



KEMİK VE EKLEM ENFEKSİYONLARI

Dr. Yasemin HEPER

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

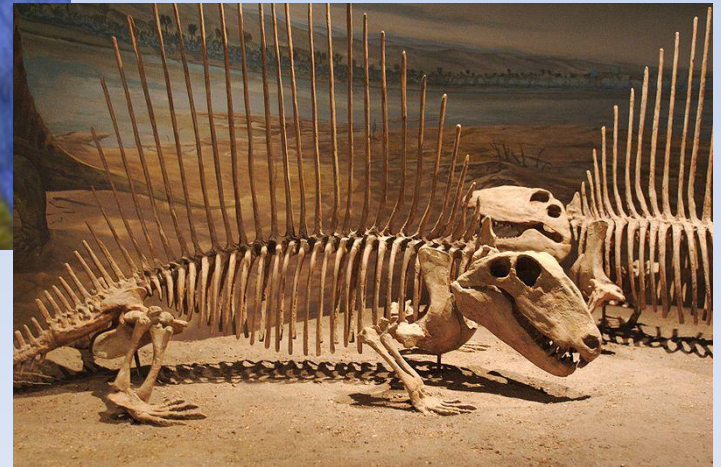
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD

Konular

- Osteomyelit (OM)
- Vertebral Osteomyelit – Spodilodiskit (VO)
- Septik Artrit (SA)
- Protez Enfeksiyonları (PE)
- Pin enfeksiyonları
- Antibiyotikler



OSTEMYELIT (OM)



DIMETRODON

D. grandis

D. angelensis

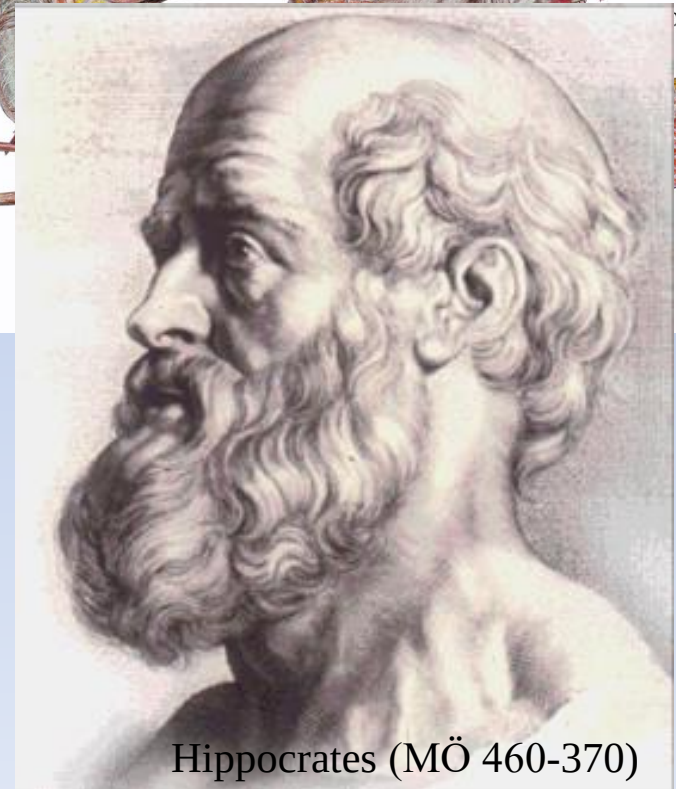
D. gigashomogenes

D. limbatus

D. natalis

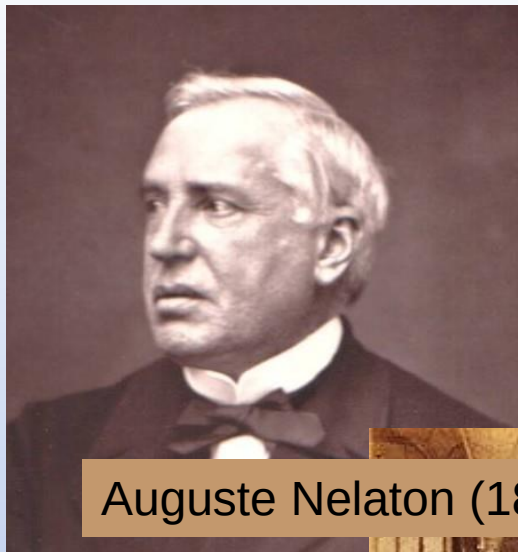
D. teutonis

D. pomisi

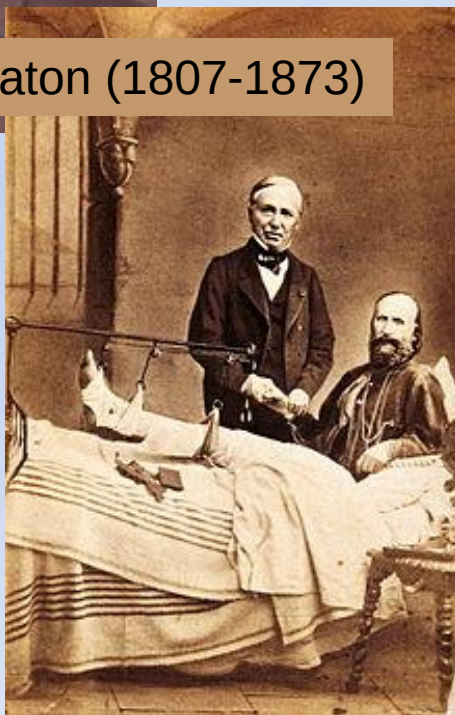


Hippocrates (MÖ 460-370)





Auguste Nelaton (1807-1873)



HIRAM WINNETT ORR
1877-1956

Hiram Winnett Orr (1877-1956)

Nebraska and the Midwest great plains states lost one of their outstanding pioneers in orthopaedic

During his entire medical career he was a consistent worker in organized medicine. He was particularly active in promoting orthopaedic surgery in the State of Nebraska, and he was a prodigious contributor to medical literature.

Perhaps, his most distinguished contribution to orthopaedic surgery was the courageous battle he waged against osteomyelitis. The Orr treatment became the accepted therapy for this affliction and saved many limbs from long, painful, hopeless infection and even amputation. Although chemotherapy and antibiotics have virtually eliminated osteomyelitis, even now certain open wounds are treated by packing with non-adherent gauze, infrequent dressings, and immobilization—all of which are recognized as sound mechanical measures of management in the care of lacerated and fractured extremities.

Orthopaedic gatherings in this country and abroad will miss Dr. Orr and his active participation in every discussion. His caustic criticism and sharp tongue were usually tempered promptly with friendly commendations, an affectionate gesture, or a kindly deed.

His hobby and greatest outside interest was medical history, particularly in its relation to the local



Sınıflandırma

- Waldvogel
- Cierny-Mader
- Kelly, Roberts, Ger, Gordon, McPherson, Romano sınıflandırmaları...

Waldvogel Sınıflandırması

Karakteristik özellikleri	
Mekanizma	
Hematojen	Özellikle çocuklarda sık
Komşuluk	Post-travmatik, proteze bağlı
Vasküler yetmezlik	Diabetik ayak, periferik damar hastalığı zemininde gelişenler
Süre	
Akut	Yeni gelişen osteomyelit. Ödem, pü, vasküler konjesyon, küçük damarlarda tromboz
Kronik	Nüks osteomyelitler. Geniş iskemi alanları, nekroz ve sekestrum



Cierny-Mader Sınıflandırması

Anatomik tutulum	Konak
I- Medullar <i>Kemik iliği ile sınırlı enfeksiyon</i>	A- Sağlıklı <i>Komorbidite yok</i>
II- Yüzeyel <i>Kortikal kemik ile sınırlı enfeksiyon</i>	BI- Lokal kompromize <i>Sigara, kronik lenfödem, venöz staz, artrit, büyük skarlar, radyoterapiye bağlı fibrozis</i>
III- Lokalize <i>Enfeksiyonun sınırları nettir ve kemik stabilitesi korunmuştur</i>	Bs- Sistemik kompromize <i>Diabet, malnutrisyon, böbrek veya karaciğer yetmezliği, kronik hipoksi, malignensi, uç yaşlar</i>
IV- Diffüz <i>Kemiğin tüm katları çepeçevre tutulmuştur ve instabildir (debridman öncesi veya sonrasında)</i>	C- Kötü klinik durum <i>Cerrahinin, osteomyelitin kendisinden daha riskli olacağı durumlar</i>



Type I: Medullary
osteomyelitis



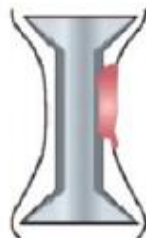
Medullary



Type II: Superficial
osteomyelitis



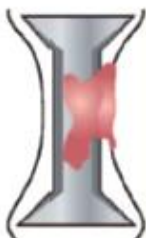
Superficial



Type III: Localized
osteomyelitis



Localized



Type IV: Diffuse
osteomyelitis



Diffuse

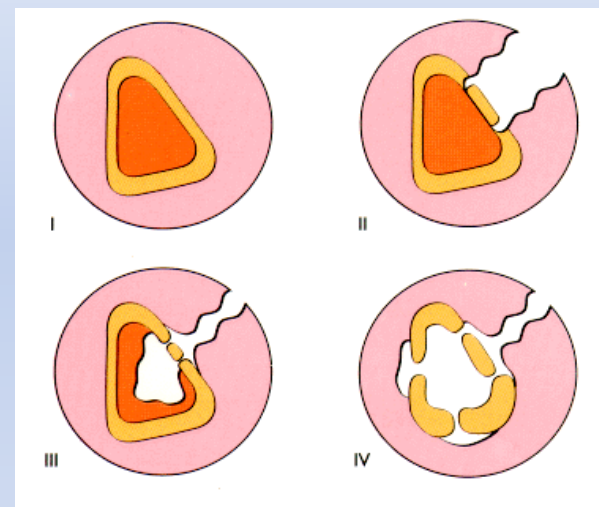


Figure 1. Cierny-Mader classification of osteomyelitis according to the anatomical extent.

- Her yaşta, ancak en sık < 5yaş, > 50 yaş
- Akut-subakut hematojen OM çocuklarda
 - İnsidansı azalmakta
 - ★ – Erişkinde nadir: sıklıkla vertebra, nadiren uzun kemik, pelvis, klavikula
 - Uygun antibiyoterapi sayesinde kronikleşme nadir
- Kronik OM erişkinlerde
 - İnsidansı artmakta
 - Direkt inokülasyon: gençlerde travma-açık kırık, ileri yaşlarda implant cerrahisi
 - Komşuluk: yaşlılarda diyabet, nöropati, periferik damar hastalığı
 - ★ – Hematojen: sıklıkla vertebra

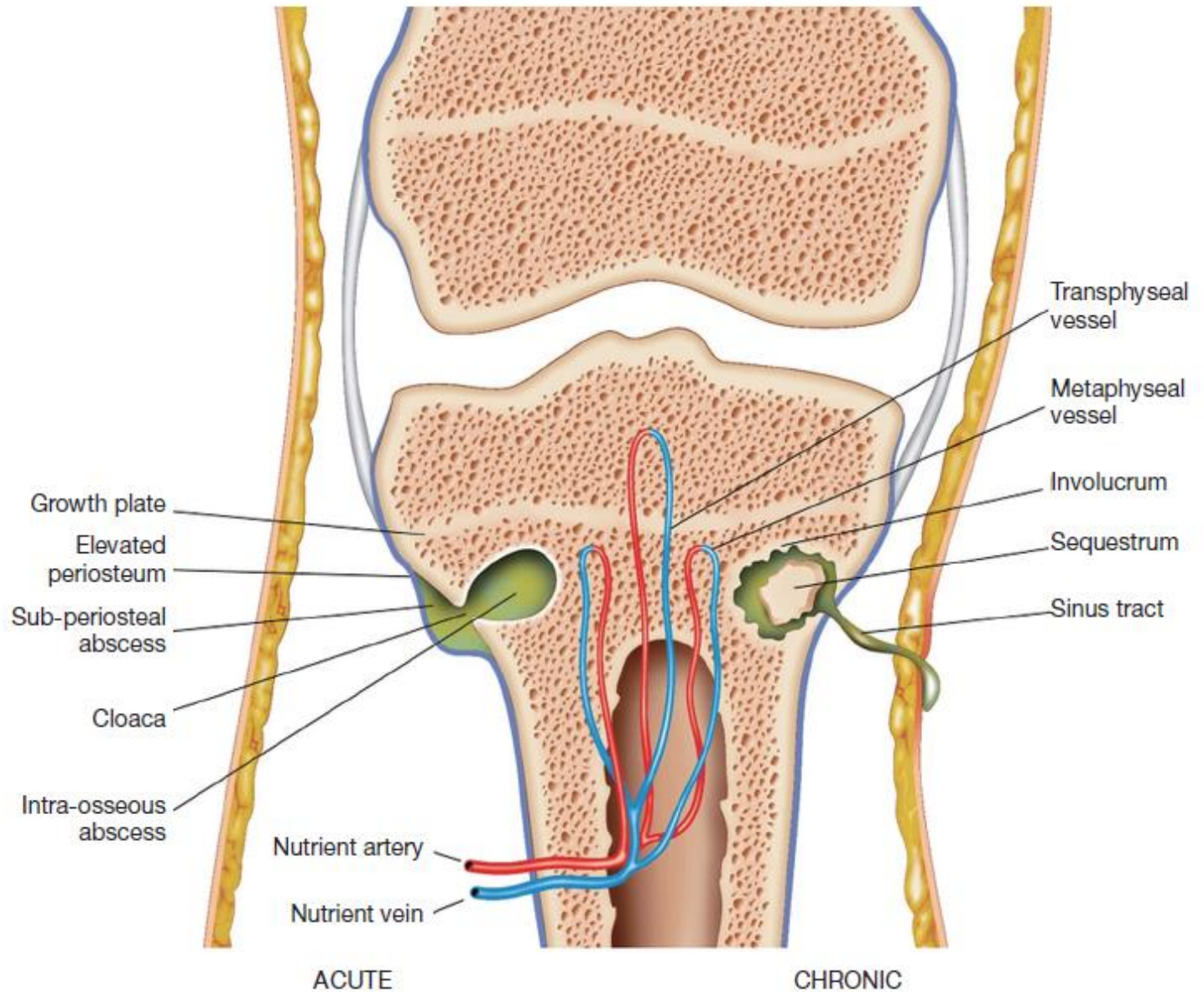
Risk Faktörleri

- Açık kırık (%4-64)
 - Kapalı kırık % 0,5-3
- Ortopedik cerrahi
 - Tekrarlayan op (üç op:%23)
 - Preop Lökosit $<1500/\text{mm}^3$
 - Preop Albümin $<3.5 \text{ g/L}$
- Yaşlılık
- Diyabet
- Malignensi
- İmmun baskılanma
- Malnütrisyon
- Sigara içmek
- Alkolizm
- Uyuşturucu
- Orak hücreli anemi
 - %18 OM – Salmonella spp
- HIV (TBC)
- Göçler (TBC)

Etkenler

- Hematojen: sıklıkla tek etken
 - Çocuklarda %75-90 *S aureus*
 - Yenidoğanlarda Streptokoklar, enterik Gram neg.
 - 6 ay-4 yaş: *Kingella kingae*
 - Primer odaktaki enfeksiyon silik olabilir
- Diğer yollarla gelişenler: %30 polimikrobiyal
 - En sık *S aureus* (miks enfeksiyonlar dahil)
 - Gram neg., anaeroblar, mikobakteriler, mantarlar
 - Cerrahi sonrası KNS
 - Ayakkabı vurması *P aeruginosa*

PATOGENEZ



Patogeneze

- Mikrobiyal invazyon ve biyofilim gelişimi
- Biyofilme karşı oluşan immün yanıt
- Bakteriyel invazyonun kemik komponentlerine olan etkisi

Kronik osteomyelitin en önemli komponentleri sekestrum, apse ve biyofilimdir.



Klinik

- Akut OM'de ilk iki haftada bulgular çıkar
- Kronik OM'de en az altı hafta bulgu yok

Akut hematojen OM

- Çocuklarda lokal ve sistemik enfeksiyon bulguları
- Erişkinlerde sıklıkla tek semptom sırt ağrısı

Kronik osteomyelitte bulgular çok siliktir

- Ateş olmaz ya da bazen subfebril
- Halsizlik, terleme olabilir
- Ciltte değişiklikler, sinüs ağzından pürülan akıntı
- Fraktürde nonunion
- Sıklıkla önde gelen semptom **kronik ağrıdır**
- Rekküran ya da intermittan bir seyir olabilir

Sıklıkla açık bir kırık, kapalı kırık için internal fiksasyon, travma, cerrahi, bir yara öyküsü ya da predispozan faktörlere ait bulgular vardır.

Laboratuvar

Akut OM

- CRP %98, ESH %92 olguda ↑
- Lökositoz (genellikle $15.000/\text{mm}^3$ 'ü geçmez)
- CRP ve ESH tedaviye yanıtı izlemede kullanılır

Kronik OM

- CRP ve ESH ↑ olabilir (CRP %65 olguda ↑) ★
- Lökosit sayısı sıklıkla normal ★
- Normal CRP, ESH ve lökosit kronik OM'i dışlamaz
- CRP ve ESH yüksek ise, tedaviyi yanıtı izlemede kullanılabilir

Mikrobiyolojik Tanı

- Maksimum çaba sarfetmeli !!!
- Kültür pozitifliği genel olarak% 40-50
- Kan kültürü sadece akut hematojen OM'de değerli
- ★ **• Kronik OM'de yüzeysel yara, pü, sinüs ağzı sürüntü kültürleri ve ince iğne aspirasyon kültürlerinin tanı değeri yoktur. Bu kültürlerde üreyenler sıklıkla kolonize ya da kontaminan bakterilerdir. Yüzeysel kültürlerin kemik biyopsisi ile alınan derin kültürlerle uyuşma oranı 1/3'ü geçmemektedir!**

Mikrobiyolojik Tanı

- Kronik osteomyelitler sıklıkla polimikrobiyal
- İnvaziv olarak, farklı yerlerden olmak üzere **kemik dokusundan en az üç kültür** alınması önerilmektedir. Kültür için ideal örnek hacmi 1 cm³
- Peroperatif alınan pü, sinüs traktı materyali ve yumuşak doku kültürleri de yararlı
- Antibiyotikler kültürler alındıktan sonra başlanmalı, antibiyotik alıyorsa kültür alımından en az iki hafta önce kesilmelidir
- Zor üreyen ve biyofilim içindeki etkenler için zengin besiyerleri ve inkübasyonun da 14 güne kadar uzatılması

Mikrobiyolojik Tanı

- İnvaziv yöntemle alınan örneklerden Gram boyama yardımcı, ancak tek başına tedaviyi yönlendirmez
- PZR: Özellikle Mikobakteriyel enfeksiyon tanısında
- Bruzellos serolojisi
- Tüberküloz için PPD, Quantiferon, AARB, kültür

Histopatolojik inceleme

Özellikle intraoperatif alınmış örnekler altın standart sayılmaktadır



- Akut-kronik enfeksiyon ayırımında,
- Bazı spesifik enfeksiyonların tanısında
- Tümörler ile ayırımın yapılabilmesinde
- Kültür negatif osteomyelitlerde

son derece değerlidir

Görüntüleme Yöntemleri

- Düz radyografi (RG)
- Bilgisayarlı Tomografi (BT)
- Ultrasonografi (US)
- Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)
- Sintigrafiler (SG)
- Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), PET-BT

Gerek tanı, gerek cerrahi planlamada birden fazla yöntemin kullanılması gerekmektedir

RG: Her hastaya çekilmelidir !

- Diğer patolojilerin dışlanması için şart (akut, subakut, kronik)
- Kaslarda ödem ve yağ planlarında kirlenme
- **Kemik destrüksiyonunun net bir şekilde görülebilmesi için lezyon en az 1 cm'yi, mineral kaybı da %30-50'yi geçmiş olmalı.** Bu süreç çocuklarda birkaç gün, erişkinlerde birkaç hafta sürer. Enfeksiyonun ilk günlerinde tanısal değeri düşüktür. **Radyolojik bulgular 2. haftadan sonra görülür hale gelir.** 
- Periostal kalınlaşma, endosteal aşınma, lokalize osteopeni, trabeküler yapıda bozulma, sekestrum, involukrum, cloaca...
- Subakut osteomyelitte Brodie apsesi metafizde, etrafında sklerotik bir halka bulunan litik bir lezyon şeklinde görülür. Neoplasmlarla karışabildiğinden RG tek başına yeterli değildir.
- Skleroz ve kemik destrüksiyonu enfeksiyon dışı nedenlerle de oluşabildiğinden RG tanıda yeterli değildir.

BT

- Özellikle kemiği iyi gösterir. Lezyonlar düz radyografiye benzer, ancak çok daha net ve ayrıntılıdır. Sekestrum ve cloaca kolayca görülür
- Yumuşak dokuyu iyi göstermediğinden apse ve sinüs traktlarında başarılı değildir.
- İmplant varlığında da değeri son derece sınırlıdır.
- Özellikle sternoklaviküler bölge ya da torakal vertebralar gibi düz radyografilerle iyi görülemeyen bölgeleri görüntülemeye tercih edilir.
- Devaskülarize kemik ve sekestrumu en iyi gösteren yöntem olduğundan cerrahi planlamada yararlıdır.

MR: Her tür OM'de en yaygın ve başarıyla kullanılan yöntem

- Akut osteomyelitin ilk bulgusu olan kemik iliği ödemi enfeksiyonun 3.-5. günlerinde bile saptanabilir
- Multiple sekanslar ve iv gadolinum ile kontrastlı çekilmeli
 - Önce sadece STIR ve T1 spin eko sekanslarla hızlı bir değerlendirme, osteomyelit saptanır ise daha ayrıntılı MR'lar da çekilebilir
- Brodie absesinin kemik tümörlerinden ayrımı için şart
- Kronik OM'de kemik içi ve dışı apseler, cloaca, sinüs traktları çok iyi görüntülenir. Sekestrumda BT daha iyi.
- Kronik OM'de MR'ın duyarlılığı % 84, özgüllüğü % 60
- Dezavantajları
 - Enfeksiyon ve steril inflamasyonun ayırt edilememesi
 - Metal implant varlığında kontrendike olabilemesi

US

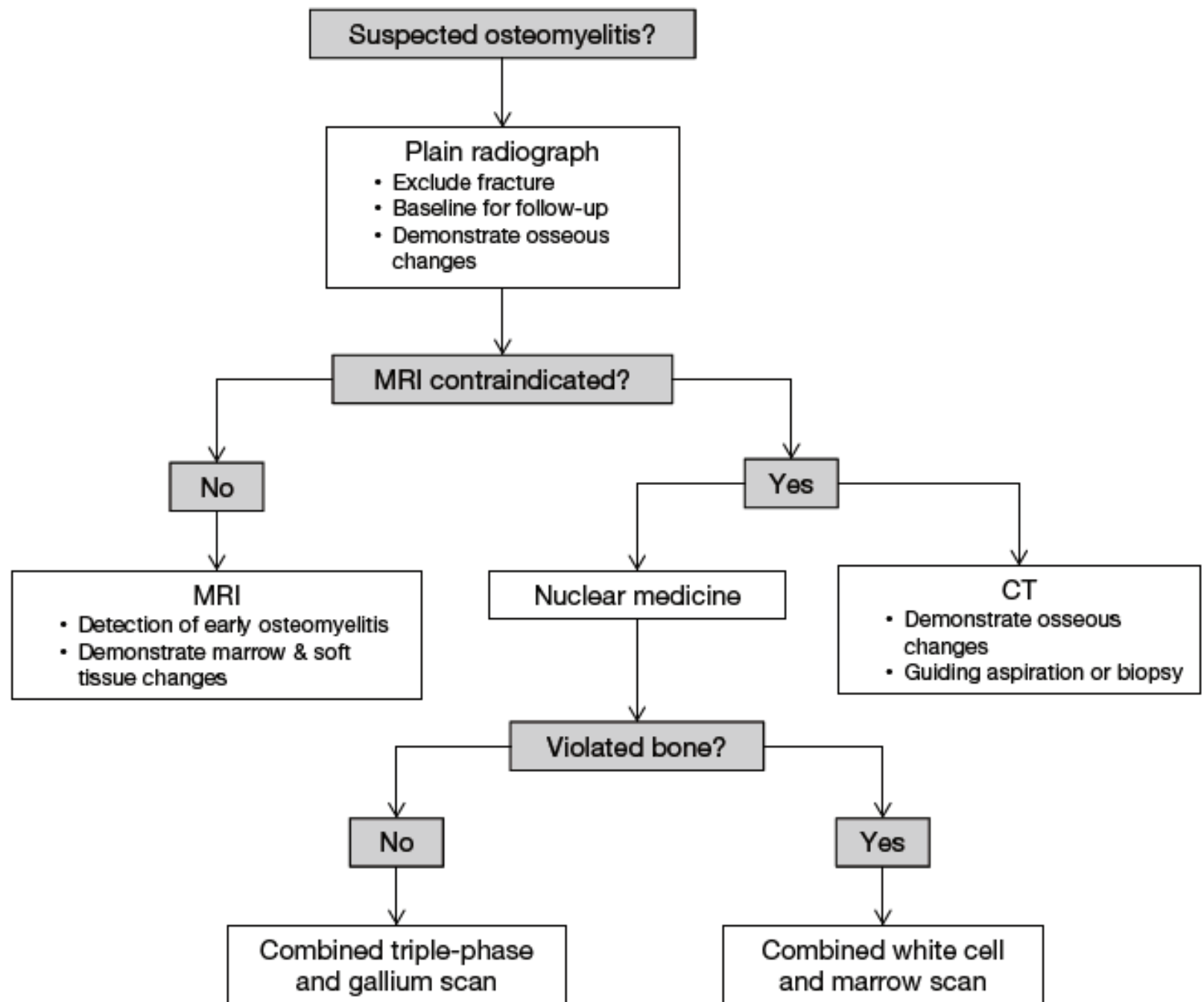
- Kemik içi görülemez
- Subperiostal apselerin saptanması ve kültür için iğne aspirasyonunu yönlendirmek amacıyla
- Periostal kalınlaşma saptanabilir.
- Radyoaktivite içermediğinden çocuklarda tercih edilmektedir.
- Çocuklarda bazen kemik içi patolojileri de gösterebildiği bildirilmektedir.

SG

- RG normalken, daha ilk günlerde pozitif sonuç verir.
- Çok duyarlıdır, ancak özgüllük % 70
- Metalik implantlardan etkilenmez!
- Teknisyum-99m ve Gallium-67 ile yapılan sintigrafiler
 - Enfeksiyon ile aseptik postoperatif değişiklikleri ayıramaz.
- İndium-111 veya işaretli monoklonal anti-granülosit antikorlarla lökosit sintigrafileri en uygunları
 - Posttravmatik artropatilerde, nonunionlarda ve vertebralar, pelvis, femur başı gibi aktif hematopoezin sürdüğü alanlarda yalancı pozitiflikler
- Farklı moleküller işaretlenerek değişik sintigrafiler
 - Teknisyum-99m işaretli siprofloksasin ile yapılan SG'de hedef bakteriler. İmmün baskılanmadan etkilenmiyor. Özgüllük ve duyarlılık PE'lerinde sırasıyla % 91.6 ve % 96

PET

- Aktif inflamatuvar hücreler tarafından glukoz yerine kullanılan glukoz analogu Fluorin-18 fluorodeoksiglukoz (^{18}F FDG) kullanılarak çekilir
- Eş zamanlı konvansiyonel BT çekilerek rezolüsyonu arttırılabilir, anatomik durum ve lokalizasyon hakkında daha net bilgiler elde edilir (PET-BT)
- Kronik OM tanısı için tüm görüntüleme yöntemleri arasında en başarılı olanı PET-BT
 - % 96 duyarlılık ve % 91 özgüllük
- Dezavantajı pahalı olması ve her yerde bulunmaması



Chika E Uzoigwe, MRCS MRCP, Rizwan Shahid, MRCS, Rory G Middleton, MRCS, Murtuza Faizi, MRCS, Prof Mohammad Maqsood, FRCS [Orth], Abdul Baco, FRCS [Orth] . Volcanic knee. The Lancet Volume 377, Issue 9761, (January 2011)

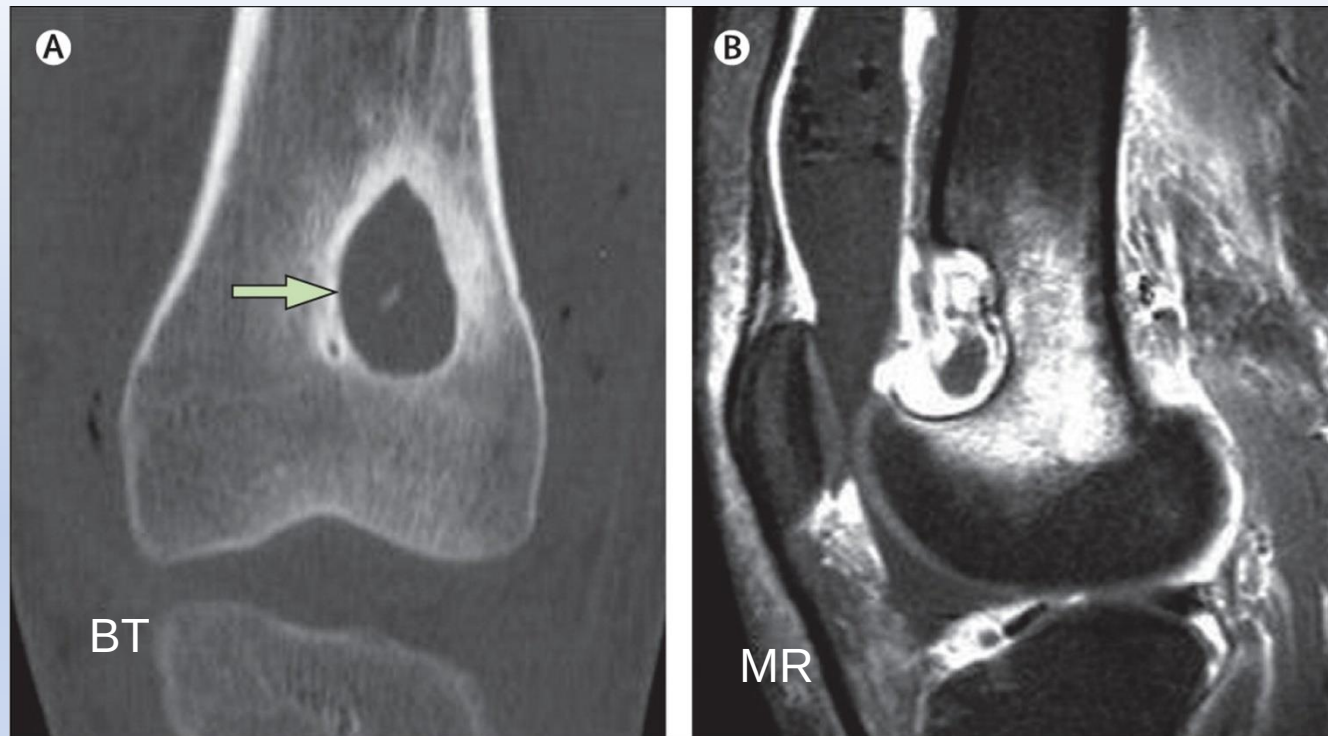


Figure :

Brodie's abscess of the right knee

(A) CT (coronal) of right knee, showing sclerotic lesion in distal femur (arrows). (B) Gadolinium enhanced MRI (sagittal) of the right distal femur.

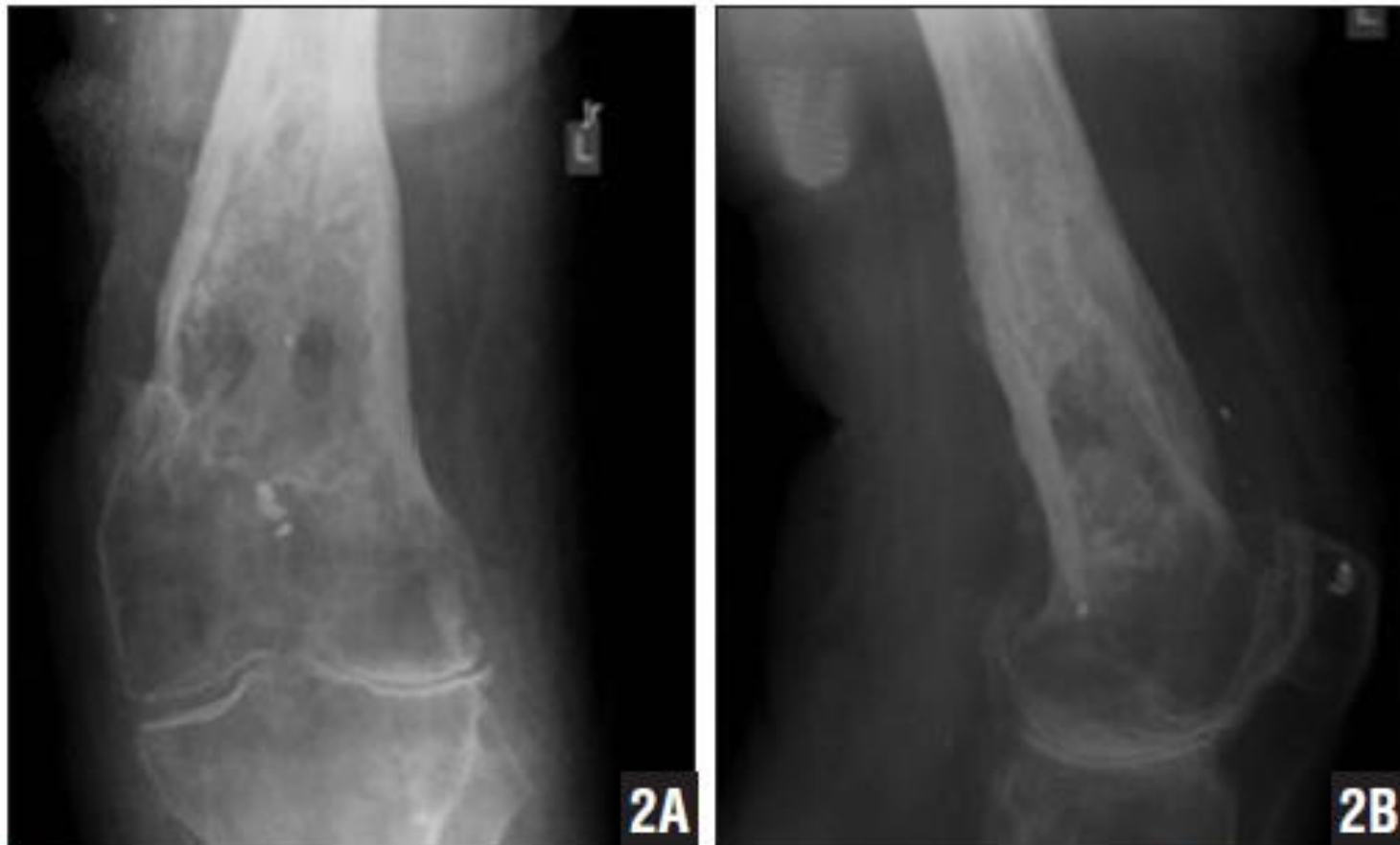


Figure 2: Anteroposterior (A) and lateral (B) radiographs of a distal femur highlighting the features of diffuse osteomyelitis, which include regional osteopenia, periosteal reaction with aggressive features (including Codman's triangle), peripheral sclerosis, sequestrum, and involucrum.

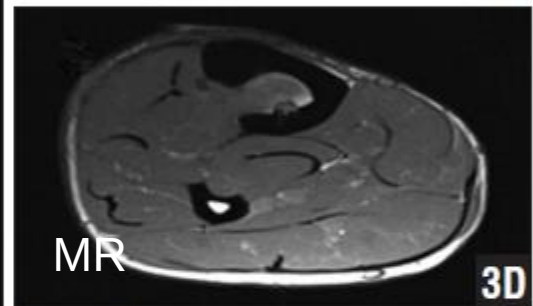
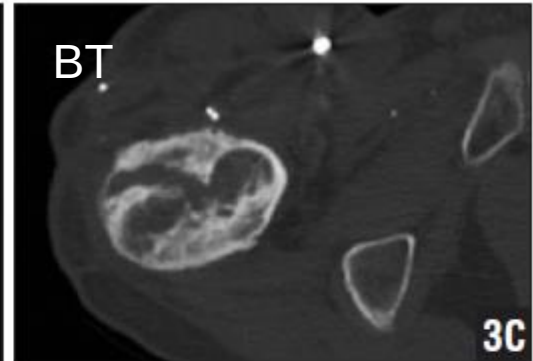
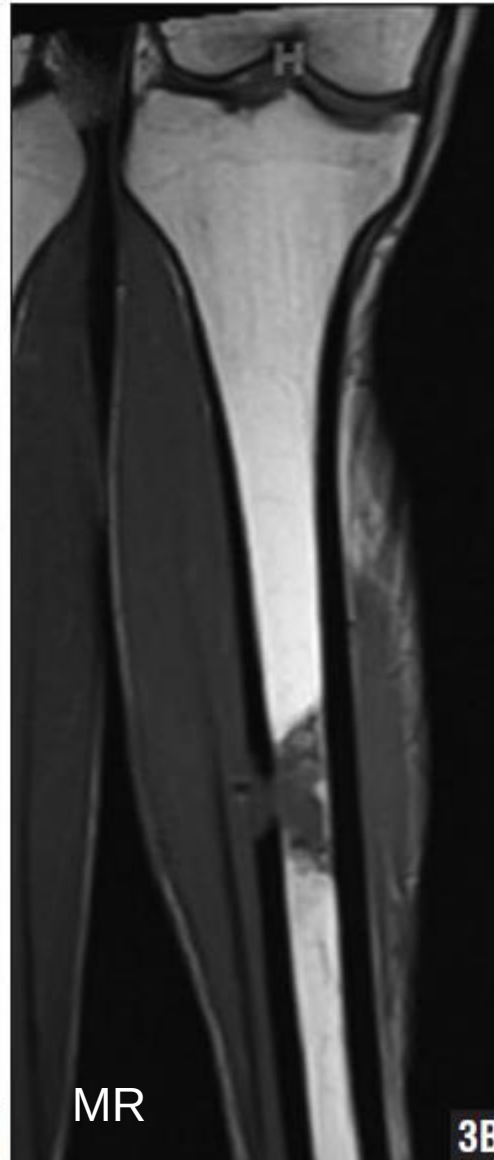
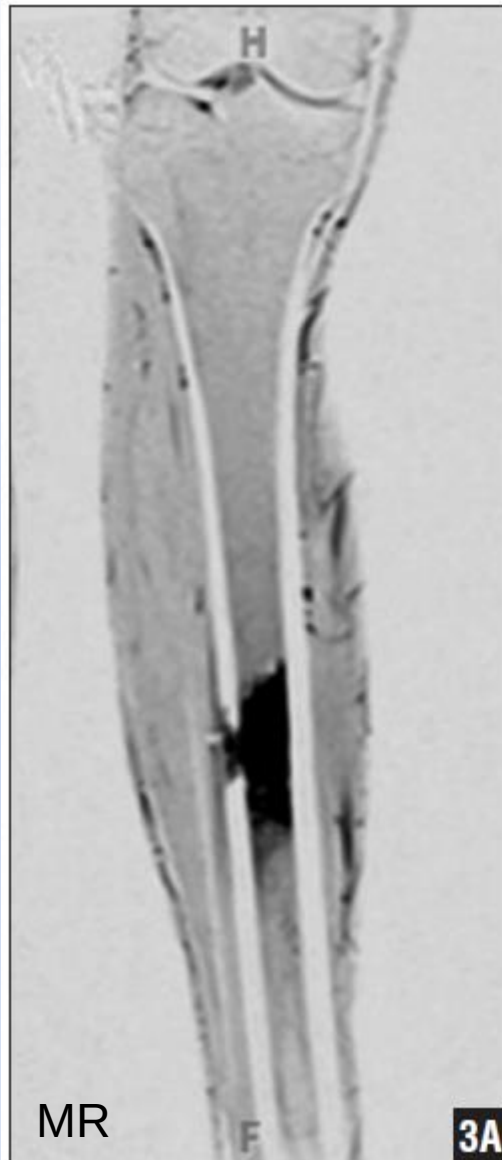


Figure 3: Features of diffuse tibial osteomyelitis as shown on coronal T1- (A) and T2-weighted (B) magnetic resonance images. Axial computed tomography scan revealing diffuse proximal femoral osteomyelitis (C) and axial magnetic resonance image showing type II osteomyelitis of the tibia (D).

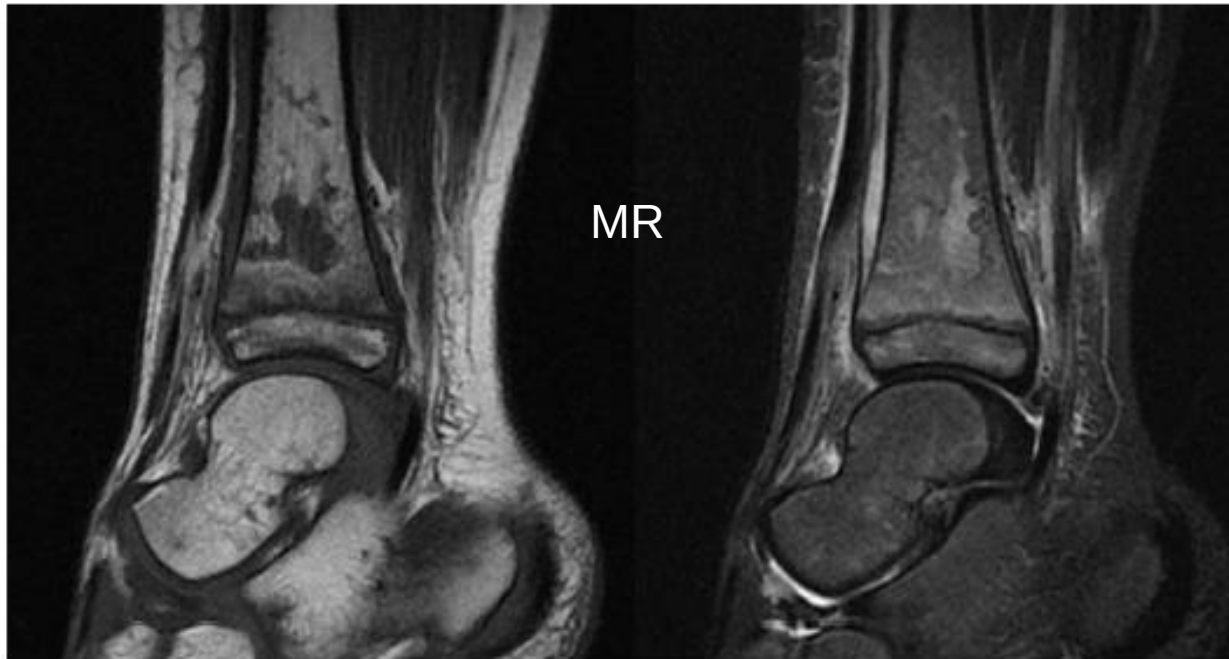


Figure 1 Saggital plane MRI images of a child with distal tibial acute haematogenous osteomyelitis showing a subperiosteal abscess limited distally by the firm periosteal attachment at the level of the physis.



Figure 2 Plain radiograph and T1 weighted coronal plane MRI image Showing a Brodie's abscess.



Figure 4 Plain radiograph of a child with proximal humeral osteomyelitis showing lytic area and periosteal reaction.



Figure 5 Plain radiograph (left), sagittal plane CT reformat image (above right) and axial CT image (below right) of the tibia of an adult male showing evidence of chronic infection with a sequestrum which is easily seen on CT but obscured by surrounding cortical bone on plain film.

Tedavi

- Mikrobiyolojik tanı !!
- Genel sağlık durumunun optimize edilmesi
 - Sigara, kan şekeri, beslenme, alkol, immün baskılayıcı ilaçlar...
- Cerrahi debridman
- Antibiyoterapi
- Adjuvan tedaviler
- Rekonstrüktif cerrahi
- Rehabilitasyon

Cerrahi debridman

- Tedavinin ana basamağı
- Tümör cerrahisi gibi: Rezidü kalmamalı !
- Ölü boşluk bırakılmaması, debridman alanının iyi kanlanan yumuşak doku ile kapatılması
 - Kemiğin revaskülerize olması dört hafta sürer. Bu süre boyunca kemik yetersiz kanlanır ve enfeksiyona da duyarlı bir ortam oluşturur.
- Sıklıkla birden fazla cerrahi işlem
- Sistemik antibiyoterapi sürerken veya sonrasında rekonstrüktif cerrahi
- Rehabilitasyon
- **Cerrahi debridman uygulanmadan tedavi edilen kronik osteomyelitlerde nüks oranları çok yüksek!!**



- **Lokal Antibiyotik uygulamaları**

- Antibiyotikli çimentolar, boncuklar vs, sıklıkla ikinci bir cerrahi girişimle çıkarılmalı
- Tekrar cerrahi olarak çıkartılması gerekmeyen, dokuda zamanla degrade olan, nontoksik biyolojik/sentetik maddeler

- **Hiperbarik oksijen**

- Lökositlerin bakteri öldürme fonksiyonunu stimule eder
- Fibroblast ve kollagen üretimini ↑
- İskemik dokuda neovaskülarizasyona yol açar
- İmmünmodülatör etkileri
- Proinflamatuvar sitokin üretimini ve iskemik dokuda reperfüzyon injurisini ↓
- Yara iyileşmesi ve kozmetik sonuçları daha iyi



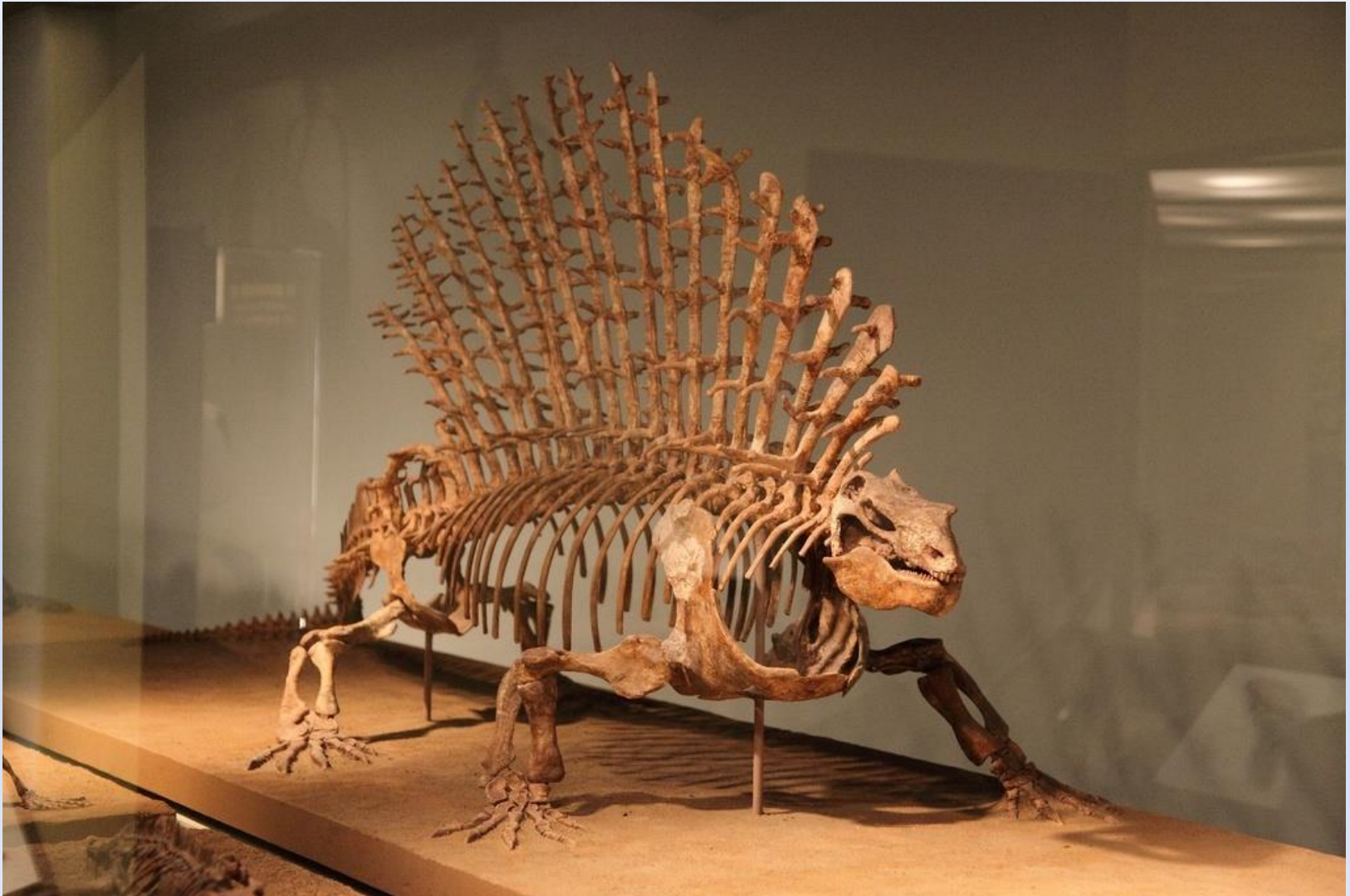
Antibiyotik tedavisi

- Kronik osteomyelitte kültürler alındıktan sonra !!
- Ameliyatta örnekler alındıktan sonra ampirik olarak başlanıp kültür sonuçlarına göre revizyon
- Kemığın revaskülarizasyon süresi nedeniyle, en son debridmandan itibaren iv 4-6 hafta (klasik)
- Parenteral 2-4 hafta, sonra oral antibiyotik ile toplam 6-8 haftaya (veya daha uzun?) tamamlanması

Uygun cerrahi ve antibiyoterapiye rağmen erişkinlerde kronik osteomyelitin 12 ay içinde nüks oranları yaklaşık % 30, etken *P aeruginosa* ise % 50



VERTEBRAL OSTEMYELITIS (VO)



VO: Spondilit, diskrit, spondilodiskit

- Mortalite % 2-4
- Erkek/kadın oranı da 2-5/1
- Orta ve ileri yaş hastalığı
- Riskli popölasyon ve tanı olanaklarının artması nedeniyle artmakta:
 - Yaşlı, bağışıklığı baskılanmış hasta ↑
 - Spinal cerrahi girişimler ↑
 - Vasküler kateterizasyon ↑
 - Damar içi uyuşturucu kullanımı
 - Gelişmiş tanı ve görüntüleme yöntemleri ile tanı alan olgu sayısı da artmıştır

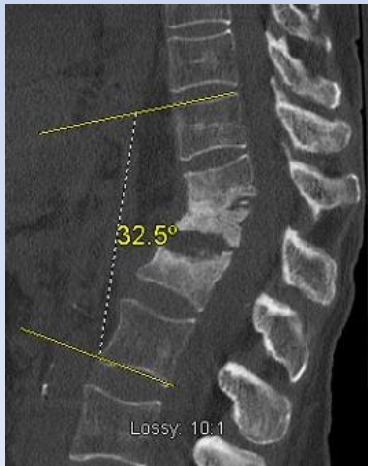
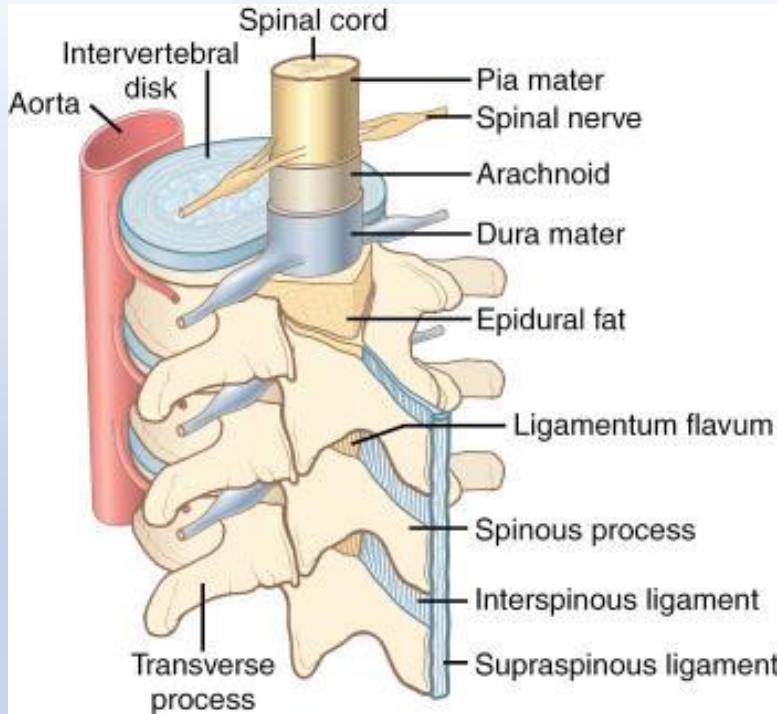


Etkenler

- Sıklıkla hematojen → monobakteriyel
- Cerrahi sonrası → polimikrobiyal olabilir
- Yarısından fazlası yine Gram pozitifler:
 - %30-80 *S. aureus* ve MRSA,
 - KNS, streptokoklar, enterokoklar
- Diğer etkenler *E. coli*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *E. cloacae*, *Propionobacterium*...
- **Bruselloz**
- **Tüberküloz**

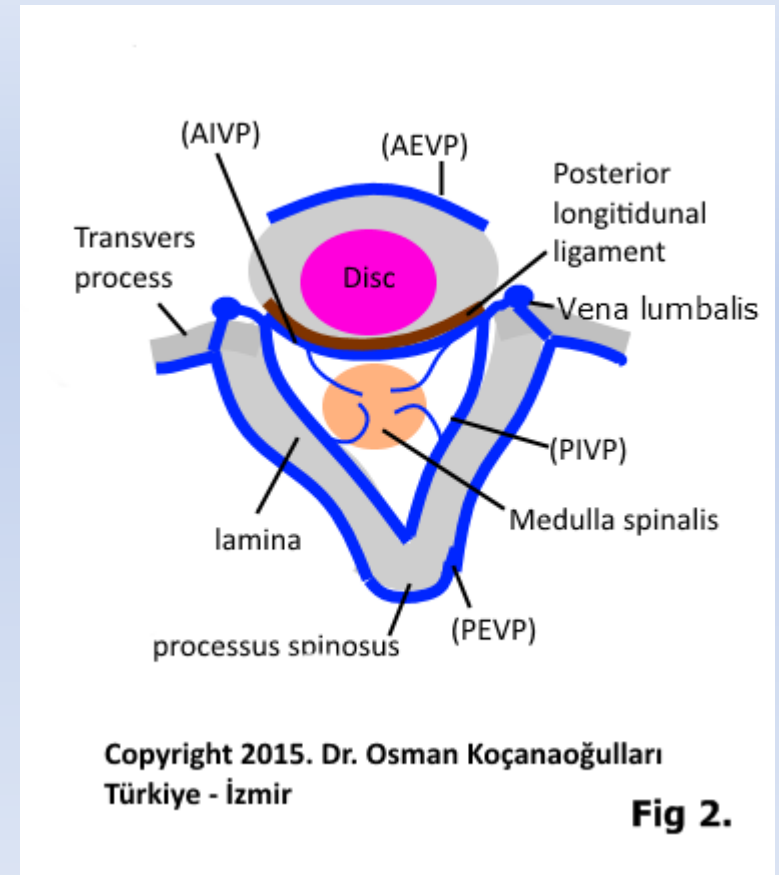
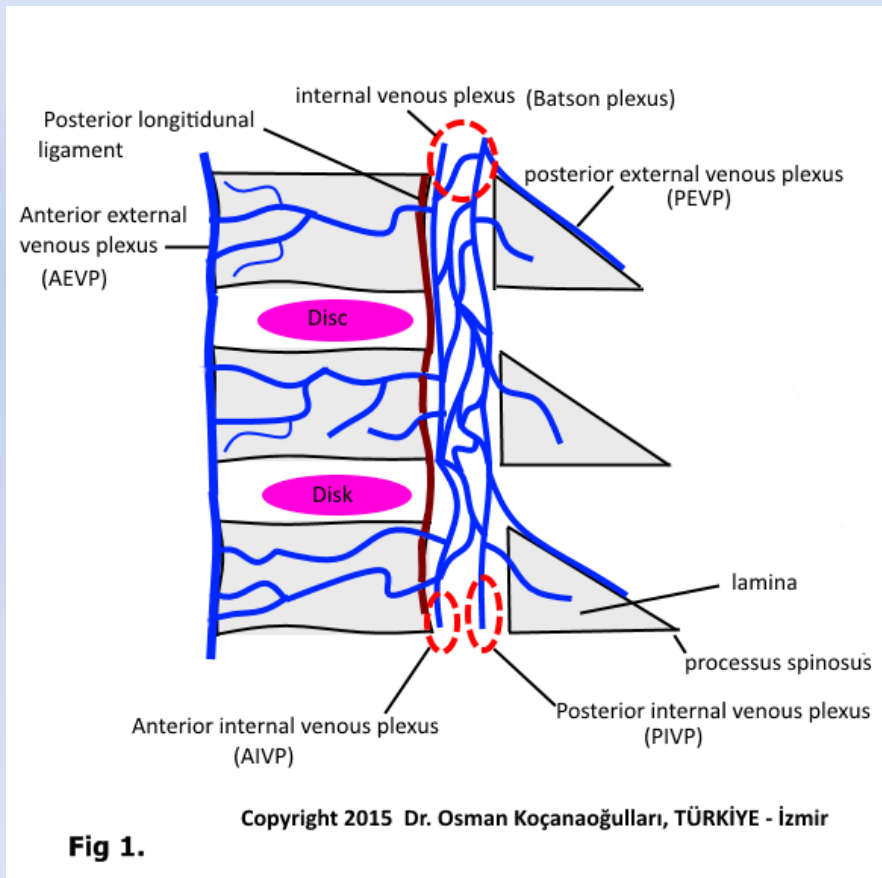
Olguların 1/3'ünde
etken saptanamamakta

Patogenez



- Erişkinlerde intervertebral diskler avaskülerdir . Üçüncü dekattan itibaren intraoseoz anastomozlar kaybolur.
- Septik emboli→ kemik infarktları
- Enfeksiyon yayılır: vertebral endplate erozyonu, osteolitik lezyonlar, kompresyon kırıkları, spinal instabilite, paravertebral-psoas-epidural-subdural apseler, menenjit
- Posterior yapılara yayılım son derece nadir (fungal - tüberküloz spondilodiskitler)
- Cerrahi sonrası ve yabancı cisimle ilişkili (birden fazla etken olabilir)
- Özafagial rüptür, retrofarengeal apse, enfekte aortik implantlara bağlı olarak çok nadiren komşuluk yolu ile de gelişebilir.

- *M. tuberculosis* primer enfeksiyon sırasında hematojen yolla gelir
- Kemik tüberkülozlarının % 40'ı spinal tüberküloz
- Etkenin göğüsten buraya ulaşmasında Batson venöz pleksusunun rolü olduğu düşünülmekte



collumna vertebralis

vertebrae cervicales C₁ - C₇

Piyojenik VO

→ % 11

vertebrae thoracicae Th₁ - Th₁₂

→ % 30

Tüberküloz

İkiden fazla vertebra

Pott hastalığı

Yumuşak doku, apse...

vertebrae lumbales L₁ - L₅

→ % 58

vertebrae sacrales S₁ - S₅

vertebrae coccygeae Co₁ - Co₄ (5)

Bruselloz

-Yaşlı erkeklerde sık

-En sık L4-L5

-Kanlanmadan zengin superior endplate

-Komşu olmayan vertebralar

-Vertebra → disk → öbür vertebra

-Yumuşak doku, apse...





Pott Hastalığı

PATIENT SAMPLE: We included 128 consecutive, spontaneous SEA from a single tertiary medical center, from January 2005 to September 11. There were 79 male and 49 female with a mean age of 52.9 years (range, 22–83).

Spinal Epidural Apse

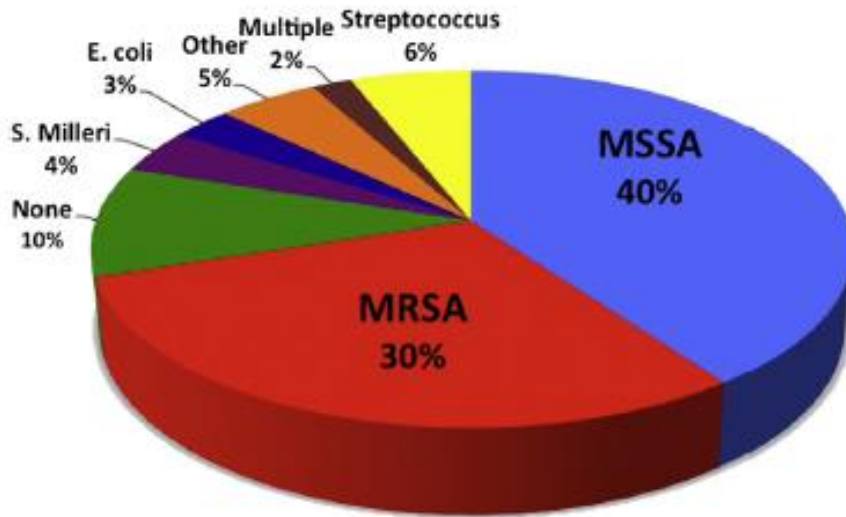


Fig. 3. Pathogens isolated in patients presenting with spinal epidural abscess.

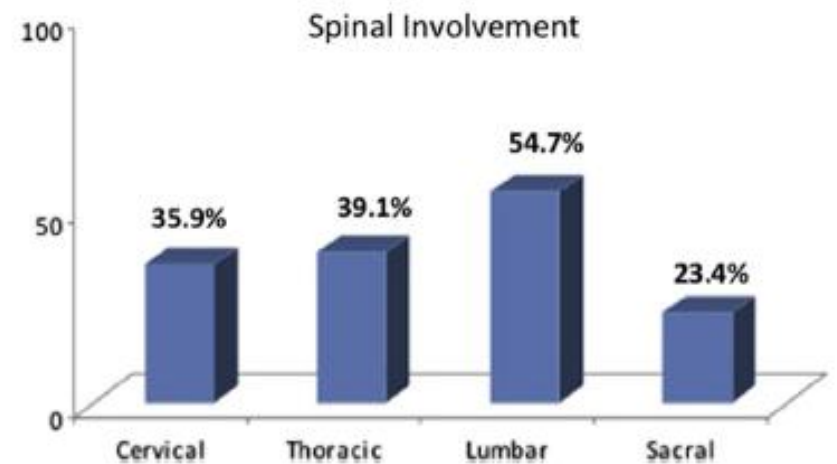


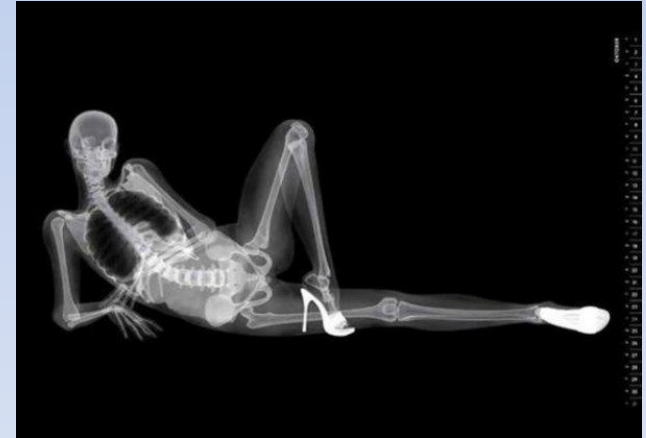
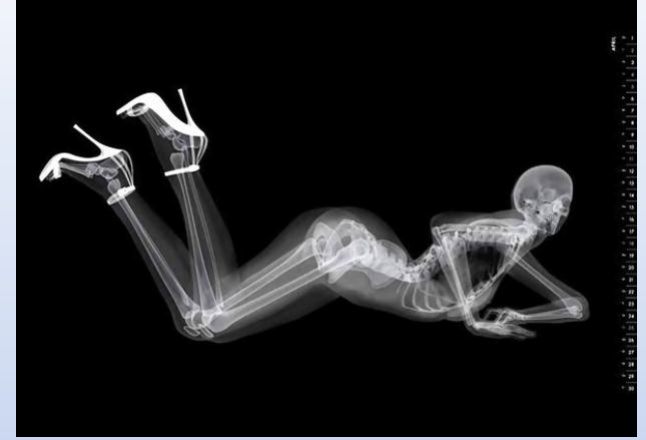
Fig. 1. Location of spinal involvement in patients presenting with epidural abscess.

Klinik ve laboratuvar

- Tanısı sıklıkla gecikmekte (2-6 ay)
- İnatçı sırt-bel ağrısı, özellikle gece
- Toraks ya da abdomene yayılan radiküler ağrı
- Olguların %15'inde ağrı olmayabilir
- Ateş: piyojenik VO'de %48, Tüberkülozda %17
- ESH ve CRP yüksekliği her zaman olmayabilir (CRP %90 ↑)
- Geçirilmiş bakteriyemi, endokardit, vasküler kateterizasyon gibi risk faktörleri sorgulanmalı
- Olgularının % 30'unda endokardit !

Tanı

- RG yetersiz
- Kontrastlı MR şart
- Diğer radyolojik yöntemler...
- Mikrobiyolojik ve histopatolojik tanı için örnek alırken



MR

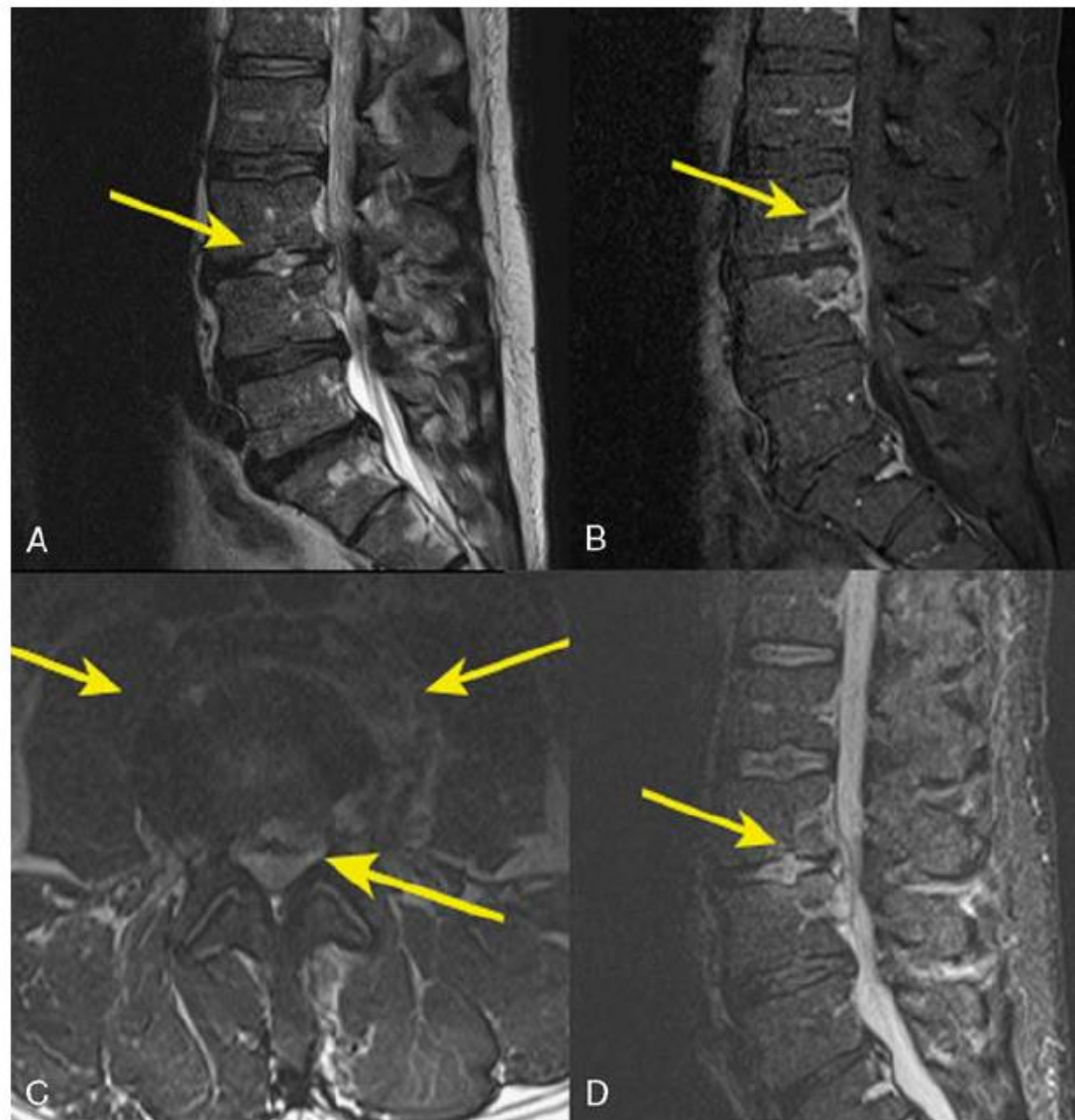


FIGURE 1. L.G.: pictured is a 65-year-old patient with L3/L4 spondylodiscitis. The sagittal T2 (A) series demonstrate increased disk signal (arrow) and sagittal T1 fast spin echo (B) series further demonstrate endplate edema (arrow) with mild endplate erosion. Axial T2 (C) series show circumferential extension of the discitis with extension into paraspinal soft tissues and spinal canal (as outlined by arrows). Sagittal short tau inversion recovery sequences (D) further delineate endplate edema with extension into the spinal canal (arrow). This patient was treated with a course of intravenous antibiotics.

MR

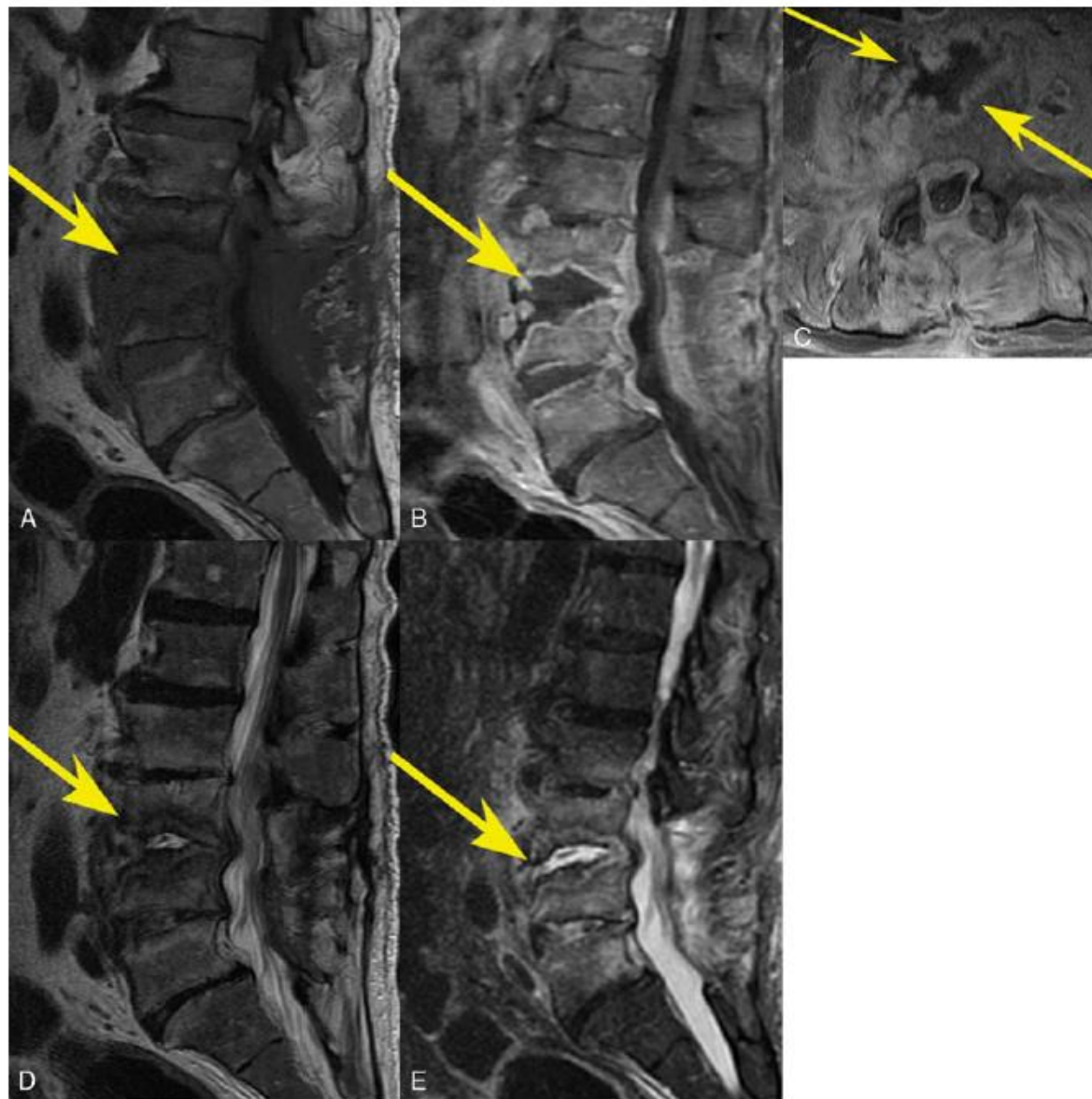


FIGURE 2. A.F.: an 80-year-old patient was diagnosed with L2–L5 spondylodiscitis. Notice the advanced destruction of the disks and endplates with vertebral body collapse on T1 (A) and enhancement on postcontrast T1 imaging (B) of the vertebral bodies and adjacent soft tissues (arrows). Axial T1 postcontrast images taken at the L3/L4 level (C) show extensive paraspinal edema and vertebral destruction (arrows). Sagittal T2 (D) and short tau inversion recovery (E) sequences further demonstrate the extensive vertebral and soft-tissue edema from the advanced disease (arrows). This patient was treated with intravenous antibiotics.

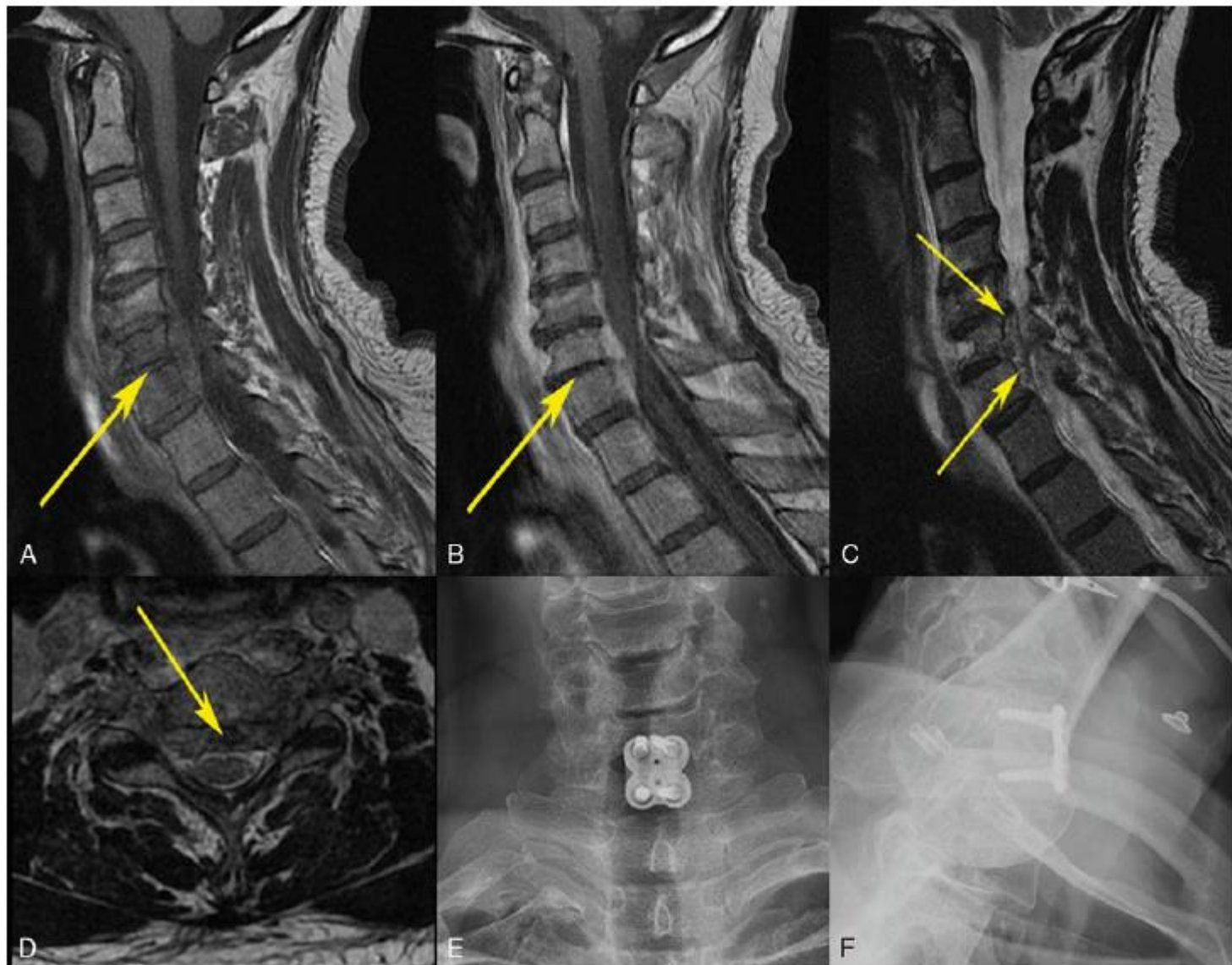


FIGURE 4. M.L.: a 63-year-old patient was diagnosed with a C6/C7 spondylodiscitis with an adjacent anterior spinal epidural abscess (SEA). Notice the C6/C7 disk space with C6 body and C7 superior endplate destruction (arrows) on sagittal T1 (A) and with enhancement on postcontrast T1 (B) images. The sagittal T2 (C) and axial T2 (D) images further detail the vertebral body edema and the anterior SEA (arrows) at the C6-C7 levels. Treatment consisted of a C6/C7 anterior irrigation and debridement with anterior cervical discectomy and fusion (E and F) and intravenous antibiotics.

Tanı

- Tedavi öncesi mikrobiyolojik tanı !!!
- İki kan kültürü ve idrar kültürü

★Son üç ay içinde *S. aureus* veya *S. lugdunensis* bakteriyemisi geçirdiği biliniyor ve karşılaştırılabilecek spinal MR'larda tanı koydurucu bulgular varsa

★Kan kültürü veya serolojik olarak **Bruselloz** tanısı konmuşsa

invaziv yöntemlerle örnek almaya yok

Tedavi

- Septik, hemodinamisi stabil olmayan, nörolojik defisit gelişen hastalarda acil cerrahi ve ampirik tedavi
 - Ampirik tedavi *S. aureus* ve *E. coli*'yi kapsamalıdır.
 - MRSA riski varsa glikopeptidler (vankomisin serum düzeyi > 15-20 mg/L), dirençli Gram negatif riski varsa karbapenemler kullanılır.
 - Kan, idrar ve alınabilmişse doku kültür sonucuna göre revizyon
- Diğer olgularda tedavi etken saptandıktan sonra
- **Tedavi süresi: Klasik 3-8 hafta (genellikle 6 hafta) parenteral**
 - Altı haftadan uzun tedaviler daha başarılı değil
- **Oral tedavi: Bir süre (2-4 hafta?) parenteral , ardından 6-12 hafta oral tedavi**

Tedavi

- Antibiyotik tedavisi sırasında ya da sonrasında iğne aspirasyonu veya cerrahi debridman ve/veya spinal stabilizasyon gerekebilir.
- Ağrıyı ve komplikasyonları azaltacak yatak istirahati, etkilenen segmentlerin immobilizasyonu

CERRAHİ ENDİKASYONLAR:

- ★ Nörolojik defisitlerin ortaya çıkması
- ★ Kord basısı
- ★ Antibiyotik tedavisine rağmen progresyon
- ★ Nüks olması

İzlem

- Klinik bulgular
- Dört hafta sonra CRP –ESH kontrolü
 - CRP’de haftada % 50 düşüş
 - ESH’da 4 haftada % 25 düşüş
- Klinik yanıt alınan hastalarda kontrol amacıyla tekrarlayan görüntülemelere gerek yoktur.
- Klinik düzelme olmamışsa, progresyon varsa, CRP ve ESH düşmüyorsa:
 - Tekrar görüntüleme yapılarak epidural ve paraspinal apse?
 - Mikrobiyolojik tanı için tekrar iyi bir örnek alınması
 - Cerrahi girişim açısından vertebra cerrahisi ile konsültasyon



Hastaların
yarısında
düşmeyebilir

Prognoz

- Mortalite <% 5 (Erken mortalite sıklıkla sepsise bağlı)
- Geniş olgu serilerinde nüks % 14 (% 75'i ilk yıl)
- Kalıcı nörolojik defisit
- Kötü prognoz açısından risk faktörleri
 - İleri yaş
 - Servikal veya torakal tutulum
 - Diabetes mellitus
 - Kronik kalp hastalığı
 - Tedavi öncesinde paralizi veya barsak-mesane inkontinansı
 - 36 saatten uzun süren bir nörolojik defisit
 - Cerrahinin 36 saatten fazla gecikmesi
 - Etkenin MRSA olması
 - Tanının gecikmesi



SEPTİK ARTRİT (SA)





- Monoartiküler ağrı, şişlik ve ısı artışı ile başvuran hastaların % 8-27'si septik artrit
- Aksi kanıtlanana kadar septik artrit !!!
- Mortalite % 11, kalıcı sekel %33

Risk factors for septic arthritis

Systemic factors	Degenerative joint disease Diabetes mellitus Rheumatoid arthritis Chronic renal failure Malignancies
Local factors	Direct joint trauma Recent joint surgery Open reduction of fractures Arthroscopy Prosthetic joint implants – knee or hip
Social factors	Occupational exposure to animals Low socioeconomic status Chronic alcohol abuse Intravenous drug abuse Promiscuous behavior related to STDs
Other factors	Extremes of age Chronic hospitalization Use of biological agents Endemic areas for certain infections

STD: sexually transmitted diseases



Genel olarak en sık etkenler ***S. aureus*** ve **streptokoklar**: %60-90

Bakım evlerinde kalan kateterli hastalarda, kronik ayak ülseri olanlarda, uyuşturucu bağımlılarında ve yakın zamanda ortopedik cerrahi geçirenlerde **MRSA**

ABD ve Avrupa'da toplum kökenli MRSA'da da önemli bir artış bildirilmekte

Table 1 Pathogen-specific clinical scenarios for septic arthritis

Clinical History	Joint Involvement	Pathogen
Cellulitis, skin infection [86]	Monoarticular, polyarticular	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i>
Sexually active	Polyarticular	<i>N. gonorrhea</i>
Elderly patients with UTI, skin breakdown [87]	Monoarticular	Gram-negative rods
Intravenous drug abuse [41]	Sternoclavicular, Sacroiliac, Pubic symphysis	<i>Pseudomonas</i> , <i>S. aureus</i>
Gardening, plant thorn injuries [88, 89]	Monoarticular: knee, hand, wrist	<i>Pantoea agglomerans</i> , <i>Nocardia asteroides</i> , <i>Sporothrix schenckii</i>
Rheumatoid arthritis [14•]	Monoarticular	<i>S. aureus</i>
Anti-TNF therapy [14•]	Monoarticular	<i>Salmonella</i> , <i>Listeria</i>
Unpasteurized dairy products [1]	Sacroiliac joint, Monoarthritis, Oligoarthritis of lower extremity	<i>Brucellosis</i>
Animal bites [90]	Small joints (fingers, toes)	<i>Pasteurella multocida</i> , <i>Capnocytophaga</i> <i>canimorsus</i> , oral aerobes/anaerobes
Southwestern US, Central and South America, primary respiratory illness	Knee	<i>Coccidioides immitis</i>
Tick bite, erythema migrans, flu-like illness [91]	Oligoarthritis: knee, large joints	<i>Borrelia burgdorferi</i>

Hasta gruplarına göre etkenler

Patient group	Etiological agent	Sources
Adults	Gonococci Nongonococcal bacteria <i>Staphylococcus aureus</i> Streptococci <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Kingella kingae</i> <i>Moraxella osloensis</i> <i>Arcanobacterium haemolyticum</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycobacterium marinum</i> <i>Shigella</i> sp. <i>Salmonella</i> sp. <i>Ureaplasma urealyticum</i>	Gonococci – cervical, urethral, or pharyngeal infection with dissemination Nongonococcal – bacteremia, direct inoculation
Neonates	Group B streptococci <i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	Maternal–fetal transmission
Children (<3 years)	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	Bacteremia – skin infections, otitis media, meningitis
Adolescents	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Kingella kingae</i>	Bacteremia or contiguous spread

Patient group	Etiological agent	Sources
All age groups	Viruses Parvovirus B19 Hepatitis B or C Rubella Togavirus Chikungunya virus Varicella Mumps virus Adenovirus Coxsackie – A9, B2, B3, B4 Retroviruses – HIV Epstein–Barr virus O'nyong nyong Ross River Barmah Forest virus Ockelbo agent	Viremia or immune complex deposition
Tick exposure Bite wounds – dog, cat, rat, humans	<i>Borrelia burgdorferi</i> Human – <i>Eikenella corrodens</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , group B streptococci, oral anaerobes Dog or cat – <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Pseudomonas</i> sp., <i>Moraxella</i> sp., <i>Haemophilus</i> sp. Rat – <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptobacillus moniliformis</i> , <i>Spirillum minus</i>	Bacteremia Direct penetration into joints
Elderly Concomitant diseases	Streptococci Enterobacter Pseudomonas aeruginosa Serratia marcescens Salmonella sp.	Bacteremia

Patient group	Etiological agent
Immunocompromised	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Intra-articular injections	<i>Mycobacterium kansasii</i>
Arthroscopy	<i>Mycobacterium marinum</i>
HIV associated	<i>Mycobacterium avium-intracellulare complex</i>
	<i>Mycobacterium fortuitum</i>
	<i>Mycobacterium haemophilum</i>
	<i>Mycobacterium terrae</i>
	<i>Mycobacterium chelonae</i>
	<i>Nocardia asteroides</i>
	Fungi
	<i>Sporothrix schenckii</i>
	<i>Coccidioides immitis</i>
	<i>Blastomyces dermatitidis</i>
	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>
	<i>Candida albicans</i>
	<i>Pseudallescheria boydii</i>

Klinik

- Eklem hareketlerinde kısıtlılık, ağrı ve ısı atışı
- Sistemik ateş % 60
- Genelde iki haftada hızla gelişir
 - Düşük virülanslı etkenler ve tüberküloz artritte bulgular daha yavaş, artroplastie bağlı olanlarda daha hızlı
- Başta diz ve kalça eklemi olmak üzere genellikle büyük eklemler (% 60) ve monoartiküler
- Poliartiküler (% 22)
 - ★ – En sık etkenler gonokok ve menengokok

Tanı: ACİLDİR!

- Antibiyotik başlanmadan **eklem sıvısı aspirasyonu**
 - Warfarin alması eklem aspirasyonuna engel değil
 - Hücre sayımı, Gram boyama ve kültür, biyokimya
 - Zenginleştirilmiş sıvı besiyerleri, santrifügasyon sonrası katı agara ekim
 - Tüberküloz → AARB, kültür , PZR
 - Mantar kuşkusu varsa buna uygun ekimler
 - % 4.5-64 etken saptanamamakta
- Eklem sıvısında kristalleşme açısından polarizasyon mikroskopisi, oda ısısında bekletilerek inceleme
 - Kristalizasyon varlığı septik artriti dışlamaz
- Antibiyotik başlanmadan kan kültürleri alınmalı
- Hemogram, CRP, ESH
 - Normal olmaları septik artriti dışlamaz

Eklem sıvısında lökosit sayısı:

>25.000/mm ³	duyarlılık % 77	özgüllük % 73
>50.000/mm ³	duyarlılık % 62	özgüllük % 92
>100.000/mm ³	duyarlılık % 29	özgüllük % 99
Nötrofil ≥% 90	duyarlılık % 73	özgüllük % 79

Synovial fluid analysis in bacterial septic arthritis.

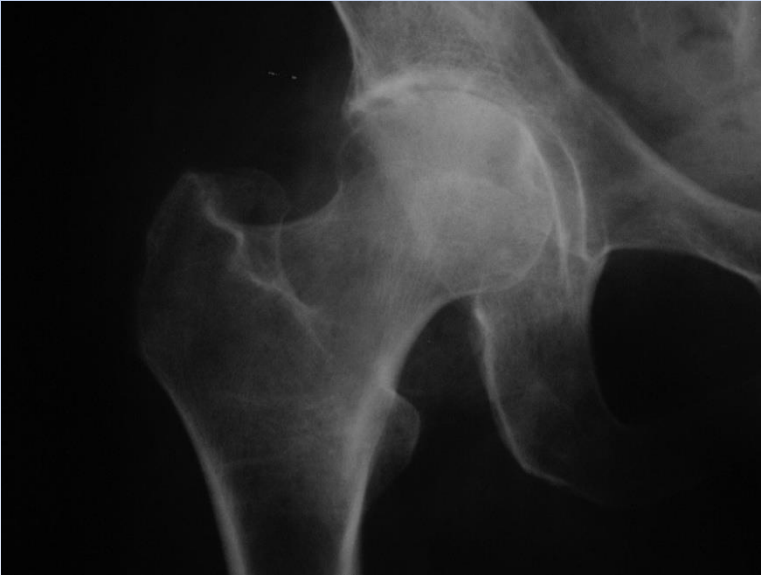
Tests	Source	Sensitivity	Specificity	Positive LR (95% CI)	Negative LR (95% CI)
Leucocytes > 50,000/cu mm	Shmerling et al. (1990) [50]	63	97	19.0 (6.0–62.0)	0.38 (0.23–0.63)
	Soderquist et al. (1998) [51]	58	74	2.2 (1.1–4.4)	0.57 (0.36–0.90)
	Li et al. (2007) [40]	50	88	4.0	0.57
Leucocytes > 100,000/cu mm	Shmerling et al. [50]	19	100	37.0 (2.0–687.0)	0.81 (0.68–0.97)
	Soderquist et al. (1998) [51]	30	93	4.7 (1.1–20.0)	0.75 (0.59–0.96)
	Li et al. (2004) [52]	31	N/A	N/A	N/A
Low glucose	Shmerling et al. (1990) [50]	44	85	2.9 (1.5–5.6)	0.66 (0.46–0.94)
	Soderquist et al. (1998) [51]	64	85	4.2 (1.4–13.0)	0.43 (0.24–0.78)
Protein > 3 g/dL	Shmerling et al. (1990) [50]	48	46	0.89 (0.55–1.40)	1.10 (0.68–1.80)
LDH > 250 U/L	Shmerling et al. (1990) [50]	100	50	1.9 (1.5–2.5)	0.09 (0.01–1.40)
Polymorphonuclear cells ≥ 90%	Shmerling et al. (1990) [50]	57	68	1.8 (1.0–3.0)	0.63 (0.39–1.00)
	Soderquist et al. (1998) [51]	92	78	4.2 (3.3–5.3)	0.10 (0.04–0.26)

LDH – lactate dehydrogenase; LR – likelihood ratio.

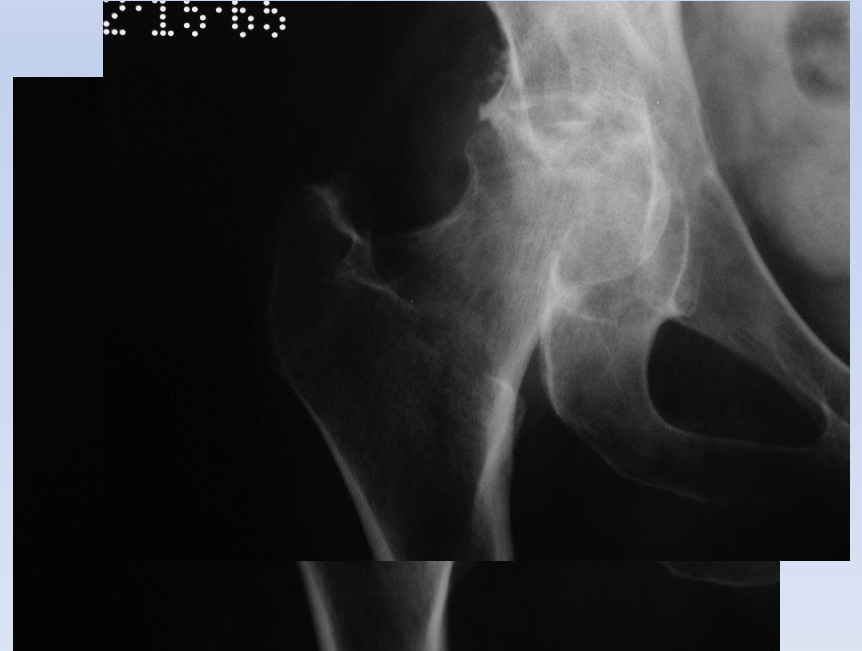
Görüntüleme

- RG başka patolojilerden ayırmada işe yarar
- MR hem tanı, hem cerrahi gerekip gerekmediğinin değerlendirilmesi açısından en değerli teknik
- Konfirmasyon için kemik sintigrafisi

MedScape, Septic Arthritis Imaging, Lourdes Nunez-Atahualpa 2016



During the progression of infectious arthritis of the hip, this image was obtained early in the disease and shows only concentric joint-space loss.



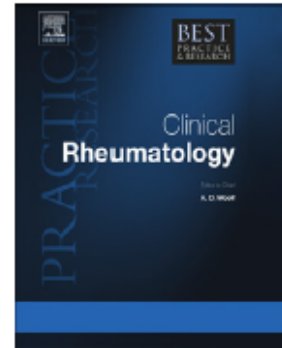
During the progression of infectious arthritis of the hip, subchondral erosions and sclerosis of the femoral head are present.



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Best Practice & Research Clinical Rheumatology

journal homepage: www.elsevierhealth.com/berh



8

Infections and arthritis

Ashish Jacob Mathew^a, Vinod Ravindran^{b,*}

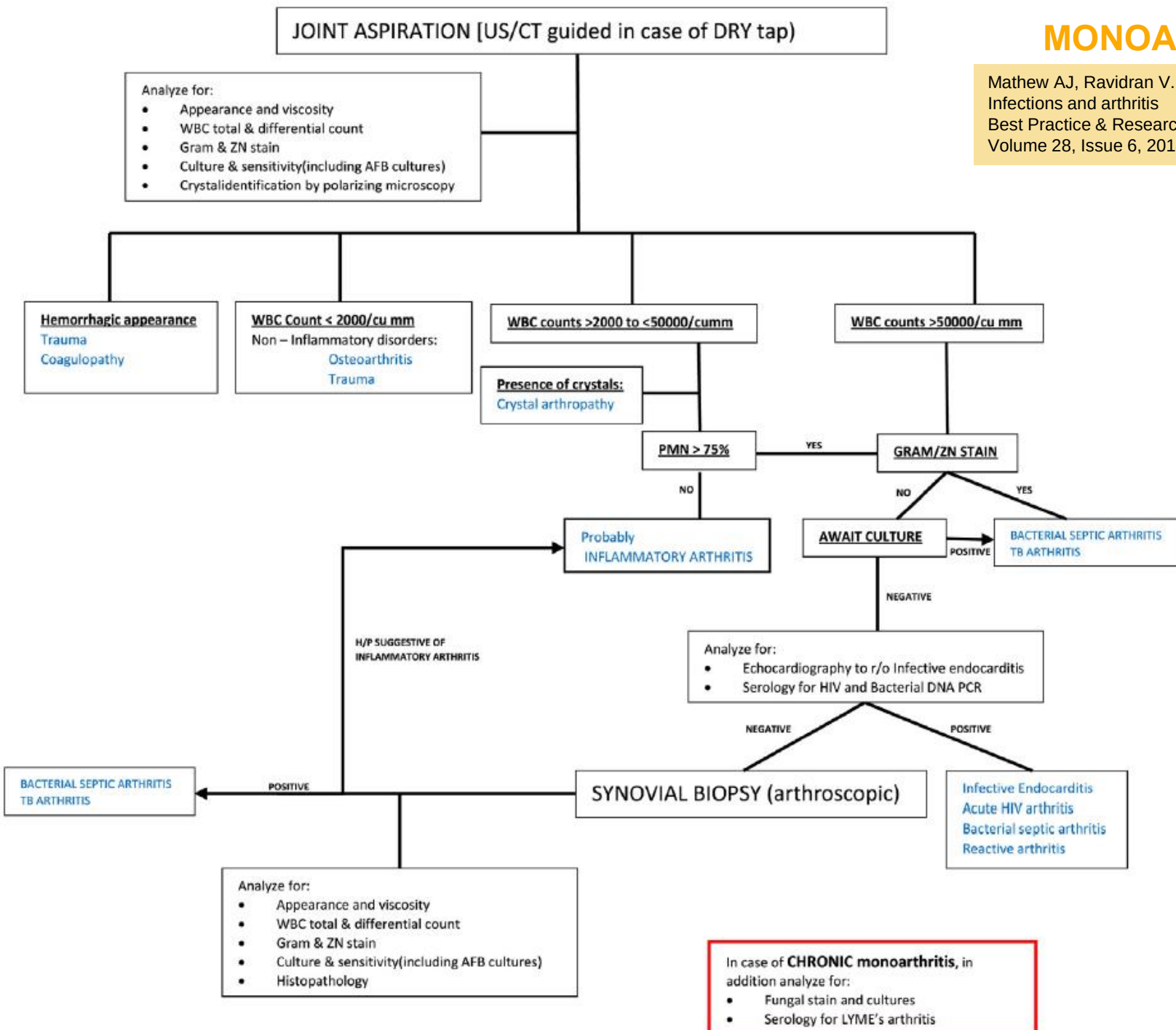
^a Department of Clinical Immunology and Rheumatology, Christian Medical College, Vellore, India

^b Centre for Rheumatology, Calicut, Kerala, India



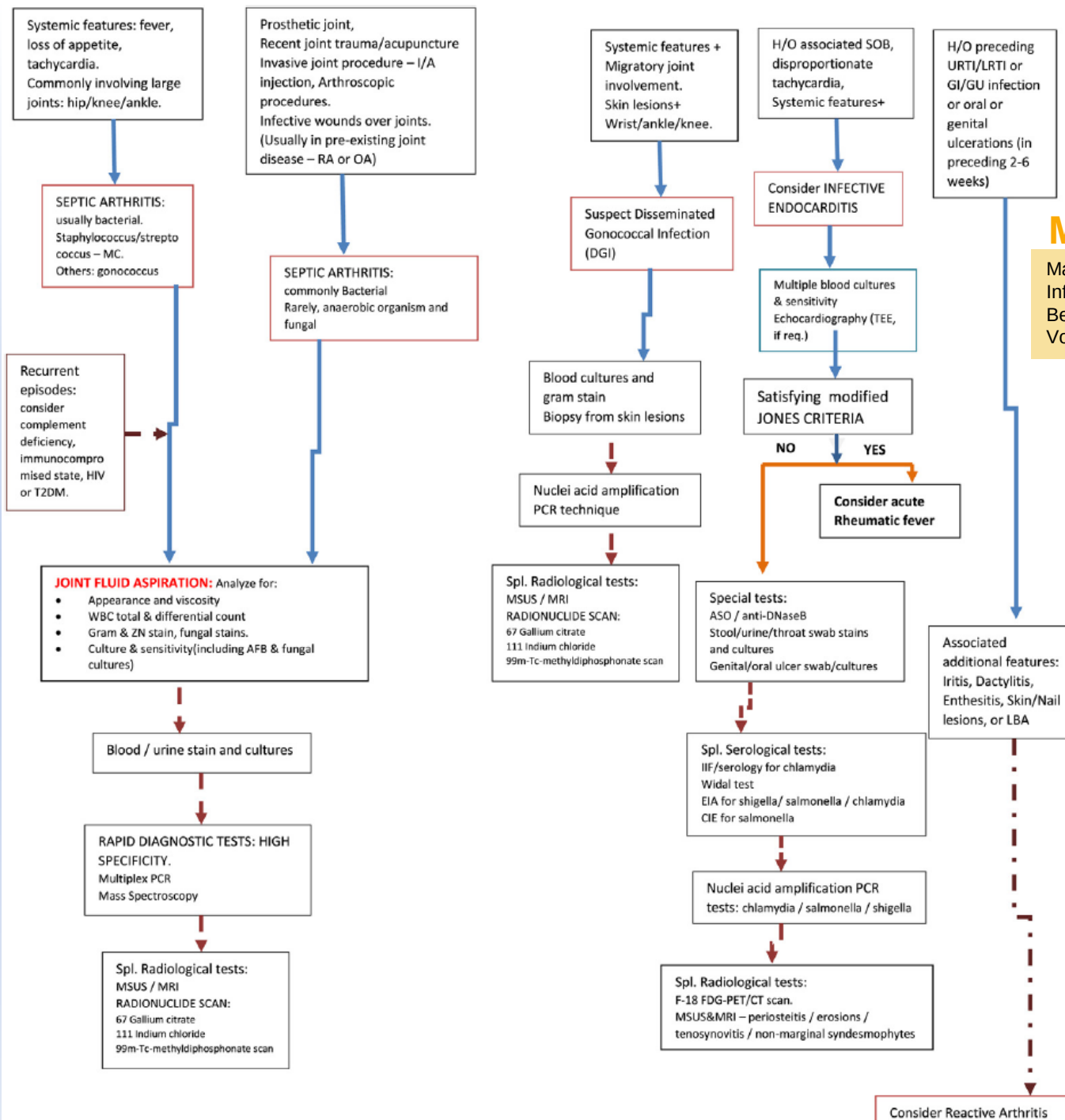
MONOARTHRITIS

Mathew AJ, Ravidran V.
Infections and arthritis
Best Practice & Research Clinical Rheumatology
Volume 28, Issue 6, 2014, 935–959 2014



AKUT MONO/OLIGOARTRITIS

Mathew AJ, Ravidran V.
Infections and arthritis
Best Practice & Research Clinical Rheumatology
Volume 28, Issue 6, 2014, 935–959 2014



SUSPECT ATYPICAL PATHOGENS

Endemic area.
H/O Exposure to TB.
Immunocompromised state
Systemic features+

Consider TB, incl.
atypical mycobacteria

**JOINT FLUID
ASPIRATION:** Analyze for:

- Appearance and viscosity
- WBC total & differential count
- Gram & ZN stain, fungal stains.
- Culture & sensitivity (including AFB & fungal cultures)
- Gene Xpert TB PCR

Spl. Radiological tests:
MRI OF THE JOINT.

H/O Animal exposure
Systemic features+

Consider BRUCELLOSIS

BLOOD & JOINT FLUID CULTURE
(spl. Media – casteneda media).

Spl. Serological tests:
Tube Agglutination test.
ELISA
Nuclei acid amplification
PCR tests.

Systemic features+
Skin lesions
(erythema migrans)
Disproportionate
joint swelling w.r.t
systemic features

Consider LYMES arthritis

**Spl. Serological tests
for lymes disease.**

Immunocompromised
state
T2DM
I.V Drug abuse

Consider Fungal and
anaerobic organisms

**Synovial fluid spl.
Stains & cultures for
fungal and anaerobic
organism**

H/O preceding
URTI/LRTI or GI/GU
infection or oral or
genital ulcerations (in
preceding 2-6 weeks)

Consider Reactive
arthritis incl. PSRA.

**Investigate as in acute
case**

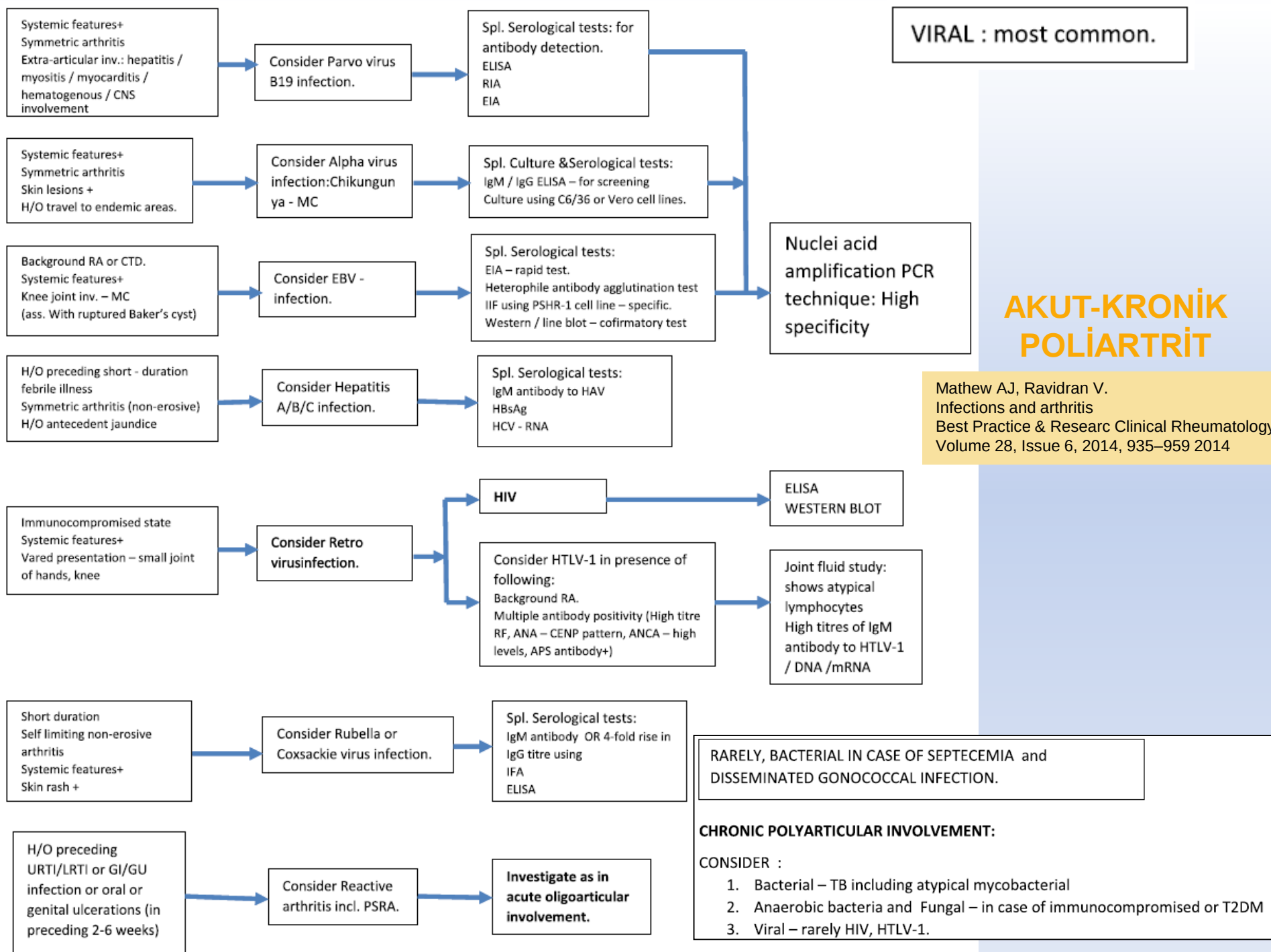
KRONIK MONO/OLIGOARTHRIT

Mathew AJ, Ravidran V.
Infections and arthritis
Best Practice & Research Clinical Rheumatology
Volume 28, Issue 6, 2014, 935–959 2014

VIRAL : most common.

AKUT-KRONİK POLIARTRİT

Mathew AJ, Ravidran V.
Infections and arthritis
Best Practice & Research Clinical Rheumatology
Volume 28, Issue 6, 2014, 935–959 2014



Tedavi

- Örnekler alındıktan sonra olası etkenlere göre ampirik antibiyotik hemen başlanmalı
 - Bakterisid ajanlar tercih edilmeli
 - Gram boyama sonuçları yönlendirici olabilir
 - Kültür sonuçlarına göre revizyon
- En kısa zamanda etkili bir drenaj !!
 - İğne aspirasyonu
 - Cerrahi : Artroskopik veya açık

Cerrahi irrigasyon ve küretaj yapılanlarda dokulardan histopatolojik inceleme ve kültür için örnekler alınmalı

- **Antibiyoterapi süresi en az ilk iki haftası parenteral olmak üzere toplam 4-6 hafta**
 - Yakınmalar düzelmişse iki haftadan sonra oral tedavi
- Kültür negatif olgularda klinik yanıt varsa ampirik tedavi aynen sürdürülür
- Klinik yanıtın değerlendirilmesinde ve tedavinin kesilmesine karar verilmesinde eklem bulguları, CRP ve ESH'dan yararlanılır
- Steroidler, bifosfonatlar ?



**DERSİN
SONU**



PROTEZ ENFEKSİYONLARI (PE)



"The Tai Chi Man"
Günther von Hagens

Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America^a

Douglas R. Osmon,¹ Elie F. Berbari,¹ Anthony R. Berendt,² Daniel Lew,³ Werner Zimmerli,⁴ James M. Steckelberg,¹ Nalini Rao,^{5,6} Arlen Hanssen,⁷ and Walter R. Wilson¹

¹Division of Infectious Diseases, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota; ²Bone Infection Unit, Nuffield Orthopaedic Centre, Oxford University Hospitals NHS Trust, United Kingdom; ³Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, University of Geneva Hospitals,

⁴Basel University Medical Clinic, Liestal, Switzerland; ⁵Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, and ⁶Department of Orthopaedic Surgery, University of Pittsburgh School of Medicine, Pennsylvania, and ⁷Department of Orthopedics, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota

2009

Italian Guidelines for the Diagnosis and Infectious Disease Management of Osteomyelitis and Prosthetic Joint Infections in Adults

S. Esposito, S. Leone, M. Bassetti, S. Borrè, F. Leon
Bone Joint Infections Committee for the Italian Society

BRAZ J INFECT DIS. 2014;18(5):526-534



The Brazilian Journal of
INFECTIOUS DISEASES

www.elsevier.com/locate/bjid

Review article

**Recommendations for the treatment of
osteomyelitis**

2014

Special article

<http://dx.doi.org/10.3947/ic.2014.46.2.125>

Infect Chemother 2014;46(2):125-138

pISSN 2093-2340 · eISSN 2092-6448

2014

ic Infection &
Chemotherapy

Clinical Guidelines for the Antimicrobial Treatment of Bone and Joint Infections in Korea

The Korean Society for Chemotherapy, The Korean Society of Infectious Diseases, and The Korean Orthopaedic Association

Carvalho^a, Sergio Cimerman^b,
nas para el Tratamiento de las

Proceedings of the International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection

Chairmen:

Javad Parvizi MD, FRCS

Thorsten

THE JOURNAL OF Arthroplasty

VOL 34, NO 2S

February 2019

CONTENTS

PROCEEDINGS OF THE SECOND INTERNATIONAL CONSENSUS
MEETING ON MUSCULOSKELETAL INFECTION



STY
nal Consensus
ion

J 2013;95-B:1450-2.

Journal of Orthopaedic Research
January 2014
Volume 32, Issue S1

Enfeksiyon oranları

- Kalça: primer % 1.7, tekrarlayan cerrahilerde % 3.2
- Diz: primer % 2.5, tekrarlayan cerrahide % 5.6
- Omuz: ortalama % 1.3
- Ancak aseptik protez kaybı olarak kabul edilen olguların bir kısmında tanı konmamış enfeksiyonlar...

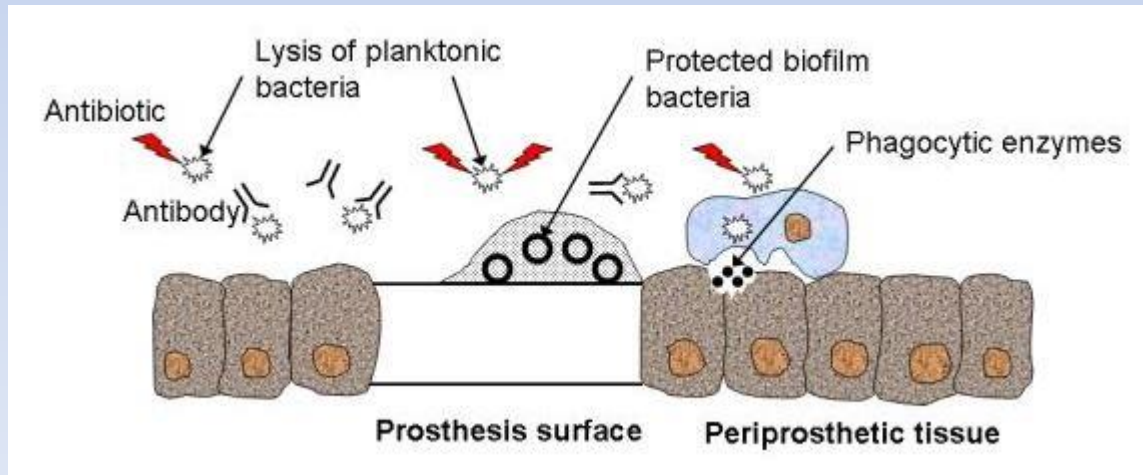


Risk faktörleri

- Protez bölgesinde daha önce de ameliyat geçirmek
- RA veya postravmatik eklem harabiyeti
- İmmün baskılanma (hastalık veya ilaçla), diabet,
- Yetersiz glukoz kontrolü (>200 mg/L)
- Kötü beslenme
- Obezite (BMI >40)
- Psöriazis,
- Uzun süreli üriner kateterizasyon
- Bakımevinde yaşamak
- Daha önce hastanede yatış
- Erkek cinsiyet
- Sigara içmek (>1 paket/gün)
- Alkolizm
- İleri yaş
- Hipotermi
- Cerrahın deneyimi
- HIV enfeksiyonu ve düşük CD4+ lenfosit sayısı ????
- HBV, HCV enf

Sınıflandırma

- **Erken PE** enfeksiyon bulgularının ameliyattan sonra ilk bir ay (3 ay?) içinde ortaya çıkması
- **Akut hematojen PE** sorunsuz bir postoperatif dönemden sonra 3 haftayı aşmayan semptomlar
- **Kronik PE:** Semptomların 3 haftayı aşması veya postoperatif 1 aydan sonra gelişen enfeksiyonlar



Etkenler

Merkezler arasında farklılıklar olsa da:

- KNS (% 30-43)
- *S. aureus* (% 12-23)
- Miks flora (% 12-19)
- Streptokoklar (% 9-10)
- Gram negatif basiller (%3-6),
- Enterokoklar (% 3-7)
- Anaeroblar (%2-4)
- Nadiren Candida, Brusella, Mikobakteriler...
- *Cutibacterium acnes* özellikle omuz protezlerinde

% 11 olguda etken
saptanamamakta

Klinik

- En sık yakınma protez çevresinde ağrı!
 - Akut veya kronik olabilir
 - Ağrısız bir dönemden sonra başlayabilir.
- Protez bölgesinde fistül ağzı veya kronik akıntı PE'nun kesin kanıtı !!!
- Lokal ısı artışı siktir, sistemik ateş her zaman olmaz
 - Akut PE %75, erken PE % 33, kronik PE %14
- **Ameliyat sonrası yara sorunları ve geçirilmiş enfeksiyon öyküsü varsa yakınmalar çok silik de olsa PE araştırılmalıdır**



Tanı

İyi bir anamnez!!

- Protezin takılma tarihi (primer cerrahi)
- Protezin türü
- Cerrahi komplikasyon
- Yara iyileşme sorunları
- Eklemde geçirilmiş diğer ameliyatlara
- Geçmişteki enfeksiyon ve antibiyoterapiler, önceki kültür sonuçları
- Komorbid durumlar
- İlaç alerjileri, karaciğer ve böbreklerin durumu



ESH ve CRP

D-Dimer

- CRP daha özgül ve duyarlı
- CRP'nin ameliyattan sonra normal değerlere gelmesinin birkaç hafta sürdüğü unutulmamalı
- Kronik PE için cutt-off değerleri en son ameliyattan en az altı hafta geçmiş olmak koşuluyla
 - CRP >10 mg/L
 - ESH >30 mm/saat
- Akut PE için:
 - CRP için > 100 mg/L'dir.
 - ESH için bir cutt-off yok



Görüntüleme yöntemleri

- RG ile protezde gevşeme veya yerinden çıkma, kemik-çimento arasında radyolusans, kemikte erozyon, subperiostal kemik oluşumu gibi bulguların görülebilir hale gelmesi için 3-6 ay gerektiği unutulmamalıdır. Ancak PE düşünülen her olguda mutlaka çekilmelidir
- **RG dışındaki görüntüleme yöntemlerinin rutin olarak kullanılması önerilmemektedir.**
- BT ve MR sorunlu...
- SG çok duyarlı, ancak özellikle dizde implantasyondan bir yıl sonrasına kadar protez çevresinde aktivite tutulumu...
- Lökosit ve monoklonal anti-antigranülosit sintigrafiler ve PET daha duyarlı ve özgül tekniklerdir...

Ponksiyonla Sinovial sıvıdan örnek almak (artrosentez)

- Akut PE kuşkusu,
 - Kronik ağrılı protez,
 - Açıklanamayan CRP ve ESH yüksekliği varsa
artrosentezle lökosit sayımı ve dağılımı, kültür ve gerekirse kristal analizi yapılmalı
 - Aseptik protez kaybından ayırmada yararlı
 - Sinovial sıvıda PE tanısı koyduran değerler:
 - Kronik PE: lökosit sayısı $>3000/\mu\text{L}$ ve nötrofil $>\% 90$
 - Akut PE: lökosit sayısı $>10.000/\mu\text{L}$ ve nötrofil $>\% 70$
- Alfa-Defensin, Lökosit esteraz
- Klinik olarak PE tanısı almış ve zaten cerrahi planlanan hastalara artrosentez yapmaya gerek yoktur.

Tablo-1: PE için önerilen tanı kriterleri (26)

Majör Kriterler			Karar	
Standart kültürlerden ikisinde aynı etkenin üremesi			Enfekte	
Eklemle ilişkili sinüs traktı veya protezin görülmesi				
Minör kriterler	Değer		Puan	Karar
	Akut*	Kronik		Preop ve postop toplam puan
Serum CRP (mg/L) veya D-Dimer	100 Bilinmiyor	10 860	2	≤6 enfekte 3-5 belirsiz*** <3 enfekte değil
Sedimentasyon (mm/sa)	-	30	1	
Sinovial sıvıda lökosit (hücre/mm3) veya Lökosit esterase veya Pozitif alfa-defensin (sinyal/cutoff)	10.000 ++ 1.0	3.000 ++ 1.0	3	
Sinovyada nötrofil (%)	90	70	2	
Tek pozitif kültür			2	
Pozitif histoloji			3	
Ameliyatta pürülans görülmesi**			3	

*Bu kriter akut enfeksiyonlarda valide edilmemiştir **Lokal doku reaksiyonunda değeri yoktur ***İleri moleküler yöntemlerden yararlanılabilir

Preop ve postop toplam puan
≤6 enfekte
3-5 belirsiz***
<3 enfekte değil

Mikrobiyolojik tanı

- Artrosentezle sinovial sıvı kültürlerinde etken üretme oranı % 45-100 (ameliyatta alınan doku örneklerinde benzer oranlar)
- Klinik durumu stabil olan hastalarda kültürden en az 2-3 hafta önce antibiyotikler kesilmeli !!! Ameliyatta antibiyotik (proflaksi veya tedavi) örnekler alındıktan sonra başlanmalı
- Ameliyatta standart olarak 4 örnek (en az 3, en çok 5) alınır
- Her örnek farklı yerden, ayrı steril aletler kullanılarak enfekte protez çevresinden, protez çıkartılmadan ve çimento manto zedelenmeden alınmalıdır.
- *Cutibacterium acnes* gibi zor üreyen etkenler için inkübasyon süresi uzun tutulmalıdır (14-21 gün, pasajlar yararlı)
- Çıkartılan proteze sonikasyon uygulanması, etkeni üretme olasılığını arttırmaktadır
- Ateşi olan, akut başlangıçlı ya da ek olarak bakteriyemi ile seyredabilen bir hastalık olasılığı varsa aerob ve anaerob kan kültürleri de alınmalıdır.



- Kültür negatif
 - Öncesinde antibiyotik kullanımı
 - Materyalin laboratuvara geç ulaşması
 - Kültür tekniklerinin yetersizliği
 - Zor üreyen etkenler
- İnkübasyon süresini uzatmak
- Moleküler yöntemler
 - PCR, NGS...

Mikrobiyolojik tanı

- PE için kesin kanıt:
 - İntraoperatif kültürlerden iki veya daha fazlasında aynı etken
 - Artrosentez ve intraoperatif kültürlerde aynı etken
- Ancak *S aureus* gibi virülan bir bakterinin tek bir kültürde üremesi de PE göstergesi olabilir
- KNS veya *Cutibacterium acnes* gibi sıklıkla kontaminan olan bir bakterinin tek kültürde üremesi tanı için yeterli değil

Histopatolojik inceleme:

- Ameliyatta protez çevresi dokudan frozen ile histopatolojik inceleme!!
- x400 büyütmede en az beş HPF alanın incelenmesinde, alan başına >5 nötrofil görülmesinin PE tanısında duyarlılığı % 80 ve özgüllüğü % 90
 - 5 HPF’de her alanda >10 lökosit
- Frozen sonucu cerrah için ameliyatın türü açısından (revizyon artroplastisi, iki aşamalı cerrahi) yönlendirici
- Frozen sonucu PE’ni kuvvetle düşündürür, ancak kesin kanıt olmayabilir.

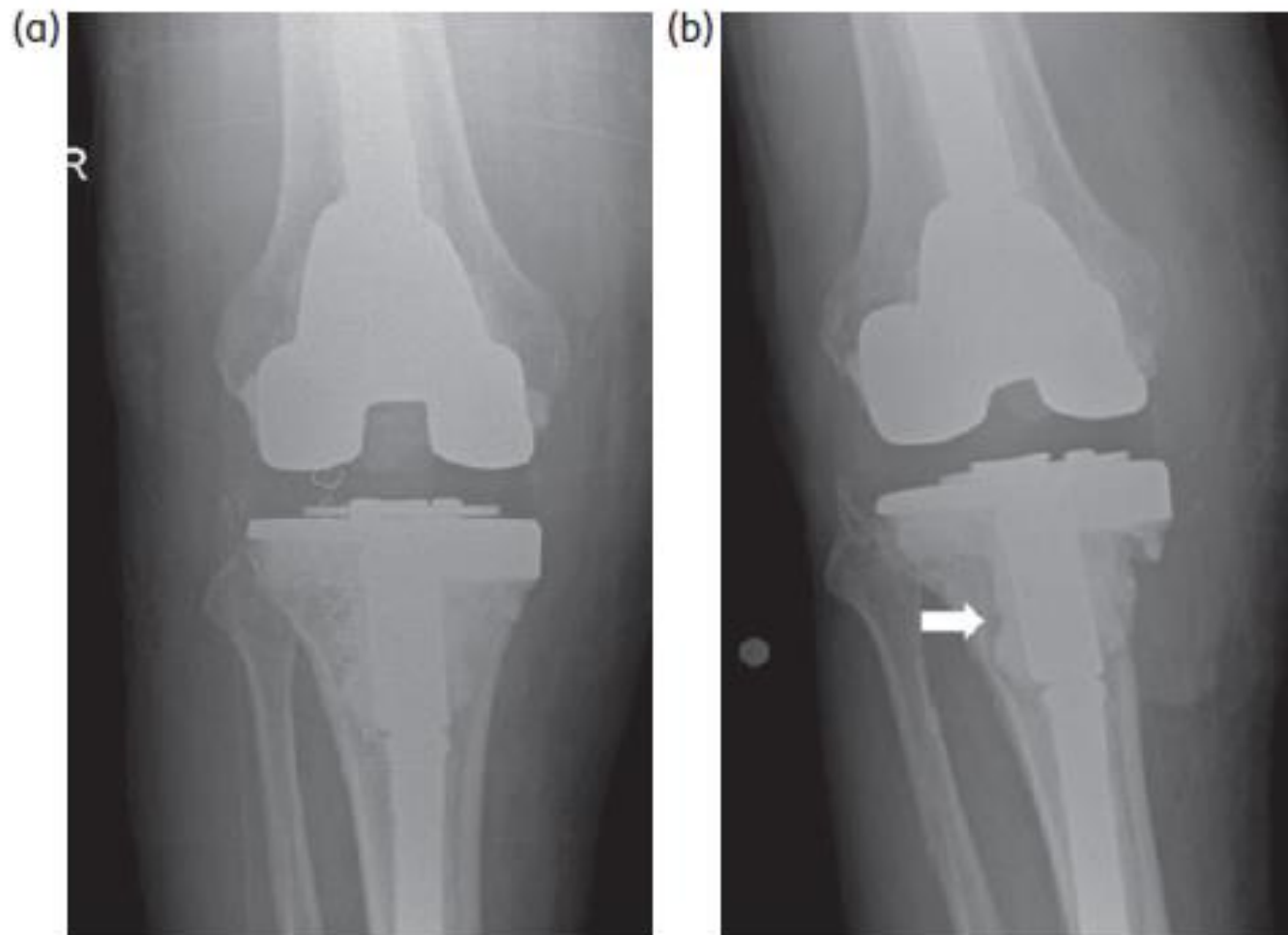


Figure 2. Serial plain antero-posterior radiographs from a patient with a right long-stemmed total knee arthroplasty in the early post-operative phase (a) and 3 years later (b) where lucency surrounding the tibial component supported the clinical diagnosis of late chronic PJI.

Tedavi

- Multidisipliner



Cerrahi:

- ★ Protez korunarak debridman
- ★ Tek aşamalı revizyon
- ★ İki aşamalı revizyon
- ★ Artrodez
- ★ Amputasyon

- **Cerrahi + antibiyoterapi**

Tedavi süreleri

- IDSA - 2013
- 2. Uluslararası Konsensüs Toplantısı – 2019 (ICM2019)
- Süre ve parenteral/oral veriliş açısından bazı farklar var

Hastaya ve etkene göre karar verilmeli

IDSA GUIDELINES

2013

Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America^a

Douglas R. Osmon,¹ Elie F. Berbari,¹ Anthony R. Berendt,² Daniel Lew,³ Werner Zimmerli,⁴ James Nalini Rao,^{5,6} Arlen Hanssen,⁷ and Walter R. Wilson¹

¹Division of Infectious Diseases, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota; ²Bone Infection Unit, Nuffield University Hospitals NHS Trust, United Kingdom; ³Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania; ⁴Basel University Medical Clinic, Liestal, Switzerland; ⁵Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, and ⁶Orthopedic Surgery, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania; and ⁷Department of Orthopedics, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota

Toplam ve parenteral tedavi süreleri kısaltılmış, oral tedavinin ağırlığı artmış

THE JOURNAL OF
Arthroplasty

2019

VOL 34, NO 2S

February 2019

CONTENTS

PROCEEDINGS OF THE SECOND INTERNATIONAL CONSENSUS MEETING ON MUSCULOSKELETAL INFECTION

Protez korunarak debridman

Debridement Antibiotic Implant Retention (DAIR)

- Erken ve akut PE
- Yakınmalarının süresi üç haftayı geçmemiş
- Sinüs traktı olmayan
- Protezi gevşememiş olgular için uygun olabilir
- KLICC skorlaması...
- Yaşam beklentisi kısa olan yaşlı hastalarda, etken Stafilokok veya Streptokok ise ve protez gevşememişse bu yöntem yaşam kalitesi açısından tercih edilebilir



DAIR

- **Minimum 6 hafta antibiyotik**
- **MRSA:**
 - 1-6 hafta parenteral antibiyotik + oral rifampisin
 - IDSA: Vankomisin??? (direnç, yan etkiler)
 - Daptomisin...
 - Ardından kalçada 3 ay, dizde 6 ay rifampisin + oral antibiyotik
 - Siprofloksasin, levofloksasin, kotrimoksazol, minosiklin, doksisisiklin
 - Rifampisin verilemiyorsa parenteral tedavi 4-6 hafta
- **Gram negatifler:**
 - 6-12 hafta (1-2 haftası parenteral) → Kinolon!!
 - Dirençli ise: Karbapenem + tigesiklin, kolistin, fosfomisin
 - Kinolon direnci veya başka nedenlerle β -Laktamlar verilecekse tüm tedavi parenteral olmalı

Tek aşamalı revizyon

- Ameliyatta doku kültürleri alınması, protezin tüm komponentlerinin çıkartılması, enfekte dokuların debridmanı ve aynı seansta antibiyotikli çimentoyla yeni protez yerleştirilmesidir.
- Hastanın yumuşak doku ve kemik rezervinin iyi olması, kemik grefti veya flep gerektirmemesi
- **Etkenin saptanmış ve uygun antibiyotiklere duyarlı olmalı**
 - Cement ve tedavi için
- Çabuk mobilizasyon, ancak % 0-14 nüks riski
- **Başarılı:** Cerrahiden sonra yara komplikasyonu gelişmemiş, kalça PE, genel sağlığı iyi, etkenin MSSE, MSSA, Streptokok ise ve çimentoya konan antibiyotiğe duyarlı ise
- **Başarısız:** *P aeruginosa* ve Gram negatifler, MRSA, D grubu Streptokoklar, Enterokoklar, polimikrobiyal
- Etkenin saptanamamış veya septik olgularda kontrendike!



Tek aşamalı revizyonda antibiyoterapi

IDSA önerileri:

- **Stafilokok:**
 - 2-6 hafta parenteral antibiyotik + oral rifampisin
 - Ardından 3 ay rifampisinle + oral antibiyotik (siprofloksasin, levofloksasin, kotrimoksazol, minosiklin, doksisisiklin, I.kuşak sefalosporin gibi)
 - Rifampisin verilemiyorsa parenteral tedavi 4-6 hafta
- **Diğer etkenler:**
 - Etkene uygun parenteral / oral tedavi 4-6 hafta

ICM2019: 10-14 gün İV + 4-6 haftaya tamamlayacak şekilde po

İki aşamalı revizyon

- En başarılı yöntem: Başarı >% 90, nüks % 0.6-8.3
- İlk ameliyatta (I. Aşama, rezeksiyon op) doku kültürleri alındıktan sonra tüm enfekte dokular rezeke edilir ve protez tüm komponentleri ile çıkartılır, antibiyotikli çimento/spacer yerleştirilir. Uygun antibiyoterapiden sonra ikinci bir ameliyatla (II. Aşama, reimplantasyon op) yeni protez takılır
- Hastanın tıbbi durumu tekrarlayan ameliyatlara ve kemik-yumuşak dokuları da reimplantasyona uygun olmalı
- Reimplantasyona uygun zamanı belirleme?!
 - Sedimantasyon, CRP, D-Dimer, Lökoit esteraz, IL-6, Alfa-Defensin...

İki aşamalı revizyonda antibiyoterapi

- İki ameliyat arası çok kısa olmamalı (6-8 hafta)
- II. aşamadan en az iki hafta önce antibiyotikleri kesmek ???
- Tedavisi güç bir mikroorganizma varsa:
I. aşamadan sonra herhangi bir yabancı cisim olmadan 6 hafta parenteral antibiyotik → en az iki hafta antibiyotiklerin kesilmesi → II. Aşama sırasında kültürlerin alınması → üreme olmaz ise postoperatif antibiyotik başlanmaması, ürerse kalça protezlerinde üç, diz protezlerinde altı ay antibiyoterapi
- II. aşamadan önce, artrosentez rekküren enfeksiyon gelişebilecek hastaları belirlemede yararlı (antibiyotikler en az 2 hafta kesildikten sonra)
 - Rutin değil, seçili hastalarda
 - Artrosentezde eklem aralığına sıvı vererek lavajla aspirasyon yapılmamalıdır!!



Rezeksiyon artroplastisi sonrasında

- 2-6 hafta parenteral/oral antibiyotik
 - Kombine antibiyotik (Rifampisin...)
- Etkin debridman + antibiyotikli cement/beads yerleştirilmesi durumunda 2 hafta veya daha kısa süreli olabilir (ancak yeterli çalışma yok)
- İki aşamalı revizyonda rezeksiyon artroplastisi sonrasında uygun oral seçenek varsa 5-7 gün IV tedavi yeterli olabilir
- Reimplantasyon sonrasında 3 ay oral tedavi

Tedavi sonrası yeni protez yerleştirilirken veya aseptik revizyonda alınan kültürde üreme varsa?

- Birden fazla kültürde üreme: Tedavi
- Başlangıçtaki etkenin üremesi: Tedavi
- Tek kültürde üreme???
 - Enfeksiyon olasılığı %13
 - Atroplasti aspirasyonu ile tetkik

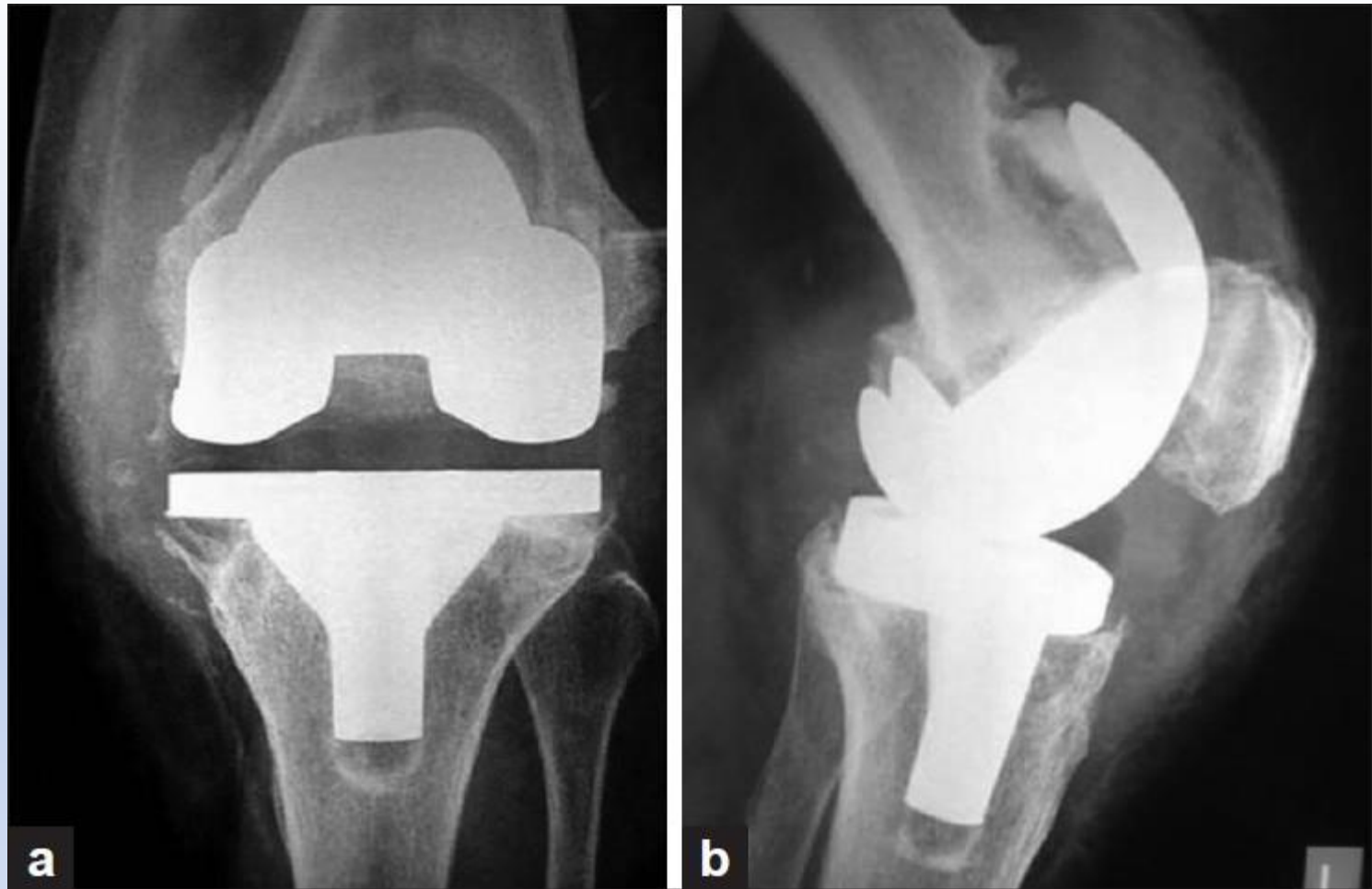


Figure 1: Anteroposterior (a) and lateral radiographs (b) of knee joint showing osteolysis around femoral and tibial components. TKA was done 2 years ago

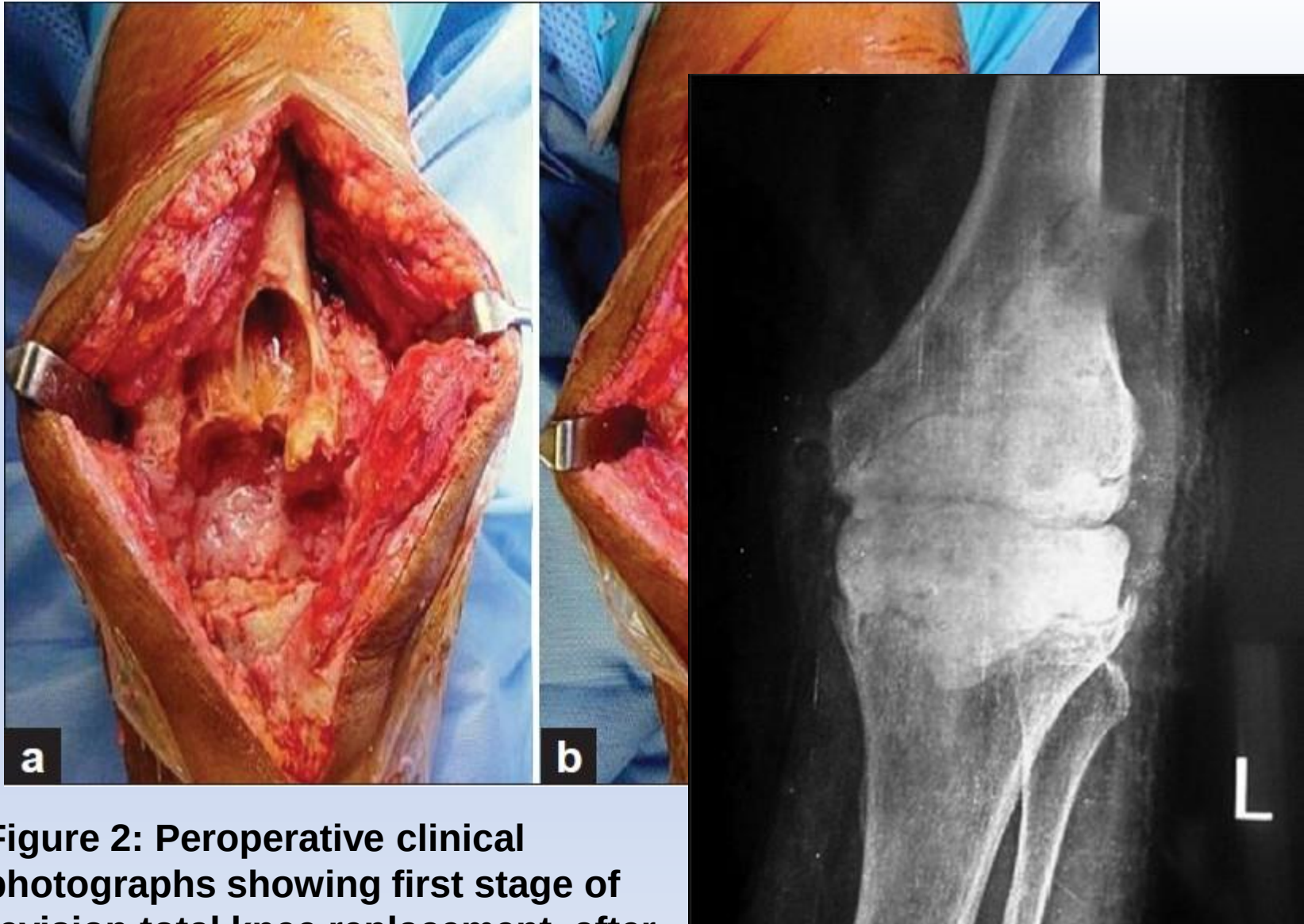


Figure 2: Peroperative clinical photographs showing first stage of revision total knee replacement, after implant (a) removal and cement spacer inserted (b)

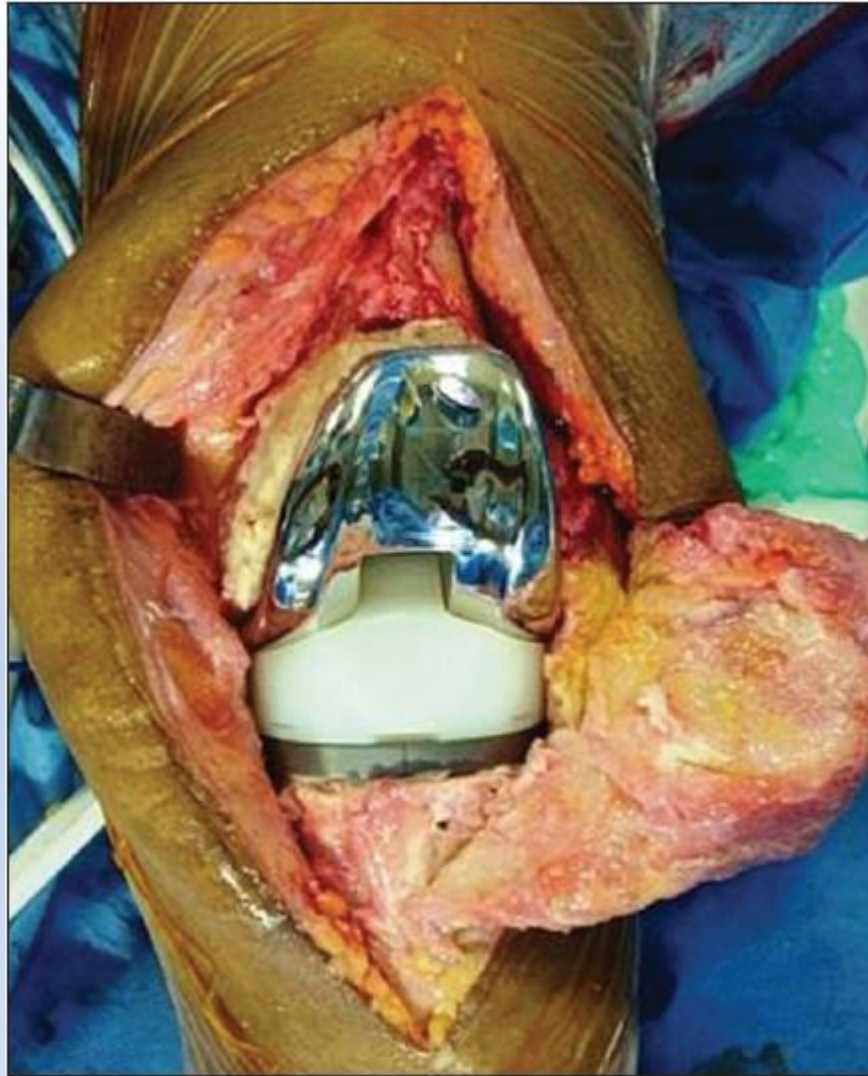


Figure 4: Peroperative clinical photograph showing second stage of revision total knee replacement with final implants

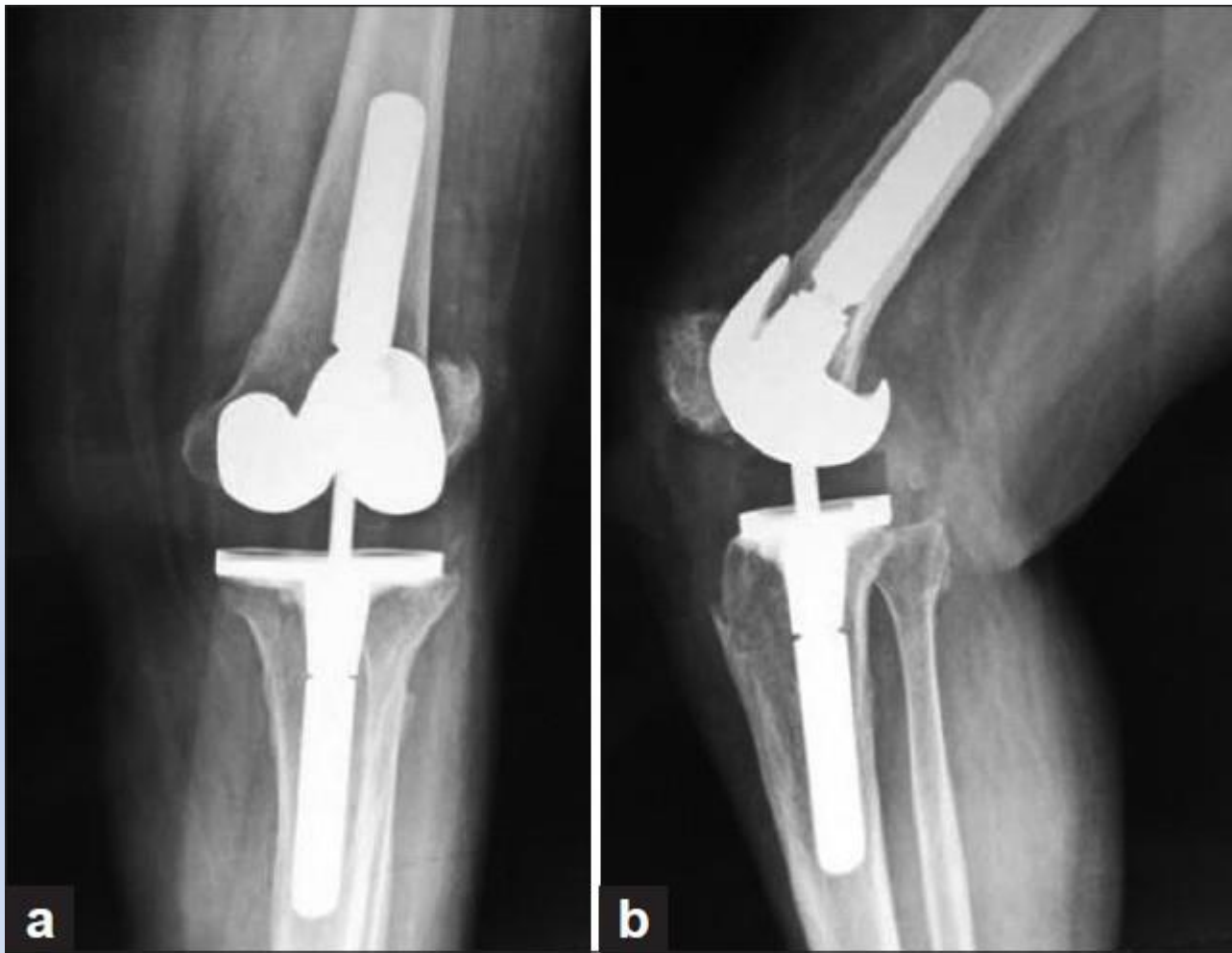


Figure 5: Anteroposterior (a) and lateral (b) photographs of knee joint at 24 months followup showing implant in situ

Artrodez ve amputasyon

- Reenfeksiyon riski çok yüksek, ağır immün baskılanma, uyuşturucu bağımlısı, revizyon cerrahisinden yarar göremeyecek, kemik ve yumuşak doku rezervi yetersiz, immobil, tedavisi çok güç olan etkenler (Gram negatif, polimikrobiyal) söz konusuysa gerekebilir

Amputasyonda antibiyoterapi:

- Tüm enfekte kemik ve dokular çıkartılmış ve hasta stabil ise ameliyat sonrası 24-48 saat antibiyotik yeterlidir.
- Septik ise tedavi süresi buna göre
- Rezidü enfekte kemik veya yumuşak doku kalmışsa 4-6 hafta parenteral veya oral antibiyotik

Baskılayıcı antibiyoterapi

- Cerrahinin hiç uygulanamayacağı hastalarda
- Hastaya ve etkene göre düzenlenmeli
- Süre
- Uzun süreli baskılayıcı tedavide rifampisin tartışmalı



Tedavi için bakınız: **The Journal of Arthroplasty – February 2019; Vol 34, No 2S**

The Journal of Arthroplasty 34 (2019) S225–S237

General Assembly, Treatment, Antimicrobials: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections

The Journal of Arthroplasty 34 (2019) S463–S475

Hip and Knee Section, Treatment, Antimicrobials: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections

The Journal of Arthroplasty 34 (2019) S477–S482

Hip and Knee Section, Treatment, Antimicrobials: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections

The Journal of Arthroplasty 34 (2019) S483–S485

Hip and Knee Section, Treatment, Antimicrobial Suppression: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections

Protez enfeksiyonu tedavisi sonrası izlem

- Çalışma yok
- ICM2019 önerisi:

Postop 1,5 - 3 – 6 – 12. ay, sonra yılda bir kontrol

PE'larını önlemek

- Hastanın ameliyat öncesi aktif bir enfeksiyonu olmamalıdır
 - Oral hijyeni iyi olmalı, diş enfeksiyonu açısından değerlendirilmeli
 - Her hastaya rutin idrar taraması gerekmez, üriner yakınmaları varsa yapılmalı. Enfeksiyon saptanırsa tedavi edildikten sonra opere edilir.
- Asemptomatik bakterüri: Rutin proflaksi ile ameliyat
- *S aureus* taraması ve dekolonizasyonun PE oranlarını azalttığı gösterilmiştir, ancak rutin olarak önerilmemekte 
- İmmün sistemi baskılayan hastalık modifiye eden ajanlar ameliyattan önce ilgili hekimle konsülte edilerek kesilmeli. İlaça göre kesilme zamanı ve süresi değişir.
- Ameliyattan bir gece önce hastanın tam bir vücut temizliği (banyo) yapması ve ardından temiz pijama ve yatak örtülerinde uyuması önerilir.
- Cerrahi ekipte Stafilokok taraması ve dekolonizasyon rutin önerilmemekte. Aktif enfeksiyon bulgusu varsa yapılmalı

PROTEZ CERRAHİSİNDE PROFLAKSİ

- **1. kuşak sefalosporinler: SEFAZOLİN**
 - > 70 kg → 2 gram, > 120 kg → 3 gram
 - Kesiden 1 saat önce
 - Maksimum 24 saat (primer cerrahide tek doz)
- Anaflaktik olmayan penisilin/sefalosporin alerjisi
 - Ameliyathanede gözlem altında sefalosporin (2.-3. kuşak)
- Anaflaktik penisilin/sefalosporin alerjisi
 - **Vankomisin, Teikoplanin, Klindamisin**
 - Anaflaktik penisilin alerjisi: deri testi yapılarak sefalosporin (2.-3. kuşak)
- Daha önce protez enfeksiyonu geçiren hastaya rutin proflaksiye ek olarak bilinen etkeni de kapsayacak proflaksi verilmeli

- **Profilakside Vankomisin / Teikoplanin**

- MRSA taşıyıcısı olduğu bilinen hasta
- Penisilin-sefalosporin alerjisi varsa
- MRSA insidansı yüksek olan bir bölge / hastane
- Sağlık çalışanı ise, bakımevinde yaşıyorsa, yoğun bakımda yatma öyküsü varsa, diyaliz hastası ise (MRSA riski nedeniyle)
- Vankomisin 15-20 mg/kg
 - Kan düzeyleri?, daha yüksek dozlar?, nefrotoksik, yavaş infüzyon (red man sendromu)
- **Teikoplanin 800 mg (400 mg?)**
- Kesiden 2 saat önce

- **Kombine profilaksi**

- Yüksek enfeksiyon riski taşıyan revizyon cerrahisilerinde veya yüksek MRSA riski olan hastalarda

- **Vankomisin/teikoplanin + sefazolin** (gentamisin)...

- Enfeksiyon gelişme oranları aynı / **daha az...**

- Vankomisin profilaksisinde sefazoline göre enfeksiyon riski daha fazla, özellikle Gram negatiflerle

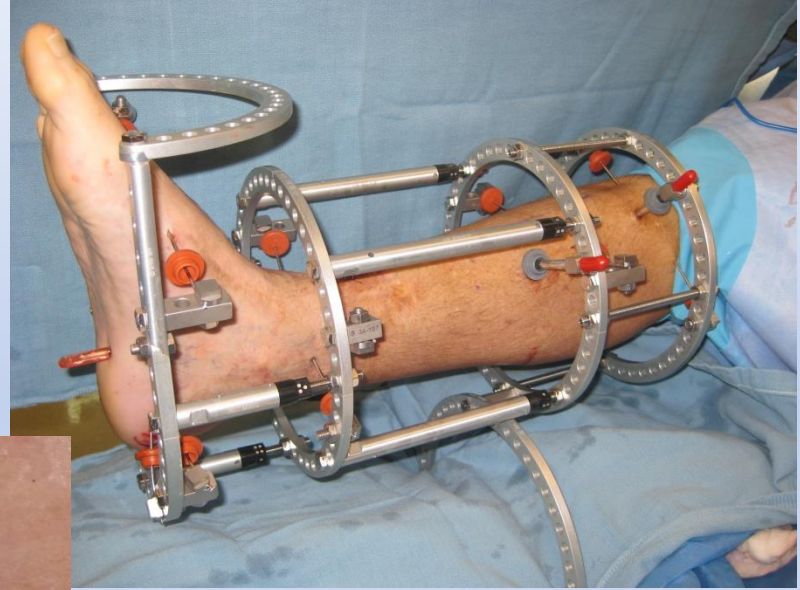
Lokal antibiyotik kullanımı

- Yüksek doza ulaşabilmek
- Biyofilme etki
- IO (intraosseal), IVRA (iv regional), **cement**, taşıyıcılar (CaS, CaP), kemik allograftlar, irrigasyon solüsyonlarına katılarak...

- Postoperatif ateş sık!! İlk günlerde (5 gün) 38,5°C'ı geçen ateşler olabilir, 3. günden sonra devam ediyorsa araştırılmalı
- Ameliyattan sonra yara 3 günden fazla akıyorsa persistan akıntı! Yedi günü geçerse tekrar ameliyata alınmalıdır!
- Hastalar enfeksiyondan korunmak için nelere dikkat etmeleri gerekeceği konusunda eğitilmeli, genel sağlıklarını bozacak durumlardan (şeker kontrolü, sigara, alkolik ila, beslenme) kaçınmalı, travmalardan korunmalı
- Her tür bakteriyel enfeksiyon hiç gecikmeden tedavi edilmeli

- Protezi olanlarda dental girişimlerde profilaksi rutin değildir. Dental girişimin invaziv olup olmamasına ve hastanın risk faktörlerine göre değerlendirilmelidir.
 - İnflamatuar artropati, immün baskılanma, insülin bağımlı diyabet, hemofili, sistemik majör bir enfeksiyon gibi...
- Oral veya parenteral verilebilir.
- Üriner veya gastrointestinal endoskopi ya da minimal cerrahi işlemlerde sadece yüksek riskli hastalara profilaksi önerilmektedir. Alt gastrointestinal sistem girişimlerinde risk biraz daha fazla.

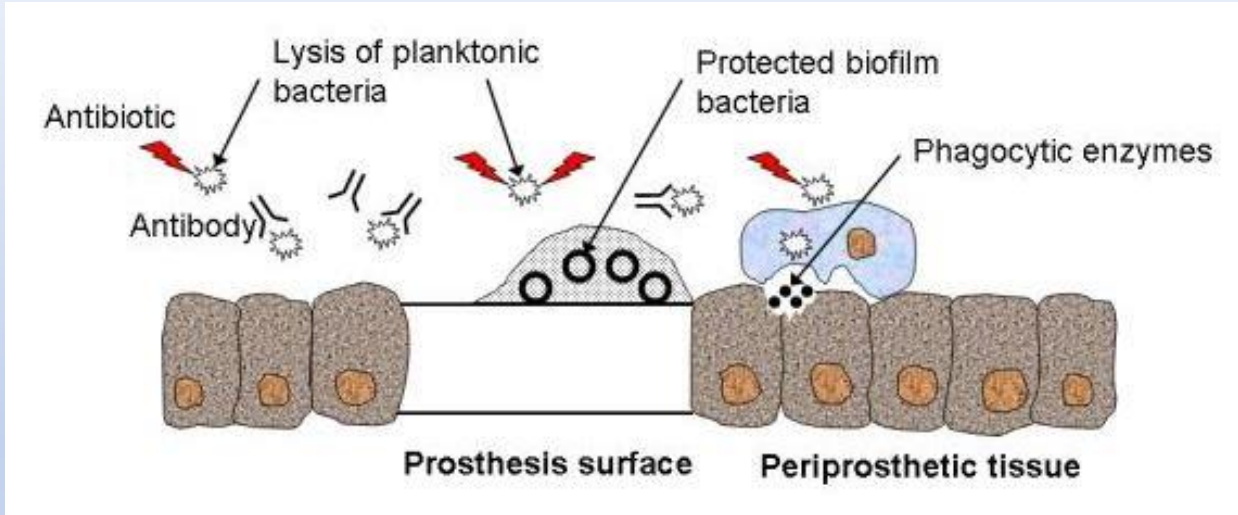
PİN ENFEKSİYONLARI



- Pin takıldıktan sonraki ilk 72 saatte ciltte hiperemi, lokal ısı artışı ve akıntı: fizyolojik pin reaksiyonu
 - sıklıkla 72 saatte geçer
- Daha sonra ortaya çıkan pin çevresi eritem, ısı artışı, akıntı ve bazen ağrı yanında akıntıdan alınan kültürlerde bakteri üremesi: kolonizasyon? veya enfeksiyon?
- Akıntı pürülansa, pinde gevşeme ve kültürlerde yoğun üreme varsa enfeksiyon
- Kolonizasyon ve erken dönem enfeksiyonu ayırmak zor

- Enfeksiyon kuşkusu varsa akıntıdan kültür
- Başlangıç tedavisi ampirik, sonra etkene göre
- Sıklıkla oral tedavi yeterli olur
- Enfeksiyon bulguları gerilemez ise radyolojik olarak pin ve kemiğin durumu değerlendirilmeli
- Bu durumda parenteral antibiyotik ve cerrahi (pinin çıkartılması, debridman)
- Peroperatif enfekte dokulardan kültürler alınmalı, çıkartılan pin de uygun şekilde kültüre gönderilmeli
- Etkene yönelik tedavi

- Pin enfeksiyonun önlenmesi için pansuman sıklığı, kullanılacak antiseptikler ve örtücüler konusunda görüş birliği yoktur.
- Pin takılan ameliyatta proflaktik antibiyotik verilmeli
 - İV tek doz
 - 1-3 gün?
 - Lokal enjeksiyon?



KEMİK EKLEM ENFEKSİYONLARINDA ANTİBİYOTİKLER

Table 1. Bone Penetration of Parenteral Antibiotics: Data From Clinical Studies

Drug (Dose)	Patients, No.	Serum Level, Mean, µg/mL	Bone Level, Mean, µg/g	Ratio of Bone/Serum Levels, %
Agents Predominantly Used to Treat Gram-Positive Infections				
Oxacillin (2 g)	NA	NA	NA	10 ^a
Ampicillin (2 g)	20	NA	12	17 ^b
Sulbactam (1 g)			7	12 ^b
Ampicillin (1 g)	40	NA	20	33 ^b
Sulbactam (0.5 g)			5	17 ^b
Cefazolin (1 g)	35	80	10 (knee), 30 (hip)	13 (knee), 37 (hip)
Cefazolin (1 g)	20	45	8	18
Cefazolin (1 g)	17	52	6	11.5
Cefazolin (2 g)	6	98	15	15
Cefazolin (1 g)	48	NA	6	7.5 ^b
Cefazolin (1–2 g)	16	25–216	3–10	<10
Vancomycin (1 g)	14	22 (medullary)	2.3 (medullary)	10
		22 (cortical)	1.1 (cortical)	5
		16.8 (infected)	3.6 (infected)	21
Daptomycin (6 mg/kg)	4	73	5	7

Abbreviation: NA, not applicable.

^a Full article not available in English; the abstract reported a 10% ratio.

^b Assuming peak ampicillin serum levels of 120 and 60 µg/mL at doses of 2 and 1 g, respectively [39, 40], peak sulbactam levels of 60 and 30 µg/mL at doses of 1 and 0.5 g [39, 40], and a peak cefazolin level of 80 µg/mL at a dose of 1 g [41].

^c Assuming peak serum levels of 75 µg/mL for ceftazidime [42] and 12.5 µg/mL and 25 µg/mL for imipenem at doses of 500 and 1000 mg, respectively [43, 44, 45].

^d As specified in the study abstract.

Table 1. Bone Penetration of Parenteral Antibiotics: Data From Clinical Studies

Drug (Dose)	Patients, No.	Serum Level, Mean, µg/mL	Bone Level, Mean, µg/g	Ratio of Bone/Serum Levels, %
Agents Predominantly Used to Treat Gram-Negative Infections				
Ceftriaxone (1 g)	13	104	20 ± 6	19
Ceftriaxone (2 g)	40	130	19 ± 7 (medullary)	15
			6.5 ± 1.6 (cortical)	5
Ceftriaxone (2 g)	42	NA	17 ± 9 (medullary)	NA
			3 ± 0.7 (cortical)	NA
Ceftazidime (2 g)	10	150	5 (ischemic legs)	3
Ceftazidime (1 g)	43	NA	20	27 ^c
Imipenem (500 mg)	6	NA	6 (infected)	48 ^c
Cefepime (2 g)	10	73 ± 24	74 ± 16 (cancellous)	100
			68 ± 12 (cortical)	87
Imipenem (1 g)	16	NA	4	16 ^c
Imipenem (500 mg)	10	13	2.6 (infected)	20
Meropenem (500 mg)	15	30	5.75	17
Piperacillin (3 g)/tazobactam (0.375 g)	10	NA	NA	20/25 ^d
Piperacillin (4 g)	NA	200	15	7.5
Piperacillin (2 g)	18	95	5	5

Abbreviation: NA, not applicable.

^a Full article not available in English; the abstract reported a 10% ratio.

^b Assuming peak ampicillin serum levels of 120 and 60 µg/mL at doses of 2 and 1 g, respectively [39, 40], peak sulbactam levels of 60 and 30 µg/mL at doses of 1 and 0.5 g [39, 40], and a peak cefazolin level of 80 µg/mL at a dose of 1 g [41].

^c Assuming peak serum levels of 75 µg/mL for ceftazidime [42] and 12.5 µg/mL and 25 µg/mL for imipenem at doses of 500 and 1000 mg, respectively [43, 44, 45].

^d As specified in the study abstract.

Table 2. Bone Penetration of Antibiotics With High Oral Bioavailability: Data From Clinical Studies

Drug	Patients, No.	Dose	Route	Serum Level, Mean (Range), µg/mL	Bone Level, Mean (Range), µg/g	Serum-Bone Ratio, %
Ciprofloxacin	7	500 mg	Oral	1.4 (0.4–2)	0.4 (0.2–0.9)	30
	7	750 mg	Oral	2.6 (0.9–4)	0.7 (0.2–1.4)	27
	6	500 mg	Oral	2.0 (0.9–3)	0.7 (0.2–1.4) ^a	35
	4	750 mg	Oral	2.9 (1–6)	1.4 (0.6–2.7) ^a	48
Ciprofloxacin	20	200 mg	Intravenous	NA	2 (medullary) 1.4 (cortical)	66 47 ^b
Ciprofloxacin	15	200 mg	Intravenous	NA	0.1–0.9	3–30 ^b
Levofloxacin	9	500 mg	Intravenous	8	6 (medullary) 3 (cortical)	75 38
Levofloxacin	12	500 mg	Intravenous	7.5	7.4 (medullary) 3.9 (cortical)	99 50
Enoxacin	24	400 mg	Oral or	2.4	0.9	37.5
	7		Intravenous		1.3 ^b	55
Moxifloxacin	10	400 mg	Intravenous	4.9	1.9 (medullary) 1.3 (cortical)	39 27
	10	400 mg	Oral	3.7	1.8 (medullary) 1.6 (cortical)	49 43
Linezolid	13	600 mg	Oral	NA	4	40 ^c
Linezolid	12	600 mg	Oral	NA	9	51 ^c
Linezolid	10	600 mg	Oral	23	8.5	37

Abbreviations: NA, not applicable; TMP-SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole.

^a Levels in infected (osteomyelitic) bone after debridement.

^b Assuming peak serum levels of 3 µg/mL for ciprofloxacin [74], 20 µg/mL for linezolid [75, 76], 3 µg/mL for doxycycline [77], 8 µg/mL for clindamycin [66, 78, 79], and ~14 µg/mL for metronidazole [80, 81].

^c Concordant animal data [79, 82, 83, 84, 85, 86, 87].

^d Infected bone refers to levels measured in osteomyelitic bone that was debrided.

Table 2. Bone Penetration of Antibiotics With High Oral Bioavailability: Data From Clinical Studies

Drug	Patients, No.	Dose	Route	Serum Level, Mean (Range), µg/mL	Bone Level, Mean (Range), µg/g	Serum-Bone Ratio, %
TMP-SMX	14	1 DS tablet twice daily for 2 d	Oral	7.4/143	3.7/19	50/15
Doxycycline	6	200 mg	Intravenous	NA	2.6	86 ^a
Doxycycline	25	200 mg	Intravenous	NA	0.2	6 ^a
Doxycycline	34	200 mg	Intravenous	6	0.13	2
Clindamycin	13	600 mg	Intravenous or intramuscular	NA	5	67 ^a
Clindamycin	27	300 mg	Intramuscular	7.33	2.63	40
Clindamycin	23	600 mg	Intravenous	8.5	3.8	45
Metronidazole	16	500 mg	Intravenous	NA	14	100 ^a
Metronidazole	17	1500 mg	Intravenous	34	27	79
Rifampin	32	300 mg	Intravenous	2	5 (1.4–8.8)	>100 ^c
Fusidic acid in infected bone ^d	15	500 mg 3 times daily	Oral	NA	7.3 (1.7–14.9)	
	14	1 g 3 times daily	Oral	NA	9.8 (3.4–14.8)	
Fusidic acid in uninfected bone	9	500 mg 3 times daily for 5 d	Oral	27 (2–109)	12 (1–40)	44
	15	500 mg 3 times daily for 6–10 d	Oral	45 (5–166)	21 (2–75)	47
	14	500 mg 3 times daily for >10 d	Oral	27 (3–59)	25 (3–79)	93
Fusidic acid	30	2 or 3 g/d	Oral	15–210	1.5–54	NA
Fosfomycin	19	10 g once, then 5 g 3 times daily	Intravenous	NA	13.5 (uninfected)	NA
					42.1 (infected) ^d	
Fosfomycin	9	100 mg/kg	Intravenous	377 ± 73	96 ± 15	25

Abbreviations: NA, not applicable; TMP-SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole.

^a Levels in infected (osteomyelitic) bone after debridement.

^b Assuming peak serum levels of 3 µg/mL for ciprofloxacin [74], 20 µg/mL for linezolid [75, 76], 3 µg/mL for doxycycline [77], 8 µg/mL for clindamycin [66, 78, 79], and ~14 µg/mL for metronidazole [80, 81].

^c Concordant animal data [79, 82, 83, 84, 85, 86, 87].

^d Infected bone refers to levels measured in osteomyelitic bone that was debrided.

Table 1
Antibiotic penetration into bone and joint tissues and MIC₉₀ of common bone and joint infections pathogens.

Antibiotic	Average cancellous bone concentration, µg/mL	Average cortical bone concentration, µg/mL	Average joint concentration, µg/mL	MIC ₉₀ (Jones et al., 2017; Pfaller et al., 2018) (Susceptibility Breakpoint (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018)), µg/mL								
					<i>S. aureus</i>	CoNS	<i>Enterococci</i>	BHS	VGS	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Anaerobes
Penicillin G	Undetectable		NA	NA (≤0.12)	NA (≤0.12)	NA (≤0.12)	NA (≤0.12)	NA (≤0.12)	1 (≤0.12)	NA	NA	NA
Amoxicillin/clavulanate	27.8/2.5	37.4/3.6	NA	NA	NA	2–8 (≤8) ^a	NA	NA	NA (≤8/4)	NA	NA (≤4/2)	NA
Oxacillin	NA	4	3.4	>2 (≤2)	>2 (≤0.25)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Cloxacillin	NA	3.8 ^b	0.5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Dicloxacillin	NA	3.8 ^b	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Flucloxacillin	89.5	Detectable	NA	0.25	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Piperacillin/tazobactam	40.5/detectable	35.5/detectable	69.9/7.7	NA	NA	NA	NA	NA	NA (≤16/4)	NA (≤16/4)	NA (≤32/4)	NA
Cefazolin	75.4	Detectable	112.2	NA	NA	NA	NA	NA	NA (≤2)	NA	NA	NA
Cephalexin	4.2 ^b		15.8	12.5	12.5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Cefadroxil	5.1		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Ceftriaxone	10.7		NA	NA	NA	0.12	NA	1 (≤1)	NA (≤1)	NA	NA	NA
Ceftazidime	32.1 ^b		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA (≤4)	NA (≤8)	NA	NA
Cefepime	99.8	67.6	NA	NA	NA	NA	NA	NA (≤0.5)	NA (≤1)	NA (≤2)	NA (≤8)	NA
Imipenem	NA		13.8	NA	NA	NA	NA	NA (≤0.5)	NA (≤1)	NA (≤2)	NA (≤4)	NA
Meropenem	10.6 ^b		12.5	NA	NA	NA	NA	NA (≤0.5)	NA (≤1)	NA (≤2)	NA (≤4)	NA
Ertapenem	9.9	6.1	19.8	0.5	NA	NA	NA (≤1)	NA (≤1)	NA (≤0.5)	NA (≤4)	NA (≤4)	NA
Aztreonam	16 ^b		83	NA	NA	NA	NA	NA (≤4)	NA (≤4)	NA (≤8)	NA	NA
Amikacin	Detectable		Detectable	NA (≤16)	NA	NA	NA	NA (≤16)	NA (≤16)	NA (≤16)	NA	NA
Gentamicin	Detectable		Detectable	≤1 (≤4)	> 8	NA	NA	NA (≤4)	NA (≤4)	NA (≤4)	NA	NA
Ciprofloxacin	13.8 ^b		NA	NA (≤1)	NA	NA (≤1)	NA	NA (≤1)	NA (≤1)	NA (≤1)	NA	NA
Levofloxacin	10	4.6	8.9	>4 (≤1)	>4	>4 (≤2)	1 (≤2)	2	NA (≤2)	NA (≤2)	NA	NA
Moxifloxacin	2.8 ^b		3.4 ^c	0.125 (≤0.5)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA (≤2)	NA
Doxycycline	3 ^b		NA	≤0.5 (≤4)	>8	>8 (≤4)	>8 (≤2)	>8 (≤2)	NA (≤4)	NA	NA	NA
Vancomycin	3.8	4.5	NA	1 (≤2)	2 (≤4)	2-> 16 (≤4)	0.5 (≤1)	0.5–1 (≤1)	NA	NA	NA	NA
Daptomycin	21.4 ^b		21.6	0.5 (≤1)	0.5	0.25 (≤4)	1–2 (≤1)	1 (≤1)	NA	NA	NA	NA
Linezolid	6.4 ^b		> 4	1–2 (≤4)	1	1 (≤2)	1–2 (≤2)	1 (≤2)	NA	NA	NA	NA
Clindamycin	6.9 ^b		2	>2 (≤0.5)	>2	>2	NA (≤0.25)	>2 (≤0.25)	NA	NA	NA (≤2)	NA
TMP/SMX	6.8/35.8 ^b		Detectable	≤0.5–1 (≤2/38)	>4	≤0.5	NA	2	NA (≤2/38)	NA	NA	NA
Fosfomycin	NA		NA	NA	NA	NA (≤64)	NA	NA	NA (≤64)	NA	NA	NA
Rifampin	6.5	1.3	NA	NA (≤1)	NA	NA (≤1)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Metronidazole	5.6 ^d	5.7 ^d	5.6	4.9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA (≤8)	NA
Dalbavancin	13.4 ^d	4.2 ^d	NA	0.06 (≤0.25)	0.06	0.12 (≤0.25)	≤0.03 (≤0.25)	≤0.03 (≤0.25)	NA	NA	NA	NA
Oritavancin	27 ^{c,d}	65.6 ^{c,d}	NA	NA (≤0.12)	NA	NA (≤0.12)	NA	NA	NA	NA	NA	NA

BHS, β-hemolytic *Streptococcus* (*S. pyogenes*), NA, not available; VGS, Viridans group *Streptococcus*, CoNS, Coagulase-negative *Staphylococci*; TMP/SMX, Trimethoprim/sulfamethoxazole.

^aThis is the MIC₉₀ of ampicillin which can be a surrogate for amoxicillin MIC (Conceicao et al., 2012).

^b Values that show no distinction between cortical and cancellous bones are from studies that reported overall bone concentrations without such distinction.

^c C_{max} (mean was not available).

^d From *in vivo* studies.

Biyofilme etkili antibiyotikler

- Rifampisin
- Kinolonlar
- Daptomisin
- Linezolid
- Fosfomisin
- Kolistin

Oral seçenekler

- **Florokinolonlar**
- **Rifampisin**
- **Fusidik asit**
- **Linezolid**
- **Trimetoprim-sulfametoksazol**
- **Doksisiklin**
- **Klindamisin**
- **Metronidazol**
- **β -Laktamlar (penisilin ve sefalosporinler)**

Beta Laktamlar

- Parenteral verildiklerinde MIC düzeylerinin üzerine ulaşırlar, oral kullanımda değil
 - Klasik olarak erişkinlerde oral tedavide, özellikle de yabancı cisim varsa önerilmez. (?)
 - Parenteral tedaviyi takiben ardışık oral tedavide ?!?
 - IDSA kılavuzu: MSSA'ya bağlı PE'lerinde rifampisinle kombine olarak uzun süreli oral tedavide (uzman görüşü)
- β -Laktamların kemik penetrasyonları enfekte kemikte daha $\uparrow$, ancak periferik damar hastalığında ve sekestrum varlığında belirgin olarak $\downarrow$
- Kemik türüne göre: medullar kemikte daha $\uparrow$

- **Vankomisin**
 - MSSA'ya etkisi zayıf
 - Nefrotoksik, yavaş infüzyon, serum düzeyi takibi
 - MRSA'da giderek artan MIC değerleri, direnç
- **Teikoplanin**
 - Penetrasyonu daha iyi, yan etkileri daha az
 - İntramüsküler de kullanılabilir, tek doz
- **Daptomisin : ICM2019: MRSA için alternatif tedavi**
 - MRSA ve MSSA etkinliği aynı, **biyofilme etkili, tek doz**,
 - Monoterapide direnç riski var (+ Rifampisin, Linezolid, β -laktamlar, karbapenem...)
 - İlk iki hafta yüksek doz: 8 mg/kg
 - Miyopati, rabdomiyoliz, eozinofilik pnömoni

Rifampisin

- Biyofilme etkili
- Asla tek başına kullanılmaz → direnç
- İlaç etkileşimi, hepatotoksite, interstisiyel nefrit, sitopeni
- İmplant varlığında eklenmeli
 - Etkenin Stafilokok olduğu DAIR ve tek aşamalı revizyonda !!
- Ne zaman eklenmeli??
- İmplant çıkartılmışsa??
- Yüksek doz, günde çift veya tek doz?
- En başarılı kombinasyon Rifampisin + Kinolon!!
- Levofloksasin, Moksifloksasin, Fusidik asit, Linezolid, Trimetoprim-Sulfametoksazol, Klindamisin, Tetrasiklinler ile kombinasyon başarılı

Fusidik asit

- Kemige çok iyi penetre olur
- Aerob-anaerob Gram pozitiflere etkili
- Biyofilme etkili
- Kolay direnç gelişebilir: tek başına verilmez
 - Monoterapide direnç % 5
 - **Florokinolon** veya **rifampisin** ile kombinasyonda % 1 düşer

Kinolonlar

- Duyarlı saptansa bile *S. aureus* ve *P. aeruginosa*'da tek başına başarısız
 - kombine verilmeli (*S aureus* için rifampisin ile)

★ ★ En fazla deneyim Siprofloksasin ile

★ Levofloksasin, Moksifloksasin, Gemifloksasin, Gatifloksasin gibi yeni kinolonların Gram pozitiflerde MIC değerleri ve dirençli suşları seçme olasılığı daha ↓, biyoyararlanımları daha ↑ Monoterapi !!

- **Florokinolon + Rifampisin** (ilk seçenek)
- **Florokinolon + fusidik asit**
- Kinolonların diğer antibiyotiklerle kombinasyonlarının araştırıldığı in-vitro çalışmalarda çelişkili sonuçlar !!!

Trimetoprim-sulfametoksazol

- Özellikle Stafilokokal enfeksiyonlarda iyi bir oral monoterapi seçeneği
- Trimetoprim kemiğe serum düzeylerinin % 50'si kadar penetre olur, sinovial sıvıya ise % 100 geçer
 - Sulfametoksazol kemiğe daha az geçer, sinovial sıvıya geçmez
- Eksojen timidin varlığında etkisi azalacağından apse veya nekrotik doku varlığında tedavi başarısız olur
 - İyi bir drenaj veya debridman sonrasında kullanılmalıdır!

Klindamisin

- Monoterapi veya kombinasyon şeklinde Stafilokokal kemik-eklem enfeksiyonlarında kullanılabilir
 - Çocuklarda daha sık kullanılmakta
 - Stafilokoklarda indüklenabilir klindamisin direnci araştırılmalı

Tetrasiklinler

- Monoterapi ve kombinasyonlarının kemik-eklem enfeksiyonlarındaki sonuçları çelişkili
- Minosiklin, Doksisiklin

Linezolid

- Oral ve parenteral
- Oral biyoyararlanımı çok yüksek
- Uzun süreli kullanımda yan etkiler (trombositopeni)
- Biyofilme etkili
- Monoterapi
- Rifampisin ile kombinasyon daha da başarılı
- Rifampisin dirençli Stafilokoklarda kullanılabilir
- Vankomisin dirençli Enterokoklarda Gentamisin ile kombine

Tigesiklin

- Geniş spektrumlu
 - MRSA dahil Gram pozitiflere, ESBL pozitif ve karbapenemazlar üretenler dahil Gram negatifler (Pseudomonas hariç), anaeroblar
- Kemige serumun 4 misli geçer
- Bulantı-kusma: 400 ml dekstroz içine yavaş inf.
- Rifampisin, Amikasin, Kolistin ile kombine
- **ICM2019:** Duyarlı ise MDR Gram negatif ve pozitif enfeksiyonlarda kombinasyon şeklinde kullanılabilir

Fosfomisin

- Geniş spektrum
- Kemige geçiş çok iyi, biyofilme etkili
- Protez enfeksiyonlarında deneyim sınırlı
- Daptomisin, Rifampisin, Tigesiklin, Kolistin, karbapenemlerle kombinasyon şeklinde
- **ICM2019:** MDR Gram negatif ve pozitif enfeksiyonlarda Daptomisin, Rifampisin veya Tigesiklin ile kombine kullanılabilir

Rifampisin direnci varsa

- Yine de etkili olabilir???
- Fosfomisin +
Vankomisin/Teikoplanin/Linezolid/Daptomisin
- Linezolid + Daptomisin

Dolar

- Vankomisin serum düzeyi 15-20 mg/L, 2 veya 3 dozda
- Teikoplanin 2x400 mg yüklem dozunda, sonra 1x400 mg/gün
- Daptomisin 6-8 mg/kg/gün
- Sinprofloksasin 2x750 mg p.o. veya 2x500 veya 1x750 mg p.o.
- Rifampisin 3x600 mg p.o. (kanalite kan olabilir)
- Sefazolin 3x2 gr
- Karbapenemler
- Klindamisin 3-4 dozda
- Penisilin G 20 milyon IU sürekli infüzyon veya 6 dozda, etken Enterokokkus
- Ampisilin/sulbaktam 2x2.2 gr
- Piperasilin/tazobaktam 2x4.5 gr
- Ko-trimoksazol 2 dozda
- Fusidik asit 3x500-750 mg
- Tigesiklin, Fosfomisin, Linezolid

**ORTOPEDİK
ENFEKSİYONLARLA
UĞRAŞANLARA
KOLAY GELSİN**