

Ortopedik Protez Enfeksiyonlarının Mikrobiyolojik Tanısı

Dr. Berrin Esen
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıbbi Mikrobiyoloji ABD



KLİMİK
Sempozyum
Ortopedik Protez Enfeksiyonları
07.02.2020
Afyonkarahisar



Management of Periprosthetic Joint Infection

Cheng Li, MD, Nora Renz, MD, Andrej Trampuz, MD

*Center for Musculoskeletal Surgery (CMSC), Charité-Universitätsmedizin Berlin,
Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin,
and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany*

Table 1. Classification of Periprosthetic Joint Infection (PJI) into Acute and Chronic Infection

Type of PJI	Acute PJI	Chronic PJI
Pathogenesis		
- Perioperative origin	Early postoperative <4 weeks after surgery	Delayed postoperative (low-grade) ≥4 weeks after surgery
- Hematogenous origin	<3 weeks of symptoms	≥3 weeks of symptoms
Biofilm age (maturity)	Immature	Mature
Clinical features	Acute joint pain, fever, red/swollen joint	Chronic pain, loosening of the prosthesis, sinus tract (fistula)
Causative microorganism	High-virulent: <i>Staphylococcus aureus</i> , gram-negative bacteria (e.g. <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	Low-virulent: Coagulase-negative staphylococci (e.g. <i>Staphylococcus epidermidis</i>), <i>Propionibacterium acnes</i>
Surgical treatment	Débridement & retention of prosthesis (change of mobile parts)	Complete removal of prosthesis (exchange in one-, two-, or multiple stages)



Consensus document for the diagnosis of prosthetic joint infections: a joint paper by the EANM, EBJIS, and ESR (with ESCMID endorsement)

Alberto Signore^{1,5} • Luca Maria Sconfienza^{2,3} • Olivier Borens⁴ • Andor W. J. M. Glaudemans⁵  • Victor Casar-Pullicino⁶ • Andrej Trampuz⁷ • Heinz Winkler⁸ • Olivier Gheysens⁹ • Filip M. H. M. Vanhoenacker¹⁰ • Nicola Petrosillo¹¹ • Paul C. Jutte¹²

•Erken tanı, protezin ve eklem fonksiyonunun kurtarılmasında en yüksek öneme sahip!!!

•Multidisipliner yaklaşım!!!!!!

Klinik Mikrobiyoloji Enfeksiyon hastalıkları Ortopedi

International Orthopaedics (2020) 44:3–14
<https://doi.org/10.1007/s00264-019-04426-7>

REVIEW

Twenty common errors in the diagnosis and treatment of periprosthetic joint infection

Cheng Li¹  • Nora Renz¹  • Andrej Trampuz¹  • Cristina Ojeda-Thies² 

Received: 16 July 2019 / Accepted: 23 September 2019 / Published online: 22 October 2019
© The Author(s) 2019

Abstract

Background Misconceptions and errors in the management of periprosthetic joint infection success. The goal of this paper is to systematically describe twenty common mistakes in the help surgeons avoid these pitfalls.

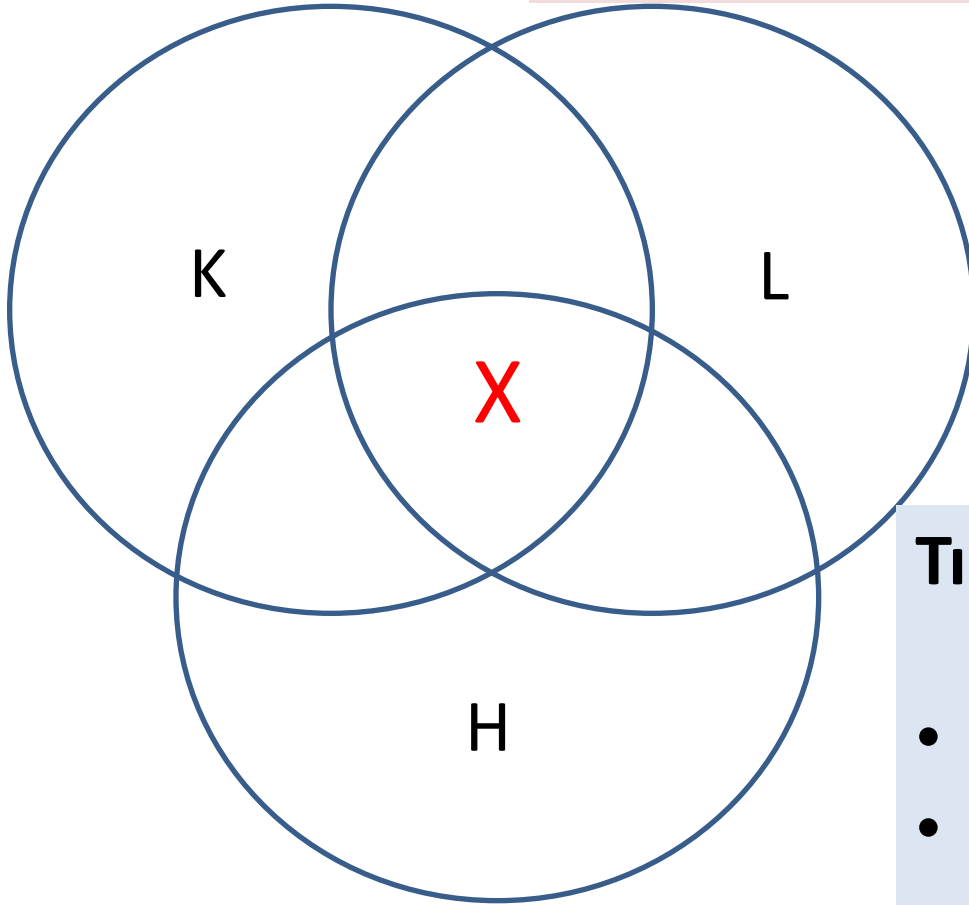
Materials and methods Common diagnostic and treatment errors are described, analyzed

Results Diagnostic errors include the use of serum inflammatory biomarkers (such as C-reactive protein), evaluation of joint aspirate, and suboptimal microbiological procedures (such as using swabs from periprosthetic samples). Further errors are missing possible sources of distant infection in the body, suboptimal diagnostic criteria which can hinder or delay the diagnosis of PJI or mislabel in the case of surgical treatment or inadequate antibiotic treatment are further reasons for treatment failure and emergence of antimicrobial resistance. Finally, wrong surgical indication, both underdebridement and overdebridement or failure to individualize treatment can jeopardize surgical results.

Conclusion Multidisciplinary teamwork with infectious disease specialists and microbiologists in collaboration with orthopedic surgeons have a synergistic effect on the management of PJI. An awareness of the possible pitfalls can improve diagnosis and treatment results.



BU MİKROBİYOLOGLAR NE YAPAR???



Tıbbi Laboratuvar süreçleri

- *Pre-preanalitik*
- *Preanalitik*
- *Analitik*
- *Post analitik*
- *Post post analitik*

Twenty common errors in the diagnosis and treatment of periprosthetic joint infection

Cheng Li¹  · Nora Renz¹  · Andrej Trampuz¹  · Cristina Ojeda-Thies² 

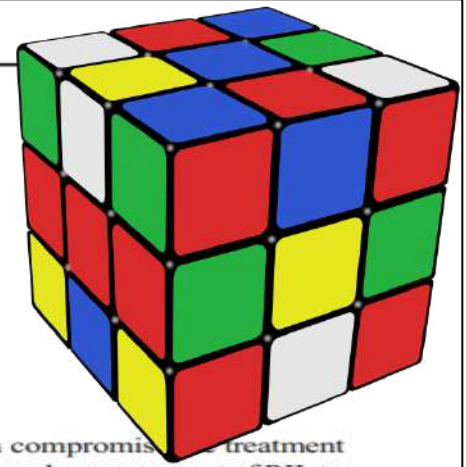
Received: 16 July 2019 / Accepted: 23 September 2019 / Published online: 22 October 2019
© The Author(s) 2019

Abstract

Background Misconceptions and errors in the management of periprosthetic joint infection (PJI) can compromise the treatment success. The goal of this paper is to systematically describe twenty common mistakes in the diagnosis and management of PJI, to help surgeons avoid these pitfalls.

Materials and methods Common diagnostic and treatment errors are described, analyzed and interpreted.

Results Diagnostic errors include the use of serum inflammatory biomarkers (such as C-reactive protein) to rule out PJI, incomplete evaluation of joint aspirate and suboptimal microbiological procedures (such as using multiple collection of joint aspirate).



• Tanıda en sık yapılan hatalar (*)

1. Tanının geç konulması: K
2. Sürüntü örneklerinin kullanılması: Pre A
3. CRP ve ESR değerlerinin enfeksiyonu ekarte etmek için kullanılması: Pre pre A, K
4. Eklem sıvısının yetersiz incelenmesi: A
5. Uzak enfeksiyonların göz ardı edilmesi: Pre Pre A, K
6. Eklemde pürülans olmasının enfeksiyon kriteri olarak değerlendirilmesi: Pre pre A, K
7. Kültür için yetersiz sayıda örnek alınması: Pre A
8. Örnek alımında yapılan hatalar: PreA
9. Tanı kriterlerine aşırı bağımlılık: Pre pre A, K

(*)Pre A:Preanalitik dönem A: Analitik dönem Pre pre A: Pre preanalitik dönem K:Klinik

Mikrobiyolojik tanıda zorluklar

1. Tanının geç konulması (K)

- Bekle ve gör yaklaşımı
- Biyofilm tabakasından geç ve güç üreyen bakterilerin izolasyonunu zorlaştırır

2. Örnek alımında yapılan eksik/yanlış uygulamalar (Pre A)

3. Tanı laboratuvarlarında deneyim ve alt yapı eksikliği (A, Pre A, Post A)





Contents lists available at ScienceDirect

The Journal of Arthroplasty

journal homepage: www.arthroplastyjournal.org



Definition of Periprosthetic Joint Infection



- **2013 Revizyonu**
- **ICM PJI**
- **130 Uluslararası kuruluş, 52 ülke, 400 uzman**
- **MSIS tanımlamasının modifikasyonu**



Definition of Periprosthetic Joint Infection

**Table 1**

Definition of Periprosthetic Joint Infection According to the International Consensus Group. This Is An Adaptation of the Musculoskeletal Infection Society Definition of PJI.

PJI Is Present When One of the Major Criteria Exists or Three Out of Five Minor Criteria Exist

Major Criteria	Two positive periprosthetic cultures with phenotypically identical organisms, <u>OR</u> A sinus tract communicating with the joint, <u>OR</u>
Minor Criteria	1) Elevated serum C-reactive protein (CRP) <u>AND</u> erythrocyte sedimentation rate (ESR) 2) Elevated synovial fluid white blood cell (WBC) count <u>OR</u> ++ change on leukocyte esterase test strip 3) Elevated synovial fluid polymorphonuclear neutrophil percentage (PMN%) 4) Positive histological analysis of periprosthetic tissue 5) A single positive culture

PJI tanımı: 1 Majör veya 3 Minör kriter varlığı



Contents lists available at ScienceDirect

The Journal of Arthroplasty

journal homepage: www.arthroplastyjournal.org

Definition of Periprosthetic Joint Infection



Table 2

The Threshold for the Minor Diagnostic Criteria.

Criterion	Acute PJI (<90 days)	Chronic PJI (>90 days)
Erythrocyte Sedimentation Rate (mm/hr)	Not helpful. No threshold was determined	30
C-Reactive Protein (mg/L)	100	10
Synovia White Blood Cell Count (cells/ μ l)	10,000	3,000
Synovial Polymorphonuclear (%)	90	80
Leukocyte Esterase	+ Or ++	+ Or ++
Histological Analysis of Tissue	>5 neutrophils per high power field in 5 high power fields ($\times 400$)	Same as acute

Prosthetic Joint Infection

Aaron J. Tande,^a Robin Patel^{a,b}

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine,^a and Division of Clinical Microbiology, Department of Laboratory Medicine and Pathology,^b Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

SUMMARY

.303
.303
.303
.303

TABLE 3 Proposed definitions for prosthetic joint infection^a

Criterion	Definition of prosthetic joint infection					
	Musculoskeletal Infection Society		International consensus		Infectious Diseases Society of America	
	Definitive evidence	Supportive evidence	Definitive evidence	Supportive evidence	Definitive evidence	Supportive evidence
Sinus tract communicating with the prosthesis	X		X		X	
Identical microorganisms isolated from 2 or more cultures	X		X		X	
Purulence surrounding the prosthesis		X			X	
Acute inflammation upon histological examination of periprosthetic tissue		X		X		X
Single culture with any microorganism		X		X		
Single culture with a virulent microorganism						X
Elevated synovial fluid leukocyte count ^b		X		X		
Elevated synovial fluid neutrophil percentage		X		X		
Elevated serum ESR and CRP values		X		X		

^a The MSIS definition requires 4 supportive criteria; the International Consensus Meeting definition requires 3 supportive criteria. Data are from references 60, 61, and 251. ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein.

^b The International Consensus Meeting definition also includes a “++” result on the leukocyte esterase strip.



The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria



Javad Parvizi, MD ^{a,*}, Timothy L. Tan, MD ^a, Karan Goswami, MD ^a, Carlos Higuera, MD ^b,
Craig Della Valle, MD ^c, Antonia F. Chen, MD, MBA ^a, Noam Shohat, MD ^{a,d}

Table 4

Proposed Thresholds Based on the 2013 ICM Combined With Current Findings.

Marker	Chronic (>90 d)	Acute (<90 d)
Serum CRP (mg/dL)	1.0	10
Serum D-dimer (ng/mL)	860	860 ^a
Serum ESR (mm/h)	30	-
Synovial WBC count (cells/ μ L)	3000	10,000
Synovial PMN (%)	80	90
Synovial CRP (mg/L)	6.9 ^a	6.9
Synovial alpha-defensin (signal-to-cutoff ratio)	1.0	1.0



The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria



Javad Parvizi, MD ^{a,*}, Timothy L. Tan, MD ^a, Karan Goswami, MD ^a, Carlos Higuera, MD ^b, Craig Della Valle, MD ^c, Antonia F. Chen, MD, MBA ^a, Noam Shohat, MD ^{a,d}

J. Parvizi et al. / The Journal of Arthroplasty 33 (2018) 1309–1314

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
	Serum	Elevated CRP <u>or</u> D-Dimer	2	≥6 Infected 2-5 Possibly Infected ^a 0-1 Not Infected
		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
	Preoperative score	-	
	Positive histology	3	
	Positive purulence	3	
	Single positive culture	2	
			≥6 Infected 4-5 Inconclusive ^b ≤3 Not Infected

- Farklı değişkenlerin hastalığı tahmin etme gücünü puanlama temeline dayanan bir istatistiksel yöntem kullanılmış
- Preoperatif ve intraoperatif tanı olacak şekilde düzeylendirilmiş
- Her bir değişken her düzey için Multivaryasyon regresyon analizi ile değerlendirilmiş
- Elde edilen katsayılara göre de skorum modeli oluşturulmuş

Table 3

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.

Yeni tanımlama

- Duyarlılık %97.7 
- Özgüllük 99.5

Table 1. Proposed definitions of prosthetic joint infection

Infectious Disease Society of America (IDSA) 2013

PJI is present when one of the following criteria is present

- Sinus tract communicating with prosthesis
- Presence of purulence
- Acute inflammation on histopathological evaluation of periprosthetic tissue
- Two or more positive cultures with the same organism (intraoperatively and/or preoperatively)
- Single positive culture with virulent organism

Musculoskeletal Infection Society (MSIS) 2011

International Consensus Meeting (ICM)



Public Health
England

Protecting and improving the nation's health



Prosthetic joint infection
diagnosis and culture guide



**DIAGNOSIS AND PREVENTION OF PERIPROSTHETIC
JOINT INFECTIONS
CLINICAL PRACTICE GUIDELINE**

Adopted by the American Academy of Orthopaedic Surgeons
Board of Directors

March 11, 2019

Endorsed by:



UK Standards for Microbiology Investigations

Investigation of orthopaedic implant associated infections



Orthopaedic surgery
March 2018



Guide

Background/ Overview

Microbiological sampling remains a cornerstone for both the diagnosis of periprosthetic joint infection (PJI) and the subsequent antimicrobial management. Where microbiological investigations are performed to a high level, the culture results can assist the surgeon in:

- a) Excluding infection and thereby avoid the morbidity of unnecessary surgery and prolonged antibiotic courses
- b) Diagnosing infection with a specific pathogen(s) allowing...
 - a. Targeted local antimicrobial measures (e.g. antibiotic beads, antibiotic loaded

National periprosthetic joint infection sampling and culture guide

Orthopaedic surgery
March 2018

Örnek türleri

- Periferik kan
- Preoperatif
 - Protezli eklemden alınan sinoviyal sıvı örneği
 - Periprostetik doku biyopsi örneği
- İntraoperatif
 - Periprostetik doku örnekleri
 - Çıkarılmış protez

HANGİ ÖRNEKTE HANGİ TEST???

- Periferik kan
 - CRP, ESR, diğer biyobelirteçler????
- Snoviyal sıvı
 - Hücre sayısı
 - Hücre tipi
 - Biyobelirteçler (lökosit esteraz, alfa defensin, IL-6...)
 - Kültür
 - Moleküler tanı

HANGİ ÖRNEKTE HANGİ TEST???

- Periprostetik doku örnekleri

- Preoperatif periprostetik biyopsi örnekleri

- Kültür

- İntraoperatif periprostetik doku örnekleri

- Gram boyama
- Kültür
- Histolojik inceleme
- Moleküler tanı

- Operasyon sırasında çıkarılmış protez

- Sonikasyon ve kültür
- Moleküler tanı

Guideline: **Periprosthetic Joint Infection Sampling Guide**

Background/ Overview

Microbiological sampling remains a cornerstone for both the diagnosis of periprosthetic joint infection (PJI) and the subsequent antimicrobial management. Where microbiological investigations are performed to a high level, the culture results can assist the surgeon in:

- Excluding infection and thereby avoid the morbidity of unnecessary surgery and prolonged antibiotic courses
- Diagnosing infection with a specific pathogen(s) allowing...

Contributors

This document was written by the Periprosthetic Joint Infection Working Group: Mr. Robert Orec¹, Dr. Christopher Luey², Mr. Rocco Pitto¹, Mr. Alpesh Patel¹, Dr. David Holland², Dr. Stephen McBride², Dr. Genevieve Walls², Dr Susan Taylor³, Morpeth³, Terry Rings⁴, Elizabeth Bryce⁴, Reginald Wright⁴

- Department of orthopaedics, Middlemore hospital
- Department of infectious diseases, Middlemore hospital
- Department of microbiology, Middlemore hospital
- Infection Prevention & Control team, Middlemore Hospital

The group would also like to acknowledge the contribution of Mr. Timothy Aspinall and Mr. Simon Young for their consultative advice on aspects of this guideline.

Purpose

This guideline aims to provide guidance on standard of care for periprosthetic joint infection sampling for suspected PJIs.

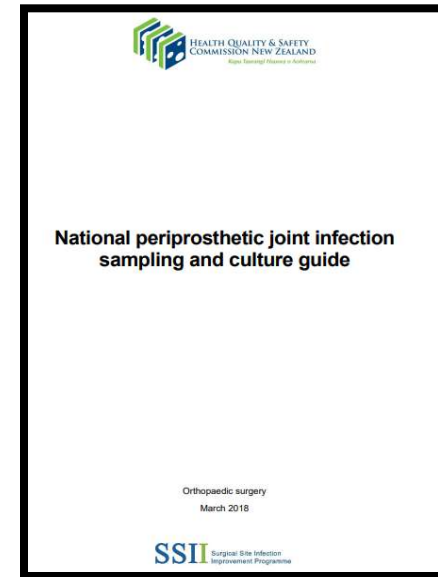
Document ID:	A555301	CMH Revision No:
Service:	Infectious Diseases Infectious Diseases	Last Review Date :
Document Owner:	Clinical Director – Infection Services Clinical Director – Infectious Disease	Next Review Date:
Approved by:	Periprosthetic Joint Infection group Infectious Diseases / AMS specialist Pharmacist - Pharmacy	Date First Issued:
Counties Manukau District Health Board		

TANI DEĞERİ OLMAYAN ÖRNEKLER

- Sinüs yolu örnekleri
- Eküvyonla alınan örnekler
 - Duyarlılık %53-76
 - Yanlış tanımlama
 - Derin doku örnekleri ile korelasyonu düşük
- Yüzeysel örnekler

Preanalitik dönemde özellikli durumlar

- DAIR hastaları
 - Debridman/Antibiyotik/implant retansiyonu uygulanan hastalar
 - Uzun süreli aby tedavisi alan ve tedavi şansı düşük hastalar
 - Bu hastalarda mikrobiyolojik örneklemenin olabilecek en hızlı koşullarda yapılması gerekli
- Kronik PJI nu olan hastalar /implant değişimi yapılan hastalar
 - preoperatif snoviyal sıvı aspirasyon materyalinde kültür pozitif bulunan olgular da dahil olmak üzere örnek alımından en az 14 gün önce antibiyotik tedavisi kesilmeli (Mİ????)



HANGİ ÖRNEKTE HANGİ TEST???

- Periferik kan
 - CRP, ESR, diğer biyobelirteçler
- Snoviyal sıvı
 - Hücre sayısı
 - Hücre tipi
 - Kültür
 - Biyobelirteçler (lökosit esteraz, alfa defensin, IL-6...)
 - Moleküler tanı

Consensus document for the diagnosis of prosthetic joint infections: a joint paper by the EANM, EBJIS, and ESR (with ESCMID endorsement)

Alberto Signore^{1,5} • Luca Maria Sconfienza^{2,3} • Olivier Borens⁴ • Andor W. J. M. Glaudemans⁵  • Victor Casar-Pullicino⁶ • Andrej Trampuz⁷ • Heinz Winkler⁸ • Olivier Gheysens⁹ • Filip M. H. M. Vanhoenacker¹⁰ • Nicola Petrosillo¹¹ • Paul C. Jutte¹²

- **CRP ve ESR mutlaka yapılmalı**

- **Duyarlılık**

CRP %21-100

ESR %58-97

- **Özgüllük**

CRP %20-99

ESR % 33-90.9

- **Sınır değeri**

- **Yaygın kullanımda, hızlı, ucuz, rutin laboratuvarlarda kullanılıyor**

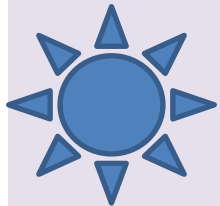
- **Normal değerler enfeksiyonu dışlamaz**

- 1/3 PJI da CRP düzeyleri normal ve bunun da 1/3 ünde ESR değerleri normal
(*International Orthopaedics (2020) 44:3–1*)

- **Birçok durumdan etkilenir**

- Özellikle CRP düzeyleri virülansı düşük bakterilerle (low grade) oluşan PJI da yükselmeyebilir

- **İkisinin birlikte kullanılması önerilir**



Serolojik göstergeler

- **İnterlökin-6 (IL-6)**
- **D-dimer**
- Prokalsitonin ????
- Serum sICAM-1
- Toll-like receptor (TLRs)
- Lipopolisakkarit bağlayan protein (LBP)
- Myeloid ilişkili protein 14 (MRP-14)
- Soluble ürokinaz plazminojen aktivasyon reseptörü (suPAR)

PREOPERATİF TESTLER

Serumda ESR
Serum CRP
Serum IL-6

BK sayısı
Serum TNF alfa

BLOOD TESTS FOR PREOPERATIVE DIAGNOSIS

A. Strong evidence supports the use of the following to aid in the preoperative diagnosis of prosthetic joint infection (PJI):

- Serum erythrocyte sedimentation rate (ESR)
- Serum C-reactive protein (CRP)
- Serum interleukin-6

Strength of Recommendation: Strong ★★★★★

Description: Evidence from two or more "High" quality studies with consistent findings for recommending for or against the intervention.

B. Moderate strength evidence does not support the clinical utility of the following to aid in the diagnosis of PJI:

- Peripheral blood leukocyte count
- Serum tumor necrosis factor- α



DIAGNOSIS AND PREVENTION OF PERIPROSTHETIC JOINT INFECTIONS CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

Adopted by the American Academy of Orthopaedic Surgeons
Board of Directors

March 11, 2019

Endorsed by:





Current Recommendations for the Diagnosis of Acute and Chronic PJI for Hip and Knee—Cell Counts, Alpha-Defensin, Leukocyte Esterase, Next-generation Sequencing

Karan Goswami¹ • Javad Parvizi¹ • P. Maxwell Courtney¹

Published online: 31 July 2018

© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2018

- Serumda IL-6
- Berbari et J Bone Jt Surgery Am.
 - Diagnostik odds ratio : IL-6/CRP (314.7 /13.1),
 - pooled duyarlılık 0.97 özgüllük 0.91 (95% CI 0.93–0.99)
- Xie et al. 2017;7: 1496
 - Pooled duyarlılık 0.72 (95% CI 0.63–0.80) özgüllük 0.89
 - Snoviyal sıvıda IL-6 nın tanı değeri daha yüksek; duyarlılık 0.91, özgüllük 0.90

Test performansı DOR: Hasta olanlar ile hasta olmayanlarda bulunan pozitif test sonucu olasılığının oranı

ORIGINAL PAPER

Diagnostic accuracy of interleukin-6 and procalcitonin in patients with periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis

Jung-Ro Yoon¹ · Se-Hyun Yang¹ · Young-Soo Shin¹ 

- **IL-6/Prokalsitonin Meta analiz**

- 18 çalışma
- 1815 olgu
- Pooled duyarlılık IL-6 %83 Prokalsitonin % 53
- Pooled özgüllük IL-6 %91 Prokalsitonin 0.95
- Her iki test de PJI varlığını doğrulamada çok iyi
- IL-6 PJI için dışlayıcı (rule out test) olabilir ancak prokalsitonin enfeksiyonun dışlanmasında kullanılmaz

- **SONUÇ: IL-6 TANI DEĞERİ DAHA YÜKSEK, PROKALSİTONİNİN (rule out test) DIŞLAYICI TEST OLARAK KULLANILMASI ÖERİLMEZ.**

RESEARCH ARTICLE

Open Access

The serum level of D-Dimer is not suitable for distinguishing between prosthetic joint infection and aseptic loosening



Jincheng Huang^{1†}, Yongchao Zhang^{2†}, Zhen Wang^{1†}, Yonghui Dong¹, Yongqiang Zhao¹, Jia Zheng^{1*}, Hongkai Lian^{2*} and Yi Jin^{1*}

- **Duyarlılık**

- CRP: 0.68 ESR: 0.74 D-Dimer: 0.71

- **Özgüllük**

- CRP: 0.93 ESR: 0.87 D-Dimer: 0.80

- İstatistiksel fark saptanmadı

- Erken dönemde (operasyondan 6 haftadan daha erken dönemde)
- ESR ve CRP ile birlikte değerlendirildiğinde
- **SONUÇ:** D-dimer tek başına CRP ve ESR dan daha iyi değil

Serum D-Dimer in the Diagnosis of Periprosthetic Knee Infection: Where Are We Today?

Tejbir S. Pannu, MD, MS¹ Jesus M. Villa, MD¹ Aldo M. Riesgo, MD¹ Preetesh D. Patel, MD¹
Wael K. Barsoum, MD¹ Carlos A. Higuera, MD¹

J Knee Surg DOI: 10.1055/s-0039-1698467 (2020;1:1-98) [Epub ahead of print].

- Diz protezi enfeksiyonlarının tanısında
- CRP ve ESR den daha iyi sonuç
- Duyarlılık % 97.7 Özgüllük %99.5
- Primer veya revizyon artroplasti PJI tanısında belirleyici olabileceği
- Rutin kullanımı için yeni PJI kriterleri ile ve farklı klinik senaryolar ile valide edilmeli



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jcot



Laboratory diagnosis of Prosthetic Joint Infections: Current concepts and present status



Raju Vaishya^a, Raman Sardana^b, Hena Butta^{b,*}, Leena Mendiratta^b

^a Department of Orthopaedics and Joint Replacement Surgery, Indraprastha Apollo Hospitals, SaritaVihar, New Delhi, 110076, India

^b Department of Microbiology, Indraprastha Apollo Hospitals, SaritaVihar, New Delhi, 110076, India

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 June 2018

Received in revised form

28 September 2018

Accepted 15 October 2018

Available online 16 October 2018

Keywords:

Arthroplasty

Joint replacement

ABSTRACT

Prosthetic joint infection (PJI) is a challenging complication of total joint arthroplasty for both a microbiologist and an Arthroplasty surgeon with respect to diagnosis and management. The various investigations used for diagnosis of PJI based on different reference criteria have their own fallacies. Amongst the newer biomarkers evaluated to strengthen the diagnosis of PJI, Alpha defensins has been found to be a useful synovial fluid biomarker. In this review, we have discussed the various laboratory investigations, their benefits and shortcomings for the diagnosis of PJI. Other newer diagnostic methods like molecular methods and modified culture techniques to increase the performance characteristics for the diagnosis of PJI have also been presented.

© 2018

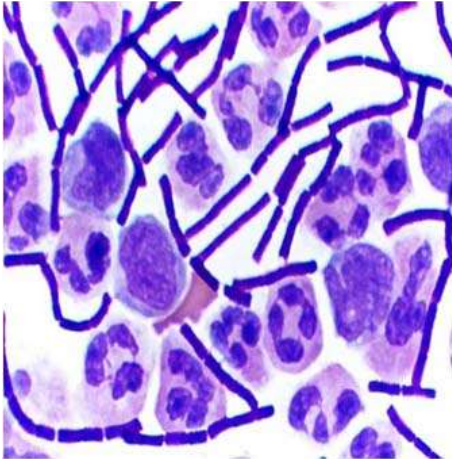
Serumda TNF-alfa, ICAM-1 VE LBP gibi
diğer belirteçlerin
tanı değeri belirsiz

ÖRNEK/YÖNTEM

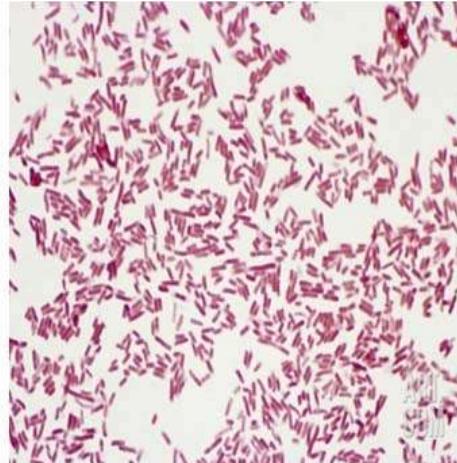
- Periferik kan
 - CRP, ESR ve diğer biyobelirteçler
- Snoviyal sıvı
 - Gram boyama
 - Hücre sayısı/Hücre tipi
 - Biyobelirteçler (lökosit esteraz, alfa defensin, IL-6...)
 - Kültür
 - Moleküler tanı

Gram boya???

- Akut enfeksiyon
 - Negatif sonuç enfeksiyonu ekarte etmez
 - Yanlış pozitif sonuçlar nadir ancak bu sonuçlara göre tedavinin planlanması ciddi sonuçlar doğurabilir
 - Duyarlılık %7-9 özgüllük %90
- Kronik enfeksiyon
 - Kronik enfeksiyon
 - Gram boyama duyarlılığı <10



Gram-Positive



Gram-Negative

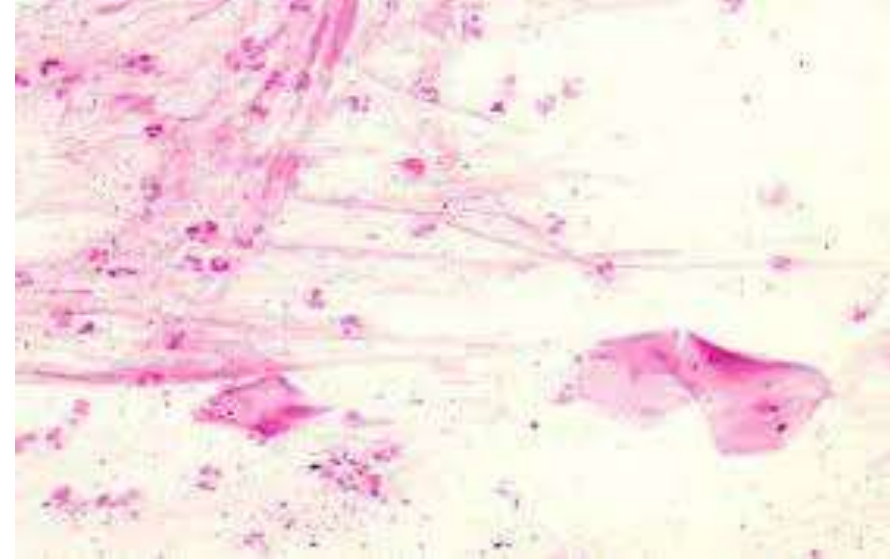


Table 2 The International Consensus Meeting (ICM) definition of PJI [14] (Reprinted with permission from Definition of Periprosthetic Joint Infection. Javad Parvizi and Thorsten Gehrke. The Journal of Arthroplasty. Elsevier; 2014. License number 4332751327806)

ICM definition of PJI

PJI is present if one of two major criteria or three of five minor criteria exists:			
Major criteria	1. There is a sinus tract communicating with the prosthesis; or		
Major criteria	1. Two positive periprosthetic cultures with phenotypically identical organisms; or		
Minor criteria	Having three of the following minor criteria:	Acute PJI (< 90 days)	Chronic PJI (> 90 days)
	1.1. Elevated ESR or CRP	ESR: no threshold	ESR: > 30 mm/h
		CRP > 100 mg/L	CRP > 10 mg/L
	2. Elevated SF WBC count	10,000 cells/ μ L	3000 cells/ μ L
	or		
	Changes in leukocyte esterase strip	+ or ++	+ or ++
	3. Elevated SF PMN %	90%	80%
	4. Positive histologic analysis of the periprosthetic tissue	> 5 neutrophils per high-power field in 5 high-power fields ($\times 400$)	> 5 neutrophils per high-power field in 5 high-power fields ($\times 400$)

- **Snoviyal sıvıda BK sayısı**
 - **Duyarlılık 85.8% and Özgüllük of 83.0% (95% CI 79.3–86.7)**
- **Soviyal sıvıda PMNL oranı**
 - **Duyarlılık 85.8% (95% CI 82.5–89.2) ve özgüllük 80.8% (95% CI 76.9–84.8)**

- **Snoviyal sıvıda BK sayısı (Shahi et al.) DOR değeri ikinci en yüksek test**
 - **[DOR = (True positive/False negative)/(False positive/True negative)],**
- **BK manuel olarak sayılmalı!!!!cihaz sonuçları ????**

PROTEZLİ EKLEMDE ENFEKSİYON TANISI

Snoviyal sıvıda

- BK sayısı ve PMNL oranı
- Aerop ve anaerop kültür
- Lökosit esteraz
- Alfa defensin
- CRP
- NAT



DIAGNOSIS AND PREVENTION OF PERIPROSTHETIC JOINT INFECTIONS CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

Adopted by the American Academy of Orthopaedic Surgeons
Board of Directors

March 11, 2019

Endorsed by:



SOCIETY OF NUCLEAR MEDICINE & MOLECULAR IMAGING

DIAGNOSIS OF INFECTED JOINT REPLACEMENTS

SYNOVIAL FLUID TESTS

A. Moderate strength evidence supports the use of the following to aid in the diagnosis of prosthetic joint infection (PJI):

- Synovial fluid leukocyte count and neutrophil percentage
- Synovial fluid aerobic and anaerobic bacterial cultures
- Synovial fluid leukocyte esterase
- Synovial fluid alpha-defensin (α -defensin)
- Synovial fluid C-reactive protein (CRP)
- Synovial fluid nucleic acid amplification testing [e.g., polymerase chain reaction (PCR)] for bacteria

α -defensin

- **Antimikrobiyal peptid**
- **Doğal immün yanıtın bir komponenti olarak aktive nötrofillerden salgılanıyor**
- **Virölansı düşük bakteri enfeksiyonlarında**
- **Antimikrobiyal tedaviden etkilenmiyor**
- **Erken tanıda tanı değeri yüksek ancak test birim maliyeti 760 dolar**
- **Meta analizde**
 - Wyatt et al,
 - Pooled duyarlılık of 100% , özgüllük, 96%
 - İmmünassay Kantitatif (24 saat)
 - Lateral flow assay Kalitatif (20 dakika)
 - Suen et al.
 - » Lateral flow assay pooled sensitivity and specificity of the lateral flow test (0.77 and 0.91)
 - » α -defensin lab-based immunoassay (0.95 and 0.97)

α -defensin

Review Article



Diagnostic Methods for Prosthetic Joint Infection in Korea

Kyung-Hwa Park ¹ and Robin Patel^{2,3}

¹Department of Infectious Diseases, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

²Division of Clinical Microbiology, Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

³Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA



- Özellikle kalça ve dizde duyarlılık % 100 e ulaşıyor
- Omuzda duyarlılık %63 e düşüyor
- Alfa defensin enfeksiyöz olmayan inflamatuvar hastalıklarda, özellikle kristal birikimi olan hastalıklarda yalancı pozitiflik verebiliyor.
- Metal metal baering ve korozyon nedeniyle alfa defensin sonuçları etkilenebilir
- Cutt off değeri 5.2 mikrogarm/ml (Synovasure, Zimmer, Warsaw, IN, USA)



A commentary by Emily Ruth Dodwell, MD, MPH, is linked to the online version of this article at jbjs.org.

The Alpha-Defensin Immunoassay and Leukocyte Esterase Colorimetric Strip Test for the Diagnosis of Periprosthetic Infection

A Systematic Review and Meta-Analysis

M.C. Wyatt, BSc(Hons), MBChB, MRCS(Ed), FRACS(Tr&Orth), A.D. Beswick, BSc, S.K. Kunutsor, PhD, M.J. Wilson, MBBS, FRCS(Tr&Orth), M.R. Whitehouse, BSc(Hons), MBChB, MRCS, PhD, FRCS(Tr&Orth), and A.W. Blom, MBChB, MD, PhD, FRCS

2016, Meta- analiz

11 çalışma

Alfa defensin pooled duyarlılık 1.00 özgüllük 0.96

Lökosit esteraz pooled duyarlılık 0.81 özgüllük 0.97

Kolay uygulanabilir

Ucuz (760 dolar/0.17 dolar)

Snoviyal sıvıda biyobelirtiler

Infect Chemother. 2018 Sep;50(3):199-209
https://doi.org/10.3947/ic.2018.50.3.199
pISSN 2093-2340·eISSN 2092-6448

ic Infection & Chemotherapy

Review Article



Diagnostic Methods for Prosthetic Joint Infection in Korea

Kyung-Hwa Park ¹ and Robin Patel^{2,3}

¹Department of Infectious Diseases, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

²Division of Clinical Microbiology, Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Avantaj	Dezavantaj
α -defensin	95.5-100	95-100	Aby ted den etkilenmez	Pahalı, low grade enf da yükselmeyebilir
Lökosit esterez	66-100	77-100	Kolay, hızlı	Kanlı örnekte sonuç alınmaz
IL-6	62.5-97	85.7-100		Pahalı
CRP	70-97.3	78.6-100	Yaygın kullanımı var	Akut inflamasyonun nonspesifik belirteci



Complications - Infection

Diagnosing Periprosthetic Joint Infection: And the Winner Is?

Alisina Shahi, MD, Timothy L. Tan, MD, Michael M. Kheir, MD, Dean D. Tan, Javad Parvizi, MD, FRCS *

The Rothman Institute at Thomas Jefferson U

ARTICLE INFO

Article history:

Received 19 December 2016

Received in revised form

9 May 2017

2000-2015

6015 revizyon

1158 biyomarker çalışılan olgu

822 PJI kriteri olan olgu

Table 1

Diagnostic Measures by Test.

	CRP and ESR	CRP or ESR	CRP	ESR	WBC	LE	PMN
Sensitivity	86.74 ± 1.22%	96.01 ± 0.70%	92.31 ± 0.95%	89.95 ± 1.07%	85.78 ± 1.67%	75.00 ± 4.17%	85.82 ± 1.70%
Specificity	78.81 ± 0.68%	51.47 ± 0.84%	68.13 ± 0.78%	62.05 ± 0.78%	83.00 ± 1.88%	90.93 ± 1.22%	80.84 ± 2.02%
Positive predictive value	47.13 ± 1.32%	30.12 ± 0.92%	38.48 ± 1.12%	32.80 ± 1.00%	84.62 ± 1.72%	61.83 ± 4.24%	83.26 ± 1.79%
Negative predictive value	96.47 ± 0.34%	98.34 ± 0.30%	97.62 ± 0.30%	96.77 ± 0.35%	84.26 ± 1.83%	94.89 ± 0.96%	83.70 ± 1.93%
Diagnostic odds ratio	23.33 ± 0.11	25.52 ± 0.19	25.66 ± 0.14	14.64 ± 0.12	29.45 ± 0.19	30.06 ± 0.27	25.53 ± 0.19
Positive likelihood ratio	4.09	1.98	2.90	2.37	5.05	8.27	4.48
Negative likelihood ratio	0.17	0.08	0.11	0.16	0.17	0.27	0.18

CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; LE, leukocyte esterase; PMN, polymorphonuclear; WBC, white blood cell.

En yüksek

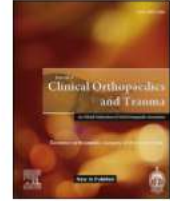
- Duyarlılık: CRP veya ESR
- Özgüllük: Lökosit esteraz testi
- DOR: lökosit esteraz testi =30.06



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jcot



Laboratory diagnosis of Prosthetic Joint Infections: Current concepts and present status



Raju Vaishya^a, Raman Sardana^b, Hena Butta^{b,*}, Leena Mendiratta^b

^a Department of Orthopaedics and Joint Replacement Surgery, Indraprastha Apollo Hospitals, SaritaVihar, New Delhi, 110076, India

^b Department of Microbiology, Indraprastha Apollo Hospitals, SaritaVihar, New Delhi, 110076, India

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 June 2018

Received in revised form

28 September 2018

Accepted 15 October 2018

Available online 16 October 2018

Keywords:

Arthroplasty

Joint replacement

ABSTRACT

Prosthetic joint infection (PJI) is a challenging complication of total joint arthroplasty for both a microbiologist and an Arthroplasty surgeon with respect to diagnosis and management. The various investigations used for diagnosis of PJI based on different reference criteria have their own fallacies. Amongst the newer biomarkers evaluated to strengthen the diagnosis of PJI, Alpha defensins has been found to be a useful synovial fluid biomarker. In this review, we have discussed the various laboratory investigations, their benefits and shortcomings for the diagnosis of PJI. Other newer diagnostic methods like molecular methods and modified culture techniques to increase the performance characteristics for the diagnosis of PJI have also been presented.

© 2018

Snoviyal sıvıda Prokalsitonin düzeyi

- Lokalize enfeksiyonlarda prokalsitoninin tanıda kullanılamayacağı, sistemik enfeksiyon tanısında kullanılabilir



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

The Journal of Arthroplasty

journal homepage: www.arthroplastyjournal.org



The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria



- Serum

- C-reactive protein (CRP),
- D-dimer,
- ESR

- Snoviyal sıvı

- BK sayısı
- PMNL oranı
- Lökosit esteraz
- Alfa defensin
- CRP

- Her bir biyolojik tanı göstergesinin tanıdaki relatif ağırlığı hesaplanmış
- Yeni PJI tanımlaması MSIS ve ICM tanımlamaları ile karşılaştırılmış
- Yeni kriterin duyarlılığı 97.7%, özgüllük 99.5%.
- MSIS (79.3%)
- International Consensus Meeting tanımlaması (86.9%)

- Intraoperatif bulgular (frozen ve püy varlığı) ile kültürde etken üretilmesi

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
	Serum	Elevated CRP <u>or</u> D-Dimer	2	≥6 Infected 2-5 Possibly Infected ^a 0-1 Not Infected
		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	

KARAR

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

Serum

- CRP (>1 mg/dL) , D-dimer (>860 ng/ML) , ESR (>30 mm/h)

Synovial sıvıda

- BK (>3000 hücre/mL), Alpha-defensin (s/CO >1), Lökosit esteraz (++) , PMNL oranı (>80%), Synovial CRP (>6.9 mg/L)

ÖRNEK/YÖNTEM

- Periferik kan
 - CRP, ESR ve diğer biyobelirteçler
- Snoviyal sıvı
 - Gram boyama
 - Hücre sayısı/Hücre tipi
 - Biyobelirteçler (lökosit esteraz, alfa defensin, IL-6...)
 - **Kültür**
 - Moleküler tanı

Preoperatif snoviyal sıvı kültürü

- Duyarlılık(% 43.5-100, Özgüllük % 81.2-100)
 - Alınan örnek sayısı
 - İnkübasyon süresi
 - Kültür koşulları
 - Geç ve güç üreyen bakterilerin varlığı
 - Örneğin laboratuvara ulaştırılma koşulları ve süresi

Preoperatif snoviyal sıvı kültürü

- Eklem sıvısı kültürü
 - Kültür ortamı
 - Kan kültürü şişelerine ekim
 - Konvansiyonel kültür
 - Aerop/Anaerop besiyeri
 - İnkübasyon süresi 5-14 gün
 - Üreyen etken
 - Tek kültürde *S. aureus*, *S. pyogenes* veya gram negatif enterik basil üremesi etken
 - Sonikasyon sıvı kültürü ile aynı etken üremesi
 - Sonikasyon sıvısı

Pre operatif snoviyal sıvı aspirasyon örneklerinde kültür

• Yararı????

- ☒ Kültür negatif ve hücre sayısı düşük hastalarda enfeksiyonu ekarte eder.
- ☒ Kültür pozitif hastalarda cerrahi seçeneklerin oluşturulmasında yönlendirici olabilir
- ☒ Operasyon sırasında seçilecek antibiyotiklerin belirlenmesine yardımcı olur.
- ☒ Mortalite riski çok yüksek olan hastalarda eklem aspirasyon sıvısının kültürü ancak preoperatif olarak alınabilir.
- ☒ ***Yanlış pozitif ve yanlış negatif kültür sonuçları nedeniyle preoperatif örnekleme operasyon sırasında alınan örneklerin yerini tutamaz!!!!***

HANGİ ÖRNEKTE HANGİ TEST???

- Periprostetik doku örnekleri
 - Preoperatif periprostetik biyopsi örnekleri
 - Kültür
 - İntraoperatif periprostetik doku örnekleri
 - Gram boyama
 - Kültür
 - Histolojik inceleme
 - Moleküler tanı
 - Operasyon sırasında çıkarılmış protez
 - Sonikasyon ve kültür
 - Moleküler tanı

Ortopedik protez enfeksiyonlarında etkenler

- Stafilokok: %50 nin üzerinde
 - *S. aureus* erken dönemde en sık etken
 - KNS geç dönemde daha sık
- Geç dönemde diğer etkenler
 - Streptokok: % 9-10
 - Enterokok: % 3-7
 - Anaeroblar : %4
 - Gram negatif bakteriler(*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter sp.*, *Proteus sp*)
 - *Candida sp* , *Brucella sp.* gibi, Mikobakteri gibi beklenmedik etkenler
- % 20 Polimikrobiyal
- % 7-11 kültür negatif

Prosthetic Joint Infection

Aaron J. Tande,^a Robin Patel^{a,b}

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine,^a and Division of Clinical Microbiology, Department of Laboratory Medicine and Pathology,^b Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

TABLE 1 Common causes of prosthetic joint infection

Infection	% of patients with prosthetic joint infection					
	Hip and knee		Hip ^c	Knee ^c	Shoulder ^d	Elbow ^e
	All time periods ^a	Early infection ^b				
<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					

^a Data aggregated from 2,435 joints (24, 26, 57, 79, 93–102).

^b Data aggregated from 637 joints (67, 97, 98, 103–107).

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

^d Data aggregated from 199 shoulders (56, 110–116).

^e Data aggregated from 110 elbows (13, 117–120).

Preoperatif periprostetik biyopsi örnekleri

- ESR ve /veya CRP pozitif olgularda
- Snoviyal sıvı aspirasyonun imkansız ya da sonuç alınamadığı durumlarda
 - İnvaziv
 - Duyarlılık ve özgüllük yüksek (79.1-100, 90-100)
 - Dizde biyopsi daha kolay
 - Enfeksiyon ve damar/sinir hasar riski var
 - Uygun koşullarda yapılırsa etken mikroorganizma izole edilebilir ve uygun antimikrobiyal tedavi ve uygun kemik çimentosu seçilebilir

HANGİ ÖRNEKTE HANGİ TEST???

- Periprostetik doku örnekleri
 - Preoperatif periprostetik biyopsi örnekleri
 - Kültür
 - İntraoperatif periprostetik doku örnekleri
 - Gram boyama
 - Kültür
 - Histolojik inceleme
 - Moleküler tanı
 - Operasyon sırasında çıkarılmış protez
 - Sonikasyon ve kültür
 - Moleküler tanı

İntraoperatif periprostetik doku örneklerinde kültür

- Altın standart
- Aby duyarlılık testinin yapılabileceği tek yöntem
- Birden fazla örnek alma şansı olduğu için preoperatif dönemde alınan eklem aspirasyonu örneğine göre hatalı pozitif ve hatalı negatif sonuç riski az

PROTEZLİ EKLEMDE ENFEKSİYON TANISI : OPERASYON SIRASINDA

INTRAOPERATIVE TESTS

B. Strong evidence supports the use of histopathology to aid in the diagnosis of PJI.

Strength of Recommendation: Strong ★★★★★

Description: Evidence from two or more “High” quality studies with consistent findings for recommending for or against the intervention.

C. Moderate strength evidence supports the use of the following to aid in the diagnosis of prosthetic joint infection (PJI):

- Multiple aerobic and anaerobic bacterial periprosthetic tissue cultures
- Implant sonication fluid aerobic and anaerobic bacterial cultures
- Implant sonication fluid nucleic acid amplification testing (e.g., PCR) for bacteria

Strength of Recommendation: Moderate ★★★★★

Description: Evidence from two or more “Moderate” quality studies with consistent findings, or evidence from a single “High” quality study for recommending for or against the intervention.

D. Limited strength evidence supports that periprosthetic tissue nucleic acid amplification testing for bacteria is not useful in the diagnosis of PJI.

Strength of Recommendation: Limited ★★★★★

✓ Histopatoloji

? Çok sayıda aerop ve anaerop kültür

? İmplantın sonikasyon sıvısının aerop ve anaerop kültürü

? İmplantın sonikasyon sıvısında NAT+/- , **periprostetik dokuda NAT (x)**

Kaç örnek alınmalı????

- Klinik şüphenin düşük ya da yüksek olmasına bakılmaksızın
- Minimum örnek sayısı
 - 5 derin doku örneği



Örneği nasıl alalım????

1. Mikrobiyolojik örnekleme yapılana kadar antiseptik ve antibiyotik lavajı yapılmaz.
2. Uygun cerrahi set kullanımı
3. Her doku örneği için yeni cerrahi alet kullanılmalı
4. Tüm derin doku örnekleri **derin fasyadan** alınmalı
5. Protezin çıkarıldığı durumlarda pürülan alanlar, snoviya, granülasyon dokusu, kemik çimento veya kemik eklem ara yüzlerinde bulunan membranlar ve **patolojik görünümdeki tüm alanlardan**
6. Doku örneği ne kadar büyükse o kadar iyi
7. Alçı artıkları ve protezin kendisi eğer sonikasyon yapılmayacaksa gönderilmesine gerek yoktur.
8. Sonikasyon için çıkarılan protez, ağzı sıkıca kapatılan derin, STERİL bir taşıma kabında
9. Tüm örnekler steril koşullarda gönderilmelidir.

Review Article



Diagnostic Methods for Prosthetic Joint Infection in Korea

Kyung-Hwa Park ¹ and Robin Patel^{2,3}

¹Department of Infectious Diseases, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

²Division of Clinical Microbiology, Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

³Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA



- Elektrokoter **termal artefaktlar** nedeniyle histopatolojik incelemede **hatalı pozitifliklere** neden olur
- **Steril boncuklu taşıma kaplarının kullanılması**nın tanı oranlarının artırıyor

Sonikasyon kültürleri

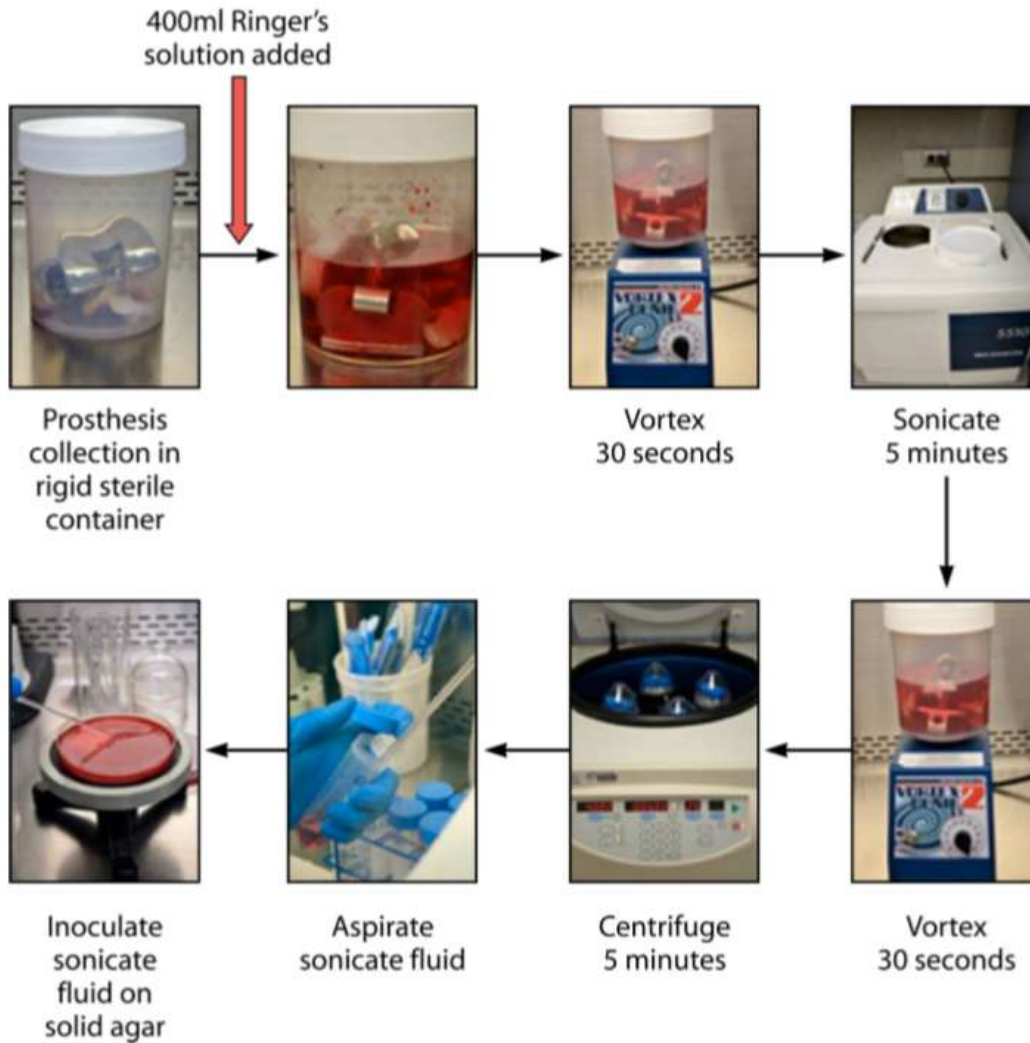


FIG 3 Prosthesis sonication protocol used in the Mayo Clinic Clinical Microbiology Laboratory. (Courtesy of David Lynch, reproduced with permission.)

- Gram pozitifler dirençli
- Gram negatifler daha duyarlı
- Mantarlar ve Mikobakteri türlerine etkisi henüz çok iyi bilinmiyor
- Örnek alma ve işleme sırasında kontaminasyon riski var
- Eşik değer
 - 50 CFU/mL.

Kültür ortamı/Süre

- Kültür(doku ve sonikasyon sıvısı)
 - Direkt ekim
 - Konvansiyonel kültürler 5 gün
 - 14 güne kadar inkübasyon süresinin uzatılması *Cutibacterium* (*Propionobacterium*) ve difteroidler gibi virülansı düşük bakterilerin izolasyon oranını arttırıyor
 - Zenginleştirme besiyeri
 - Zenginleştirme besiyerinde 5 günlük inkübasyon sonrası kültür duyarlılığı iki adet aerop ve anaerop kan kültür şişesinde yapılan kültür ile aynı duyarlılıkta
 - Virülansı düşük bakteriler şüpheleniliyorsa 14 gün
 - Steril boncuklu besiyerleridne vorteksleme sonrasında 5 günlük inkübasyon
 - Kan kültür besiyeri

Kültür sonucu

- İki kültürde aynı bakterinin üremesi tanı koydurucu
- Tek örnekte kültür pozitifliği:Minör kriter ICM 2018
- Rapor
 - görülen tüm mikroorganizmalar bildirilmeli
 - üreme olmadığı da mutlaka bildirilmeli

Improved Diagnosis of Prosthetic Joint Infection by Culturing Periprosthetic Tissue Specimens in Blood Culture Bottles

Trisha N. Peel,^{a,b} Brenda L. Dylla,^a John G. Hughes,^a David T. Lynch,^a Kerryl E. Greenwood-Quaintance,^a Allen C. Cheng,^{c,d} Jayawant N. Mandrekar,^e Robin Patel^{a,f}

Prospektif cohort çalışması

- 9 ay
- 369 olgu
 - 117 (32%) IDSA kriteri ile uyumlu
 - 82% geç kronik enfeksiyon
- Periprostetik doku kültürlerinin kan kültürü (PPD KK) şişelerine ekimi duyarlılıkta 47% oranında iyileşme
 - Konvansiyonel agar ve sıvı kültürleri/ Kan kültür şişesi kültür duyarlılıkları (92.1 vs 62.6%)
- Etken saptanma süresi kısalmış

SONUÇ: PPD KK kültür sonuçları daha hızlı ve daha duyarlı



Advantages of sonication fluid culture for the diagnosis of prosthetic joint infection

María Eugenia Portillo ^{a,*}, Margarita Salvadó ^a, Albert Alier ^b, Santos Martínez ^b, Lluïsa Sorli ^c, Juan P. Horcajada ^c, Lluïsa Puig ^b

- 231 protez
 - 162 AG 69 PJI
- Sonikasyon sıvı kültürü duyarlılık %81 özgüllük %99
- Doku kültürü duyarlılık % 61 özgüllük %100
- Sonikasyon sıvı kültüründe etken saptama oranı antibiyotik tedavisi almayanlarda daha yüksek %86 vs %56
- Etken saptama zamanı
 - 1. gün kültür %13 sonikasyon sıvısı %28
 - 2. gün kültür % 26 sonikasyon sıvısı %48
- Sonikasyon sıvı kültüründe erken üreme daha hızlı antibiyotik tedavisine başlanılmasını sağlıyor.
- Sonikasyon anaeropların saptanma oranını arttırıyor.

- 14 hastalık seri
- Konvansiyonel kültür yöntemiyle %28.6 (n=4),
- Sonikasyon sonrasındaysa %71.4 (n=10) pozitiflik saptanmış (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 sayıdaki koloni yerine, bakterilerin yoğun üremesiyle daha kesin tanı konulması sağlanmıştır



Sonication to improve the yield in culture-negative peri-prosthetic joint infection

Noha Tharwat Abou El-Khier^a, Samah Sabry El-Kazzaz^a, Adham Elgeidi^b
and Abd El Rhman Elganainy^b

^aMedical Microbiology & Immunology Department, Faculty of Medicine, Mansoura University, Al Mansurah, Egypt;

^bOrthopaedics and Traumatology Department, Faculty of Medicine, Mansoura University, Al Mansurah, Egypt

- 170 PJI olgusu
- 95 Aseptik gevşeme
- SFC duyarlılık 70.5% Periprostetik doku kültürü duyarlılık 47.1%
- 40 kültür negatif örnek SFC ile pozitif bulunmuş
(39'u *Staphylococcus epidermidis*, 1'i *Propionibacterium acne*)
- Biyofilm oluşumu *S. epidermidis* izolatlarının 56.4% sında
- SFC duyarlı ve kesin sonuçlar veren *kolay* bir tanı yöntemi???

Sonication versus Tissue Sampling for Diagnosis of Prosthetic Joint and Other Orthopedic Device-Related Infections

Maria Dudareva,^a Lucinda Barrett,^a Mel Figtree,^b Matthew Scarborough,^a Masanori Watanabe,^c Robert Newnham,^a Rachael Wallis,^f Sarah Oakley,^a Ben Kendrick,^d David Stubbs,^d Martin A. McNally,^d Phillip Bejon,^{a,e} Bridget A. Atkins,^a Adrian Taylor,^d Andrew J. Brent^{a,g}

^aDepartment of Microbiology, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Oxford, United Kingdom

^bDepartment of Microbiology, Royal North Shore Hospital, Sydney, Australia

^cDepartment of Medicine, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Oxford, United Kingdom

^dNuffield Orthopaedic Centre, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Oxford, United Kingdom

^eNuffield Department of Medicine, University of Oxford, Oxford, United Kingdom

^fDepartment of Medicine, University of Southampton, Southampton, United Kingdom

ABSTRACT Current guidelines recommend collection of multiple tissue samples for diagnosis of prosthetic joint infections (PJI). Sonication of explanted devices has been proposed as a potentially simpler alternative; however, reported microbiological yield varies. We evaluated sonication for diagnosis of PJI and other orthopedic device-related infections (DRI) at the Oxford Bone Infection Unit between October 2012 and August 2016. We compared the performance of paired tissue and sonication cultures against a "gold standard" of published clinical and composite clinical and microbiological definitions of infection. We analyzed explanted devices and a median of five tissue specimens from 505 procedures. Among clinically infected cases the sensitivity of tissue and sonication culture was 69% (95% confidence interval, 63 to 75) and 57% (50 to 63), respectively ($P < 0.0001$). Tissue culture was more sensitive than sonication for both PJI and other DRI, irrespective of the infection definition used. Tissue culture yield was higher for all subgroups except less virulent infections, among which tissue and sonication culture yield were similar. The combined sensitivity of tissue and sonication culture was 76% (70 to 81) and increased with the number of tissue specimens obtained. Tissue culture specificity was 97% (94 to 99), compared with 94% (90 to 97) for sonication ($P = 0.052$) and 93% (89 to 96) for the two methods combined. Tissue culture is more sensitive and may be more specific than sonication for diagnosis of orthopedic DRI in our setting. Variable methodology and case mix may explain reported differences between centers in the relative yield of tissue and sonication culture. Culture yield was highest for both methods combined.

KEYWORDS Prosthetic joint infection, accuracy, culture, diagnosis, orthopedic device-related infection, sensitivity, sonication, specificity

Received 27 April 2018. Returned for modification 27 May 2018. Accepted 21 August 2018.

Accepted manuscript posted online 12 September 2018.

Citation Dudareva M, Barrett L, Figtree M, Scarborough M, Watanabe M, Newnham R, Wallis R, Oakley S, Kendrick B, Stubbs D, McNally MA, Bejon P, Atkins BA, Taylor A, Brent AJ. 2018. Sonication versus tissue sampling for diagnosis of prosthetic joint and other orthopedic device-related infections. J Clin Microbiol 56:e00688-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.00688-18>

As more people benefit from arthroplasty surgery, the burden of orthopedic device-related infections (DRI) has grown. Chronic orthopedic infections significantly

- 505 adet işlem
- Duyarlılık
 - Doku kültürü % 69 (2 veya daha fazla örnekte aynı etkenin izole edilmesi)
 - Sonikasyon % 57 (eşik değer; 50cfu/ml)
- Özgüllük
 - Kültür % 97
 - Sonikasyon % 94

Kültür duyarlı ???

1. Kültür sayısı değişken
2. Sonikasyon için kullanılan eşik değer???
3. Farklı klinik gruplar
 - Virülansı düşük bakteri enfeksiyonlarında sonikasyon etkili



June 2018 Volume 56 Issue 6

Comparison of Diagnostic Accuracy of Periprosthetic Tissue Culture in Blood Culture Bottles to That of Prosthesis Sonication Fluid Culture for Diagnosis of Prosthetic Joint Infection (PJI) by Use of Bayesian Latent Class Modeling and IDSA PJI Criteria for Classification

Qun Yan,^{a,b} Melissa J. Karau,^a Kerryl E. Greenwood-Quaintance,^a Jayawant N. Mandrekar,^c Douglas R. Osmon,^{d,e} Matthew P. Abdel,^e Robin Patel^{a,d}

- Kan kültürü şişelerine alınmış periprostetik doku kültürü (PPD KK) ile sonikasyon sıvısı kültür duyarlılığından çok az fark (86.3% vs 88.7%)
- Her iki test birlikte kombine edildiğinde PPD KK duyarlılık oranı daha düşük (86.3% vs 99.1%).
- SONUÇ
 - PPD KK Duyarlılığı sonikasyon sıvı kültür duyarlılığına çok yakın
 - PJI mikrobiyolojik tanısını en iyi şekilde destekleyeceği için her iki yöntemin birlikte kullanılması

Research Paper

Meta-analysis of sonicate fluid in blood culture bottles for diagnosing periprosthetic joint infection

Cheng Li¹, Nora Renz¹, Cristina Ojeda Thies², Andrej Trampuz¹✉

- Sonikasyon sıvısı kültürlerinde duyarlılık
 - Diz > dirsek > kalça protezi
- PJI **erken evresinde** sonikasyon sıvısı kültürleri periprostetik doku kültürü ve snoviyal sıvı kültüründen **daha üstün değil**
- **Geç enfeksiyonlarda duyarlılığı daha yüksek**
 - Pooled duyarlılık %85
 - Özgüllük %86
 - positive likelihood ratio (PLR), 5.34
 - negative likelihood ratio (NLR) and 0.16
 - diagnostic odds ratio (DOR) 39.01
- Sonuç: Özellikle öncesinde antibiyotik tedavisi almış hastalarda KK şişelerinde sonikasyon sıvısı kültürü tanı duyarlılığını arttırıyor

Video Article

Novel Diagnostics in Revision Arthroplasty: Implant Sonication and Multiplex Polymerase Chain Reaction

Gunnar T.R. Hischebeth¹, Sascha Gravius², Johanna K. Buhr², Ernst Molitor¹, Matthias D. Wimmer², Achim Hoerauf¹, Isabelle Bekeredjian-Ding³, Thomas M. Randau²

¹Institute of Medical Microbiology, Immunology and Parasitology, University Hospital Bonn

²Department of Orthopaedics and Trauma Surgery, University Hospital Bonn

³Division of EU Cooperation/Microbiology, Paul-Ehrlich-Institute

NAT

- Hızlı tanı
- Duyarlılık yüksek ancak özgüllük ??
- Etken??? kontaminant????
- Operasyon öncesi antibiyotik tedavisi almış hastalarda yararlı
- Sonikasyon sıvısında NAT duyarlılığı arttırıyor

ANCAK

- Her laboratuvarında yok, pahalı,
- Canlı ve cansız bakteriyi ayırt edemiyor
- Bazı PCR yöntemlerinde patojenlerin ayırımında güçlükler var
- Etken izole edilemediği için antibiyotik duyarlılık testleri çalışmıyor
- Bazı moleküler testlerde direnç genleri var (pahalı ve her bakteri için yok)

Duyarlılık % 50-55

**Kültür(+) olguların %32-35 i negatif
% 66.6 KNS**



Multiplex PCR of sonication fluid accurately differentiates between prosthetic joint infection and aseptic failure

María Eugenia Portillo ^{a,*}, Margarita Salvadó ^a, Lluís Sorli ^c, Albert Alier ^b, Santos Martínez ^b, Andrej Trampuz ^d, Julià Gómez ^a, Lluís Puig ^b, Juan Pablo Horcajada ^c

- 86 protez
- 62 aseptik gevşeme
 - (%11 kültür pozitifliği %10 sonikasyon sıvısı pozitifliği multipleks PCR ile etken saptanmamış)
- Duyarlılık
 - Multipleks PCR %96 Kültür %71 Sonikasyon kültürü %67
- Sonikasyon sıvısı kültürleri doku kültürlerine üstün
 - Çıkarılan implantların yarısından fazlası total protezin çok küçük bir yüzeyini kapsıyor ve değişik metal komponentleri içeriyor.
- **SONUÇ: Multipleks PCR %96 duyarlılık %100 özgürlük ile PJI ve AF arasında ayırım yapıyor ayrıca polimikrobiyal enfeksiyon tanısında değerli**



Current Recommendations for the Diagnosis of Acute and Chronic PJI for Hip and Knee—Cell Counts, Alpha-Defensin, Leukocyte Esterase, Next-generation Sequencing

Karan Goswami¹ • Javad Parvizi¹ • P. Maxwell Courtney¹

Published online: 31 July 2018

© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2018

- **NGS**
 - Klink örnekte bulunan tüm DNA yı karakterize etme yeteneğinde
 - Tüm mikrobiyal profili ortaya koyabiliyor
 - Olası antibiyotik direnç genlerini de tespit edebiliyor
- Kültür negatif periprostetik doku örneklerinin 81.8%inde NGS ile etken saptanmış
- 86 snoviyal sıvı örneğinde mikrobiyal kültür ile snoviyal sıvı NGS analizinde yüksek uyum tespit edilmiş.

Preoperatif ve intraoperatif örnek alımı öncesinde aby tedavisi???

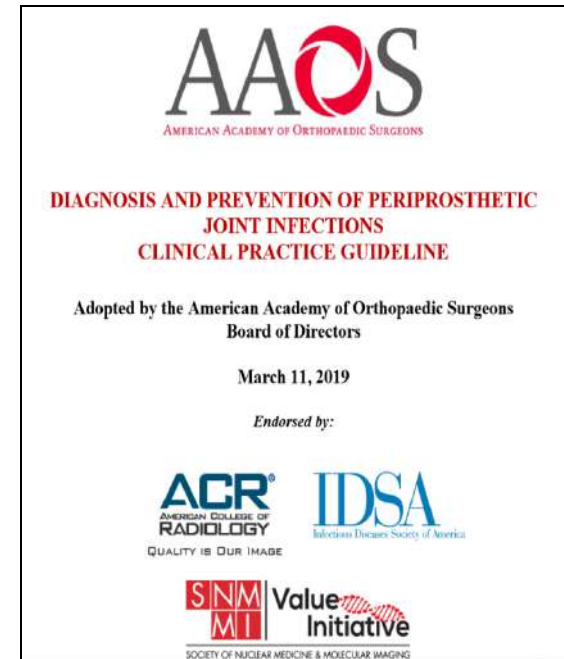
AVOIDING ANTIMICROBIALS TWO WEEKS PRIOR TO OBTAINING INTRA-ARTICULAR CULTURE TO IDENTIFY A PATHOGEN FOR THE DIAGNOSIS OF PJI

Update of 2009 CPG Recommendation

Limited evidence supports withholding antimicrobials for a minimum of two weeks prior to obtaining intra-articular culture to establish the diagnosis of PJI.

Strength of Recommendation: Limited ★★☆☆

- Sınırlı kanıt???
- Klinik yarar/zarar
- Hasta özelinde değerlendirme
- Tanının diğer yöntemlerle desteklenmesi



Son söz....

«EKİP ÇALIŞMASI VE SİNERJİ OLUŞTURULMASI»



- Örnek ve test çeşitliliği mikrobiyolojik tanıda duyarlılığı artırıyor
- Yeni biyobelirteçler mikrobiyolojik tanıyı destekleyecek
- Preoperatif ve intraoperatif test algoritması kurumların alt yapı, deneyim, kaynak ve iş akışlarına göre planlanmalı
- Hasta özelinde değerlendirilmeli
- Multidisipliner yaklaşım

