



Protez İnfeksiyonlarında Tanı ve Korunma

Dr. Servet Kölgeliler
SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan
Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

KLİMİK Ankara Toplantısı 24.04.2019

SUNUM PLANI

- Giriş
- Epidemiyoloji
- Risk faktörleri
- Patogenez
- Sınıflandırma
- Klinik
- Tanı kriterleri
- Laboratuvar
- Görüntüleme
- Korunma



Protez enfeksiyonlarını bize kısaca hatırlatabilir misiniz?

Artroplasti

- Yaşlılıkta gelişen dejeneratif eklem hastalıkları,
 - Travmalar,
 - Maligniteler sonrası
- Eklemlerde hareket ve fonksiyon kayıplarının tedavisinde kullanılan,
- Hastaların yaşam kalitesini önemli derecede artıran tedavi biçimidir.



Protez enfeksiyonlarını bize kısaca hatırlatabilir misiniz?

Artroplasti;

- Özellikle diz ve kalçada daha yaygın olmak üzere
- Omuz
- Dirsek
- Ayak bileği
- Temporomandibular
- Metekarpophalangeal
- İnterphalangeal eklemlerde de kullanılmaktadır.



Protez enfeksiyonlarını bize kısaca hatırlatabilir misiniz?

ABD'de;

- 2010'da
- 332.000 TKP 719.000 TDP

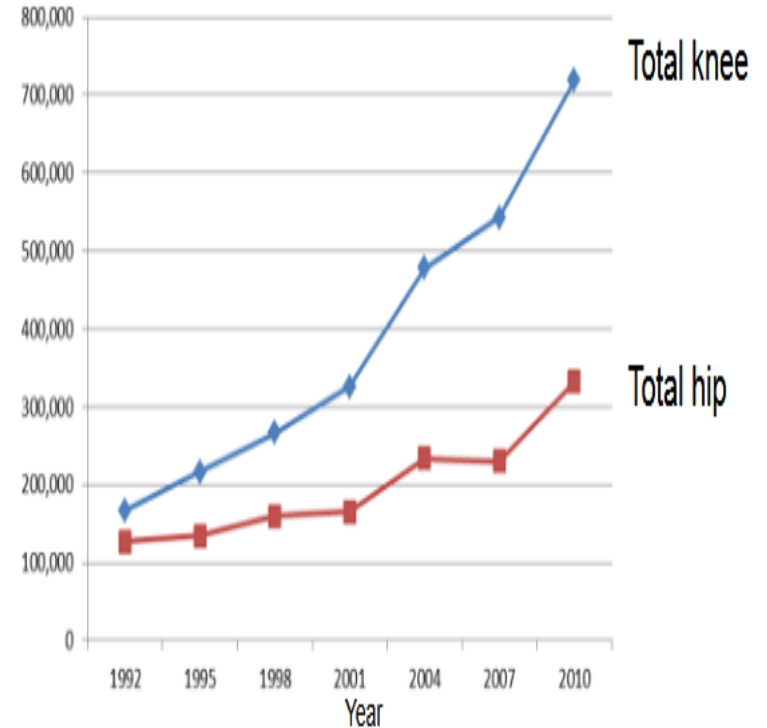
ABD'de; PE Yıllık insidans artışı,

- Kalça artroplastileri için % 1.99'dan 2.18'e,
- Diz artroplastileri için % 2.05'den 2.18'e

Buna göre;

- 2030'da
- TKP 572.000 TDP 3.480.000

Total Hip and Knee Replacement Procedures
United States¹



Kurtz S, Ong K, Lau E, et al: Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030.

Protez enfeksiyonlarını bize kısaca hatırlatabilir misiniz?

Ekonomik Yüğü

- Gelişecek bir protez enfeksiyonu; 50.000- 60.000 dolar

Enfekte revizyonların yıllık maliyeti

ABD; 2009 566 milyon dolar,
2020 1.62 milyar dolar

TandeAJ, Patel R. Prosthetic Joint Infection. Clinical Microbiology Reviews. 2014



Protez enfeksiyonlarını bize kısaca hatırlatabilir misiniz?

Komplikasyonlar

- Kemik-çimento ara yüzünde gevşeme,
- Periprostetik kırılma,
- Aşınma,
- Dislokasyon
- Materyal yorgunluğu
- Enfeksiyonlar



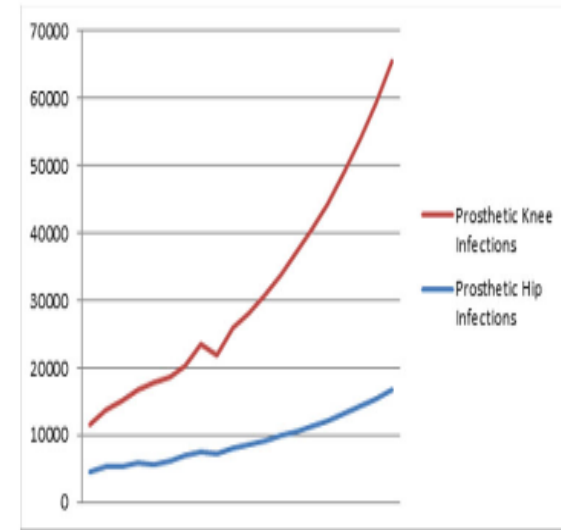
Epidemiyoloji

Protez Enfeksiyon Oranları

- Primer kalça protezinde % 0.5-1
- Sekonder cerrahide % 3.2
- Diz protezinde % 0.5-2
- Sekonder cerrahide % 5.6'dır
- Omuz protez % 0.5-1

Bejon et al. Antimicrob Chemother 2010;65(3):569

Prosthetic Hip and Knee Infections: United States²



2001-2020

Epidemiyoloji

- Kalça artroplastisinden sonra revizyon oranı % 8-14
- Diz artroplastisinden sonra revizyon oranı % 25 $\pm$ 2 (En sık yapılan revizyon nedeni)
- Tekrarlayan enfeksiyonlar için 4-7 yılda ortalama % 45 mortalite rapor edilmiştir.
- Prostetik eklem enfeksiyonu, nadir olmasına rağmen en ciddi komplikasyondur.

Periprosthetic joint infection.Bhaveen et al Lancet 2016



Risk Faktörleri

Önemli risk faktörleri

- Eklemde aktif infeksiyonun bulunması veya
- Bu eklemde komşuluğundaki dokuda infeksiyonun bulunması veya
- Septisemi,
- Bu maddelerin herhangi birinin varlığında
- **Artroplasti kontrendikedir.**

Potansiyel risk faktörleri

- Geçirilmiş operasyon öyküsü,
- Kontrolsüz diabetes mellitus (glukoz > 200 mg/L veya HbA1C > %7),
- Malnütrisyon,
- Morbid obezite, beden kitle indeksi (BKİ) > 40
- Aktif karaciğer hastalığı,
- Kronik böbrek hastalığı,
- Sigara kullanımı (> 1 paket/gün),
- Alkol kullanımı (> 40 ünite/hafta),
- İntravenöz ilaç bağımlılığı,
- Hastanede yatış,
- Uzun süreli bir rehabilitasyon merkezinde kalma,
- Erkek cinsiyet,
- Posttravmatik artrit,
- İnflamatuvar artropati,
- Ağır immünyetmezlik,
- National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) cerrahi hasta risk indeksi 2 ve 3 olan hastalar

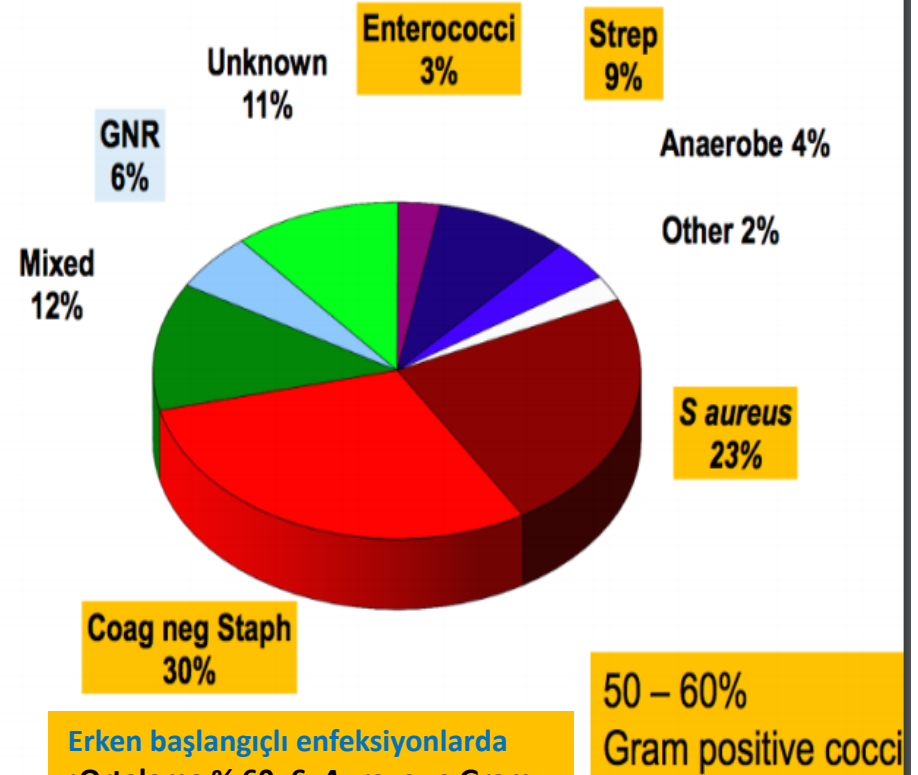


Enfeksiyon Etkenleri

3400 hastayı içeren 14 büyük çalışmanın mikrobiyolojik sonuçları

Common causes of prosthetic joint infection

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



Erken başlangıçlı enfeksiyonlarda

- Ortalama % 60, *S. Aureus* ve Gram-negatif basil
- Polimikrobiyal ve KNS'nin önemli patojenler olmaya devam etmektedir

^aData aggregated from 2,435 joints (24, 26, 57, 79, 93, -102).

^bData aggregated from 637 joints (67, 97, 98, 103, -107).

^cData from 1,979 hip and 1,427 knee PJIs from the Mayo Clinic Prosthetic Joint Infection Database (E. F. Berbari, personal communication).

^dData aggregated from 199 shoulders (56, 110, -116).

^eData aggregated from 110 elbows (13, 117, -120).

Sia, Berbari, Karchmer. Infect Dis Clin N Am 19 (2005) 88



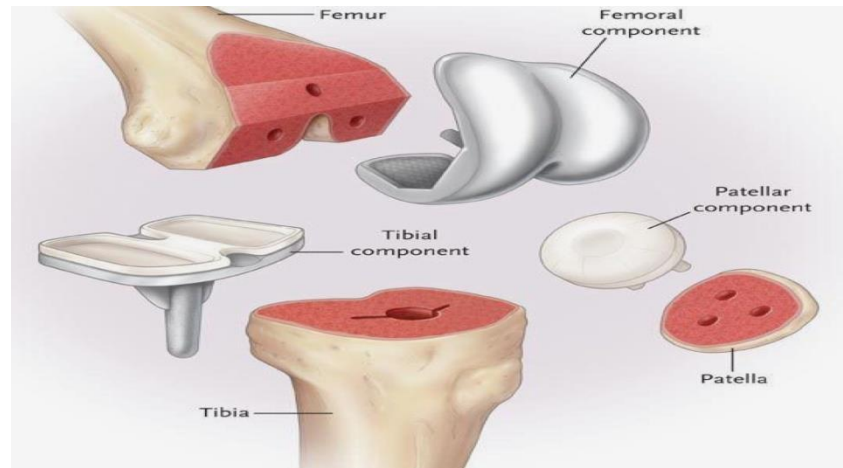
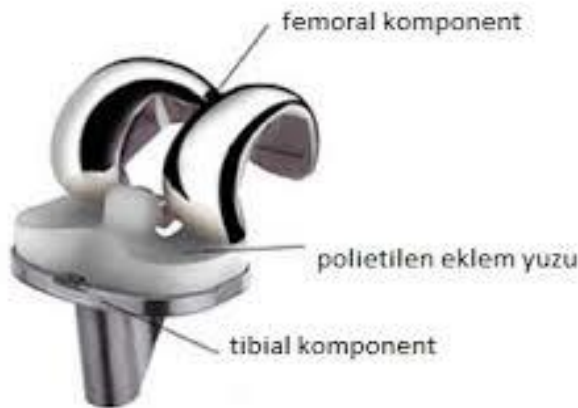
Patogenez

Yüksek Molekül Ağırlıklı (UHMW) Polietilen

Metal-metal eklemleşmesine göre çok daha düşük bir sürtünme sağlanmaktadır

Polimetilmetakrilat (PMMA) Kemik Çimentosu

- Protez komponentlerini kemiğe fikse etmek için kullanılır.
- Bu madde çok çabuk sertleşir
- Fakat zamanla üzerine binen yüklere bağlı olarak bu **çimento gevşer** ve kemikten ayrılmaya başlar(**protezin gevşemesi**)



%80'nin direkt yolla
%20'sinin hematojen
yolla oluşur

Patogeneze

Protez implantasyonu

Granülosit
fonksiyonlarını
baskılar

Protez konak proteinleri kan hücreleri ile kaplanır

Bakterilerin tutunması

Hücreler arası sinyal
iletimi ("quorum
sensing")

Yapışan bakteriler çoğalarak glikokaliks

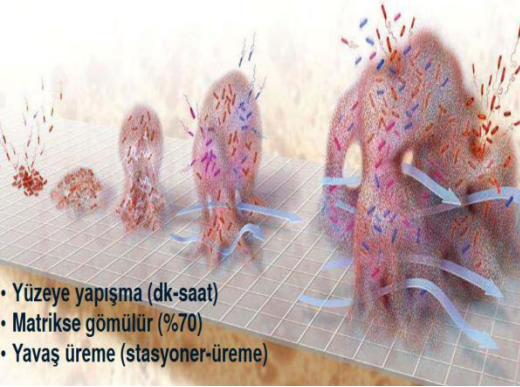
Biyofilm

Bakterileri
Fagositozdan
Antimikrobiyallerden
Korur

Derin iç kısımlarında
PH,O2 düşük
Gen ekspresyonu
Direnç

Ortamdaki antibiyotik konsantrasyonu MİK'in
yüzlerce kat üstünde olsa bile bakterilerin biyofilm
içinde yaşayabileceği gösterilmiştir

KLİMİK Ankara Toplantısı 24.04.2019



Protez Enfeksiyonlarının Sınıflandırılması

Erken < 3 ay	Gecikmiş 3-12 ay	Geç > 12 ay
• <i>S.aureus</i> • GNB • Anaeroplara	• <i>Propionibacterium</i> • KNS • Enterokoklar	• <i>S.aureus</i> • <i>S.pyogenes</i> • GNB

- 
- Enfeksiyonlar % 60-70 ilk 1 yıl da ortaya çıkar

Klinik Yaklaşım



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

Brause BD

Protez Eklem Enfeksiyon Tanısını nasıl koyarız?

- PE tanısı için% 100 doğru olan tek bir test veya bulgu yoktur.



Tanısal Yöntemler

• Preoperatif

- Anamnez
- Fizik Muayene bulguları
- Klinik Semptomları
- Biyobelirteçler
- Görüntüleme
- Sinoviyal sıvı değerlendirilmesi

İntraoperatif

Doku Biyopsisi

- Doku Kültürü
- Histopatoloji

- Moleküler veya diğer yöntemler

Tanı Kriterleri

Tablo 1. Klinik enfeksiyon skorlaması^{1*}

Ağrı	
Yok	0
Önemsiz, ara sıra var	1
Tedavi gerektiren, şiddetli	2
Major ağrı	3
Yara	
Kızarıklık	1
Sinüs traktı varsa	3
Sıcaklık	
Tespit edilen <1° C	1
Tespit edilen >1° C	2
Endurasyon	
Hafif (<2 cm ²)	1
Şiddetli (>2 cm ²)	2
CRP (mg/dl)	
<5	0
5-10	1
11-20	2
21-50	3
>50	4

≥5 değeri enfeksiyon lehine

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

CURRENT CONCEPTS

Prosthetic-Joint Infections

Merli, M.D., Andrej Trampuz, M.D., and Peter E. Ochsner, M.D.

Tablo 2. Diz protezlerinde enfeksiyon puanlama tablosu⁶¹

Anamnez	Son 3 yılda dizi ilgilendiren enfeksiyon	1
Muayene	Şişlik, kızarıklık, ısı artışı	1
	Ağrı	1
	Drene sinüs ağzı, yara yerinden akıntı	3
Laboratuvar	ESR>30 mm/saat	1
	Lökosit>11000/ml, formülde sola kayma	1
	CRP>20 mg/l	1
Radyografi	Direk grafide gevşeme bulguları, osteoliz	1
	Fistülografide sinüs ağzının eklemlle ilişkisinin varlığı	1
	Sintigrafik bulgular	1
Bakteriyoloji	Aspirasyon ile pozitif kültür	4
	İntraoperatif ya da artroskopik biyopside pozitif kültür	4
	Aspirasyon sıvısında >2500 hücre, azalmış protein, glikoz	2
İntraoperatif değerlendirme	Ekleml içinde pürülan mayi	4
	İnflamatuvar sinovit, ödemli skleroza kapsül	4
Histopatoloji	Akut inflamasyon	3

≥15 değeri enfeksiyon lehine



Güncel bilgiler ışığında tanı kriterlerinde değişen bir şey var mı?



Proceedings of the Second International Consensus Meeting on Musculoskeletal Infection

Chairmen:
Javad Parvizi, MD, FRCGS
Thorsten Gehrke, MD



Turkey
Atilla, Bülent
Azboy, İbrahim
Bozkurt, Murat
Köse, Nusrat
Kucukdurmaz, Fatih
Tokgozolu, A. Mazhar
Tozun, I. Remzi
Tuncay, Ibrahim



Tanı Kriterleri

(Musculoskeletal Infection Society (MSIS-2011))

	Major	Minör
Protez ile ilişkili sinüs traktüsü		
≥ 2 kültürde aynı mo. üremesi		
Protez çevresinde pürülans		
Periprostetik dokuda enflamasyon		
Tek kültürde herhangi mo. üremesi		
Tek kültürde virülan mo. üremesi		
Sinovyal sıvıda lökosit artışı		
Sinovyal sıvıda nötrofil % artışı		
Serum CRP ve ESR artışı		

Tanı Kriterleri

İDSA-2012

	MSIS-2011			İDSA-2012
	Major	Minör	Major	Minör
Protez ile ilişkili sinüs traktüsü	✓		✓	
≥ 2 kültürde aynı mo üremesi	✓		✓	
Protez çevresinde pürülans		✓		✓
Periprostetik dokuda enflamasyon		✓		✓
Tek kültürde herhangi mo. üremesi		✓		
Tek kültürde virülan mo. üremesi				✓
Sinovyal sıvıda lökosit artışı		✓		
Sinovyal sıvıda nötrofil % artışı		✓		
Serum CRP ve ESR artışı		✓		



Tanı Kriterleri

International Consensus Meeting on Musculoskeletal Infection(ICM-2013)

	MSIS-2011			İDSA-2012	ICM-2013	
	Major	Minör	Major	Minör	Major	Minör
Protez ile ilişkili sinüs traktüsü	✓		✓		✓	
≥ 2 kültürde aynı mo üremesi	✓		✓		✓	
Protez çevresinde pürülans		✓		✓		✗
Periprotetik dokuda enflamasyon		✓		✓		✓
Tek kültürde herhangi mo. üremesi		✓				✓
Tek kültürde virülan mo. üremesi				✓		
Sinovyal sıvıda lökosit artışı		✓				✓
Sinovyal sıvıda nötrofil % artışı		✓				✓
Serum CRP ve ESR artışı		✓				✓



Tanı Kriterleri

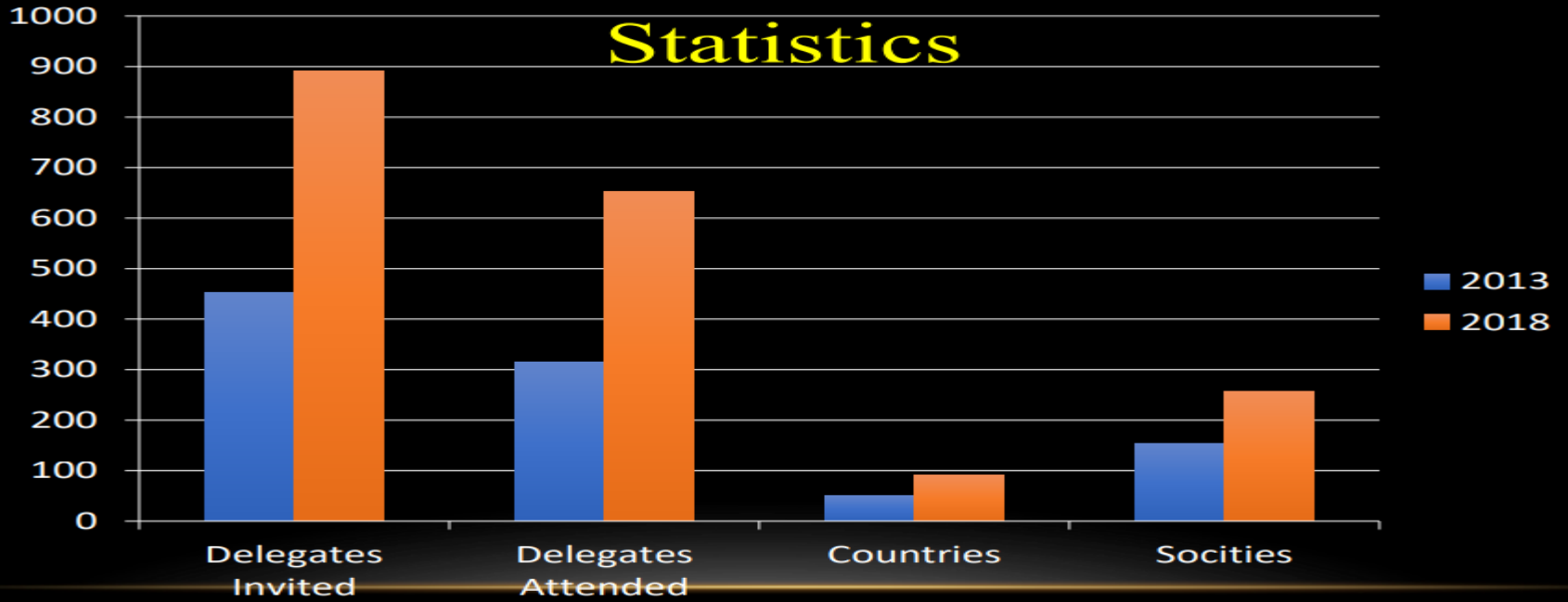
➤ İntraoperatif pürülans

- Subjektif, cerrahın cerraha fark?
- Pürülana benzer sinovyal sıvı
 - Enfeksiyon
 - Kristal depo hastalığı
 - Partikül hastalığı
 - Metallozis



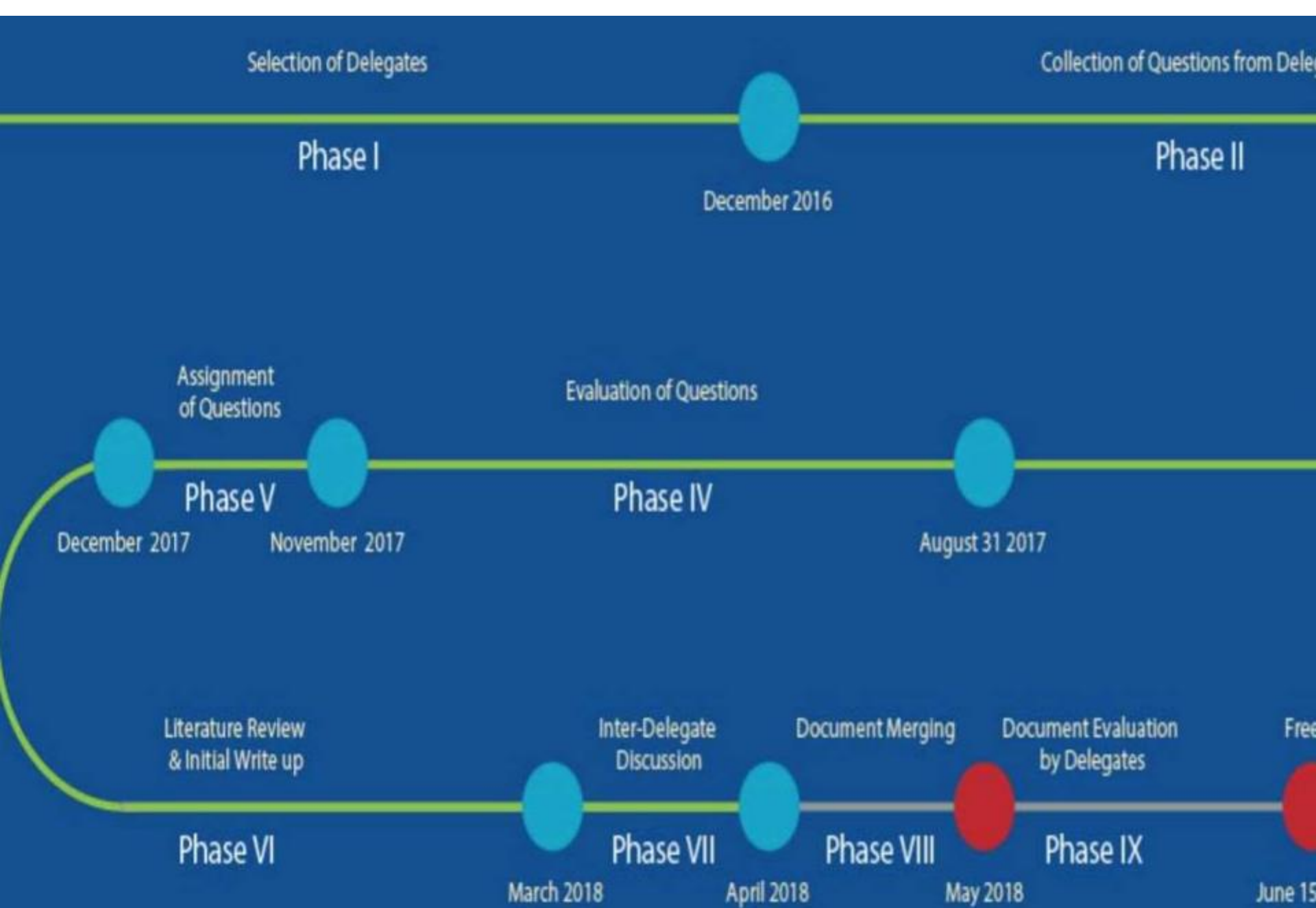
ICM 2013

Statistics



ICM 2018

98 Ülke, 200'den fazla dernek ve topluluktan 98 temsilci ve 650 Delege



Tanı Kriterleri

ICM II-2018

	MSIS -2011		ICM-2013			ICM-2018
	Kesin	Destek	Kesin	Destek	Kesin	Destek
Protez ile ilişkili sinüs traktüsü	✓		✓		✓	
≥ 2 kültürde aynı mo üremesi	✓		✓		✓	
Protez çevresinde pürülans		✓				✓
Periprostetik dokuda enflamasyon		✓		✓		✓
Tek kültürde herhangi mo. üremesi		✓		✓		✓
Tek kültürde virülan mo. üremesi						Alfa- Defensin
Sinovyal sıvıda lökosit artışı		✓		✓		✓ veya LE(++)
Sinovyal sıvıda nötrofil % artışı		✓		✓		✓
Serum CRP ve ESR artışı		✓		✓		✓ veya D-Dimer

Tanı Kriterleri

ICM II-2018

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

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

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

Şekil 1

Periprostetik eklem enfeksiyonu (PJI) için yeni skor temelli tanım. Olumlu yerel doku reaksiyonu, kristal biriktirme hastalığı, yavaş büyüyen organizmalar konusunda dikkatli olun. CRP, C-reaktif protein; ESR, eritrosit sedimentasyon hızı; LE, lökosit esteraz; PMN, polimorfonükleer; WBC, beyaz kan hücresi. ^a Yetersiz küçük kriterleri olan hastalar için, PJI tanımını yerine getirmek için operatif kriterler de kullanılabilir. ^b Gelecek nesil dizilimi gibi başka moleküler tanıları da göz önünde bulundurun.

Tanı Kriterleri

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

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

CI, confidence interval; PJI, periprosthetic joint infection.

Hastaların tanısında kullanılan en iyi serum testleri nelerdir? Bunları en doğru şekilde nasıl yorumlayabiliriz?

Preoperatif Serum Biyobelirteçleri

- Crp
- Esr
- D-dimer
- İnterlökin-6
- Wbc
- Pct



Tanıda Laboratuvar

Serum CRP, ESR

Mevcut önerilen eşikler

- Serum C-reaktif protein (CRP) :10 mg / L
- Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) :30 mm / s'dir.

23 çalışmada 3225 hastanın meta-analizinde;

- CRP için 10mg / L duyarlılık ve özgüllük % 88 ve% 74
- ESR için 30 mm / s duyarlılık ve özgüllük % 75 ve% 70

Avantajları

- Her ikisi de, hızlı erişilebilir ve ucuz olma avantajına sahiptir.
- Genelde, bu testler birlikte kullanılır
- CRP ve ESR birlikte normal olduğunda NPD %96 duyarlı, Herikisi de pozitif olduğunda PPD duyarlılık %56 kadar düşüktür.

Tanısal algoritmanın bir parçasıdır.

Dezavantajları

- Cerrahi, romatoid artrit gibi altta yatan inflamatuvar eklem hastalığına sahip hastalar için özgüllük eksikliği ile sınırlıdır.

*Berbari E, Mabry T, Tsaras G, Spangehl M, Erwin PJ, Murad MH, et al. In-inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection.J Bone Joint Surg Am 2010;

Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: The Threshold for Serological Markers

PJavad Parvizi Et All

Methods

We retrospectively reviewed 1962 patients with revision arthroplasty for aseptic failure (1095 hips, 594 knees) or first onset of PJI (108 hips, 165 knees) between 2000 and 2009. The PJI diagnosis was made independent of ESR and CRP using criteria recently proposed by the Musculoskeletal Infection Society. Patients with comorbidities that confound ESR and CRP were not included. Receiver operating characteristic (ROC) analysis was performed to determine thresholds.

Results

ESR and CRP levels in late-chronic PJI were higher in knees than in hips. Optimal thresholds for ESR and CRP were 48.5 mm/hour and 13.5 mg/L in hips and 46.5 mm/hour and 23.5 mg/L in knees, respectively. In early-postoperative PJI, ESR and CRP were similar in both joints with common thresholds of 54.5 mm/hour and 23.5 mg/L, respectively.

108 kalça 165 diz, retrospektif bir çalışma

**Erken başlangıçlı için optimal eşik değerleri,
Her iki eklem için**

CRP 23.5 mg / L duyarlılık % 87 özgüllük 94

ESR 54.5 mm / S duyarlılık % 93 özgüllük % 80

**Gecikmeli / geç başlangıçlı için optimal eşik
kalça;**

CRP 13.5 mg / litre

ESR 48.5 mm / s

Diz;

CRP 23.5 mg / litre

ESR 46.5 mm / s



Tanıda Laboratuvar

Serum WBC sayısı ve nötrofil

- Duyarlılık ve özgüllüğü düşük olduğundan PEE için tanısal bir test olarak **önerilmemiştir**

Serum Prokalsitonin

- Spesifik % 98 fakat duyarsız % 33 olduğu bulundu.
- **Önerilmeden önce daha fazla veri gereklidir.**

Serum D-dimer

- Post-op erken dönemde CRP ve ESR'e göre hızlı yükselip, 2. günde normale dönmesi
- Tarama aracı olarak yaygın, erişebilir bir test olması nedeniyle ICM-2018 tarafından **algoritmaya dahil edilmiştir.**
- 245 hastayı kapsayan prospektif bir çalışmada, D-dimerin, **850ng/ml** eşik seviyesinde **duyarlılık % 89 ve özgüllük % 93**
- Shahi A, Kheir MM, Tarabichi M, Hosseinzadeh HR, Tan TL, Parvizi J. SerumD-dimer test is promising for the diagnosis of periprosthetic joint infectionand timing of reimplantation. J Bone Joint Surg Am 2017;

Tanıda Laboratuvar

Serum İnterlökin-6

- Artroplastiden kısa bir süre sonra zirve yapması hızla normale dönmesi, (yarı ömrü 15 saat).
Önemli bir avantajdır
- Üç çalışmaya dayanan 432 hastanın dahil olduğu bir meta-analizde, hastalarda İL-6, CRP, ESR ve WBC çalışılmış. Serum IL-6 için duyarlılık ve özgüllük değerleri, **10 - 12 pg / ml** arasında sırasıyla% **97 ve 91'dir**.
- Protez eklem enfeksiyonu için tanısal doğrulukta interlökin-6 için en iyisiydi, bunu CRP, ESR ve WBC takip etti

Berbari E, Mabry T, Tsaras G, Spangehl M, Erwin PJ, Murad MH, Steckelberg J, Osmon D. 2010.Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. J. Bone Joint Surg. Am.

- Başka çalışmalarda 1.89 pg / ml'lik bir eşik değeri kullanıldığında % 46.7'lik duyarlılık
- Gollwitzer H, Dombrowski Y, Prodinger PM, Peric M, Summer B, Hapfelmeier A, Saldamli B, Pankow F, von Eisenhart-Rothe R, Imhoff AB, Schaubert J, Thomas P, Burghart R, Banke JJ. 2013.Antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines in periprosthetic joint infection. J. Bone Joint Surg.
- Tanı aralığının belli olmaması nedeniyle standart klinik uygulamanın bir parçası değildir

Enflamatuar artriti olan hastalıklarda hangi belirteçler kullanılmalıdır?

- Enflamatuar artriti olan hastalarda;PE tanısı için
- Alfa-defensin
- Lökosit esteraz önerilmiştir
- Antibiyotik kullanarak gelmiş hastalarda;PE tanısı için
- Alfa-defensin önerilmiştir



Sinovyal Sıvı Analizi

- Lökosit sayısı
- Nötrofil yüzdesi
- Lökosit esteraz
- Sinoviyal sıvı kültürü
- Biyokimya ve kristal
- Diğer biyobelirteçler (CRP, IL-6, IL-1beta, alfa ve beta-defensin..)



Sinovyal Sıvı Analizi

Test	Eklemler	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

429 hasta,

Tande&Patel

Sinovyal Sıvı Analizi

Lökosit esteraz

- Nötrofillerde bulunan bir enzimdir.
- “++” okuması yapılan çalışmada LE hem **intraoperatif hem de preoperatif** örnekler için **% 81 duyarlılık ve % 100 özgüllük** sağlamıştır.
- Bu çalışma aynı zamanda lökosit esteraz şeridinin sonuçları ile nötrofillerin yüzdesi arasında kuvvetli bir ilişki bulmuştur. **Algoritmaya dahil edilmiştir.**
- WettersNG, BerendKR, LombardiAV, MorrisMJ, TuckerTL, DellaValleCJ. 2012. Leukocyte esterase reagent strips for the rapid diagnosis of periprosthetic joint infection. J. Arthroplasty
- **Çok kanlı aspirasyona uygun değil**



Sinovyal Sıvı Analizi



Alfa-Defensin

- Patojenlere karşı doğal immün yanıtın bir parçası olarak aktif nötrofillerden salınan bir antimikrobiyal peptittir
- Düşük virülanlı organizmalara yanıt olarak yükseldiği
- Önceki antibiyotik uygulamalarından etkilenmediği
- PE tanısında özgüllük % 96 duyarlılık % 100 bulunmuş
- Laboratuvar cihazında ve lateral flow testle değerlendirilebilir
- **Dikkat !**
- Çok kanlı aspirasyona uygun değil
- Metalloziste %30 yanlış pozitif
- Spacer varlığında kullanımı valide edilmemiş



Javad Parvizi .Hip and Knee—Cell Counts, Alpha-Defensin, Leukocyte Esterase,Next-generation Sequencing.



Sinovyal Sıvı Analizi

Diğer sinovyal sıvı belirteçleri

- **Sinovyal sıvıda CRP:** Serum CRP testi ile eşdeğer duyarlılık, özgüllük, ICM-2018 de algoritmaya dahil edildi
- **Sinovyal sıvı IL-6** seviyelerinin belirlenmesi değişken duyarlılık (% 69 ila 100) ve yüksek özgüllük (% 93 ila 100) göstermiştir.
- **Sinovyal sıvı IL-1 β** , düşük hassasiyet ve özgüllük göstermiştir.
- **Sinoviyal sıvı prokalsitonin** de değerlendirildi, ancak yayınlanan tek çalışma protez eklemleri olan sadece 14 kişiyi içeriyordu
- **A ve β -defensinler.** Bu belirteçleri değerlendiren **sadece bir küçük tarama** çalışması hakemli literatürde yayınlanmıştır

Daha fazla çalışmaya ihtiyaç var

Sinovyal Sıvı Analizi



Sinovyal sıvı kültürü

- Sinovyal sıvı doğrudan kan kültürü şişelerine konulmalı,
- Mümkün olduğunda aspirasyondan en az 2 hafta önce antibiyotikler kesilmeli,
- 34 çalışmanın incelendiği 3332 hastanın değerlendirildiği metaanalizde sinoviyal sıvı kültürü duyarlılık %72, özgüllük %95
- QuX, ZhaiZ, et all. 2013. Preoperative aspiration culture for preoperative diagnosis of infection in total hip or knee arthroplasty. J. Clin. Microbiol.



Periprostetik doku kültürü

Preoperatif doku kültürü

- PE'nin rutin mikrobiyolojik tanısında en değerli bileşenlerden biridir
- Yapılan bir çalışmada; biyopsi örneklerinde duyarlılık ve özgüllük sırasıyla% **78 ve% 98** iken, aspire edilen sıvı için sırasıyla% **73 ve% 95'tir**.
- Diğer birçok çalışma % 79 ile 88 arasında değişen doku biyopsisinin duyarlılıklarını bildirmiştir.
- Gösterilen üstünlüğün olmaması ve ilgili prosedürün ek masraf ve olası komplikasyonları göz önüne alındığında, **preoperatif biyopsi rutin olarak önerilmemektedir**.

Tande&Patel

KLİMİK Ankara Toplantısı 24.04.2019



Görüntüleme Yöntemleri

- Direkt Eklem Grafisi (X-Ray)
- Sintigrafik yöntemler (Tc99m, Gallium67)
- Lökosit işaretli sintigrafi
- Pozitron emisyon tomografi (PET)
- Bilgisayarlı tomografi (BT)
- Magnetik rezonans görüntüleme (MR)
- USG

Rutinde yok sadece, tanı yöntemlerini destekler



Görüntüleme Yöntemleri

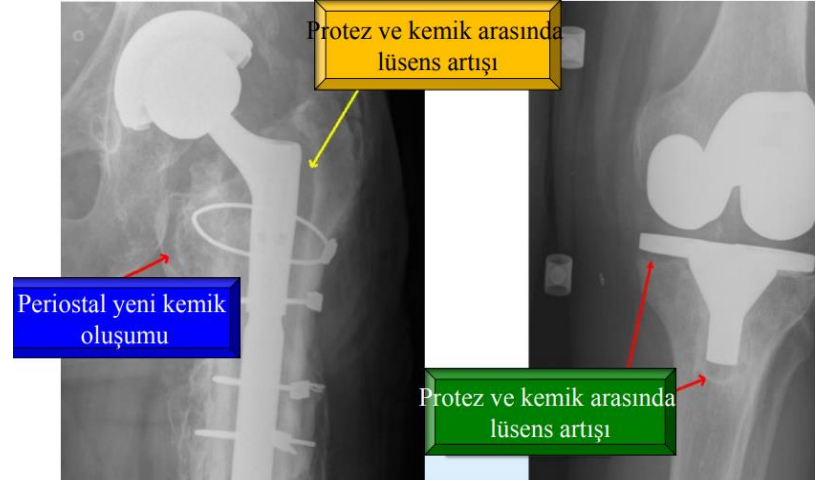
Direkt radyografi

İnfeksiyon

- En önemli bulgu kemik protez arasında 2 mm'den daha fazla boşluk bulunması veya enfeksiyona bağlı litik görüntülerin olması
- Bitişik yumuşak dokuda gaz ya da sıvı koleksiyonu

Erken enfeksiyon: Aseptik gevşemeyle enfeksiyon bulguları çok benzer olduğu için duyarlılığı oldukça düşüktür.

Kronik protez eklem enfeksiyonu: Seri radyografiyle takibin duyarlılığı %84, özgüllüğü %57'dir.



Görüntüleme Yöntemleri

Bilgisayarlı tomografi

- Eklem efüzyonunu, sinüs varlığını, yumuşak dokuda apseyi, kemik erozyonunu, periprostetik kemik kaybını belirlemede faydalıdır.
- Çekim alanı içinde **metal implantların varlığı, artefaktlar oluşmasına** ve görüntü kalitesinde azalmaya neden olur.

Manyetik rezonans

- Yumuşak dokuyu daha iyi değerlendirmeye olanak sağlar.
- Protez infeksiyonuna eşlik eden çevre doku infeksiyonu ve inflamasyonunu (ödem gibi), periost reaksiyonlarını görüntülemeye yardımcıdır.
- Fakat metal varlığı burada da görüntüde **artefaktlara** neden olarak kalitenin düşmesine neden olmaktadır.

Ultrasonografi

- Protez çevresindeki sıvıyı, yumuşak dokuda ödem ve apseleri belirler; eklem aspirasyonu ve drenaj prosedürlerine rehberlik eder.



Görüntüleme Yöntemleri

Üç fazlı kemik sintigrafisi

- Bu genelde aseptik gevşemelerde bölgesel bir tutulum (kemikte heterojen tutulum) gözlenirken, infeksiyonlarda daha yaygın bir tutulum söz konusudur.
- Fakat böyle bir ayrımı her zaman yapmak kolay olmamakta, infeksiyonların tanısında özgüllüğü oldukça düşüktür.
- Sintigrafinin infeksiyon olmadığı durumlarda eklemin değerlendirilmesinde daha değerli olduğu bildirilmektedir.
- **Ardışık kemik/galyum** görüntülemesinde Ga 67 tutulumunun Tc 99m tutulumundan fazla olduğu durumlar da infeksiyon lehine değerlendirilir. Bu kombinasyonun duyarlılığının daha az olmasına karşın (yaklaşık %70), özgüllüğü önemli oranda yüksektir (yaklaşık %90)

Love C, Marwin SE, Palestro CJ. Nuclear medicine and the infected joint replacement. Semin Nucl Med. 2009

Görüntüleme Yöntemleri

Lökosit İşaretli Görüntüleme

- Lökositler ^{99m}Tc ya da indiyum ile işaretlenir,
- İşaretli lökositlerin protez etrafında birikimi nedeniyle yoğun tutulum gösterir,
- Enfeksiyon tanımında duyarlılığı %100, özgüllüğü %89.5 bulunmuştur,
- Tanıda diğer yaklaşımlar “lökosit/kemik” ve “lökosit/ilik” sintigrafisiyle karşılaştırmalı değerlendirmelerde, özgüllüğün arttığı, fakat duyarlılığın bir miktar azaldığı saptanmıştır
- Yeni bir yaklaşım da radyoaktif madde işaretli antibiyotik kullanımıdır. Bu yöntemde ^{99m}Tc - siprofloksasin prototip maddedir; artmış madde tutulumu mikroorganizma varlığını yansıtır.



Görüntüleme Yöntemleri

Florodeoksiglukoz (FDG)-pozitron emisyon tomografisi (PET)

- **Sintigrafiye göre uygulama kolaylığı ve zararlı etkileri daha düşüktür**
- Fakat implant varlığında 11 farklı çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde, **duyarlılığın %28-91, özgüllüğün %9-97** arasında değiştiği saptanmıştır.
- **İmplant infeksiyonuyla birlikte yumuşak doku tutulumunu da gösterir ve her zaman aseptik gevşemeden ayırmak kolay olmamaktadır.**
- Henüz protez infeksiyonu tanısı koyabilmek için standard kriterlerin oluşturulması için **daha fazla klinik deneyime ihtiyaç vardır**



Periprostetik doku kültürü alınırken nelere dikkat edilmelidir?

İntraoperatif doku kültürü

- İki hafta önce antibiyotikler kesilmeli,
- Her bir doku numunesi ayrı steril aletler kullanılarak toplanmalı
- Minimum üç ve maksimum altı kültür örneği alınmalı,
- Numunelerin mümkün olduğunda implant-kemik arayüzünden alınmalı,
- Tek bir pozitif kültür, özellikle düşük virülanslı bir organizmanın varlığında kontamine olarak kabul edilir,
- Özellikle virülan organizmalar (*S. aureus* , beta-hemolitik streptokoklar veya Gram-negatif basiller) tek bir pozitif kültür önemlidir
- Aerobik kültürler 4 güne kadar, anaerobik kültürler ise 7 güne kadar inkübe edilir.
- Yavaş üreyen bakteriler için 14 gün bekletilmesi gerekir.

Tande&Patel



Sonikasyon nedir, doku kültüründen üstün müdür?

- Ultrasonik ses dalgaları ile hücreleri fiziksel olarak parçalamak için kullanılır;
- PE mikroorganizmanın saptanabilirliğinin artırılması için kullanılan bir yöntemdir.



Doku direkt ekim



Sonikasyon ile ekim

Add 400 ml
Ringer's
Solution
(laboratory)



Prosthesis
Placed in
Container
(operating room)



Vortex
30 sec



Sonicate
5 min

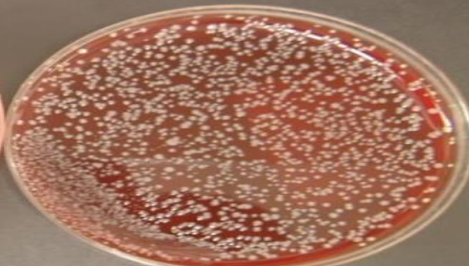


Vortex
30 sec

0.5 ml
Aerobic &
Anaerobic
Culture
Plates



Tissue



Sonicate

Doku Direkt Ekim:

Duyarlılık %61

Özgüllük %99

Sonikasyonla Ekim:

Duyarlılık %79

Özgüllük %99

ORIGINAL ARTICLE

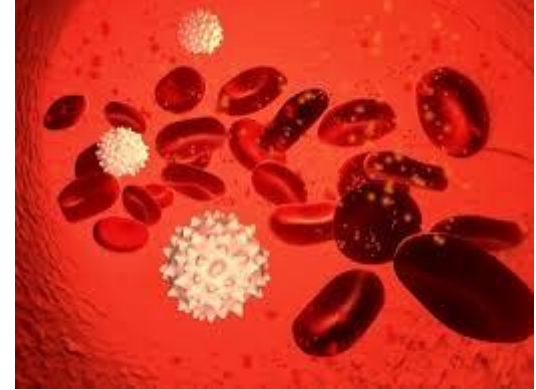
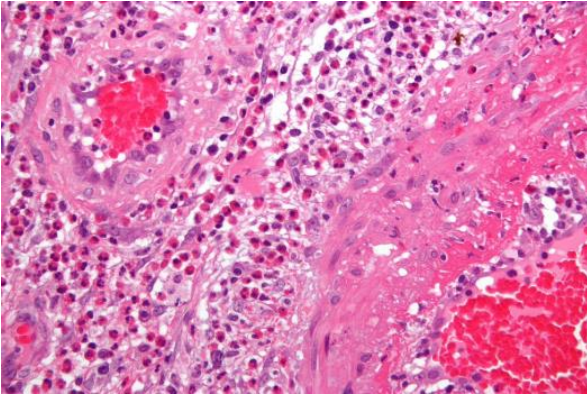
Sonication of Removed Hip and Knee Prostheses for Diagnosis of Infection

Andrej Trampuz, M.D., Kerry E. Piper, M.S., Melissa J. Jacobson, A.S.,
Arlen D. Hanssen, M.D., Krishnan K. Unni, M.D., Douglas R. Osmon, M.D.,
Jayawant N. Mandrekar, Ph.D., Franklin R. Cockerill, M.D.,
James M. Steckelberg, M.D., James F. Greenleaf, Ph.D., and Robin Patel, M.D.

- 2003-2005 yılları arasında **404 hasta değerlendirildiği bir çalışmada** ve Çalışmaya 331 hasta alınmış, 207'si TDP ve 124'ü TKP. 331 hastanın 252'sinde aseptik yetmezlik, 79'unda protez enfeksiyonu
- Cerrahi öncesi 14 gün önce antibiyotikler kesilmiş
- Doku konvansiyonel kültür pozitiflik oranı **%45 iken**
- Sonikasyon sıvısı kültür pozitiflik oranı **%75'tir**
- **Sonuç olarak;** sonikasyon yöntemi ile etkeni saptayabilme oranı konvansiyonel kültüre göre anlamlı düzeyde yüksektir.

Histopatolojik Değerlendirme

- Büyük büyütmede 5 ayrı alanda
- Her sahada 5-10 nötrofil sayılmasının duyarlılığı %50-93 ve özgüllüğü %77-100



Tanıda moleküler Yöntemler

- Üremesi güç olan etkenlerin tanımlanması
 - Konvansiyonel sonuçların doğrulanması.
 - Antimikrobiyal direnç
 - Epidemiyolojik analiz
 - Patogenez çalışmalarında
- **Hibridizasyon**
 - Floresan ‘in-situ’ hibridizasyon (FISH)
 - Peptid nükleik asit–floresan ‘in-situ’ hibridizasyon (PNAFISH)
 - **Nükleik asit çoğaltma**
 - Etkene özgü PCR
 - Multipleks PCR
 - Nested/seminested PCR
 - Broad-range PCR
 - RT-PCR
 - ‘Real-time’ PCR
 - Dizi analizi
 - ‘Microarray’



Tanıda moleküler Yöntemler

Yeni Nesil Sıralama yöntemi(NGS)

- Çok daha fazla numuneyi,
- Daha düşük maliyetle,
- Daha kısa sürede
- Daha az manuel müdahale ile
- Belirli örnek içinde mevcut olan tüm mikrobiyal DNA'yı tanımlar bu da onu PCR'ye üstün bir alternatif haline getirir
- Olası sorumlu patojenin mikrobiyal profilini tam olarak ortaya çıkarır.
- NGS, ek testlere gerek kalmadan bakteri, virüs, maya, mantar ve parazitler dahil bilinen tüm mikrobiyal tanımları yapabilir.
- NGS, bilinen direnç genlerinin tanımlanması yoluyla antimikrobiyal direnç tespit etme potansiyeline de sahiptir
- Yapılan çalışmalarda; NGS'nin preoperatif ortamda PE'leri değerlendirmek için değerli bir araç olabileceğini, ancak aynı zamanda yanlış pozitifler için risk barındırdığını ileri sürülmüştür.
- **Umut verici bir yöntemdir**



Tanıda moleküler Yöntemler

Floresan in situ hibridizasyon (FISH)

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



Tanıda moleküler Yöntemler

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR):

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



Tanıda moleküler Yöntemler

MALDI-TOF

- Bakteri virulans faktörleri veya antibiyotik direncini de tanımlayabilme özelliğine sahiptir.
- Birkaç dakika içinde izole edilen mikroorganizmanın tanımlanması veya tiplendirmesi gerçekleştirilmektedir.
- Kültür sonrası bakteri tanımlanmasında %95.4 oranında duyarlılık göstermektedir.
- Kısıtlayıcı özelliği doğrudan klinik örneklerle uygulanamaması ve analiz için bakterinin kültürüne ihtiyaç duyulmasıdır.



Protez eklem enfeksiyonunda korunma yolları nelerdir?

- Hastaya spesifik risk faktörlerinin optimizasyonu mutlaka sağlanmalıdır.

Konsensus Raporunda;

- Tüm hastaların elektif artroplasti operasyonundan en az bir gece önce klorheksidin glukonatla,
- Bu yoksa antiseptikli sabunla banyo sonrası
- Temiz kıyafetler ve çarşaflarda geceyi geçirmesi önerilmektedir
- Tüylerin Temizlenmesi ameliyathanede elektrikli aletler yardımıyla yapılmalıdır.



Protez Enfeksiyoları Korunma

S. aureus taranması ve dekolonizasyonu

- Pek çok çalışmada cerrahi alan infeksiyonlarını azalttığı gösterilmişse de, bunun karşıtı olan çalışmalar da göz önüne alındığında tüm hastalara protez operasyonu öncesi rutin tarama yapılması konusunda üniversal değil selektif yaklaşım ve hastaya göre değerlendirme önerilmiştir.

Nazal dekolonizasyon yapılacaksa en çok tercih edilen yöntem

- Kısa süreli nazal mupirosin (Bactroban® nazal) burun deliklerine günde üç kez, beş gün süreyle uygulanmasıdır
- Bunun yanı sıra operasyon öncesi klorheksidin glukonat ile tüm vücut yıkama veya silme de uygulamalar arasındadır.
- Sağlık personelinin rutin taranması önerilmemektedir
- Cerrahi alan cilt temizliğinde kesin önerilen bir antiseptik yoktur.
- Klorheksidin glukonat veya iyotlu solüsyonlar da kullanılsa içerisinde ek olarak alkol içeren ürünlerin tercih edilmesi önerilmektedir.

Protez Enfeksiyoları Korunma

- Hastada aktif üriner sistem infeksiyonu semptomları yoksa, rutin üriner infeksiyon taraması önerilmemektedir
- Rutin diş kontrolü kılavuzlarda yer almasa da aktif diş infeksiyonunun sorgulanması yapılmalı ve varsa tedavi edilmesi önerilmektedir
- Laminar akımın cerrahi alan infeksiyonunu azalttığına dair net veri olmadığından Konsensus Raporunda rutin kullanım önerisi bulunmamaktadır.
- Bunun yerine oda hareketliliğinin azaltılması, odada bulunan kişi sayısının minimumda olması ve kapıların kapalı tutulması önerilmektedir.
- Uzak ya da yakın bölgede aktif cilt enfeksiyonu varsa, bu lezyonlar tedavi edilinceye kadar operasyon ertelenmelidir



Protez Enfeksiyoları Korunma

Profilaktik antibiyotik ve Zamanlaması

- Preoperatif antibiyotik verilmesi 30-60 dakika öncesi yapılmalıdır,
- Vankomisin ve florokinolonların ise operasyondan iki saat öncesi verilmesi önerilmektedir.
- Proksimal turnike uygulanacaksa turnike uygulaması öncesi tüm antibiyotik dozunun verilmiş olması gerekir
- Profilaksi için verilen tek dozdan sonra kültür alınırsa sonucu olumsuz yönde etkilenmediği gösterilmiştir
- Profilaktik antibiyotik olarak sefazolin ya da sefuroksim gibi sefalosporin önerilmektedir.
- Sefalosporin kullanılamayan olgularda veya penisiline karşı anafilaksi öyküsü olanlarda teikoplanin, vankomisin veya klindamisin kullanılabilir



Protez Enfeksiyoları Korunma

- Profilaksi, özellikle temiz-elektif operasyonlarda 24 saati geçmemelidir.
- Operasyonun, antibiyotiğin yarılanma süresini iki kat geçecek şekilde uzadığı veya 2000 cc kan kaybı veya 2000 cc mayi verildiği durumlarda ek doz yapılır
- Hastanın kilosuna göre de doz ayarlanmalıdır (örn. sefazolin için, 80 kg'dan daha fazla ise 2 gr, daha düşük ise 1 gr
- İdrar kateteri veya cerrahi drenajın bulunması profilaksinin uzatılmasını gerektirmez. Cerrahi drenajın en kısa sürede çekilmesi önerilir



Sonuç

- Artroplasti yaşam kalitesini önemli derecede artırmaktadır
- Protez infeksiyonları günümüzde olduğu gibi, gelecekte de önemli bir sağlık sorunu olmaya devam edecektir.
- Erken tanı; mortalite, morbidite ve maliyeti azaltan, tedaviyi doğru yönlendiren en temel yaklaşımdır.
- Doğru tanı için, klinik şüphe ve multidisipliner yaklaşım son derece önemlidir.



Teşekkürler



Protez Enfeksiyoları Korunma

- Hematojen enfeksiyon riskinin en yüksek olduğu zaman dilimi, cerrahi sonrası ilk iki yıldır.
- Özellikle diş girişimlerinde ve ürolojik girişimlerde, hastalara antibiyotik profilaksisi önerileri mevcuttur.

Profilaksi gereken durumlar;

Üriner sistem;

- Yüksek bakteriyel kolonizasyon riski taşıyan, üriner sisteme girilen her türlü girişim (transüretral kateterizasyon dışında)

Dental girişimler;

- Tüm diş çekimleri,
- Tüm periodontal girişimler,
- Dental implant girişimleri,
- Kanal tedavileri