



Primer total diz artroplastisi sonucu oluşan derin enfeksiyonun oluş nedenleri ile güncel tanı ve tedavi yaklaşımları

The cause of deep infection due to primary total knee arthroplasty; current diagnosis and treatment approaches

Vasfi Karatosun, Üstün Andaç Dinçtürk

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İzmir

Total diz artroplastisi sonrası gelişen periprotetik enfeksiyon en sık revizyon cerrahisi nedenidir. Daha önceleri de enfeksiyon tanı ve tedavisi konusunda pek çok araştırma yapılmış olmasına rağmen, bu konuda tam bir fikir birliği yoktur. Total diz artroplastisi sonrası meydana gelebilecek olan enfeksiyon durumunda öncelikle enfeksiyon kuşkusu ile hastadan ayrıntılı anamnez alınmalı, ayrıntılı fizik muayene yapılmalı, tanı koyma açısından yararlı olabilecek olan radyolojik tetkikler istenmeli ve değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmeler sonucunda enfeksiyon tanısı konulduktan sonra, uygun tedavi multidisipliner yaklaşımla gerçekleştirilmelidir. Dünyada enfekte diz artroplastisine yönelik olarak gerçekleştirilen belli başlı cerrahi yöntemleri; antibiyotik baskısı ile tedavi, antibiyotik baskısı ile beraber cerrahi debridman tedavisi, implantın çıkarılıp yeniden yerleştirilme cerrahisi (tek aşamalı, çift aşamalı), rezeksiyon artroplastisi, artrodez ve amputasyondur.

Anahtar sözcükler: enfeksiyon; protez; artroplastisi; periprotetik enfeksiyon; derin enfeksiyon

Periprosthetic infection developed after total knee arthroplasty is the most common cause of the revision surgery. Although there has been a lot of research done on the diagnosis and treatment of infection before, there is no consensus on this topic. In case of infection that may occur after total knee arthroplasty, a detailed anamnesis should be taken from the patient, and a detailed physical examination should be performed with clinical suspicion of infection; radiological examinations which may be useful for diagnosis should be requested and evaluated. After the diagnosis of infection as a result of these evaluations, appropriate treatment should be performed with a multidisciplinary approach. The major surgical methods for infected knee arthroplasty in the world are as follows: treatment with the antibiotic suppression alone, suppression therapy with antibiotics and surgical debridement, removal and reimplantation (single stage, dual stage), resection arthroplasty, arthrodesis, and amputation.

Key words: infection; prothesis; arthroplasty; periprosthetic infection; deep infection

Total diz artroplastisi (TDA) sonrasında görülen derin enfeksiyon en sık revizyon gerektiren sorundur. Ağrısız ve işlevsel bir diz hareketi beklentisi olan hasta, ağrılı ve işlevsiz bir diz eklemi ile karşı karşıya kalmıştır ve tedavi sürecinin nasıl sonuçlanacağını bilemediği bir belirsizlik içindedir. Bu süreçte hasta, geçirdiği veya geçireceği ameliyatlara bağlı olarak, fiziksel, ruhsal ve maddi açıdan önemli zarar görür. Periprotetik eklem enfeksiyonu (PPE) gelişen hastalarda, mevcut klinik tabloya bağlı kardiyopulmoner yetmezlik ve septisemi önemli bir komplikasyon olarak karşımıza gelmektedir.^[1,2] Ayrıca,

derin enfeksiyon sonucu gelişen septisemiye bağlı çoklu organ yetmezliği tablosu sonrası mortalite riskinin arttığı gösterilmiştir.^[3] Son yıllarda, periprotetik diz enfeksiyonlarının tanı ve tedavisi standardize edilmeye çalışılmaktadır.

TDA sonrası enfeksiyonu önlemek, tanı koymak ve tedavi etmek çoğu zaman zor ve karmaşıktır. Bunu önlemeye çalışmak için konakçı savunması, cerrahi alanın sterilitesi ve bakteri kontaminasyonunun ameliyat öncesi, esnası ve sonrasında mutlaka incelenmesi gerekmektedir.^[4]

RİSK FAKTÖRLERİ VE ENFEKSİYONU ÖNLEME

Son yıllarda yapılan çalışmalar ve belki de tanı kriterlerindeki gelişmeler sonucunda, PPE'lerin oranlarında artma saptanmıştır. Bununla birlikte, son on yıl içerisinde yapılan çalışmalarda ameliyat öncesi antibiyotik kullanımı sonrası enfeksiyon oranlarında azalma olduğu görülmüştür.^[5] Buna rağmen, TDA sonrası revizyon nedenlerinde önceki yıllarda aseptik gevşeme ilk sırada yer alırken, son yıllarda enfeksiyon en sık revizyon nedeni olarak görülmektedir.^[6-9]

Günümüzde TDA sonrası derin enfeksiyon insidansı %0,4 ile %2 oranında değişmektedir.^[10-12] Hanssen ve ark.^[11], çalışma serilerinde 16.035 primer diz protezi için %2 insidans ile enfeksiyon geliştiğini belirtmiş iken, bu oran 2.714 hastanın bulunduğu revizyon cerrahisinde %5,6 olarak bulunmuştur. Farklı çalışmalarda bu oran, primer total diz artroplastisi sonrası %0,76-1,93 ile, revizyon cerrahisi sonrası %7 oranları arasında değişmektedir.^[13] PPE oluşumunda hastaya ait faktörler, cerrahi ortam, cerrahi teknik ve malzemeler ile ameliyat sonrası hasta izlemi önemli rol oynamaktadır.

Ameliyat sonrası dönemde derin enfeksiyon oluşumuna neden olabilecek etmenler arasında;

- romatoid artrit^[14-19],
- deri ülserlerinin varlığı^[16],
- diabetes mellitus (HbA1c >%7)^[12,17,20-24],
- hemofili^[25],
- malignite^[17,26],
- HIV varlığı (CD4 <400/mm³)^[26,27],
- obezite (BMI [Vücut Kitle İndeksi] >30)^[12,28-30],
- sigara kullanımı^[12,26],
- intravenöz ilaç bağımlılığı^[26],
- solid organ transplantasyonu geçirmiş olması^[31,32],
- daha önceden diz cerrahisi öyküsü^[15,16],
- daha önceden diz septik artrit veya osteomyeliti öyküsünün bulunması^[33,34],
- uzamış cerrahi süre^[12,18,35-38],
- malnütrisyon^[39],
- ameliyat sonrası artmış INR değeri^[40],
- yeniden ameliyat gerektiren hematoma varlığı^[41],
- erken cilt problemleri^[17,42],
- daha önce intraartiküler enjeksiyon, steroid yapılmış olması^[43] sayılabilir.

Ameliyat öncesi hastaya ait olan bu etmenler göz önünde bulundurulmalı ve mevcut klinik durumun ameliyat sonrası enfeksiyona yatkınlık oluşturabileceği düşünülerek, gerekli önlemler alınmalıdır.

Antibiyotik profilaksisi enfeksiyonu önlemede en etkin yaklaşım olarak görülmektedir.^[5] Profilaksi cilt insizyonundan önce uygulanmalıdır.^[44] Antibiyotik uygulandıktan 20 dakika sonra serumda tepe noktasına ulaşır, bu nedenle profilaktik antibiyoterapi cilt insizyonundan 30-60 dakika önce uygulanmalıdır.^[45] Ameliyat sonrası antibiyoterapi kullanımında kısa süreli profilaktik antibiyotik kullanımının uzun süreli kullanıma göre yararlı olduğu gösterilmiştir.^[46]

Ameliyathane ve cerrahi işlemin gerçekleştirildiği ekipman koşulları da enfeksiyon konusunda önemli role sahiptir. Enfeksiyonu önlemek amacıyla ameliyathaneye olabildiği kadar az kişinin girmesi^[47], yüzey kontaminasyonunu azaltmak için drape kullanılması^[48], temiz hava akımının sağlanması^[12,49] ve cerrahi aletlerin sterilizasyonunu sağlamak^[50] önemlidir. Bunlarla birlikte cerrahi sürenin 150 dakikayı geçmesi durumunda enfeksiyon riskinde önemli ölçüde artma görülmüştür.^[12]

Risk etmenlerine sahip hastalarda enfeksiyon gelişme riskini azaltmak için antibiyotikli kemik çimentoları kullanımı uygun görünmektedir. Düşük doz (<2 gr antibiyotik, 40 gr kemik çimentosu içerisinde) antibiyotik karıştırılmış kemik çimentosu kullanılması enfeksiyon riskinde azalma sağlamıştır.^[15,51,52] Ancak risk unsuru taşımayan hastalara uygulanması durumunda aseptik gevşemeye sebebiyet verebilmektedir.^[53] Bu nedenle yapılan son çalışmalar ışığında düşük doz antibiyotikli çimento kullanımı revizyon diz artroplastileri, risk etmeni taşıyan primer diz artroplastileri, daha önceden enfeksiyon öyküsü olan ve bağışıklık sistemi baskılanmış hasta grubunda uygulanması önerilmektedir.^[15]

DERİN ENFEKSİYON ETKENLERİ

Enfekte total diz artroplastisinde etken ve etkene yönelik antibiyotik kullanımı enfeksiyon ile verilen savaşta çok önemli role sahiptir. Enfekte total diz artroplastisinden şüphelenilen olgularda mikroorganizmayı saptamak ve buna uygun antibiyoterapi eşliğinde gerekliliği cerrahi planı yapmak gerekmektedir.

Enfekte olmuş diz artroplastileri sonrasında en sık üretilen organizmalar; *Staphylococcus aureus*, koagülaz negatif *Staphylococcus* ve *Streptococcus* grubu bakterilerdir.^[11,12,54] Ancak, bu patojenler haricinde de birçok bakteri ve mantar türü PPE'ye sebebiyet verebilmektedir. Bununla birlikte bakterilerin genetik materyallerinde kullanılan antibiyotik sonrası çeşitli varyasyonlar ve direnç mekanizmaları gelişmektedir. En sık hastane enfeksiyon ajanı olarak görülen metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) birçok antibiyotik tedavisine dirençli hale gelmiştir.^[55] PPE'de mantarlar nadiren etken olarak karşımıza çıkmakta iken bunlar

içerisinde *Candida* türleri sıklıkla görülmektedir.^[56] Yine hücre içi bir patojen olan *Mycobacterium tuberculosis* çok nadir bir periprostetik enfeksiyon kaynağı olup daha öncesinde tüberküloz septik artrit tanısı olan hastaların ameliyat sonrası bakteriyel reaktivasyonları ile karışımıza gelmektedir.^[57]

Mevcut enfekte protez üzerinde bakteriler biyofilm tabaka oluşturma eğilimi içerisindedir ve bu sayede ortama yayılım sağlar. Oluşan biyofilm tabaka organizmanın virulansını arttırmaktadır.^[58] Bu biyofilm tabaka içerisine antibiyotik geçişi sınırlı olduğundan mevcut bakteriyemi ve PPE antibiyotik tedavisine yanıt vermeyerek devam etme eğilimi gösterir. Rifampisin, bakterilerin biyofilm tabakasına en iyi girim (penetrasyon) yapan antibiyotiktir.^[59] Aspirasyon sonrası elde edilecek olan kültür sonucunda üreyen bakteriyeye özgün biyofilm tabakasına girim yapan rifampin türevi antibiyotik eklenmesi önerilmektedir.^[59] Bunun haricinde, protez üzerinde yer alan mikroorganizmaları üretmek amacıyla on dört gündür antibiyoterapi altında olmayan hastaların çıkarılan protez materyali üzerinde sonikasyon yöntemiyle de biyofilm tabaka üreten ve eklem enfeksiyonuna sebebiyet veren mikroorganizmalar tespit edilebilir.

TANI

PPE'ye yaklaşım uzun zamandan beri devam eden sınıflamalara konu olmuştur. Mevcut enfeksiyonun oluşum zamanı, mekanizması, yerleşimi gibi birçok unsuru temel alan çalışmalar yapılmaktadır. Coventry, 1975 yılında PPE'yi ilk tanımlayan kişi olarak görülmektedir.^[60] Coventry, sınıflandırmayı bulguların cerrahi sonrası başlangıcına göre düzenlemiştir. Fitzgerald ve ark.^[61] ise bu sınıflandırmaya ilave olarak klinik olarak semptomatik kendisini gösterme şekline göre düzenlemiştir. Tsukayama ve ark.^[62] ise bu sınıflandırmaya ek olarak bir evre daha eklemiş ve ameliyat esnasında alınan kültürde örnek pozitifliği saptanmasını ilave etmiştir. Cierney ve ark.^[63] ise daha önceden erişkin osteomyeliti için kullanılan sınıflandırmaya hastanın klinik durumunu da içeren lokal ve sistemik faktörleri de içerecek şekilde düzenlemiştir. Virolainen ve Manninen^[64] lokal, sistemik semptomları, serum CRP (C-reaktif protein) değerlerini ve radyolojik bulgularını ortaya çıktığı zamana göre değiştirerek bir sınıflandırma geliştirmişlerdir.

PPE'ler patogeneze göre de (enfeksiyonun bulaş yolu) ameliyat esnasında, hematogen ve ekzojen olarak üçe ayrılır^[63,65]:

- **Ameliyat esnasında:** Mikroorganizmaların yaraya ameliyat sırasında veya hemen sonrasında inokulasyonu ile yayılım.

- **Hematogen:** Uzak bir enfeksiyon odağından kan veya lenf yoluyla yayılım.
- **Ekzojen:** Delici travma, daha önceden bulunan osteomyelit, cilt ve yumuşak doku lezyonları gibi komşu enfeksiyon odaklarından yayılım.

Tanı koymak için öncelikle çok ayrıntılı bir anamnez alınmalı, ayrıntılı fizik muayene yapılmalı, radyografilerden yararlanılmalı ve eklem enfeksiyonu şüphesi varlığında artrosentez işlemine başvurulmalıdır. Radyolojik çalışmalar ve cerrahi alanda yer alan doku ve aspirat örnekleri enfeksiyon tanısını doğrulamada kullanılabilir. Hastaların radyografileri dikkatle incelenmelidir. Protez çevresinde ilerleyici radyolusen alan olması, subkondral kemiğe uzanan osteopeni veya osteolizin görülmesi ve periosteal alanda yeni kemik oluşumu enfeksiyon lehine yorumlanabilmektedir.^[66] Anamnezde cerrahinin ne zaman gerçekleştirildiği, cerrahi sonrası geçen süre, cerrahi sonrası yara yerinin durumu gibi birçok soru ayrıntılı olarak araştırılmalıdır. Bunun sonucunda cerrahi plan konusunda karar verilmelidir. Cerrahi sonrası geçen süre, enfeksiyon gelişme zamanı ve tedavi planına dair oluşturulmuş çalışma şemaları mevcuttur (Tablo 1).^[67]

Enfeksiyon sonrası ağrı, hastaların en sık başvuru nedenlerinden biri olarak karışımıza gelmekte olup, genellikle dinlenme esnasında oluşması özgündür. Bu ağrı devamlı ve şiddeti gittikçe artan tarzda ise derin enfeksiyon açısından dikkatli olunmalıdır. Bununla beraber, ağrı ve yara yerinde drenajın olması muhtemel eklem enfeksiyonu yönünden kuşku uyandırmalıdır ve şüphe varlığında artrosentez işlemi yapılmalı, testin pozitif gelmesi halinde uygun tedavi yöntemine başvurulmalıdır.^[68] Uzun süre devam eden yara yeri drenajı varlığında ampirik antibiyotik tedavisinden kaçınılmalı ve mevcut tedaviyi etkene özgün hale getirmek ve etkene yönelik antibiyoterapi ile tedavi yöntemi uygulamak uygun görünmektedir. Ampirik olarak uygulanacak olan antibiyotik muhtemel bir enfeksiyonu baskılayacak ve belki de debridman ile kurtulması muhtemel protez enfeksiyonu tanısının gecikmesi nedeniyle derin enfeksiyona sebebiyet verecek ve buna bağlı protezin çıkarılması gerekebilecektir.^[4,69-71]

Tanı koymak için laboratuvarında eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve CRP değerlerine bakılmalıdır. Bu tetkikler enfeksiyon haricinde malignite veya romatolojik hastalıklarda da yüksek değerler verebilir. Ayrıca, erken ameliyat sonrası dönemde akut faz reaktanı olarak işlev gördüğünden yüksek değerlerde seyrebilir ve erken enfeksiyon tanısında çok yararlı olmayabilir. CRP değerleri ameliyat sonrası ikinci günden itibaren düşme eğilimindeyken normal değerlerine ameliyat sonrası 14 ile 21 gün arasında gelmektedir.^[72-74] Ancak

Tablo 1. Derin periprostetik enfeksiyonların sınıflandırılması

Zaman	Bulgu	Tedavi yöntemi
Tip 1 Ameliyat esnasında KAB (+)	Ameliyat esnasında alınan iki veya daha fazla KAB (+)	Uygun antibiyotikle tedavi TDA korunacak
Tip 2 Ameliyat sonrasında erken dönemde enfeksiyon	Ameliyattan sonra bir ay içinde başlayan bulgu	Debridman
Tip 3 Akut hematojen enfeksiyon	Daha önceden işlevsel TDA'da enfeksiyon bulguları var	Debridman ve gereğinde protezin çıkarılması
Tip 4 Kronik enfeksiyon	Cerrahiden bir ay sonra başlayan enfeksiyon bulguları	Protezin çıkarılması

KAB, kültür antibiyogram. Segawa ve ark.'nin^[67] çıkarımlarından yararlanılarak tablolaştırılmıştır.

kullanılan bu belirteçlerden, ESR %91'lik bir duyarlılık, %72'lik bir özgünlük ve CRP %94'lük bir duyarlılık ile %74'lük bir özgünlük oranına sahiptir.^[75]

Ameliyat sonrası erken dönemde meydana gelebilecek enfeksiyonlara karşı dikkatli olunmalıdır. CRP ve sedimentasyon hızı haricinde prokalsitonin kullanılan diğer bir ölçüt olup daha özgündür, fakat implantla ilişkili enfeksiyonu belirlemede çok yeterli değildir.^[76] Alfa defensin, laktoferrin, ELA-2, BPI, prokalsitonin ve sinoviyal CRP değerleri PPE tanısında en doğru yanıtın sağlanmasında kullanılabilir.^[77]

Bununla beraber derin enfeksiyon tanısını koymada güncel fikir birliği görüşünde iki pozitif kültürde aynı etkenin üretilmesi veya protezle ilişkili sinus ağzının varlığı PPE'nin başlıca kriterleri ve tanısı olarak kabul edildi.^[78] Yüksek serum CRP (>1 mg/dL), D-dimer (>860 ng/mL) ve eritrosit sedimentasyon hızının (>30 mm/saat) hesaplanan ağırlıkları sırasıyla 2, 2 ve 1 puan ayrıca, yüksek sinoviyal sıvı beyaz küre sayısı (>3000 hücre/ μ L), alfa-defensin (sinyal *cut-off* oranı >1), lökosit esteraz (++) , polimorfonükleer yüzdesi (>%80) ve sinoviyal CRP (>6,9 mg/L) sırasıyla 3, 3, 3, 2 ve 1 puan olarak düzenlendi. Toplam puanı 6'ya eşit veya daha fazla olan hastalar enfekte olarak kabul edilirken, 2 ile 5 arasındaki skorlar, tanıyı doğrulamak veya reddetmek için ameliyat esnasında bulguların dahil edilmesini gerektirir (Tablo 2). Pozitif histoloji, püy ve tek pozitif kültürün ameliyat esnasında bulguları sırasıyla 3, 3 ve 2 puan olarak belirlendi. Ameliyat öncesi puanlama ile beraber toplamda 6 ve üzerinde puan olması durumunda enfeksiyon lehine kabul edilirken 3 ve altındaki değerler enfeksiyonu dışlama lehine yorumlanmaktadır. Yeni kriterler, MSIS (%79,3) ve Uluslararası PPE Konsensus Toplantısı - 2018 tanımına (%86,9) göre %97,7'lik daha yüksek bir duyarlılık ve %99,5'lik benzer bir özgünlük göstermiştir.^[78]

Kronik süreç içerisinde karşımıza gelen hematojen yayımda hastanın daha önceden aktif olarak kullanmakta olduğu protezde, aniden başlayan ve beraberinde vücutta bir odakta kaynaklandığı için sistemik bulgularla beraber seyreden bir enfeksiyon tablosu mevcuttur.^[79,80] Hastanın ekstremitte muayenesinde hiperemi, ödem, efüzyon mevcut olabilir. Bu eklem içerisinden yapılacak artrosentez sonucunda da enfeksiyon kaynağı patojen ortaya çıkarılabilir. Bu dönemde ampirik tedavi yerine etken saptanmalı ve derin enfeksiyonun ilerlemesine engel olmak için etkene özgün antibiyoterapi ile gereği halinde uygun cerrahi planlanmalıdır.

Artrosentez, enfeksiyon kuşkusunda anahtar role sahiptir. Artrosentez ile elde edilen sıvıda etkenin izolasyonu tanıda en önemli yere sahip olmakla beraber; sinoviyal sıvıda lökosit farklılaşmasının \geq 65 nötrofil lehine olması veya lenfosit oranının $>1,7 \times 10^3/\mu$ L olması derin enfeksiyon yönünden anlamlı olarak kabul edilir.^[81-83] Bu değerler, akut hematojen enfeksiyonda (nötrofil diferansiyeli >%90 ve toplam çekirdek hücre sayıları $>50.000/\mu$ L) bir doğal eklem enfeksiyonuna benzemesine rağmen, çoğu kronik periprostetik enfeksiyonunun çok daha düşük değerler ile ilişkili olduğunu dikkate almak önemlidir.^[81-83]

Moleküler olarak enfeksiyon tanısına yönelik olarak polimeraz zincir reaksiyonu tekniği gibi genetik tanı yöntemlerinin kullanılması potansiyel olarak ümit vericidir; ancak bunlar, enfekte eklem artroplastisinin teşhisi için deneysel yöntemlerdir.^[84,85]

Kronik olarak enfekte olmuş diz protezi teşhisini kolaylaştırmak için radyoizotop taramalarının kullanımını yaygın olmamasına rağmen başvurabilir.^[86-88] Teknesyum-99 izotop kullanımında hat boyuncu tutulumun olmaması enfeksiyonu dışlama açısından kullanılabilir, ancak Indium-111 moleküllü Teknesyum-99 molekülüne göre daha doğru tanı

koyma olanağı tanımakta ve bu nedenle tercih edilmesi önerilmektedir.^[87] Indium-111 molekülü ile yapılan sintigrafi de doğruluk oranı %78 olarak gösterilmişken, Teknesyum-99 ve Indium-111 moleküllerinin beraber kullanılarak gerçekleştirilen testlerde bu oran %95 seviyelerine kadar yükselmiştir.^[87] Yapılan çalışmalar sonucunda duyarlılık ve özgünlük değerlerinin, lökosit sintigrafisi için sırasıyla %88 ve %92; florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) için %86 ve %93; kombine lökosit ve kemik iliği sintigrafisi için %69 ve %96; antigranülosit sintigrafisi için %84 ve %75; kemik sintigrafisi için %80 ve %69'dur. Burada da görüldüğü üzere nükleer tıp incelemeleri derin enfeksiyon açısından kesin tanı koymada önemli bir katkısı yoktur.^[89]

Ameliyat öncesi enfeksiyon tanısı koymak veya tanını doğrulamak için cerrahi doku örneklerinin ameliyat esnasında değerlendirilmesi gerekli olabilir. Gram boyası, yüksek oranda yanlış negatif sonuçlara ve çok düşük bir duyarlılığa sahip olmasından dolayı güvenilir değildir.^[90,91] Ameliyat esnasında kültür alınması mutlak önerilmektedir. Buna göre eklem enfeksiyonunu düşünülen olgularda en az beş farklı doku kültür örneği alınması uygun görülmektedir.^[92] Yapılan çalışmalarda, ameliyat öncesi kültür örneklerinin duyarlılığının %67,6, özgüllüğünün ise %98,4 oranında olduğu görülmektedir.^[93] Ancak, hastanın ameliyat öncesi antibiyotik baskısı altında olması alınan kültür örneğinde bakteri üremesini baskılamaktadır. Ayrıca, frozen doku örneğini ameliyat esnasında değerlendirmek uygun görülmektedir.^[94-97]

PPE düşünülen olgularda 2018 Periprostetik Eklem Enfeksiyonu Uluslararası Uzlaşma Toplantısı'nın^[98] çıkarımlarına göre majör kriterlerden birisinin varlığı tanı için yeterlidir.^[78] Bunlar;

- antibiyotik baskısı olmadan iki kez aynı etkenin kültür pozitifliği,
- eklem ve protezle ilişkili sinus ağzının varlığıdır.

Ayrıca ameliyat öncesi minör kriterlerin değerlendirilmesi ve puanlanmasıyla ortaya çıkan toplam puana göre enfeksiyon varlığı ortaya konmaktadır (Tablo 2).

Ameliyat esnasında da tanı koymak için histolojik incelemenin enfeksiyon yönünde pozitif olması (3 puan), püy varlığı (3 puan) ve tek pozitif kültür antibiyogram (2 puan) olarak değerlendirilir.^[78] Buna göre toplam puan 6 ve üstü enfekte, 4-5 puan kesinleşmemiş, 3 puan ve altı enfekte değil olarak değerlendirilir.^[78]

TEDAVİ

TDA enfeksiyonunda hastaya uygun tedavi seçimi önemlidir. Tedavi planını belirleyen etmenler^[99];

- enfeksiyonun yerleşimi (derin/yüzeysel),
- artroplasti sonrası enfeksiyonun ortaya çıkış zamanı,
- hasta etmenleri,
- diz çevresindeki yumuşak dokunun durumu,
- implantın tespit durumu (gevşeme),
- enfeksiyondan sorumlu patojen, patojenin kimliğinin belirlenmesi sonrası kültür antibiyogram,
- hekimin gerekli düzeyde gerekli bakımı sağlama yeteneği,
- hastanın beklentisi ve fonksiyonel gereksinimleridir.

Total diz artroplastisinde enfeksiyon tedavisinin hedefi enfeksiyonun eradikasyonu, ağrının giderilmesi ve ekstremitenin işlevinin sürdürülmesidir.

Tablo 2. Uluslararası PPE uluslararası konsensus toplantısı sonuçlarına göre minör kriterlerin yeni puanlaması

Ameliyat öncesi tanı

Minör kriterler	Puan
Serumda CRP \uparrow (>1 mg/dL) veya D-dimer \uparrow (>860 ng/mL)	2
Serumda ESH \uparrow (>30 mm/sa)	1
Sinoviyada lökosit sayımı \uparrow (>3000 hücre/ μ L) veya Lökosit esteraz (++)	3
Sinoviyada alfa defensin testi (+)	3
Sinoviyada PMN \uparrow (>%80)	2
Sinoviyada CRP \uparrow (>6,9 mg/L)	1

Parvizi ve ark.'nın^[78] yayınındaki veriler kullanılarak tablolaştırılmıştır.

Minör kriterlerin puan toplamına göre 6 ve üstü enfekte, 2-5 olası enfekte, 0-1 enfekte değil olarak değerlendirilir.

Altı temel tedavi seçeneği bulunmaktadır. Bunlar; antibiyotik baskısı, debridman, tek veya çift aşamalı revizyon, artrodez, rezeksiyon artroplastisi ve amputasyondur. Her hastada hastanın klinik durumu ve beklentilerine en uygun olan tedavi uygulanmalıdır. Enfeksiyonu ortadan kaldırmayan kronik antibiyotik baskılanması haricinde, bu tedavi seçeneklerinin temel tedavi prensipleri, antibiyotiklerin uygun kullanımı ve konakçı tepkisinin en iyi şartlarda bir araya getirilmiş kapsamlı cerrahi tekniklerdir.

ANTİBİYOTİKLE BASKILAMA TEDAVİSİ

Derin periprostetik enfeksiyonda tek başına antibiyotik kullanımı nadiren uygulanmaktadır. Tek başına antibiyotik baskılama endikasyonları^[100];

- tıbbi bir engel nedeniyle cerrahiye izin verilememesi,
- düşük virulansa sahip mikroorganizma varlığı,
- oral antibiyotiklere duyarlı mikroorganizma varlığı,
- antibiyotiğe ciddi bir toksisite gelişmemiş olması,
- protez üzerinde radyolojik olarak gevşeme bulgularının olmamasıdır.

Derin enfeksiyon varlığında tek başına antibiyotik tedavisi sonuçlarının çok iyi olmadığı görülmektedir.^[101] Çok merkezli yapılan bir çalışmada antibiyotik baskılanması yapılan 225 dizden sadece 40'ında (%18) başarılı bulunmuştur.^[102] Bununla beraber %10–25 oranında enfeksiyon eradikasyonu oranı mevcut iken, %8–21 oranında tekrarlama riski mevcuttur.^[102] Tek başına antibiyotik profilaksisine ilave olarak kinolon grubu antibiyotiklerin ve rifampinin tedaviye eklenmesiyle, sonuçların da daha iyi olduğu gösterilmiştir.^[103]

DEBRİDMAN VE PROTEZİN KORUNMASI

Mevcut yöntemin kullanılması için akut enfeksiyon (erken ameliyat sonrası dönemde Tip 2) veya akut hematogen enfeksiyon (Tip 3) varlığı (semptomlar başladıktan sonra ilk 48–72 saat) kullanılmaktadır.^[4]

Bu tedavi tekniği için önerilen kriterler^[4];

- semptomların ≤ 2 hafta olması,
- duyarlı gram pozitif organizma olması,
- mevcut protezde uzamış ameliyat sonrası akıntı ya da sinus ağzı olmaması,
- radyografide enfeksiyon bulguları ya da gevşeme bulgularının olmamasıdır.

Polietilen ve protez yüzeyinde yer alan enfekte dokuların debridmanı yapılır ve polietilen üzerinde oluşan

glikokaliks tabakasının çıkarılması için polietilen değişimi ile intravenöz antibiyoterapi tedavi planlaması gerçekleştirilir.

Son dönemde yapılan çalışmalarda başarı oranlarının %50–55 arasında değiştiği gösterilmiştir. Özellikle enfeksiyon etkeninin *Staphylococcus aureus* olduğu durumlarda semptomların başlangıcıyla tedavi arasında geçen süre 48 saati aştığında başarı oranı düşmektedir.^[4,85] Tedavinin sonuçlarını etkileyen diğer bir unsur ise kemik çimentosu kullanıp kullanılmadığı ve kısıtlayıcı tipte protez kullanımının varlığıdır.^[99] Ancak nihai tedavi hastanın durumuna, alınan kültürde üreme olup olmamasına ve üreme olması durumunda mevcut bakterinin direnç sistemine göre süre ve doz bakımından incelenmelidir.

REZEKSİYON ARTROPLASTİSİ

Bu tedavi seçeneği, daha sonra gerçekleştirilecek olan diz rekonstrüksiyonu öncesi implantın çıkarılması için uygulanabileceği gibi ikinci bir cerrahi işlemin olması olmadığı hastalar için kalıcı bir tedavi olarak da uygulanabilir. Bu yöntem için en uygun hasta profili romatoid artrit tanılı birçok eklem tutulumu mevcut olan ve bu nedenle sınırlı hareket kapasitesine sahip hastada daha rahat oturmayı sağlayabilmektir.

Mevcut tedavi seçeneği instabilite yarattığından dolayı mobilizasyonda ağrıya ve sekonder nörovasküler hasara neden olabilmektedir. Ancak, bu dezavantajlarına rağmen mevcut tedavi ile enfeksiyon eradikasyonu iyi sonuçlara sahiptir.^[104] On beş hasta üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada enfekte diz protezleri sonrası rezeksiyon artroplastisi ile tedavi denenmiş ve dört yıllık takip sonucunda eradikasyonun tüm hastalarda sağlandığı belirtilmiştir. Buna rağmen nihai tedavi olarak nadiren kullanılmaktadır.^[105]

ARTRODEZ

Artrodez, hem enfeksiyonu ortadan kaldırmak, hem ağrıyı azaltmak hem de stabil diz işlevini nörovasküler hasar yaratmadan sağlayabilen bir yöntemdir. Ancak, ameliyat öncesi hastaya ameliyat sonrası dönemde oluşacak olan hareket kısıtlılığı veya işlev yetersizlikleri hakkında bilgilendirme yapılması gerekmektedir.

Endikasyonlar^[11];

- yüksek iş beklentisi,
- tek eklem tutulumu,
- genç aktif hasta,
- ekstansör mekanizma yetersizliği olması,
- yumuşak doku kaybının onarılamayacak kadar büyük olması,

- immün yetmezliğe sebebiyet verebilecek patolojiye sahip hasta olması,
- yüksek oranda toksik antibiyotik tedavisi gerektiren veya konvansiyonel antibiyotiklere dirençli mikroorganizmalar olarak sayılabilir.

Kontrendikasyonlar^[111];

- bilateral diz hastalığı,
- ipsilateral ayak bileği veya kalça hastalığı,
- ciddi segmental kemik kaybı,
- kontralateral ekstremitte ampütasyonudur.

Artrodez için farklı cerrahi yöntemler kullanılmaktadır. Damron ve McBeath^[106], yaptıkları çalışmada intramedüller çivilemeyle %95, eksternal tespit ile %64 oranında kaynama tespit etmişlerdir. Gram (+) organizmalarda kaynama oranı %100 iken, gram (-) ve karışık (polimikrobiyal) enfeksiyon etkeni olan olgularda %73 kaynama oranı bildirilmiştir.

Eksternal fiksatorün avantajları; aktif enfeksiyon varlığında kullanılabilmesi, minimal yumuşak doku kaybına sebebiyet vermesi ve yumuşak doku örtünmesine zarar vermemesidir.^[99] Intramedüller çivileme, ciddi kemik kaybı varlığında bile yüksek oranda (%80-100) artrodez şansı sunmaktadır.^[99]

REVİZYON

Revizyon cerrahisi ya da başka bir protezin yerleştirilmesi işlemi enfekte diz protezi ameliyatları içerisinde kabul edilen birincil tedavi yöntemidir.^[107] Revizyon TDA işlemi tek aşamalı ve çift aşamalı olarak gerçekleştirilebilir.

İşlem öncesi antibiyotik kullanımının süresi açısından belirlenmiş bir kılavuz bulunmamakla beraber, protez yerleştirmeden önce 4-6 haftalık antibiyotik tedavisi verilmesinin mükemmel sonuçlar ortaya çıkardığı görülmektedir.^[108-110] Ancak, mevcut antibiyoterapi süresi hastanın genel durumuna, mevcut mikroorganizmanın virulansına, beraberinde kullanılan antibiyotik dozuna ve süresine bağlı olarak kişi bazında değerlendirilmeli, mevcut kültür antibiyogram (KAB) üremesi sonrası hastaya uygun şekilde (i.v., oral) tedavi enfeksiyon hastalıkları bölümü ile beraber değerlendirilerek düzenlenmelidir.

TEK AŞAMALI REVİZYON

Tek aşamalı revizyonda mükemmel sonuçlar, 3-4 haftalık i.v. antibiyotik tedavisi sonrası antibiyotikli çimento kombinasyonunun kullanılmasıyla sağlanmıştır.^[111,112] Bunun haricinde, 89 hastalık geriye dönük çalışmada 4-6 hafta antibiyotik alan grup ile antibiyotikli çimento

yerleştirilen hasta grupları karşılaştırılmış ve anlamlı sonuç bulunamamıştır.^[113] Antibiyotikli çimento kullanılarak gerçekleştirilen tek aşamalı revizyonda 37 enfekte total diz protezinin 33'ünde (%89,2) başarı elde edildiği rapor edilmiştir.^[114]

Tek aşamalı revizyon cerrahisi planlanan hastalar için uygun endikasyonlar^[115];

- Periprostetik Enfeksiyonunda Uluslararası Konsensus Grubu'na göre 1 majör veya 3 minör ölçütün olması
- otuz günden uzun olan geç veya kronik enfeksiyon veya hematojen odaklı yayılımın başlangıcından 30 gün sonra semptomların başlamış olması,
- mikrobiyolojik olarak saptanabilen odak varlığı,
- yeterli kemik stoğunun olması,
- primer cilt kapanabilecek düzeyde olmasıdır.

Tek aşamalı revizyon cerrahisi kontrendikasyonlar^[116];

- kültür negatif PPE,
- uygun antibiyotik kullanımının olmaması,
- sistemik sepsis bulgularının varlığı,
- daha önceden iki veya daha fazla tek aşamalı revizyon yetersizliği,
- enfeksiyonun nörovasküler yapılara yayılımı,
- yumuşak dokunun yetersizliği,
- uygun antibiyotikli çimentonun olmadığı ve etkenin oldukça virulan olması durumudur.

Yüz otuz beş hastalık bir diğer çalışma grubunda, tek aşamalı aseptik olgular (83 olgu) ve septik olduğu düşünülen iki aşamalı revizyon cerrahisi yapılan (52 olgu) çalışma kapsamında değerlendirilmiş ve mevcut klinik sonuçlar arasında uzun dönem izlemde farklılık olmadığı gösterilmiştir.^[116] Bir diğer çalışmada, 27 hastalık grup içerisinde akut enfeksiyon nedeniyle altı haftalık uygun antibiyoterapi tedavisi sonrası hastalara tek aşamalı revizyon cerrahi uygulanmıştır. Bu çalışmada, 27 hastanın 15'i yerleştirilen komponentler ile tek aşamalı revizyon cerrahisinden yarar görmüş; bunların haricinde dört hasta ortalama ilk üç hafta içerisinde debridman tedavisine ihtiyaç duymuş durumdadırlar. Toplam sekiz hastanın bu süreç dahilinde çift aşamalı revizyon cerrahisi geçirmesi gerekmiştir.^[117] Bu çalışma içerisinde tek aşamalı revizyon cerrahisindeki başarı çeşitli faktörlere bağlanmıştır. Bunlar^[114];

- gram-pozitif organizmalar tarafından enfeksiyon,
- sinus oluşumu yokluğu,
- yeni protez için antibiyotikli kemik çimentosu kullanımı ve
- uzun süreli 12 haftalık antibiyotik tedavisi alınmış olmasıdır.

Daha düşük maliyeti olması ve cerrahinin tek aşamalı gerçekleştirilmesi nedeniyle, erken mobilizasyon sayesinde morbidite ve mortalite üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, mevcut enfeksiyonun tekrarlama durumunun bulunması ve yapılan protezin kaybı ile sonuçlanması göz önünde bulundurulması gereken dezavantajlar olarak dikkat çekmektedir.

ÇİFT AŞAMALI REVİZYON

Mevcut planın uygulanması için bakteriyel eradikasyonun sağlandığından emin olunmalı; medikal açıdan hasta ameliyata uygun ve mevcut cerrahi alanda yeterli kemik stoğu olmalıdır. Çift aşamalı revizyon cerrahisinde başarı oranı ortalama %87 olarak bulunmuş olup, ameliyat esnasında *frozen* doku örneği çalışılmasının iyi bir indikatör olduğu gösterilmiştir. İkinci aşamada protezin yerleştirilmesi için CRP ve sedimentasyon değerlerinin çok kullanışlı olmadığı gösterilmiştir.^[118]

İki aşamalı revizyon artroplastisinin en önemli dezavantajı protez yerleştirilene kadar geçen sürede oluşan ağrı, mobilite güçlüğü ve diz instabilitesidir. Diğerleri ise, skar dokusu oluşumu, ekstansör mekanizma ve bağlarda kısılma ile kapsüller retraksiyondur.^[114,119]

Revizyon cerrahisi esnasında antibiyotikli çimento tercih edilmesi enfeksiyon oranlarında gerileme sağlamaktadır.^[107,120] Diz protezi sonrası enfeksiyon nedeniyle müdahale edilen 89 diz üzerinde yapılan çalışmada, revizyon sırasında antibiyotikli kemik çimentosu kullanılmayan 25 hastanın yedisinde (%28) yineleyen enfeksiyon gelişirken, kullanılan 64 hastanın sadece 7'sinde (%5) yineleyen enfeksiyon gözlenmiştir.^[113]

Enfekte diz protezinin iki aşamalı revizyonu ile enfeksiyon eradikasyon oranı %85–95 oranında değişmektedir. On dört enfekte diz protezi hastasına protez çıkarıldıktan birkaç hafta sonra revizyon diz protezi uygulanmış ve kötü sonuçlar (başarı oranı %57) elde edilmiştir.^[121] Bunun aksine, Insall^[109] tarafından gerçekleştirilen iki aşamalı cerrahilerin sonuçlarının yüz güldürücü olduğu belirtilmiştir. Bu protokolda, enfekte protezin çıkarılmasını takiben altı hafta i.v. antibiyoterapi ve mevcut dokuda iyileşme sağlandıktan sonra revizyon cerrahisi uygulanmıştır.^[108] Bu protokol ile 64 hasta takibi gerçekleştirilmiş ve sonuçların iyi olduğu belirtilmiştir.^[108] Fungal enfeksiyonlara yönelik yapılan PPE tedavi planlanması çalışmasında, genel tedavi başarı oranının ilk bir yılda %55,2, beş yılda ise %40,5 olduğu görülmüştür. Bu hasta grubunda iki aşamalı revizyon cerrahisi uygulandığında başarı oranları ilk yılda %57,9, beş yılda ise %46,3 olarak görülmüştür.^[122] Bir diğer 44 kohort çalışmasından oluşan seride, 884 hasta tek aşamalı, 972 hasta çift

aşamalı revizyon cerrahisi geçirdiği gösterilmiş olup; tek aşamalı revizyon cerrahisi geçiren hastalarda %10, iki aşamalı revizyon cerrahisi geçirenlerde de %13,8 oranında yineleyen enfeksiyon geliştiği gösterilmiştir. Bu çalışma dahilinde, iki aşamalı revizyon cerrahisi sonrası yineleyen enfeksiyon riskinin tek aşamalı cerrahi geçirenlere göre daha fazla olduğu gösterilmektedir.^[123]

Enfeksiyonun eradikasyonunda en iyi tedavi seçeneği iki aşamalı revizyon cerrahisinde antibiyotikli kemik çimentosu kullanımı olarak görülmektedir.

Bunların haricinde birçok çalışmada, protez çıkarılmasını takiben antibiyotikli çimento kullanılmıştır.^[11] Revizyon cerrahisinde antibiyotikli çimento kullanılması ile sonuçların daha iyi olduğu belirtilmiştir.^[113] Mevcut çimentonun antibiyotikli kullanımı sayesinde, ameliyat öncesi i.v. antibiyoterapi süresinde azalma sağlanmakta ve revizyon süresinin erkene çekilmesine yardımcı olmaktadır.^[11]

Enfekte diz protezi çıkarıldıktan sonra yeniden protez yerleştirilmesine kadar geçen süreç içerisinde, hastaya antibiyotikli kemik çimentosu *spacer* uygulanır. Eskiden 40 gr kemik çimentosu içerisine 1 gr antibiyotik uygulaması gerçekleştirilmekteydi.^[16,113] Son yapılan çalışmalar ışığında, 40 gr kemik çimentosu içerisine 4–6 gr kadar antibiyotik kullanılabilirliği gösterilmiştir; ancak, 4,5 gr ve üzeri antibiyotik kemik çimentosunun mukavemetini önemli orada azalttığından, protez tespitinde kullanılmamalıdır.^[124] Öte yandan, antibiyotikli kemik çimentosu kullanımı sonrası hastalarda hipersensitivite reaksiyonlarının oluşabileceği unutulmamalıdır. İki farklı antibiyotik 40 gr kemik çimentosu içerisinde beraber kullanılabilir. Örneğin, 3,6 gr tobramis ve 1 gr vankomisin beraber olarak kullanılabilir.^[125] Çimentonun polimerizasyonunu önlemek için, 40 gr kemik çimentosu içerisine en fazla 12 gr antibiyotik eklenebilir.^[126]

Çimentonun diz içerisinde artrodez etkisi yaratacak şekilde yerleştirilmemesi, ameliyat sonrasında diz eklem hareketinin korunması açısından gereklidir (Şekil 1); femurun ve tibianın düzensiz konturuna uyabilmesi için diz içinde polimerize edilmelidir.^[53] Bu aynı zamanda diz stabilitesine de katkı sağlamaktadır. Çimentonun kemik içerisine migrasyonuna engel olunmalıdır ki bu, stabilite açısından önemli role sahiptir.^[53] İleri kemik defektlerinde sabit çimentosu *spacer* kaçınılmazdır. Ancak, uygun olgularda hareketli *spacer* imkânı varsa uygulanmalıdır.

Revizyonun orta dönem sonuçları literatürde ortaya çıkmaya başlamıştır. Yakın zamanda yayımlanan bir çalışmada, 46 enfekte total diz protezinin ortalama beş yıllık takibinde, metisiline duyarlı ve metisiline dirençli



Şekil 1. a-c. Altmış bir yaşında dokuz yıl önce, sağ dizinden dış merkezde TDA uygulanan olguya iki farklı merkezde debridman uygulanmış. Oral antibiyotrapı almış (a). Ciltte fistülü olan olguda KAB'da üreme olmamış. Sabit spacer uygulaması beş yıl önce uygulandı (b). İki aşamalı artroplastisi uygulandı. Ameliyat sonrası 5. yıl izlem görüntüsü (c).

organizmalar arasındaki başarısızlık oranlarında, bir fark olmaksızın %93,5 başarı oranı belgelenmiştir.^[108] Bu sonuçlar, enfekte TDA için iki aşamalı revizyon sonrası başarı olasılığının uzun dönem takiple sağlandığını ve iki aşamalı revizyonun dirençli ve virülan organizmalar içeren enfeksiyonlar için kabul edilebilir bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir.^[108,120,127]

Revizyon sonrası gelişen kötü sonuçlar ve yineleyen enfeksiyon iyi değerlendirilmelidir. Başarılı olunamayan olgularda artrodez, rezeksiyon artroplastisi ve amputasyon gibi diğer yöntemler uygulanabilir.

AMPÜTASYON

Ampütasyon, protez cerrahisi sonrası en son tedavi seçeneği olarak uygulanabilmekte olup, primer endikasyonu, enfeksiyonu kontrol altına alınamayan hastalarda mevcut enfeksiyon odağını ortadan kaldırmaktır.

Total diz protezi enfeksiyonu nedeniyle tedavi edilen hastaların %5'inden azında amputasyon yapılmıştır.^[128] Özellikle yaşlı hastaların amputasyon sonrası fonksiyonel durumları iyi gelişmez. Ampütasyon sonrası mevcut sepsis tablosu ve geçirilen fazla ameliyat nedeniyle kardiyopulmoner yetmezlik tablosu ve çoklu organ yetmezliği gelişimi nedeniyle, hastaların morbidite ve mortalite yönünden sonuçları çok iyi değildir.^[129]

KAYNAKLAR

1. Hebert CK, Williams RE, Levy RS, Barrack RL. Cost of treating an infected total knee replacement. *Clin Orthop Relat Res* 1996;331:140-5. [Crossref](#)
2. Sculco TP. The economic impact of infected total joint arthroplasty. *Instr Course Lect* 1993;42:349-51.
3. Sezgin EA, Robertsson O, W-Dahl A, Lidgren L. Nonagenarians qualify for total knee arthroplasty: a report on 329 patients from the Swedish Knee Arthroplasty Register 2000-2016. *Acta Orthop* 2018. [Crossref](#)
4. Brandt CM, Sistrunk WW, Duffy MC, Hanssen AD, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Osmon DR. Staphylococcus aureus prosthetic joint infection treated with debridement and prosthesis retention. *Clin Infect Dis* 1997;24(5):914-9. [Crossref](#)
5. Hill C, Mazas F, Flamant R, Evrard J. Prophylactic cefazolin versus placebo in total hip replacement. Report of a multicentre double-blind randomised trial. *Lancet* 1981;11;317(8224):795-7. [Crossref](#)
6. Wood G, Lalonde S, Walsh K, Harper K. Outcomes of hip and knee total joint arthroplasty in a Canadian inmate population over a 10-year period. *Can J Surg* 2018;1;61(5):350-4. [Crossref](#)
7. Robertsson O, Sundberg M, Lidgren L, W-Dahl A. Annual Report 2016 - The Swedish Knee Arthroplasty Register. Lund University Department of Clinical Sciences, Orthopedics Skånes University Hospital, Lund Sweden.
8. Bergen HHF. Report June 2018 - Norwegian National Advisory Unit on Arthroplasty and Hip Fractures. Department of Orthopaedic Surgery, Haukeland University Hospital; 2018.
9. Jämsen E, Huotari K, Huhtala H, Nevalainen J, Konttinen YT. Low rate of infected knee replacements in a nationwide series - is it an underestimate? *Acta Orthop* 2009;80(2):205-12. [Crossref](#)
10. Blom AW, Brown J, Taylor AH, Pattison G, Whitehouse S, Bannister GC. Infection after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 2004;86-B(5):688-91. [Crossref](#)
11. Hanssen AD, Rand JA. Evaluation and treatment of infection at the site of a total hip or knee arthroplasty. *Instr Course Lect* 1999;48:111-22.
12. Peersman G, Laskin R, Davis J, Peterson M. Infection in total knee replacement: a retrospective review of 6489 total knee replacements. *Clin Orthop Relat Res* 2001;392:15-23. [Crossref](#)
13. Öztürk İ, Ergin ÖN. Periprotetik eklem enfeksiyonları (giriş, tanımlama ve sınıflamalar) *TOTBİD* 2016;15:74-77. [Crossref](#)
14. Bongartz T, Halligan CS, Osmon DR, Reinalda MS, Bamlet WR, Crowson CS, Hanssen AD, Matteson EL. Incidence and risk factors of prosthetic joint infection after total hip or knee replacement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;15;59(12):1713-20. [Crossref](#)
15. Jämsen E, Huhtala H, Puolakka T, Moilanen T. Risk factors for infection after knee arthroplasty. A register-based analysis of 43,149 cases. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91(1):38-47. [Crossref](#)
16. Wilson MG, Kelley K, Thornhill TS. Infection as a complication of total knee-replacement arthroplasty. Risk factors and treatment in sixty-seven cases. *J Bone Joint Surg Am* 1990;72(6):878-83. [Crossref](#)
17. Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Harmsen WS, Osmon DR. Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clin Infect Dis* 1998;27(5):1247-54. [Crossref](#)
18. Jiranek WA, Hanssen AD, Greenwald AS. Antibiotic-loaded bone cement for infection prophylaxis in total joint replacement. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88(11):2487-500. [Crossref](#)
19. Meding JB, Keating EM, Ritter MA, Faris PM, Berend ME. Long-term followup of posterior-cruciate-retaining TKR in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Orthop Relat Res* 2004;428:146-52. [Crossref](#)
20. England SP, Stern SH, Insall JN, Windsor RE. Total knee arthroplasty in diabetes mellitus. *Clin Orthop Relat Res* 1990;(260):130-4. [Crossref](#)
21. Chiu FY, Lin CF, Chen CM, Lo WH, Chung TY. Cefuroxime-impregnated cement at primary total knee arthroplasty in diabetes mellitus. A prospective, randomised study. *J Bone Joint Surg Br* 2001;83-B(5):691-5. [Crossref](#)
22. Meding JB, Reddeman K, Keating ME, Klay A, Ritter MA, Faris PM, Berend ME. Total knee replacement in patients with diabetes mellitus. *Clin Orthop Relat Res* 2003;416:208-16. [Crossref](#)
23. Papagelopoulos PJ, Idusuyi OB, Wallrichs SL, Morrey BF. Long term outcome and survivorship analysis of primary total knee arthroplasty in patients with diabetes mellitus. *Clin Orthop Relat Res* 1996;330:124-32. [Crossref](#)
24. Yang K, Yeo SJ, Lee BP, Lo NN. Total knee arthroplasty in diabetic patients: a study of 109 consecutive cases. *J Arthroplasty* 2001;16(1):102-6. [Crossref](#)
25. Silva M, Luck JV Jr. Long-term results of primary total knee replacement in patients with hemophilia. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87(1):85-91. [Crossref](#)
26. Tan TL, Maltenfort MG, Chen AF, Shahi A, Higuera CA, Siqueira M, Parvizi J. Development and Evaluation of a Preoperative Risk Calculator for Periprothetic Joint Infection Following Total Joint Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2018 2;100(9):777-85. [Crossref](#)

27. Parvizi J, Sullivan TA, Pagnano MW, Trousdale RT, Bolander ME. Total joint arthroplasty in human immunodeficiency virus-positive patients: an alarming rate of early failure. *J Arthroplasty* 2003;18(3):259–64. [Crossref](#)
28. Winiarsky R, Barth P, Lotke P. Total knee arthroplasty in morbidly obese patients. *J Bone Joint Surg Am* 1998;80(12):1770–4. [Crossref](#)
29. Foran JR, Mont MA, Etienne G, Jones LC, Hungerford DS. The outcome of total knee arthroplasty in obese patients. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86A(8):1609–15. [Crossref](#)
30. Namba RS, Paxton L, Fithian DC, Stone ML. Obesity and perioperative morbidity in total hip and total knee arthroplasty patients. *J Arthroplasty* 2005;20(7 Suppl 3):46–50. [Crossref](#)
31. Tannenbaum DA, Matthews LS, Grady-Benson JC. Infection around joint replacements in patients who have a renal or liver transplantation. *J Bone Joint Surg Am* 1997;79(1):36–43. [Crossref](#)
32. Lo NN, Tan JS, Tan SK, Vathsala A. Results of total hip replacement in renal transplant recipients. *Ann Acad Med Singapore* 1992;21(5):694–8.
33. Jerry GJ Jr, Rand JA, Ilstrup D. Old sepsis prior to total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1988;(236):135–40. [Crossref](#)
34. Lee GC, Pagnano MW, Hanssen AD. Total knee arthroplasty after prior bone or joint sepsis about the knee. *Clin Orthop Relat Res* 2002;404:226–31. [Crossref](#)
35. Peersman G, Laskin R, Davis J, Peterson MG, Richart T. Prolonged operative time correlates with increased infection rate after total knee arthroplasty. *HSS J* 2006;2(1):70–2. [Crossref](#)
36. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. *Am J Infect Control* 1999;27(2):97–132; quiz 133–4; discussion 96. [Crossref](#)
37. Culver DH, Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG, Banerjee SN, Edwards JR, Tolson JS, Henderson TS, Hughes JM; National Nosocomial Infections Surveillance System. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. *Am J Med* 1991;91(3):152S–7S. [Crossref](#)
38. Småbrekke A, Espehaug B, Havelin LI, Furnes O. Operating time and survival of primary total hip replacements: an analysis of 31, 745 primary cemented and uncemented total hip replacements from local hospitals reported to the Norwegian Arthroplasty Register 1987–2001. *Acta Orthop Scand* 2004;75(5):524–32. [Crossref](#)
39. Nelson CL, Evans RP, Blaha JD, Calhoun J, Henry SL, Patzakis MJ. A comparison of gentamicin-impregnated polymethylmethacrylate bead implantation to conventional parenteral antibiotic therapy in infected total hip and knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1993;(295):96–101. [Crossref](#)
40. Minnema B, Vearncombe M, Augustin A, Gollish J, Simor AE. Risk factors for surgical-site infection following primary total knee arthroplasty. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25(6):477–80. [Crossref](#)
41. Galat DD, McGovern SC, Hanssen AD, Larson DR, Harrington JR, Clarke HD. Early return to surgery for evacuation of a postoperative hematoma after primary total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90(11):2331–6. [Crossref](#)
42. Galat DD, McGovern SC, Larson DR, Harrington JR, Hanssen AD, Clarke HD. Surgical treatment of early wound complications following primary total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91(1):48–54. [Crossref](#)
43. Papavasiliou AV, Isaac DL, Marimuthu R, Skyrme A, Armitage A. Infection in knee replacements after previous injection of intra-articular steroid. *J Bone Joint Surg Br* 2006;88-B(3):321–3. [Crossref](#)
44. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 1992 30;326(5):281–6. [Crossref](#)
45. Leigh DA, Griggs J, Tighe CM, Powell HD, Church JC, Wise K, Channon G, Curtis LB. Pharmacokinetic study of cefazidime in bone and serum of patients undergoing hip and knee arthroplasty. *J Antimicrob Chemother* 1985;16(5):637–42. [Crossref](#)
46. Mauerhan DR, Nelson CL, Smith DL, Fitzgerald RH Jr, Slama TG, Petty RW, Jones RE, Evans RP. Prophylaxis against infection in total joint arthroplasty. One day of cefuroxime compared with three days of cefazolin. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76(1):39–45. [Crossref](#)
47. Ritter MA. Intraoperative controls for bacterial contamination during total knee replacement. *Orthop Clin North Am* 1989;20(1):49–53.
48. Ritter MA, Campbell ED. Retrospective evaluation of an iodophor-incorporated antimicrobial plastic adhesive wound drape. *Clin Orthop Relat Res* 1988;(228):307–8. [Crossref](#)
49. Ritter MA, Eitzen H, French ML, Hart JB. The operating room environment as affected by people and the surgical face mask. *Clin Orthop Relat Res* 1975;111:147–50. [Crossref](#)
50. Der Tavitian J, Ong SM, Taub NA, Taylor GJ. Body-exhaust suit versus occlusive clothing. A randomised, prospective trial using air and wound bacterial counts. *J Bone Joint Surg Br* 2003;85-B(4):490–4. [Crossref](#)
51. Arciola CR, Campoccia D, Montanaro L. Effects on antibiotic resistance of *Staphylococcus epidermidis* following adhesion to polymethylmethacrylate and to silicone surfaces. *Biomaterials* 2002;23(6):1495–502. [Crossref](#)
52. Joseph TN, Chen AL, Di Cesare PE. Use of antibiotic-impregnated cement in total joint arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg* 2003;11(1):38–47. [Crossref](#)
53. Hanssen AD. Prophylactic use of antibiotic bone cement: an emerging standard –in opposition. *J Arthroplasty* 2004;19(4 Suppl 1):73–7. [Crossref](#)
54. Wasielewski RC, Barden RM, Rosenberg AG. Results of different surgical procedures on total knee arthroplasty infections. *J Arthroplasty* 1996;11(8):931–8. [Crossref](#)
55. Kilgus DJ, Howe DJ, Strang A. Results of periprosthetic hip and knee infections caused by resistant bacteria. *Clin Orthop Relat Res* 2002;404:116–24. [Crossref](#)
56. Phelan DM, Osmon DR, Keating MR, Hanssen AD. Delayed reimplantation arthroplasty for candidal prosthetic joint infection: a report of 4 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2002 1;34(7):930–8. [Crossref](#)
57. Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, Steckelberg JM, Osmon DR. Prosthetic joint infection due to *Mycobacterium tuberculosis*: a case series and review of the literature. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 1998;27(3):219–27.
58. Arizono T, Oga M, Sugioka Y. Increased resistance of bacteria after adherence to polymethyl methacrylate. An in vitro study. *Acta Orthop Scand* 1992;63(6):661–4. [Crossref](#)
59. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE; Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;279(19):1537–41. [Crossref](#)

60. Coventry MB. Treatment of infections occurring in total hip surgery. *Orthop Clin North Am* 1975;6(4):991-1003.
61. Fitzgerald RH Jr, Nolan DR, Ilstrup DM, Van Scoy RE, Washington JA 2nd, Coventry MB. Deep wound sepsis following total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1977;59(7):847-55. [Crossref](#)
62. Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78(4):512-23. [Crossref](#)
63. Cierny G 3rd, Mader JT, Penninck JJ. A clinical staging system for adult osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res* 2003;414:7-24. [Crossref](#)
64. Virolainen P, Manninen M. Periprosthetic joint infections. *Suomen Ortop Traumatol* 2009;32:142-7.
65. Shahi A, Parvizi J. Prevention of Periprosthetic Joint Infection. *Arch Bone Jt Surg* 2015;3(2):72-81.
66. Morrey BF, Westholm F, Schoifet S, Rand JA, Bryan RS. Long-term results of various treatment options for infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1989;(248):120-8. [Crossref](#)
67. Segawa H, Tsukayama DT, Kyle RF, Becker DA, Gustilo RB. Infection after total knee arthroplasty. A retrospective study of the treatment of eighty-one infections. *J Bone Joint Surg Am* 1999;81(10):1434-45. [Crossref](#)
68. Weiss AP, Krackow KA. Persistent wound drainage after primary total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 1993;8(3):285-9. [Crossref](#)
69. Meehan AM, Osmon DR, Duffy MC, Hanssen AD, Keating MR. Outcome of penicillin-susceptible streptococcal prosthetic joint infection treated with debridement and retention of the prosthesis. *Clin Infect Dis* 2003;36(7):845-9. [Crossref](#)
70. Schoifet SD, Morrey BF. Persistent infection after successful arthrodesis for infected total knee arthroplasty. A report of two cases. *J Arthroplasty* 1990;5(3):277-9. [Crossref](#)
71. Teeny SM, Dorr L, Murata G, Conaty P. Treatment of infected total knee arthroplasty. Irrigation and debridement versus two-stage reimplantation. *J Arthroplasty* 1990;5(1):35-9. [Crossref](#)
72. Bilgen O, Atici T, Durak K, Karaeminoğullari, Bilgen MS. C-reactive protein values and erythrocyte sedimentation rates after total hip and total knee arthroplasty. *J Int Med Res* 2001;29(1):7-12. [Crossref](#)
73. Laiho K, Mäenpää H, Kautiainen H, Kauppi M, Kaarela K, Lehto M, Belt E. Rise in serum C reactive protein after hip and knee arthroplasties in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60(3):275-7. [Crossref](#)
74. White J, Kelly M, Dunsmuir R. C-reactive protein level after total hip and total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 1998;80(5):909-11. [Crossref](#)
75. Shahi A, Parvizi J. The role of biomarkers in the diagnosis of periprosthetic joint infection. *EFORT Open Rev* 2016;1(7):275-8. [Crossref](#)
76. Macdonald DA. The infected joint replacement: Prevention, diagnosis and treatment. *Curr Orthop* 1995;9(1):21-7. [Crossref](#)
77. Tahta M, Simsek ME, Isik C, Akkaya M, Gursoy S, Bozkurt M. Does inflammatory joint diseases affect the accuracy of infection biomarkers in patients with periprosthetic joint infections? A prospective comparative reliability study. *J Orthop Sci* 2018. [Crossref](#)
78. Parvizi J, Tan TL, Goswami K, Higuera C, Della Valle C, Chen AF, Shohat N. The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. *J Arthroplasty* 2018;33(5):1309-1314.e2. [Crossref](#)
79. Bengtson S, Blomgren G, Knutson K, Wigren A, Lidgren L. Hematogenous infection after knee arthroplasty. *Acta Orthop Scand* 1987;58(5):529-34. [Crossref](#)
80. Maniloff G, Greenwald R, Laskin R, Singer C. Delayed postbacteremic prosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res* 1987;(223):194-7. [Crossref](#)
81. Mason JB, Fehring TK, Odum SM, Griffin WL, Nussman DS. The value of white blood cell counts before revision total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2003;18(8):1038-43. [Crossref](#) [Erratum in: J Arthroplasty 2009;24\(8\):1293. Crossref](#)
82. Ghanem E, Parvizi J, Burnett RS, Sharkey PF, Keshavarzi N, Aggarwal A, Barrack RL. Cell count and differential of aspirated fluid in the diagnosis of infection at the site of total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90(8):1637-43. [Crossref](#)
83. Trampuz A, Hanssen AD, Osmon DR, Mandrekar J, Steckelberg JM, Patel R. Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. *Am J Med* 2004;115(8):556-62. [Crossref](#)
84. Mariani BD, Martin DS, Levine MJ, Booth RE Jr, Tuan RS. The Coventry Award. Polymerase chain reaction detection of bacterial infection in total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1996;331:11-22. [Crossref](#)
85. Deirmengian C, Lonner JH, Booth RE Jr. The Mark Coventry Award: white blood cell gene expression: a new approach toward the study and diagnosis of infection. *Clin Orthop Relat Res* 2005;440:38-44. [Crossref](#)
86. Rand JA, Brown ML. The value of indium 111 leukocyte scanning in the evaluation of painful or infected total knee arthroplasties. *Clin Orthop Relat Res* 1990;(259):179-82. [Crossref](#)
87. Scher DM, Pak K, Lonner JH, Finkel JE, Zuckerman JD, Di Cesare PE. The predictive value of indium-111 leukocyte scans in the diagnosis of infected total hip, knee, or resection arthroplasties. *J Arthroplasty* 2000;15(3):295-300. [Crossref](#)
88. Manthey N, Reinhard P, Moog F, Knesewitsch P, Hahn K, Tatsch K. The use of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography to differentiate between synovitis, loosening and infection of hip and knee prostheses. *Nucl Med Commun* 2002;23(7):645-53. [Crossref](#)
89. Verberne SJ, Raijmakers PG, Temmerman OP. The Accuracy of Imaging Techniques in the Assessment of Periprosthetic Hip Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Bone Joint Surg Am* 2016;98(19):1638-45. [Crossref](#)
90. Della Valle CJ, Scher DM, Kim YH, Oxley CM, Desai P, Zuckerman JD, Di Cesare PE. The role of intraoperative Gram stain in revision total joint arthroplasty. *J Arthroplasty* 1999;14(4):500-4. [Crossref](#)
91. Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, Crook DW, Simpson H, Peto TE, McLardy-Smith P, Berendt AR. Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. The OSIRIS Collaborative Study Group. *J Clin Microbiol* 1998;36(10):2932-9.
92. Kheir MM, Tan TL, Ackerman CT, Modi R, Foltz C, Parvizi J. Culturing Periprosthetic Joint Infection: Number of Samples, Growth Duration, and Organisms. *J Arthroplasty* 2018;33(11):3531-3536.e1. [Crossref](#)
93. Rodriguez-Merchan EC. Preoperative Aspiration Culture (PAC) for the Diagnosis of Infection in a Prosthetic Knee Joint. *Arch Bone Jt Surg* 2018;6(5):342-5.
94. Della Valle CJ, Bogner E, Desai P, Lonner JH, Adler E, Zuckerman JD, Di Cesare PE. Analysis of frozen sections of intraoperative specimens obtained at the time of reoperation after hip or knee resection arthroplasty for the treatment of infection. *J Bone Joint Surg Am* 1999;81(5):684-9. [Crossref](#)

95. Fehring TK, McAlister JA Jr. Frozen histologic section as a guide to sepsis in revision joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1994;(304):229-37. [Crossref](#)
96. Musso AD, Mohanty K, Spencer-Jones R. Role of frozen section histology in diagnosis of infection during revision arthroplasty. *Postgrad Med J* 2003;79(936):590-3. [Crossref](#)
97. Pace TB, Jeray KJ, Latham JT Jr. Synovial tissue examination by frozen section as an indicator of infection in hip and knee arthroplasty in community hospitals. *J Arthroplasty* 1997;12(1):64-9. [Crossref](#)
98. ICM Philly. Second International Consensus Meeting (ICM) on Musculoskeletal Infection. Apple Application / Google Play 2018. Available at: <https://icmphilly.com/>
99. Leone JM, Hanssen AD. Management of infection at the site of a total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87(10):2335-48. [Crossref](#)
100. Tsukayama DT, Wicklund B, Gustilo RB. Suppressant antibiotic therapy in chronic prosthetic joint infections. *Orthopedics* 1991;14(8):841-4.
101. Bengtson S, Knutson K, Lidgren L. Treatment of infected knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1989;(245):173-8. [Crossref](#)
102. Bengtson S, Knutson K. The infected knee arthroplasty. A 6-year follow-up of 357 cases. *Acta Orthop Scand* 1991;62(4):301-11. [Crossref](#)
103. Drancourt M, Stein A, Argenson JN, Roiron R, Groulier P, Raoult D. Oral treatment of *Staphylococcus* spp. infected orthopaedic implants with fusidic acid or ofloxacin in combination with rifampicin. *J Antimicrob Chemother* 1997;39(2):235-40. [Crossref](#)
104. Verberne SJ, Sonnega RJA, Temmerman OPP, Raijmakers PG. Erratum to: What is the Accuracy of Nuclear Imaging in the Assessment of Periprosthetic Knee Infection? A Meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res* 2017;475(6):1753-4. [Crossref](#)
105. Kramhøft M, Bødtker S, Carlsen A. Outcome of infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 1994;9(6):617-21. [Crossref](#)
106. Damron TA, McBeath AA. Arthrodesis following failed total knee arthroplasty: comprehensive review and meta-analysis of recent literature. *Orthopedics* 1995;18(4):361-8.
107. Burnett RS, Kelly MA, Hanssen AD, Barrack RL. Technique and timing of two-stage exchange for infection in TKA. *Clin Orthop Relat Res* 2007;464:164-78. [Crossref](#)
108. Goldman RT, Scuderi GR, Insall JN 2-stage reimplantation for infected total knee replacement. *Clin Orthop Relat Res* 1996;331:118-24. [Crossref](#)
109. Insall JN, Thompson FM, Brause BD. Two-stage reimplantation for the salvage of infected total knee arthroplasty 1983. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84-A(3):490. [Crossref](#)
110. Windsor RE, Insall JN, Urs WK, Miller DV, Brause BD. Two-stage reimplantation for the salvage of total knee arthroplasty complicated by infection. Further follow-up and refinement of indications. *J Bone Joint Surg Am* 1990;72(2):272-8. [Crossref](#)
111. Borden LS, Gearen PF. Infected total knee arthroplasty. A protocol for management. *J Arthroplasty* 1987;2(1):27-36. [Crossref](#)
112. Hirakawa K, Stulberg BN, Wilde AH, Bauer TW, Secic M. Results of 2-stage reimplantation for infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 1998;13(1):22-8. [Crossref](#)
113. Hanssen AD, Rand JA, Osmon DR. Treatment of the infected total knee arthroplasty with insertion of another prosthesis. The effect of antibiotic-impregnated bone cement. *Clin Orthop Relat Res* 1994;(309):44-55.
114. Silva M, Tharani R, Schmalzried TP. Results of direct exchange or debridement of the infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2002;404:125-31. [Crossref](#)
115. Zahar A, Gehrke TA. One-Stage Revision for Infected Total Hip Arthroplasty. *Orthop Clin North Am* 2016;47(1):11-8. [Crossref](#)
116. Konrads C, Franz A, Hoberg M, Rudert M. Similar Outcomes of Two-Stage Revisions for Infection and One-Stage Revisions for Aseptic Revisions of Knee Endoprostheses. *J Knee Surg* 2018. [Crossref](#)
117. Hansen E, Tetreault M, Zmistowski B, Della Valle CJ, Parvizi J, Haddad FS, Hozack WJ. Outcome of one-stage cementless exchange for acute postoperative periprosthetic hip infection. *Clin Orthop Relat Res* 2013;471(10):3214-22. [Crossref](#)
118. Fu J, Ni M, Li H, Li X, Chai W, Zhou Y, Hao L, Chen J. The proper timing of second-stage revision in treating periprosthetic knee infection: reliable indicators and risk factors. *J Orthop Surg Res* 2018;13(1):214. [Crossref](#)
119. Buechel FF, Femino FP, D'Alessio J. Primary exchange revision arthroplasty for infected total knee replacement: a long-term study. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2004;33(4):190-8; discussion 198.
120. Haleem AA, Berry DJ, Hanssen AD. Mid-term to long-term followup of two-stage reimplantation for infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2004;428:35-9. [Crossref](#)
121. Rand JA, Bryan RS. Reimplantation for the salvage of an infected total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1983;65(8):1081-6. [Crossref](#)
122. Kuo FC, Goswami K, Shohat N, Blevins K, Rondon AJ, Parvizi J. Two-Stage Exchange Arthroplasty Is a Favorable Treatment Option Upon Diagnosis of a Fungal Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty* 2018;33(11):3555-60. [Crossref](#)
123. Kunutsor SK, Whitehouse MR, Blom AW, Board T, Kay P, Wroblewski BM, Zeller V, Chen SY, Hsieh PH, Masri BA, Herman A, Jenny JY, Schwarzkopf R, Whittaker JP, Burston B, Huang R, Restrepo C, Parvizi J, Rudelli S, Honda E, Uip DE, Bori G, Muñoz-Mahamud E, Darley E, Ribera A, Cañas E, Cabo J, Cordero-Ampuero J, RedóMLS, Strange S, Lenguerrand E, Gooberman-Hill R, Webb J, MacGowan A, Dieppe P, Wilson M, Beswick AD; Global Infection Orthopaedic Management Collaboration. One- and two-stage surgical revision of peri-prosthetic joint infection of the hip: a pooled individual participant data analysis of 44 cohort studies. *Eur J Epidemiol* 2018;33(10):933-46. [Crossref](#)
124. Springer BD, Lee GC, Osmon D, Haidukewych GJ, Hanssen AD, Jacobs DJ. Systemic safety of high-dose antibiotic-loaded cement spacers after resection of an infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2004;427:47-51. [Crossref](#)
125. Penner MJ, Masri BA, Duncan CP. Elution characteristics of vancomycin and tobramycin combined in acrylic bone-cement. *J Arthroplasty* 1996;11(8):939-44. [Crossref](#)
126. Adams K, Couch L, Cierny G, Calhoun J, Mader JT. In vitro and in vivo evaluation of antibiotic diffusion from antibiotic-impregnated polymethylmethacrylate beads. *Clin Orthop Relat Res* 1992;(278):244-52. [Crossref](#)
127. Volin SJ, Hinrichs SH, Garvin KL. Two-stage reimplantation of total joint infections: a comparison of resistant and non-resistant organisms. *Clin Orthop Relat Res* 2004;427:94-100. [Crossref](#)
128. Peel TN, Dowsey MM, Daffy JR, Stanley PA, Choong PF, Buising KL. Risk factors for prosthetic hip and knee infections according to arthroplasty site. *J Hosp Infect* 2011;79(2):129-33. [Crossref](#)
129. Pring DJ, Marks L, Angel JC. Mobility after amputation for failed knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 1988;70-B(5):770-1. [Crossref](#)