

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**PROTEZ ÇEVRESİ ENFEKSİYONLARINDAN ELDE EDİLEN
KLİNİK SUŞLAR ÜZERİNDE GEÇİCİ DOLGUDA KULLANILAN
DÜŞÜK DOZ VANKOMİSİNİN, GENTAMİSİNİN VE BORİK
ASİTİN İN VİTRO ETKİNLİĞİ**

Dr. Ahmet Güray BATMAZ

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

Temmuz 2012

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**PROTEZ ÇEVRESİ ENFEKSİYONLARINDAN ELDE EDİLEN
KLİNİK SUŞLAR ÜZERİNDE GEÇİCİ DOLGUDA KULLANILAN
DÜŞÜK DOZ VANKOMİSİNİN, GENTAMİSİNİN VE BORİK
ASİTİN İN VİTRO ETKİNLİĞİ**

Dr. Ahmet Güray BATMAZ

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Bülent ATILLA

ANKARA

Temmuz 2012

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, bana her konuda desteğini esirgemeyen başta Anabilim dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mahmut Nedim Doral olmak üzere, Hacettepe Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim dalı öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezin planlanmasında, hazırlanmasında ve geliştirilmesinde bana destek veren, her konuda sabırla yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Bülent Atilla'ya teşekkürlerimi bildiririm.

Tezimin oluşturulmasından yazımına kadar geçen her aşamada nezaketle bana yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Burçin Şener'e teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışma sürem boyunca bakterilerin stoklanmasından deney aşamasına kadar geçen 3 yıl boyunca bana her konuda yardımcı olan Dr. Dolunay Gülmez Kıvanç'a şükranlarımı sunarım.

Bu çalışmaya ve bu çalışmanın ötesinde ortopedi eğitim ve öğretim hayatım boyunca bana destek olan Yrd. Doç.Dr. Ömür Çağlar'a teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca bana çalışmamda ve özel hayatımda manevi desteğini esirgemeyen başta Baş Hemşire Yasemin Bıyıkoğlu olmak üzere tüm bölüm 62 çalışanlarına en içten teşekkürlerimi bildiririm.

Çalışmam sırasında bana içtenlikle yardımcı olan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu çalışmada istatistiksel değerlendirmedeki katkılarından dolayı Dr.Jale Karakaya ve Erdal Coşgun'a teşekkür ederim.

Son olarak bana tüm hayatım boyunca güvenip desteklerini esirgemeyen değerli aileme sonsuz şükran ve minnet duygularımı sunarım

Dr. Ahmet Güray Batmaz

Ankara, 2012

ÖZET

Ahmet Güray BATMAZ, Protez Çevresi Enfeksiyonlarından Elde Edilen Klinik Suşlar Üzerinde Geçici Dolguda Kullanılan Düşük Doz Vankomisin, Gentamisin ve Borik Asit In Vitro Ortamda Etkinliği Uzmanlık Tezi ANKARA 2012 Çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim dalında iki aşamada gerçekleştirildi. Birinci aşamada 96 hazneli düz tabanlı mikroplaklara 50 Ml hacim kaplayacak şekilde kemik çimentosu yerleştirildi. Her bir grup için 24 hazne olacak şekilde toplamda 7 grup oluşturuldu. 1. gruba 0,05 mg/mL vankomisin, 2. gruba 0,025 mg/mL vankomisin, 3. gruba %1'lik borik asit, 4. gruba %2'lik borik asit, 5. gruba %4'lük borik asit, 6. gruba %2'lik borik asit ve 0,025 mg/ml vankomisin karıştırıldı. 7. grup kontrol grubu olarak belirlendi. Her bir gruba *Staphylococcus epidermidis* suşu inokule edilerek optik dansitometre (OD) değerleri karşılaştırıldı. 1., 2., 3., 5. ve 6. gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,002$). En yüksek etkinlik %4'lük borik asitli kemik çimentosunda görüldü. Çalışmanın ikinci aşamasında 2009-2012 tarihleri arasında ICD tanı kodlama sistemine göre T84.5 (internal ortopedik cihazların enfeksiyonu) tanı koduyla yatırılan hastalardan aspirasyon veya derin doku örnekleme sonucunda üreme olanlar stoklandı. Bu stoklardan 19 koagülaz negatif stafilokok, 11 *Staphylococcus aureus* suşu, 6 *Acinetobacter* suşu, 2 *Escherichia coli* suşu, 1 *Citrobacter* suşu ve 1 *Morganella morganii* suşu tespit edildi. 6 grup çimentodan disk hazırlandı. 1. grupta tek başına çimento, 2. grupta 1 g vankomisin, 3. grupta 4 g vankomisin, 4. grupta hazır gentamisin içeren ticari formda çimento, 5. grupta %4'lük borik asit ve 6. grupta borik asit ve 1 g vankomisin mevcuttu. Bu grupların klinik suşlar üzerine etkisi karşılaştırıldı. 4 g vankomisinli kemik çimentosu %90, gentamisinli kemik çimentosu %85, 1 g vankomisinli kemik çimentosu %77,5, borik asit ve 1 g vankomisinli kemik çimentosu da %77,5 etkin bulunurken, tek başına kemik çimentosunun ve borik asitli kemik çimentosunun etkinliği %0 olarak tespit edildi. Stafilokoklar üzerinde 1 g vankomisinli ve 4 g vankomisinli çimentolar %100 etkinlik gösterirken gentamisinli çimento %84,2 etkinlik gösterdi. Gram negatif basillere gentamisinli çimentonun etkinliği %66,6, 4 g vankomisinli çimentonun etkinliği %33,3 bulunurken 1 g vankomisinli çimentonun etkinliği %0 olarak bulundu. Sonuç olarak, borik asit molekülü biyofilm üzerine inhibitör etki gösterirken bu etkiyi katı agar difüzyon testinde gösterememiştir. 1 g vankomisinli çimento 4 g vankomisinli çimentoya göre stafilokoklarda benzer etki gösterirken gram negatif bakterilerde 4 g vankomisinli çimento daha etkin bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: protez çevresi enfeksiyonu, kemik çimentosu, borik asit, gentamisin, vankomisin

ABSTRACT

Ahmet Güray BATMAZ, Effect of Low-Dose Vancomycin, Gentamycin and Boric Acid Containing Bone Cement on Bacteria Cultured from Periprosthetic Joint Infection Patients, Specialty Thesis ANKARA 2012.

The study performed in the Hacettepe University Faculty of Medicine Department of Orthopaedics and Traumatology, in two stages. In the first stage 96 pits containing microplate were filled with volume of 50 ml of bone cement. These pits divided into 7 groups each containing 24 pits. In the 1st group 0,05 mg/ml vancomycin, in the 2nd group 0,025 mg/ml vancomycin, in the 3rd group 1% boric acid, in the 4th group 2% boric acid, in the 5th group 4% boric acid and in the 6th group 2% boric acid and 0,05 mg/ml vancomycin added. 7th group was defined as control group. *Staphylococcus epidermidis* was inoculated in each pits and optical densitometry (OD) values were compared between groups. Median value of group 1,2,3,5 and 6 were statistically different than group 7. The 4% boric acid containing cement group was found to be the most effective group. In the second stage of this study between year 2009-2012 patients hospitalized with ICD code T85.5 (infection of internal orthopaedic devices) were analyzed and cultures gained by joint aspiration or deep tissue were stored. In this storage 19 coagulase negative staphylococci, 11 *Staphylococcus aureus*, 6 *Acinetobacter*, 3 gram negative bacilli, 1 *Citrobacter* and 1 *Morganella morganii* were detected. 6 groups of discs were prepared. The 1st group was plain cement, the 2nd group was 1 g vancomycin, the 3rd group was 4 g vancomycin, 4th group was gentamycin, 5th group was boric acid and 6th group was boric acid and 1 g vancomycin. The effect of these cements were compared on the bacteria gained from periprosthetic joint infection. 4 g vancomycin was 90%, gentamycin was 85%, 1 g vancomycin was 77,5% and boric acid and 1g vancomycin was 77,5% effective. Plain cement and boric acid were 0% effective. 1 g vancomycin and 4 g vancomycin were 100% effective against staphylococci whereas gentamycin was 84,2% effective. Gentamycin was 66,6% effective against gram negative bacillus whereas 4 g vancomycin and 1 g vancomycin was 33,3% and 0% effective respectively. Conclusion; boric acid inhibits biofilm formation but anti-infectivity could not be observed with disc diffusion test. 1 g vancomycin and 4 g vancomycin showed similar effects on staphylococci but 4 g vancomycin seemed to be more effective against gram negative bacteria.

Key words: periprosthetic joint infection, bone cement, boric acid, gentamycin, vancomycin

İÇİNDEKİLER

	sayfa
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar RESİMLER ve GRAFİKLER	IX
KISALTMALAR	XI
GİRİŞ ve AMAÇ	1
1. GENEL BİLGİLER.....	3
2. PROTEZ ÇEVRESİ TANISI	4
2.1. Klinik.....	4
2.2. Laboratuvar	5
2.2.1. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)- CRP- IL6- Prokalsitonin ..	5
2.2.2. Eklem Aspirasyonu.....	6
2.2.3. Histopatoloji.....	7
2.2.4. İntraoperatif Gram Boyama	8
2.3. İntraoperatif kültür.....	8
2.3.1. Biyofilm.....	9
2.4. Moleküler Biyoloji ve Genetik Mühendisliği.....	10
2.5. Görüntüleme Yöntemleri.....	10
2.5.1. Direkt Grafiler	10
2.5.2. Ultrasonografi.....	11
2.5.3. Kemik Sintigrafisi.....	11
2.5.4. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	11

2.6. Sınıflandırma	11
2.6.1. Pozitif İntraoperatif Kültür	13
2.6.2. Erken Postoperatif Enfeksiyon	13
2.6.3. Akut Hematojen Enfeksiyon	13
2.6.4. Geç Kronik Enfeksiyon	14
3. TEDAVİ.....	17
3.1. Antibiyotik Supresyon	17
3.2. Cerrahi Debridman	18
3.3. Tek Aşamalı Revizyon	18
3.4. İki Aşamalı Revizyon.....	19
3.4.1. Geçici Dolgu	20
3.5. Üç Aşamalı Revizyon.....	26
3.6. Rezeksiyon Artroplastisi	26
3.7. Artrodez	27
3.8. Amputasyon.....	27
3.9. Yeni Tedavi Seçenekleri	27
4. HASTALAR ve YÖNTEM	29
4.1. Borik asit molekülünün kemik çimentosu içerisindeki etkinliğinin in-vitro mikroplak biyofilm modeli üzerinde değerlendirilmesi	29
4.1.1. İstatistiksel Yöntem	31
4.2. Borik asit molekülünün kemik çimentosu içerisindeki etkinliğinin in-vitro agar disk difüzyon yöntemi ile değerlendirilmesi	32
4.2.1 Bakterilerin Hazırlanması	32
4.2.2. Antibiyotikli Disklerin Hazırlanması.....	33
4.2.3. Agar difüzyon testi.....	34

5. BULGULAR	38
6. TARTIŞMA	45
7. SONUÇLAR	49
8. KAYNAKLAR	50

TABLOLAR RESİMLER ve GRAFİKLER

Tablo I:	Protez çevresi enfeksiyon sınıflaması.....	12
Tablo II:	McPherson evrelemesi	15
Tablo III:	Antibiyotik çimento ilişkisi.....	24
Tablo IV:	Piyasadaki akrilik çimentolar	26
Resim 1:	Grup 1'in 21548486 örnek numaralı <i>S. aureus</i> üzerine etkinliği.....	35
Resim 2:	Grup 2'nin 21548486 örnek numaralı <i>S. aureus</i> üzerine etkinliği.....	35
Resim 3:	Grup 3'in 21548486 örnek numaralı <i>S. aureus</i> üzerine etkinliği.....	36
Resim 4:	Grup 4'ün 39129048 örnek numaralı <i>S. aureus</i> üzerine etkinliği.....	36
Resim 5:	Grup 5'in 21548486 örnek numaralı <i>S. aureus</i> üzerine etkinliği.....	37
Resim 6:	Grup 6'nın 21548486 örnek numaralı <i>S. aureus</i> üzerine etkinliği.....	37
Tablo V:	Biyofilm pozitif suş üzerine farklı antimikrobiyal uygulamaların OD değerlerinin karşılaştırması	39
Grafik 1:	protez çevresi enfeksiyonlarından elde edilen bakterilerin dağılımı	40
Tablo VI:	İnternal ortopedik cihaz enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen bakteriler ve kaynakları	41
Tablo VII:	Bakteri Çimento İlişkisi.....	42
Grafik 2:	1 g vankomisinli çimentonun klinik suşlar üzerine etkinliği	43

Grafik 3:	4 g vankomisinli çimentonun klinik suşlar üzerine etkinliği.....	43
Grafik 4:	Gentamisinli çimentonun klinik suşlar üzerine etkinliği	44
Grafik 5:	1 g vankomisin + %4'lük borik asitli çimentonun klinik suşlar üzerine etkinliği.....	44

KISALTMALAR

g:	gram
S. aureus:	staphylococcus aureus
PMMA:	polimetilmetakrilat
OD:	optik dansitometre
ICD:	international code of diseases
KNS:	koagülaz negatif stafilokok
E. coli:	escherichia coli
µl:	mikrolitre
UV:	ultraviyole
ESH:	eritrosit sedimentasyon hızı
CRP:	C- reaktif protein
IL:	interleukin
C⁰:	celcius
KKV:	küçük koloni varyant
CPK:	kreatin fosfokinaz
Min:	minimum
Max:	maximum
mL:	mililitre

GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüzde son evre osteoartrit tedavisinde uygulanan total eklem artroplastileri altın standart tedaviyi oluşturur. Artroplasti sadece primer osteoartrit değil, travmatik olgularda, geniş tümör rezeksiyon rekonstrüksiyonlarında da önemli bir yer teşkil eder.

Total kalça artroplastisi ortopedide 21. yy'ın tedavisi olarak nitelendirilmektedir[1]. 2003'te 'National Institutes of Health Consensus' konferansında da total diz artroplastisinde hasta memnuniyeti %85 olarak bildirilmiştir[2]. Ancak bu tedavi seçeneğinin dezavantajları da mevcuttur.

Bu sorunların başında protez çevresi enfeksiyonları gelir. Yapılan bir çalışmada implant yetmezliği nedenlerinin %46'sını oluşturduğu belirtilmiştir. Bu enfeksiyonların önemli kılan; tedavi sürecinin uzun sürmesi, hasta açısından morbiditesinin yüksek olması ve maliyetinin yüksek olmasıdır [3][4][5][6].

Günümüzde protez çevresi enfeksiyonu tanısı alan hastalarda altın standart tedavi yöntemi iki aşamalı revizyon olarak kabul görmektedir. Bu şekilde tedavideki başarı oranı artmıştır[7][8][9][10].

Bu tedavide birinci aşamada protezin çıkarılıp, nekrotik ve enfekte dokuların debridmanını takiben meydana gelen ölü boşluğa geçici dolgu olarak kemik çimentosu yerleştirilmektedir. Geçici dolgunun amacı kemik dizilimini sağlamak, yumuşak doku iyileşmesini sağlayarak, kontraktür gelişimini engellemek, eklem hareketini koruyarak hastaya konfor sağlamaktır[11]. Bu çimentonun içine çeşitli antibiyotikler değişik dozlarda eklenerek tedavinin başarı şansı arttırılmıştır. Halen hangi antibiyotiğin ne kadar dozda eklenmesi gerektiği konusu literatürde tartışmalıdır [12][13][14][15][16][17][18].

Kliniğimizde protez çevresi enfeksiyonu tanısı konulan hastalarda uygulanan tedavi yöntemi bugün altın standart tedavi olarak kabul gören iki

aşamalı revizyon cerrahisidir. Literatürde gentamisin, tobramisin ve yüksek doz vankomisin ile bildirilen akut böbrek yetmezliği, işitme kaybı gibi nedenler göz önünde bulundurularak geçici kemik dolgusu olarak 40 g polimetilmetakrilattan (PMMA) oluşan kemik çimentosunun içine 1 g vankomisin karıştırılarak elde hazırlanmış antibiyotikli çimento kullanılmaktadır. Bu tedavi yönteminin klinik başarısı %96 olarak bulunmuştur [19][20].

Bu çalışmada amacımız klinik olarak etkinliği gösterilen düşük doz vankomisin (1g vankomisin/40 g PMMA) ile hazırlanan antibiyotikli kemik çimentosunun; yüksek doz vankomisin (4 g vankomisin/40 g çimento) ile hazırlanmış kemik çimentosuna, ticari formda hazır olarak bulunan gentamisinli kemik çimentosuna ve antiinfektif özelliği olduğu bilinen borik asitli kemik çimentosuna göre etkinliğinin klinik suşlar üzerinde in vitro ortamda gösterilmesidir.

Bu çalışmanın H_0 hipotezi; 1 g vankomisinli çimento ile 4 g vankomisinli çimentonun klinik suşlar üzerindeki in vitro etkinliklerinin farklı olmayacağıdır.

1. GENEL BİLGİLER

Total diz ve kalça artroplastileri günümüzde etkin, başarılı ve materyal teknolojisindeki gelişmelerden sonra uzun süreli mükemmel fonksiyonel sonuçları olan tedavi yöntemleridir [1][2][21].

Bu tedavi yöntemi sadece osteoartrit tedavisinde değil geniş tümör rezeksiyonlarından sonra ekstremitte kurtarıcı cerrahiler için veya travma sonrasında tespit edilemeyecek kadar çok parçalı kırıklar için de kullanılabilir [22].

Ancak artroplastinin en ciddi ve en zor komplikasyonlarından biri protez çevresi enfeksiyonlarıdır [7][23][24][25]. 1970'li yıllarda enfeksiyon oranları %10-20'leri bulurken sepsis-antisepsis konularının daha iyi anlaşılmasından sonra bu oran %0.3-%2'lere düşmüştür [26]. Vertikal laminar hava akımının kullanılması, profilaktik antibiyotik kullanımı, UV ışık kullanılması, cerrahi sahanın dikkatli hazırlanması, çift eldiven giyilmesi gibi faktörler bu düşüşe neden olan faktörlerden bazılarıdır [27][28][29][26][30][31][32]. Bunların içinde perioperatif dönemde profilaktik antibiyotik kullanımı periprostetik enfeksiyonu tek başına önlemede en önemli faktör olarak gösterilmiştir [33][34].

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre yılda ortalama 3.500 ile 4000 arasında enfekte artroplasti vakasına rastlanmakta bunların da her birinin maliyeti 50.000-60.000 doları bulmaktadır. Yıllık maliyeti toplamda 150-200 milyon doları geçmektedir [4][35].

Sepsis-antisepsis hakkında bilinçlenme giderek artsa dahi, ülkemizde artan artroplasti vakaları göz önünde bulundurulduğunda enfeksiyon oranları küçümsenmeyecek düzeydedir. Bu nedenle en önemli adım enfeksiyonun tedavisinden ziyade enfeksiyonun önlenmesi olacaktır.

2. PROTEZ ÇEVRESİ ENFEKSİYON TANISI

Protez çevresi enfeksiyonun tanısını koymak her zaman kolay değildir. Bunun için pek çok parametreyi birlikte değerlendirmeliyiz. Bunların başında iyi bir klinik hikaye gelmektedir. Klinik hikayeyi; muayene bulguları, laboratuvar testleri, görüntüleme yöntemleri ve derin dokudan alınan örneklerin kültür sonucu destekler.

2.1. Klinik

Artroplasti sonrasında protez çevresi enfeksiyonun ne zaman başladığı önem arz eder. Tanıda gecikme tedavi yöntemini değiştirebilir, başarı şansını düşürebilir [36].

Artroplastilerde en sık revizyon nedeni aseptik gevşemedir. Bunu protez çevresi enfeksiyonları takip eder [37]. İki durumun birbirinden ayrımı önemlidir. Klinikleri birbirine benzemekle birlikte tedavileri tamamen farklıdır [38][39].

Enfeksiyon olgularında görülen spesifik olmayan bulgular şunlardır:

- Hareket kısıtlılığı
- Hareketle artan ve istirahatte devam eden ağrı
- Kızarıklık
- Sıcaklık artışı
- Ateş
- Akıntılı fistül oluşumu
- Eklem içinde sıvı artışı

Hikayede şikayetlerin ne zaman başladığı, eşlik eden akıntının olup olmadığı eğer varsa niteliği sorgulanmalıdır.

Aynı zamanda hastanın sigara, alkol, ilaç kullanımı ve eşlik eden komorbiditeleri de sorgulanmalıdır. Literatürde enfeksiyon için yüksek risk grubu hasta popülasyonu tanımlanmıştır. Bu hastalar; diabet hastaları,

sistemik kronik inflamatuvar hastaları (romatoid artrit, sistemik lupus...vb), daha önce enfeksiyon geçirmiş hastalar, tekrarlayan cerrahiler geçirmiş hastalar ve hemofili hastalarıdır [40][41][42].

Hastanın kötü nütrisyon durumu, hipokalemi varlığı, ameliyattan sonra 48 saatten fazla akıntısının devam etmiş olması, artmış vücut kitle indeksleri de enfeksiyon için risk oluşturur [5][43][44].

2.2. Laboratuvar

Protez çevresi enfeksiyonlarında etken mikroorganizmaya göre klinik her zaman gürültülü olmayabilir. Daha az virülan mikroorganizmalarda akıntı, kızarıklık olmadan müphem bir ağrıya hasta başvurabilir. Bu durumda laboratuvar testlerinden yararlanılabilir.

2.2.1. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)- CRP- IL6- Prokalsitonin

Bu testler neoplazi ve bağ dokusu hastalıkları durumunda da artış gösterebilir. CRP; karaciğerde sentezlenen akut faz reaktanıdır, inflamatuvar ve neoplazi durumlarında yükselebilir. Makrofajlardan ve monositlerden salgılanan bir sitokin olan IL-6 da, akut faz reaktanlarının üretimini sağlar [45][46].

ESH'nin >30 mm/saat olması durumunda diz, kalça ve omuz için sırasıyla duyarlılık %71, %47 ve %16 iken özgüllük %89, %84, %98 bulunmuştur [46].

CRP'nin >10 mg/ml olmasının ise diz, kalça ve omuz için sırasıyla duyarlılığı %83, %74 ve %42 iken özgüllüğü %79, %78 ve %84'tür [46].

Sedim ve CRP'nin ikisinin birlikte negatif olması diz ve kalça için %94 omuz içinse %77 oranında enfeksiyon tanısından uzaklaştırır [46].

IL-6'nın >10 pg/ml olması durumunda diz ve kalça için %100 duyarlılık, %95 duyarlılık belirlenmiştir [47]. Ancak rutin uygulamaya henüz girmemiştir.

Prokalsitonin bakteriyel enfeksiyon varlığında çeşitli dokulardan salgılanan kalsitonin hormonunun öncül molekülüdür. Bakteriyel enfeksiyonlarla viral enfeksiyonların ayırımında kullanılır. Duyarlılığı CRP'den daha düşüktür [48][49].

Sedimentasyon enfeksiyondan yaklaşık 1 yıl sonra normale dönerken CRP 2-3 hafta içerisinde normale dönmektedir. Bu nedenle enfeksiyonun monitorizasyonu açısından CRP daha güvenilir bir parametredir.

2.2.2. Eklem aspirasyonu

Sinüs traktından alınan kültürler genellikle yanıtıcı olabilmektedir. Yüzeysel alınan sürüntülerde üretilen mikroorganizmalar genellikle protez çevresi enfeksiyonuna neden olan mikroorganizmalar olmamaktadır. Sadece *Staphylococcus aureus* ve gram negatif basil üremesi durumunda %85-100 oranında etken mikroorganizmayı gösterir [50][51].

Revizyon cerrahisi öncesi enfeksiyon şüphesi olsun olmasın rutin eklem aspirasyonu yapılması halen tartışmalıdır. Ancak cerrahi öncesinde etkenin belirlenmesi tedavinin de yönünü belirler [52].

Sinovyal sıvıda lökosit sayısı ve diferansiyelinin protez çevresi enfeksiyonlarında ilk kez Trampuz ve ark. tanımlamışlardır. >1.700 lökosit/mikrolitre olması ve bu hücrelerin de $>65\%$ 'inin nötrofil olması protez çevresi enfeksiyonu tanısı koydurmadaki duyarlılığı %94-97; özgüllüğü %88-98 olarak belirtilmiştir [53]. Parvizi ve ark. yaptığı bir çalışmada tek başına lökosit sayısının $> 1100 \times 10^{-3} \text{cm}^3$ olmasının duyarlılığını %90,7, özgüllüğünü ise %88,1 olarak belirtmiştir. Aynı çalışmada lökosit sayısının ve diferansiyelinin serum CRP ve sedimentasyon değerleriyle birlikte değerlendirilmesinin duyarlılığı ve özgüllüğü arttırdığını belirtmiştir. Buna göre sinovyal sıvıda lökosit sayısının ve serum CRP seviyesi birlikte değerlendirildiğinde duyarlılık %99,2; sedimentasyon ile birlikte değerlendirildiğinde %98,7 olarak tespit edilmiştir. Nötrofil diferansiyeli sıvı lökosit sayısı ile birlikte değerlendirildiğinde pozitif prediktif değer %98,6; serum CRP seviyesi ile birlikte değerlendirildiğinde negatif prediktif değer

%100 olarak bulunmuştur [54]. Sinovyal sıvıdaki hücre sayısı ile kanda ESH ve CRP değerlerini ilişkilendiren başka bir çalışma Schinsky ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu çalışmaya göre ESH ve CRP değerlerine bakılmaksızın sinovyal sıvıdaki lökosit sayısının >4200/mL ve nötrofil yüzdesinin %80 olmasının anlamlı olduğunu göstermişlerdir. En yüksek duyarlılığın, özgüllüğün, negatif ve pozitif prediktif değerlerin ESH ve CRP değerlerinin ikisinin de yüksek olup, lökosit sayısının >3000/mL olması durumunda belirlendiğini göstermişlerdir [55].

Altta yatan inflamatuvar hastalık durumlarında bu değerler enfeksiyon olmaması durumunda dahi yüksek olabilir.

Sinovyal sıvı kültürleri tanı koymada büyük önem arz etmektedir. Ancak sinovyal sıvı kültürleri ve intraoperatif kültürler arasında uyumsuzluk görülebilmektedir. %3-16 yanlış-pozitiflik, %8-50 arasında yanlış-negatiflik bildirilmiştir [52][56][57]. Sinovyal sıvıdan alınan kültürlerin kan kültürü vasatına ekilmesi sensitiviteyi artırır [56]. Aspirasyondan önce antibiyotik kullanımı yanlış negatifliği arttırabileceğinden dolayı en az 4 hafta önce antibiyotik kesilmelidir. Yine daha düşük virülans gösteren ve biyofilm oluşturan bakterileri üretmek de zor olabilir. Bu nedenle protez çevresi enfeksiyonlarında kültürü en az iki hafta bekletmek gerektiği belirtilmiştir. *S. aureus* ve *Enterobacteriaceae* ailesine ait etkenler bir haftada ürerken, *Propionibacterium* türleri iki haftada üremektedir [58].

Preoperatif dönemde doku kültürü alınmasının sensitivite ve spesifite üzerine etkileri tartışmalıdır. Ancak ortak görüş sinovyal sıvı aspirasyonundan ek fayda getirmeyeceğidir [50][59][60][61].

2.2.3. Histopatoloji

Cerrahi sırasında hastalardan en az iki örnek gönderilmesi önerilir. Örnekler keskin diseksiyonla enfeksiyonun en yoğun görüldüğü bölgeden alınır daha sonra 30 °C'da dimetilbütan içinde dondurularak hemotoksilen eosin ile boyanır [19].

Mirra ve ark'larının tanımladığı kriterlere göre ışık mikroskopunda 50'lik büyütmeye 5 farklı alanda 5'ten fazla nötrofil bulunması septik veya aseptik ayrımı yapmakta yardımcı olabilir. Mirra kriterlerine göre duyarlılık %67, özgüllük %97, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerler de sırasıyla %86 ve %91 olarak bulunmuştur [62][63].

2.2.4. İntraoperatif Gram Boyama

Gram boyama 1800'lü yıllarda tanımlanmış kolay uygulanabilirliği, ucuz olması ve tanıyı koymada yardımcı olması nedeniyle rutin uygulamaya girmiştir. Ancak etkinliği sorgulanmaktadır. Spesifitesi yüksek olmakla birlikte sensitivitesi oldukça düşüktür. Tek başına protez çevresi enfeksiyonu tanısı koydurmada yetersizdir [64].

2.3. İntraoperatif Kültür

Tanımda altın standart yöntem intraoperatif dönemde alınan kültürdür [65][66]. Kültür enfeksiyonun yoğun olarak gözüküğü en az 3 bölgeden alınmalıdır. Üç kültürün en az ikisinde üreme olması tanıyı koydurur. Alınan örnekler aerob, anaerob, mikobakteri ve mantar için uygun vasatlara ekilmelidir. Alınan örnek ayrıca kan kültürü vasatına da konulup dikkatli bir şekilde laboratuvara ulaştırılmalıdır. Yanlış pozitif sonuçların büyük oranda bu transport sırasında meydana geldiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [65][66]. Yanlış negatif sonuçların nedenleri arasında enfeksiyona yol açan bakterilerin az sayıda olması, virulansının az olması, biyofilm içinde dormant formda bulunması ve profilaktik antibiyotik kullanımı gösterilebilir [35]. Bu nedenler arasında en sık etken profilaktik antibiyotik kullanımındır.

2.3.1 Biyofilm

Protez vücuda yerleştirildikten sonra protezin çevresi konakçının fibrin, fibrinojen ve plateletleri ile kaplanır. Protezin çevresinde oluşan bu doku polimorfonükleer lökositlerin protezin çevresine yapışmasını engeller. Eğer direkt yolla, hava yoluyla veya kan yoluyla bakteriyel inokulasyon gerçekleşirse konakçı ve bakteri arasında implant yüzeyi için yarış başlar [67].

Yüzeye yapışan bakteriler önce birbirlerine yapışarak mikrokoloniler oluştururlar [68]. Bu oluşumda bakterilerin '*quorum sensing*' olarak adlandırılan ve biyofilm yapımı için birbirleriyle sinyal alışverişinde buldukları bir sistem önemli rol oynar. Böylelikle bakteriler mikroçevre içerisinde yaşamaya elverişli koloniler meydana getirirler [69]. Daha sonra bakteriler bölünüp çoğalarak, fizyolojik adaptasyon gereği ekzopolisakkarit üretmeye ve böylelikle biyofilm tabakasını oluşturmaya başlar. Biyofilm olgunlaştıktan sonra üst tabakadan kopmalar gerçekleşir ve kopan planktonik hücreler yeni biyofilm odaklarını oluşturmak üzere ayrılır. Bu süreç dinamik bir dengeye oturunca biyofilm süreklileşir. Daha sonra bu hücre grupları yüzeylerindeki glikokaliks tabakası sayesinde inflamatuvar mediatörlerin salgılanmasına yol açarak kronik inflamasyona ve doku nekrozuna yol açar. Bu tabaka aynı zamanda konakçının bağışıklık sisteminden korunmayı sağlar ve kültürde yanlış negatifliğe yol açar [68].

Aynı zamanda bakteriler stres altında '*stress response genes*' üretimi yaparak daha dirençli fenotipler oluştururlar. *S. aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* bakterileri mutasyona uğrayarak hücre içerisinde yaşayabilen ve tekrarlayan enfeksiyonlara yol açan küçük koloni varyant (KKV) suşlarını oluştururlar [69]. KKV suşları canlı fakat kültürde üretilmesi zor suşlardır [39][70][71].

Ultrasonik dalgalar ile bu tabakanın parçalanması bakterileri kültürde üretmeye yardımcı olabilir. Örneğin 50Hz'lik ultrasonik dalga ile 5 dakika boyunca ultrasonike edilmesi yanlış negatiflik oranlarını düşürebilir. Eğer 5 dakikadan uzun süre uygulanırsa bakteriyi de parçalayarak yanlış negatif sonuçlara yol açabilir. İmplantın vortekslenmesi, alınan örneğin bistüri ile kazanması da üremeyi kolaylaştırabilir [72].

2.4. Moleküler Biyoloji ve Genetik Mühendisliği

Polimerize zincir reaksiyon ile etken patojenin spesifik bir genini içeren DNA'sı çoğaltılarak tanı konabilmektedir. Protez çevresi enfeksiyonlarında etken mikroorganizmaların içerdiği 16S rDNA'nın amplifiye edilerek üretilmesi esasına dayanır. Ancak ölü bakteriye ait çok küçük bir genomik materyal bile yanlış pozitifliğe yol açabilir [72][73][67].

2.5. Görüntüleme Yöntemleri

2.5.1. Direkt Grafiler

Direkt grafiler tanının ayrılmaz bir parçasıdır. Protez çevresi enfeksiyonu düşünülen her hastada rutin olarak istenmesi gereken tetkiklerdendir. Aseptik gevşeme ile septik gevşemeyi ayırt etmek için yetersiz bir tetkiktir. İlgili bölgenin en az iki yönlü grafisini görmek gerekir.

Grafide;

- Periost oluşumu
- Yeni kemik oluşumu
- Kemikte rezorpsiyona bağlı lizis
- Endosteal saçaklanma ('scalopping')
- Protez kemik ara yüzü değerlendirilir.

2.5.2. Ultrasonografi

Tanıda USG'nin yeri oldukça sınırlıdır. Özellikle kalça artroplastilerinde eklem aspirasyonu ve doku biyopsisi açısından fayda sağlamakla birlikte tanı için duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olmadığı için rutin uygulamada tercih edilmemektedir [74]. Bunun yerine kalçadan yapılan örneklemelerde skopi eşliğinde örnekleme yapılması daha uygundur.

2.5.3. Kemik Sintigrafisi

Protez çevresi enfeksiyon tanısında Technetium-99m ve Galyum 67 sintigrafileri kullanılır. İndium işaretli lökositlerin sensitivite ve spesifiteleri daha yüksek bulunmuştur [75]. Duyarlılığı ve özgüllüğü arttırmak için technetium işaretli sulesomab ve ciprofloksasin gibi yöntemler denenmektedir [76][77].

2.5.4. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG, protez çevresi enfeksiyonu tanısında ve tedavisinde önemli bir yer tutar. Ancak protezden dolayı artefakt oluşmaması için özel yazılım ve ayarlamalar yapmak gerekir.

Radyolojik bulguları normal olup, erken dönemde MRG'da kemik iliği anormallikleri görülebilir. T1 kesitlerde enfekte sıvı yüksek sinyal intensitisinde görülürken T2 kesitlerde hipointens olarak görülür.

Tanı için, cerrahi planlamada yumuşak doku içinde ve kemikte herhangi bir odakta apse varlığını göstermede ve tedavinin yanıtını izlemede değerli bilgiler verir.

2.6. Sınıflandırma

Protez çevresi enfeksiyonlarında enfeksiyonun gelişme zamanına, süresine veya konakçının durumuna göre etken mikroorganizma değişkenlik gösterebilir; tedavi de buna göre değişkenlik gösterebilir. Bu nedenle tedavi

planının belirlenmesi, prognozun belirlenmesi için bu enfeksiyonların sınıflandırılması gerekmektedir.

Segawa ve ark. 1999 yılında cerrahi zamanlama ve enfeksiyon arasında ne kadar süre olduğuna, semptomların ne kadar süredir var olduğuna göre bir sınıflandırma tanımlamışlardır.

Bu sınıflandırmaya göre enfeksiyonlar şu şekilde sıralanabilir:

- Pozitif intraoperatif kültür
- Erken postoperatif enfeksiyon
- Akut hematojen enfeksiyon
- Geç kronik enfeksiyon

Tablo l'de sınıflandırma ve tanımları verilmiştir.

Tablo I: Protez çevresi enfeksiyon sınıflaması

	Tip 1	Tip 2	Tip 3	Tip 4
Zamanlama	İntraoperatif kültür pozitifliği	Erken postoperatif enfeksiyon	Akut hematojen enfeksiyon	Geç kronik enfeksiyon
Tanım	>2 kültür pozitifliği	Cerrahiden sonra ilk 1 ay içinde	Daha önceden problemi olmayan proteze uzak bir odaktan hematojen yayılım	>1 ay

2.-6.1. Pozitif İnteroperatif Kültür

Operasyondan önce enfeksiyon bulgusu olmayıp intraoperatif olarak gönderilen en az 2 iki kültürde üreme olması tanıyı koydurur. Tedavide protez yerinde bırakılarak intravenöz antibiyotik tedavisi uygulanır. Başarı oranları %90'ları bulmaktadır.

2.6.2. Erken Postoperatif Enfeksiyon

Ameliyattan sonra ilk 4 hafta içerisinde gelişen enfeksiyonlardır. Kendi içerisinde derin ve yüzeysel olmak üzere iki alt gruba ayrılır.

Erken yüzeysel enfeksiyon; ateş ve inflamasyon bulguları mevcuttur. Henüz sinüs gelişmemiştir. İmplant üzerinde ve eklem kapsülüne uzanım yoktur.

Erken derin enfeksiyon; derin dokularda ve implant üzerinde enfeksiyon mevcuttur. Semptomları maskeleyebileceğinden dolayı ampirik antibiyotik kullanımı önerilmez. [69]. Tedavide cerrahi debridman uygulanır. Eğer kalça protezi ise polietilen insert değiştirilir. Hastaya postoperatif dönemde intravenöz en az 6 hafta antibiyotik uygulanır. Tedavinin başarı oranı %90'lardadır [78]. Etken genellikle *S. aureus* ve koagulaz negatif stafilokoklardır (KNS).

2.6.3. Akut Hematojen Enfeksiyon

Protezde herhangi bir problem yokken, vücudun başka bir bölgesindeki enfeksiyon odağından hematojen yolla yayılımla meydana gelir. Genellikle kaynak diş, genitoüriner sistemdir [79][80][81][82]. Sinüs oluşumu görülmez. Enfeksiyon implanta ve derin dokulara yayılabilir. Etken olarak en sık streptokoklar görülürken bunu *S. aureus* ve gram negatif basiller takip eder [69]. Tedavide protez yerinde bırakılabilir.

2.6.4. Geç Kronik Enfeksiyon

4 haftadan uzun süredir semptomların varlığında görülür. Fonksiyonlarda bozulma, ağrıda giderek artış tespit edilir [69]. Ateş ve endurasyon görülebilir veya daha sessiz bir şekilde sadece müphem bir ağrıya hasta başvurulabilir. Tedavide protezin çıkarılıp geniş debridman uygulanması gerekmektedir.

Etken olarak KNS, *Propionibacterium* türleri, anaeroblar ve *S. aureus* görülmektedir [69].

McPherson ve ark. kalça protez çevresi enfeksiyonlarını, konakçının immün sistemini ve lokal dokunun kalitesini de değerlendiren bir sınıflama sistemini gerekliliğini vurgulamışlardır. Böylece prognozu belirleyen en önemli üç parametreyi evreleme sistemi içine almışlardır [83].

Bunlardan ilki enfeksiyonun kronikliğidir. Protez evresi enfeksiyonlarında bakterilerin %76'sı biyofilm oluşturmaktadır. Biyofilm oluştuktan sonra tek başına antibiyotikle enfeksiyonun eradikasyonu mümkün değildir [68].

İkinci parametre konakçının immün durumudur. İmmün kompromize hastalarda ölüm oranları yüksek bulunmuştur. Bu hastalarda tedavide rezeksiyon artroplastileri veya amputasyonlar düşünülebilir [69].

nc önemli parametre de lokal yaranın durumudur. İyileşme için iyi perfüze olan yumuşak doku gereklidir. Lokal yara durumu kötüyse rotasyonel flepler yararlı olabilir [69][84]. Tablo II'de McPherson evrelemesi gösterilmiştir.

Tablo II: McPherson evrelemesi

Kategori	Evreleme	Tanımlama
Enfeksiyonun tipi	I	Erken postoperatif (<4 hafta)
	II	Hematojen (<4 hafta)
	III	Geç kronik (>4 hafta)
Konakçının evrelemesi	A	Normal
	B	Kompromize (<2 faktör)
	C	Ciddi kompromize (>2 faktör) <ul style="list-style-type: none"> • <1000 nötrofil • <100 CD4 T hücresi • İntravenöz ilaç kullanımı • Neoplaziler
Lokal yaranın evrelemesi	1	Yara durumu iyi
	2	Yara durumu kötü (1-2 faktör)
	3	Yara durumu çok kötü (>2 faktör)

Hastanın genel sağlık durumunu bozan faktörler şu şekilde sıralanabilir:

- >80 yaş
- Alkol kullanımı
- Kronik aktif dermatit veya selülit
- Kronik malnütrisyon (albumin < 3.0 gr/dl)
- Kronik sigara kullanımı
- Oral antidiabetik veya insülin kullanımını gerektiren diabet

- Hepatik yetmezlik
- Malignensi
- İmmün baskılayıcı ilaç kullanımı
- Böbrek yetmezliği
- Sistemik inflamatuvar hastalık
- HIV

Lokal yara yeri problemleri de şu şekilde sıralanabilir:

- >3-4 ay süren aktif enfeksiyon
- Çoklu insizyonlar
- Yumuşak doku kaybı
- >8 cm abse
- Fistül varlığı
- Vasküler yetmezlik
- İlgili ekstremiteye radyoterapi uygulanmış olması
- Daha öncesinde geçirilmiş kırık

3. TEDAVİ

Protez çevresi enfeksiyonlarının tedavisi tamamen değişkenlik gösterir. Tedaviyi etkileyen pek çok parametre vardır. Semptomların ne zaman başladığı, hastanın immün durumu, komorbiditelerinin cerrahi müdahaleye izin verip vermeyeceği, lokal yara yerinin durumu, etken mikroorganizma ve hastanın beklentileri tedavi şeklini tamamen değiştirebilir. Tüm bu durumlar göz önüne alındığında tedavi seçenekleri aşağıdaki gibi sıralanmaktadır:

- Antibiyotik supresyon
- Cerrahi debridman
- Tek aşamalı revizyon
- İki aşamalı revizyon
- Üç aşamalı revizyon
- Rezeksiyon artroplasti
- Artrodez
- Amputasyon

3.1. Antibiyotik Supresyon

Tek başına antibiyotik supresyon tedavisi pek tercih edilen yöntemlerden birisi değildir. Bu yöntem cerrahiyi kabul etmeyen veya genel durumu kötü hastalar için uygulanır. Ancak bu tedavinin uygulanabilmesi için; etken mikroorganizmayı kültürde üretmek ve etkin antibiyotiği başlamak gerekir. Yine hastanın sepsis bulgusunun olmaması, protezinin iyi fikse olması gerekir.

Amikasin, ofloksasin, imipenem, vankomisin gibi antibiyotikler hızlı büyüyen bakteriler için etkinken, rifampisin hem büyüyen hem de dormant olan *S. epidermidis* suşlarına etkin olduğu gösterilmiştir [85].

Segreti ve ark. uzun süreli antibiyotik supresyon tedavisinden sonra 18 hastanın 15'inde iyi sonuç almışlar ancak erken tanı konulan hastalarda etkin olduğunu bildirmişlerdir [86].

Özetle antibiyotik supresyon tedavisinin kullanımı sınırlıdır. Pozitif intraoperatif kültür olgularında ve cerrahi tedaviyi tolere edemeyecek erken tanı alan hastalarda uygulanabilir. Başarı oranları %21-38 olarak bildirilmiştir [8][87][88].

3.2. Cerrahi Debridman

Protezin yerinde bırakılarak çevredeki enfekte dokuların eksizyonu sınırlı vakalarda tercih edilmelidir. Uzun süre cerrahiye tolere edemeyecek veya intaoperatif kültür pozitifliği olan hastalarda uygulanabilir [86][89].

İki haftadan kısa bir süredir semptomları olan, fistülü olmayan, protezde gevşeme bulgusu olmayan hastalarda %18-52 oranında başarı bildirmişlerdir [90][91][92].

Artroksopik debridmanın da başarı şansı oldukça düşüktür. Sadece koagulopatisi olan ve immün yetmezliği olan hastalarda önerilmektedir [93].

3.3. Tek Aşamalı Revizyon

Bucholz ve ark. 1980'lerde gentamisin ile karıştırılmış kemik çimentosunun lokal antibiyotik salıcı bir sistem olarak tanımladıktan sonra tek aşamalı revizyon cerrahisi tüm dünyada kullanılabilir hale gelmiştir [17][85][94][95].

Bu tedavi yöntemi çoklu cerrahiye kaldıramayacak yaşlı hastalar, yumuşak doku kalitesi ve kemik doku kalitesi iyi olan genç hastalarda, akut olgularda ve birinci kuşak antibiyotiklere duyarlı etken mikroorganizması olan hastalarda endikedir [96].

Tekrar enfeksiyon oranları %8,3 -12,3 olarak bildirilmiştir. Yüksek virülanslı mikroorganizmalarda ve gram negatiflerde başarı oranı daha

düşüktür [97]. Ancak geniş bir debridman yapılması ve en az 6 hafta parenteral antibiyotik verilmesi vurgulanmaktadır [98].

İki aşamalı ve tek aşamalı cerrahiler karşılaştırıldığında tek aşamalı cerrahide reenfeksiyon oranı %12,4 iken iki aşamalı cerrahide %3,5 olarak bulunmuştur. Garvin ve ark. yaptığı çalışmada bu oranlar sırasıyla %10,2 ve %5,6'dır [99][100].

Bu bilgiler doğrultusunda tek aşamalı cerrahi seçili hasta popülasyonunda başarılı sonuçlar verebilmekle birlikte günümüzde altın standart tedavi iki aşamalı revizyon cerrahisidir.

3.4. İki Aşamalı Revizyon

Geç kronik enfeksiyonların ve akut hematojen enfeksiyonların altın standart tedavisi iki aşamalı revizyon olarak görülmektedir [23][101][102][10][103].

Bu tedavinin avantajı; etken mikroorganizmaya özgü antibiyotik tedavisinin yapılmasına olanak sağlamakta, nihai cerrahiden önce laboratuvar ve klinik parametrelerle enfeksiyonun eradikasyonu gözlenebilmektedir.

İki aşamalı cerrahinin ilk aşamasında protez enfeksiyonu tanısı konulduktan sonra enfekte implant çıkarılır, geniş debridman uygulanır ve enfekte gözüken en az 3 yerden kültür alınır. Meydana gelen boşluğa antibiyotikli akrilik çimento yerleştirilebileceği gibi hiçbir şey konulmadan rezeksiyon artroplastisine bırakılabilir. Ancak ölü boşluğun akrilik kemik çimentosuyla (geçici dolgu) doldurulması, hastaların konforunu iyileştirmekte, dizilimi korumakta, yumuşak doku kontraktürlerini önleyerek daha iyi fonksiyonel sonuçlar sağlamaktadır [11][104][105][106][107].

Cerrahinin birinci aşamasında protez çıkarılıp dolgu yerleştirildikten sonra, eğer etken mikroorganizma kültürde üretilirdiyse, bu mikroorganizmaya etkin antibiyotik parenteral olarak başlanır, eğer etken

üretilemediyse geniş spektrumlu bir antibiyotik başlanır. En az 6-8 hafta boyunca antibiyotik alan hasta haftalık sedimentasyon ve CRP ile monitörize edilir. Laboratuvar testleri normale dönen ve klinik olarak enfeksiyon belirtisi göstermeyen hasta en az 2 hafta antibiyotik kullanımı olmaksızın enfeksiyon belirtisi göstermiyorsa nihai cerrahi uygulanır.

Metisilin rezistan suşların prevalansı giderek artmaktadır. MRSA suşlarında vankomisin ve teikoplanin standart tedavi olmakla birlikte vankomisine de direnç geliştiren suşlar üremeye başlamıştır [108][109][110]. Bu şekilde kronik protez çevresi enfeksiyonu olup uzun bir süredir parenteral vankomisin, gentamisin, teikoplanin tedavileri alan hastalarda daptomisin-rifampisin kombinasyonunun etkin olduğunu gösteren vaka bildirimleri şeklinde yayınlar mevcuttur [111]. Daptomisin-rifampisin tedavisi uygulanacak hastalarda kreatin fosfokinaz (CPK) takibi yapılmalıdır. Daptomisin iskelet kasına toksik olabileceği belirtilmiştir [112].

Enterokokal enfeksiyonlar nadir gözükmeyle birlikte sıklığı giderek artış göstermektedir [113][114][115]. Bu enfeksiyonların tedavisi de zor gözükmektedir. Enterokokal endokardit tedavisinde bakteri duvarına etki eden bir antibiyotikle aminoglikozidlerin kombinasyonu kabul görmüş bir tedavidir [116]. Ancak protez çevresi enfeksiyonlarında tek başına vankomisin tedavisiyle kıyaslandığında ek fayda sağlamadığı gösterilmiştir.

Yine hastalara postoperatif dönemde uzun süreli hücre içine etki eden oral antibiyotiklerin verilmesinin hastanede yatış süresini kısalttığı ve hasta memnuniyetsizliğini azalttığı gösterilmiştir [117].

3.4.1. Geçici Dolgu

Geçici dolgunun protez çevresi enfeksiyonlarında tekrar enfeksiyon riskini azalttığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir [18]. Dolguların hazırlanış şekilleri, içine karıştırılacak antibiyotiklerin dozları ve sinerjistik özellikleri gibi pek çok konu literatürde sıkça tartışılan konulardandır. Çimentoyla karıştırılacak antibiyotiğin bazı özellikleri olması gerekir. Bunlar:

- Termostabilite
- Suda çözünürlük
- Bakterisidal etki
- Yeterli süre salınım
- Geniş spektrum
- İritan veya alerjen olmama
- Çimentonun mekanik özelliklerini bozmaması

Akrilik çimento polimerize olurken çevreye ısı yayar. Bu nedenle antibiyotiğin ısıdan etkilenip etkinliğini kaybetmemesi gerekir. Vücut ısısında suda çözünür halde olması dokulara rahat yayılım göstermesini sağlar. Potansiyel patojenlere karşı etkinlik gösterebilecek geniş spektrumlu bakterisidal etkinlik göstererek uzun bir süre lokal salınım yapması gerekmektedir.

Literatürde tartışılan konulardan biri çimentonun içine hangi antibiyotiğin ne kadar dozda karıştırılacağıdır. Bucholz ve ark. 1980'lerde kalça artroplastisinde gentamisin karıştırılmış çimentodan antibiyotik salınımını göstermesi üzerine antibiyotikli çimento rutin uygulamaya girmiştir. Ancak kullanılan antibiyotiğin konakçının sistemine zarar vermemesi gerekir. Bu nedenle dozaj ayarlaması önem kazanmaktadır. Dolgu içerisine konulan antibiyotikler yüksek lokal doku konsantrasyonu sağlarken sistemik olarak güvenli doz aralığında kaldığı ön görülmektedir. Yüksek doz (10,5 g) vankomisin güvenli olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur [118]. Bunun yanında aminoglizozid grubu antibiyotikli çimento ve yüksek doz vankomisin kullanımı ile akut böbrek yetmezliği geliştiren olgular da bildirilmiştir [119][120]. Buttaro ve ark. sistemik yan etkilerden kaçınmak için 1 g vankomisin emdirilmiş kansellöz kemik grefti ile aminoglikozid grubu antibiyotik içeren çimento kombinasyonunu denemişler, bu yöntemin etkin ve güvenli olduğunu bildirmişlerdir [20]. Bu çalışmalarında vankomisin stafilokoklar için gerekli antimikrobiyal etkinin 400 kat daha yüksek doza ulaştığını metisilin rezistan *S. aureus* suşları üzerine de etkin olduğunu, diğer duyarlı bakteriler için de toksik etki gösterdiğini, aminoglikozidlerle birlikte

etkinlikleri artarken nefrotoksik yan etkilerinin görülmediğini belirtmişlerdir. 1 g vankomisin kemik allogreftten salınan doza eş değer salınım gösterebilmesi için kemik çimentosuna 35 g vankomisin konulmasını gerektiğini vurgulamışlar, bu durumun da sistemik toksisiteye neden olabileceğini belirtmişlerdir [20]. Yapılan bir çalışmada çimentoya konulan gentamisin dozunun 1g'dan 4g'a yükseltilmesinin lokal salınan antibiyotik dozunu arttırdığı ancak bakteri kolonizasyonu azaltmada farklılık yaratmadığı gösterilmiştir [121]. Başka bir çalışmada aminoglikozid – glikopeptid antibiyotik kombinasyonun tekli kullanıma göre üstün olduğu gösterilmiştir [122]. Streuli ve ark. yaptığı bir çalışmada agar difüzyon testinde aminoglikozidlere dirençli suşlarda vankomisin eklenmesinin etkinliği arttırabildiğini göstermişlerdir [123]. Vankomisin eklenmiş kemik çimentosuna tobramisin eklenmesinin vankomisin salınımını da arttırarak etki ettiği gösterilmiştir [124]. Literatürde çeşitli antibiyotikler ile çimento karışımlarının etkinlikleri araştırılmıştır. Aminoglikozid antibiyotiklerin (gentamisin, tobramisin) stafilokoklar, streptokoklar ve gram negatif basiller üzerine bakterisidal etkinlikle iyi bir salınım yaptığı gösterilmiştir [17]. Bu antibiyotiklerin çimento içerisindeki antimikrobiyal başarı oranı %85-90 olarak bulunmuştur [8][18].

Piyasadaki gentamisinli çimento ile birlikte gentamisinli-vankomisinli çimento in vitro olarak karşılaştırıldığında; vankomisin eklenmiş çimentonun metisilin rezistan *S. aureus* suşlarında daha etkin olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle multibakteriyel enfeksiyonlarda yüksek riskli girişimlerde kombinasyon tedavileri önerilmektedir [125] Ancak kullanılan antibiyotik dozu arttıkça çimentonun mekanik yapısı da bozulmaktadır [126]. Geçici dolgu olarak yerleştirilen antibiyotikli çimentonun mekanik özellikleri kalıcı fiksasyon için kullanılan çimento kadar önem arz etmeyebilir. Piyasada hazır olarak satılan antibiyotikli çimentolarda kalıcı fiksasyon göz önünde bulundurularak daha düşük dozlarda antibiyotik kullanılmıştır.

Sıvı formda antibiyotik kullanımı da çimentonun mekanik yapısını olumsuz yönde etkileyebilir [15]. Sıvı gentamisinin, tobramisin veya ticari

formda hazır bulunan gentamisinli çimento ile karşılaştırıldığında etkinlik olarak farklı olmadığını, maliyet olarak ise çok daha düşük maliyetli olduğu tespit edilmiştir [127]. Tablo III'te çimento ve bazı antibiyotiklerle ilişki gösterilmiştir.

Piyasada hazır olarak antibiyotik emdirilmiş pek çok çimento bulunmaktadır. Farklı formlarda aynı antibiyotiği içeren çimentoların farklı salınım paternleri olduğu gösterilmiştir. Örneğin Palacos (Schering Plough, Belgium) grubu çimentolarla Smartset GHV çimento grubu karşılaştırıldığında gentamisinin Palacos grubu çimentolardan salınımının geç dönemde daha fazla olduğu, Smartset GHV grubunda da erken salınımının daha fazla olduğu gösterilmiş ancak antienfektif özellikleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır [128]. Başka bir çalışmada CMW1, CMW3 (Depuy, Warsaw IN) ve Palacos (Schering Plough, Belgium) çimentoları karşılaştırılmış; CMW 1 ve 3 arasında antibiyotik salınımı açısından fark bulunmazken Palacos'tan daha yüksek dozda antibiyotik salındığını bulmuşlardır [129]. Tablo IV'te piyasada hazır antibiyotik karıştırılmış olarak bulunan çimento örnekleri mevcuttur.

Elle karıştırılan çimento ile hazır antibiyotik karıştırılmış olarak satılan çimentolar karşılaştırıldığında salınan antibiyotik homojenitesi üzerinde anlamlı farklılık tespit edilmemiştir [130]. Bunun yanında elle karıştırılan çimentodan yeterli antibiyotik salınmadığını, salınımı arttırmak için ek yöntemlere başvurmak gerektiğini bildiren yayınlar da mevcuttur [131]. Çimentodaki porozitenin artışıyla antibiyotik salınımı arasında doğru orantı olduğunu belirten yayınlar olsa da bunun aksini bildiren yayınlar da mevcuttur. Yapılan bir çalışmada poroziteyi arttırmak için hidrojen peroksit kullanımının antibiyotik salınımını azalttığı, tel çırpıcı ile karıştırıldığında elle karıştırmaya göre porozitede anlamlı artış tespit edilmese de antibiyotik salınımında anlamlı artış olduğunu bildirmişlerdir [132]. Antibiyotik salınımını arttırmak için ultrason kullanımının etkin olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur [133]. Kalsiyum sülfat eklenmesi antibiyotik salınımını arttırmakta ancak çimento biyomekaniğini büyük oranda bozmaktadır [134]. Çimentonun

yüzey alanının artırılması da antibiyotik salınımını etkiler. Daha küçük boncuklarla hazırlanmış antibiyotikli çimentodan daha fazla antibiyotik salındığı gösterilmiştir [135].

Başka bir çalışmada polimetilmetakrilat monomerini %50 azaltarak yerine polivinilprolidin eklenmesinin antibiyotik salınımını arttırdığı belirtilmiştir [17].

Piyasada hazır hemiartroplasti şekli verilmiş kalça dolgu maddeleri de mevcuttur. Bu dolgulardan etkin antibiyotik salınımı olduğu ancak dolgu çevresi kırıkları ve dislokasyon gelişebileceği belirtilmiştir. Avantajlarının cerrah açısından konforlu olması ve uzun dönemde asetabulum morfolojisinin daha düzgün olması olarak belirtmişlerdir [136][137].

Diz için şekil verilmek için hazırlanmış PROSTALAC^R çimentosunun da antibiyotik salınımı ve fonksiyonel olarak iyi sonuçları olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur[138][107][139][106].

Tablo III: Antibiyotik çimento ilişkisi

Çimento ile karıştırılabilenler			Yüksek sıcaklıkta etkinliği azalanlar	Çimentonun mekanik yapısını bozanlar
Amikasin	Novobiyosin	Sefamandol	Kloramfenikol	Sıvı gentamisin
Amoksisilin	Oksasilin	Sefazolin	Kolistimetad	Sıvı klindamisin
Ampisilin	Penisilin	Sefiroksim	Tetrasiklin	Rifampisin
Basitrasin	Polimiksin B	Sefizonam		
Daptomisin	Sefalotin			
Eritromisin	Streptomisin			
Gentamisin	Tikarsilin			
Linkomisin	Tobramisin			
Metisilin	Vankomisin			

Dolgular iki şekilde olabilmektedir: Statik (hareketsiz) dolgu veya eklem yapan dolgu:

Statik dolgu 1990'lerden sonra yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. 5 yıllık takipte %93.5, 10 yıllık takipte %85 başarı bildirilmiştir [9].

Statik dolguların avantajları eklemleşen iki yüzey arasında stabiliteyi sağlamaları böylelikle yumuşak doku iyileşmesini kolaylaştırmaları ve lokal antibiyotik salınımı gerçekleştirmeleridir. Dezavantajı ise günlük aktiviteleri gerçekleştirmekte güçlükler yol açmaları ve kemik kaybına yol açmalarıdır [101][140]. Kemik kaybının nihai cerrahiye bekleme süresiyle orantılı olduğu gösterilmiştir [141][142].

Statik dolgular aynı zamanda cerrahi yaklaşımı da zorlaştırmaktadır. Dizin uzun süre ekstansiyonda kalması quadriseps kasının kılmasına ve kapsül gerginliğine yol açmaktadır. Böylece yaklaşım için quadriseps snip, V-Y plasti veya tibia tüberkül osteotomisi gibi genişletilmiş yaklaşımlara ihtiyacı arttırmaktadır. Geniş diseksiyonlarda *sınırlanmış* protez ihtiyacı da doğabilmektedir.

Eklemleşen dolgularla ilgili literatürde statik dolgulara benzer enfeksiyon eradikasyonu sonuçları gösterilmektedir [143]. Fonksiyonel olarak, eklem hareket açıklığında daha iyi sonuçlar olduğunu gösteren yayınlar mevcut olsa da belirgin farklılık saptanmadığını gösteren yayınlar da mevcuttur [88][101][144][145]. Ancak kemik kaybının statik dolgulara göre daha az olduğu belirtilmiştir [140]. Üstelik ekstremitte üzerine sınırlı yük vermeye de olanak sağlamaktadır.

Tablo IV: Piyasadaki Akrilik Çimentolar

Palacos (Schering Plough, Belgium)	Gentamisin (0,5 g)
Surgical Simplex (Stryker, Ireland)	
CMW1, CMW3 (Depuy, Warsaw, IN)	Gentamisin (1 g)
Osteobond (Zimmer, Warsaw)	
AKZ(SurgicalSimplex+eritromisin+kolitsin)	Eritromisin (0,5 g), kolistin (0,24 g)
Refobasin Palacos R (Schering Plough, Belgium)	Gentamisin (0,5 g)

Ticari olarak hazır kalça protezi şekli verilmiş gentamisinli dolgular incelendiğinde kullanım kolaylığı ve asetabulum uyumu açısından daha etkin görülmekle birlikte dislokasyon riski ve dolgu çevresi kırıklar bildirilmiştir [137][146].

3.5. Üç Aşamalı Revizyon

Çok kabul görmüş bir teknik olmamakla birlikte ciddi kemik kaybı olan vakalarda tercih edilebilmektedir. Birinci aşama diğer revizyonlarda olduğu gibi protezin çıkarılıp debridman yapılmasını ve dolgu yerleştirilmesini içerir. 3-12 ay sonra ikinci aşamada otogreft veya allogreft ile rekonstruksiyon yapılır, yaklaşık 9 ay sonra da çimentosuz komponentlerle nihai cerrahi uygulanır.

3.6. Rezeksiyon Artroplastisi

Fonksiyonel sonuçları ve hasta memnuniyeti iyi olmayan bu cerrahi çoklu cerrahileri kaldıramayacak hastalarda uygulanmaktadır. Enfeksiyonun eradikasyonu açısından iyi bir seçenek olmakla birlikte hastaların ağrıları her

zaman geçmemekte, ekstremiteler arasında eşitsizlik olmakta ve hasta mobilizasyonu sıkıntılı olmaktadır.

3.7. Artrodez

Tedaviye dirençli diz protezi çevresi enfeksiyonlarında endikedir. Rekonstrüksiyonun mümkün olmadığı ciddi kemik kaybı olan beklentisi düşük olan hastalarda uygulanabilir. İntramedüller çivi, plak veya sirküler eksternal fiksator ile uygulanabilir [147][148][149].

3.8. Amputasyon

Ciddi kemik kaybı olan, hayatı tehdit eden enfeksiyon varlığında veya vasküler yaralanması olan hastalarda son çare olarak uygulanır (106).

3.9. Yeni Tedavi Seçenekleri

Protez çevresi enfeksiyonlarının tedavisinde iki aşamalı revizyonlarla %90-95'e varan başarılı sonuçlar alınsa da geriye kalan başarısız vakaların sonuçları amputasyona kadar gidebilen katastrofik sonuçlara neden olabilmektedir. Uzun süren antibiyotik kullanımlarının sistemik yan etkileri de kraniyel sinir felçlerinden böbrek yetmezliğine kadar uzanabilir. Bu nedenle enfeksiyonla baş etmede tıbbın pek çok alanında yeni tedavi modaliteleri denenmektedir.

Bakterilerin implant yüzeyine yapıştıktan sonra biyofilm yapmak için birbiriyle sinyalleşmesine 'quorum sensing' denilir. Biyofilm tabakası konakçı immünitesinden saklanmaya, antibiyotik direncine ve tekrarlayan enfeksiyonlara yol açar. Bu nedenle enfeksiyonla mücadelede 'quorum sensing' ve biyofilm yeni hedeflerdend bu tedavi yöntemlerinin hedefidir. [69][150][151].

Nanoteknolojinin kullanılması da biyofilmi kontrol altında tutmaya yardımcı olacaktır [152].

Mikroteknoloji kliniğimizde de protez çevresi enfeksiyonla mücadelede kullanılmıştır. Teikoplanin ile yüklenmiş biyoeriyebilir mikropartiküllerle etkin ve kontrollü uzun süre antibiyotik salınımı gösterilmiştir. Vankomisin yüklü mikroküreleri içeren kemik allogreftlerinin kontrollü salınımı da mikrokürelerin yeni taşıyıcı bir sistem olarak kullanılabileceğini göstermiştir [153][154].

Yeni nesil tedavi modalitelerinden biri de antibiyotik dirençli olgularda borik asit kullanımınıdır. Borik asit suda çözünebilen, 170 °C'de eriyebilen, boron, 3 H⁺ molekülü ve 3 O₂ molekülü içeren bir asittir. İnsan vücudundan büyük oranda böbrekler yoluyla atıldığı gösterilmiştir [155]. Candida vajiniti veya bakteriyel vajinosis gibi olgularda antibiyotik tedavisinin yanında kullanılmasının tedavi etkinliğini arttırdığı gözlenmiştir [156][157]. Yine köpeklerde süpüratif enfeksiyonlardan sorumlu dirençli *Stapylococcus pseudintermedius* enfeksiyonlarında antibiyotiklerin lokal etkinliğini arttırdığı gösterilmiştir. Ancak yenidoğanlarda 2-3 g, çocuklarda 5-6 g, erişkinlerde 15-20 g borik asitin fetal olabildiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda borik asitin biyofilm yapısı ve KNS'lar üzerindeki etkisi de çalışılmıştır.

4. HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışma iki aşamada gerçekleştirildi. Çalışmanın birinci aşamasında borik asit molekülünün kemik çimentosu içerisindeki etkinliği in-vitro mikroplak biyofilm modeli üzerinde değerlendirildi. İkinci aşamasında ise hazırlanan çimento disklerinin klinik suşlar üzerinde in vitro etkinliği agar difüzyon yöntemi ile değerlendirildi.

4.1. Borik asit molekülünün kemik çimentosu içerisindeki etkinliğinin in-vitro mikroplak biyofilm modeli üzerinde değerlendirilmesi

Çalışmada standart biyofilm pozitif ATCC 35984 suşu ve standart biyofilm negatif ATCC 12228 suşu kullanıldı.

Biyofilm negatif suş ve biyofilm pozitif suş için farklı etkinlik değerlendirme deneyleri için 7 ayrı grup oluşturuldu. Bu gruplar:

Grup A: PMMA + 0,05 mg/mL vankomisin

Grup B: PMMA + 0,025 mg/mL vankomisin

Grup C: PMMA + %1'lik borik asit

Grup D: PMMA + %2'lik borik asit

Grup E: PMMA + %4'lik borik asit

Grup F: PMMA + %2'lik borik asit + 0,05 mg/mL vankomisin

Grup G: (kontrol grubu): PMMA + besiyeri

Çalışmanın bu aşamasında steril düz tabanlı 96 çukurlu mikroplaklarla çalışıldı. Üç adet mikroplağın her bir çukur tabanını yaklaşık 50 mL hacim kaplayacak şekilde kemik çimentosu eklenip polimerize oluncaya kadar bekletildi. Daha sonra sırasıyla aşağıdaki işlemler gerçekleştirildi:

1. 3-5 mL Triptik Soy besiyerinde (TSB) çalışılacak bakteriler üretildi.
2. Üretilen bakteri süspansiyonu 1:100 oranında TSB ile sulandırılıp, çimento fikse edilmiş çukurlara ve kontrol çukurlarına eklendi.

3. Farklı deney gruplarının içeriğine göre çukurlara test edilecek antimikrobiyal maddeler de eklendi. Plakların kapağı kapatılarak 48 saat 37 C'de inkübe edildi.
4. 620 nm spektrofotometrede optik dansite (OD) okundu.
5. Plak başaşağı edilerek planktonik hücreler döküldü, üç kez çeşme suyuyla yıkanarak, ters çevrilip boşaltıldı.
6. Çukurlara 125 µL %0,1'lik kristal viyole eklendi, 10 dk oda ısısında bekletildi. (Kristal viyole mikroplak çukuruna ve çimento yüzeyine olan bakteri tutunmasının daha sonraki aşamalarda OD olarak okunmasını sağlamak amacıyla kullanılmaktadır.)
7. Plaklar çalkalanıp boya döküldü, 2 kez çalkalanarak yıkama yapıldı.
8. Kağıt havlu ya da kurutma üzerinde plaklar sertçe vurularak ve ters çevrildi.
9. Plakların kuruması beklendi.
10. 200 µL %95'lik etanol eklenerek kapak kapatıldı ve 10-15 dk oda ısısında beklendi. Biyofilm veya diğer dokulara tutulmuş olan kristal viyole boyasının bu aşamada dekolore olması sağlandı.
11. Çukurlara pipetaj yapılarak iyice karıştırıldı → 125 µL etanol-kristal viyole karışımı geri çekilerek temiz plağın çukurlarına aktarıldı.
12. 540 nm spektrofotometrede optik dansite (OD) okundu ve biyofilm oluşumu kontrole göre hesaplandı.
 - a. Pozitif kontrol (biyofilm pozitif standart suş) ve negatif kontrol (bakteri ekilmemiş besiyeri) her çalışmaya dahil edildi.
 - b. Formül:

$$\mathbf{BF=AB-CW}$$
 - i. BF: Biyofilm oluşumu
 - ii. AB: Boyalı bakteri içeren çukurların OD'si
 - iii. CW: Kontrol çukurlarının OD'si
 - c. Her suş için çalışma üç kez, farklı zaman ve farklı plaklarda tekrar edildi.

Biyofilm oluşturan bakterilerin kantitasyonu

Kristal viyole sadece bakteri hücresini değil ekstrasellüler matriksi de boyadığından okunan OD sadece biyofilm oluşturan bakteri varlığına bağlı olmayabilir. Bu yanlış pozitifliğe neden olabilecek etkiyi dışlamak için çukurlara yapışan bakterilerin sayımı gerekmektedir. Bunun için:

1. Mikroplak çukurlarında standart yöntemle biyofilm oluşturuldu.
2. Çukurlar steril PBS ile 3 kez yıkandı.
3. Çukurlara 100 µl PBS konup oluşan biyofilm kazınarak serbest hale getirildi ve vortekslendi.
4. Çukurlardaki süspansiyondan seri dilüsyonlar yapılarak agar plaklarına aktarılarak bakteri sayımı yapıldı.

Bu aşama sonrasında biyofilm negatif ve biyofilm pozitif suşların biyofilm oluşturma potansiyelleri ve her grupta yapılan antimikrobiyal uygulamaların biyofilm üzerine olan etkinliği değerlendirildi.

4.1.1. İstatistiksel Yöntem

Her deneme için elde edilen BF değerleri Excell programına girilerek oluşturulan veriler istatistiksel olarak değerlendirildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı 'Kolmogorov Smirnow testi' ile incelendi. Değişkenler normal dağılım göstermediği için parametrik olmayan yöntemler ile karşılaştırmalar yapıldı. Biyofilm oluşturan suş ve oluşturmayan suş için BF karşılaştırması 'Mann Whitney U testi' ile yapıldı. Tüm grupların genel karşılaştırması için Friedman testi kullanıldı. Bu test için p değeri 0,003 olarak belirlendi. Grupların kendi arasında karşılaştırması 'Conover'in çoklu karşılaştırma testi' kullanılarak gerçekteştirildi. Bunun için $p=0,002$ olarak belirlendi.

4.2. Borik asit molekülünün kemik çimentosu içerisindeki etkinliğinin in-vitro agar disk difüzyon yöntemi ile değerlendirilmesi

Çalışmanın ikinci aşamasında kliniğimize 2009-2012 yılları arasında 'International Classification of Diseases (ICD)' kodlama sistemine göre T84-5 tanı kodu ('internal ortopedik cihazların enfeksiyonu) ile yatmış olan hastalar tarandı. Toplamda 271 hasta bulundu. Bu hastaların 114 tanesi artroplasti hastasıydı. *114 hastadan 62'si kalça protezi, 34'ü diz protezi, 14'ü tümör rezeksiyon protezi, 1'i dirsek protezi 1'i yüzey replasman protezi 1'i omuz proteziydi.* Ortalama yaşı 61 (14 – 86) yıl olan hastaların 13'ü erkek, 15'i kadındı.

Bu hastalardan kesin tanı amacıyla gerek ameliyat sırasında alınan derin doku kültürleri gerek protez çevresinden yapılan aspirasyon materyallerinin klinik mikrobiyoloji laboratuvarında yapılan kültürleri sonucunda elde edilen bakteriler değerlendirmeye alındı. Laboratuvarda klinik örnekler %5 kanlı agar ve MacConkey agara ekildikten sonra bir hafta 37°C'de inkübe edilmekte ve üreme olması durumunda ilgili bakteri, %15 gliserollü beyin kalp infüzyon buyyonu içinde -20°C'de saklanmaktadır. Çalışmamızın ikinci aşamasında söz konusu hasta örneklerinden elde edilen ve saklanan bakterilerle çalışıldı.

4.2.1 Bakterilerin Hazırlanması

Laboratuvar stoklarında ilgili 28 hastaya ait 40 farklı bakteri saptandı. Derin dondurucudan çıkarılan bakteriler kanlı agara ekilerek bir gece 37°C'de inkübe edildi. Üreyen bakterilerin saflığı kontrol edilerek gerektiğinde tek koloni pasaj yöntemi ile saflaştırıldı.

Saf bakteri kolonilerinden 0,5 MacFarland bulanıklığına karşılık gelecek şekilde bakteri süspansiyonları hazırlandı. Bakteri süspansiyonları Mueller Hinton agar üzerine steril eküvyon yardımıyla homojen şekilde yayıldı.

4.2.2. Antibiyotikli Disklerin Hazırlanması

Steril koşullarda, şekilleri standart olmayan 6 grup antibiyotikli disk hazırlandı. Bu gruplar aşağıdaki gibi belirlendi:

Grup 1: PMMA kemik çimentosu

Kemik çimentosu polimerleşirken çevreye ısı yayar, sıcaklığı 82-86 °C'a ulaşır. Bu ısınmanın bakterisidal etkisini ortadan kaldırmak amacıyla diskler hazırlanıp polimerizasyon tamamlanıp diskler soğuduktan sonra disk difüzyon testi gerçekleştirilmiştir. Düz çimentonun antiinfektif özelliğinin olmadığı daha önce yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [158]

Grup 2: 1 g vankomisin içeren PMMA

40 g toz halindeki çimentoya monomeri katılmadan önce 1 g vankomisin toz halinde karıştırılarak daha sonra monomeri eklenip polimerleşmesi tamamlanmadan disk şeklinde şekil verilerek hazırlanmıştır. Kliniğimizde protez çevresi enfeksiyonu tedavisinde iki aşamalı revizyon sırasında uygulanan geçici dolguya 1 g vankomisin eklenmektedir. Bunun nedeni daha yüksek dozlarda akut böbrek yetmezliği gibi sistemik yan etkiler bildirilmesidir [120][119].

Grup 3: 4 g vankomisin içeren PMMA

40 g çimentoya 4 g vankomisin karıştırılarak grup 1 ve 2'deki teknikle hazırlanmıştır. Literatürde yüksek doz vankomisin ile yüksek lokal konsantrasyon elde edilerek etken bakterilere toksik olduğu gösterilmiştir. Ancak sistemik yan etki riski de artan doz ile birlikte artış göstermektedir [16][159][12][20][13][125].

Grup 4: Gentamisin içeren PALACOS-R

PALACOS (Schering Plough, Belgium) 0,5 g gentamisini hazır olarak içerir. Hazırlanışı diğer kemik çimentolarıyla aynıdır. PALACOS'un klinik etkinliği daha önce yapılan çalışmalarla gösterilmiştir ancak maliyeti göz

önünde bulundurulduğunda maliyet etkinliği elde hazırlanan antibiyotikli çimentolardan daha yüksektir [127][160][100][16].

Grup 5: Borik Asit içeren çimento

Çalışmanın birinci aşamasında %4'lük borik asitin biyofilm üzerindeki etkinliği gösterilmiştir. İkinci aşamasında 40 g çimentoya %4'lük borik asit karıştırılarak aynı teknikte diskler hazırlanmıştır.

Grup 6: Borik asit ve vankomisin içeren çimento

%4'lük borik asit ve 1 g vankomisin karıştırılarak hazırlanmıştır. Borik asit ve vankomisin çimento içerisinde birbiriyle olan etkileşimi değerlendirilmiştir.

Her bir disk grubu steril kaplara konarak en kısa sürede mikrobiyoloji laboratuvarına iletildi ve kullanılabildiği kadar +4°C'de saklandı.

4.2.3. Agar difüzyon testi

Stoktan çıkarılıp canlandırılan ve sıvı besiyerinde süspansiyonları hazırlanan bakteriler 0,5 McFarland bulanıklığında hazırlanarak Mueller Hinton agar besiyeri yüzeyine inoküle edildi. Yukarıda belirtilen farklı gruplar halinde hazırlanan diskler bakteri ekilmiş Mueller Hinton agar yüzeyine yerleştirildi. Plaklar 36±2°C'de bir gece inkübe edildikten sonra her bir disk çevresinde inhibisyon zonu gelişimi incelendi. Disk çevresinde >1 mm zon oluşumu o diskin antimikrobiyal etkinliğe sahip olduğu şeklinde yorumlandı. Her disk grubu üçer kez test edildi. Böylelikle her antimikrobiyal uygulamanın klinik suşlar üzerinde in vitro ortamda etkinlikleri değerlendirildi.



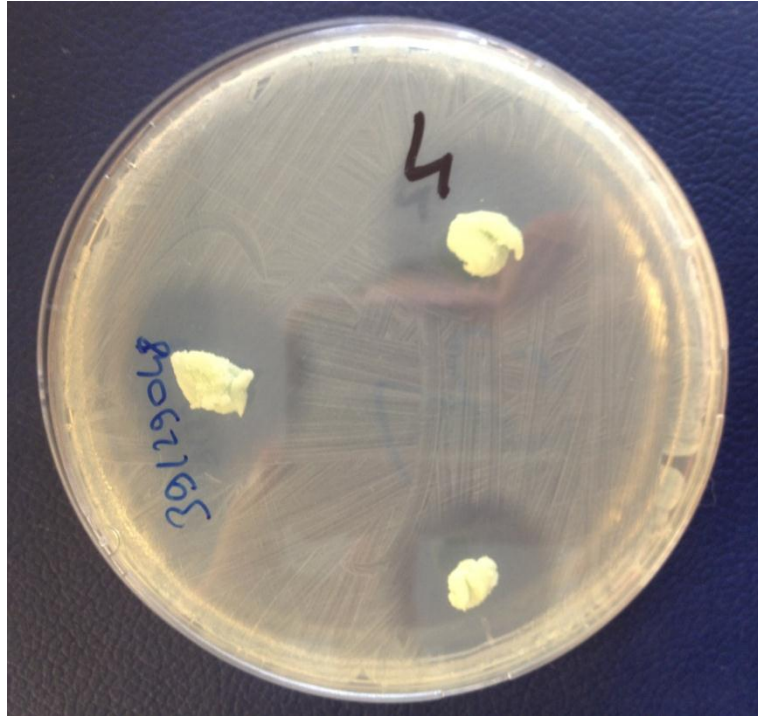
Resim 1: Grup 1'in 21548486 örnek numaralı *S. aureus* üzerine etkinliği



Resim 2: Grup 2'nin 21548486 örnek numaralı *S. aureus* üzerine etkinliği



Resim 3: Grup 3'in 21548486 örnek numaralı *S. aureus* üzerine etkinliği



Resim 4: Grup 4'ün 39129048 örnek numaralı *S. aureus* üzerine etkinliği



Resim 5: Grup 5'in 21548486 örnek numaralı *S. aureus* üzerine etkinliği



Resim 6: Grup 6'nın 21548486 örnek numaralı *S. aureus* üzerine etkinliği

6. BULGULAR

Borik asit molekülünün kemik çimentosu içerisindeki etkinliğinin in-vitro mikroplak biyofilm modeli üzerinde değerlendirilmesi: Bu aşamada standart biyofilm negatif olan suşun kontrol grubunun optik dansite (OD) median değeri 0,068 (min 0,01; max 0,57), standart biyofilm pozitif olan suşun kontrol grubunun OD median değeri 0,223 (min 0,19; max 1,83) olarak bulunmuştur. Bu iki suş arasındaki OD farkı istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,004$). Diğer grupların biyofilm pozitif ve biyofilm negatif suşlar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. OD şiddeti mikroplak çukurlarında bir adheran tabaka oluşumunu (biyofilm oluşumu ve/veya diğer yapışkan yüzeylerin oluşumu) ile doğru orantılıdır. Bu durum in vitro biyofilm modelinde standart suşların doğru çalıştığını kanıtlamıştır.

Biyofilm pozitif suş üzerine farklı antimikrobiyal uygulamaların etkinliği değerlendirildiğinde 0,05 mg/mL vankomisin içeren grubun median OD değeri; 0,0625 (min: -0,021, max: 0,361), 0,025 mg/mL vankomisin içeren grubun median OD değeri; 0,0690 (min: -0,021, max: 0,247), %1'lik borik asit içeren grubun median OD değeri: 0,0440 (min: -0,067, max: 0,476), %2'lik borik asit içeren grubun median OD değeri; 0,0860 (min: -0,021, max: 0,405), %4'lük borik asit içeren grubun median OD değeri; 0,0285 (min: -0,067, max: 0,352) ve %2'lik borik asit ile birlikte 0,05 mg/mL vankomisin içeren grubun median OD değeri; 0,0515 (min: -0,067, max: 0,207) olarak bulunmuştur (Tablo V). Bu verilere göre %2'lik borik asit içeren grup haricinde diğer gruplar kontrol grubuna göre etkin bulunmuştur ($p=0,002$). En yüksek etkinlik %4'lük borik asit içeren grup için saptandı bunu sırasıyla %1'lik borik asit grubu ve %2'lik borik asit ile birlikte 0,05 mg/mL vankomisin grubu takip etti. Ancak gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

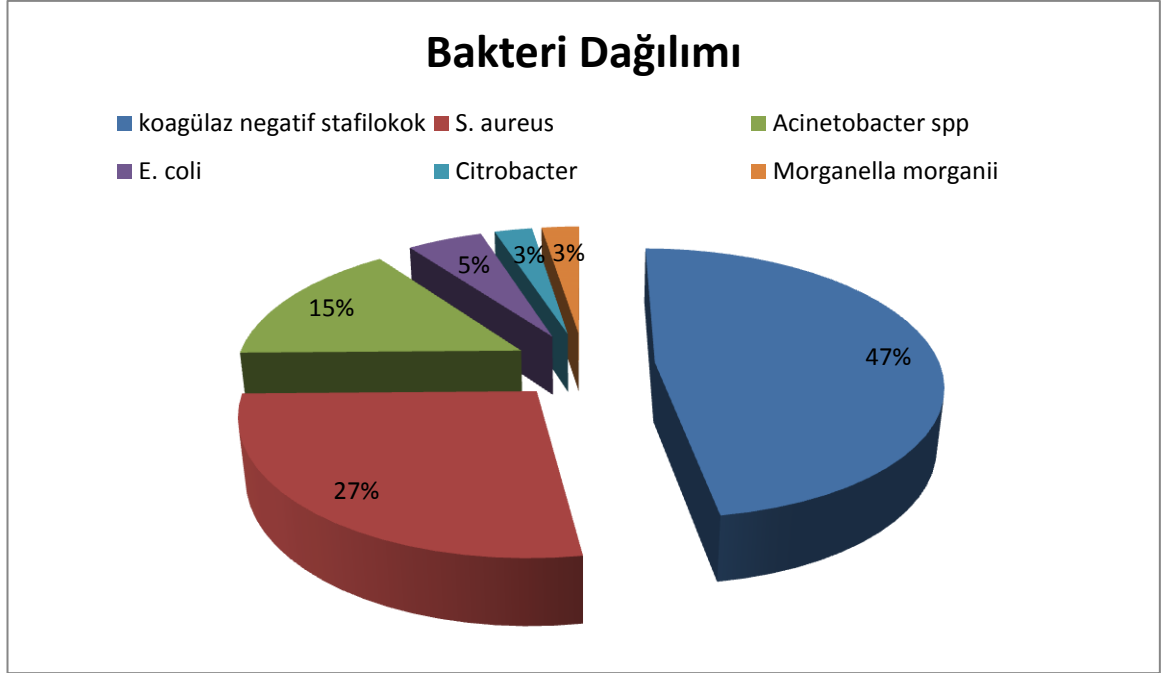
Tablo V: Biyofilm pozitif suş üzerine farklı antimikrobiyal uygulamaların OD değerlerinin karşılaştırması

	Minimum	Median	Maximum
0,05 mg/mL vankomisin	-0,02100	0,0605	0,361
0,025 mg/mL vankomisin	-0,02100	0,0690	0,247
%1'lik borik asit	-0,06700	0,0440	0,476
%2'lik borik asit	-0,02100	0,0860	0,405
%4'lük borik asit	-0,06700	0,0285	0,352
%2'lik borik asit – 0,05 mg/mL vankomisin	-0,06700	0,0515	0,207
Kontrol grubu (besi yeri – çimento)	-0,06700	0,223	1,833

Düşük doz vankomisinin, yüksek doz vankomisinin, gentamisinin ve borik asit molekülünün kemik çimentosu içerisindeki etkinliğinin in-vitro agar disk difüzyon yöntemi ile değerlendirilmesi

ICD tanı kodlama sistemine göre T84.5 (internal ortopedik cihazların enfeksiyonu) tanı koduyla yatırılan 62 kalça protezi hastasının 23'ünde (%37), 34 diz protezi hastasının 14'ünde (%41), 14 tümör rezeksiyon protezi hastasının 10'unda (%71) ve 1 omuz protezi hastasında üreme tespit edilerek bu etkenler -20⁰C'de saklanmıştır. Yüzey replasman protezi, bipolar hemiarthroplasti ve dirsek protezi hastalarında etken üretilmemiştir. Toplamda 114 protez çevresi enfeksiyonu ön tanısı almış hastanın 48'inde etken üretilebilmiştir.

Üremesi olan 48 hastadan 28'inin etken mikroorganizması stoklarda bulunabildi. 28 hastanın 9'unda 1'den fazla etken mikroorganizma tespit edildi ve toplam 40 etken bakteri çalışmaya alındı. Bu 40 adet klinik suşun 19'u koagülaz negatif stafilokok (%47), 11'i *S. aureus* (%27), 6'sı *Acinetobacter* spp. (%15), 2'si *Escherichia coli* (%5), 1'i *Citrobacter* spp. (%2.5), 1'i de *Morganella morganii* (%2.5) idi. Bakteri dağılımları grafik l'de verilmiştir.



Grafik 1: protez çevresi enfeksiyonlarından elde edilen bakterilerin dağılımı

On dokuz adet koagülaz negatif stafilokok suşunun 8'i (%42) kalça protezinden, 6'sı (%31) diz protezinden, 5'i (%26) tümör rezeksiyon protezinden alınmıştır.

On bir adet *S. aureus* suşunun 5'i (%45) kalça protezinden 5'i (%45) diz protezinden 1'i de (%9) tümör rezeksiyon protezinden alınmıştır.

Altı *Acinetobacter spp.* suşunun 3'ü kalça protezinden, 2'si tümör rezeksiyon protezinden, 1'i omuz protezinden alınmıştır.

İki adet *E. coli* suşunun 1'i kalça protezinden, 1'i de diz protezinden; 1 *Citrobacter spp.* suşu kalça protezinden, 1 *Morganella morganii* suşu da yine kalça protezinden alınmıştır (Tablo VI).

Tablo VI: İnternal ortopedik cihaz enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen bakteriler ve kaynakları

	KNS*	<i>S.aureus</i>	<i>Acinetobacter spp.</i>	<i>E.coli</i>	<i>Citrobacter spp.</i>	<i>Morganella morganii</i>
Kalça	8	5	3	1	1	1
Diz	6	5		1		
Tümör	5	1	2			
Omuz			1			

* KNS: koagülaz negatif stafilokok

1 g vankomisin içeren grup (**grup 2**) 40 bakteriden 31'inde (%77,5) etkin olmuştur ($p<0,001$). Etkin olmadığı 9 bakteriden 5'i (%55) *Acinetobacter spp*, 3'ü (%33.3) gram negatif basil, 1'i (%11) de *Enterobacter*'dir. *S. aureus* ve koagülaz negatif stafilokokların hepsine etkin bulunmuştur.

4 g vankomisin içeren grup (**grup 3**); 40 bakteriden 36'sında (%90) etkin olmuştur ($p<0,001$). Etkin olmadığı 4 bakteriden 2'si gram negatif basil, 1'i *Acinetobacter spp*, 1'i de *Citrobacter*'dir.

Hazır olarak karıştırılmış gentamisin içeren grup (**grup 4**); 40 bakteriden 34'ünde (%85) etkin olmuştur. ($p<0,001$) Etkin olmadığı 6 bakteriden 3'ü KNS, 2'si *Acinetobacter spp* 1'i de gram negatif basildir.

1 g vankomisin ve borik asit içeren grup (**grup 6**); 40 bakteriden 31'inde (%77.5) zon oluşturmuştur($p<0,001$) . Zon oluşturmadığı 9 bakteriden 5'i *Acinetobacter spp*, 3'ü gram negatif basil, 1'i de *Citrobacter*'dir.

4 g vankomisinli kemik çimentosu (**grup 4**); 6 *Acinetobacter spp* suşunun 5'ine (%71,4) etki ederken, gentamisinli kemik çimentosu (**grup 4**); 4'üne (%57,1), 1 g vankomisinli grup (**grup 2**); 1'ine (%14,3), 1 g vankomisin ve borik asit içeren grup (**grup 6**) da sadece 1'ine (%14,3) etki edebilmiştir.

1 g vankomisinli, 4 g vankomisinli, gentamisinli ve 1 g vankomisin ile borik asit içeren gruplar *S. aureus* suşlarının hepsine etki ederken sadece çimento grubu ve borik asitli çimento grubu hiç birine etkin olmamıştır.

On dokuz koagülaz negatif stafilokok suşundan 1 g vankomisin, 4 g vankomisin ve 1 g vankomisin ile birlikte borik asit içeren gruplar hepsinde (%100) etkin olurken; gentamisinli grup; 16'sında (%84,2) etkin olmuştur.

Üç adet gram negatif basil suşunun 2'sinde gentamisinli grup etkin olurken, 1'inde 4 g vankomisinli grup etkin olmuştur.

Bir adet *Citrobacter* suşuna sadece gentamisinli grup etki etmiştir. Grupların klinik suşlar üzerinde etkinliği grafik 2,3,4 ve 5'te verilmiştir.

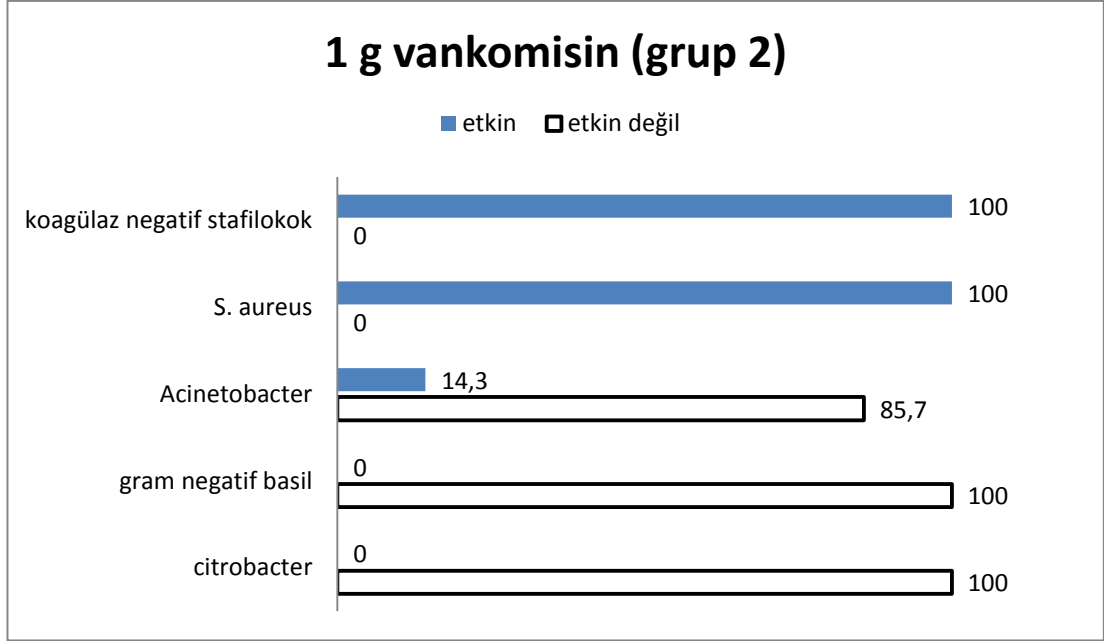
Bakterilerle çimento ilişkisi tablo VII'de verilmiştir.

Tablo VII: Bakteri Çimento İlişkisi

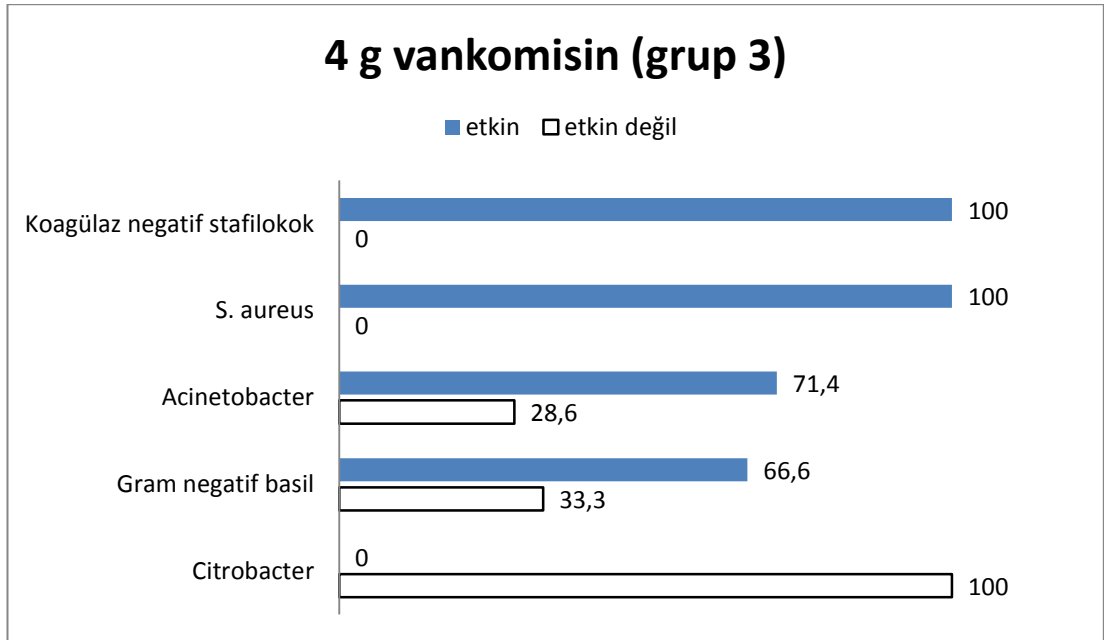
	Acinetobakter	Gr (-) basil*	KNS**	<i>S. aureus</i>
Grup 1	,0%	,0%	,0%	,0%
Grup 2	14,3%	,0%	100,0%	100,0%
Grup 3	71,4%	33,3%	100,0%	100,0%
Grup 4	57,1%	66,6%	84,2%	100,0%
Grup 5	,0%	,0%	,0%	,0%
Grup 6	14,3%	,0%	100,0%	100,0%

* *E. coli*, *Morganella morganii*

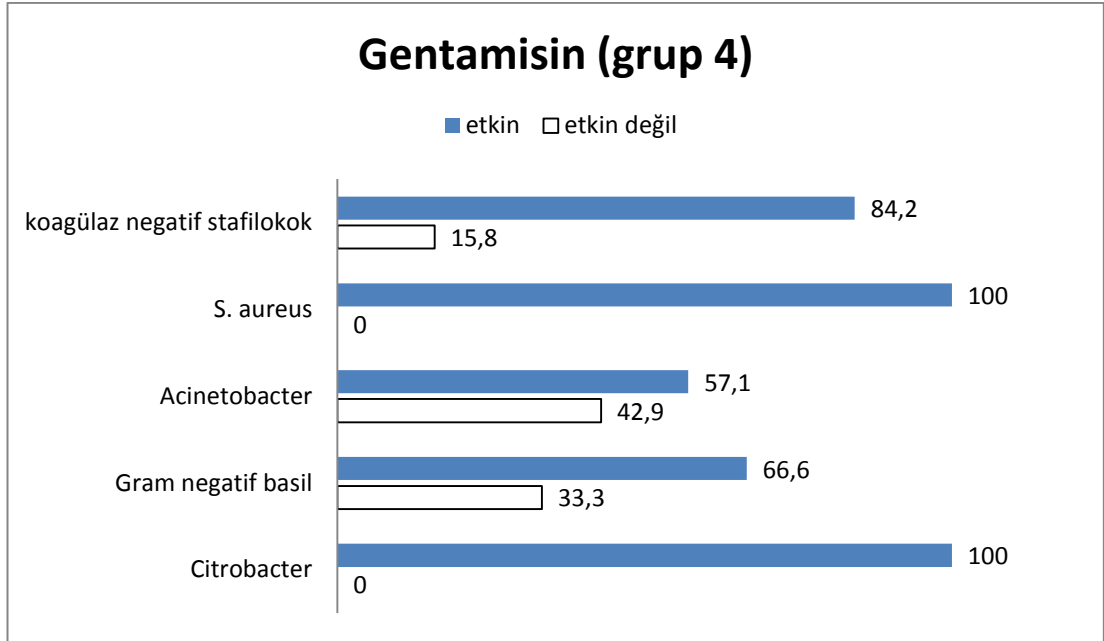
** *S. epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus lugdunensis*,
Staphylococcus Sciuri



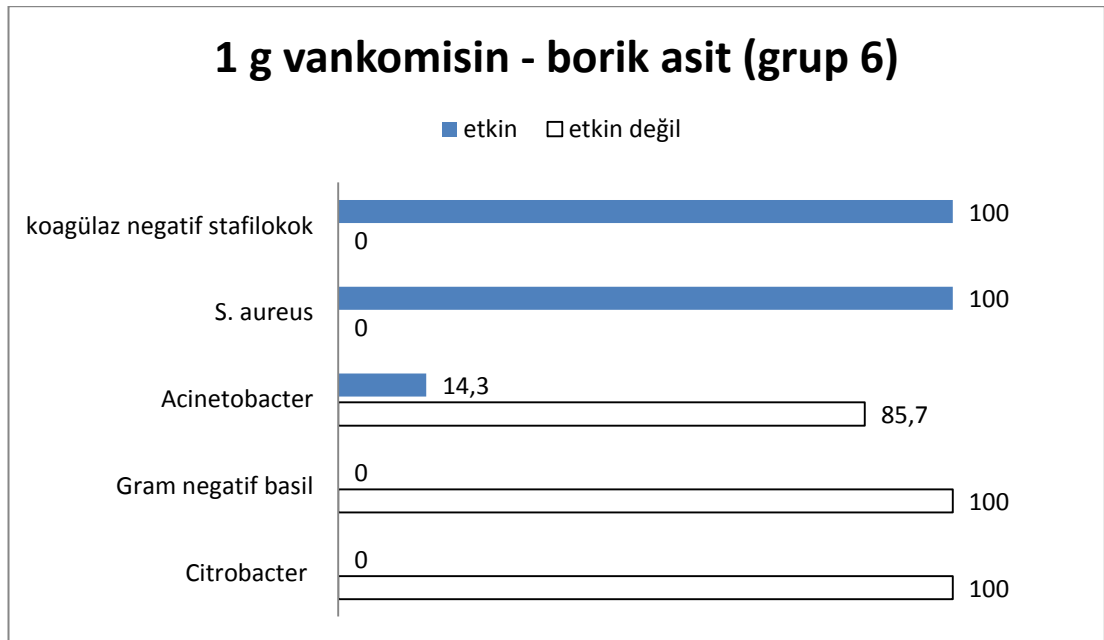
Grafik 2: 1g vankomisinli çimentonun klinik suşlar üzerine katı agar difüzyon testi ile etkinliği



Grafik 3: 4 g vankomisinli çimentonun (grup 3) klinik suşlar üzerine katı agar difüzyon testi ile etkinliği



Grafik 4: Gentamisinli çimentonun (grup 4) klinik suşlar üzerine katı agar difüzyon testi ile etkinliği



Grafik 5: 1 g vankomisin + %4'lük borik asitli çimentonun (grup 6) klinik suşlar üzerine katı agar difüzyon testi ile etkinliği

6. TARTIŞMA

Artroplasti günümüzde ileri evre osteoartritte, çok parçalı fikse edilemeyecek eklemi ilgilendiren kırıklarda, tümör olgularında ekstremitte koruyucu cerrahide kullanılan bir tedavi yöntemidir. Özellikle osteoartrit tedavisinde 21. yüzyılın buluşu olarak nitelendirilmektedir [1][161][21]. Hastaya ortalama 15-20 yıl boyunca herhangi bir antiinflamatuvar ilaç kullanmadan fonksiyonel bir hayat sağlamakla birlikte sorunsuz bir tedavi yöntemi değildir.

Bu sorunların başında protez çevresi enfeksiyonları gelmektedir. Protez çevresi enfeksiyonlarının tedavisinin hem maliyeti yüksek hem de hasta açısından morbiditesi yüksektir [4][120][147][7].

Protez revizyonlarının büyük bir kısmını aseptik ve septik gevşemeler oluşturur. İki durumun birbirinden ayrılması önem taşır çünkü tedavileri birbirinden tamamen farklıdır. Tanı için klinik, görüntüleme, laboratuvar ve mikrobiyolojik tetkiklerden faydalanılmaktadır [56][162][49][45][66]. Tanıda gecikme hastanın prognozunu da belirlemektedir [36].

Tanı için altın standart yöntem etkenin kültürde üretilmesidir. Ancak protez çevresi enfeksiyonlarında yanlış negatiflik oranı hiç de az değildir. Bunun en önemli nedenlerinden biri de bakterilerin çevresinde oluşan biyofilm tabakasıdır [70][68]. Etken olan mikroorganizma sayısının az olması ve daha önceden profilaktik antibiyotik kullanımı diğer nedenler arasında sayılabilir [69]. Protezin vücuda yerleştirildikten sonra implant yüzeyi için bakteriler ve konakçının inflamatuvar hücreleri arasında yarış başlar, bakteriler yarış kazanıp yüzey proteinleri sayesinde implant yüzeyine yapıştıktan sonra hücre-hücre ilişkileri sayesinde birbiriyle bağlanırlar. Daha sonra birbirleri ile sinyal alışverişinde bulunarak dirençli genleri birbirlerine aktarırlar, bu olaya 'quorum sensing' adı verilir. Biyofilm süreklilik kazandığında antibiyotik tedavisine ve konakçının bağışıklık sistemine dirençli hale gelir [69][70][68][150]. Dirençli enfeksiyon tedavisinde antibiyotiklere yardımcı ajanların geliştirilmesi uzun yıllardır mikrobiyolojinin ilgi alanındadır, ancak

ortopedi enfeksiyonlarında bu ajanların kullanımı rutin uygulamaya girmemiştir. Furanone molekülleri, fibrinolitik bir takım enzimler bu ajanlardan sadece birkaçıdır [151][163][164][165]. Biz çalışmamızın birinci basamağında antiinfektif özelliği olduğu bilinen dirençli candida vajiniti, bakteriyel vajinosis gibi vakalarda antifungal terapiye ek olarak kullanıldığında etkin olduğu gösterilen borik asit molekülünün *Staphylococcus epidermidis* üzerindeki biyofilm inhibe edici özelliğini test ettik [157][166]. Borik asit molekülü hafif asidik formda, erişkin insanlarda 5-20 mg/gün dozunda öldürücü olabilen bir moleküldür. İnsan vücudundan büyük oranda böbrekler yoluyla atılan bu molekül; bazı dirençli koagülaz negatif stafilokokların tedavisinde de kullanılabilir [167][165]. Çalışmamızda borik asit molekülünün kemik çimentosu içerisinde salınım gösterip vankomisin ile birlikte biyofilm yapan *S. epidermidis* suşu üzerinde etkinliğini test ettik. Optik dansitometre değerlerine göre %4'lük solüsyonla hazırlanmış borik asit çözeltisinin çimento içerisinde biyofilm yapımını azalttığını gösterdik. Ancak çalışmanın ikinci aşamasında katı agar difüzyon testinde hiçbir klinik suş üzerinde etkisini gösteremedik. Bunun iki nedeni olabileceğini düşünüyoruz. Birincisi katı formda borik asitin çözünmediği için katı agar testinde etkili olamayabileceği ikincisi %4'lük dozun biyofilm üzerindeki inhibe edici etkisinin antiinfektif etkinliğe yansımadağı.

Literatürde tartışmalı konulardan biri de iki aşamalı revizyonlarda geçici dolgu içerisine hangi antibiyotiğin ne kadar dozda karıştırılması gerektiğidir. Çimento içerisine konulan antibiyotiğin özelliği lokal yüksek konsantrasyon sağlayarak daha az sistemik yan etkiye neden olmasıdır. Böylelikle bakterisidal etkinlik göstererek protez çevresi enfeksiyonlarında yüksek başarı sağlamaktadır [158][12][168]. Bucholz ve ark. ilk olarak gentamisinin çimentoya eklenmesiyle başarılı sonuçlar alındığını göstermişlerdir [169].

Ancak klinikte dirençli suşların giderek artması çimento içerisinde çeşitli antibiyotik kombinasyonlarının denenmesini gerekli kılmıştır [168][40][125][170][13][16]. Literatürde dirençli enterokok enfeksiyonlarının

arttığı ve tedaviye dirençli olduğu belirtilmiştir [115][114]. Bizim çalışmamızda da *Citrobacter* suşuna sadece gentamisinli çimento etki edebilmiştir.

Piyasada hazır olarak satılan antibiyotik karıştırılmış çimentolar bulunmaktadır, bunların farklı dozlarda farklı antibiyotik içeren formları mevcuttur. Klinik olarak enfeksiyon tedavisinde başarılı sonuçlarının olduğu bildirilmiştir [171][100].

Ancak maliyet analizi yapıldığında cerrahın ameliyat sırasında kendi eliyle antibiyotik karıştırarak hazırladığı antibiyotikli çimentoya göre bir üstünlüğünün olmadığı gösterilmiştir [127]. Bizim çalışmamızda gentamisinli PALACOS^R çimentosunun klinik suşlar üzerine etkinliği %85 olarak tespit edilmiştir. Koagülaz negatif stafilokoklar üzerindeki etkinliği %84,2 iken *Acinetobacter spp.* ve gram negatif basiller üzerinde vankomisinli çimento gruplarına göre sırasıyla %57,1 ve %66,6 olarak daha etkin bulunmuştur. bu değerler gruplara göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001)

Klinikte tartışılan diğer konulardan biri de çimentoya karıştırılan antibiyotik dozudur. Biyofilm içerisindeki bakterileri inhibe edebilmek için lokal yüksek doz salgılanması amacıyla çimentoya yüksek doz antibiyotik karıştırıldığında sistemik yan etkiler ortaya çıktığı bildirilmiştir. Akut böbrek yetmezliği, işitme kaybı bunlardan bazılarıdır [119][120].

Bu yan etkiler göz önünde bulundurularak kliniğimizde 1 g vankomisin içeren geçici dolgu kullanılmaktadır. Bu yöntemin klinik olarak etkin olduğu, yüksek doz antibiyotik kullanımına kıyasla tedavi başarısı yönünden ek fayda sağlamadığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda klinikte en sık karşılaştığımız patojen olan stafilokoklar üzerinde 4 g vankomisinli ve 1 g vankomisinli çimentonun %100 etkin olduğu gözlenmiştir. Çalışmadaki tüm bakteriler üzerine etkinliğe bakıldığında 1 g vankomisinli çimento %77,5, 4 g vankomisinli çimento %90 etkin bulunmuştur. Aradaki farkın 4 g vankomisinli çimentonun *Acinetobacter spp.* üzerinde daha etkin olmasından kaynaklandığı gösterilmiştir. Vankomisinin gram negatif bakteriler üzerine

etkinliğinin olmadığı bilinmektedir. Ancak lokal taşıyıcı sistemlerle antibiyotik uygulaması dokuda yüksek lokal konsantrasyon sağlamaktadır. Bu bakterinin MIC (minimal inhibitory concentration) değerinin çok üstünde bir değer olup toksik etki gösterebilmektedir [20]. Bizim çalışmamızdaki görülen 1 g ve 4 g vankomisinli grupta *Acinetobacter spp* üzerindeki etkinlik bu nedenle ortaya çıkmış olabilir. Başka bir görüş ise kemik çimentosunun bakteri duvarında inhibitör etki yaratarak vankomisinin hücre içine girişini sağlaması olabilir. Protez çevresi enfeksiyonlarında daha yüksek oranlarda stafilokokların etken olduğunu göz önünde bulundurursak 1 g vankomisinli çimentonun da başarılı bir tedavi yöntemi olduğunu söyleyebiliriz.

Literatürde taşıyıcı sistem olarak kansellöz kemik allogrefti kullanımı ile daha düşük dozlarda daha yüksek lokal konsantrasyon sağlandığı gösterilmiştir [20]. Yine kliniğimizde yapılan çalışmalarla nanoteknoloji kullanılarak daha uzun süre kontrollü bir antibiyotik salınımı sağlandığı böylece enfeksiyonun daha yüksek oranda kontrol altına alındığı gösterilmiştir [153][172][154].

Çalışmanın zayıf yanlarından birisi hazırlanan disklerin standart boyutlarda ve standart dozda antibiyotik içererek hazırlanmamış olmasıdır. Literatürde endodontik 'sealer' ile benzer bir çalışma yapılmış o çalışmada zon ölçümleri karşılaştırılmıştır [173]. Ancak bizim çalışmamızda her diskte ne kadar antibiyotik olduğu bilinmediği ve ne kadar yüzey alanının agara temas ettiği bilinmediği için ölçümlere dayanarak etkinlik karşılaştırması yapılmamıştır. Zon ölçümüne göre etkinlik değerlendirilmemiş olsa da *Citrobacter* suşunda 1 g vankomisinli çimento etki etmezken 4 g vankomisinli çimentonun 1 mm civarında bir zon oluşturduğu görülmüştür

Tüm bu bilgiler ışığında protez çevresi enfeksiyonu tedavisi zor bir durumdur. Bu nedenle enfeksiyon gelişmesini önlemek için gerekli tedbirlerin alınması tedaviden daha büyük önem arz etmektedir. Protez uygulamasının erken dönemlerinde enfeksiyon oranları %15-20'lerdeyken sepsis antisepsis konularına önem verilerek bu oran %0,3-2'lere kadar gerilemiştir [27][28][29].

7. SONUÇLAR

Çalışmamızın birinci aşamasında farklı antimikrobial ajanların biyofilm üzerine yapılan karşılaştırmalarda; 0,05 mg/mL vankomisin, 0,025 mg/mL vankomisin, %1'lik borik asit, %4'lük borik asit ve 0,05 mg/mL vankomisin ile birlikte %2'lik borik asit içeren kemik çimentolarının kontrol grubuna göre etkinlikleri anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$). Bu yöntemler içinde en yüksek etkinlik %4'lük borik asit içeren grupta saptasa aradaki fark diğer yöntemlere göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmanın ikinci aşamasında klinik suşlar üzerinde agar difüzyon testinde kemik çimento gruplarının etkinlikleri karşılaştırıldığında tüm klinik suşlar üzerinde 4 g vankomisinli çimento %90 etkin bulunurken, gentamisinli çimento %85, 1 g vankomisinli çimento %77,5, 1 g vankomisin ile birlikte borik asit içeren çimento da %77,5 etkin bulunmuştur. 1 g vankomisin ve 4 g vankomisinli gruplar stafilokoklar üzerinde %100 etkinlik göstermiştir. 4 g vankomisinli grubun daha yüksek etkinlik göstermesi gram negatif bakteriler üzerindeki etkinliğinden kaynaklanmaktadır. Klinikte daha sıklıkla karşılaştığımız patojenlerin stafilokok grubu bakteriler olduğunu göz önünde bulundurursak 1 g vankomisinli çimento 4 g vankomisinli çimento kadar etkindir.

8. KAYNAKLAR

- [1] J.-P. Courpied and J. H. Caton, "Total Hip Arthroplasty, state of the art for the 21st century.," *International Orthopaedics*, vol. 35, no. 2, pp. 149-150, 2011.
- [2] "NIH Consensus Development Conference on Total Knee Replacement." .
- [3] S. M. Kurtz, E. Lau, J. Schmier, K. L. Ong, K. Zhao, and J. Parvizi, "Infection burden for hip and knee arthroplasty in the United States.," *The Journal of arthroplasty*, vol. 23, no. 7, pp. 984-91, Oct. 2008.
- [4] T. P. Sculco, "The economic impact of infected joint arthroplasty.," *Orthopedics*, vol. 18, no. 9, pp. 871-873, 1995.
- [5] G. Peersman, R. Laskin, J. Davis, and M. Peterson, "Infection in total knee replacement: a retrospective review of 6489 total knee replacements.," *Clinical Orthopaedics and Related Research*, vol. 392, no. 392, pp. 15-23, 2001.
- [6] H. Segawa, D. T. Tsukayama, R. F. Kyle, D. A. Becker, and R. B. Gustilo, "Infection after total knee arthroplasty. A retrospective study of the treatment of eighty-one infections.," *The Journal of Bone and Joint Surgery*, vol. 81, no. 10, pp. 1434-1445, 1999.
- [7] J. R. Lentino, "Prosthetic joint infections: bane of orthopedists, challenge for infectious disease specialists.," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 36, no. 9, pp. 1157-1161, 2003.
- [8] R. T. Goldman, G. R. Scuderi, and J. N. Insall, "2-stage reimplantation for infected total knee replacement.," *Clinical Orthopaedics and Related Research*, no. 331, pp. 118-124, 1996.
- [9] A. A. Haleem, D. J. Berry, and A. D. Hanssen, "The Chitranjan Ranawat Award: Mid-Term to Long-Term Followup of Two-stage Reimplantation for Infected Total Knee Arthroplasty," *Clinical Orthopaedics and Related Research*, vol. 428, no. 428, pp. 35-39, 2004.
- [10] J. N. Insall, F. M. Thompson, and B. D. Brause, "Two-stage reimplantation for the salvage of infected total knee arthroplasty.," *The Journal of Bone and Joint Surgery*, vol. 65, no. 3, pp. 78-82, 2002.
- [11] R. E. Booth and P. A. Lotke, "The results of spacer block technique in revision of infected total knee arthroplasty.," *Clinical Orthopaedics and Related Research*, no. 248, pp. 57-60, 1989.

- [12] K. Anagnostakos, P. Wilmes, E. Schmitt, and J. Kelm, "Elution of gentamicin and vancomycin from polymethylmethacrylate beads and hip spacers in vivo," *American journal of orthopedics Belle Mead NJ*, vol. 80, no. 2, pp. 193-197, 2009.
- [13] K. H. Koo et al., "Impregnation of vancomycin, gentamicin, and cefotaxime in a cement spacer for two-stage cementless reconstruction in infected total hip arthroplasty.," *The Journal of arthroplasty*, vol. 16, no. 7, pp. 882-892, 2001.
- [14] D. A. Winingar and R. J. Fass, "Antibiotic-impregnated cement and beads for orthopedic infections.," *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 40, no. 12, pp. 2675-2679, 1996.
- [15] E. P. Lautenschlager, G. W. Marshall, K. E. Marks, J. Schwartz, and C. L. Nelson, "Mechanical strength of acrylic bone cements impregnated with antibiotics.," *Journal of Biomedical Materials Research*, vol. 10, no. 6, pp. 837-845, 1976.
- [16] K. E. Marks, C. L. Nelson, and E. P. Lautenschlager, "Antibiotic-impregnated acrylic bone cement.," *The Journal of Bone and Joint Surgery*, vol. 58, no. 3, pp. 358-364, 1976.
- [17] H. N. Rasyid et al., "Concepts for increasing gentamicin release from handmade bone cement beads," *Acta Orthopaedica*, vol. 80, no. 5, pp. 508-513, 2009.
- [18] J. Parvizi, K. J. Saleh, P. S. Ragland, A. E. Pour, and M. A. Mont, "Efficacy of antibiotic-impregnated cement in total hip replacement.," *Acta Orthopaedica*, vol. 79, no. 3. Informa UK Ltd UK, pp. 335-341, 2008.
- [19] R. C. Akgün and M. Tokgözoğlu, *enfekte primer kalça ve total diz protezlerinde iki aşamalı revizyon artroplastisi sonuçları*. 2003.
- [20] M. A. Buttaro, M. I. Gimenez, G. Greco, L. Barcan, and F. Piccaluga, "High active local levels of vancomycin without nephrotoxicity released from impacted bone allografts in 20 revision hip arthroplasties.," *Acta Orthopaedica*, vol. 76, no. 3, pp. 336-340, 2005.
- [21] R. J. Wright, C. B. Sledge, R. Poss, F. C. Ewald, M. E. Walsh, and E. A. Lingard, "Patient-reported outcome and survivorship after Kinemax total knee arthroplasty.," *The Journal of Bone and Joint Surgery*, vol. 86-A, no. 11, pp. 2464-2470, 2004.

- [22] T. Y. Wang, J. P. Dormans, and B. Chang, "Soft-Tissue Optimization of Limb Salvage With Knee Endoprosthesis: The 10-Year Experience at the Children's Hospital of Philadelphia.," *Annals of Plastic Surgery*, 2011.
- [23] D. Jahoda, A. Sosna, I. Landor, P. Vavřík, D. Pokorný, and T. Hudec, "Two-stage reimplantation using spacers--the method of choice in treatment of hip joint prosthesis-related infections. Comparison with methods used from 1979 to 1998," *Acta Chirurgiae Orthopaedicae et Traumatologiae Cechoslovaca*, vol. 70, no. 1, pp. 17-24, 2003.
- [24] M. Krbec, O. Cech, V. Dzupa, V. Pacovský, and Z. Klézl, "Infection complications of total hip arthroplasty," *Acta Chirurgiae Orthopaedicae et Traumatologiae Cechoslovaca*, vol. 71, no. 3, pp. 179-188, 2004.
- [25] A. W. Blom, A. H. Taylor, G. Pattison, S. Whitehouse, and G. C. Bannister, "Infection after total hip arthroplasty. The Avon experience.," *The Journal of bone and joint surgery British volume*, vol. 85, no. 7, pp. 956-959, 2003.
- [26] J. L. Howard and A. D. Hanssen, "Principles of a clean operating room environment.," *The Journal of arthroplasty*, vol. 22, no. 7 Suppl 3, pp. 6-11, 2007.
- [27] M. Berg, B. R. Bergman, and J. Hoborn, "Ultraviolet radiation compared to an ultra-clean air enclosure. Comparison of air bacteria counts in operating rooms.," 1991.
- [28] A. R. Brown, G. J. Taylor, and P. J. Gregg, "Air contamination during skin preparation and draping in joint replacement surgery.," 1996.
- [29] S. A. Chosky, D. Modha, and G. J. Taylor, "Optimisation of ultraclean air. The role of instrument preparation.," *The Journal of bone and joint surgery British volume*, vol. 78, no. 5, pp. 835-837, 1996.
- [30] S. N. Hurlbert and J. Garrett, "Improving operating room safety," *Patient safety in surgery*, vol. 3, no. 1, p. 25, 2009.
- [31] O. M. Lidwell, E. J. Lowbury, W. Whyte, R. Blowers, S. J. Stanley, and D. Lowe, "Effect of ultraclean air in operating rooms on deep sepsis in the joint after total hip or knee replacement: a randomised study.," *British medical journal Clinical research ed*, vol. 285, no. 6334, pp. 10-14, 1982.
- [32] G. J. Taylor, G. C. Bannister, and J. P. Leeming, "Wound disinfection with ultraviolet radiation.," 1995.

- [33] A. K. Carlsson, L. Lidgren, and L. Lindberg, "Prophylactic antibiotics against early and late deep infections after total hip replacements.," 1977.
- [34] C. Hill, R. Flamant, F. Mazas, and J. Evrard, "Prophylactic cefazolin versus placebo in total hip replacement. Report of a multicentre double-blind randomised trial.," 1981.
- [35] M. A. Cataldo, N. Petrosillo, M. Cipriani, R. Cauda, and E. Tacconelli, "Prosthetic joint infection: recent developments in diagnosis and management.," *The Journal of infection*, vol. 61, no. 6, pp. 443-448, 2010.
- [36] C. M. Bach, R. Sturmer, M. Nogler, C. Wimmer, R. Biedermann, and M. Krismer, "Total knee arthroplasty infection: significance of delayed aspiration.," *The Journal of arthroplasty*, vol. 17, no. 5, pp. 615-618, 2002.
- [37] V. I. Roberts, C. N. A. Esler, and W. M. Harper, "A 15-year follow-up study of 4606 primary total knee replacements.," *The Journal of bone and joint surgery British volume*, vol. 89, no. 11, pp. 1452-1456, 2007.
- [38] J. Parvizi, E. Ghanem, S. Menashe, R. L. Barrack, and T. W. Bauer, "Periprosthetic infection: what are the diagnostic challenges?," *The Journal of Bone and Joint Surgery*, vol. 88 Suppl 4, no. Supplement 4, pp. 138-147, 2006.
- [39] C. L. Nelson, A. C. McLaren, S. G. McLaren, J. W. Johnson, and M. S. Smeltzer, "Is aseptic loosening truly aseptic?," *Clinical Orthopaedics and Related Research*, vol. &NA;, no. 437, pp. 25-30, 2005.
- [40] C. F, L. Cj, C. C, L. W, and C. T, "Cefuroxime-impregnated cement at primary total knee arthroplasty in diabetes mellitus: a prospective randomised study.," *Journal of Bone Joint Surgery British Volume*, vol. 83B, no. 5, pp. 691-696, 2001.
- [41] R. B. Bourne, "Prophylactic use of antibiotic bone cement: an emerging standard--in the affirmative.," *The Journal of arthroplasty*, vol. 19, no. 4 Suppl 1, pp. 69-72, 2004.
- [42] E. F. Berbari et al., "Outcome of prosthetic joint infection in patients with rheumatoid arthritis: the impact of medical and surgical therapy in 200 episodes.," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 42, no. 2, pp. 216-223, 2006.
- [43] M. Eveillard et al., "Risk of deep infection in first-intention total hip replacement. Evaluation concerning a continuous series of 790 cases," *La Presse Medicale*, vol. 30, no. 38, pp. 1868-1875, 2001.

- [44] R. A. Malinzak, M. A. Ritter, M. E. Berend, J. B. Meding, E. M. Olberding, and K. E. Davis, "Morbidly obese, diabetic, younger, and unilateral joint arthroplasty patients have elevated total joint arthroplasty infection rates.," *The Journal of arthroplasty*, vol. 24, no. 6 Suppl, pp. 84-88, 2009.
- [45] E. Berbari et al., "Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis.," *The Journal of Bone and Joint Surgery*, vol. 92, no. 11, pp. 2102-2109, 2010.
- [46] K. E. Piper et al., "C-Reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate and Orthopedic Implant Infection," *PLoS ONE*, vol. 5, no. 2, p. 6, 2010.
- [47] P. E. Di Cesare, E. Chang, C. F. Preston, and C.-ju Liu, "Serum interleukin-6 as a marker of periprosthetic infection following total hip and knee arthroplasty.," *The Journal of Bone and Joint Surgery*, vol. 87, no. 9, pp. 1921-1927, 2005.
- [48] D. N. Gilbert, "Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology.," *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 48, no. 7, pp. 2325-2329, 2010.
- [49] F. Bottner, A. Wegner, W. Winkelmann, K. Becker, M. Erren, and C. Götze, "Interleukin-6, procalcitonin and TNF-alpha: markers of periprosthetic infection following total joint replacement.," *The Journal of bone and joint surgery British volume*, vol. 89, no. 1, pp. 94-99, 2007.
- [50] S. Sadiq, J. R. Wootton, C. A. Morris, and M. D. Northmore-Ball, "Application of core biopsy in revision arthroplasty for deep infection.," *The Journal of arthroplasty*, vol. 20, no. 2, pp. 196-201, 2005.
- [51] J. Cuñé, A. Soriano, J. C. Martínez, S. García, and J. Mensa, "A superficial swab culture is useful for microbiologic diagnosis in acute prosthetic joint infections.," *Clinical Orthopaedics and Related Research*, vol. 467, no. 2, pp. 531-535, 2009.
- [52] P. F. Lachiewicz, G. D. Rogers, and H. C. Thomason, "Aspiration of the hip joint before revision total hip arthroplasty. Clinical and laboratory factors influencing attainment of a positive culture.," *The Journal of Bone and Joint Surgery*, vol. 78, no. 5, pp. 749-754, 1996.
- [53] A. Trampuz, A. D. Hanssen, D. R. Osmon, J. Mandrekar, J. M. Steckelberg, and R. Patel, "Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection.," *The American Journal of Medicine*, vol. 117, no. 8, pp. 556-562, 2004.

- [54] E. Ghanem et al., "Cell count and differential of aspirated fluid in the diagnosis of infection at the site of total knee arthroplasty.," *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, vol. 90, no. 8, pp. 1637-43, Aug. 2008.
- [55] M. F. Schinsky, C. J. Della Valle, S. M. Sporer, and W. G. Paprosky, "Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty," *The Journal of Bone and Joint Surgery*, vol. 90, no. 9, pp. 1869-75, 2008.
- [56] F. Ali et al., "Accuracy of joint aspiration for the preoperative diagnosis of infection in total hip arthroplasty.," *The Journal of arthroplasty*, vol. 21, no. 2, pp. 221-226, 2006.
- [57] B. D. Braithwaite and G. Giddins, "Aspiration as a guide to sepsis in revision total hip arthroplasty.," *The Journal of arthroplasty*, vol. 7, no. 3, pp. 309-310, 1992.
- [58] P. Schäfer, B. Fink, D. Sandow, A. Margull, I. Berger, and L. Frommelt, "Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy.," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 47, no. 11, pp. 1403-1409, 2008.
- [59] B. Fink, C. Makowiak, M. Fuerst, I. Berger, P. Schäfer, and L. Frommelt, "The value of synovial biopsy, joint aspiration and C-reactive protein in the diagnosis of late peri-prosthetic infection of total knee replacements.," *The Journal of bone and joint surgery British volume*, vol. 90, no. 7, pp. 874-878, 2008.
- [60] J. L. Williams, P. Norman, and I. Stockley, "The value of hip aspiration versus tissue biopsy in diagnosing infection before exchange hip arthroplasty surgery1," *The Journal of Arthroplasty*, vol. 19, no. 5, pp. 582-586, 2004.
- [61] G. Meermans and F. S. Haddad, "Is there a role for tissue biopsy in the diagnosis of periprosthetic infection?," *Clinical Orthopaedics and Related Research*, vol. 468, no. 5, pp. 1410-1417, 2010.
- [62] J. M. Mirra, H. C. Amstutz, M. Matos, and R. Gold, "The pathology of the joint tissues and its clinical relevance in prosthesis failure.," *Clinical Orthopaedics and Related Research*, vol. 117, no. 117, pp. 221-240, 1976.
- [63] P. S. Ko, D. Ip, K. P. Chow, F. Cheung, O. B. Lee, and J. J. Lam, "The role of intraoperative frozen section in decision making in revision hip and knee arthroplasties in a local community hospital.," *The Journal of arthroplasty*, vol. 20, no. 2, pp. 189-195, 2005.

- [64] C. J. Della Valle et al., "The role of intraoperative Gram stain in revision total joint arthroplasty," *Journal of Arthroplast*, vol. 14, no. 4, pp. 500-504, 1999.
- [65] W. J. Kraemer, R. Saplys, J. P. Waddell, and J. Morton, "Bone scan, gallium scan, and hip aspiration in the diagnosis of infected total hip arthroplasty.," *The Journal of arthroplasty*, vol. 8, no. 6, pp. 611-616, 1993.
- [66] R. L. Barrack and W. H. Harris, "The value of aspiration of the hip joint before revision total hip arthroplasty.," *The Journal of Bone and Joint Surgery*, vol. 75, no. 1. JBJS, pp. 1736-1737, 1993.
- [67] M. Müller, L. Morawietz, O. Hasart, P. Strube, C. Perka, and S. Tohtz, "Diagnosis of periprosthetic infection following total hip arthroplasty – evaluation of the diagnostic values of pre- and intraoperative parameters and the associated strategy to preoperatively select patients with a high probability of joint infection," *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, vol. 3, p. 31, 2008.
- [68] J. W. Costerton, P. S. Stewart, and E. P. Greenberg, "Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections.," *Science*, vol. 284, no. 5418, pp. 1318-1322, 1999.
- [69] R. N. Malizos KN, Poultsides LA, "Pathogenesis of implant-related infection," in *Instructional Course Lecture EFORT*, 2003, pp. 9-17.
- [70] J. W. Costerton, L. Montanaro, and C. R. Arciola, "Biofilm in implant infections: its production and regulation.," *The International journal of artificial organs*, vol. 28, no. 11, pp. 1062-1068, 2005.
- [71] M. Jevon et al., "Mechanisms of Internalization of Staphylococcus aureus by Cultured Human Osteoblasts," *Infection and Immunity*, vol. 67, no. 5, pp. 2677-2681, 1999.
- [72] M. M. Tunney et al., "Detection of prosthetic hip infection at revision arthroplasty by immunofluorescence microscopy and PCR amplification of the bacterial 16S rRNA gene," *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 37, no. 10, pp. 3281-3290, 1999.
- [73] K. Panousis, P. Grigoris, I. Butcher, B. Rana, J. H. Reilly, and D. L. Hamblen, "Poor predictive value of broad-range PCR for the detection of arthroplasty infection in 92 cases," *Acta Orthopaedica*, vol. 76, no. 3, pp. 341-346, 2005.
- [74] T. Eisler et al., "Ultrasound for diagnosis of infection in revision total hip arthroplasty.," *The Journal of arthroplasty*, vol. 16, no. 8, pp. 1010-1017, 2001.

- [75] K. D. Merkel, M. L. Brown, M. K. Dewanjee, and R. H. Fitzgerald, "Comparison of indium-labeled-leukocyte imaging with sequential technetium-gallium scanning in the diagnosis of low-grade musculoskeletal sepsis. A prospective study.," *The Journal of Bone and Joint Surgery*, vol. 67, no. 3. pp. 465-476, 1985.
- [76] E. E. Pakos, T. A. Trikalinos, A. D. Fotopoulos, and J. P. A. Ioannidis, "Prosthesis infection: diagnosis after total joint arthroplasty with antigranulocyte scintigraphy with ^{99m}Tc-labeled monoclonal antibodies--a meta-analysis.," *Radiology*, vol. 242, no. 1, pp. 101-108, 2007.
- [77] D. Fuster et al., "Comparison of Tc-99m-labelled antileukocyte fragment Fab' and Tc-99m-HMPAO leukocyte scintigraphy in the diagnosis of bone and joint infections: a prospective study.," 2000.
- [78] C. K. Hebert, R. E. Williams, R. S. Levy, and R. L. Barrack, "Cost of treating an infected total knee replacement.," *Clinical Orthopaedics and Related Research*, no. 331, pp. 140-145, 1996.
- [79] R. Poss, T. S. Thornhill, F. C. Ewald, W. H. Thomas, N. J. Batte, and C. B. Sledge, "Factors influencing the incidence and outcome of infection following total joint arthroplasty.," *Clinical Orthopaedics and Related Research*, vol. 182, no. 182, pp. 117-126, 1984.
- [80] W. J. Gaine, N. A. Ramamohan, N. A. Hussein, M. G. Hullin, and S. W. McCreath, "Wound infection in hip and knee arthroplasty.," *The Journal of bone and joint surgery British volume*, vol. 82, no. 7, pp. 561-565, 2000.
- [81] M. J. Kotzé, "Prosthetic joint infection, dental treatment and antibiotic prophylaxis," *Orthopedic reviews*, vol. 1, no. 1, p. e7, 2009.
- [82] D. M. LaPorte, B. J. Waldman, M. A. Mont, and D. S. Hungerford, "Infections associated with dental procedures in total hip arthroplasty.," *The Journal of bone and joint surgery British volume*, vol. 81, no. 2. pp. 56-59, 1999.
- [83] E. J. McPherson, C. Woodson, P. Holtom, N. Roidis, C. Shufelt, and M. Patzakis, "Periprosthetic total hip infection: outcomes using a staging system.," *Clinical Orthopaedics and Related Research*, vol. 403, no. 403, pp. 8-15, 2002.
- [84] E. J. McPherson, M. J. Patzakis, J. E. Gross, P. D. Holtom, M. Song, and L. D. Dorr, "Infected total knee arthroplasty. Two-stage reimplantation with a gastrocnemius rotational flap.," *Clinical Orthopaedics and Related Research*, vol. 301, no. 301, pp. 73-81, 1994.

- [85] T. H. Langlais F, Lambotte JC, "Treatment of infected total hip replacement," in *Instructional Course Lecture EFORT*, 2003.
- [86] J. Segreti, J. A. Nelson, and G. M. Trenholme, "Prolonged suppressive antibiotic therapy for infected orthopedic prostheses.," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 27, no. 4, pp. 711-713, 1998.
- [87] S. Bengtson, K. Knutson, and L. Lidgren, "Revision of infected knee arthroplasty.," *Acta Orthopaedica Scandinavica*, vol. 57, no. 6. pp. 489-494, 1986.
- [88] G. W. Woods, D. R. Lionberger, and H. S. Tullos, "Failed total knee arthroplasty. Revision and arthrodesis for infection and noninfectious complications.," *Clinical Orthopaedics and Related Research*, vol. 173, no. 173, pp. 184-190, 1983.
- [89] D. F. Dalury, F. C. Ewald, M. J. Christie, and R. D. Scott, "Results of different surgical procedures on total knee arthroplasty infections.," *The Journal of arthroplasty*, vol. 10, no. 5, pp. 931-938, 1995.
- [90] R. R. Burger, T. Basch, and C. N. Hopson, "Implant salvage in infected total knee arthroplasty.," *Clinical Orthopaedics and Related Research*, no. 273, pp. 105-112, 1991.
- [91] M. G. Wilson, K. Kelley, and T. S. Thornhill, "Infection as a complication of total knee-replacement arthroplasty. Risk factors and treatment in sixty-seven cases.," *The Journal of Bone and Joint Surgery*, vol. 72, no. 6, pp. 878-883, 1990.
- [92] P. F. M. Choong, M. M. Dowsey, D. Carr, J. Daffy, and P. Stanley, "Risk factors associated with acute hip prosthetic joint infections and outcome of treatment with a rifampin-based regimen.," *Acta Orthopaedica*, vol. 79, no. 3. pp. 455-456; author reply 456-457, 2008.
- [93] B. J. Waldman, E. Hostin, M. A. Mont, and D. S. Hungerford, "Infected total knee arthroplasty treated by arthroscopic irrigation and débridement.," *The Journal of arthroplasty*, vol. 15, no. 4, pp. 430-436, 2000.
- [94] J. J. Callaghan, R. P. Katz, and R. C. Johnston, "One-Stage Revision Surgery of the Infected Hip," *Clin Orthop*, vol. 369, no. 369, pp. 139-143, 1999.
- [95] V. V. Raut, P. D. Siney, and B. M. Wroblewski, "One-stage revision of total hip arthroplasty for deep infection. Long-term followup.," *Clinical Orthopaedics and Related Research*, no. 321, pp. 202-207, 1995.

- [96] E. A. Salvati, K. M. Chekofsky, B. D. Brause, and P. D. Wilson, "Reimplantation in infection: a 12-year experience.," *Clinical Orthopaedics and Related Research*, no. 170, pp. 62-75, 1982.
- [97] V. V. Raut, M. S. Orth, M. C. Orth, P. D. Siney, and B. M. Wroblewski, "One stage revision arthroplasty of the hip for deep gram negative infection.," *International Orthopaedics*, vol. 20, no. 1, pp. 12-14, 1996.
- [98] J. J. Callaghan, R. P. Katz, and R. C. Johnston, "One-stage revision surgery of the infected hip. A minimum 10-year followup study.," *Clinical Orthopaedics and Related Research*, no. 369. pp. 139-143, 1999.
- [99] R. A. Elson, "Exchange arthroplasty for infection. Perspectives from the United Kingdom.," *The Orthopedic clinics of North America*, vol. 24, no. 4, pp. 761-767, 1993.
- [100] K. L. Garvin et al., "Reconstruction of the infected total hip and knee arthroplasty with gentamicin-impregnated Palacos bone cement.," *Instructional Course Lectures*, vol. 42, pp. 293-302, 1993.
- [101] M. G. Freeman, T. K. Fehring, S. M. Odum, K. Fehring, W. L. Griffin, and J. B. Mason, "Antibiotic-loaded articulating cement spacer in the 2-stage exchange of infected total knee arthroplasty.," *The Journal of arthroplasty*, vol. 19, no. 6, pp. 1116-1121, 2007.
- [102] T. Bauer, P. Piriou, L. Lhotellier, P. Leclerc, P. Mamoudy, and A. Lortat-Jacob, "Results of 2-stage reimplantation for infected total knee arthroplasty.," *Revue de chirurgie orthopedique et reparatrice de l'appareil moteur*, vol. 92, no. 1, pp. 22-28, 2006.
- [103] N. Takahira, M. Itoman, K. Higashi, K. Uchiyama, M. Miyabe, and K. Naruse, "Treatment outcome of two-stage revision total hip arthroplasty for infected hip arthroplasty using antibiotic-impregnated cement spacer.," *Journal of orthopaedic science official journal of the Japanese Orthopaedic Association*, vol. 8, no. 1, pp. 26-31, 2003.
- [104] M. D. Ries and H. Jergesen, "An inexpensive molding method for antibiotic-impregnated cement spacers in infected total hip arthroplasty.," *The Journal of arthroplasty*, vol. 14, no. 6, pp. 764-765, 1999.
- [105] A. S. Younger, C. P. Duncan, B. A. Masri, and R. W. McGraw, "The outcome of two-stage arthroplasty using a custom-made interval spacer to treat the infected hip.," *The Journal of arthroplasty*, vol. 12, no. 6, pp. 615-623, 1997.

- [106] R. M. D. Meek et al., "Patient satisfaction and functional status after treatment of infection at the site of a total knee arthroplasty with use of the PROSTALAC articulating spacer.," *The Journal of Bone and Joint Surgery*, vol. 85–A, no. 10, pp. 1888-1892, 2003.
- [107] F. S. Haddad, B. A. Masri, D. Campbell, R. W. McGraw, C. P. Beauchamp, and C. P. Duncan, "The PROSTALAC functional spacer in two-stage revision for infected knee replacements. Prosthesis of antibiotic-loaded acrylic cement.," *The Journal of bone and joint surgery British volume*, vol. 82, no. 6, pp. 807-812, 2000.
- [108] L. Bernard, P. Hoffmeyer, M. Assal, P. Vaudaux, J. Schrenzel, and D. Lew, "Trends in the treatment of orthopaedic prosthetic infections.," *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, vol. 53, no. 2, pp. 127-129, 2004.
- [109] F. C. Tenover, J. W. Biddle, and M. V. Lancaster, "Increasing resistance to vancomycin and other glycopeptides in *Staphylococcus aureus*.," *Emerging Infectious Diseases*, vol. 7, no. 2, pp. 327-332, 2001.
- [110] T. L. Smith et al., "Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. Glycopeptide-Intermediate *Staphylococcus aureus* Working Group.," *The New England Journal of Medicine*, vol. 340, no. 7. Mass Med Soc, pp. 493-501, 1999.
- [111] C. A. Burns, "Daptomycin-rifampin for a recurrent MRSA joint infection unresponsive to vancomycin-based therapy.," *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, vol. 38, no. 2. Ocala Regional Medical Center, Ocala, Florida, USA. dorchak2003@yahoo.com, pp. 133-136, 2006.
- [112] F. B. Oleson, C. L. Berman, J. B. Kirkpatrick, K. S. Regan, J. J. Lai, and F. P. Tally, "Once-daily dosing in dogs optimizes daptomycin safety.," *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 44, no. 11, pp. 2948-2953, 2000.
- [113] G. M. Dickinson and A. L. Bisno, "Infections associated with indwelling devices: infections related to extravascular devices.," *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 33, no. 5, pp. 602-607, 1989.
- [114] N. J. Raymond, J. Henry, and K. A. Workowski, "Enterococcal arthritis: case report and review.," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 21, no. 3. pp. 516-522, 1995.
- [115] O. C. El Helou et al., "Outcome of enterococcal prosthetic joint infection: is combination systemic therapy superior to monotherapy?," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 47, no. 7, pp. 903-909, 2008.

- [116] J. A. T. Sandoe, I. R. Witherden, H.-K. C. Au-Yeung, P. Kite, K. G. Kerr, and M. H. Wilcox, "Enterococcal intravascular catheter-related bloodstream infection: management and outcome of 61 consecutive cases.," *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, vol. 50, no. 4, pp. 577-582, 2002.
- [117] J. Cordero-Ampuero, J. Esteban, E. García-Cimbrello, L. Munuera, and R. Escobar, "Low relapse with oral antibiotics and two-stage exchange for late arthroplasty infections in 40 patients after 2-9 years.," *Acta Orthopaedica*, vol. 78, no. 4, pp. 511-519, 2007.
- [118] B. D. Springer, G.-C. Lee, D. Osmon, G. J. Haidukewych, A. D. Hanssen, and D. J. Jacofsky, "Systemic safety of high-dose antibiotic-loaded cement spacers after resection of an infected total knee arthroplasty.," 2004.
- [119] S. Dovas et al., "Acute renal failure after antibiotic-impregnated bone cement treatment of an infected total knee arthroplasty.," *Clinical Nephrology*, vol. 69, no. 3, pp. 207-212, 2008.
- [120] J. M. Curtis, V. Sternhagen, and D. Batts, "Acute renal failure after placement of tobramycin-impregnated bone cement in an infected total knee arthroplasty.," *Pharmacotherapy*, vol. 25, no. 6, pp. 876-880, 2005.
- [121] N. Dunne et al., "In vitro study of the efficacy of acrylic bone cement loaded with supplementary amounts of gentamicin: effect on mechanical properties, antibiotic release, and biofilm formation.," *Acta Orthopaedica*, vol. 78, no. 6, pp. 774-785, 2007.
- [122] K. Anagnostakos, J. Kelm, T. Regitz, E. Schmitt, and W. Jung, "In vitro evaluation of antibiotic release from and bacteria growth inhibition by antibiotic-loaded acrylic bone cement spacers.," *Journal of biomedical materials research Part B Applied biomaterials*, vol. 72, no. 2, pp. 373-378, 2005.
- [123] J. C. Streuli, G. U. Exner, C. L. Reize, C. Merkofer, C. P. Scott, and R. Zbinden, "In vitro inhibition of coagulase-negative staphylococci by vancomycin/aminoglycoside-loaded cement spacers.," *Infection*, vol. 34, no. 2, pp. 81-86, 2006.
- [124] D. Cerretani et al., "Elution characteristics of vancomycin and tobramycin combined in acrylic bone-cement.," *The Journal of arthroplasty*, vol. 17, no. 5, pp. 939-944, 2002.
- [125] J. Gallo, M. Kolár, A. V. Florschütz, R. Novotný, R. Pantůček, and M. Kesselová, "In vitro testing of gentamicin-vancomycin loaded bone cement to prevent prosthetic joint infection.," *Biomedical Papers Of The*

Medical Faculty Of The University Palacky Olomouc Czechoslovakia, vol. 149, no. 1, pp. 153-158, 2005.

- [126] C. Persson, M. Baleani, L. Guandalini, D. Tigani, and M. Viceconti, "Mechanical effects of the use of vancomycin and meropenem in acrylic bone cement.," *Acta Orthopaedica*, vol. 77, no. 4, pp. 617-621, 2006.
- [127] R. M. Seldes et al., "Liquid gentamicin in bone cement: a laboratory study of a potentially more cost-effective cement spacer.," *The Journal of Bone and Joint Surgery*, vol. 87, no. 2, pp. 268-272, 2005.
- [128] D. Neut, O. S. Kluin, J. Thompson, H. C. Van Der Mei, and H. J. Busscher, "Gentamicin release from commercially-available gentamicin-loaded PMMA bone cements in a prosthesis-related interfacial gap model and their antibacterial efficacy," *BMC Musculoskeletal Disorders*, vol. 11, no. 1, p. 258, 2010.
- [129] M. J. Penner, C. P. Duncan, and B. A. Masri, "The in vitro elution characteristics of antibiotic-loaded CMW and Palacos-R bone cements.," *The Journal of arthroplasty*, vol. 14, no. 2, pp. 209-214, 1999.
- [130] A. C. McLaren, M. Nugent, K. Economopoulos, H. Kaul, B. L. Vernon, and R. McLemore, "Hand-mixed and Premixed Antibiotic-loaded Bone Cement Have Similar Homogeneity," *Clinical Orthopaedics and Related Research*, vol. 467, no. 7, pp. 1693-1698, 2009.
- [131] S. Samuel, R. Ismavel, P. R. J. V. C. Boopalan, and T. Matthai, "Practical considerations in the making and use of high-dose antibiotic-loaded bone cement.," *Acta Orthopaedica Belgica*, vol. 76, no. 4, pp. 543-545, 2010.
- [132] K. Shiramizu, V. Lovric, A. Leung, and W. R. Walsh, "How do porosity-inducing techniques affect antibiotic elution from bone cement? An in vitro comparison between hydrogen peroxide and a mechanical mixer," *Journal of orthopaedics and traumatology official journal of the Italian Society of Orthopaedics and Traumatology*, vol. 9, no. 1, pp. 17-22, 2008.
- [133] K. Anagnostakos and J. Kelm, "Enhancement of antibiotic elution from acrylic bone cement.," *Journal of biomedical materials research Part B Applied biomaterials*, vol. 90, no. 1, pp. 467-475, 2009.
- [134] T. Tuzuner, I. Uygur, I. Sencan, U. Haklar, B. Oktas, and D. Ozdemir, "Elution characteristics and mechanical properties of calcium sulfate-loaded bone cement containing teicoplanin.," *Journal of orthopaedic*

science official journal of the Japanese Orthopaedic Association, vol. 12, no. 2, pp. 170-177, 2007.

- [135] K. Shinsako, Y. Okui, Y. Matsuda, J. Kunimasa, and M. Otsuka, "Effects of bead size and polymerization in PMMA bone cement on vancomycin release.," *Biomedical materials and engineering*, vol. 18, no. 6, pp. 377-385, 2008.
- [136] A. D. Pearle and T. P. Sculco, "Technique for fabrication of an antibiotic-loaded cement hemiarthroplasty (ANTILOCH) prosthesis for infected total hip arthroplasty.," *American journal of orthopedics Belle Mead NJ*, vol. 31, no. 7, pp. 425-427, 2002.
- [137] B. Magnan, D. Regis, R. Biscaglia, P. Bartolozzi, and P. Preformed, "Preformed acrylic bone cement spacer loaded with antibiotics : Use of two- stage procedure in 10 patients because of infected hips after total replacement Preformed acrylic bone cement spacer loaded with antibiotics," *Orthopedics*, no. 780368323, 2001.
- [138] A. Scharfenberger, M. Clark, G. Lavoie, G. O'Connor, E. Masson, and L. A. Beaupre, "Treatment of an infected total hip replacement with the PROSTALAC system. Part 2: Health-related quality of life and function with the PROSTALAC implant in situ.," *Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie*, vol. 50, no. 1, pp. 29-33, 2007.
- [139] A. Scharfenberger, M. Clark, G. Lavoie, G. O'Connor, E. Masson, and L. A. Beaupre, "Treatment of an infected total hip replacement with the PROSTALAC system," *Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie*, vol. 50, no. 1, pp. 24-28, 2007.
- [140] C. Jacobs, C. P. Christensen, and M. E. Berend, "Static and mobile antibiotic-impregnated cement spacers for the management of prosthetic joint infection.," *The Journal Of The American Academy Of Orthopaedic Surgeons*, vol. 17, no. 6, pp. 356-368, 2009.
- [141] T. F. Calton, T. K. Fehring, and W. L. Griffin, "Bone loss associated with the use of spacer blocks in infected total knee arthroplasty.," *Clinical Orthopaedics and Related Research*, no. 345, pp. 148-154, 1997.
- [142] T. K. Fehring, S. Odum, T. F. Calton, and J. B. Mason, "Articulating versus static spacers in revision total knee arthroplasty for sepsis. The Ranawat Award.," *Clinical Orthopaedics and Related Research*, vol. 1, no. 380, pp. 9-16, 2000.
- [143] A. Ocguder, A. Firat, O. Tecimel, S. Solak, and M. Bozkurt, "Two-stage total infected knee arthroplasty treatment with articulating cement

- spacer.," *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, vol. 130, no. 6, pp. 719-725, 2010.
- [144] T. K. Fehring, S. Odum, T. F. Calton, and J. B. Mason, "Articulating Versus Static Spacers in Revision Total Knee Arthroplasty for Sepsis," *Clinical Orthopaedics and Related Research*, vol. 380, no. 380, pp. 9-16, 2000.
- [145] R. H. Emerson, M. Muncie, T. R. Tarbox, and L. L. Higgins, "Comparison of a static with a mobile spacer in total knee infection.," *Clinical Orthopaedics and Related Research*, vol. 404, no. 404, pp. 132-138, 2002.
- [146] S. Kohl et al., "An intraoperatively moulded PMMA prostheses like spacer for two-stage revision of infected total knee arthroplasty.," *The Knee*, 2010.
- [147] T. A. Damron and A. A. McBeath, "Arthrodesis following failed total knee arthroplasty: comprehensive review and meta-analysis of recent literature.," *Orthopedics*, vol. 18, no. 4, pp. 361-368, 1995.
- [148] H. J. Oostenbroek and P. M. Van Roermund, "Arthrodesis of the knee after an infected arthroplasty using the Ilizarov method.," *The Journal of bone and joint surgery British volume*, vol. 83, no. 1, pp. 50-54, 2001.
- [149] J. S. Arroyo, K. L. Garvin, and J. R. Neff, "Arthrodesis of the knee with a modular titanium intramedullary nail.," *The Journal of Bone and Joint Surgery*, vol. 79, no. 3. p. 453, 1998.
- [150] R. M. Donlan, "Biofilms and device-associated infections.," *Emerging Infectious Diseases*, vol. 7, no. 2, pp. 277-281, 2001.
- [151] A. B. Estrela and W.-R. Abraham, "Combining Biofilm-Controlling Compounds and Antibiotics as a Promising New Way to Control Biofilm Infections," *Pharmaceuticals*, vol. 3, no. 5, pp. 1374-1393, 2010.
- [152] F. C, P. A. M, M. L. F, and S. M, "Advances in industrial biofilm control with micro-nanotechnology," *Applied Microbiology*, pp. 845-854, 2010.
- [153] I. Yenice et al., "In vitro/in vivo evaluation of the efficiency of teicoplanin-loaded biodegradable microparticles formulated for implantation to infected bone defects.," *Journal of Microencapsulation*, vol. 20, no. 6, pp. 705-717, 2003.
- [154] I. Yenice, S. Caliş, H. Kaş, M. Ozalp, M. Ekizoğlu, and A. Hincal, "Biodegradable implantable teicoplanin beads for the treatment of bone

- infections.," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 242, no. 1–2, pp. 271-275, 2002.
- [155] O. F. B. Acid, "June, 1903.," vol. III, 1907.
- [156] J. H. Shin et al., "Biofilm production by isolates of *Candida* species recovered from nonneutropenic patients: comparison of bloodstream isolates with isolates from other sources.," *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 40, no. 4, pp. 1244-1248, 2002.
- [157] F. De Seta, M. Schmidt, B. Vu, M. Essmann, and B. Larsen, "Antifungal mechanisms supporting boric acid therapy of *Candida* vaginitis.," *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, vol. 63, no. 2, pp. 325-336, 2009.
- [158] V. Alt et al., "In Vitro Testing of Antimicrobial Activity of Bone Cement," vol. 48, no. 11, pp. 4084-4088, 2004.
- [159] A. Tsakris, E. Papadimitriou, J. Douboyas, F. Stylianopoulou, and E. Manolis, "Emergence of Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* and *S. sciuri*, Greece," *Emerging Infectious Diseases*, vol. 8, no. 5, pp. 536-537, 2002.
- [160] K. L. Garvin, B. G. Evans, E. A. Salvati, and B. D. Brause, "Palacos gentamicin for the treatment of deep periprosthetic hip infections.," *Clinical Orthopaedics and Related Research*, no. 298, pp. 97-105, 1994.
- [161] M. Mariconda, O. Galasso, G. G. Costa, P. Recano, and S. Cerbasi, "Quality of life and functionality after total hip arthroplasty: a long-term follow-up study.," *BMC Musculoskeletal Disorders*, vol. 12, no. 1, p. 222, 2011.
- [162] J. Baré, S. J. MacDonald, and R. B. Bourne, "Preoperative evaluations in revision total knee arthroplasty.," *Clinical Orthopaedics and Related Research*, vol. 446, no. 446, pp. 40-44, 2006.
- [163] E. B. H. Hume et al., "The control of *Staphylococcus epidermidis* biofilm formation and in vivo infection rates by covalently bound furanones.," *Biomaterials*, vol. 25, no. 20, pp. 5023-5030, 2004.
- [164] M. B. Miller and B. L. Bassler, "Quorum sensing in bacteria.," *Annual Review of Microbiology*, vol. 55, no. 1, pp. 165-199, 2001.
- [165] N. Ni, M. Li, J. Wang, and B. Wang, "Inhibitors and antagonists of bacterial quorum sensing.," *Medicinal Research Reviews*, vol. 29, no. 1, pp. 65-124, 2009.

- [166] O. Reichman, R. Akins, and J. D. Sobel, "Boric acid addition to suppressive antimicrobial therapy for recurrent bacterial vaginosis.," *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 36, no. 11, pp. 732-4, 2009.
- [167] F. Haesebrouck, M. Baele, H. D. Keyser, K. Hermans, and F. Pasmans, "antimicrobial activity of an acetic and boric acid solution against *Staphylococcus pseudointermedius*," *vlaams diergeneeskundig tijdschrift*, vol. 78, 2009.
- [168] W. W. Brien, E. A. Salvati, R. Klein, B. Brause, and S. Stern, "Antibiotic impregnated bone cement in total hip arthroplasty. An in vivo comparison of the elution properties of tobramycin and vancomycin.," *Clinical Orthopaedics and Related Research*, vol. 296, no. 296, pp. 242-248, 1993.
- [169] H. W. Buchholz, R. A. Elson, and K. Heinert, "Antibiotic-loaded acrylic cement: current concepts.," *Clinical Orthopaedics and Related Research*, vol. 190, no. 190, pp. 96-108, 1984.
- [170] T. N. Joseph, A. L. Chen, and P. E. Di Cesare, "Use of antibiotic-impregnated cement in total joint arthroplasty.," *The Journal Of The American Academy Of Orthopaedic Surgeons*, vol. 11, no. 1, pp. 38-47, 2003.
- [171] K. L. Garvin, E. A. Salvati, and B. D. Brause, "Role of gentamicin-impregnated cement in total joint arthroplasty.," *The Orthopedic clinics of North America*, vol. 19, no. 3, pp. 605-610, 1988.
- [172] I. Yenice et al., "In vitro/in vivo evaluation of the efficiency of teicoplanin-loaded biodegradable microparticles formulated for implantation to infected bone defects.," *Journal of Microencapsulation*, vol. 20, no. 6, pp. 705-717, 2003.
- [173] D. C. Miyagak, C. Robazza, J. K. Chavasco, and G. L. Levorato, "In vitro evaluation of the antimicrobial activity of endodontic sealers," *braz oral res*, vol. 20, no. 4, pp. 303-6, 2006.