

# Ortopedik Protez Enfeksiyonları

## Orthopedic Prosthetic Infections

Gülden Ersöz

Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

### Özet

Ortopedik protezlerin yaygın kullanımı nedeniyle bununla ilgili komplikasyonlar karşımıza daha sık çıkmaktadır. Alınan enfeksiyon kontrol önlemleri, gelişen cerrahi enfeksiyon oranlarını ne kadar azaltsa da protez enfeksiyonları halen hem hasta hem de hekim için sıkıntılı bir sürece neden olmaktadır. Bu derlemede, ortopedik protez enfeksiyonlarının sıklığı, sıkıntılı tanı süreci ve tedavi yaklaşımlarından ayrıntılı olarak bahsedilmektedir. Mikroorganizmaların yabancı cisme tutunmasını kolaylaştıran ve tedavide başarısızlıklara neden olan biyofilm tabakası patogeneizde önemli bir rol oynar. Tanıda henüz bir altın standard olmaması, klinik özelliklerin, görüntüleme ve diğer laboratuvar yöntemlerinin birlikte kullanılmasını gerektirir. En uygun tedavi yaklaşımı hastanın özelliklerine göre belirlenmelidir. Tedavide yaklaşımlar, protez yerinde bırakılarak debridman ve/veya hayat boyu antibiyotik süpresyon tedavisi, tek veya iki aşamalı revizyon ya da çaresiz kaldığı durumlarda implantın çıkarılması, artrodez ve amputasyondur. Antibiyotik tedavisinde seçilecek ajanlar ve tedavi süreleri tedavide değerlendirilmesi gereken diğer önemli konulardır.

*Klimik Dergisi 2013; 26(3): 84-93.*

**Anahtar Sözcükler:** Osteomyelit, biyofilmler, tedavi, revizyon cerrahisi.

### Abstract

Due to the widespread use of prosthetic orthopedic devices, we more often come across with related complications. Although, surgical infection rates have decreased due to the infection control measures, prosthetic infections still cause distress for both patients and physicians. In this review article the incidence of orthopedic implant infections, troublesome diagnostic processes and treatment approaches are discussed in detail. Bio-film layer on the prosthesis, which facilitates adhesion of the microorganisms to a foreign body part, thereby leading to treatment failure, plays an important role in pathogenesis. Lack of a gold standard for diagnosis necessitates the combined use of clinical features, imaging and other laboratory techniques. Most appropriate treatment approach should be determined according to characteristics of the patient. Treatment approaches are debridement and retention of the prosthesis and/or lifelong suppressive antibiotic therapy, single or two-stage revision, or removal of the implant, arthrodesis or amputation in very desperate cases. Antibiotic agents of choice for treatment and duration of treatment are other important issues that should be considered in the treatment. *Klimik Dergisi 2013; 26(3): 84-93.*

**Key Words:** Osteomyelitis, biofilms, therapy, surgical revision.

### Giriş

Tıptaki gelişmeler sayesinde insanların yaşam süresi uzamış ve dünyadaki yaşlı popülasyon artmıştır. Doğal olarak ileri yaşta görülen hastalıkların sayısı da önceki yıllara göre artış göstermektedir. Eklem içi protez yerleştirilmesi yaşlılıkta gelişen dejeneratif eklem hastalıkları ya da travmalar sonrası eklemlerde hareket ve fonksiyon kayıplarının tedavisinde kullanılan ve eklem tekrar fonksiyon kazanmasını sağlayan bir tedavi yaklaşımıdır. Günümüzde total veya parsiyel kalça ve diz artroplastileri oldukça sık uygulanan ortopedik cerrahi girişimlerdir. Fakat uygulama sonrasında, protezin yabancı cisim olması nedeniyle bazı komplikasyonlar görülmektedir ki,

bu onların arasında en önemlisi enfeksiyonlardır. Oluşan enfeksiyonlar hem cerrahi hem de hastayı olumsuz yönde etkilemektedir. Cerrahi sırasında steril bir prosedür uygulanması ve gerekli durumlarda profilaksi veya antibiyotik tedavilerine rağmen hayatın herhangi bir döneminde protez üzerine bakteri yerleşmesi enfeksiyona neden olabilir. Geçmiş yıllara göre protez enfeksiyon oranları azalma trendi göstermektedir. Primer kalça protezi konulması sonrasında enfeksiyon oranı iki yıllık sürede %1'in altında, diz replasmanında %2'nin altındadır. Oysa cerrahi revizyon yapılan eklemlerde bu oran %5-40'a çıkmaktadır (1). Kırık sonrası yerleştirilen internal fiksator olan kemikte enfeksiyon gelişme olasılığı %5'tir; fakat

#### Address for Correspondence / Yazışma Adresi:

Gülden Ersöz, Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye  
Phone/Tel.: +90 324 337 43 28 Fax/Faks: +90 324 337 43 28 E-mail/E-posta: guldenersoz@gmail.com  
(Geliş / Received: 8 Kasım / November 2013; Kabul / Accepted: 28 Kasım / November 2013)

DOI: 10.5152/kd.2013.27



bunu kırığın açık veya kapalı olması etkiler ve kapalı kırıkta enfeksiyon gelişme oranı %0.5-2 arasında değişirken, açık kırıklarda bu oran %30 civarındadır (2). İmplant kullanımında artış ve implant kalış süresinin uzamasının yanı sıra gelişen enfeksiyonların tanı yöntemlerinin standardize edilmesi çalışmalarını önceki yıllara göre protez enfeksiyonlarına daha yüksek oranlarda tanı koymamıza olanak vermektedir.

Temiz ve kontamine pek çok cerrahi girişimle karşılaştırıldığında daha düşük enfeksiyon oranları gözlenmesine rağmen, gelişen komplikasyonlar, revizyon cerrahisi, eklem ve ekstremiteler fonksiyon kaybı, hatta amputasyon gibi sonuçlara neden olarak insan hayatında ciddi iş gücü kaybı ve yaşam kalitesinde azalmaya yol açar.

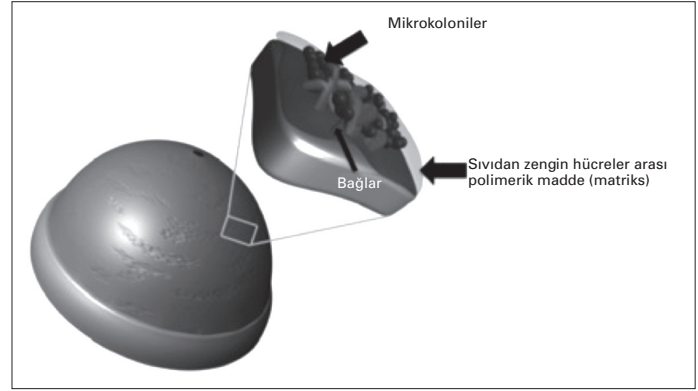
Yüksek enerjili travmayla meydana gelmiş, çok parçalı Derece III açık kırıklarda yoğun kontaminasyon nedeniyle preemtif antibiyotik tedavisi kullanılması enfeksiyon gelişme olasılığını azaltır (3). Enfeksiyon gelişen durumlarda tedavi süresinin oldukça uzun ve sıkıntılı olması nedeniyle protez enfeksiyonlarının ekonomik açıdan maliyeti de yüksektir. İnfekte bir protezin tedavi maliyeti yaklaşık olarak 50 000 Amerikan dolarını bulmaktadır (1). Aseptik gevşeme gibi komplikasyonlarda tek aşamalı ve kısa süreli cerrahiyle revizyon ve bir günlük hastanede takip gerekirken, protez enfeksiyonları birden fazla cerrahi prosedür ve uzun süreli takip ve tedavi gerektirmektedir. Uzun süreli antibiyoterapi sırasında etkenin ve flora bakterilerinin direnç kazanması diğer bir problemdir.

İnfeksiyon oluş mekanizması ve etkeninin bilinmesi morbidite, mortalite ve maliyeti azaltan en önemli faktörlerdir. Tanı, tedavi ve korunma aşamalarında henüz bir altın standard ve tam bir fikir birliği olmamasına karşın her geçen yıl farklı yenilikler ve çalışmalarla bilgiler güncellenmekte, daha başarılı klinik yaklaşımlara ulaşılmaktadır.

## Patogenez

### Biyofilm Oluşumu ve İnfeksiyondaki Rolü

Protez gibi yabancı cisimler üzerinde mikroorganizmanın canlılığını sürdürmesini kolaylaştıran ve aynı zamanda dış etkilere koruyan yapıya biyofilm denmektedir. Öncelikle kan hücreleri (trombosit, plazma hücreleri, lenfosit, histiyositler ve daha az sayıda nötrofiller) ve proteinler yabancı cisim üzerinde bağlanma özelliği gösterir (4). İyileşme sürecinin önemli bir komponenti olan bu tabaka, ölü doku, kemik ve diğer yapıların yok edilmesi için gereklidir. Oluşan bu tabaka bakterilerin yapışmasını kolaylaştırır. Bu bölgeye yapışan bakteriler tarafından salınan ve hücreler arası sinyal iletimi ("quorum sensing") sağlayan maddeler, bakterinin gen ekspresyonu ve biyofilm yapımını düzenlemekte, çevreye adaptasyonunu artırmaktadır (2,4,5). Bu sinyal sistemi, hücreler arası iletişimi sağlarken, bakterilerin üreme hızı, toksin üretimi ve invazyon yeteneklerini de kontrol eder. Bakteri çevreden gelen uyarıları algılar; koşul değişiklikleri, metabolizmasındaki değişikliklere kolayca uyum sağlar. Yabancı cismin veya ölü dokuların mikrosirkülasyonunun olmaması nedeniyle konak defansı ve antibiyotiklerin biyofilm içindeki bu mikroorganizmalara ulaşması zordur (4,5). Biyofilm tabakasındaki mikroorganizmalar, bol sıvının yanı sıra, hücre dışı polimerik maddeler, DNA, RNA, protein ve lipidlerin oluşturduğu matriks içinde mikrokoloniler halinde bulunur (4,5) (Resim 1). Mikrokoloni-



**Resim 1.** Az sayıda bakteri yabancı cisim yüzeyiyle karşılaştıktan sonra birkaç dakika içinde fenotipik değişikliğe uğrar ve yüzeye yapışabilmesi için gerekli proteinlerin ve polisakaritlerin sentezi başlar. Mikrokoloniler sentezlenen "hücreler arası polimerik madde" içinde yer alır ki bu organik yapının %50-90'ını oluşturur. Bu yapının da büyük kısmını oluşturan polisakaritler, kalsiyum ve magnezyum gibi iki değerlikli katyonların içinde barınmasına izin verir ki bunlar da matriks içindeki bağların kurulmasında rol alır (4,6).

ler bu üç boyutlu ortamda birbirlerine bağlarla ve su kanallarıyla bağlanır; kendi içinde beslenmeyi sağlayan ve atıklarını uzaklaştıran basit bir sıvı akışına sahiptir. Yapışma ve mikrokoloniler içinde çoğalma aşamasından sonra biyofilm içindeki kolonilerden bakterilerin yayılımıyla, bakteriyemi ve/veya yeni enfeksiyon odakları gelişir.

Biyofilmin geliştiği ortam ikiye ayrılabilir: konak dokuları ve yabancı cisim yüzeyi. Konağın dolaşım problemi olan ve enfeksiyon gelişimini kolaylaştıran dokuları arasında doğal kapak endokarditindeki vejetasyon, kistik fibrozdaki akciğer dokusu, kronik sinüzit, prostatit ve osteomyelit gelişmiş kemik dokusu sayılabilir. Steril dokular ve boşluklarda biyofilm tabakası gelişmesini kolaylaştıran yabancı cisimler, santral venöz kateterler, periton diyaliz kateteri, enteral beslenme tüpleri gibi ciltle ilişkili kateterler, kalp pili, ortopedik veya eklem protezleri gibi implantlardır (4). Bunlar biyofilm gelişmesini kolaylaştırıcı yüzeyi oluştururlar ve genellikle nemli ortamı seven oportünistik patojenlerin (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis* gibi) kolayca yapışmasını sağlarlar (4). Özellikle polimerler üzerine *S. epidermidis* daha fazla yapışırken, metal protezler üzerine *S. aureus* yapışma potansiyeli gösterir (6).

Oluşan biyofilm tabakası immün sistem ve antibiyotiklerin mikroorganizmaya ulaşımını engelleyen mekanik bir bariyer oluşturur. Ayrıca metabolik artıkların ve toksik maddelerin bu alanda birikmesi mikroorganizmaların üremesini yavaşlatır veya durabilir. Biyofilmin dış yüzeyinde O<sub>2</sub> konsantrasyonu yüksekken derin noktalarında anaerob bir ortam söz konusu olur ve pH'si de oldukça düşüktür. Antibiyotiklerin öldürme yeteneği, biyofilm içindeki bakteriye karşı serbest yaşayan ve çoğalan bakterilere göre daha azdır (6,7). Bakterinin üreme hızı ve ortamdaki bu tür değişiklikler antibiyotiklerin etkinliklerinin azalmasının diğer nedenleridir. *In vitro* biyofilm modeli çalışmalarında, ortamdaki antibiyotik konsantrasyonu bakteri için etkin minimum inhibitör konsantrasyonunun (MIK) yüzlerce kat üstünde olsa bile bakterilerin biyofilm içinde yaşayabileceği gösterilmiştir (7,8). Bu durumda yabancı cisim uzaklaştırılmazsa, tedavi altında veya tedavi kesildikten sonra

bakterinin çoğalma ve tekrar infeksiyon oluşturma potansiyeli olacaktır.

McPherson ve arkadaşları (9)'na göre protezle ilişkili infeksiyonlarda üç önemli faktörün etkisi vardır: [1] İnfeksiyon tipi (etken ve klinik tablo), [2] hastanın medikal ve immün durumu, [3] etkilenen ekstremitenin lokal durumu ve cerrahi.

İnfeksiyon etkeni ve oluşturduğu klinik tablolar protez infeksiyonlarının sınıflandırması bölümünde verilmiştir. Konağın yaşı, obez olması veya malnütrisyon, diyabet, kronik böbrek yetmezliği, immünoşüpresif ilaç kullanımı gibi özelliklerin yanı sıra eklem ve yara iyileşmesini etkileyen romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar hastalıklar ve daha öncesinde geçirilmiş artroplast, infeksiyon gelişiminin patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Özellikle cerrahiyle ilgili olarak rekonstrüksiyonun tipi, operasyon odasında ortamdaki mikroorganizmaların uzaklaştırılmış olması, operasyon süresi (>3 saat), cerrahın deneyimi, antibiyotik profilaksisi yapılmamış olması operasyona ait infeksiyon gelişimini kolaylaştıran risk faktörleridir (1). Aslam ve arkadaşları (10), 126 protez infeksiyonunu değerlendirdikleri bir çalışmada, bir önceki yıl içinde bakteriyemi geçirmiş olma (OR: 4.25), protez olan eklem travmaya maruz kalması (cerrahi dışı) (OR: 21.5) ve cerrahi alan infeksiyonunun olmasını (OR: 5.25) infeksiyon gelişimindeki üç önemli faktör olarak tespit etmişlerdir.

### **Protez İnfeksiyonlarının Sınıflandırılması ve İnfeksiyon Etkenleri**

Protez alanına mikroorganizmalar cerrahi prosedür sırasında bulaşabileceği gibi sonrasında başka bir odaktan hematogen olarak bu alana gelebilir. Ayrıca komşu bir bölgenin infeksiyonu veya penetran yaralanmayla lokal yayılım sözkonusu olabilir. En sık izole edilen etkenler koagülaz-negatif stafilokoklar (KNS) (%30-43) ve *S. aureus*'tur (%12-23) (1). Ayrıca daha az oranlarda streptokoklar, enterokoklar, Gram-negatif basiller ve anaeroplarda da infeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkabilir. "Küçük koloni varyantları" gösteren stafilokoklar nadir de olsa infeksiyon etkeni olarak bildirilmektedir ve antibiyotik tedavisine rağmen infeksiyonun kontrol altına alınamaması, bazen ikiden fazla revizyon gerekmesi, iki cerrahi arasında 4-6 hafta gibi uzun süre antibiyoterapiye devam edilmek zorunda kalınması, kısacası uzun ve yorucu bir tedavi süreci gerektirerek protez infeksiyonlarında ayrı bir yer tutarlar (11,12).

Etkenler, infeksiyon gelişim zamanına göre değişim göstermektedir ve protez infeksiyonları esas olarak etkenin protez içeren bölgeye bulaşma yoluna ve infeksiyon semptomlarının başlama zamanına göre sınıflandırılmaktadır.

Etkenin bulaşması, "perioperatif" (cerrahi prosedür sırasında veya cerrahiden hemen sonra yara yeri bakımı sırasında), "hematojen" (uzak bir infeksiyon odağından kan veya lenf dolaşımı yoluyla) ya da "lokal" (açık bir yaralanma olması, komşu bölgede osteomyelit veya yumuşak doku infeksiyonu) yayılım yoluyla olabilir (11). İnfeksiyon gelişme zamanı ve etkenler göz önüne alındığında doğru bir tedavi yaklaşımı için protez infeksiyonları üç başlık altında toplanır (2):

**Erken infeksiyon:** Cerrahi sonrası ilk üç ayda gelişen protez infeksiyonlarıdır. Çoğunlukla mikroorganizma perioperatif

olarak alınır ve etken *S. aureus* gibi virülansı yüksek mikroorganizmalardır. Mikroorganizma operasyon bölgesine cerrahi ekibin cilt, saç, burun veya solunum sisteminden bulaşabileceği gibi kesi kenarından, direkt konağın kendi florasından da bulaşabilir. Cilde antiseptik uygulamayı takiben 30-180 dakika içinde flora bakterileri yeniden kolonize olmaktadır. Cerrahinin uzun sürmesinin infeksiyon gelişimi açısından risk oluşturduğu bilinen bir gerçektir. Klinik olarak ateş, sürekli ağrı, kızarıklık, ısı artışı, ödem, yara yerinin iyileşmesinde gecikme, hematom veya yara yerinden sızıntı gibi gürültülü semptomlar gözlenir.

**Gecikmiş (düşük dereceli) infeksiyon:** Genelde virülansı düşük bakterilerle (KNS, *Propionibacterium acnes* gibi) gelişen, 3-24 ay arası sürede yavaş ilerleyici infeksiyonlardır. Devam eden veya zamanla artan eklem ağrısı, erken gevşeme, gecikmiş infeksiyonun bulgularıdır. Çoğunlukla aseptik problemlerden ayırmak zordur.

**Geç infeksiyon:** Çoğunlukla akut seyirli olan bu infeksiyonlar protez cerrahisini takiben iki yıldan sonra gelişir ve etken çoğunlukla hematogen olarak bu bölgeye gelir. Kaynak, bütünlüğü bozulmuş cilt, girişim yapılan diş ve diş eti, solunum sistemi ve üriner sistem olabilir.

Kalıcı protez yerine geçici süreyle yerleştirilmiş internal fiksatorü olan hastalarda gelişen infeksiyonlar biraz daha farklı tanımlanmaktadır ve bunlar nadiren hematogen kaynaklıdır. "Erken infeksiyon" iki haftadan daha kısa sürede gelişir, eklem protezinde olduğu gibi etken, virülansı yüksek *S. aureus* ve Gram-negatif basillerdir. "Gecikmiş infeksiyon" 2-10 hafta arasında, "geç infeksiyon" 10 haftadan daha sonra gelişir ve KNS gibi virülansı düşük mikroorganizmalar etkindir.

Kullanılan biyomateryalin özelliğine göre etkenler farklılık gösterebilir. Polimer yapılar KNS daha kolay bağlanırken, *S. aureus* metal ve kemik greftlerine daha fazla yapışma özelliği göstermektedir. Ayrıca yüzeyin düzensiz olması yapışma potansiyelini artıran diğer bir faktördür (1,13).

### **Tanı**

Tanı için klinik özellikler, laboratuvar testleri, mikrobiyoloji, histopatoloji ve görüntüleme yöntemlerinin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir ve henüz tek başına altın standard denebilecek bir tanı metodu yoktur. Tanı kriteri olarak aşağıdaki dört durumdan birinin saptanması protez infeksiyonu tanısı koydurur (13): [1] Protez etrafındaki dokuda histopatolojik olarak akut inflamasyonun saptanması, [2] protezle ilişkili bir drenaj fistülünün olması, [3] eklem aralığında bol pü birikmesi, [4] eklem aspirasyonu veya eklem tanı ve tedavi amacıyla tekrar cerrahi uygulanırsa intraoperatif alınan en az iki örnekten aynı mikroorganizmanın izole edilmesi veya önemli miktarda mikroorganizmanın izole edilmiş olması (sonikasyon yapıldıktan sonra 10 ml sıvı içinde en az 20 koloni varlığı gibi). Fakat bu kriterlerin saptanamadığı veya gerekli tetkiklerin yapılmadığı durumlarda hastanın bir bütün olarak değerlendirilmesi gerekir.

### **Klinik Yaklaşım**

İnfeksiyon gelişme zamanı ve etkene göre farklılıklar göstermesi, klinik açıdan da farklı semptomlara yol açmaktadır.

Özellikle gecikmiş enfeksiyonlarda klinik oldukça silik olduğu için enfeksiyon tanısını koymak zor olabilir. İsrar eden ağrı, eklemde gevşeme ve subfebril ateş, düşük dereceli enfeksiyonu düşündürmelidir. Ağrının istirahat halinde (uykuda) devam etmesi, mekanik gevşemeden ayırmada önemli bir kriter olabilir. Cerrahi sonrası yara yerinden üç aydan uzun süren seröz sızıntı enfeksiyon açısından değerlendirilmelidir. Geç enfeksiyonlarda olası bir primer odak sorgulanmalı ve gerekirse buna yönelik tetkik yapılmalıdır.

#### **Tanıda Laboratuvar**

Daha çok akut seyirli tablolarda olmak üzere, hastaların ancak %20'sinde lökositoz saptanır. Bottner ve arkadaşları (14) akut faz reaktanlarını değerlendirdikleri çalışmada derin implant enfeksiyonu olan hastaların %67'sinde kan lökosit sayısını normal ( $\leq 6300/\text{mm}^3$ ) saptamışlardır. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyi inflamasyonun nonspesifik bulgusudur ve bu testler sıklıkla enfeksiyonu dışlamada kullanılır. Ancak düşük dereceli enfeksiyonlarda ve antibiyotik tedavisi altında değerlerin artmayacağı unutulmamalıdır. Genelde protez cerrahisi sonrası CRP değeri artsa bile iki ay içinde cerrahi öncesi değerine dönmeye beklenir. Bu nedenle hem cerrahi öncesi hem de sonrasında izlenmesi gereklidir. Farklı çalışmalarda duyarlılığı %73-91, özgüllüğü %81-86 arasında değiştiği bildirilmiş ve 13.5 mg/dl üzerinde anlamlı kabul edilmesi önerilmiştir (13,15). Bottner ve arkadaşları (14), çalışmalarında eşik değer olarak 3.2 mg/dl aldıklarında özgüllüğün %96'ya çıktığını bulmuşlardır. Ayrıca CRP ve ESH'nin birlikte değerlendirilmesi, enfeksiyon nedeniyle revizyon yapılan hastalarda enfeksiyonu belirlemede tek tek değerlendirmeye göre daha değerli bulunmuştur (14). Diz protez enfeksiyonu olan ve sinovyal sıvıda %80'den fazla nötrofil saptanan hastaların ESH ve CRP değerleri birlikte değerlendirildiğinde duyarlılığı %87, özgüllüğü %90, pozitif prediktif değeri %93, negatif prediktif değeri %82 olarak saptanmıştır ( $p < 0.0001$ ) (16).

IL-6, operasyon sonrası erken dönemde enfeksiyonu belirlemede ve tedavi yanıtını izlemede kullanılabilir. Protez enfeksiyonlarının tanısında 12 pg/ml eşik değer oldukça duyarlıdır (enfeksiyon nedeniyle revizyon artroplastisi yapılan hastalarla, aseptik nedenlerle yapılanlar karşılaştırıldığında  $p < 0.0001$  olarak saptanmıştır) (14). Beraberinde CRP yüksekliliği olduğunda duyarlılığın %95'e çıktığı saptanmıştır. Sepsis ve ağır enfeksiyonlarda daha spesifik olarak yükselen prokalsitoninin ve enfeksiyon hastalıklarının tanısında değeri tartışmalı olan TNF- $\alpha$ 'nın protez enfeksiyonunda aseptik hastalara göre daha yüksek saptanmasına karşın (sırasıyla  $p = 0.0033$  ve  $p = 0.0011$ ) Bottner ve arkadaşları (14)'nın çalışmasında prokalsitonin duyarlılığı %33, TNF- $\alpha$  %43 bulunmuştur.

#### **Mikrobiyolojik Değerlendirme**

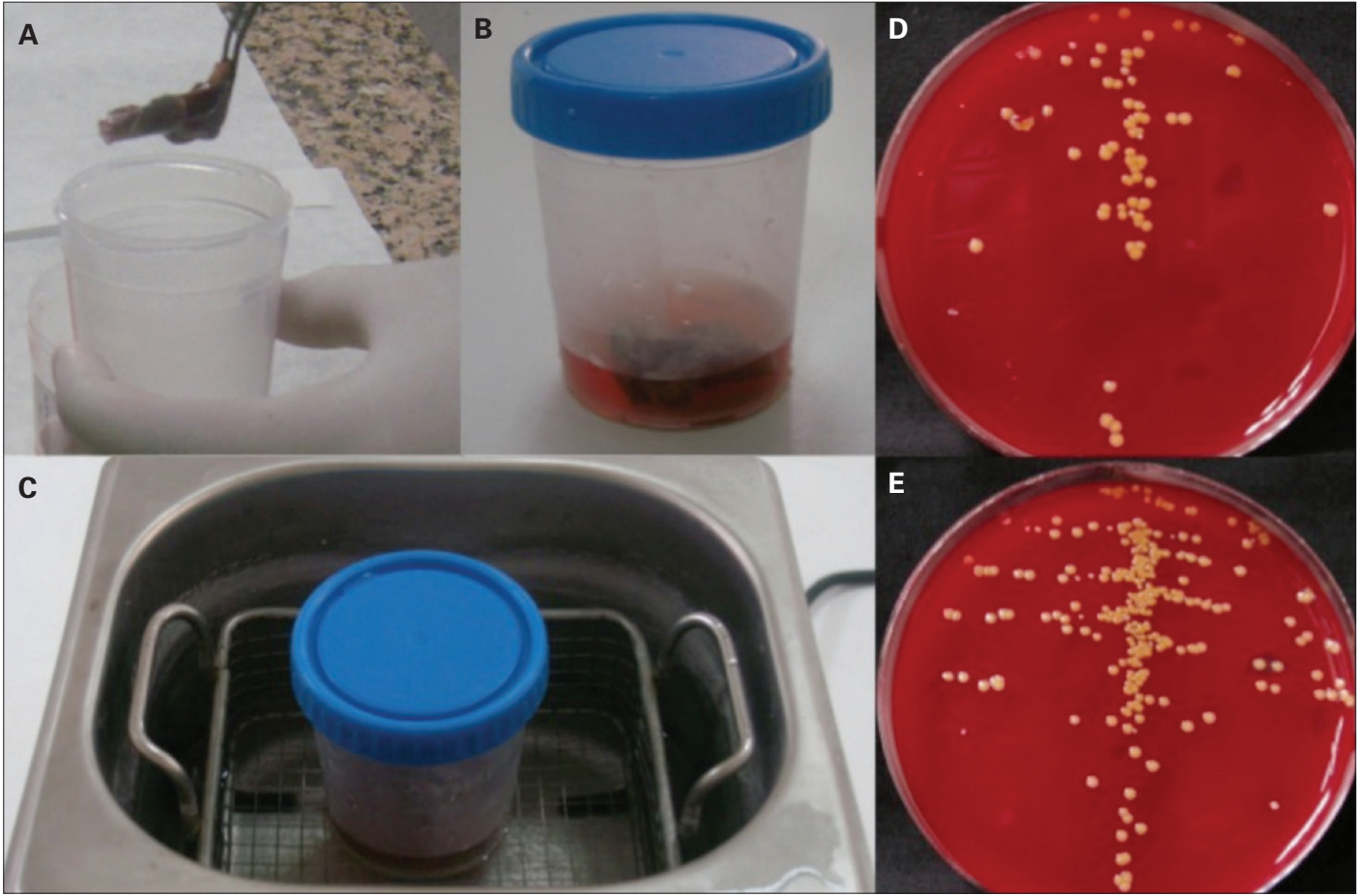
**Cerrahi öncesi eklem sıvısı aspirasyonu:** Hücre sayısı, Gram boyaması ve kültür yapılmalıdır. Hücre sayısı normalde  $200/\text{mm}^3$  altında, septik artritte  $50\,000/\text{mm}^3$  (%90 ve üzeri nötrofil) üzerindedir. Protez varlığında diz eklemi sıvısında lökositin  $1.7 \times 10^3/\text{mm}^3$  olması ve %65 nötrofil bulunması enfeksiyon lehine değerlendirilir. Kalça eklemineyse sinovyal

sıvıda lökosit sayısının  $4.27 \times 10^3/\text{mm}^3$  ve nötrofil oranının %80'den fazla olması enfeksiyonu düşündürür ve tanıda hücre sayımının duyarlılığı %94 ve özgüllüğü %88, hücre tipinin duyarlılığı ve özgüllüğüyse sırasıyla %97 ve %98'dir (16,17). Cerrahi öncesinde aspirasyonla alınan sinovyal sıvının Gram boyaması ve kültürü revizyon cerrahisi öncesi tedaviye başlamada ya da operasyon sırasında uygulanacak antibiyotik emdirilmiş çimentoya eklenecek uygun antibiyotigi seçmek açısından önemlidir. Fakat düşük dereceli enfeksiyonlarda, öncesinde antibiyotik kullanılmışsa ya da zor üreyen mikroorganizmaların etken olduğu durumlar göz önüne alındığında başarısı değişkendir (%45-100). Ayrıca fistülle cilt ve enfeksiyon bölgesi arasında bağlantı varsa, enfeksiyon etkeni olmadığı halde kültürde cilt florası bakterileri üreyebilir. Aspirasyonun sağlam cilt ve cilt altı dokulardan geçilerek eklemde yapılması, intraoperatif örnek alınırken de fistül boyunca kolonizasyon riski olan bölgeden örnek almaktan kaçınılması gerekir.

**Revizyon cerrahisinde alınan doku, kemik örnekleri ve çıkarılan protezler (Sonikasyon):** Altın standard, steril bir cerrahi prosedür sırasında alınan beş veya altı örnekten en az üçünde aynı mikroorganizmanın üremesidir (pozitiflik oranı farklı yayınlarda %65-94 arasında değişir) (1-3). Sadece sürüntü yapılmasının pozitiflik oranı çok düşüktür; diğer taraftan revizyon cerrahisinin 15 gün öncesinde antibiyotik tedavisinin kesilmesi etken mikroorganizmanın üreme olasılığını artırır.

Kemik ve protez parçaları, triptik soya buyyonu veya tiyoglikolatlı besiyeri içinde 48-72 saat inkübe edilip, bulanıklık oluştuğunda veya bulanıklık oluşmazsa inkübasyonun sonunda, kanlı ve çikolatamsı agara pasaj yapılması önerilir. Fakat cerrahi prosedür sırasında kontaminasyon riskinin yüksek olmasının yanı sıra biyofilm oluşumu nedeniyle, biyofilm içindeki bakterilerin izole edilememesi riski vardır. Dezenfeksiyon ve sterilizasyon öncesinde cerrahi malzemenin üzerindeki biyofilm tabakanın uzaklaştırılması için ultrasonik dalgaların kullanılması bilinen bir yöntemdir. Bu işlem sırasında ortamdaki mikroorganizmaların canlılığını koruduğu gösterilmiştir. Bu mantıkla ultrasonik dalgalarla (sonikasyon) infekte materyallerin üzerlerindeki biyofilm tabakasının parçalanması ve açığa çıkan bakterilerin kültürde üretilmesi yeni bir yaklaşımdır (18). Sonikasyon uygulaması kültür metodunun duyarlılığını ve özgüllüğünü artırmaktadır. Trampuz ve arkadaşları (18)'nin kalça ve diz eklem protez enfeksiyonlarının tanısında sonikasyonu değerlendirdiği çalışmada, rutin kültür yöntemlerinin duyarlılığı %60.8, sonikasyonun duyarlılığı %78.5 ( $p < 0.001$ ), özgüllüğü sırasıyla %99.2 ve %98.8 olarak saptanmıştır. Farklı implantlarla yapılan pek çok çalışma özellikle duyarlılığın artması yönünden bu verileri desteklemektedir (19-22).

İşlem için gerekli olan malzemeler  $40 \pm 2$  kHz dalga boyu yayan ultrasonik yıkama cihazı, 50 mL kapasitesi olan steril, ağız kilitli plastik kap, fosfat tamponu veya Ringer solüsyonudur. Revizyon cerrahisi sırasında çıkartılan, uzunluğu 10 cm'yi geçmeyen kemik veya protez parçası plastik kap içine konulur ve üzerine 5 mL fosfat tamponu eklenir. Otuz saniye vortekslenirken sonra steril kap içindeki materyalin kapağına kadar su bulunan cihazın içine yerleştirilir ve 40 kHz dalga



**Resim 2.** Sonikasyon yöntemi. **A.** Sonikasyon uygulanacak kemik veya implant aseptik şartlarda çıkarılır. **B.** Steril plastik kaba konulur. **C.** 5 ml fosfat tamponu içinde 5 dakika  $40\pm 2$  kHz dalga boyunda sonikasyona maruz bırakılır. **D-E.** Sonikasyon öncesi ve sonrası kap içinden yapılan ekimlerde üreyen koloni sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (22).

boyunda 5 dakika sonikasyona maruz bırakılır. İşlem sonrası kap içindeki sıvıdan  $100 \mu\text{L}$  alınarak standard besiyerlerine ekim yapılır. 24-48 saatlik inkübasyonu takiben üreyen koloni sayısı 10 ile çarpılarak koloni oluşturan birim (KOB) cinsinden sonuç verilir (19) Septik nedenlerle revizyon cerrahisi yapılan 14 hastalık serimizde normal kültür yöntemiyle %28.6 (n=4), sonikasyon sonrasında %71.4 (n=10) pozitiflik saptanırken ( $p=0.031$ ); standard kültüründe üreme olan örneklerdeki koloni sayısı, işlem sonrasında işlem öncesine göre 32 kat artış göstermiştir ( $p=0.004$ ). Daha önce kontaminasyon olarak düşündürecek az sayıda koloni yerine, bakterilerin yoğun üremesiyle daha kesin tanı konulması sağlanmıştır (22) (Resim 2). Yapılan işlemde eğer plastik torba kullanılırsa, ufak yırtılmalar meydana gelebilir ve içine ortamdan su kaçarak kontaminasyona neden olabilir. Bu nedenle daha sert yapıya sahip olan steril plastik kap kullanılması önerilmektedir (23).

#### **Tanıda Moleküler Yöntemler**

Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile etken mikroorganizmanın saptanmasının duyarlılığı ve özgüllüğü rutin kültür yöntemine göre daha yüksektir (PZR ile %91.2 ve 92.3, kültürle %64.7 ve %71.4) (24,25). Sonikasyonla karşılaştırıldığında, benzer duyarlılıkta (PZR %92.3; sonikasyon %92.9) olmasına karşın, daha zor (PZR, farklı mikroorganizmaların etken olması nedeniyle kontrol referans standartlar açısından hetero-

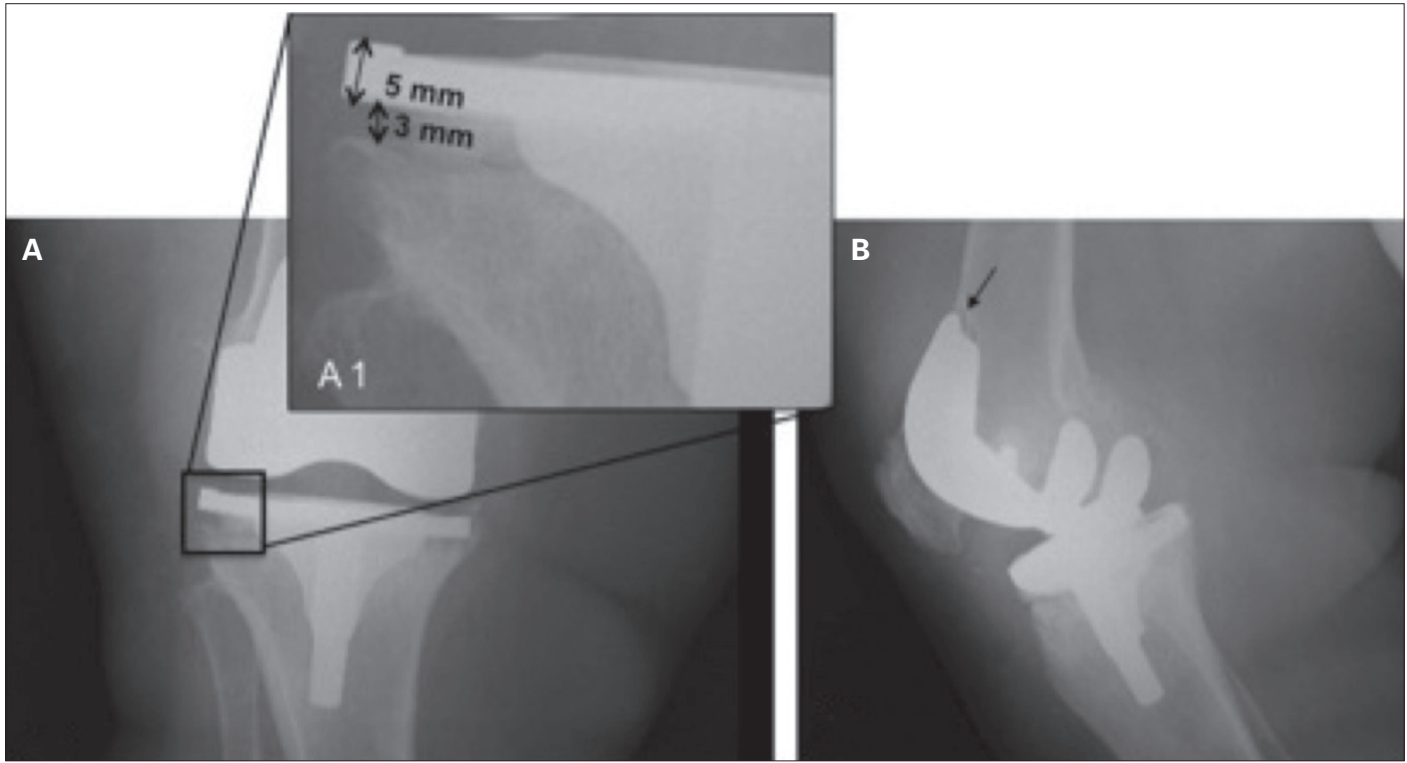
jenite gösterir) ve maliyeti yüksektir. Bu nedenle tanının zor konulduğu infeksiyonlarda ya da deneysel çalışmalarda diğer yöntemlerin değerlendirilmesi amacıyla kullanılması tercih edilmektedir.

#### **Histopatolojik Değerlendirme**

Her alanda beş nötrofil olmasının infeksiyon varlığı için duyarlılığı %80, özgüllüğü %90; her alanda 10 nötrofil olmasının duyarlılığı %80, özgüllüğü %99 olarak bildirilmektedir. Ortalama sayı için en fazla inflamasyon olan bölgedeki en az 10 alan incelenmelidir. En önemli avantajı, örneklerde mikroorganizma üremese de histopatolojik olarak inflamatuvar hücrelerin varlığının akut infeksiyon açısından pozitif prediktif değere sahip olmasıdır (1,17).

#### **Görüntüleme Yöntemleri**

**Direkt radyografi:** Aseptik gevşemeyle infeksiyon bulguları çok benzer olduğu için duyarlılığı oldukça düşüktür. Dinamik seri grafilerle takip yoluyla kısa dönem içinde gelişen değişikliklerin saptanması infeksiyon lehine olabilir. En önemli bulgu kemik protez arasında 2 mm'den daha fazla boşluk bulunması veya infeksiyona bağlı litik görüntülerin olmasıdır (1) (Resim 3). Seri radyografiyle takibin duyarlılığı %84, özgüllüğü %57'dir.



**Resim 3.** Direkt radyografi. **A.** Diz AP grafisinde protez enfeksiyonuna bağlı gevşeme nedeniyle tibia ve protez arasında 3 mm'lik boşluk. **B.** Yan grafide femur alt ucuyla protez arasında gevşeme.

**Artrografi ve fistülografi:** Gevşemenin tanısı direkt radyografiden çok artrografiyle konulur. İmplant stabilitesini değerlendirmede doğruluk oranını artırır (1,2). Fistül varlığında eklem aralığıyla ilişkisini göstermek için fistülografide kontrast maddenin eklem aralığına dolması veya protez etrafında birikmesi beklenir.

**Ultrasonografi:** Protez çevresindeki sıvıyı, yumuşak dokuda ödem ve apseleri belirler; eklem aspirasyonu ve drenaj prosedürlerine rehberlik eder. Özellikle prostetik kalça enfeksiyonlarında faydalıdır (1).

**Bilgisayarlı tomografi:** Eklem aralığının değerlendirilmesinde düz grafiye göre daha başarılıdır. Ayrıca eklem sıvısı aspirasyonuna rehberlik etmede, cerrahi yaklaşım seçiminde yardımcı olabilir. Eklem efüzyonunu, sinüs varlığını, yumuşak dokuda apseyi, kemik erozyonunu, periprostetik kemik kaybını belirlemede faydalıdır. Ancak çekim alanı içinde metal implantların varlığı, artefaktlar oluşmasına ve görüntü kalitesinde azalmaya neden olur (1,13).

**Manyetik rezonans görüntüleme:** Yumuşak dokuyu radyografi ve tomografiye göre daha iyi değerlendirmeye olanak sağlar. Protez ve eklem enfeksiyonuna eşlik eden çevre doku enfeksiyonu ve inflamasyonunu (ödem gibi), periost reaksiyonlarını görüntülemeye yardımcıdır. Fakat metal varlığı burada da görüntüde artefaktlara neden olarak kalitenin düşmesine neden olmaktadır. Ayrıca nonspesifik sinyal değişikliklerinin protez tutulumunu, sadece komşu yumuşak dokuların etkilendiği durumlarda da görülebileceği unutulmamalıdır (1,13).

**Sintigrafi:** Ağır protez olan eklemde meydana gelen patolojileri göstermede oldukça duyarlı olmasına karşın nedenini değerlendirmede yetersiz bir methodur. Kemik yapım ve yıkımında artış, protez etrafında aktivite artışına neden olur.

Değerlendirmede kullanılan kriterler, lokal veya yaygın olarak eklemde madde tutulumudur ki genelde aseptik gevşemelerde bölgesel bir tutulum (kemikte heterojen tutulum) gözlenirken, enfeksiyonlarda daha yaygın bir tutulum söz konusudur. Fakat böyle bir ayrımı her zaman yapmak kolay olmamakta, enfeksiyonların tanısında özgülüğü oldukça düşük olduğu için, sintigrafinin enfeksiyon olmadığı durumlarda eklem değerlendirilmesinde daha değerli olduğu bildirilmektedir (26,27). Diğer bir problem, asemptomatik hastalarda cerrahi sonrası ilk 12 ay veya daha sonrasında bile kalça eklemi ve femurda %60, dizde %90 aktivite artışı saptanmasıdır. Bu nedenle sintigrafinin kalça eklemi enfeksiyonu açısından değeri düşüktür (27,28). Alt ekstremitte eklem replasmanı yapılmış hastaların dahil edildiği pek çok çalışmada üç fazlı kemik sintigrafisinin duyarlılığı ve özgülüğü açısından çok farklı değerler bildirilmiş; hata oranlarının %50'ler civarında olduğu görülmüştür.

<sup>99m</sup>Tc-metilendifosfonat (<sup>99m</sup>Tc-MDP) osteoblastik aktiviteyi gösterir. Osteomyelit olduğunda da osteoblastik aktivite artışı için tanı koymada duyarlılığı %90'dan fazladır (27). Travma, cerrahi sonrası gibi durumlarda bu oran dramatik olarak düşer. <sup>67</sup>Ga-sitratın akut ve kronik enfeksiyon ve inflamasyonun değerlendirilmesinde duyarlılığı yüksektir; fakat görüntüleme için 48 saatten uzun süreye ihtiyaç vardır ve özgülüğü düşüktür. Vücuttan yavaş temizlenir ve yüksek radyasyona maruz kalınması söz konusudur. Ardışık kemik/galyum görüntülemesinde <sup>67</sup>Ga tutulumunun <sup>99m</sup>Tc tutulumundan fazla olduğu durumlar da enfeksiyon lehine değerlendirilir. Bu kombinasyonun duyarlılığının daha az olmasına karşın (yaklaşık %70), özgülüğü önemli oranda yüksektir (yaklaşık %90) (27,29).

İşaretli lökosit görüntülemesi nötrofil aracılı inflamatuar süreci saptamada faydalıdır. Lökositler  $^{99m}\text{Tc}$ -heksametilpropilen amin ( $^{99m}\text{Tc}$ -işaretli) ya da daha karakteristik görünüm sağlamak için indiyum oksikinolin ( $^{111}\text{In}$ -işaretli) ile işaretlenir (29). Akut osteomyelit tanısında kronik infeksiyona göre çok daha duyarlı ve özgüdür. İşaretli lökositler aynı zamanda kemik iliğinde de benzer aktivite görülmesine neden olur. İnfeksiyon durumunda işaretli lökositlerin protez etrafında birikimi nedeniyle en az kemik iliği kadar yoğun tutulum gösterir ve infeksiyon tanısında duyarlılığı %100, özgüllüğü %89.5 bulunmuştur (27). Yabancı cisim olması nedeniyle protez etrafında infeksiyon olmaksızın aktivite artışı görülürken, hemopoetik aktivitenin arttığı durumlarda (orak hücreli anemi, kemik iliği maligniteleri gibi) jeneralize bir aktivite artışı; kırık, protez varlığı ve nöropatik eklem değişiklikleri olduğunda lokal farklılıklar görülebilir. Önemli olan atipik tutulumlarla infeksiyon varlığında artmış tutulumun ayırımı yapabilmektir. Ayrıca zahmetli, uzun süren, maliyeti yüksek ve kan ürünlerinin kullanılması nedeniyle buna ait risklerin olduğu bir işlemdir. İşaretli antigranülosit antikoları *in vivo* olarak lökositlerin işaretlenmesini sağlar ve vasküler permeabilitenin arttığı inflamasyon bölgesinde birikirler. IgG infeksiyon bölgesinde karaciğerden daha az, dalaktan daha fazla tutulur. Genel olarak infeksiyonlarda duyarlılığı %80-90 arasında değişir (30). Fakat vertebra infeksiyonlarında (spondilit gibi) duyarlılığı düşer. Kullanılması önerilen nükleer işaretlemeler  $^{111}\text{In}$ -IgG,  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-IgG,  $^{99m}\text{Tc}$ -anti-CD15-IgM ve  $^{99m}\text{Tc}$ -anti-NCA-95-IgG'dir. Tanıda diğer yaklaşımlar "lökosit/kemik" ve "lökosit/ilik" sintigrafisiyle karşılaştırmalı değerlendirilmez. Farklı çalışmalarda her iki yöntem işaretli lökosit sintigrafisine göre tanı koymada daha başarılı bulunurken; özellikle özgüllüğün arttığı, fakat duyarlılığın bir miktar azaldığı saptanmıştır. Lökosit/ilik sintigrafisinde ( $^{111}\text{In}$ -lökosit/ $^{99m}\text{Tc}$ -sülfür kolloid) işaretli sülfür kolloid, retikuloendotelial sistem, makrofajlar ve kemik iliğinde birikir (27). Protez etrafında tutulum arttığında, bu durumu kemik iliği hiperplazisinden ayırmak için lökosit/ilik sintigrafisi kullanılır. Yeni bir yaklaşım da radyoaktif madde işaretli antibiyotik kullanımıdır. Bu yöntemde  $^{99m}\text{Tc}$ - siprofloksasin prototip maddedir; artmış madde tutulumu mikroorganizma varlığını yansıtır.

**$^{18}\text{F}$ -florodeoksiglukoz (FDG)-pozitron emisyon tomografisi (PET):** İnfeksiyon bölgesinde aktivitesi ve glikoz kullanımı, artmış lökosit, makrofaj ve diğer inflamatuvar hücrelerin varlığını göstermektedir. Sintigrafie göre uygulama kolaylığı ve zararlı etkilerin daha düşük olduğu FDG-PET'in osteomyelit tanısında hem duyarlılığı hem de özgüllüğü %95'in üzerindedir (31,32). Fakat implant varlığında 11 farklı çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde, çalışmalarda farklı tanı kriterleri kullanılmasından dolayı duyarlılığın %28-91, özgüllüğün %9-97 arasında değiştiği saptanmıştır (33). İmplant infeksiyonu ile birlikte yumuşak doku tutulumunu da gösterir ve her zaman aseptik gevşemeden ayırmak kolay olmamaktadır. Henüz protez infeksiyonu tanısı koyabilmek için standard kriterler oluşturulmasına karşın, özellikle pozitif prediktif değeri oldukça yüksektir (33). Kriterlerin oluşturulması için daha fazla klinik deneyime ihtiyaç vardır.

## Tedavi

Revizyon cerrahisi öncesinde mutlaka infeksiyonun tanımlanması veya dışlanması gereklidir. Bu nedenle preoperatif olarak eklem sıvısının alınması hem cerrahi tedavinin planlanmasında hem de etkene yönelik antibiyoterapinin başlanmasında yol gösterici olacaktır.

Tedavinin amacı infeksiyonun eradikasyonu ve eklem ağrısız, fonksiyonel olmasını sağlamaktır. Tedavi iki komponentten oluşur: [1] cerrahi yaklaşım, [2] antibiyoterapi. Erken tanı konulması invazif girişimleri azaltacağı gibi antibiyoterapinin başarısını da artıracaktır. Etkenin ne olduğunun bilinmesi de, doğru ve yeterli sürede antibiyotik kullanımını sağlayacaktır.

Cerrahi seçim, patojenin virülansı ve duyarlılığı, semptomların süresi, implantın stabilitesi, çevre dokunun durumu (kemik stoğu), epidemiyolojik veriler (cerrahi uygulanan yer, işlem ve cerrahi ekip ya da merkezin relaps oranları, etkenler ve mortalite açısından) ve cerrahin deneyimiyle belirlenir (1,13,34).

## Cerrahi Yaklaşım

Geleneksel yaklaşım, iki aşamalı protez değişimiyle birlikte uygun antimikrobiyal tedavidir. İki aşamalı revizyonda, protez yerleştirme öncesinde antibiyoterapinin başlanması, sonraki iki haftalık antibiyotiksiz dönemde infeksiyon bulgularının olmaması durumunda son aşamaya geçilmesi gerekir. Bu nedenle zaman alıcı ve sonuçta fonksiyonel yeteneğin her zaman tam kazanılmadığı bir yaklaşımdır. Burada hasta seçimi çok önemlidir. Genelde tek veya iki aşamalı girişimlerin başarısı benzer (sırasıyla %88 ve %85) gibi görülmeyle birlikte iki yöntemin karşılaştırıldığı bir seride tek aşamalı prosedürlerin uygulandığı hastaların düşük ve orta derecede infeksiyonu olanlardan seçildiği ve bu seride metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA)'un etken olma oranının %24 olduğu ve bu durumun yanıltıcı olabileceği belirtilmiştir (2). İki aşamalı yaklaşımlarda çalışmaya dahil edilen olgular, yumuşak doku infeksiyonlarının şiddetli olduğu, fistül ağız olan ve MRSA'nın %68 oranında etken olduğu olgulardır (2).

Hangi tedavi seçeneğine karar verilirse verilsin, agresif bir debridman, eğer yabancı cisim tekrar konulacak olursa ölü boşluk bırakılmadan iyi bir fiksasyon, mikrokoloni kontaminasyonlarını ve sonrasında yüzeyler üzerinde biyofilm oluşmasını engelleyecektir. Cerrahinin başarısını artıran diğer bir etken, antibiyotikli çimento kullanımıdır (tedavi başarısı, antibiyotiksiz çimento kullanılmayanlarda %86; antibiyotikli çimento kullanılanlarda %93) (34). Fakat kullanılan çimentonun biyofilm oluşması için uygun bir yüzey olduğu da unutulmamalıdır (35).

Yabancı cisim varlığı devam ettiği sürece agresif tedavi yaklaşımlarına rağmen klinik semptomlar tekrarlayabilir. Cerrahinin kontrindike olduğu durumlarda fonksiyonel protez gerekli değilse (yatağa bağımlı hastalar) veya ikinci aşama cerrahi reddeden olgularda protez çıkarılır.

Kalıcı protezlerin aksine implantla kırık fiksasyonu yapılmasında primer amaç, kırığın birleşmesidir. Bu nedenle implant infeksiyonlarında mikroorganizmanın tamamen eradikasyonu her zaman gerekli olmayabilir. Kolonize implant, kemik iyileşmesi tamamlanır tamamlanmaz çıkarılır ve riskin ortadan kalkmasıyla antibiyoterapi çok daha başarılı olur.

**İmplant çıkarılmadan debridman/hayat boyu süpresyon tedavisi:** Eklem fonksiyon kazanmasının önemli olmadığı yatağa bağımlı ve sürekli bakım isteyen hastalarda ve cerrahi reddeden veya anestezi alması kontraindikasyon hastalarda cerrahi girişim yapılmaksızın uygulanan bir yaklaşımdır. Klinik tablo kontrol altına alınabilir; fakat enfeksiyon eradike edilemez ve klinik semptomlar antibiyotik kesildikten sonra %80'in üstünde tekrarlar (1).

Protezin yerinde kalıp debridman yapılması belli hasta gruplarında seçilir. Üç haftadan daha kısa süreli semptomları olan, implantı stabil, yumuşak dokuda enfeksiyon bulgusu olmayanlarda ya da sınırlı enfeksiyon bulguları varlığında (fistül ve apseleri olmayanlar) ve biyofilm üretmeyen mikroorganizmalar etkense veya etken mikroorganizmaya karşı etkin uygun antibiyotik seçeneği varsa tercih edilmelidir (1,13). Bu koşulların hepsi mevcutsa bu yaklaşımın başarı oranı %50-70'tir. Tedavi başarısızlığına etki eden risk faktörleri semptomların başlangıcından bu yana geçen süre (sekiz günden uzun) ve fistül olmasıdır. Gecikmiş olgularda (üç aydan beri devam eden) protezin çıkarıldığı tedavi seçenekleri önerilmelidir.

**Tek aşamalı revizyon:** Aynı seansta eski implantın çıkarılıp gerekli debridman yapıldıktan sonra yenisinin yerleştirilmesidir. Bu yaklaşım komşu yumuşak dokuların durumu iyiyse, fistül yoksa, etken tedavisi zor bir mikroorganizma değilse, hastanın ciddi bir komorbiditesi yoksa düşünülmelidir. Başarı oranı antibiyotikli çimento-boncuk uygulanmamışsa %55-60, uygulanmışsa %80-85'tir (34). Hasta ikinci bir cerrahi prosedüre maruz kalmaz; daha kısa süreli hastane yatışı sağlanır ve tedavi maliyeti düşürülür.

Gentamisin, vankomisin ve teikoplanin çimento içerisinde en sık eklenen antibiyotiklerdir (36). Kemik çimentosunun hazırlık aşamasında toz ve sıvı komponentleri karıştırılırken yüksek ısı oluşturması nedeniyle antibiyotik bu ısıda stabil kalması, iyi bağlanması ve çimentonun mekanik özelliklerinin bozulmasına (kolay kırılabilirlik gibi) neden olmaması gerekir (37). Antibiyotikli çimentonun kullanılması orta şiddette enfeksiyonda tek aşamalı revizyona izin verir. Bu uygulama iki aşamalı prosedürden daha az fonksiyon kaybı ve daha az riskle maruz kalma açısından avantajlı fakat enfeksiyon kontrolünde daha başarısızdır.

**İki aşamalı revizyon:** Protezin çıkarılıp antibiyoterapi tamandıktan sonra ikinci bir cerrahi prosedürle yenisinin implante edilmesidir. Tedavisi zor etkenlerle enfeksiyon, fistül, geniş yumuşak doku tutulumu, apse varlığı ve iyi kemik rezervinin olmaması gibi durumlarda uygulanır. Başarı oranı antibiyotikli çimento kullanılmazsa %71-85, kullanılırsa %88-93'tür (35). Fakat zahmetli, maliyeti yüksek iki cerrahi girişim geçirmesi nedeniyle hasta morbidite ve mortalitesinin yüksek olduğu bir yaklaşımdır. İki prosedür arasında geçen süre mikroorganizmanın tedavi süresine göre belirlenir. Etken zor tedavi edilen bir mikroorganizma değilse 2-4 hafta gibi kısa süreli antibiyotik verilir ve geçici bir süre antimikrobiyal emdirilmiş kemik çimentosuyla stabilite sağlanır veya ekstremitede uzunluğunu korumak için eksternal fiksator kullanılır. Eğer tedavisi zor bir mikroorganizmayla (MRSA, *P. aeruginosa*, çok ilaca dirençli Gram-negatif basiller, enterokok veya mantar gibi) sekiz hafta gibi daha uzun süreli antibiyotik uygulanması gerekir ve yabancı cisim varlığını ortadan kaldırmak için

çimento kullanılmaması tedavi başarısını artıracaktır (35). İkinci cerrahi aşamada alınacak örneklerde üremeyi baskılamak için antibiyotik tedavisi reimplantasyondan iki hafta önce kesilir. Mikrobiyolojik inceleme için açılan bölgeden en az üç doku örneği alınmalıdır. Revizyon cerrahisinde perioperatif profilaksi, örnekler alınmadan başlanmamalıdır. Reimplantasyon sonrası tedavi tekrar başlanır ve eğer kültür sonuçları negatif olursa tedavi kesilir. Aksi halde kalça için üç ay, diz için altı ay tedaviye devam edilir (1,13).

**Protezin çıkarılması:** İmplant değişimiyle fonksiyonel düzelme beklenmiyorsa veya ikinci operasyon için bir kontraindikasyon varsa, dirençli mikroorganizmaların etken olması, konağın ciddi immün yetmezliği, başka bir hastalık nedeniyle yaşam beklentisinin kısa (malignite) veya damar içi madde bağımlılarında olduğu gibi tedaviye uyumun düşük olacağı durumlarda uygulanan bir yöntemdir. Yabancı cisim tamamen uzaklaştırıldığı için tedavi başarısı %90 civarındadır (1,13).

**Artrodez:** Protez eklem çıkarıldıktan sonra eklem durdurulması işlemidir. Antibiyotik direnci yüksek patojen, ekstensör mekanizmanın destrüksiyonu ve tek eklem hastalığında uygulanabilir. Enfeksiyonla mücadelede başarı oranı %56-81'dir (1). Başarıyı artıran faktörlerden biri bu işlemin de iki aşamalı olmasıdır. Ağrılı eklem rahatlatılması ve fonksiyon kazanması açısından kötü bir yaklaşımdır.

**Ampütasyon:** Hayatı tehdit eden enfeksiyon, ciddi yumuşak doku ve kemik stoğu kaybı, vasküler yaralanma, ciddi dolaşım bozukluğu, multipl revizyon yapılmasına rağmen enfeksiyonun kontrol altına alınamaması gibi durumlarda indikasyonu vardır. Tüm primer diz artroplastilerinin %0.02-0.18'inde, infekte diz operasyonlarının %6'sında bu tedavi seçeneği uygulanmak zorunda kalınabilir (1).

### Antibiyoterapi

Protez enfeksiyonlarının tedavisi uygun cerrahi ve uzun süreli antibiyotik tedavisini gerektirir. Antibiyotik seçimi enfeksiyonun süresi, patogenezi, implantın stabilitesi, patojenin duyarlılığı ve çevre yumuşak dokunun durumuna bağlıdır.

$\beta$ -laktam veya glikopeptid bir antibiyotikle kinolon, rifampisin, minosiklin, klindamisin, fusidik asid, trimetoprim-sülfametoksazol kombinasyonları tercih edilebilir. Etkenler ve seçilecek antibiyotik seçenekleri Tablo 1'de verilmiştir. Antibiyotik seçiminde kritik noktayı, etken ve duyarlılığı oluşturur. Protezi kalacak hastalarda tedavi süresi, kalça için üç ay, diz için altı aydır. Reimplantasyon yapılmadan en az iki hafta önce antibiyotikler kesilmelidir. Tedavi ilk 2-4 hafta parenteral, sonra oral olarak planlanabilir. Pre-peri-post-operatif örneklerde üreme yoksa tüm tedavi süresi altı haftaya tamamlanır (38). Perioperatif olarak alınan kültürde üreme devam ediyorsa tedavi, diz için altı ay, kalça için üç ay olarak belirlenmelidir.

Linezolid, MRSA ve vankomisine dirençli enterokoklar (VRE) dahil Gram-pozitif koklara etkin bir antibiyotiktir. Bir çalışmada linezolid 20 olguda 276 gün izlenmiş ve %55 klinik kür gözlenmiştir. Dört haftadan daha uzun süreli kullanımını sonrasında geri dönüşümlü myelosüpresyon ve geri dönüşümsüz periferik nöropati en önemli yan etkileridir (13).

Daptomisin, benzer etkinliğe sahip, fakat avantaj olarak bakteriyemilerde bakterisid etkinliği nedeniyle öne çıkmış bir sıklık lipopeptiddir. Yavaş çoğalan stafilokoklara *in vitro* et-



**Tablo 1. Protez İnfeksiyonlarında Antibiyotik Seçenekleri**

Mikroorganizma	Antibiyotik	Doz
<b>S. aureus veya koagülaz-negatif stafilocoklar</b>		
Metisiline duyarlı	<i>Başlangıç tedavisi en az 2 hafta:</i> Sefazolin + rifampisin <i>Tedavinin devamında:</i> Rifampisin + levofloksasin	4x2 gr İV + 600 mg PO 600 mg PO + 2x500 mg PO
Metisiline dirençli	Vankomisin + rifampisin Teikoplanin + rifampisin	4x500 mg İV + 600 mg PO 1x400 mg İV + 600 mg PO
<b>Streptokoklar</b>		
	Penisilin G Ampisilin Seftriakson	4x6 milyon ünite İV 4x2 gr İV 2x1 gr İV
<b>Enterokoklar</b>		
Penisiline duyarlı	Penisilin G Ampisilin <i>Kombinasyon:</i> Aminoglikozid	4x6 milyon ünite İV 4x2 gr İV Gentamisin 1x160 mg İV
Penisiline dirençli	Vankomisin + rifampisin Teikoplanin + rifampisin	4x500 mg İV + 600 mg PO 1x400 mg İV + 600 mg PO
Vankomisine dirençli	Daptomisin Linezolid* Tigesiklin*	1x4 mg/kg İV 2x600 mg İV 2x50 mg İV
<b>Enterik basiller</b>		
ESBL <sup>†</sup> -negatif	Siprofloksasin Seftriakson	2x400 mg İV <i>İdame:</i> 750 mg PO 2x1 gr İV
ESBL-pozitif	Ertapenem* Tigesiklin*	1x1 gr İV 2x50 mg İV
<b>P. aeruginosa ve diğer nonfermentatifler</b>		
	Seftazidim Piperasilin-tazobaktam İmipenem/meropenem <i>Kombinasyon:</i> Siprofloksasin/amikasin	3x2 gr İV 3x4.5 gr İV 4x500 mg İV / 3x1 gr İV 2x400 mg İV / 1x1 gr İV

\*Klinik çalışmalarla desteklenmemiştir ve ruhsatlandırılmamıştır. <sup>†</sup>Genişlemiş spektrumlu β-laktamaz.

kinliği düşüktür ve protez infeksiyonlarında vankomisin veya teikoplaninle benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir (13).

Tigesiklin, glisilsiklin yapısında, hem Gram-pozitif hem de Gram-negatif etkinliği olan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. MRSA, VRE, *Acinetobacter* ve genişlemiş spektrumlu β-laktamaz (ESBL) üreten enterik basillere etkin olması, yumuşak doku infeksiyonlarında ve intra-abdominal infeksiyonlarda kullanılmasına karşın bakteriyostatik etkili olması nedeniyle bakteriyemiyle seyreden ciddi infeksiyonlarda kullanımı kısıtlıdır.

Rifampisin, yavaş üreyen ve biyofilm içindeki mikroorganizmalara etkin olmasına karşın, kolay direnç gelişimi nedeniyle tek başına kullanılmamalı, kombinasyon tedavisinde yer almalıdır. İmplant varlığında iyi bir seçenek olmakla birlikte implant olmadığında kullanımı tartışmalıdır.

Kinolonlar iyi biyoyararlanımları, aktivite ve güvenilirliği nedeniyle idealdir; ancak MRSA'nın etken olduğu durumlarda etkin değildirler. Rifampisin ve üçüncü ve dördüncü kuşak kinolonlar intraselüler alana iyi geçerler ve buradaki metisiline duyarlı stafilocokların tedavisinde kullanılır. MRSA infek-

siyonlarının tedavisinde halen en sık kullanılan antibiyotikler vankomisin ve teikoplanindir. Özellikle teikoplanin ayaktan parenteral tedaviye olanak vermesi nedeniyle uzun süreli kullanım için iyi bir seçenektir.

Sonuç olarak, protez eklem infeksiyonlarının tanı ve tedavisi zor, uzun bir süreçtir. Tek başına klinik ve laboratuvar olarak kullanılan testlerin hiçbiri ideal tanı yöntemi değildir. En iyi yaklaşım için tanı koyma aşamasında, hastaya göre planlanmış görüntüleme yöntemlerini takiben mikrobiyolojik ve histolojik değerlendirme için örnek almak amacıyla aspirasyon veya cerrahi girişim yapılmasıdır. Tedavi yaklaşımı hastaya göre seçilmeli, değerlendirme yapılırken eklem işlevi, hastanın komorbiditeleri ve tedaviden beklentiler göz önüne alınmalıdır. Uygun antibiyoterapi etkenin izole edilmesini takiben hassasiyet testlerine göre verilecek olmalıdır. Bu da her zaman mümkün olmadığı için ampirik tedavi epidemiyolojik veriler ve risk faktörleri değerlendirilerek planlanmalıdır.

#### **Çıkar Çatışması**

Yazar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

## Kaynaklar

1. Trampuz A, Zimmerli W. Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly*. 2005; 135(17-18): 243-51.
2. Trampuz A, Widmer AF. Infections associated with orthopedic implants. *Curr Opin Infect Dis*. 2006; 19(4): 349-56. [\[CrossRef\]](#)
3. Zimmerli W. Infection and musculoskeletal conditions: prosthetic-joint-associated infections. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006; 20(6): 1045-63. [\[CrossRef\]](#)
4. Sun F, Qu F, Ling Y, et al. Biofilm-associated infections: antibiotic resistance and novel therapeutic strategies. *Future Microbiol*. 2013; 8(7): 877-86. [\[CrossRef\]](#)
5. Stewart PS, Costerton JW. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet*. 2001; 358(9276): 135-8. [\[CrossRef\]](#)
6. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*. 1999; 284(5418): 1318-22. [\[CrossRef\]](#)
7. Tack KJ, Sabath LD. Increased minimum inhibitory concentrations with anaerobiosis for tobramycin, gentamicin, and amikacin, compared to latamoxef, piperacillin, chloramphenicol, and clindamycin. *Chemotherapy*. 1985; 31(3): 204-10. [\[CrossRef\]](#)
8. Ceri H, Olson ME, Stremick C, Read RR, Morck D, Buret A. The Calgary Biofilm Device: new technology for rapid determination of antibiotic susceptibilities of bacterial biofilms. *J Clin Microbiol*. 1999; 37(6): 1771-6.
9. McPherson EJ, Tontz W Jr, Patzakis M, et al. Outcome of infected total knee utilizing a staging system for prosthetic joint infection. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 1999; 28(3): 161-5.
10. Aslam S, Reitman C, Darouiche RO. Risk factors for subsequent diagnosis of prosthetic joint infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010; 31(3): 298-301. [\[CrossRef\]](#)
11. Geipel U. Pathogenic organisms in hip joint infections. *Int J Med Sci*. 2009; 6(5): 234-40. [\[CrossRef\]](#)
12. Sendi P, Rohrbach M, Graber P, Frei R, Ochsner PE, Zimmerli W. Staphylococcus aureus small colony variants in prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis*. 2006; 43(8): 961-7. [\[CrossRef\]](#)
13. Del Pozo JL, Patel R. Infection associated with prosthetic joints. *N Engl J Med*. 2009; 361(8): 787-94. [\[CrossRef\]](#)
14. Bottner F, Wegner A, Winkelmann W, Becker K, Erren M, Götze C. Interleukin-6, procalcitonin and TNF-alpha: markers of peri-prosthetic infection following total joint replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2007; 89(1): 94-9. [\[CrossRef\]](#)
15. Bilgen O, Atici T, Durak K, Karaeminoğullari O, Bilgen MS. C-reactive protein values and erythrocyte sedimentation rates after total hip and total knee arthroplasty. *J Int Med Res*. 2001; 29(1): 7-12. [\[CrossRef\]](#)
16. Schinsky MF, Della Valle CJ, Sporer SM, Paprosky WG. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2008; 90(9): 1869-75. [\[CrossRef\]](#)
17. 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. *Am J Med*. 2004; 117(8): 556-62. [\[CrossRef\]](#)
18. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med*. 2007; 357(7): 654-63. [\[CrossRef\]](#)
19. Piper KE, Jacobson MJ, Cofield RH, et al. Microbiologic diagnosis of prosthetic shoulder infection by use of implant sonication. *J Clin Microbiol*. 2009; 47(6): 1878-84. [\[CrossRef\]](#)
20. Dora C, Altwegg M, Gerber C, Böttger EC, Zbinden R. Evaluation of conventional microbiological procedures and molecular genetic techniques for diagnosis of infections in patients with implanted orthopedic devices. *J Clin Microbiol*. 2008; 46(2): 824-5. [\[CrossRef\]](#)
21. Rieger UM, Pierer G, Lüscher NJ, Trampuz A. Sonication of removed breast implants for improved detection of subclinical infection. *Aesthetic Plast Surg*. 2009; 33(3): 404-8. [\[CrossRef\]](#)
22. Ersoz G, Uguz M, Oztuna V. Using of sonication of bone or removed orthopaedic prostheses for diagnosis of infection after surgery [Abstract]. In: *Abstracts of 19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (Helsinki, Finland, May 16-19, 2009). Basel, Switzerland: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2009: P868.
23. Trampuz A, Piper KE, Hanssen AD, et al. Sonication of explanted prosthetic components in bags for diagnosis of prosthetic joint infection is associated with risk of contamination. *J Clin Microbiol*. 2006; 44(2): 628-31. [\[CrossRef\]](#)
24. Vandercam B, Jeumont S, Cornu O, et al. Amplification-based DNA analysis in the diagnosis of prosthetic joint infection. *J Mol Diagn*. 2008; 10(6): 537-43. [\[CrossRef\]](#)
25. Dora C, Altwegg M, Gerber C, Böttger EC, Zbinden R. Evaluation of conventional microbiological procedures and molecular genetic techniques for diagnosis of infections in patients with implanted orthopedic devices. *J Clin Microbiol*. 2008; 46(2): 824-5. [\[CrossRef\]](#)
26. Lieberman JR, Huo MH, Schneider R, Salvati EA, Rodi S. Evaluation of painful hip arthroplasties. Are technetium bone scans necessary? *J Bone Joint Surg Br*. 1993; 75(3): 475-8.
27. Love C, Marwin SE, Palestro CJ. Nuclear medicine and the infected joint replacement. *Semin Nucl Med*. 2009; 39(1): 66-78. [\[CrossRef\]](#)
28. Palestro CJ, Love C, Schneider R. The evolution of nuclear medicine and the musculoskeletal system. *Radiol Clin North Am*. 2009; 47(3): 505-32. [\[CrossRef\]](#)
29. Gómez-Luzuriaga MA, Galán V, Villar JM. Scintigraphy with Tc, Ga and In in painful total hip prostheses. *Int Orthop*. 1988; 12(2): 163-7. [\[CrossRef\]](#)
30. Pakos EE, Koumoullis HD, Fotopoulos AD, Ioannidis JP. Osteomyelitis: antigranulocyte scintigraphy with 99mTc radiolabeled monoclonal antibodies for diagnosis-meta-analysis. *Radiology*. 2007; 245(3): 732-41. [\[CrossRef\]](#)
31. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Corstens FH, Oyen WJ. Imaging of infectious diseases using [<sup>18</sup>F] fluorodeoxyglucose PET. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 52(1): 17-29.
32. van der Bruggen W, Bleeker-Rovers CP, Boerman OC, Gotthardt M, Oyen WJ. PET and SPECT in osteomyelitis and prosthetic bone and joint infections: a systematic review. *Semin Nucl Med*. 2010; 40(1): 3-15. [\[CrossRef\]](#)
33. Kwee TC, Kwee RM, Alavi A. FDG-PET for diagnosing prosthetic joint infection: systematic review and metaanalysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35(11): 2122-32. [\[CrossRef\]](#)
34. Langlais F, Belot N, Ropars M, Thomazeau H, Lambotte JC, Cathelineau G. Antibiotic cements in articular prostheses: current orthopaedic concepts. *Int J Antimicrob Agents*. 2006; 28(2): 84-9. [\[CrossRef\]](#)
35. Winkler H. Rationale for one stage exchange of infected hip replacement using uncemented implants and antibiotic impregnated bone graft. *Int J Med Sci*. 2009; 6(5): 247-52. [\[CrossRef\]](#)
36. McPherson EJ, Lewonowski K, Dorr LD. Techniques in arthroplasty. Use of an articulated PMMA spacer in the infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 1995; 10(1): 87-9. [\[CrossRef\]](#)
37. Greene N, Holtom PD, Warren CA, et al. In vitro elution of tobramycin and vancomycin polymethylmethacrylate beads and spacers from Simplex and Palacos. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 1998; 27(3): 201-5.