

Periprostetik Eklem İnfeksiyonlarına Yaklaşımında Gelişmeler

Updates on Periprosthetic Joint Infections

Zeliha KOÇAK TUFAN¹

¹ Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZET

Ortalama yaşam süresinin uzamasıyla birlikte protez operasyonlarında da artış olmuştur. Periprostetik eklem infeksiyonları (PEİ) ile de eskiye nazaran daha sık karşılaşılmaktadır. "Infectious Diseases Society of America (IDSA)" ve "Musculoskeletal Infection Society (MSIS)"nin PEİ yönetimiyle ilgili kılavuzları bulunmaktadır. Yakın zamanda birkaç önemli derleme ve PEİ'de karşılaşılan farklı sorunlara yönelik çalışmaların yanı sıra bir de 60 ülkeden 400 katılımcı ile birlikte bir konsensus raporu yayınlanmıştır. Bu derlemede, yukarıda bahsedilen son gelişmeler ışığında PEİ yönetimi anlatılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Protez ve implantlar; Profilaksi; Antibiyotik; Artroplasti; Cerrahi revizyon

SUMMARY

Updates on Periprosthetic Joint Infections

Zeliha KOÇAK TUFAN¹

¹ Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Faculty of Medicine, Yıldırım Beyazıt University, Ankara, Turkey

Life expectancy increased and so did prosthesis operations. As a consequence, we have been facing with more periprosthetic joint infections (PJI) than ever. There are guidelines of Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Musculoskeletal Infection Society (MSIS) regarding the management of PJI. Recently as an addition to new reviews and studies related to different problems of PJI management, a consensus report was prepared by more than 400 participants from more than 60 countries. In this review, the management of PJI was evaluated in the light of above-mentioned new studies.

Key Words: Prosthesis and implants; Prophylaxis; Arthroplasty; Antibiotics; Surgical revision

Kalça ve diz protezleri, ortalama yaşam süresinin arttığı günümüzde kişilere daha sağlıklı bir sosyal yaşam imkanı sunar. Ancak hastaların bir kısmı, periprostetik eklem infeksiyonu (PEİ), yara infeksiyonu, derin ven trombozu gibi çeşitli nedenlerle tekrar hastaneye yatmak zorunda kalır^[1]. Bilindiği üzere implant ilişkili infeksiyonlar çok komplike seyredebilir. Ko-morbiditeler ve immüno-süpresif ilaç kullanımlarının varlığında tekrarlanan cerrahiler ve medikal tedaviler hastayı olumsuz yönde etkiler. Diz ve kalça PEİ tedavi yönetiminde perioperatif bakımdan protez seçimine, antibiyotik tedavi süresinden re-implantasyon zamanlamasına kadar farklı faktörler, problem olarak karşımıza çıkabilmektedir.

PEİ'nin yönetiminde karşılaşılan yaygın problemler Tablo 1'de verilmiştir. Yine PEİ gelişmesini önlemek amacıyla perioperatif bakım aşamasında operasyon öncesi ve sonrası taramalar ve dekolonizasyon, cilt bakımı, kan şekerelelerinin düzenlenmesi ve bazı durumlarda immüno-süprese ilaç tedavilerinin yönetimi gibi konularda da soru işaretleri ve farklı merkezlerin farklı yaklaşımları söz konusudur.

PEİ yönetiminde daha çok konuyla ilgili "Infectious Diseases Society of America (IDSA)" kılavuzundan yararlanılmaktadır^[2]. Ancak pek çok derleme ve rapor da konuyla ilişkili verileri yeniden gözden geçirmektedir. "Musculoskeletal Infection

Society (MSIS)" tarafından, PEİ hakkında çalışmalarıyla tanınan Parvizi'nin başkanlığında, 2013 yılında yeni bir rapor hazırlandı. PEİ'nin yönetiminde konsensus sağlamak üzere 60 ülkeden 400 kadar katılımcı ile 3500 civarında makale incelendi ve en çok karşılaşılan sorulara cevap arandı^[3,4]. Bunun dışında Barret ve Atkins tarafından Journal of Chemotherapy'de, ayrıca 2015 yılında Lancet'de güncel kullanıma hitap eden derlemeler yayınlandı^[5,6]. Bu yazıda hem bu derlemelerden ve konsensus raporundan, hem de farklı soruları ele alan diğer yayınlardan yararlanarak kendi sorularımıza cevaplar aranmaya çalışılacaktır.

PERİPROSTETİK EKLEM İNFEKSİYONU TANISI

PEİ tanısında genel olarak eklemle ilişkili sinüs kanalının bulunması gibi klinik bulgular, histopatolojik bulgular, seroloji, kültür ve görüntüleme tekniklerinden yararlanılır^[2-7] (Tablo 2). Kapadia ve arkadaşları tarafından Lancet'de 2016 yılında yayımlanmış bir derlemede, MSIS kılavuzu esas alınarak, IDSA'da genel olarak kesin tanıyı koyduran maddeler majör, birlikte bulunması halinde tanıyı koyduran destekleyici bulgular ise minör tanı kriterleri olarak değerlendirilmiştir^[6]. Kültür pozitifliğini artırmak üzere intraoperatif 3-6 kültür alınması ve histopatolojik değerlendirme ayrıca protez çıkacaksa protezin ultrasonifikasyonu ile kültür alınması önerilmektedir^[2].

Tablo 1. Periprostetik eklem infeksiyonlarının yönetiminde karşılaşılan problemler

Tanı aşamasında	<p>Klinik bulgu varlığında;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Seroloji negatifliği • Kültür negatifliği • Sinovyal sıvıda hücre bulunmaması <p>Klinik bulgu yokluğunda</p> <ul style="list-style-type: none"> • Seroloji pozitifliği • Kültür pozitifliği • Sinovyal sıvıda hücre artışı bulunması
Tedavi aşamasında	<p>Uzun süreli tedaviler Hasta uyumsuzluğu İntravenöz/oral tedavi seçenekleri Yan etki gelişimi Tekrarlayan operasyon ihtiyacı Komorbiditelerin yönetimi (kan şekeri regülasyonu, immüno-süprese ilaçların kesilmesi vb.)</p>

Tablo 2. Periprostetik eklem infeksiyonunun tanısıTanı 1^{[5]*}

1. Protez ile ilişkili sinüs kanalının varlığı; veya
2. Etkilenen eklemden alınan iki veya daha fazla farklı sıvı veya doku örneğinden aynı patojenin kültürde üretilmiş olması; veya
3. Aşağıdakilerden dördünün bulunması:
 - ESH ve CRP yüksekliği
 - Sinovyal sıvıda lökosit yüksekliği
 - Sinovyal sıvıda PMNL oranında artış
 - Ameliyat sırasında püy görülmesi
 - Bir patojenin bir adet sıvı veya doku kültüründe üretilmesi ve
 - Histolojik incelemede, 400X büyütmeye, her bir HPF'de beşten fazla nötrofilin beş HPF'de gösterilmesi

Tanı 2^{[6]**}

1 majör veya 3 minör kriter

Majör kriterler	<ul style="list-style-type: none"> • Fenotip olarak aynı mikroorganizmanın iki periprostetik kültürde üremiş olması • Eklemle ilişkili sinüs kanalı varlığı
Minör kriterler	<ul style="list-style-type: none"> • Artmış ESH ve CRP düzeyi • Lökosit esteraz test stripinde sinovyal sıvıda artmış lökosit varlığı (cut off değeri: 1100-1700 beyaz küre/μL) • Sinovyal sıvıda PMNL yüzdesinin artmış olması • Periprostetik doku histoloji değerlendirmesinin pozitif olması • Tek bir pozitif kültür varlığı

* Musculoskeletal Infection Society'e göre; kaynak 5.

** International Consensus meeting on periprosthetic Joint Infections'e göre; kaynak 6.

CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, PMNL: Polimorfonükleer lökosit, HPF: High power field.

Barret ve Atkins'in^[5] derlemesinde klinik prezentasyona göre PEİ sınıflandırması şu şekildedir:

1. Erken akut:

- İmplantasyondan üç aydan daha az zaman geçmiş,
- Akut gelişen, eklemde ısı artışı, şişlik, ağrı ve eritem varlığı. Sistemik sepsis bulguları da sıklıkla eşlik eder.

2. Erken kronik:

- İmplantasyondan üç aydan daha az zaman geçmiş,
- Persistan yara akıntısı mevcut.

3. Gecikmiş/geç akut:

- İmplantasyondan sonra üç aydan daha fazla zaman geçmiş,
- Akut gelişen, eklemde ısı artışı, şişlik, ağrı ve eritem varlığı. Sistemik sepsis bulguları da sıklıkla eşlik eder.

4. Gecikmiş/geç kronik:

- İmplantasyondan sonra üç aydan fazla zaman geçmiş,
- Kronik ağrı \pm sinüs varlığı. Direkt grafide eklemde gevşeme görülebilir.

Sinovyal Sıvının Değerlendirilmesi

Tanıda sinovyal sıvıda bulunan lökosit sayısı, altta yatan inflamatuvar artropatilerden ya da metal etkileşiminden etkilenebilir ve infeksiyonu işaret etmesiyle ilgili farklı sınır değerler kullanılmaktadır. Kronik infeksiyonda lökosit 1100-4000/ μ L ve %64-69 polimorfonükleer lökosit (PMNL); akut infeksiyonda lökosit 20.000/ μ L ve %89 PMNL varlığını sınır değer olarak kullanan raporlar mevcuttur. Ancak Konsensus Raporunda, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) ve sinovyal sıvıda hücre sayımı ile ilgili sınır değerler şu şekilde önerilmektedir^[3]:

Akut PEİ'de (aşağıda gösterilen değerler en son cerrahi girişimden sonra en fazla altı hafta içinde yapılan tetkikler için geçerlidir):

- ESH: Akut PEİ tanısında yeri yok,
- CRP: > 100 mg/L,
- Sinovyal lökosit sayısı: > 10.000/ μ L,
- Sinovyal PMNL oranı: > %90.

Kronik PEİ'de (aşağıda gösterilen değerler en son cerrahi girişimden en az altı hafta sonra yapılan tetkikler için geçerlidir):

- ESH > 30 mm/saat,
- CRP > 10 mg/L,
- Sinoval lökosit sayısı > 3.000/ μ L, ve
- Sinoval PMNL oranı: > %80.

Kronik ve düşük düzeyli infeksiyon varlığında tanı güçtür, bu grupta periprostetik dokuda immünohistokimyasal boyamalar yararlı olabilir. Periprostetik membranın histomorfolojik değerlendirilmesinde Morawietz Sınıflandırması kullanılmaktadır:

Tip 1: Aseptik bozulma/yetmezlik,

Tip 2: Septik bozulma/yetmezlik,

Tip 3: Kombine tip (Tip 1 ve 2'ye ait bulgular varlığında),

Tip 4: Tanımlanmamış tip^[6]. Burada histomorfolojik değerlendirmenin ayrıntılarına girilmeyecektir.

Lökosit Esteraz Kullanımı

Günümüzde artık PEİ tanısında lökosit esteraz pek çok merkezde rutin kullanıma girmiştir. İdrar test stripi ile sinovyal sıvıda bakılan lökosit esterazda duyarlılık %81-93, özgüllük %87-100 olarak bildirilmiştir^[3]. Manuel hücre sayımı ile lökosit esterazı karşılaştıran çalışmalarda histoloji ve kültür sonuçları da kullanılmış ve lökosit esteraz, tanı konması ve ekarte edilmesinde valide bulunmuştur^[8].

Tanıda Radyolojik Görüntüleme

Görüntüleme ilk seçenek mutlaka direkt grafi olmalıdır. Metal-kemik arasında geniş radyolusen band ile birlikte kemik destrüksiyonu varlığı infeksiyon açısından anlamlıdır. Ancak direkt grafilerin

septik-aseptik osteoliz ayırımında duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Bilgisayarlı tomografi (BT)'de periosteal reaksiyonun bulunması veya osteoliz etrafında yumuşak doku akümüasyonu infeksiyonu düşündürür. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de pürülan infeksiyon ve periprostetik osteoliz gösterilebilir. Nükleer görüntüleme tek başına teknişyumun yüksek duyarlılığına rağmen özgüllüğü düşüktür, 111 İndium işaretli lökosit ve kemik iliği sintigrafisinin kombine kullanımı infeksiyon tanısında daha anlamlıdır. 18F-fluorodeoksiglukoz FDG-PET (18F-fluorodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografi) infeksiyon tanısında kullanılan diğer bir yöntemdir^[6].

PERİPROSTETİK EKLEM İNFEKSİYONUNDA RİSK FAKTÖRLERİ^[2-6]

Elektif bir operasyon sonrası PEİ gelişimi için "belirgin risk faktörleri" şunlardır:

- Eklemde aktif infeksiyonun bulunması (septik artrit),
- Aktif lokal kütanöz, subkütanöz veya derin doku infeksiyonu bulunması,
- Septisemi.

Bu maddelerin herhangi birinin varlığında elektif protez operasyonu kontrendikedir.

PEİ için "potansiyel risk faktörleri" ise şunlardır:

- Geçirilmiş operasyon öyküsü,
- Kontrolsüz diabetes mellitus (glukoz > 200 mg/L veya HbA1C > %7),
- Malnütrisyon,
- Morbid obezite, beden kitle indeksi (BKİ) > 40 kg/m²,
- Aktif karaciğer hastalığı,
- Kronik böbrek hastalığı,
- Sigara kullanımı (> 1 paket/gün),
- Alkol kullanımı (> 40 ünite/hafta),
- İntravenöz (IV) ilaç bağımlılığı,
- Hastanede yatış, uzun süreli bir rehabilitasyon merkezinde kalma,
- Erkek cinsiyet,
- Posttravmatik artrit,
- İnflamatuvar artropati,
- Ağır immünyetmezlik.

PERİOPERATİF BAKIM, TARAMA ve DEKOLONİZASYON

Her ne kadar farklı çalışmalarda etkinliği olumlu ya da olumsuz tartışılsa da, yukarıda bahsedilen Konsensus Raporunda tüm hastaların elektif artroplasti operasyonundan en az bir gece önce klorheksidin glukonatla, bu yoksa antiseptikli sabunla cilt temizliği ve banyo sonrası herhangi bir topikal ajan kullanmaksızın temiz kıyafetler ve çarşaflarda geceyi geçirmesi önerilmektedir^[3]. Bu konuda Lancet'de yayımlanmış olan derlemenin perioperatif bakım ve korunma önerileri Tablo 3'te verilmiştir^[6].

Yine her ne kadar elektif protez operasyonu öncesi rutin diş kontrolü kılavuzlarda yer almasa da aktif diş infeksiyonunun sorgulanması ve varsa tedavi edilmesi öneriler arasındadır^[3].

Preoperatif *Staphylococcus aureus* taranması ve dekolonizasyonunun pek çok çalışmada cerrahi alan infeksiyonlarını azalttığı gösterilmişse de, bunun karşısı olan çalışmalar da göz önüne alındığında tüm hastalara protez operasyonu öncesi rutin tarama yapılması konusunda üniversal değil selektif yaklaşım ve hastaya göre değerlendirme önerilmiştir. Nazal dekolonizasyon yapılacaksa en çok tercih edilen yöntem kısa süreli nazal mupirosin uygulamasıdır. Bunun yanı sıra operasyon öncesi klorheksidin glukonat ile tüm vücut yıkama veya silme de uygulamalar arasındadır. İyot içeren solüsyonlar da kullanılabilir. Sağlık personelinin rutin taranması önerilmemektedir^[3].

Hastada aktif üriner sistem infeksiyonu semptomları bulunmadığında rutin üriner infeksiyon taraması önerilmemektedir. Genitoüriner girişimin

kendisi de PEİ için risk faktörü oluşturmamaktadır. Nitekim 339'ar hasta ve kontrol grubu içeren Mayo Klinik'ten yapılan bir çalışmada, genitoüriner girişim uygulanan protezli hastalarda antibiyotik profilaksisinin PEİ riskine etkisinin olmadığı gösterilmiştir^[9].

Septik artrit öyküsü olan tüm hastalarda seroloji ve kültür sonuçlarına göre yaklaşımda bulunulmalıdır.

Hastalık modifiye edici ilaçların operasyon öncesi, ilgili klinisyen ile konsülte edilerek kesilmesi öneriler arasındadır. İlaçların yarılanma ömrüne göre operasyon öncesi kesilme süresi değişmektedir.

Cerrahi alan cilt temizliğinde kesin önerilen bir antiseptik yoktur. Klorheksidin glukonat da kullanılsa, iyotlu solüsyonlar da kullanılsa içerisinde ek olarak alkol içeren ürünlerin tercih edilmesi mevcut bilgiler ışığında en uygunu olarak görülmektedir. Cilt hazırlanırken uygun kuruma süresi bırakılmalıdır, aksi takdirde henüz etkinlik sağlanmadan girişim yapılmış olur. Kıl temizliği cerrahiye en yakın sürede yapılmalı, jilet yerine klipper kullanılmalıdır^[6].

PREOPERATİF ÖNCESİ PROFİLAKTİK ANTİBİYOTİK ve ZAMANLAMASI

Profilaktik Olarak Kullanılan Antibiyotiğin İntraoperatif Alınan Kültür Sonucuna Etkisi

Profilaktik olarak kullanılan antibiyotiğin intraoperatif alınacak kültürleri etkileyerek olası üremeyi inhibe edeceği düşünülmekteydi. Slovakya'da yapılan ve Mayıs 2015 tarihinde yayınlanan, cer-

Tablo 3. Periprotetik eklem infeksiyonlarında koruyucu önlemler^[6]

Preoperatif yöntemler	Hastaya spesifik faktörlerin optimizasyonu MRSA dekolonizasyonu Cilt dezenfeksiyonu
Intraoperatif yöntemler	Antibiyotik profilaksisi Kütanöz hazırlık (kıl temizlenmesi, cilt antisepsisi ve cerrahi drapping) Ameliyathanenin düzenlenmesi [(havalandırma, koruyucu kıyafetler (body exhaust suits), eldivenler ve intraoperatif lavaj)] Kan hazırlanması Protez seçimi
Postoperatif yöntemler	Antibiyotik profilaksisi Evakuasyon drenleri

MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*.

rahide antibiyotik profilaksisinin operasyon sırasında alınacak kültür üzerine etkinliğini irdeleyen bir çalışmada, hastaların her birinden intraoperatif antibiyotik (sefazolin 2 g IV) uygulanması öncesi ve sonrasında üçer adet kültür alınmış, kültürler alınırken eklem üzerinde, dokularda inflame görünen bölgelerden alınmasına özen gösterilmiştir. Yaklaşık 40 diz PEİ operasyonunu (29 TKP, 11 TDP) içeren çalışma sonuçlarına göre profilaksi uygulamasının kültür sonuçlarına olumsuz etkisi olmadığı bildirilmiştir. Yani profilaksi için verilen tek dozdan sonra da kültür alınır, uygun yerden alındığı sürece üremenin olumsuz yönde etkilenmediği gösterilmiştir^[10].

Profilaktik Antibiyotik Uygulanması İçin Uygun Zamanlama

Preoperatif antibiyotik verilmesinin zamanlamasıyla ilgili olarak kılavuzlarda insizyon öncesi en yakın zamanlamada, 30 dakika içinde veya 60 dakika içinde gibi farklılıklar mevcuttur. Konsensus Raporu, operasyon öncesi bir saat içerisinde uygulanması önerisinde bulunmaktadır. Vankomisin ve florokinolonların uzun infüzyon süreleri nedeniyle operasyon öncesi iki saat içinde verilmesi uygundur^[3]. Konsensus Raporunda belirtilmesi de vankomisin bazı anestezi ilaçlarla etkileştiği, aynı anda verilmemesi gerektiği de göz önünde bulundurulmalıdır.

İnsizyon esnasında kan, kemik ve yumuşak dokuda antibiyotik konsantrasyonunun yeterli seviyede olması hedeflenir. Proksimal turnike uygulanacaksa turnike uygulaması öncesi tüm antibiyotik dozunun verilmiş olması gerekir. Profilaktik sefuroksimin diz protezi operasyonunda doku konsantrasyonlarını irdeleyen bir çalışmada, turnike uygulaması öncesi, antibiyotik verilmesi sonrasında 5, 10, 15 ve 20 aralıklarla konsantrasyon ölçümleri yapılmıştır. Verilen antibiyotiğin kemik dokuda yeterli düzeye ulaşması için 5 dakika yeterli görünmekteyken subkütan yağ dokusunda uygun konsantrasyon için en az 10 dakika gerektiği gösterilmiştir^[3,11].

Profilaktik Antibiyotik Seçimi

Profilaktik antibiyotik olarak sefazolin ya da sefuroksim gibi ikinci kuşak sefalosporin önerilmektedir. Sefalosporin kullanılmayan olgularda ve penisiline karşı anafilaksi öyküsü olanlarda teikoplanin, vankomisin veya klindamisin kullanılabilir.

Bununla birlikte penisilin allerjisi olmasının sefalosporinlere de direkt allerji olacağını göstermediği akılda bulundurulmalıdır. Bundan 50 yıl önce yapılan çalışmalarda penisilin allerjisi olanlarda %10 sefalosporin allerjisi de olabileceği belirtilmiş ancak çalışmaların çoğunluğu ilk iki kuşak sefalosporinlerle yapılmıştır^[12,13]. Son çalışmalarda çapraz-allerjinin beta-laktam halkasına değil R1 yan zincirine bağlı olduğu gösterilmiştir. Birinci ve ikinci kuşak sefalosporinlerin bir kısmı (sefaklor, sefadroksil, sefatrizin, sefprozil, sefalekssin, sefradin) penisiline benzer R1 yan zincir yapısı olduğundan, penisilin allerjisi durumunda kullanılamaz ancak üçüncü kuşak sefalosporinler teorik olarak kullanılabilir^[14]. Özellikle ampisilin ve amoksisilin birinci kuşak sefalosporinlerle benzer R1 yan zinciri taşımakta ve çapraz-allerji açısından risk taşımaktadır. Tip 1 beta-laktam allerjisi -akut ürtiker, larengeal ödem, bronkospazm- öyküsü olanlarda klindamisin veya vankomisin tercih edilmelidir^[15].

Vankomisin kullanılacaksa, tek başına kullanıldığında *S. aureus*'a bağlı cerrahi alan infeksiyonu riski daha yüksek bulunduğundan levofloksasin veya moksifloksasin profilaksiye eklenebilir^[3]. Vankomisin, penisiline karşı anafilaksi öyküsü bulunanların yanı sıra metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) taşıyıcılarında da profilakside kullanılır. Bakım evinde kalanlar, yoğun bakım ünitesinde yatanlar, diyaliz hastaları, sağlık çalışanları ve MRSA oranları yüksek olan bölgelerden gelen hastalar da MRSA açısından yüksek riskli değerlendirilir. Bu hastalarda tarama sonrası MRSA saptandığında vankomisin profilakside kullanılabilir^[15-17].

Eklemde daha önce septik artrit ya da PEİ öyküsü bulunan hastalarda profilaktik antibiyotik bir önceki etkeni de kapsamalıdır.

Profilaksinin Süresi

Profilaksi, özellikle temiz-elektif operasyonlarda 24 saati geçmemelidir. Operasyonun, antibiyotiğin yarılanma süresini iki kat geçecek şekilde uzadığı veya 2000 cc kan kaybı veya 2000 cc mayi verildiği durumlarda ek doz yapılır^[3].

Hastanın kilosuna göre de doz ayarlanmalıdır (örn. sefazolin için, 80 kg'dan daha fazla kiloda olan hastalarda 2 g, daha düşük kiloda olan hastalarda 1 g)^[3].

İdrar kateteri veya cerrahi drenajın bulunması profilaksinin uzatılmasını gerektirmez. Cerrahi drenajın en kısa sürede çekilmesi önerilir^[3].

Hastada operasyon sırasında infeksiyondan süphelenildiğinde, profilaksiyi uzatmak değil, kültür sonuçları çıkana kadar lokal epidemiyolojik verilere göre ampirik tedavi verilmesi gerekir. Her birim kendine ait epidemiyolojik verilerine göre ampirik tedavi geliştirmelidir. Retrospektif bir çalışmada etkenler ve direnç oranları göz önünde bulundurulmuş ve kültür sonuçlanana kadar kendi verileri ışığında glikopeptid ve karbapenem kombinasyonu ampirik tedavide önerilmiştir^[18]. Ülkemizde ise gereksiz ampirik karbapenem kullanımı, mevcut karbapenem direnci sorunumuzu olumsuz yönde etkileyeceğinden kesinlikle rutinde önerilmemeli, belki tekrarlayan dokümanente edilmiş infeksiyonu bulunanlarda selektif olarak düşünülmelidir.

Protez Operasyonu Yapılan Ameliyathanelerde Partikül Ölçümü

Cerrahi alan infeksiyonlarında operasyon odasında bulunan partikül sayımının bakteriyel yük ile korele olduğu düşünülmektedir. Esas olarak odaya giren çıkan kişi sayısı, kapıların açılıp örtülmesiyle ve oda hareketliliğiyle cerrahi alanın kontaminasyon ihtimalinin arttığı gösterilmiştir. Laminar akımın cerrahi alan infeksiyonunu azalttığına dair net veri olmadığından Konsensus Raporunda rutin kullanım önerisi bulunmamaktadır. Bunun yerine oda hareketliliğinin azaltılması, odada bulunan kişi sayısının minimumda olması ve kapıların kapalı tutulması mutlaka uyulması gerekli önlemlerdir^[3].

PERİPROSTETİK EKLEM İNFEKSİYONUNDA TEDAVİ

PEİ Tedavisinde Antibiyotikler ve Veriliş Yolları

PEİ'de antibiyotik tedavisinde genel yaklaşım, hızla minimum inhibitör konsantrasyonuna, yeterli plazma konsantrasyonuna ulaşmak ve infeksiyon yükünü azaltmak adına IV yoldan başlayıp, sonrasında oral veya IV devam etmek şeklindedir. Bununla birlikte bazı çalışmalar yüksek biyoyararlanımı olan, linezolid ve kinolonlar gibi antibiyotik tedavileri ile oral tedavinin de uygulanabileceğini belirtmektedir^[2,3]. Ancak hasta uyumu, biyoyararlanımın kişiden kişiye değişebileceği gibi olasılıklar da oral tedavi kararında endişelere yol

açmaktadır. İngiltere merkezli OVIVA (oral versus intravenöz) çalışmasında başlangıçtan itibaren oral tedaviye karşı IV kullanım prospektif olarak irdelenmektedir, bu çalışmanın sonuçları henüz paylaşılmamıştır.

Hastaların ampirik antibiyotik tedavisinde mutlaka merkezlerin epidemiyolojik verileri göz önünde bulundurulmalıdır. Bizim merkezimizde 6 yıl süreyle yapılan 3244 kalça/diz operasyonunda 165 (%2.6) cerrahi alan infeksiyonu gelişmiş ve ilk üç sırada şu etkenler saptanmıştır: *Acinetobacter baumannii* (n= 24, %21), koagülaz-negatif stafilokoklar (n= 21, %18) ve *Escherichia coli* (n= 17, %15). Yine *Klebsiella* spp. (n= 12, %11) ve *Pseudomonas* spp. (n= 13, %11) azımsanmayacak oranlardadır^[19]. Son bir yıl içerisinde kullanılan antibiyotikleri değerlendirdiğimizde de merkezimizde en sık teikoplanin + sulbaktam sefoperazon tedavisinin ampirik tedavide kullanıldığı görülmüştür^[20].

Antibiyotik Süresi

Debridman ve retansiyon yapıldığında antibiyotik süresiyle ilgili olarak, Konsensus Raporunda, yeterli veri olmadığı ancak 2-6 haftalık IV tedaviyi takiben total kalça protezinde 3 ay, total diz protezinde 6 ay etken spesifik oral tedavinin yaygın olarak kullanıldığı belirtilmektedir. Ancak bu süreler daha çok klinik deneyime göre belirlenmiştir. Hastanın durumuna göre daha kısa süreli IV tedavi ve daha erken oral tedaviye geçiş de yapılabilir^[3].

İki aşamalı operasyon planlandığı ve infekte implantın çıkarıldığı durumda antibiyotik tedavisi için önerilen süre yukarıda belirtilen Konsensus Raporunda 2-6 hafta, IDSA kılavuzunda 4-6 hafta, Lancet'de ise 6 haftadır^[2,3,6].

Literatüre bakıldığında hastanın kliniğine göre 6-12 hafta antibiyotik tedavisi uygulayan çalışmalar mevcuttur. Tedavi IV veya yüksek biyoyararlanımı olan oral bir antibiyotikle ya da IV/oral kombine yani IV başlayıp oral devam ederek planlanabilir^[2,3]. IV/oral kombine tedavi planlandığında tedavi süresi net değildir. Bernard'ın prospektif, nonrandomize çalışmasında 1 hafta IV tedavi içeren 6 haftalık tedavinin yeterli olduğu, Stockley'in çalışmasında ise kalça operasyonunda hiç oral içermeyen 2 haftalık IV tedavi sonrası antibiyotikli çimento ile reimplantasyonun yeterli olduğu ve %87 başarı oranı yakalandığı ifade edilmiştir^[21,22].

Tek aşamalı operasyonlarda antibiyotik süresi net değildir. Daha önce bahsedilen Bernard'ın çalışmasında hem tek aşamalı hem iki aşamalı revizyon yapılanlarda 1 haftalık IV tedaviyi takiben oral antibiyotik ile toplam 6 haftalık tedavinin infeksiyonu kontrol altına aldığı belirtilmiştir^[21]. IDSA kılavuzunda tek aşamalı revizyon yapılan stafilkokal PEİ'de, oral rifampin ile birlikte verilen 2-6 haftalık patojen spesifik parenteral tedaviyi takiben, 3 ay süreyle rifampin ve siprofloksasin veya levofloksasin tedavisi önerilmektedir. Stafilkok dışı PEİ'de ise başlangıç parenteral tedavi süresi 4-6 hafta önerilmektedir. Kronik süpresyon tedavisi ile ilgili bu grupta yeterli kanıt bulunmamaktadır. Konsensus Raporunda başlangıç 2-6 haftalık parenteral tedavi sonrası uzun süreli oral tedavi denmekte ancak net süre vermek için mevcut kanıtların yetersiz olduğu belirtilmektedir^[2,3,21].

Rifampisin Tedavisinin Zamanlaması

Rifampin tedavisi, biyofilm tabakasına etkisi dolayısıyla, özellikle implant materyallerinin içerde kaldığı stafilkok infeksiyonu olan hastalarda önerilir. Rifampisin tedavisinin başlanma zamanı ile ilgili yeterli kanıt bulunmamakla birlikte; yüksek bakteriyel yük durumunda hızla direnç gelişme ihtimali olduğundan, primer ilaç ile baktereminin temizlenmesine ve yeterli doku konsantrasyonuna ulaşana kadar rifampin başlanmaması uygun görünmektedir^[23]. Bir çalışmada aktif akıntılı yara bulunması ve fistül varlığında rifampin direnci gelişme ihtimali daha yüksek denmiştir^[24]. Rifampin tedavisinin tek başına önerilmediği ve mutlaka kombinasyon ilacı olarak kullanılması gerektiği de akılda bulundurul-

malıdır^[25]. İmplantın tamamen çıkarıldığı hastalarda rifampisin kullanımı ise tartışmalıdır.

Süpresif Antibiyotik Tedavi

Süpresif antibiyotik tedavinin süresi ve verileceği kişilerle ilgili Konsensus Raporunda görüş birliği sağlanamamış ancak farklı çalışmalar karşılaştırıldığında ortalama 23 aylık bir tedavi süresinden bahsedilmiştir (4-100 ay). Doksan iki hastanın en az 6 ay kronik oral antibiyotik aldığı toplam 625 hasta içeren karşılaştırmalı bir çalışmada beş yıllık infeksiyonsuz sağkalım oranı kronik süpresyon alanlarda %69, diğerlerinde %41 olarak bulunmuştur^[26]. Kronik süpresif antibiyotik tedavisi verilmesi önerilenler Tablo 4'te görülmektedir^[3].

İki Aşamalı Operasyonlarda Antibiyotik Tatili

Antibiyotik tedavi süresi ile ilgili net kanıtlar bulunmadığından, klinik iyileşme ile birlikte inflamatuvar parametrelerde gerileme olduğunda, kür elde edildiği düşünülerek reimplantasyona gidilebilir. Ancak pek çok araştırmacı antibiyotik tedavisi altında sağlanan klinik ve laboratuvar düzelmenin antibiyotiksiz de devam ettiğini görmek adına reimplantasyon öncesi antibiyotik tatili ve bu dönemde reinfeksiyon olup olmayacağını kontrol etme yaklaşımındadır. Ayrıca ikinci operasyon esnasında tekrar kültür alınacaksa antibiyotiksiz iki hafta geçirmek kültürde üreme ihtimalini artıracaktır. Burada eradikasyonun ortaya konması için gelecek süreyle ilgili kanıtlar yeterli değildir. Pek çok merkezde reimplantasyon öncesi iki haftadan daha kısa süreli antibiyotik tatili uygulanmaktadır.

Tablo 4. Kronik süpresif antibiyotik tedavisi verilebilecek hastalar^[3]

Cerrahi tedaviyi reddedenler
Komorbide nedeniyle yüksek riskli olup cerrahiye alınamayanlar
Klinik, laboratuvar veya görüntüleme bulgularına göre infeksiyonun eradike edilmediğinden şüphe edilen hastalar
Yetersiz cerrahi tedavi yapılan hastalar
Geç kronik PEİ olup implant çıkarılmaksızın debridman yapılanlar
Erken akut veya geç akut PEİ olup implant çıkarılmaksızın debridman yapılanlar
Optimal cerrahi tedavi yapıp suboptimal antibiyotik tedavisi alan akut PEİ'li hastalar
Stafilkok üremesine rağmen rifampisin kullanılmayan/kullanılmayanlar
MRSA'ya bağlı PEİ
Gram-negatif etken ancak florokinolon kullanılmamış olanlar
Fungal infeksiyonlar

PEİ: Periprostetik eklem infeksiyonu, MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*.

6. PERİPROSTETİK EKLEM İNFEKSİYONLARINDA CERRAHİ YÖNETİM

IDSA'ya göre semptomların başlangıcından itibaren 3 hafta veya protez takıldıktan sonra 30 gün geçmemisse ve eklemde sinüs kanalı yoksa, üretilen etken oral ajanlara da duyarlı ise, protezde gevşeme yoksa debridman ve retansiyon uygulaması tercih edilebilir. Bunun dışındaki durumlarda protezin çıkarılması gerekir^[2]. Lancet derlemesinde bu öneriyle uyumlu olarak erken postoperatif veya geç hematogen PEİ'de irrigasyon ve debridmanın yapılabileceği önerilmektedir^[6]. Ancak etken MRSA gibi yüksek virülanslı bir etkense, protez çıkarılmadığında tedavi başarılı olmayabilir. Debridman ve retansiyonda başarı oranları %0-89 arasında değişkendir. Düşük virülanslı mikroorganizma varlığında ve tedavi erken yapıldığında başarı ihtimali artar^[2].

PEİ yönetiminde, protezin çıkarılmasında hem tek aşamalı hem de iki aşamalı değişim yapılabilir. İki aşamalı değişimlerde ilk operasyonda protez çıkarıldıktan sonra spacer konur antibiyotik verilir ve tedavi sonrası tekrar bir operasyonla yeni protez takılır. İki aşamalı değişim her ne kadar standart gibi görünse de birden fazla operasyon ve getirdiği riskler nedeniyle özellikle yaşı ileri ve komorbiditeleri olan grupta hasta seçimi çok iyi yapılmalıdır. PEİ tanılı 504 olguyu değerlendiren bir çalışmada hastalara iki aşamalı değişim için rezeksiyon artroplastisi sonrası spacer konmuş ve takip edilmiştir. Bunlardan 60 (%12)'inde tekrar spacer değiştirilmesi gerekmiştir. Re-implantasyon ancak 417 (%89)'sine yapılabilmemiş, 36 hasta re-implantasyon yapılamadan ölmüştür. Reimplantasyon yapılamayanların bir kısmı amputasyona veya artrodeze gitmiş, büyük bir kısmında da spacer retansiyonu yapıldığı bildirilmiştir^[27].

Protezin kalça protezi olması durumunda, yumuşak dokunun durumu ve kemik rezervi iyiye, preoperatif etken belirlendiyse, biyoyararlanımı yüksek oral ajanlara duyarlı etken ise, fiksasyon için antibiyotik emdirilmiş kemik cimentosu kullanılıyorsa ve kemik grefti gerekmecekse tek aşamalı değişim yapılabilir^[2]. Antony ve arkadaşları tarafından bildirilen bir raporda 57 PEİ tanılı hastada agresif debridman ve intra-artiküler antibiyotik ile birlikte tek aşamalı değişim yapılmış ve %100 mikrobiyolojik kür sağlanmış, %89'unda relaps gelişmediği bildirilmiştir^[28].

Hasta cerrahi tedaviyi reddettiğinde tek başına medikal tedavi şansı denenebilir. Ağır kemik kaybı olan, enfeksiyonu kontrol edilemeyen, nekrotizan fasiyit gelişen veya medikal tedavisi olmayan hastalarda amputasyon da seçenekler arasındadır^[2].

PEİ'de Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılan en önemli markırlardan biri C-reaktif protein (CRP) düzeyidir. Ancak CRP pek çok faktörden etkilenmekte ve her zaman güvenilir olmamaktadır. Bu konuda yapılmış en büyük çalışmalardan biri olan Bejon ve arkadaşlarının araştırmasında PEİ tanılı 260 hastada 3732 CRP ölçümü değerlendirilmiş ve CRP düzeyinin tedavi yanıtınlığını tam olarak predikte etmediği ve CRP takibinin yararlı olmayabileceği belirtilmiştir^[29].

SONUÇ

Bu derlemede son çıkan yayınların ışığında PEİ yönetimi sunulmaya çalışıldı. Görüldüğü üzere PEİ yönetiminde tek bir standart uygulama yoktur. Hastanın mevcut klinik durumu, olası cerrahi komplikasyonların değerlendirilmesi, komorbiditeleri, ayrıca üreyen etkenin virülansı ve IV/oral medikal tedavi seçenekleriyle birlikte her bir hasta için bireyselleştirilmiş bir planlama yapılması akla en uygun uygulama olarak gelmektedir. PEİ yönetiminde ortopedi ve enfeksiyon hastalıkları uzmanları başta olmak üzere farklı disiplinlerin birlikte çalışması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Belmont PJ, Goodman GP, Rodriguez M, Bader JO, Waterman BR, Schoenfeld AJ. Predictors of hospital readmission following revision total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2015.
2. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2013;56:e1-e25. doi: 10.1093/cid/cis803
3. Parvizi J, Gehrke T. Proceedings of the International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection. Erişim Tarihi: 30 Kasım 2015. Available from: <http://www.msis-na.org/wp-content/themes/msis/pdf/ism-periprosthetic-joint-information.pdf>
4. Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Joint J* 2013;95-B(11):1450-2. doi: 10.1302/0301-620X.95B11.33135.

5. Barrett L, Atkins B. The clinical presentation of prosthetic joint infection. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(Suppl 1): i25-i27. doi: 10.1093/jac/dku250
6. Kapadia BH, Berg RA, Daley JA, Fritz J, Bhavé A, Mont MA. Periprosthetic joint infection. *Lancet* 2016;387:386-94. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61798-0.
7. Gallo J, Lužná P, Holinka M, Ehrmann J, Zapletalová J, Lošťák J. Validity of the Morawietz classification for evaluation of periprosthetic tissue. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech* 2015;82:126-34.
8. Shafafy R, McClatchie W, Chettiar K, Gill K, Hargrove R, Sturridge S, et al. Use of leucocyte esterase agent strips in the diagnosis or exclusion of prosthetic joint infection. *Bone Joint J* 2015;97-B(9):1232-6. doi: 10.1302/0301-620X.97B9.34910.
9. Gupta A, Osmon DR, Hanssen AD, Lightner DJ, Wilson WR, Steckelberg JM, et al. Genitourinary procedures as risk factors for prosthetic hip or knee infection: a hospital-based prospective case-control study. *Open Forum Infect Dis* 2015;30:ofv097. doi: 10.1093/ofid/ofv097.
10. Bedencic K, Kavcic M, Faganelli N, Mihalic R, Mavcic B, Dolenc J, et al. Does preoperative antimicrobial prophylaxis influence the diagnostic potential of periprosthetic tissues in hip or knee infections? *Clin Orthop Relat Res* 2015;474:258-64.
11. Johnson DP. Antibiotic prophylaxis with cefuroxime in arthroplasty of the knee. *J Bone Joint Surg Br* 1987;69:787-9.
12. Dash CH. Penicillin allergy and the cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 1975;1(Suppl 3):S107-S18.
13. Petz LD. Immunologic cross-reactivity between penicillins and cephalosporins: a review. *J Infect Dis* 1978;137(Suppl-1):S74-S79.
14. Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J Emerg Med* 2012;42:612-20.
15. Bratzler DW, Houck PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis* 2004;38:1706-15.
16. Advisory Statement. Recommendations for the use of intravenous antibiotic prophylaxis in primary total joint arthroplasty. Available from: <http://www.aaos.org/about/papers/advistmt/1027.asp>
17. Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, Richet HM, Jarvis WR, Boyce JM, et al. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:362-86.
18. Moran E, Masters S, Berendt AR, McLardy-Smith P, Byren I, Atkins BL. Guiding empirical antibiotic therapy in orthopaedics: the microbiology of prosthetic joint infection managed by debridement, irrigation and prosthesis retention. *J Infect* 2007;55:1-7.
19. Kocak Tufan Z, Guven T, Guner R, Yilmaz GR, Yurdakul C, Ipek S, et al. *Staphylococcus* strains in nosocomial infections, a five years retrospective single center study. The 6th EURASIA Congress of Infectious Diseases; 2014 September 24-27, Belgrad, Serbia. Abstract Book; 2014:393.
20. Kocak Tufan Z, Guner R, Yilmaz GR, Demirturk A, Yalcin N, Kilicarslan K, et al. Approach to Prosthetic Joint Infections. The 7th Eurasia+a Congress Of Infectious Diseases; 2015 September 30 - October 3; Tbilisi, Georgia.
21. Bernard L, Legout L, Zurcher-Pfund L, Stern R, Rohner P, Peter R, et al. Six weeks of antibiotic treatment is sufficient following surgery for septic arthroplasty. *J Infect* 2010;61:125-32.
22. Stockley I, Mockford BJ, Hoad-Reddick A, Norman P. The use of two-stage exchange arthroplasty with depot antibiotics in the absence of long-term antibiotic therapy in infected total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2008;90:145-8.
23. Lai CC, Tan CK, Lin SH, Liao CH, Huang YT, Hsueh PR. Emergence of rifampicin resistance during rifampicin-containing treatment in elderly patients with persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:1001-3.
24. Achermann Y, Eigenmann K, Ledergerber B, Derksen L, Rafeiner P, Clauss M, et al. Factors associated with rifampin resistance in staphylococcal periprosthetic joint infections (PJI): a matched case-control study. *Infection* 2013;41:431-7.
25. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 2004;351:1645-54.
26. Siqueira MB, Saleh A, Klika AK, O'Rourke C, Schmitt S, Higuera CA, et al. Chronic suppression of periprosthetic joint infections with oral antibiotics increases infection-free survivors-hip. *J Bone Joint Surg Am* 2015;97:1220-32. doi: 10.2106/JBJS.N.00999.
27. Gomez MM, Tan TL, Manrique J, Deirmengian GK, Parvizi J. The fate of spacers in the treatment of periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am* 2015 16;97:1495-502. doi: 10.2106/JBJS.N.00958.
28. Antony SJ, Westbrook RS, Jackson JS, Heydemann JS, Nelson JL. Efficacy of single-stage revision with aggressive debridement using intra-articular antibiotics in the treatment of infected joint prosthesis. *Infect Dis (Auckl)* 2015;8:17-23. doi: 10.4137/IDRT.S26824.
29. Bejon P, Byren I, Atkins BL, Scarborough M, Woodhouse A, McLardy-Smith P, et al. Serial measurement of the C-reactive protein is a poor predictor of treatment outcome in prosthetic joint infection. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1590-3. doi: 10.1093/jac/dkr182.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Zeliha KOÇAK TUFAN

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
Bilkent, Ankara-Türkiye
E-posta: zktufan@ybu.edu.tr