



Periprotetik enfeksiyonlarda peroperatif tanı yöntemleri

Peroperative diagnostic methods of periprosthetic infections

Selami Çakmak

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul

Periprotetik eklem enfeksiyonları artroplasti ameliyatlarının önemli komplikasyonlarından biri ve ciddi morbidite nedenidir. Tanının doğru konulması ve enfeksiyona neden olan etkenin doğru tespit edilmesi tedavinin de etkin yapılmasına olanak verir. Bu derlemede, periprotez eklem enfeksiyonunun tanısında, ameliyat esnasında ve ameliyattan sonraki dönemde, klinisyene yardımcı olabilecek yöntemler ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Periferik kan testlerinin yanı sıra, sinoviyal sıvı ve eklem içi dokunun çeşitli histopatolojik, serolojik ve moleküler yöntemlerle değerlendirilmesi, enfeksiyonun ayırıcı tanısında oldukça değerli bilgiler vermektedir. Ağrılı protezin nedeninin ayırıcı tanısında, anamnez, fizik muayene, CRP ve sedimentasyon tetkikleri ilk basamak iken, eklem sıvısının aspirasyonu ile örneklem ikinci ve önemli bir basamaktır. Klinik şüphe devam ederken halen tanı konulamamış ise, eklem aspirasyonu tekrarlanmalı veya doku biyopsisi yapılmalıdır. Ameliyat esnasında görülen pürülan sıvının başlangıçta doğrudan bir enfeksiyon göstergesi olduğu kabul edilirken, özellikle metal-metal protezlerde de görülmesi, pürülan sıvı görülmesini tanı kriterleri arasında çıkarmıştır. Serum lökosit sayısı ile gram boyamanın zayıf bir belirteç ve bunun yanında ciltte protezle ilişkili bir sinus varlığının ise enfeksiyonun net bir bulgusu olduğu vurgulanmıştır.

Anahtar sözcükler: periprotetik enfeksiyon; peroperatif; serolojik; eklem aspirasyonu

Periprotetik joint infections are one of the significant complications of arthroplasty and associated with serious patient morbidity. Accurate diagnosis and precise isolation of the pathogenic microorganism is the critical corner stone of efficient treatment. In this review, peroperative diagnostic methods which serve the physician in the pathway of diagnosis are assessed in detail. In addition to peripheral blood tests, a variety of serological, histopathological and molecular methods of synovial fluid and joint tissue gives valuable information to evaluate the differential diagnosis of infection. In the differential diagnosis of painful prosthetic joint history, physical examination, CRP and sedimentation tests are initial steps. The second and important step is aspiration of synovial fluid from infected joint. If there is still an undiagnosed clinical suspicion, joint aspiration should be repeated or tissue biopsy should be performed. Recognizing the purulent fluid while doing surgery was previously one of the major markers of infection, but this opinion has changed nowadays because of the purulent fluid appearance seen in some revisions of metal-on-metal articulations. It has been understood that the serum leukocyte level and gram staining methods are weak signs of infection while a sinus tract connected with prosthesis is a major indicators.

Key words: periprotetic infection; peroperative; serologic; joint aspiration

Periprotetik enfeksiyonlar (PPE) total eklem artroplastisi ameliyatlarından sonra görülen komplikasyonlar arasındaki önde gelen yerini halen muhafaza etmektedir. Primer kalça ve diz artroplastilerinden sonraki iki yıl içinde %1-2 oranında görülen PPE oranı, revizyon protez cerrahisi sonrası %7'lere ulaşmaktadır. Gelişen materyal türleri ve cerrahi tekniklerle sağkalımı daha uzun hal almakta olan total eklem artroplasti ameliyatları, beraberinde PPE sayılarını da arttırmaktadır.^[1,2] Bu nedenle, PPE ile

aseptik gevşeme gibi diğer başarısızlık nedenlerini ayırt etmek oldukça önem arz etmektedir.

PPE tanısının doğru konulması tedavi stratejisinin de doğru ve etkin yürütülmesini sağlayacaktır. Ancak, doğru tanı konulmasına yönelik henüz standartlaşmış bir yöntem ortaya konulamamış ve bir olguya PPE denilebilmesi için gereken klinik ve laboratuvar kriterleri de tam olarak tanımlanamamıştır.^[3] Ekonomik açıdan da birçok kayba yol açan ve giderek büyüyen bu sorunun çözümüne yönelik çeşitli yol haritaları ve testler

- İletişim adresi: Doç. Dr. Selami Çakmak, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Tıbbiye Cad. Selimiye Mah. Üsküdar, İstanbul Tel: 0505 - 774 58 30 e-posta: selamicakmak@gmail.com
- Geliş tarihi: 1 Mart 2016 Kabul tarihi: 1 Mart 2016

öne sürülmüştür. Bu yol haritalarından günümüzde en yaygın kabul görenler, Amerikan Ortopedik Cerrahlar Birliği (AAOS-American Academy of Orthopaedic Surgeons) tarafından 2010 yılında ve sonrasında da Kas-İskelet Enfeksiyon Birliği (MSIS-MusculoSkeletal Infection Society) tarafından 2011 yılında yayımlanmış olanlardır.^[4,5] Bunların her ikisi de belirli fizik muayene bulguları, kanda ve/veya eklem sıvısı aspirasyonunda yapılan bir takım laboratuvar testleri ışığında periprotez enfeksiyon tanısı konulmasını ve tanıya uygun tedavi tedaviiye yönelik klinisyenlere rehberlik etmeyi hedeflemektedir. Bu tanımlamaların bir diğer hedefi de, bilimsel araştırma ve yayınlarda kullanılacak ortak terminolojinin oluşturulması ve karşılaşılan herhangi bir klinik tablo karşısında ortak dilin kullanılmasıdır. Bu çalışmalardan en güncel ve kabul göreni olan Periprotetik Eklem Enfeksiyonu için Uluslararası Mutabakat Toplantısı, sonuçları yayımlanmış olan rehber niteliğinde bir belgedir.^[6]

Peroperatif PPE tanısında ilk adım şüphesiz ki anamnez, fizik muayene ve direkt radyografik görüntülemedir. Ancak, çoğu kez tanı için bu adımlar yeterli olmaz ve ileri laboratuvar testleri gerekir. Çünkü PPE hastaları, klasik enfeksiyon bulguları olan ateş, kızarıklık, titreme gibi bulgularla değil, ağrı ve fonksiyon kaybı şikayetleri ile başvurur. PPE tanısında kullanılmakta olan bu yöntemleri alt başlıklar altında inceleyelim:

PERİFERİK KAN TESTLERİ

- Lökosit sayımı
- CRP ve sedimentasyon

PPE için iyi bir tarama testi olan bu serolojik belirteçlerin ağırlı total diz protezi değerlendirilmesinde ilk adım olarak uygulanması gerektiği bildirilmiştir.^[7]

- Prokalsitonin, Fibrinojen

İnflamasyon esnasında salınan bu proinflatuar belirteçlerin eritrositlerin birbirine yapışmasına neden olduğu ve böylelikle sedimentasyon oranını arttırdığı düşünülmektedir.^[8]

- IL-6

Makrofajlardan salınan bu belirteçin akut inflamasyon esnasında karaciğerden CRP salınımını düzenlediği düşünülmektedir.

GRAM BOYAMA

Rutinde sık kullanılmakla beraber duyarlılığı %27 olarak bildirilmiştir.^[9] PPE tanısındaki rolü azdır.^[10] Yeni moleküler tanı yöntemlerinin gelişmesi ile, rolü giderek azalmaktadır.

DONDURULMUŞ KESİT (FROZEN SECTION)

Dondurulmuş kesit yöntemi, ameliyat esnasında alınan doku örneğinin patoloji bölümünde kısa sürede incelenmesi ile, ameliyat devam ederken cerrahı bilgilendirebilen önemli bir yöntemdir.^[11] Eksi 20°C'de dondurularak kesit alınan doku parçalarının incelenmesinin avantajı, 20 dakika gibi bir sürede hızlı sonuç vermesidir. Böylelikle, bu intraoperatif histolojik inceleme nedene yönelik bilgi verebilir. İncelemede makro-faj yoğunluğunun fazla olması halinde, osteoliz tanısı ön planda düşünülür. Lenfosit ve/veya plazma hücresi hakimiyeti kronik bir enfeksiyon, nötrofil hakimiyeti ise akut enfeksiyon göstergesi olabilir. Örnekler mutlaka psödokapsül den ve/veya periprotez membrandan alınmalıdır. Örneklerin elektrokoter kullanılarak alınmaması gerekir.^[7] Ayrıca, örneklerin doğru alınması ve tanıya yanlış pozitif sonuçların ortaya çıkmaması amacıyla, kemiğin içinden kazınarak doku alınmaması gerekir. Böylelikle, kemik iliği içinden kazıma ile gelebilecek nötrofillerin hücre sayımını etkilememesi sağlanır.

PPE tanısının konulabilmesi için, her büyük büyütme alanında (HPF-High Power Field) beşten fazla nötrofil olması veya 400× büyütme ile 10'dan fazla nötrofil bulunması gereklidir (beş ayrı alan sayılarak).^[7,12]

Dondurulmuş kesit yönteminin etkinliğini araştıran bir çalışmada, ameliyat sonrasında formalinle tespit edilmiş doku kesitleri bulguları ve dondurulmuş kesit ile elde edilen bulguların %97 oranında uyumlu olduğu bulunmuştur.^[13] Ancak, uyum oranının düşük olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur.^[14] Dondurulmuş kesitte oluşabilecek artefaktların formalinle tespit etme yöntemine göre daha fazla görülmesi de, bu yöntemin dezavantajıdır.^[15] Ayrıca virülansı düşük etkenlerde, özellikle de giderek yaygınlaşmakta olan omuz protezi vakalarında görülen Propionibacterium acnes patojeninde etkisi zayıftır.

Ameliyat esnasında doku örneğini alan cerrah ile dokunun histopatolojik incelemesini yapan patolog arasındaki bilgi paylaşımının oldukça önemli olduğu da, akıldan çıkarılmaması gereken hususlardandır.

GERÇEK ZAMANLI POLİMER ZİNCİR

REAKSİYONU -PZR

(REAL TIME - POLYMERASE CHAIN REACTION, RT-PCR)

Ameliyat esnasında alınan kültür örneklerinin duyarlılık ve özgüllüğünün optimal olmaması nedeniyle, son yıllarda, PPE tanısında moleküler tanı yöntemleri ve bunların başında da PZR yöntemlerinin kullanılması öne çıkmıştır.^[3,16] Enfeksiyona neden olan etkenin saptanmasında, patojenin gen dizilimine özgü

floresan belirteçler kullanılmaktadır. Ameliyat esnasında alınan kültürlerle göre duyarlılığı daha yüksektir (%86).^[17] Özgüllüğü ise değişkendir (%0–100) ve dolayısıyla yanlış pozitif sonuç yaygındır. Moleküler yöntemlerin en önemli avantajı, mikroorganizmanın tespiti için aktif çoğalma veya büyümenin gerekli olmayışıdır. Avantajlarından birisi de, sonuçların devam etmekte olan antibiyotik tedavisinden etkilenmemesidir.^[18] Ayrıca bu, antibiyotik direnci ile ilgili bilgi verebilir ve genlerin tanımlanmasında yararlı olabilir. Klinik tablo ile enfeksiyon şüphesinin yüksek olduğu, ancak kültür ve diğer tanısal testleri negatif çıkmış olgularda, sonikasyonlu/sonikasyonsuz yöntemle patojenin tanımlanmasında oldukça yararlı olabilir. Yine de, PZR yönteminin PEE tanısındaki yerini netleştirmek amacıyla, yüksek kanıt düzeyine sahip yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır.^[19] Maliyet açısından da yüksek olan bu testin maliyet etkinliğinin belirlenmesi amacıyla da, yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

SİNOVİYAL SIVI BELİRTEÇLERİ

Lökosit Sayımı

PPE için gerekli sinoviyal sıvıdaki lökosit sayısının eşik değeri, akut enfeksiyonlarda (<6 hafta) 10 bin hücre/mikrolitre ve kronik enfeksiyonlarda (>6 hafta) 3 bin hücre/mikrolitre olarak kabul edilmektedir. Bunun yanı sıra, eşik değerin kalça artroplastisinde 4200 hücre/mikrolitre (veya >%80 PMNL) ve diz artroplastisinde 1700 hücre/mikrolitre (veya %65 PMNL) olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur.^[20,21] Bu belirteçin duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir.^[22] Laboratuvarda analizinin kolay olması, en önemli avantajıdır. Ancak, eklem içi genel inflamasyonu gösterir. İnflamatuvar artrit veya kristal artropatisi ile enfeksiyon halini ayırt etmeye yardımcı olmaz. Özellikle kültürün negatif olduğu olgularda pozitif olması halinde, PPE tanısındaki rolü önemlidir.

IL-6

T hücre ve makrofajlarca salınan bu sitokin, inflamasyonu düzenleyici rolü olduğu bilinmektedir. Bu belirteçin duyarlılığının %87–90, özgüllüğünün ise %95–100 olduğu bildirilmiştir.^[23,24] Enfekte total diz protezinin iki aşamalı revizyonu sonrasında re-implantasyon zamanının uygunluğu konusunda yararlı olabileceği bildirilmiştir, ancak kanıt düzeyi yeterli değildir.^[25] Bu belirteçin dezavantajı, her merkezde çalışılmaması ve pahalı olmasıdır.

Alfa-defensin

Bakteri varlığında nötrofillerden salınan bir proteinin olan alfa-defensinin tanısındaki duyarlılığı %97–100,

özgüllüğü ise %96–97 olarak bildirilmiştir (eşik değer 5,2 mg/ml).^[26,27] Bu teste sinoviyal CRP testi de eklenirse, özgüllük %100'e çıkabilir.^[28] Bu belirtecin, diğerlerine göre, ameliyat öncesi başlanmış antibiyotik devam ederken ve sistemik inflamatuvar artrit olan hastalarda kullanılabilme avantajı vardır. Çünkü, çalışılan örnek doğrudan sinoviyal sıvıdır ve sistemik değil lokalize bir göstergedir. Ayrıca, şu anda ticari bir ürün olarak bulunmaktadır.^[26,29]

CRP

Sinoviyal CRP değerinin >9,5 mg/L olması halinde, PPE tanısındaki duyarlılığının %85, özgüllüğünün ise %95 olduğu bildirilmiştir.^[30] Ancak, sinoviyal sıvıda CRP çalışılması için, laboratuvar ile irtibat halinde olunması gerekir. Çünkü, serum CRP için kalibrasyonu yapılmış otomatik ölçüm cihazları ile doğru sonuç alınamayabilir.

Lökosit Esteraz

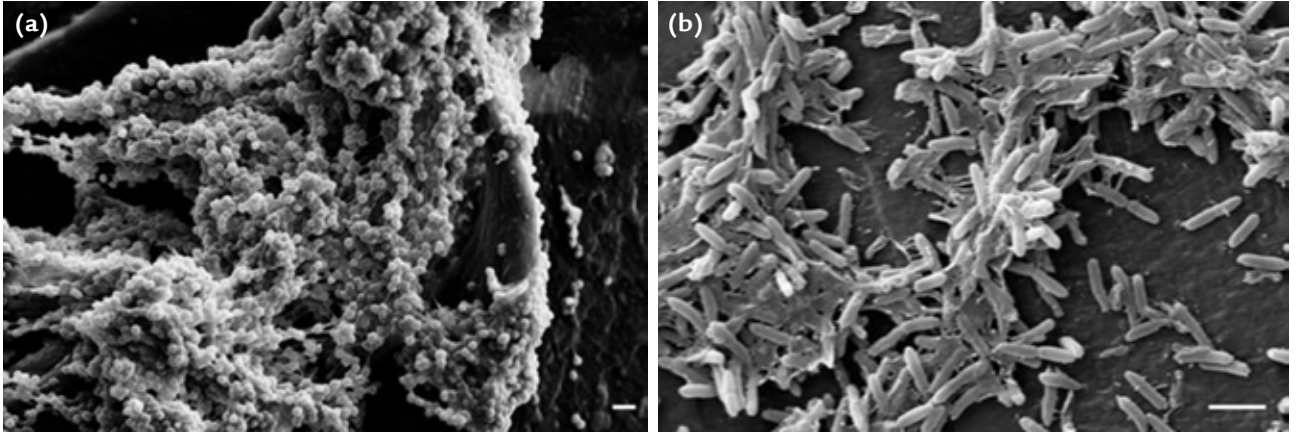
Nötrofillerin içinde yer alan lökosit esterazın nötrofillerin parçalanması ve açığa çıkması ile sinoviyal sıvıdaki lökosit sayısı tahmin edilebilir. Bu amaçla, rutinde idrar tahlilinde kullanılan *strip* test çubuklarındaki lökosit esteraz bölümü kullanılabilir. Bu çabuk ve ucuz yöntemin sonuçları kültür sonuçları ile karşılaştırılmış ve duyarlılığı %93,3 özgüllüğü ise %77 olarak bulunmuştur. Ancak, testi yaparken örneklem kanlı ise, santrifüj yapıldıktan sonra testin yapılması güvenilirliğini arttırmaktadır.^[31]

Diğerleri

HBD-2 ve HBD-3 (*Human Beta-Defensin*) de nötrofillerden salınan ve özellikle gram negatif bakteriler ve *Candida*'ya karşı etkin belirteçlerdir. LL-37 (Cathelicidin LL-37) ve HBD-3'ün, PPE tanısı alan hastalardan alınan eklem aspirasyon örneklerinde, aseptik örneklerle göre anlamlı derecede yüksek oranda saptandığı gösterilmiştir.^[32] Enfeksiyonun aktif olduğu eklem sıvısında, makrofajlardan salınan sitokinler (IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-17), alfa-2-makroglobulin, TNF-alfa, IFN-gama ve VEGF de artmış olarak bulunabilir, ancak bu belirteçlerin romatoid artrit gibi diğer inflamatuvar eklem hastalıklarında da artabileceği unutulmamalıdır.^[33]

KÜLTÜR

Serolojik parametreler ile tanıda sonuca varılamamış ve klinik tabloya göre enfeksiyon şüphesi hala kuvvetli ise, eklemden alınacak sıvı veya doku örnekleri ön planda yer alır. Patojen etken üretilinceye kadar, antibiyotik tedavisine başlanılmaması gerektiği önerilmektedir.



Şekil 1. a, b. S.epidermidis (a) ve P.aeruginosa (b) bakterilerinin implant polietilen materyal üzerinde 48 saatte oluşturmuş olduğu biyofilm tabakasının elektron mikroskopik görüntüsü. (Cakmak S, Bichara D, Kantarci A, Hasturk H, Nguyen D. Vitamin E Doped Highly Cross-Linked (HXL) UHMWPE Demonstrates Lower S. epidermidis and P. Aeruginosa Adherence Compared to HXL Virgin UHMWPE. 2014 ORS Annual Meeting, Poster no:1140)

Aksi halde, mikroskopinin duyarlılığı %72'den %27'e düşmektedir. Ancak, ameliyat öncesi verilecek tek doz profilaktik antibiyotik kültür sonuçlarını etkilemediği gösterilmiştir.^[7] Yara sürüntü kültürü veya sinus yolu ağızından alınan sürüntü kültürü, sonuçları tanıya yanılıya neden olmaktadır. Eklem içinden alınan dokunun kültür sonucu ile korelasyonu %47 oranında bulunmuştur. Dolayısıyla, bu durum gerçek patojene etkili olmayarak, gereksiz ve uygun olmayan antibiyotik kullanılmasına yol açabilir.

Mutlaka, doku örneği ve sinoviyal sıvı örneği alınarak kültüre gönderilmelidir. Bu örneklerin üçten az ve altıdan fazla olmaması gerektiği önerilmektedir. Doku örneği alınırken elektrokoter kullanılmaması ve örneğin keskin disseksiyon ile alınması oldukça önemlidir. Alınan örneklerin laboratuvara uygun kültür tüplerinde gönderilmesi ve mutlaka hem aerobik hem de anaerobik mikroorganizmalar açısından kültüre edilmesi de, tanı yolunda gereken hususlardandır. Bu aşamada pediatrik kan kültürü tüplerinin kullanılması, daha tutarlı sonuçlar verebilir.

Çıkarılmış protezin sonikasyonu ile elde edilen örneğin kültüre alınması, etkeni saptama açısından yararlı olabilir. Sonikasyon işlemi, protez üzerinde yapışarak bir tabaka halinde biyofilm oluşturmuş olan mikroorganizmayı tespit etmekte yol göstericidir. Ancak, uygulanacak antibiyotik tedavisi biyofilm içinde korunmuş haldeki bu patojenlere etkili olamayacak, sadece ortamdaki serbest mikroorganizmalara karşı savaşacaktır. Bu nedenle, rutinde uygulanması henüz önerilmemekte ve bu konu daha ileri araştırmalar gerektiren bir alan olarak görülmektedir. Yine de, ameliyattan önce pozitif kültür sonucuna ulaşamamış, ameliyat öncesi iki

hafta süreyle antibiyotik tedavisi almakta olup enfeksiyon şüphesi halen kuvvetli olan ve özellikle de daha önce farklı ve çoklu antibiyotik kullanım öyküsü olan (yani polimikrobiyal etkenlerin rol oynadığı) olgularda uygulanması önerilmektedir.

Rutin kültür inkübasyon süresi 5-14 gündür, ancak düşük virulanslı bakteri şüphesi varsa (cerrahi öncesi patojen üretilememiş, ancak klinik enfeksiyon şüphesi yüksekse) bu süre 14 günü geçmelidir. Genellikle, ilk birkaç gün içinde çoğu bakteri izole edilir. Bağışıklık sisteminin baskılanmış olduğu ve klinik olarak enfeksiyon şüphesinin yüksek, ancak kültürle etkenin üretilmediği durumlarda, mikobakteriler ve mantar açısından da kültür yapılmalıdır.^[5]

Ameliyat esnasında alınan örneklerde, kültür ile pozitif sonuç alınamama oranı %2-18 arasında değişmektedir. Bu yanlış negatif sonucun nedeni olarak birkaç görüş öne sürülmüştür: patojenin biyofilm oluşturma kapasitesi olan bir etken olması; ameliyat esnasında devam etmekte olan antibiyoterapi; kültür için seçilen besiyerinin uygun olmaması; kültürde inkübasyon süresinin yetersiz olması.

SONİKASYON VE BİYOFİLM AYRIŞTIRMASI

Çoğu periprostetik enfeksiyon, bir yıl içinde gelişmektedir. İmplant-mikroorganizma yapışması ile zaman içinde olgunlaşan bir matriks, giderek biyofilm adı verilen ve bakterileri içinde barındıran ağımsı bir yapıya dönüşür. Şekil 1'de S.epidermidis ve P.aeruginosa bakterilerinin oluşturmuş olduğu biyofilm tabakalarının elektron mikroskopik fotoğrafı görülmektedir. Polisakkarit ve protein matriksten oluşan bu biyofilm

tabakası, patojeni, antimikrobiyal ajanlara ve minimal inhibitör konsantrasyona karşı 1000 kat daha dirençli hale getirebilir.^[34] Eklem protezi varlığında bu riskin 100 kat arttığı gösterilmiştir.^[35] Sonuçta, biyofilmin implanttan ayrılmasını sağlamak için, implantın sonikasyon yöntemine tabi tutulması gerekir.^[36]

SONUÇ

AAOS 2010 raporunda, ameliyat sonrasında açıklanmayan ağrısı olan hastada, öncelikle periferik kanda CRP ve sedimentasyon tetkikleri ve eklem aspirasyonu yapılması önerilmektedir. Aspirasyon sıvısı en az 14 gün kültüre edilmeli ve lökosit sayısı ile nötrofil yüzdesine bakılmalıdır. Bunların eşik değerleri ile ilgili farklı sonuçlar bildiren yayınlar olmakla birlikte, genellikle kabul değerler şu aralıklardadır: 1700–10700 lökosit/mikrolitre ve %65–89 PMNL.^[20,21,37–39] Klinik olarak enfeksiyon şüphesinin yüksek ve sürüntü kültüründe üremenin olduğu, ancak aspirasyon sıvısında kültürün negatif olduğu durumlarda ise, eklem aspirasyonunun tekrarlanması veya eklem biyopsisi yapılması da diğer önerilerdir.^[10,21,37,38,40,41] Tanı aşamasında üçüncü basamak olarak, işaretli lökosit ve galyum sintigrafisi, zayıf-orta kanıt düzeyi ile önerilmektedir. Özellikle ağırlı kalça protezinin septik-aseptik ayırımında, FDG-PET'in (*FluoroDeoxyGlucose-Positron Emission Tomography*) umut verici ve doğru bir tanı aracı olabileceği de bildirilmiştir.^[42]

Uluslararası Periprotetik Eklem Enfeksiyonları Ortak Görüş Toplantısı'nın kanıta dayalı ortak muhtabakat raporunda, PPE tanısının konulabilmesi için aşağıdaki üç ana kriterden birinin varlığının gerekli olduğu belirtilmiştir^[6]:

1. Protez ile ilişkili bir sinus varlığı.
2. Etkilenen protezli eklemden alınan doku veya sinoviyal sıvı örneklerinin en az ikisinde kültür ile bir patojenin saptanmış olması.
3. Aşağıdaki altı minör kriterden üçünün varlığı:
 - a. Serum C-reaktif protein (CRP) ve sedimentasyon artışı.
 - b. Sinoviyal sıvıda lökosit sayısında artış VEYA lökosit esteraz *strip* testi (++) olması.*
 - c. Sinoviyal sıvıda nötrofil yüzdesinde (%PMNL) artış.*
 - d. Periprotetik dokunun pozitif histolojik analizi.
 - e. 400× büyütmede, 5 HPF'de beşten fazla nötrofil olması.
 - f. Etkilenen eklemden alınan doku veya sinoviyal sıvı örneklerinin birinde kültür ile patojenin saptanması.

* Lökosit sayısı için eşik değer mikrolitrede 1100–1700 hücre

Nötrofil yüzdesi için eşik değer %65^[43,44]

Ancak, düşük virülanslı organizmaların (*Propionibacterium acnes* gibi) enfeksiyonunda, bu kriterler görülmeden enfeksiyon oluşabilir.^[45]

Sonuçta, gram boyama ve serum lökosit sayısının PEE için zayıf belirteçler olduğu söylenebilir. İlginç olan, pürülan sıvı görülmesi ile ilgili husustur. Her ne kadar Kas-İskelet Enfeksiyon Birliği (*Musculoskeletal Infection Society*) ve Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Birliği (*Infectious Disease Society of America*) raporlarında PPE açısından olması gereken bir bulgu olarak bildirilmiş olmasına rağmen, Uluslararası Periprotetik Eklem Enfeksiyonları Ortak Görüş Toplantısı'nın 2013 yılındaki raporunda, pürülan sıvı görülmesinin enfeksiyonun kesin göstergesi olmadığı vurgulanmıştır. Özellikle son yıllarda, metal-metal protezlerin revizyonları esnasında pürülan sıvı görülmesi, ayırıcı tanıda dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir. Oluşan pürülan sıvının alerjik reaksiyona bağlı olabileceği de vurgulanmaktadır. Tüm bunların yanında, ciltte görülen bir sinus yolu enfeksiyonunun kesin göstergelerinden biridir.

KAYNAKLAR

1. Kurtz SM, Ong KL, Lau E, Bozic KJ, Berry D, Parvizi J. Prosthetic joint infection risk after TKA in the Medicare population. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468(1):52–6. [Crossref](#)
2. Ong KL, Kurtz SM, Lau E, Bozic KJ, Berry DJ, Parvizi J. Prosthetic joint infection risk after total hip arthroplasty in the Medicare population. *J Arthroplasty* 2009;24(6 Suppl):105–9. [Crossref](#)
3. Parvizi J, Adeli B, Zmistowski B, Restrepo C, Greenwald AS. Management of periprosthetic joint infection: the current knowledge: AAOS exhibit selection. *J Bone Joint Surg Am* 2012;94(14):e104. [Crossref](#)
4. Parvizi J, Della Valle CJ. AAOS Clinical Practice Guideline: diagnosis and treatment of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Am Acad Orthop Surg* 2010;18(12):771–2.
5. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, Garvin KL, Mont MA, Wongworawat MD, Zalavras CG. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469(11):2992–4. [Crossref](#)
6. Musculoskeletal Infection Society. International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. <http://www.msis-na.org/international-consensus/> [Erişim tarihi: 01.01.2016]
7. Della Valle C, Parvizi J, Bauer TW, DiCesare PE, Evans RP, Segreti J, Spanghel M, Watters WC 3rd, Keith M, Turkelson CM, Wies JL, Sluka P, Hitchcock K; American Academy of Orthopaedic Surgeons. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: the diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Bone Joint Surg Am* 2011;93(14):1355–7. [Crossref](#)
8. Bedair H, Della Valle CJ. Aspiration and Serology Tests. In: Scuderi GR, editor. *Techniques in revision hip and knee arthroplasty*. New York: Elsevier Saunders; 2015. p.13–7.
9. Morgan PM, Sharkey P, Ghanem E, Parvizi J, Clohisy JC, Burnett RS, Barrack RL. The value of intraoperative Gram stain in revision total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91(9):2124–9. [Crossref](#)

10. Ghanem E, Ketonis C, Restrepo C, Joshi A, Barrack R, Parvizi J. Periprosthetic infection: where do we stand with regard to Gram stain? *Acta Orthop* 2009;80(1):37-40.
11. Celasun B, Aksu A, Safalı M, Evren G, Günhan Ö, Finci R. Bir tanı yöntemi olarak 'Frozen Section' 1316 olgunun değerlendirilmesi. *Ankara Patoloji Bülteni* 1992;9(1):41-8.
12. Banit DM, Kaufer H, Hartford JM. Intraoperative frozen section analysis in revision total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2002;(401):230-8.
13. Stroh DA, Johnson AJ, Naziri Q, Mont MA. Discrepancies between frozen and paraffin tissue sections have little effect on outcome of staged total knee arthroplasty revision for infection. *J Bone Joint Surg Am* 2012;94(18):1662-7.
14. Tohtz SW, Müller M, Morawietz L, Winkler T, Perka C. Validity of frozen sections for analysis of periprosthetic loosening membranes. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468(3):762-8. [Crossref](#)
15. Chatterjee S. Artefacts in histopathology. *J Oral Maxillofac Pathol* 2014;18(Suppl 1):S111-6. [Crossref](#)
16. Bergin PF, Doppelt JD, Hamilton WG, Mirick GE, Jones AE, Sritulanondha S, Helm JM, Tuan RS. Detection of periprosthetic infections with use of ribosomal RNA-based polymerase chain reaction. *J Bone Joint Surg Am* 2010;92(3):654-63. [Crossref](#)
17. Qu X, Zhai Z, Li H, Li H, Liu X, Zhu Z, Wang Y, Liu G, Dai K. PCR-based diagnosis of prosthetic joint infection. *J Clin Microbiol* 2013;51(8):2742-6. [Crossref](#)
18. Cazanave C, Greenwood-Quaintance KE, Hanssen AD, Karau MJ, Schmidt SM, Gomez Urena EO, Mandrekar JN, Osmon DR, Lough LE, Pritt BS, Steckelberg JM, Patel R. Rapid molecular microbiologic diagnosis of prosthetic joint infection. *J Clin Microbiol* 2013;51(7):2280-7. [Crossref](#)
19. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, Rao N, Hanssen A, Wilson WR, Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2013;56(1):e1-25. [Crossref](#)
20. Schinsky MF, Della Valle CJ, Sporer SM, Paprosky WG. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90(9):1869-75. [Crossref](#)
21. 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;117(8):556-62.
22. Zimmerli W, Sendi P. Orthopaedic implant-associated infections. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Canada: Elsevier-Saunders; 2015. p.1328-40.
23. Deirmengian C, Hallab N, Tarabishy A, Della Valle C, Jacobs JJ, Lonner J, Booth RE Jr. Synovial fluid biomarkers for periprosthetic infection. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468(8):2017-23. [Crossref](#)
24. Lenski M, Scherer MA. Synovial IL-6 as inflammatory marker in periprosthetic joint infections. *J Arthroplasty* 2014;29(6):1105-9. [Crossref](#)
25. Hoell S, Borgers L, Gosheger G, Dieckmann R, Schulz D, Gersch J, Harges J. Interleukin-6 in two-stage revision arthroplasty: what is the threshold value to exclude persistent infection before re-implantation? *Bone Joint J* 2015;97-B(1):71-5. [Crossref](#)
26. Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J. Diagnosing periprosthetic joint infection: has the era of the biomarker arrived? *Clin Orthop Relat Res* 2014;472:3254-62. [Crossref](#)
27. Bingham J, Clarke H, Spangehl M, Schwartz A, Beauchamp C, Goldberg B. The alpha defensin-1 biomarker assay can be used to evaluate the potentially infected total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2014;472(12):4006-9. [Crossref](#)
28. Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J. Combined measurement of synovial fluid alpha-defensin and C-reactive protein levels: Highly accurate for diagnosis periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am* 2014;96:1439-45. [Crossref](#)
29. Deirmengian C, Lonner J, 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.
30. Parvizi J, McKenzie JC, Cashman JP. Diagnosis of periprosthetic joint infection using synovial C-reactive protein. *J Arthroplasty* 2012;27(8 Suppl):12-6. [Crossref](#)
31. Wetters NG, Berend KR, Lombardi AV, Morris MJ, Tucker TL, Della Valle CJ. Leukocyte esterase reagent strips for the rapid diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty* 2012;27(8 Suppl):8-11. [Crossref](#)
32. Gollwitzer H, Dombrowski Y, Prodinge PM, Peric M, Summer B, Hapfelmeier A, Saldamli B, Pankow F, von Eisenhart-Rothe R, Imhoff AB, Schaubert J, Thomas P, Burgkart R, Banke JJ. Antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines in periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95(7):644-51. [Crossref](#)
33. Matsen Ko L, Parvizi J. Diagnosis of Periprosthetic Infection: Novel Developments. *Orthop Clin North Am* 2016;47(1):1-9. [Crossref](#)
34. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999;284(5418):1318-22.
35. Southwood RT, Rice JL, McDonald PJ, Hakendorf PH, Rozenbils MA. Infection in experimental hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Br* 1985;67(2):229-31.
36. Çakmak S. Ortopedik biyomateriyallerde bakteri biyofilm oluşturulması ve sonikasyonu için in vitro model: pilot çalışma 23. Ulusal Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongresi 29 Ekim - 3 Kasım 2013, Antalya.
37. Della Valle C, Parvizi J, Bauer TW, Dicesare PE, Evans RP, Segreti J, Spangehl M, Watters WC 3rd, Keith M, Turkelson CM, Wies JL, Sluka P, Hitchcock K; American Academy of Orthopaedic Surgeons. Diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Am Acad Orthop Surg* 2010;18(12):760-70.
38. 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](#)
39. Bedair H, Ting N, Jacovides C, Saxena A, Moric M, Parvizi J, Della Valle CJ. The Mark Coventry Award: diagnosis of early postoperative TKA infection using synovial fluid analysis. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469(1):34-40. [Crossref](#)
40. Schäfer P, Fink B, Sandow D, Margull A, Berger I, Frommelt L. Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. *Clin Infect Dis* 2008;47(11):1403-9. [Crossref](#)

41. Della Valle CJ, Sporer SM, Jacobs JJ, Berger RA, Rosenberg AG, Paprosky WG. Preoperative testing for sepsis before revision total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2007;22(6 Suppl 2):90-3.
42. Chryssikos T, Parvizi J, Ghanem E, Newberg A, Zhuang H, Alavi A. FDG-PET imaging can diagnose periprosthetic infection of the hip. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466(6):1338-42. [Crossref](#)
43. Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Joint J* 2013;95-B(1):1450-2. [Crossref](#)
44. Dinneen A, Guyot A, Clements J, Bradley N. Synovial fluid white cell and differential count in the diagnosis or exclusion of prosthetic joint infection. *Bone Joint J* 2013;95-B(4):554-7. [Crossref](#)
45. Kapadia BH, Berg RA, Daley JA, Fritz J, Bhavsar A, Mont MA. Periprosthetic joint infection. *Lancet* 2016;387(10016):386-94. [Crossref](#)