

PROTEZ EKLEM ENFEKSİYONLARI TANISI: GÜNCEL LİTERATÜR

**Prof. Dr. Murat ARAL
Doç. Dr. Ayfer BAKIR
Doç. Dr. Selma USLUCA
Uzm. Dr. Cemal ÇİÇEK
Uzm. Dr. Elif Tuğçe GÜNER
Uzm. Dr. Didem ÖZKAN**

Editör: Prof. Dr. Murat ARAL

**ISBN: 978-625-5753-05-2
Ankara-2025**

PROTEZ EKLEM ENFEKSİYONLARI TANISI:

GÜNCEL LİTERATÜR

EDİTÖR

Prof. Dr. Murat ARAL

ORCID ID: 0000-0002-3576-4380

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Ankara Etlik Şehir Hastanesi

YAZARLAR

Prof. Dr. Murat ARAL¹

Doç. Dr. Ayfer BAKIR²

Doç. Dr. Selma USLUCA³

Uzm. Dr. Cemal ÇİÇEK⁴

Uzm. Dr. Elif Tuğçe GÜNER⁵

Uzm. Dr. Didem ÖZKAN⁶

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Şehir Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği,
Ankara, Türkiye

aralmurat@hotmail.com

ORCID ID:0000-0002-3576-4380

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Şehir Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği,
Ankara, Türkiye

dr.ayferbakir@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-9006-5267

³Atılım Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

selma.usluca@atilim.edu.tr

ORCID ID: 0000-0002-8934-439X

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Şehir Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği,
Ankara, Türkiye

drcemal06@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-8458-8504

⁵Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Şehir Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği,
Ankara, Türkiye

eliftugce06md@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-8832-2201

⁶Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Şehir Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği,
Ankara, Türkiye

didem.yigitt@gmail.com

ORCID ID: 0009-0004-8022-9805

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.17413899>



Copyright © 2025 by UBAK publishing house

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed or transmitted in any form or by

any means, including photocopying, recording or other electronic or mechanical methods, without the prior written permission of the publisher, except in the case of brief quotations embodied in critical reviews and certain other noncommercial uses permitted by copyright law. UBAK International Academy of Sciences Association

Publishing House®

(The Licence Number of Publicator: 2018/42945)

E mail: ubakyayinevi@gmail.com

www.ubakyayinevi.org

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.

UBAK Publishing House – 2025©

ISBN: 978-625-5753-05-2

October/ 2025

Ankara / Turkey

ÖNSÖZ

Protez eklem cerrahisi, modern ortopedinin en önemli yeniliklerinden biri olarak, milyonlarca hastanın hareket kabiliyetini ve yaşam kalitesini yeniden kazanmasını sağlamaktadır. Bununla birlikte, protez cerrahisinin başarı oranlarını sınırlayan en ciddi komplikasyonlardan biri olan periprostetik eklem enfeksiyonları (PEE), günümüzde hâlâ tanı ve tedavi sürecinde önemli bir klinik ve bilimsel sorun olarak varlığını sürdürmektedir. PEE, hem biyofilm oluşumunun neden olduğu direnç mekanizmaları hem de düşük dereceli enfeksiyonların tanısındaki güçlükler nedeniyle, multidisipliner bir yaklaşımı zorunlu kılmaktadır. Bu kitap, protez eklem enfeksiyonlarının tanısına ilişkin güncel literatür bilgisini, klinik ve laboratuvar uygulamalarıyla bütünleştirerek kapsamlı bir biçimde sunmayı amaçlamaktadır. Eserde, biyofilm patogenezi, mikrobiyolojik kültürlerin tanısal sınırları, yeni nesil sinovyal biyobelirteçler, histopatolojik değerlendirmeler ve uluslararası tanı kriterlerinin karşılaştırmalı analizleri detaylı olarak ele alınmıştır. Ayrıca, enfeksiyonların epidemiyolojisi, risk faktörleri ve tanı algoritmalarının tarihsel evrimi, kanıta dayalı veriler ışığında sistematik biçimde incelenmiştir. Periprostetik eklem enfeksiyonlarının anlaşılmasında biyofilm kavramı, son yıllarda mikrobiyoloji ve immünoloji arasındaki kesişim noktasında yeniden tanımlanmıştır. Bakterilerin protez yüzeylerinde oluşturduğu bu kompleks yapı, hem antibiyotik ajanlara hem de konak savunma mekanizmalarına karşı benzersiz bir direnç sağlamaktadır. Bu nedenle, PEE'nin tanısı yalnızca kültür sonuçlarına değil, aynı zamanda immün yanıtın biyobelirteç düzeyindeki yansımalarına dayalı çok katmanlı bir değerlendirme gerektirir. Günümüzde moleküler yöntemlerin, sinovyal biyobelirteçlerin ve histopatolojik kriterlerin entegrasyonu, klasik tanı paradigmalarının ötesinde yeni bir klinik doğruluk standardı oluşturmuştur. Bu çalışma, alanında deneyimli bir ekip tarafından, bilimsel doğruluk ve klinik uygulanabilirlik ilkeleri doğrultusunda hazırlanmıştır. Multidisipliner bakış açısıyla kurgulanan bu eser, hem klinisyenler hem de araştırmacılar için PEE'nin tanısal yaklaşımında güncel bir referans kaynağı olma hedefini taşımaktadır. Ülkemizde eklem protezi uygulamalarının artışıyla birlikte enfeksiyonların erken tanı ve önlenmesine katkı sağlayacağına inanılmaktadır. Çalışmanın hazırlanmasında emeği geçen tüm araştırmacılara ve Etlik Şehir Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği'nin değerli üyelerine teşekkür ederiz.

22/10/2025

Prof. Dr. Murat ARAL

Editör

İÇİNDEKİLER	Sayfa
ÖNSÖZ.....	5
İÇİNDEKİLER.....	7
BÖLÜM 1	
PERİPROSTETİK EKLEM ENFEKSİYONU.....	8–22
Cemal ÇİÇEK	
BÖLÜM 2	
PERİPROSTETİK EKLEM ENFEKSİYONUNUN TANISI VE KLİNİĞİ.....	23–46
Elif Tuğçe GÜNER	
BÖLÜM 3	
MİKROBİYOLOJİK AÇIDAN PERİPROSTETİK EKLEM ENFEKSİYONU.....	47–61
Didem ÖZKAN	
BÖLÜM 4	
PERİPROSTETİK EKLEM ENFEKSİYONU RADYOLOJİSİ.....	62–67
Murat ARAL Ayfer BAKIR	
BÖLÜM 5	
PERİPROSTETİK EKLEM ENFEKSİYONU TANIMLAMALARI	68–73
Murat ARAL Selma USLUCA	

BÖLÜM 1: PERİPROSTETİK EKLEM ENFEKSİYONU

Uzm. Dr. Cemal ÇİÇEK

GİRİŞ

Protez eklem cerrahisi, dejeneratif eklem hastalıklarının tedavisinde yaşam kalitesini artıran etkili bir yöntemdir. Ancak artroplasti sayısındaki artış, beraberinde periprostetik eklem enfeksiyonu (PEE) gibi ciddi komplikasyonların da görülme sıklığını yükseltmiştir. PEE, düşük mikrobiyal yükle dahi oluşabilen, biyofilm temelli patogenezi nedeniyle dirençli seyreden karmaşık bir enfeksiyondur. Özellikle *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis* gibi mikroorganizmaların protez yüzeyinde biyofilm oluşturma yeteneği, enfeksiyonun kronikleşmesinde belirleyici rol oynar. Klinik tablo akut veya kronik biçimlerde seyredebilir; tanı süreci ise epidemiyolojik veriler, risk faktörleri, sinovyal ve serum belirteçleri ile desteklenmiş multidisipliner bir yaklaşım gerektirir.

1. Periprostetik Eklem Enfeksiyonuna Genel Bakış

Protez eklem cerrahisi, kas-iskelet sistemi hastalıklarının yönetiminde yaygın olarak başvuru alan cerrahi yaklaşımlardan biridir (Jamari *et al.*, 2022; Patel, 2023; Kurtz *et al.*, 2007a). Nüfusun yaşlanmasıyla birlikte, eklem protez cerrahilerinin sayısında sürekli bir artış beklenmektedir (Kurtz *et al.*, 2007b). Ancak, yapay eklem kullanımı zamanla aşınma, sürtünme ve yüzey hasarına yol açarak, tekrarlayan temas stresleri nedeniyle protez başarısızlığına neden olabilir. Bu protezlerin ömrü genellikle yaklaşık 15 yıl ile sınırlıdır (Jamari *et al.*, 2022). Ayrıca, protezler enfeksiyon gibi çeşitli komplikasyon risklerini de barındırmaktadır (Coventry, 1975; Tsukayama *et al.*, 1996).

Periprostetik eklem enfeksiyonu (PEE), kemik veya eklem enfeksiyonlarından belirgin biçimde farklılaşan, kendine özgü bir klinik tablo sunar. Bu enfeksiyon, esasen bakterilerle (kimi zaman mantarlar) ile konak immün yanıtı arasındaki karmaşık etkileşimle karakterizedir (Zimmerli *et al.*, 2004). PEE gelişimini tetiklemek için oldukça düşük bir mikrobiyal yük dahi yeterli olmakta, zira etiolojiden sorumlu mikroorganizmalar artroplasti bileşenlerinin yüzeylerine kolayca tutunarak biyofilm oluşturabilmektedir. Oluşan bu biyofilm, geniş bir antimikrobiyal ajan yelpazesine karşı dikkate değer bir direnç sergilerken, aynı zamanda doğuştan gelen bağışıklık savunmalarından kaçınma yeteneğine de sahiptir (Rajput *et al.*, 2022; McNally *et al.*, 2021). PEE'ye neden olan mikroorganizmalar genellikle cilt mikrobiyotasından köken almakta ve implantasyon prosedürünün perioperatif aşamasında bu mikroorganizmalarla karşılaşmaktadır (Sigmund *et al.*, 2021). Alternatif olarak, bu patojenler postoperatif dönemde hematogenik yayılım yoluyla ya da komşu enfekte

dokulardan doğrudan inokülasyon aracılığıyla da implanta ulaşabilir (Sconfienza *et al.*, 2019; Kurtz *et al.*, 2012).

Protez eklem enfeksiyonu, İngiltere’de diz artroplastisi sonrası revizyonların ikinci, kalça protezleri için ise dördüncü en yaygın nedeni olarak belirlenmiştir (Shahi & Parvizi, 2016). PEE’yı güvenilir biçimde teşhis edebilen veya kesin olarak dışlayabilen tek bir tanı testinin bulunmaması, çok sayıda enfekte vakanın gözden kaçırılabilceği endişesini doğurmaktadır. PEE, protez implantasyonundan sonraki herhangi bir zaman diliminde, geniş bir klinik belirti yelpazesıyla ortaya çıkabilmektedir. Her ne kadar PEE inflamatuvar bir durum olsa da, hastaların inflamatuvar yanıt derecelerindeki farklılıklar nedeniyle serum biyobelirteçlerinin tanısal kullanımı karmaşık hale gelmektedir (Patel, 2023; Sigmund *et al.*, 2021).

Periprostetik kalça enfeksiyonu, total kalça protezi (TKP) uygulamaları sonrası karşılaşılan en ciddi komplikasyonlardan biridir. Bu enfeksiyon, primer TKP vakalarında %0,3–%2,9 oranında, revizyon artroplastilerde ise %2,1–%15,3 oranında gözlenmektedir (Kurtz *et al.*, 2007b; Zimmerli *et al.*, 2004). Primer TKP sayısındaki artışla birlikte, PEE’nin mutlak sıklığının da yükselmesi öngörülmektedir (Kurtz *et al.*, 2007a). Güncel verilere göre, enfeksiyon kalça revizyon cerrahisinin üçüncü en yaygın nedenidir. Ayrıca, PEE hastada morbiditeyi, hastanede kalış süresini ve mortalite oranlarını artırmanın yanı sıra sağlık hizmeti maliyetlerini de önemli ölçüde yükseltmektedir (Kurtz *et al.*, 2012). Çeşitli çalışmalar, PEE tedavi maliyetinin aseptik revizyon ve primer TKP ile kıyaslandığında sırasıyla 2,8 ve 4 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir (Shahi & Parvizi, 2016). PEE’nin tanısı, kesin bir tanım eksikliği, çelişkili kılavuzlar ve %100 duyarlılık ile özgüllük sağlayamayan çok sayıda test nedeniyle son derece zorlayıcı bir süreçtir (McNally *et al.*, 2021; Sigmund *et al.*, 2021).

2. Epidemiyoloji

Epidemiyolojik verilere göre, Amerika Birleşik Devletleri’nde yıllık yaklaşık 1 milyon kalça ve diz artroplastisi gerçekleştirilmekte olup, bu sayının önümüzdeki 10–20 yıl içinde dört katına çıkması beklenmektedir (Nair *et al.*, 2017; Triffault-Fillit *et al.*, 2019). Kalça ve diz PEE insidansının da buna paralel olarak artış göstermesi ve bu eğilimin sürmesi öngörülmektedir (Izakovicova *et al.*, 2019; Corvec *et al.*, 2012).

Kalça ve diz artroplastisi sonrası PEE insidansı %1–%2 arasında tahmin edilmekle birlikte, rapor edilen oranlar hasta popülasyonlarındaki farklılıklar, PEE tanımındaki çeşitlilikler ve postoperatif takip sürelerindeki değişkenlikler nedeniyle önemli farklılıklar sergilemektedir (Geirsson *et al.*, 2008; Ong *et al.*, 2009).

PEE gelişim riski en çok erken postoperatif dönemde belirginleşse de, protezin ömrü boyunca devam eden bir risk oluşturmaktadır (Rakow *et al.*, 2019). Nitekim, birçok PEE vakası ilk postoperatif yıldan sonra klinik olarak ortaya çıkmaktadır. Örneğin, popülasyon temelli çalışmalarda, diz PEE insidansının 1. yılda %0,8'den 15. yılda %2,0'ye yükseldiği gözlemlenmiştir (Koh *et al.*, 2017). Benzer şekilde, Kanada'da yürütülen bir çalışma, kalça PEE insidansını 1. yılda %0,5 ve 15. yılda %1,4 olarak bildirmiştir (McMaster Arthroplasty Collaborative [MAC], 2022).

Günümüzde PEE, polietilen aşınmasını geride bırakarak revizyon artroplastisi için birincil endikasyon haline gelmiştir (Izakovicova *et al.*, 2019; Tai *et al.*, 2022).

3. Patogenez ve Biyofilmin Rolü

PEE gelişiminde cerrahi sonrası ilk iki yıl, yüksek riskli bir dönem olarak tanımlanmaktadır. Olguların %60–70'inde enfeksiyon intraoperatif inokülasyona bağlıyken, ikinci en yaygın bulaş yolu, uzak bir odaktan kaynaklanan hematogen yayılımdır (Tande & Patel, 2014; Li *et al.*, 2020). Rakow ve arkadaşlarına göre, enfeksiyonların yalnızca %68'inde bilinen bir kaynak saptanmış olup; bu kaynaklar genellikle deri ve yumuşak dokular, kalp kapakçıkları ve idrar yoludur (Rakow *et al.*, 2019). Doğrudan temas veya komşu bir alandan yayılım da enfeksiyonun diğer bulaş yolları arasındadır.

Biyofilm oluşumu, PEE patogenezinde kritik bir süreçtir. Koagülaz-negatif stafilokoklar gibi pek çok bakteri, yüzey adezinleri aracılığıyla ekstraselüler polisakkarit biyofilmler üreterek, kateter ve protez gibi yabancı cisimlere yapışmayı kolaylaştırır (Costerton *et al.*, 1999; Zimmerli *et al.*, 1982). Biyofilm, protez yüzeylerinde bulunan mikroorganizmaların dışsal bir matriks içinde yer aldığı karmaşık bir yapıdır. Temel görevi, konakçının immün yanıtına ve antibiyotik tedavisine karşı koruyucu, erişilemez bir mikro ortam oluşturmaktır. Ayrıca, biyofilm mikroorganizmaların metabolizma ve büyüme hızlarını azaltarak, onların izole edilmesini güçleştirir (Shoji & Chen, 2020). Bakteriler ortopedik implant yüzeylerine kolayca yapışır; en yüksek yapışma düzeyi, yüksek çapraz bağlı polietilen yüzeylerde gözlenmiştir (Malhotra *et al.*, 2019). Biyofilm, bakteriyel yapışmayı takiben yaklaşık 36 saat içinde oluşmaya başlar ve 3–4 hafta içinde tam olgunluğa erişir (Shoji & Chen, 2020). Bu süre, akut ve kronik PEE'lerin ayrımında kritik öneme sahiptir.

PEE'nin etiyolojik ajanları çeşitli bakteriler ve mantarlardan oluşmaktadır (Nair *et al.*, 2017). Tai ve arkadaşlarının çalışması; koagülaz-negatif stafilokokların, özellikle *Staphylococcus epidermidis*'in, PEE'lerden en sık izole edilen patojenler olduğunu ortaya koymuştur. *Staphylococcus aureus* ve çeşitli *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Cutibacterium* ve *Enterobacterales* türleri de PEE'larda sıkça

karşılaşılmaktadır (Tai et al., 2022). Bu kohortta, PEE'lerin yaklaşık %70'i monomikrobiyal, %25'i ise polimikrobiyal olarak tanımlanmıştır. Diğer çalışmalar, *Cutibacterium acnes*'in omuz PEE'lerinin yaklaşık %44'ünde etken ajan olarak bulunduğunu bildirmiştir (Tsukayama et al., 1996).

PEE vakalarının %9 ila %40'ında polimikrobiyal enfeksiyonlar bildirilmiştir ve bu durum genellikle erken postoperatif dönemde daha yaygındır (Tsukayama et al., 1996; Benito et al., 2016). Gecikmiş enfeksiyonlar çoğunlukla koagülaz-negatif stafilokoklar ve *Enterococcus spp.* gibi düşük virülanslı ajanlar tarafından oluşturulurken, hematogen kökenli geç enfeksiyonlar genellikle *S. aureus*'a bağlı olarak ortaya çıkar (Tande & Patel, 2014; Mooney et al., 2018).

PEE etkenleri, protez eklemine hematogen yayılım veya lokalize yayılım yoluyla ulaşabilir; hematogen yayılım en yaygın bulaş yoludur (Izakovicova et al., 2019).

Hematojenik yayılımın başlıca kaynakları şunlardır:

- 1) Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları (*S. aureus*)
- 2) Alt solunum yolu enfeksiyonları (*Streptococcus pneumoniae*)
- 3) İdrar yolu enfeksiyonları (*Escherichia coli*, *Enterobacterales spp.*, *Klebsiella* dahil)
- 4) Gastrointestinal enfeksiyonlar (*Bacteroides*, *Salmonella*, *Streptococcus gallolyticus*)
- 5) Son dönemdeki dental işlemler (*Viridans streptokoklar*)
- 6) Enfekte intravasküler cihazlar (*S. epidermidis*)

Lokalize yayılım ise genellikle osteomyelit veya çevredeki yumuşak doku enfeksiyonları gibi yakın septik odaklardan, ya da açık periprotetik kırıklar gibi doğrudan travmatik durumlardan kaynaklanmaktadır.

4. Klinik Belirtiler

PEE'nin en belirgin klinik belirtisi, etkilenen eklemden hissedilen ağrıdır (Wagenaar et al., 2019; Slullitel et al., 2018). Bazı hastalarda eritem, eklem şişliği ve ısı artışı gibi lokal enflamatuvar bulgular görülebilmekle birlikte, ateş gibi sistemik enfeksiyon bulguları genellikle mevcut değildir (Dudareva et al., 2018). Kronik enfeksiyonlar ise yalnızca ağrının tek semptom olduğu hafif seyirli klinik tablolarla ortaya çıkabileceği gibi, protez gevşemesi veya akıntılı bir fistülle ilişkilendirilerek de belirlenebilir. Akıntılı bir fistül, PEE için patognomonik kabul edilse de, bu bulgunun yokluğu tanıyı kesin olarak dışlamaz (Stylianakis et al., 2018).

PEE ile enfeksiyonsuz artroplastı başarısızlıkları arasındaki klinik farklılıklar, cerrahi ve tıbbi tedavi stratejilerini önemli ölçüde etkileyen hassas, ancak kritik bir ayrım teşkil etmektedir (Zimmerli *et al.*, 1982; Stylianakis *et al.*, 2018).

5. PEE Gelişimi için Risk Faktörleri

PEE gelişimini etkileyen risk faktörleri; preoperatif, değiştirilebilir ve değiştirilemeyen konak faktörleri, cerrahiye özgü faktörler ile postoperatif faktörler olmak üzere çeşitli kategorilere ayrılabilir.

5.1. Preoperatif Faktörler

PEE gelişimi riskini artıran preoperatif faktörler arasında, artroplastı bölgesinde önceden geçirilmiş cerrahi öyküsü, mevcut bakteremi veya sepsis varlığı ile cerrahi alanda mevcut ya da aktif bir enfeksiyonun bulunması yer almaktadır. Birden fazla artroplastı operasyonu geçirmiş veya daha önce PEE öyküsü bulunan hastalarda, enfeksiyon riski %20'ye kadar yükselebilmektedir. Ayrıca, kanıta dayalı PEE önleme protokollerinin yetersiz uygulanması da enfeksiyon riskini anlamlı ölçüde artırmaktadır.

5.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri

PEE için değiştirilebilir risk faktörlerinin başlıcaları; tütün kullanımı, aşırı alkol tüketimi, intravenöz ilaç kullanımı, yetersiz ağız hijyeni, malnütrisyon, yetersiz preoperatif glisemik kontrol ve obezite olarak sıralanabilir. Özellikle vücut kitle indeksi (VKİ) 40'ın üzerinde olan hastalar, yüksek enfeksiyon riski taşımaktadır (Christensen *et al.*, 2021).

5.3. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

Değiştirilemeyen risk faktörleri arasında genetik yatkınlık bulunmaktadır. PEE gelişimine yatkınlığı artıran genetik faktörlere dair veriler mevcuttur. Bu konuyla ilgili spesifik genler henüz tanımlanmamış olsa da, birinci veya ikinci derece akrabalarında PEE öyküsü bulunan bireylerde enfeksiyon riskinin artış gösterdiği bildirilmiştir.

5.4. Cerrahi ile İlgili Risk Faktörleri

Artroplastiden önceki üç ay içinde eklem içine glukokortikoid, hyaluronik asit veya lokal anestezi enjeksiyonu yapılması, PEE gelişim riskini artırmaktadır. Ayrıca, immünsüpresyona yol açan tıbbi komorbiditeler de PEE riskini yükseltmektedir. Bu tür komorbiditeler arasında kontrolsüz diyabet,

akut karaciğer hasarı, kronik böbrek hastalığı, HIV enfeksiyonu, inflamatuvar eklem hastalıkları ile sistemik kortikosteroidler veya hastalık modifiye edici romatizmal ilaçlar gibi immünmodüle edici ajanların kullanımı yer almaktadır.

Cerrahiye bağlı risk faktörleri arasında, 90 dakikadan uzun süren operasyon süreleri ve prosedürün artan karmaşıklığı öne çıkmaktadır. Önemli varus, valgus veya fleksiyon deformitesi bulunan hastalar, total diz artroplastisi sırasında PEE açısından belirgin şekilde artmış bir risk altındadır. Ayrıca, primer artroplasti sonrasında hematoma, seroma veya yara dehissensi (açılması) gibi postoperatif komplikasyonlar geliştiren hastalar da PEE gelişimi açısından yüksek risk taşımaktadır (Ayoade *et al.*, 2023).

6. PEE'nin Sınıflandırılması

Protez eklem enfeksiyonları için geliştirilen sınıflandırma şemalarının, en uygun tedavi stratejisinin belirlenmesinde faydalı olduğu kanıtlanmıştır. Eklem protezlerinde gözlemlenen periprostetik enfeksiyonlar için en yaygın kabul gören sınıflandırma, enfeksiyonu üç aşamaya ayıran Coventry sınıflandırmasıdır (Coventry, 1975) (Tablo 1).

Tablo 1. Coventry sınıflandırmasına göre periprostetik eklem enfeksiyonu evreleri

Aşama	Süre	Tanım
I	Akut postoperatif enfeksiyon (ilk üç ay içinde)	Cerrahiden sonraki ilk üç ay içerisinde ortaya çıkan akut enfeksiyon.
II	Geç kronik enfeksiyon (üç aydan sonra)	Cerrahiden üç aydan uzun süre sonra gelişen enfeksiyon.
III	Geç hematojen enfeksiyon (iki yıl sonra)	Enfeksiyonun, primer cerrahiden 2 yıldan uzun süre sonra sistemik odaktan yayılım yoluyla ortaya çıkması.

En sık atıfta bulunulan diğer bir PEE sınıflandırması, Tsukayama ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olup enfeksiyonları dört gruba ayırmaktadır (Tsukayama, Estrada, & Gustilo, 1996) (Tablo 2).

Tablo 2. Tsukayama'nın periprostetik eklem enfeksiyonu sınıflaması

Enfeksiyon Tipi	Semptom Başlangıç Zamanı	Patogenezi	Klinik Özellikler
I: Erken postoperatif	Cerrahiden sonraki dört haftaya kadar	Ekzojen	Ateş, inflamatuvar belirtiler, uzun süreli yara drenajı
II: Gecikmiş (kronik)	Cerrahiden 4 hafta sonra	Ekzojen veya hematojen	Ateş, sinüs traktı, yerel ödem, irin birikimi
III: Akut hematojen	Asemptomatik bir dönemden sonra	Hematojen	Ateş, inflamatuvar belirtiler, bakteremi
IV: Pozitif intraoperatif kültür	-	-	Ağrılı artroplasti

Toms ve arkadaşları (2006), erken postoperatif enfeksiyonları cerrahiden sonraki altı haftadan kısa sürede gelişen vakalar olarak tanımlayan benzer bir sınıflandırma sistemi önermiştir (Toms, Davidson, Masri *et al.*, 2006). Cui ve arkadaşları (2007) ise enfeksiyonları, semptomların başlangıç zamanı ile operasyon sırasındaki pozitif kültür sonuçlarına dayanarak dört farklı tipe ayırmıştır (Cui, Mihalko, Shields, Ries & Saleh, 2007).

En yaygın kabul gören sınıflandırmalardan biri ise Zimmerli ve arkadaşları (2004) tarafından geliştirilmiştir. Bu sistem, PEE'leri başlangıç zamanına göre üç ana kategoriye ayırmaktadır. Operasyondan sonraki ilk üç ay içinde ortaya çıkan enfeksiyonlar “erken enfeksiyonlar”, 3 ile 24 ay arasında gelişen enfeksiyonlar “gecikmiş enfeksiyonlar” ve cerrahiden 24 aydan daha uzun süre sonra meydana gelen enfeksiyonlar ise “geç enfeksiyonlar” olarak tanımlanmaktadır.

Zimmerli sınıflandırması, enfeksiyonun başlangıç zamanı ile biyofilm olgunlaşması arasındaki ilişkiyi dikkate alarak, PEE'nin akut ve kronik formlarının ayırımında önemli bir rehber sunmaktadır. Bu sistem, klinisyenlere enfeksiyonun patogeneze, süresine ve tedaviye yanıt potansiyeline göre uygun yönetim stratejilerini belirleme konusunda yardımcı olmaktadır. Tablo 3, PEE'nin akut ve kronik enfeksiyon olarak sınıflandırılmasını özetlemektedir (Zimmerli, Trampuz & Ochsner, 2004).

Tablo 3. PEE'nin akut ve kronik enfeksiyon olarak sınıflandırılması

Parametre	Akut PEE	Kronik PEE
Patogenez	Perioperatif veya hematogen	Erken postoperatif: <4 hafta, Gecikmiş postoperatif: ≥4 hafta
Semptom başlangıç zamanı	< 3 hafta	≥3 hafta
Biyofilm olgunlaşması	Olgunlaşmamış	Olgunlaşmış
Klinik özellikler	Akut eklem ağrısı, ateş, inflamatuvar belirtiler	Kronik ağrı, protez gevşemesi, sinüs traktı oluşumu
Etiyolojik ajan	Yüksek virülanslı: <i>Staphylococcus aureus</i> , gram-negatif bakteriler (örn. <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	Düşük virülanslı: Koagülaz negatif stafilokoklar (örn. <i>Staphylococcus epidermidis</i>), <i>Propionibacterium acnes</i>

Parvizi ve arkadaşları (2012), PEE'ler için akut enfeksiyon eşiğini cerrahiden sonraki ilk üç ay olarak tanımlamışlardır (Parvizi *et al.*, 2012). Son dönemde Osmon ve arkadaşlarının (2013) ortaya koyduğu güncel öneriler, uluslararası düzeyde geniş kabul görmüştür (Osmon *et al.*, 2013).

Yapılan çalışmalar, müdahale zamanlamasının PEE yönetimindeki kritik önemini vurgulamaktadır. Semptomların kısa sürede ortaya çıkması, enfeksiyonun ortadan kaldırılması açısından genellikle en güçlü prognostik faktörlerden biri olarak değerlendirilmektedir (Romanò *et al.*, 2012; Azzam *et al.*, 2010). Ancak, akut PEE için kabul edilen eşik değer konusunda hâlâ belirsizlikler bulunmaktadır; zira bu cut-off değeri 0–4 hafta (Patel, 2023) ile 0–3 ay arasında değişkenlik gösterebilmektedir (Zimmerli, Trampuz & Ochsner, 2004; Parvizi *et al.*, 2012). Mevcut literatürde, semptom süresi ile klinik sonuç arasında güçlü bir nedensel ilişkiyi destekleyen kanıtlar sınırlıdır. Bu nedenle, Romanò ve arkadaşları (2012) tarafından yedi puanlı kapsamlı bir PEE sınıflandırması önerilmiştir. Bu sistem; konağın durumu, etken mikroorganizmalar, kemik ve yumuşak doku defektleri, etiyopatogenez, anatomik ve patolojik özellikler gibi çeşitli faktörlere odaklanmaktadır. Akut PEE; hızlı başlangıçlı ağrı, şişlik ve pürülan yara akıntısı ile birlikte veya bunlardan bağımsız sistemik enfeksiyon belirtileriyle karakterize edilirken, kronik PEE; belirgin rahatsızlık, hareket kısıtlılığı ve sinüs traktı varlığıyla tanımlanmaktadır. Zamanlamanın tek başına PEE yönetimi ve klinik sonuçlar üzerinde belirleyici olmadığı, enfeksiyonun çoklu faktörlerden etkilendiği göz önünde bulundurulduğunda, bu sistem daha sezgisel ve bütüncül bir yaklaşım sunmaktadır. Enfeksiyonun yalnızca ortaya çıkış zamanına göre sınıflandırılması, hastalığın etiyojisine dair sınırlı bir bakış açısı sağlamaktadır. Pellegrini ve arkadaşları (2019), mevcut kılavuzlardaki belirsizlikleri gidermek ve güncel sınıflandırma sistemleriyle uyumsuz olguları kapsamak amacıyla PEE'lere farklı bir bakış açısı kazandırmışlardır (Pellegrini, Legnani & Meani, 2019). Bu yeni sınıflandırma, enfeksiyon sürecinin topografyasına dayalı olarak çeşitli enfeksiyon paternlerini tanımlamayı amaçlamaktadır. Bu yaklaşımın, bakteriyel kolonizasyonun kesin yerini belirleyerek cerrahlar için önemli bir yönlendirme aracı sağlayabileceği ve zamanlamadan bağımsız olarak konservatif veya radikal tedavi kararlarının verilmesine katkı sunabileceği düşünülmektedir (Pellegrini *et al.*, 2019). Bu sınıflandırma, PEE'nin klinik görünümünün; patogenez, implantasyon süresi, patojenin virülansı ve konak bağışıklık yanıtına bağlı olduğunu dikkate almaktadır. Tablo 4, Pellegrini ve arkadaşlarının sınıflandırma sistemini özetlemektedir.

Tablo 4. Pellegrini ve arkadaşlarına göre periprotetik eklem enfeksiyonu sınıflandırması

Tür	Klinik Sunum	Enfeksiyonun Topografik Konumu
Tip I	Akut postoperatif enfeksiyon	Eklem boşluğu
Tip II	Akut postoperatif enfeksiyon	Kemik/protez arayüzü
Tip III	Kronik enfeksiyon	Eklem boşluğu
Tip IV	Kronik enfeksiyon	Kemik/protez arayüzü

SONUÇ

Periprostetik eklem enfeksiyonu, artroplasti başarısını tehdit eden en önemli komplikasyonlardan biri olmaya devam etmektedir. Biyofilm yapısı nedeniyle hem antimikrobiyal tedavilere hem de konak immün yanıtına dirençli olan bu enfeksiyonun etkin yönetimi, erken tanı ve uygun sınıflandırmaya dayalı bireyselleştirilmiş tedavi stratejileriyle mümkündür. Güncel epidemiyolojik eğilimler, artan yaşlı nüfus ve implantasyon sıklığıyla birlikte PEE'nin giderek büyüyen bir halk sağlığı sorunu hâline geldiğini göstermektedir. Bu nedenle tanı kriterlerinin standardizasyonu, risk faktörlerinin kontrolü ve biyofilm odaklı yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi klinik yönetimde öncelikli hedefler arasında yer almalıdır.

KAYNAKÇA

- Ayoade, F., Li, D. D., Mabrouk, A., & Todd, J. R. (2023, October 14). *Periprosthetic joint infection*. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448131/>
- Azzam, K. A., Seeley, M., Ghanem, E., Austin, M. S., Purtill, J. J., & Parvizi, J. (2010). Irrigation and debridement in the management of prosthetic joint infection: Traditional indications revisited. *The Journal of Arthroplasty*, 25(7), 1022–1027. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2010.01.104>
- Benito, N., Franco, M., Ribera, A., Soriano, A., Rodriguez-Pardo, D., Sorlí, L., Fresco, G., Fernández-Sampedro, M., Dolores Del Toro, M., Guío, L., Sánchez-Rivas, E., Bahamonde, A., Riera, M., Esteban, J., Baraia-Etxaburu, J. M., Martínez-Alvarez, J., Jover-Sáenz, A., Dueñas, C., Ramos, A., Sobrino, B., ... REIPI (Spanish Network for Research in Infectious Disease) Group for the Study of Prosthetic Joint Infections (2016). Time trends in the aetiology of prosthetic joint infections: A multicentre cohort study. *Clinical microbiology and Infection*, 22(8), 732.e1–732.e7328. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.05>.
- Christensen, D. D., Moschetti, W. E., Brown, M. G., Lucas, A. P., Jevsevar, D. S., Fillingham, Y. A., & Dartmouth Hitchcock Medical Center (2021). Perioperative antibiotic prophylaxis: Single and 24-hour antibiotic dosages are equally effective at preventing periprosthetic joint infection in total joint arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*, 36(7S), S308–S313. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2021.02.037>
- Corvec, S., Portillo, M. E., Pasticci, B. M., Borens, O., & Trampuz, A. (2012). Epidemiology and new developments in the diagnosis of prosthetic joint infection. *The International Journal of Artificial Organs*, 35(10), 923–934. <https://doi.org/10.5301/ijao.5000168>
- Costerton, J. W., Stewart, P. S., & Greenberg, E. P. (1999). Bacterial biofilms: A common cause of persistent infections. *Science*, 284(5418), 1318–1322.
<https://doi.org/10.1126/science.284.5418.1318>
- Coventry M. B. (1975). Treatment of infections occurring in total hip surgery. *The Orthopedic Clinics of North America*, 6(4), 991–1003.

- Cui, Q., Mihalko, W. M., Shields, J. S., Ries, M., & Saleh, K. J. (2007). Antibiotic-impregnated cement spacers for the treatment of infection associated with total hip or knee arthroplasty. *The Journal of bone and joint surgery*, 89(4), 871–882. <https://doi.org/10.2106/JBJS.E.01070>
- Dudareva, M., Barrett, L., Figtree, M., Scarborough, M., Watanabe, M., Newnham, R., Wallis, R., Oakley, S., Kendrick, B., Stubbs, D., McNally, M. A., Bejon, P., Atkins, B. A., Taylor, A., & Brent, A. J. (2018). Sonication versus tissue sampling for diagnosis of prosthetic joint and other orthopedic device-related infections. *Journal of Clinical Microbiology*, 56(12), e00688-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.00688-18>
- Geirsson, A. J., Statkevicius, S., & Víkingsson, A. (2008). Septic arthritis in Iceland 1990-2002: increasing incidence due to iatrogenic infections. *Annals of The Rheumatic Diseases*, 67(5), 638–643. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.077131>
- Izakovicova, P., Borens, O., & Trampuz, A. (2019). Periprosthetic joint infection: Current concepts and outlook. *EFORT Open Reviews*, 4(7), 482–494. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.4.180092>
- Jamari, J., Ammarullah, M. I., Santoso, G., Sugiharto, S., Supriyono, T., Permana, M. S., Winarni, T. I., & van der Heide, E. (2022). Adopted walking condition for computational simulation approach on bearing of hip joint prosthesis: Review over the past 30 years. *Heliyon*, 8(12), e12050. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e12050>
- Koh, C. K., Zeng, I., Ravi, S., Zhu, M., Vince, K. G., & Young, S. W. (2017). Periprosthetic joint infection is the main cause of failure for modern knee arthroplasty: An analysis of 11,134 knees. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 475(9), 2194–2201. <https://doi.org/10.1007/s11999-017-5396-4>
- Kurtz, S. M., Lau, E., Watson, H., Schmier, J. K., & Parvizi, J. (2012). Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. *The Journal of Arthroplasty*, 27(8 Suppl), 61–5.e1. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2012.02.022>
- Kurtz, S., Ong, K., Lau, E., Mowat, F., & Halpern, M. (2007). Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 89(4), 780–785. <https://doi.org/10.2106/JBJS.F.00222>

- Kurtz, S. M., Ong, K. L., Schmier, J., Mowat, F., Saleh, K., Dybvik, E., Kärrholm, J., Garellick, G., Havelin, L. I., Furnes, O., Malchau, H., & Lau, E. (2007). Future clinical and economic impact of revision total hip and knee arthroplasty. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 89 Suppl 3, 144–151. <https://doi.org/10.2106/JBJS.G.00587>
- Li, C., Renz, N., Trampuz, A., & Ojeda-Thies, C. (2020). Twenty common errors in the diagnosis and treatment of periprosthetic joint infection. *International Orthopaedics*, 44(1), 3–14. <https://doi.org/10.1007/s00264-019-04426-7>
- Malhotra, R., Dhawan, B., Garg, B., Shankar, V., & Nag, T. C. (2019). A Comparison of bacterial adhesion and biofilm formation on commonly used orthopaedic metal implant materials: An *In vitro* study. *Indian Journal of Orthopaedics*, 53(1), 148–153. https://doi.org/10.4103/ortho.IJOrtho_66_18
- McMaster Arthroplasty Collaborative (MAC) (2022). Incidence and predictors of prosthetic joint infection following primary total knee arthroplasty: A 15-year population-based cohort study. *The Journal of Arthroplasty*, 37(2), 367–372.e1. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2021.10.006>
- McNally, M., Sousa, R., Wouthuyzen-Bakker, M., Chen, A. F., Soriano, A., Vogely, H. C., Clauss, M., Higuera, C. A., & Trebše, R. (2021). Infographic: The EBJS definition of periprosthetic joint infection. *The Bone & Joint Journal*, 103-B(1), 16–17. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.103B1.BJJ-2020-2417>
- Mooney, J. A., Pridgen, E. M., Manasherob, R., Suh, G., Blackwell, H. E., Barron, A. E., Bollyky, P. L., Goodman, S. B., & Amanatullah, D. F. (2018). Periprosthetic bacterial biofilm and quorum sensing. *Journal of Orthopaedic Research*, 36(9), 2331–2339. <https://doi.org/10.1002/jor.24019>
- Nair, R., Schweizer, M. L., & Singh, N. (2017). Septic Arthritis and prosthetic joint infections in older adults. *Infectious Disease Clinics of North America*, 31(4), 715–729. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2017.07.013>
- Ong, K. L., Kurtz, S. M., Lau, E., Bozic, K. J., Berry, D. J., & Parvizi, J. (2009). Prosthetic joint infection risk after total hip arthroplasty in the Medicare population. *The Journal of Arthroplasty*, 24(6 Suppl), 105–109. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2009.04.027>

- Osmon, D. R., Berbari, E. F., Berendt, A. R., Lew, D., Zimmerli, W., Steckelberg, J. M., Rao, N., Hanssen, A., Wilson, W. R., & Infectious Diseases Society of America (2013). Executive summary: diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 56(1), 1–10. <https://doi.org/10.1093/cid/cis966>
- Parvizi, J., Adeli, B., Zmistowski, B., Restrepo, C., & Greenwald, A. S. (2012). Management of periprosthetic joint infection: The current knowledge: AAOS exhibit selection. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 94(14), e104. <https://doi.org/10.2106/JBJS.K.01417>
- Patel R. (2023). Periprosthetic joint infection. *The New England Journal of Medicine*, 388(3), 251–262. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2203477>
- Pellegrini, A., Legnani, C., & Meani, E. (2019). A new perspective on current prosthetic joint infection classifications: Introducing topography as a key factor affecting treatment strategy. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 139(3), 317–322. <https://doi.org/10.1007/s00402-018-3058-y>
- Rajput, V., Meek, R. M. D., & Haddad, F. S. (2022). Periprosthetic joint infection: what next?. *The Bone & Joint Journal*, 104-B(11), 1193–1195. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.104B11.BJJ-2022-0944>
- Rakow, A., Perka, C., Trampuz, A., & Renz, N. (2019). Origin and characteristics of haematogenous periprosthetic joint infection. *Clinical Microbiology and Infection*, 25(7), 845–850. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.10.010>
- Romanò, C. L., Manzi, G., Logoluso, N., & Romanò, D. (2012). Value of debridement and irrigation for the treatment of peri-prosthetic infections. A systematic review. *Hip International: The Journal of Clinical and Experimental Research on Hip Pathology and Therapy*, 22 Suppl 8, S19–S24. <https://doi.org/10.5301/HIP.2012.9566>
- Sconfienza, L. M., Signore, A., Cassar-Pullicino, V., Cataldo, M. A., Gheysens, O., Borens, O., Trampuz, A., Wörtler, K., Petrosillo, N., Winkler, H., Vanhoenacker, F. M. H. M., Jutte, P. C., & Glaudemans, A. W. J. M. (2019). Diagnosis of peripheral bone and prosthetic joint infections: Overview on the consensus documents by the EANM, EBJIS, and ESR (with ESCMID endorsement). *European Radiology*, 29(12), 6425–6438. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06326-1>

- Shahi, A., & Parvizi, J. (2017). The role of biomarkers in the diagnosis of periprosthetic joint infection. *EFORT Open Reviews*, 1(7), 275–278. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.1.160019>
- Shoji, M. M., & Chen, A. F. (2020). Biofilms in periprosthetic joint infections: A review of diagnostic modalities, current treatments, and future directions. *The Journal of Knee Surgery*, 33(2), 119–131. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1701214>
- Sigmund, I. K., Holinka, J., Staats, K., Sevelde, F., Lass, R., Kubista, B., Giurea, A., & Windhager, R. (2021). Inferior performance of established and novel serum inflammatory markers in diagnosing periprosthetic joint infections. *International Orthopaedics*, 45(4), 837–846. <https://doi.org/10.1007/s00264-020-04889-z>
- Sigmund, I. K., Luger, M., Windhager, R., & McNally, M. A. (2022). Diagnosing periprosthetic joint infections : A comparison of infection definitions: EBJIS 2021, ICM 2018, and IDSA 2013. *Bone & Joint Research*, 11(9), 608–618. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.119.BJR-2022-0078.R1>
- Slullitel, P. A., Oñativia, J. I., Buttaro, M. A., Sánchez, M. L., Comba, F., Zanotti, G., & Piccaluga, F. (2018). State-of-the-art diagnosis and surgical treatment of acute peri-prosthetic joint infection following primary total hip arthroplasty. *EFORT Open Reviews*, 3(7), 434–441. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.3.170032>
- Stylianakis, A., Schinas, G., Thomaidis, P. C., Papaparaskevas, J., Ziogas, D. C., Gamaletsou, M. N., Daikos, G. L., Pneumáticos, S., & Sipsas, N. V. (2018). Combination of conventional culture, vial culture, and broad-range PCR of sonication fluid for the diagnosis of prosthetic joint infection. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 92(1), 13–18. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.04.008>
- Tai, D. B. G., Patel, R., Abdel, M. P., Berbari, E. F., & Tande, A. J. (2022). Microbiology of hip and knee periprosthetic joint infections: A database study. *Clinical Microbiology and Infection*, 28(2), 255–259. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.06.006>
- Tande, A. J., & Patel, R. (2014). Prosthetic joint infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 27(2), 302–345. <https://doi.org/10.1128/CMR.00111-13>

- Toms, A. D., Davidson, D., Masri, B. A., & Duncan, C. P. (2006). The management of peri-prosthetic infection in total joint arthroplasty. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 88(2), 149–155. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.88B2.17058>
- Triffault-Fillit, C., Ferry, T., Laurent, F., Pradat, P., Dupieux, C., Conrad, A., Becker, A., Lustig, S., Fessy, M. H., Chidiac, C., Valour, F., & Lyon BJI Study Group (2019). Microbiologic epidemiology depending on time to occurrence of prosthetic joint infection: a prospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*, 25(3), 353–358. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.04.035>
- Tsukayama, D. T., Estrada, R., & Gustilo, R. B. (1996). Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 78(4), 512–523. <https://doi.org/10.2106/00004623-199604000-00005>
- Wagenaar, F. B. M., Löwik, C. A. M., Zahar, A., Jutte, P. C., Gehrke, T., & Parvizi, J. (2019). Persistent wound drainage after total joint arthroplasty: A narrative review. *The Journal of Arthroplasty*, 34(1), 175–182. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.08.034>
- Zimmerli, W., Trampuz, A., & Ochsner, P. E. (2004). Prosthetic-joint infections. *The New England Journal of Medicine*, 351(16), 1645–1654. <https://doi.org/10.1056/NEJMra040181>

BÖLÜM 2

PERİPROSTETİK EKLEM ENFEKSİYONUNUN TANISI VE KLİNİĞİ

Uzm. Dr. Elif Tuğçe GÜNER

GİRİŞ

Eklem protez cerrahisi, dejeneratif eklem hastalıklarının tedavisinde yaşam kalitesini artıran etkili bir yöntemdir. Ancak artroplasti sayısındaki artış, beraberinde periprostetik eklem enfeksiyonu (PEE) gibi ciddi komplikasyonların da görülme sıklığını yükseltmiştir. PEE, düşük mikrobiyal yükle dahi oluşabilen, biyofilm temelli patogenezi nedeniyle dirençli seyreden karmaşık bir enfeksiyondur. Özellikle *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis* gibi mikroorganizmaların protez yüzeyinde biyofilm oluşturma yeteneği, enfeksiyonun kronikleşmesinde belirleyici rol oynar. Klinik tablo akut veya kronik biçimlerde seyredebilir; tanı süreci ise epidemiyolojik veriler, risk faktörleri, sinovyal ve serum belirteçleri ile desteklenmiş multidisipliner bir yaklaşım gerektirir.

1. Tanısal Kriterlerin Gelişimi

PEE için 2011 yılı öncesinde genel kabul görmüş tek bir tanım bulunmamaktaydı. Bu boşluğu doldurmak amacıyla, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Kas-İskelet Enfeksiyonları Derneği (MSIS), bir veya iki ana kriterin (sinüs traktı ya da pozitif mikrobiyolojik kültür) varlığına veya altı küçük kriterden en az dördünün bulunmasına dayanan bir **“altın standart”** tanım önermiştir (Parvizi *et al.*, 2011).

Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA), 2012 yılında, beş tanı kriterinden birinin varlığına dayanan daha basit bir tanım geliştirmiştir (Osmon *et al.*, 2013). Her iki tanım da uzman gruplarının fikir birliğiyle oluşturulmuştur.

MSIS'in 2011 tanımı, 2013 yılında düzenlenen İlk Uluslararası Kas-İskelet Enfeksiyonları Konferansı'nda revize edilmiştir (Parvizi, Gehrke, & Chen, 2013). Bu revizyon, günümüzde en yaygın kullanılan tanım seti haline gelmiştir. Söz konusu tanımlar, PEE tanısının önemini vurgulamış ve araştırmalar için sağlam bir altyapı oluşturmuştur.

Ancak daha sonraki süreçte bu tanımların düşük dereceli enfeksiyonları gözden kaçırabileceği anlaşılmıştır. Bu nedenle, 2018 yılında yayımlanan yeni tanım, vakaları ana kriterlere veya küçük kriterlerin ağırlıklı skoruna göre sınıflandırmış ve aynı yılın ilerleyen dönemlerinde II. Uluslararası Kas-İskelet Enfeksiyonları (ICM) Konsensüs Konferansı'nda tartışılmıştır (Parvizi *et al.*, 2018).

Bu tanım, MSIS veya Avrupa Kemik ve Eklem Enfeksiyonları Derneği (EBJIS) tarafından evrensel olarak kabul görmemiş olsa da, önceki girişimlere kıyasla daha hassas bulunmuş ve birçok güncel çalışmada kullanılmaya başlanmıştır (Tablo 1) (McNally *et al.*, 2021; Shohat *et al.*, 2019; Romanò *et al.*, 2019).

Tablo 1. Periprostetik eklem enfeksiyonu tanımlamaları

MSIS (2011)	IDSA (2012)	ICM/MSIS (2013)	2. ICM (2018)	EBJIS (2021)
2 Major Kriter	1/5 Kriter	2 Major Kriter	2 Major Kriter	1/6 Doğrulayıcı Kriter
-Sinüs Traktı -Mikrobiyoloji 2 Kültür	-Sinüs Traktı -Pürülans -Histoloji -Mikrobiyoloji 2 Kültür 1 Virülan	-Sinüs Traktı -Mikrobiyoloji 2 Kültür	-Sinüs Traktı -Mikrobiyoloji 2 Kültür	-Sinüs Traktı -Sinoviyal WCC >3000 (% PMN >80) -Alfa-defensin -Mikrobiyoloji 2 Kültür -Sonikasyon >50 CFU/ml -Histoloji
4/6 Minör Kriter:		3/5 Minör Kriter (Akut vs Kronik):	10 Minör Kriter (Skor ≥ 6 = PJI):	Olası Enfeksiyon Kriterleri
-CRP & ESR -Sinoviyal WCC -Sinoviyal %PMN -Pürülans -1 Kültür -Histoloji	—	-CRP ve ESR -Sinoviyal WCC veya LE -Sinoviyal %PMN -1 Kültür -Histoloji	-CRP, D-dimer ve ESR -Sinoviyal WCC, % PMN ve CRP -Alfa-defensin -Histoloji -Pürülan -Mikrobiyoloji (1 Kültür)	-Erken protez stabilite kaybı <5 yıl -Kötü yara iyileşmesi -Ateş -Pürülans -Sinoviyal WCC >1500 (%PMN >65) -Mikrobiyoloji 1 Kültür -Nükleer Görüntüleme

2. PEE Tanı Kriterleri: Karşılaştırmalı Bir Bakış

PEE'nin doğru tanısı için çeşitli uluslararası kuruluşlar tarafından farklı kriter setleri geliştirilmiştir. Bu kriterler, klinik bulgular ve laboratuvar test sonuçlarına dayanarak enfeksiyon varlığını belirlemede rehberlik etmektedir. Aşağıda, başlıca tanı kriterleri sistemleri olan MSIS 2013, IDSA ve ICM 2018'in temel unsurları detaylı bir şekilde Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2. Protez eklem enfeksiyonu tanımları ve ilgili kriterler

Kriter	MSIS 2013
Major Kriterler	1. İki pozitif periprostetik kültür, aynı organizmayı göstermeli, veya 2. Eklemle iletişimde olan bir sinüs kanalı.
Minör Kriterler	1. Yüksek serum C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR). 2. Yüksek sinovyal sıvı beyaz kan hücresi (WBC) sayısı veya lökosit esteraz test şeridi ile pozitif sonuç. 3. Yüksek sinovyal sıvı polimorfonükleer nötrofil yüzdesi (PMN%). 4. Periprostetik doku histolojik analizinde pozitif sonuç. 5. Tek pozitif kültür. Not: PEE, bir büyük kriterin varlığında veya beş küçük kriterden üçünün varlığında kabul edilir. Kronik PEE için eşik değerler: ESR > 30 mm/h; CRP > 10 mg/L; sinovyal sıvı WBC > 3.000 hücre/μL; PMN > 80%; histolojik analizde 5 nötrofil / yüksek güç alan (>400) içinde 5 alan.
	IDSA
Major Kriterler	1. Protezle iletişimde olan sinüs kanalı PEE için kesin kanıttır. 2. Cerrahi debridman sırasında periprostetik dokuda akut iltihap bulguları PEE için güçlü bir kanıttır. 3. Protez etrafında başka bir bilinen etiyolojisi olmayan iltihap varlığı PEE için kesin kanıttır. 4. İki veya daha fazla intraoperatif kültür veya preoperatif aspirasyon ve intraoperatif kültürler aynı organizmayı göstermelidir. 5. Tek bir örnekte virulent bir mikroorganizmanın (örneğin, <i>S. aureus</i>) varlığı PEE'yi temsil edebilir. Not: Bir veya daha fazla kültür, yaygın kontaminantlar (örneğin, koagülaz-negatif stafilocoklar, <i>Propionibacterium acnes</i>) gösteriyorsa, enfeksiyon kanıtı olarak değerlendirilmelidir.
	ICM 2018
Major Kriterler	1. Aynı organizmanın iki pozitif büyümesi. 2. Eklem ile iletişim kanalı olan bir sinüs.
Minör Kriterler	Serum CRP > 10 mg/L veya d-dimer > 860 μg/L: 2 puan Serum ESR > 30 mm/h: 1 puan Yüksek sinovyal WBC > 3.000 hücre/μL veya pozitif alfa-defensin: 3 puan Yüksek sinovyal PMN > %70: 2 puan Tek pozitif kültür: 2 puan Pozitif histoloji: 3 puan Eklemde pürülan görünüm: 3 puan Not: Toplam puan ≥ 6: enfekte, 3-5: belirsiz, < 3: enfekte değil

Bu temel prensip, EBJIS'in 2021 yılında yayımladığı protez eklem enfeksiyonu tanımının şekillenmesine rehberlik etmiştir (Tablo 3) (Tande & Patel, 2014; Ayoade, Li, Mabrouk, & Todd, 2023). Bu yaklaşım, tanısal testlerin niteliklerini ayırt ederek PEE teşhisinde daha kesin ve güvenilir

bir çerçeve sunmayı amaçlamaktadır. EBJIS tarafından yayımlanan bu kapsamlı tanım, klinik olarak şüpheli PEE vakalarının değerlendirilmesinde önemli bir rehber niteliğindedir (Ayoade, Li, Mabrouk, & Todd, 2023).

Tablo 3. Klinik olarak şüphelenilen periprostetik eklem enfeksiyonunun tanısında EBJIS kriterleri

	Enfeksiyon Olası Değil (tüm bulgular negatif)	Enfeksiyon Olası (iki pozitif bulgu) ^a	Enfeksiyon Doğrulanmış (herhangi bir pozitif bulgu)
Klinik ve kan incelemesi			
Klinik özellikler	İmplant disfonksiyonuna alternatif neden (örn. kırık, implant kırılması, malpozisyon, tümör)	1) İmplantasyondan sonraki ilk 5 yıl içinde radyolojik gevşeme bulguları 2) Önceki yara iyileşme problemleri 3) Yakın dönemde ateş veya bakteriyemi öyküsü 4) Protez çevresinde pürülan akıntı ^b	Eklemle ilişkili sinüs traktı veya protezin görülmesi
C-reaktif protein		> 10 mg/l (1 mg/dl) ^c	
Sinovyal sıvı sitolojik analizi ^d			
Sinovyal sıvı lökosit sayısı (hücre/ μ l) ^c	≤ 1.500	> 1.500	> 3.000
PMN (%) ^c	≤ 65	> 65	> 80%
Sinovyal biyobelirteçler			
Alfa-defensin ^e			Pozitif immünoassay veya lateral-flow testi ^e
Mikrobiyoloji ^f			
Aspirasyon sıvısı		Pozitif kültür	
Ameliyat sırasında (sıvı ve doku)	Tüm kültürler negatif	Tek pozitif kültür ^g	Aynı mikroorganizma ile ≥ 2 pozitif örnek
Sonikasyon ^h (CFU/ml)	Üreme yok	> 1 CFU/ml herhangi bir organizma ^g	> 50 CFU/ml herhangi bir organizma
Histoloji ^{e,i}			
Yüksek büyütme alanı (400x büyütme)	Negatif	Tek bir alanda ≥ 5 nötrofil varlığı	≥ 5 alanda ≥ 5 nötrofil varlığı Mikroorganizmaların görülmesi
Diğer			
Nükleer görüntüleme	Negatif üç fazlı izotop kemik sintigrafisi ^c	Pozitif WBC sintigrafisi ^j	

a. Enfeksiyonun olası kabul edilmesi için, en az iki pozitif test bulunmalıdır: biri klinik veya yüksek serum CRP düzeyi, diğeri sinovyal sıvı, mikrobiyoloji, histoloji ya da nükleer görüntüleme bulgusu olabilir.

b. Advers lokal doku reaksiyonu (ALTR) ve kristal artropati olguları değerlendirme dışı bırakılmalıdır.

c. Alternatif inflamatuvar nedenler (ör. gut, romatoid artrit, metallozis, periprostetik kırık veya erken postoperatif dönem) mevcutsa sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır.

d. Bu değerler kalça ve diz PEE için geçerlidir. Sinovyal analiz yalnızca berrak ve lavajsız sıvılarda yapılmalıdır. Analiz hacmi $\geq 250 \mu$ L (tercihen 1 mL) olmalı, EDTA'lı tüpe alınarak 1 saat içinde otomatik yöntemlerle çalışılmalıdır.

Kanlı örneklerde ayarlanmış WBC şu formülle hesaplanır: Ayarlanmış sinovyal WBC = gözlenen sinovyal WBC – [(kan WBC / kan RBC) $\times$ sinovyal RBC]

e. ALTR, hematoma, akut inflamatuvar artrit veya gut bulunan olgularda sinovyal biyobelirteç sonuçları geçerli değildir.

- f. Antibiyotik tedavisi kültür sonuçlarını etkileyebilir; bu durumda moleküler yöntemler tercih edilmelidir. Kültürler, preoperatif aspirasyon veya intraoperatif doku örneklerinden elde edilmelidir.
- g. Tek pozitif kültür (<50 CFU/mL) durumlarında dikkatli yorum yapılmalı, diğer kanıtlarla birlikte değerlendirilmelidir. Eğer aynı mikroorganizma preoperatif aspirasyonda da saptanmışsa, bu durum iki doğrulayıcı pozitif örnek olarak kabul edilir. Virülen bakteriler (ör. *S. aureus*, Gram-negatif basiller) enfeksiyonu, kontaminant türlere (ör. koagülaz-negatif stafilokoklar, *Cutibacterium acnes*) göre daha güçlü destekler.
- h. Santrifüj sonrası sonikasyon uygulandıysa, enfeksiyon eşik değeri 200 CFU/mL olarak kabul edilir. Protokol farklılıklarında, yayımlanmış eşik değerler esas alınmalıdır.
- i. Histoloji, parafinli veya donmuş kesitlerde, preoperatif biyopsi veya intraoperatif doku örneklerinden yapılabilir.
- j. WBC sintigrafisi, kemik iliği sintigrafisi ile birlikte değerlendirilmelidir.
20. saatte tutulumun önceki görüntülere göre artış göstermesi pozitif sonuç olarak yorumlanır.

3. PEE Tanısında Serum Biyobelirteçleri

PEE'lerin tanısında çeşitli biyobelirteçler kullanılmakla birlikte, her birinin kendine özgü avantajları ve sınırlamaları vardır. Bu belirteçler hem sistemik hem de lokal inflamatuvar yanıtları yansıtarak tanı sürecine katkı sağlar. Serum inflamatuvar biyobelirteçleri; kolay erişilebilir, uygun maliyetli, hızlı sonuç veren ve rutin preoperatif analizlerde yaygın kullanılan testlerdir. Klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce PEE'nin ilk işaretleri olabilir. Yaygın belirteçler arasında C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), beyaz kan hücresi sayısı (WBC), nötrofil yüzdesi, nötrofil/lenfosit oranı, platelet sayısı/ortalama platelet hacmi oranı, fibrinojen, D-dimer, interlökin-6 ve prokalsitonin bulunur. Bir çalışmada, serum CRP ve fibrinojenin tanısal doğruluk açısından en iyi performansı gösterdiği bildirilmiştir (Sigmund, Puchner, & Windhager, 2021).

Bununla birlikte, bu parametrelerin özellikle düşük dereceli enfeksiyonların doğrulanmasında yetersiz kalabildiği vurgulanmıştır (Sigmund *et al.*, 2021; Izakovicova, Borens, & Trampuz, 2019; Akgün, Muller, Perka, & Winkler, 2018; Pérez-Prieto *et al.*, 2017). Serum CRP için bildirilen duyarlılık %68–81, özgüllük ise %66–87 aralığındadır (Coventry, 1975; Shahi *et al.*, 2017; Fu *et al.*, 2019; Qin *et al.*, 2020). Düşük özgüllük; pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonu gibi sistemik inflamatuvar durumlar, romatoid artrit ve sedef hastalığı gibi otoimmün hastalıklar ile aktif kanser varlığında yanlış pozitifliklerin artmasıyla ilişkilidir (Bilgen *et al.*, 2001). Genel olarak CRP, ameliyat sonrası hızla yükselir ve 2–3. günlerde zirve yapar; 21. günde yavaşça başlangıç düzeylerine döner fakat 3. ayda dahi yüksek kalabilir. ESR ise 5. günde en yüksek değere ulaşır ve 3. ay sonunda başlangıca yaklaşır (Bilgen *et al.*, 2001). ESR için duyarlılık %42–94, özgüllük %33–87 arasında değişir (Chisari & Parvizi, 2020).

ESR ve CRP'nin görece yüksek duyarlılıklarına karşın temel dezavantajları sınırlı özgüllükleridir; bu nedenle PEE taraması ya da ikinci aşamaya geçiş için tek başına yeterli araçlar değildir (Sigmund *et al.*, 2021; Pérez-Prieto *et al.*, 2017; Akgün *et al.*, 2018). Nitekim Pérez-Prieto ve ark., PEE'li hastaların yaklaşık üçte birinin CRP'sinin, yaklaşık üçte ikisinin ise ESR'inin normal olabildiğini göstermiştir (Pérez-Prieto *et al.*, 2017). Dolayısıyla negatif sonuç enfeksiyonu dışlamaya yetmez;

yanlış negatif oranı %2,5–5 arasında bildirilmiştir (Shahi & Parvizi, 2016; Akgün *et al.*, 2018; Chisari & Parvizi, 2020). Serum belirteçlerinin PEE'ye özgü olmaması, düşük virülanslı mikroorganizmaların biyofilm içinde seyreden enfeksiyonları, serbest drene olan sinüsler, immünsüpresyon veya immünmodülatör/antimikrobiyal tedavi varlığında zayıf sistemik yanıt ile açıklanabilir (Pérez-Prieto *et al.*, 2017; Akgün *et al.*, 2018).

4. PEE Tanısında Sinovyal Biyobelirteçler

PEE şüphesinde, steril eklem aspirasyonu ile elde edilen sinovyal sıvının histolojik ve mikrobiyolojik analizi yerleşik bir uygulamadır. Preoperatif dönemde en doğru testler, sinovyal sıvı beyaz kan hücresi (SF-WBC) ve polimorfonükleer nötrofil yüzdesi (SF-%PMN) kabul edilir. SF-WBC için duyarlılık %78–94, özgüllük %81–96; SF-%PMN için duyarlılık %90–97, özgüllük %84–90 aralığındadır (Tai, Patel, Abdel, Berbari, & Tande, 2022; Tande & Patel, 2014; Li, Renz, & Trampuz, 2020; Costerton, Stewart, & Greenberg, 1999). Ancak eşik değerler literatürde farklılık gösterir: SF-WBC 1500–4200 hücre/mL, SF-%PMN %65–80 (Tande & Patel, 2014; Costerton *et al.*, 1999; Zimmerli, Waldvogel, Vaudaux, & Nydegger, 1982; Shoji & Chen, 2020). EBJIS yaklaşımı, bu değerleri kanıt gücüne göre konumlandırır: PEE'yi dışlamak için ≤ 1500 WBC/mL ve ≤ 65 PMN (olası enfeksiyon); doğrulamak için > 3000 WBC/mL ve > 80 PMN kullanılabilir (Sconfienza *et al.*, 2019; Tai *et al.*, 2022; Malhotra *et al.*, 2019). 1500–3000 WBC/mL ve %65–80 PMN aralığı “enfeksiyon olası” olarak değerlendirilir. EBJIS, bu parametrelerin erken postoperatif 6 haftada ve periprostetik kırık, çıkık, kristal artriti veya romatoid artriti varlığında yanlış pozitif olabileceğini özellikle vurgular (Coventry, 1975).

5. Yeni Sinovyal Biyobelirteçler ve Gelecek Perspektifleri

Son yıllarda alfa-defensin gibi yeni sinovyal belirteçler umut verici sonuçlar vermiştir. Kantitatif alfa-defensin için duyarlılık %75–100, özgüllük %82–100; lateral akış testi için duyarlılık %67–97, özgüllük %82–100 bildirilmiştir. Yüksek özgüllük sayesinde enfeksiyonu doğrulamada yararlı olsa da, görece daha düşük duyarlılık nedeniyle negatif sonuç PEE'yi dışlamaz (Benito *et al.*, 2016; Wagenaar *et al.*, 2019). Ayrıca alfa-defensin düzeyinin metallozis, gut veya inflamatuvar hastalıklardan etkilenebileceği akılda tutulmalıdır (Çakmak, 2016; Slullitel *et al.*, 2018; Dudareva *et al.*, 2018; Stylianakis *et al.*, 2018). EBJIS'in literatür gözden geçirmesinde diğer sinovyal belirteçler de değerlendirilmiş; ancak o dönemde hiçbiri yeterince araştırılmış sayılmamışken, 2021'den bu yana sinovyal kalprotektin, PEE'yi dışlamada cesaret verici sonuçlar göstermiş ve gelecekte EBJIS tanım güncellemelerine dâhil edilebileceği öngörülmüştür (Christensen *et al.*, 2021).

6. PEE Tanısında Mikrobiyoloji ve Kültür

Preoperatif sinovyal sıvı kültürü, tek başına tarama testi olarak değerlendirilmemelidir; negatif kültür, eklem steril olduğunu garanti etmez. Buna karşın pozitif preoperatif kültür, enfeksiyon olasılığını belirgin artırır ve “olası enfeksiyon” olarak yorumlanır (Ayoade, Li, Mabrouk, & Todd, 2023; Parvizi, Adeli, Zmistowski, *et al.*, 2012).

6.1. İntraoperatif Kültürleme ve Standartlar

PEE tanısı, iki ayrı intraoperatif örnekten fenotipik olarak aynı mikroorganizmanın üretilmesiyle doğrulanabilir. Örnekleme protokollerinin standartlaştırılması kritik önemdedir; her biri farklı cerrahi aletle olmak üzere en az beş ayrı örnek alınması önerilir (Zimmerli, Trampuz, & Ochsner, 2004; Romanò, Manzi, & Logoluso, 2012). Kemik-implant arayüzü, periartiküler zarlar ve sinovyal dokular uygun örnekleme alanlarıdır. Enfeksiyonun eklem içinde homojen dağılmaması nedeniyle birden fazla bölgeden örnek alınması tanısal kesinliği artırır (Azzam *et al.*, 2010). İmplant kaynaklı enfeksiyonlarda kültür süreleri sıklıkla 12–14 güne uzatılabilir; kan kültür şişeleri ve otomatik sistemler bu süreyi kısaltabilir (Pellegrini, Legnani, & Meani, 2019).

EBJIS tanımı, implantların sonikasyonundan elde edilen kültürleri tanısal kriterler arasına ilk kez dâhil etmiştir. Sonikasyon sıvısında saptanan herhangi bir pozitif kültür enfeksiyon olasılığını desteklerken, ≥ 50 CFU/mL düzeyindeki bakteri konsantrasyonu PEE tanısını doğrulayıcı kabul edilir (McNally *et al.*, 2021; Dudareva *et al.*, 2018; Stylianakis *et al.*, 2018).

7. PEE Tanısında Kullanılan Destekleyici Yöntemler

PEE'nin teşhisi, karmaşık ve çok yönlü bir süreç olup, klinik değerlendirmenin yanı sıra histopatolojik inceleme, nükleer görüntüleme ve inflamatuvar belirteçlerin analizi gibi çeşitli yardımcı yöntemleri içerir. Bu yöntemler, tanının doğrulanmasında kritik rol oynamaktadır.

7.1. Histolojik inceleme

Periprostetik dokularda polimorfonükleer nötrofillerin varlığı, PEE ile güçlü bir ilişki sergiler (Shohat *et al.*, 2019; Parvizi *et al.*, 2011). Histopatolojik analiz, yüksek hassasiyet (%67–100) ve özgüllük (%93–100) oranlarıyla PEE tanısını doğrulama kapasitesine sahiptir (Shohat *et al.*, 2019; Parvizi *et al.*, 2011; Parvizi, Gehrke, & Chen, 2013; Osmon *et al.*, 2013). Optimal tanı için, periprostetik membran (kemik-implant arayüz membranı) ve psödokapsül (neo-sinovyum) bölgelerinden en az üç, tercihen 3–6 derin doku örneği alınması esastır; örnekleme ve yorumlama kas-iskelet enfeksiyonları konusunda deneyimli bir patoloğ tarafından yapılmalıdır (Zimmerli, Trampuz, & Ochsner, 2004).

Mikroskopide, $\times 400$ büyütmede (HPF) yalnızca dokudaki nötrofiller sayılır; hemorajik alanlarda, yüzeysel fibrin içinde ya da damar-ıçi göç eden hücreler değerlendirmeye alınmaz. Her doku kesitinde 10 HPF incelenir ve ortalama PMN sayısı hesaplanır. Septik-aseptik ayrımı için 10 HPF’de ≥ 5 PMN eşiği önerilir; bu eşik dondurulmuş ve parafin blok kesitleri için geçerlidir (Parvizi *et al.*, 2011; Osmon *et al.*, 2013). Ayrıca, histolojik kesitlerde doğrudan gözlenen mikroorganizmalar da tanıyı destekleyebilir; özellikle mantar, filamentöz bakteriler ve mikobakteriler özel boyalarla saptanabilirken, Gram boyama düşük duyarlılığına rağmen yüksek özgüllük gösterir (Osmon *et al.*, 2013; Sconfienza *et al.*, 2019).

7.2. Nükleer Görüntüleme Yöntemleri

EBJIS, nükleer görüntülemeyi esasen bir dışlama testi olarak konumlandırır (Sconfienza *et al.*, 2019). Total kalça artroplastisi sonrası ilk 2 yıl veya total diz artroplastisi sonrası ilk 5 yıl içinde negatif üç aşamalı kemik sintigrafisi, yüksek negatif prediktif değer ile olası PEE’yi dışlamaya yardımcı olur (Ayoade, Li, Mabrouk, & Todd, 2023; Sconfienza *et al.*, 2019). Beyaz kan hücresi sintigrafisinde izotop tutulumunun ~ 20 saatte artış göstermesi PEE lehine olup “olası enfeksiyon” kategorisinde değerlendirilir (Sconfienza *et al.*, 2019).

7.3. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) ve C-Reaktif Protein (CRP)

ESR ve CRP, PEE tanısında birinci basamak ve ulaşılabilir belirteçlerdir (Tande & Patel, 2014). Kronik enfeksiyon şüphesinde ESR >30 mm/saat ve CRP >10 mg/L eşikleri önerilmiştir; akut semptomlarda CRP >100 mg/L eşiği hipotez edilmiştir (Sconfienza *et al.*, 2019; Corvec *et al.*, 2012; Shahi & Parvizi, 2016). CRP ameliyat sonrası hızla yükselir, 2–3. günlerde pik yapar ve 21. günde yavaşça bazale döner; ancak 3. ayda dahi yüksek kalabilir. ESR 5. günde zirve yapar ve 3. ay sonunda başlangıca yaklaşır (Bilgen *et al.*, 2001). CRP’nin 10 mg/L eşiğinde duyarlılık %68–89.9, özgüllük %71–80; ESR için duyarlılık %42–94, özgüllük %33–87 bildirilmiştir (Chisari & Parvizi, 2020; Bilgen *et al.*, 2001).

Her iki belirteç duyarlı olmakla birlikte sınırlı özgüllük taşır; bu nedenle tek başına tarama ya da ikinci aşama aracı olarak yeterli değildir (Pérez-Prieto *et al.*, 2017; Akgün, Muller, Perka, & Winkler, 2018; Sigmund *et al.*, 2021). Nitekim PEE’li hastaların yaklaşık üçte birinin CRP’si, üçte ikisinin ESR’i normal olabilir; bu nedenle negatif sonuç enfeksiyonu dışlamaz ve yanlış negatif oranı %2.5–5 düzeyindedir (Pérez-Prieto *et al.*, 2017; Shahi & Parvizi, 2016; Chisari & Parvizi, 2020). ESR/CRP düzeyleri; antibiyotik kullanımı, eşlik eden otoimmün hastalıklar veya diğer inflamatuvar durumlardan etkilenebilir; bu nedenle klinik bağlamda yorumlanmalıdır (Sconfienza *et al.*, 2019; Costerton, Stewart, & Greenberg, 1999).

7.4 İnterlökin-6; Erken Tanı Potansiyeli

Enfeksiyonda IL-6 düzeyleri ilk 48 saatte 30–340 pg/mL’ye çıkıp cerrahiden 3–5 gün sonra hızla <1 pg/mL seviyelerine dönebilir; bu özellik IL-6’yı erken gösterge kılar (Shahi & Parvizi, 2016). Serum IL-6 için bildirilen duyarlılık %47–99, özgüllük %76.7–95 aralığındadır; maliyet ve çalışma heterojenliği yaygın kullanımı sınırlar (Bottner *et al.*, 2007; Chisari & Parvizi, 2020; Carli *et al.*, 2019).

7.5. Prokalsitonin (PCT); Sınırlı Duyarlılık

PCT için >0.3 ng/mL eşğinde özgüllük %89–98 olsa da duyarlılık %33–58 ile düşüktür; bu nedenle PEE’yi dışlamak amacıyla önerilmez (Chisari & Parvizi, 2020; Carli *et al.*, 2019; Bottner *et al.*, 2007).

7.6. Diğer Belirteçler (Beyaz Kan Hücresi [WBC] Sayısı, Polimorfonükleer Hücre [PMN] Yüzdesi ve Tümör Nekroz Faktörü Alfa [TNF- α])

Serum WBC ve %PMN yüksek özgüllüğe (%85–89) karşın düşük duyarlılığa (%41–49) sahiptir. TNF- α için 40 ng/mL eşğinde duyarlılık %43, özgüllük %94 bildirilmiştir (Bottner *et al.*, 2007). Bu biyobelirteçler güncel uygulamalarda rutin olarak önerilmemektedir (Carli *et al.*, 2019; Bottner *et al.*, 2007).

7.7. D-Dimer: Umut Veren Yeni Bir Yaklaşım

Serum D-dimer, PEE tanısında umut vaat eder. 860 ng/mL eşikte duyarlılık %89, özgüllük %93 ile ESR ve CRP’yi geride bırakabildiği gösterilmiştir (Shahi *et al.*, 2017). Postoperatif 2. günde kısa bir yükseliş sonrası normale döner; 2. haftada ikinci bir pike ulaşabilir (Lee *et al.*, 2018). Raporlanan duyarlılık-özgüllük aralıkları %87,5–89,5 ve %89–93’tür; ancak doğrulayıcı çalışmalar gereklidir (Chisari & Parvizi, 2020; Lee *et al.*, 2018).

7.8. Patojen-Spesifik Olmayan Biyobelirteçlerin Kısıtlılığı ve Gelecek Yönelimler

Serum belirteçlerinin başlıca kısıtı patojen-spesifik olmamalarıdır; bu da kültür sonuçları alınana dek ampirik geniş spektrumlu tedavi eğilimini artırır. Son dönemde özellikle *Staphylococcus aureus* kaynaklı PEE’lerde patojen-spesifik B-hücresi yanıtları ve antikorların tanısal/prognostik kullanımına ilgi artmıştır (Ricciardi *et al.*, 2018; Masters *et al.*, 2019).

Anti-*S. aureus* antikor yanıtları tanıda kullanılabilir; serum tabanlı çoklu immünanaliz yaklaşımları *S. aureus* PEE’sini güvenilir şekilde saptamaya yönelik veriler sunmuştur (Masters *et al.*, 2019). Diyabetik ayak enfeksiyonlarında patojen-spesifik plazmablast yanıtları tedavi izlemi ve

prognozda %85 doğruluk bildirmiştir (Oh *et al.*, 2018). Pediatrik olgularda anti-LukAB antikor titreleri %80 doğrulukla *S. aureus* enfeksiyonlarını ayırt etmiştir (Wood *et al.*, 2019). Bununla birlikte, bu serolojik yaklaşımlar hâlen kavramsal kanıt aşamasındadır (Nishitani *et al.*, 2015; Oh *et al.*, 2018; Wood *et al.*, 2019).

7.9. *Staphylococcus aureus* Antijenlerine Karşı Antikor Yanıtları

İmmünanaliz çalışmaları, PEE sırasında belirli *S. aureus* antijenlerine karşı belirgin antikor yanıtları geliştiğini göstermektedir. *S. aureus*'a özgü antijenlerin tek başına ya da kombinasyon halinde kullanıldığı panellerle yaklaşık %89 tanısal doğruluk bildirilmektedir (Masters *et al.*, 2019). Ayrıca *S. aureus* diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastalarda tedavi yanıtının izlenmesinde, “dolaşımdaki plazmablastlar/antikor salgılayan hücreler” tarafından oluşturulan anti-*S. aureus* antikor titrelerinin değerlendirilmesi %85'in üzerinde tanısal ve prognostik doğruluk sağlamıştır (Nishitani *et al.*, 2015; Oh *et al.*, 2018).

Wood ve arkadaşlarının yakın tarihli çalışması, pediatrik ortopedik *S. aureus* enfeksiyonlarının tanısında anti-sitotoksin LukAB serolojisinin faydasını ortaya koymuş; serum anti-LukAB antikor titreleri, enfekte çocukları kontrollerden %80'in üzerinde doğrulukla ayırt etmiştir (Wood *et al.*, 2019). Bununla birlikte, antikor temelli tanı yaklaşımlarının halen kavramsal kanıt aşamasında olduğu ve daha geniş doğrulama çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır (Nishitani *et al.*, 2015; Oh *et al.*, 2018; Wood *et al.*, 2019).

7.10. Sinovyal Biyobelirteçler: Lokal Enfeksiyonun Göstergeleri

Eklem içi sinovyal kompartıman, enfeksiyonun birincil odağı olduğundan, şüpheli PEE olgularında doku/sıvı örnekleme için en uygun alanlardan biridir. Devam eden enfeksiyonda sinovyal sıvıda viskozite düşer, PMN oranı artar; normalde açık, soluk sarı olan sıvı koyu sarı-bulanık/opak bir görünüm alabilir ve hacmi artabilir; eşzamanlı olarak sinovyal hücreler ve infiltratif bağışıklık hücreleri tarafından salınan inflamatuvar/anti-inflamatuvar belirteçler yükselir. Bu nedenle birçok araştırma, aktif enfeksiyonu ayırt etmeye yardımcı sinovyal biyobelirteçler üzerinde yoğunlaşmıştır. Preoperatif eklem aspirasyonu (artrosentez), ağrılı her protez eklemde revizyon cerrahisi öncesi yapılması gereken, en değerli tanısal araçlardan biridir (Tande & Patel, 2014; Chisari & Parvizi, 2020). Artrosentez için mutlak kontrendikasyon bildirilmemiştir; antikoagülan kullanan hastalarda enfeksiyon veya kanama oranlarında istatistiksel olarak anlamlı artış gösterilememiştir (Chisari & Parvizi, 2020).

Ek olarak, sinovyal sıvı WBC ve %PMN başta olmak üzere, viskozite, D-dimer ve alfa-defensin gibi belirteçler tanısal süreçte yardımcı olabilir; ancak her birinin eşik değerleri, duyarlılık/özellik profilleri ve postoperatif zamanlama ile eşlik eden hastalıklar gibi bağlamsal faktörlere duyarlılığı göz önünde bulundurulmalı, sonuçlar klinik ve mikrobiyolojik bulgularla birlikte yorumlanmalıdır (Tande & Patel, 2014; Chisari & Parvizi, 2020; Bonanzinga *et al.*, 2019; Renz *et al.*, 2018).

7.11. Sinovyal Beyaz Kan Hücresi (WBC) Sayısı ve Polimorfonükleer Nötrofil (PMN) Yüzdesi

Sinovyal WBC sayısı ve PMN yüzdesi için literatürde farklı eşik değerleri önerilmiştir. Kronik PEE'yi doğrulamak için sıklıkla ≥ 3000 hücre/ μL WBC ve $> \%80$ PMN; akut enfeksiyonlarda ise > 10.000 hücre/ μL WBC ve $> \%90$ PMN eşikleri önerilmektedir (Parvizi *et al.*, 2011; Parvizi, Gehrke, & Chen, 2013; Shohat *et al.*, 2019; Parvizi *et al.*, 2018). Lökosit sayısı için bildirilen duyarlılık $\%36\text{--}94$, PMN yüzdesi için $\%77\text{--}97$ aralığındadır; özellik hem WBC hem de PMN yüzdesi için $\%80,8\text{--}98$ arasında değişmektedir. Sinovyal sıvı analizi ve histopatolojik inceleme, farklı parametreler aracılığıyla enfeksiyonun varlığını ortaya koyan kritik tanısal araçlardır.

7.12. Sinovyal Sıvı Hücreleri ve Yorumlama Zorlukları

Sinovyal sıvı hücre sayısındaki artış hemartroz, periprostetik kırık, çıkık, metallozis, erken postoperatif dönem (ilk 6 hafta) ve iltihaplı artrit gibi enfeksiyon dışı durumlarda da görülebilir. Bununla birlikte, beyaz kan hücresi sayısı ve PMN yüzdesinin inflamatuvar artrit olan ve olmayan hastalarda benzer tanısal performans sergileyebileceği bildirilmiştir (Cipriano *et al.*, 2012). Önceki antibiyotik tedavisi ise yanlış negatif oranlarını anlamlı biçimde artırabilir (Tande & Patel, 2014).

7.13. Sinovyal Biyobelirteçler

7.13.1. Alfa-Defensin

Sinovyal sıvıda yer alan antimikrobiyal bir protein olan alfa-defensin, lateral akış (ADLF) ile 10–20 dakikada kalitatif ya da ELISA ile ~ 24 saat içinde kantitatif olarak saptanabilir. ADLF, ELISA'ya göre daha düşük duyarlılık ($\%43\text{--}97$) gösterse de, her iki testin özelliği genellikle $\%93\text{--}100$ düzeyindedir (Chisari & Parvizi, 2020; Carli *et al.*, 2019; Bonanzinga *et al.*, 2019; Renz *et al.*, 2018; Wyatt *et al.*, 2016; Chen *et al.*, 2019). Metallozis, ALTR, kristal artrit ve inflamatuvar hastalıklar gibi durumlar yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Düşük duyarlılığı nedeniyle tarama testi olarak uygun değildir; ancak şüphe varlığında doğrulayıcı test olarak değerlidir (Chisari & Parvizi, 2020; Renz *et al.*, 2018; Chen *et al.*, 2019). Özellikle erken postoperatif dönemde, antibiyotik altında ve düşük dereceli enfeksiyonlarda yüksek özelliği ile öne çıkar (Renz *et al.*, 2018; Bonanzinga *et al.*, 2019;

Chen *et al.*, 2019). Bununla birlikte, maliyet ve erişilebilirlik kısıtları kullanımını sınırlamaktadır (Bonanzinga *et al.*, 2019; Wyatt *et al.*, 2016; Chen *et al.*, 2019).

7.13.2. Lökosit Esteraz

Renkli reaktif şerit testleri, şüpheli PEE olgularında lökosit esteraz (LE) aktivitesini belirlemek için basit, düşük maliyetli ve hızlı bir yöntemdir; intraoperatif olarak da uygulanabilir. “++” okuması için duyarlılık %81–93, özgüllük %97–100; “+” okuması için duyarlılık %96–97, özgüllük %84–96 bildirilmiştir (Chisari & Parvizi, 2020; Carli *et al.*, 2019; Wyatt *et al.*, 2016; Chen *et al.*, 2019). Yüksek özgüllüğü sayesinde ikincil doğrulayıcı bir test olarak güvenilirdir (Ahmed *et al.*, 2019). Test sırasında sinovyal sıvıdaki eritrositler renk okumasını etkileyebileceğinden, örneğin santrifüjlenmesi önerilir (Deirmengian *et al.*, 2018; Zheng *et al.*, 2021). Alfa-defensin gibi, LE de valide edilmiş bir testtir.

7.13.3. Sinovyal CRP

Sinovyal CRP, serum CRP’ye kıyasla daha iyi tanısal performans gösterebilir; ortalama duyarlılık %85–92, özgüllük %71–98 olarak raporlanmıştır (Carli *et al.*, 2019; Chen *et al.*, 2019).

7.13.4. Sinovyal IL-6

Sinovyal IL-6 düzeyleri, serum düzeylerine kıyasla daha spesifik bulunmuştur (Cipriano *et al.*, 2012). 2100 pg/mL eşik değeri alındığında bildirilen duyarlılık %62,5–100, özgüllük %85,7–100 aralığındadır; yine de tanısal rolünü netleştirmek için ek çalışmalar gereklidir (Sconfienza *et al.*, 2019; Bottner *et al.*, 2007; Mihalič *et al.*, 2020).

7.14. Histopatolojik Değerlendirme

Periprostetik dokularda PMN varlığı ile PEE arasında güçlü bir ilişki vardır (Sigmund *et al.*, 2019; Sigmund *et al.*, 2021). Histopatolojik inceleme %67–100 duyarlılık ve %93–100 özgüllük ile PEE tanısını doğrulayabilir (Feldman *et al.*, 1995; Pandey, Berendt, & Athanasou, 2000). Optimal tanı için, periprostetik membran (kemik-implant arayüz membranı) ve psödokapsül (neo-sinovyum) bölgelerinden en az 3, tercihen 3–6 derin doku örneği alınması önerilir (Sigmund *et al.*, 2023). Yaygın kabul gören tanımlamada, en az 5 ayrı mikroskopik alanda ($\times 400$; konvansiyonel ışık mikroskobu) HPF başına ≥ 5 nötrofil bulunması enfeksiyon lehine kabul edilir (Parvizi *et al.*, 2011; Shohat *et al.*, 2019; Parvizi *et al.*, 2018).

Bu değerlendirme yalnızca dokudaki nötrofilleri esas alır; hemorajik alanlar, yüzeyel fibrin içinde sıkışmış hücreler veya damar içi göç eden nötrofiller hesaba katılmaz. İnceleme preoperatif

antibiyotiklerden görece az etkilenir ve dondurulmuş kesit ile intraoperatif hızlı sonuç verilebilir. Bununla birlikte, *Cutibacterium (Propionibacterium) acnes* ve koagülaz negatif stafilokoklar gibi bazı patojenler belirgin nötrofilik yanıt oluşturmamış olabilir; bu durum duyarlılığı azaltabilir (Bori *et al.*, 2009). PEE'nin patolojik değerlendirmesinde periprostetik arayüz zarı en doğru bölge olup %83 duyarlılığa sahiptir; bu oran psödokapsül dokusunun %42'lik duyarlılığından anlamlı derecede yüksektir (Bori *et al.*, 2009).

SONUÇ

PEE'nin güvenilir tanısı, kanıt gücü farklı düzeylerdeki verilerin hiyerarşik entegrasyonunu gerektirir. Klinik bulgular ve risk faktörlerinin dikkatli irdelenmesi; serum ve sinovyal biyobelirteçlerin zamanlama, eşik değerler ve eşlik eden durumlar (erken postoperatif dönem, kristal artropatiler, metallozis, immünsüpresyon vb.) dikkate alınarak yorumlanması; standartlaştırılmış örnekleme ile mikrobiyolojik doğrulama (en az iki uyumlu kültür, uygun durumlarda sonikasyon) ve histopatolojik destek, tanısal kesinliği artırır. ICM/MSIS ve EBJIS kriterlerinin akılcı biçimde kullanıldığı, multidisipliner bir algoritma özellikle biyofilm ilişkili düşük dereceli enfeksiyonlarda—yanlış negatifleri azaltır ve tedavi stratejilerini bireyselleştirir. Son kertede, sınıflandırma sistemlerinin ve biyobelirteç panellerinin birlikte kullanımı, erken tanı olasılığını yükselterek cerrahi kararları netleştirir, gereksiz revizyonları azaltır ve fonksiyonel sonuçları iyileştirir; bu da artroplasti bakım zincirinde hasta güvenliği ve kaynak kullanımının rasyonelleştirilmesi açısından belirleyici öneme sahiptir.

KAYNAKÇA

- Ahmed, S. S., Begum, F., Kayani, B., & Haddad, F. S. (2019). Risk factors, diagnosis and management of prosthetic joint infection after total hip arthroplasty. *Expert Review of Medical Devices*, 16(12), 1063–1070. <https://doi.org/10.1080/17434440.2019.1696673>
- Akgün, D., Müller, M., Perka, C., & Winkler, T. (2018). The serum level of c-reactive protein alone cannot be used for the diagnosis of prosthetic joint infections, especially in those caused by organisms of low virulence. *The Bone & Joint Journal*, 100-B(11), 1482–1486. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.100B11.BJJ-2018-0514.R1>
- Ali, F., Wilkinson, J. M., Cooper, J. R., Kerry, R. M., Hamer, A. J., Norman, P., & Stockley, I. (2006). Accuracy of joint aspiration for the preoperative diagnosis of infection in total hip arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*, 21(2), 221–226. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2005.05.027>
- Alijanipour, P., Adeli, B., Hansen, E. N., Chen, A. F., & Parvizi, J. (2015). Intraoperative purulence Is not reliable for diagnosing periprosthetic joint infection. *The Journal of Arthroplasty*, 30(8), 1403–1406. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2015.03.005>
- Ayoade, F., Li, D. D., Mabrouk, A., & Todd, J. R. (2023, October 14). *Periprosthetic joint infection*. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448131/>
- Azzam, K. A., Seeley, M., Ghanem, E., Austin, M. S., Purtill, J. J., & Parvizi, J. (2010). Irrigation and debridement in the management of prosthetic joint infection: Traditional indications revisited. *The Journal of Arthroplasty*, 25(7), 1022–1027. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2010.01.104>
- Benito, N., Franco, M., Ribera, A., Soriano, A., Rodriguez-Pardo, D., Sorlí, L., Fresco, G., Fernández-Sampedro, M., Dolores Del Toro, M., Guío, L., Sánchez-Rivas, E., Bahamonde, A., Riera, M., Esteban, J., Baraia-Etxaburu, J. M., Martínez-Alvarez, J., Jover-Sáenz, A., Dueñas, C., Ramos, A., Sobrino, B., ... REIPI (Spanish Network for Research in Infectious Disease) Group for the Study of Prosthetic Joint Infections. (2016). Time trends in the aetiology of

prosthetic joint infections: A multicentre cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*, 22(8), 732.e1–732.e7328. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.05.004>

- Bilgen, O., Atici, T., Durak, K., Karaeminoğullari, & Bilgen, M. S. (2001). C-reactive protein values and erythrocyte sedimentation rates after total hip and total knee arthroplasty. *The Journal of International Medical Research*, 29(1), 7–12. <https://doi.org/10.1177/147323000102900102>
- Bonanzinga, T., Ferrari, M. C., Tanzi, G., Vandenbulcke, F., Zahar, A., & Marcacci, M. (2019). The role of alpha defensin in prosthetic joint infection (PJI) diagnosis: A literature review. *EFORT Open Reviews*, 4(1), 10–13. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.4.180029>
- Bori, G., Soriano, A., García, S., Gallart, X., Mallofre, C., & Mensa, J. (2009). Neutrophils in frozen section and type of microorganism isolated at the time of resection arthroplasty for the treatment of infection. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 129(5), 591–595. <https://doi.org/10.1007/s00402-008-0679-6>
- Bottner, F., Wegner, A., Winkelmann, W., Becker, K., Erren, M., & Götze, C. (2007). Interleukin-6, procalcitonin and TNF-alpha: Markers of peri-prosthetic infection following total joint replacement. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 89(1), 94–99. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.89B1.17485>
- Carli, A. V., Abdelbary, H., Ahmadzai, N., Cheng, W., Shea, B., Hutton, B., Sniderman, J., Philip Sanders, B. S., Esmaeilisaraji, L., Skidmore, B., Gauthier-Kwan, O. Y., Bunting, A. C., Gauthier, P., Crnic, A., Logishetty, K., Moher, D., Fergusson, D., & Beaulé, P. E. (2019). Diagnostic accuracy of serum, synovial, and tissue testing for chronic periprosthetic joint infection after hip and knee replacements: A systematic review. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 101(7), 635–649. <https://doi.org/10.2106/JBJS.18.00632>
- Chen, Y., Kang, X., Tao, J., Zhang, Y., Ying, C., & Lin, W. (2019). Reliability of synovial fluid alpha-defensin and leukocyte esterase in diagnosing periprosthetic joint infection (PJI): A systematic review and meta-analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 14(1), 453. <https://doi.org/10.1186/s13018-019-1395-3>

- Chisari, E., & Parvizi, J. (2020). Accuracy of blood-tests and synovial fluid-tests in the diagnosis of periprosthetic joint infections. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 18(11), 1135–1142. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1792771>
- Christensen, D. D., Moschetti, W. E., Brown, M. G., Lucas, A. P., Jevsevar, D. S., Fillingham, Y. A., & Dartmouth Hitchcock Medical Center. (2021). Perioperative antibiotic prophylaxis: Single and 24-hour antibiotic dosages are equally effective at preventing periprosthetic joint infection in total joint arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*, 36(7S), S308–S313. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2021.02.037>
- Cipriano, C. A., Brown, N. M., Michael, A. M., Moric, M., Sporer, S. M., & Della Valle, C. J. (2012). Serum and synovial fluid analysis for diagnosing chronic periprosthetic infection in patients with inflammatory arthritis. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 94(7), 594–600. <https://doi.org/10.2106/JBJS.J.01318>
- Corvec, S., Portillo, M. E., Pasticci, B. M., Borens, O., & Trampuz, A. (2012). Epidemiology and new developments in the diagnosis of prosthetic joint infection. *The International Journal of Artificial Organs*, 35(10), 923–934. <https://doi.org/10.5301/ijao.5000168>
- Costerton, J. W., Stewart, P. S., & Greenberg, E. P. (1999). Bacterial biofilms: A common cause of persistent infections. *Science*, 284(5418), 1318–1322. <https://doi.org/10.1126/science.284.5418.1318>
- Coventry, M. B. (1975). Treatment of infections occurring in total hip surgery. *The Orthopedic Clinics of North America*, 6(4), 991–1003.
- Çakmak, S. (2016). Peroperative diagnostic methods of periprosthetic infections. *TOTBİD Dergisi*, 15(2), 108–114. <https://doi.org/10.14292/totbid.dergisi.2016.14>
- Deirmengian, C. A., Liang, L., Rosenberger, J. P., Joaquim, T. R., Gould, M. R., Citrano, P. A., & Kardos, K. W. (2018). The leukocyte esterase test strip is a poor rule-out test for periprosthetic joint infection. *The Journal of Arthroplasty*, 33(8), 2571–2574. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.03.005>

- Dudareva, M., Barrett, L., Figtree, M., Scarborough, M., Watanabe, M., Newnham, R., Wallis, R., Oakley, S., Kendrick, B., Stubbs, D., McNally, M. A., Bejon, P., Atkins, B. A., Taylor, A., & Brent, A. J. (2018). Sonication versus tissue sampling for diagnosis of prosthetic joint and other orthopedic device-related infections. *Journal of Clinical Microbiology*, 56(12), e00688-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.00688-18>
- Feldman, D. S., Lonner, J. H., Desai, P., & Zuckerman, J. D. (1995). The role of intraoperative frozen sections in revision total joint arthroplasty. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 77(12), 1807–1813. <https://doi.org/10.2106/00004623-199512000-00003>
- Fu, J., Ni, M., Chai, W., Li, X., Hao, L., & Chen, J. (2019). Synovial fluid viscosity test is promising for the diagnosis of periprosthetic joint infection. *The Journal of Arthroplasty*, 34(6), 1197–1200. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2019.02.009>
- Geirsson, A. J., Statkevicius, S., & Víkingsson, A. (2008). Septic arthritis in Iceland 1990–2002: Increasing incidence due to iatrogenic infections. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 67(5), 638–643. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.077131>
- Izakovicova, P., Borens, O., & Trampuz, A. (2019). Periprosthetic joint infection: Current concepts and outlook. *EFORT Open Reviews*, 4(7), 482–494. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.4.180092>
- Kurtz, S. M., Lau, E., Watson, H., Schmier, J. K., & Parvizi, J. (2012). Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. *The Journal of Arthroplasty*, 27(8 Suppl), 61–65.e1. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2012.02.022>
- Kurtz, S., Ong, K., Lau, E., Mowat, F., & Halpern, M. (2007). Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 89(4), 780–785. <https://doi.org/10.2106/JBJS.F.00222>
- Lee, Y. S., Lee, Y. K., Han, S. B., Nam, C. H., Parvizi, J., & Koo, K. H. (2018). Natural progress of D-dimer following total joint arthroplasty: A baseline for the diagnosis of the early postoperative infection. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 13(1), 36. <https://doi.org/10.1186/s13018-018-0730-4>

- Li, C., Renz, N., Trampuz, A., & Ojeda-Thies, C. (2020). Twenty common errors in the diagnosis and treatment of periprosthetic joint infection. *International Orthopaedics*, 44(1), 3–14. <https://doi.org/10.1007/s00264-019-04426-7>
- Malhotra, R., Dhawan, B., Garg, B., Shankar, V., & Nag, T. C. (2019). A comparison of bacterial adhesion and biofilm formation on commonly used orthopaedic metal implant materials: An in vitro study. *Indian Journal of Orthopaedics*, 53(1), 148–153. https://doi.org/10.4103/ortho.IJOrtho_66_18
- Masters, E. A., Trombetta, R. P., de Mesy Bentley, K. L., Boyce, B. F., Gill, A. L., Gill, S. R., Nishitani, K., Ishikawa, M., Morita, Y., Ito, H., Bello-Irizarry, S. N., Ninomiya, M., Brodell, J. D., Jr, Lee, C. C., Hao, S. P., Oh, I., Xie, C., Awad, H. A., Daiss, J. L., Owen, J. R., ... Muthukrishnan, G. (2019). Evolving concepts in bone infection: Redefining “biofilm,” “acute vs. chronic osteomyelitis,” “the immune proteome,” and “local antibiotic therapy.” *Bone Research*, 7, 20. <https://doi.org/10.1038/s41413-019-0061-z>
- McNally, M., Sousa, R., Wouthuyzen-Bakker, M., Chen, A. F., Soriano, A., Vogely, H. C., Clauss, M., Higuera, C. A., & Trebše, R. (2021). Infographic: The EBJIS definition of periprosthetic joint infection. *The Bone & Joint Journal*, 103-B(1), 16–17. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.103B1.BJJ-2020-2417>
- Mihalič, R., Zdovc, J., Brumat, P., & Trebše, R. (2020). Synovial fluid interleukin-6 is not superior to cell count and differential in the detection of periprosthetic joint infection. *Bone & Joint Open*, 1(12), 737–742. <https://doi.org/10.1302/2633-1462.112.BJO-2020-0166.R1>
- Mooney, J. A., Pridgen, E. M., Manasherob, R., Suh, G., Blackwell, H. E., Barron, A. E., Bollyky, P. L., Goodman, S. B., & Amanatullah, D. F. (2018). Periprosthetic bacterial biofilm and quorum sensing. *Journal of Orthopaedic Research*, 36(9), 2331–2339. <https://doi.org/10.1002/jor.24019>
- Nishitani, K., Beck, C. A., Rosenberg, A. F., Kates, S. L., Schwarz, E. M., & Daiss, J. L. (2015). A diagnostic serum antibody test for patients with *Staphylococcus aureus* osteomyelitis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 473(9), 2735–2749. <https://doi.org/10.1007/s11999-015-4354-2>

- Oh, I., Muthukrishnan, G., Ninomiya, M. J., Brodell, J. D., Jr, Smith, B. L., Lee, C. C., Gill, S. R., Beck, C. A., Schwarz, E. M., & Daiss, J. L. (2018). Tracking anti-Staphylococcus aureus antibodies produced in vivo and ex vivo during foot salvage therapy for diabetic foot infections reveals prognostic insights and evidence of diversified humoral immunity. *Infection and Immunity*, 86(12), e00629-18. <https://doi.org/10.1128/IAI.00629-18>
- Ong, K. L., Kurtz, S. M., Lau, E., Bozic, K. J., Berry, D. J., & Parvizi, J. (2009). Prosthetic joint infection risk after total hip arthroplasty in the Medicare population. *The Journal of Arthroplasty*, 24(6 Suppl), 105–109. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2009.04.027>
- Osmon, D. R., Berbari, E. F., Berendt, A. R., Lew, D., Zimmerli, W., Steckelberg, J. M., Rao, N., Hanssen, A., Wilson, W. R., & Infectious Diseases Society of America. (2013). Diagnosis and management of prosthetic joint infection: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 56(1), e1–e25. <https://doi.org/10.1093/cid/cis803>
- Pandey, R., Berendt, A. R., & Athanasou, N. A. (2000). Histological and microbiological findings in non-infected and infected revision arthroplasty tissues. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 120(10), 570–574. <https://doi.org/10.1007/s004020000174>
- Parvizi, J., Zmistowski, B., Berbari, E. F., Bauer, T. W., Springer, B. D., Della Valle, C. J., Garvin, K. L., Mont, M. A., Wongworawat, M. D., & Zalavras, C. G. (2011). New definition for periprosthetic joint infection: From the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 469(11), 2992–2994. <https://doi.org/10.1007/s11999-011-2102-9>
- Parvizi, J., Tan, T. L., Goswami, K., Higuera, C., Della Valle, C., Chen, A. F., & Shohat, N. (2018). The 2018 definition of periprosthetic hip and knee infection: An evidence-based and validated criteria. *The Journal of Arthroplasty*, 33(5), 1309–1314.e2. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.02.078>
- Parvizi, J., Gehrke, T., & Chen, A. F. (2013). Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *The Bone & Joint Journal*, 95-B(11), 1450–1452. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.95B11.33135>

- Parvizi, J., Gehrke, T., & International Consensus Group on Periprosthetic Joint Infection. (2014). Definition of periprosthetic joint infection. *The Journal of Arthroplasty*, 29(7), 1331. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2014.03.009>
- Parvizi, J., Adeli, B., Zmistowski, B., Restrepo, C., & Greenwald, A. S. (2012). Management of periprosthetic joint infection: The current knowledge: AAOS exhibit selection. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 94(14), e104. <https://doi.org/10.2106/JBJS.K.01417>
- Pellegrini, A., Legnani, C., & Meani, E. (2019). A new perspective on current prosthetic joint infection classifications: Introducing topography as a key factor affecting treatment strategy. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 139(3), 317–322. <https://doi.org/10.1007/s00402-018-3058-y>
- Pérez-Prieto, D., Portillo, M. E., Puig-Verdié, L., Alier, A., Martínez, S., Sorlí, L., Horcajada, J. P., & Monllau, J. C. (2017). C-reactive protein may misdiagnose prosthetic joint infections, particularly chronic and low-grade infections. *International Orthopaedics*, 41(7), 1315–1319. <https://doi.org/10.1007/s00264-017-3430-5>
- Qin, L., Li, F., Gong, X., Wang, J., Huang, W., & Hu, N. (2020). Combined measurement of d-dimer and c-reactive protein levels: Highly accurate for diagnosing chronic periprosthetic joint infection. *The Journal of Arthroplasty*, 35(1), 229–234. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2019.08.012>
- Renz, N., Yermak, K., Perka, C., & Trampuz, A. (2018). Alpha defensin lateral flow test for diagnosis of periprosthetic joint infection: Not a screening but a confirmatory test. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 100(9), 742–750. <https://doi.org/10.2106/JBJS.17.01005>
- Ricciardi, B. F., Muthukrishnan, G., Masters, E., Ninomiya, M., Lee, C. C., & Schwarz, E. M. (2018). Staphylococcus aureus evasion of host immunity in the setting of prosthetic joint infection: Biofilm and beyond. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*, 11(3), 389–400. <https://doi.org/10.1007/s12178-018-9501-4>
- Romanò, C. L., Manzi, G., Logoluso, N., & Romanò, D. (2012). Value of debridement and irrigation for the treatment of peri-prosthetic infections: A systematic review. *Hip International*, 22(Suppl 8), S19–S24. <https://doi.org/10.5301/HIP.2012.9566>

- Romanò, C. L., Khawashki, H. A., Benzakour, T., Bozhkova, S., Del Sel, H., Hafez, M., Johari, A., Lob, G., Sharma, H. K., Tsuchiya, H., Drago, L., & World Association against Infection in Orthopedics and Trauma (W.A.I.O.T.) Study Group on Bone and Joint Infection Definitions. (2019). The W.A.I.O.T. definition of high-grade and low-grade peri-prosthetic joint infection. *Journal of Clinical Medicine*, 8(5), 650. <https://doi.org/10.3390/jcm8050650>
- Sconfienza, L. M., Signore, A., Cassar-Pullicino, V., Cataldo, M. A., Gheysens, O., Borens, O., Trampuz, A., Wörtler, K., Petrosillo, N., Winkler, H., Vanhoenacker, F. M. H. M., Jutte, P. C., & Glaudemans, A. W. J. M. (2019). Diagnosis of peripheral bone and prosthetic joint infections: Overview on the consensus documents by the EANM, EBJIS, and ESR (with ESCMID endorsement). *European Radiology*, 29(12), 6425–6438. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06326-1>
- Shahi, A., Kheir, M. M., Tarabichi, M., Hosseinzadeh, H. R. S., Tan, T. L., & Parvizi, J. (2017). Serum D-Dimer test is promising for the diagnosis of periprosthetic joint infection and timing of reimplantation. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 99(17), 1419–1427. <https://doi.org/10.2106/JBJS.16.01395>
- Shahi, A., & Parvizi, J. (2017). The role of biomarkers in the diagnosis of periprosthetic joint infection. *EFORT Open Reviews*, 1(7), 275–278. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.1.160019>
- Shohat, N., Bauer, T., Buttarò, M., Budhiparama, N., Cashman, J., Della Valle, C. J., Drago, L., Gehrke, T., Marcelino Gomes, L. S., Goswami, K., Hailer, N. P., Han, S. B., Higuera, C. A., Inaba, Y., Jenny, J. Y., Kjaersgaard-Andersen, P., Lee, M., Llinás, A., Malizos, K., Mont, M. A., ... Zimmerli, W. (2019). Hip and knee section, what is the definition of a periprosthetic joint infection (pji) of the knee and the hip? Can the same criteria be used for both joints?: Proceedings of international consensus on orthopedic infections. *The Journal of Arthroplasty*, 34(2S), S325–S327. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.09.045>
- Shohat, N., Goswami, K., Tan, T. L., Henstenburg, B., Makar, G., Rondon, A. J., & Parvizi, J. (2019). Fever and erythema are specific findings in detecting infection following total knee arthroplasty. *Journal of Bone and Joint Infection*, 4(2), 92–98. <https://doi.org/10.7150/jbji.30088>

- Shoji, M. M., & Chen, A. F. (2020). Biofilms in periprosthetic joint infections: A review of diagnostic modalities, current treatments, and future directions. *The Journal of Knee Surgery*, 33(2), 119–131. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1701214>
- Sigmund, I. K., Holinka, J., Lang, S., Stenicka, S., Staats, K., Hobusch, G., Kubista, B., & Windhager, R. (2019). A comparative study of intraoperative frozen section and alpha defensin lateral flow test in the diagnosis of periprosthetic joint infection. *Acta Orthopaedica*, 90(2), 105–110. <https://doi.org/10.1080/17453674.2019.1567153>
- Sigmund, I. K., Holinka, J., Staats, K., Sevelde, F., Lass, R., Kubista, B., Giurea, A., & Windhager, R. (2021). Inferior performance of established and novel serum inflammatory markers in diagnosing periprosthetic joint infections. *International Orthopaedics*, 45(4), 837–846. <https://doi.org/10.1007/s00264-020-04889-z>
- Sigmund, I. K., Yeghiazaryan, L., Luger, M., Windhager, R., Sulzbacher, I., & McNally, M. A. (2023). Three to six tissue specimens for histopathological analysis are most accurate for diagnosing periprosthetic joint infection. *The Bone & Joint Journal*, 105-B(2), 158–165. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.105B2.BJJ-2022-0859.R1>
- Sigmund, I. K., Puchner, S. E., & Windhager, R. (2021). Serum inflammatory biomarkers in the diagnosis of periprosthetic joint infections. *Biomedicines*, 9(9), 1128. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9091128>
- Sigmund, I. K., McNally, M. A., Luger, M., Böhler, C., Windhager, R., & Sulzbacher, I. (2021). Diagnostic accuracy of neutrophil counts in histopathological tissue analysis in periprosthetic joint infection using the ICM, IDSA, and EBJIS criteria. *Bone & Joint Research*, 10(8), 536–547. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.108.BJR-2021-0058.R1>
- Slullitel, P. A., Oñativia, J. I., Buttaro, M. A., Sánchez, M. L., Comba, F., Zanotti, G., & Piccaluga, F. (2018). State-of-the-art diagnosis and surgical treatment of acute peri-prosthetic joint infection following primary total hip arthroplasty. *EFORT Open Reviews*, 3(7), 434–441. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.3.170032>
- Stylianakis, A., Schinas, G., Thomaidis, P. C., Papaparaskevas, J., Ziogas, D. C., Gamaletsou, M. N., Daikos, G. L., Pneumáticos, S., & Sipsas, N. V. (2018). Combination of conventional culture,

vial culture, and broad-range PCR of sonication fluid for the diagnosis of prosthetic joint infection. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 92(1), 13–18. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.04.008>

Tai, D. B. G., Patel, R., Abdel, M. P., Berbari, E. F., & Tande, A. J. (2022). Microbiology of hip and knee periprosthetic joint infections: A database study. *Clinical Microbiology and Infection*, 28(2), 255–259. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.06.006>

Tande, A. J., & Patel, R. (2014). Prosthetic joint infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 27(2), 302–345. <https://doi.org/10.1128/CMR.00111-13>

Triffault-Fillit, C., Ferry, T., Laurent, F., Pradat, P., Dupieux, C., Conrad, A., Becker, A., Lustig, S., Fessy, M. H., Chidiac, C., Valour, F., & Lyon BJI Study Group. (2019). Microbiologic epidemiology depending on time to occurrence of prosthetic joint infection: *A prospective cohort study*. *Clinical Microbiology and Infection*, 25(3), 353–358. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.04.035>

Tsukayama, D. T., Estrada, R., & Gustilo, R. B. (1996). Infection after total hip arthroplasty: A study of the treatment of one hundred and six infections. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 78(4), 512–523. <https://doi.org/10.2106/00004623-199604000-00005>

Wagenaar, F. B. M., Löwik, C. A. M., Zahar, A., Jutte, P. C., Gehrke, T., & Parvizi, J. (2019). Persistent wound drainage after total joint arthroplasty: A narrative review. *The Journal of Arthroplasty*, 34(1), 175–182. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.08.034>

Wood, J. B., Jones, L. S., Soper, N. R., Xu, M., Torres, V. J., Buddy Creech, C., & Thomsen, I. P. (2019). Serologic detection of antibodies targeting the leukocidin LukAB strongly predicts *Staphylococcus aureus* in children with invasive infection. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 8(2), 128–135. <https://doi.org/10.1093/jpids/piy017>

Wyatt, M. C., Beswick, A. D., Kunutsor, S. K., Wilson, M. J., Whitehouse, M. R., & Blom, A. W. (2016). The alpha-defensin immunoassay and leukocyte esterase colorimetric strip test for the diagnosis of periprosthetic infection: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 98(12), 992–1000. <https://doi.org/10.2106/JBJS.15.01142>

- Zheng, Q. Y., Li, R., Ni, M., Ren, P., Ji, Q. B., Sun, J. Y., Li, J. C., Chen, J. Y., & Zhang, G. Q. (2021). What is the optimal timing for reading the leukocyte esterase strip for the diagnosis of periprosthetic joint infection? *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 479(6), 1323–1330. <https://doi.org/10.1097/CORR.0000000000001609>
- Zimmerli, W., Trampuz, A., & Ochsner, P. E. (2004). Prosthetic-joint infections. *The New England Journal of Medicine*, 351(16), 1645–1654. <https://doi.org/10.1056/NEJMra040181>
- Zimmerli, W., Waldvogel, F. A., Vaudaux, P., & Nydegger, U. E. (1982). Pathogenesis of foreign body infection: Description and characteristics of an animal model. *The Journal of Infectious Diseases*, 146(4), 487–497. <https://doi.org/10.1093/infdis/146.4.487>

BÖLÜM 3: MİKROBİYOLOJİK AÇIDAN PERİPROSTETİK EKLEM ENFEKSİYONU

Uzm. Dr. Didem Özkan

GİRİŞ

Periprostetik eklem enfeksiyonlarında (PEE) doğru etken ve direnç profilinin saptanması, cerrahi strateji ve antimikrobiyal tedavinin tayininde belirleyicidir. Bu nedenle örnekleme, ön-analitik standartlara sıkı uyumla ve antibiyotiklerin mümkünse en az iki hafta kesilmesini takiben yürütülmelidir. İdeal yaklaşım; aynı anatomik bölgeden, ayrı aletlerle alınmış en az 3–6 derin doku örneği ve sinovyal sıvının eşzamanlı analizidir. Swab temelli örnekler kolonizasyonu yansıttığından tanısal değerleri düşüktür; yüzeysel veya sinüs traktı sürüntüleri ile intraoperatif kültürler arasındaki uyum sınırlıdır. Preoperatif sinovyal kültürler kronik olgularda ılımlı performans gösterirken, tanısal doğrulama çoğu kez intraoperatif çoklu doku kültürleriyle sağlanır. İnkübasyon süresinin düşük virülanslı veya yavaş üreyen patojenleri kapsayacak şekilde uzatılması, kültür-negatif olguların oranını azaltır. Çıkarılan implantın sonikasyonu (gerektiğinde vortexleme ile) biyofilm kaynaklı patojen yükünü açığa çıkararak duyarlılığı artırır; eşik değerlerin (ör. ≥ 50 CFU/mL; konsantrasyon yapıldığında ≥ 200 CFU/mL) bağlam içinde yorumlanması gerekir. Kültürlerle birlikte MALDI-TOF kütle spektrometrisi ve PCR/NGS gibi moleküler yaklaşımlar, özellikle önceden antibiyotik almış ya da kültür-negatif görünen olgularda tamamlayıcı bir rol üstlenir.

1. Swab Kültürleri

Swab kültürleri, doku kültürlerine göre daha düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir; kontaminasyon ve yanlış pozitif riski nedeniyle PEE tanısı için önerilmez (Zimmerli, Trampuz, & Ochsner, 2004; Li *et al.*, 2020; Osmon *et al.*, 2013). İntraoperatif swabların duyarlılığı %70/özgüllüğü %89, doku örneklerinin ise duyarlılığı %93/özgüllüğü %98 olarak bildirilmiştir (Aggarwal *et al.*, 2013). Ayrıca, yüzeysel yara veya sinüs traktı swabları sıklıkla kolonizanları yansıtır; örneğin sinüs swabı ile intraoperatif örnekler arasındaki korelasyon yalnızca %53 bulunmuştur (Tetreault *et al.*, 2013).

2. Swab Dışı Kültür Yöntemleri

Mikrobiyolojik analiz; preoperatif sinovyal aspirasyon, intraoperatif doku/sıvı örnekleri veya çıkarılmış implantların sonikasyonu ile yapılabilir. Kronik enfeksiyonlarda preoperatif sinovyal kültürün duyarlılığı %45–75, özgüllüğü %88–97 aralığındadır; bu nedenle tarama testi olarak uygun değildir (Li *et al.*, 2020; Carli *et al.*, 2019; Ali *et al.*, 2006; Ahmed *et al.*, 2019). İntraoperatif örneklerin analizi, preoperatif aspirasyona göre genellikle daha yüksek performans sunar

(duyarlılık %45–94, özgüllük %91–98) (Zimmerli *et al.*, 2004; Carli *et al.*, 2019; Barrack & Harris, 1993).

İnkübasyon süreleri konusunda görüş birliği tam değildir; ancak yaygın olarak aeroblar için ~4 gün, anaeroblar için ~7 gün, düşük virülanslı organizmalar için ≥ 14 gün önerilmektedir. Örneklem ve/veya uzun inkübasyona bağlı plak kontaminasyonu bildirilmiştir (Lee *et al.*, 2013).

Tanı doğrulaması, en az iki farklı örnekte aynı fenotipik mikroorganizmanın izole edilmesiyle yapılır. Tek pozitif kültür dikkatle yorumlanmalıdır: düşük virülanslı organizmalar veya yaygın kontaminantlar tek pozitifle tanıyı doğrulamaz ve çoğunlukla kontaminasyon kabul edilir. Buna karşın yüksek virülanslı organizmalar, nadir kontaminantlar ya da antimikrobiyal maruziyet öyküsü varsa tek pozitif kültür tanı lehine olabilir (Tande & Patel, 2014; McNally *et al.*, 2021).

Kültür-negatif enfeksiyonların prevalansı %5–12 olup bazı serilerde %34'e kadar bildirilmektedir; en sık neden önceden alınmış antibiyotik tedavisidir (Zimmerli *et al.*, 2004; Tande & Patel, 2014). Diğer nedenler arasında yetersiz örnek sayısı, uzun taşıma, yavaş üreyen patojenler ve mantar/mikobakteriler sayılabilir. Kültür-negatif PEE'de iki haftalık antibiyotik arası sonrası yeniden aspirasyon düşünülebilir; ayrıca daha fazla örnek alınmalı, inkübasyon uzatılmalı ve moleküler ya da biyofilmi bozan teknikler (ör. sonikasyon, ditiotreitol) eklenmelidir.

İmplant sonikasyonu, özellikle kronik enfeksiyonlarda tanısal duyarlılık/özgüllüğü artırır (Shoji & Chen, 2020). Düşük virülanslı bir mikroorganizma yalnızca tek doku kültüründe ürettiğinde, mevcut diğer kanıtlarla birlikte değerlendirilerek sonikasyon sıvısı kültürü gibi ek yöntemlere başvurulmalıdır (Osmon *et al.*, 2013; McNally *et al.*, 2021).

En yaygın sonikasyon yaklaşımı, yabancı cisimlerden bakterileri ayırmak için 1–5 dakikalık sonikasyon ve santrifüj kombinasyonudur. Konsantrasyon yapılmadığında pozitiflik eşiği ≤ 50 CFU/mL, konsantrasyon uygulandığında ≥ 200 CFU/mL enfeksiyon lehine kabul edilir (Oliva *et al.*, 2021). Sonikasyonun performansı inkübasyon süresi, önceki antibiyotik, enfeksiyon tipi (akut/kronik) ve CFU eşiği gibi değişkenlerden etkilenir. Sonikasyon sıvısından ekilen plaklar günlük kontrol edilmeli; üreme saptandığında her koloni morfolojisi için CFU sayısı standart kültür yorum kriterlerine göre raporlanmalıdır (Tablo 1) (Portillo *et al.*, 2014).

Tablo 1. Sonikasyon sıvısı kültür yorumlama kriterleri

CFU/mL	Zenginleştirme Besi Yeri	Klinik Anlamı
≥50	Pozitif	Evet
<50	Pozitif	Hayır, anaeroblar, antimikrobiyal tedavi gören hastalar veya akut PEE dışında
0	Pozitif	Hayır, anaeroblar veya antimikrobiyal tedavi gören hastalar dışında

Sonikasyon sıvısı kültürlerinin duyarlılığı, kronik PEE olgularında akut PEE'ye kıyasla daha yüksektir (Portillo & Corvec, 2020). Bunun iki olası nedeni vardır. İlki, biyofilmin olgunluğudur; kronik enfeksiyonlarda biyofilm daha olgundur ve daha fazla bakteri katmanı içerir; bu durum, sonikasyon uygulanmadan bakterilerin uzaklaştırılmasını güçleştirir (Oliva *et al.*, 2021; Jiang *et al.*, 2017). İkinci olası neden komponent yüzey alanıdır; akut enfeksiyonlarda çıkarılan komponentler sıklıkla toplam protezlere göre daha küçük yüzey alanına sahip hareketli parçalardır (Argenson *et al.*, 2019). Biyofilmin temizlenmesinde vortexleme-sonikasyon prosedürü, yalnızca vortekslemeye göre daha etkilidir. Bununla birlikte, özellikle akut PEE vakalarında yalnızca vortexleme, >1 CFU/mL eşik değeri kullanıldığında yeterli duyarlılık gösterebilir (Portillo & Corvec, 2020). Bu nedenle, sonikasyonun mevcut olmadığı durumlarda çıkarılmış bir protezde PEE tanısında sadece vortexleme yöntemi değerlendirilebilir.

3. Kültür Dışı Yöntemler

3.1.Moleküler ve Spektrometrik Yaklaşımlar

Antibiyotik tedavisi almakta olup geleneksel kültürleri negatif gelen hastalarda kültür dışı yöntemler büyük önem taşır. Bu yöntemler arasında polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) teknikleri ve yeni nesil dizileme (NGS) öne çıkar (Portillo & Corvec, 2020; Gamie *et al.*, 2022). Sonikasyon sıvısı kültürü ile PCR gibi yöntemlerin kombinasyonu, tek başına PCR'ye kıyasla daha yüksek duyarlılık ve özgüllükle patojen tanısı sağlayabilir (Portillo *et al.*, 2012; Esteban *et al.*, 2012).

MALDI-TOF MS (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization–Time-of-Flight Mass Spectrometry) ise, kültürlerden izole edilen patojenlerin hızlı ve doğru tanımlanmasında giderek vazgeçilmez bir araç hâline gelmiştir (Esteban & Gómez-Barrena, 2021). Bazı çalışmalar, MALDI-TOF MS protokollerinin pozitif kan kültürlerinden, sinovyal sıvıdan veya doku örneklerinden mikroorganizmaların doğrudan tanımlanmasında geleneksel yöntemlerle yüksek uyum gösterdiğini bildirmiştir (Curtoni *et al.*, 2017; Lallemand *et al.*, 2016; Kuo *et al.*, 2020).

3.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu Teknikleri

PCR'ın PEE tanısındaki değeri geniş kapsamlı biçimde incelenmiş olsa da, patojen DNA'sının kemik veya periprostetik doku örneklerinden izolasyonu hâlâ önemli zorluklar içermektedir (Gomez *et al.*, 2012; Mullegama *et al.*, 2019). Tablo 2, PEE tanısında uygulanan farklı PCR türlerini özetlemektedir.

Tablo 2. Periprostetik eklem enfeksiyonu tanısında uygulanan farklı PCR türleri

PCR Türü	Genel Tanım
Evrensel PCR	Mikroorganizmalarda evrensel olarak bulunan genlerin tespiti, tanımlama amacıyla sonrasında dizileme adımı gerektiren bir yöntemdir (Mullegama <i>et al.</i> , 2019; Bémer <i>et al.</i> , 2014; Marin <i>et al.</i> , 2012).
Hedeflenmiş PCR	Belirli bir mikroorganizmanın ve/veya direnç mekanizmasının spesifik tespiti amacıyla kullanılan hedefe yönelik PCR yöntemleridir (Titécat <i>et al.</i> , 2021; Cazanave <i>et al.</i> , 2012).
Multiplex PCR	Birden fazla mikroorganizma ve/veya direnç mekanizmasının aynı anda tespiti, ilgi çekici (spesifik) primerlerin eklenmesiyle mümkündür (Portillo <i>et al.</i> , 2012; Prieto-Borja <i>et al.</i> , 2017; Azad <i>et al.</i> , 2022).

Bakteriyel veya fungal DNA'yı amplifiye edebilen evrensel primerlerin kullanılmasıyla, bilinen tüm patojenler dahi tanımlanabilir. Bu prosedürün ardından tür düzeyinde tanımlama, dizileme ile yapılır; bu teknik, evrensel veya geniş aralıklı PCR (broad-range PCR) olarak da adlandırılır (Stylianakis *et al.*, 2018; Gomez *et al.*, 2012; Plouzeau *et al.*, 2015; Wang *et al.*, 2020).

Bakterilerde tür tanımlaması, genellikle 16S rRNA gen dizisinin analiziyle gerçekleştirilir. Benzer şekilde, geniş aralıklı fungal PCR için 18S, 5.8S ve 28S ribozomal alt birimlerini kodlayan genlerin korunmuş bölgeleri hedeflenir. ITS-1 ve ITS-2 bölgeleri, farklı fungal türlerin ayırımında önemli belirteçlerdir (Reller *et al.*, 2007). Bu nedenle geniş aralıklı PCR, hedeflenmiş veya çoklu PCR'ye göre daha düşük duyarlılığa sahip olsa da, daha önce enfeksiyon etkeni olarak düşünülmeyen mikroorganizmaların tanımlanmasına olanak tanır (Portillo & Corvec, 2020; Fenollar *et al.*, 2006; Jun & Jianghua, 2018).

Hedeflenmiş (spesifik) PCR yöntemleri, bilinen mikroorganizmalar için geliştirilmiş olup yüksek duyarlılık ve özgüllük değerlerine ulaşabilir. Ayrıca bu yöntemlerle antimikrobiyal direnç genleri ve

virölans faktörleri de tespit edilebilir. Multiplex PCR ise birden fazla primer setinin aynı anda farklı hedef dizileri amplifiye ettiği bir tekniktir. Bu sayede, birden fazla mikroorganizma veya direnç mekanizmasının eşzamanlı tespiti ve tanımlanması mümkündür (Titécat *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2021). PEE'lerin teşhisinde güncel moleküler yöntemler, özellikle PCR tabanlı teknikler ve yeni nesil dizileme yöntemleri, tanısal süreçte önemli avantajlar sunmaktadır. Bu ileri teknikler, geleneksel kültür yöntemleriyle zorluk yaşanan durumlar için umut vadeden çözümler getirmektedir.

3.2.1. Multiplex PCR: Tek Bir İşlemden Geniş Kapsamlı Tanı

Multiplex PCR, farklı hedeflere yönelik PCR'ların tek bir reaksiyonda birleştirilebilmesi sayesinde tanısal süreci basitleştirir; bu da zaman ve maliyet tasarrufu sağlayarak tanı süresini belirgin biçimde kısaltır (McNally ve ark., 2021; Sigmund ve ark., 2021; Kwiecien ve ark., 2017). Özellikle *Corynebacterium spp.*, *Cutibacterium (Propionibacterium) acnes*, koagülaz-negatif stafilocoklar ve diğer anaerob/düşük virölanslı organizmalar için geliştirilmiş primer panelleri bulunmaktadır; zira bu etkenler kronik veya geç PEE olgularında sık görülür (Portillo ve ark., 2012; Yang ve ark., 2021; Vasoo ve ark., 2015).

Yakın zamanda ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından eklem enfeksiyonlarına yönelik bir çoklu PCR paneli onaylanmıştır (Azad ve ark., 2022). Bu paneller, bazı anaerobları da kapsayan toplam ~39 hedefi (patojenler + direnç genleri) saptayabilmektedir. Bununla birlikte, ilgili kit *Cutibacterium acnes* ve koagülaz-negatif stafilocokları tespit edememektedir; bu sınırlılık, panelin kullanımının büyük olasılıkla akut PEE ve septik artrit şüphesine odaklanacağını düşündürmektedir (Azad ve ark., 2022).

3.2.2. Yeni Nesil Dizileme Yöntemleri: Kapsamlı Genomik Analiz

Yeni nesil dizileme (NGS), düşen maliyetler ve geniş analitik araç erişilebilirliği sayesinde mikrobiyoloji laboratuvarlarında giderek daha fazla kullanılmaktadır (Bori ve ark., 2009; Bemer ve ark., 2016; Makki ve ark., 2018). Başlıca güçlük, elde edilen karmaşık çıktının doğru yorumlanmasıdır (Dekker, 2018; Street ve ark., 2017; Thoendel ve ark., 2018). İki temel NGS yaklaşımı bulunmaktadır: hedeflenmiş NGS (tNGS) ve shotgun metagenomik NGS (sNGS) (Esteban & Gómez-Barrena, 2021; Deurenberg ve ark., 2017). Tablo 3'de, yeni nesil dizileme alanında kullanılan temel terimleri açıklamaktadır.

Tablo 3. Yeni nesil dizileme alanında kullanılan terimler

Teknoloji	Tanımlar
Yeni Nesil Dizileme	DNA parçalarının bağımsız ve eşzamanlı olarak yüksek kapasiteli, çoklu paralel dizilemesi.
Tüm Genom Dizileme	Tüm mikroorganizma genomunun analiz yöntemi.
Hedeflenmiş NGS doğrudan örnekten	Sadece genomda belirli ilgi alanlarına odaklanır. Ön dizileme DNA hazırlık adımı, hedef DNA dizilerinin amplifikasyonu veya yakalanmasını gerektirir.
Shotgun metagenomik NGS doğrudan örnekten	Hasta örneklerinden doğrudan tespit edilen tüm nükleik asitler dizilenir. Bakteriyel çeşitliliğin değerlendirilmesini ve mikroorganizmaların bolluğunun tespit edilmesini sağlar.

Bazı araştırma grupları, PEE tanısında NGS'nin rolünü araştırmıştır (Tablo 4). NGS'nin yüksek duyarlılığı nedeniyle PEE teşhisinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Ancak, literatürde bildirilen duyarlılık ve özgüllük değerleri, analiz edilen örnek türüne, uygulanan PEE tanımına ve kullanılan NGS yaklaşımına göre değişiklik göstermektedir. Tablo 4, PEE tanısında NGS kullanımını karşılaştıran dört çalışmayı özetlemektedir.

Tablo 4. Periprostetik eklem enfeksiyonu tanısında NGS kullanımını karşılaştıran çalışmalar

Referans	Yöntem	PEE Sayısı	Örnek Türü	Duyarlılık	Özgüllük
				%	%
Kildow ve ark.	tNGS	116	Sinovyal sıvı/swab	60.9	89.9
Flurin ve ark.	tNGS	47	Sonikasyon sıvısı	85	98
Cai ve ark.	sNGS	44	Periprostetik dokular	95.45	90.91
Yin ve ark.	sNGS	15	Sinovyal sıvı	93.3	90
Huang ve ark.	sNGS	49	Sinovyal sıvı	95.9	95.2
Wang ve ark.	sNGS	97	Sonikasyon sıvısı	94	95
Ivy ve ark.	sNGS	107	Sinovyal sıvı	84	100
Tarabichi ve ark.	tNGS	28	Periprostetik dokular	89.3	73
Thoendel ve ark.	sNGS	213	Sonikasyon sıvısı	74.2	93
Steet ve ark.	sNGS	97	Sonikasyon sıvısı	88	88

PEE'lerin teşhisi, geleneksel mikrobiyolojik kültürlerin yanı sıra, özellikle kültür-negatif vakalarda önem kazanan PCR ve yeni nesil dizileme gibi ileri moleküler yöntemler ile radyolojik görüntüleme

tekniklerinin entegre bir şekilde kullanılmasını gerektirir. Bu yaklaşımlar, tanıda doğruluğu artırarak etkili tedavi stratejilerinin belirlenmesine olanak tanır.

Farklı araştırma grupları tarafından bildirilen duyarlılıklar %61 ile %95'in üzerinde değişiklik göstermektedir. Her grup farklı doku işleme ve sonikasyon prosedürleri kullanmış, ayrıca PEE tanımlarında farklılık göstermiştir; bu nedenle sonuçların karşılaştırılması güçtür. Moleküler yöntemlerin dezavantajları arasında ölü bakteri DNA'sının tespiti, kontaminasyon riski ve polimikrobiyal enfeksiyonlarda tüm mikroorganizmaların tam olarak tanımlanamaması yer almaktadır (Tarabichi *et al.*, 2018).

Bununla birlikte, NGS maliyetlerinde son yıllarda yaşanan dramatik düşüş, bu yöntemin klinik kullanımı açısından giderek daha elverişli hale gelmesini sağlamıştır. Özellikle kültür-negatif vakalarda PEE tanısı için potansiyel bir araç olması nedeniyle, önümüzdeki yıllarda mikrobiyoloji laboratuvarlarında kullanımının yaygınlaşması beklenmektedir (Kato *et al.*, 2023).

SONUÇ

PEE'nin mikrobiyolojik tanısı, tek bir testten ziyade standardize örnekleme, yeterli sayıda derin doku kültürü, uzatılmış inkübasyon ve gerektiğinde implant sonikasyonunun entegre edildiği çok aşamalı bir algoritmayı gerektirir. Tek pozitif kültürlerin olası kontaminasyon açısından dikkatli yorumlanması, en az iki uyumlu izolattan elde edilen kanıtın ise 'doğrulayıcı' kabul edilmesi esastır. Biyofilm varlığında duyarlılığı artırmak için sonikasyon/vortexleme iş akışları ve MALDI-TOF ile hızlı tür tanımlaması, tedaviye erken yön verir. PCR (hedefe yönelik ve çoklu paneller) ve yeni nesil dizileme (tNGS/sNGS) kültür-negatif, önceden antibiyotik almış veya polimikrobiyal şüpheli olgularda değerli olmakla birlikte; ölü DNA, kontaminasyon ve yorumlama zorlukları nedeniyle klinik, histopatolojik ve cerrahi bulgularla birlikte değerlendirilmelidir. Sonuç olarak, antimikrobiyal duyarlılık verilerinin akılcı antibiyotik yönetimiyle birleştirildiği, mikrobiyoloji–ortopedi–enfeksiyon hastalıkları ekiplerinin ortak karar verdiği yapılandırılmış bir tanısal yaklaşım, hem yanlış-negatifleri azaltır hem de hasta sonuçlarını iyileştirir.

KAYNAKÇA

- Aggarwal, V. K., Higuera, C., Deirmengian, G., Parvizi, J., & Austin, M. S. (2013). Swab cultures are not as effective as tissue cultures for diagnosis of periprosthetic joint infection. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 471(10), 3196–3203. <https://doi.org/10.1007/s11999-013-2974-y>
- Ahmed, S. S., Begum, F., Kayani, B., & Haddad, F. S. (2019). Risk factors, diagnosis and management of prosthetic joint infection after total hip arthroplasty. *Expert Review of Medical Devices*, 16(12), 1063–1070. <https://doi.org/10.1080/17434440.2019.1696673>
- Ali, F., Wilkinson, J. M., Cooper, J. R., Kerry, R. M., Hamer, A. J., Norman, P., & Stockley, I. (2006). Accuracy of joint aspiration for the preoperative diagnosis of infection in total hip arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*, 21(2), 221–226. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2005.05.027>
- Argenson, J. N., Arndt, M., Babis, G., ... Zmistowski, B. (2019). Hip and knee section, treatment, debridement and retention of implant: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *The Journal of Arthroplasty*, 34(2S), S399–S419. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.09.025>
- Azad, M. A., Wolf, M. J., Strasburg, A. P., ... Patel, R. (2022). Comparison of the BioFire joint infection panel to 16s ribosomal RNA gene-based targeted metagenomic sequencing for testing synovial fluid from patients with knee arthroplasty failure. *Journal of Clinical Microbiology*, 60(12), e0112622. <https://doi.org/10.1128/jcm.01126-22>
- Barrack, R. L., & Harris, W. H. (1993). The value of aspiration of the hip joint before revision total hip arthroplasty. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 75(1), 66–76. <https://doi.org/10.2106/00004623-199301000-00010>
- Bémer, P., Plouzeau, C., Tandé, D., ... Centre de Référence des Infections Ostéo-articulaires du Grand Ouest (CRIOGO) Study Team (2014). Evaluation of 16S rRNA gene PCR sensitivity and specificity for diagnosis of prosthetic joint infection: A prospective multicenter cross-sectional study. *Journal of Clinical Microbiology*, 52(10), 3583–3589. <https://doi.org/10.1128/JCM.01459-14>

- Bémer, P., Léger, J., Tandé, D., ... CRIOGO Study Team (2016). How many samples and how many culture media to diagnose a prosthetic joint infection: A clinical and microbiological prospective multicenter study. *Journal of Clinical Microbiology*, 54(2), 385–391. <https://doi.org/10.1128/JCM.02497-15>
- Bori, G., Soriano, A., García, S., Gallart, X., Mallofre, C., & Mensa, J. (2009). Neutrophils in frozen section and type of microorganism isolated at the time of resection arthroplasty for the treatment of infection. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 129(5), 591–595. <https://doi.org/10.1007/s00402-008-0679-6>
- Cai, Y., Fang, X., Chen, Y., Huang, Z., Zhang, C., Li, W., Yang, B., & Zhang, W. (2020). Metagenomic next generation sequencing improves diagnosis of prosthetic joint infection by detecting the presence of bacteria in periprosthetic tissues. *International Journal of Infectious Diseases*, 96, 573–578. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.125>
- Carli, A. V., Abdelbary, H., Ahmadzai, N., Cheng, W., Shea, B., Hutton, B., Sniderman, J., ... & Beaulé, P. E. (2019). Diagnostic accuracy of serum, synovial, and tissue testing for chronic periprosthetic joint infection after hip and knee replacements: A systematic review. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 101(7), 635–649. <https://doi.org/10.2106/JBJS.18.00632>
- Cazanave, C., Greenwood-Quaintance, K. E., Hanssen, A. D., & Patel, R. (2012). *Corynebacterium* prosthetic joint infection. *Journal of Clinical Microbiology*, 50(5), 1518–1523. <https://doi.org/10.1128/JCM.06439-11>
- Curtoni, A., Cipriani, R., Marra, E. S., Barbui, A. M., Cavallo, R., & Costa, C. (2017). Rapid identification of microorganisms from positive blood culture by MALDI-TOF MS after short-term incubation on solid medium. *Current Microbiology*, 74(1), 97–102. <https://doi.org/10.1007/s00284-016-1161-2>
- Dekker, J. P. (2018). Metagenomics for clinical infectious disease diagnostics steps closer to reality. *Journal of Clinical Microbiology*, 56(9), e00850-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.00850-18>
- Deurenberg, R. H., Bathoorn, E., Chlebowicz, M. A., Couto, N., Ferdous, M., García-Cobos, S., ... & Rossen, J. W. (2017). Application of next generation sequencing in clinical microbiology and infection prevention. *Journal of Biotechnology*, 243, 16–24. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2016.12.022>

- Esteban, J., Alonso-Rodriguez, N., del-Prado, G., Ortiz-Pérez, A., Molina-Manso, D., Cordero-Ampuero, J., ... & Gómez-Barrena, E. (2012). PCR-hybridization after sonication improves diagnosis of implant-related infection. *Acta Orthopaedica*, 83(3), 299–304. <https://doi.org/10.3109/17453674.2012.693019>
- Esteban, J., & Gómez-Barrena, E. (2021). An update about molecular biology techniques to detect orthopaedic implant-related infections. *EFORT Open Reviews*, 6(2), 93–100. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.6.200118>
- Fenollar, F., Roux, V., Stein, A., Drancourt, M., & Raoult, D. (2006). Analysis of 525 samples to determine the usefulness of PCR amplification and sequencing of the 16S rRNA gene for diagnosis of bone and joint infections. *Journal of Clinical Microbiology*, 44(3), 1018–1028. <https://doi.org/10.1128/JCM.44.3.1018-1028.2006>
- Flurin, L., Wolf, M. J., Greenwood-Quaintance, K. E., Sanchez-Sotelo, J., & Patel, R. (2021). Targeted next generation sequencing for elbow periprosthetic joint infection diagnosis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 101(2), 115448. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2021.115448>
- Gamie, Z., Karthikappallil, D., Gamie, E., Stamiris, S., Kenanidis, E., & Tsiridis, E. (2022). Molecular sequencing technologies in the diagnosis and management of prosthetic joint infections. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 22(6), 603–624. <https://doi.org/10.1080/14737159.2021.1894929>
- Gomez, E., Cazanave, C., Cunningham, S. A., Greenwood-Quaintance, K. E., Steckelberg, J. M., Uhl, J. R., ... & Patel, R. (2012). Prosthetic joint infection diagnosis using broad-range PCR of biofilms dislodged from knee and hip arthroplasty surfaces using sonication. *Journal of Clinical Microbiology*, 50(11), 3501–3508. <https://doi.org/10.1128/JCM.00834-12>
- Huang, Z., Fang, X., Li, W., Yang, B., & Zhang, W. (2020). Comparison of broad-range polymerase chain reaction and metagenomic next-generation sequencing for the diagnosis of prosthetic joint infection. *International Journal of Infectious Diseases*, 95, 8–12. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.055>
- Ivy, M. I., Thoendel, M. J., Jeraldo, P. R., Greenwood-Quaintance, K. E., Hanssen, A. D., Abdel, M. P., ... & Patel, R. (2018). Direct detection and identification of prosthetic joint infection

- pathogens in synovial fluid by metagenomic shotgun sequencing. *Journal of Clinical Microbiology*, 56(9), e00402-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.00402-18>
- Jiang, S., Chen, S., Zhang, C., Zhao, X., Huang, X., & Cai, Z. (2017). Effect of the biofilm age and starvation on acid tolerance of biofilm formed by streptococcus mutans isolated from caries-active and caries-free adults. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(4), 713. <https://doi.org/10.3390/ijms18040713>
- Jun, Y., & Jianghua, L. (2018). Diagnosis of periprosthetic joint infection using polymerase chain reaction: An updated systematic review and meta-analysis. *Surgical Infections*, 19(6), 555–565. <https://doi.org/10.1089/sur.2018.014>
- Kato, H., Hagihara, M., Asai, N., Umemura, T., Hirai, J., Yamagishi, Y., Iwamoto, T., & Mikamo, H. (2023). Comparison of microbial detection rates in microbial culture methods versus next-generation sequencing in patients with prosthetic joint infection: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 18(1), 604. <https://doi.org/10.1186/s13018-023-03973-5>
- Kildow, B. J., Ryan, S. P., Danilkowicz, R., Lazarides, A. L., Penrose, C., Bolognesi, M. P., Jiranek, W., & Seyler, T. M. (2021). Next-generation sequencing not superior to culture in periprosthetic joint infection diagnosis. *The Bone & Joint Journal*, 103-B(1), 26–31. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.103B1.BJJ-2020-0017.R3R1>
- Kuo, F. C., Chien, C. C., Lee, M. S., Wang, J. W., Lin, P. C., & Lee, C. H. (2020). Rapid diagnosis of periprosthetic joint infection from synovial fluid in blood culture bottles by direct matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *PLOS ONE*, 15(9), e0239290. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239290>
- Kwiecien, G., George, J., Klika, A. K., Zhang, Y., Bauer, T. W., & Rueda, C. A. (2017). Intraoperative frozen section histology: Matched for Musculoskeletal Infection Society criteria. *The Journal of Arthroplasty*, 32(1), 223–227. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2016.06.019>
- Lallemant, E., Coiffier, G., Arvieux, C., Brillet, E., Guggenbuhl, P., & Jolivet-Gougeon, A. (2016). MALDI-TOF MS performance compared to direct examination, culture, and 16S rDNA PCR for the rapid diagnosis of bone and joint infections. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 35(5), 857–866. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2608-x>

- Lee, Y. K., Lee, K. H., Nho, J. H., Ha, Y. C., & Koo, K. H. (2013). Retaining well-fixed cementless stem in the treatment of infected hip arthroplasty. *Acta Orthopaedica*, 84(3), 260–264. <https://doi.org/10.3109/17453674.2013.795830>
- Li, C., Renz, N., Trampuz, A., & Ojeda-Thies, C. (2020). Twenty common errors in the diagnosis and treatment of periprosthetic joint infection. *International Orthopaedics*, 44(1), 3–14. <https://doi.org/10.1007/s00264-019-04426-7>
- Makki, D., Abdalla, S., El Gamal, T. A., Harvey, D., Jackson, G., & Platt, S. (2018). Is it necessary to change instruments between sampling sites when taking multiple tissue specimens in musculoskeletal infections? *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 100(7), 563–565. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2018.0097>
- Marín, M., Garcia-Lechuz, J. M., Alonso, P., Villanueva, M., Alcalá, L., Gimeno, M., ... & Bouza, E. (2012). Role of universal 16S rRNA gene PCR and sequencing in diagnosis of prosthetic joint infection. *Journal of Clinical Microbiology*, 50(3), 583–589. <https://doi.org/10.1128/JCM.00170-11>
- McNally, M., Sousa, R., Wouthuyzen-Bakker, M., Chen, A. F., Soriano, A., Vogely, H. C., Clauss, M., Higuera, C. A., & Trebše, R. (2021). The EBJIS definition of periprosthetic joint infection. *The Bone & Joint Journal*, 103-B(1), 18–25. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.103B1.BJJ-2020-1381.R1>
- Mullegama, S. V., Alberti, M. O., Au, C., Li, Y., Toy, T., Tomasian, V., & Xian, R. R. (2019). Nucleic acid extraction from human biological samples. *Methods in Molecular Biology*, 1897, 359–383. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8935-5_30
- Oliva, A., Miele, M. C., Al Ismail, D., Di Timoteo, F., De Angelis, M., Rosa, L., Cutone, A., Venditti, M., Mascellino, M. T., Valenti, P., & Mastroianni, C. M. (2021). Challenges in the microbiological diagnosis of implant-associated infections: A summary of the current knowledge. *Frontiers in Microbiology*, 12, 750460. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.750460>
- Osmon, D. R., Berbari, E. F., Berendt, A. R., Lew, D., Zimmerli, W., Steckelberg, J. M., Rao, N., Hanssen, A., Wilson, W. R., & Infectious Diseases Society of America. (2013). Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious

Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 56(1), e1–e25.
<https://doi.org/10.1093/cid/cis803>

Osmon, D. R., Berbari, E. F., Berendt, A. R., Lew, D., Zimmerli, W., Steckelberg, J. M., Rao, N., Hanssen, A., Wilson, W. R., & Infectious Diseases Society of America. (2013). Executive summary: Diagnosis and management of prosthetic joint infection. *Clinical Infectious Diseases*, 56(1), 1–10. <https://doi.org/10.1093/cid/cis966>

Petti, C. A. (2007). Detection and identification of microorganisms by gene amplification and sequencing. *Clinical Infectious Diseases*, 44(8), 1108–1114. <https://doi.org/10.1086/512818>

Plouzeau, C., Bémer, P., Valentin, A. S., Héry-Arnaud, G., Tandé, D., Jolivet-Gougeon, A., ... & CRIOGO Study Team. (2015). First experience of a multicenter external quality assessment of molecular 16S rRNA gene detection in bone and joint infections. *Journal of Clinical Microbiology*, 53(2), 419–424. <https://doi.org/10.1128/JCM.02413-14>

Portillo, M. E., Salvadó, M., Sorli, L., Alier, A., Martínez, S., Trampuz, A., Gómez, J., Puig, L., & Horcajada, J. P. (2012). Multiplex PCR of sonication fluid accurately differentiates between prosthetic joint infection and aseptic failure. *The Journal of Infection*, 65(6), 541–548. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.08.018>

Portillo, M. E., Salvadó, M., Trampuz, A., Plasencia, V., Rodríguez-Villasante, M., Sorli, L., Puig, L., & Horcajada, J. P. (2013). Sonication versus vortexing of implants for diagnosis of prosthetic joint infection. *Journal of Clinical Microbiology*, 51(2), 591–594. <https://doi.org/10.1128/JCM.02482-12>

Portillo, M. E., Salvadó, M., Alier, A., Martínez, S., Sorli, L., Horcajada, J. P., & Puig, L. (2014). Advantages of sonication fluid culture for the diagnosis of prosthetic joint infection. *The Journal of Infection*, 69(1), 35–41. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2014.03.002>

Prieto-Borja, L., Rodríguez-Sevilla, G., Auñón, A., Pérez-Jorge, C., Sandoval, E., García-Cañete, J., ... & Esteban, J. (2017). Evaluation of a commercial multiplex PCR (Unyvero i60®) designed for the diagnosis of bone and joint infections using prosthetic-joint sonication. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 35(4), 236–242. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2016.09.007>

- Sconfienza, L. M., Signore, A., Cassar-Pullicino, V., Cataldo, M. A., Gheysens, O., Borens, O., ... & Glaudemans, A. W. J. M. (2019). Diagnosis of peripheral bone and prosthetic joint infections: Overview on the consensus documents by the EANM, EBJIS, and ESR (with ESCMID endorsement). *European Radiology*, 29(12), 6425–6438. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06326-1>
- Shoji, M. M., & Chen, A. F. (2020). Biofilms in periprosthetic joint infections: A review of diagnostic modalities, current treatments, and future directions. *The Journal of Knee Surgery*, 33(2), 119–131. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1701214>
- Sigmund, I. K., McNally, M. A., Luger, M., Böhler, C., Windhager, R., & Sulzbacher, I. (2021). Diagnostic accuracy of neutrophil counts in histopathological tissue analysis in periprosthetic joint infection using the ICM, IDSA, and EBJIS criteria. *Bone & Joint Research*, 10(8), 536–547. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.108.BJR-2021-0058.R1>
- Street, T. L., Sanderson, N. D., Atkins, B. L., Brent, A. J., Cole, K., Foster, D., ... & Eyre, D. W. (2017). Molecular diagnosis of orthopedic-device-related infection directly from sonication fluid by metagenomic sequencing. *Journal of Clinical Microbiology*, 55(8), 2334–2347. <https://doi.org/10.1128/JCM.00462-17>
- Stylianakis, A., Schinas, G., Thomaidis, P. C., Papaparaskevas, J., Ziogas, D. C., Gamaletsou, M. N., ... & Sipsas, N. V. (2018). Combination of conventional culture, vial culture, and broad-range PCR of sonication fluid for the diagnosis of prosthetic joint infection. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 92(1), 13–18. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.04.008>
- Tande, A. J., & Patel, R. (2014). Prosthetic joint infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 27(2), 302–345. <https://doi.org/10.1128/CMR.00111-13>
- Tarabichi, M., Shohat, N., Goswami, K., Alvand, A., Silibovsky, R., Belden, K., & Parvizi, J. (2018). Diagnosis of periprosthetic joint infection: The potential of next-generation sequencing. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 100(2), 147–154. <https://doi.org/10.2106/JBJS.17.00454>
- Tetreault, M. W., Wetters, N. G., Aggarwal, V. K., Moric, M., Segreti, J., Huddleston, J. I., Parvizi, J., & Della Valle, C. J. (2013). Should draining wounds and sinuses associated with hip and knee arthroplasties be cultured? *The Journal of Arthroplasty*, 28(8 Suppl), 133–136. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2013.04.057>

- Thoendel, M. J., Jeraldo, P. R., Greenwood-Quaintance, K. E., Yao, J. Z., Chia, N., Hanssen, A. D., Abdel, M. P., & Patel, R. (2018). Identification of prosthetic joint infection pathogens using a shotgun metagenomics approach. *Clinical Infectious Diseases*, 67(9), 1333–1340. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy303>
- Titécat, M., Loïez, C., Demaeght, F., Leclerc, J. T., Martin, T., Dezèque, H., Migaud, H., & Senneville, E. (2021). Challenging methicillin resistance detection in bone and joint infections: Focus on the MRSA/SA SSTI® strategy. *Frontiers in Medicine*, 8, 553965. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.553965>
- Vasoo, S., Cunningham, S. A., Greenwood-Quaintance, K. E., Mandrekar, J. N., Hanssen, A. D., Abdel, M. P., Osmon, D. R., Berbari, E. F., & Patel, R. (2015). Evaluation of the FilmArray blood culture ID panel on biofilms dislodged from explanted arthroplasties for prosthetic joint infection diagnosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 53(8), 2790–2792. <https://doi.org/10.1128/JCM.01333-15>
- Wang, C. X., Huang, Z., Fang, X., Li, W., Yang, B., & Zhang, W. (2020). Comparison of broad-range polymerase chain reaction and metagenomic next-generation sequencing for the diagnosis of prosthetic joint infection. *International Journal of Infectious Diseases*, 95, 8–12. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.055>
- Wang, C., Huang, Z., Li, W., Fang, X., & Zhang, W. (2020). Can metagenomic next-generation sequencing identify the pathogens responsible for culture-negative prosthetic joint infection? *BMC Infectious Diseases*, 20(1), 253. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-04955-2>
- Yang, F., Choe, H., Kobayashi, N., Tezuka, T., Oba, M., Miyamae, Y., Morita, A., Abe, K., & Inaba, Y. (2021). An automated real-time PCR assay for synovial fluid improves the preoperative etiological diagnosis of periprosthetic joint infection and septic arthritis. *Journal of Orthopaedic Research*, 39(2), 348–355. <https://doi.org/10.1002/jor.24959>
- Yin, H., Xu, D., & Wang, D. (2021). Diagnostic value of next-generation sequencing to detect periprosthetic joint infection. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 22(1), 252. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04116-9>
- Zimmerli, W., Trampuz, A., & Ochsner, P. E. (2004). Prosthetic-joint infections. *The New England Journal of Medicine*, 351(16), 1645–1654. <https://doi.org/10.1056/NEJMra040181>

BÖLÜM 4: PERİPROSTETİK EKLEM ENFEKSİYONU RADYOLOJİSİ

Prof.Dr. Murat Aral

Doç. Dr. Ayfer Bakır

GİRİŞ

Periprostetik eklem enfeksiyonunun (PEE) tanısında radyolojik yöntemler, klinik ve mikrobiyolojik bulguların desteklenmesinde kritik öneme sahiptir. Her ne kadar doğrudan patojen tespiti sağlamasalar da, görüntüleme yöntemleri protez çevresindeki inflamatuvar, destrüktif veya yeniden şekillenen morfolojik değişikliklerin değerlendirilmesine olanak tanır. Düz radyografi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve nükleer tıp temelli yöntemler (kemik sintigrafisi, beyaz kan hücresi sintigrafisi ve PET-CT) enfeksiyonun hem varlığını hem de yayılımını belirlemede birbirini tamamlayan araçlardır. Görüntüleme bulgularının tanısal değeri, kullanılan yöntemin duyarlılığı, özgüllüğü ve postoperatif dönemle ilişkili fizyolojik değişikliklerin doğru yorumlanmasına bağlıdır. Bu nedenle, görüntüleme bulgularının klinik, laboratuvar ve mikrobiyolojik verilerle entegrasyonu, yanlış pozitif ve negatif sonuçların önlenmesinde belirleyici rol oynar.

1. Düz Radyografi

PEE durumunda, konvansiyonel radyografi öncelikli olarak yapılmalıdır; zira implant çevresindeki kemik yapıyı değerlendirebilir (Sconfienza *et al.*, 2019; Romanò *et al.*, 2020). Ancak, X-ray'in enfeksiyon tanısındaki duyarlılığı ve özgüllüğü oldukça düşüktür (sırasıyla %14 ve %28–70) (Gemmel *et al.*, 2012; Signore *et al.*, 2019).

2. Ultrasonografi (US)

US'in PEE'yi tespit etmedeki rolü tartışmalıdır; çünkü duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür (Sconfienza *et al.*, 2019; Signore *et al.*, 2019). Yine de US, protez çevresindeki sıvı birikimlerini ve eklem efüzyonlarını tanımlamada kullanışlıdır ve eklem aspirasyonu veya biyopsisi için rehberlik edebilir (Gemmel *et al.*, 2012; Love *et al.*, 2009).

3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

BT, periartiküler sıvı birikimleri, eklem efüzyonu ve sinüs traktı dahil olmak üzere periprostetik dokulardaki enfeksiyon bulgularını değerlendirmeyi sağlar (Sconfienza *et al.*, 2019; Kwee & Kwee, 2020). Cyteval *et al.* (2002), BT görüntülemesinde kapsül distansiyonunun tespitinin yüksek

duyarlılık (%83) ve özgüllük (%96) gösterdiğini; PEE tanısında doğruluk oranının %94 olduğunu bildirmiştir. Ayrıca periprostetik doku değişikliklerinin varlığı %89 doğruluk oranı ile, duyarlılık ve özgüllük oranları sırasıyla %100 ve %87'dir. Yumuşak doku birikimleri ve periostal reaksiyon, düşük duyarlılık (sırasıyla %41 ve %16) ancak yüksek özgüllük göstermektedir (Cyteval *et al.*, 2002). BT aynı zamanda aspirasyon prosedürüne rehberlik edebilir.

4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), BT'ye göre periprostetik yumuşak doku anormalliklerinde daha yüksek çözünürlük sağlar ve MRG'nin duyarlılığı %78 ile %95, özgüllüğü ise %86 ile %97 arasında değişmektedir (Sconfienza *et al.*, 2019; Romanò *et al.*, 2020; Galley *et al.*, 2020). MRG, periostal reaksiyon, kapsüler ve intramusküler ödemleri tespit etmede yüksek doğruluk gösterir. Galley ve arkadaşları (2020), PEE ile kontrol grupları arasındaki farkın, periostal reaksiyon, kapsüler ödem, subkutan ve intramusküler ödem ile cerrahi yaklaşım alanındaki subkutan sıvı birikimi açısından anlamlı olduğunu bildirmiştir. Aynı araştırmacılar, periostal reaksiyon, kapsüler ve intramusküler ödemlerin PEE tanısında en önemli bulgular olduğunu belirtmiş; bu bulguların duyarlılıklarının sırasıyla %78, %83 ve %95, özgüllüklerinin ise %90, %95 ve %86 olduğunu raporlamışlardır. Doğruluk oranları ise sırasıyla %86, %91 ve %89 olarak saptanmıştır (Galley *et al.*, 2020).

5. Kemik Sintigrafisi

Üç fazlı kemik sintigrafisi, periprostetik eklem enfeksiyonunu (PEE) değerlendirmek için en sık kullanılan görüntüleme tekniklerinden biridir. Anaerobik patojenlerin, özellikle *Cutibacterium* (*Propionibacterium*) *acnes* ve diğer düşük virülanslı mikroorganizmaların tespiti için inkübasyon süresinin en az 14 gün olması durumunda duyarlılığın arttığı bildirilmiştir (Blanc *et al.*, 2019). Ancak, inkübasyon süresinin uzatılması kontaminasyon riskini artırabilir; Schäfer ve arkadaşları (2008), kontaminantların %52'sinin ilk 7 gün içinde ürediğini rapor etmiştir. Kemik sintigrafisi, genellikle düşük pre-test olasılığı olan hastalarda enfeksiyonu dışlamak amacıyla başlangıç tarama yöntemi olarak kullanılmaktadır (Romanò *et al.*, 2020; Signore *et al.*, 2019; Love *et al.*, 2009). Pozitif üç fazlı kemik sintigrafisi sonucunda, tanısal doğruluğu artırmak amacıyla etiketli lökosit sintigrafisi yapılması önerilmektedir. Bu yöntemin duyarlılığı yaklaşık %80, özgüllüğü ise %99.5 olarak bildirilmiştir (Love *et al.*, 2009).

6. Beyaz Kan Hücresi Sintigrafisi

Beyaz kan hücresi (WBC) sintigrafisi, nötrofil aracılı enfeksiyon süreçlerinin tanısında altın standart teknik olarak kabul edilmektedir (Romanò *et al.*, 2020). Bu görüntüleme yöntemi, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olup, negatif prediktif değeri %92–100 ve tanısal doğruluk oranı %83–98 arasında değişmektedir (Sconfienza *et al.*, 2019; Gemmel *et al.*, 2012). Yüksek negatif prediktif değeri sayesinde, negatif bir WBC taraması PEE'yi dışlamak için yeterli kabul edilmektedir (Romanò *et al.*, 2020).

Bununla birlikte, bazı araştırmalarda WBC sintigrafisinin hem düşük duyarlılık hem de özgüllüğe sahip olabileceği bildirilmiştir (Love *et al.*, 2009). Bu durumun, kronik veya düşük dereceli enfeksiyonlar ile önceden uygulanmış antibiyotik tedavisinin etkilerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, bu yöntemin sınırlamaları arasında yüksek maliyet, uzun işlem süresi ve enfekte kan ürünlerinin potansiyel biyolojik riskleri yer almaktadır. WBC sintigrafisinin kemik iliği görüntüleme veya tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT/CT) ile kombinasyonu, doğruluk oranlarını %83–98 aralığına yükselterek enfeksiyonun lokalizasyonu ve yayılımının değerlendirilmesinde klinik değeri artırmaktadır (Sconfienza *et al.*, 2019; Romanò *et al.*, 2020).

7. Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi

PET-CT, periprostetik eklem enfeksiyonu (PEE) tespitinde hızlı bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır. Bildirilen duyarlılığı %82–86, özgüllüğü %86–87 olup, yüksek bir negatif prediktif değere sahiptir (Kwee & Kwee, 2020). Ancak aseptik gevşeme ve erken postoperatif dönemdeki fizyolojik alımlar nedeniyle yanlış pozitif sonuçlar meydana gelebilir; bu durum özellikle postoperatif ilk üç ayı kapsamaktadır (Kwee & Kwee, 2020).

PET-CT'nin duyarlılık ve özgüllük değerleri yüksek değişkenlik göstermekte olup, duyarlılık %33–95, özgüllük %39–96 arasında değişmektedir (Romanò *et al.*, 2020). PET-CT'yi doğrudan WBC sintigrafisi ile karşılaştıran çalışmalar, PET-CT'nin daha yüksek duyarlılığa ancak daha düşük özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir. PET-CT'nin genel tanısal doğruluğu %65–90 iken, WBC taramasının %70–95 arasında olduğu bildirilmiştir (Glaudemans *et al.*, 2018).

Sconfienza ve arkadaşları (2019), WBC sintigrafisinin protez implantasyonundan sonraki iki yıl içinde, üç fazlı kemik sintigrafisi veya FDG-PET'in ise iki yıldan sonra enfeksiyon şüphesi varsa yapılması gerektiğini önermiştir. Romanò ve arkadaşları (2020) ise, düşük pre-test olasılığı bulunan hastalarda kemik sintigrafisi ve FDG-PET'in kullanılmasını; yüksek enfeksiyon şüphesi olan veya

aseptik/septik gevşeme ayrımı gereken durumlarda ise WBC sintigrafisinin tercih edilmesini önermiştir (Sconfienza *et al.*, 2019; Romanò *et al.*, 2020; Verberne *et al.*, 2016).

SONUÇ

PEE'nin radyolojik değerlendirmesi, tanısal zincirin vazgeçilmez bir parçasıdır. Düz radyografi, temel yapısal inceleme için ilk basamak olsa da, ileri yöntemler enfeksiyonun ayrıntılı morfolojik ve metabolik karakterizasyonunu sağlar. MRG'nin yumuşak doku çözünürlüğü, BT'nin kemik yapıları değerlendirme kabiliyeti ve nükleer tıp yöntemlerinin fizyolojik aktiviteyi yansıtırma gücü bir arada kullanıldığında tanısal doğruluk artar. Üç fazlı kemik sintigrafisi, WBC sintigrafisi ve FDG-PET/CT kombinasyonları, özellikle aseptik gevşeme–enfeksiyon ayrımında yüksek özgüllük sunar. Görüntüleme algoritmasının seçiminde; cerrahi zamanlama, protez tipi, önceki enfeksiyon öyküsü ve klinik şüphe düzeyi göz önünde bulundurulmalıdır. Sonuç olarak, radyolojik yöntemlerin multidisipliner yaklaşımla yorumlanması, periprostetik eklem enfeksiyonlarının erken tanısı ve etkin tedavi planlamasında vazgeçilmezdir.

KAYNAKÇA

- Blanc, P., Bonnet, E., Giordano, G., Monteil, J., Salabert, A. S., & Payoux, P. (2019). The use of labelled leucocyte scintigraphy to evaluate chronic periprosthetic joint infections: A retrospective multicentre study on 168 patients. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 38(9), 1625–1631. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03587-y>
- Cyteval, C., Hamm, V., Sarraière, M. P., Lopez, F. M., Maury, P., & Taourel, P. (2002). Painful infection at the site of hip prosthesis: CT imaging. *Radiology*, 224(2), 477–483. <https://doi.org/10.1148/radiol.2242010989>
- Galley, J., Sutter, R., Stern, C., Filli, L., Rahm, S., & Pfirrmann, C. W. A. (2020). Diagnosis of periprosthetic hip joint infection using MRI with metal artifact reduction at 1.5 T. *Radiology*, 296(1), 98–108. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020191901>
- Gemmel, F., Van den Wyngaert, H., Love, C., Welling, M. M., Gemmel, P., & Palestro, C. J. (2012). Prosthetic joint infections: Radionuclide state-of-the-art imaging. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 39(5), 892–909. <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2062-7>
- Glaudemans, A. W., Prandini, N., DI Girolamo, M., Argento, G., Lauri, C., Lazzeri, E., Muto, M., Sconfienza, L. M., & Signore, A. (2018). Hybrid imaging of musculoskeletal infections. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 62(1), 3–13. <https://doi.org/10.23736/S1824-4785.17.03045-X>
- Kwee, R. M., & Kwee, T. C. (2020). ¹⁸F-FDG PET for diagnosing infections in prosthetic Joints. *PET Clinics*, 15(2), 197–205. <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2019.11.005>
- Love, C., Marwin, S. E., & Palestro, C. J. (2009). Nuclear medicine and the infected joint replacement. *Seminars in Nuclear Medicine*, 39(1), 66–78. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2008.08.007>
- Romanò, C. L., Petrosillo, N., Argento, G., Sconfienza, L. M., Treglia, G., Alavi, A., Glaudemans, A. W. J. M., Gheysens, O., Maes, A., Lauri, C., Palestro, C. J., & Signore, A. (2020). The role of imaging techniques to define a peri-prosthetic hip and knee joint infection: Multidisciplinary

Consensus Statements. *Journal of Clinical Medicine*, 9(8), 2548.
<https://doi.org/10.3390/jcm9082548>

Schäfer, P., Fink, B., Sandow, D., Margull, A., Berger, I., & Frommelt, L. (2008). Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. *Clinical Infectious Diseases*, 47(11), 1403–1409. <https://doi.org/10.1086/592973>

Sconfienza, L. M., Signore, A., Cassar-Pullicino, V., Cataldo, M. A., Gheysens, O., Borens, O., Trampuz, A., Wörtler, K., Petrosillo, N., Winkler, H., Vanhoenacker, F. M. H. M., Jutte, P. C., & Glaudemans, A. W. J. M. (2019). Diagnosis of peripheral bone and prosthetic joint infections: Overview on the consensus documents by the EANM, EBJIS, and ESR (with ESCMID endorsement). *European Radiology*, 29(12), 6425–6438.
<https://doi.org/10.1007/s00330-019-06326-1>

Signore, A., Sconfienza, L. M., Borens, O., Glaudemans, A. W. J. M., Cassar-Pullicino, V., Trampuz, A., Winkler, H., Gheysens, O., Vanhoenacker, F. M. H. M., Petrosillo, N., & Jutte, P. C. (2019). Consensus document for the diagnosis of prosthetic joint infections: A joint paper by the EANM, EBJIS, and ESR (with ESCMID endorsement). *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 46(4), 971–988. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-4263-9>

Verberne, S. J., Raijmakers, P. G., & Temmerman, O. P. (2016). The accuracy of imaging techniques in the assessment of periprosthetic hip infection: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 98(19), 1638–1645.
<https://doi.org/10.2106/JBJS.15.00898>

BÖLÜM 5: PERİPROSTETİK EKLEM ENFEKSİYONU TANIMLAMALARI

Prof. Dr. Murat ARAL

Doç. Dr. Selma USLUCA

GİRİŞ

Periprostetik eklem enfeksiyonlarının (PEE) tanımlanması, multidisipliner bir yaklaşımın merkezinde yer alır ve tanısal kesinlik için uluslararası ölçekte kabul görmüş kriterlere ihtiyaç duyar. Ancak, ‘altın standart’ kabul edilebilecek evrensel bir tanımın bulunmaması, PEE’nin klinik, laboratuvar ve mikrobiyolojik tanısında farklı yaklaşımlara yol açmaktadır. MSIS, ICM, IDSA ve EBJIS gibi kurumlar tarafından oluşturulan tanım sistemleri, farklı duyarlılık ve özgüllük profilleriyle enfekte vaka oranlarını önemli ölçüde değiştirmektedir. Bu tanımlar arasındaki farklılıklar yalnızca enfeksiyonun teşhis oranlarını değil, aynı zamanda tedavi stratejilerinin belirlenmesini ve klinik sonuçların yorumlanmasını da etkilemektedir. Özellikle EBJIS tanımının düşük dereceli ve kültür-negatif enfeksiyonları daha etkin şekilde yakalayabildiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, her tanımın temel hedefi, yanlış negatifleri azaltmak ve PEE tanısında standardizasyonu güçlendirmektir. Bu bölüm, söz konusu tanımlama sistemlerinin tarihsel gelişimini, klinik performans farklılıklarını ve tanı sürecine olan yansımalarını ele almaktadır.

1.PEE Klinik Tanımlamaları

2011 MSIS tanımı ve onun 2013’teki revize edilmiş versiyonu, genellikle daha az vakanın enfekte olarak sınıflandırılmasına yol açarken (Boelch *et al.*, 2021; Guan *et al.*, 2019; Sigmund *et al.*, 2022; Sousa *et al.*, 2023; Ribeiro *et al.*, 2021), 2018 ICM ve IDSA tanımları daha yüksek bir duyarlılık sergilemektedir (Boelch *et al.*, 2021; Sigmund *et al.*, 2022; Sousa *et al.*, 2023; McNally *et al.*, 2023). Bu bağlamda, EBJIS tanımı en fazla sayıda vakanın enfekte olarak tespit edilmesini sağlamıştır. Tanı konulamayan PEE’lerin revizyon artroplastisi sonuçlarına olumsuz etkisi dikkate alındığında, bu yaklaşım “düşük dereceli” veya kültür-negatif enfeksiyonlara ilişkin farkındalığı artırabilir. Boelch ve arkadaşlarının (2021) 349 revizyon kalça artroplastisi vakası üzerinde yaptığı çalışmada, EBJIS tanımı 82 hastayı PEE olarak belirlerken, 2013 MSIS ile 53, 2018 ICM ile 65 ve IDSA ile 72 hasta enfekte olarak tanımlanmıştır (Boelch *et al.*, 2021).

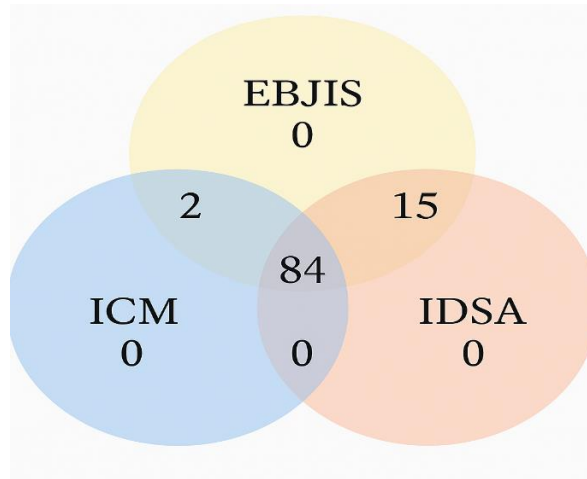
EBJIS ve IDSA tanımlarındaki artan duyarlılık, büyük ölçüde kültür-negatif olguların daha sık tanımlanmasından kaynaklanmaktadır. Buna karşın, 2013 MSIS ve 2018 ICM tanımlarının, kültür-negatif veya kültürü zor mikroorganizmaları saptama konusunda daha az hassas olduğu

görülmektedir. Tablo 1, PEE tanısı için her bir tanımın patojen tespit oranlarını özetlemektedir (Boelch *et al.*, 2021’den uyarlanmıştır).

Tablo 1. PEE tanısı için tanımlara göre patojen tespit oranları

Tanım	2011 MSIS	2018 ICM	IDSA	EBJIS
PEE oranı	20,7	25,4	28,1	32,0
Tekrar patojen tespiti oranı	98,1	75,4	68,1	57,0
Tek patojen tespiti oranı	1,9	13,9	13,9	19,8
Patojen tespiti olmadan PEE oranı	0,0	10,8	18,1	19,5

EBJIS tanımının “aşırı hassas” olup olmadığı konusu tartışılmıştır. İkiyüzaltı şüpheli enfeksiyon revizyonu üzerinde yapılan bir çalışmada, EBJIS tanımı, IDSA veya 2018 ICM tanımları tarafından saptanan tüm enfeksiyonları doğrulamış, ancak bu tanımlara ek olarak yeni bir PEE vakası tespit etmemiştir (Sigmund *et al.*, 2022). Bu bulgu, EBJIS tanımının birleştirici bir rol üstlendiğini ve enfeksiyonları gözden kaçırma olasılığının düşük olduğunu düşündürmektedir (Şekil 1).



Şekil 1. EBJIS, IDSA ve ICM tanımlarına göre tespit edilen enfeksiyonların kapsam ilişkisi grafiği

Periprotetik eklem enfeksiyonlarının (PEE) tanısında kullanılan kriter setlerinin klinik sonuçlarla ilişkisi, çok merkezli çalışmalarla gösterilmiştir. Tüm tanımların, PEE tanısının iki yıl içerisindeki klinik sonuçlarla güçlü bir korelasyon gösterdiği belirlenmiştir; yani, enfekte vakalar enfekte olmayan vakalara kıyasla daha yüksek başarısızlık oranına sahiptir (Sousa *et al.*, 2023).

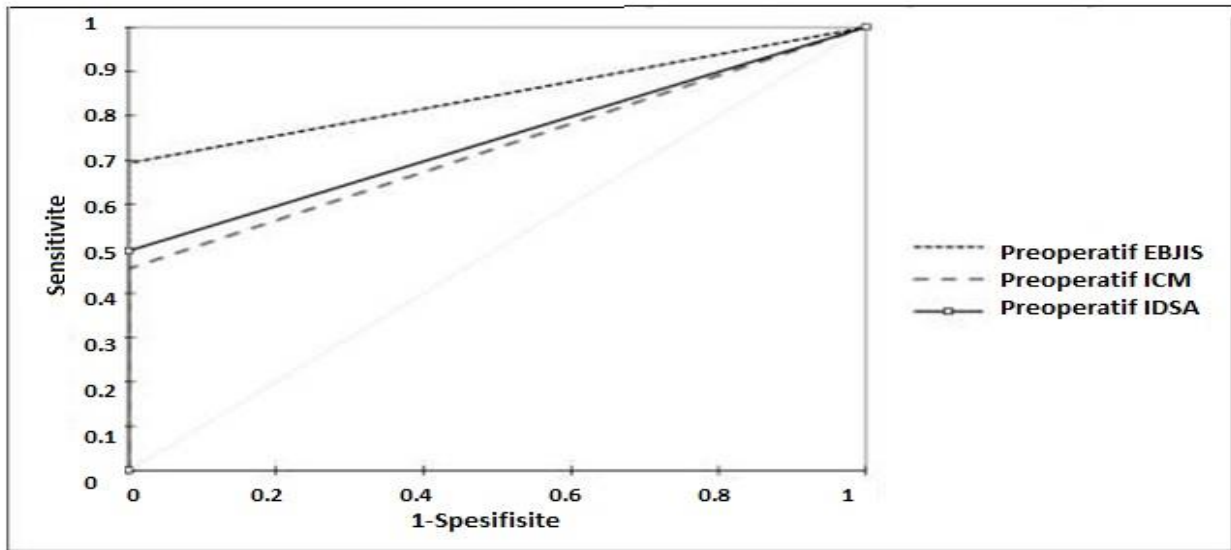
Özellikle, EBJIS tanımı tarafından “doğrulanmış” veya “olası enfeksiyon” olarak sınıflandırılan, ancak 2013 MSIS, 2018 ICM veya IDSA tanımları tarafından gözden kaçırılan vakalar, diğer

tanımlarla doğrulanen enfeksiyon vakalarıyla benzer şekilde yüksek başarısızlık oranları göstermiştir. Bu durum, mikrobiyolojik bulgulardan bağımsız olarak da geçerliliğini korumuştur (Ribeiro *et al.*, 2021). Araştırmacılar, EBJIS PEE tanımının, enfeksiyon nedeniyle yüksek risk taşıyan hastaları daha doğru şekilde tanımladığını belirtmişlerdir.

2. Tanımların Preoperatif Değerlendirme Dönemindeki Performansı

PEE tanımları, cerrahi öncesinde yapılabilecek testleri ve operasyon (doku örnekleme) gerektiren testleri kapsamaktadır. Sigmund ve arkadaşları (2022), EBJIS preoperatif kriterlerinin, doğrulanmış PEE olgularının %69'unu tespit ettiğini; buna karşın IDSA tanımının %50'sini ve 2018 ICM tanımının %46'sını belirlediğini bildirmiştir (Sigmund *et al.*, 2022 (Şekil 2).

Ayrıca yapılan Alıcı İşletim Karakteristiği (ROC) analizi, preoperatif test sonuçları ile kesin tanı arasında EBJIS tanımının en yüksek kappa değerine sahip olduğunu ortaya koymuştur ($k = 0.9$; 2018 ICM için $k = 0.8$; IDSA için $k = 0.6$; 2013 MSIS için $k = 0.4$) (Sousa *et al.*, 2023). Benzer şekilde, Boelch ve arkadaşları (2021), EBJIS tanımının, preoperatif eklem aspirasyonu sonuçlarını (örneğin kültür ve beyaz kan hücresi sayımı) kesin tanı ile karşılaştırdığında, diğer tanımlara göre daha yüksek özgüllük ve pozitif prediktif değere sahip olduğunu raporlamıştır (Boelch *et al.*, 2021).



Şekil 2. Preoperatif tanı doğruluğunun karşılaştırılmasında EBJIS, ICM ve IDSA tanımlarına ait ROC eğrileri (Sigmund *et al.*, 2022).

3. Periprostetik Eklem Enfeksiyonu Tanımında Belirsiz Vakaların Azaltılması

PEE'nin tanısında kullanılan kriter setleri, bazı durumlarda “belirsiz” veya “şüpheli” tanı kategorilerini içerebilmektedir. Hem 2018 Uluslararası Konsensus Toplantısı (ICM) hem de Avrupa

Kemik ve Eklem Enfeksiyonları Topluluğu (EBJIS) tanımları, enfeksiyonun tam olarak doğrulanmadığı ancak bazı kriterlerin enfeksiyonu düşündürdüğü olgular için özel sınıflandırmalar sunmaktadır — ICM’de “belirsiz”, EBJIS’te ise “olası enfeksiyon” olarak adlandırılır.

Bu konuyu değerlendiren iki çalışma, EBJIS tanımının belirsiz tanılarının sayısında anlamlı bir azalma sağladığını göstermiştir (Sigmund *et al.*, 2022; Sousa *et al.*, 2023). Tablo 2’de, EBJIS PEE tanımı kullanılarak “belirsiz tanı” kategorisindeki olgu sayısının neredeyse yarı yarıya azaldığı görülmektedir. Bu bulgular, EBJIS tanımının klinik uygulamada daha net ve kesin teşhisler koyma potansiyeline sahip olduğunu desteklemektedir.

Tablo 2. EBJIS periprostetik eklem enfeksiyonu tanımı kullanılarak belirsiz tanı sayısının karşılaştırılması

	2018 ICM 'belirsiz'	EBJIS 'olası enfeksiyon'	p değeri*
Sousa ve ark. (Sousa et al., 2023)	42 (%8.9)	22 (%4.7)	<0,001
Sigmund ve ark. (Sigmund et al., 2022)	31 (%15)	17 (%8)	<0,001

*Ki-kare testi; p < 0.05 anlamlılık düzeyi.

4. EBJIS PEE Tanımının Klinik Uygulamadaki Kullanımı

Yayımlanmış tüm PEE tanımlarına getirilen ortak eleştiri, teşhis için çok sayıda tanı testinin gerekli olmasıdır. Bazı PEE olguları yalnızca minimal incelemelerle tanı alabilirken, doğru ve güvenilir bir teşhis çoğunlukla ek tanısal testlerin uygulanmasını gerektirir (McNally *et al.*, 2023).

EBJIS tanımı, “belirsiz vaka” oranını azaltarak klinik karar alma sürecini kolaylaştırma potansiyeline sahiptir. PEE’nin doğru teşhisi, kapsamlı bir klinik değerlendirme ile çoklu tanısal testlerin bütünleştirilmesini gerektirir. Başvuru anında tüm hastalarda ayrıntılı tıbbi öykü alınmalı, etkilenen ekstremitenin fiziksel muayenesi yapılmalı, eklem için düz radyografi çekilmeli ve serum C-reaktif protein (CRP) düzeyi ölçülmelidir.

Eğer bir sinüs traktı mevcutsa, bu bulgu enfeksiyonun doğrudan göstergesi olduğundan genellikle ek preoperatif test gerektirmez. Ancak bu durumda, antimikrobiyal tedaviyi doğru yönlendirmek amacıyla mikrobiyolojik kültür testlerinin yapılması önemlidir. Sinüs traktı bulunmayan hastalarda

ise eklem aspirasyonu, kültür, lökosit sayımı ve polimorfonükleer lökosit yüzdesi değerlendirilmelidir.

Ayrıca, sinovyal alfa-defensin testi veya beyaz kan hücresi sintigrafisi gibi ileri tanısal yöntemler de değerlendirmeye alınabilir. Bu preoperatif testlerin enfeksiyon olasılığını kuvvetle düşündüğü durumlarda ve cerrahi girişim planlanıyorsa, operasyon sırasında en az beş mikrobiyolojik örnek ve üç ila altı histolojik örnek alınması önerilir. Ek olarak, implantların sonikasyon amacıyla laboratuvara gönderilmesi tanısal verimi artırabilir.

Cerrahi girişim planlanmayan olgularda ise nükleer görüntüleme, enfeksiyonu dışlamak için tarama testi olarak kullanılabilir (McNally *et al.*, 2023).

SONUÇ

PEE'lerin tanımlanmasına ilişkin güncel kriter setleri, tanısal belirsizlikleri azaltmakla birlikte, halen mutlak bir standardizasyon sağlanamamıştır. EBJIS, IDSA ve ICM gibi uluslararası çerçeveler, kültür-negatif veya düşük virülanslı patojenlerle seyreden olguların daha doğru sınıflandırılmasına katkı sunmaktadır. Ancak, kullanılan tanımın klinik uygulamalara doğrudan etkisi olduğu unutulmamalıdır; zira tanı kriterleri, enfeksiyon oranlarının raporlanmasından tedavi başarısının ölçülmesine kadar pek çok süreci şekillendirir. Gelecekte yapılacak çok merkezli ve prospektif çalışmalar, tanımlar arasındaki uyumu güçlendirecek, tanısal duyarlılığı artıracak ve özellikle mikrobiyolojik, histolojik ve biyobelirteç temelli verilerle bütünleşik hibrit modellerin geliştirilmesine olanak tanıyacaktır. Sonuç olarak, PEE tanımlamalarının dinamik, kanıt temelli ve klinik uygulanabilirliği yüksek sistemler haline gelmesi, artroplasti pratiğinde tanısal doğruluğu artırmanın ve hasta sonuçlarını iyileştirmenin anahtarıdır.

KAYNAKÇA

- Boelch, S. P., Rüeckl, K., Streck, L. E., Szewczykowski, V., Weißenberger, M., Jakuscheit, A., & Rudert, M. (2021). Diagnosis of chronic infection at total hip arthroplasty revision Is a question of definition. *BioMed Research International*, 2021, 8442435. <https://doi.org/10.1155/2021/8442435>
- Guan, H., Fu, J., Li, X., Chai, W., Hao, L., Li, R., Zhao, J., & Chen, J. (2019). The 2018 new definition of periprosthetic joint infection improves the diagnostic efficiency in the Chinese population. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 14(1), 151. <https://doi.org/10.1186/s13018-019-1185-y>
- McNally, M., Sigmund, I., Hotchen, A., & Sousa, R. (2023). Making the diagnosis in prosthetic joint infection: a European view. *EFORT Open Reviews*, 8(5), 253–263. <https://doi.org/10.1530/EOR-23-0044>
- Ribeiro, T. C., Honda, E. K., Daniachi, D., Cury, R. P. L., da Silva, C. B., Klautau, G. B., & Salles, M. J. (2021). The impact of sonication cultures when the diagnosis of prosthetic joint infection is inconclusive. *PloS One*, 16(7), e0252322. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252322>
- Sigmund, I. K., Luger, M., Windhager, R., & McNally, M. A. (2022). Diagnosing periprosthetic joint infections : A comparison of infection definitions: EBJIS 2021, ICM 2018, and IDSA 2013. *Bone & Joint Research*, 11(9), 608–618. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.119.BJR-2022-0078.R1>
- Sousa, R., Ribau, A., Alfaro, P., Burch, M. A., Ploegmakers, J., McNally, M., Clauss, M., Wouthuyzen-Bakker, M., & Soriano, A. (2023). The European Bone and Joint Infection Society definition of periprosthetic joint infection is meaningful in clinical practice: A multicentric validation study with comparison with previous definitions. *Acta Orthopaedica*, 94, 8–18. <https://doi.org/10.2340/17453674.2023.5670>

PROTEZ EKLEM ENFEKSİYONLARI TANISI: GÜNCEL LİTERATÜR

