

## Stafilokokların Neden Olduğu Ortopedik Protez Enfeksiyonlarında Ayaktan Parenteral Teikoplanin Tedavisi Sonuçlarının Değerlendirilmesi\*

### Evaluation of Outpatient Parenteral Teicoplanin Treatment Results in Staphylococcal Orthopedic Prosthesis Infections#

Sevil SAPMAZ KARABAĞ<sup>1</sup>, Vildan AVKAN OĞUZ<sup>1</sup>, Nur YAPAR<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

\* Bu çalışma 19<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (16-19 Mayıs 2009, Helsinki, Finlandiya)'de poster (P768; sayfa 189) olarak sunulmuştur.

# This study has been presented in 19<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (16-19 May 2009, Helsinki, Finland) as a poster (P768; page 189) presentation.

#### ÖZET

**Giriş:** Günümüzde dejeneratif eklem hastalıkları nedeniyle ortopedik protezler sık uygulanmaya başlamıştır. Bu hastalarda amaç yaşam kalitesini artırmaktır. Ancak bazen enfeksiyonlarla yaşam kaliteleri daha da bozulabilmektedir. Protez enfeksiyonlarının en sık nedeni stafilokoklardır. Bu nedenle çalışmamızda stafilokokların etken olduğu protez enfeksiyonu tanısı alan ve ayaktan parenteral antibiyotik tedavisi ile izlenen hastaların tedavi sonuçlarını irdelemeyi amaçladık.

**Hastalar ve Metod:** Ocak 2006-Aralık 2007 tarihleri arasında 14 hasta retrospektif, Ocak 2008-Aralık 2008 tarihleri arasında 18 hasta prospektif olarak değerlendirildi. Hastalarda klinik olarak eklemde ısı artışı, ödem, ağrı ve/veya akıntı olması ile beraberinde laboratuvar değerlerinden eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein yüksekliği durumunda olası protez enfeksiyonu tanısı konuldu. Akıntidan alınan aspirasyon kültürü, eklem ponksiyonu veya protezin çıkarılması sırasında peroperatif alınan doku kültüründe en az iki kez metisiline dirençli stafilokok üremesi olanlara teikoplanin 1 x 800 mg intravenöz sekiz hafta kullanıldı. Hastalar haftalık olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam stafilokokal protez enfeksiyonu olan 32 hasta dahil edildi. Bu hastaların 20 (%62.5)'sinde diz, 10 (%31.3)'ünde kalça, 2 (%6.3)'ünde omuz eklemine protez enfeksiyonu mevcuttu. En çok izole edilen mikroorganizma 24 (%75) hastada metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilokok iken, ikinci sıklıkta 5 (%15.6) hastada metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* ve takiben 2 (%6.3) hastada metisiline duyarlı koagülaz-negatif stafilokok, 1 (%3.1) hastada ise metisiline duyarlı *S. aureus* olarak saptandı. Tedavi öncesi ve sonrası ortalama C-reaktif protein değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.000$ ). Hiçbir olguda trombosit ve nötrofil değerlerinde düşme görülmedi ve yan etki nedeniyle tedavi bırakan hasta olmadı. Tedavi başarısı debridman yapılmayan olgularda %71.9 olmasına karşın, debridman + teikoplanin kullanan olgularda %87.5 olarak saptandı.

**Sonuç:** Protez enfeksiyonlarının tanı ve izleminde C-reaktif protein halen en değerli göstergelerden biridir. Etkenin stafilokok olduğu protez enfeksiyonlarının tedavisinde ise ayaktan parenteral antibiyotik tedavisi kapsamında teikoplanin kullanımı etkili ve güvenilirdir.

**Anahtar Kelimeler:** Ortopedik, Protez ilişkili enfeksiyonlar, Teikoplanin

## SUMMARY

### Evaluation of Outpatient Parenteral Teicoplanin Treatment Results in Staphylococcal Orthopedic Prosthesis Infections

Sevil SAPMAZ KARABAĞ<sup>1</sup>, Vildan AVKAN OĞUZ<sup>1</sup>, Nur YAPAR<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Dokuz Eylül, Izmir, Turkey

**Introduction:** Today, orthopedic prostheses are being increasingly utilized in people with degenerative joint disease. In these patients, the aim is to increase the quality of life. However, associated infections, most commonly caused by staphylococci, sometimes result in a decrease in the quality of life. Therefore, we aimed to investigate the results of outpatient parenteral teicoplanin treatment.

**Patients and Methods:** Fourteen patients between January 2006 and December 2007 retrospectively and 18 patients between January and December 2008 prospectively were included. Possible prosthesis infection was diagnosed by erythema, swelling, temperature increase in the operation area, and elevation of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels. Teicoplanin (1 x 800 mg/day) was given to patients in whom methicillin-resistant staphylococci were isolated in at least two microbiological cultures taken during the prosthesis removal or in aspiration culture. Patients were followed up weekly.

**Results:** Totally, 32 joint prosthesis patients infected with staphylococci were followed. Methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci (75%) were the most common strain (24 patients), followed by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (15.6%) (5 patients). Methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococci were diagnosed in 2 (6.3%) patients and methicillin-susceptible *S. aureus* (3.1%) in 1 patient. The difference between mean C-reactive protein values before and after treatment was found to be significant ( $p=0.000$ ). Surgical debridement and teicoplanin treatment was successful in 87.5% of the cases; without surgical debridement, the treatment success rate was 71.9%. The cost of therapy for patients treated with outpatient teicoplanin therapy regimen was found lower than for the others treated with hospitalization.

**Conclusion:** C-reactive protein remains the most valuable marker in the prosthesis infection diagnosis and follow-up. As we observed no side effects and the treatment success was high and effective, outpatient parenteral teicoplanin treatment can be an appropriate choice for joint prosthesis infections.

**Key Words:** Orthopedics, Prosthesis-related infections, Teicoplanin

## GİRİŞ

Günümüzde genellikle 60 yaş ve üzerinde gelişen dejeneratif eklem hastalıkları nedeniyle ortopedik protezler sık uygulanır hale gelmiştir<sup>[1]</sup>. Bu hastalarda protez uygulanmasındaki amaç yaşam kalitesini artırmak olmasına karşın bazen mekanik sorunlar ve enfeksiyonlar nedeniyle yaşam kalitesi daha da bozulabilmektedir. Özellikle protez enfeksiyonu nedeniyle hastalar uzun süre hastanede yatmakta, uzun süre (dört-sekiz hafta) antibiyotik kullanımına ve tekrarlayan operasyonlara maruz kalmakta; sonuçta morbidite, mortalite ve tedavi maliyeti artmaktadır<sup>[2]</sup>. Protez enfeksiyonlarının en sık nedeni stafilokoklardır<sup>[3]</sup>. Bu nedenle çalışmamızda stafilokokların etken olduğu protez enfeksiyonu tanısı alan ve ayaktan parenteral antibiyotik tedavisi (APAT) ile izlenen hastaların tedavi sonuçlarını irdelemeyi amaçladık.

## HASTALAR ve METOD

Çalışma, 01 Ocak 2006-31 Aralık 2008 tarihleri arasında 950 yataklı Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde gerçekleştirildi. Ocak 2006-Aralık 2007 tarihleri arasında konsültasyonla izlenen 14 hastanın verisi dosyaları incelenerek; 01 Ocak 2007-31 Aralık 2008 tarihleri arasında bölümümüzde başlatılan protez polikliniğinde izlenen 18 hastanın verisi de prospektif olarak değerlendirildi. Protez polikliniği haftada bir gün özel poliklinik kapsamında yapılmakta olup, hastalar hazırlanan özel bir izlem formu (protez enfeksiyonları izlem formu) doldurularak izlenmektedir. Bu form hastanın demografik özelliklerini, proteze ait öyküsünü, yakınmalarını, fizik muayene ve tetkik izlem sonuçlarını içermektedir.

Bu hastalarda klinik olarak eklemde ısı artışı, ödem, ağrı ve/veya akıntı olması ile beraberinde laboratuvar değerlerinden eritrosit sedimentasyon hızı

(ESH) > 20 mm/saat, C-reaktif protein (CRP) > 5 mg/dL olması durumunda olası protez infeksiyonu tanısı konuldu. Akıntıdan alınan aspirasyon kültürü, eklem ponksiyonu veya protezin çıkarılması sırasında peroperatif alınan birden fazla doku kültüründe metisiline dirençli stafilocok üremesi olanlara teikoplanin 1 x 800 mg intravenöz başlandı. İzlemede APAT raporu düzenlenerek tedaviye devam edildi. Hastalar bir iki haftada bir fizik muayene bulguları, hemogram, ESH, CRP, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleriyle poliklinikten izlendi. İzlemede CRP değerlerinde ve fizik muayene bulgularında gerileme olmayan hastalarda radyolojik tanı yöntemleri (direkt radyografi, yumuşak doku ultrasonografisi, manyetik rezonans görüntüleme) ile ileri tetkik yapıldı. CRP yüksekliği devam eden hastalarda idrar yolu, solunum sistemi gibi infeksiyon odağı olabilecek diğer sistemler de araştırıldı. Klinik bulguların düzelmesi, CRP değerinin düşmesi ve/veya mikrobiyolojik eradikasyon sağlanması yanıt kriteri olarak kabul edildi. Tüm hastaların teikoplanin tedavisi kesildikten sonra ve revizyon operasyonu sonrasında da izlemi devam etti.

Sonuçlar SPSS 11.5 programı ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışmaya toplam stafilokokal protez infeksiyonu olan 32 hasta dahil edildi. Yirmi dokuz (%90.6) hastanın ilk operasyonunun hastanemiz dışındaki merkezlerde yapıldığı belirlendi. Bu olguların 20 (%62.5)'si kadın, 12 (%37.5)'si erkek ve yaş ortalaması  $65.72 \pm 10.87$  (43-83) yıl olarak saptandı. İnfekte protezlerin 20 (%62.5)'si diz, 10 (%31.3)'u kalça, 2 (%6.3)'si omuz eklemine aitti. Dokuz (%28.1)

hastada infeksiyon bir-üç ay arasında, 13 (%40.6) hastada üç-on iki ay arasında, 10 (%31.3) hastada da bir yıldan sonra gelişmişti. En çok izole edilen mikroorganizma 24 (%75) hastada metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilocok (MRKNS) iken, ikinci sıklıkta 5 (%15.6) hastada metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve sırasıyla 2 (%6.3) hastada metisiline duyarlı koagülaz-negatif stafilocok (MSKNS) ve 1 (%3.1) hastada metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) olarak saptandı. Kanda beyaz küre sayısı tedavi öncesi olguların 26 (%81.3)'sında, tedavi sonrası 31 (%96.9)'inde  $\leq 10.000 \mu\text{L}$  olarak saptandı. ESH ise tedavi öncesi sadece 1 (%3.1) olguda, tedavi sonrasında da 3 (%9.4) olguda  $\leq 20$  mm/saat olarak saptandı. Her iki değer için de tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Tedavi başlangıcındaki CRP ortalaması  $58.0 \pm 39.0$  (6-151) mg/dL olarak bulunurken, sekiz haftalık tedavi sonundaki CRP değeri ortalaması  $22.01 \pm 26.65$  (1-124) mg/dL olarak ölçüldü. Tedavi öncesi ve sonrası ortalama CRP değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $t= 4.860$ ,  $SD= 45$ ,  $p= 0.000$ ). Tedavi sonrası olguların 13 (%40.6)'ünde  $\text{CRP} \leq 10$  mg/dL; 9 (%28.1)'unda  $11-20$  mg/dL, 9 (%28.1)'unda da  $\geq 20$  mg/dL olarak saptandı. Hiçbir olguda trombosit ve nötrofil değerlerinde düşme görülmedi ve yan etki nedeniyle tedavi bırakan hasta olmadı. Tedavi süreci içinde 28 (%87.5) hastada protez çıkartılırken, 4 (%12.5) hastada protez çıkartılmadı. Tedavi sonunda 23 (%71.9) hastada klinik ve laboratuvar yanıt alınarak revizyon uygulanırken, 5 (%15.6) hastada antibiyoterapiye ek olarak cerrahi debridman, 3 (%9.4) hastada debridman + tedavi değişikliği, 1 (%3.1) hastada da MRKNS üremesiyle birlikte

**Tablo 1. Etkenlere göre tedavi uygulamaları**

	MRKNS (n= 24)	MSKNS (n= 2)	MRSA (n= 5)	MSSA (n= 1)
Protezi çıkartılmayanlar (n= 4)	4	0	0	0
Protezi çıkartılanlar (n= 28)				
Sadece protezi çıkartılanlar (n= 19)	13	1	4	1
Protezi çıkartılan + debridman yapılanlar (n= 5)	4	0	1	0
Protezi çıkartılan + debridman ve tedavi değişikliği yapılanlar (n= 3)	2	1	0	0
Protezi çıkartılan ve tedavi değişikliği yapılanlar (n= 1)	1	0	0	0

MRKNS: Metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilocok, MRSA: Metisine dirençli *Staphylococcus aureus*, MSKNS: Metisiline duyarlı koagülaz-negatif stafilocok, MSSA: Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*.

Löwenstein-Jensen besiyerinde *Mycobacterium tuberculosis* üremesi nedeniyle medikal tedavi değişikliği yapıldı. Etkenlere göre tedavi uygulamaları Tablo 1'de görülmektedir. Tedavi sonunda antibiyotiksiz olarak revizyon artroplastisine kadar üç ay izleme devam edildi. Revizyon operasyonu sonrası altı-on iki ay süre ile izlenen olgularda ek sorun olmadı.

## TARTIŞMA

Ortopedik eklem protezi enfeksiyonlarında metisiline dirençli stafilokok suşlarının izolasyonu giderek artmaktadır.<sup>[2,4]</sup> Etyolojiden en sık sorumlu etkenlerin %30-43 oranıyla koagülaz-negatif stafilokoklar (KNS), %12-23 oranıyla da *S. aureus* olduğu bildirilmektedir.<sup>[5]</sup> Yapar ve arkadaşlarının hastanemizde 2004 yılında ortopedik protez enfeksiyonlarının klinik ve laboratuvar bulgularını değerlendirdikleri çalışmalarında da en sık saptanan etkenin stafilokoklar (%60) olduğu vurgulanmıştır.<sup>[6]</sup> Stafilokokların metisiline ve oral kullanılacak diğer antibiyotiklere direnci dikkate alındığında, tedavide parenteral antibiyotik kullanımının gerekliliği ve hastanede uzun süreli yatış gereksinimi kaçınılmazdır. Sunulan çalışmada da KNS'lerin ilk sırayı aldığı ve izole edilen tüm stafilokok suşları için metisiline direnç oranının yaklaşık %90 olduğu saptandı. Bugün için ülkemizde metisiline dirençli stafilokok suşlarının tedavisinde en sık tercih edilen antibiyotikler vankomisin, linezolid, tigesiklin ve teikoplanindir. Vankomisin tedavisi, uzun süreli intravenöz uygulama ve serum düzeyi izlenmesini gerektirmekte ve nefrotoksik yan etkisi nedeniyle bazı hastalarda kullanılması zorlaşmaktadır. Linezolid iki haftadan uzun süre kullanımda lökopeni ve trombositopeni yapabilmektedir. Tigesiklin gram-pozitif etkinliğinin yanı sıra gram-negatif ve anaerob etkinliğinin varlığıyla geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Ülkemizde her üç antibiyotiğin de kullanımı mutlaka hastane yatışını gerektirmektedir. Teikoplanin ise vankomisine benzer antimikrobiyal etkinliğe sahiptir.<sup>[7]</sup> Bu ilaç daha uzun yarılanma ömrü ve yan etki azlığı nedeniyle çoğu tedavide vankomisine alternatif olarak tercih edilmektedir.<sup>[8]</sup> Ek olarak ülkemizde APAT ile kullanılabilmesi, hastalara hastane dışında tedavi olanağı sağlamaktadır.

APAT hastane dışında ev dahil pek çok yerde parenteral antimikrobiyal tedavi uygulanması olarak tanımlanabilir. Tedavide hedef özellikle uzun süreli antimikrobiyal kullanımının etkin ve güvenilir uygulanma-

sını sağlamak ve maliyeti düşürmektir. Bu tedavinin kullanıldığı başlıca hastalıklar deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, osteomyelit, artrit, bursit, bakteremi, protez enfeksiyonları, karın içi enfeksiyonlar, endokardit ve piyelonefrittir.<sup>[9]</sup> Bu çalışmada APAT olarak teikoplanin kullanımının protez enfeksiyonlarının tedavisinde etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. Uygulama sırasında hastaların hiçbirinde yan etki saptanmaması ve CRP düzeylerindeki istatistiksel anlamlı azalma tedavi izlemini kolaylaştırmıştır.

İzlemede karaciğer ve böbrek fonksiyonları (antibiyotik ve gerektiğinde analjezik/antiinflamatuvar kullanımını olduğu için), hemogram ve ESH değerleri de izlenmesine karşın en anlamlı yanıt CRP'de saptanmıştır. Literatürde CRP ve ESH'nin protez enfeksiyonu ve mekanik gevşemenin ayırımında yardımcı olabileceği vurgulanmakla birlikte; CRP'nin daha anlamlı ve daha duyarlı olduğu bildirilmektedir.<sup>[10]</sup> Özellikle preoperatif eklem aspirasyon kültüründe üreme ile birlikte CRP yüksekliğinin saptanmasının protez enfeksiyonu tanısında en faydalı bulgular olduğu belirtilmektedir.<sup>[11]</sup> Sunulan çalışmada da tüm hastalarda en az iki aspirasyon kültüründe aynı etkenin üremesiyle birlikte CRP yüksekliği saptandı ve CRP'nin hem tanı hem de tedavi izleminde en faydalı değerlerden biri olduğu gösterildi. Ancak CRP yanıtı olmayan hastalarda antibiyotiğin infekte bölgeye ulaşıp ulaşmadığını değerlendirmek amacıyla yumuşak doku ultrasonografisi, bilgisayarlı tomografi ve gerekirse manyetik rezonans görüntüleme ile lokalize apse, sıvı lokülasyonu olup olmadığının değerlendirilmesi önemlidir. Bu durumda debridman uygulandıktan sonra tedavi yanıtının değerlendirilmesi açısından CRP düşüşünün gösterilmesinin anlamlı olduğu vurgulanmalıdır. CRP yanıtı alınamayan 9 (%28.1) olgunun 8 (%88.9)'ünde debridman uygulanmıştır. Bu olguların 5 (%55.5)'ünde debridman sonrası antibiyotiğe yanıt alınmıştır. Bu nedenle antibiyoterapi izleminde CRP değerlerinde anlamlı düşme olmayan hastalarda mutlaka enfeksiyon bölgesinde apseleşme, nekroz gibi cerrahi girişim gerektiren bir sorunun araştırılması ve bu açıdan hastanın yeniden gözden geçirilmesi önerilir.

Literatürle uyumlu olarak kan beyaz küre sayıları ve ESH'nin tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi. Yapılan çalışmalarda lökositozun varlığı protez enfeksiyonu tanısını desteklemekle birlikte yokluğunun tanıyı ekarte ettirmediği bildirilmektedir.<sup>[6]</sup> Ek olarak kanda beyaz

küre sayısı, CRP ve ESH'nin spesifik olmayan inflamatuvar göstergeler olduğu ve özellikle cerrahi girişim sonrası ilk iki hafta içinde yüksek bulunabileceği unutulmamalıdır. Bu durumda operasyon sonrası tekrarlanan tetkiklerle izlemin daha anlamlı olduğu da bildirilmektedir<sup>[12]</sup>. Sunulan çalışmada olgular bir-iki haftada bir tekrarlanan kan beyaz küre sayısı, CRP ve ESH değerleri ile izlenmiştir.

Teikoplanin kullanımı ile olguların %71.9'unda tedaviye yanıt alındı. Ancak CRP yanıtı alınamayan olgularda (%15.6) mutlaka debridman gerekti. Teikoplanin kullanımına ek olarak debridman uygulanan beş hasta da dahil edildiğinde tedavi başarısı oranı %87.5 olarak saptandı. Bu yüksek başarı oranının uygun ve etkin antibiyoterapi tedavisi ile birlikte olguların 28 (%87.5)'inde yapılan iki aşamalı revizyon uygulanmasından kaynaklandığı düşünüldü. Literatürde iki aşamalı revizyon uygulanan 152 olgunun izlendiği bir çalışmada başarı oranının %83 olduğu bildirilmiştir<sup>[13]</sup>.

Sonuç olarak; protez infeksiyonlarının tanı ve izleminde CRP halen en değerli göstergelerden biridir. Etkenin stafilokok olduğu protez infeksiyonlarının tedavisinde ise APAT kapsamında teikoplanin kullanımı etkili ve güvenilirdir. Uzun süre tedavi gerektiren bu hastaların tedavisinde APAT uygulanabilecek olanların bilinçlendirilerek, tedavilerinin hastane dışında uygulanmasını sağlamak tedaviyi kolaylaştıracaktır. Ülkemizde protez infeksiyonlarının tedavisinde teikoplanin ile APAT uygulamasına ilişkin ulusal kapsamlı bir çalışmaya ulaşamamıştır. Bu nedenle birden fazla merkezin katıldığı ortak çalışmalara gereksinim vardır.

## TEŞEKKÜR

Bu hastaların izlemi sırasında hastalarını bizlerle konsülte eden ve/veya protez infeksiyonu nedeniyle polikliniğimize yönlendiren ve olguların izlemi sırasında cerrahi girişimleri yaparak tedaviye destek veren tüm ortopedi ve travmatoloji uzmanlarına teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

1. Duggal A, Barsoum W, Schmitt SK. Patients with prosthetic joint infection on iv antibiotics are at high risk for readmission. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467:1727-31
2. Lention JR. Prosthetic joint infections: bane of orthopedists, challenge for infectious disease specialists. *Clin Infect Dis* 2003;36:1157-61.

3. Brause BD. Infections with prostheses in bones and joints. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010:1469-74.
4. Marchese A, Debbia EA, Bacca D, Balistreri G, Musolino B, Schito GC. Multidrug-resistant gram-positive pathogens. An update on current microbiological patterns. *Drugs* 1997;54(Suppl 6):11-20.
5. Trampuz A, Zimmerli W. Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly* 2005;135:243-51.
6. Yapar N, Erdenizmenli M, Şener A, Karaoğlu O, Gülay Z, Çakır N ve ark. Ortopedik protez infeksiyonlarında klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi. *Klinik Derg* 2004;17:22-4.
7. Svetitsky S, Leibovici L, Paul M. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:4069-79.
8. Wilson AP. Comparative safety of teicoplanin and vancomycin. *Int J Antimicrob Agents* 1998;10:143-52.
9. Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, Bradley JS, Martinelli LP, Graham DR, et al. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. *IDSA guidelines. Clin Infect Dis* 2004;38:1651-72.
10. Shih L, Wu J, Yang D. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein values in patients with total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1987;225:238-46.
11. Bernard L, Lübbecke A, Stern R, Bru JP, Feron JM, Peyramond D, et al. Value of preoperative investigations in diagnosing prosthetic joint infection: retrospective cohort study and literature review. *Scand J Infect Dis* 2004;36:410-6.
12. Matthews PC, Berendt AR, McNally M, Byren I. Diagnosis and management of prosthetic joint infection. *BMJ* 2009;338:b1773.
13. Bejon P, Berendt A, Atkins L, Green N, Parry H, Masters S, et al. Two-stage revision for prosthetic joint infection: predictors of outcome and the role of reimplantation microbiology. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:569-75.

## Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Vildan AVKAN OĞUZ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

35340 İnciraltı, İzmir-Türkiye

E-posta: vildan.oguz@gmail.com