki haftadan az kullananlar	26 (15,4)
İki hafta ve üzeri kullananlar	105 (62,1)
Teikoplanin kullanmayanlar	38 (22,5)
Teikoplanin başlama süresi	
Postop ilk hafta içerisinde tedavi başlananlar	108 (63,9)
Bir haftadan sonra tedavi başlananlar	23 (13,6)
Antibiyotik kombinasyonu	
Tek başına teikoplanin alanlar	13 (7,7)
Teikoplanin ile birlikte ek antibiyotik alanlar	117 (69,2)
Rifampisin kullanımı	
Teikoplanin ile birlikte rifampisin alanlar	18 (10,7)
Teikoplanin kullanmayıp rifampisin alanlar	8 (4,7)
Teikoplanin alıp rifampisin kullanmayanlar	110 (65,1)

Çalışmada yer alan hastalardan teikoplanin kullanmayanların %78,9'u, teikoplanini 2 haftadan az kullananların %64'ü; 2 hafta ve üzeri kullananların %89,4'ü tedaviden yanıt almıştır. Teikoplanini 2 hafta ve üzeri kullananlarda tedavi başarı oranı daha yüksektir (p=0.007). Teikoplanin tedavisinin başlanma zamanı, rifampisin veya başka bir antibiyotik ile kombinasyonunun tedavi yanıtına bir katkısı olmadığı görülmüştür (sırasıyla; p=0.676, p=0.155, p=0.243) (Tablo 44).

Tablo 44: Teikoplanin kullanımı, başlama süresi, antibiyotik kombinasyonu ve rifampisin kullanımının tedavi yanıtına olan etkisi

	Tedavi yanıtlı (N=139)	Tedavi yanıtsız (N=29)	χ^2	p
Teikoplanin kullanım süresine göre; n(%)				
2 haftadan az kullananlar	16 (64,0)	9 (36,0)		
2 hafta ve üzeri kullananlar	93 (89,4)	11 (10,6)	9.982	***0.007***
Teikoplanin kullanmayanlar	30 (78,9)	8 (21,1)		
Teikoplanin başlama süresine göre; n(%)				
Postop ilk hafta içerisinde tedavi başlananlar	91 (85,0)	16 (15,0)		
1 haftadan sonra tedavi başlananlar	18 (81,8)	4 (18,2)	0.784	0.676
Teikoplanin kullanmayanlar	30 (78,9)	8 (21,1)		
Antibiyotik kombinasyonuna göre; n(%)				
Tek başına teikoplanin alan hastalar	12 (100,0)	0		
Teikoplanin ile birlikte ek antibiyotik alanlar	96 (82,8)	20 (17,2)	2.828	*0.243
Teikoplanin kullanmayanlar	31 (79,5)	8 (20,5)		
Rifampisin kullanımına göre, n(%)				
Teikoplanin ile birlikte rifampisin alanlar	12 (66,7)	6 (33,3)		
Teikoplanin kullanmayıp rifampisin alanlar	6 (85,7)	1 (14,3)		
Teikoplanin alıp rifampisin kullanmayanlar	95 (87,2)	14 (12,8)	5.240	0.155
Teikoplanin ve rifampisin almayanlar	26 (78,8)	7 (21,2)		

*-Ki Kare Karşılaştırma testi, *denek yetersizliğinden dolayı test istatistiği verilemez.*

Teikoplanin tedavisini 2 haftadan daha uzun süre kullanan hastaların çoğunluğunun tedavi sonunda lökosit düzeyleri 10.000 K/uL'nin altında ve CRP <10 mg/L olarak saptanmıştır ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırasıyla p=0.076, p=0.155). Tedavi sonundaki ESR değeri 30 mm/sa'in altında olan hastaların büyük çoğunluğu teikoplanin tedavisini 2 haftadan uzun kullanmıştır (p=0.019, Tablo:45)

Tablo 45: Teikoplanin kullanımına göre tedavi sonunda BK, CRP ve ESR değerlerinin değerlendirilmesi

	Teikoplanin kullanmayanlar	2 haftadan az kullananlar	2 hafta ve üzeri kullananlar	χ^2	p
BK <10.000 K/uL (n %)	36 (23,8)	20 (13,2)	95 (62,9)	5.154	0.076
BK >10.000 K/uL (n %)	1 (6,2)	5 (31,2)	10 (62,5)		
ESR <30 mm/sa (n %)	11 (37,9)	6 (20,7)	12 (41,4)	7.880	***0.019***
ESR >30 mm/sa (n %)	21 (18,1)	15 (12,9)	80 (69,0)		
CRP <10 mg/L (n %)	27 (22,5)	14 (11,7)	79 (65,8)	3.725	0.155
CRP >10 mg/L (n %)	10 (21,3)	11 (23,4)	26 (55,3)		

-Ki Kare Karşılaştırma testi

Çalışmamıza dahil ettiğimiz PEE ataklarından MRSA, MRKNS ve enterokok üremesi olan hastaların tamamına teikoplanin tedavisi verilmiştir. MSSA ve MSKNS enfeksiyonlarında ise farklı antibiyotikler kullanılmş, teikoplanin kullanılmasının, kullanmayanlara göre tedavi yanıtına anlamlı bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 46, 47).

Tablo 46: MSSA enfeksiyonlarında teikoplanin

	Tedavi yanıtsız	Tedavi yanıtlı	χ^2	p
Teikoplanin almayanlar, n (%)	1 (12,5)	7 (87,5)	2.618	0.106
Teikoplanin alanlar, n (%)	4 (50)	4 (50)		

-Ki Kare karşılaştırma testi

Tablo 47: MSKNS enfeksiyonlarında teikoplanin

	Tedavi yanıtsız	Tedavi yanıtlı	χ^2	p
Teikoplanin almayanlar, (n %)	2 (20)	8 (80)	<0.001	1.000
Teikoplanin alanlar, (n %)	4 (20)	16 (80)		

-Ki Kare karşılaştırma testi

Tedavi sırasında rifampisin kombinasyonu kullanılan ve kullanılmayan enfeksiyonlar değerlendirildiğinde; BK, ESR ve CRP seyri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür. (Tablo 48)

Tablo 48: Rifampisin kullanım süresine göre tedavi sonunda BK, CRP ve ESR değerlerinin değerlendirilmesi

	Teikoplanin ile birlikte rifampisin alanlar	**Teikoplanin kullanmayıp rifampisin alanlar**	**Teikoplanin alıp rifampisin almayanlar**	**Teikoplanin ve rifampisin almayanlar**	χ^2	**p**
BK <10.000 K/uL n (%)	15 (9,9)	7 (4,6)	98 (64,9)	31 (20,5)	3.549	0.315
BK >10.000 K/uL (n %)	3 (18,8)	0	12 (75,0)	1 (6,2)		
ESR <30 mm/sa, n(%)	2 (6,9)	2 (6,9)	16 (55,2)	9 (31,0)	4.992	0.172
ESR >30 mm/sa, n(%)	13 (11,2)	3 (2,6)	81 (69,8)	19 (16,4)		
CRP <10 mg/L, n(%)	9 (7,5)	6 (5,0)	83 (69,2)	22 (18,3)	5.774	0.123
CRP >10 mg/L, n(%)	9 (19,1)	1 (2,1)	27 (57,4)	10 (21,3)		

-Ki Kare Karşılaştırma testi

Stafilokokların etken olduğu PEE'lerin 26'sına DAİR uygulanmıştır. Bu hastaların yalnızca 10'unda medikal tedavide rifampisin kombinasyonu kullanılmıştır (Tablo 49).

Tablo 49: DAİR uygulanan stafilokokkal PEE'de rifampisin kullanımı

	Tedavi yanıtlı n (%)	Tedavi yanıtsız n (%)
Rifampisin alan	5 (35,7)	5 (41,6)
Rifampisin almayan	9 (64,2)	7 (58,3)

5. TARTIŞMA

Yaşlanan nüfusla birlikte eklem disfonksiyonları daha sık görülmekte, dolayısıyla total eklem protez cerrahisinin önemi artmaktadır. Başarılı cerrahi ile birlikte ağrı, hareket kısıtlılığı ve iş gücü kaybı gibi birçok sorun ortadan kalkmaktadır. PEE ise protez cerrahilerinin en korkulan komplikasyonudur. PEE tedavisi ise hem hasta hem de takip eden hekimi için zorlu bir süreçtir.

Erkek cinsiyetin PEE riskinin kadınlara oranla daha yüksek olduğu bilinmektedir (18, 34, 115). Avustralya Kalça ve Eklem hastalıkları ile ilgili 2010 yılı raporuna göre total eklem protez cerrahisi sonrası 9'uncu yılda kümülatif enfeksiyon insidansı erkekler için %1.3, kadınlar için ise %0.6'dır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde PEE nedeniye takip edilen hastaların çoğunluğunun erkek olduğu görülmüştür. Kliniğimiz tarafından yedi yıl boyunca takip edilen hastaların %35,1'i kadın, %64,9'u erkektir.

Obezite PEE için majör risk faktörlerinden birisidir. VKİ 35'in üstünde olanlarda protez cerrahisi sonrası enfeksiyon oranları daha yüksektir. Yapılan bir çalışmada VKİ'nin 50kg/m^2'nin üzerinde olan hastalarda PEE riski %7 olarak tespit edilmiştir. Bu durumun uzamış cerrahiye, eşlik eden komorbiditelere bağlı olabileceği düşünülmektedir (116-118). Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların VKİ'leri incelendiğinde hastaların yalnızca %20,4'ünün normal kilo aralığında olduğu, %25'inin fazla kilolu olduğu, geri kalanların ise obez olduğu görülmüştür. Hastaların çoğunluğu 1inci ve 2inci derece obezdir.

PEE riskini arttıran komorbiditelerin bilinmesi özellikle protez cerrahisi öncesi hasta hazırlığı açısından önemlidir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların eşlik eden komorbiditeleri ve CKİ skorları değerlendirilmiştir. Ancak yalnızca PEE tanısı olan hastaların takip edilmesi, gram negatif etkeni olan enfeksiyonların dışlanması nedeniyle bu komorbiditelerin enfeksiyon gelişimine ve hastalığın seyrine olan katkısı net olarak incelenememiştir.

Eşlik eden, özellikle kontrolsüz DM ve hiperglisemi PEE riskini arttırmaktadır. DM; mikrovasküler değişikliklere, bakterilere karşı olan savunma mekanizmalarında bozulmaya ve yara iyileşmesinde sorunlara yol açmakta, bu sebeple de cerrahi alan enfeksiyonu gelişmesine yatkınlık oluşturmaktadır. Ayrıca in vitro modellerde hipergliseminin biyofilm oluşumuna katkı sağladığı yönünde çalışmalar mevcuttur (61,

119-121). Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların %32,7'sinde DM tanısı mevcuttur, bu oran toplumun geneline göre daha yüksek olması bu grup hastalarda PEE sıklığının daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. Romatoid artrit ise hem hastalığın kendi patogenezi, hem de tedavide kullanılan immunsupresif tedaviler nedeniyle PEE riskini arttıran önemli hastalıklardan birisidir (2, 40, 119). Takip ettiğimiz hastaların %6,7'sinde romatoid artrit tanısı mevcuttu, %8,7'si immunsupresif tedavi kullanmaktaydı. KBH tanısı ile izlenen hastalar; 5-6 kat daha fazla eklem replasman cerrahisine ihtiyaç duymaktadırlar, bununla birlikte PEE riskinin %30'lara ulaştığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Takip ettiğimiz hastaların %10'unda KBH tanısı mevcuttur. Bu oran ülke geneli ile benzer düzeydedir (48, 119, 122). KVH varlığının da agresif antikoagulan kullanımına bağlı olarak PEE riskini arttırdığı düşünülmektedir (35, 48). Çalışmamızda yer alan hastaların %16'sında kardiyovasküler hastalık mevcuttur. Ülke genelinde bu oran %3,5-4,1'dir (123). Bizim hastalarımızda oranın yüksek çıkmasının sebebi bu grupta PEE sıklığının daha yüksek olmasıdır. Ayrıca yaş ortalamasının normal topluma göre daha yüksek olmasının da bu farka katkı sağladığı düşünülmektedir.

CKİ; cerrahi sonrası komorbiditeleri öngörebilmek amacıyla kullanılan bir skorlama sistemidir. CKİ 3 ve 4 orta risk, 5 ve üzeri ise yüksek riski göstermektedir. Yapılan bir çalışmada skoru 5 ve üzerinde olan hastalarda enfeksiyon gelişme riskinin skoru 0 olana göre %157 daha fazla olduğu gösterilmiştir (34). Benzer şekilde çalışmamıza dahil edilen hastaların çoğunluğunun (%48,8) CKİ'sinin 3 ve 4 olduğu, %24,4'ünün de 5 ve üzeri olduğu görülmektedir.

Aynı eklemde daha önce geçirilmiş cerrahi olması hem skar dokuları nedeni ile cerrahini uzaması, hem yara iyileşmesinin daha kötü olması nedeni ile enfeksiyon riskini arttırmaktadır, geçirilmiş PEE olmasının riski belirgin derecede arttırdığına dair çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızdaki hastaların %29'unda geçirilmiş PEE öyküsü olduğu görülmüştür (67, 124).

Total diz ve total kalça protezlerinin en sık endikasyonu osteoartrittir. Bunun yanında romatolojik hastalıklar (özellikle RA), kırıklar, maligniteler, avasküler nekroz ve enfeksiyonlar nedeniyle de eklem protez uygulanmaktadır. Literatür ile uyumlu olarak takip ettiğimiz hastalarda en sık primer protez endikasyonunun osteoartrit (%51) olduğu, bunu sırasıyla kırık, RA ve malignitenin izlediği tespit edilmiştir (17).

En sık yapılan primer protez cerrahisi diz ve kalça protezleridir. ABD'de 2010 yılında total kalça protezi prevelansı %0,83, diz protezi insidansı ise %1,52 olarak tespit edilmiş, aynı yıl 2,5 milyon total kalça, 4,7 milyon total diz protezi cerrahisi yapılmıştır. Ülkemizde ise 2016 yılında yaklaşık 16.000 primer kalça protezi, 75.000 diz protezi uygulanmıştır. Omuz protezi ve diğer eklemlerin protezleri daha nadiren uygulanmaktadır (125). Takip edilen PEE'lerin 115'inde (%68) diz, 50'si (%29.6) kalça, 3'ü (%1.8) ise omuz eklemi etkilenmişti. Bu enfeksiyonların etkenleri icelendiğinde literatür incelendiğinde diz ve kalça PEE'leri arasında tedavi yanıtı açısından belirgin bir fark olmadığı görülmüştür. Ancak bizim çalışmamızda diz protezi enfeksionlarının %13'ü, kalça protezi enfeksiyonlarının ise %28'inin tedavi yantsız olduğu görülmüştür.

Primer diz protezlerinde PEE gelişme oranı %1,1-2,5, kalça protezlerinde %0,7-1,7, omuz protezlerinde ise %1-1,3'dür. Revizyon protezlerde ise, revizyon sebebi ne olursa olsun, PEE gelişme oranı primer protezlere oranla daha fazladır. Revizyon TKP'de enfeksiyon oranı~%8,25'tir. Enfeksiyon sebebi ile yapılan revizyon TDP'de PEE oranı %10-33 iken, bu oran revizyon TKP'de %15,8'dir (21, 126, 127). Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların etkilenen protezlerin %70,4'ü primer protez, %12,4'ü enfeksiyon sebebiyle revizyon uygulanmış protez, %9,4'ü mekanik sebeplerle revizyon uygulanmış protezdir.

PEE; protezde ağrılı gevşemeye sebep olabilir. Tsukayama tarafından yapılan bir çalışmada 106 kalça protezinin %59'unda gevşeme tespit edilmiştir (128). Bizim hastalarımızın ise %44,4'ünde protezlerinde gevşeme tespit edilmiştir. Hastaların bir kısmının gevşeme bilgisine ulaşılamamış olması bu orandaki düşüklüğe sebep olmuş olabilir.

Literatürde Giuleri ve ark. tarafından yapılan, 60 hasta ve 63 PEE'nin değerlendirildiği bir çalışmada hastaların IDSA Sınıflamasına göre %29'unun erken, %41'inin gecikmiş, %30'unun geç enfeksiyon tanıları ile izlendiği görülmüştür (129). Modifiye Tsukayama Sınıflamasına göre değerlendirildiğinde ise; Fulkerson ve ark. tarafından yapılan 146 hastanın izlendiği bir çalışmada ise hastaların %17'sinin erken, %13'ünün akut hematojen, %70'i kronik PEE tanısı ile izlendiği görülmüştür (130). Hastanemizde yılda yaklaşık 1150 protez cerrahisi uygulanmaktadır, PEE oranı ise %1,7'dir. IDSA sınıflamasına göre hastaların dağılımı incelendiğinde; 7 yıllık izlem sonrası gram pozitif

etkeni olan veya etken belirlenemeyen PEE'lerin 33'ü (%19,5) erken, 136'sı (%70,5) ise gecikmiş ve geç enfeksiyon tanıları ile izlenmiştir. Erken PEE sayısının beklenenden az olmasının sebebinin geçmiş yıllarda uygulanan protez cerrahisi sayısının daha az olması veya hastaların PEE nedeni ile başka merkezlerde tedavi altına alınması nedeniyle olabileceği düşünülmüştür. Bunun yanında. Hastanemizin 3üncü basamak Eğitim ve Araştırma hastanesi olması nedeni ile geç dönem enfeksiyon sonrası hastaların kendi istekleriyle başvurmaları veya takip eden hekimlerince yönlendirilmesi nedeni ile gecikmiş ve geç dönem enfeksiyonu olan hastaların oranın yüksek olduğu düşünülmektedir. Tsukayama sınıflamasına göre ise; literatür ile benzer şekilde bizim çalışmamızda hastaların 31'inin (%18,3) erken, 15'inin (%8,9) akut hematojen, 123'ünün (%72,8) ise geç enfeksiyon nedeni ile izlenmiştir.

Enfeksiyon gelişme zamanını, etkeni ve patogenezi tahmin etmede yön göstermesi için bazı sınıflama sistemleri geliştirilmiştir. Klinik uygulamalarda bu sınıflamalar uygulanacak cerrahi yöntem ve antibiyotik tedavisinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Doğru tanımlamayla birlikte seçilecek olan en uygun tedavi yöntemi şüphesiz tedavi başarısını olumlu yönde etkileyecektir. Özellikle protez retansiyonuna izin veren DAİR uygulanacak hastaların belirlenmesinde en önemli nokta biyofilm varlığının sorgulanmasıdır (50). En sık kullanılan sınıflama yöntemlerinden biri olan IDSA Sınıflamasında hastalar enfeksiyon zamanlamasına göre gruplandırılmaktadır (3). Erken enfeksiyonların cerrahi sırasında, geç enfeksiyonların ise hematojen yolla edinildiği, geç enfeksiyonların yavaş gelişen, virülansı düşük mikroorganizmalara da bağlı olabileceği belirtilmektedir. Bu sınıflama nispeten daha kolay uygulanabilir bir sistem olmasına rağmen enfeksiyonun oluşum şeklini ve uygulanacak tedaviyi belirlemede yol göstermek konusunda yetersiz kaldığı düşünülmektedir. Erken enfeksiyonların 3 ay gibi uzun bir süreyi kapsaması, hematojen yolla gelişen akut enfeksiyonların net olarak belirlenememesi nedeniyle özellikle akut gelişen, biyofilm tabakasının henüz oluşmadığı enfeksiyonların tespit edilmesinde yanılgılara sebep olabilmektedir. Tsukayama sınıflamasına göre enfeksiyonlar pozitif intraoperatif kültür, erken postoperatif enfeksiyon, akut hematojen ve kronik enfeksiyonlar olarak 4 gruba ayrılmıştır. Pozitif intraoperatif kültürün sıklıkla kontaminasyon olarak değerlendirilmesi, aktif inflamasyonu gösterme oranının düşük olması nedeniyle sonrasında bu sınıflama sistemi modifiye edilerek erken, akut hematojen ve geç enfeksiyonlar olarak 3 grup şeklinde

kullanılmaya devam edilmiştir (92, 128, 131). Hekimler tarafından DAİR veya rezeksiyon artroplastisi kararı verilirken sıklıkla kullanılan bu sistem; patogenezi tahmin etmede ve uygun tedaviyi belirlemede daha yararlıdır. Çalışmamızda bu iki sınıflama sisteminin korelasyonuna bakıldığında; her iki sınıflama sisteminde erken enfeksiyonların dağılımında belirgin bir farklılık olmadığı, ancak Modifiye Tsukayama Sınıflamasına göre akut hematojen enfeksiyonlar grubunda yer alan ve DAİR cerrahisi için uygun olabilecek olan hastaların %80'inin IDSA sınıflamasına göre gecikmiş ve geç enfeksiyonlar sınıfına dahil edildiği görülmektedir. Bu yüzden enfeksiyonun gelişim zamanı ve patogenezini tahmin edebilmek adına bu sistemlerin geliştirilmesi gerekmektedir.

Literatürde yaş ve kilonun enfeksiyon zamanlamasına olan etkisinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. İleri yaşın cerrahi alan enfeksiyonu riskini arttırdığı, bu sebeple erken PEE gelişimine sebep olabileceği düşünülmektedir, ancak etkisi olmadığına dair çalışmalar da mevcuttur (48). Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların IDSA sınıflamasına göre yaş ve VKİ dağılımları değerlendirildiğinde, ileri yaşın erken enfeksiyon gelişimi için belirgin bir risk faktörü olduğu, bunun yanında erken, gecikmiş ve geç enfeksiyonların gelişiminde kilo faktörünün belirleyici olmadığı görülmüştür.

Yüksek ateş ve hipotansiyon PEE'de sıklıkla beklenen bir bulgu değildir. Ancak sistemik bulguların eşlik ettiği akut enfeksiyonlarda, özellikle vücudun başka bir yerindeki enfeksiyonun hematojen yolla yayılımı sonucu gelişen akut hematojen PEE'de bakteremi ile birlikte görülebilmektedir (6, 66). Takip ettiğimiz hastaların başvuru anındaki ateşi ve kan basıncı normal sınırlardaydı. Hastaların yalnızca birinde başvuru anında yüksek ateş tespit edilmiş, bu hastanın akut hematojen PEE tanısı ile izlendiği görülmüştür. Başvuru anında hastaların hiçbirinde hipotansiyon tespit edilmemiştir.

Klinik değerlendirmede en sık karşılaşılan şikayet ağrıdır ve bazı serilerde %79-100 oranında saptanmıştır. Bunun yanında inflamasyon belirtileri olan kızarıklık, ısı artışı, hassasiyet, şişlik tabloya eşlik edebilir. ABD'de 7375 protez cerrahisinin 48 yıl boyunca takip edilmesi sonucu saptanan 75 PEE'de hastaların %94,6'sında ağrı veya hassasiyet, %48,6'sında şişlik, %38,9'unda kızarıklık, %34,2'sinde ısı artışı, %39,7'sinde ise akıntı veya sinüs traktı varlığı tespit edilmiştir. Özellikle erken dönem enfeksiyonlarda akıntı görülebilir. Ağrı; özellikle virülansı düşük mikroorganizmalarla gelişen gecikmiş

enfeksiyonlarda beklenen bir belirtidir. Sinüs traktı varlığı ise genellikle enfeksiyonun kesin göstergesi olarak yorumlanmaktadır (2, 3, 23, 27). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların %94,7'sinde ağrı şikayeti olduğu belirlenmiştir. Bu belirtiyi sırasıyla şişlik (%68), ısı artışı (%62), kızarıklık (%46,2) ve akıntı (%32) izlemiştir. Hastaların %13'ünde sinüs traktı tespit edilmiştir. Enfeksiyon gelişme zamanına göre belirti ve bulguların dağılımı incelendiğinde ağrı, kızarıklık ve ısı artışının en sık geç enfeksiyonlarda olduğu görülmüştür. Bu farklılığın çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalarda gelişen geç enfeksiyonların büyük bir kısmının hematojen kaynaklı olmamasından dolayı olabileceği düşünülmektedir. Sinüs traktı ise en sık geç enfeksiyonlarda izlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların başvuru anındaki böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, hemogram parametreleri, ESR ve CRP değerleri incelenmiş, bu değerlerin tedavi yanıtı ile ilişkisi, özellikle ESR ve CRP değerlerinin tedavi altında seyri değerlendirilmiştir.

Cerrahi tedavinin ardından veya tek başına uzun süreli antibiyotik tedavisi almak zorunda kalan hastalarda ilaçlara bağlı yan etkiler görülebilmektedir. Vankomisine bağlı böbrek fonksiyon bozukluğu, kinolona bağlı tendinopati ve QT uzaması, rifampisine bağlı hepatotoksisite bu yan etkilerden sadece birkaçıdır (3, 132, 133). Bu yüzden hastalar olası yan etkiler açısından da yakın takip edilmelidirler. Takip ettiğimiz hastalardan birinde rifampisine bağlı karaciğer fonksiyon bozukluğu gelişmiş, ilacın kesilmesinin ardından karaciğer fonksiyonları normale dönmüştür.

ESR ve CRP değerleri tanıda kullanılan parametrelerdendir. Erken dönemde cerrahinin de etkisiyle bu parametrelerin daha yüksek olması beklenmektedir. Ancak özellikle erken enfeksiyonlarda uygun tedavi ile protez retansiyonu sağlanabildiğinden; tanıda kullanılmak üzere ESR ve CRP sınır değerlerinin enfeksiyon zamanlamasına göre ayrı ayrı saptanması önem kazanmaktadır. International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection tarafından belirlenen kriterlere göre ilk 6 haftada CRP>100 mg/L olması; kronik dönemde ise ESR>30 mm/sa, CRP>10 mg/L olması tanı için anlamlı kabul edilmiştir. ESR ve CRP sınır düzeylerini saptamaya yönelik yapılan başka bir çalışmada ise kalça enfeksiyonlarında erken ve geç enfeksiyonlarda CRP ortanca 143 mg/L ve 56 mg/L olarak tespit edilmiş, diz enfeksiyonlarında ise erken ve geç

enfeksiyonlarda ESR ortanca 78 mm/sa ve 90 mm/sa olarak tespit edilmiştir (134, 135). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak takip ettiğimiz hastalarda erken enfeksiyonlarda tanı anındaki ESR ve CRP değerlerinin geç enfeksiyonlara göre daha yüksek saptandığı görülmüştür.

IDSA, MSIS ve International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection tarafından PEE tanısı için farklı kriterler kullanılmaktadır. Son ikisi tarafından belirlenen kriterler daha keskin sınırlı ve uygulaması daha kolaydır. Takip eden klinisyenin tibbi görüşü ise yalnızca IDSA tarafından PEE tanısı içi yeterli kabul edilmektedir. Hastanemizde takip edilen hastalarda özellikle eklem sıvısı hücre sayımı ve histopatolojik değerlendirme konusunda eksikliklerin yaşanmakta ve bu durum tanı kriterlerinin varlığının değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. PEE tanısıyla izlenen 169 hastanın tamamı IDSA tanı kriterlerini karşılamakta iken kalan hastaların 67'si veri yetersizliği nedeniyle diğer iki değerlendirmeye dahil edilememiştir. Değerlendirilebilen hastaların ise %98'ine tanı kriterlerini karşılamış, %2'sinde ise PEE tanısı dışlanmıştır (3, 4, 50).

PEE'ye sıklıkla Gram pozitif mikroorganizmalar sebep olmaktadır. Bunları gram negatif basiller, mikobakteriler ve mantarlar izlemektedir. Tande ve ark. tarafından hazırlanan bir derlemede 14 büyük çalışma ve 2400'den fazla hastanın verileri incelenmiş, enfeksiyonların %50-60'ında *S. aureus* ve koagülaz negatif stafilokokların etken olduğu, bunları streptokoklar (%8), enterokoklar (%3), aerob gram negatif basiller (%9) ve anaerob bakterilerin (%4) takip ettiği görülmüştür. Bu çalışmada enfeksiyonların %14'ünde etken belirlenememiştir, %15'i ise polimikrobiyaldir. Trampuz ve ark. tarafından hazırlanan bir derlemede ise PEE'lerin %30-43'ünde KNS'lerin, %12-23'ünde ise *S. aureus*'un etken olduğu tespit edilmiştir (2, 29). Bizim çalışmamıza gram pozitif ve etken belirsiz olan PEE hastaları dahil edilmiştir. Enfeksiyonların %29'unda etken tespit edilememiş, %13,7'sinde *S. aureus* (MSSA %10,1, MRSA %3,6), %43,2'sinde koagülaz negatif stafilokoklar (MSKNS %17,8, MRKNS %25,4), %10,1'inde enterokoklar (*E. faecium* %8,9, *E. Faecalis* %1,2), %1,8'inde *Streptococcus spp* etken olarak tespit edilmiştir. Etken belirlenemeyen PEE oranının yüksek olmasının örneklerin laboratuvara doğru şekilde ulaştırılamaması, laboratuvarımızda eklem sıvısı ve doku kültürlerinin 5 günden uzun bekletilmemesi ve hastanemizde anaerob kültür vasatının olmaması nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Bunun dışındaki etken dağılımı ise diğer çalışmalarla

benzer şekildedir. Tüm PEE'lerin %12,4'ü ise literatürle uyumlu olarak polimikrobiyaldir.

Erken PEE'ler genellikle cerrahi sırasında bulaş kaynaklıdır ve etkenler çoğunlukla *S. aureus* veya gram negatif basillerdir. Gecikmiş PEE de cerrahi sırasında bulaş kaynaklı ve koagülaz negatif stafilokoklar *veya P. Acnes* gibi daha az virülan mikroorganizmaların etken olduğu enfeksiyonlardır. Geç PEE ise çoğunlukla hematojen kaynaklıdır. Etken sıklıkla *S. aureus*, nadiren de streptokoklar veya gram negatif basillerdir (27, 66). Çalışmaya dahil edilen PEE'lerin IDSA sınıflamasına göre etken dağılımı incelendiğinde özellikle MRSA'nın sıklıkla erken enfeksiyonlarda etken olarak tespit edildiği, KNS'lerin çoğunlukla gecikmiş enfeksiyonlara sebep olduğu görülmüştür. Geç enfeksiyonlara ise MSSA ve enterokoklar sıklıkla sebep olmaktadır. Çalışmamıza yalnızca gram pozitif ve etken belirsiz enfeksiyonlar dahil edildiğinden gram negatif etkenler ve anaerob etkenlerin dağılımı değerlendirilememiştir.

Total diz ve kalça protezleri; protez eklem cerrahisinin büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda kalça protez eklem enfeksiyonlarında *S. aureus*'un koagülaz negatif stafilokoklara oranla daha sık etken olduğu, diz protezlerinde ise her iki etkenin hemen hemen benzer düzeylerde saptandığı görülmüştür. Anaerobik enfeksiyonlar kalça protez enfeksiyonlarında daha sık saptanmaktadır (2, 135). Bizim çalışmamızda da takip ettiğimiz 115 diz PEE ve 50 kalça PEE'de en sık etkenlerin koagülaz negatif stafilokoklar olduğu, ancak kalça protez enfeksiyonlarında *S. aureus* oranının diz protez enfeksiyonlarına göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

Sinoviyal sıvıda lökosit ve %PMNL sayımı PEE tanısı için sıklıkla kullanılan parametrelerdir. Postoperatif erken dönemde cerrahiye bağlı olarak sinoviyal sıvıda lökosit sayısının yüksek olması beklense de; tanı için eldeki en değerli örneklerden biridir. Uluslararası ortak görüş bildirisine göre ilk 6 haftada sinoviyal sıvı lökosit sayısının 10.000/ µL olması PEE tanısı için anlamlıdır. Kronik dönem için ise yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Yüz beş ağrılı diz artroplastisinin enfeksiyon yönünden değerlendirildiği bir çalışmada sinoviyal sıvı lökosit sayısı eşik değerinin 3000/ µL olarak kabul edildiğinde duyarlılığın %100, özgüllüğün %98 olduğu, revizyon cerrahisi öncesi 133 diz protezinin değerlendirildiği bir çalışmada ise sinoviyal sıvıda 1700/ µL saptanmasının PEE tanısı için %97 duyarlılık ve %98 özgüllüğe sahip olduğu görülmüştür (79, 136). Bizim çalışmamızda erken dönem enfeksiyonlarda sinoviyal

sıvıda ortanca 2160/ μL (ÇAG: 32000; ortalama 15900 ± 24000/ μL), geç dönemde ise ortanca 15000/ μL (ÇAG: 43800; ortalama 40000 ± 68000/ μL), hücre saptanmıştır. Beklenenin aksine erken dönem enfeksiyonlarında sinoviyal sıvı hücre sayısının daha düşük olmasının hastaların yaklaşık 2/3'ünde hücre sayımı yapılmamış olması nedeniyle değerlendirilememesine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca çalışmamıza yalnızca PEE tanısı olan hastalar dahil edildiği, aseptik protezlerden sinoviyal sıvı değerlendirmesi yapılmadığından gruplar arası karşılaştırma yapılamamıştır.

DAİR operasyonunun biofilm tabakasının oluşmadığı varsayılan, erken veya akut hematojen enfeksiyonlarda yapılması önerilmektedir. Rezeksiyon şansı olmayan hastalarda uygulanması da bir seçenektir ancak bu durumlarda başarı şansının daha düşük olması nedeni ile önerilmemektedir. Tek aşamalı revizyon, iki aşamalı revizyon, rezeksiyon artroplastisi, yalnızca antibiyotik tedavisi, artrodez, amputasyon gibi seçeneklere ise hastanın durumuna göre karar verilmektedir. Bizim çalışmamızda hastaların %21,8'ine DAİR, %2,9'una tek aşamalı revizyon, %71,5'ine iki aşamalı revizyon, %1,7'sine rezeksiyon artoplastisi uygulanmış, %1,7'si ise yalnızca antibiyotik tedavisi ile takip edilmiştir. DAİR uygulanan hastaların IDSA sınıflamasına göre %56,8'inin erken enfeksiyonu mevcutken, Tsukayama sınıflamasına göre hastaların %56,8'inde erken, %18,9'unda da akut hematojen enfeksiyon mevcuttur. Tek aşamalı, iki aşamalı revizyon ve rezeksiyon artroplastisi uygulanan hastaların ise çoğunluğunda geç dönem enfeksiyon mevcuttur.

Uygulanacak olan antibiyotik tedavisine uygulanan cerrahi işleme ve etken mikroorganizmaya göre karar verilmesi önerilmektedir. Kemik eklem dokuya geçişi iyi, biyofilm tabakasına etkili, yan etkisi az antibiyotikler seçilmelidir. IDSA tarafından önerilen algoritmaya göre cerrahi tedavinin ardından etkene yönelik parenteral antibiyotik tedavisi, sonrasında da oral tedavi kombinasyonları içeren algoritmalar belirlenmiştir (3, 6, 7). Kliniğimizde genel yaklaşım tedavi başlangıcında dirençli gram pozitif mikroorganizmaları da içerecek şekilde tedavi kombinasyonları kullanılıp etken belirlenmesinin ardından tedaviyi de-eskale etmek şeklindedir. En sık kullanılan parenteral tedavi teikoplanin ve florokinolon (sıklıkla siprofloksasin) kombinasyonudur. Per oral tedavi olarak ise sıklıkla amoksisilin klavulonat tercih edilmekte, etken mikroorganizmaya göre florokinolon kombinasyonu da kullanılmaktadır. Özellikle stafilokokkal enfeksiyonlarda rifampisin kombinasyonu kullanılmaktadır.

Uygulanan cerrahi işleme ve etkene göre antibiyotik süreleri kılavuzlarca belirlenmiş olup DAİR ve tek aşamalı rezeksiyon artroplasitisinden sonra rifampisin kullanılan stafilokokkal enfeksiyonlarda 2-6 hafta, diğer enfeksiyonlarda ise 4-6 hafta parenteral antibiyotik tedavisinin ardından tedavi süresinin diz protez enfeksiyonlarında 6 ay, diğer protez enfeksiyonlarında ise 3 aya tamamlanması önerilmektedir. İki aşamalı rezeksiyon artroplastisinden sonra ise özellikle oral biyoyararlanımı yüksek ajanların varlığında 2 haftalık parenteral antibiyotik tedavisinin ardından 4-6 haftalık oral antibiyotik ile tedavinin tamamlanması önerilmektedir. Rezeksiyon artroplasitisinden sonra ise 4-6 haftalık antibiyoterapi önerilmektedir. Literatür ile benzer şekilde çalışmamıza dahil edilen hastalardan DAİR uygulanan hastaların parenteral tedavi süresi ortalama 7 ± 6 hafta, toplam tedavi süresi ise ortalama 19 ± 10 haftaydı. 2 aşamalı revizyon uygulanan hastaların ise parenteral tedavi süresi ortalama 6 ± 5 hafta, toplam tedavi süresi ise 9 ± 5 haftaydı.

Tedavi takibinde en sık kullanılan parametreler BK, %PMNL, ESR ve CRP'dir. Antibiyotik tedavisi altında CRP değerinin yüksek sebat etmesinin tedavi yanıtsızlığını gösterdiğine dair yayınlar mevcuttur (137). Kliniğimizde tedavi takibi sırasında klinik değerlendirme ile birlikte kullanılmakta olan bu parametrelerin seyri incelendiğinde BK ve %PMNL ortalama değerleri başvuru anında da normal sınırlarda olması nedeni ile seyir sırasında anlamlı bir gerileme izlenmediği, CRP ve ESR değerlerinin ise başlangıçta yüksek olduğu ve tedavi altında gerilediği görülmüştür. Bu değerlerin uygulanan cerrahi işleme göre seyri incelendiğinde ise 2 aşamalı revizyon uygulanan hastalarda ESR ve CRP'nin tedavi sonu değerlerinin diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu izlenmiştir.

Tedavi yanıtına etkisinin olduğu düşünülen birçok faktör mevcuttur. Hasta özellikleri, PEE'nin özellikleri, uygulanan tedavi şekli bu durumu etkilemektedir. Oulu Üniversitesi'nden sunulan ve PEE tedavisi ve sonuçlarını değerlendiren bir çalışmada, çalışmaya dahil edilen 2 aşamalı revizyon uygulanan 107 hasta tedavi başarısızlığını etkileyebilecek risk faktörleri (yaş, cinsiyet, VKİ, altta yatan DM, RA varlığı, protezin primer veya revizyon protez olması) açısından değerlendirilmiş; tedavi başarılı ve başarısız grup arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür. Benzer şekilde DAİR uygulanan 113 PEE tedavi başarısızlığına sebep olabilecek risk faktörleri açısından değerlendirilmiş; daha yaşlı ve kadın hastalarda tedavi başarısızlığı oranının daha yüksek

olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, primer protezlerde revizyon protezlere göre tedavi başarısının daha yüksek olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. İki aşamalı revizyon uygulanan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada yaş, cinsiyet, VKİ, RA ve DM'nin tedavi başarısına etkisinin olmadığı, CKİ>2 olan hastaların tedavi başarı oranlarının daha düşük olduğu saptanmıştır (138, 139). Bizim çalışmamızda ise tedavi yanıtlı ve yanıtsız grup arasında literatürle benzer şekilde yaş ve VKİ dağılımı açısından anlamlı farklılık olmadığı, CKİ arttıkça tedavi yanıtı oranının azaldığı ancak istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Özellikle enfeksiyon nedeniyle uygulanan revizyonlarda tedavi yanıtı oransal olarak daha düşük olmakla birlikte primer ve revizyon protezlerin tedavi yanıtına anlamlı etkisinin olmadığı belirlenmiştir.

Etken mikroorganizmaların tedavi yanıtına olan etkisi incelendiğinde; *S. aureus'*un PEE tedavisinde başarısızlığa yol açan en nemli risk faktörlerinden biri olduğu görülmektedir. Altmış sekiz PEE atağının takip edildiği bir çalışmada S. aureus üremesinin tedavi yanıtsızlığı için tek bağımsız risk faktörü olduğu, başka bir çalışmada ise metisilin dirençli suşların duyarlı olanlara göre daha sık tedavi başarısızlığına sebep olduğu (HR:5,8; %95 GA) tespit edilmiştir. *S. aureus* küçük koloni varyantın tedavi başarısızlığı ile ilişkisi olduğu, uygun medikal ve cerrahi tedaviye rağmen yanıt alınamayan hastalarda akılda bulundurulması gerektiğini belirten yayınlar mevcuttur (140-142). Bizim çalışmamızda; *S. aureus*'un etken olduğu PEE'lerde tedavi başarısızlığı %39, koagülaz negatif stafilokokların etken olduğu enfeksiyonlarda ise %19 olarak tespit edilmiştir. MRSA'nın etken olduğu enfeksiyonların ise yarısı tedavi başarısızlığı ile sonuçlanmıştır. Streptokokların etken olduğu 3 enfeksiyondan 2'sinde tedavi başarısız olmuştur ancak sayı azlığı nedeni ile yorum yapılamamaktadır.

DAİR uygulanan 72 hastanın tedavi yanıtını etkileyen faktörlerin değerlendirildiği bir çalışmada HCT>%32 olanlarda tedavi yanıtının daha iyi olduğu, platelet ve beyaz küre değerlerinin ise tedavi yanıtı ile ilişkisinin olmadığı belirlenmiştir. (143). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tedavi yanıtlı hastalarda tanı konduğu dönemde yapılan tetkiklerde Hb ve HCT değerleri daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Hb değerindeki her 1 g/dL'lik artışın tedavi yanıtını 1.43 kat arttırdığı görülmüştür. Başvuru anında yapılan tetkiklerde böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinde tedavi yanıtlı ve yanıtsız olan hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Preoperatif dönemde ESR ve CRP değerlerinin tedavi yanıtına etkisi ile ilgili literatürde farklı veriler mevcuttur. DAİR sonrası tedavi başarısızlığına sebep olan faktörlerin değerlendirildiği bir çalışmada ESR'nin 60 mm/st üzerinde olmasının tedavi başarısını azalttığı tespit edilmiş, başka bir çalışmada ise tedavi başarılı grup ile başarısız grup arasında anlamlı farklılık tespit edilememiştir (143, 144). 53 hastanın PEE tedavisine tedavi yanıtının değerlendirildiği bir çalışmada CRP'nin başvuru anında 22 mg/L üzerinde olmasının, başka bir çalışmada da CRP değerinin >100 mg/L olmasının başarısızlıkla ilişkili olduğu saptanmıştır(111, 145). Ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmayan çalışmalarda da sonuçlar incelendiğinde tedavi yanıtlı grupta CRP değeri daha düşük saptandığı görülmüştür (138, 143). Bizim çalışmamızda tanı anındaki ESR değerinin tedavi yanıtlı hastalar ve yanıtsız hastalar arasında benzer düzeyde olduğu, CRP'nin ise tedavi yanıtlı grupta daha düşük olduğu görülmüştür. CRP değerindeki artış, tedaviden yanıt alma ihtimalini azaltmaktadır (OR:0,99; GA:0.99-1.00). Hastaların başvuru anındaki ESR değerinin 94.5 mm/sa'nın altında olmasının tedavi yanıtı için duyarlılığı %58, özgüllüğü %22, CRP değerinin 10,5 mg/L'den düşük olmasının ise duyarlılığı %13, özgüllüğü %87 olarak tespit edilmiştir. Preoperatif dönemde hastaların değerlendirilmesinde kullanılan bu iki parametrenin tedavi yanıtsızlığını öngörmede faydalı olduğu görülmüştür. Ayrıca bu değerlendirmenin tedavi planı belirlemede yardımcı olabileceği düşünülmüştür.

Postoperatif dönemde hasta takibinde kliniğimizce rutin olarak BK, %PMNL, ESR ve CRP değerleri izlenmektedir. Literatürde özellikle BK ve PMNL seyrinin tedavi yanıtı ile ilişkisini inceleyen çalışmaya rastlanamamıştır. Tarafımızca takip edilen 168 PEE değerlendirildiğine bu iki parametrenin tedavi yanıtlı ve yanıtsız gruplarda benzer düzeylerde seyrettiği görülmüştür. İki aşamalı revizyon uygulanan hastalarda, revizyon cerrahisi öncesi sebat eden enfeksiyonu göstermede ESR ve CRP etkinliğini değerlendiren bir çalışmada, enfeksiyonun eradike edildiği 80 hastanın %62,5'inde ESR'nin, %27,5'inde CRP'nin normal sınırların üzerinde kaldığı görülmüş, iki parametrenin de duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olduğu belirlenmiştir. Ancak takip sırasında enfeksiyonun tedavi edilebildiği hastalarda bu parametrelerin normal sınırların altına inmese bile belirgin gerilemesi nedeniyle özellikle takip sırasındaki seyrinin değerlendirilmesi önerilmiştir (146). Reimplantasyon öncesi enfeksiyonun iyileşmesini değerlendirmede ESR ve CRP kullanılabilirliğinin değerlendirildiği bir çalışmada;

CRP'nin duyarlılığının %50, ESR'nin %75, her ikisinin kombine kullanımının %100 olduğu tespit edilmiş, her iki parametrenin normal sınırlarda olmasının enfeksiyonu sebat ettiğini göstermede negatif prediktif değerinin %100 olduğu görülmüştür (147). Benzer şekilde yapılan başka bir çalışmada ise sebat eden enfeksiyonları saptanabilmesi amacıyla ESR ve CRP için sınır değer belirlenemediği, bu iki parametrenin tedavi cevabını değerlendirmede ve takipte önemli olduğu ancak reimplantasyon için normal sınırlara dönmesini beklemenin bilimsel bir dayanağı olmadığı belirtilmiştir (148). Bejon ve ark. tarafından yapılan, 109 DAİR ve 151 iki aşamalı revizyon cerrahisi uygulanan hastanın izlendiği bir çalışmada tekrarlayan CRP ölçümlerinin tedavi başarısızlığını öngörmedeki etkisi değerlendirilmiş; DAİR uygulanan hastalarda CRP'nin zamanla birlikte düşüşünün tedavi yanıtlı ve yanıtsız grupta farklı olmadığı, iki aşamalı revizyon uygulanan hastalarda reimplantasyon öncesi CRP değerlerinin tedavi yanıtsızlığını ve intraoperatif olarak alınan kültürde üremeyi öngörmede yetersiz olduğu tespit edilmiştir (113). DAİR sonrası tedavi yanıtının değerlendirildiği bir çalışmada ise tedavi yanıtlı hastalarda CRP'nin özellikle 4. haftadan sonra anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (149). Çalışmamıza dahil ettiğimiz PEE'lerde tedavi sonundaki ESR değerlerinin tedavi yanıtlı grupta (ort. 39 ± 24), yanıtsızlara göre (ort. 63 ± 29) anlamlı olarak daha düşük olduğu, CRP değerlerinin ise takibin 2. haftasından itibaren tedavi yanıtlı grupta daha düşük olduğu, CRP'nin ESR'ye göre takipte daha kullanışlı olduğu ve etkin tedaviyi göstermede daha erken dönemde hızla düştüğü görülmüştür. Tedavi sonu ESR ve CRP değerlerindeki düşüklük; tedaviden yanıt alma olasılığını arttırmaktadır (sırasıyla OR:0,98; G.A: 0.96-0.99, OR:0,9 G.A: 0.85-0.95). Diğer çalışmalardan farklı olarak ESR ve CRP seyri tüm hastalarda birlikte değerlendirilmiş, uygulanan tedaviye göre gruplandırılmamıştır. Ayrıca literatürde ESR seyrini değerlendiren bir çalışmaya rastlanamamıştır.

Tsukayama sınıflamasına göre hastaların gruplandırıldığı bir çalışmada iki aşamalı revizyon uygulanan hastalarda tedavi cevabının gruplar arasında farklı olmadığı, DAİR uygulanan hastalarda ise akut hematojen enfeksiyonlarda tedavi başarısının erken enfeksiyona göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Literatürde IDSA sınıflamasına göre tedavi yanıtınını değerlendiren bir çalışmaya ise rastlanamamıştır. Çalışmamıza dahil edilen enfeksiyonların IDSA sınıflamasına göre dağılımı incelendiğinde erken enfeksiyonu olanların tedavi yanıtı oranının diğer sınıflara göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu durumun erken enfeksiyonlarda DAİR uygulanan hasta oranının çok

olması ve bu operasyonun başarısının diğer cerrahi yöntemlere göre daha düşük olması ile de bağlantılı olduğu düşünülmektedir (138).

Tedavi yanıtını etkileyen ana faktörlerden birisi de uygulanan cerrahi yöntemdir. DAİR sonrası başarı oranı değişik çalışmalarda %0-89 arasında değişmektedir. Tedavi başarısını etkileyen en önemli faktör uygun hasta seçimidir (6). Özellikle cerrahi sonrası erken dönemde gelişen veya 3 haftadan kısa süreli semptomları olan, düşük virülanslı, sağlıklı erişkin hastalarda bu tedavi yönteminin tercih edilmesi önerilmektedir (3, 110). Giulieri ve ark. Tarafından yapılan bir çalışmada; kalça artroplastisi ile ilişkili enfeksiyonlarda debridman ve implant retansiyonunun başarı oranının %64 olduğu, Zimmerli tarafından tanımlanan protokole göre hasta seçimi yapıldığında bu başarı oranının %71'e yükseldiği tespit edilmiştir (129). Özellikle duyarlı enfeksiyonlarda rifampisin kombinasyonunun tedavi yanıtını belirgin olarak arttırması nedeni ile kullanılması önerilmektedir (22, 97)**.**Tek aşamalı revizyon cerrahisi uygulanan hastalarda ise başarı oranı %77-100 oranında değişmektedir. Üç yüz yetmiş beş hastanın değerlendirildiği bir derlemede reinfeksiyon oranı %13,1 olarak tespit edilmiştir (2, 100). Kemik grefti gereken veya uygun antibiyotikli çimentonun uygulanamadığı durumlarda tedavi başarısı düşmektedir (3). 2 aşamalı revizyon cerrahisi uygulanan diz PEE'lerinin değerlendirildiği bir derlemede başarı oranı %82-100 oranında saptanırken, kalça artroplastilerinin değerlendirildiği bir derlemede başarı oranı %89 oranında saptanmıştır (100, 150) Rezeksiyon artroplastisinin ardından uygulanacak antimikrobiyal seçimi, tedavi süresi, kullanılacak spacer yapısı ile ilgili farklı çalışmalar mevcuttur (151). Rezeksiyon cerrahisi uygulanan hastalarda önerilen tedavi protokolü 6 haftalık antibiyoterapi sonrası en az 2 haftalık antibiyotik tatilinin ardından reimplantasyon uygulanmasıdır. Yapılan bir çalışmada antibiyotikli çimentoya ek olarak 3 doz profilaktik antibiyoterapi uygulanan hastalarda tedavi başarısı %89 olarak saptanmıştır (152). Yalnızca antibiyotikli PMMA spacerın uygulandığı ve sistemik antibiyotik verilmeyen 114 kalça PEE hastasının değerlendirildiği bir çalışmada ise başarı oranı %88 olarak saptanmıştır (150). Rezeksiyon cerrahisi uygulanan 33 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada başarı oranı %97, 78 hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada ise %79 oranında tespit edilmiştir. Takip ettiğimiz 168 PEE'den; DAİR uygulananlarda tedavi yanıtlıların oranı %56,8, tek aşamalı revizyon cerrahisi uygulananlarda %60,2 aşamalı revizyon cerrahisi uygulananlarda %91,7 ve rezeksiyon artroplastisi uygulananlarda

%66,7 olarak tespit edilmiştir. Özellikle tek aşamalı revizyon ve rezeksiyon artroplastisi uygulanan hastalarda tedavi başarısının literatürle uyumsuz olarak daha düşük saptanmasının hasta sayısının azlığı nedeniyle olabileceği düşünülmektedir. Bu hastalar nispeten daha eski dönemlerde takip edilmiş olması nedeni ile tedavi yanıtsızlığına sebep olabilecek bilgilere ulaşılamamıştır. DAİR uygulanan hastalardaki başarı oranının düşük olmasının ise uygunsuz hasta seçimi (sinüs traktı varlığı, dirençli mikroorganizma varlığı vs.) ve takip edilen hastaların bir kısmında erken dönemde 2 aşamalı revizyon cerrahisi uygulanması nedeni ile olduğu düşünülmektedir.

İki aşamalı revizyon cerrahisi uygulanan hastalarda 2 aşama arasındaki süre 2 hafta ile birkaç ay arasında değişmektedir. Rezeksiyon artroplastisinden sonra 4-6 haftalık antibiyotik tedavisi ve 2-8 haftalık antibiyotik tatili uygulanan protokollerde tedavi başarısının daha yüksek olması nedeniyle rehberler tarafından önerilmektedir. Antibiyotik yüklü çimento ve kısa süreli antibiyotik tedavisi sonrası erken reimplantasyon uygulanan 114 hastanın izlendiği bir çalışmada tedavi başarısı rutin protokolle benzer şekilde %87,7 olarak saptanmıştır. Bizim merkezimizde hastaların çoğunda uygun antimikrobiyal tedavinin en az 6 hafta verilmesinin ardından yaklaşık olarak 1 haftalık antibiyotik tatili uygulanmakta, sonrasında reimplantasyon yapılmaktadır. Takip ettiğimiz hastalarda revizyon süresi ortanca 3 aydır (min; max: 1;24) (3, 152).

DAİR sonrası tedavi yanıtsız hastalara 2 aşamalı revizyon uygulanması önerilmektedir. İki aşamalı revizyondan cevap alınamayan veya bu cerrahi için uygun olmayan hastalara ise rezeksiyon artroplastisi veya son çare olarak amputasyon uygulanmaktadır. Yapılan bir çalışmada DAİR sonrası tedavi yanıtsızlığı nedeniyle izlenen 83 hastanın %66'sında 2 aşamalı revizyon sonrası tedavi yanıtı elde edilmiştir. Takip ettiğimiz ve DAİR sonrası tedavi yanıtsız olan hastaların %75'ine 2 aşamalı revizyon uygulanmış, bunların da %83'ünde tedavi yanıtı elde edilmiştir (2, 98, 153, 154).

İki aşamalı revizyon sonrası tedavi başarısızlığı durumunda ise SAT, DAİR, 2 aşamalı revizyon tekrarı, rezeksiyon artroplastisi, artrodez veya amputasyon uygulanması önerilmektedir. Tekrarlayan 2 aşamalı revizyon sonrası başarı oranı %27-88 oranında tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada iki aşamalı revizyon sonrası reinfeksiyon gelişen 25 hastada index cerrahi ile birlikte ortalama 9.3 operasyon, reinfeksiyon sonrası ise ortalama 3.7 operasyon uygulandığı gözlenmiştir (2, 155). Çalışmamıza dahil ettiğimiz,

2 aşamalı revizyon sonrası tedavi başarısı elde edilemeyen 2 hastaya rezeksiyon artroplastisi ve eklem artrodezi uygulanmıştır.

Tüm tedavilerin yanıtsız olduğu veya hızla kaynak kontrolü yapılması gereken hayatı tehdit edici durumlarda ise amputasyon yapılması önerilmektedir (154, 156) Takip ettiğimiz PEE'lerden rezeksiyon artroplastisi sonrası tedavi yanıtı alınamayan 1 hastaya amputasyon uygulanmıştır.

Bazı otoriteler tarafından tekrarlayan debridmanın enfeksiyon eradikasyonunda etkili olduğu düşünülmektedir. DAİR sonrası enfeksiyonu sebat eden hastalarda debridmanın tekrarlanabileceği, ancak başarı oranının düşük olduğu belirtilmektedir (2). İki aşamalı revizyon uygulanan hastalarda rezeksiyon artroplastisinden sonraki antibiyotik tedavisinin tamamlanmasının ardından enfeksiyon bulguları sebat eden hastalarda serum enfeksiyon biyomarkerları ve hastanın kliniği ile birlikte sinoviyal sıvı incelemesi yapılması, gerekli hallerde reimplantasyon öncesi tekrar debridman ve antibiyotik verilmesini öneren çalışmalar mevcuttur (22, 146, 148). Çalışmamıza dahil edilen PEE ataklarından DAİR uygulanan 6, 2 aşamalı revizyon yapılan 6 hastaya primer tedavi sonrası sebat eden enfeksiyon bulguları olması nedeni ile tekrarlayan debridmanlar uygulanmıştır. Tekrarlayan debridman uygulanan 15 enfeksiyonun %40'ında tedavi başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Bu hastalarda tekrarlayan debridmanların PEE tedavisindeki yeri ile ilgili değerlendirme yapabilmek için hasta sayısı yetersiz olmakla birlikte, hastaların yarısından fazlasında yanıt alınmış olması, hastanın mevcut ko-morbiditeleri ve bulguları değerlendirilerek PEE'nin sağaltımında debridmanın da daha ayrıntılı değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. Hastanın genel durumu, ko-morbiditeleri, üreyen bakterinin direnç profili gibi etmenler göz önünde bulundurulmalıdır.

Teikoplanin; dirençli gram pozitif etkenlere etkili olması, yan etkisinin az olması, ayaktan parenteral antibiyotik tedavisi olarak kullanılabilmesi ve dolayısıyla hastanede yatış süresinin, maliyetinin ve hastane ilişkili komplikasyonların azaltılmasında etkili olması nedeniyle sıklıkla tercih edilen bir antibiyotiktir. İtalya'da kemik eklem enfeksiyonlarında APAT uygulanan 239 hastanın incelendiği çok merkezli bir çalışmada en sık kullanılan parenteral antibiyotiklerin teikoplanin (%38) ve seftriakson (%14,7) olduğu tespit edilmiştir. Hastaların 32'si PEE tanısı ile izlenmiş olup, tedavi sonrası başarısızlık oranı %15 olarak saptanmıştır. Konservatif olarak izlenen 34 PEE hastasının

izlendiği başka bir çalışmada ise hastaların 31'inde (%91) enfeksiyon kontrol altına alındığı, teikoplaninin kemik ve yumuşak doku enfeksiyonlarındaki etkinliğinin değerlendirildiği daha eski bir çalışmada ise PEE tanısı olan hastaların %50'sinde tedavi başarısı elde edildiği görülmüştür (157-159). Rifampisinin biyofilm tabakasına etkinliği nedeni ile rehberler tarafından stafilokokkal enfeksiyonların tedavisinde başka bir ajanla kombine kullanımı, özellikle dirençli stafilokokkal enfeksiyonlarda rifampisinin glikopeptidlerle kullanımı önerilmektedir (3, 6, 22, 88). Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalar teikoplanin ve rifampisin kullanımı açısından irdelendiğinde; hastaların %87,5'ine teikoplanin tedavisi verildiği, %62'sinde uzun süreli teikoplanin kullanıldığı, %69,2'sinde başka bir ajanla kombine kullanıldığı görülmüştür. Hastalarımızın %15'ine rifampisin tedavisi verilmiş, bunların %10,7'si teikoplaninle kombine kullanılmıştır. Literatürle uyumlu olarak teikoplanini 2 haftadan uzun kullanan hastalarda tedavi yanıt oranı (%89.4) diğer hastalara göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Teikoplanin tedavisinin ilk 1 hafta içerisinde başlanmasının sayısal olarak tedavi başarısını olumlu yönde etkilediği görülmüştür, ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir. Teikoplanin kullanımın tedavi sonundaki ESR ve CRP değerlerine olan etkisine bakıldığında 2 haftadan uzun süreli teikoplanin kullanan hastalarda bu iki parametrenin normal sınırlara dönme oranının daha yüksek olduğu, ESR için bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (p:0.019). Benzer şekilde tedavide rifampisin kullanımının BK, ESR ve CRP değerlerinin tedavi sonunda normal sınırlara dönme oranına etkisi değerlendirildiğinde ise olumlu yönde bir katkısının olmadığı görülmüştür. Stafilokokkal PEE'lerden DAİR uygulanan 26 hastanın yalnızca 10'una (%38,4) rifampisin verilmiştir. Bu hastalardan tedavi yanıtlı ve yanıtsızlar arasında rifampisin kullanımı açısından belirgin farklılık tespit edilememiştir. Rifampisin etkisinin net değerlendirilememesinin sebebinin kliniğimizde DAİR uygulanan stafilokokkal PEE'lerde rifampisin kullanımı konusunda aksaklıklar yaşanmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

6. SONUÇ

Protez eklem cerrahisinin sık görülen komplikasyonlarından biri olan PEE; tanıda kullanılabilen altın standart bir yöntemin olmaması, takipte kullanılan biyomarkerların birçok durumdan etkilenebilmesi nedeniyle yanıltıcı olabilmeleri, biyofilm tabakasının enfeksiyon eradikasyonunu zorlaştırması, tedavi süresi ve şekli ile ilgili farklı yaklaşımlar olması nedeniyle aynı zamanda en korkulan komplikasyonudur. Ancak hastaların doğru değerlendirilerek uygun medikal ve cerrahi tedavi yöntemi ve süresinin belirlenmesiyle oldukça yüksek tedavi başarısı elde edilmektedir. Tedavide sıklıkla kullanılan, güvenilirlik profili ve dozajı açısından tercih edilen ve kolay uygulanan bir antibiyotik olan teikoplaninin özellikle dirençli gram pozitiflerdeki etkinliğinin hem parenteral hem de per oral ajanlarla karşılaştırmalı olarak değerlendirildiği randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Prevention UDoHHSCfDC, editor National Hospital Discharge Survey: 2010 table, procedures by selected patient characteristics-number by procedure, category and age2013: CDC.
2. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. Clinical microbiology reviews. 2014;27(2):302-45.
3. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases. 2012;56(1):e1-e25.
4. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, et al. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. Clinical Orthopaedics and Related Research®. 2011;469(11):2992.
5. Parvizi J, Gehrke T. Definition of periprosthetic joint infection. The Journal of arthroplasty. 2014;29(7):1331.
6. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. New England Journal of Medicine. 2004;351(16):1645-54.
7. Ersöz G. Ortopedik Protez İnfeksiyonları. Klimik Journal/Klimik Dergisi. 2013;26(3).
8. Peeters O, Ferry T, Ader F, Boibieux A, Braun E, Bouaziz A, et al. Teicoplanin-based antimicrobial therapy in Staphylococcus aureus bone and joint infection: tolerance, efficacy and experience with subcutaneous administration. BMC infectious diseases. 2016;16(1):622.
9. Trebše R, Mihelič A. Joint Replacement: Historical Overview. In: Trebše R, editor. Infected Total Joint Arthroplasty: The Algorithmic Approach. London: Springer Science & Business Media; 2012. p. 7-11.
10. Gomez PF, Morcuende JA. Early attempts at hip arthroplasty: 1700s to 1950s. The Iowa orthopaedic journal. 2005;25:25-9.
11. Sebik A. Diz protezleri. Acta Ortop Traumatol Turc. 1989;23:265-8.
12. Tecimel O, Yıldırım C. Total Diz Protezinde Tarihsel Gelişim, İmplant Tasarımı ve Sınıflandırma. In: Uğurlu M, editor. Diz Protezi. Güncel Ortopedi Dergisi. 1. Ankara: Yıldırım Beyazıt Üniversitesi; 2012. p. 11-7.
13. Bilgen MS, Özdel A, Bilgen ÖF. Asetabuler komponent tasarım ve uygulama teknikleri. TOTBİD (Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği) Dergisi. 2013;12:225-38.
14. Gönen E, Pestilci F, Ateş Y. Yüzey Değiştirme-Resurfacing-Kalça Artroplastisi. TOTBİD (Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği) Dergisi. 2005;4(3-4):96-107.
15. Bilgen ÖF, Bilgen S, Ermutlu C. Kalça protezlerinde malzeme ve tasarım özellikleri. TOTBİD (Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği) Dergisi. 2011;10(2):147-57.
16. Bilgen ÖF, Bilgen S, Ermutlu C. Total diz protezlerinde materyal ve tasarım. TOTBİD (Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği) Dergisi. 2011;10(2):158-67.
17. Azboy İ, Demirtaş A, Uçar BY. Total kalça artroplastisinde endikasyonlar ve hasta seçimi. TOTBİD (Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği) Dergisi. 2013;12:201-6.
18. Kurtz SM, Ong KL, Lau E, Bozic KJ, Berry D, Parvizi J. Prosthetic joint infection risk after TKA in the Medicare population. Clinical Orthopaedics and Related Research®. 2010;468(1):52-6.
19. 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(8):61-5. e1.
20. Alp E, Cevahir F, Ersoy S, Guney A. Incidence and economic burden of prosthetic joint infections in a university hospital: a report from a middle-income country. Journal of infection and public health. 2016;9(4):494-8.

21. Jaekel DJ, Ong KL, Lau EC, Kurtz SM. The Epidemiology of Total Joint Arthroplasty Infections. In: Trebše R, editor. Infected Total Joint Arthroplasty: The Algorithmic Approach: Springer London; 2012.
22. Leone S, Borrè S, Monforte AdA, Mordente G, Petrosillo N, Signore A, et al. Consensus document on controversial issues in the diagnosis and treatment of prosthetic joint infections. International Journal of Infectious Diseases. 2010;14:S67-S77.
23. Tsaras G, Osmon DR, Mabry T, Lahr B, Sauveur JS, Yawn B, et al. Incidence, secular trends, and outcomes of prosthetic joint infection: a population-based study, Olmsted County, Minnesota, 1969–2007. Infection Control & Hospital Epidemiology. 2012;33(12):1207-12.
24. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. JBJS. 2007;89(4):780-5.
25. Brause BD. Infections with Prostheses in Bones and Joints. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7 ed: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010. p. 1469-74.
26. Maderazo EG, Judson S, Pasternak H. Late infections of total joint prostheses. A review and recommendations for prevention. Clinical orthopaedics and related research. 1988(229):131-42.
27. Diktaş H, Turhan V. Ortopedik Profitez İnfeksiyonları: Tanı, Tedavi ve Yönetimine Güncel Yaklaşımlar Orthopaedic Surgical Infections: Diagnose, Treatment and Managements. Mediterr J Infect Microb Antimicrob. 2012;1(12).
28. Petty W. The effect of methylmethacrylate on the bacterial inhibiting properties of normal human serum. Clinical orthopaedics and related research. 1978(132):266-78.
29. Trampuz A, Zimmerli W. Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. Swiss medical weekly. 2005;135(17-18):243-51.
30. Cherney DL, Amstutz HC. Total hip replacement in the previously septic hip. The Journal of bone and joint surgery American volume. 1983;65(9):1256-65.
31. Baek S-H. Identification and preoperative optimization of risk factors to prevent periprosthetic joint infection. World journal of orthopedics. 2014;5(3):362.
32. Kunutsor SK, Whitehouse MR, Blom AW, Beswick AD, Team I. Patient-related risk factors for periprosthetic joint infection after total joint arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2016;11(3):e0150866.
33. Aggarwal VK, Tischler EH, Lautenbach C, Williams GR, Abboud JA, Altena M, et al. Mitigation and education. The Journal of arthroplasty. 2014;29(2):19-25.
34. Ong KL, Kurtz SM, Lau E, Bozic KJ, Berry DJ, Parvizi J. Prosthetic joint infection risk after total hip arthroplasty in the Medicare population. The Journal of arthroplasty. 2009;24(6):105-9.
35. Bozic KJ, Lau E, Kurtz S, Ong K, Berry DJ. Patient-related risk factors for postoperative mortality and periprosthetic joint infection in medicare patients undergoing TKA. Clinical Orthopaedics and Related Research. 2012;470(1):130-7.
36. Bozic KJ, Lau E, Kurtz S, Ong K, Rubash H, Vail TP, et al. Patient-related risk factors for periprosthetic joint infection and postoperative mortality following total hip arthroplasty in Medicare patients. JBJS. 2012;94(9):794-800.
37. Marik PE. The hazards of blood transfusion. British Journal of Hospital Medicine (2005). 2009;70(1):12-5.
38. Liabaud B, Patrick DA, Geller JA. Higher body mass index leads to longer operative time in total knee arthroplasty. The Journal of arthroplasty. 2013;28(4):563-5.
39. Jensen J, Jensen T, Smith T, Johnston D, Dudrick S. Nutrition in orthopaedic surgery. The Journal of bone and joint surgery American volume. 1982;64(9):1263-72.

40. Bongartz T, Halligan CS, Osmon DR, Reinalda MS, Bamlet WR, Crowson CS, et al. Incidence and risk factors of prosthetic joint infection after total hip or knee replacement in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Care & Research. 2008;59(12):1713-20.
41. Kim KW, Han JW, Cho HJ, Chang CB, Park JH, Lee JJ, et al. Association between comorbid depression and osteoarthritis symptom severity in patients with knee osteoarthritis. JBJS. 2011;93(6):556-63.
42. Koulouvaris P, Sculco P, Finerty E, Sculco T, Sharrock NE. Relationship between perioperative urinary tract infection and deep infection after joint arthroplasty. Clinical Orthopaedics and Related Research®. 2009;467(7):1859-67.
43. Sunday JM, Guille JT, Torg JS. Complications of joint arthroplasty in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. Clinical orthopaedics and related research. 2002;397:350-5.
44. Lieberman JR, Fuchs MD, Haas SB, Garvin KL, Goldstock L, Gupta R, et al. Hip arthroplasty in patients with chronic renal failure. The Journal of arthroplasty. 1995;10(2):191-5.
45. Sakalkale DP, Hozack WJ, Rothman RH. Total hip arthroplasty in patients on long-term renal dialysis. The Journal of arthroplasty. 1999;14(5):571-5.
46. Hsieh P-H, Chen L-H, Lee M-S, Chen C-H, Yang W-E, Shih C-H. Hip arthroplasty in patients with cirrhosis of the liver. The Journal of bone and joint surgery British volume. 2003;85(6):818-21.
47. Anderson DJ, Podgorny K, Berríos-Torres SI, Bratzler DW, Dellinger EP, Greene L, et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update. Infection Control & Hospital Epidemiology. 2014;35(S2):S66-S88.
48. Erkoçak ÖF. Periprostetik enfeksiyonda hastaya ait risk faktörleri. TOTBİD (Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği) Dergisi. 2016;15:78-90.
49. Hacek DM, Robb WJ, Paule SM, Kudrna JC, Stamos VP, Peterson LR. Staphylococcus aureus nasal decolonization in joint replacement surgery reduces infection. Clinical orthopaedics and related research. 2008;466(6):1349.
50. Parvizi J, Gehrke T, editors. Proceedings of the International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection2013.
51. Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, et al. Centers for Disease Control and Prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017. JAMA surgery. 2017;152(8):784-91.
52. Tanner J, Woodings D, Moncaster K. Preoperative hair removal to reduce surgical site infection. Cochrane Database Syst Rev. 2006;3.
53. Patzakis M, Shahcheraghi GH, editors. Workgroup 2: Perioperative Skin Preparation. Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection.
54. Hansen E, Katherine Belden M, US RSM, Vogt M, William Arnold M, Goran Bicanic M, et al., editors. Workgroup 3: Perioperative Antibiotics. Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection.
55. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. Am J Health-Syst Pharm. 2013;70:195-283.
56. Pouya Alijanipour M, Karam J, Llinás A, Vince KG, Zalavras C, Matthew Austin M, et al., editors. Workgroup 4: Operative Environment. Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection.
57. Evans RP. Current concepts for clean air and total joint arthroplasty: laminar airflow and ultraviolet radiation: a systematic review. Clinical Orthopaedics and Related Research®. 2011;469(4):945-53.

58. Sylvain D, Tapp CL. UV-C exposure and health effects in surgical suite personnel. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Boston/Cincinnati Google Scholar. 2009.
59. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR, Committee HICPA. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Infection Control & Hospital Epidemiology. 1999;20(4):247-80.
60. van Kasteren ME, Mannien J, Ott A, Kullberg B-J, de Boer AS, Gyssens IC. Antibiotic prophylaxis and the risk of surgical site infections following total hip arthroplasty: timely administration is the most important factor. Clinical Infectious Diseases. 2007;44(7):921-7.
61. Namba RS, Inacio MC, Paxton EW. Risk factors associated with deep surgical site infections after primary total knee arthroplasty: an analysis of 56,216 knees. JBJS. 2013;95(9):775-82.
62. Corten K, Bourne RB, Charron KD, Au K, Rorabeck CH. What works best, a cemented or cementless primary total hip arthroplasty?: minimum 17-year followup of a randomized controlled trial. Clinical Orthopaedics and Related Research®. 2011;469(1):209-17.
63. Hailer NP, Garellick G, Kärrholm J. Uncemented and cemented primary total hip arthroplasty in the Swedish Hip Arthroplasty Register: evaluation of 170,413 operations. Acta orthopaedica. 2010;81(1):34-41.
64. Kapadia BH, Pivec R, Johnson AJ, Issa K, Naziri Q, Daley JA, et al. Infection prevention methodologies for lower extremity total joint arthroplasty. Expert review of medical devices. 2013;10(2):215-24.
65. Walid Ebeid M, Nitin Goyal M, Ernesto Guerra M, Kirby Hitt M, Sofiene Kallel M, Gregg Klein M, et al. Wound Management. Journal Of Orthopaedic Research. 2014;32:108-19.
66. Kandemir Ö. Protez Eklem İnfeksiyonları. Ankem Derg. 2014;28:18-26.
67. Parvizi J, Fassihi SC, Enayatollahi MA. Diagnosis of periprosthetic joint infection following hip and knee arthroplasty. Orthopedic Clinics. 2016;47(3):505-15.
68. Berbari E, Mabry T, Tsaras G, Spangehl M, Erwin PJ, Murad MH, et al. Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. JBJS. 2010;92(11):2102-9.
69. Austin MS, Ghanem E, Joshi A, Lindsay A, Parvizi J. A simple, cost-effective screening protocol to rule out periprosthetic infection. The Journal of arthroplasty. 2008;23(1):65-8.
70. Kwee TC, Kwee RM, Alavi A. FDG-PET for diagnosing prosthetic joint infection: systematic review and metaanalysis. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2008;35(11):2122-32.
71. Niskanen R, Korkala O, Pammo H. Serum C-reactive protein levels after total hip and knee arthroplasty. Bone & Joint Journal. 1996;78(3):431-3.
72. Bottner F, Wegner A, Winkelmann W, Becker K, Erren M, Götze C. Interleukin-6, procalcitonin and TNF-α: markers of peri-prosthetic infection following total joint replacement. Bone & Joint Journal. 2007;89(1):94-9.
73. Tigges S, Stiles R, Roberson J. Appearance of septic hip prostheses on plain radiographs. AJR American journal of roentgenology. 1994;163(2):377-80.
74. Trebše R. Diagnostic Evaluations. In: Trebše R, editor. Infected Total Joint Arthroplasty: The Algorithmic Approach: Springer London; 2012.
75. Zmistowski B, Craig Della Valle M, US TWBM, Malizos KN, editors. Workgroup 7: diagnosis of periprosthetic joint infection. Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection; 2014.
76. Reinartz P, Mumme T, Hermanns B, Cremerius U, Wirtz D, Schaefer W, et al. Radionuclide imaging of the painful hip arthroplasty: positron-emission tomography versus triple-phase bone scanning. Bone & Joint Journal. 2005;87(4):465-70.

77. Mihalič R, Terčič D. Synovial Fluid Cytology. In: Trebše R, editor. Infected Total Joint Arthroplasty The Algorithmic Approach: Springer London; 2012. p. 151-8.
78. Ghanem E, Parvizi J, Burnett RSJ, Sharkey PF, Keshavarzi N, Aggarwal A, et al. Cell count and differential of aspirated fluid in the diagnosis of infection at the site of total knee arthroplasty. JBJS. 2008;90(8):1637-43.
79. 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(8):556-62.
80. Bedair H, Ting N, Jacovides C, Saxena A, Moric M, Parvizi J, et al. The Mark Coventry Award: diagnosis of early postoperative TKA infection using synovial fluid analysis. Clinical Orthopaedics and Related Research®. 2011;469(1):34-40.
81. Schinsky MF, Della Valle CJ, Sporer SM, Paprosky WG. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. JBJS. 2008;90(9):1869-75.
82. Cipriano CA, Brown NM, Michael AM, Moric M, Sporer SM, Della Valle CJ. Serum and synovial fluid analysis for diagnosing chronic periprosthetic infection in patients with inflammatory arthritis. JBJS. 2012;94(7):594-600.
83. Parvizi J, Jacovides C, Antoci V, Ghanem E. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the utility of a simple yet unappreciated enzyme. JBJS. 2011;93(24):2242-8.
84. Ghanem E, Ketonis C, Restrepo C, Joshi A, Barrack R, Parvizi J. Periprosthetic infection: where do we stand with regard to Gram stain? Acta orthopaedica. 2009;80(1):37-40.
85. Oethinger M, Warner DK, Schindler SA, Kobayashi H, Bauer TW. Diagnosing periprosthetic infection: false-positive intraoperative Gram stains. Clinical Orthopaedics and Related Research®. 2011;469(4):954-60.
86. Esteban J, Pérez-Jorge C, Pérez-Tanoira R, Gómez-Barrena E. Microbiological Diagnosis of Prosthetic Joint Infection. In: Trebše R, editor. Infected Total Joint Arthroplasty: The Algorithmic Approach: Springer London; 2012. p. 165-80.
87. Atkins B, Athanasou N, Deeks J, Crook D, Simpson H, Peto T, et al. The OSIRIS Collaborative Study Group: Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. J Clin Microbiol. 1998;36(10):2932-9.
88. Peel TN, Dylla BL, Hughes JG, Lynch DT, Greenwood-Quaintance KE, Cheng AC, et al. Improved diagnosis of prosthetic joint infection by culturing periprosthetic tissue specimens in blood culture bottles. MBio. 2016;7(1):e01776-15.
89. Schäfer P, Fink B, Sandow D, Margull A, Berger I, Frommelt L. Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. Clinical infectious diseases. 2008;47(11):1403-9.
90. Zmistowski B, Craig Della Valle M, US TWBM, Malizos KN, editors. Workgroup 7: Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection. Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection.
91. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. New England Journal of Medicine. 2007;357(7):654-63.
92. Tsukayama DT, Goldberg VM, Kyle R. Diagnosis and management of infection after total knee arthroplasty. JBJS. 2003;85:75-80.
93. Diaz-Ledezma C, Higuera CA, Parvizi J. Success after treatment of periprosthetic joint infection: a Delphi-based international multidisciplinary consensus. Clinical Orthopaedics and Related Research®. 2013;471(7):2374-82.
94. Byren I, Bejon P, Atkins B, Angus B, Masters S, McLardy-Smith P, et al. One hundred and twelve infected arthroplasties treated with 'DAIR'(debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome. Journal of antimicrobial chemotherapy. 2009;63(6):1264-71.

95. Mont MA, Waldman B, Banerjee C, Pacheco IH, Hungerford DS. Multiple irrigation, debridement, and retention of components in infected total knee arthroplasty. The Journal of arthroplasty. 1997;12(4):426-33.
96. Qasim SN, Swann A, Ashford R. The DAIR (debridement, antibiotics and implant retention) procedure for infected total knee replacement–a literature review. SICOT-J. 2017;3.
97. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant–related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Jama. 1998;279(19):1537-41.
98. Azzam KA, Seeley M, Ghanem E, Austin MS, Purtill JJ, Parvizi J. Irrigation and debridement in the management of prosthetic joint infection: traditional indications revisited. The Journal of arthroplasty. 2010;25(7):1022-7.
99. Gül HC, Artuk C, Yıldız C. Protez Enfeksiyonlarının Tanı, Tedavi ve Yönetimi. Journal of Clinical and Analytical Medicine. 2013;4(4):332-9.
100. Lange J, Troelsen A, Thomsen RW, Søballe K. Chronic infections in hip arthroplasties: comparing risk of reinfection following one-stage and two-stage revision: a systematic review and meta-analysis. Clinical epidemiology. 2012;4:57.
101. Citak M, Argenson J-N, Masri B, Kendoff D, Springer B, Alt V, et al. Spacers. The Journal of arthroplasty. 2014;29(2):93-9.
102. Cui Q, Mihalko WM, Shields JS, Ries M, Saleh KJ. Antibiotic-impregnated cement spacers for the treatment of infection associated with total hip or knee arthroplasty. JBJS. 2007;89(4):871-82.
103. Trebše R, Berce A. Current Treatment Strategies in Prosthetic Joint Infections. In: Trebše R, editor. Infected Total Joint Arthroplasty: The Algorithmic Approach: Springer London; 2012. p. 215-48.
104. Jørgensen PH, Paul Lee M, Marculescu C, Carsten Perka M, Aidin Eslam Pour M, Harry ERM, et al. Antibiotic treatment and timing of reimplantation. Journal of Orthopaedic Research. 2014.
105. Mont MA, Waldman BJ, Hungerford DS. Evaluation of preoperative cultures before second-stage reimplantation of a total knee prosthesis complicated by infection: a comparison-group study. JBJS. 2000;82(11):1552.
106. Bejon P, Berendt A, Atkins B, Green N, Parry H, Masters S, et al. Two-stage revision for prosthetic joint infection: predictors of outcome and the role of reimplantation microbiology. Journal of antimicrobial chemotherapy. 2010;65(3):569-75.
107. Hsieh P-H, Shih C-H, Chang Y-H, Lee MS, Shih H-N, Yang W-E. Two-stage revision hip arthroplasty for infection: comparison between the interim use of antibiotic-loaded cement beads and a spacer prosthesis. JBJS. 2004;86(9):1989-97.
108. Esposito S, Leone S, Bassetti M, Borrè S, Leoncini F, Meani E, et al. Italian guidelines for the diagnosis and infectious disease management of osteomyelitis and prosthetic joint infections in adults. Infection. 2009;37(6):478-96.
109. O'Toole P, US DOM, Soriano A, Jan-Erik Berdal M, Bostrum M, Franco-Cendejas R, et al., editors. Workgroup 14: Oral Antibiotic Therapy. Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection.
110. Kapadia BH, Berg RA, Daley JA, Fritz J, Bhave A, Mont MA. Periprosthetic joint infection. The Lancet. 2016;387(10016):386-94.
111. Vilchez F, Martínez-Pastor J, Garcia-Ramiro S, Bori G, Maculé F, Sierra J, et al. Outcome and predictors of treatment failure in early post-surgical prosthetic joint infections due to Staphylococcus aureus treated with debridement. Clinical Microbiology and Infection. 2011;17(3):439-44.
112. Martínez-Pastor JC, Munoz-Mahamud E, Vilchez F, García-Ramiro S, Bori G, Sierra J, et al. Outcome of acute prosthetic joint infections due to gram-negative bacilli treated with open

debridement and retention of the prosthesis. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2009;53(11):4772-7.
113. Bejon P, Byren I, Atkins BL, Scarborough M, Woodhouse A, McLardy-Smith P, et al. Serial measurement of the C-reactive protein is a poor predictor of treatment outcome in prosthetic joint infection. Journal of antimicrobial chemotherapy. 2011;66(7):1590-3.
114. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. Journal of chronic diseases. 1987;40(5):373-83.
115. Graves S, Davidson D, Tomkins A. Australian Orthopaedic Association National Joint Replacement Registry Annual Report 2010. Adelaide, Australia. 2009.
116. 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(6):84-8.
117. Liabaud B, Patrick Jr DA, Geller JA. Higher body mass index leads to longer operative time in total knee arthroplasty. The Journal of arthroplasty. 2013;28(4):563-5.
118. Dowsey MM, Choong PF. Obesity is a major risk factor for prosthetic infection after primary hip arthroplasty. Clinical orthopaedics and related research. 2008;466(1):153-8.
119. Eka A, Chen AF. Patient-related medical risk factors for periprosthetic joint infection of the hip and knee. Annals of translational medicine. 2015;3(16).
120. Jämsen E, Nevalainen P, Eskelinen A, Huotari K, Kalliovalkama J, Moilanen T. Obesity, diabetes, and preoperative hyperglycemia as predictors of periprosthetic joint infection: a single-center analysis of 7181 primary hip and knee replacements for osteoarthritis. JBJS. 2012;94(14):e101.
121. Seneviratne C, Yip J, Chang J, Zhang C, Samaranayake L. Effect of culture media and nutrients on biofilm growth kinetics of laboratory and clinical strains of Enterococcus faecalis. Archives of oral biology. 2013;58(10):1327-34.
122. Süleymanlar G. Kronik böbrek hastalığı ve yetmezliği: tanımı, evreleri ve epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences. 2007;3(38):1-7.
123. Ünal B, Ergör G, Horasan G, Kalaça S, Sözmen K. Türkiye kronik hastalıklar ve risk faktörleri sıklığı çalışması. Ankara: Sağlık Bakanlığı. 2013.
124. Bedair H, Goyal N, Dietz MJ, Urish K, Hansen V, Manrique J, et al. A history of treated periprosthetic joint infection increases the risk of subsequent different site infection. Clinical Orthopaedics and Related Research®. 2015;473(7):2300-4.
125. Kremers HM, Larson DR, Crowson CS, Kremers WK, Washington RE, Steiner CA, et al. Prevalence of total hip and knee replacement in the United States. The Journal of bone and joint surgery American volume. 2015;97(17):1386.
126. Jämsen E, Huhtala H, Puolakka T, Moilanen T. Risk factors for infection after knee arthroplasty: a register-based analysis of 43,149 cases. JBJS. 2009;91(1):38-47.
127. Kubista B, Hartzler RU, Wood CM, Osmon DR, Hanssen AD, Lewallen DG. Reinfection after two-stage revision for periprosthetic infection of total knee arthroplasty. International orthopaedics. 2012;36(1):65-71.
128. Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after Total Hip Arthroplasty.: A Study of the Treatment of One Hundred and Six Infections. JBJS. 1996;78(4):512-23.
129. Giulieri S, Graber P, Ochsner P, Zimmerli W. Management of infection associated with total hip arthroplasty according to a treatment algorithm. Infection. 2004;32(4):222-8.
130. Fulkerson E, Della Valle CJ, Wise B, Walsh M, Preston C, Di Cesare PE. Antibiotic susceptibility of bacteria infecting total joint arthroplasty sites. JBJS. 2006;88(6):1231-7.
131. Haasper C, Buttaro M, Hozack W, Aboltins CA, Borens O, Callaghan JJ, et al. Irrigation and debridement. Journal of Arthroplasty. 2014;29(2 Suppl):100-3.

132. Westphal J, Vetter D, Brogard J. Hepatic side-effects of antibiotics. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1994;33(3):387-401.
133. Niska JA, Shahbazian JH, Ramos RI, Francis KP, Bernthal NM, Miller LS. Vancomycin plus Rifampin Combination Therapy has Enhanced Efficacy Against an Experimental Staphylococcus aureus Prosthetic Joint Infection. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2013:AAC. 00702-13.
134. Parvizi J, Gehrke T, Chen A. Proceedings of the international consensus on periprosthetic joint infection. The bone & joint journal. 2013;95(11):1450-2.
135. Alijanipour P, Bakhshi H, Parvizi J. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the threshold for serological markers. Clinical Orthopaedics and Related Research®. 2013;471(10):3186-95.
136. Della Valle CJ, Sporer SM, Jacobs JJ, Berger RA, Rosenberg AG, Paprosky WG. Preoperative testing for sepsis before revision total knee arthroplasty. The Journal of arthroplasty. 2007;22(6):90-3.
137. Neumaier M, Braun K, Sandmann G, Siebenlist S. C-reactive protein in orthopaedic surgery. Acta Chir Orthop Traumatol Cech. 2015;82(5):327-31.
138. Putho A. Prosthetic Joint infections of the hip and knee. Treatment and predictors of treatment outcomes Acta Univ Oul. 2015;1314.
139. Claassen L, Plaass C, Daniilidis K, Calliess T, von Lewinski G. Two-stage revision total knee arthroplasty in cases of periprosthetic joint infection: an analysis of 50 cases. The open orthopaedics journal. 2015;9:49.
140. Lee J, Kang C-I, Lee J, Joung M, Moon S, Wi Y, et al. Risk factors for treatment failure in patients with prosthetic joint infections. Journal of Hospital Infection. 2010;75(4):273-6.
141. Salgado CD, Dash S, Cantey JR, Marculescu CE. Higher risk of failure of methicillin-resistant Staphylococcus aureus prosthetic joint infections. Clinical Orthopaedics and Related Research®. 2007;461:48-53.
142. Sendi P, Rohrbach M, Graber P, Frei R, Ochsner PE, Zimmerli W. Staphylococcus aureus small colony variants in prosthetic joint infection. Clinical infectious diseases. 2006;43(8):961-7.
143. Swenson RD, Butterfield JA, Irwin TJ, Zurlo JJ, Davis III CM. Preoperative Anemia Is Associated With Failure of Open Debridement Polyethylene Exchange in Acute and Acute Hematogenous Prosthetic Joint Infection. The Journal of arthroplasty. 2018;33(6):1855-60.
144. Kuiper JW, Vos SJ, Saouti R, Vergroesen DA, Graat HC, Debets-Ossenkopp YJ, et al. Prosthetic joint-associated infections treated with DAIR (debridement, antibiotics, irrigation, and retention) analysis of risk factors and local antibiotic carriers in 91 patients. Acta orthopaedica. 2013;84(4):380-6.
145. Lora-Tamayo J, Murillo O, Iribarren JA, Soriano A, Sánchez-Somolinos M, Baraia-Etxaburu JM, et al. A large multicenter study of methicillin–susceptible and methicillin–resistant Staphylococcus aureus prosthetic joint infections managed with implant retention. Clinical infectious diseases. 2012;56(2):182-94.
146. Shukla SK, Ward JP, Jacofsky MC, Sporer SM, Paprosky WG, Della Valle CJ. Perioperative testing for persistent sepsis following resection arthroplasty of the hip for periprosthetic infection. The Journal of arthroplasty. 2010;25(6):87-91.
147. Lindsay CP, Olcott CW, Del Gaizo DJ. ESR and CRP are useful between stages of 2-stage revision for periprosthetic joint infection. Arthroplasty today. 2017;3(3):183-6.
148. Ghanem E, Azzam K, Seeley M, Joshi A, Parvizi J. Staged revision for knee arthroplasty infection: what is the role of serologic tests before reimplantation? Clinical Orthopaedics and Related Research®. 2009;467(7):1699-705.
149. Sorlí L, Moreno E, Alier A, Prim N, Ruiz A, Rodriguez S, et al. Is C-reactive protein a good predictor of treatment failure in prosthetic joint infections treated with debridement and

implant retention? European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases; Austria2017. p. 1818.
150. Silvestre A, Almeida F, Renovell P, Morante E, López R. Revision of infected total knee arthroplasty: two-stage reimplantation using an antibiotic-impregnated static spacer. Clinics in orthopedic surgery. 2013;5(3):180-7.
151. Fink B. Revision of late periprosthetic infections of total hip endoprostheses: pros and cons of different concepts. International journal of medical sciences. 2009;6(5):287.
152. Stockley I, Mockford B, Hoad-Reddick A, Norman P. The use of two-stage exchange arthroplasty with depot antibiotics in the absence of long-term antibiotic therapy in infected total hip replacement. The Journal of bone and joint surgery British volume. 2008;90(2):145-8.
153. Sherrell JC, Fehring TK, Odum S, Hansen E, Zmistowski B, Dennos A, et al. The Chitranjan Ranawat Award: fate of two-stage reimplantation after failed irrigation and debridement for periprosthetic knee infection. Clinical Orthopaedics and Related Research®. 2011;469(1):18-25.
154. Sierra RJ, Trousdale RT, Pagnano MW. Above-the-knee amputation after a total knee replacement: prevalence, etiology, and functional outcome. JBJS. 2003;85(6):1000-4.
155. Hanssen AD, Trousdale RT, Osmon DR. Patient outcome with reinfection following reimplantation for the infected total knee arthroplasty. Clinical orthopaedics and related research. 1995(321):55-67.
156. Krijnen MR, Wuisman PI. Emergency hemipelvectomy as a result of uncontrolled infection after total hip arthroplasty: two case reports1. The Journal of arthroplasty. 2004;19(6):803-8.
157. Esposito S, Leone S, Noviello S, Ianniello F, Fiore M, Russo M, et al. Outpatient parenteral antibiotic therapy for bone and joint infections: an Italian multicenter study. Journal of Chemotherapy. 2007;19(4):417-22.
158. Pavoni G, Giannella M, Falcone M, Scorzolini L, Liberatore M, Carlesimo B, et al. Conservative medical therapy of prosthetic joint infections: retrospective analysis of an 8-year experience. Clinical microbiology and infection. 2004;10(9):831-7.
159. Marone P, Concia E, Andreoni M, Suter F, Cruciani M. Treatment of bone and soft tissue infections with teicoplanin. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1990;25(3):435-9.