
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı Gözüyle Protez İnfeksiyonlarına Yaklaşım

Haluk ERAKSOY

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Klimik Derneği Bilimsel Toplantısı:
Protez İnfeksiyonlarına Yaklaşım
(17 Nisan 2015, Muğla)

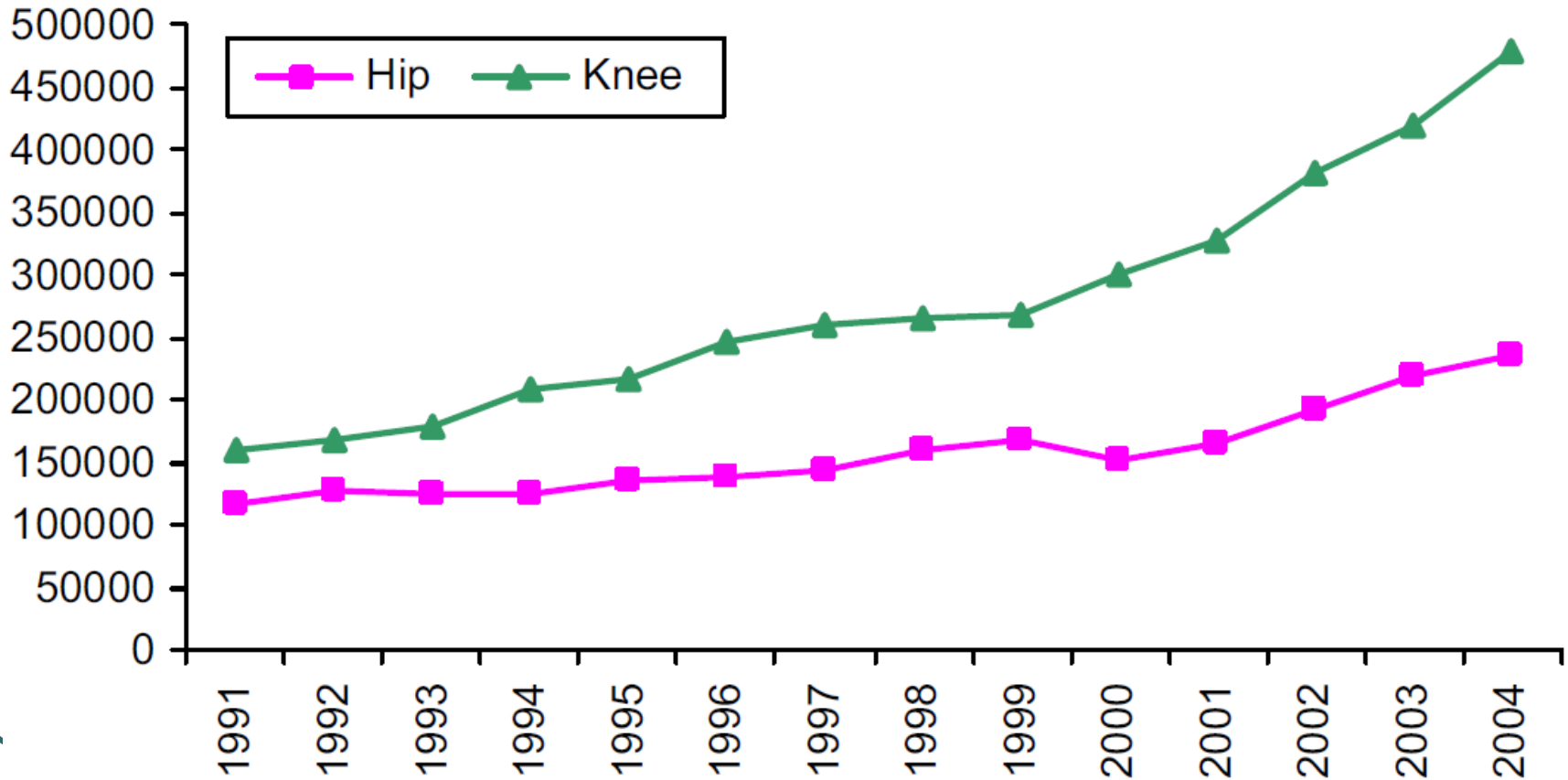
Protez Eklem İnfeksiyonu

- **Prosthetic joint infection (PJI)**
- Prostetik eklem infeksiyonu
- **Joint prosthesis infection**
- Eklem protezi infeksiyonu
- **Periprosthetic infection**
- Periprostetik (protez çevresi) infeksiyon

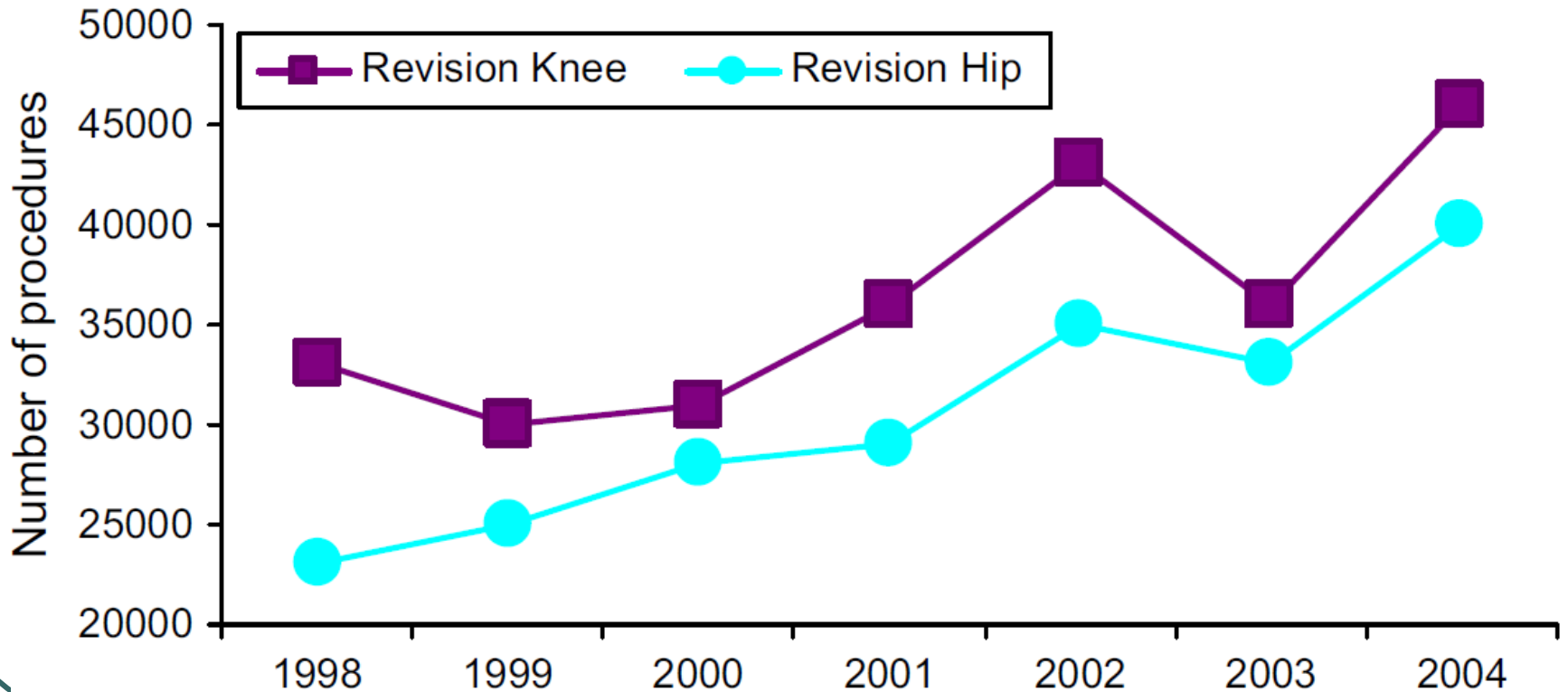
Protez Eklem Replasmanları (Artroplastik Türleri)

- Diz
- Kalça
- Omuz
- Dirsek
- Ayak bileği

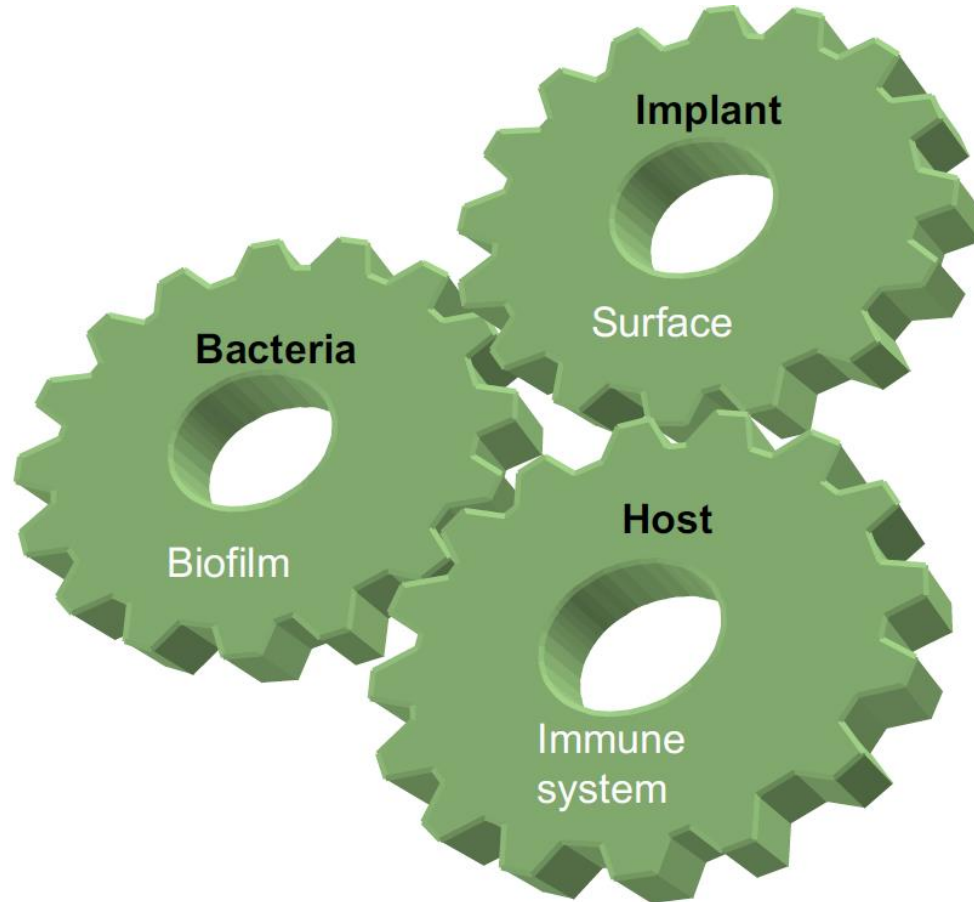
ABD'de Kalça ve Diz Artroplastisi



ABD'de Diz ve Kalça Protezi Revizyonları



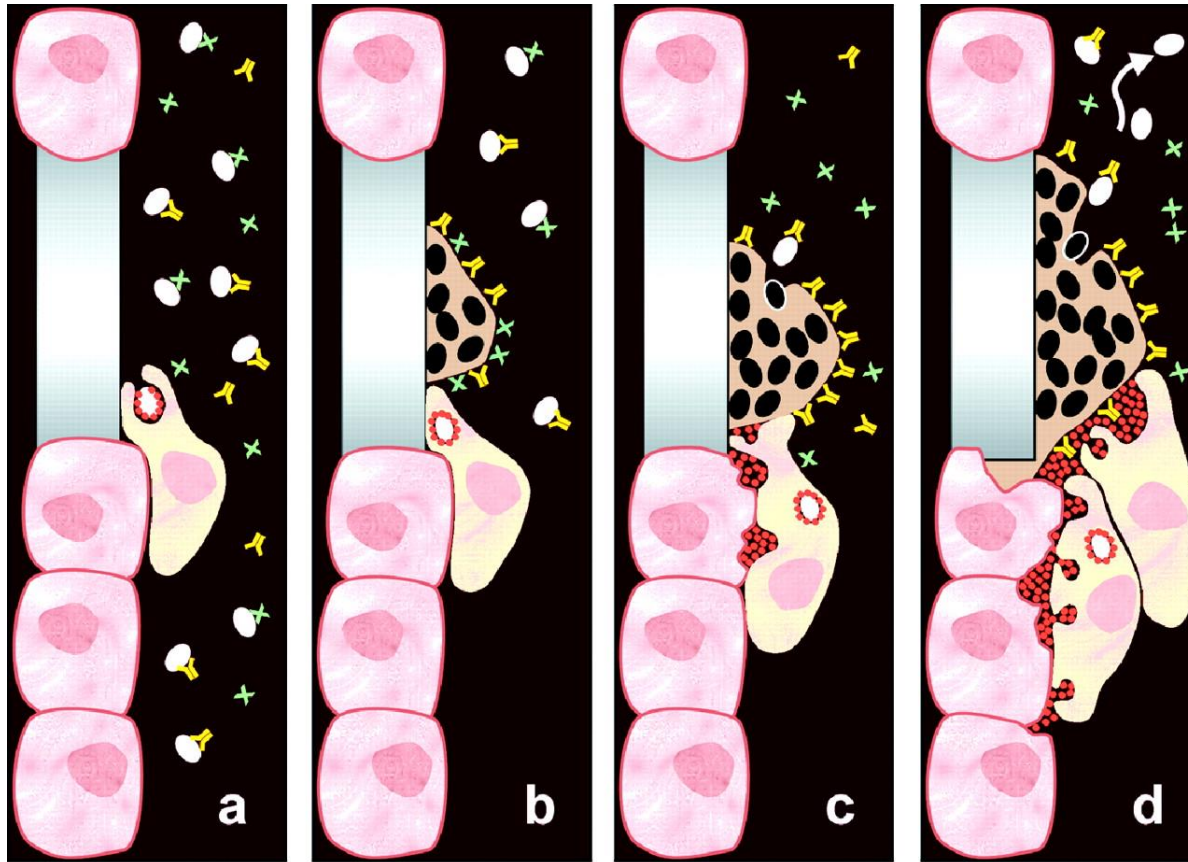
Protez Eklem İnfeksiyonu: Patogenez



Protez Eklem İnfeksiyonu: Patogenez

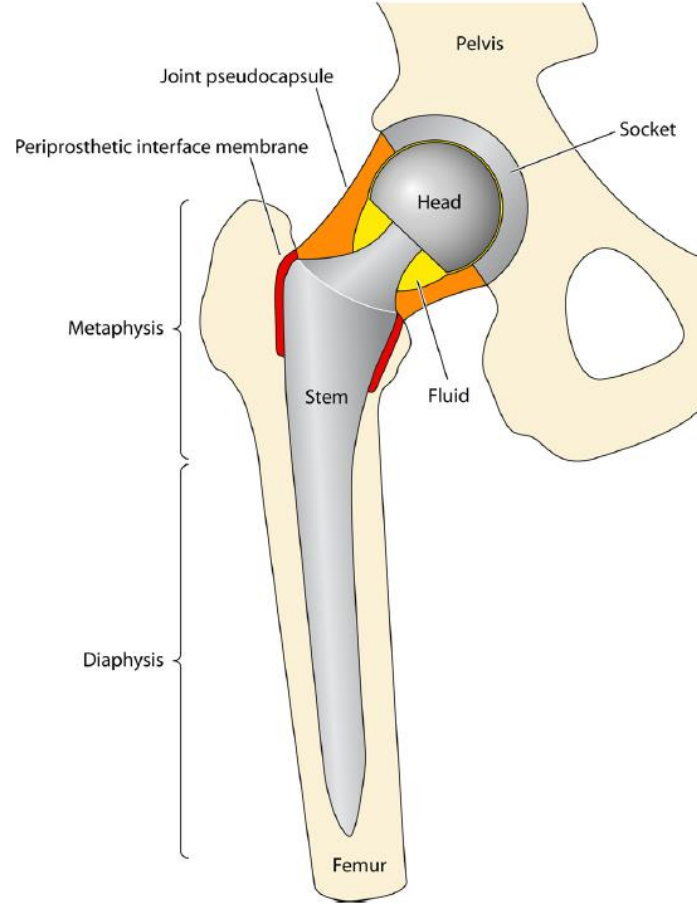
- **Intraoperatif:** Cerrahi alanın kontaminasyonu (direkt ya da aerosolize)
- **Komşuluk:** Yakındaki bir deri ve yumuşak doku enfeksiyonu ya da açık kırık gibi bir penetran travma (direkt ya da lenfojen yayılma)
- **Hematojen:** Uzaktaki bir enfeksiyon odağı

Protez Eklem İnfeksiyonu: Biyofilm Oluşumu



× Antibiotic Y Antibody ● Planktonic cell ● Biofilm cell ● Phagocyte enzymes

Total Kalça Artroplastisi: Şematik Görünüm



Protez Eklem İnfeksiyonları: Etyoloji

Gram-pozitif koklar (%65)

- ✓ Koagülaz-negatif stafilokoklar
- ✓ *Staphylococcus aureus*
- ✓ *Streptococcus* türleri
- ✓ *Enterococcus* türleri

Aerop Gram-negatif çomaklar (%6)

- ✓ *Enterobacteriaceae*
- ✓ *Pseudomonas aeruginosa*

Anaeroplara (%4)

- ✓ *Propionibacterium* türleri
- ✓ *Peptostreptococcus* türleri
- ✓ *Finnegoldia magna*

Polimikrobik (%20)

Kültür negatif (%7)

Mantarlar (%1)

Protez Eklem İnfeksiyonu İçin Risk Faktörleri: Hastaya İlişkin

Sistemik

- İleri yaş
- Obezite
- Diabetes mellitus
- Steroid kullanımı
- Malignite
- Romatoid artrit

Yerel

- Aynı eklemden daha önce artroplastiden geçirilmiş olması
- Artroplastinin kırık için uygulanması
- Eklem türü (diz > kalça)
- Perioperatif yara komplikasyonları (yüzeyel yara enfeksiyonu, hematoma ya da persistan yara drenajı)

Protez Eklem İnfeksiyonu İçin Risk Faktörleri: Operasyona İlişkin

- ASA skoru ≥ 3
- Ameliyat süresi ≥ 3 saat
- Yaranın kontamine ya da kirli olması
- Sistemik antibiyotik profilaksisi yapılmaması
- Antibiyotikli çimento kullanılmaması

Protez Eklem İnfeksiyonunda Başlangıç Belirtileri

| Belirti | % |
|----------------------------------|----------|
| Eklem ağrısı | 95 |
| Ateş | 43 |
| Periartiküler şişlik | 38 |
| Yara ya da deriden sinüs drenajı | 32 |

Protez Eklem İnfeksiyonu: Tanı Ölçütleri

- Protezle bağlantılı sinüs traktüsü
- ≥ 2 kültürde aynı mikroorganizmanın izole edilmesi
- Protez çevresinde pürülans
- Histopatolojik incelemede periprostetik dokuda akut inflamasyon
- Tek kültürde herhangi bir mikroorganizmanın üretilmesi
- Tek kültürde virülan bir mikroorganizmanın üretilmesi
- Sinovya sıvısında lökosit sayısının artması
- Sinovya sıvısında (++) pozitif lökosit esteraz testi
- Sinovya sıvısında nötrofil oranının artması
- Serum ESR ve CRP değerlerinin artması

İnfekte Diz Protezi



İnfekte Kalça Protezi



İnfekte Omuz Protezi



Protez Eklem İnfeksiyonu İçin Tanı Ölçütü Öneren Kuruluşlar

- Musculoskeletal Infection Society (MSIS)
- The International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection
 - ❖ MSIS
 - ❖ European Bone and Joint Infection Society (EBJIS)
 - ❖ >160 Dernek
- Infectious Diseases Society of America (IDSA)

Protez Eklem İnfeksiyonu: Tanı Ölçütleri

| Ölçüt | Musculoskeletal Infection Society | | International Consensus Meeting on PJI | | Infectious Diseases Society of America | |
|--|-----------------------------------|--------------------|--|--------------------|--|--------------------|
| | Kesin Kanıt | Destekleyici Kanıt | Kesin Kanıt | Destekleyici Kanıt | Kesin Kanıt | Destekleyici Kanıt |
| Protezle bağlantılı sinüs traktüsü | X | | X | | X | |
| ≥2 kültürde aynı mikroorganizmanın izole edilmesi | X | | X | | X | |
| Protez çevresinde pürülans | | X | | | X | |
| Histopatolojik incelemede periprotetik dokuda akut inflamasyon | | X | | X | | X |
| Tek kültürde herhangi bir mikroorganizmanın üretilmesi | | X | | X | | |
| Tek kültürde virülan bir mikroorganizmanın üretilmesi | | | | | | X |
| Sinovya sıvısında lökosit sayısının artması | | X | | X | | |
| Sinovya sıvısında nötrofil oranının artması | | X | | X | | |
| Serum ESR ve CRP değerlerinin artması | | X | | X | | |

Protez Eklem İnfeksiyonları: Sınıflandırma

Başlangıç zamanına göre

- **Erken infeksiyon: 0-3 ay**
- **Gecikmiş infeksiyon: 3-24 ay**
- **Geç infeksiyon: >24 ay**

Erken İnfeksiyon

- İlk 3 ayda içinde
- Sürekli ağrı, kızarıklık, şişlik
- Yara iyileşmesinde gecikme
- Büyük hematom
- Ateş
- Virülan mikroorganizmalar (MSSA, MRSA)

Gecikmiş İnfeksiyon (Düşük Dereceli)

- Ameliyattan 3-24 ay sonra
- Eklemde sürekli ya da şiddeti artan ağrı ve erken gevşeme
- Virülansı düşük mikroorganizmalar (koagülaz-negatif stafilokoklar, *Propionibacterium acnes*)

Geç İnfeksiyon

- Ameliyattan 2 yıldan daha uzun bir süre sonra
- Hematojen:
 - Deri
 - Solunum sistemi
 - Diş
 - Üriner sistem infeksiyonları

Protez Eklem İnfeksiyonları: Laboratuvar İncelemeleri

İnflamasyon Göstergeleri

- C-reaktif protein
- Eritrosit sedimentasyon hızı
- Lökosit sayımı
 - Ameliyat sonrası 2 hafta süreyle yükselebilir
 - ☛ Erken infeksiyon için özgül değil
 - Seri ölçümler yararlı olabilir
 - Normal değerler
 - ☛ Virülansı düşük bakterilere bağlı infeksiyon

Protez Eklem İnfeksiyonu Tanısında İnflamasyon Göstergeleri

| Test | Eşik Değer | Duyarlılık (%) | Özgüllük (%) | +LR | -LR | Tanısal "Odds" Oranı |
|---------------|-----------------|----------------|--------------|------|-----|----------------------|
| Lökosit | 11 000/ μ l | 45 | 87 | 3.5 | 0.6 | 5.5 |
| CRP | 10 mg/lt | 88 | 74 | 3.4 | 0.2 | 20.9 |
| ESR | 30 mm/saat | 75 | 70 | 2.5 | 0.4 | 7.0 |
| IL-6 | 10 pg/ml | 97 | 91 | 10.8 | 0.0 | 326.9 |
| Prokalsitonin | 0.3 ng/ml | 33 | 98 | 16.5 | 0.7 | 24.1 |

Protez Eklem İnfeksiyonları: Laboratuvar İncelemeleri

Sinovya Sıvısı İncelemesi

- Lökosit sayımı
- Lökosit formülü: Nötrofil oranı

Protez Eklem İnfeksiyonu Tanısında Sinovya Sıvısı İncelemesi

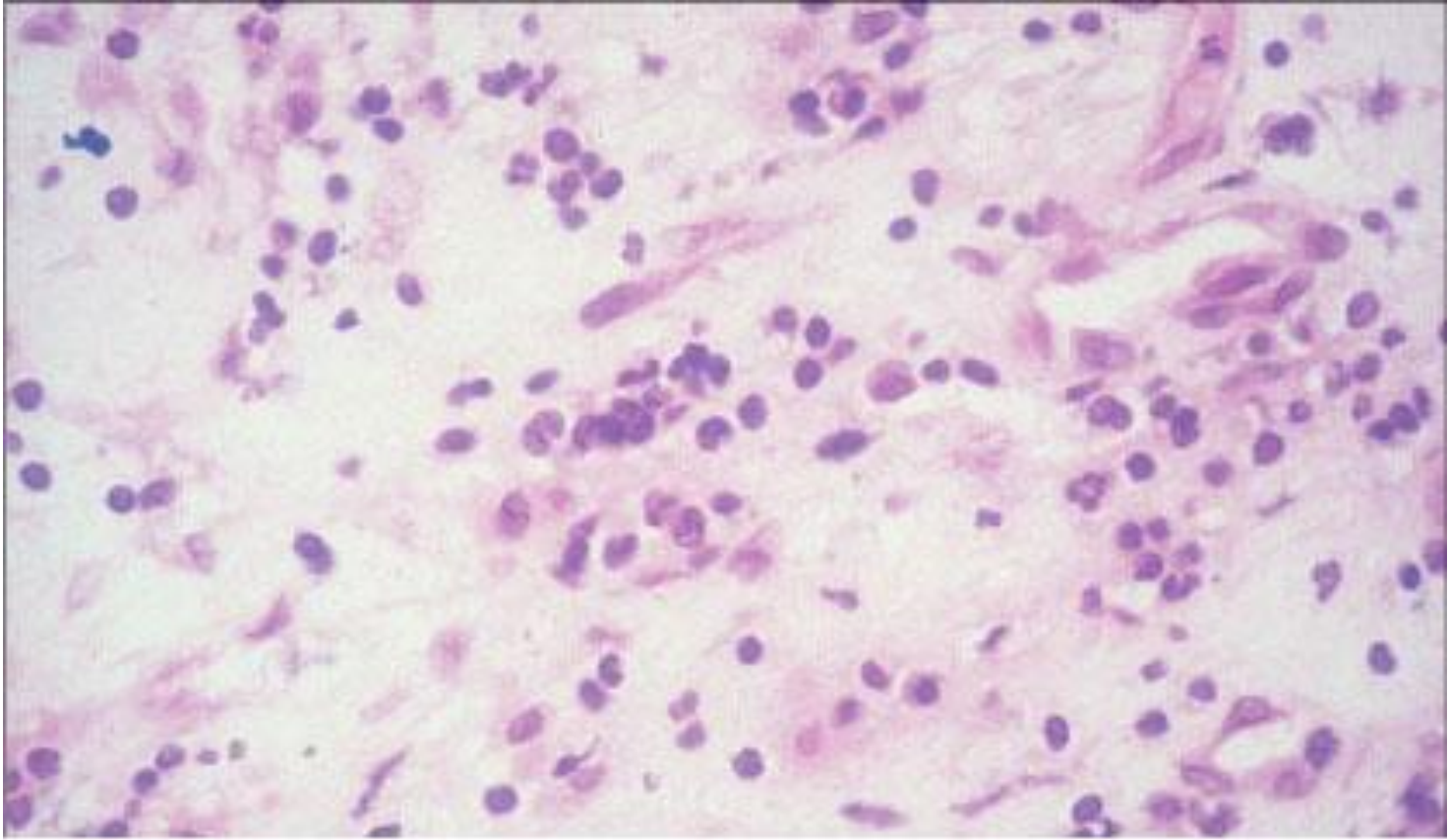
| Test | Eklem | Eşik Değer | Duyarlılık (%) | Özgüllük (%) | +LR | -LR | Tanısal "Odds" Oranı |
|----------------|----------------|-----------------|----------------|--------------|------|-----|----------------------|
| Hücre sayısı | Diz | 1 100/ μ l | 90.7 | 88.1 | 7.6 | 0.1 | 72.2 |
| Nötrofil oranı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

Protez Eklem İnfeksiyonları: Laboratuvar İncelemeleri

Histopatolojik İnceleme

- Duyarlılık: %94-98

Protez Eklem İnfeksiyonu: Histopatoloji

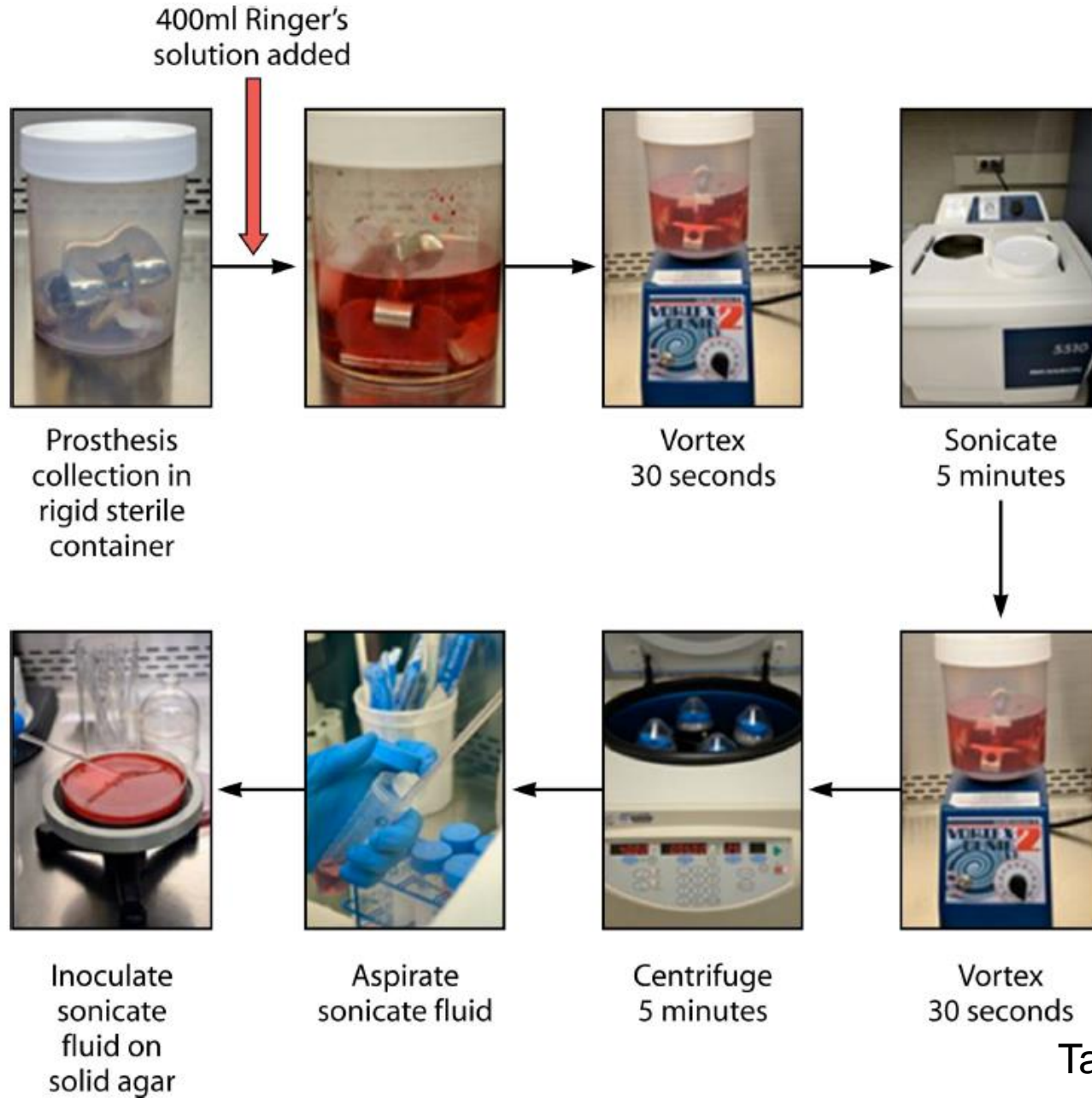


Protez Eklem İnfeksiyonları: Laboratuvar İncelemeleri

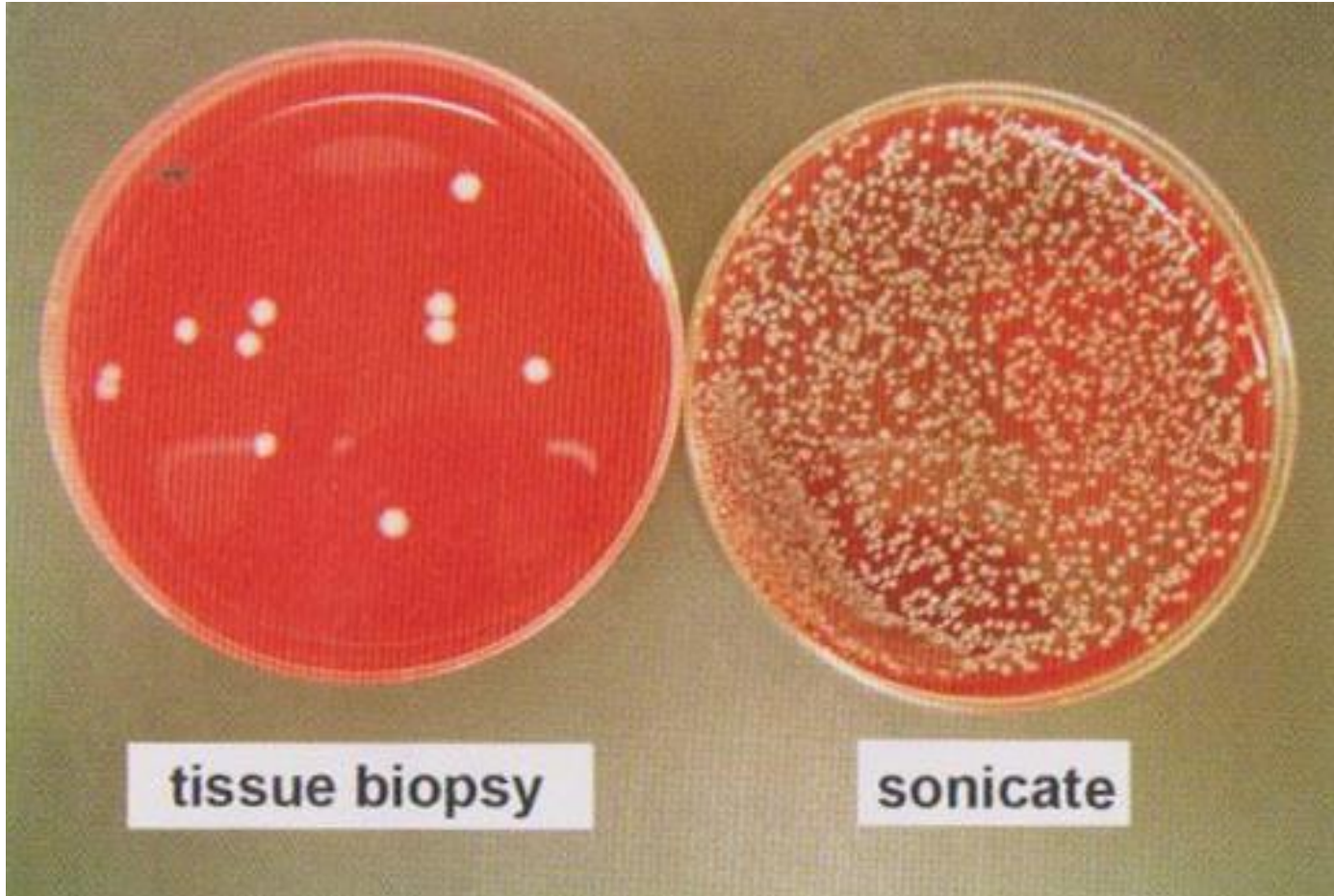
Mikrobiyolojik Yöntemler

- Kan kültürü
- Yara ya da sinüs ağzından sürüntü kültürü:
 - Kolonizan flora
- Derin örneklerin kültürü:
 - Artrotomi / artroskopi sırasında alınan periprostetik zar ya da aspirasyonla alınan sinovyal sıvı (en az 2 örnek)
- Protez sonikasyonundan sonra kültür
- Moleküler yöntemler: Yalancı pozitiflik

Vorteksleme ve Sonikasyon Teknolojisi



Protez Sonikasyonundan Sonra Kültür



Protez Eklem İnfeksiyonları: Görüntüleme Yöntemleri

Direkt radyografi

- **İnfeksiyon dışı nedenler:** periprostetik fraktür, artroplasti materyalinin fraktürü, dislokasyon
- **İnfeksiyon**
 - Periprostetik radyotransparans (kemik kaybı)
 - Protez parçalarının gevşemesi
 - Epanşman
 - Bitişik yumuşak dokuda gaz ya da sıvı koleksiyonu
 - Periostal yeni kemik oluşumu
- **Erken infeksiyon:** Özgül değil
- **Kronik (3-6 aydır süren) protez eklem infeksiyonu:**
Seri değişiklikler izlenebilir

Protez Eklem İnfeksiyonları: Görüntüleme Yöntemleri

- **Bilgisayarlı tomografi:** Normal ve anormal doku ayırımında daha iyi kontrast verir.
 - ✓ Metal implant: Artefakt verir
- **Manyetik rezonans görüntüleme:** Yumuşak dokular
 - ✓ Titanyum ve tantal implant: Güvenli
- **Ultrasonografi:** Epanşmanın gösterilmesi ve aseptik aspirasyon yapılması için

Protez Eklem İnfeksiyonları: Görüntüleme Yöntemleri

Nükleer Tıp Yöntemleri

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

Protez Eklem İnfeksiyonu Tanısında Görüntüleme

| Test | Eklem | Bulgu | Duyarlılık (%) | Özgüllük (%) | +LR | -LR | Tanısal "Odds" Oranı |
|--|------------------|--|----------------|--------------|-----|-----|----------------------|
| Direkt radyografi | Kalça | Radyotransparans ya da periostal yeni kemik yapımı | 75 | 28 | 1.0 | 0.9 | 1.2 |
| Üç fazlı kemik sintigrafisi | Geç kalça | Her üç fazda tutulum artışı | 88 | 90 | 8.8 | 0.1 | 66.0 |
| Kemik sintigrafisi / işaretli lökosit sintigrafisi | Geç kalça ve diz | Eklemdeki uyumsuzluğa ilişkin görüntüler | 64 | 70 | 2.1 | 0.5 | 4.1 |
| FDG-PET Sintigrafisi | Kalça ve diz | Çeşitli | 82.1 | 86.6 | 6.1 | 0.2 | 29.6 |

Protez Eklem İnfeksiyonunda Tedavi

Amaçlar

- İnfeksiyonun eradikasyonu
 - ✓ Biyofilm: Tam bir debridman
 - ✓ Uzun süreli antibiyotik kombinasyonu
- Mekanik eklem işlevinin korunması
- Psikolojik destek
 - ✓ Tanının kabullenilmesi zor

Protez Eklem İnfeksiyonunda Tedavi

İlkeler

- İmplant çıkarılacak mı? / yerinde mi bırakılacak?
- Hangi cerrahi strateji uygulanacak?
- Hangi antibiyotikler seçilecek?

Kararı etkileyen faktörler

- Hastalığın süresi, sorumlu etkenler, kemik ve yumuşak doku tutulumunun yaygınlığı, eşlik eden hastalıklar, cerrahi ekibin teknik yeterliliği, hastanın tercihi

İmplantlarla İlişkili İnfeksiyonlar: Tıbbi Tedavi İlkeleri

- **Metisiline duyarlı stafilokok** infeksiyonlarında, vankomisin kullanılmaz
- İnfeksiyonun etyolojisi belli değilse, ampirik tedavide **metisiline dirençli stafilokoklar** gözetilir
- İnfekte implant çıkarılmamışsa ya da monoterapiye yanıt yetersizse, tedaviye **rifampisin** eklenir

İmplantlarla İlişkili İnfeksiyonlar: Tıbbi Tedavi İlkeleri

- İmplant replasmanının ikinci aşamasında, ilk ameliyat sırasında izole edilen bakterilere etkili antibiyotikler seçilir
- Yeni implant makroskopik olarak infekte olduğu görülen bir alana yerleştirilirse, uzun süreli antibiyotik tedavisi uygulanır

İmplantlarla İlişkili İnfeksiyonlar: Cerrahi Tedavi İlkeleri

- *S. aureus* ve *Candida* gibi virülan mikroorganizmalar söz konusuysa, infeksiyonun şifa bulması için infekte implantın çıkarılması gerekebilir
- Koagülaz-negatif stafilokoklar söz konusuysa implantın çıkarılması gerekmeyebilir

İmplantlarla İlişkili İnfeksiyonlar: Cerrahi Tedavi İlkeleri

- Uygun antibiyotik tedavisine karşın yanıt alınamazsa, etyoloji ne olursa olsun, infekte implant çıkarılır
- İnfeksiyonun nüksetmemesi için, infekte implantın parçaları tümüyle çıkarılır
- Cerrahi replasmanın ikinci evresine geçmeden önce, infeksiyonun klinik (ve gerekirse mikrobiyolojik) bulgularının ortadan kalktığından emin olunmalıdır

Protez Eklem İnfeksiyonunda Cerrahi Tedavi

Amaçlar

- Apselerin drenajı ve ölü dokunun uzaklaştırılması
- Çok sayıda doku örnekleriyle tanının doğrulanması
- Dren konularak yumuşak dokuların primer kapanması

Protez Eklem İnfeksiyonunda Antimikrobik Tedavi

- Antibiyotik seçimi kültür sonuçlarına dayanmalıdır
- Antibiyotikler dokuda yüksek konsantrasyonlara ulaşmalıdır
- Yavaş çoğalan bakterilere ve biyofilmlere karşı etkili olmalıdır

Protez Eklem İnfeksiyonu Tedavisi: Antibiyotik Seçimi

| Bakteri | Yeğlenen Tedavi | Alternatif Tedavi | Kombinasyon |
|---|------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| Stafilokoklar | | Vankomisin, | Rifampisin* |
| Metisiline duyarlı | Sefazolin, Nafsilin | Daptomisin, Linezolid | |
| Metisiline dirençli | Vankomisin | Daptomisin, Linezolid | Rifampisin* |
| Enterokoklar | | Vankomisin, | Aminoglikozid |
| Penisiline duyarlı | Penisilin, ampisilin | Daptomisin, Linezolid | |
| Penisiline dirençli | Vankomisin | Daptomisin, Linezolid | Aminoglikozid |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | Sefepim, Meropenem | Siprofloksasin, Seftazidim | Aminoglikozid, Fluorokinolon |
| <i>Enterobacter</i> | Sefepim, Ertapenem | Siprofloksasin | Hayır |
| <i>Enterobacteriaceae</i> | β -laktam, Siprofloksasin | | Hayır |
| β-hemolitik streptokoklar | Penisilin, Seftriakson | | Hayır |
| <i>Propionibacterium acnes</i> | Penisilin, Seftriakson | | Hayır |

Protez Eklem İnfeksiyonunda Etkene Göre Antibiyotik Seçimi

- **Koagülaz-negatif stafilokoklar**

- ✓ Glikopeptid

- ✓ Rifampisin + siprofloksasin / levofloksasin,
(fusidik asid, kotrimoksazol, doksisisiklin)

- **Metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA)**

- ✓ Sefazolin, seftriakson

- ✓ Rifampisin + siprofloksasin / levofloksasin,
(fusidik asid, kotrimoksazol, doksisisiklin)

- **MRSA**

- ✓ Glikopeptid

- ✓ Rifampisin + siprofloksasin / levofloksasin,
(fusidik asid, kotrimoksazol, doksisisiklin) ve linezolid

Protez Eklem İnfeksiyonunda Etkene Göre Antibiyotik Seçimi

- ***Enterobacteriaceae***
 - ✓ Seftriakson, karbapenem ± aminoglikozid
 - ✓ Siprofloksasin / levofloksasin
- ***Pseudomonas* türleri**
 - ✓ Seftazidim, karbapenem ± aminoglikozid
 - ✓ Siprofloksasin
- **Kültür-negatif infeksiyonlar**
 - ✓ Glikopeptid ± karbapenem, sefalosporin
 - ✓ Rifampisin + siprofloksasin

Protez Eklem İnfeksiyonunda Antimikrobik Tedavi

Rifampisin

- Biyofilmde etkinliđi çok yüksektir
- Monoterapi: Hızla direnç gelişir
- Siprofloksasin + rifampisin > siprofloksasin

Protez Eklem İnfeksiyonunda Antimikrobik Tedavi

Tedavi süresi

- Parenteral tedavi
 - ✓ İnfekte protez çıkarılmazsa: 6 hafta
 - ✓ Eklem revizyonu: 2-4 hafta
- Oral antibiyotik
 - ✓ Protez korunmuşsa: En az 3-6 ay
 - ✓ Revizyon artroplastisi: En az 6 hafta
 - ✓ Palyatif tedavi: ≥ 1 yıl

Tedavinin sonlandırılması

- ✓ İnflamasyon göstergelerinin düşmesine göre (özellikle CRP)

Protez Eklem İnfeksiyonunda Tedavi

- **Cerrahi seçenekler
ve antibiyoterapi**
- **Palyatif stratejiler
ve antibiyoterapi**

Protez Eklem İnfeksiyonunda Tedavi

Palyatif stratejiler

- Eşlik eden ağır bir hastalık olması
- Hastanın yeni bir ameliyatı kabul etmemesi
- Ameliyatın güvenli bulunmaması

Palyatif Stratejiler

- **Rezeksiyon artroplastisi:**
Protez çıkarılır
- **Artrodez:** Protez çıkarılır
- **Ampütasyon:** Nadir
- **Uzun süreli antibiyotik süpresyonu:** Protez çıkarılmaz

Protez Eklem İnfeksiyonunda Tedavi

Cerrahi seçenekler

- Protezin korunması (DAIR)*
- Tek aşamalı revizyon (OSE)**
- İki aşamalı revizyon (TSE)***

*Debridement, Antibiotics, Irrigation, Retention

**One-Stage Exchange

***Two-Stage Exchange

Cerrahi Seçenekler

- **Protezin korunması:** Yalnız debridman
- **Tek aşamalı revizyon:** Protez çıkarılır ve hemen yeni bir protez yerleştirilir
- **İki aşamalı revizyon:** Protez çıkarılır ve reimplantasyon bir süre sonraya ertelenir

Cerrahi Seçenekler

Protezin korunması (DAIR)

- Eklem çevresindeki infekte dokunun tam olarak açık (ya da artroskopik) debridmanı ve irigasyonu
- Protezin (çıkarılabilen parçaları dışında) yerinde bırakılması
- Yumuşak dokunun kapatılması
- Antibiyotik tedavisi

Protezin Korunması (DAIR)

- Protezde gevşeme yok, eklem işlevleri yeterli
- Yumuşak doku zarfı sağlıklı
- Belirtilerin süresi kısa
- Etken biliniyor ve çok duyarlı bir bakteri (örneğin penisiline duyarlı bir streptokok)

Cerrahi Seçenekler

Revizyon artroplastisi

- Etkilenen kemik, yumuşak doku ve tüm çimentonun çıkarılması
- Hastanın bilgilendirilmesi ve gerekiyorsa genel sağlık durumunun düzeltilmesi
- İki aşamalı ya da tek aşamalı revizyon

Tek Aşamalı Revizyon Artroplastisi

- İmplant stabil değil, fakat yumuşak dokular sağlam
- Antibiyotiklere duyarlı bir bakteri
- Eşlik eden hastalık nedeniyle daha ağır bir ameliyat uygun değil

İki Aşamalı Revizyon

- En yaygın yaklaşım
- Antibiyotikli çimento “spacer”: *Lokal tedavi*
- Pahalı
- Zaman alıcı: Doku hasarını artırabilir
- Hareket kısıtlılığı: Reimplantasyona kadar



İki Aşamalı Revizyon Artroplastisi

- İmplant stabil değil
- Ciddi yumuşak doku hasarı var
- Dirençli ya da **tedavisi güç bir** mikroorganizma: MRSA, VRE ve mantar
- İnfeksiyonun uzun süreden beri olması
- Daha önceki debridman ve protezi koruma girişiminin başarısız kalması

Protez Eklem Cerrahisinde Antibiyotik Profilaksisi

- **Tek doz:** İşlemden 60 dakika önce başlanır (İV)
- **Ek doz:** İntraoperatif
 - >3 saat süren
 - Büyük kan kaybı
 - (Geniş yanıklar)
 - Böbrek fonksiyonları normale
 - İlacın yarı ömrüne göre bir iki kez
- **Turnike gerektiren işlemler**
Turnike şişirilmeden önce ➡ Tüm doz
- **Hedef:** *S. aureus*, koagülaz-negatif stafilokoklar

Protez Eklem Cerrahisinde Kullanılan Profilaktik Antibiyotikler

| Antibiyotik | Erişkin Dozu (İV) | Doz Aralığı |
|--------------------|----------------------------------|-------------|
| Sefazolin | <120 kg ➔ 2 gr ≥120 kg ➔ 3 gr | 4 saat |
| Vankomisin | 15 mg/kg (maksimum 2 gr) | - |
| Klindamisin | 900 mg | 6 saat |

Protez Eklem Cerrahisinde Vankomisin Profilaksisi

- MRSA ve MRKNS'nin sık bir postoperatif yara infeksiyonu nedeni olduğu hastaneler
- MRSA ile kolonize olan hastalar
- β -laktam alerjisi olan hastalar

Protez Eklem Cerrahisinde Vankomisin Profilaksisi

- İnfüzyona, ilk insizyonun 60-120 dakika öncesinden başlanır.
 - İnsizyon yapıldığı sırada yeterli doku düzeyleri sağlanır.
 - Anestezi başlatıldıktan hemen sonra ortaya çıkabilecek bir infüzyon reaksiyonundan kaçınılmış olur.
- Hızlı İV uygulama, özellikle anestezi başladığı sırada tehlikeli olabilecek bir hipotansiyona yol açabilir.
 - Difenhidramin verilmesi ve infüzyonun yavaşlatılması yararlı olabilir.
- Maksimum 1.5 gr (>75 kg hastalar dahil) ve daha yavaş (1.5 gr için 90 dakika) verilmesini önerenler de vardır.

Bu ŞİDDET Sona **Ers!**n



**Dr. Ersin Arslan'ı Unutma
17 Nisan'ı Unutma**