



**T.C.
UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DİZ VE KALÇA ARTROPLASTİSİ SONRASI GELİŞEN
PERİPROSTETİK EKLEM ENFEKSİYONLARININ TANI VE
İZLEMİNDE, SERUM VE SİNOVİYAL SIVIDAN BAKILAN “ α_1 -
ANTİTRİPSİN” VE “ α_1 -ASİT GLİKOPROTEİN”İN ÖNEMİ**

Dr. Cem GÜNERİ

**ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

Ankara, 2023



**T.C.
UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DİZ VE KALÇA ARTROPLASTİSİ SONRASI GELİŞEN
PERİPROSTETİK EKLEM ENFEKSİYONLARININ TANI VE
İZLEMİNDE, SERUM VE SİNOVİYAL SIVIDAN BAKILAN “ α_1 -
ANTİTRİPSİN” VE “ α_1 -ASİT GLİKOPROTEİN”İN ÖNEMİ**

Dr. Cem GÜNERİ

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Burak AKAN**

Ankara, 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, ortopedik cerrahinin detay ve inceliklerini sabırla öğreten, bu tezi yazmamda öncü, itici güç ve çok değerli, eşsiz bir kaynak olan, sınırlarımı zorlamam için beni teşvik eden ve bana rol model olan değerli hocam Prof. Dr. Burak Akan'a tüm bu değerli paylaşımları ve sabrı için en büyük şükranlarımı sunarım. Tez konumun belirlenmesinde ve çalışmalarım süresince değerli hocam Prof. Dr. Burak Akan ile beraber büyük katkılar sunan Biyokimya Anabilim Dalından Doç. Dr. Tuba Çandar Hocama da sonsuz teşekkür ederim. Üniversitemiz ortopedi kliniğinde benimle değerli bilgi ve deneyimlerini paylaşmış, bana örnek teşkil etmiş, birlikte çalıştığım kıymetli hocalarım Ortopedi Anabilim Dalı Bölüm Başkanımız Prof. Dr. Berk Güçlü Hocama, Prof. Dr. Hakan Ömeroğlu Hocama, Dr. Öğr. Üyesi Doğaç Karagüven Ağabeyime; asistanlığım boyunca tanıma ve öğretilerden faydalanma onurunu yaşadığım çok değerli hocalarım Prof. Dr. Mahmut Nedim Doral, Prof. Dr. Ahmet Ege hocalarım ve Doç. Dr. Murat Köken Ağabeyime sonsuz şükranlarımı sunarım. Üniversitemiz değerli hocaları Biyokimya Anabilim Dalından Prof. Dr. Ayşe Bilgihan ve Prof. Dr. Emel Türk Arıbaş hocalarıma da desteklerinden ötürü teşekkürü bir borç bilirim.

Asistanlığımın ilk yıllarında birlikte çalışma şansı yakaladığım Dr. Yasin Köker, Dr. Ahmet Hakan Kara ve Dr. Barış Can Kuzuca ağabeylerime; birlikte çalışma fırsatı bulamasam da bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Dr. Özgür Bülbül, Dr. Tuğrul Yıldırım, Dr. Mehmet Yüzügülen ve Dr. Ömer Bozduman ağabeylerime; klinikte ve tez yazım süreçlerinde büyük destekçilerim olan Dr. Danyal Gümüş, Dr. Melih Kurar, Dr. Ömer Faruk Yıldırım, Dr. Alperen Kaan Yaman, Dr. Rıdvan Oğuz Kara, Dr. Selahattin Talha Sarıoğlu ve Dr. Fatmanur Gizem Pekmezci'ye kalpten teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde olduğu gibi tüm tıp eğitimim sürecimde sözlerle tarifi imkânsız büyük destekleriyle yanımda olan, evlatları olmaktan onur duyduğum ve örnek aldığım canım değerli annem Meray Güneri ve canım değerli babam Turhan Güneri'ye benim için göstermiş oldukları tüm fedakârlıklar için ve her daim akıl danıştığım değerli ablam Gizem Deniz Güneri'ye tüm destekleri için sonsuz teşekkür ederim. İyi ki varsınız.

Dr. Cem GÜNERİ

ÖZET

Giriş ve Amaç: Total eklem replasmanı, özellikle de kalça ve diz, dünya çapındaki en başarılı cerrahi müdahalelerden biri olmakla birlikte, zaman zaman karşımıza çeşitli komplikasyonlar çıkabilmektedir. Periprostetik eklem enfeksiyonu (PEE) ise, total eklem replasmanlarının en korkulan ve en masraflı komplikasyonlardan biridir. PEE'nin başarılı bir şekilde yönetimi öncelikle doğru bir tanı ile mümkündür; ancak günümüzde literatürdeki çok çeşitli testlere rağmen, altın standart bir tanı testi mevcut değildir. α_1 -antitripsin (AAT) ve α_1 -asit glikoprotein (AGP), çok eski yıllardan beri bilinen akut faz reaktanlarıdır. Bu biyobelirteçlerin, biyokimyasal özellikleri, immünmodülatör fonksiyonları ile bazı inflamatuvar durum ve enfeksiyöz hastalıklardaki önemleri çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Ancak bu biyobelirteçlere periprostetik enfeksiyon temelinde bakıldığında ise literatürde çok az sayıda çalışma gözlenmiştir. Bu belirteçlerin PEE alanındaki önemlerinin henüz ortaya konulamadığı düşüncesindeyiz. Bu bilgiler doğrultusunda, çalışmamızın ana amacı, diz ve kalça artroplastisi sonrası gelişen periprostetik eklem enfeksiyonlarının tanı ve izleminde, serum ve sinoviyal sıvıdan bakılan α_1 -antitripsin ve α_1 -asit glikoprotein düzeylerinin önemini ve kullanım potansiyelini ortaya çıkartmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız tek merkezde retrospektif olarak planlanmıştır. 01.03.2018–01.03.2021 tarihleri arasında, hastanemiz polikliniğine diz ve/veya kalça PEE tanısı/şüphesiyle başvuran veya bu nedenlerle yatan hasta servisimizde takip edilen hastaların verileri hastane bilgi yönetim sisteminde taranmıştır. Bu verilere göre toplamda diz ve kalça PEE tanısı/şüphesi olan 138 hastadan, tümör hastaları, yeterli takibi olmayan hastalar ve çalışma için atık serum ve/veya sinoviyal sıvı materyali bulunmayan hastalar çıkartıldıktan sonra, toplamda 58 hastaya ait, 62 atık serum materyaline ve 16 atık eklem sıvısı materyaline ulaşılmıştır. 4 hastada hem 1. hem de 2. aşama revizyon artroplastisi öncesi olmak üzere ikişer adet atık serum materyaline ulaşılmış olup bu materyaller, çalışmamızda farklı grupları temsil ettiği (aseptik-enfekte) ve bu hastalar, demografik verileri ve komorbiditeleri açısından çalışmadaki diğer popülasyonla uyum içinde olduğu için, veri analizini etkilemeyeceği düşünülerek bu hastaların da dâhil edildiği 62 veri çalışmamızda değerlendirilmiştir. Hastalar, ilk aşamada Uluslararası Ortak Görüş Toplantısı (ICM) 2018 PEE tanı kriterlerine göre aseptik, bir sonuca varmayan ve enfekte tanı grupları olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmamızın ikinci aşamasında, tüm hastaların en az 1 yıllık takipleri (ortalama 19,61 ay) hastane bilgi yönetim sistemi, poliklinik kayıtları ve telefonla yapılmıştır. Bu en az bir yıllık takip sonuçlarına göre hastalar nihai aseptik ve nihai enfekte tanı gruplarına ayrılmıştır. Hastaların -80°C'de muhafaza edilmekte olan atık serum ve sinoviyal sıvı materyallerinden AAT ve AGP çalışma biyobelirteçlerinin düzeyleri ölçülerek tanı grupları içinde farklılıkları değerlendirilmiştir. Farklılık gösteren belirteçlerin ise, işlem karakteristik (ROC) eğrisi analizi ile eğri altında kalan alan (AUC) değerlendirmeleri yapılmış, tanısal değerleri ortaya konmuştur. Ayrıca hastaların eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), D-dimer, beyaz kan hücresi (WBC) sayımı, polimorf nüveli lökosit yüzdesi (PMNL%), fibrinojen, transferrin, ferritin, prokalsitonin, 25-OH vitamin D, ALT, AST, BUN, kreatinin ve albümin değerleri de değerlendirilerek tanı grupları arasında karşılaştırılmış ve gruplar arasında farklılık gösteren parametreler için ROC eğrisi analizi ve AUC değerlendirmeleri yapılmıştır. Bu parametreler ve çalışma biyobelirteçlerinin, kendi içlerindeki ve diğer belirteçlerle olan korelasyonları incelenmiştir. Çalışma biyobelirteçlerinin, 1. ve 2. aşama revizyon artroplastisi öncesi değerleri; eklemleri tutan inflamatuvar durum ile başka odakta enfeksiyon varlığı durumlarındaki ayırt edicilikleri de ayrıca değerlendirilmiştir. İstatistiksel analiz IBM SPSS 25.0 paket programında yapılmış ve $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Hastalar; cinsiyet, yaş, boy, kilo, beden kitle indeksi, taraf ve ilgili eklem demografik verileri açısından hem ICM 2018 PEE tanı gruplarında, hem de nihai tanı gruplarında, gruplar arasında farklılık göstermemektedir. Hastaların komorbiditeleri ve eklemleri tutan inflamatuvar durum ile başka odakta enfeksiyon varlığı durumları da tanı grupları arasında farklılık göstermemiştir. ICM 2018 PEE tanı grubunda enfekte gruptaki kültür negatiflik oranı %31,25; nihai tanı grubunda ise %38,89'dur. Hem ICM 2018, hem de nihai tanı gruplarında, serum AGP ve AAT düzeyleri gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermekteyken, sinoviyal sıvı AGP ve AAT düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamız kapsamında değerlendirilmiş olan diğer serum ve plazma parametrelerinden, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, D-dimer, fibrinojen, transferrin ve albümin düzeyleri her iki tanı grubunda gruplar arasında farklılık göstermiştir. Çalışma biyobelirteçlerinden, yalnızca serum AGP ve sinoviyal AAT düzeyleri arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değilken, diğer çalışma biyobelirteçleri birbirleriyle orta-güçlü ve çok güçlü düzeylerde korele olarak izlenmiştir. Serum AGP ve AAT değerlerinin, değerlendirilen diğer serum ve plazma parametreleri ile zayıf-orta ve güçlü düzeylerde ilişkisi gözlenmiş olup en güçlü ilişki serum AGP ve CRP arasında gözlenmiştir. ROC eğrisi analizlerinde, serum AGP ve AAT'nin eğri altında kalan alanları; ICM 2018 PEE ikili tanı grubu için sırasıyla 0,970 ve 0,977; nihai tanı grubu için sırasıyla 0,954 ve 0,969 olarak ölçülmüştür. Youden indeksiyle serum AGP ve AAT için hesaplanan en uygun eşik değerler ICM 2018 PEE ikili tanı grubunda sırasıyla 111,50 mg/dL ve 1,75 g/L; nihai tanı grubunda ise 111,85 mg/dL ve 1,77g/L'dir. Bu eşik değerler kullanılarak hesaplanan duyarlılık, özgüllük ve doğruluk değerleri ICM 2018 PEE ikili tanı gruplarında, serum AGP için sırasıyla %100, %83,87 ve %89,36; serum AAT için sırasıyla %93,75, %93,55, %93,62'dir. Nihai tanı gruplarında ise bu değerler serum AGP için sırasıyla %100, %76,19 ve %83,61; serum AAT için sırasıyla %94,74, %92,86 ve %93,44'tür. Bakılan diğer serum ve plazma parametrelerinde en yüksek AUC değerleri CRP'ye (0,944) aitken, bunu albümin (0,854), fibrinojen (0,828) ve ESH (0,821) takip etmektedir. Serum AGP ve AAT değerleri tüm parametreler içinde en yüksek AUC değerlerine sahiptir. 1. ve 2. aşama revizyon artroplastisi öncesi ortanca serum AGP ve AAT değerleri, aşamalar arasında sırasıyla %33,1 ve %25,8'lik bir düşüş göstermekteyken, bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,068). Alt gruplarda az sayıda hasta olmakla birlikte, eklemleri tutan inflamatuvar durum varlığı ve başka odakta enfeksiyon varlığı durumlarında, serum AGP ve AAT değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak bir farklılık göstermemiş ve bu durumlardan bağımsız olarak PEE tanısına yol göstermiştir.

Sonuç: Serum AGP ve AAT değerleri, PEE tanısında, aseptik ve enfekte gruplar arasında anlamlı farklılık gösterirken; sinoviyal sıvı AGP ve AAT değerlerinde bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. PEE tanısı için, çalışmamızdaki en yüksek AUC değerlerini, serum AGP ve serum AAT düzeyleri vermiştir. ROC eğrisi analizine göre hesaplanan eşik değerleri dikkate alındığında, nihai tanı gruplarında serum AGP %100 duyarlılık ve %76,19 özgüllük göstermekteyken, serum AAT %94,74 duyarlılık ve %92,86 özgüllük göstermiştir. 1. ve 2. aşama revizyon artroplastisi öncesi serum AGP ve AAT değerleri düşüş göstermektedir; ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir. Eklemleri tutan inflamatuvar durum ve başka odakta enfeksiyon varlığı durumları ise çalışma biyobelirteçleri için gruplar arasında farklılığa sebep olmamakla birlikte, alt gruplardaki hasta sayılarının az olması nedeniyle net bir çıkarım yapmak çok doğru gözükmemektedir. Sonuç olarak çalışmamız, bildiğimiz kadarıyla, serum AGP ve AAT'nin PEE konusundaki değerlerini ve yüksek tanısal başarılarını gösteren ilk çalışmadır. Serum AGP ve AAT düzeyi ölçümleri, PEE tanısı için umut vadetmektedir.

Anahtar sözcükler: Periprostetik eklem enfeksiyonu; diz artroplastisi, kalça artroplastisi, α 1-asit glikoprotein; α 1-antitripsin

ABSTRACT

Aim: Although total joint replacement, especially hip and knee, is one of the most successful surgical interventions worldwide, from time to time, various complications might still occur. Periprosthetic joint infection (PJI) is one of the most fearsome and costly complication of joint arthroplasty. Successful management of PJI is primarily possible with an accurate diagnosis; however, despite the wide variety of diagnostic tests in the PJI literature, currently there is no gold standard diagnostic test. α_1 -antitrypsin (AAT) and α_1 -acid glycoprotein (AGP) are known as acute phase reactants for long times. The biochemical properties, immunomodulatory functions, and importance of these biomarkers in some inflammatory conditions and infectious diseases have been reported in various studies. There is, however, a scarcity of research that examines these biomarkers in the field of PJI. We believe that the importance of these markers in the field of PJI has not been revealed yet. In line with this information, the main aim of our study, is to reveal the importance and the potential utilization of α_1 -antitrypsin and α_1 -acid glycoprotein levels, measured from serum and synovial fluid, in the diagnosis and follow-up of PJIs after knee and hip arthroplasty.

Material and Method: Our study was planned as a retrospective study and conducted at a single center. The data of patients who applied to our hospital's outpatient clinic or who were followed up in our inpatient service with the diagnosis or suspicion of knee and/or hip PJI, between 01.03.2018 and 01.03.2021 dates, were extracted from electronic medical records. According to this data, after excluding tumor patients, patients with insufficient follow-up, and patients without waste serum and/or synovial fluid material, from a total of 138 patients with knee and hip PJI diagnosis/suspicion, 62 waste serum material and 16 waste synovial fluid material, belonging to 58 patients were reached. In 4 patients, two waste serum materials were reached, one before the 1st and one before the 2nd stage revision arthroplasty and this data is also utilized in our study as they represented different diagnosis groups (aseptic-infected) and their demographic data and comorbidities are in harmony with our population's data, and we assumed that this data would not effect the data analysis. In the first phase of our study, patients were classified as aseptic, inconclusive and infected according to the International Consensus Meeting (ICM) 2018 PJI diagnostic criteria. In the second phase of our study, all patients' medical data were extracted up for at least 1 year (mean follow-up: 19.61 months) from electronic medical records, outpatient clinic records and phone calls. Based on these at least one-year follow-up results, patients were divided into final aseptic and final infected groups. AAT and AGP study biomarkers were studied from the waste serum and synovial fluid materials of those patients, which were stored at -80°C; and compared between diagnostic groups. The area under the curve (AUC) evaluations of the differing markers were made using the receiver operating characteristic (ROC) curve analysis, and their diagnostic values were revealed. In addition, patients' erythrocyte sedimentation rate (ESH), C-reactive protein (CRP), D-dimer, white blood cell (WBC) count, polymorph core leukocyte percentage (PMNL%), fibrinogen, transferrin, ferritin procalcitonin, 25-OH vitamin D, ALT, AST, BUN, creatinine, and albumin values were also evaluated and compared between diagnostic groups. ROC curve analysis and AUC evaluations were performed for the parameters that differed between diagnosis groups. The correlations between these parameters and study biomarkers, within themselves and with other markers, were examined. Values of study biomarkers before first and second stage revision arthroplasty and the distinctiveness of these biomarkers in inflammatory condition involving the joints and in the presence of infection other than PJI, were also evaluated. Statistical analysis was made by using IBM SPSS 25.0 package program and $p < 0.05$ value was considered as statistically significant.

Results: Patients' demographic data (gender, age, height, weight, body mass index, related joint and its side) did not differ both in the ICM 2018 PJI diagnosis group and in the final diagnosis group. The comorbidities of the patients, the inflammatory condition

involving the joints and the presence of infection other than PJI, did not differ between the diagnosis groups. In the ICM 2018 PJI diagnosis group, the culture negative rate in the infected group was 31.25%; in the final diagnosis group, it was 38.89%. While serum AGP and AAT levels differed statistically between the groups in both ICM 2018 and final diagnosis groups, no significant difference was found between the groups in synovial fluid AGP and AAT levels. Among the other serum and plasma parameters evaluated in our study, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, D-dimer, fibrinogen, transferrin and albumin levels differed between the groups in both diagnostic groups. Of the study biomarkers, while only the correlation between serum AGP and synovial fluid AAT levels was not statistically significant, other study biomarkers correlated with each other at moderate-strong and very strong levels. Serum AGP and AAT values were correlated with other evaluated serum and plasma parameters at weak-moderate and strong levels, with the strongest correlation observed between serum AGP and CRP. In the ROC curve analyses, the AUC of serum AGP and AAT is 0.970 and 0.977 for the ICM 2018 PEE dual diagnosis group, respectively; and 0.954 and 0.969 for the final diagnosis group, respectively. The optimal cut-off values calculated for serum AGP and AAT with Youden's index were 111.50 mg/dL and 1.75 g/L, respectively, in the ICM 2018 PEE dual diagnosis group. In the final diagnosis group, it is 111.85 mg/dL and 1.77 g/L. The sensitivity, specificity and accuracy values calculated using these threshold values were 100%, 83.87% and 89.36% for serum AGP in ICM 2018 PEE dual diagnosis groups; for serum AAT they were 93.75%, 93.55% and 93.62%, respectively. In the final diagnosis groups, these values were 100%, 76.19% and 83.61% for serum AGP; 94.74%, 92.86% and 93.44% for serum AAT, respectively. In other serum and plasma parameters, the highest AUC values belonged to CRP (0.944), followed by albumin (0.854), fibrinogen (0.828) and ESH (0.821). Serum AGP and AAT values had the highest AUC values among all parameters. While median serum AGP and AAT values before 1st and 2nd stage revision arthroplasty decreased by 33.1% and 25.8%, respectively, this decrease was not statistically significant ($p=0.068$). Although there were a small number of patients in the subgroups, serum AGP and AAT values were not statistically different between the groups in the presence of an inflammatory condition involving the joints or the presence of infection in another focus, and the values, independent from these conditions, helped for the diagnosis of PJI.

Conclusion: While serum AGP and AAT levels differed significantly between aseptic and infected groups in the diagnosis of PJI; this difference was not statistically significant in synovial fluid AGP and AAT levels. Both serum AGP levels and serum AAT levels gave the highest AUC values in our study. Considering the threshold values calculated according to the ROC curve analysis, serum AGP showed 100% sensitivity and 76.19% specificity, while serum AAT showed 94.74% sensitivity and 92.86% specificity in the final diagnostic groups. Before 1st and 2nd stage revision arthroplasty, serum AGP and AAT levels decreased, but this difference is not statistically significant. Inflammatory condition involving the joints and the presence of infection in another focus, do not cause differences between the groups for study biomarkers, however, low number of patients in the subgroups prevents making clear inferences. In conclusion, to best of our knowledge, our study is the first study to demonstrate the value and high diagnostic success of serum AGP and AAT in PJI. Serum AGP and AAT levels are promising biomarkers for the diagnosis of PJI.

Key Words: Periprosthetic joint infection; knee arthroplasty, hip arthroplasty, α 1-acid glycoprotein; α 1-antitrypsin

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
TABLO DİZİNİ	xiv
ŞEKİL DİZİNİ	xiv
GRAFİK DİZİNİ.....	xvii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. İnsidans.....	5
2.2. Etiyoloji	5
2.3. Risk Faktörleri.....	6
2.4. Periprostetik Eklem Enfeksiyonu Tanısı.....	8
2.4.1. Hikâye ve Fizik Muayene.....	9
2.4.2. Periferik Kan Testleri	10
2.4.2.1. C-Reaktif Protein ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı.....	11
2.4.2.2. Beyaz Kan Hücre Sayımı	13
2.4.2.3. D-Dimer	13
2.4.2.4. İnterlökin-6	14
2.4.2.5. Prokalsitonin	14
2.4.2.6. Diğer Periferik Kan Testleri.....	15
2.4.3. Görüntüleme Yöntemleri.....	16
2.4.3.1. Direkt Radyografi	16
2.4.3.2. Bilgisayarlı Tomografi.....	17
2.4.3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme	17
2.4.3.4. Ultrasonografi	17
2.4.3.5. Nükleer Görüntüleme Yöntemleri	18
2.4.4. Sinoviyal Sıvı Analizi.....	19
2.4.4.1. Beyaz Kan Hücre Sayımı ve Polimorf Nüveli Lökosit Yüzdesi	20

2.4.4.2. Lökosit Esteraz Testi	21
2.4.4.3. Alfa-Defensin.....	22
2.4.4.4. Diğer Sinoviyal Sıvı Belirteçleri.....	23
2.4.5. Mikrobiyolojik Değerlendirme.....	24
2.4.6. İntraoperatif Değerlendirme	26
2.4.6.1. Pürülans	26
2.4.6.2. İntraoperatif Kültürler.....	27
2.4.6.3. Biyofilmden Mikroorganizmaların Ayırıştırılması.....	27
2.4.6.3.1. Sonikasyon ve Vorteksleme.....	28
2.4.6.3.2. Boncuk Değirmeni ile İşleme (Bead Mill Processing).....	29
2.4.6.3.3. Kimyasal Ayırıştırma.....	29
2.4.6.4. Histopatoloji.....	30
2.4.7. Moleküler Tanı ve Teknikler.....	31
2.4.7.1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu.....	32
2.4.7.2. Yeni Nesil Dizileme.....	33
2.4.8. PEE Tanısındaki Diğer Güncel Teknikler.....	35
2.4.8.1. Biyofilm ve Fiziksel Yapısının Görselleştirilmesi.....	35
2.4.8.2. PZR Tabanlı Elektrosprey İyonizasyon – Uçuş Zamanı Kütle Spektrometrisi.....	35
2.4.8.3. Matriks Destekli Lazer Desorpsiyon İyonizasyon – Uçuş Zamanı Kütle Spektrometrisi.....	35
2.4.8.4. Mikrokalorimetre	36
2.4.9. PEE Tanı Kriterleri.....	36
2.4.10. İkinci Aşama Revizyon Artroplastisi Öncesi Değerlendirme	44
2.5. Biyobelirteç Tanımı.....	46
2.6. α_1 -Antitripsin (AAT) ve α_1 -Asit Glikoprotein (AGP).....	47
2.6.1. α_1 -Antitripsin	47
2.6.2. α_1 -Asit Glikoprotein	49
3. GEREÇ VE YÖNTEM	53
3.1. Çalışma Planı, Dâhil Edilme ve Hariç Tutulma Kriterleri	53
3.2. Veri Toplama.....	55

3.3. PEE Tanımı ve Hastalar	57
3.4. Örnek Hazırlanması ve Biyobelirteç Analizi	59
3.5. Retrospektif Olarak Taranan Diğer Serum, Plazma, Sinoviyal Sıvı ve Doku Örneklerinin Değerlendirilmesi.....	60
3.6. Örneklem Büyüklüğü Analizi	63
3.7. İstatistiksel Analiz	63
4. BULGULAR.....	65
4.1. Demografik Veriler	65
4.2. Komorbiditeler ve Eşlik Eden Durumlar.....	68
4.3. Kültür Sonuçları	70
4.4. Serum ve Sinoviyal Sıvı Çalışma Biyobelirteçleri (AGP ve AAT)	71
4.4.1. ICM 2018 PEE Tanı Gruplarında.....	71
4.4.2. Nihai Tanı Gruplarında.....	74
4.5. Diğer Serum ve Plazma Biyobelirteçleri.....	76
4.5.1. ICM 2018 PEE Tanı Gruplarında.....	76
4.5.2. Nihai Tanı Gruplarında.....	78
4.6. Biyobelirteçler Arası Korelasyonlar.....	80
4.7. Biyobelirteçlerin PEE İçin Tanısal Değerleri.....	81
4.7.1. ICM 2018 PEE İkili Tanı Gruplarında Serum AGP ve AAT'nin Tanısal Değerleri	82
4.7.2. Nihai Tanı Gruplarında Serum AGP ve AAT'nin Tanısal Değerleri	84
4.7.3. Nihai Tanı Gruplarında Diğer Periferik Kan Testlerinin Tanısal Değerleri	85
4.7.1. Nihai Tanı Gruplarında İşlem Karakteristik Eğrilerinin Karşılaştırması.....	86
4.8. 1. ve 2. Aşama Öncesi Serum Çalışma Biyobelirteçlerinin (AGP ve AAT) Önemi.....	87
4.9. Eklemleri Tutan İnflamatuvar Durum Varlığında Serum Çalışma Biyobelirteçlerinin (AGP ve AAT) Önemi	88
4.9.1. AGP	88
4.9.2. AAT	88

4.10. Başka Odakta Enfeksiyon Varlığında Serum Çalışma	
Biyobelirteçlerinin (AGP ve AAT) Önemi	91
4.10.1. AGP	91
4.10.2. AAT	91
4.11. Çalışma Biyobelirteçlerinin Maliyet Analizi	94
5. TARTIŞMA	95
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	106
7. KAYNAKÇA	108
8. EKLER	138
Ek-1: Etik Kurul Onay Formu	138
Ek-2: Özgünlük Raporu	139

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAOS	: Amerikan Ortopedi Cerrahları Akademisi	American Academy Of Orthopaedic Surgeons
AAT	: α_1 -Antitripsin	
AFB	: Asit Fast Basil	
AGP	: α_1 -Asit Glikoprotein	
AGR	: Albumin/Globulin Oranı	Albumin/Globulin Ratio
AIDS	: Edinsel Bağışıklık Yetmezliği Sendromu	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ALT	: Alanin Aminotransferaz	
ALTR	: İstenmeyen Lokal Doku Reaksiyonları	Adverse Local Tissue Reactions
aNGS	: Amplikon Hedefli NGS	
ASA	: Amerikan Anestezi Derneği	American Society Of Anesthesiologists
AST	: Aspartat Aminotransferaz	
AUC	: Eğri Altında Kalan Alan	Area Under The Curve
BBA	: Büyük Büyütme Alanı	
BEST	: Biyobelirteçler, Sonlanım Noktaları ve Diğer Araçlar	Biomarkers, EndpointS, and other Tools
BPI	: Bakterisidal/Geçirgenliği Artıran Protein	Bactericidal/Permeability-Increasing Protein
BT	: Bilgisayarlı Tomografi	
BUN	: Kan Üre Azotu	Blood Urea Nitrogen
ConA	: Concanavalin A	
COVID-19	: Yeni Koronavirüs Hastalığı	Coronavirus Disease of 2019
CRP	: C-Reaktif Protein	
CV	: Değişkenlik Katsayısı	Coefficient of Variation
DNA	: Deoksiribonükleik Asit	
DTT	: Ditiotreitol	
EBJIS	: Avrupa Kemik Ve Eklem Enfeksiyonu Topluluğu	European Bone And Joint Infection Society
ELA	: Nötrofil Elastaz	
ELISA	: Enzime Bağlı İmmünosorbent	Enzyme-Linked Immunosorbent

	Tahlil	Assay
EMB	: Eozin Metilen Mavisi	Eosin Methylen Blue
ESCMID	: Avrupa Klinik Mikrobiyoloji Ve Enfeksiyon Hastalıkları Topluluğu	European Society Of Clinical Microbiology And Infectious Diseases
ESGIAI	: İmplantla İlişkili Enfeksiyonlar Çalışma Grubu	ESCMID Study Group For Implant-Associated Infections
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı	
ESI-TOF-MS	: Elektrosprey İyonizasyon – Uçuş Zamanı Kütle Spektrometrisi	Electron Spray Ionization Time-Of-Flight Mass Spectrometry
FDA	: ABD Gıda ve İlaç İdaresi	U.S. Food and Drug Administration
FDG-PET	: Florodeoksiglukoz Kullanan Pozitron Emisyon Tomografisi	Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography
FISH	: Floresan In Situ Hibridizasyon	Fluorescence In Situ Hybridization
G-CSF	: Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör	Granulocyte Colony-Stimulating Factor
HBD	: İnsan B-Defesini	Human B-Defensin
HBV	: Hepatit B Virüsü	
HCV	: Hepatit C Virüsü	
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü	Human Immunodeficiency Virus
ICM	: Uluslararası Ortak Görüş Toplantısı	International Consensus Meeting
IDSA	: Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Topluluğu	The Infectious Disease Society Of America
IFN-γ	: İnterferon- γ	
IL	: İnterlökin	
ITS	: Dahili Kopyalanan Aralayıcı	Internal Transcribed Spacer
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	

LBP	: Lipopolisakkarit Bağlayıcı Protein	Lipopolysaccharide Binding Protein
LE	: Lökosit Esteraz	
MALDI-TOF MS	: Matriks Destekli Lazer Desorpsiyon İyonizasyon – Uçuş Zamanı Kütle Spektrometrisi	Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-Of-Flight Mass Spectrometry
MLR	: Monosit/Lenfosit Oranı	Monocyte-To-Lymphocyte Ratio
mNGS	: Shotgun Metagenomik NGS	
mPV	: Ortalama Platelet Hacmi	Mean Platelet Volume
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme	
MRSA	: Metisilin Dirençli Staphylococcus Aureus	Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus
MSIS	: Kas İskelet Sistemi Enfeksiyon Topluluğu	Musculoskeletal Infection Society
MSSA	: Metisilin Duyarlı Staphylococcus Aureus	Meticillin-Sensitive Staphylococcus Aureus
NGAL	: Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin	Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin
NGS	: Yeni Nesil Dizileme	Next Generation Sequencing
NIH	: Ulusal Sağlık Enstitüleri	National Institutes of Health
NLR	: Nötrofil/Lenfosit Oranı	Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio
ORM	: Orosomukoid	
PC	: Platelet Sayımı	Platelet Count
PCT	: Prokalsitonin	Procalcitonin
PEE	: Periprostetik Eklem Enfeksiyonu	
pI	: İzoelektrik Nokta	Isoelectric Point
PLR	: Platelet/Lenfosit Oranı	Platelet-To-Lymphocyte Ratio
PMNL	: Polimorf Nüveli Lökosit -	Polymorphonuclear Leukocyte
PMNL%	: Polimorf Nüveli Lökosit Yüzdesi	Polymorphonuclear Leukocytes Percentage
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu	
RA	: Romatoid Artrit	

RBC	: Kırmızı Kan Hücresi	Red Blood Cell
RNA	: Ribonükleik Asit	
ROC	: İşlem Karakteristiği	Receiver Operating Characteristic
rpm	: dakikadaki devir sayısı	revolutions per minute
rRNA	: Ribozomal RNA	
sICAM-1	: Çözünür Hücreler Arası Adezin Molekülü-1	Soluble Intercellular Adhesin Molecule-1
SIRS	: Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SKALP	: Deri Kaynaklı Antilökoproteinaz	Skin-Derived Antileukoproteinase
TEG	: Tromboelastografi	
TGF-β	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü-B	Transforming Growth Factor-B
TKA	: Total Kalça Artroplastisi	
TLR	: Toll-Benzeri Reseptör	Toll-Like Receptor
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü-A	Tumor Necrosis Factor-A
USG	: Ultrasonografi	
VEGF	: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü	Vascular Endothelial Growth Factor
WBC	: Beyaz Kan Hücresi	White Blood Cell

TABLO DİZİNİ

Tablo 2.1.	PEE Risk Faktörleri	7
Tablo 2.2.	MSIS 2011 PEE Tanı Kriterleri.....	37
Tablo 2.3.	IDSA 2013 PEE Tanımı	38
Tablo 2.4.	ICM 2013 PEE Tanı Kriterleri.....	39
Tablo 2.5.	Parvizi ve ark. Tarafından Geliştirilen Periprostetik Kalça ve Diz Enfeksiyonunun 2018 Tanımı.....	40
Tablo 2.6.	ICM 2018 PEE Tanı Kriterleri.....	41
Tablo 2.7.	EBJIS 2021 Tanı Kriterleri	42
Tablo 3.1.	MSIS Çalışma Grubu Tarafından Oluşturulmuş Olan PEE Sonuç Raporlama Aracı	58
Tablo 4.1.	ICM 2018 PEE Tanı Grupları İçin Demografik Veriler	66
Tablo 4.2.	Nihai Tanı Grupları İçin Demografik Veriler	67
Tablo 4.3.	ICM 2018 PEE Tanı Gruplarında Komorbiditeler ve Eşlik Eden Durumlar Açısından Karşılaştırma	68
Tablo 4.4.	Nihai Tanı Gruplarında Komorbiditeler ve Eşlik Eden Durumlar Açısından Karşılaştırma.....	69
Tablo 4.5.	Nihai ve ICM 2018 Tanı Gruplarındaki Enfekte Gruplar ile Tüm Hastalar İçindeki Kültür Sonuçları ve Üreyen Mikroorganizmaların Dağılımı	70
Tablo 4.6.	ICM 2018 PEE Tanı Gruplarında Serum ve Sinoviyal Sıvı Çalışma Biyobelirteçleri	72
Tablo 4.7.	Nihai Tanı Gruplarında Serum ve Sinoviyal Sıvı Çalışma Biyobelirteçleri	74
Tablo 4.8.	ICM 2018 PEE Tanı Gruplarında Diğer Serum ve Plazma Parametreleri.....	76
Tablo 4.9.	ICM 2018 PEE Tanı Gruplarında İstatistiksel Olarak Anlamlı Farklılık Gösteren Serum ve Plazma Parametrelerine Ait, İkili Gruplar Arasındaki Karşılaştırmalar İçin p Değerleri	78
Tablo 4.10.	Nihai Tanı Gruplarında Diğer Serum ve Plazma Parametreleri	79
Tablo 4.11.	Çalışma Biyobelirteçleri Arasındaki Korelasyonlar	80

Tablo 4.12. Serum Çalışma Biyobelirteçleri ile Diğer Serum ve Plazma Biyobelirteçleri Arasındaki Korelasyonlar	81
Tablo 4.13. ICM 2018 PEE İkili Tanı Gruplarında, Serum AGP ve AAT İçin ROC Eğrisi Sonuçları	83
Tablo 4.14. ICM 2018 PEE İkili Tanı Gruplarında, Serum AGP, AAT ve Bunların Kombine Kullanımları İçin Tanısal Ölçütler	83
Tablo 4.15. Nihai Tanı Gruplarında, Serum AGP ve AAT İçin ROC Eğrisi Sonuçları	84
Tablo 4.16. Nihai Tanı Gruplarında, Serum AGP, AAT ve Bunların Kombine Kullanımları İçin Tanısal Ölçütler	85
Tablo 4.17. Nihai Tanı Gruplarında Diğer Serum ve Plazma Parametrelerinin ROC Eğrisi Sonuçları	85
Tablo 4.18. Dört Hastaya Ait, 1. ve 2. Aşama Revizyon Artroplastileri Öncesi Çalışma Biyobelirteçleri	87
Tablo 4.19. Serum AGP İçin Nihai Tanı Grupları ve Eklemleri Tutan İnflamatuvar Durum Varlığına Göre İki Yönlü Varyans Analizi Tablosu.....	89
Tablo 4.20. Serum AAT İçin Nihai Tanı Grupları ve Eklemleri Tutan İnflamatuvar Durum Varlığına Göre İki Yönlü Varyans Analizi Tablosu.....	90
Tablo 4.21. Serum AGP İçin Nihai Tanı Grupları ve Başka Odakta Enfeksiyon Varlığına Göre İki Yönlü Varyans Analizi Tablosu.....	92
Tablo 4.22. Serum AAT İçin Nihai Tanı Grupları ve Başka Odakta Enfeksiyon Varlığına Göre İki Yönlü Varyans Analizi Tablosu.....	93

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 3.1. Çalışma Akış Planı	54
-------------------------------------	----



GRAFİK DİZİNİ

Grafik 4.1.	ICM 2018 PEE Tanı Gruplarında Serum ve Sinoviyal Sıvı AGP Düzeylerine İlişkin Ortalama Değerler ve %95 Güven Aralıkları.....	73
Grafik 4.2.	ICM 2018 PEE Tanı Gruplarında Serum ve Sinoviyal Sıvı AAT Düzeylerine İlişkin Ortalama Değerler ve %95 Güven Aralıkları.....	73
Grafik 4.3.	Nihai Tanı Gruplarında Serum ve Sinoviyal Sıvı AGP Düzeylerine İlişkin Ortalama Değerler ve %95 Güven Aralıkları.....	75
Grafik 4.4.	Nihai Tanı Gruplarında Serum ve Sinoviyal Sıvı AAT Düzeylerine İlişkin Ortalama Değerler ve %95 Güven Aralıkları.....	75
Grafik 4.5.	ICM 2018 PEE İkili Tanı Gruplarında, Serum AGP ve AAT İçin ROC Eğrisi	83
Grafik 4.6.	Nihai Tanı Gruplarında, Serum AGP ve AAT İçin İşlem Karakteristik (ROC) Eğrisi.....	84
Grafik 4.7.	Nihai Tanı Gruplarında Çeşitli Parametrelerin ROC Eğrisi Aynı yapılan ROC eğrileri, aynı tablo üzerinde gösterilmiştir.	86
Grafik 4.8.	İki yönlü varyans analizinde, nihai tanı grupları ve eklemleri tutan inflamatuvar durum grupları içindeki ortalama AGP değerleri ile %95 güven aralıkları	89
Grafik 4.9.	İki yönlü varyans analizinde, nihai tanı grupları ve eklemleri tutan inflamatuvar durum grupları içindeki ortalama AAT değerleri ile %95 güven aralıkları	90
Grafik 4.10.	İki yönlü varyans analizinde, nihai tanı grupları ve başka odakta enfeksiyon varlığı grupları içindeki ortalama AGP değerleri ile %95 güven aralıkları	92
Grafik 4.11.	İki yönlü varyans analizinde, nihai tanı grupları ve başka odakta enfeksiyon varlığı grupları içindeki ortalama AAT değerleri ile %95 güven aralıkları	93

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Total eklem replasmanı, özellikle de kalça ve diz, dünya çapındaki en başarılı cerrahi müdahalelerden biridir [1]. Ancak yine de zaman zaman karşımıza komplikasyonlar çıkabilmektedir ve periprostetik eklem enfeksiyonu (PEE), eklem replasmanlarının en korkulan ve en masraflı komplikasyonlarından biridir. PEE, total diz artroplastisinde en sık, total kalça artroplastisinde ise üçüncü en sık başarısızlık nedeni olup tüm diz ve kalça revizyonlarının sırasıyla %25,2'sinin ve %14,8'inin nedenidir [2,3].

PEE'nin başarılı bir şekilde yönetimi, öncelikle doğru bir tanı ile mümkündür. Ancak ne yazık ki PEE'yi teşhis etmek için mevcut çok çeşitli testlere rağmen, enfeksiyonu doğrulamak veya dışlamak için kesin bir test yoktur [4]. Tanı, çoğunlukla; klinik şüphe, klinik belirti ve bulgular, biyokimyasal testler, görüntüleme yöntemleri, sinoviyal sıvı analizi, histolojik, mikrobiyolojik ve moleküler analizlerin bir kombinasyonu ile konulabilmektedir [5].

PEE tanısındaki bu zorluklar nedeniyle, son yıllarda, çeşitli çalışma grupları, şüpheli PEE olan hastaya standartlaştırılmış bir tanım ve teşhis yaklaşımı oluşturmak amacıyla bir araya gelmişler ve çeşitli tanı kriterleri oluşturmuşlardır. Bu kriterlerden en güncel olarak kullanılanları, yeni tanı testlerinin ortaya çıkması ve önceki tanımlar kullanılarak öğrenilen dersler sonrası, 2018 yılında, Parvizi ve ark. tarafından, *“Periprostetik Kalça ve Diz Enfeksiyonunun 2018 Tanımı: Kanıta Dayalı ve Doğrulanmış Bir Kriter [6]”* ismiyle yayınlanmış, sonrasında Kas İskelet Sistemi Enfeksiyonları İkinci Uluslararası Ortak Görüş Toplantısı'nda [7] [Second International Consensus Meeting (ICM) on Musculoskeletal Infection] gündeme getirilerek kabul edilmiş olan *“ICM 2018 PEE Tanı Kriterleri”* ile 2021 yılında Avrupa Kemik ve Eklem Enfeksiyonu Topluluğu (European Bone and Joint Infection Society – EBJIS) tarafından geliştirilen *“EBJIS 2021 PEE Tanı Kriterleri [8]”*dir. Bu tanımlar artık dünya çapında ortopedi cerrahları arasında yaygın bir şekilde yerleşmiştir ve kullanımları, çalışmalar arasında tutarlılığa izin vermektedir. Ayrıca işbirliği potansiyelini artırarak tanı araştırmalarının yanı sıra, klinik karar verme sürecini de önemli ölçüde iyileştirmektedir [9].

Güncel gelişmelere ve sayısız araştırma ve çalışmaya rağmen, PEE yönetiminde hâlâ çeşitli problemler ve zorluklar karşımıza çıkmaktadır. Bunlardan bir tanesi; periprostetik kırıkta [10], romatoid artrit ve psöriyatik artrit gibi inflamatuvar artrit durumlarında [11], yakın zamanlı cerrahi tarihi, çıkık, implant kırılması gibi aseptik lokal inflamasyon durumlarında [12], metal-üzeri-metal taşıyıcılarda ya da femoral bileşen trunyonu veya metalik femur başının aşınması sonucu gelişen implant atıklarıyla (debris) ilişkili istenmeyen lokal doku reaksiyonları (adverse local tissue reactions – ALTR) durumlarında [13–15] inflamatuvar belirteçlerin kafa karıştırıcı şekilde yükselmesi ve PEE tanısı koymanın daha da zorlayıcı olmasıdır. Bir başka zorluk ise *Propionibacterium Acnes*, *koagülaz negatif Staphylococcus* gibi yavaş üreyen mikroorganizmalar sonucu gelişen PEE’de veya inflamasyonu baskılayan ilaç kullanımı veya hastalık mevcudiyeti gibi durumlarda, yeterli akut faz yanıtının alınamamasına bağlı gelişebilecek yalancı negatifliklerin tanı koymayı zorlaştırmasıdır. Parvizi ve ark. da ALTR, kristal depo artropatisi, inflamatuvar artropati alevlenmesi, yavaş üreyen mikroorganizmalarla enfeksiyon durumlarında ve antibiyotik tedavisi altındaki hastalarda, “*ICM 2018 PEE Tanı Kriterleri*”nin hatalı sonuç verebileceğini belirtmişlerdir [6,7].

PEE yönetimindeki bir diğer zorluk ise, 2 aşamalı revizyon artroplastisinin ilk aşamasını geçiren bir hastanın, reimplantasyon için hazır olup olmadığının belirlenmesindeki tanısal ikilemdir [15]. PEE’nin klinik belirtilerinin yokluğunda, progresif olarak azalan ESH (Eritrosit Sedimentasyon Hızı) ve CRP (C-Reaktif Protein), reimplantasyon için uygun göstergeler olarak kabul edilmekle birlikte [16]; sonuç ölçüsü olarak, reimplantasyondan sonra tekrar operasyon gerektiren ısrarcı PEE kullanıldığında, ESH ve CRP’nin her ikisi de ısrarcı enfeksiyonu öngörmede zayıf duyarlılık ve özgüllük (sırasıyla eğri altında kalan alanlar 0,50 ve 0,54) göstermiştir [17]. Günümüzde, ikinci aşama reimplantasyondan önce ısrarcı enfeksiyonu tanımlayacak ve reimplantasyonun ideal zamanlamasının belirlenmesine izin verecek kesin ölçütler yoktur [7,15]. Ayrıca, 2011 MSIS (*Musculoskeletal Infection Society – Kas İskelet Sistemi Enfeksiyon Topluluğu*) [18] ve 2013 ICM [19] PEE tanı kriterlerinin de, reimplantasyon zamanlamasını belirleme konusunda güvenilir araçlar olup olmadığı açık değildir [7,15]. Dolayısıyla, hareket ve minör travmalar ile inflamatuvar artropatiler gibi enfeksiyon dışı inflamatuvar durumlara bağlı olarak, akut

faz reaktanlarının, enfeksiyon sonlanmasına rağmen, normal seviyelere gerilememesi, enfeksiyon ile non-enfeksiyöz inflamasyon ayrımının net bir şekilde yapılamaması ve enfeksiyonun bittiğinden emin olunamaması, hâlen kafa karıştırıcı durumlar olarak karşımıza çıkmaktadır.

Modern tıp, moleküler biyobelirteçlerin çeşitli durumların teşhisinde giderek daha önemli bir rol oynadığı yeni bir çağa girmiştir [4]. “*Biyolojik Belirteç*” veya “*Biyobelirteç*”, Biyobelirteç Tanımları Çalışma Grubu (Biomarkers Definitions Working Group) tarafından, “*Normal biyolojik süreçlerin, patojenik süreçlerin veya terapötik müdahaleler dâhil bir maruziyete veya müdahaleye verilen biyolojik tepkilerin bir göstergesi olarak ölçülen, tanımlanmış bir özellik*” olarak tanımlanmaktadır [20,21]. Biyobelirteçler, PEE tanısı için de büyük umutlar vadetmektedir [4]. Son yıllarda PEE tanısına yardımcı olabilmesi amacıyla, serum ve sinoviyal sıvıdan bakılan onlarca biyobelirteç çalışılmıştır. ESH ve CRP, PEE literatüründe en yaygın olarak yayınlanan serum biyobelirteçleridir [15]. Bununla birlikte, her geçen gün yeni biyobelirteçler üzerine araştırmalar yapılmakta olup, serum D-dimer ile sinoviyal lökosit esteraz ve alfa-defensin, bu araştırmalar sonrasında güncel tanı kriterleri arasına dâhil edilmiştir [6]. Alfa-defensin için, aynı zamanda, 10 dakika içinde sonuç veren ticari bir test sistemi de geliştirilmiştir [22]. Bunlarla birlikte konvansiyonel inflamatuvar belirteçlerin (ESH, CRP) ötesinde yeni biyobelirteç arayışları devam etmektedir.

α_1 -antitripsin (AAT) veya diğer adıyla α_1 proteinaz inhibitörü ile α_1 -asit glikoprotein (AGP) veya diğer adıyla orosomukoid (ORM), çok eski yıllardan beri bilinen pozitif akut faz proteinleridir. Uyarı sonrası, plazma konsantrasyonları genellikle 2 ila 4 kat artmaktadır [23]. Çeşitli çalışmalar, AAT’nin sepsis ile non-enfeksiyöz kaynaklı sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (Systemic Inflammatory Response Syndrome – SIRS) ayrımında bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini vurgulamıştır [24,25]. Benzer şekilde, Xiao ve ark. [26] tarafından yapılan bir başka çalışmada, serum AGP düzeylerinin sepsisi SIRS’tan ayırt etmede ve sepsisin ciddiyetini izlemede değerli bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir.

Bu biyobelirteçlere, PEE zemininde bakıldığında ise, çok sınırlı sayıda çalışma [27–29] gözlenmiş olup, hak ettikleri ilginin verilmediğini düşünmekteyiz.

Tarafımızca bu belirteçlerin PEE tanı ve izleminde yeri olabileceği ve araştırmamızın sonuçlarına göre tanı kriterleri arasına girebilme, enfeksiyon ile non-enfeksiyöz inflamasyon ayırımında ve reimplantasyon zamanlaması hakkında yol gösterebilme ve dolayısıyla hem tanıya yardımcı olma hem de tedaviyi yönlendirebilme potansiyelleri olabileceği öngörülmüştür.

Tüm bunlar doğrultusunda, çalışmamızın ana amacı, diz ve kalça artroplastisi sonrası gelişen PEE'nin tanı ve izleminde, serum ve sinoviyal sıvıdan bakılan AAT ve AGP düzeylerinin önemini ve kullanım potansiyelini ortaya çıkarmaktır. Bunun için 1) *“ICM 2018 PEE Tanı Kriterleri”* altın standart olarak kabul edildiğinde ve ICM kriterleri ile bir sonuca varmayan hastalar en az bir yıllık takip sonuçlarına göre gruplandırıldığında, aseptik ve enfekte hasta gruplarında, serum ve sinoviyal sıvı AAT ve AGP için gruplar arası farklılıklar değerlendirilerek, istatistiksel olarak anlamlı farklılık olan gruplarda bu belirteçler için ROC (Receiver Operating Characteristic – İşlem Karakteristiği) eğrisi analizi ve AUC (Area Under the Curve – Eğri Altında Kalan Alan) değerlendirmeleri ile en uygun eşik değerler belirlenmeye çalışılacak ve bu biyobelirteçlerin, bu eşik değerlere göre PEE tanısındaki tanısal parametreleri (duyarlılık ve özgüllükleri, negatif ve pozitif prediktif değerleri ile doğrulukları) belirlenecektir. 2) Bu biyobelirteçlerin ikinci aşama reimplantasyonun ideal zamanlaması için yol gösterici olup olamayacakları ve 3) PEE tanısında kafa karıştırıcı faktörler olarak karşımıza çıkabilen, eklemleri tutan inflamatuvar durum ya da başka bir odakta enfeksiyon varlığında ayırt edicilikleri değerlendirilecektir.

Çalışmamızın ikincil amaçları ise, 1) ESH, serum CRP, WBC (Beyaz Kan Hücresi) sayıları, PMNL (Polimorf Nüveli Lökosit) yüzdeleri, transferrin, ferritin, prokalsitonin, 25-OH Vitamin D ve albümin ile plazma fibrinojen ve D-dimer seviyelerinin aseptik ve enfekte gruplar arasındaki farklılıklarını değerlendirilmek, farklılık olan parametreler için ROC eğrisi analizi ile, AUC değerlerini hesaplayarak AAT ve AGP'nin AUC değerleri ile karşılaştırmak, 2) Serum ve sinoviyal sıvı AAT ve AGP değerlerinin birbirleriyle olan korelasyonlarını değerlendirmek ve 3) çalışmamızda değerlendirilecek olan diğer serum ve plazma parametreleri ile serum ve sinoviyal sıvı AAT ve AGP değerlerinin korelasyonunu değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

Total eklem replasmanı, özellikle de kalça ve diz, dünya çapındaki en başarılı cerrahi müdahalelerden biridir [1]. Ancak yine de zaman zaman karşımıza komplikasyonlar çıkabilmektedir. PEE, mekanik gevşemeden daha az sıklıkta ortaya çıksa da, protezle ilişkili komplikasyonların en yıkıcısı olarak kabul edilir; ciddi bir ekonomik yük oluşturmakla birlikte, daha uzun hastanede yatış süreleri, tekrarlanan cerrahi müdahale gereksinimleri, daha yüksek komplikasyon oranlarıyla ilişkilidir ve hatta etkilenen uzvun kısalması ve kalıcı deformitesiyle sonuçlanan implantın kesin kaybına dahi yol açabilir [30–34]. Ayrıca, PEE için uygulanan revizyon artroplastisi, aseptik başarısızlıklar için uygulanan revizyon artroplastisine kıyasla mortalitede beş kat artışla ilişkilendirilmiştir [35].

2.1. İnsidans

Dünya çapında günden güne daha fazla artroplasti vakası gerçekleştirilmekte ve dolayısıyla PEE prevalansı da artmaktadır [36,37]. PEE'nin göreceli insidansı, total kalça artroplastileri ve total diz artroplastilerinin % 2,0 ila % 2,4'ü arasında değişmektedir [31]. Bununla birlikte, PEE vakalarının yaklaşık %30'u kültür negatif olduğundan ve bir enfeksiyon olarak bildirilmeyebileceğinden, PEE insidansı tahmin edildiğinden daha yüksek olabilir [37]. PEE, total diz artroplastisinde en sık, total kalça artroplastisinde ise üçüncü en sık başarısızlık nedenidir ve tüm diz ve kalça revizyonlarının sırasıyla %25,2'sinin ve %14,8'inin nedenidir [2,3].

2.2. Etiyoloji

Artroplasti sonrası enfeksiyonun etiyolojisi endojen veya eksojen kaynaklı olabilir. İndeks eklem artroplastisi sırasındaki bir kontaminasyon, ameliyat sonrası hemen devam eden bir enfeksiyon olarak veya daha sonra yavaş seyirli bir enfeksiyon olarak karşımıza çıkabilir. Akut prezantasyonlu geç enfeksiyonlar genellikle oral veya üriner kaynaklar gibi diğer enfeksiyon odaklarından hematogen yayılımla gerçekleşir. Enfeksiyonlar ayrıca, eklem çevresindeki lokalize apseler gibi komşu kaynaklardan yayılabilir veya sistemik sepsisin bir sonucu olarak ya da önceden septik bir eklem ortamında da ortaya çıkabilir [37].

Kalça ve diz PEE vakalarında, ağırlıklı olarak *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis* olmak üzere, gram pozitif bakteriler baskındır [38,39]. Stafilkoklar (*S. aureus* ve *koagülaz negatif stafilkok türleri*), kalça ve diz PEE vakalarının yarısından fazlasını oluşturur [34,39,40]. *S. aureus* enfeksiyonu özellikle romatoid artritli hastalarda yaygındır [41]. *Streptokoklar* ve *enterokoklar* birlikte, vakaların yaklaşık %10'unu oluşturur [39]. Diğer bakteri ve mantarlar ise vakaların geri kalanına neden olurlar [42,43].

2.3. Risk Faktörleri

Hastaların PEE riskini değerlendirmeye yönelik çok sayıda çalışma yapılmış ve birçok risk faktörü belirtilmiştir. Görünürde, enfeksiyon için hiçbir risk faktörü olmayan hastalarda da PEE gelişebilmesine rağmen, PEE gelişen hastaların çoğunda tanımlanabilir risk faktörleri mevcuttur. PEE için risk faktörleri; konakla ilişkili risk faktörleri, cerrahi risk faktörleri ve postoperatif dönemdeki risk faktörleri olarak sınıflandırılabilir. Konakla ilişkili risk faktörleri ayrıca, modifiye edilebilir ve edilemez risk faktörleri olarak ayrılabilir. PEE için çeşitli risk faktörleri **Tablo 2.1**'de verilmiştir [7,37,44,45].

Tan ve ark. [46] PEE gelişiminde demografik, cerrahi ve hastaya özgü faktörlerin görelî etkisini belirleyerek, PEE için yenilikçi ve dijital bir risk hesaplayıcısı geliştirmiştir. Bu hesaplayıcıya göre; demografik faktörler yaş, etnik köken, beden kitle indeksi, cinsiyet ve sağlık sigortasını içerirken, cerrahi faktörler ilgili eklem yeri ve birincil veya revizyon cerrahi müdahale dâhil olmak üzere önceki prosedürlerin geçmişini içermektedir. Hastaya özgü faktörler, tüm majör komorbiditeleri içermektedir. Kümülatif nokta değerleri ve karşılık gelen tahmini PEE oranları vaka bazında belirlenebilir. Bu paradigma, en önemli hastaya özgü PEE risk faktörlerinin uyuşturucu kullanımı, HIV (Human Immunodeficiency Virus – İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü) pozitifliği, majör koagülopati varlığı, renal hastalık, konjestif kalp yetmezliği, psikoz, romatolojik hastalık, diyabet, yetersiz beslenme, karaciğer hastalığı, sigara ve yüksek beden kitle indeksi olduğunu göstermektedir [44].

Tablo 2.1. PEE Risk Faktörleri

Konakla İlişkili Risk Faktörleri			Cerrahi Risk Faktörleri	Postoperatif Dönemdeki Risk Faktörleri
Modifiye Edilebilir		Modifiye Edilemez		
Aktif Enfeksiyon	Eklem İçi Steroid/ Viskosuplement Enjeksiyonu	Yaş	Uzamış Cerrahi Süre	Kan Transfüzyonu
Alkolizm	Malnütrisyon	ASA>2	Bilateral Artroplasti	Yüksek Kan Şekeri Değişkenliği
Kardiyovasküler Hastalık	Nazal MRSA Kolonizasyonu	Bariyatrik Cerrahi	Cerrahi Bölge Tıraşı	Uzamış Yatış Süresi
Böbrek Hastalığı	Obezite	Kronik Antikoagülasyon	Perioperatif Antibiyotikler	
KOAH	Periferik Damar Hastalığı	Cinsiyet	Perioperatif Antibiyotik Zamanlaması	
Pıhtılaşma Bozuklukları	Psikoz	Hemipleji/Parapleji	Cerrahi Bölge Cilt Dekolonizasyonu	
Depresyon	Romatoid Artrit	HBV	Eklem İçi Yıkama	
Diabetes Mellitus	Cilt Kolonizasyonu (MRSA/MSSA)	Osteonekroz	Fibrinolitik Ajanlar	
Madde Bağımlılığı	Sigara İçiciliği	Önceki Eklem Cerrahisi	Yara Kapatma	
Kırılganlık (Frailty)	Tedavi Edilmemiş HCV	Önceki Eklem Enfeksiyonu	İmplant Yüzeyleri	
HIV/AIDS	Anemi	Önceki Enfeksiyon	Lokal Antibiyotik Uygulanması	
İmmünsüpresyon		Organ Nakli		
		Malignite		

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; HIV/AIDS: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü/Edinsel Bağışıklık Yetmezliği Sendromu; MRSA: Metisilin Dirençli Staphylococcus aureus; MSSA: Metisilin Duyarlı Staphylococcus aureus; HCV: Hepatit C Virüsü; ASA: Amerikan Anestezi Derneği; HBV: Hepatit B Virüsü

2.4. Periprostetik Eklem Enfeksiyonu Tanısı

PEE'yi önleme, PEE zemininde en etkili strateji olmasına rağmen, net ve zamanında bir PEE tanısı elde etmek, başarı ve kesin tedaviyi yönlendirmek için kritik olmaya devam etmektedir [47]. PEE tanısı için çok çeşitli testler, kılavuzlar ve tanı kriterleri olmasına rağmen; tanı, hekimler için oldukça zorlu bir süreç olabilmektedir. Bununla birlikte, ağırlı bir eklem artroplastisinin yönetiminde, protezin septik ve aseptik başarısızlığını ayırt etme yeteneği çok önemlidir; çünkü PEE tedavisi, enfeksiyona neden olan organizmayı/organizmaları yok etmeyi amaçlayan benzersiz cerrahi stratejiler gerektirir [48]. Dolayısıyla PEE'nin doğru ve zamanında teşhisi, bu potansiyel olarak katastrofik komplikasyonun yönetimi ve sonucu üzerinde derin bir etkiye sahip olduğu için çok değerlidir [49].

Son yıllarda PEE'nin multidisipliner tedavisindeki önemli ilerlemelere rağmen, “altın standart” bir tanı testi henüz geliştirilmemiştir [49]. Ayrıntılı bir klinik öykü, risk değerlendirmesi ve fizik muayeneye ek olarak, klinisyenler PEE'yi teşhis etmek için serolojik, mikrobiyolojik, histolojik, moleküler ve radyolojik araştırmaların bir kombinasyonunu kullanmak zorundadır.

PEE değerlendirmesindeki temel noktalar aşağıdaki şekilde gruplandırılabilir:

1. Hikâye ve Fizik Muayene
2. Periferik Kan Testleri
3. Görüntüleme Yöntemleri
4. Sinoviyal Sıvı Analizi
5. Mikrobiyolojik Değerlendirme
6. İntraoperatif Değerlendirme
7. Moleküler Tanı ve Teknikler
8. PEE Tanısındaki Diğer Güncel Teknikler
9. PEE Tanı Kriterleri
10. İkinci Aşama Revizyon Artroplastisi Öncesi Değerlendirme

2.4.1. Hikâye ve Fizik Muayene

Laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler ile elimizde bulunan çok çeşitli testler, PEE tanısını kolaylaştırmış olsa da klinik şüphe ile kapsamlı hikâye ve fizik muayene, değerlendirmenin ilk, temel ve en önemli basamağı olarak kalmaya devam etmektedir [5,50,51].

Kapsamlı bir hikâye ilk basamaktır ve genellikle bize önemli ipuçları vermekte, PEE için şüphemizi artırabilmekte ve isteyeceğimiz testler konusunda bizi yönlendirebilmektedir. Öncelikle, hastanın demografik bilgileri, primer artroplasti için alta yatan durum (osteoartrit, romatoid artrit, osteonekroz, posttravmatik artrit, kalça kırığı vb.), mevcut implant ve protezleri, geçirilen cerrahi sayısı ve tarihleri, hastanın mevcut şikâyeti [5] gibi genel bilgilerin ardından, hastada PEE gelişimi için bilinen bir risk faktörü olup olmadığı değerlendirilmelidir [50]. Bu risk faktörleri, ileri yaş, ileri aşamada bir HIV enfeksiyonu, daha önceki bir enfeksiyon hikâyesi, diyabet, sigara içiciliği, obezite, malnütrisyon, romatoid ve psöriyatik artrit ve diğer medikal komorbiditeler olabilir [33,34,38,50]. Hikâyede ayrıca diğer cerrahiler veya dişle ilgili girişimler gibi bakteriyemik olaylar da değerlendirilmeli ve not edilmelidir [50]. Genitoüriner, respiratuar, kardiyak, gastrointestinal, kutanöz ve kandaki enfeksiyonlar gibi vücudun başka bir yerinde, bir enfeksiyon veya inflamatuvar sürecin varlığında da PEE riski artmaktadır [37]. Ayrıca ilk ameliyat sırasında uzamış ameliyat süresi, aşırı ve uzamış yara drenajı veya yara iyileşme sorunları, kan transfüzyonu ihtiyacı, ameliyat sırasında ek antibiyotik kullanımını gibi risk faktörü olabilecek olayların tespit edilmesi de önemlidir [50]. Erken implant gevşemesi (<5 yıl) ve erken osteoliz (<5 yıl) de PEE şüphemizi artırmaktadır [51].

Ağrı, periprostetik eklem enfeksiyonunda en sık görülen semptomdur ve %42-100 oranlarında bildirilmektedir [52]. Ağrılı bir eklem artroplastisi ile başvuran her hasta, aksi ispat edilene kadar enfekte kabul edilmelidir, çünkü enfekte ve aseptik hastaların tedavileri büyük farklılıklar göstermektedir [9,50,51]. PEE’de ağrı bazen tek semptom olabilir ve diğer fizik muayene bulguları normal gözlemlenebilir [53]. Ağrının başlangıç zamanı (cerrahiden itibaren hep olup olmaması, arada ağrısız bir dönem olup olmaması), ağrının ciddiyeti ve karakteri, yayılımı, ağrıyı artıran ve azaltan sebepler sorgulanmalıdır [5,50]. Klinik öyküde lomber omurga gibi diğer yansıyan ağrı kaynaklarını ekarte etmek amacıyla ağrının yeri de sorgulanmalıdır [50].

Fizik muayenede; eklem görünümüne, eklem üzerindeki ciltte selülit, akıntı ve sinüs traktı varlığına, ısı artışı, şişlik, eritem ve yara iyileşme problemlerine dikkat edilmeli, eklem hareket açıklığı ile hastanın ilgili eklem üzerine yük verip veremediği değerlendirilmelidir [9,50]. Ayrıca komşu eklemlerin ve omurganın muayenesi de yapılmalı ve potansiyel yansıyan ağrı kaynakları dışlanmalıdır [50]. Klinik belirti ve bulgular, akut belirtiler (şiddetli ağrı, yüksek ateş, lokalize ısı artışı, kızarıklık ve yara yeri akıntısı) ve kronik belirtiler (ilerleyici ağrı, ciltte fistül oluşumu ve ateş olmadan pürülan sekresyonların drenajı) olarak ikiye ayrılabilir [38]. Fizik muayenede ayrıca, hastanın vücut ısısı, nabızı, kan basıncı ve solunum hızı gibi vital belirtileri ölçülmeli ve not edilmelidir [54]. *ICM 2018* ve *EBJIS 2021* PEE tanı kriterlerine göre, cilt yüzeyinden implanta kadar uzanan bir sinüs traktının varlığı PEE için tanısaldır [7,8]. Dolayısıyla, böyle bir durumda, PEE tanısı yalnızca fizik muayene ile bile konulabilir.

2.4.2. Periferik Kan Testleri

Periferik kan testleri ile, vücudun altında yatan inflamatuvar/enfektif sürece verdiği tepkinin nicel olarak ölçülmesi amaçlanır ve bunun için gittikçe artan sayıda daha spesifik antimikrobiyal proteinler ve proinflamatuvar sitokinler kullanılmaya başlanmıştır [29]. Periferik kan belirteçlerinin, sinoviyal sıvı belirteçlerine göre avantajları; daha az invaziv, daha az maliyetli ve kolay ulaşılabilir olmaları ile iyatrojenik eklem enfeksiyonu riski olmadan ardışık ölçümlere izin vermeleridir [29]. Seri serum ölçümleri, enfeksiyonun ve tedaviye yanıtın izlenmesine izin vermekte ve iki aşamalı revizyon cerrahisinde reimplantasyonun zamanlaması açısından yol gösterebilmektedir [49]. Bunlarla birlikte, tüm periferik kan belirteçlerinin önemli bir zayıflığı olan, sistemik inflamasyon veya başka bölgelerdeki enfeksiyonlar gibi kafa karıştırıcı durumlardan etkilenebilme ihtimalleri göz önünde bulundurulmalıdır [54]. Bu sistemik dezavantajlarına ek olarak, özellikle lokalize ve düşük virülanslı patojenlerle enfeksiyon durumlarında bazı periferik kan belirteçlerinin düzeylerinde artış olmayabileceği de akılda tutulmalıdır [55]. Periferik kan belirteçleri, sistemik parametreler olmaları ve özgüllüklerinin düşük olması nedeniyle, sinoviyal sıvı analizi, derin doku örneklerinin mikrobiyolojisi ve histolojisi ile sonikasyon sıvısı analizi gibi daha özgül tanısal test yöntemleriyle tamamlanmalıdır [56]. Bu kısıtlılıklarına rağmen periferik kan testleri, PEE şüphesi olan hastalarda ilk

değerlendirme için kullanışlı tarama araçları olarak karşımıza çıkmaktadır [50]. Literatürde yaygın olarak çalışılan periferik kan testleri; CRP, ESH, beyaz kan hücresi sayımı, D-dimer, interlökin-6 ve prokalsitonindir. *ICM 2018 PEE tanı kriterleri* tarafından önerilenler ise CRP, D-dimer ve ESH'dir [7].

2.4.2.1. C-Reaktif Protein ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı

İlk olarak 1897'de Dr. Edmund Faustyn Biernacki tarafından tanımlanan eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) [57], eritrositlerin antikoagüle edilmiş kan örneğinde, bir saatlik bir süre boyunca çökme miktarını gösterir ve milimetre/saat (mm/sa) cinsinden ölçülür [58]. Eritrositlerin zarları negatif yüklüdür; bu nedenle, bu hücreler birbirlerini itme eğilimindedir [58]. Bununla birlikte, pozitif yüklü akut faz proteinlerinin, yani fibrinojen ve immünglobulinlerin varlığı, eritrositlerin agregasyonunu, dolayısıyla ESH'yi artırır [58]. Artmış bir ESH; enfeksiyon dışında, inflamasyon ve inflamatuvar artrit, sistemik otoimmün hastalıklar, travma, enfarktüs ve tümör gibi çok çeşitli tıbbî durumlarda da karşımıza çıkabilir [58]. Ayrıca ileri yaş, anemi, gebelik, ilaçlar ve obezite gibi durumlar da ESH yüksekliğine neden olabilir [59]. Normal ESH değeri genellikle erkeklerde yaşı 2'ye bölünmesiyle, kadınlarda (yaş+10)'un 2'ye bölünmesiyle hesaplanır [59]. ESH, komplike olmayan eklem artroplastisini takiben artarak ameliyattan 5 ila 7 gün sonra zirveye ulaşır ve ardından 3 ila 12 ay içinde yavaşça ameliyat öncesi seviyelerine geri döner [60].

C-reaktif protein (CRP), 1930'da Tillet ve Francis tarafından pnömokokal pnömonili hastalarda keşfedilen pentamerik bir proteindir [61]. Tillet ve Francis, bu tür hastalarda, bu proteinin *Streptococcus pneumoniae* hücre duvarının C-polisakkaritiyle etkileşime girdiğini fark ederek C-reaktif protein terimini kullanmıştır [61]. CRP, pentaksin ailesinin bir üyesi olan spesifik olmayan bir akut faz proteindir ve doğuştan gelen bağışıklık sisteminin ayrılmaz bir parçasıdır. CRP; IL-6 (İnterlökin-6), IL-1, TGF- β (Transforming Growth Factor- β – Dönüştürücü Büyüme Faktörü- β) ve TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α – Tümör Nekroz Faktörü- α) gibi inflamatuvar sitokinlere yanıt olarak başlıca karaciğerde sentezlenir [58]. Sağlıklı bireylerde, CRP düzeyi genellikle 2 mg/L'nin altındadır ancak 10 mg/L'ye kadar çıkabilir [59]; yaş, cinsiyet ve ırka göre hafif farklılıklar gösterebilir [62]. PEE için, ESH değerlerine göre biraz daha duyarlı ve özgül olsa da [60], CRP değerleri de enfeksiyona ek olarak,

inflamasyon, otoimmün sistemik hastalıklar, romatizmal hastalıklar, doku yaralanması, nekroz, tümör, sigara içme durumu ve obezite gibi pek çok faktörden etkilenebilmektedir [58]. CRP yaklaşık 19 saatlik bir yarı ömre sahiptir; cerrahiden 12-24 saat sonra yükselmeye başlar ve 2-3 gün içinde pik yaparak yaklaşık 3 hafta içinde normal değerlerine geri döner [59,60,62].

ESH ve CRP, PEE literatüründe en yaygın olarak yayınlanan ve çalışılan serum biyobelirteçleridir [15]. Mükemmel olmamalarına rağmen, ucuz, yaygın olarak bulunabilen, invaziv olmayan ve düşük karmaşıklıkta testler olmaları nedeniyle, genellikle birinci basamak tarama testleri olarak PEE'nin rutin değerlendirmesinde kullanılmaktadır [63]. Ayrıca bu testlerin tekrarlayan ardışık kullanımları, tedaviye yanıtın takip edilmesi ve değerlendirilmesi açısından da önemli olabilir [37]; bununla birlikte, çeşitli çalışmalar, ESH ve CRP'nin, PEE için revizyon cerrahisini takiben enfeksiyonun persistansını doğru bir şekilde tahmin edemediğini ve reimplantasyonun ideal zamanlamasını belirlemeye yardımcı olmak için kullanılamayacağını belirtmektedir [17,64,65].

CRP, hem *EBJIS 2021* tanı kriterleri, hem de *ICM 2018* tanı kriterleri tarafından, PEE tanısına yardımcı bir periferik kan testi olarak önerilirken; ESH, yalnızca ICM tarafından, kronik dönem PEE tanısı için bir minör kriter olarak önerilmiştir.

“*ICM 2018 PEE Tanı Kriterleri*”nde PEE tanısı için, akut enfeksiyonda ESH'nin bir rolü olmadığı belirtilerek, CRP için >100 mg/L bir eşik değeri; kronik enfeksiyonda ise, ESH için >30 mm/saat ve CRP için >10 mg/L eşik değerleri önerilmiştir [7]. Bir meta-analizde, ESH ve CRP için sırasıyla %75 ve %88'lik bir havuzlanmış duyarlılık ile %70 ve %74'lük bir havuzlanmış özgüllük gösterilmiştir [60]. Daha yüksek doğrulukta sonuçlar verebildiği için, ESH ve CRP'nin birlikte kullanımı önerilmektedir [66,67]. Bu iki test birlikte kullanıldığında %96'lık bir duyarlılığa sahiptir; ayrıca her iki testin de negatif olması, PEE'yi ekarte etmede son derece iyi bir negatif prediktif değere sahiptir ve bu durumda enfeksiyon olasılığı çok düşüktür [68–70]. Ancak, özellikle düşük virülanslı patojenler (örn; *koagülaz-negatif stafilokoklar*, *Propionibacterium acnes*, *Candida*, *Corynebacterium*, *mikobakteriler*) ile enfeksiyonlarda, daha önceki antibiyotik kullanımı durumlarında ve

immünsüpresyon durumlarında, ne CRP'nin ne de ESH'nin artmayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır [69,71]. PEE'lerin %4'ünde hem ESH hem de CRP negatif olabilmektedir [69]. ESH ve CRP'nin büyük bir kısıtlılığı, iki testin de düşük özgüllüğüdür [63]; ancak yine de, her iki testte de pozitif sonuçlar özgül olmamakla birlikte PEE şüphesini artırır [51].

2.4.2.2. Beyaz Kan Hücresi Sayımı

Beyaz kan hücresi (White Blood Cell – WBC) sayımı tipik olarak rutin kan analizinin bir parçasıdır; ancak bir PEE göstergesi olarak kullanımı, lökositozun önemli olabileceği bakteriyemi ile ilişkili akut hematojen PEE dışında, %87'lik özgüllüğüne rağmen, düşük duyarlılığı (%45) nedeniyle çok kısıtlıdır ve PEE'nin değerlendirilmesinde nadiren yardımcı olduğu için rutin olarak kullanılması önerilmez [60,63,72].

2.4.2.3. D-Dimer

D-dimer, fibrin pıhtısının plazmin tarafından parçalanmasının ardından kana salınan bir fibrin bozunma ürünüdür. D-dimer, venöz tromboembolizm tanısı için tarama algoritmasına yardımcı olan spesifik olmayan bir periferik kan belirteci olsa da, inflamasyon ve enfeksiyon varlığında da yükselebilir [56,73–75] ve son zamanlarda PEE tanısı ve reimplantasyonun zamanlaması için bir biyobelirteç olarak umut vadetmektedir [65]. Serum D-dimer için optimal eşik değerin 850 ng/mL olarak hesaplandığı bir çalışmada, D-dimer, %89 duyarlılık ve %93 özgüllük ile hem ESH hem de serum CRP'den daha iyi performans göstermiştir [65]. D-dimer'in, eklem artroplastisinden sonra erken postoperatif dönemde, ESH ve CRP'den daha hızlı yükselip alçaldığı gözlenmiştir [76]. Postoperatif 5. günde pik yapan ESH ve postoperatif 2 ila 3. gün arasında pik yapan serum CRP'nin aksine, D-dimer seviyeleri genellikle postoperatif 1. günde pik yapmakta, 2. günde bazal seviyelerine düşmekte ve ilginç bir şekilde, postoperatif 2. haftada ikinci bir zirveye ulaşmakta ve 6. haftada tekrar normale yakın seviyelerine düşmektedir [77].

“ICM 2018 PEE Tanı Kriterleri” de serum D-dimer'i minör kriterleri arasına dâhil etmiş ve kronik dönem için >860 ng/mL'lik bir eşik değeri önermiştir [7]. Ancak, bu ortak görüş toplantısında, serum D-dimer gibi yeni belirteçlerin yeterince

çalışılmamış olduğu; yeni belirteçleri analiz etmek ve bunları PEE tanımına dâhil etmek için yeterli veriye sahip olunmasına rağmen, PEE tanısındaki rollerini daha fazla doğrulamak için, daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu; ve ayrıca, akut PEE teşhisindeki rollerinin ve eşik değerlerinin hâlâ bilinmediği vurgulanmıştır [7].

2.4.2.4. İnterlökin-6

IL-6 (İnterlökin-6); monositler, makrofajlar, fibroblastlar ve T2 lenfositler gibi farklı bağışıklık hücreleri tarafından salgılanan [54], akut faz proteinlerini regüle eden bir proinflamatuvar sitokindir [71]. Hepatositlerde CRP sentezini ve salınımını tetiklediğinden [78], enfeksiyona CRP'den çok daha hızlı tepki verebilir [54] ve dolayısıyla PEE tespiti için daha hızlı ve daha hassas bir belirteç olabilir [79]. Ayrıca, serum IL-6 seviyeleri, komplikasyonsuz artroplasti ameliyatından sonra 2 ila 3 gün içinde zirveye ulaşarak 5 ila 7 gün içinde normal seviyelerine döner [29]; dolayısıyla PEE'nin erken bir göstergesi olarak kullanılabilme potansiyeline sahiptir.

Berberi ve ark. [60] yaptıkları sistematik derleme ve meta-analizde, IL-6 için havuzlanmış duyarlılığı ve özgüllüğü, sırasıyla %97 ve %91 olarak saptamışlardır. Ayrıca Elgeidi ve arkadaşlarının [80] yaptıkları çalışmada, IL-6'nın PEE tanısında, serum CRP değeri ile birlikte kombine kullanımı çok iyi sonuçlar sağlamıştır (duyarlılık %100, özgüllük %99, doğruluk %97,5).

Ancak bu teorik avantajlarına rağmen, literatürde tutarlı verilerin olmaması, diğer inflamatuvar belirteçlerden daha az ulaşılabilir olması ve daha pahalı olması nedeniyle, IL-6 testi, şu anda standart klinik uygulamanın bir parçası değildir [81]. PEE tanısında IL-6'nın tanısal değerini aydınlatmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır [56].

2.4.2.5. Prokalsitonin

Kalsitoninin, 116 amino asitlik pro-hormonu olan prokalsitonin (PCT), normal şartlarda tiroid bezinin C hücrelerinde sentezlenir ve ilk olarak 1970'lerde tanımlanmıştır [82,83]. PCT'nin serum konsantrasyonları normalde <0,05 ng/mL'dir [59]. PCT, enfeksiyöz koşullarda, bakteriyel lipopolisakkarit tarafından uyarılarak, makrofajlar ve karaciğer kaynaklı monositik hücreler tarafından üretilir ve kısa bir sürede pik seviyelerine ulaşır [4,58,84]. Bu nedenle PCT'nin, bakteriyel eklem

enfeksiyonlarını ve diğer inflamasyon nedenlerini ayırt etmek için yararlı bir araç olabileceği düşünülmüştür [4,54]. Ancak yapılan çalışmalarda PCT, yüksek özgüllüğüne (%98) rağmen, düşük bir duyarlılık (%33) göstermiştir [85]. CRP ile kombine şekilde bakıldığında ise, %83 duyarlılığa ve %83 özgüllüğe sahiptir [86]. Literatürde PCT'nin PEE'de kullanımıyla ilgili çelişkili sonuçlar bulunmakla birlikte [86], Shen ve ark., PCT'nin bir enfeksiyonu dışlama aracı olarak değil de enfeksiyonu onaylayıcı bir kriter olarak kullanılabileceğini belirtmiştir [87].

2.4.2.6. Diğer Periferik Kan Testleri

Yukarıda bahsedilen periferik kan testleri dışında, güncel literatürde, PEE tanısına yol gösterebilecek, serum ve/veya plazmadan bakılabilen birçok potansiyel biyobelirteç araştırılmış ve bildirilmiştir. Bu biyobelirteçlerden bazıları şunlardır:

- Çeşitli interlekinler (IL-1 β , IL-4, IL17A) [1]
- İnterferon- γ (IFN- γ), Tümör Nekroz Faktörü- α (TNF- α) [1,85,86]
- İnsan β -Defensinleri (Human β -Defensin – HBD) 2 ve 3 [1]
- Katelisidin LL-37 [1]
- Çözünür Hücreler Arası Adezin Molekülü-1 (Soluble Intercellular Adhesin Molecule-1 – sICAM-1) [88,89]
- Lipopolisakkarit Bağlayıcı Protein (Lipopolysaccharide Binding Protein – LBP) [90,91]
- Çeşitli Toll-Benzeri Reseptörler (Toll-Like Receptors - TLR) – TLR 1, TLR 6 [92]
- Serum Fibrinojeni [93–97]
- Kalprotektin [98]
- Albümin, Globulin, Albümin/Globulin Oranı (Albumin/Globulin Ratio – AGR) ve CRP/AGR Oranı [99–101]
- Platelet Sayımı (Platelet Count – PC), Ortalama Platelet Hacmi (Mean Platelet Volume – mPV), PC/mPV Oranı, Nötrofil Diferansiyeli (%), Monosit/Lenfosit Oranı (Monocyte-to-Lymphocyte Ratio – MLR),

Nötrofil/Lenfosit Oranı (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio – NLR), Platelet/Lenfosit Oranı (Platelet-to-Lymphocyte Ratio – PLR) [56,102–106]

2.4.3. Görüntüleme Yöntemleri

Görüntüleme testleri, PEE tanısı için genellikle düşük özgüllük göstermektedir ve bu nedenle en büyük faydaları, PEE tanısını desteklemekten ziyade, artroplasti başarısızlığının diğer enfeksiyöz olmayan nedenlerini ekarte etmektir [29]. Bileşenlerin gevşemesini kanıtlamak için gerekli olan radyografiler, mekanik komplikasyonları ve aşınmayı dışlamak için kullanılabilir de, klinik ve laboratuvar bulgularının, çoğunlukla radyolojik bulgulardan daha önce ortaya çıkması nedeniyle, tipik radyolojik enfeksiyon belirtileri nadirdir [71].

2.4.3.1. Direkt Radyografi

Kronik ağrıya neden olabilecek durumları ekarte edebileceğinden, düşük duyarlılığı ve özgüllüğüne rağmen, ağırlı eklem artroplastisi olan ve PEE şüphesi olan tüm hastalarda, direkt radyografiler rutin olarak çekilmelidir [38,107]. Direkt radyografiler, özellikle hastanın önceki filmleriyle karşılaştırıldığında yararlıdır [51].

PEE’de sık görülen radyografik bulgular şunlardır:

- Fokal Osteoliz [38] [Kemik-protez veya kemik-çimento arayüzünde genişlemiş bir radyolusensi bandı (>2 mm)]
 - Özellikle sağlam bir geçmişe sahip olduğu bilinen implantlarla, iyi yapılmış bir rekonstrüksiyonda, ilk beş yıl içindeki osteoliz belirtileri enfeksiyon şüphesi uyandırılmalıdır [51].
 - Bununla birlikte, direkt radyografilerin kemik kaybını saptama duyarlılığının düşük olduğu ve fark edilebilir miktarda kemik rezorpsiyonunun gelişmesinin aylar alabileceği akılda tutulmalıdır [50].
- Bileşenlerin Gevşemesi [108]
 - Tek bir radyografiye dayanarak septik ve aseptik gevşeme arasında ayırım yapmak genellikle mümkün değildir. Karşılaştırma için önceki radyografilere ihtiyaç vardır [109–112].

- Aseptik gevşeme vakalarında yavaş ilerleyici bir gevşeme gözlenirken, enfeksiyöz gevşeme vakalarında bu gevşeme daha hızlı, daha agresif bir şekilde ve daha fazla kemik yıkımı ile gerçekleşir [108]. Bununla birlikte, yavaş bir şekilde gevşemeye yol açan subklinik enfeksiyon vakaları olabileceği de unutulmamalıdır [38].
- Fokal osteolizdekine benzer şekilde ilk beş yıl içindeki erken gevşeme de enfeksiyon lehinedir [51].
- Çimento Kırıkları [108]
- Subperiosteal Reaksiyon [108]

2.4.3.2. Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı Tomografi (BT) taraması da septik ve aseptik gevşemeyi ayırt etmede yardımcı olabilir. Bir periosteal reaksiyonun varlığı veya bir osteoliz alanına bitişik yumuşak doku birikimi, yüksek oranda enfeksiyonu düşündürür [113–115].

2.4.3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) rolü, metalik eklem protezlerinin neden olduğu artefaktlar nedeniyle sınırlıdır ve bu artefaktlar enfeksiyon bulgularını gizleyebilir [38,81]. MRG'de görülen artefaktları azaltmak için çeşitli teknikler mevcuttur [116], ancak bunlar genellikle protezin çevresinin yeterli şekilde değerlendirilmesini sağlamak için yeterli değildir [117–119].

2.4.3.4. Ultrasonografi

Ultrasonografi (USG), apse kavitelerinin veya sıvı koleksiyonlarının boyutunu, kapsamını ve yerini belirlemek için kullanılabilir [81]. “*Power Doppler Sonografi*” ise apse duvarındaki artmış damarlanmayı ve hiperemiyi gösterebilir [81]. USG, ağırlı bir artroplasti durumunda çeşitli tanısal ve terapötik müdahaleler için bir rehber işlevi görebilir ve potansiyel enfeksiyon bağlamında bölgesel sıvı koleksiyonları USG rehberliğinde aspire edilebilir [113]. Ancak, penetrasyon derinliğinin kısıtlı olması ve kemik patolojisini doğrudan gösterememesi nedeniyle mekanik bileşen gevşemesinin doğrudan değerlendirilmesinde kullanımı sınırlıdır [113].

2.4.3.5. Nükleer Görüntüleme Yöntemleri

PEE tanısına yardımcı olması amacıyla çeşitli nükleer görüntüleme yöntemleri de kullanılabilmektedir. *Teknesyum kullanılan üç fazlı kemik sintigrafisi*, yüksek duyarlılığa, ancak düşük özgülüğe sahiptir [38]. Yüksek uptake alanları, protez çevresindeki normal kemik büyümesini, aseptik ya da septik gevşemeyi temsil edebilir [38]. Ayrıca postoperatif dönemde de yalancı pozitif izotop uptake'ı meydana gelebilir [8], bu nedenle, üç fazlı kemik sintigrafisi, kalça artroplastisinden ancak iki yıl sonra ve diz artroplastisinden ancak beş yıl sonra güvenilirdir [120]. Bu durumlar göz önüne alındığında, negatif bir izotop taraması, yüksek negatif prediktif değere sahiptir ve böyle bir durumda enfeksiyon ihtimali uzaktır [8].

Florodeoksiglukoz kullanan pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET), literatürde %43 ila %92 [121–123] doğruluk oranıyla çok farklı sonuçlar sunmakta ve bu nedenle PEE değerlendirmesi için güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmemektedir [38]. Ayrıca, şu anda, PEE tanısında FDG-PET BT için standardize edilmiş bir yorumlama kriteri bulunmamaktadır [8].

İşaretli lökositlerin kullanıldığı sintigrafi [WBC (White Blood Cell) sintigrafisi] ise, eklem protezi enfeksiyonunu değerlendirmek için tercih edilen sintigrafik yöntemdir ve %90'ın üzerinde doğrulukla mükemmel sonuçlar sunar [38]. Nükleer görüntüleme için (özellikle WBC sintigrafisi için) geliştirilmiş protokoller, son zamanlarda, enfekte olmuş implantların daha iyi tanısal değerlendirmesine olanak sağlamıştır. Zamanla (üç ila dört saat ve 20 saat sonra) işaretli lökositlerin artan birikimi olarak tanımlanan pozitif bir WBC sintigrafisi, özellikle yalancı pozitif vaka sayısını azaltan kemik iliği sintigrafisi ile birlikte kullanıldığında, enfeksiyonu düşündürür [124,125]. Bu nükleer görüntüleme yöntemlerinden, *3 fazlı izotop kemik sintigrafisi* ve *WBC sintigrafisi*, tanıya yardımcı yöntemler olarak, güncel “*EBJIS 2021 PEE Tanı Kriterleri* [8]” içinde yer almaktadır.

Bunlarla birlikte, bu yöntemlerin klinik pratikte kullanılabilirliği düşüktür ve lökosit ve kemik taramaları, kolay ulaşılabilir olmamaları, zaman almaları, pahalı olmaları ve iyi alternatifleri olması nedeniyle rutin olarak önerilmemektedir [29,107].

2.4.4. Sinoviyal Sıvı Analizi

İlk tarama testleri dizisi (hikâye, fizik muayene, görüntüleme yöntemleri ve periferik kan testleri) PEE'yi düşündürüyorsa, bir sonraki adım tanısak eklem aspirasyonudur [107]. Periferik kan testlerine ek olarak, sinoviyal sıvı biyobelirteçleri de PEE tanısına yardımcı olabilir [54] ve son yıllarda bu belirteçlere artan bir ilgi mevcuttur [63]. PEE'ler esas olarak eklemle sınırlı enfeksiyonlar olduğundan, konakçı inflamatuvar yanıtının sistemik yanıtla kıyasla daha çok lokal olarak artması beklenebilir; bu nedenle, sinoviyal bazlı testler, özellikle sistemik inflamasyon gibi komorbiditeler durumunda PEE'yi saptamada, serum bazlı testlere göre daha hassas olabilir ve daha iyi performans gösterebilir [54,63,72]. Benzer şekilde sinoviyal sıvı biyobelirteçlerinin, eklemle ilgili olmayan diğer inflamatuvar durumlardan veya enfeksiyonlardan etkilenmemesi, onların özgüllüklerini artırır [63]. Ancak bu avantajlarına rağmen, sinoviyal sıvı biyobelirteçlerinin değerlendirilmesi, periferik kan biyobelirteçlerine göre daha invaziv toplama yöntemleri gerektirir; dahası, maliyeti ve iatrojenik enfeksiyon riskini artırır [29].

İatrojenik enfeksiyon riskini en aza indirmek için, aspirasyon sırasında, uygun steril tekniğe çok dikkat edilmelidir. Doğal cilt florasındaki *Staphylococcus epidermidis* gibi türler, PEE'nin sık nedenlerindendir ve ayrıca epidermal *S. epidermidis*'in eklem içine girmesi, yalnızca yalancı pozitif kültür sonuçlarına neden olmakla kalmaz, aynı zamanda iatrojenik PEE ile de sonuçlanabilir [126].

Eklem aspirasyonu (artrosentez), kalça artroplastisinde ve morbid obez veya bölgede aşırı skar dokusu bulunan diz artroplastisi vakalarında radyografik rehberlik gerektirebilir [126]. Yine de aspirasyon sırasında, iğnenin, prostetik kalça veya diz eklemi kapsülü içinde uygun anatomik yerleşimine rağmen, sıvı aspire edilemeyen “dry tap” durumlarıyla karşılaşabiliriz [126]. Eklem içinde aspire edilebilir sıvının olmaması, PEE'nin olmadığı anlamına gelmez [127]. Ali ve ark. [127] total kalça artroplastisinde (TKA) PEE'nin preoperatif tanısında eklem aspirasyonunun doğruluğunu değerlendirdikleri çalışmalarında, yapılan aspirasyonların %32'sinde “dry tap” veya yetersiz sıvı ile karşılaştıklarını ve enfekte ile aseptik TKA'lardan hemen hemen aynı miktarlarda sıvı aspire edebildiklerini belirtmiştir. Şüpheli eklemde herhangi bir sıvının aspire edilemediği bu durumlarda, eklem içine normal

salin enjekte edilerek, bunun eklem sıvısı kültürü için yeniden aspire edilebileceğini belirten çeşitli çalışmalar olmakla birlikte [63], “2. Uluslararası Ortak Görüş Toplantısı”nda, PEE için araştırılan eklemden, herhangi bir sinoviyal sıvı elde edilememesi durumunda, eklem içine normal salin veya başka sıvıların verilmemesi gerektiği kabul görmüştür [7]. Ancak, yine bu toplantıda, lavaj ve aspirasyonu büyük bir doğrulukla ve steril bir şekilde gerçekleştirebilecek, özelleşmiş bir kas-iskelet sistemi radyoloğu varsa bu pratiğin uygulanabileceği; aksi takdirde tekrarlayan aspirasyonların veya alternatif tanısal yöntemlerin kullanılması gerektiği belirtilmiştir [7].

Çok çeşitli sitokinler, inflamatuvar proteinler ve antimikrobiyal peptitler, PEE tanısı için potansiyel sinoviyal sıvı biyobelirteçleri olarak önerilmiş ve değerlendirilmiştir. Sinoviyal biyobelirteçler; sitokinler ve antimikrobiyal fonksiyonları olan biyobelirteçler olarak iki kategoriye ayrılabilir [128].

PEE tanısı için sinoviyal sıvıdan sık çalışılan biyobelirteçler şunlardır [29]:

- Toplam Beyaz Kan Hücresi Sayımı ve Polimorf Nüveli Lökosit Yüzdesi
- Lökosit Esteraz
- Alfa-Defensin

Elde edilen sinoviyal sıvı aspiratı, ayrıca aerobik ve anaerobik kültürler için gönderilmelidir [50]; ancak sinoviyal sıvı kültürlerinden “2.4.5 Mikrobiyolojik Değerlendirme” bölümünde detaylıca bahsedilecektir.

2.4.4.1. Beyaz Kan Hücresi Sayımı ve Polimorf Nüveli Lökosit Yüzdesi

Sinoviyal WBC sayısı ve polimorf nüveli lökosit yüzdesinin (Polymorphonuclear Leukocytes Percentage – PMNL%) değerlendirilmesi için eklem sıvısı aspirasyonu, akut ve kronik PEE'nin tanısında paha biçilmezdir ve bu testi destekleyen iyi düzeyde kanıtlar mevcuttur [129–133]. Her ikisi de mevcut *ICM 2018 PEE tanımında* minör kriterler olarak belirtilen önemli parametrelerdir, ancak akut ve kronik postoperatif dönemde farklı tanı eşikleri belirlenmiştir [7]. PEE tanısına yardımcı olması amacıyla, akut dönemde, sinoviyal WBC sayısı için >10.000 hücre/μL eşiği, sinoviyal PMNL% için >%90'lık bir eşik; kronik dönemde ise, sinoviyal WBC sayısı için >3.000 hücre/μL eşiği, sinoviyal PMNL% için >%70'lik

bir eşik önerilmiştir [7]. “*EBJIS 2021 PEE Tanı Kriterleri*”nde ise, enfeksiyonun kanıtlandığı grupta sinoviyal WBC sayısı için >3000 hücre/ μL , PMNL% için >80 ; enfeksiyonun muhtemel olduğu grupta ise, sinoviyal WBC sayısı için >1500 hücre/ μL , PMNL% için >65 ’lik eşik değerler kabul edilmiştir [8].

Yine de bazı durumlarda, sinoviyal WBC sayısı ve PMNL% dikkatle değerlendirilmelidir. Otomatize sinoviyal sıvı WBC sayımı ve PMNL diferansiyeli, başarısızlığa uğramış bir metal-üzeri-metal taşıyıcıda veya korozyon reaksiyonu durumunda güvenilir olabilmektedir [134]. Metal parçacıkları fagosite etmiş monositler, otomatik sayımlarda yalancı pozitif yorumlara yol açabileceğinden, bu durumlarda manuel sinoviyal sıvı WBC sayımı önerilir [14]. Eklem aspirasyonunda, örneğin kanlı gelmesi durumunda, düzeltilmiş sinoviyal WBC sayısı, kandaki ve sinoviyal sıvıdaki WBC ve RBC (Kırmızı Kan Hücresi – Red Blood Cell) sayıları kullanılarak hesaplanmalıdır [135]. Pıhtılaşmış örnekler ise, analizden önce, oda sıcaklığında 10 dakika hiyalüronidaz ile işleme tâbi tutulmalıdır [81]. Ayrıca, diğer rutin testlerde olduğu gibi, sinoviyal WBC sayımının ve PMNL%’nin tanısal faydası, önceki antibiyotik kullanımından olumsuz etkilenebilir [136,137].

Cipriano ve ark. [138] yaptıkları çalışmada, sinoviyal WBC sayımı ve diferansiyelinin, hem inflamatuvar, hem de non-inflamatuvar artritli hastalarda, PEE tanısında, benzer optimal eşik değerleri ve genel test performansı sunduğunu belirtmiştir. Ancak, McNally ve ark. [8], gut veya diğer kristal artropatileri, metalloz, aktif inflamatuvar eklem hastalığı (örn; romatoid artrit), periprostetik kırık veya ameliyat sonrası erken dönem gibi inflamasyonun diğer olası nedenleri mevcut olduğunda, bu testlerin dikkatle yorumlanması gerektiğine dikkat çekmiştir.

2.4.4.2. Lökosit Esteraz Testi

Lökosit esteraz (LE), enfeksiyon bölgesindeki aktive nötrofiller tarafından üretilen bir enzimdir ve geleneksel olarak idrar yolu enfeksiyonlarının teşhisine yardımcı olması için kullanılmıştır [139]. Kolorimetrik bir şerit (idrар tahlili çubuğu) ile çok hızlı ve kolay bir şekilde ölçülebilmektedir ve aynı zamanda çok uygun maliyetlidir. Basitçe, bir idrar test şeridine, sinoviyal sıvıyı eklemeyi ve 2 dakika sonra renk değişimini okumayı içerir. Sinoviyal sıvı, şeride eklendiğinde, şerit içindeki bir deterjan, sıvıdaki nötrofilleri parçalayarak esteraz enzimini serbest bırakır, ve bu da

test şeridinin renk değişikliğine neden olur [49]. Daha sonrasında, şerit, ürün kutusu üzerindeki renklerle karşılaştırılarak yorumlanır: negatif (beyaz), eser (hafifçe mor), + (açık mor), ++ (koyu mor). Test, görsel şekilde subjektif olarak değerlendirilebileceği gibi, otomatik kolorimetrik okuyucu ile de değerlendirilebilir. Koh ve ark. [140] LE testinin ++ sonuçlarını değerlendirdiklerinde, 60 LE test şeridinin 58'inin (%97) görsel yorumunu, otomatik kolorimetrik okuyucununkilerle uyumlu bulmuş ve LE testinin subjektif görsel yorumunun güvenilir olduğunu belirtmiştir.

Kolorimetrik, yani renk değişimine bağlı bir test olduğu için, sinoviyal sıvının kanlı geldiği durumlarda, sinoviyal sıvı içindeki kan, test şeridinin renk değişikliğini karıştırmakta ve testin bir kısıtlılığı olarak karşımıza çıkmaktadır. Aggarwal ve ark. [141] bu kısıtlılığın üstesinden gelmek için, alınan örnekleri 120-180 saniye boyunca, 6600 devir/dakika'da, mini santrifüj cihazında santrifüj etmiş ve ardından sinoviyal sıvı süpernatantı ile LE testini çalışmışlardır. Sonuçlar, kansız ve santrifüj edilmiş kanlı örnekler arasında %100 uyum içinde bulunmuştur.

LE testi, sinoviyal sıvı WBC sayısının bir tahminini sağlayabilen, tüm hücre içi ve hücre dışı esteraz aktivitesini ölçer [54]. LE testinin derecesi, sinoviyal lökosit sayısı ve polimorfonükleer lökosit yüzdesi ile güçlü bir şekilde; serum CRP ve ESH değerleri ile orta derecede korele bulunmuştur [140].

Sinoviyal LE testinin, PEE tanısı için, çeşitli meta-analizlerdeki havuzlanmış duyarlılığı %79-90 ve havuzlanmış özgüllüğü %92-97 olarak belirtilmiştir [142–144]. Ayrıca ++ LE test sonucu, “*ICM 2018 PEE Tanı Kriterleri*”nin minör kriterleri içinde de yerini almıştır [7].

2.4.4.3. Alfa-Defensin

Alfa-defensin, patojenlere karşı doğuştan gelen bağışıklık yanıtının bir parçası olarak aktive nötrofillerden salınan, doğal olarak oluşan bir antimikrobiyal peptittir [145,146]. Endojen antimikrobiyal aktivite mekanizması, mikrobiyal membranların geçirgenliğini artırma yoluyla [147].

Alfa-defensini ölçmenin iki farklı yöntemi vardır. Birincisi, 24 saat içinde kantitatif bir sonuç veren laboratuvar tabanlı α -defensin ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay – Enzime Bağlı İmmünosorbent Tahlil) testi; ikincisi ise

yaklaşık 10-20 dakika içinde kalitatif bir sonuç veren hızlı yanal akış (lateral flow) testidir [9]. İki yöntemin de avantaj ve dezavantajları mevcuttur. Laboratuvar tabanlı ELISA testi, diğer testlerle karşılaştırıldığında bugüne kadar bildirilen en iyi genel doğruluğu göstermektedir; %97'lik çok yüksek havuzlanmış duyarlılık ve özgüllük değerleri ile, hem enfeksiyonu dışlamada, hem de doğrulamada başarılıdır [142]. Bununla birlikte yanal akış testi %80'lik bir duyarlılık ve %89'luk bir özgüllük ile, ELISA testine göre daha düşük bir doğruluk göstermektedir [142]. Yine de kolay kullanım ve hızlı sonuç verme özelliklerine sahiptir ve bu da intraoperatif olarak da kullanılabileceği anlamına gelmektedir [148]. Günümüzde PEE tanısı için bir test olarak kullanılmak üzere özel olarak ticarileştirilen tek biyobelirteç, α -defensindir [49]. Testin rutin kullanımını kısıtlayan ana sorun ise, yüksek maliyetidir [49].

Alfa-defensin testi sinoviyal WBC sayısı ile korele görülmediğinden, inflamatuvar artrit veya diğer kronik inflamatuvar durumları olan hastalarda yararlı olabilir [48,149]. Ayrıca, düşük virülanslı organizmalar dâhil geniş bir spektrumdaki organizmalara yanıt olarak arttığı ve önceki antibiyotik kullanımından etkilenmediği de gösterilmiştir [149,150]. Bunlarla birlikte, metalloz, yalancı pozitif alfa-defensin sonucuna neden olabilir [151].

Alfa-defensin testi, hem “*ICM 2018 PEE Tanı Kriterleri* [7]” hem de “*EBJIS 2021 PEE Tanı Kriterleri* [8]” içinde yerini almıştır.

2.4.4.4. Diğer Sinoviyal Sıvı Belirteçleri

Periferik kan testlerine benzer şekilde, yukarıda bahsedilen sinoviyal sıvı test ve belirteçleri dışında, güncel literatürde, PEE tanısına yol gösterebilecek, birçok potansiyel sinoviyal biyobelirteç araştırılmış ve bildirilmiştir. Bu biyobelirteçlerden bazıları şunlardır:

- CRP [49,58,71,106]
- Çeşitli İnterlökinler (IL-1 α [48,152], IL-1 β [1,48,152], IL-4 [1], IL-6 [9,79], IL-8 [27], IL-10 [48], IL-17 [1,48,152])
- IFN- γ ve TNF- α [1]
- Katelisidin LL-37 [1]
- HBD 2 ve 3 [1]

- G-CSF (Granulocyte Colony-Stimulating Factor – Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör) [48,152]
- VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor – Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü) [27,48]
- SKALP (Skin-derived Antileukoproteinase – Deri Kaynaklı Antilökoproteinaz) Proteini [152]
- ELA-2 (Nötrofil Elastaz 2), BPI (Bactericidal/Permeability-Increasing Protein – Bakterisidal/Geçirgenliği Artıran Protein), NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin – Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin), Laktoferrin, Resistin, Trombospondin [48]
- α 2-Makroglobulin [27]
- Kalprotektin [12,98]

2.4.5. Mikrobiyolojik Değerlendirme

Mikrobiyolojik değerlendirme, preoperatif olarak sinoviyal sıvı aspiratlarından veya intraoperatif olarak sinoviyal sıvıdan, doku örneklerinden ve biyofilmden mikroorganizmaları ayırtıran sonikasyon gibi yöntemlerle elde edilen materyallerden yapılabilir. İntraoperatif örneklerden bir sonraki bölümde bahsedilecektir.

Kültürler hem enfeksiyonu teşhis edebildikleri hem de antibiyotik kullanımına rehberlik edebildikleri için PEE yönetiminde rutin protokolün bir parçasını oluşturur. Doku kültürlerinin, sinoviyal sıvı kültürlerinden daha yüksek verim sağladığı gösterilmiş olsa da; sinoviyal sıvı kültürlerinin, ameliyattan önce eklemden aspire edilebilme ve ameliyat öncesi ek bilgi sağlama gibi çeşitli avantajları vardır [153,154]. Doku kültürleri ise sadece intraoperatif olarak alınabilir ve bakteriyolojik sonuçların elde edilmesi için geçen süre dikkate alındığında, gerçek zamanlı veri sağlamaz [154].

Kültürler, spesifik organizma tanımlanması için en etkili yöntem olmaya devam etmekle birlikte, ne yazık ki, sinoviyal sıvı ve dokudan alınan kültürlerin duyarlılıkları zayıftır (yüksek özgüllüklerine rağmen) ve negatif bir kültür, PEE tanısını ekarte etmez [50]. Literatürde, kültür negatif PEE insidansının %5 ila 42,1 arasında değiştiği bildirilmiştir [155–161].

Kültür verimini artırmak için yapılabilecek çeşitli çabalar vardır:

- Aspirasyonla alınan sinoviyal sıvı kültürleri negatif ise, eklemenin tekrar aspirasyonu denenebilir [63].
- Antibiyotik kullanımı, negatif kültür sonucu riskini artırır; bu nedenle, genellikle örnek gönderilmesinden 2 hafta önce antibiyotik tedavisinin kesildiği bir “*antibiyotik tatili*” önerilir [162].
- Kan kültürü şişelerine ekilen eklem sıvısı örnekleri daha yüksek verime sahip olma eğilimindedir, sürüntü kültürlerinden kaçınılmalıdır [163,164].
- Periprostetik kültürlerin duyarlılığını artırmak için kültürlerin uzun süreli inkübasyonu önerilmektedir [165]. Kültürleri daha uzun süre (21 gün) inkübe etmek, *P. acnes* gibi güç ve yavaş üreyen mikroorganizmaların tanımlanmasına yardımcı olabilir [50]. Uzatılmış inkübasyon (en az 14 gün) özellikle anaerobik kültürler için önemlidir [165,166]. İnkübasyon süresinin uzatılmasıyla ilgili bir endişe, kontaminasyon riskinin artma ihtimalidir. Ancak Schäfer ve ark. [167], kontamine suşların yarısının inkübasyondan sonraki 7 gün içinde tespit edildiğini bildirmiştir. Bu bulgular, uzatılmış inkübasyon süresi ile kontaminant tespit etme riskinde artış olmadığını; ancak periprostetik kültürlerin optimal inkübasyon süresini belirlemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir [63].

Yukarıda sayılanlara ek olarak, kültür negatif enfeksiyonlarda tanı başarısını artırmak için kullanılabilecek olan implantların sonikasyonu, intraoperatif kemik örneklerinin boncuk değirmeni ile işlenmesi (Bead Mill Processing), ditiotreitol (DTT) teknolojisinin kullanımı, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve yeni nesil dizilemeden (Next Generation Sequencing – NGS) sonraki bölümlerde bahsedilecektir.

Mikobakteriler ve mantarların neden olduğu PEE nadirdir; bu nedenle mikobakteriyel ve fungal periprostetik doku kültürlerinin rutin kullanımı maliyet-etkin değildir [168]. Mikobakteriyel kültürler ve mantar kültürleri, bu enfeksiyonlara yönelik klinik şüphe, epidemiyolojik veriler ve konakçının bağışıklık durumu (yani, bağışıklığı baskılanmış hastalar) temelinde yapılmalıdır [63,168]. Yüksek şüphe veya önceki kültürlerin negatif olması durumlarında, rutin kültürlerle, Asit Fast Basil (AFB)

ve mantar kültürleri de eklenmelidir [50]. Ayrıca, seyahat öyküsü ile çevresel maruziyet veya hayvan maruziyeti gibi epidemiyolojik risk faktörleri olan hastalarda, *Coxiella burnetti* veya *Brucella* türleri gibi sıra dışı organizmaları dışlamak için ek mikrobiyolojik tanısal değerlendirme yöntemleri (seroloji, özel kültür ortamı vb.) gerekli olabilmektedir [169,170].

Gram boyamanın özgüllüğü yüksek olabilmekle birlikte (%97'ye kadar), duyarlılığı zayıftır (<%25) ve bu nedenle gram boyama, sinoviyal sıvı değerlendirmesinde rutin olarak önerilmemektedir [81,171].

2.4.6. İntraoperatif Değerlendirme

İdeal koşullarda PEE tanısının preoperatif olarak, hasta ameliyathaneye gitmeden, dışlanması veya konulması istenmektedir [50]; ancak, bazı hastalarda ameliyat öncesi dönemde PEE doğrulanamaz veya dışlanamaz, ve artroplasti revizyonu yapılana kadar enfeksiyon saptanamaz. Eklemin görsel muayenesi, intraoperatif olarak alınan kültürler, gram boyama ve histopatoloji örnekleri gibi çeşitli yöntemler PEE'nin intraoperatif değerlendirmesinde cerrahlara yardımcı olabilir.

2.4.6.1. Pürülans

Periprostetik pürülansın varlığı, PEE'nin bir göstergesi olarak kabul edilmiştir; ancak, pürülansın subjektif yorumuyla ilgili endişeler (açık püy veya bulanık sinoviyal sıvı) ile pürülan benzeri bir sıvı yanıtına neden olabilen aseptik başarısızlığın enfeksiyöz olmayan diğer nedenleri, pürülansın güvenilirliğinin sorgulanmasına neden olmuştur [172]. İntraartiküler pürülans benzeri görüntü, kristal depo artropatisi ile metal-üzeri-metal protezlerdeki veya metal korozyonundaki metal debrislerine bağlı ALTR durumlarında meydana gelebilir [63]. Bu nedenle, bu gibi durumların kafa karıştırıcı olabileceği göz önünde buldurulmalı ve pürülans çok dikkatli değerlendirilmelidir. Güncel tanı kriterleri de [ICM 2018 [7] ve EBJIS 2021 [8]], kristal depo artropatisi ve ALTR durumları dışında, intraoperatif pürülansı birer tanı kriteri olarak kabul etmiştir.

2.4.6.2. İntraoperatif Kültürler

“2. Uluslararası Ortak Görüş Toplantısı”nda, her revizyon total eklem artroplastisinde rutin olarak kültürlerin çalışılması, ve en az 3 intraoperatif kültür örneği alınması önerilmiştir [7]. İnflamasyonun daha düşük dereceli olması, düşük dereceli bir enfeksiyondan şüphelenilmesi ya da PEE şüphesi yüksek olmasına rağmen preoperatif kültürlerde üreme olmaması durumlarında, daha fazla sayıda örnek alınması düşünülebilir [51,81,173]. Donuk kesitlere (frozen section) benzer şekilde, kültür verimi revizyon cerrahisi sırasında dikkatli örneklemeye bağlıdır. Farklı temsili alanlardan, tercihen protez bileşenleri ile konakçı kemik veya doku arasındaki arayüzden çoklu (en az üç), tek sayıda kültürler alınmalıdır [51]. Sürüntü kültürlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü doku kültürlerine göre daha düşüktür ve önerilmemektedir [163]. Periprostetik dokuların kan kültürü şişelerine inokülasyonu, geleneksel plak kültürleri ve sıvı besiyerleri ile karşılaştırıldığında benzer özgüllük ve daha yüksek duyarlılık ile daha hızlı sonuç vermektedir [165].

Aynı organizmanın (fenotipe dayalı olarak) çoklu kültürlerden izolasyonu, PEE varlığını düşündürür [174]. Bununla birlikte, virülan bir organizma (örn; *Staphylococcus aureus* veya *gram negatif bir organizma*) için tek bir pozitif kültür dikkatle değerlendirilmeli ve hemen bir kontaminant olarak atılmamalıdır [175].

Preoperatif olarak uygulanan profilaktik antibiyotiklerin, intraoperatif kültür sonuçlarını etkilemediği gösterilmiştir ve bu nedenle preoperatif antibiyotik profilaksisinin yapılması önerilmektedir [176,177]. Preoperatif antibiyotiklerin kesilmesi gereken tek durum, klinik şüphenin yüksek olduğu kültür negatif PEE'dir [178].

Periprostetik dokudan gram boyama ise, yüksek özgüllüğüne (>%98) rağmen, düşük duyarlılığı (%0-27) nedeniyle, PEE'yi ekarte etmede nadiren yardımcı olur; bu nedenle PEE'yi dışlamak için kullanımı önerilmemektedir [39,179].

2.4.6.3. Biyofilmden Mikroorganizmaların Ayrıştırılması

İmplant yüzeyindeki mikroorganizmalar, periprostetik doku kültürleri ve eklem sıvısı kültürleri gibi geleneksel yöntemlerle saptanmalarını zorlaştıran biyofilmler oluştururlar [81]. Periprostetik dokuda, serbest yaşayan (planktonik)

bakteriler daha az sayıda bulunurken, hafif aktif metabolik durumdaki bakteriler biyofilm içinde korunur [29]. Kültür verimini artırmak ve/veya elde edilen örnekleri daha ileri analizlerde kullanmak amacıyla biyofilmden mikroorganizmaları ayırtmak için sonikasyon ve vorteksleme, boncuk değirmeni ile işleme ve ditiotreitol ile kimyasal ayırtma yöntemleri tanımlanmıştır.

2.4.6.3.1. Sonikasyon ve Vorteksleme

Eksplant sonikasyon tekniği, PEE'nin mikrobiyolojik tanısında periprostetik doku kültürlerinin duyarlılığını artırmak amacıyla, bu "uyuyan" bakterileri mekanik yolla biyofilmden ayırtmak için önerilmiş yöntemlerden bir tanesidir [29,63]. Eksplante protezlerin sonikasyonu, bakteriyel hücre tahribatına neden olmayacak şekilde düşük frekanslı ultrason dalgaları kullanarak, mikro-kabarcık oluşumuna (kavitasyon) neden olur ve bu mikro kabarcıklar protezin yüzeyine yapışır ve enerji açığa çıkararak patlar [81]. Böylece, mikroorganizmalar eksplante protezlerin yüzeyindeki biyofilmlerden uzaklaştırılıp, protezi çevreleyen sıvıya ayrışır [81].

Yüksek miktarlarda mikroorganizma içeren bu sonikasyon sıvısından canlı mikroorganizmaların kültürü dışında, daha gelişmiş mikrobiyal ve immünolojik analizler (örn; ilerideki bölümlerde bahsedilecek olan PZR, MALDI-TOF, mikrokaleorimetri, biyobelirteç belirlenmesi, gen ekspresyonu) de yapılabilir [81].

Sonikasyon, ameliyattan önceki 14 gün içinde antibiyotikler kullanılsa bile periprostetik doku kültürlerinden daha hassastır [40]. Trampuz ve ark. [40] sonikat sıvı kültürlerinin, periprostetik doku kültürlerine kıyasla, daha hassas olduğunu (duyarlılıkları sırasıyla %78,5 ve %60,8) ve bu farkın özellikle, önceden antimikrobiyal kullanımı olan hastalarda daha da belirgin olduğunu (duyarlılıkları sırasıyla %75 ve %45) bildirmiştir. Zhai ve ark. [180] tarafından yapılan bir meta-analizde sonikat sıvı kültürü, sırasıyla %80 ve %95'lik bir havuzlanmış duyarlılık ve özgüllük göstermiştir. Rothenberg ve ark. [181] ise implant sonikat kültürünün duyarlılığının (%97), sinoviyal sıvı kültürü (%57) ve doku kültüründen (%70) daha yüksek olduğunu; özgüllüğünün ise (%90), sinoviyal sıvı kültürü (%100) veya doku kültüründen (%97) farklı olmadığını belirtmiştir. Kontaminasyon ile enfeksiyon arasında ayırım yapmaya yardımcı olan nicel bir sonuç vermesi, polimikrobiyal enfeksiyonları daha yüksek oranda saptaması ve periprostetik doku kültürlerinden

daha hızlı sonuçlar verebilmesi, sonikasyon sıvı kültürünün diğer avantajlarıdır [182].

Ancak, sonikat sıvı kültürlerinin bu daha yüksek duyarlılığına rağmen; protezin sonikasyonu, testin karmaşıklığı ve ek maliyeti nedeniyle henüz rutin klinik uygulamada yaygın olarak benimsenmemiştir [63]. Ayrıca, sonikasyon tüm mikrobiyoloji laboratuvarlarında rutin olarak mevcut değildir; bu durumda eksplante bir protezin vortekslenmesi buna makul bir alternatif olabilir [183]. Vorteksleme, rutin mikrobiyoloji laboratuvarlarında yaygın olarak kullanılan geleneksel bir karıştırma tekniğidir. Ayrıca kavitasyon etkisini artıran mikro kabarcıklar oluşturmak için sonikasyondan önce bir hazırlık adımı olarak tanıtılmıştır [40]. Tek başına vorteksleme, özellikle akut PEE'de kabul edilebilir bir duyarlılık ve özgüllük sergileyen kolay ve basit bir prosedürdür ve sonikasyonun bulunmadığı laboratuvarlarda PEE tanısı için kullanılabilir [183].

2.4.6.3.2. Boncuk Değirmeni ile İşleme (Bead Mill Processing)

Periprostetik doku kültürlerinin duyarlılığını artırmak için kullanılan diğer bir teknik, intraoperatif örnek olarak alınan kemik fragmanlarının boncuk değirmeni ile işlenmesidir [184]. Biyofilmdeki patojenleri mekanik olarak ayrıştırmak için, intraoperatif kemik fragmanları, sıvı ve cam boncuklardan oluşan bir çözeltiye eklenerek karıştırılır [185,186]. Ardından doğrudan kültürleme yapılır veya örnek bir kan kültürü şişesine aktarılır [187]. Bu yöntem teknik olarak sonikasyondan daha basittir; ancak sonikasyon ve boncuk değirmeni ile işleme arasında karşılaştırmalı çalışmalar mevcut değildir [187].

2.4.6.3.3. Kimyasal Ayrıştırma

Ditiotreitol (DTT), klinik mikrobiyolojide solunum yolundan alınan numuneleri sıvılaştırmak için rutin olarak kullanılan bir sülfidril bileşiğidir [188]. Sülfidril bileşikler, polisakkaritler ve komşu proteinler arasındaki disülfid bağlarını azaltır ve biyofilm oluşumuna müdahale eder [188]. Sonikasyon ve boncuk değirmeni ile öğütme, bakterilerin biyofilmden mekanik olarak ayrıştırılmasını sağlarken, DTT bunlara alternatif olarak, kimyasal ayrıştırma yapar. Sonikasyon ve boncuk değirmeni ile işlemeyen farklı olarak DTT, özel laboratuvar ekipmanı gerektirmez [186], kullanımı kolay ve nispeten düşük maliyetlidir [188]. Güncel literatür, daha önce

kültür negatif olan PEE'de, kimyasal ayrıştırırmadan sonra, intraoperatif kültürlerin yüksek duyarlılığını göstermiştir [189].

2.4.6.4. Histopatoloji

Akut inflamasyonun histopatolojik tespiti için, periprostetik doku biyopsileri incelenebilir [63]. Histolojik analiz; preoperatif biyopsiden, intraoperatif parafinli veya donuk kesit doku örneklerinden yapılabilir [8]. Dokuda akut inflamatuvar hücrelerin varlığı, PEE için oldukça özgüdür [8].

Akut inflamasyon için farklı eşik değerler önerilmiştir; ancak en az 5 büyük büyütme (x400 büyütme) alanında (BBA), mikroskopik alan başına en az 5 ila 10 PMNL'nin varlığı, kullanılan en yaygın tanımlardan biridir [63]. Avrupa Kemik ve Eklem Enfeksiyonu Topluluğu (EBJIS) da, 5 ila 10 BBA'nın değerlendirilmesi gerektiğini belirterek, “*EBJIS 2021 PEE Tanı Kriterleri*”nde tek bir BBA'da ≥ 5 nötrofil varlığını muhtemel PEE; ≥ 5 BBA'da ≥ 5 nötrofil varlığını veya uygun histolojik boyalarla (gram boyası, Ziehl-Neelsen boyası, mantar boyaları) görünür mikroorganizmaların varlığını kanıtlanmış PEE kriteri olarak kabul etmiştir [8]. Histolojik analiz, “*ICM 2018 PEE Tanı Kriterleri*” içine de minör kriterlerden biri olarak dâhil edilmiş, ve eşik değerlerin çalışmalar arasında farklılıklar gösterdiği belirtilmekle birlikte, mevcut literatür ışığında eşik değer olarak 5 BBA'nın her birinde, alan başına 5 veya daha fazla PMNL varlığı önerilmiştir [7]. Ayrıca bugüne kadar bildirilen histolojik boyaların, ameliyat sırasında alınan donuk kesit örneklerinde kullanılamayacağı; yalnızca formalinle sabitlenmiş, parafine gömülmüş doku kesitlerinde uygulanabileceği belirtilmiştir [7].

Histolojik incelemenin avantajı önceki antibiyotik kullanımından etkilenme ihtimalinin düşük olmasıdır [81]. Ayrıca taze donmuş kesit kullanımı, birkaç günde sonuçlanan standart fikse biyopsi örneklerine göre, intraoperatif olarak hızlı bir şekilde uygulanarak, PEE tanısını, cerrah daha ameliyathane odasındaiken desteklemeye yardımcı olabilir [81].

Ancak histolojik incelemenin çeşitli dezavantajları ve kısıtlılıkları mevcuttur. Etken patojen ve duyarlılığı belirlenemediği için, antimikrobiyal tedavi bu yöntemle belirlenemez [81]. Histolojik verim, hem cerrahın örnek toplamasına, hem de patoloğun subjektif yorumuna bağlıdır [51] ve tüm birimler bu tür bir analizi

gerçekleştirebilecek histopatoloji uzmanlığına sahip olmayabilir [49]. İnflamatuvar infiltrat, eklem boyunca homojen bir şekilde dağılmayabilir ve bu da uygun yerlerden ve yeterli miktarda örnek alınmadığında, örnekleme hatasına yol açabilir [8,51]. Bunu azaltmak için, kemik-implant arayüz membranı, sinoviyum/psödo kapsül veya diğer anormal görünümlü dokular tercih edilerek, en az 3 derin doku örneği alınması önerilmektedir [8]. Ayrıca histopatolojik inceleme için gönderilen doku örnekleri keskin bir şekilde diseke edilmeli ve elektrikli koter ile diseksiyondan kaçınılmalıdır; çünkü koter kullanılarak yapılan diseksiyon, termik artefaktlar nedeniyle yalancı pozitif sonuçlara neden olabilmektedir [71].

Histopatoloji örnekleri; yalancı pozitifliğe neden olabilecek, gut veya diğer kristal artropatiler, metalloz, aktif inflamatuvar eklem hastalığı (örn; romatoid artrit), periprostetik kırık veya ameliyat sonrası erken dönem gibi diğer olası inflamasyon nedenleri mevcut olduğunda dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır [8]. Ayrıca düşük virülanslı organizmaların [örn; *Propionibacterium acnes*, *koagülaz negatif stafilokoklar* [190]] neden olduğu enfeksiyonların ise yeterli nötrofilik reaksiyona neden olmayabileceği ve bunun da yalancı negatif sonuçlara neden olabileceği akılda tutulmalıdır [63].

2.4.7. Moleküler Tanı ve Teknikler

Son yıllarda, moleküler tanı yöntemleri, klinik mikrobiyal tanımlama sürecini iyileştirmiştir. Moleküler yöntemler, geleneksel kültür tekniklerini, onların yerini almadan tamamlayabilir [81]. Geleneksel kültür yöntemlerinde karşımıza; önceki antimikrobiyal tedavi, düşük mikroorganizma inokulumu, biyofilm durumu, yetersiz ve uygun olmayan doku örnekleri, uygun olmayan kültür ortamı, yetersiz kültür inkübasyon süresi, yavaş ve zor üreyen mikroorganizmalar veya örneği laboratuvara taşıma süresinin uzun olması gibi çeşitli nedenlerle, yalancı negatiflikler çıkabilir [81,191]. Moleküler tekniklerin avantajı ise, tespit için organizmanın üremesini gerektirmemesidir [192,193]. Moleküler teknikler, özellikle kültür negatif enfeksiyonlarda veya zor üreyen mikroorganizmaların varlığında patojenlerin tanımlanması için, bizlere yardımcı olabilir [185]. Moleküler teknikler, patojenlerin tanımlanmasının yanı sıra, antibiyotik direnci ile ilişkili genlerin belirlenmesinde de umut vadetmektedir [54]. Bu bölümde bu moleküler tekniklerden bahsedilecektir.

2.4.7.1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Kültür olmadan PEE'de patojeni tanımlamanın bir yolu polimeraz zincir reaksiyonudur (PZR). Negatif kültür durumlarında ve daha önceden antibiyotik tedavisi uygulanmış hastalarda kullanılabilir [173]. PZR, bir nükleik asit fragmanını tespit edebilen ve bu diziyi çoğaltabilen nispeten basit bir tekniktir.

PEE tanısında PZR kullanımı genellikle iki yaklaşımdan birini benimser [194]:

- 1) Tek bir organizmayı (spesifik PZR) veya PEE'ye neden olabilecek çok sayıdaki organizmanın çoklu bir panelini (multipleks PZR) hedefleyen primerler kullanan PZR veya
- 2) Geniş yelpazeli (*broad range*) 16S PZR ve ardından sanger veya pozitif sonuçların etken maddesini belirlemek için yeni nesil dizileme

Türe özgü PZR yüksek derecede duyarlılığa sahiptir ancak bu teknoloji, yalnızca tek bir organizmanın varlığını saptayabilir [154]. Saptanan mikroorganizmaların yelpazesini genişletmek adına çeşitli girişimlerde bulunulmuştur. PEE'de sıklıkla karşılaşılan organizmalara ait primerleri hedef alan çoklu bir panelden oluşan multipleks PZR, kabul edilebilir bir duyarlılık göstermektedir; ancak aynı zamanda aseptik başarısızlığı olan hastaların neredeyse %90'ında bir organizma saptamakta ve bu da şüpheli bir klinik tabloya sahip hastalarda kafa karışıklığına yol açabilmektedir [154,188,195]. Ayrıca, multipleks PZR'nin, geniş yelpazeli PZR'ye göre bir dezavantajı, panelin, yalnızca primerlerin dahil edilmesiyle önceden tanımlanan organizmaları saptayabilmesi ve bu nedenle kemik ve eklem enfeksiyonlarının daha sıra dışı nedenlerini gözden kaçırabilecek olmasıdır [194].

Geniş yelpazeli PZR ise, bakteriyel 16S ribozomal alt birimlerinin yüksek oranda korunmuş bölgelerini hedefleyen primerlerden yararlanır ve bu sayede önceden PEE'ye neden olduğu bilinmeyen organizmaları da tespit edebilir [192,194]. Bu alt birimler türler arasında farklılık gösteren ve bakterilerin tanımlanmasına izin veren değişken bölgeler içermekte ve böylece, geniş yelpazeli PZR'yi takip eden dizileme yöntemleriyle, türler arasında diferansiyasyon mümkün olmaktadır [196]. Ayrıca bu yöntemle hem canlı hem de cansız bakteriler saptanabilmektedir [196]. Ancak, kontaminasyona açık olması, antimikrobiyal duyarlılık verisi vermemesi, diğer PZR

yöntemlerine göre daha düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması, sonrasında bakteriyel tanımlama için dizileme gerektirmesi ve mikst enfeksiyonları tespit edememesi bu yöntemin kısıtlılıklarıdır [192,196].

PEE sadece bakteri kolonizasyonundan kaynaklanmaz, aynı zamanda mantar varlığından da kaynaklanabilir. 28S rRNA [197] veya 18S rRNA [198] gibi ek primerler kullanan gerçek zamanlı PZR ise, mantar ve ökaryotik organizmaların saptanmasına izin vermektedir.

2.4.7.2. Yeni Nesil Dizileme

Mikrobiyolojik kültür, PEE bağlamında patojen tanımlanması için temel dayanak olmaya devam etmekle birlikte, yeni nesil dizileme (Next Generation Sequencing – NGS) gibi moleküler teknolojiler klinik olarak uygulanabilir hale gelmeye ve bu ortamda fayda sağlamaya başlamıştır [9]. NGS, ek olarak tek tek testlere ihtiyaç duymadan, bakteriler, virüsler, mayalar, mantarlar ve parazitler dâhil olmak üzere, bilinen tüm mikrobiyal veri tabanlarını bir eşleşme için tarar [9]. NGS ayrıca bilinen direnç genlerinin tanımlanması yoluyla antimikrobiyal direnci gösterme potansiyeline de sahiptir [199]. Kültür negatif periprostetik eklem enfeksiyonlarında, enfeksiyona neden olan organizmanın/organizmaların tanımlanmasında da faydalı bir yardımcı olabilir [154].

PEE tanısı için NGS'yi uygulamaya yönelik iki geniş metodolojik yaklaşım şunlardır [9,194]:

- 1) Amplikon hedefli NGS (aNGS) ve
- 2) Shotgun metagenomik NGS (mNGS)

aNGS, seçilen işaretleyici gene bağlı olarak, tek bir numuneden bakteri, arkea, mantar ve mikobakterileri tanımlamak için, işlevsel olarak korunmuş işaretleyici gen fragmanlarının, PZR amplifikasyon ürünlerini (amplikonlar) kullanır [194]. Amplikon dizileme için en çok çalışılan hedef genlerden biri, bakteriler arasında evrensel olarak korunan ve bakterileri tespit etme ve tanımlamada gelişmiş hassasiyet sağlayabilen bakteriyel 16S rRNA genidir [200]. Ayrıca 18S rRNA ve dahili kopyalanan aralayıcı (Internal Transcribed Spacer – ITS) genlerine yönelik primerler kullanıldığında, aNGS ile fungal enfeksiyonlar da tanımlanabilir [201]. aNGS, geniş yelpazeli PZR

amplikonlarını art arda dizebilir [202] ve böylece hem bakteri hem de mantar genomlarının verimli bir şekilde tanımlanmasına olanak tanır [203]. Tarabichi ve ark. [204] kültür negatif PEE vakalarının %81,9'unda potansiyel patojenler tanımlamış ve bu tekniğin faydasını göstermiştir.

mNGS ise, aNGS'nin aksine, hedeflenmiş bir preamplifikasyon olmadan, mevcut tüm organizmaları tanımlamak için, numunedeki tüm genomik materyalin tespit edilebildiği ve daha sonrasında dizilenebildiği bir tekniktir [194,203]. Daha sonrasında bu dizilenen genomik materyal, organizmaların genetik özelliklerini belirlemek amacıyla bir veri tabanı ile karşılaştırılır [205]. mNGS, mikropların saptanmasına yönelik bu geniş kapasitesiyle birlikte; ayrıca suş identifikasyonu, sürveyans verileri ve antimikrobiyal direncin tahmini için ek bilgi sağlayabilir [206]. Metagenomik NGS stratejileri, DNA veya RNA tabanlı bir yaklaşımı veya her ikisini birden kullanabilir. DNA tabanlı bir yaklaşım, RNA tabanlı bir yaklaşım gerektiren RNA virüsleri dışındaki tüm organizmaların varlığını tespit edecektir [194]. RNA tabanlı bir yaklaşımın dâhil edilmesi ise, hangi organizmaların transkripsiyonel olarak aktif olduğunun belirlenmesine de izin vermektedir [207]. Yan ve ark. [208] sonikat sıvı kültürleriyle, mNGS'yi karşılaştırdıkları çalışmalarında, mNGS için, sonikat sıvı kültürlerine kıyasla daha yüksek duyarlılık bildirmişlerdir (sırasıyla %68,5 ve %54). Ayrıca sonikat sıvı kültürü negatif sonuçlanan örneklerin %40'ında mNGS ile bakteri tespit ettiklerini ve bunların %77,3'ünün preoperatif dönemde antibiyotik kullanan hastalara ait olduğunu bildirmişlerdir.

Tüm bunlarla birlikte; çeşitli çalışmalar, NGS'nin tanı yaklaşımımızı geliştirmek için kullanılabileceğini vurgulamış olsa da bu tekniğin yaygın kullanımdan önce üstesinden gelinmesi gereken bazı dezavantajları vardır. mNGS yaklaşımıyla, numunedeki nükleik asidin büyük çoğunluğu insan konakçıdan türetilen ve bu da patojen tespitini zorlaştıracaktır [206]. NGS, çeşitli aşamalarında bakteriyel kontaminasyona karşı hassastır ve birçok kontaminant aynı zamanda PEE için de bir potansiyel patojen olduğu için, bu tür sonuçların yorumlanması zordur [194]. Ek olarak, mNGS sonuçlarının yorumlanması, referans veri tabanlarının eksiksizliğine de bağlıdır [194]. NGS'nin şu an için yaygın kullanımı, yüksek maliyeti, testin karmaşıklığı, gerektirdiği laboratuvar koşulları ve literatürdeki çelişkili sonuçları nedeniyle sınırlıdır [186,194].

2.4.8. PEE Tanısındaki Diğer Güncel Teknikler

2.4.8.1. Biyofilm ve Fiziksel Yapısının Görselleştirilmesi

Biyofilm ve fiziksel yapısı, floresan in situ hibridizasyon (fluorescence in situ hybridization – FISH) yöntemiyle görselleştirilebilir. Bu yöntem, bakterilerdeki spesifik hedeflere (rRNA ve antibiyotik direncinden sorumlu genler dâhil olmak üzere) bağlanan floresan DNA veya peptit nükleik asit problemlerini kullanmaktadır [209,210]. FISH, pozitif kan kültürü şişelerinde belirli mikrobiyal grupları 1 saatten kısa süre içinde tanımlayabilir ve sayabilir [211]. PZR'ye benzer şekilde FISH yöntemi de prob seçimi ile sınırlıdır. Bununla birlikte, yanlış pozitiflik riski PZR'den daha düşüktür ve canlılık için boyama yöntemleriyle birleştirilerek, yalnızca canlı bakterileri ölçmek üzere optimize edilebilir [212].

2.4.8.2. PZR Tabanlı Elektrosprey İyonizasyon – Uçuş Zamanı Kütle Spektrometrisi

Son zamanlarda, bakteriyel proteinlerin ve genetik elementlerin yarı kantitatif analizi için kütle spektrometrisinin kullanılmasına yönelik çalışmalar gerçekleştirilmektedir [213]. PZR tabanlı elektrosprey iyonizasyon – uçuş zamanı kütle spektrometrisi (PCR-based electron spray ionization time-of-flight mass spectrometry – ESI-TOF-MS) teknolojisine dayalı “*Ibis T5000 Evrensel Biyosensörü*”, yalnızca bakterileri değil, virüsleri, mantarları ve protozoaları da tanımlayabilir [214]. Bu teknik, her bir mikrobun iyonize edildiğinde bağlı kütle ve yüke dayalı olarak ayrı bir spektrum üretmesi gerçeğine dayanır ve bu, daha sonrasında mevcut bir veri tabanına başvurularak hızlı bir şekilde tanımlama yapılmasına izin verir [213]. Ayrıca sistem antibiyotik direncini kontrol eden bakteri genlerini (örn; MRSA için mecA geni) tespit edebilir; biyofilm hücrelerini de planktonik hücrelerde olduğu gibi aynı duyarlılıkta saptayabilir ve bir numunede bulunan tüm bakterileri altı saatten daha kısa bir sürede tanımlayabilir [213,215].

2.4.8.3. Matriks Destekli Lazer Desorpsiyon İyonizasyon – Uçuş Zamanı Kütle Spektrometrisi

Matriks destekli lazer desorpsiyon iyonizasyon – uçuş zamanı kütle spektrometrisi (Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass

spectrometry – MALDI-TOF MS) son yıllarda mikrobiyal tanımlama alanında devrim yaratan yeni teknolojilerden biridir [216]. Bu yeni proteomik teknoloji, bakterileri, makromoleküler profillerinin analizi yoluyla tanımlar. Bakteriyel yüzey proteinlerinin elektriksel yükünü ve moleküler kütesini ölçmek için, lazer iyonlaştırma kullanır [212]. Her bir bakteri türü benzersiz bir kütle-yük oranına sahip olduğundan, elde edilen bilgiler, PEE'ye neden olan patojeni tanımlamak için bir bakteriyel spektrum veri tabanı ile karşılaştırılır [217,218]. Geleneksel teknolojilerde bir mikroorganizmanın tanımlanması günler ve hatta haftalar alabilmekteyken, bu teknikle, bu tür bir tanımlamanın elde edilmesi dakikalar içinde yapılabilmektedir [219].

2.4.8.4. Mikrokaleorimetre

Kültürde çoğalan mikroorganizmalardan gelen ısıyı ölçen mikrokaleorimetri ilk başlarda trombosit konsantreleri için hızlı, doğru ve basit bir tarama yöntemi olarak değerlendirilmiştir [81]. İlginç bir şekilde, bu yöntemle ölçülen güç – zaman eğrisinin şekli türe özgüdür ve mikroorganizmaların başlangıç konsantrasyonundan bağımsızdır [81]. Borens ve ark. [220] yaptıkları çalışmada, sonikasyon sıvısının mikrokaleorimetrisinin duyarlılığını ve özgüllüğünü sırasıyla %100 ve %97 olarak bildirmiş ve sonikasyon sıvısının mikrokaleorimetrisinin, ortopedik implantla ilişkili enfeksiyonlarda mikroorganizmaların varlığını saptamak için güvenilir ve hızlı bir yöntem olabileceğini belirtmiştir.

2.4.9. PEE Tanı Kriterleri

PEE için birçok sayıda tanı testi mevcut olmasına rağmen, hiçbir testin tek başına mutlak doğruluğu yoktur [221]. Tanı, çoğunlukla; klinik şüphe, klinik belirti ve bulgular, biyokimyasal testler, görüntüleme yöntemleri, sinoviyal sıvı analizi, histolojik, mikrobiyolojik ve moleküler analizlerin bir kombinasyonu ile konulabilmektedir. PEE tanısındaki tüm bu zorluklar nedeniyle, son yıllarda, çeşitli çalışma grupları, şüpheli PEE olan hastaya standartlaştırılmış bir tanım ve teşhis yaklaşımı oluşturmak amacıyla bir araya gelmiştir.

2010 yılında Amerikan Ortopedi Cerrahları Akademisi (American Academy of Orthopaedic Surgeons – AAOS) “Kalça ve Diz Periprotetik Eklem Enfeksiyonlarının Tanısına İlişkin Klinik Uygulama Kılavuzları”nı yayınlamıştır [222].

Kısa süre sonra, Kas İskelet Sistemi Enfeksiyon Topluluğu (Musculoskeletal Infection Society – MSIS) PEE tanımını standardize etmek için kriterler tasarlamış ve 2011 yılında, 21. yıllık MSIS toplantısında, ilk PEE tanımı geliştirilmiştir [18,221] (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. MSIS 2011 PEE Tanı Kriterleri

Önerilen kriterlere göre, kesin PEE şu durumlarda mevcuttur:

- | | |
|----------|---|
| 1 | Protez ile bağlantılı bir sinüs traktı olduğunda
<u>veya</u> |
| 2 | Etkilenen prostetik eklemden alınan en az iki ayrı doku veya sinoviyal sıvı
örneğinden kültür yoluyla bir patojen izole edildiğinde
<u>veya</u> |
| 3 | Aşağıdaki altı kriterden dördü mevcut olduğunda |
| a | Yüksek ESH ve CRP |
| b | Yüksek sinoviyal sıvı lökosit sayısı |
| c | Yüksek sinoviyal sıvı nötrofil yüzdesi (PMNL%) |
| d | Etkilenen eklemden pürülans varlığı |
| e | Bir periprotetik doku veya sıvı kültüründe bir mikroorganizmanın izolasyonu |
| f | Histolojik değerlendirmede 5 BBA’da (x400) >5 nötrofil gözlenmesi |

MSIS: Musculoskeletal Infection Society (Kas İskelet Sistemi Enfeksiyon Topluluğu); ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı; CRP: C-Reaktif Protein; PMNL%: Polimorf Nüveli Lökosit Yüzdesi “Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, vd. New Definition for Periprosthetic Joint Infection: From the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. Clinical Orthopaedics & Related Research. Kasım 2011;469(11):2992-4.” makalesinden alınarak Türkçe’ye çevrilmiştir.

2013 yılında ise Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Topluluğu (The Infectious Disease Society of America – IDSA), “PEE Tanı ve Tedavisi’ne Yönelik Klinik Uygulama Kılavuzları”nı yayınlanmış; tanı ve tedaviye yönelik çeşitli algoritmalarla birlikte “*IDSA 2013 PEE Tanımı*”nı sunmuştur [107] (**Tablo 2.3**).

Tablo 2.3. IDSA 2013 PEE Tanımı

- 1 Protezle bağlantılı bir sinüs traktının varlığı PEE'nin kesin kanıtıdır.
- 2 İlgili patolog tarafından, cerrahi debridman veya protezin çıkarılması sırasında periprostetik dokunun histopatolojik incelemesinde görülen akut enflamasyonun varlığı PEE'yi yüksek oranda düşündürür.
- 3 Protezi çevreleyen bilinen başka bir etiyoloji olmaksızın pürülans varlığı PEE'nin kesin kanıtıdır.
- 4 İki veya daha fazla intraoperatif kültür veya aynı organizmayı veren (cins ve tür tanımlaması veya ortak antibiyogram dâhil ortak laboratuvar testlerine dayalı olarak ayırt edilemeyen) ameliyat öncesi aspirasyon ve ameliyat öncesi kültürlerin kombinasyonu, PEE'nin kesin kanıtı olarak kabul edilebilir.

Tek bir doku biyopsisi veya sinoviyal sıvı örneğinde virülen bir mikroorganizmanın (örn; *S. aureus*) üremesi de PEE'yi temsil edebilir.

Yaygın bir kontaminant olan bir organizmayı (örn; koagülaz-negatif stafilokoklar, *Propionibacterium acnes*) üreten çoklu doku kültürlerinden biri veya tek bir aspirasyon kültürü kesin PEE kanıtı olarak değerlendirilmemeli ve diğer mevcut kanıtlar bağlamında değerlendirilmelidir.
- 5 Yukarıdaki kriterler karşılanmasa bile PEE'nin varlığı mümkündür; klinisyen, mevcut tüm preoperatif ve intraoperatif bilgileri gözden geçirdikten sonra, PEE durumunun olup olmadığına karar vermek için klinik yargısını kullanmalıdır.

IDSA: The Infectious Disease Society of America – Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Topluluğu

“Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, vd. Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 01 Ocak 2013;56(1):e1-25.” makalesinden alınarak Türkçe’ye çevrilmiştir.

Yine 2013 yılında PEE için Kas İskelet Sistemi Enfeksiyonları Uluslararası Ortak Görüş Toplantısı (International Consensus Meeting – ICM), MSIS 2011 tanımını biraz değiştirerek onaylamıştır [223,224] (**Tablo 2.4**)

Tablo 2.4. ICM 2013 PEE Tanı Kriterleri

Fenotipik olarak aynı organizmalara sahip iki pozitif periprostetik kültür	
<u>veya</u>	
Eklemle bağlantılı bir sinüs traktı	
<u>veya</u>	
Aşağıdaki minör kriterlerden 3'üne sahip olmak:	
1	Yüksek serum CRP ve ESH değerleri*
2	Yüksek sinoviyal sıvı WBC sayısı*
<u>veya</u>	
Lökosit esteraz test çubuğunda ++ sonuç	
3	Yüksek sinoviyal sıvı polimorf nüveli lökosit yüzdesi (PMNL%)*
4	Periprostetik dokunun pozitif histolojik analizi
5	Tek bir pozitif kültür

*En son ameliyattan altı haftadan uzun süre sonrası için önerilen eşik değerler ESH>30 mm/sa; CRP>10 mg/L; Sinoviyal WBC sayısı > 3.000 hücre/ μ L; ve Sinoviyal PMNL >%80
ICM: International Consensus Meeting - Uluslararası Ortak Görüş Toplantısı; CRP: C-Reaktif Protein; ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı; WBC: Beyaz Kan Hücresi
“Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. The Bone & Joint Journal. Kasım 2013;95-B(11):1450-2.” makalesinden alınarak Türkçe'ye çevrilmiştir.

2018 yılında ise, yeni tanı testlerinin ortaya çıkması ve MSIS tanımı kullanılarak öğrenilen dersler sonrası, Parvizi ve ark. [6] tarafından, bu kriterlerin güncellenmiş, kanıta dayalı ve doğrulanmış bir versiyonu geliştirilmiştir (**Tablo 2.5**). Bu kriterler, “*Periprostetik Kalça ve Diz Enfeksiyonunun 2018 Tanımı: Kanıta Dayalı ve Doğrulanmış Bir Kriter*” başlığıyla yayınlanmıştır [6]. Yazarlar, dış bir kohort üzerinde yapılan doğrulamada, bu yeni kriterlerin, özgüllük açısından, %99,5’le MSIS 2011 ve ICM 2013 kriterlerine benzer özgüllükte olduğunu; ancak MSIS (%79,3) ve ICM tanımına (%86,9) kıyasla %97,7’lik daha yüksek bir duyarlılık gösterdiğini; özetle kalça ve diz PEE’nin tanısında daha iyi performans gösterdiğini belirtmiştir [6]. Yine 2018 yılında, bu teklif edilen kriterler, Kas İskelet Sistemi Enfeksiyonları İkinci Uluslararası Ortak Görüş Toplantısı’nda (Second International Consensus Meeting on Musculoskeletal Infection) tartışılmış ve kabul edilmiştir [7] (**Tablo 2.6**).

Tablo 2.5. Parvizi ve ark. Tarafından Geliştirilen Periprostetik Kalça ve Diz Enfeksiyonunun 2018 Tanımı

Majör Kriterler (Aşağıdakilerden en az biri)	Karar
Aynı organizmanın iki pozitif kültürü	Enfekte
Eklemle ilişkisi kanıtlanmış sinüs traktı veya protezin gözüktüyor oluşu	

Preoperatif Tanı	Minör Kriterler		Skor	Karar
	Serum	Yükselmiş CRP veya D-Dimer	2	
		Yükselmiş ESH	1	
	Sinoviya	Yükselmiş Sinoviyal BK Sayısı veya LE	3	
		Pozitif Alfa-Defensin	3	
		Yükselmiş Sinoviyal PMNL (%)	2	
		Yükselmiş Sinoviyal CRP	1	

İntraoperatif Tanı	Belirsiz Preoperatif Skor veya Eklem Aspirasyonundan Materyal Elde Edilememesi ^a		Skor	Karar
	Preoperatif Skor		-	≥6 Enfekte 4-5 Bir Sonuca Varmayan^b
	Pozitif Histoloji		3	
	Pozitif Pürülans		3	
	Tek Pozitif Kültür		2	≤3 Enfekte Değil

İstenmeyen lokal doku reaksiyonları, kristal artropatileri, inflamatuvar artropati alevlenmeleri ve yavaş üreyen mikroorganizmalarla enfeksiyon gibi durumlarda dikkatli olunmalıdır.

CRP: C-reaktif protein; ESH: eritrosit sedimentasyon hızı; LE: lökosit esteraz; PMNL: polimorf nüveli lökosit; BK: beyaz küre.

^aBelirsiz minör kriterli hastalar için intraoperatif kriterler, PEE tanısını koymak için kullanılabilir.

^bYeni nesil dizileme gibi ileri moleküler tanı araçları kullanmayı düşünün.

“Parvizi J, Tan TL, Goswami K, Higuera C, Della Valle C, Chen AF, vd. The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. The Journal of Arthroplasty. Mayıs 2018;33(5):1309-1314.e2.” makalesinden alınarak Türkçe’ye çevrilmiştir.

Tablo 2.6. ICM 2018 PEE Tanı Kriterleri

Majör Kriterler (aşağıdakilerden en az biri)	Karar
Standart kültür yöntemleri kullanılarak aynı organizmanın iki pozitif kültürü	Enfekte
Eklemlerle ilişkisi kanıtlanmış sinüs traktı veya protezin gözüktüyor oluşu	

Minör Kriterler	Eşik Değer		Skor	Karar
	Akut*	Kronik		
Serum CRP (mg/L)	100	10	2	Kombine preoperatif ve postoperatif skor: ≥6 Enfekte 3-5 Bir Sonuca Varmayan*** <3 Enfekte Değil
<u>veya</u> D-Dimer (µg/L)	Bilinmiyor	860		
Yükselmiş Serum ESH (mm/saat)	Rolü Yok	30	1	
Yükselmiş Sinoviyal WBC (hücre/µL)	10 000	3 000	3	
<u>veya</u> Lökosit Esteraz	++	++		
<u>veya</u> Pozitif Alfa-Defensin (Sinyal/Kesme Değeri)	1,0	1,0		
Yükselmiş Sinoviyal PMNL (%)	90	70	2	
Tek Pozitif Kültür			2	
Pozitif Histoloji			3	
Pozitif İntraoperatif Pürülans**			3	

* Bu kriter hiçbir zaman akut enfeksiyonlarda geçerli kılınmamıştır.

** Şüpheli istenmeyen lokal doku reaksiyonunda rolü yoktur.

*** Yeni nesil dizileme gibi daha ileri moleküler tanı yöntemlerini düşünün.

ICM: International Consensus Meeting – Uluslararası Ortak Görüş Toplantısı; CRP: C-Reaktif Protein; ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı; WBC: Beyaz Kan Hücresi; PMNL: Polimorf Nüveli Lökosit

“Parvizi J, Gehrke T. Hip and Knee. İçinde: Proceedings of the Second International Consensus Meeting on Musculoskeletal Infection. Brooklandville, Maryland 21022-9978: Data Trace Publishing Company; 2018. s. 265-513.” kitapçığından alınarak Türkçe’ye çevrilmiştir.

2021 yılında ise, Avrupa Kemik ve Eklem Enfeksiyonu Topluluğu (European Bone and Joint Infection Society – EBJIS) tarafından geliştirilen ve Kas İskelet Sistemi Enfeksiyon Topluluğu (MSIS) ve Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Topluluğu (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases – ESCMID) İmplantla İlişkili Enfeksiyonlar Çalışma Grubu (Study Group for Implant-Associated Infections – ESGIAI) tarafından desteklenen proje ile yeni tanı kriterleri oluşturulmuştur [8] (**Tablo 2.7**).

Tablo 2.7. EBJIS 2021 Tanı Kriterleri

	Enfeksiyon İhtimali Düşük (tüm bulgular negatif)	Enfeksiyon Muhtemel (iki pozitif bulgu) ^a	Enfeksiyon Kanıtlanmış (herhangi bir pozitif bulgu)
Klinik çalışmalar ve kan çalışmaları			
Klinik Özellikler	İmplant disfonksiyonu için açık alternatif neden (örn; kırık, implant yetmezliği, malpozisyon, tümör)	1) İmplantasyondan sonraki ilk beş yıl içinde gevşemenin radyolojik bulguları 2) Önceki yara iyileşme problemleri 3) Yakın zamanda ateş veya bakteriyemi hikayesi 4) Protez çevresinde pürülans ^b	Eklemlle ilişkisi kanıtlanmış sinüs traktı veya protezin gözüktüyor oluşu
C-reaktif protein		> 10 mg/L (1 mg/dL) ^c	
Sinovyal sıvı sitolojik analizi^d			
Lökosit Sayısı ^c (hücre/ μ L)	$\leq 1,500$	> 1,500	>3,000
PMNL (%) ^c	$\leq 65\%$	> 65%	> 80%
Sinovyal sıvı biyobelirteçleri			
Alfa-defensin ^e			Pozitif immunoassay veya lateral-flow assay ^e
Mikrobiyoloji^f			
Aspirasyon Sıvısı		Pozitif Kültür	
İntraoperatif (sıvı ve doku)	Tüm kültürler negatif	Tek pozitif kültür ^g	Aynı mikroorganizmanın olduğu $\geq$ iki pozitif örnek
Sonikasyon ^h (KOB/ml)	Üreme yok	Herhangi bir organizmanın > 1 KOB/mL ^g	Herhangi bir organizmanın > 50 KOB/mL

Tablo 2.7. (Devamı) EBJIS 2021 Tanı Kriterleri

	Enfeksiyon İhtimali Düşük (tüm bulgular negatif)	Enfeksiyon Muhtemel (iki pozitif bulgu) ^a	Enfeksiyon Kanıtlanmış (herhangi bir pozitif bulgu)
Histoloji^{c,i}			
Büyük Büyütme Alanı (BBA) (400x Büyütme)	Negatif	Tek BBA'da $\geq$ beş nötrofil görülmesi	$\geq$ beş BBA'da $\geq$ beş nötrofil görülmesi
			Mikroorganizmaların doğrudan görülmesi
Diğerleri			
Nükleer Görüntüleme	Negatif üç-fazlı izotop kemik taraması ^c	Pozitif BK sintigrafisi ^j	
EBJIS: European Bone and Joint Infection Society – Avrupa Kemik ve Eklem Enfeksiyonu Topluluğu; PMNL: polimorfonükleer lökosit; KOB: koloni oluşturan birim; BK: beyaz küre, KK: kırmızı küre, eritrosit ^a Enfeksiyon, yalnızca pozitif bir klinik özellik veya yükselmiş serum C-reaktif protein (CRP) ile birlikte başka bir pozitif test (sinoviyal sıvı, mikrobiyoloji, histoloji veya nükleer görüntüleme) varsa olasıdır. ^b İstenmeyen lokal doku reaksiyonu ve kristal artropati vakaları hariç. ^c Diğer olası inflamasyon nedenleri mevcut olduğunda dikkatle yorumlanmalıdır: gut veya diğer kristal artropati, metalloz, aktif inflamatuvar eklem hastalığı (örn; romatoid artrit), periprotetik kırık veya ameliyat sonrası erken dönem. ^d Bu değerler kalça ve diz periprotetik eklem enfeksiyonu için geçerlidir. Parametreler yalnızca berrak sıvı elde edildiğinde ve lavaj yapılmadığında geçerlidir. Analiz hacmi $> 250 \mu\text{L}$, ideal olarak 1 ml olmalı, EDTA içeren bir tüpte toplanmalı ve tercihen otomatik teknikler kullanılarak <1 saat içinde analiz edilmelidir. Visköz numuneler için hyaluronidaz ile ön işlem, optik veya otomatik tekniklerin doğruluğunu artırır. Kanlı numuneler olması durumunda, ayarlanmış sinoviyal BK= sinoviyal BK_{Gözlemlenen} – [BK_{Kan}/ KK_{Kan} x KK_{Sinoviyal Sıvı}] kullanılmalıdır. ^e İstenmeyen lokal doku reaksiyonu, hematoma veya akut inflamatuvar artrit veya gut vakalarında geçerli değildir. ^f Antibiyotik tedavisi verilmişse (basit profilaksi değil), mikrobiyolojik analiz sonuçları tehlikeye girebilir. Bu durumlarda moleküler tekniklerin yeri olabilir. Kültür sonuçları preoperatif sinoviyal aspirasyondan, preoperatif sinoviyal biyopsilerden veya (tercihen) intraoperatif doku örneklerinden elde edilebilir. ^g Tek pozitif kültürün (veya sonikasyon sıvısında < 50 KOB/mL) yorumlanması dikkatli olmalı ve diğer kanıtlarla birlikte ele alınmalıdır. Ameliyat öncesi bir aspirasyon aynı mikroorganizmayı tanımlamışsa, bunlar iki pozitif doğrulayıcı örnek olarak kabul edilmelidir. Yaygın olmayan kontaminantlar veya virülen organizmaların (örn; Staphylococcus aureus veya Gram negatif basiller), yaygın kontaminantlara (koagülaz negatif stafilokoklar, mikrokoklar veya Cutibacterium acnes gibi) göre enfeksiyonu temsil etme olasılığı daha yüksektir. ^h Santrifüjleme uygulanırsa, enfeksiyonu doğrulamak için önerilen eşik değeri 200 KOB/mL'dir. Protokolde başka varyasyonlar kullanılıyorsa, her protokol için yayınlanan sınır değerler uygulanmalıdır. ⁱ Histolojik analiz, ameliyat öncesi biyopsiden, parafinli intraoperatif doku örneklerinden veya donuk kesit hazırlığından olabilir. ^j BK sintigrafisi, önceki taramalara kıyasla (özellikle tamamlayıcı kemik iliği taraması ile kombine edildiğinde) 20 saatlik taramada, uptake artarsa pozitif olarak kabul edilir. “McNally M, Sousa R, Wouthuyzen-Bakker M, Chen AF, Soriano A, Vogely HC, vd. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection: a practical guide for clinicians. The Bone & Joint Journal. 01 Ocak 2021;103-B(1):18-25.” makalesinden alınarak Türkçe'ye çevrilmiştir.			

Bu tanımlamalar artık dünya çapında ortopedi cerrahları arasında yaygın bir şekilde yerleşmiştir ve kullanımları, çalışmalar arasında tutarlılığa izin vermektedir. Ayrıca işbirliği potansiyelini artırarak tanı araştırmalarının yanı sıra, klinik karar verme sürecini de önemli ölçüde iyileştirmektedir [9].

Ancak tüm bu tanımlamalara ve çabalara rağmen, önerilen kriterlerin, istenmeyen lokal doku reaksiyonları, kristal depo artropatisi, romatolojik alevlenmeler veya sessiz organizmalarla enfeksiyon gibi durumlarda dikkatle yorumlanması gerektiği; çok iyi performans gösteren güncel tanı kriterlerine rağmen, bir hastanın enfekte olduğu ve tanı kriterlerini karşılamadığı veya tam tersi durumların olabileceği akılda tutulmalı; hasta yönetiminde bu kriterlerle birlikte klinik muhakeme de ön planda tutularak hastaların tedavisinde doktorlara yol göstermelidir [6,9,225].

2.4.10. İkinci Aşama Revizyon Artroplastisi Öncesi Değerlendirme

İki aşamalı değişim artroplastisi, PEE tedavisi için en yaygın olarak uygulanan ameliyat olmakla birlikte başarı oranları %65 ila %100 arasında değişmektedir [226]. İkinci aşama revizyonunu uygun zamanlama ile gerçekleştirmek, PEE tedavisinin başarı oranını artırmanın anahtarıdır. Bu nedenle, reimplantasyon için en uygun zamanlamayı belirlemek amacıyla çeşitli belirteçler üzerine çok sayıda çalışma yapılmakta; ancak aşamalı revizyon artroplastisinin ilk aşamasını geçiren bir hastanın, reimplantasyon için hazır olup olmadığının belirlenmesindeki tanısız ikilem hâlâ devam etmektedir.

Günümüzde, reimplantasyonun ideal zamanlamasının belirlenmesine izin verecek kesin ölçütler yoktur; bu nedenle ICM, reimplantasyonun zamanlaması için enfeksiyonun klinik belirtilerinin çözülmesinin, serolojik belirteçlerdeki düşüş eğiliminin ve aspirasyon yapılsa sinoviyal sıvı analizi sonuçlarının dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır [7,227]. MSIS 2011 ve ICM 2013 kriterleri de, reimplantasyon zamanlamasının belirlenmesi amacıyla geliştirilmemiştir ve bu kriterlerin reimplantasyon zamanını belirlemeye yönelik geçerlilikleri belirsizdir [7,228].

İkinci aşama revizyon artroplastisi öncesinde değerlendirilmekte olan hastalar, yakın zamanda (tipik olarak altı ila sekiz hafta önce) eksplantasyon amacıyla opere edilmiştir ve bu da ESH ve CRP gibi spesifik olmayan inflamatuvar belirteçlerin düzeylerini etkilemektedir. Spesifik sayısal bir eşik değer yerine, progresif olarak azalma gösteren ESH ve CRP düzeyleri, PEE'nin klinik belirtilerinin yokluğunda, reimplantasyon için uygun göstergeler olarak önerilmiştir [16,229]. Ancak, Stambough ve ark.'nın yaptığı çalışma, reimplantasyondan önce nadiren normal serolojiye dönüş gerçekleştiğini, ayrıca ESH ve CRP'deki değişim miktarlarının da reimplantasyonun zamanlamasını belirlemek için ek bir tanısız doğruluk sağlamadığını göstermiştir [229].

Lee ve ark. [230] yaptıkları meta-analizde, reimplantasyon belirteçlerinin tanısal doğruluğunu değerlendirmek amacıyla, 12 parametreyi (ESH, Serum CRP, WBC sayısı; sinoviyal sıvı gram boyama, sinoviyal sıvı kültürü, sonikasyon kültürü, sinoviyal sıvı WBC sayısı ve diferansiyeli; periprostetik doku gram boyama ve kültürü ile PET ve lökosit taraması) incelemiş; hiçbir belirtecin tek başına diğerlerinden üstün olmadığını ve muhtemelen hiçbirinin (tek başına kullanıldığında) PEE için iki aşamalı bir protokolün ilk aşamasından sonra, enfeksiyonun kontrolünü doğrulamak için yeterli olmayacağını belirtmiştir.

Bunlarla birlikte reimplantasyon zamanlaması konusunda umut vadeden çalışmalar da vardır. Xu ve ark. [94] plazma fibrinojen seviyesindeki dalgalanmaların, rezidüel enfeksiyonu taramak ve ikinci aşama reimplantasyonun zamanlamasını belirlemek için izlenebileceğini vurgulamış; ve plazma fibrinojen seviyelerinin PEE'yi teşhis etmek ve persistan enfeksiyonu değerlendirmek için umut verici bir belirteç olduğu, PEE'li hastalarda azalmış plazma D-dimer seviyelerinin ise, negatif kültür sonuçlarıyla bağlantılı olabileceği üzerinde durmuştur. George ve ark. [231] ise hem MSIS kriterlerinin hem de donuk kesit sonuçlarının, reimplantasyon başarısızlığına karar vermek için yüksek özgüllüğe (MSIS: %96; donuk kesit: %95) sahip olmalarına rağmen; tarama yeteneklerinin sınırlı olduğunu (MSIS duyarlılığı: %26; donuk kesit: %22) göstermiştir. Yuan ve ark. [232], 5 farklı tromboelastografi (TEG) parametresini (pıhtılaşma süresi, α açısı, maksimum genlik, 30. dakikadaki genlik ve trombodinamik potansiyel indeksi) değerlendirdikleri çalışmalarında, bu parametrelerin, PEE'si olan, aseptik gevşemesi olan ve 2. aşama için başvuran hasta gruplarında istatistiksel olarak farklılık gösterdiğini; maksimum genliğin ise PEE tanısında ve 1. aşama revizyon cerrahisinden sonra enfeksiyon kontrolünün değerlendirilmesinde değerli bir biyobelirteç olabileceğini belirtmiştir. Frangiamore ve ark. [228] değerlendirdikleri sinoviyal sitokinler içinde, 2. aşama reimplantasyon öncesi en büyük düşüşün IL-6 ve IL1 β seviyelerinde olduğunu, bu nedenle bunların tedavi yanıtını izlemek için potansiyel birer belirteç olabileceğini vurgulayarak; analiz edilen sitokinlerin hiçbirinin reimplantasyon sırasında enfeksiyonu dışlamak için güvenilir görünmediklerini; ancak iki aşama arasındaki düşüş eğilimlerinin, klinisyenlerin tedavi yanıtını izlemesi için önemli bir kılavuz sağlayabileceğini belirtmiştir.

Tüm bunlarla birlikte, günümüzde, henüz, ikinci aşama reimplantasyondan

önce persistan enfeksiyonu net bir şekilde tanımlayacak belirteçler yoktur ve bu alandaki çalışma sonuçları çelişkilidir. Klinik semptomların güvenilirliği, gecikmiş patoloji sonuçları ve sinoviyal sıvının elde edilmesinin zor olabilmesi göz önüne alındığında, serum biyobelirteçleri reimplantasyondan sonra persistan enfeksiyonu tahmin etmede hâlâ önemli bir rol oynamaktadır [227] ve bu konuda daha ileri ve geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.5. Biyobelirteç Tanımı

Modern tıp, moleküler biyobelirteçlerin, çeşitli durumların tanısında giderek daha önemli bir rol oynadığı yeni bir çağa girmiştir [4]. Biyobelirteçler, bir hastalığın veya biyolojik bir durumun varlığını nesnel olarak belirleyebildikleri için, tıpta; tanı, izlem, prognoz tayini gibi çeşitli amaçlarla kullanılabilirler [49]. Biyobelirteçler; kanserler, kardiyovasküler bozukluklar, enfeksiyonlar ile genetik ve immünolojik hastalıklar gibi hastalıkların hızlı ve doğru tanısında umut verici sonuçlar göstermiştir [233].

ABD Gıda ve İlaç İdaresi (U.S. Food and Drug Administration – FDA) ile Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health – NIH) ortak tanımlar oluşturmak ve bunları, sürekli güncellenen bir çevrimiçi belge olan "Biyobelirteçler, Sonlanım Noktaları ve Diğer Araçlar" (Biomarkers, EndpointS, and other Tools - BEST) kaynağı aracılığıyla herkesin kullanımına sunmak için ortak bir çalışma grubu oluşturmuştur [20,234]. Bu Biyobelirteç Tanımları Çalışma Grubu'na (Biomarkers Definitions Working Group) göre "Biyolojik Belirteç" veya "Biyobelirteç", *"Normal biyolojik süreçlerin, patojenik süreçlerin veya terapötik müdahaleler dâhil bir maruziyete veya müdahaleye verilen biyolojik tepkilerin bir göstergesi olarak ölçülen, tanımlanmış bir özellik"* olarak tanımlanmakta ve duyarlılık/risk biyobelirteçleri, tanısal biyobelirteçler, izlem biyobelirteçleri, prognostik biyobelirteçler, prediktif biyobelirteçler, yanıt biyobelirteçleri ve güvenlik biyobelirteçleri olarak sınıflandırılmaktadır [20,21].

Biyobelirteçler, ayrıca inflamasyon ve enfeksiyonun teşhisinde de önemli rollere sahiptir [49]. PEE tanısı ciddi bir klinik zorluk olmaya devam etmektedir ve iyi, gelişmiş tanısal test yöntemlerine ihtiyaç vardır. Biyobelirteçler ise PEE tanısı ve takibinde potansiyel olarak umut vadetmektedir [4,48]. Geleneksel tanı yöntemlerinin bazı dezavantajları göz önüne alındığında, son yıllarda, implantla ilişkili

enfeksiyonların tanısını ve devam eden yönetimini iyileştirmek adına yeni serum ve sinoviyal sıvı biyobelirteçlerinin tanımlanmasına artan bir ilgi mevcuttur [49] ve yine son yıllarda PEE tanısına ve takibine yönelik onlarca biyobelirteç değerlendirilmiş ve çalışılmıştır.

PEE yönetimi için ideal bir biyobelirteç; doğru, kolay tanımlanabilir, hızlı analiz edilebilir, uygun maliyetle tespit edilebilir, farklı ortamlarda güvenilir ve tekrarlanabilir olmalı ve bir PEE'yi mümkün olan en kısa sürede tanımlayabilmeli ya da dışlayabilmelidir [76,235]. Ayrıca, uygun terapötik tedaviyi önerebilmek için bir risk sınıflandırması sağlamalı ve tedavi sonrası bakımda prognostik bir değere sahip olmalıdır [235]. Ancak, ne yazık ki, henüz böyle bir biyobelirteç keşfedilmemiştir [58] ve maliyet etkin, kolay ulaşılabilir, PEE taraması ve tanısı için yaygın olarak bulunabilen ve tercihen kolay elde edilebilir olması nedeniyle serumdan ölçülebilen biyobelirteçlerin arayışına yönelik araştırmalar devam etmektedir [4,99].

Çalışmamız kapsamında değerlendirilecek birer akut faz reaktanı olan α_1 -antitripsin ve α_1 -asit glikoprotein de PEE tanısında ve yönetiminde yeri olabileceği düşünülmüştür. Aşağıda bu biyobelirteçlere ait genel bilgilerden bahsedilecektir.

2.6. α_1 -Antitripsin (AAT) ve α_1 -Asit Glikoprotein (AGP)

Plazma proteinleri majör ve minör komponentler olarak ikiye ayrılabilir. Majör plazma proteinleri, konvansiyonel klinik laboratuvar teknikleriyle boyanmış elektroforetik jeller üzerinde kolayca çözülen ve tespit edilen bileşenler olup; prealbümin, albümin, α_1 -antitripsin, α_2 -makroglobulin, haptoglobulin, β -lipoprotein, transferrin, kompleman proteinleri ve fibrinojeni içermektedir. Minör komponentlerde yer alan plazma proteinleri ise, düşük seviyeleri nedeniyle genellikle standart protein elektroforezi ile tespit edilemez ve kantitasyonları tipik olarak immünolojik yöntemlerle gerçekleştirilir. Serüloplazmin, hemopeksin, α_1 -asit glikoprotein ve CRP bu grupta yer almaktadır [236].

2.6.1. α_1 -Antitripsin

α_1 -globulinlerin ana bileşeni olan α_1 -antitripsin, karaciğerde sentezlenen, 52 kDa (kilodalton) ağırlığında bir glikoprotein olup 14. kromozom üzerindeki *SERPINA1* geni tarafından kodlanır [236,237]. 1950'lerin ortalarında keşfedilmiştir;

ancak 1963'te, α_1 bölgesinde eksik veya zayıf bir protein bandı ile şiddetli erken başlangıçlı amfizem arasındaki ilişki tanımlandığında ön plana çıkmıştır [238]. Aslında yalnızca tripsini değil, kimotripsin ve elastaz gibi çeşitli proteolitik enzimleri bloke eden bir glikoproteindir, bu nedenle “ α_1 -proteinaz inhibitörü” olarak da bilinmektedir [239]. Genetik eksikliği; erken kronik obstrüktif akciğer hastalığı, pulmoner amfizem, kronik karaciğer hasarı, pannikülit ve vaskülitte yatkınlıkla sonuçlanır [240,241].

AAT ile ilgili birçok araştırma, dokuları koruyucu fonksiyonuna odaklanmış olsa da [241], bir pozitif akut faz proteini olan AAT, proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin azaltılması [242–244], nötrofil aktivasyonunun ve kemotaksisin inhibisyonu [245–247] ve hepatositler ile vasküler düz kas hücrelerinin apoptozunun baskılanması [248,249] gibi çok çeşitli immünmodülatör fonksiyonlara ve antimikrobiyal etkilere [250] sahiptir. Enfeksiyon, yaralanma, cerrahi, travma veya doku nekrozu ile ortaya çıkan stres veya inflamatuvar durumlar sonrası, plazma konsantrasyonları genellikle 2 ila 4 kat artmaktadır [23,236].

Çeşitli çalışmalar, bir akut faz reaktanı olan AAT'yi enfeksiyöz durumlar zemininde incelemiştir. Kiehnopf ve ark. [25] ile Blaurock ve ark. [24] AAT'nin ve bu molekülün bölünmüş parçacıklarının, sepsis ile non-enfeksiyöz kaynaklı sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ayırımında bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini vurgulamıştır. Almeida ve ark. [239] ise tüberküloz tedavisinin yoğun fazını alan hastalarda tedaviye yanıtı değerlendirdikleri çalışmalarında, α_1 -antitripsin ve α_1 -asit glikoprotein, tedavinin başlangıcında tedaviye yanıtı öngörmede yardımcı olabileceği ve tedavi başarısızlığı olasılığı yüksek olan hastaları belirlemek için erken belirteçler olarak kullanılabileceğini belirtmiştir. Çeşitli çalışmalarda, AAT'nin COVID-19'da (Yeni Koronavirüs Hastalığı 2019) prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceği [251,252]; ayrıca antiviral ve anti-inflamatuvar etkileri nedeniyle tedavide de yeri olabileceği [237,253] üzerinde durulmuştur.

α_1 -antitripsine, PEE zemininde bakıldığında ise yalnızca tek bir çalışma dikkatimizi çekmiştir. Jacovides ve ark. [27] septik veya aseptik başarısızlık nedeniyle revizyon artroplasti uygulanan hastalardan alınan sinoviyal sıvıdaki inflamatuvar proteinlerin konsantrasyonlarını, çoklu analit profillemeye protokollerine göre,

multipleks ELISA ile analiz etmiştir. İçlerinde AAT'nin de bulunduğu, toplamda 46 farklı proteini çalışan bu kit ile, değerlendirdikleri proteinlerden 18 tanesi 0,70'ten büyük AUC değerleri göstermiştir; ancak AAT bunlardan biri olmadığı için ileri analize dâhil edilmemiştir.

2.6.2. α_1 -Asit Glikoprotein

α_1 -asit glikoprotein (AGP) veya diğer adıyla orosomukoid (ORM), ilk olarak 1950'de Karl Schmid [254] ve Weimer ve ark. [255] tarafından birlikte tanımlanmış oldukça sıra dışı bir proteindir. İnsan AGP'si, 41-43 kDa ağırlığında ve yaklaşık olarak %45 gibi büyük bir oranı karbohidrattan oluşan bir glikoproteindir [256]. Ayrıca sialik asitlerin (karbonhidrat kısmının %12'si) varlığından dolayı negatif yüklü olan bu molekül çok düşük bir izoelektrik nokta değerine ($pI = 2.7-3.2$) sahiptir [257]. Alışılmadık derecede yüksek çözünürlük (suda ve birçok polar organik çözücüde), AGP'nin bir başka dikkate değer özelliğidir [258]. Glikozilasyon tipine ve çoklu amino asit yer değiştirmelerine bağlı olarak, serumda farklı AGP formları ayırt edilebilir [258]. İki farklı gen tarafından kodlanan AGP'nin iki varyantı (ORM1 ve ORM2) bulunmaktadır [258]. İnsan AGP'si, 9. kromozomda yer alan üç bitişik gen kümesinin (AGP-A, AGP-B ve AGP-B') ürünüdür. AGP-A geni, insan karaciğerinde aktif olarak eksprese edilir ve serum AGP'nin ana bileşeni olan ORM1'i kodlar. AGP-B ve AGP-B' ise, AGP'nin ORM2 varyantını kodlar [259]. Sadece AGP-A, akut faz uyarımları tarafından indüklenebilir [258].

AGP çeşitli hayvan türlerinde de saptanmış ve araştırılmıştır. Diğer akut faz proteinleriyle birlikte enfeksiyon, inflamatuvar durumlar, neoplazi ve stres durumlarında düzeylerinin yükseldiğini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur [260]. Sıçanlarda AGP, majör bir akut faz proteiniyken (uyarı durumunda >10 kat artış göstermekte), CRP orta düzeyli bir akut faz proteinidir (uyarı durumunda 1-10 kat artış göstermekte) [260]. İnsanlarda ise CRP majör, AGP orta düzeyli bir akut faz proteinidir [260].

AGP, esas olarak hepatositler tarafından sentezlenen bir akut faz proteinidir, ancak ekstrahepatik sentez de bildirilmiştir [258]. AGP'nin serum konsantrasyonu akut faz yanıtı sırasında iki ila beş kat artar [257]. AGP'nin biyolojik özelliklerini (immünmodülatör özellikler gibi) etkileyen glikozilasyonundaki değişiklikler, akut

inflamasyon, gebelik, ciddi romatoid artrit, alkolik hepatit gibi çok çeşitli patofizyolojik koşullarda ortaya çıkar [258]; ayrıca glikozilasyon paterni inflamasyonun tipine göre değişebilir [261–263]. Concanavalin A (ConA) reaktivitesine bağlı olarak, ConA reaktif olmayan (AGP-A), zayıf reaktif (AGP-B) ve güçlü reaktif (AGP-C) formlarına ayrılabilir [257]. AGP'nin protein sentezi ve glikozilasyonu, hem sitokinler hem de glukokortikoidler tarafından bağımsız olarak düzenlenmektedir [264–268]. IL-1, IL-6 ve glukokortikoidler, karaciğer hücrelerinde AGP gen ekspresyonunun ana modülatörleridir [258].

AGP'nin immünmodülasyon, ilaç bağlama ve taşıma, kapiller bariyeri sürdürme, sfingolipid sentezini ve metabolizmasını düzenleme, yara iyileşmesi sürecinde rol alma gibi birçok alanda biyolojik aktivitesi bulunmaktadır [257,269]. AGP ve serum albümini, insanlarda ilaç bağlanmasından sorumlu iki ana proteindir [270]. AGP ayrıca enfeksiyona karşı spesifik olmayan direncin uyarılmasında da rol oynamaktadır [257]. AGP, özellikle anti-nötrofil ve anti-kompleman aktivitesi açısından doğal bir anti-inflamatuar ve immünmodülatör ajan olarak kabul edilir [271]. AGP'nin immünmodülatör aktivitesinin, glikozilasyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir [258]. AGP, anti-inflamatuar özelliklerinin yanında, pro-inflamatuar özellikler de gösterebilir. AGP'nin IL-6, IL-12 ve çözünür tümör nekroz faktörü reseptörü gibi diğer pro- ve anti-inflamatuar sitokinleri eksprese etmesi için monositleri uyardığı gösterilmiştir [244].

Bir akut faz proteini olan AGP plazma seviyeleri, klinik tedaviler sırasında tanıs ve prognostik amaçlarla kullanılabilmektedir [258]. AGP'nin, belirli hastalıklar sırasında; plazma, mukus, beyin omurilik sıvısı, yara eksüdatları, sinoviyal sıvı gibi vücut sıvılarında da arttığı bulunmuştur; bu nedenle, vücut sıvılarındaki ORM1 seviyesi de, klinik uygulamada biyolojik bir belirteç gibi görünmektedir [269].

AGP ve inflamasyon zeminindeki çalışmalara bakıldığında, Mei ve ark. [272] ile Suchdev ve ark. [273] inflamasyon durumlarında demir düzeylerini değerlendirdikleri çalışmalarında, inflamasyonun ölçümü için hem CRP hem de AGP'yi kullanmış ve CRP'nin daha çok akut inflamasyon için, AGP'nin ise daha çok kronik inflamasyon için bir gösterge olduğundan söz etmiştir. İnflamasyonun aşamalarını bu iki belirtece göre; inkübasyon (yalnızca CRP yüksektir), erken nekahet

(hem CRP hem de AGP yüksektir) ve geç nekahet (yalnızca AGP yüksektir) dönemleri olarak ayırmışlardır. Mackiewicz ve ark. [261] ise çalışmalarında, romatoid artrit (RA) hastalarında serum AGP düzeylerinde 4 kata kadar artış gözlemlemiş; AGP konsantrasyonunun hastalık aktivitesi ile orantılı olarak arttığını; ancak aktivite dereceleri arasındaki farkların her zaman anlamlı olmadığını belirtmiştir. Yazarlar, bu bulgulara dayanarak, AGP mikroheterojenite formlarının, RA aktivitesinin değerli göstergeleri gibi görüldüğünü ve CRP düzeylerinin ölçülmesinden daha yararlı olabileceğini vurgulamıştır. Fassbender ve ark. [274] akut bakteriyel enfeksiyon, kronik bakteriyel enfeksiyon, romatoid artrit ve ankilozan spondilitte, serum AGP düzeylerinin, sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu; ancak bu inflamatuvar gruplar arasında AGP düzeyleri açısından anlamlı fark gözlenmediğini belirtmiştir. Yazarlar ayrıca, AGP reaktivite katsayısı ölçülerek romatoid artritin akut alevlenmesi ile akut enfektif komplikasyon arasında açık bir ayrım yapılabileceği ve serum AGP'nin mikroheterojenite paternine dayanarak farklı inflamasyon tiplerinin ayırt edilebileceğini vurgulamıştır. Aynı çalışmada, enfeksiyonun erken aşamasında yüksek oranda ConA reaktif AGP hakimken, daha sonraki aşamada AGP'nin ConA reaktivitesinin azaldığı ve en son olarak ise ConA reaktivitesinin olmadığı aşamaya geçildiği gözlenmiştir.

AAT'ye benzer şekilde, bir akut faz reaktanı olan AGP de, çeşitli enfeksiyöz durumlar zemininde literatürde yerini almıştır. Çeşitli insan ve hayvan çalışmaları, AGP'nin sepsisteki rolü üzerine yoğunlaşmıştır [275,276]. Xiao ve ark. [26] tarafından yapılan bir başka çalışmada, serum AGP düzeylerinin sepsisi SIRS'tan ayırt etmede ve sepsisin ciddiyetini izlemede değerli bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir. Philip ve Hewitt [277] yenidoğanlarda non-enfekte grup, enfekte grup ve sepsis kanıtlanmış grupları karşılaştırdıklarında, non-enfekte grupta anlamlı şekilde daha düşük AGP düzeyleri saptamışlar; ayrıca sepsis grubunda yeterli AGP yüksekliği olmayan hastaların daha sık ölümle karşılaştıklarını ve prognozlarının kötü olduğunu belirtmiştir. Cordero ve ark. [278] farelerdeki deneysel pulmoner tüberküloz modellerinde, AGP'nin karaciğerle birlikte akciğerde de sentezlendiğini göstermiş; çalışmanın ikinci aşamasında AGP'yi, özel bloke edici antikolarla baskıladıklarında, IFN- γ ve TNF- α seviyelerinin yükseldiğini gözlemlemiş ve AGP'nin immünmodülatör rolünden bahsetmiştir.

AGP'ye PEE ve implantla ilişkili osteomyelit zemininde bakıldığında ise, çok sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Sıçanlarda AGP, CRP'ye göre daha ön planda olduğu için, Soe ve ark. [279] sıçanlarda yeni bir diz protezi modelini değerlendirdikleri çalışmalarında, implantla ilişkili osteomyelitın takibi için, çeşitli parametrelerle birlikte, serum AGP düzeylerini takip etmiştir. Benzer şekilde, Wei ve ark. [28] da sıçanlarda, MRSA kökenli PEE'nin tek aşamalı revizyonunda lokal vankomisin uygulamasını değerlendirdikleri çalışmalarında, takip için çeşitli parametrelerle birlikte, serum AGP düzeylerini kullanmıştır. İnsan tabanlı yayınlara bakıldığında, Gomes [29] kalça PEE'nin erken tanısına yönelik yayınladığı güncelleme makalesinde AGP'ye değinmiş; ancak net bir bilgi sunmamıştır.

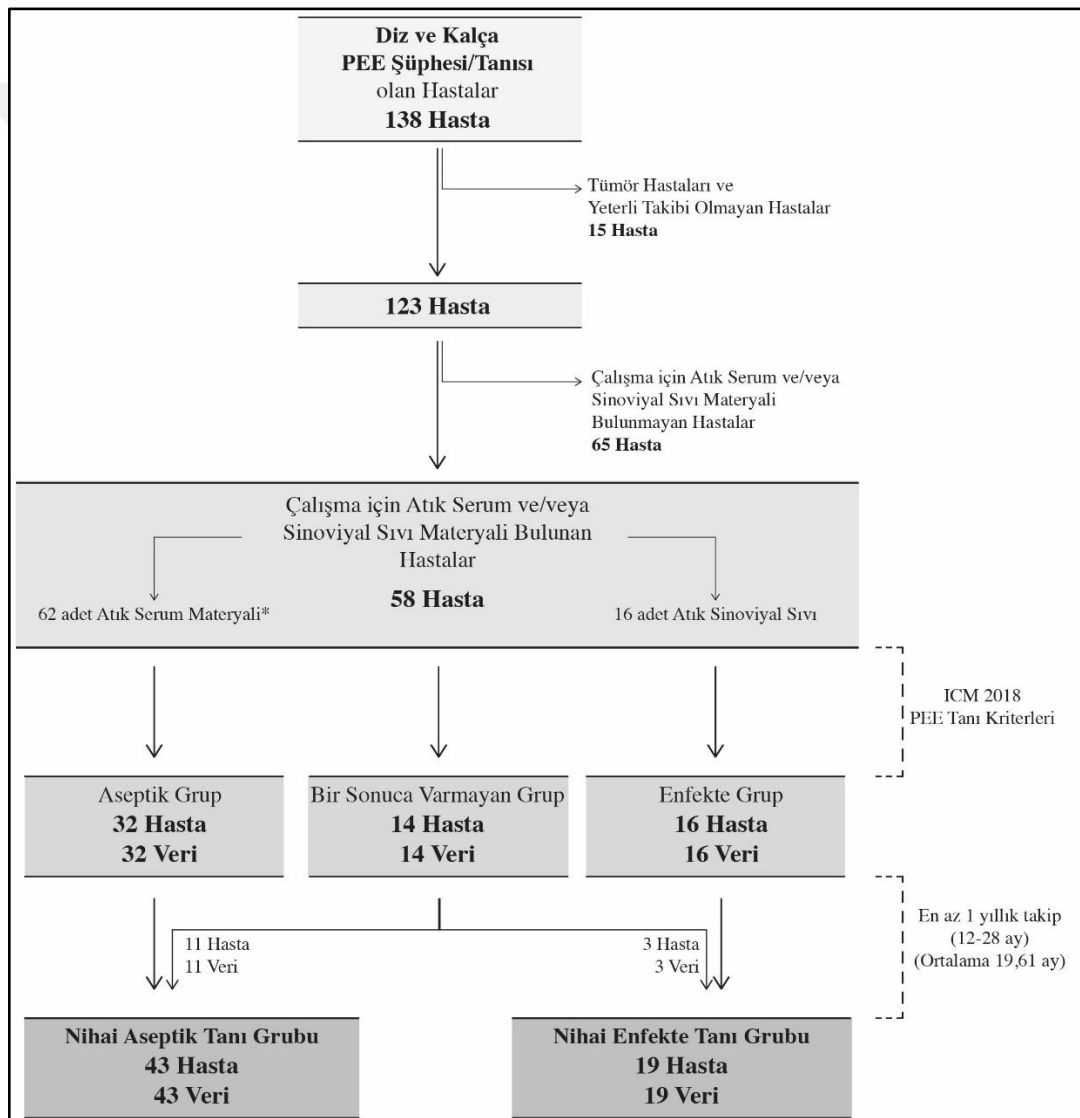
3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız “*Diz ve Kalça Artroplastisi Sonrası Gelişen Periprostetik Eklem Enfeksiyonlarının Tanı ve İzleminde, Serum ve Sinoviyal Sıvıdan Bakılan α_1 -Antitripsin ve α_1 -Asit Glikoprotein’in Önemi*” adı ile uzmanlık tez çalışması olarak planlanmış, 08/07/2020 tarihinde, 20200708/14 tarih ve sayı numarasıyla, Ufuk Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Değerlendirme Komisyonu’na değerlendirilmiş ve araştırma etiğine uygun bulunarak etik kurul onayı (Ek-1) almıştır. Çalışmanın retrospektif doğası, hastaların sağlığına herhangi bir olumsuz etki oluşturmadığından ve analiz sırasında hasta verileri anonimleştirildiğinden, yazılı bilgilendirilmiş onam gerekliliği oluşmamıştır. Çalışmamız güncel “Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu” çerçevesinde gerçekleştirilmiştir.

3.1. Çalışma Planı, Dâhil Edilme ve Hariç Tutulma Kriterleri

Çalışmamız, tek merkezde retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Tarafımızca ve/veya dış merkezde, diz ve/veya kalça artroplastisi (*total, unikompartmantal ve revizyon diz artroplastisi ile total, parsiyel ve revizyon kalça artroplastisi*) uygulanmış olan, 01.03.2018 – 01.03.2021 tarihleri arasında, Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan EGE Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji polikliniğine başvuran ve/veya yatan hasta servisinde takip edilen; klinik değerlendirme (ilgili eklemden ağrı, ısı artışı, kızarıklık, yük verememe vb.), laboratuvar değerlendirmesi (yüksek CRP değerleri vb.), radyolojik değerlendirme (ilgili protezde gevşeme, fokal osteoliz vb.), mikrobiyolojik değerlendirme (kültür, Gram boyama vb.) ve histopatolojik değerlendirmelerin bir kombinasyonu sonrası, diz ve kalça periprostetik eklem enfeksiyonu (PEE) tanısı ve/veya şüphesi olan ve PEE’ye yönelik araştırılıp incelenmiş olan hastalar, hastane bilgi yönetim sistemi aracılığıyla retrospektif olarak taranmıştır. 138 hastayla ilgili veriye ulaşılmış olup, ilgili hastalardan, tümör hastaları ve yeterli takibi ve verisi olmayan hastalar çıkartılmıştır. Geriye kalan 123 hastadan daha önce hastanemizde PEE tanısına yönelik rutin kan ve/veya sinoviyal sıvı örnekleri alınmış ve gerekli incelemeler yapıldıktan sonra bu materyalleri artmış olan hastaların, atık materyalleri biyokimya ve mikrobiyoloji laboratuvarlarımızda taranmıştır. Serum ve/veya eklem sıvısı atık materyali bulunan 58 farklı hastaya ait, 62 adet atık serum materyaline ve 16 adet atık eklem sıvısı materyaline ulaşılmıştır. Bu 58 hastanın, 4’üne (3 Kadın, 1 Erkek) ait, farklı zamanlarda alınmış (1. aşama revizyon artroplastisi öncesi ve 2. aşama revizyon artroplastisi öncesi) ikişer atık serum materyali mevcut olmakla birlikte,

bu atık serum materyalleri nihai tanı gruplarında farklı gruplarda yer aldığı ve farklı grupları temsil ettiği için (aseptik – enfekte) verilerden çıkartılmamıştır. Ayrıca bu hastaların demografik verilerinin ve komorbiditelerinin, çalışmadaki diğer popülasyonla uyum içinde olduğu ve analiz sonuçlarını etkilemeyeceği sonucuna varıldığı için, bu hastalar, ayrı hastalar şeklinde kabul edilerek analize dâhil edilmiştir. Geriye kalan 54 hastaya ait birer atık serum materyali mevcuttur. 16 farklı hastada ise mevcut atık serum materyaliyle birlikte, atık sinoviyal sıvı materyali de mevcuttur. Bu 58 hasta ve hastalara ait 88 adet atık materyal ile toplamda 62 veri (46 hastada yalnızca atık serum, 16 hastada hem atık serum hem atık sinoviyal sıvı materyali) çalışmamıza dâhil edilmiştir (**Şekil 3.1**).



Şekil 3.1. Çalışma Akış Planı

* Dört farklı hastaya ait 1. ve 2. aşama revizyon artroplastileri öncesi 2’şer adet atık serum materyali bulunmaktadır.

3.2. Veri Toplama

Hastaların

- Demografik bilgileri,
- Anamnez ve fizik muayene bulguları,
- Klinik seyirleri ve
- Komorbid durumları ile,
- Serum ve/veya eklem sıvısı atık materyallerinin alındığı tarihlerdeki,
 - Serum tam kan sayımları (WBC sayımları ile PMNL%),
 - Serum CRP, transferrin, ferritin, prokalsitonin, 25-OH vitamin D, ALT (Alanin Aminotransferaz), AST (Aspartat Aminotransferaz), BUN (Kan Üre Azotu), kreatinin ve albümin değerleri,
 - Plazma fibrinojen ve D-Dimer değerleri,
 - Sinoviyal sıvı WBC sayımları ile PMNL%,
 - Histopatolojik ve mikrobiyolojik (kültür, gram boyama vb.) inceleme sonuçları,
 - İlgili ameliyat notlarından ve/veya anamnezlerinden LE test sonuçları ile intraoperatif pürülans durumlarının varlığı, hastane bilgi yönetim sistemi kullanılarak ayıklanmış ve not edilmiştir.

Hastaların, hastane bilgi yönetim sistemindeki anamnez ve fizik muayene bilgileri, tüm poliklinik başvuruları ve takipleri, geçirdikleri ameliyatları, klinik seyirleri, epikrizleri ve kronik hastalıkları incelenerek bildirilen komorbiditeleri not edilmiştir.

Not edilen komorbiditeler aşağıdaki şekilde sınıflandırılarak analizlere dâhil edilmiştir:

- **Romatoid Artrit**
 - PEE tanısında kafa karıştırıcı bir durum olarak karşımıza çıkabildiği için ayrı bir grup olarak ele alınmıştır.

- **Diyabetes Mellitus**
- **Hipertansiyon**
- **Kardiyovasküler Hastalıklar**
 - Koroner arter hastalığı ve aterosklerotik kalp hastalığı,
 - Koroner anjiyografi, stent, bypass, mitral kapak replasmanı gibi girişimler,
 - Aritmi, atriyal fibrilasyon ve kalp pili (pacemaker) mevcudiyeti ile
 - Konjestif kalp yetmezliği ve kardiyomegali bu gruba dâhil edilmiştir.
- **Hiperlipidemi ve Hiperkolesterolemi**
 - Ayrı bir grup olarak ele alınmıştır.
- **Akciğer Hastalıkları**
 - Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH – Kronik Bronşit ve Amfizem),
 - Astım ve
 - İnterstisyel akciğer hastalıkları bu gruba dâhil edilmiştir.
- **Karaciğer Hastalığı**
 - Hastalarımızın hiçbirinde karaciğer hastalığı ya da patolojisi raporlanmadığı için bu grup oluşturulmamıştır.
- **Tiroid Hastalığı**
 - Hipotiroidi ve hipertiroidi,
 - Tirotoksikoz,
 - Tiroidit (Hashimoto vd.) ve
 - Tiroid nodül mevcudiyeti bu gruba dâhil edilmiştir.
- **Kronik Böbrek Hastalığı**
- **Nörolojik Hastalıklar**
 - Geçirilmiş serebrovasküler olay bu gruba dâhil edilmiştir.

- **Diğer**

- Apendektomi gibi diğer cerrahi girişimler,
- Yaygın anksiyete bozukluğu gibi psikiyatrik rahatsızlıklar,
- Gastrit, gastroözofageal reflü hastalığı, Helicobacter pylori gastriti gibi gastroenterolojik rahatsızlıklar,
- Venöz yetmezlik,
- Kronik hastalık anemisi, demir eksikliği anemisi,
- Osteoporoz, lomber disk hernisi,
- Böbrek taşı, benign prostat hiperplazisi,
- Sjögren sendromu ve alerjik rinit durumları bu gruba dâhil edilmiştir.

Ayrıca PEE tanısında kafa karıştırıcı durumlar olarak karşımıza çıkabilecek olan “Eklemleri Tutan İnflamatuvar Durum Varlığı” ile “Başka Odakta Enfeksiyon Varlığı”, 2 farklı grup olarak oluşturulmuş ve grupların ileri analizleri gerçekleştirilmiştir.

Komorbiditelere ek olarak incelenen gruplar aşağıdaki şekildedir:

- **Eklemleri Tutan İnflamatuvar Durum Varlığı**

- Romatoid artrit
- Ameliyat sonrası erken dönem
 - Bu durum da ilgili eklemden inflamasyona sebep veren bir durum olarak değerlendirilmiş ve bu gruba dâhil edilmiştir.

- **Başka Odakta Enfeksiyon**

PEE tanısı veya şüphesiyle birlikte;

- Selülit mevcudiyeti olan hastalar,
- İdrar kültüründe üreme olan hastalar ve
- Üst solunum yolu enfeksiyonu olan hastalar bu gruba dâhil edilmiştir.

3.3. PEE Tanımı ve Hastalar

PEE için altın standart tanı aracı olarak, literatürle uyumlu şekilde, “*ICM 2018 PEE Tanı Kriterleri* [7] (**Tablo 2.6.**)” kabul edilmiştir. Hastalar, ilk aşamada, kan ve/veya sinoviyal sıvı alındığı tarihlerdeki bulguları doğrultusunda, bu tanı kriterlerine göre aseptik, bir sonuca varmayan ve enfekte olarak 3 gruba ayrılmıştır.

Kas İskelet Sistemi Enfeksiyon Topluluğu (MSIS) Çalışma Grubu, “*Başarılı Enfeksiyon Yönetiminin Tanımı ve PEE’nin Cerrahi Tedavisinden Sonra Sonuçların Raporlanmasına Yönelik Kılavuzlar* [280]” oluşturmuş ve PEE sonuç başarısını 4 kademedeki incelemiştir (**Tablo 3.1**). Bu kılavuza göre, kademe 1 ve 2’ye atanan hastalar, yeniden ameliyat ihtiyacı olmadan enfeksiyon kontrolünü temsil ettikleri için başarılı bir sonuca sahip olarak kabul edilir. Hastalar idealden daha düşük bir sonuç veya PEE’den kaynaklanmayan bir başarısızlık yaşayabileceğinden, Kademe 3A, 3B ve 4B’nin PEE’den kaynaklanan doğrudan başarısızlık yerine, ikincil nedenlere bağlı bir başarısızlık olduğu kabul edilmiştir. Son olarak, Kademe 3C, 3D, 3E, 3F (*spacer*’ın istek dışı retansiyonu) ve 4A’nın, doğrudan veya dolaylı olarak PEE ile ilgili bir başarısızlıkla örtüştüğü kabul edilmiştir.

Tablo 3.1. MSIS Çalışma Grubu Tarafından Oluşturulmuş Olan PEE Sonuç Raporlama Aracı

Kademe 1	Devam eden antibiyotik tedavisi olmadan enfeksiyon kontrolü
Kademe 2	Baskılayıcı antibiyotik tedavisi alan hastada enfeksiyon kontrolü
Kademe 3	Reoperasyon ve/veya revizyon ve/veya spacer retansiyonu ihtiyacı (Reoperasyonun türüne göre A, B, C, D, E ve F alt gruplarına ayrılır.)
A	PEE tedavisinin başlangıcından itibaren >1 yıl sonra aseptik revizyon
B	PEE tedavisinin başlangıcından itibaren >1 yıl sonra septik revizyon [debridman, antibiyotik ve implant retansiyonu (DAIR) dâhil; amputasyon, rezeksiyon artroplastisi ve artrodez hariç]
C	PEE tedavisinin başlangıcından itibaren ≤1 yılda aseptik revizyon
D	PEE tedavisinin başlangıcından itibaren ≤1 yılda septik revizyon (DAIR dâhil; amputasyon, rezeksiyon artroplastisi ve artrodez hariç)
E	Amputasyon, rezeksiyon artroplastisi veya artrodez
F	Spacer retansiyonu
Kademe 4	Ölüm (A veya B alt gruplarına ayrılır.)
A	PEE tedavisinin başlangıcından itibaren ≤1 yıl sonra ölüm
B	PEE tedavisinin başlangıcından itibaren >1 yıl sonra ölüm

“Fillingham YA, Della Valle CJ, Suleiman LI, Springer BD, Gehrke T, Bini SA, vd. Definition of Successful Infection Management and Guidelines for Reporting of Outcomes After Surgical Treatment of Periprosthetic Joint Infection: From the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society (MSIS). The Journal of Bone and Joint Surgery. 17 Temmuz 2019;101(14):e69.” makalesinden alınarak Türkçe’ye çevrilmiştir.[280]

Bu bilgiler ışığında, PEE tedavisinin başlangıcından itibaren ≤ 1 yıldaki revizyon başarısızlıklarının PEE ile ilgili bir başarısızlıkla örtüştüğü, 1 yıldan sonraki başarısızlıkların ise bizi indeks PEE'den uzaklaştırdığı düşüncesiyle, tüm grupların en az 1 yıllık takipleri [Ortalama ($\pm$ SS) = 19,61 ($\pm$ 4,66); Aralık: 12 – 28 ay] yine hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden, ayrıca poliklinik kontrolleri ve telefon görüşmeleri aracılığıyla değerlendirilmiştir. Çalışmamızın ikinci aşamasında, “bir sonuca varmayan” grubundaki hastalardan, bu en az 1 yıllık takiplerinde, şikâyet ve semptomları gerileyen veya çözülen, laboratuvar parametreleri düzelen, ameliyat ihtiyacı gerekmeyen, enfeksiyon tanısı dışlanan hastalar aseptik olarak değerlendirilerek “*aseptik nihai tanı grubu*”na; ilk 1 yıllık takiplerinde, PEE durumu kanıtlanan, ya da PEE nedeniyle revizyon cerrahisi planlanan/gerçekleştirilen hastalar “*enfekte nihai tanı grubu*”na dâhil edilmiştir. (**Şekil 3.1**) *ICM 2018 PEE Tanı Kriterleri*’ne göre aseptik kabul edilen hastalardan hiçbirinde, takip süresi boyunca ilgili ekleme yönelik ameliyat ihtiyacı doğmamış ve hiçbir hasta hayatını kaybetmemiştir.

3.4. Örnek Hazırlanması ve Biyobelirteç Analizi

Çalışma kapsamında analizi yapılmış olan örnekler, rutin uygulanan tetkikler sonrasında artan, atık serum ve sinoviyal sıvı materyallerine aittir. Bu materyaller, alındıktan sonra toplamda en fazla 1 saat içinde, tüm hücresel ve partikülât içeriği uzaklaştırmak amacıyla 4000 rpm’de (revolutions per minute – dakikadaki devir sayısı) 12 dakika süreyle, 25°C laboratuvar sıcaklığında santrifüj edildikten sonra, süpernatant kısmı dondurularak ileri testlerde kullanılabilecek kadar -80°C’de saklanmıştır. Saklanan bu materyaller, test tüplerindeki reaktanlardan etkilenmemeleri için, yalnızca içinde herhangi bir katkı olmayan tüplerden (kırmızı kapaklı veya sarı kapaklı kan alma tüplerinden, ya da doğrudan eklem sıvısı atık aspirat materyalinden) izole edilmiştir. İlgili materyaller çalışma öncesi en fazla 12 ay süreyle, -80°C’de saklanmıştır. Numuneler, analiz öncesinde 25°C laboratuvar sıcaklığında çözündürüldükten sonra, 15 dk içinde işleme alınmıştır.

Çalışma kapsamındaki α_1 -asit glikoprotein (AGP) ölçümü, “*Abbott Architect c System*” cihazda yapılmıştır. Kullanılan *Quantia* AGP reaktif içeriği, türbidimetrik olarak ölçülebilen, çözünemez bir agregat olacak şekilde numunedeki AGP ile

reaksiyona giren bir anti serumdur. Sonuçlar mg/dL olarak ifade edilmiştir. Bu ölçümler için çalışma içi (intra-assay) ve çalışmalar arası (inter-assay) %CV'ler (Coefficient of Variation – Değişkenlik Katsayısı) sırasıyla 1,0 ve 1,2 olarak verilmektedir. Referans aralık 50-120 mg/dL olarak kabul edilmektedir.

Çalışma kapsamındaki α_1 -antitripsin (AAT) ölçümü de “*Abbott Architect c System*” cihazda yapılmıştır. *Quantia* AAT reaktif içeriği, numunede bulunan AAT ile tepkimeye girerek çözünmez bir agregat üretir ve bu türbidimetrik olarak ölçülebilir. Sonuçlar g/L cinsinden ifade edilir. Referans aralığın 0,9 – 2,0 g/L olarak verildiği ölçümler için çalışma içi (intra-assay) ve çalışmalar arası (inter-assay) %CV'ler sırasıyla 3,4 – 3,4 olarak verilmektedir.

3.5. Retrospektif Olarak Taranan Diğer Serum, Plazma, Sinoviyal Sıvı ve Doku Örneklerinin Değerlendirilmesi

Çalışma kapsamında, retrospektif olarak taranan verilerden; serum, diğer sıvılar ve plazmanın eldesi rutin olarak 4000 rpm'de 12 dakika devirle santrifüj edilerek yapılmaktadır. Plazma fibrinojen ve D-dimer testleri için mavi kapaklı (sodyum sitratlı) kan alma tüpleri; tam kan sayımı ve ESH testleri için mor kapaklı (EDTA'lı) kan alma tüpleri; diğer testler (Serum ALT, AST, BUN, kreatinin, albümin, 25-OH vitamin D, ferritin, transferrin ve prokalsitonin) için ise kırmızı kapaklı (boş – kuru) ya da sarı kapaklı (separatör jel içeren) kan alma tüpleri kullanılmaktadır.

Çalışma kapsamında değerleri retrospektif olarak taranan serum materyallerinin laboratuvarımızda yapılan rutin ölçüm yöntemleri aşağıda verilmiştir:

- Serum CRP seviyeleri, “*Abbott® Architect c8000, ABD*” cihazında immünotürbidimetrik yöntem ile ölçülmektedir.
- Eritrosit sedimentasyon hızı ölçümleri, “*Vision-B-YHLO Sedimentasyon Analizörü (NOVA Diagnostics)*” kullanılarak gerçekleştirilmektedir.
- Tam kan sayımı (WBC Sayımı ve PMNL%) otoanalizör (*Abbott Cell-Dyn Ruby-Serial Number 54507BG/Abbott Diagnostics*) ile yapılmaktadır.
- Serum ALT, AST, BUN, kreatinin ve albümin ölçümleri, otoanalizör (*Abbott® Architect c8000, ABD*) ile yapılmaktadır.

- Serum 25-OH Vitamin D, ferritin ve prokalsitonin ölçümleri, otoanalizör (*Abbott® Architect i2000, ABD*) ile yapılmaktadır.
- Transferrin ölçümleri dış laboratuvarıda, otoanalizör (*Siemens BN ProSpec*) ile yapılmaktadır.

Çalışma kapsamında değerleri retrospektif olarak taranan plazma materyallerinin laboratuvarımızda yapılan rutin ölçüm yöntemi aşağıda verilmiştir:

- Plazma fibrinojen ve D-Dimer “*Sysmex CS2100i (Siemens)*” cihazı ile ölçülmektedir.

Çalışma kapsamında sonuçları retrospektif olarak taranan sinoviyal sıvı materyallerinin laboratuvarımızda yapılan rutin değerlendirme yöntemleri aşağıda verilmiştir:

Sinoviyal sıvı örnekleri, ameliyat öncesinde aseptik koşullarda ve/veya ameliyat sırasında aseptik koşullarda eklem aspirasyonu ile elde edilmektedir. Kültür başarısını artırmak amacıyla Parvizi ve arkadaşlarının [162] da önerdiği şekilde, kültür alınmasından önce hastalarımıza 2 haftalık bir antibiyotik tatili uygulanmaktadır. Elde edilen sinoviyal sıvı örnekleri aşağıdaki analizlerde kullanılmaktadır.

- Sinoviyal Sıvı Kültürü
 - Sinoviyal sıvıdan kültür için alınan örnekler, hızlı bir şekilde aerob ve anaerob kan kültürü şişelerine ekilmekte ve otomatize kültür sistemleri (BACTEC™) ile incelenmektedir. Bu kültürler 14 gün süreyle inkübe edilmektedir.
 - Koyun kanlı agar, çikolata agar ve EMB (Eosin Methylen Blue – Eozin Metilen Mavis) agar kültürleri de rutin olarak çalışılmaktadır. Bu kültürler 5-7 gün süreyle etüvde inkübe edilmektedir.
 - Ayrıca mikroorganizmaların biyokimyasal özellikleri değerlendirilerek identifikasyon çalışmaları yapılmaktadır.
 - Örneklerden rutin olarak gram boyama ve direkt mikroskopik inceleme de gerçekleştirilmektedir

- Şüpheli durumlarda, örnekler mantar ve tüberküloz kültürleri için de ayrıca gönderilmektedir. Mantar kültürleri için Sabouraud dekstroza agar, tüberküloz kültürleri için Löwenstein Jensen besiyeri kullanılmaktadır.
- Sinoviyal Sıvı LE Testi
 - Elde edilen sinoviyal sıvı örnekleri, idrar test şeridine damlatıldıktan sonra üretici firmanın önerdiği şekilde 2 dakika bekletilmekte ve sonrasında renk değişimi şerit ürün kutusu üzerindeki renklerle görsel olarak karşılaştırılıp [negatif (beyaz), eser (hafifçe mor), + (açık mor), ++ (koyu mor)] yorumlanmakta ve ameliyat notlarına ve hastanın klinik seyir notlarına eklenmektedir.
 - Elde edilen sinoviyal sıvı örneklerinin kanla karışık gelmesi durumunda ise örnekler Aggarwal ve ark.'nın [141] önerdiği şekilde santrifüj edilerek sinoviyal sıvı süpernatantı ile LE testi çalışılmaktadır.
 - LE testinde hatalı sonuçlardan kaçınmak amacıyla test kitleri uygun koşullarda saklanmakta ve ayrıca test kitlerinin son kullanma tarihleri ve idrar test şeritlerinin geçerliliği her test öncesinde kontrol edilmektedir.
- Sinoviyal Sıvı WBC Sayımı ve PMNL Diferansiyeli: Otoanalizör (*Abbott Cell-Dyn Ruby-Serial Number 54507BG/Abbott Diagnostics*) ile yapılmaktadır.

Çalışma kapsamında sonuçları retrospektif olarak taranan histopatoloji materyallerinin laboratuvarımızda yapılan rutin değerlendirme yöntemleri aşağıda verilmiştir:

PEE şüphesi veya tanısıyla opere edilen hastalardan, ameliyat sırasında yukarıda bahsedilen eklem sıvısı örnekleriyle birlikte, usulüne uygun şekilde sinoviyal membran, psödokapsül ve enfekte gözlenen dokulardan örnekler alınmakta ve hem doku kültürü hem de donuk kesit ve/veya parafinli histopatolojik inceleme için gönderilmektedir. Güncel literatürle uyumlu şekilde az 3 örnek alınmaktadır [8]. Elde edilen histopatoloji örneklerinde 5 ila 10 büyük büyütme (x400 büyütme) alanı değerlendirilerek, nötrofil sayıları raporlanmaktadır.

3.6. Örneklem Büyüklüğü Analizi

“*Glycosylation of α_1 -acid glycoprotein in relation to duration of disease in acute and chronic infection and inflammation* [274]” makalesinde yer alan ortalama ve standart sapma değerleri kullanılarak hesaplanan (etki büyüklüğü = 1,55) çalışmamızın %95 güven düzeyi ve %90 güç ile tamamlanabilmesi için gerekli olan en düşük örneklem büyüklüğü her grup için 11 olmak üzere toplam 22 olarak hesaplanmıştır (Hintze, J. (2011). PASS 11. NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA. www.ncss.com).

3.7. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler nicel veriler için ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum – maksimum) ile verilirken, kategorik değişkenler için frekans (%) ile verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirilmiştir.

Grup sayısı iki olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği t testi ile, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testi ile; grup sayısı ikiden fazla olduğunda ise gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği ANOVA varyans analizi testi ile, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testi ile değerlendirilmiştir. Çoklu karşılaştırma testleri Tukey HSD veya Dunn Bonferonni testlerinden uygun olanla yapılmıştır. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher’ın exact testinden uygun olanla incelenmiştir. Kişilerin zamana göre (1. aşama revizyon artroplastisi öncesi ve 2. aşama revizyon artroplastisi öncesi) serum AGP ve AAT değerlerindeki değişimi Wilcoxon Sign Rank testi ile değerlendirilmiştir. İki nominal değişkenin (Nihai Tanı Grupları ile Eklemleri Tutan İnflamatuvar Durum Varlığı; ve Nihai Tanı Grupları ile Başka Odakta Enfeksiyon Varlığı), serum AGP ve AAT değerleri üzerindeki etkisi ise İki Yönlü ANOVA testi ile değerlendirilip etkileşim ve ana etkiler incelenmiştir.

Serum AGP ve AAT ile serum CRP, ESH, WBC, PMNL yüzdesi, transferrin, ferritin, prokalsitonin, 25-OH Vitamin D, albümin ve plazma D-Dimer ile fibrinojen değerlerinin ayırıcılığı, işlem karakteristik (Receiver Operating Characteristic – ROC) eğrisi çizildikten sonra, eğri altında kalan alanlar (Area Under the Curve – AUC) ile

incelenip; serum AGP ve AAT değerlerine ilişkin kesim noktaları ise Youden Index'in ($J = \text{Duyarlılık} + \text{Seğicilik} - 1$) maksimum olduğu noktadaki değer olarak alınmıştır. Bu kesim noktalarına ilişkin tanısal ölçütlerden duyarlılık, özgüllük, pozitif/negatif prediktif değerleri, doğruluk oranları ve bunlara ilişkin güven aralıkları verilmiştir. Ayrıca serum AGP değeri ile serum AAT değerinin beraber ayırıcılıkları ise, tek tek bakıldıklarında belirlenen kesim noktalarına göre hesaplandıktan sonra, her iki testin beraber pozitif ve her iki testin beraber negatif oldukları noktalara göre kombine olarak bakılıp, tanısal ölçütler verilmiştir.

Sürekli değişkenler arasındaki ilişki, dağılım normal olduğunda Pearson korelasyon testi ile, normal olmadığında ise Spearman korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. Verilerden bazıları ortalama ve %95 güven aralığı ile görselleştirilmiştir.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Çalışma popülasyonunda toplamda 58 farklı hasta ve 62 veri mevcuttu. Bu hastalar ilk aşamada ICM 2018 PEE tanı kriterlerine göre sınıflandırıldığında, 32 hasta aseptik gruba ve 16 hasta enfekte gruba girerken, 14 hastada ise kan ve/veya eklem sıvısı alındığı tarihlerdeki bulgular ve laboratuvar parametreleri ile net bir sonuca varılamadı. En az 1 yıllık takip sonrasında, bu net bir sonuca varılamayan gruptaki 11 hasta nihai aseptik, 3 hasta ise nihai enfekte tanı grubuna dâhil edildi. Sonuç olarak nihai tanı gruplarında, 43 hasta aseptik, 19 hasta ise enfekte gruptaydı (**Şekil 3.1**).

62 veri içinde, 51 veri (%82,3) kadın hastalara aitken, 11 veri (%17,7) erkek hastalara aitti. Çalışmamızdaki ortalama yaş ve standart sapması 71,08 ($\pm 8,92$) iken; ortanca beden kitle indeksi (BKİ) ve minimum – maksimum değerleri 31,14 (23,44 – 58,46) idi. 54 veri (%87,1) diz, 8 veri (%12,9) ise kalça artroplastisi sonrası PEE şüphesi/tanısı olan hastalara aitti.

Çalışmadaki ICM 2018 PEE tanı gruplarına (aseptik – bir sonuca varmayan – enfekte) ait cinsiyet, yaş, boy, kilo, BKİ, şikâyetin olduğu taraf ve ilgili eklem ile hastalardan kan alındığı sırada hastadaki proteze ait demografik veriler **Tablo 4.1**'de verilmiştir. Cinsiyet, yaş, boy, kilo, BKİ, şikâyetin olduğu taraf ve ilgili eklem için, ICM 2018 PEE tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.

Benzer şekilde nihai tanı gruplarına (aseptik – enfekte) ait demografik veriler ise **Tablo 4.2**'de verilmiştir. Cinsiyet, yaş, boy, kilo, BKİ, şikâyetin olduğu taraf ve ilgili eklem için, nihai tanı grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.

Tablo 4.1. ICM 2018 PEE Tanı Grupları İçin Demografik Veriler

		Aseptik	Bir Sonuca Varmayan	Enfekte	Toplam	P değeri
Cinsiyet	<i>Kadın</i>	28 (%87,5)	11 (%78,6)	12 (%75,0)	51 (%82,3)	0,513 ^a
	<i>Erkek</i>	4 (%12,5)	3 (%21,4)	4 (%25,0)	11 (%17,7)	
Yaş	<i>Ortalama (±SS)</i>	69,88 (±9,06)	73,50 (±10,76)	71,38 (±6,70)	71,08 (±8,92)	0,449 ^b
	<i>Ort. (Min-Maks)</i>	69,5 (52-87)	76 (45-84)	73 (59-83)	72 (45-87)	
Boy (m)	<i>Ortalama (±SS)</i>	1,60 (±0,06)	1,56 (±0,04)	1,61 (±0,07)	1,59 (±0,06)	0,156 ^c
	<i>Ort.</i>	1,60	1,55	1,59	1,59	
	<i>(Min-Maks)</i>	(1,50-1,76)	(1,50-1,65)	(1,55-1,76)	(1,50-1,76)	
Kilo (kg)	<i>Ortalama (±SS)</i>	79,44 (±15,44)	81,55 (±9,28)	87,67 (±27,94)	81,98 (±18,29)	0,494 ^c
	<i>Ort. (Min-Maks)</i>	78 (60-127)	81 (65-99)	78 (62-165)	80 (60-165)	
BKİ (kg/m²)	<i>Ortalama (±SS)</i>	31,15 (±5,83)	33,41 (±3,29)	33,71 (±9,61)	32,31 (±6,54)	0,206 ^c
	<i>Ort. (Min-Maks)</i>	30,47 (23,44-51,52)	35,16 (27,06-36,63)	31,39 (24,21-58,46)	31,14 (23,44-58,46)	
Taraf	<i>Sol</i>	15 (%46,9)	11 (%78,6)	9 (%56,3)	35 (%56,5)	0,365 ^a
	<i>Sağ</i>	13 (%40,6)	3 (%21,4)	5 (%31,3)	21 (%33,9)	
	<i>Bilateral</i>	4 (%12,5)	0 (%0,0)	2 (%12,5)	6 (%9,7)	
İlgili Eklem	<i>Diz</i>	27 (%84,4)	13 (%92,9)	14 (%87,5)	54 (%87,1)	0,885 ^a
	<i>Kalça</i>	5 (%15,6)	1 (%7,1)	2 (%12,5)	8 (%12,9)	
Kan Alındığı Sırada Mevcut Protez	<i>UDP</i>	0	1	1	2 (%3,2)	
	<i>TDP</i>	21	10	9	40 (%64,5)	
	<i>Revizyon TDP</i>	3	2	2	7 (%11,3)	
	<i>TDP + Revizyon TDP*</i>	0	0	1	1 (%1,6)	
	<i>PKP</i>	1	1	1	3 (%4,8)	
	<i>TKP</i>	2	0	1	3 (%4,8)	
	<i>Revizyon TKP</i>	1	0	0	1 (%1,6)	
	<i>Spacer</i>	4 [#]	0	1 ^{##}	5 ^{###} (%8,1)	

Ortalama (±SS): Ortalama ± Standart Sapma; Ort. (Min-Maks): Ortanca (Minimum-Maksimum)
BKİ: Beden Kitle İndeksi; UDP: Unikompartmantal Diz Protezi; TDP: Total Diz Protezi; PKP: Parsiyel Kalça Protezi; TKP: Total Kalça Protezi

a: Fisher'in Kesin Olasılık Testi; b: Tek Yönlü Varyans Analizi; c: Bağımsız Örneklem Kruskal-Wallis Testi

3 Diz, 1 Kalça Spacer; ## Diz Spacer; ### 4 Diz, 1 Kalça Spacer

* Hastanın sağ dizinde TDP, sol dizinde revizyon TDP mevcut; her iki dizden alınan kültürlerde de polimikrobiyal üremesi var.

Tablo 4.2. Nihai Tanı Grupları İçin Demografik Veriler

		Aseptik	Enfekte	Toplam	p değeri
Cinsiyet	<i>Kadın</i>	36 (%83,7)	15 (%78,9)	51 (%82,3)	0,724 ^a
	<i>Erkek</i>	7 (%16,3)	4 (%21,1)	11 (%17,7)	
Yaş	<i>Ortalama (±SS)</i>	70,63 (±9,78)	72,11 (±6,67)	71,08 (±8,92)	0,493 ^b
	<i>Ort. (Min-Maks)</i>	72 (45-87)	73 (59-83)	72 (45-87)	
Boy (m)	<i>Ortalama (±SS)</i>	1,59 (±0,06)	1,61 (±0,07)	1,59 (±0,06)	0,384 ^c
	<i>Ort. (Min-Maks)</i>	1,58 (1,50-1,76)	1,60 (1,55-1,76)	1,59 (1,50-1,76)	
Kilo (kg)	<i>Ortalama (±SS)</i>	79,80 (±13,84)	87,85 (±26,76)	81,98 (±18,29)	0,396 ^c
	<i>Ort. (Min-Maks)</i>	80 (60-127)	80 (62-165)	80 (60-165)	
BKİ (kg/m²)	<i>Ortalama (±SS)</i>	31,74 (±5,29)	33,82 (±9,21)	32,31 (±6,54)	0,844 ^c
	<i>Ort. (Min-Maks)</i>	31,11 (23,44-51,52)	31,63 (24,21-58,46)	31,14 (23,44-58,46)	
Taraf	<i>Sol</i>	24 (%55,8)	11 (%57,9)	35 (%56,5)	1,000 ^a
	<i>Sağ</i>	15 (%34,9)	6 (%31,6)	21 (%33,9)	
	<i>Bilateral</i>	4 (%9,3)	2 (%10,5)	6 (%9,7)	
İlgili Eklem	<i>Diz</i>	38 (%88,4)	16 (%84,2)	54 (%87,1)	0,692 ^a
	<i>Kalça</i>	5 (%11,6)	3 (%15,8)	8 (%12,9)	
Kan Alındığı Sırada Mevcut Protez	<i>UDP</i>	1	1	2 (%3,2)	
	<i>TDP</i>	29	11	40 (%64,5)	
	<i>Revizyon TDP</i>	5	2	7 (%11,3)	
	<i>TDP + Revizyon TDP*</i>	0	1	1 (%1,6)	
	<i>PKP</i>	1	2	3 (%4,8)	
	<i>TKP</i>	2	1	3 (%4,8)	
	<i>Revizyon TKP</i>	1	0	1 (%1,6)	
	<i>Spacer</i>	4 [#]	1 ^{##}	5 ^{###} (%8,1)	

Ortalama (±SS): Ortalama ± Standart Sapma; Ort. (Min-Maks): Ortanca (Minimum-Maksimum); BKİ: Beden Kitle İndeksi; UDP: Unikompartmantal Diz Protezi; TDP: Total Diz Protezi; PKP: Parsiyel Kalça Protezi; TKP: Total Kalça Protezi

a: Fisher'ın Kesin Olasılık Testi; b: Bağımsız Örneklem T-Testi; c: Bağımsız Örneklem Mann-Whitney U Testi

[#] 3 Diz, 1 Kalça Spacer; ^{##} Diz Spacer; ^{###} 4 Diz, 1 Kalça Spacer

* Hastanın sağ dizinde TDP, sol dizinde revizyon TDP mevcut; her iki dizden alınan kültürlerde de polimikrobiyal üremesi var.

4.2. Komorbiditeler ve Eşlik Eden Durumlar

Hastalara ait komorbiditelerin ve eşlik eden durumların, tanı grupları (hem ICM 2018 PEE, hem de nihai tanı grupları) içindeki ve tüm popülasyondaki dağılımları **Tablo 4.3** ve **Tablo 4.4**'te verilmiştir. Hem ICM 2018, hem de nihai tanı gruplarında, bu komorbiditeler ve eşlik eden durumların hiçbirisi açısından, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Tablo 4.3. ICM 2018 PEE Tanı Gruplarında Komorbiditeler ve Eşlik Eden Durumlar Açısından Karşılaştırma

		Aseptik	Bir Sonuca Varmayan	Enfekte	Toplam	p değeri
Diyabet	Var	9 (%28,1)	7 (%50,0)	3 (%20,0)	19 (%31,1)	0,221 ^b
	Yok	23 (%54,8)	7 (%50,0)	12 (%80)	42 (%68,9)	
Hipertansiyon	Var	28 (%87,5)	13 (%92,9)	12 (80,0)	53 (%86,9)	0,690 ^b
	Yok	4 (%12,5)	1 (%7,1)	3 (%20,0)	8 (%13,1)	
Hiperlipidemi	Var	4 (%12,5)	2 (%14,3)	3 (%20,0)	9 (%14,8)	0,889 ^b
	Yok	28 (%87,5)	12 (%85,7)	12 (%80,0)	52 (%85,2)	
Obezite	Var	13 (%52,0)	9 (%81,8)	7 (%58,3)	29 (%60,4)	0,286 ^b
	Yok	12 (%48,0)	2 (%18,2)	5 (%41,7)	19 (%39,6)	
Kardiyovasküler Hastalık	Var	12 (%37,5)	7 (%50,0)	6 (%40,0)	25 (%41,0)	0,727 ^a
	Yok	20 (%62,5)	7 (%50,0)	9 (%60,0)	36 (%59,0)	
Akciğer Hastalığı	Var	7 (%21,9)	4 (%28,6)	4 (%26,7)	15 (%24,6)	0,792 ^b
	Yok	25 (%78,1)	10 (%71,4)	11 (%73,3)	46 (%75,4)	
Kronik Böbrek Hastalığı	Var	1 (%3,1)	0 (%0,0)	1 (%6,7)	2 (%3,3)	0,731 ^b
	Yok	31 (%96,9)	14 (%100,0)	14 (%93,3)	59 (%96,7)	
Nörolojik Hastalık	Var	3 (%9,4)	0 (%0,0)	1 (%6,7)	4 (%6,6)	0,799 ^b
	Yok	29 (%90,6)	14 (%100,0)	14 (%93,3)	57 (%93,4)	
Tiroid Hastalığı	Var	6 (%18,8)	2 (%14,3)	2 (%13,3)	10 (%16,4)	1,000 ^b
	Yok	26 (%81,3)	12 (%85,7)	13 (%86,7)	51 (%83,6)	
Romatoid Artrit	Var	4 (%12,5)	1 (%7,1)	3 (%20,0)	8 (%13,1)	0,585 ^a
	Yok	28 (%87,5)	13 (%92,9)	12 (%80,0)	53 (%86,9)	
Diğer Hastalıklar	Var	12 (%37,5)	4 (%28,6)	8 (%53,3)	24 (%39,3)	0,376 ^a
	Yok	20 (%62,5)	10 (%71,4)	7 (%46,7)	37 (%60,7)	
Eklemleri Tutan İnflamatuvar Durum	Var	6 (%19,4)	1 (%7,1)	3 (%20,0)	10 (%16,7)*	0,658 ^b
	Yok	25 (%80,6)	13 (%92,9)	12 (%80,0)	50 (%83,3)	
Başka Odakta Enfeksiyon	Var	4 (%12,9)	4 (%28,6)	5 (%31,3)	13 (%21,3)	0,251 ^b
	Yok	27 (%87,1)	10 (%71,4)	11 (%68,8)	48 (%78,7)	

a: Pearson ki-kare testi; b: Fisher'ın Kesin Olasılık Testi

*8 hasta romatoid artrit, 2 hasta ameliyat sonrası erken dönem

Tablo 4.4. Nihai Tanı Gruplarında Komorbiditeler ve Eşlik Eden Durumlar Açısından Karşılaştırma

		Aseptik	Enfekte	Toplam	p değeri
Diyabet	<i>Var</i>	14 (%32,6)	5 (%27,8)	19 (%31,1)	0,713 ^a
	<i>Yok</i>	29 (%67,4)	13 (%72,2)	42 (%68,9)	
Hipertansiyon	<i>Var</i>	38 (%88,4)	15 (%83,3)	53 (%86,9)	0,683 ^b
	<i>Yok</i>	5 (%11,6)	3 (%16,7)	8 (%13,1)	
Hiperlipidemi	<i>Var</i>	6 (%14,0)	3 (%16,7)	9 (%14,8)	1,000 ^b
	<i>Yok</i>	37 (%86,0)	15 (%83,3)	52 (%85,2)	
Obezite	<i>Var</i>	21 (%60,0)	8 (%61,5)	29 (%60,4)	0,923 ^a
	<i>Yok</i>	14 (%40,0)	5 (%38,5)	19 (%39,6)	
Kardiyovasküler Hastalık	<i>Var</i>	17 (%39,5)	8 (%44,4)	25 (%41)	0,722 ^a
	<i>Yok</i>	26 (%60,5)	10 (%55,6)	36 (%59)	
Akciğer Hastalığı	<i>Var</i>	10 (%23,3)	5 (%27,8)	15 (%24,6)	0,750 ^b
	<i>Yok</i>	33 (%76,7)	13 (%72,2)	46 (%75,4)	
Kronik Böbrek Hastalığı	<i>Var</i>	1 (%2,3)	1 (%5,6)	2 (%3,3)	0,507 ^b
	<i>Yok</i>	42 (%97,7)	17 (%94,4)	59 (%96,7)	
Nörolojik Hastalık	<i>Var</i>	3 (%7,0)	1 (%5,6)	4 (%6,6)	1,000 ^b
	<i>Yok</i>	40 (%93,0)	17 (%94,4)	57 (%93,4)	
Tiroid Hastalığı	<i>Var</i>	8 (%18,6)	2 (%11,1)	10 (%16,4)	0,708 ^b
	<i>Yok</i>	35 (%81,4)	16 (%88,9)	51 (%83,6)	
Romatoid Artrit	<i>Var</i>	5 (%11,6)	3 (%16,7)	8 (%13,1)	0,683 ^b
	<i>Yok</i>	38 (%88,4)	15 (%83,3)	53 (%86,9)	
Diğer Hastalıklar	<i>Var</i>	16 (%37,2)	8 (%44,4)	24 (%39,3)	0,598 ^a
	<i>Yok</i>	27 (%62,8)	10 (%55,6)	37 (%60,7)	
Eklemleri Tutan İnflamatuvar Durum	<i>Var</i>	7 (%16,7)	3 (%16,7)	10 (%16,7)*	1,000 ^b
	<i>Yok</i>	35 (%83,3)	15 (%83,3)	50 (%83,3)	
Başka Odakta Enfeksiyon	<i>Var</i>	7 (%16,7)	6 (%31,6)	13 (%21,3)	0,311 ^b
	<i>Yok</i>	35 (%83,3)	13 (%68,4)	48 (%78,7)	

a: Pearson ki-kare testi; b: Fisher'in Kesin Olasılık Testi

*8 hasta romatoid artrit, 2 hasta ameliyat sonrası erken dönem

4.3. Kültür Sonuçları

ICM 2018 PEE tanı kriterlerine göre enfekte gruptaki 16 hastanın 11'inde (%68,75) kültürde üreme gözlenmişken; nihai tanı grubuna göre enfekte gruptaki 19 hastanın 1 tanesinin kültür sonuçlarına ulaşamamış olup, geriye kalan 18 hastanın 11'inde (%61,11) kültürde üreme gözlenmiştir. Enfekte gruplardaki kültür negatiflik oranı, ICM 2018 tanı grubu için %31,25, nihai tanı grubu için ise %38,89 olarak hesaplanmıştır.

Kültürde üreyen mikroorganizmaların dağılımı incelendiğinde ise, en sık olarak stafilocok türleri (2 hastada *Staphylococcus Epidermidis*, 1 hastada *Staphylococcus Aureus*) ve polimikrobiyal üreme (3 hasta) gözlenmiştir. Tanı gruplarına göre ve tüm popülasyondaki kültür sonuçları ve üreyen mikroorganizma profilleri **Tablo 4.5**'te verilmiştir.

Tablo 4.5. Nihai ve ICM 2018 Tanı Gruplarındaki Enfekte Gruplar ile Tüm Hastalar İçindeki Kültür Sonuçları ve Üreyen Mikroorganizmaların Dağılımı

	Nihai Tanı Grubu Enfekte		ICM 2018 PEE Tanı Grubu Enfekte		Tüm Hastalar	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Üreme Var	11	61,11	11	68,75	11	25
Üreme Yok	7	38,89	5	31,25	33	75
Veriye Ulaşılamayan	1		0		18	
Toplam Veri*	18	100,00	16	100	44	100
Acinetobacter Baumannii	1	5,56	1	6,25	1	2,27
Enterococcus species	2	11,11	2	12,5	2	4,55
Gram Negatif Basil	1	5,56	1	6,25	1	2,27
GSBL (+) E. Coli	1	5,56	1	6,25	1	2,27
MRSE	1	5,56	1	6,25	1	2,27
MSSE	1	5,56	1	6,25	1	2,27
MSSA	1	5,56	1	6,25	1	2,27
Polimikrobiyal**	3	16,67	3	18,75	3	6,82

* Veriye Ulaşılamayanlar Hariç

** Bir hastada MRSE ve GSBL (+) Klebsiella Species; bir hastada MRSE ve Candida Non Albicans; bir hastada vankomisin dirençli, linezolid duyarlı gram (+) kok ve Brucella Melitensis

GSBL (+) E. Coli: Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz (GSBL) Üreten Escherichia coli; MRSE: Metisilin Dirençli Staphylococcus Epidermidis; MSSE: Metisilin Duyarlı Staphylococcus Epidermidis; MRSA: Metisilin Dirençli Staphylococcus Aureus

4.4. Serum ve Sinoviyal Sıvı Çalışma Biyobelirteçleri (AGP ve AAT)

4.4.1. ICM 2018 PEE Tanı Gruplarında

ICM 2018 PEE tanı kriterlerine göre tanı gruplarında (aseptik – bir sonuca varmayan – enfekte) çalışma biyobelirteçlerinin serum düzeyleri karşılaştırıldığında, serum AGP ve AAT düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir ($p<0,001$). Her iki biyobelirteç için de bu farklılığı oluşturan enfekte grupta en yüksek serum AGP ve AAT değerleri gözlenirken (sırasıyla ortalama değerleri 159,69 mg/dL ve 2,21 g/L); bu grup hem aseptik hem de bir sonuca varmayan gruptan istatistiksel olarak ayrılmaktadır ($p<0,001$). Bir sonuca varmayan gruptaki ortalama serum AGP değerleri (109,81 mg/dL) ve AAT değerleri (1,66 g/L), aseptik gruptaki ortalama serum AGP değerleri (90,15 mg/dL) ve AAT değerlerinden (1,4 g/L), daha yüksek olmakla birlikte, bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Serum AGP için bu iki grup arasındaki farka ilişkin p değeri=0,072; Serum AAT için bu iki grup arasındaki farka ilişkin p değeri=0,069).

Bu gruplar için çalışma biyobelirteçlerinin sinoviyal sıvı düzeyleri karşılaştırıldığında ise, aseptik gruptan enfekte gruba doğru bir artış eğilimi gözlenmekle birlikte, bu gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (Sinoviyal AGP için gruplar arasındaki farka ilişkin p değeri=0,123; Sinoviyal AAT için gruplar arasındaki farka ilişkin p değeri=0,256).

ICM 2018 PEE tanı gruplarında serum ve sinoviyal sıvı çalışma biyobelirteçlerinin ortalama ($\pm$ standart sapma) ve ortanca (minimum – maksimum) değerleri ile gruplar arasındaki farklılıklarına ilişkin p değerleri ve farklılığı oluşturan grup, **Tablo 4.6**'da verilmiştir.

ICM 2018 PEE tanı gruplarında, serum ve sinoviyal sıvı çalışma biyobelirteçlerine ait ortalama değerler ve %95 güven aralıkları ise, AGP için **Grafik 4.1**'de, AAT için **Grafik 4.2**'de görselleştirilmiştir.

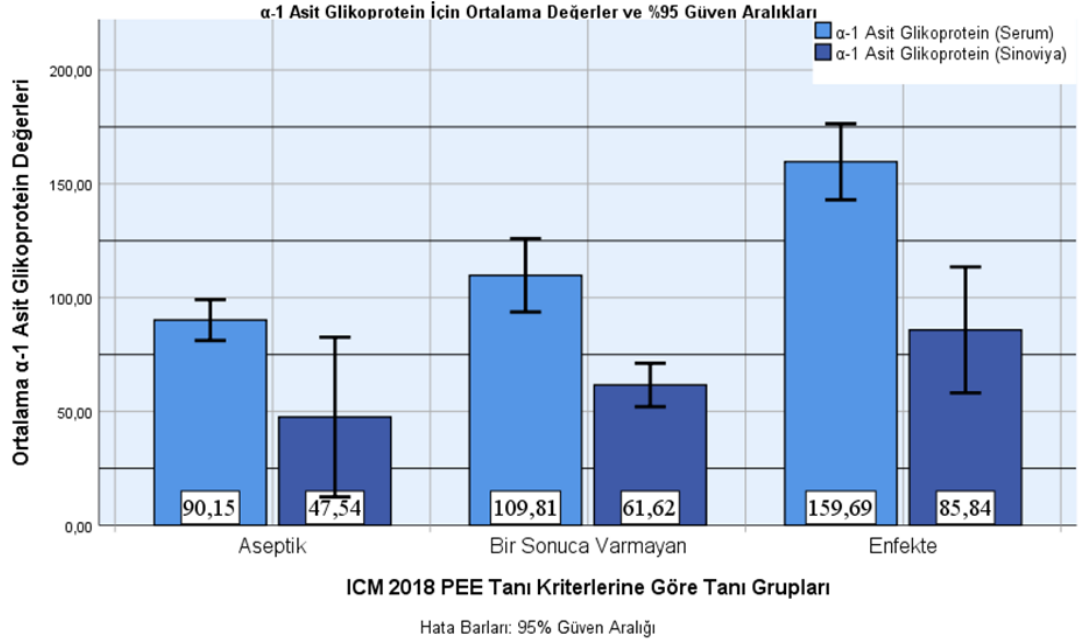
Tablo 4.6. ICM 2018 PEE Tanı Gruplarında Serum ve Sinoviyal Sıvı Çalışma Biyobelirteçleri

		Aseptik	Bir Sonuca Varmayan	Enfekte	Tüm Gruplar	p değeri
AGP mg/dL (Serum)	<i>Ortalama</i> <i>(±SS)</i>	90,15 (±24,53)	109,81 (±27,91)	159,69 (±31,37)^x	112,9 (±39,61)	<0,001
	<i>Ortanca</i> <i>(Min-Maks)</i>	92,4 (43,8-145,2)	116,45 (58,1-156,5)	165,30 (112,5-217,8)	110,5 (43,8-217,8)	
AAT g/L (Serum)	<i>Ortalama</i> <i>(±SS)</i>	1,40 (±0,31)	1,66 (±0,37)	2,21 (±0,42)^x	1,68 (±0,49)	<0,001
	<i>Ortanca</i> <i>(Min-Maks)</i>	1,47 (0,42-1,88)	1,64 (1,22-2,59)	2,19 (1,63-3,12)	1,62 (0,42-3,12)	
AGP mg/dL (Sinoviya)	<i>Ortalama</i> <i>(±SS)</i>	47,54 (±38,46)	61,62 (±10,81)	85,84 (±29,03)	64,79 (±30,15)	0,123
	<i>Ortanca</i> <i>(Min-Maks)</i>	39,3 (14,9-111,1)	62,6 (44,4-77,0)	93 (45,7-123,5)	62,6 (14,9-123,5)	
AAT g/L (Sinoviya)	<i>Ortalama</i> <i>(±SS)</i>	0,69 (±0,41)	0,89 (±1,14)	1,08 (±0,45)	0,89 (±0,36)	0,256
	<i>Ortanca</i> <i>(Min-Maks)</i>	0,58 (0,25-1,3)	0,88 (0,71-1,11)	0,92 (0,61-1,8)	0,9 (0,25-1,8)	

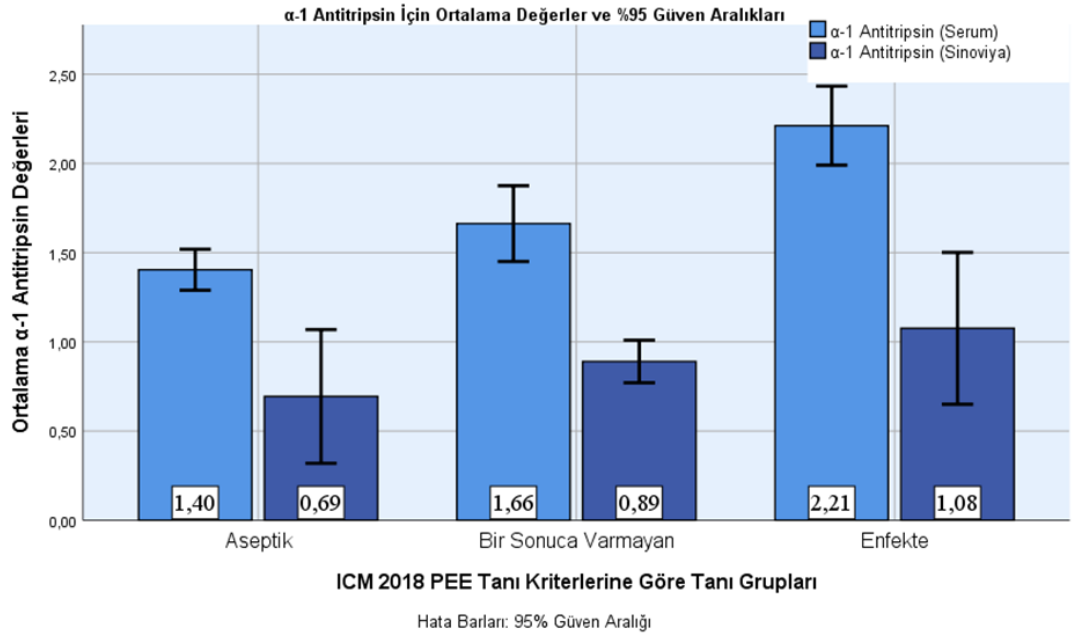
AGP: α_1 -asit glikoprotein; AAT: α_1 -antitripsin; Ortalama (±SS): Ortalama ± Standart Sapma; Ortanca (Min-Maks): Ortanca (Minimum-Maksimum)

Tüm üç grup arasındaki karşılaştırmalar Tek Yönlü Varyans Analizi ile yapılmıştır. %5 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı p değerleri “**kalin**” olarak işaretlenmiştir.

x: %5 anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak farklı olan grup



Grafik 4.1. ICM 2018 PEE Tanı Gruplarında Serum ve Sinoviyal Sıvı AGP Düzeylerine İlişkin Ortalama Değerler ve %95 Güven Aralıkları



Grafik 4.2. ICM 2018 PEE Tanı Gruplarında Serum ve Sinoviyal Sıvı AAT Düzeylerine İlişkin Ortalama Değerler ve %95 Güven Aralıkları

4.4.2. Nihai Tanı Gruplarında

Nihai tanı gruplarında (aseptik – enfekte) çalışma biyobelirteçlerinin düzeyleri karşılaştırıldığında ise, serum AGP ve AAT düzeyleri, enfekte grupta (sırasıyla ortalama 156,32 mg/dL ve 2,2 g/L), aseptik gruba (sırasıyla ortalama 93,26 mg/dL ve 1,44 g/L) göre daha yüksektir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcuttur ($p<0,001$). Sinoviyal sıvı AGP düzeyleri de enfekte grupta (ortalama 85,84 mg/dL), aseptik gruba (ortalama 55,22 mg/dL) göre daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,056$). Benzer şekilde, sinoviyal sıvı AAT düzeyleri enfekte grupta (ortalama 1,08 g/L), aseptik gruba (ortalama 0,8 g/L) göre daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,162$). Nihai tanı gruplarında serum ve sinoviyal sıvı çalışma biyobelirteçlerinin ortalama ($\pm$ standart sapma) ve ortanca (minimum – maksimum) değerleri ile gruplar arasındaki farklılıklarına ilişkin p değerleri **Tablo 4.7**'de verilmiştir.

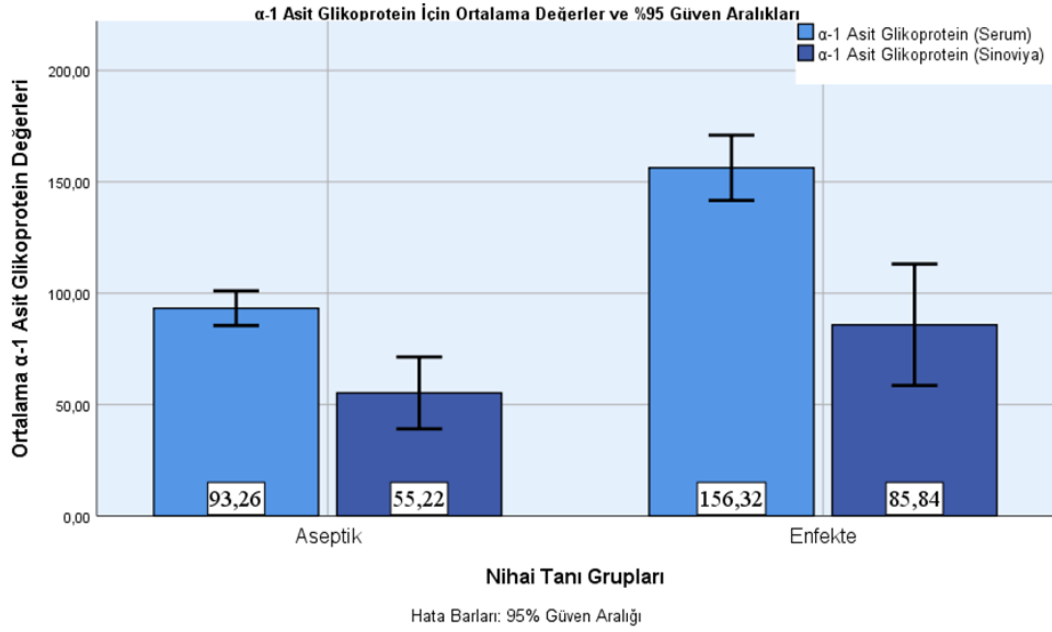
Nihai tanı gruplarında, serum ve sinoviyal sıvı çalışma biyobelirteçlerine ait ortalama değerler ve %95 güven aralıkları ise, AGP için **Grafik 4.3**'te, AAT için **Grafik 4.4**'te görselleştirilmiştir.

Tablo 4.7. Nihai Tanı Gruplarında Serum ve Sinoviyal Sıvı Çalışma Biyobelirteçleri

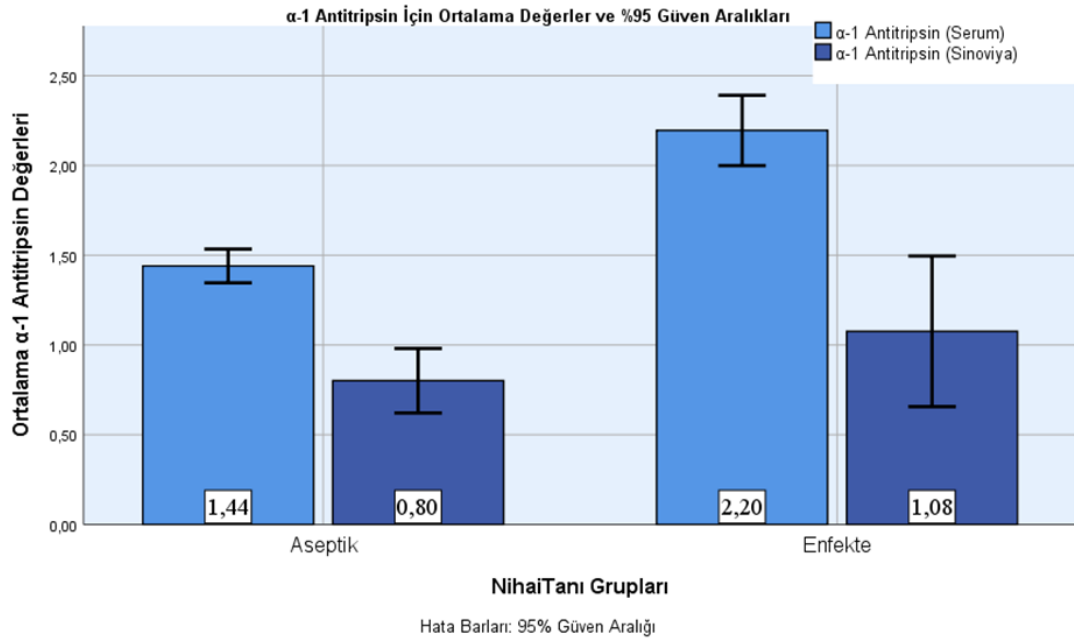
		Aseptik	Enfekte	Tüm Gruplar	p değeri
AGP mg/dL (Serum)	Ortalama ($\pm$ SS) Ort. (Min-Maks)	93,26 ($\pm$ 24,94) 93,15 (43,8-145,2)	156,32 ($\pm$ 30,41) 156,5 (112,5-217,8)	112,9 ($\pm$ 39,61) 110,5 (43,8-217,8)	<0,001
AAT g/L (Serum)	Ortalama ($\pm$ SS) Ort. (Min-Maks)	1,44 ($\pm$ 0,3) 1,48 (0,42-2,04)	2,2 ($\pm$ 0,41) 2,13 (1,63-3,12)	1,68 ($\pm$ 0,49) 1,62 (0,42-3,12)	<0,001
AGP mg/dL (Sinoviya)	Ortalama ($\pm$ SS) Ort. (Min-Maks)	55,22 ($\pm$ 26,54) 56,7 (14,9-111,1)	85,84 ($\pm$ 29,03) 93 (45,7-123,5)	64,79 ($\pm$ 30,15) 62,6 (14,9-123,5)	0,056
AAT g/L (Sinoviya)	Ortalama ($\pm$ SS) Ort. (Min-Maks)	0,8 ($\pm$ 0,3) 0,83 (0,25-1,30)	1,08 ($\pm$ 0,45) 0,92 (0,61-1,8)	0,89 ($\pm$ 0,36) 0,9 (0,25-1,8)	0,162

AGP: α_1 -asit glikoprotein; AAT: α_1 -antitripsin; Ortalama ($\pm$ SS): Ortalama $\pm$ Standart Sapma; Ort. (Min-Maks): Ortanca (Minimum-Maksimum)

Tüm iki grup arasındaki karşılaştırmalar bağımsız örneklem T-testi ile yapılmıştır. %5 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı p değerleri “**kalı**n” olarak işaretlenmiştir.



Grafik 4.3. Nihai Tanı Gruplarında Serum ve Sinoviyal Sıvı AGP Düzeylerine İlişkin Ortalama Değerler ve %95 Güven Aralıkları



Grafik 4.4. Nihai Tanı Gruplarında Serum ve Sinoviyal Sıvı AAT Düzeylerine İlişkin Ortalama Değerler ve %95 Güven Aralıkları

4.5. Diğer Serum ve Plazma Biyobelirteçleri

4.5.1. ICM 2018 PEE Tanı Gruplarında

ICM 2018 PEE tanı gruplarında diğer serum ve plazma parametreleri karşılaştırıldığında, ESH ve transferrin düzeyleri, enfekte grupta, diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir. CRP, D-Dimer ve fibrinojen düzeyleri, aseptik grupta, diğer iki gruptan istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir. Albümin düzeyleri ise enfekte ve aseptik gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterirken, bir sonuca varmayan grubunda diğer iki gruba göre anlamlı fark gözlenmemiştir.

Serum WBC düzeyleri, PMNL yüzdeleri, ferritin ve prokalsitonin düzeyleri ile, serum 25-OH vitamin D, ALT, AST, BUN ve kreatinin düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir.

ICM 2018 PEE tanı gruplarında, serum ve plazma parametrelerinin ortalama ($\pm$ standart sapma) ve ortanca (minimum – maksimum) değerleri ile gruplar arasındaki farklılıklarına ilişkin p değerleri ve farklılığı oluşturan grup/gruplar **Tablo 4.8**'de verilmiştir.

ICM 2018 PEE tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren serum ve plazma parametrelerine ait, ikili gruplar arasındaki karşılaştırmaların p değerleri ise **Tablo 4.9**'da verilmiştir.

Tablo 4.8. ICM 2018 PEE Tanı Gruplarında Diğer Serum ve Plazma Parametreleri

		Aseptik	Bir Sonuca Varmayan	Enfekte	Tüm Gruplar	p değeri
ESH (mm/saat)	Ortalama	20,34	32,71	61,31	33,71	<0,001 ^a
	($\pm$ SS)	($\pm$ 14,3) ^x	($\pm$ 17,63) ^x	($\pm$ 36,4) ^y	($\pm$ 28,1)	
	Ortanca (Min-Maks)	18 (3-63)	30 (6-67)	54,5 (17-137)	26 (3-137)	
CRP (mg/L)	Ortalama	4,64	23,15	55,83	22,03	<0,001 ^b
	($\pm$ SS)	($\pm$ 5,83)	($\pm$ 28,33)	($\pm$ 59,34)	($\pm$ 38,89)	
	Ortanca (Min-Maks)	2,4 (0,01-28,8) ^x	13,3 (1,7-103,9) ^y	35,65 (14,9-261,1) ^y	8,65 (0,01-261,1)	
D-Dimer (μ g/L)	Ortalama	792,09	2042,46	1758,71	1330	0,003 ^b
	($\pm$ SS)	($\pm$ 913,28)	($\pm$ 1915,76)	($\pm$ 1671,99)	($\pm$ 1488)	
	Ortanca (Min-Maks)	494,4 (75-4269) ^x	1269 (310-6420) ^y	1033 (264 – 6082) ^y	826,3 (75-6420)	

Tablo 4.8. (Devamı) ICM 2018 PEE Tanı Gruplarında Diğer Serum ve Plazma Parametreleri

		Aseptik	Bir Sonuca Varmayan	Enfekte	Tüm Gruplar	p değeri
WBC (10³/μL)	Ortalama (±SS)	7,12 (±2,34)	7,48 (1,70)	8,70 (±4,07)	7,62 (±2,82)	0,150 ^b
	Ortanca (Min-Maks)	6,67 (3,87-16,27)	7,78 (5,03-10,62)	7,95 (4,97-22,38)	6,91 (3,87-22,38)	
PMNL (%)	Ortalama (±SS)	61,17 (±9,15)	61,30 (±7,21)	66,33 (±7,18)	62,55 (±8,44)	0,113 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	60,2 (45,5-84,2)	62,9 (51,5-70,8)	67,43 (54,7-78,3)	62,4 (45,5-84,2)	
Fibrinojen (mg/dL)	Ortalama (±SS)	359,9 (±78,7)^x	465,23 (±95,48)^y	529,85 (±137,68)^y	423,80 (±121,17)	<0,001 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	338,5 (251-544)	468 (306-639)	510 (273-735)	408 (251-735)	
Transferrin (mg/dL)	Ortalama (±SS)	277,46 (±52,73)^x	285,83 (±67,64)^x	229,78 (±38,7)^y	268,73 (±56,87)	0,021 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	283,5 (170,7-418)	294,8 (146-402,9)	231 (157-297)	276,85 (146-418)	
Ferritin (μg/L)	Ortalama (±SS)	102,08 (±148,18)	107,32 (±116,72)	198,55 (±208,74)	125,28 (±160,12)	0,112 ^b
	Ortanca (Min-Maks)	40 (5-664)	46,25 (13-352)	103 (13-770,53)	56,42 (5-770,53)	
PCT (μg/L)	Ortalama (±SS)	0,03 (±0,02)	0,03 (±0,02)	0,07 (±0,07)	0,043 (±0,048)	0,163 ^b
	Ortanca (Min-Maks)	0,02 (0,01-0,07)	0,03 (0,02-0,09)	0,04 (0,01-0,27)	0,03 (0,01-0,27)	
25-OH Vitamin D (ng/mL)	Ortalama (±SS)	17,96 (±11,38)	23,88 (±19,11)	35,7 (±21,21)	25,56 (±16,99)	0,075 ^b
	Ortanca (Min-Maks)	14,5 (5,12-43,9)	20,1 (7,41-56,4)	32,34 (5,64-65,4)	19,2 (5,12-65,4)	
ALT (U/L)	Ortalama (±SS)	17,81 (±9,94)	14,8 (±7,21)	14,92 (±11,24)	16,2 (±9,71)	0,461 ^b
	Ortanca (Min-Maks)	14 (6-43)	14 (6-29)	12 (6-48)	13,5 (6-48)	
AST (U/L)	Ortalama (±SS)	17,14 (±6,44)	14,3 (±3,43)	15,92 (±7,25)	16,14 (±6,14)	0,434 ^b
	Ortanca (Min-Maks)	15 (10-37)	14 (9-21)	14 (9-36)	15 (9-37)	
BUN (mg/dL)	Ortalama (±SS)	19,35 (±7,25)	19,8 (±8,89)	20,85 (±11,36)	19,87 (±8,73)	0,989 ^b
	Ortanca (Min-Maks)	17 (10-46)	17,5 (10-39)	17 (10-52)	17 (10-52)	
Kreatinin (mg/dL)	Ortalama (±SS)	0,84 (±0,22)	0,89 (±0,14)	0,98 (±0,44)	0,89 (±0,29)	0,320 ^b
	Ortanca (Min-Maks)	0,76 (0,6-1,43)	0,9 (0,7-1,13)	0,81 (0,59-2,19)	0,81 (0,59-2,19)	
Albümin (g/L)	Ortalama (±SS)	39,2 (±3,7)^x	36,33 (±4,77)^{x,y}	32,98 (±4,87)^y	36,99 (±4,93)	<0,001 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	40,3 (30,8-46,1)	37,2 (25,4-41,3)	33,4 (24,6-41,4)	37,3 (24,6-46,1)	

Ortalama (±SS): Ortalama ± Standart Sapma; Ortanca (Min-Maks): Ortanca (Minimum-Maksimum); ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı; CRP: C-Reaktif Protein; WBC: Beyaz Kan Hücreleri Sayısı; PMNL: Polimorf Nüveli Lökosit; ALT: Alanin Aminotransferaz; AST: Aspartat Aminotransferaz; BUN: Kan Üre Azotu

a: Tek Yönlü Varyans Analizi; b: Bağımsız Örneklem Kruskal-Wallis Testi

%5 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı p değerleri “**kalın**” olarak işaretlenmiştir.

x,y: %5 anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak benzer ve farklı olan gruplar

Tablo 4.9. ICM 2018 PEE Tanı Gruplarında İstatistiksel Olarak Anlamlı Farklılık Gösteren Serum ve Plazma Parametrelerine Ait, İkili Gruplar Arasındaki Karşılaştırmalar İçin p Değerleri

	Enfekte Aseptik	Enfekte Bir Sonuca Varmayan	Bir Sonuca Varmayan Enfekte
ESH	<0,001	0,003	0,212
CRP	<0,001	0,086	0,004
D-Dimer	0,019	1,000	0,014
Fibrinojen	<0,001	0,227	0,006
Transferrin	0,032	0,036	0,892
Albumin	<0,001	0,175	0,150

%5 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı p değerleri “**kalı**n” olarak işaretlenmiştir.

4.5.2. Nihai Tanı Gruplarında

Nihai tanı gruplarında diğer serum ve plazma parametreleri karşılaştırıldığında da serum ALT, AST, BUN ve kreatinin düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir. Diğer incelenen parametrelerde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur. Serum transferrin ve albümin düzeyleri enfekte grupta daha düşükken; ESH, serum CRP, WBC düzeyi, PMNL yüzdesi, ferritin, prokalsitonin ve 25-OH vitamin D ile plazma D-Dimer ve fibrinojen düzeyleri enfekte grupta daha yüksektir. Aseptik ve enfekte gruplar arasındaki ESH, serum CRP ve albümin düzeyleri ile plazma fibrinojen düzeyleri arasındaki fark çok yüksek istatistiksel anlamlılık düzeyindeyken ($p<0,001$), serum transferrin için fark, yüksek istatistiksel anlamlılık düzeyindedir ($p=0,008$).

Nihai tanı gruplarında, serum ve plazma parametrelerinin ortalama ($\pm$ standart sapma) ve ortanca (minimum – maksimum) değerleri ile gruplar arasındaki farklılıklarına ilişkin p değerleri **Tablo 4.10**’da verilmiştir.

Tablo 4.10. Nihai Tanı Gruplarında Diğer Serum ve Plazma Parametreleri

		Aseptik	Enfekte	Tüm Gruplar	p değeri
ESH (mm/saat)	<i>Ortalama (±SS)</i> <i>Ort. (Min-Maks)</i>	23,30 (±15,10) 23 (3-63)	57,26 (±36,06) 51 (6-137)	33,71 (±28,10) 26 (3-137)	<0,001^b
CRP (mg/L)	<i>Ortalama (±SS)</i> <i>Ort. (Min-Maks)</i>	8,74 (±16,46) 3,90 (0,01-103,90)	52,11 (±55,84) 35,20 (8,10-261,10)	22,03 (±38,89) 8,65 (0,01-261,10)	<0,001^b
D-Dimer (µg/L)	<i>Ortalama (±SS)</i> <i>Ort. (Min-Maks)</i>	1056,17 (±1173,35) 700,5 (75-5207)	1905,65 (±1906,04) 1166 (264-6420)	1330 (±1488) 826,3 (75-6420)	0,025^b
WBC (10³/µL)	<i>Ortalama (±SS)</i> <i>Ort. (Min-Maks)</i>	7,16 (±2,18) 6,68 (3,87-16,27)	8,64 (±3,75) 8,00 (4,97-22,38)	7,62 (±2,82) 6,91 (3,87-22,38)	0,035^b
PMNL (%)	<i>Ortalama (±SS)</i> <i>Ort. (Min-Maks)</i>	61,00 (±8,51) 60,25 (45,50-84,20)	65,98 (±7,38) 67,75 (52,83-78,30)	62,55 (±8,44) 62,4 (45,5-84,2)	0,032^a
Fibrinojen (mg/dL)	<i>Ortalama (±SS)</i> <i>Ort. (Min-Maks)</i>	384,90 (±93,20) 387 (251-639)	530,13 (±127,74) 510 (273-735)	423,80 (±121,17) 408 (251-735)	<0,001^b
Transferrin (mg/dL)	<i>Ortalama (±SS)</i> <i>Ort. (Min-Maks)</i>	280,60 (±51,34) 285,2 (170,7-418)	234,81 (±60,08) 231 (146-384)	268,73 (±56,87) 276,85 (146-418)	0,008^a
Ferritin (µg/L)	<i>Ortalama (±SS)</i> <i>Ort. (Min-Maks)</i>	99,80 (±135,47) 42,64 (5-664)	196,61 (±203,49) 103 (13-770,53)	125,28 (±160,12) 56,42 (5-770,53)	0,049^b
Prokalsitonin (µg/L)	<i>Ortalama (±SS)</i> <i>Ort. (Min-Maks)</i>	0,027 (±0,014) 0,02 (0,01-0,07)	0,063 (±0,068) 0,035 (0,01-0,27)	0,043 (±0,048) 0,03 (0,01-0,27)	0,044^b
25-OH Vitamin D (ng/mL)	<i>Ortalama (±SS)</i> <i>Ort. (Min-Maks)</i>	19,06 (±12,9) 14,5 (5,12-56,4)	35,70 (±21,21) 32,34 (5,64-65,40)	25,56 (±16,99) 19,2 (5,12-65,4)	0,028^b
ALT (U/L)	<i>Ortalama (±SS)</i> <i>Ort. (Min-Maks)</i>	17,48 (±9,09) 14 (6-43)	13,93 (±10,74) 10 (6-48)	16,27 (±9,71) 13,5 (6-48)	0,061^b
AST (U/L)	<i>Ortalama (±SS)</i> <i>Ort. (Min-Maks)</i>	16,52 (±5,83) 15 (9-37)	15,4 (±6,86) 13 (9-36)	16,14 (±6,14) 15 (9-37)	0,200^b
BUN (mg/dL)	<i>Ortalama (±SS)</i> <i>Ort. (Min-Maks)</i>	19,74 (±7,81) 17 (10-46)	20,13 (±10,7) 17 (10-52)	19,87 (±8,73) 17 (10-52)	0,613^b
Kreatinin (mg/dL)	<i>Ortalama (±SS)</i> <i>Ort. (Min-Maks)</i>	0,85 (±0,21) 0,80 (0,6-1,43)	0,96 (±0,41) 0,81 (0,59-2,19)	0,89 (±0,29) 0,81 (0,59-2,19)	0,615^b
Albümin (g/L)	<i>Ortalama (±SS)</i> <i>Ort. (Min-Maks)</i>	38,93 (±3,49) 39 (30,8-46,1)	32,46 (±4,92) 32,8 (24,6-41,4)	36,99 (±4,93) 37,3 (24,6-46,1)	<0,001^a

Ortalama (±SS): Ortalama ± Standart Sapma; Ort. (Min-Maks): Ortanca (Minimum-Maksimum); ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı; CRP: C-Reaktif Protein; WBC: Beyaz Kan Hücreleri Sayısı; PMNL: Polimorf Nüveli Lökosit; ALT: Alanin Aminotransferaz; AST: Aspartat Aminotransferaz; BUN: Kan Üre Azotu
a: Bağımsız Örneklem T-Testi b: Bağımsız Örneklem Mann-Whitney U Testi
%5 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı p değerleri “**kalı**n” olarak işaretlenmiştir.

4.6. Biyobelirteçler Arası Korelasyonlar

Serum AGP ile AAT düzeyleri arasında (korelasyon katsayısı = 0,862), ve sinoviyal sıvı AGP ve AAT düzeyleri arasında (korelasyon katsayısı = 0,873) güçlü bir pozitif korelasyon vardır ($p < 0,001$). Serum AGP ve sinoviyal sıvı AAT arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,155$). Çalışma biyobelirteçleri arasındaki korelasyonlar, korelasyon katsayıları ve p değerleri **Tablo 4.11**'de verilmiştir.

Serum AGP ve AAT düzeylerinin, diğer periferik kan testleri ile korelasyonuna bakıldığında ise her iki belirtecin de, ESH, CRP, D-Dimer, fibrinojen, transferrin ve prokalsitonin ile korele oldukları; buradaki en yüksek korelasyonun ise serum AGP ve CRP düzeyleri arasında (korelasyon katsayısı = 0,66) orta-güçlü şekilde olduğu görülmüştür. Transferrin düzeyleri ile serum AGP ve AAT düzeyleri arasında ise, diğer korelasyonlardan farklı olarak, negatif yönlü bir korelasyon dikkat çekmektedir. PMNL% ve ferritin düzeyi, yalnızca serum AGP ile korelasyon göstermiştir. Serum AGP ve AAT'nin diğer periferik kan testleri ile korelasyonları **Tablo 4.12**'de verilmiştir.

Tablo 4.11. Çalışma Biyobelirteçleri Arasındaki Korelasyonlar

	AGP (Serum)		AAT (Serum)		AGP (Sinoviya)		AAT (Sinoviya)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
AGP (Serum)	-	-	0,862	<0,001	0,735	0,002	0,386	0,155
AAT (Serum)	-	-	-	-	0,720	0,002	0,584	0,022
AGP (Sinoviya)	-	-	-	-	-	-	0,873	<0,001

AGP: α_1 -asit glikoprotein; AAT: α_1 -antitripsin; r: Pearson Korelasyon Katsayısı
%5 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı p değerleri "**kalin**" olarak işaretlenmiştir.

Tablo 4.12. Serum Çalışma Biyobelirteçleri ile Diğer Serum ve Plazma Biyobelirteçleri Arasındaki Korelasyonlar

	AGP (Serum)		AAT (Serum)	
	r	p	r	p
ESH	0,548 ^a	<0,001	0,528 ^a	<0,001
CRP	0,660 ^a	<0,001	0,576 ^a	<0,001
D-Dimer	0,431 ^a	0,001	0,425 ^a	0,001
WBC	0,248 ^a	0,056	0,201 ^a	0,123
PMNL %	0,333 ^b	0,009	0,233 ^b	0,073
Fibrinojen	0,483 ^a	<0,001	0,482 ^a	<0,001
Transferrin	- 0,419 ^b	0,002	- 0,341 ^b	0,013
Ferritin	0,287 ^a	0,032	0,205 ^a	0,130
Prokalsitonin	0,384 ^a	0,014	0,408 ^a	0,009

AGP: α_1 -asit glikoprotein; AAT: α_1 -antitripsin; ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı; CRP: C-Reaktif Protein; WBC: Beyaz Kan Hücreleri Sayısı; PMNL %: Polimorf Nüveli Lökosit Yüzdesi

a: Spearman Korelasyon Katsayısı; b: Pearson Korelasyon Katsayısı

%5 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı p değerleri “**kalınlı**” olarak işaretlenmiştir.

4.7. Biyobelirteçlerin PEE İçin Tanısal Değerleri

İncelenen biyobelirteçlerin PEE için tanısal değerlerini belirlemek amacıyla, nihai tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren periferik kan testleri için, işlem karakteristik (ROC – Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizi yapılmış ve eğri altında kalan alanlar (AUC – Area Under the Curve) hesaplanmıştır.

Serum AGP ve AAT için ise Youden indeksi kullanılarak, PEE tanısına yönelik optimal eşik değerler hesaplanmıştır; bu eşik değerlere göre, bu biyobelirteçlerin PEE tanısındaki duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerleri ile doğrulukları belirlenmiştir. Ayrıca bu iki testin kombine şekilde kullanımını değerlendirmek amacıyla kombinasyon test grubu oluşturulmuştur. Bu kombine grupta, her iki testin belirlenen eşik değerlerine göre yüksek sonuçlandığı grup pozitif, her iki testin belirlenen eşik değerlerine göre düşük sonuçlandığı grup ise negatif olarak kabul edilmiştir; testlerden birinin yüksek, diğerinin düşük olduğu durumlar, bu kombine grup için değerlendirmeye alınmamıştır. Benzer şekilde, bu

kombine testin PEE tanısındaki duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerleri ile doğrulukları belirlenmiştir.

Serum AGP ve AAT testleri için yukarıda belirtilen prosedürler, ICM 2018 PEE tanı grupları için de ayrıca uygulanmıştır. Bunun için ICM 2018 PEE tanı kriterlerine göre yalnızca aseptik ve enfekte olan grupların değerlendirmeye alındığı “*ICM 2018 PEE İkili Tanı Grupları*” oluşturulmuş, bir sonuca varmayan grup hâriç tutulmuştur.

4.7.1. ICM 2018 PEE İkili Tanı Gruplarında Serum AGP ve AAT’nin Tanısal Değerleri

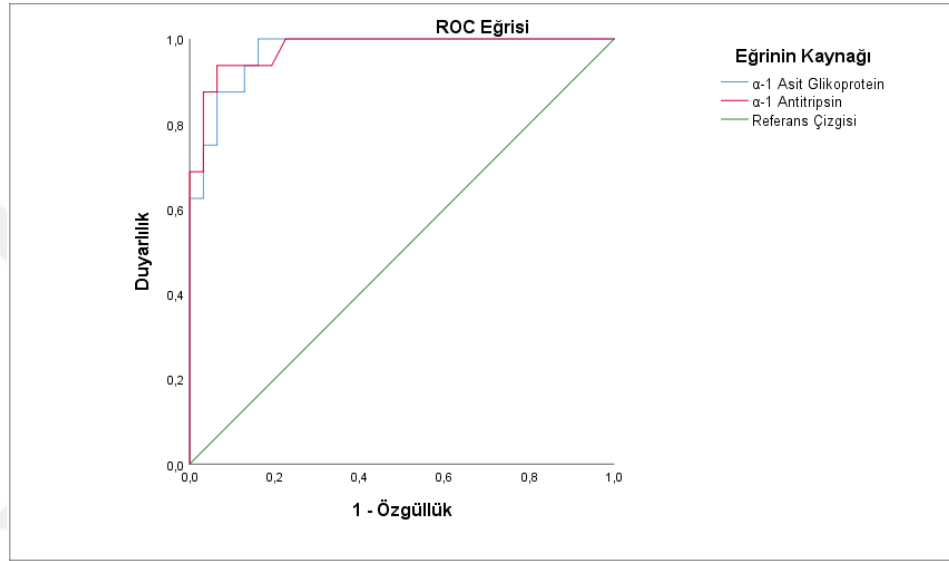
ICM 2018 PEE ikili tanı gruplarında, serum AGP ve AAT ölçümleri, çok yüksek eğri altında kalan alanlara sahiptir (sırasıyla 0,970 ve 0,977) (**Tablo 4.13**). İlgili işlem karakteristik eğrileri **Grafik 4.5**’te verilmiştir.

Youden indeksi kullanılarak hesaplanan optimal eşik değerler, serum AGP için 115,5 mg/dL, serum AAT için 1,75 g/L’dir. Bu eşik değerler kullanıldığında, serum AGP ve AAT, sırasıyla %100 ve %93,75 duyarlılık; %83,87 ve %93,55 özgüllük ile %89,36 ve %93,62 doğruluk göstermektedir. İki testin kombine kullanımında ise, duyarlılık %100 olarak kalmaktayken, özgüllük, tek başına bakılan AGP’ye göre artmaktadır (%92,86) (**Tablo 4.14**).

Tablo 4.13. ICM 2018 PEE İkili Tanı Gruplarında, Serum AGP ve AAT İçin ROC Eğrisi Sonuçları

	AUC	p değeri	%95 Güven Aralığı
AGP (Serum)	0,970	<0,001	0,930 - 1,000
AAT (Serum)	0,977	<0,001	0,942 - 1,000

AUC: Area Under the Curve – Eğri Altında Kalan Alan; AGP: α_1 -asit glikoprotein; AAT: α_1 -antitripsin



Grafik 4.5. ICM 2018 PEE İkili Tanı Gruplarında, Serum AGP ve AAT İçin ROC Eğrisi

Tablo 4.14. ICM 2018 PEE İkili Tanı Gruplarında, Serum AGP, AAT ve Bunların Kombine Kullanımları İçin Tanısal Ölçütler

	AGP (Serum)	AAT (Serum)	Kombine*
Eşik Değer	111,50 mg/dL	1,75 g/L	
Duyarlılık % (%95 GA)	100 (80,64-100)	93,75 (71,67-98,89)	100 (79,61-100)
Özgüllük % (%95 GA)	83,87 (67,37-92,91)	93,55 (79,28-98,21)	92,86 (77,35-98,02)
PPD % (%95 GA)	76,19 (61,20-86,90)	88,24 (74,75-95,33)	88,24 (73,95-95,56)
NPD % (%95 GA)	100 (90,59-99,81)	96,67 (85,55-99,58)	100 (89,79-99,79)
Doğruluk %	89,36	93,62	95,35

GA: Güven Aralığı; PPD: Pozitif Prediktif Değer; NPD: Negatif Prediktif Değer; AGP: α_1 -asit glikoprotein; AAT: α_1 -antitripsin

*Kombine: Her iki testin de pozitif sonucu pozitif, her iki testin de negatif sonucu negatif olarak kabul edilip altın standart olarak “ICM 2018 PEE Tanı Kriterleri” ile karşılaştırıldığında

4.7.2. Nihai Tanı Gruplarında Serum AGP ve AAT'nin Tanısal Değerleri

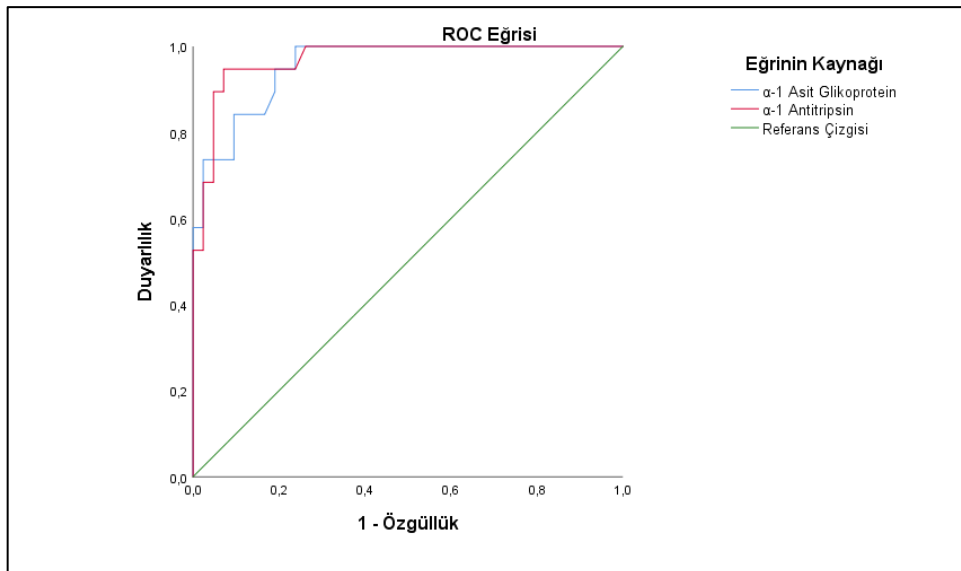
Serum AGP ve AAT ölçümleri, nihai tanı gruplarında da çok yüksek eğri altında kalan alanlara sahiptir (sırasıyla 0,954 ve 0,969). **(Tablo 4.15)**. Bu gruptaki, AGP ve AAT'nin işlem karakteristik eğrileri ise **Grafik 4.6**'da verilmiştir.

Bu gruplarda, Youden indeksi kullanılarak hesaplanan optimal eşik değerler, serum AGP için 111,85 mg/dL, serum AAT için 1,77 g/L'dir. Bu eşik değerler kullanıldığında, serum AGP ve AAT, sırasıyla %100 ve %94,74 duyarlılık; %76,19 ve %92,86 özgüllük ile %83,61 ve %93,44 doğruluk göstermektedir. İki testin kombine kullanımında ise, duyarlılık %100 olarak kalmaktayken, özgüllük, tek başına bakılan AGP'ye göre artmakta, tek başına bakılan AAT'nin özgüllüğüne yaklaşmaktadır (%91,43) **(Tablo 4.16)**.

Tablo 4.15. Nihai Tanı Gruplarında, Serum AGP ve AAT İçin ROC Eğrisi Sonuçları

	AUC	p değeri	%95 Güven Aralığı
AGP (Serum)	0,954	<0,001	0,908 - 1,000
AAT (Serum)	0,969	<0,001	0,932 - 1,000

AUC: Area Under the Curve – Eğri Altında Kalan Alan; AGP: α_1 -asit glikoprotein; AAT: α_1 -antitripsin



Grafik 4.6. Nihai Tanı Gruplarında, Serum AGP ve AAT İçin İşlem Karakteristik (ROC) Eğrisi

Tablo 4.16. Nihai Tanı Gruplarında, Serum AGP, AAT ve Bunların Kombine Kullanımları İçin Tanısal Ölçütler

	AGP (Serum)	AAT (Serum)	Kombine*
Eşik Değer	111,85 mg/dL	1,77 g/L	
Duyarlılık % (%95 GA)	100 (83,18-100)	94,74 (75,36-99,06)	100 (82,41-100)
Özgüllük % (%95 GA)	76,19 (61,47-86,52)	92,86 (80,99-97,54)	91,43 (77,62-97,04)
PPD % (%95 GA)	65,52 (52,16-76,91)	85,71 (73,87-92,96)	85,71 (72,79-93,36)
NPD % (%95 GA)	100 (92,62-99,85)	97,50 (88,75-99,70)	100 (91,58-99,83)
Doğruluk %	83,61	93,44	94,34

AGP: α_1 -asit glikoprotein; AAT: α_1 -antitripsin; GA: Güven Aralığı; PPD: Pozitif Prediktif Değer; NPD: Negatif Prediktif Değer

*Kombine: Her iki testin de pozitif sonucu pozitif, her iki testin de negatif sonucu negatif olarak kabul edilip altın standart olarak "ICM 2018 PEE Tanı Kriterleri" ile karşılaştırıldığında

4.7.3. Nihai Tanı Gruplarında Diğer Periferik Kan Testlerinin Tanısal Değerleri

Nihai tanı gruplarında diğer serum ve plazma parametrelerinin işlem karakteristik eğrisi sonrası eğri altında kalan alanları, bunlara ait p değerleri ve %95 güven aralıkları **Tablo 4.17'**de verilmiştir. Sırasıyla CRP, albümin, fibrinojen ve ESH en yüksek eğri altında kalan alanlara (>0,8) sahiptir. Bu parametreleri sırasıyla transferrin ve 25-OH vitamin D izlemektedir (0,8>AUC>0,7). Diğer parametreler ise 0,7'den daha düşük eğri altında kalan alanlara sahiptir. ICM 2018 PEE tanı kriterleri içinde yer alan D-Dimer ise 0,682'lik bir eğri altında kalan alana sahiptir. Diğer parametrelerin aksine albümin ve transferrinin düşük değerleri PEE riskini göstermektedir.

Tablo 4.17. Nihai Tanı Gruplarında Diğer Serum ve Plazma Parametrelerinin ROC Eğrisi Sonuçları

	AUC*	p değeri	%95 Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
CRP	0,944	<0,001	0,886	1,000
Albümin**	0,854	<0,001	0,731	0,978
Fibrinojen	0,828	<0,001	0,689	0,966
ESH	0,821	<0,001	0,699	0,942
Transferrin**	0,764	0,003	0,610	0,919
25-OH Vitamin D	0,737	0,029	0,532	0,942
PMNL %	0,690	0,018	0,550	0,831
D-Dimer	0,682	0,025	0,539	0,824

Tablo 4.17. (Devamı) Nihai Tanı Gruplarında Diğer Serum ve Plazma Parametrelerinin ROC Eğrisi Sonuçları

	AUC*	p değeri	%95 Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
Prokalsitonin	0,681	0,049	0,508	0,854
Ferritin	0,672	0,049	0,501	0,844
WBC	0,670	0,035	0,522	0,817

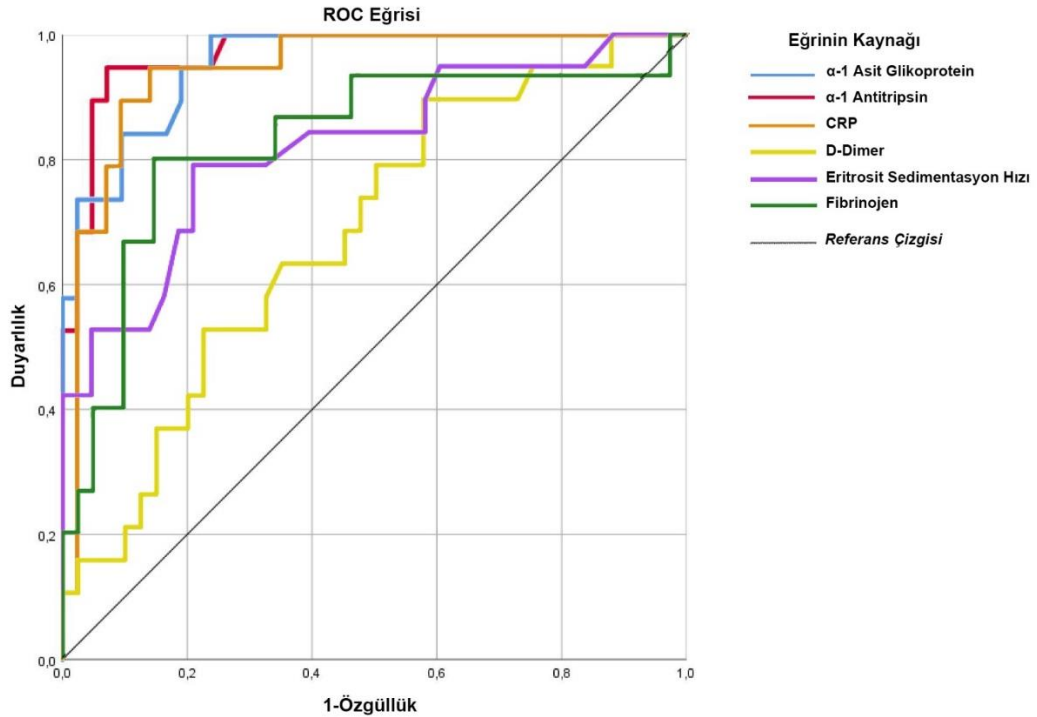
* AUC değerleri büyükten küçüğe doğru sıralanmıştır.

**Küçük değerleri riski göstermekte.

AUC: Area Under the Curve – Eğri Altında Kalan Alan; ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı; CRP: C-Reaktif Protein; WBC: Beyaz Kan Hücresi; PMNL: Polimorf Nüveli Lökosit; ALT: Alanin Aminotransferaz; AST: Aspartat Aminotransferaz; BUN: Kan Üre Azotu

4.7.1. Nihai Tanı Gruplarında İşlem Karakteristik Eğrilerinin Karşılaştırması

Nihai tanı gruplarında, işlem karakteristik eğrilerinin ve eğri altında kalan alanların görsel olarak karşılaştırılması amacıyla; AGP, AAT, CRP, D-Dimer, ESH ve fibrinojene ait ROC eğrileri aynı grafik üzerinde verilmiştir (**Grafik 4.7**). AGP ve AAT'nin CRP ile benzer şekilde yüksek AUC değerleri dikkati çekmekteyken, tanı kriterlerinde olan D-Dimer'in görece düşük AUC değerleri dikkat çekmektedir.



Grafik 4.7. Nihai Tanı Gruplarında Çeşitli Parametrelerin ROC Eğrisi Aynı ayrı yapılan ROC eğrileri, aynı tablo üzerinde gösterilmiştir.

4.8. 1. ve 2. Aşama Öncesi Serum Çalışma Biyobelirteçlerinin (AGP ve AAT) Önemi

Hem 1. aşama revizyon artroplastisi öncesi (enfekte grup), hem de 2. aşama revizyon artroplastisi öncesi (aseptik grup) serum AGP ve AAT değerleri değerlendirilmiş olan 4 hastaya ait AGP ve AAT değerleri ile bunlara ait ortalama ($\pm$ standart sapma) ve ortanca (minimum-maksimum) değerleri **Tablo 4.18’de** verilmiştir. 1. aşama öncesi 141,3 mg/dL olan ortanca AGP değerleri, 2. aşama öncesi %33,1’lik bir düşüş göstererek 94,6 mg/dL’ye gerilemiştir; ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,068$). Benzer şekilde, 1. aşama öncesi 2,09 g/L olan ortanca AAT değerleri, 2. aşama öncesi %25,8’lik bir düşüş göstererek 1,55 g/L’ye gerilemiştir; ancak bu farklılık da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,068$).

Tablo 4.18. Dört Hastaya Ait, 1. ve 2. Aşama Revizyon Artroplastileri Öncesi Çalışma Biyobelirteçleri

	AGP 1 (Serum)	AGP 2 (Serum)	Yüzde Değişim	p değeri ^a	AAT 1 (Serum)	AAT 2 (Serum)	Yüzde Değişim	p değeri ^a
A.K. (Hasta 1)	139,00	43,80	-68,5%		1,78	0,42	-76,4%	
A.E. (Hasta 2)	143,60	97,00	-32,5%		2,48	1,59	-35,9%	
E.K. (Hasta 3)	112,50	92,20	-18,0%		1,63	1,50	-8,0%	
S.Ç. (Hasta 4)	147,20	115,30	-21,7%		2,40	1,72	-28,3%	
Ortalama	135,58	87,08	-35,8%		2,07	1,31	-36,9%	
Standart Sapma	$\pm 15,75$	$\pm 30,52$			$\pm 0,43$	$\pm 0,60$		
Ortanca	141,30	94,60	-33,1%	0,068	2,09	1,55	-25,8%	0,068
Minimum	112,50	43,80			1,63	0,42		
Maksimum	147,20	115,30			2,48	1,72		

AGP 1: 1. aşama revizyon artroplastisi öncesi çalışılan α_1 -asit glikoprotein; AGP 2: 2. aşama revizyon artroplastisi öncesi çalışılan α_1 -asit glikoprotein; AAT 1: 1. aşama revizyon artroplastisi öncesi çalışılan α_1 -antitripsin; AAT 2: 2. aşama artroplastisi öncesi çalışılan α_1 -antitripsin
Hastalar nihai tanı gruplarına göre 1. aşama revizyon artroplastisi öncesi enfekte grupta, 2. aşama revizyon artroplastisi öncesi ise aseptik grupta yer almaktadır.

a: Bağımlı Grup Wilcoxon İşaretli Sıra Testi

4.9. Eklemleri Tutan İnflamatuvar Durum Varlığında Serum Çalışma Biyobelirteçlerinin (AGP ve AAT) Önemi

4.9.1. AGP

İki yönlü varyans analizinde, serum AGP değerleri üzerine, nihai tanı grubu ve eklemleri tutan inflamatuvar durum varlığı değişkenlerinin ana etkileri değerlendirildiğinde, nihai tanı grubu değişkenine ilişkin ana etki, daha önce de tek değişkenli analizlerde belirtildiği gibi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur [Ortalama ($\pm$ SS) değerleri, aseptik grup için 94,26 ($\pm$ 24,38) mg/dL, enfekte grup için 157,98 ($\pm$ 30,39) mg/dL; $p<0,001$]. Eklemleri tutan inflamatuvar durum varlığı değişkenine ilişkin ana etki ise istatistiksel olarak anlamlı elde edilmemiştir [Ortalama ($\pm$ SS) değerleri, eklemleri tutan inflamatuvar durum yok grubu için 114,2 ($\pm$ 40,5) mg/dL, var grubu için 111,26 ($\pm$ 35,66) mg/dL; $p=0,488$]. Nihai tanı grubu ve eklemleri tutan inflamatuvar durum varlığı etkileşimine ait etki de istatistiksel olarak anlamlı elde edilmemiştir ($p=0,269$).

İlgili iki yönlü varyans analizi sonuçlarına ilişkin veriler **Tablo 4.19**'da verilmiştir. **Grafik 4.8**'de ise gruplar içindeki ortalama AGP değerleri ile %95 güven aralıkları görselleştirilmiştir.

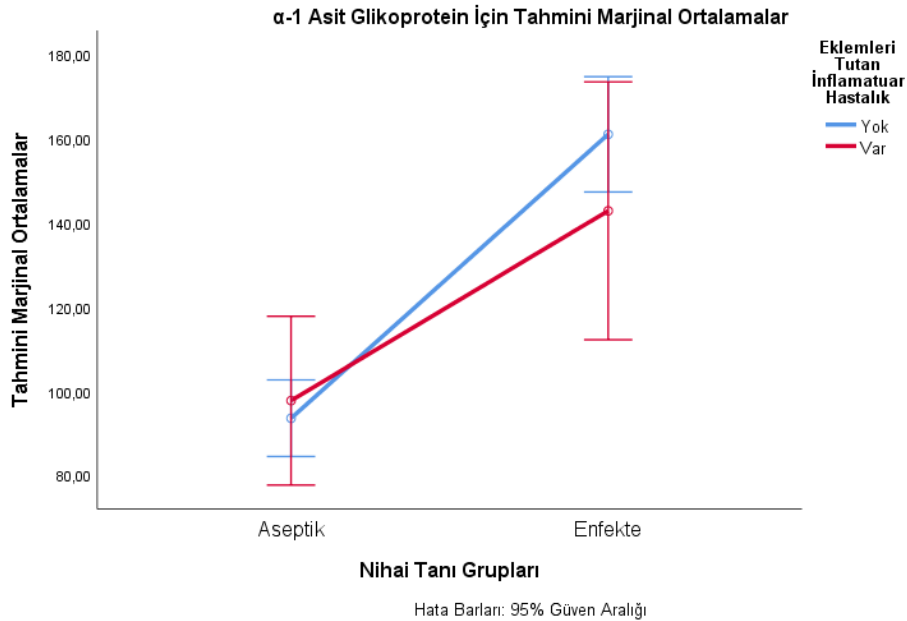
4.9.2. AAT

İki yönlü varyans analizinde, serum AAT değerleri üzerine, nihai tanı grubu ve eklemleri tutan inflamatuvar durum varlığı değişkenlerinin ana etkileri değerlendirildiğinde, nihai tanı grubu değişkenine ilişkin ana etki, daha önce de tek değişkenli analizlerde belirtildiği gibi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur [Ortalama ($\pm$ SS) değerleri, aseptik grup için 1,44 ($\pm$ 0,31) g/L, enfekte grup için 2,21 ($\pm$ 0,41) g/L; $p<0,001$]. Eklemleri tutan inflamatuvar durum varlığı değişkenine ilişkin ana etki ise istatistiksel olarak anlamlı elde edilmemiştir [Ortalama ($\pm$ SS) değerleri, eklemleri tutan inflamatuvar durum yok grubu için 1,67 ($\pm$ 0,47) g/L, var grubu için 1,69 ($\pm$ 0,6) g/L; $p=0,574$]. Nihai tanı grubu ve eklemleri tutan inflamatuvar durum varlığı etkileşimine ait etki de istatistiksel olarak anlamlı elde edilmemiştir ($p=0,293$). İki yönlü varyans analizi sonuçlarına ilişkin veriler **Tablo 4.20**'de verilmiştir. **Grafik 4.9**'da ise gruplar içindeki ortalama AAT değerleri ile %95 güven aralıkları görselleştirilmiştir.

Tablo 4.19. Serum AGP İçin Nihai Tanı Grupları ve Eklemleri Tutan İnflamatuvar Durum Varlığına Göre İki Yönlü Varyans Analizi Tablosu

Nihai Tanı Grubu	Eklemleri Tutan İnflamatuvar Durum						Toplam		
	Yok			Var					
	N	$\bar{X}$	S	N	$\bar{X}$	S	N	$\bar{X}$	S
Aseptik	34	93,55	22,76	7	97,73	33,13	41	94,26	24,38
Enfekte	15	161,01	31,94	3	142,83	17,16	18	157,98	30,39
Toplam	49	114,20	40,50	10	111,26	35,66	59	113,70	39,45
Varyansın Kaynağı	KT			Sd			KO		
Nihai Tanı Grubu	22140,073			1			22140,073		
İnflamatuvar Durum	342,24			1			342,24		
Nihai Tanı Grubu* İnflamatuvar Durum	873,03			1			873,03		
Hata	38550,455			55			700,917		
Toplam	853012,34			59					

N: Sayı; $\bar{X}$: Ortalama; S: Standart Sapma; KT: Kareler Toplamı; Sd: Serbestlik Derecesi; KO: Kareler Ortalaması

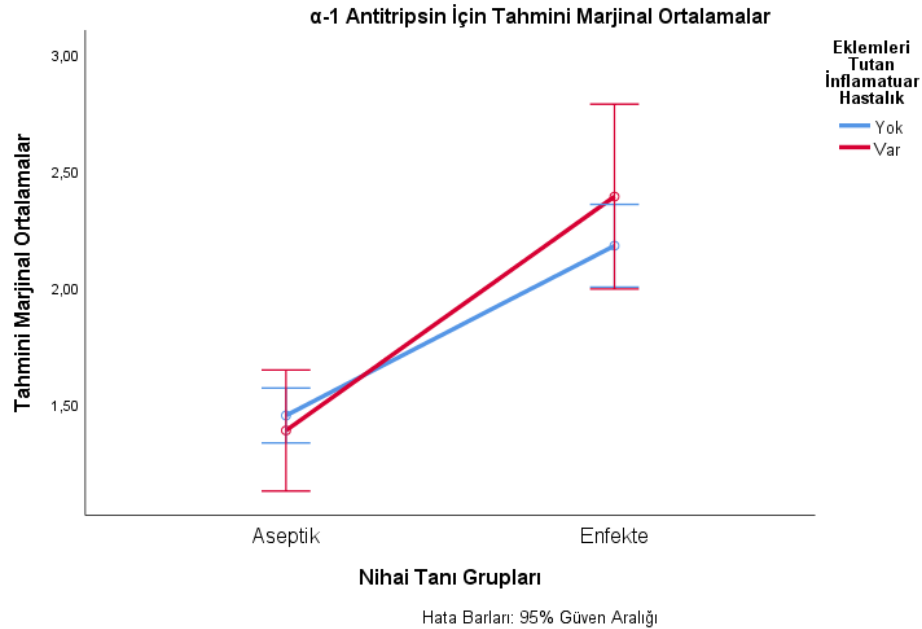


Grafik 4.8. İki yönlü varyans analizinde, nihai tanı grupları ve eklemleri tutan inflamatuvar durum grupları içindeki ortalama AGP değerleri ile %95 güven aralıkları

Tablo 4.20. Serum AAT İçin Nihai Tanı Grupları ve Eklemleri Tutan İnflamatuar Durum Varlığına Göre İki Yönlü Varyans Analizi Tablosu

Nihai Tanı Grubu	Eklemleri Tutan İnflamatuar Durum								
	Yok			Var			Toplam		
	N	$\bar{X}$	S	N	$\bar{X}$	S	N	$\bar{X}$	S
Aseptik	34	1,45	0,30	7	1,39	0,33	41	1,44	0,31
Enfekte	15	2,18	0,40	3	2,39	0,49	18	2,21	0,41
Toplam	49	1,67	0,47	10	1,69	0,60	59	1,68	0,49
Varyansın Kaynağı			KT	Sd	KO	F	p		
Nihai Tanı Grubu			5,234	1	5,234	44,638	<0,001		
İnflamatuar Durum			0,037	1	0,037	0,319	0,574		
Nihai Tanı Grubu* İnflamatuar Durum			0,132	1	0,132	1,127	0,293		
Hata			6,449	55	0,117				
Toplam			179,927	59					

N: Sayı; $\bar{X}$: Ortalama; S: Standart Sapma; KT: Kareler Toplamı; Sd: Serbestlik Derecesi; KO: Kareler Ortalaması



Grafik 4.9. İki yönlü varyans analizinde, nihai tanı grupları ve eklemleri tutan inflammatuar durum grupları içindeki ortalama AAT değerleri ile %95 güven aralıkları

4.10. Başka Odakta Enfeksiyon Varlığında Serum Çalışma Biyobelirteçlerinin (AGP ve AAT) Önemi

4.10.1. AGP

İki yönlü varyans analizinde, serum AGP değerleri üzerine, nihai tanı grubu ve başka odakta enfeksiyon varlığı değişkenlerinin ana etkileri değerlendirildiğinde, nihai tanı grubu değişkenine ilişkin ana etki, daha önce de tek değişkenli analizlerde belirtildiği gibi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur [Ortalama ($\pm$ SS) değerleri, aseptik grup için 94,26 ($\pm$ 24,38) mg/dL, enfekte grup için 156,32 ($\pm$ 30,41) mg/dL; $p<0,001$]. Başka odakta enfeksiyon varlığı değişkenine ilişkin ana etki ise istatistiksel olarak anlamlı elde edilmemiştir [Ortalama ($\pm$ SS) değerleri, başka odakta enfeksiyon yok grubu için 114,25 ($\pm$ 38,41) mg/dL, var grubu için 112,7 ($\pm$ 43,32) mg/dL; $p=0,105$]. Nihai tanı grubu ve başka odakta enfeksiyon varlığı etkileşimine ait etki de istatistiksel olarak anlamlı elde edilmemiştir ($p=0,709$).

İlgili iki yönlü varyans analizi sonuçlarına ilişkin veriler **Tablo 4.21**'de verilmiştir. **Grafik 4.10**'da ise gruplar içindeki ortalama AGP değerleri ile %95 güven aralıkları görselleştirilmiştir.

4.10.2. AAT

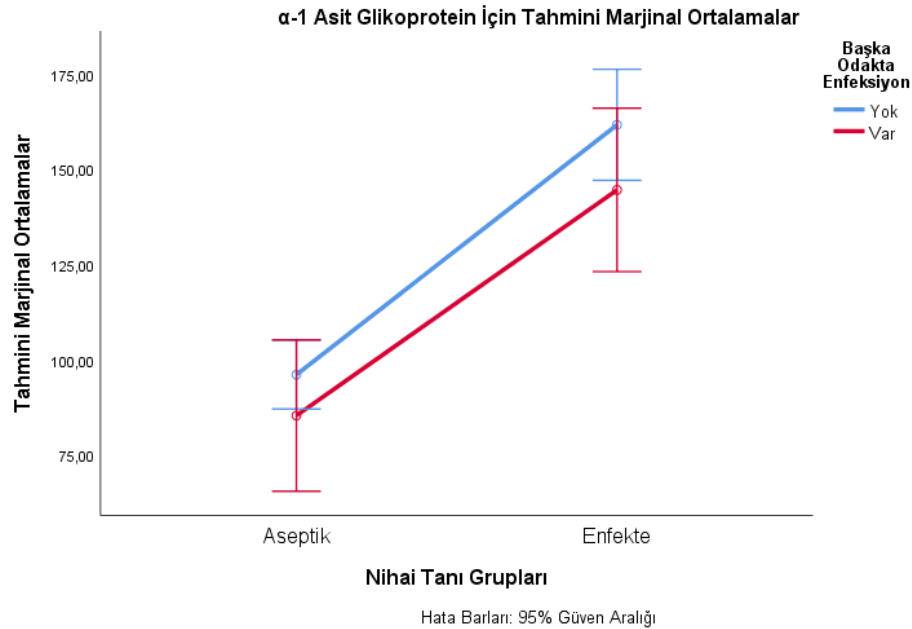
İki yönlü varyans analizinde, serum AAT değerleri üzerine, nihai tanı grubu ve başka odakta enfeksiyon varlığı değişkenlerinin ana etkileri değerlendirildiğinde, nihai tanı grubu değişkenine ilişkin ana etki, daha önce de tek değişkenli analizlerde belirtildiği gibi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur [Ortalama ($\pm$ SS) değerleri, aseptik grup için 1,44 ($\pm$ 0,31) g/L, enfekte grup için 2,2 ($\pm$ 0,41) g/L; $p<0,001$]. Başka odakta enfeksiyon varlığı değişkenine ilişkin ana etki ise istatistiksel olarak anlamlı elde edilmemiştir [Ortalama ($\pm$ SS) değerleri, başka odakta enfeksiyon yok grubu için 1,68 ($\pm$ 0,44) g/L, var grubu için 1,68 ($\pm$ 0,66) g/L; $p=0,208$]. Nihai tanı grubu ve başka odakta enfeksiyon varlığı etkileşimine ait etki de istatistiksel olarak anlamlı elde edilmemiştir ($p=0,704$).

İlgili iki yönlü varyans analizi sonuçlarına ilişkin veriler **Tablo 4.22**'de verilmiştir. **Grafik 4.11**'de gruplar içindeki ortalama AAT değerleri ile %95 güven aralıkları görselleştirilmiştir.

Tablo 4.21. Serum AGP İçin Nihai Tanı Grupları ve Başka Odakta Enfeksiyon Varlığına Göre İki Yönlü Varyans Analizi Tablosu

Nihai Tanı Grubu	Başka Odakta Enfeksiyon								
	Yok			Var			Toplam		
	N	$\bar{X}$	S	N	$\bar{X}$	S	N	$\bar{X}$	S
Aseptik	34	96,10	24,42	7	85,34	23,90	41	94,26	24,38
Enfekte	13	161,72	25,34	6	144,62	39,34	19	156,32	30,41
Toplam	47	114,25	38,41	13	112,70	43,32	60	113,91	39,15
Varyansın Kaynağı			KT	Sd	KO	F	p		
Nihai Tanı Grubu			37506,28	1	37506,28	54,484	<0,001		
Başka Odakta Enfeksiyon			1865,896	1	1865,896	2,71	0,105		
Nihai Tanı Grubu* Başka Odakta Enfeksiyon			96,705	1	96,705	0,14	0,709		
Hata			38550,202	56	688,396				
Toplam			868989,3	60					

N: Sayı; $\bar{X}$: Ortalama; S: Standart Sapma; KT: Kareler Toplamı; Sd: Serbestlik Derecesi; KO: Kareler Ortalaması

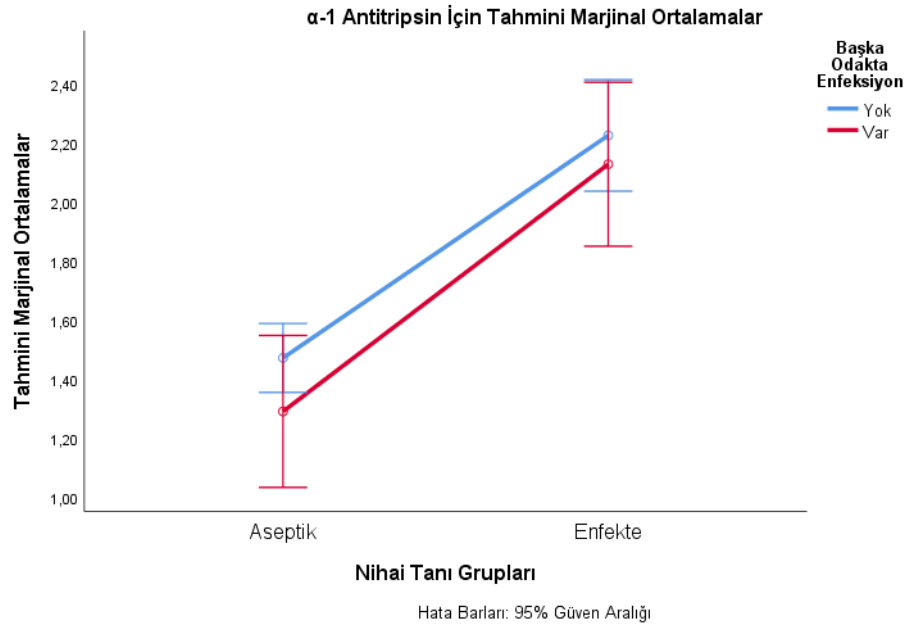


Grafik 4.10. İki yönlü varyans analizinde, nihai tanı grupları ve başka odakta enfeksiyon varlığı grupları içindeki ortalama AGP değerleri ile %95 güven aralıkları

Tablo 4.22. Serum AAT İçin Nihai Tanı Grupları ve Başka Odakta Enfeksiyon Varlığına Göre İki Yönlü Varyans Analizi Tablosu

Nihai Tanı Grubu	Başka Odakta Enfeksiyon								
	Yok			Var			Toplam		
	N	$\bar{X}$	S	N	$\bar{X}$	S	N	$\bar{X}$	S
Aseptik	34	1,47	0,27	7	1,29	0,44	41	1,44	0,31
Enfekte	13	2,23	0,31	6	2,13	0,59	19	2,20	0,41
Toplam	47	1,68	0,44	13	1,68	0,66	60	1,68	0,49
Varyansın Kaynağı			KT	Sd	KO	F	p		
Nihai Tanı Grubu			6,102	1	6,102	52,739	<0,001		
Başka Odakta Enfeksiyon			0,188	1	0,188	1,621	0,208		
Nihai Tanı Grubu*									
Başka Odakta Enfeksiyon			0,017	1	0,017	0,145	0,704		
Hata			6,48	56	0,116				
Toplam			183,35	60					

N: Sayı; $\bar{X}$: Ortalama; S: Standart Sapma; KT: Kareler Toplamı; Sd: Serbestlik Derecesi; KO: Kareler Ortalaması



Grafik 4.11. İki yönlü varyans analizinde, nihai tanı grupları ve başka odakta enfeksiyon varlığı grupları içindeki ortalama AAT değerleri ile %95 güven aralıkları

4.11. Çalışma Biyobelirteçlerinin Maliyet Analizi

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz AGP ve AAT ölçümlerine ait yaklaşık maliyetler, her bir ölçümde, AGP için 2,35 \$ ve AAT için 2,5 \$ olarak hesaplanmıştır.



5. TARTIŞMA

1950’li yıllardan beri bilinen ve günümüze kadar immünmodölatör özellikleri dâhil birçok biyolojik fonksiyonu saptanan; biyokimyasal yapıları, glikozilasyon paternleri, çeşitli post-translasyonel modifikasyonları açığa konan; inflamasyon ve enfeksiyon zemininde çeşitli çalışmalara konu edilen AGP ve AAT akut faz reaktanlarının PEE zemininde hak ettiği ilgiyi görmemiş olabileceğinden yola çıkarak çalışmamızı planladık. Çalışmamızın ana amacı, diz ve kalça artroplastisi sonrası gelişen periprostetik eklem enfeksiyonlarının tanı ve izleminde, serum ve sinoviyal sıvıdan bakılan α 1-antitripsin ve α 1-asit glikoprotein’in önemini ortaya çıkarmaktı. Bu doğrultuda, PEE tanısı veya şüphesi olan hastaların verilerini retrospektif olarak tarayarak, ilgili hastalardan atık serum ve/veya sinoviyal sıvısı olan hastaların bu biyolojik materyallerindeki AGP ve AAT değerlerini ölçtük.

Hastalarımızın %82,3’le büyük çoğunluğunu kadın hastalar oluşturmaktaydı ve diz PEE tanısı veya şüphesi olan hastalar çoğunlukta idi (%87,1). Hastalarımızın cinsiyet, yaş, boy, kilo, BKİ, şikâyetin olduğu taraf ve ilgili eklem demografik verilerine baktığımızda, hem ICM 2018 PEE tanı grupları içinde hem de nihai tanı grupları içinde gruplar arasında anlamlı fark olmaması, bu demografik verilerden bağımsız olarak hastaları değerlendirmemizi sağladı. Benzer şekilde komorbid durumlar ve PEE tanısında kafa karıştırıcı durumlar olarak karşımıza çıkabilecek olan inflamatuvar durumlar (eklemleri tutan inflamatuvar durum varlığı ile başka odakta enfeksiyon varlığı), tanı grupları arasında benzer özellikler göstermekteydi.

Enfekte gruplardaki kültür sonuçlarını değerlendirdiğimizde ise, kültür başarısını artırmak adına, güncel PEE literatürüyle uyumlu şekilde, 2 haftalık antibiyotik tatili; yeterli, uygun sayıda ve doğru tekniklerle örnek eldesi; uygun inkübasyon ortamlarında (kan kültürü şişeleri, şüphe durumlarında mantar, tüberküloz, brucella gibi daha nadir PEE etkenlerine yönelik kültür çalışmaları vb.) ve yeterli sürelerde (kan kültürü için 14 gün) kültür inkübasyonu gibi noktalar konusunda yüksek özen göstersek de, çalışmamızdaki hasta popülasyonunda; ICM 2018 PEE enfekte tanı grubunda %31,25, nihai tanı grubunda ise %38,89’luk bir kültür negatiflik durumuyla karşılaştık. Bu sonuçlarımız literatürde çeşitli çalışmalarda %5 ila 42,1 arasında değiştiği bildirilen [155–161] kültür negatif PEE insidansı ile benzer olmakla birlikte,

üst değerlere yakındı. Yine, literatürle benzer şekilde [38,39], çalışma popülasyonumuzda, kültürde üreyen mikroorganizmaların çoğunluğunu *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis* türleri oluşturmaktaydı. Bu sonuçlar da bize, kültür başarısıyla ilgili tüm önerilere azami şekilde dikkat edilse bile kültür negatif PEE ile karşılaşabilme ihtimalimizin yüksek olduğunu, negatif kültür durumlarının PEE'yi ekarte etmekte başarısız olduğunu, kültür negatif durumlarda da ICM 2018 PEE tanı kriterleri ile hastalara tanı koyabildiğimizi ve klinik şüphe yüksekse kültürler negatif sonuçlansa bile, klinik muhakemeyi ön planda tutarak, gerekli durumlarda daha ileri tanı araçlarının kullanılması gerektiğini bir kez daha gösterdi.

Çalışmamızın en önemli çıkarımı ise, tanı grupları içinde AGP ve AAT düzeylerini değerlendirdiğimizde ortaya çıktı. ICM 2018 PEE tanı gruplarında, hem serum AGP ve AAT değerleri için, hem de sinoviyal sıvı AGP ve AAT değerleri için, aseptik gruptaki ortalama değerler en düşük gözlenirken, enfekte gruptaki ortalama değerler en yüksek gözlenmiş, bir sonuca varmayan aradaki gruptaki ortalama değerler ise iki grubun arasında yer almıştır. Yani sonuç olarak tüm bu parametrelerde aseptik gruptan, enfekte gruba doğru gidildikçe bir yükselme eğilimi dikkat çekmektedir. Serum AGP ve AAT değerleri gruplar arasında farklılık göstermekte ($p<0,001$) ve bu farklılığı en yüksek ortalama AGP ve AAT düzeyleriyle enfekte grup oluşturmaktadır. Sinoviyal sıvıdan çalışılan AGP ve AAT değerleri ise gruplar arasında yükselme eğilimi göstermesine rağmen, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Ancak toplamda yalnızca 16 adet sinoviyal sıvı örneği çalışılabildiği için, farklılığın örnekleme hatasına bağlı olarak maskelenmiş olabileceği, mevcut verilerle buna karar vermenin zor olduğu fikrindeyiz.

Nihai tanı gruplarında çalışma biyobelirteçlerini karşılaştırdığımızda ise, benzer şekilde, hem ortalama serum AGP ve AAT değerleri, hem de ortalama sinoviyal sıvı AGP ve AAT değerleri enfekte grupta, aseptik gruba göre daha yüksek gözlenmiştir. Ancak sinoviyal sıvı çalışma biyobelirteçlerinde gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Ancak aseptik ve enfekte gruplar arasında, sinoviyal sıvı AGP değerinin farkına ilişkin p değerinin ($p=0,056$) istatistiksel anlamlılık sınırına yakın olduğu dikkat çekmiştir. Benzer şekilde sinoviyal sıvı örneklem boyutunun küçük olması, örnekleme hatasına yol açmış olabilir ve eldeki bu

verilerle güçlü bir şekilde çıkarımda bulunmak zordur. Serum AGP ve AAT değerleri ise enfekte grupta, aseptik gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p<0,001$) yüksek gözlenmiştir.

Çalışmamız kapsamında retrospektif olarak taradığımız diğer serum ve plazma parametrelerini değerlendirdiğimizde ise, demografik verilere ve komorbiditelere benzer şekilde, karaciğer fonksiyonlarını değerlendirdiğimiz serum ALT ve AST değerleri ile böbrek fonksiyonlarını değerlendirdiğimiz BUN ve kreatinin değerleri için, ICM 2018 PEE tanı gruplarında da, nihai tanı gruplarında da, gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktur ve hastalar böbrek ve karaciğer fonksiyonları açısından benzer özelliktedirler. Ancak 25-OH vitamin D düzeyi, ICM 2018 PEE tanı grupları arasında anlamlı derecede farklı çıkmamasına rağmen, nihai tanı gruplarında, enfekte grupta anlamlı derecede yüksek sonuçlanmıştır. Ancak bu sonucumuz mevcut literatürle çelişmektedir. D vitamini, ameliyattan önce hastanın beslenme durumunu belirlemek ve hastanın PEE geliştirme riskini potansiyel olarak tahmin etmek için kullanılabilen bir beslenme belirtecidir [281]. Literatürde çeşitli çalışmalar düşük D vitamini düzeylerinin PEE için bir risk faktörü olduğunu [281] ve PEE nedeniyle revize edilen hastalardaki D vitamini düzeylerinin, aseptik gevşeme nedeniyle revize edilen hastalardakiden düşük saptandığını [282] göstermiştir. Bu çelişkili sonuç, enfekte gruptaki hastalara D vitamini eksikliği nedeniyle vitamin D suplementasyonu başlanmasına bağlı olabilir.

Birer negatif akut faz reaktanı olan transferrin ve albümin, hem ICM 2018 PEE tanı gruplarında, hem de nihai tanı gruplarında, gruplar arasında anlamlı farklılıklar göstermiş olup, en düşük düzeyleri enfekte grupta gözlenmiştir. Literatürde serum albümin değerlerinin 3,5 g/dL'den, transferrin değerlerinin ise 200 mg/dL'den düşük olması, hastalardaki malnütrisyonun bir göstergesi olarak kullanılmakta [283,284] ve malnütrisyonun da PEE riskinde artışla ilişkili olduğuna dair güçlü düzeyde kanıtlar mevcuttur [7]. Dolayısıyla bu bulgumuz literatürdeki verileri desteklemektedir.

Serum WBC sayısı, PEE tanısında kullanımı, %87'lik özgüllüğüne rağmen, düşük duyarlılığı (%45) nedeniyle çok kısıtlıdır ve rutin olarak kullanılması önerilmemektedir [60,63,72]. Çalışmamızda da serum WBC sayıları ve PMNL yüzdeleri açısından ICM 2018 PEE tanı grupları arasında anlamlı farklılık

bulunmamıştır. Nihai tanı gruplarında ise serum WBC sayısı ve PMNL yüzdesi enfekte grupta istatistiksel olarak daha yüksektir (p değerleri sırasıyla 0,035 ve 0,032). Ancak ne serum WBC ne de PMNL yüzdesi ROC eğrisi analizinde çok yüksek eğri altında kalan değerler vermemiştir (sırasıyla AUC 0,67 ve 0,69).

2018 ICM PEE tanı kriterleri içinde yer alan ESH, CRP ve D-dimer, hem ICM 2018 PEE tanı gruplarında, hem de nihai tanı gruplarında gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir ve enfekte gruplarda, aseptik gruplara göre anlamlı şekilde daha yüksek değerlere sahiptir. ROC eğrisi analizi yapıldığında, CRP en yüksek eğri altında kalan alanı verirken (AUC=0,944), ESH de görece yüksek bir eğri altında kalan alan vermiştir (AUC=0,821). Ancak D-dimer, tanı kriterleri arasında olmasına rağmen, çalışma popülasyonumuzda görece düşük bir AUC değeri (0,682) göstermektedir. **Grafik 4.7**'de fibrinojen, AGP ve AAT'yle birlikte bu parametrelere ait ROC eğrileri görülmektedir. D-dimer, ICM 2018 PEE tanı kriterleri içinde yerini almış olmasına rağmen, bu ortak görüş toplantısında, serum D-dimeri gibi daha yeni belirteçlerin yeterince çalışmadığı ve yeni belirteçleri analiz etmek ve bunları tanıma dâhil etmek için yeterli veriye sahip olunmasına rağmen PEE teşhisindeki rollerini daha fazla doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu; ayrıca, akut PEE'nin tanısındaki rolleri ve eşik değerlerinin hâlâ bilinmediği vurgulanmıştır [7]. Literatürde D-dimerle ilgili çelişkili sonuçlar vardır ve D-dimer, EBJIS 2021 PEE tanı kriterleri içerisinde yer almamaktadır [8].

Serum WBC sayısına benzer şekilde, prokalsitonin de yüksek özgüllüğüne (%98) rağmen, düşük bir duyarlılık (%33) göstermektedir [85] ve literatürde PCT'nin PEE'de kullanımıyla ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır [86]. Bizim çalışma popülasyonumuzda da PCT, ICM 2018 PEE tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiş, nihai tanı grupları arasında ise enfekte grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p=0,044). Ancak p değerinin istatistiksel anlamlılık sınırına yakınlığı (p<0,05) dikkat çekmektedir. ROC eğrisi analizindeki eğri altında kalan alanı ise görece düşüktür (AUC=0,681 p=0,049).

Literatürde PEE alanında son yıllarda ilgi çekmekte olan fibrinojenin, PEE tanısı, rezidüel enfeksiyon takibi ve reimplantasyon zamanlamasında kullanılabileceği üzerine çeşitli çalışmalar vardır [94]. Çeşitli çalışmalardaki ROC eğrisi analizlerinde,

plazma fibrinojen 0,834 ila 0,928 arasında değişen yüksek bir eğri altında kalan alana sahiptir [94,96,97]. Plazma fibrinojene çalışmamızdaki yüksek AUC değeri (0,828) de mevcut literatürü desteklemektedir. Li ve ark. [95] çok merkezli retrospektif çalışmalarındaki ROC eğrisi analizlerinde, plazma fibrinojeninin, çalıştıkları parametreler arasında, en yüksek eğri altında kalan alana (AUC) (0,852) sahip olduğunu, bunu CRP (AUC=0,810) ve ESH (AUC=0,808)'nin takip ettiğini ve D-dimer'in ise daha düşük bir eğri altında kalan alana (AUC=0,657) sahip olduğunu göstermiştir. Yazarlar plazma D-dimer'in PEE tanısında düşük tanısal değeri olduğunu ve D-dimerin eğri altında kalan alanının, WBC sayımından (AUC=0,590) yalnızca az miktarda yüksek olduğunu belirterek, plazma fibrinojen düzeylerinin PEE tanısında plazma D-dimerden daha iyi performans gösterdiği sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamız da, bu çalışmayla benzer sonuçlar göstermektedir. Çalışmamızda serum AGP ve AAT'den sonra en yüksek AUC değerleri CRP'de (0,944) gözlenmiş olup, fibrinojen (AUC=0,828) ve ESH (AUC= 0,821) bunu takip etmektedir. Yine Li ve ark.'nın bulgularına benzer şekilde çalışmamızdaki D-dimer AUC değerleri (0,682) görece düşük hesaplanmıştır.

Erdemli ve ark. [285] aseptik gevşeme ve PEE nedeniyle revizyon artroplastisi uyguladıkları hastalarda, sinoviyal sıvıdan ve serumdan çeşitli belirteçleri değerlendirmiş ve bunun sonucunda serum ferritin düzeyleri aseptik ve enfekte gruplar arasında anlamlı derecede farklı gözlenmiştir (ortanca ferritin değerleri aseptik grupta 31,14 ng/mL, enfekte grupta 87,06 ng/mL, $p<0,001$). Yazarlar serum ferritin için eğri altında kalan alanı 0,740 olarak hesaplamıştır. Bizim çalışmamızda ise, serum ferritin değerleri ICM 2018 PEE tanı grupları arasında istatistiksel olarak fark göstermemiştir. Ancak, Erdemli ve ark.'nın bulgularına benzer şekilde; nihai tanı gruplarında, serum ferritin düzeyi, enfekte grupta, aseptik gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur [Ortanca (min-maks) değerleri: Enfekte grupta 103 µg/L (13-770,53); Aseptik grupta 42,64 µg/L (5-664); $p=0,049$]. Ferritinin ROC analizi sonrası eğri altında kalan alanı (0,672) ise, Erdemli ve ark.'na göre biraz daha düşük bulunmuştur.

Çalışma biyobelirteçleri arası korelasyonlar değerlendirildiğinde, serum AGP ve sinoviyal sıvı AAT düzeylerinin birbirleri ile korelasyonu anlamlı görünmemektedir ($r=0,386$; $p=0,155$). Ancak diğer ikili karşılaştırmalar,

Evans[286]'ın korelasyon katsayılarına göre yaptığı sınıflama kullanılarak [$r = 0 - 0,19$ çok zayıf; $r = 0,20 - 0,39$ zayıf; $r = 0,40 - 0,59$ orta dereceli; $r = 0,60 - 0,79$ güçlü; $r = 0,80 - 1$ çok güçlü bir ilişki olarak kabul edilmiştir.] değerlendirildiğinde, çalışma biyobelirteçleri arasında orta, güçlü ve çok güçlü düzeylerde korelasyonlar gözlenmektedir. Serum AGP ve AAT düzeyleri arasında çok güçlü bir ilişki vardır ($r=0,862$, $p<0,001$). Her ikisinin de pozitif birer akut faz reaktanı olması bu durumu açıklayabilir. AGP'nin serum ve sinoviyal sıvıdaki değerleri arasında güçlü bir ilişki gözlenmiştir ($r=0,735$; $p=0,002$). AAT'nin serum ve sinoviyal sıvıdaki değerleri arasında ise orta dereceli bir ilişki gözlenmiştir ($r=0,584$; $p=0,022$). Bu durum, serum AAT değerlerinin, PEE tanısı için aseptik ve enfekte gruplar arasında istatistiksel farklılık gösterirken, benzer farklılığın sinoviyal sıvı AAT değerleri için geçerli olmamasını açıklayabilir. Jacovides ve ark.'nın [27] septik veya aseptik başarısızlık nedeniyle revizyon artroplastisi uygulanan hastalardan alınan sinoviyal sıvıdaki inflamatuvar proteinlerin konsantrasyonlarını, 46 farklı proteini çalışan bir çoklu analit profillemeye kitiyle değerlendirdikleri çalışmalarında, yazarlar sinoviyal sıvı AAT'yi de değerlendirmiş, ancak AAT iyi bir ayırıcılık sağlamadığı için bu molekülü ileri analize dâhil etmemiştir. Hem bizim çalışmamız, hem de Jacovides ve ark.'nın çalışması neticesinde, sinoviyal sıvı AAT'nin PEE tanısında rolü olmayabileceği öngörülmektedir. Ancak çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak sinoviyal sıvı materyal sayısının az olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışma biyobelirteçlerinin diğer serum ve plazma biyobelirteçleri ile olan korelasyonlar değerlendirildiğinde ise, çalışma biyobelirteçlerinden hiçbirisi, diğer belirteçlerle çok güçlü bir ilişki göstermemiştir. Yalnızca serum CRP ve AGP değerleri arasında güçlü bir ilişki gözlenmiş olup ($r=0,660$; $p<0,001$), diğer belirteçlerle ilişki orta – zayıf düzeyde, ya da istatistiksel olarak anlamsızdır. Bu bulgular da, çalışma biyobelirteçlerimizin, rutin PEE tanı ve taramasında kullanılan CRP, ESH, D-dimer ve güncel olarak önerilen fibrinojen gibi belirteçlerden farklı durumları gösteriyor olabileceğini ve bu belirteçlerin yerlerini almadan, tanıya yardımcı farklı bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızın sonuçlarını destekler şekilde, Mei ve ark. [272] ile Suchdev ve ark. [273] CRP'nin daha çok akut inflamasyonun, AGP'nin ise daha çok kronik inflamasyonun bir göstergesi olduğunu belirtmiş ve inflamasyonun aşamalarını bu iki belirtece göre ayırarak değerlendirmiştir.

Çalışmamızın en değerli bulgularından biri olan biyobelirteçlerin PEE için tanısallık değerlerine bakıldığında, yapılan ROC eğrisi analizi sonucu, hem serum AGP hem de serum AAT, her iki tanı grubunda da (ICM 2018 PEE ikili ve nihai tanı grupları) çok yüksek eğri altında kalan alanlar göstermiştir (ICM 2018 PEE ikili tanı gruplarında, serum AGP için AUC=0,970, serum AAT için AUC=0,977; nihai tanı gruplarında, serum AGP için AUC=0,954, serum AAT için AUC=0,969). Bu eğri altında kalan alan değerleri CRP'nin AUC değerlerine (0,944) yakın olmakla birlikte, çalışmamızda değerlendirdiğimiz parametreler içerisindeki en yüksek değerlerdir. Youden indeksiyle çalışma biyobelirteçleri için ideal eşik değerler hesaplandığında, serum AGP için ICM 2018 PEE ikili tanı gruplarında 111,50 mg/dL; nihai tanı gruplarında ise 111,85 mg/dL'lik eşik değer en ideal tanısallık sonuçları vermiştir. Bu eşik değerler, test kitinin üretici firmasının normal kabul ettiği 50-120 mg/dL sınırları içerisinde kalmakla birlikte, 120 mg/dL'den daha düşük eşik değerlerin seçilmesi sayesinde özgüllükten biraz fedakârlık edilip, testin duyarlılığı artmıştır. Böylece, PEE'si olan hastaların yalancı negatif test sonuçlarıyla gözden kaçma ihtimali de en aza inmiş olmaktadır. Serum AAT için ise, ICM 2018 PEE ikili tanı gruplarında 1,75 g/L; nihai tanı gruplarında 1,77 g/L'lik eşik değer, Youden indeksine göre en ideal tanısallık sonuçları vermiştir. Bu eşik değerler de AGP'ye benzer şekilde, test kitinin üretici firmasının normal kabul ettiği 0,9 – 2,0 g/L sınırları içerisinde kalmakla birlikte, 2 g/L'den daha düşük eşik değerlerin seçilmesi sayesinde özgüllükten biraz fedakârlık edilip, testin duyarlılığı artmıştır. Böylece, PEE'si olan hastaların yalancı negatif test sonuçlarıyla gözden kaçma ihtimali de en aza inmiş olmaktadır.

1. aşama ve 2. aşama revizyon artroplastileri öncesi çalışma biyobelirteçlerinin değerleri karşılaştırıldığında ise, serum AGP ve serum AAT düzeylerinin ortanca değerlerinde, sırasıyla %33,1 ve %25,8'lik bir düşüş gözlenmiştir. Ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,068$). Bu grupta yalnızca dört hastaya ait veri olması bu sonuçların anlamlılığını kısıtlamaktadır. Ayrıca p değerinin istatistiksel anlamlılık sınırı kabul edilen $<0,05$ değerine yakın olduğu dikkati çekmektedir. Serum AGP ve AAT düzeylerindeki aşamalar arasındaki düşüş, benzer bir çalışma daha geniş bir hasta popülasyonunda yapıldığı takdirde anlamlı çıkabilir. Ancak serum AGP ve AAT'nin aşamalar arasındaki düşüş trendini, tedaviye yanıtın değerlendirilmesini, 2. aşama reimplantasyondan önce bir değerinin olup

olmayacağıının belirlenmesi için, daha geniş bir hasta popülasyonunda ve çoklu sayıda örnek çalışılması gerekmektedir. Elimizdeki bu bulgularla güçlü ve net bir şekilde bir çıkarımda bulunmamız mümkün gözükmemektedir.

Eklemleri tutan inflamatuvar durumlar zemininde çalışma biyobelirteçleri değerlendirildiğinde, hem serum AGP hem de serum AAT düzeyleri eklemleri tutan inflamatuvar durumun varlığı ya da yokluğu durumunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ve inflamatuvar duruma dair bir bilgi vermemektedir. 2 yönlü varyans analizi sonuçlarında, aseptik ve enfekte nihai tanı gruplarında bu inflamatuvar durumun olup olmaması istatistiksel olarak bir farklılık yaratmamıştır. Dolayısıyla serum AGP ve AAT düzeyleri romatoid artrit ve erken postoperatif dönem gibi inflamatuvar durumlardan bağımsız olarak PEE tanısına yardımcı oluyor gibi gözükmemektedir. Ancak çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak romatoid artritli hastalarda, hastalığın alevlenme döneminde ya da kontrol altında olup olmadığı ve hastanın RA için kullandığı immünregülatör ilaçlar net olarak değerlendirilememiştir. Ayrıca alt gruplardaki hasta sayılarının az olması da, bu sonuçların toplumun geneline yayılmasını kısıtlamaktadır. Bu nedenle bu sonuçların umut vadettiği göz önünde bulundurulmalı, ama sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır.

Başka bir odakta enfeksiyon varlığı zemininde çalışma biyobelirteçleri değerlendirildiğinde de, hem serum AGP hem de serum AAT düzeyleri başka bir odakta enfeksiyon varlığı ya da yokluğu durumunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ve başka odaktaki enfeksiyon duruma dair bir bilgi vermemektedir. 2 yönlü varyans analizi sonuçlarında, aseptik ve enfekte nihai tanı gruplarında bu başka odakta enfeksiyon durumunun olup olmaması istatistiksel olarak bir farklılık yaratmamıştır. Dolayısıyla serum AGP ve AAT düzeyleri idrar yolu, üst solunum yolu ve cilt enfeksiyonları gibi başka odakta bir enfeksiyon varlığından bağımsız olarak PEE tanısına yardımcı oluyor gibi gözükmemektedir. Ancak yine, eklemleri tutan inflamatuvar hastalık durumuna benzer şekilde, çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak bu başka odakta enfeksiyonun ciddiyeti net olarak değerlendirilememiştir. Başka bir odaktaki enfeksiyonun da, ciddiyetine bağlı olarak akut faz yanıtını uyarması ve PEE tanısında kafa karıştırıcı bir durum olarak karşımıza çıkması beklenmektedir. Ayrıca yine benzer şekilde bu analizin alt gruplardaki hasta sayılarının az olması da, bu sonuçların toplumun geneline yayılmasını kısıtlamaktadır.

Bu nedenle bu sonuçların da umut vadettiği göz önünde bulundurulmalı, ama sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır.

Çalışma testlerinin maliyetlerine baktığımızda ise her bir test, AGP için yaklaşık olarak 2,35 \$ ve AAT için yaklaşık olarak 2,5 \$'lık bir maliyete neden olmuştur. Tanı testlerinin kullanılabilirliğini ve ulaşılabilirliğini kısıtlayan en önemli parametrelerden biri maliyet etkinliğidir. Örneğin alfa-defensin testinin PEE tanısı için çok yüksek doğrulukta sonuçlar vermiş olduğu gösterilmiş ve hem ICM 2018 hem de EBJIS 2021 tanı kriterleri arasında dâhil edilmiş olsa da, kullanımını kısıtlayan en önemli etken yüksek maliyetidir ve bu test birçok merkezde bulunmamakta ve çalışılmamaktadır. Çalışmamız kapsamında değerlendirdiğimiz AGP ve AAT ise, rutin uygulamada çok sıklıkla uygulanan CRP ve ESH testleri kadar ucuz ve kolay ulaşılabilir olmasa da, alfa defensin, IL-6 gibi testlere kıyasla çok daha ucuzdur. Bu da eğer bu belirteçlerin, PEE tanılarındaki önemini destekleyen yeterli miktarda çalışma ve kanıt olması durumunda, kolay bir şekilde rutin uygulamaya alınabileceğini ve maliyet-etkin bir şekilde PEE tanısı konusunda yol gösterici olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamız çeşitli kısıtlılıklar ve zayıf yönler içermektedir. Öncelikle 1) Çalışmamız tek merkezli ve retrospektif tasarımımdan dolayı doğasında olan çeşitli ön yargı hatalarına (bias) açıktır. Her bir hastanın tıbbi kaydı dikkatli bir şekilde gözden geçirilmiş olsa da, hastane bilgi yönetim sistemine kaydedilmemiş durumların gözden kaçabileceği ve eksik verilerin sonuçları etkileyebileceği, seçme “bias”ına neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. 2) Dünya çapında diz ve kalça artroplastileri çok sıklıkla yapılan ameliyatlara olmalarına karşın, alınan önlemler neticesinde PEE sıklıkları görece düşüktür. Çalışmamızdaki örneklem büyüklüğü de, çalışma öncesinde yapılan güç analizi değerlendirmesinde hesaplanan en küçük örneklem büyüklüğünden fazla olmakla birlikte, kısıtlı büyüklüktedir. 3) Yine benzer şekilde, eklemleri tutan inflamatuvar durumlar ve başka odakta enfeksiyon varlığı durumlarında, alt gruplardaki hasta sayıları daha fazla düşmekte ve çalışmanın bu konudaki genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. 4) Daha önce tartışma bölümünde bahsedildiği gibi, eklemleri tutan inflamatuvar durum ve başka odakta enfeksiyon varlığı durumlarında, bu mevcut inflamasyonun şiddeti değerlendirilemedi ve bu da bu konudaki analizlerin dikkatli yorumlanmasını gerektirmekte 5) PEE için tanı

testlerini değerlendiren çoğu çalışmanın doğasında bulunan bir kısıtlılık, gerçek bir standart testin olmamasıdır. Çalışmamızda altın standart tanı kriteri olarak ICM 2018 PEE tanı kriterleri seçilmiştir. Bu kriterlerin %99,5 özgüllük ve %97,7 duyarlılık gösterdiği gösterilmiş olsa da, bazı PEE vakalarını gözden kaçırabileceği, ya da bazı aseptik vakaları PEE olarak tanımlayabileceği durumlar olabilmektedir. Yine de, hastalarımız, literatürde yaygın olarak çalışılan, çalışmalar arasında tutarlılığa izin veren ve yüksek doğrulukta sonuçlar gösteren bu kriterler aracılığıyla gruplandırılmıştır. 6) Ayrıca ICM 2018 PEE tanı kriterlerinin 2. aşama reimplantasyon öncesinde kullanımının doğruluklarıyla ilgili literatürde güçlü kanıtlar yoktur ve bu kriterler bu amaçla tasarlanmamıştır. 7) Bir başka kısıtlılık da ICM 2018 PEE tanı kriterlerindeki bazı parametrelerin, her hasta ve vaka için her zaman mevcut olmamasıdır. Bu nedenle çalışma grubumuzdaki bazı hastalarda, ICM 2018 PEE tanı kriterlerine göre, eldeki verilerle net bir sonuca ulaşılamamıştır. Ancak bu kısıtlılığın üstesinden gelmek için hastaların en az 1 yıllık takipleri de değerlendirilerek nihai tanı grupları oluşturulmuş ve bu grup da ayrıca analiz edilmiştir. 8) Çalışmamızdaki bazı hastaların birden çok eklem protezi mevcuttu; ancak yalnızca semptomatik olan eklemle ilgilenildi. Ancak diğer eklemlerde senkron bir PEE durumu gözden kaçmış olabilir. 9) Literatürde çeşitli inflamatuvar durumlarda, AAT ve özellikle de AGP molekülünün post-translasyonel modifikasyonları ile çeşitli alt tipleri çalışılmış ve mikroheterojenite paternlerinin önemli olabileceği vurgulanmıştır. Ancak biz çalışmamızda bu alt tipleri ve post-translasyonel modifikasyonları ayrı olarak çalışmadık.

Çalışmamız bu kısıtlılıklarıyla birlikte güçlü yanlara da sahipti. 1) Öncelikle çok eski yıllardan beri bilinen ve çok çeşitli durumlar için araştırılan AGP ve AAT, bizim bildiğimiz kadarıyla güncel PEE literatüründe yalnızca birkaç çalışmada değerlendirilmiş, ancak bu bağlamdaki önemleri gösterilememiştir. Çalışmamız, bildiğimiz kadarıyla, serum AGP ve AAT'nin PEE konusundaki yüksek tanısal değerini gösteren ilk çalışmadır. 2) Bu yüksek tanısal değerle birlikte serum AGP ve AAT için ideal eşik değerler önerilmiştir. 3) Serum AGP ve AAT, aynı zamanda diğer serum ve plazma belirteçleriyle birlikte değerlendirilmiş ve bu parametrelerle genel olarak orta-düşük derecede korelasyon gösterilmiştir. Bu da bu parametrelerle çok benzer durumlarını göstermediğini ve bu parametrelerden ayrı bir kategoride

değerlendirilerek, bunlara ilave olarak tanıya yardımcı olabileceğini düşündürmüştür.

4) Çalışmamızdaki bazı hastalar ICM 2018 PEE tanı kriterlerine göre değerlendirilememiş olsa da, tüm hastaların en az 1 yıllık takipleri hastane bilgi yönetim sistemi, poliklinik kontrolleri ve telefon görüşmeleri aracılığıyla değerlendirilmiştir. Bu da, özellikle ICM 2018 PEE tanı kriterlerine göre yanlış bir şekilde aseptik olarak sınıflandırılacak hastaların gerçek tanısını gösterebilme ve tanı gruplarındaki doğru ayırım ihtimalini artırmaktadır. 5) Çalışmamızda alfa-defensin, IL-6 gibi pahalı testler yerine, rutin klinik uygulamaya daha kolay dâhil edilebilecek, daha kolay ulaşılabilir ve görece daha uygun maliyetli testler olarak karşımıza çıkan AGP ve AAT'nin önemi vurgulanmıştır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1) Çalışmamızda enfekte gruplardaki kültür negatiflik oranı, ICM 2018 PEE tanı grubu için %31,25, nihai tanı grubu için ise %38,89 olarak saptanmıştır.
- 2) Bu bulgular doğrultusunda kültür negatif PEE'nin, kültür başarısını artırmak için uygulanan tüm yoğun çabalara rağmen yüksek düzeyde görülebildiğini ve bu konuda dikkatli olunması gerektiğine dikkat çekmek istiyoruz.
- 3) ICM 2018 PEE tanı gruplarında serum AGP ve AAT değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. Ancak sinoviyal sıvı AGP ve AAT değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.
- 4) Benzer şekilde nihai tanı gruplarında da serum AGP ve AAT değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. Ancak sinoviyal sıvı AGP ve AAT değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.
- 5) ICM 2018 PEE tanı gruplarında serum ESH, CRP, transferrin ve albümin ile plazma D-dimer ve fibrinojen düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir.
- 6) Nihai tanı gruplarında serum ESH, CRP, WBC, PMNL%, transferrin, ferritin, prokalsitonin, 25-OH vitamin D ve albümin ile plazma D-dimer ve fibrinojen düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir.
- 7) Serum AGP ve sinoviyal sıvı AAT düzeylerinin birbirleriyle korelasyonu istatistiksel açıdan anlamlı çıkmamıştır. Diğer çalışma biyobelirteçleri içerisinde anlamlı korelasyon gözlenmiştir.
- 8) Serum AGP ve AAT değerlerinin değerlendirilen diğer serum ve plazma parametreleri ile zayıf-orta ve güçlü düzeylerde ilişkisi gözlenmiş olup en güçlü ilişki serum AGP ve CRP arasında gözlenmiştir.
- 9) ROC eğrisi analizlerinde, serum AGP ve AAT'nin eğri altında kalan alanları; ICM 2018 PEE ikili tanı grubu için sırasıyla 0,970 ve 0,977; nihai tanı grubu için sırasıyla 0,954 ve 0,969 olarak ölçülmüştür.

- 10) Youden indeksiyle serum AGP ve AAT için hesaplanan en uygun eşik değerler ICM 2018 PEE ikili tanı grubunda sırasıyla 111,50 mg/dL ve 1,75 g/L; nihai tanı grubunda ise 111,85 mg/dL ve 1,77g/L'dir.
- 11) Bu eşik değerler kullanılarak hesaplanan duyarlılık, özgüllük ve doğruluk değerleri ICM 2018 PEE ikili tanı gruplarında, serum AGP için sırasıyla %100, %83,87 ve %89,36; serum AAT için sırasıyla %93,75, %93,55, %93,62'dir.
- 12) Nihai tanı gruplarında ise bu değerler serum AGP için sırasıyla %100, %76,19 ve %83,61; serum AAT için sırasıyla %94,74, %92,86 ve %93,44'tür.
- 13) Bakılan diğer serum ve plazma parametrelerinde en yüksek AUC değerleri CRP'ye (0,944) aitken, bunu albümin (0,854), fibrinojen (0,828) ve ESH (0,821) izlemektedir.
- 14) Serum AGP ve AAT değerleri tüm parametreler içinde en yüksek AUC değerlerine sahiptir.
- 15) 1. ve 2. aşama revizyon artroplastisi öncesi ortanca serum AGP ve AAT değerleri, aşamalar arasında sırasıyla %33,1 ve %25,8'lik bir düşüş göstermekteyken, bu düşüş istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0,068$).
- 16) Alt gruplarda az sayıda hasta olmakla birlikte, eklemleri tutan inflamatuvar durum varlığı ve başka odakta enfeksiyon varlığı durumlarında, serum AGP ve AAT değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak bir farklılık saptamamış, ve bu durumlardan bağımsız olarak PEE tanısına yol göstermiştir.
- 17) Sonuç olarak çalışmamız, bildiğimiz kadarıyla, serum AGP ve AAT'nin, PEE konusundaki değerlerini ve yüksek tanısal başarılarını gösteren ilk çalışmadır. Serum AGP ve AAT düzeyleri, PEE tanısında ve takibinde umut vadetmektedir ve bu biyobelirteçlerin yaygın olarak kullanımı öncesi daha geniş hasta popülasyonlarında, çok merkezli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1. Gollwitzer H, Dombrowski Y, Prodinger PM, Peric M, Summer B, Hapfelmeier A, vd. Antimicrobial Peptides and Proinflammatory Cytokines in Periprosthetic Joint Infection. *J Bone Jt Surg.* 2013;95(7):644-51.
2. Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E, Ong K, Chiu V, Vail TP, vd. The Epidemiology of Revision Total Knee Arthroplasty in the United States. *Clin Orthop.* 2010;468(1):45-51.
3. Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E, Ong K, Vail TP, Berry DJ. The Epidemiology of Revision Total Hip Arthroplasty in the United States: *J Bone Jt Surg-Am Vol.* 2009;91(1):128-33.
4. Shahi A, Parvizi J. The role of biomarkers in the diagnosis of periprosthetic joint infection. *EFORT Open Rev.* 2016;1(7):275-8.
5. Karagüven D, Güneri C, Köker Y. Periprostetik kalça eklemi enfeksiyonu: tanı ve tedavi seçenekleri. *TOTBID Dergisi.* 2021;20(6).
6. Parvizi J, Tan TL, Goswami K, Higuera C, Della Valle C, Chen AF, vd. The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. *J Arthroplasty.* 2018;33(5):1309-1314.e2.
7. Parvizi J, Gehrke T. Hip and Knee. İçinde: *Proceedings of the Second International Consensus Meeting on Musculoskeletal Infection.* Brooklandville, Maryland 21022-9978: Data Trace Publishing Company; 2018. s. 265-513.
8. McNally M, Sousa R, Wouthuyzen-Bakker M, Chen AF, Soriano A, Vogely HC, vd. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection: a practical guide for clinicians. *Bone Jt J.* 2021;103-B(1):18-25.
9. Goswami K, Parvizi J, Maxwell Courtney P. Current Recommendations for the Diagnosis of Acute and Chronic PJI for Hip and Knee—Cell Counts, Alpha-Defensin, Leukocyte Esterase, Next-generation Sequencing. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2018;11(3):428-38.
10. van den Kieboom J, Tirumala V, Xiong L, Klemm C, Kwon YM. Concomitant Hip and Knee Periprosthetic Joint Infection in Periprosthetic Fracture:

- Diagnostic Utility of Serum and Synovial Fluid Markers. *J Arthroplasty*. 2021;36(2):722-7.
11. Shohat N, Goswami K, Fillingham Y, Tan TL, Calkins T, Della Valle CJ, vd. Diagnosing Periprosthetic Joint Infection in Inflammatory Arthritis: Assumption Is the Enemy of True Understanding. *J Arthroplasty*. 2018;33(11):3561-6.
 12. Lazic I, Prodinger P, Stephan M, Haug AT, Pohlig F, Langer S, vd. Synovial calprotectin is a reliable biomarker for periprosthetic joint infections in acute-phase inflammation — a prospective cohort study. *Int Orthop*. 2022;46(7):1473-9.
 13. Goodman SB, Gallo J, Gibon E, Takagi M. Diagnosis and management of implant debris-associated inflammation. *Expert Rev Med Devices*. 2020;17(1):41-56.
 14. Yi PH, Cross MB, Moric M, Levine BR, Sporer SM, Paprosky WG, vd. Do Serologic and Synovial Tests Help Diagnose Infection in Revision Hip Arthroplasty With Metal-on-metal Bearings or Corrosion? *Clin Orthop*. 2015;473(2):498-505.
 15. Saleh A, George J, Faour M, Klika AK, Higuera CA. Serum biomarkers in periprosthetic joint infections. *Bone Jt Res*. 2018;7(1):85-93.
 16. Burnett RSJ, Kelly MA, Hanssen AD, Barrack RL. Technique and Timing of Two-stage Exchange for Infection in TKA. *Clin Orthop*. 2007;464:164-78.
 17. Ghanem E, Azzam K, Seeley M, Joshi A, Parvizi J. Staged Revision for Knee Arthroplasty Infection: What Is the Role of Serologic Tests Before Reimplantation? *Clin Orthop*. 2009;467(7):1699-705.
 18. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, vd. New Definition for Periprosthetic Joint Infection: From the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop*. 2011;469(11):2992-4.
 19. Parvizi J, Gehrke T. Definition of Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. 2014;29(7):1331.
 20. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource.

21. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):89-95.
22. Marson BA, Deshmukh SR, Grindlay DJC, Scammell BE. Alpha-defensin and the Synovasure lateral flow device for the diagnosis of prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *Bone Jt J.* 2018;100-B(6):703-11.
23. Kushner I. THE PHENOMENON OF THE ACUTE PHASE RESPONSE. *Ann N Y Acad Sci.* 1982;389:39-48.
24. Blaurock N, Schmerler D, Hünninger K, Kurzai O, Ludewig K, Baier M, vd. C-Terminal Alpha-1 Antitrypsin Peptide: A New Sepsis Biomarker with Immunomodulatory Function. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:1-13.
25. Kiehntopf M, Schmerler D, Brunkhorst FM, Winkler R, Ludewig K, Osterloh D, vd. Mass Spectrometry-Based Protein Patterns in the Diagnosis of Sepsis/Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Shock.* 2011;36(6):560-9.
26. Xiao K, Su L, Yan P, Han B, Li J, Wang H, vd. α -1-Acid glycoprotein as a biomarker for the early diagnosis and monitoring the prognosis of sepsis. *J Crit Care.* 2015;30(4):744-51.
27. Jacovides CL, Parvizi J, Adeli B, Jung KA. Molecular Markers for Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty.* 2011;26(6):99-103.e1.
28. Wei J, Wen Y, Tong K, Wang H, Chen L. Local Application of Vancomycin in One-Stage Revision of Prosthetic Joint Infection Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(9):e00303-21.
29. Gomes LSM. Diagnóstico precoce da infecção articular periprotética do quadril – situação atual, avanços e perspectivas. *Rev Bras Ortop.* 2019;54(04):368-76.
30. Bozic KJ, Ries MD. THE IMPACT OF INFECTION AFTER TOTAL H I P ARTHROPLASTY ON HOSPITAL AND SURGEON RESOURCE UTILIZATION. 2005;87(8).
31. Kurtz SM, Ong KL, Schmier J, Mowat F, Saleh K, Dybvik E, vd. Future Clinical and Economic Impact of Revision Total Hip and Knee Arthroplasty. *J Bone Jt Surg.* E2007;89(suppl_3):144-51.

32. Lavernia C, Lee DJ, Hernandez VH. The Increasing Financial Burden of Knee Revision Surgery in the United States: Clin Orthop. 2006;446:221-6.
33. Zimmerli W. Prosthetic-joint-associated infections. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2006;20(6):1045-63.
34. Del Pozo JL, Patel R. Infection Associated with Prosthetic Joints. N Engl J Med. 2009;361(8):787-94.
35. Zmistowski B, Karam JA, Durinka JB, Casper DS, Parvizi J. Periprosthetic Joint Infection Increases the Risk of One-Year Mortality: J Bone Jt Surg. 2013;95(24):2177-84.
36. Dale H, Fenstad AM, Hallan G, Havelin LI, Furnes O, Overgaard S, vd. Increasing risk of prosthetic joint infection after total hip arthroplasty: 2,778 revisions due to infection after 432,168 primary THAs in the Nordic Arthroplasty Register Association (NARA). Acta Orthop. 2012;83(5):449-58.
37. Chen AF, Romanò CL, Drago L, Parvizi J. Chapter 10: Infection after joint arthroplasty. İçinde: Principles of Orthopedic Infection Management. Thieme; 2016. s. 189-212.
38. Lima ALL, Oliveira PR, Carvalho VC, Saconi ES, Cabrita HB, Rodrigues MB. Periprosthetic Joint Infections. Interdiscip Perspect Infect Dis. 2013;2013:1-7.
39. Tande AJ, Patel R. Prosthetic Joint Infection. Clin Microbiol Rev. 2014;27(2):302-45.
40. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, vd. Sonication of Removed Hip and Knee Prostheses for Diagnosis of Infection. N Engl J Med. 2007;357(7):654-63.
41. Berbari EF, Osmon DR, Duffy MCT, Harmssen RNW, Mandrekar JN, Hanssen AD, vd. Outcome of Prosthetic Joint Infection in Patients with Rheumatoid Arthritis: The Impact of Medical and Surgical Therapy in 200 Episodes. Clin Infect Dis. 2006;42(2):216-23.

42. Marculescu CE, Berbari EF, Cockerill FR, Osmon DR. Unusual Aerobic and Anaerobic Bacteria Associated with Prosthetic Joint Infections: Clin Orthop. 2006;451:55-63.
43. Marculescu CE, Berbari EF, Cockerill FR, Osmon DR. Fungi, Mycobacteria, Zoonotic and Other Organisms in Prosthetic Joint Infection: Clin Orthop. 2006;451:64-72.
44. Iannotti F, Prati P, Fidanza A, Iorio R, Ferretti A, Pérez Prieto D, vd. Prevention of Periprosthetic Joint Infection (PJI): A Clinical Practice Protocol in High-Risk Patients. Trop Med Infect Dis. 2020;5(4):186.
45. Rodriguez-Merchan EC, Delgado-Martinez AD. Risk Factors for Periprosthetic Joint Infection after Primary Total Knee Arthroplasty. J Clin Med. 2022;11(20):6128.
46. Tan TL, Maltenfort MG, Chen AF, Shahi A, Higuera CA, Siqueira M, vd. Development and Evaluation of a Preoperative Risk Calculator for Periprosthetic Joint Infection Following Total Joint Arthroplasty. J Bone Jt Surg. 2018;100(9):777-85.
47. Gehrke T, Alijanipour P, Parvizi J. The management of an infected total knee arthroplasty. Bone Jt J. 2015;97-B(10_Supple_A):20-9.
48. Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J. Diagnosing Periprosthetic Joint Infection: Has the Era of the Biomarker Arrived? Clin Orthop. 2014;472(11):3254-62.
49. Alvand A, Rezapoor M, Parvizi J. The Role of Biomarkers for the Diagnosis of Implant-Related Infections in Orthopaedics and Trauma. İçinde: Drago L, editör. A Modern Approach to Biofilm-Related Orthopaedic Implant Infections [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [a.yer 10 Ocak 2023]. s. 69-79. (Advances in Experimental Medicine and Biology; c. 971).
50. Springer BD. The Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection. J Arthroplasty. 2015;30(6):908-11.
51. Ting NT, Della Valle CJ. Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection—An Algorithm-Based Approach. J Arthroplasty. 2017;32(7):2047-50.

52. Moretti V, Parvizi J. Chapter 3: Clinical Aspects. İçinde: Kühn KD, editör. Management of Periprosthetic Joint Infection. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018
53. Pérez-Prieto D, Portillo ME, Puig-Verdié L, Alier A, Martínez S, Sorlí L, vd. C-reactive protein may misdiagnose prosthetic joint infections, particularly chronic and low-grade infections. Int Orthop. 2017;41(7):1315-9.
54. Chen A, Fei J, Deirmegian C. Diagnosis of Periprosthetic Infection: Novel Developments. J Knee Surg. 2014;27(04):259-66.
55. Kanafani ZA, Sexton DJ, Pien BC, Varkey J, Basmania C, Kaye KS. Postoperative Joint Infections Due to *Propionibacterium* Species: A Case-Control Study. Clin Infect Dis. 2009;49(7):1083-5.
56. Sigmund IK, Holinka J, Staats K, Sevelde F, Lass R, Kubista B, vd. Inferior performance of established and novel serum inflammatory markers in diagnosing periprosthetic joint infections. Int Orthop. 2021;45(4):837-46.
57. Grzybowski A, Sak J. Edmund Biernacki (1866-1911): Discoverer of the erythrocyte sedimentation rate. On the 100th anniversary of his death. Clin Dermatol. 2011;29(6):697-703.
58. Vicenti G, Bizzoca D, Nappi V, Pesce V, Solarino G, Carrozzo M, vd. Serum biomarkers in the diagnosis of periprosthetic joint infection: consolidated evidence and recent developments. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019;23(2 Suppl):43-50.
59. Markanday A. Acute Phase Reactants in Infections: Evidence-Based Review and a Guide for Clinicians. Open Forum Infect Dis. 2015;2(3):ofv098.
60. Berbari E, Mabry T, Tsaras G, Spangehl M, Erwin PJ, Murad MH, vd. Inflammatory Blood Laboratory Levels as Markers of Prosthetic Joint Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Bone Jt Surg. 2010;92(11):2102-9.
61. Tillett WS, Francis T. SEROLOGICAL REACTIONS IN PNEUMONIA WITH A NON-PROTEIN SOMATIC FRACTION OF PNEUMOCOCCUS. J Exp Med. 1930;52(4):561-71.

62. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003;111(12):1805-12.
63. Gomez-Urena EO, Tande AJ, Osmon DR, Berbari EF. Diagnosis of Prosthetic Joint Infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2017;31(2):219-35.
64. Bejon P, Byren I, Atkins BL, Scarborough M, Woodhouse A, McLardy-Smith P, vd. Serial measurement of the C-reactive protein is a poor predictor of treatment outcome in prosthetic joint infection. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(7):1590-3.
65. Shahi A, Kheir MM, Tarabichi M, Hosseinzadeh HRS, Tan TL, Parvizi J. Serum D-Dimer Test Is Promising for the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection and Timing of Reimplantation. *J Bone Jt Surg.* 2017;99(17):1419-27.
66. Spangehl MJ, Masri BA, O'connell JX, Duncan CP. Prospective Analysis of Preoperative and Intraoperative Investigations for the Diagnosis of Infection at the Sites of Two Hundred and Two Revision Total Hip Arthroplasties: *J Bone Jt Surg.* 1999;81(5):672-83.
67. Ghanem E, Antoci V, Pulido L, Joshi A, Hozack W, Parvizi J. The use of receiver operating characteristics analysis in determining erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels in diagnosing periprosthetic infection prior to revision total hip arthroplasty. *Int J Infect Dis.* 2009;13(6):e444-9.
68. Greidanus NV, Masri BA, Garbuz DS, Wilson SD, McAlinden MG, Xu M, vd. Use of Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein Level to Diagnose Infection Before Revision Total Knee Arthroplasty: A Prospective Evaluation. *J Bone Jt Surg.* 2007;89(7):1409-16.
69. McArthur BA, Abdel MP, Taunton MJ, Osmon DR, Hanssen AD. Seronegative infections in hip and knee arthroplasty: periprosthetic infections with normal erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level. *Bone Jt J.* 2015;97-B(7):939-44.
70. Parvizi J, Ghanem E, Sharkey P, Aggarwal A, Burnett SRJ, Barrack RL. Diagnosis of Infected Total Knee: Findings of a Multicenter Database. *Clin Orthop.* 2008;466(11):2628-33.

71. Mattiassich G, Ortmaier R, Rittenschober F, Hochreiter J. Diagnostic parameters in periprosthetic infections: the current state of the literature. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2018;28(8):1573-80.
72. Carli AV, Abdelbary H, Ahmadzai N, Cheng W, Shea B, Hutton B, vd. Diagnostic Accuracy of Serum, Synovial, and Tissue Testing for Chronic Periprosthetic Joint Infection After Hip and Knee Replacements: A Systematic Review. *J Bone Jt Surg.* 03 2019;101(7):635-49.
73. Gris JC, Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Faillie JL, Lissalde-Lavigne G, Lefrant JY. Fibrin-related markers in patients with septic shock: Individual comparison of D-dimers and fibrin monomers impacts on prognosis. *Thromb Haemost.* 2011;106(12):1228-30.
74. Schwameis M, Steiner MM, Schoergenhofer C, Lagler H, Buchtele N, Jilma-Stohlawetz P, vd. D-dimer and histamine in early stage bacteremia: A prospective controlled cohort study. *Eur J Intern Med.* 2015;26(10):782-6.
75. Xiong L, Li S, Dai M. Comparison of D-dimer with CRP and ESR for diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Orthop Surg.* 2019;14(1):240.
76. Lee YS, Koo KH, Kim HJ, Tian S, Kim TY, Maltenfort MG, vd. Synovial Fluid Biomarkers for the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Bone Jt Surg.* 2017;99(24):2077-84.
77. Lee YS, Lee YK, Han SB, Nam CH, Parvizi J, Koo KH. Natural progress of D-dimer following total joint arthroplasty: a baseline for the diagnosis of the early postoperative infection. *J Orthop Surg.* 2018;13(1):36.
78. Selberg O, Hecker H, Martin M, Klos A, Bautsch W, Köhl J. Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6: *Crit Care Med.* 2000;28(8):2793-8.
79. Xie K, Dai K, Qu X, Yan M. Serum and Synovial Fluid Interleukin-6 for the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection. *Sci Rep.* 2017;7(1):1496.

80. Elgeidi A, Elganainy AE, Abou Elkhier N, Rakha S. Interleukin-6 and other inflammatory markers in diagnosis of periprosthetic joint infection. *Int Orthop*. 2014;38(12):2591-5.
81. Corvec S, Portillo ME, Vossen JA, Trampuz A, Haar PJ. Chapter 7: Diagnostics. İçinde: *Principles of Orthopedic Infection Management*. Thieme; 2016. s. 91-120.
82. Moya F, Nieto A, R-Candela JL. Calcitonin Biosynthesis: Evidence for a Precursor. *Eur J Biochem*. 1975;55(2):407-13.
83. Roos BA, Okano K, Deftos LJ. Evidence for a pro-calcitonin. *Biochem Biophys Res Commun*. 1974;60(3):1134-40.
84. Prucha M, Bellingan G, Zazula R. Sepsis biomarkers. *Clin Chim Acta*. 2015;440:97-103.
85. Bottner F, Wegner A, Winkelmann W, Becker K, Erren M, Götze C. Interleukin-6, procalcitonin and TNF- α : MARKERS OF PERI-PROSTHETIC INFECTION FOLLOWING TOTAL JOINT REPLACEMENT. *J Bone Joint Surg Br*. 2007;89-B(1):94-9.
86. Glehr M, Friesenbichler J, Hofmann G, Bernhardt GA, Zacherl M, Avian A, vd. Novel Biomarkers to Detect Infection in Revision Hip and Knee Arthroplasties. *Clin Orthop*. 2013;471(8):2621-8.
87. Shen CJ, Wu MS, Lin KH, Lin WL, Chen HC, Wu JY, vd. The use of procalcitonin in the diagnosis of bone and joint infection: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32(6):807-14.
88. Worthington T, Dunlop D, Casey A, Lambert P, Luscombe J, Elliott T. Serum procalcitonin, interleukin-6, soluble intercellular adhesin molecule-1 and IgG to shortchain exocellular lipoteichoic acid as predictors of infection in total joint prosthesis revision. *Br J Biomed Sci*. 2010;67(2):71-6.
89. Drago L, Vassena C, Dozio E, Corsi MM, De Vecchi E, Mattina R, vd. Procalcitonin, C-Reactive Protein, Interleukin-6, and Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 as Markers of Postoperative Orthopaedic Joint Prosthesis Infections. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011;24(2):433-40.

90. Ettinger M, Calliess T, Kielstein JT, Sibai J, Brückner T, Lichtinghagen R, vd. Circulating Biomarkers for Discrimination Between Aseptic Joint Failure, Low-Grade Infection, and High-Grade Septic Failure. *Clin Infect Dis*. 2015;61(3):332-41.
91. Friedrich MJ, Randau TM, Wimmer MD, Reichert B, Kuberra D, Stoffel-Wagner B, vd. Lipopolysaccharide-binding protein: A valuable biomarker in the differentiation between periprosthetic joint infection and aseptic loosening? *Int Orthop*. 2014;38(10):2201-7.
92. Cipriano C, Maiti A, Hale G, Jiranek W. The Host Response: Toll-Like Receptor Expression in Periprosthetic Tissues as a Biomarker for Deep Joint Infection. *J Bone Jt Surg*. 2014;96(20):1692-8.
93. Xu H, Liu L, Xie J, Huang Q, Lai Y, Zhou Z. Plasma fibrinogen: a sensitive biomarker for the screening of periprosthetic joint infection in patients undergoing re-revision arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022;23(1):520.
94. Xu H, Shang G, Wang Y, Xiang S. Plasma fibrinogen is a reliable marker for diagnosing periprosthetic joint infection and determining the timing of second-stage revision. *Int J Infect Dis*. 2021;108:220-5.
95. Li R, Shao HY, Hao LB, Yu BZ, Qu PF, Zhou YX, vd. Plasma Fibrinogen Exhibits Better Performance Than Plasma D-Dimer in the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: A Multicenter Retrospective Study. *J Bone Jt Surg*. 2019;101(7):613-9.
96. Xu H, Xie J, Yang J, Chen G, Huang Q, Pei F. Plasma Fibrinogen and Platelet Count Are Referable Tools for Diagnosing Periprosthetic Joint Infection: A Single-Center Retrospective Cohort Study. *J Arthroplasty*. 2020;35(5):1361-7.
97. Bin G, Xinxin Y, Fan L, Shenghong W, Yayi X. Serum Fibrinogen Test Performs Well for the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. 2020;35(9):2607-12.

98. Grzelecki D, Walczak P, Szostek M, Grajek A, Rak S, Kowalczewski J. Blood and synovial fluid calprotectin as biomarkers to diagnose chronic hip and knee periprosthetic joint infections. *Bone Jt J.* 2021;103-B(1):46-55.
99. Choe H, Kobayashi N, Abe K, Hieda Y, Tezuka T, Inaba Y. Evaluation of Serum Albumin and Globulin in Combination With C-Reactive Protein Improves Serum Diagnostic Accuracy for Low-Grade Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty.* 2022.
100. Wu H, Pan L, Meng Z, Liu H, Yang X, Cao Y. C-reactive protein (CRP)/albumin-to-globulin ratio (AGR) is a valuable test for diagnosing periprosthetic joint infection: a single-center retrospective study. *J Orthop Traumatol.* 2022;23(1):36.
101. Zhang H, Xie S, Li Y, Li J, Deng P, Zeng H, vd. The potential performance of serum albumin to globulin ratio, albumin and globulin in the diagnosis of periprosthetic joint infection and prediction of reinfection following reimplantation. *BMC Musculoskelet Disord.* 2022;23(1):730.
102. Milone MT, Kamath AF, Israelite CL. Converting Between High- and Low-Sensitivity C-Reactive Protein in the Assessment of Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty.* 2014;29(4):685-9.
103. Paziuk T, Rondon AJ, Goswami K, Tan TL, Parvizi J. A Novel Adjunct Indicator of Periprosthetic Joint Infection: Platelet Count and Mean Platelet Volume. *J Arthroplasty.* 2020;35(3):836-9.
104. Tirumala V, Klemm C, Xiong L, Chen W, van den Kieboom J, Kwon YM. Diagnostic Utility of Platelet Count/Lymphocyte Count Ratio and Platelet Count/Mean Platelet Volume Ratio in Periprosthetic Joint Infection Following Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2021;36(1):291-7.
105. Yu BZ, Fu J, Chai W, Hao LB, Chen JY. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor for diagnosis of early Periprosthetic joint infection. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020;21(1):706.
106. Akcaalan S, Ozaslan HI, Caglar C, Şimşek ME, Citak M, Akkaya M. Role of Biomarkers in Periprosthetic Joint Infections. *Diagnostics.* 2022;12(12):2958.

107. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, vd. Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of Americaa. Clin Infect Dis. 2013;56(1):e1-25.
108. Tigges S, Stiles RG, Roberson JR. Appearance of septic hip prostheses on plain radiographs. Am J Roentgenol. 1994;163(2):377-80.
109. Pfahler M, Schidlo C, Refior HJ. Evaluation of imaging in loosening of hip arthroplasty in 326 consecutive cases. Arch Orthop Trauma Surg. 1998;117(4-5):205-7.
110. Temmerman OPP, Raijmakers PGHM, Berkhof J, Hoekstra OS, Teule GJJ, Heyligers IC. Accuracy of diagnostic imaging techniques in the diagnosis of aseptic loosening of the femoral component of a hip prosthesis: A META-ANALYSIS. J Bone Joint Surg Br. 2005;87-B(6):781-5.
111. Al-Hadithy N, Papanna MC, Farooq S, Kalairajah Y. How to read a postoperative knee replacement radiograph. Skeletal Radiol. 2012;41(5):493-501.
112. Fritz J, Lurie B, Miller T. Imaging of Hip Arthroplasty. Semin Musculoskelet Radiol. 2013;17(03):316-27.
113. Sofka CM. Current applications of advanced cross-sectional imaging techniques in evaluating the painful arthroplasty. Skeletal Radiol. 2007;36(3):183-93.
114. Kitamura N, Leung SB, Engh CA. Characteristics of Pelvic Osteolysis on Computed Tomography after Total Hip Arthroplasty: Clin Orthop. 2005;441(NA;):291-7.
115. Cyteval C, Hamm V, Sarraière MP, Lopez FM, Maury P, Taourel P. Painful Infection at the Site of Hip Prosthesis: CT Imaging. Radiology. 2002;224(2):477-83.
116. Hayter CL, Koff MF, Shah P, Koch KM, Miller TT, Potter HG. MRI After Arthroplasty: Comparison of MAVRIC and Conventional Fast Spin-Echo Techniques. Am J Roentgenol. 2011;197(3):W405-11.

117. Cahir JG, Toms AP, Marshall TJ, Wimhurst J, Nolan J. CT and MRI of hip arthroplasty. *Clin Radiol*. 2007;62(12):1163-71.
118. Toms AP, Marshall TJ, Cahir J, Darrah C, Nolan J, Donell ST, vd. MRI of early symptomatic metal-on-metal total hip arthroplasty: a retrospective review of radiological findings in 20 hips. *Clin Radiol*. 2008;63(1):49-58.
119. White LM, Kim JK, Mehta M, Merchant N, Schweitzer ME, Morrison WB, vd. Complications of Total Hip Arthroplasty: MR Imaging—Initial Experience. *Radiology*. 2000;215(1):254-62.
120. Sconfienza LM, Signore A, Cassar-Pullicino V, Cataldo MA, Gheysens O, Borens O, vd. Diagnosis of peripheral bone and prosthetic joint infections: overview on the consensus documents by the EANM, EBJIS, and ESR (with ESCMID endorsement). *Eur Radiol*. 2019;29(12):6425-38.
121. Stumpe KDM, Nötzli HP, Zanetti M, Kamel EM, Hany TF, Görres GW, vd. FDG PET for Differentiation of Infection and Aseptic Loosening in Total Hip Replacements: Comparison with Conventional Radiography and Three-Phase Bone Scintigraphy. *Radiology*. 2004;231(2):333-41.
122. Love C, Marwin SE, Tomas MB, Krauss ES, Bhargava KK, Nichols KJ, vd. Diagnosing Infection in the Failed Joint Replacement: A Comparison of Coincidence Detection 18F-FDG and 111In-Labeled Leukocyte/ 99mTc-Sulfur Colloid Marrow Imaging.
123. Chacko TK, Zhuang H, Stevenson K, Moussavian B, Alavi A. The importance of the location of fluorodeoxyglucose uptake in periprosthetic infection in painful hip prostheses: *Nucl Med Commun*. 2002;23(9):851-5.
124. Glaudemans AWJM, de Vries EFJ, Vermeulen LEM, Slart RHJA, Dierckx RAJO, Signore A. A large retrospective single-centre study to define the best image acquisition protocols and interpretation criteria for white blood cell scintigraphy with 99mTc-HMPAO-labelled leucocytes in musculoskeletal infections. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(11):1760-9.
125. Signore A, Jamar F, Israel O, Buscombe J, Martin-Comin J, Lazzeri E. Clinical indications, image acquisition and data interpretation for white blood cells and

- anti-granulocyte monoclonal antibody scintigraphy: an EANM procedural guideline. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(10):1816-31.
126. Squire MW, Valle CJD, Parvizi J. Preoperative Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: Role of Aspiration. *Am J Roentgenol*. 2011;196(4):875-9.
 127. Ali F, Wilkinson JM, Cooper JR, Kerry RM, Hamer AJ, Norman P, vd. Accuracy of Joint Aspiration for the Preoperative Diagnosis of Infection in Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2006;21(2):221-6.
 128. Deirmengian C, Lonner JH, Booth RE. THE MARK COVENTRY AWARD: White Blood Cell Gene Expression: A New Approach toward the Study and Diagnosis of Infection. *Clin Orthop*. 2005;440(NA):38-44.
 129. Mason JB, Fehring TK, Odum SM, Griffin WL, Nussman DS. The value of white blood cell counts before revision total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2003;18(8):1038-43.
 130. Trampuz A, Hanssen AD, Osmon DR, Mandrekar J, Steckelberg JM, Patel R. Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. *Am J Med*. 2004;117(8):556-62.
 131. Bedair H, Ting N, Jacovides C, Saxena A, Moric M, Parvizi J, vd. The Mark Coventry Award: Diagnosis of Early Postoperative TKA Infection Using Synovial Fluid Analysis. *Clin Orthop*. 2011;469(1):34-40.
 132. Zmistowski B, Restrepo C, Huang R, Hozack WJ, Parvizi J. Periprosthetic Joint Infection Diagnosis. *J Arthroplasty*. 2012;27(9):1589-93.
 133. Dinneen A, Guyot A, Clements J, Bradley N. Synovial fluid white cell and differential count in the diagnosis or exclusion of prosthetic joint infection. *Bone Jt J*. 2013;95-B(4):554-7.
 134. Kwon YM, Antoci V, Leone WA, Tsai TY, Dimitriou D, Liow MHL. Utility of Serum Inflammatory and Synovial Fluid Counts in the Diagnosis of Infection in Taper Corrosion of Dual Taper Modular Stems. *J Arthroplasty*. 2016;31(9):1997-2003.

135. Ghanem E, Houssock C, Pulido L, Han S, Jaber FM, Parvizi J. Determining “True” Leukocytosis in Bloody Joint Aspiration. *J Arthroplasty*. 2008;23(2):182-7.
136. Shahi A, Deirmengian C, Higuera C, Chen A, Restrepo C, Zmistowski B, vd. Premature Therapeutic Antimicrobial Treatments Can Compromise the Diagnosis of Late Periprosthetic Joint Infection. *Clin Orthop*. 2015;473(7):2244-9.
137. Shahi A, Parvizi J, Kazarian GS, Higuera C, Frangiamore S, Bingham J, vd. The Alpha-defensin Test for Periprosthetic Joint Infections Is Not Affected by Prior Antibiotic Administration. *Clin Orthop*. 2016;474(7):1610-5.
138. Cipriano CA, Brown NM, Michael AM, Moric M, Sporer SM, Della Valle CJ. Serum and Synovial Fluid Analysis for Diagnosing Chronic Periprosthetic Infection in Patients with Inflammatory Arthritis. *J Bone Jt Surg*. 2012;94(7):594-600.
139. Rowe TA, Juthani-Mehta M. Diagnosis and Management of Urinary Tract Infection in Older Adults. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(1):75-89.
140. Koh IJ, Han SB, In Y, Oh KJ, Lee DH, Kim TK. The Leukocyte Esterase Strip Test has Practical Value for Diagnosing Periprosthetic Joint Infection After Total Knee Arthroplasty: A Multicenter Study. *J Arthroplasty*. 2017;32(11):3519-23.
141. Aggarwal VK, Tischler E, Ghanem E, Parvizi J. Leukocyte Esterase From Synovial Fluid Aspirate. *J Arthroplasty*. 2013;28(1):193-5.
142. Ahmad SS, Hirschmann MT, Becker R, Shaker A, Ateshrang A, Keel MJB, vd. A meta-analysis of synovial biomarkers in periprosthetic joint infection: Synovasure™ is less effective than the ELISA-based alpha-defensin test. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2018;26(10):3039-47.
143. Wyatt MC, Beswick AD, Kunutsor SK, Wilson MJ, Whitehouse MR, Blom AW. The Alpha-Defensin Immunoassay and Leukocyte Esterase Colorimetric Strip Test for the Diagnosis of Periprosthetic Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Bone Jt Surg*. 2016;98(12):992-1000.

144. Wang C, Li R, Wang Q, Wang C. Synovial Fluid Leukocyte Esterase in the Diagnosis of Peri-Prosthetic Joint Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Surg Infect.* 2018;19(3):245-53.
145. Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(9):710-20.
146. Lehrer RI, Ganz T. Defensins: Endogenous Antibiotic Peptides from Human Leukocytes. İçinde: Chadwick DJ, Whelan J, editörler. Novartis Foundation Symposia [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.; 2007: 276-304.
147. Lehrer RI, Barton A, Daher KA, Harwig SS, Ganz T, Selsted ME. Interaction of human defensins with *Escherichia coli*. Mechanism of bactericidal activity. *J Clin Invest.* 1989;84(2):553-61.
148. Yuan J, Yan Y, Zhang J, Wang B, Feng J. Diagnostic accuracy of alpha-defensin in periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *Int Orthop.* 2017;41(12):2447-55.
149. Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J. Combined Measurement of Synovial Fluid α -Defensin and C-Reactive Protein Levels: Highly Accurate for Diagnosing Periprosthetic Joint Infection. *J Bone Jt Surg.* 2014;96(17):1439-45.
150. Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Gulati S, Citrano P, Booth RE. The Alpha-defensin Test for Periprosthetic Joint Infection Responds to a Wide Spectrum of Organisms. *Clin Orthop.* 2015;473(7):2229-35.
151. Bonanzinga T, Zahar A, Dütsch M, Lausmann C, Kendoff D, Gehrke T. How Reliable Is the Alpha-defensin Immunoassay Test for Diagnosing Periprosthetic Joint Infection? A Prospective Study. *Clin Orthop.* 2017;475(2):408-15.
152. Deirmengian C, Hallab N, Tarabishy A, Valle CD, Jacobs JJ, Lonner J, vd. Synovial Fluid Biomarkers for Periprosthetic Infection. *Clin Orthop.* 2010;468(8):2017-23.
153. Gomez E, Cazanave C, Cunningham SA, Greenwood-Quaintance KE, Steckelberg JM, Uhl JR, vd. Prosthetic Joint Infection Diagnosis Using Broad-

Range PCR of Biofilms Dislodged from Knee and Hip Arthroplasty Surfaces Using Sonication. *J Clin Microbiol.* 2012;50(11):3501-8.

154. Tarabichi M, Shohat N, Goswami K, Parvizi J. Can next generation sequencing play a role in detecting pathogens in synovial fluid? *Bone Jt J.* 2018;100-B(2):127-33.
155. Ibrahim MS, Twaij H, Haddad FS. Two-stage revision for the culture-negative infected total hip arthroplasty: A comparative study. *Bone Jt J.* 2018;100-B(1_Supple_A):3-8.
156. Kim YH, Kulkarni SS, Park JW, Kim JS, Oh HK, Rastogi D. Comparison of infection control rates and clinical outcomes in culture-positive and culture-negative infected total-knee arthroplasty. *J Orthop.* 2015;12:S37-43.
157. Li H, Ni M, Li X, Zhang Q, Li X, Chen J. Two-stage revisions for culture-negative infected total knee arthroplasties: A five-year outcome in comparison with one-stage and two-stage revisions for culture-positive cases. *J Orthop Sci.* 2017;22(2):306-12.
158. Malekzadeh D, Osmon DR, Lahr BD, Hanssen AD, Berbari EF. Prior Use of Antimicrobial Therapy is a Risk Factor for Culture-negative Prosthetic Joint Infection. *Clin Orthop.* 2010;468(8):2039-45.
159. Choi HR, Kwon YM, Freiberg AA, Nelson SB, Malchau H. Periprosthetic Joint Infection with Negative Culture Results: Clinical Characteristics and Treatment Outcome. *J Arthroplasty.* 2013;28(6):899-903.
160. Huang R, Hu CC, Adeli B, Mortazavi J, Parvizi J. Culture-negative Periprosthetic Joint Infection Does Not Preclude Infection Control. *Clin Orthop.* 2012;470(10):2717-23.
161. Berbari EF, Marculescu C, Sia I, Lahr BD, Hanssen AD, Steckelberg JM, vd. Culture-Negative Prosthetic Joint Infection. *Clin Infect Dis.* 2007;45(9):1113-9.
162. Parvizi J, Erkocak OF, Della Valle CJ. Culture-Negative Periprosthetic Joint Infection. *J Bone Jt Surg.* 2014;96(5):430-6.

163. Aggarwal VK, Higuera C, Deirmengian G, Parvizi J, Austin MS. Swab Cultures Are Not As Effective As Tissue Cultures for Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection. Clin Orthop. 2013;471(10):3196-203.
164. Font-Vizcarra L, García S, Martínez-Pastor JC, Sierra JM, Soriano A. Blood Culture Flasks for Culturing Synovial Fluid in Prosthetic Joint Infections. Clin Orthop. 2010;468(8):2238-43.
165. Peel TN, Dylla BL, Hughes JG, Lynch DT, Greenwood-Quaintance KE, Cheng AC, vd. Improved Diagnosis of Prosthetic Joint Infection by Culturing Periprosthetic Tissue Specimens in Blood Culture Bottles. Gilligan P, editor. mBio. 2016;7(1):e01776-15.
166. Butler-Wu SM, Burns EM, Pottinger PS, Magaret AS, Rakeman JL, Matsen FA, vd. Optimization of Periprosthetic Culture for Diagnosis of Propionibacterium acnes Prosthetic Joint Infection. J Clin Microbiol. 2011;49(7):2490-5.
167. Schäfer P, Fink B, Sandow D, Margull A, Berger I, Frommelt L. Prolonged Bacterial Culture to Identify Late Periprosthetic Joint Infection: A Promising Strategy. Clin Infect Dis. 2008;47(11):1403-9.
168. Wadey VM, Huddleston JI, Goodman SB, Schurman DJ, Maloney WJ, Baron EJ. Use and Cost-Effectiveness of Intraoperative Acid-Fast Bacilli and Fungal Cultures in Assessing Infection of Joint Arthroplasties. J Arthroplasty. 2010;25(8):1231-4.
169. Weil Y, Mattan Y, Liebergall M, Rahav G. *Brucella* Prosthetic Joint Infection: A Report of 3 Cases and a Review of the Literature. Clin Infect Dis. 2003;36(7):e81-6.
170. Tande AJ, Cunningham SA, Raoult D, Sim FH, Berbari EF, Patel R. A Case of Q Fever Prosthetic Joint Infection and Description of an Assay for Detection of *Coxiella burnetii*. J Clin Microbiol. 2013;51(1):66-9.
171. Morgan PM, Sharkey P, Ghanem E, Parvizi J, Clohisy JC, Burnett RSJ, vd. The Value of Intraoperative Gram Stain in Revision Total Knee Arthroplasty: J Bone Jt Surg-Am Vol. 2009;91(9):2124-9.

172. Alijanipour P, Adeli B, Hansen EN, Chen AF, Parvizi J. Intraoperative Purulence Is Not Reliable for Diagnosing Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. 2015;30(8):1403-6.
173. Trampuz A. Essentials in Diagnostics of Periprosthetic Joint Infections (PJI). 1st english edition. Palacademy, editor. Wehrheim, Germany: Heraeus Medical GmbH; 2016.
174. DeHaan A, Huff T, Schabel K, Doung YC, Hayden J, Barnes P. Multiple Cultures and Extended Incubation for Hip and Knee Arthroplasty Revision: Impact on Clinical Care. *J Arthroplasty*. 2013;28(8):59-65.
175. Saleh A, Guirguis A, Klika AK, Johnson L, Higuera CA, Barsoum WK. Unexpected Positive Intraoperative Cultures in Aseptic Revision Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014;29(11):2181-6.
176. Burnett SRJ, Aggarwal A, Givens SA, McClure TJ, Morgan PM, Barrack RL. Prophylactic Antibiotics Do Not Affect Cultures in the Treatment of an Infected TKA: A Prospective Trial. *Clin Orthop*. 2010;468(1):127-34.
177. Ghanem E, Parvizi J, Clohisy J, Burnett S, Sharkey PF, Barrack R. Perioperative Antibiotics Should Not Be Withheld in Proven Cases of Periprosthetic Infection. *Clin Orthop*. 2007;461:44-7.
178. Zmistowski B, Della Valle C, Bauer TW, Malizos KN, Alavi A, Bedair H, vd. Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. 2014;29(2):77-83.
179. Tubb CC, Polkowsi GG, Krause B. Diagnosis and Prevention of Periprosthetic Joint Infections: *J Am Acad Orthop Surg*. 2020;28(8):e340-8.
180. Zhai Z, Li H, Qin A, Liu G, Liu X, Wu C, vd. Meta-Analysis of Sonication Fluid Samples from Prosthetic Components for Diagnosis of Infection after Total Joint Arthroplasty. Carroll KC, editor. *J Clin Microbiol*. 2014;52(5):1730-6.
181. Rothenberg AC, Wilson AE, Hayes JP, O'Malley MJ, Klatt BA. Sonication of Arthroplasty Implants Improves Accuracy of Periprosthetic Joint Infection Cultures. *Clin Orthop*. 2017;475(7):1827-36.

182. Portillo ME, Salvadó M, Alier A, Martínez S, Sorli L, Horcajada JP, vd. Advantages of sonication fluid culture for the diagnosis of prosthetic joint infection. *J Infect.* 2014;69(1):35-41.
183. Portillo ME, Salvadó M, Trampuz A, Plasencia V, Rodriguez-Villasante M, Sorli L, vd. Sonication versus Vortexing of Implants for Diagnosis of Prosthetic Joint Infection. *J Clin Microbiol.* 2013;51(2):591-4.
184. Roux AL, Sivadon-Tardy V, Bauer T, Lortat-Jacob A, Herrmann JL, Gaillard JL, vd. Diagnosis of prosthetic joint infection by beadmill processing of a periprosthetic specimen. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(3):447-50.
185. Saeed K. Diagnostics in prosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(suppl 1):i11-9.
186. Gazendam A, Wood TJ, Tushinski D, Bali K. Diagnosing Periprosthetic Joint Infection: a Scoping Review. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2022;15(3):219-29.
187. Arvieux C, Common H. New diagnostic tools for prosthetic joint infection. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2019;105(1):S23-30.
188. Lepri AC, Prete AD, Soderi S, Innocenti M, Civinini R. The identification of pathogens associated with periprosthetic joint infection in two-stage revision.
189. Kolenda C, Josse J, Batailler C, Faure A, Monteix A, Lustig S, vd. Experience With the Use of the MicroDTTect Device for the Diagnosis of Low-Grade Chronic Prosthetic Joint Infections in a Routine Setting. *Front Med.* 2021;8:56.
190. Bori G, Soriano A, García S, Gallart X, Mallofre C, Mensa J. Neutrophils in frozen section and type of microorganism isolated at the time of resection arthroplasty for the treatment of infection. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2009;129(5):591-5.
191. Legout L, Senneville E. Periprosthetic Joint Infections: Clinical and Bench Research. *Sci World J.* 2013;2013:1-17.
192. Achermann Y, Vogt M, Leunig M, Wüst J, Trampuz A. Improved Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection by Multiplex PCR of Sonication Fluid from Removed Implants. *J Clin Microbiol.* 2010;48(4):1208-14.

193. Rak M, Barlič-Maganja D, Kavčič M, Trebše R, Cör A. Comparison of molecular and culture method in diagnosis of prosthetic joint infection. *FEMS Microbiol Lett.* 2013;343(1):42-8.
194. Higgins E, Suh GA, Tande AJ. Enhancing Diagnostics in Orthopedic Infections. Humphries RM, editor. *J Clin Microbiol.* 2022;60(6):e02196-21.
195. Jacovides CL, Kreft R, Adeli B, Hozack B, Ehrlich GD, Parvizi J. Successful Identification of Pathogens by Polymerase Chain Reaction (PCR)-Based Electron Spray Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry (ESI-TOF-MS) in Culture-Negative Periprosthetic Joint Infection: *J Bone Jt Surg-Am Vol.* 2012;94(24):2247-54.
196. Patel A, Harris KA, Fitzgerald F. What is broad-range 16S rDNA PCR? *Arch Dis Child - Educ Pract Ed.* 2017;102(5):261-4.
197. Kuo FC, Lu YD, Wu CT, You HL, Lee GB, Lee MS. Comparison of molecular diagnosis with serum markers and synovial fluid analysis in patients with prosthetic joint infection. *Bone Jt J.* 2018;100-B(10):1345-51.
198. Fink B, Steurer M, Hofäcker S, Schäfer P, Sandow D, Schuster P, vd. Preoperative PCR analysis of synovial fluid has limited value for the diagnosis of periprosthetic joint infections of total knee arthroplasties. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2018;138(6):871-8.
199. Dunne WM, Westblade LF, Ford B. Next-generation and whole-genome sequencing in the diagnostic clinical microbiology laboratory. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(8):1719-26.
200. Aggarwal D, Kanitkar T, Narouz M, Azadian BS, Moore LSP, Mughal N. Clinical utility and cost-effectiveness of bacterial 16S rRNA and targeted PCR based diagnostic testing in a UK microbiology laboratory network. *Sci Rep.* 2020;10(1):7965.
201. Gatti G, Taddei F, Brandolini M, Mancini A, Denicolò A, Congestri F, vd. Molecular Approach for the Laboratory Diagnosis of Periprosthetic Joint Infections. *Microorganisms.* 2022;10(8):1573.

202. Chen MF, Chang CH, Chiang-Ni C, Hsieh PH, Shih HN, Ueng SWN, vd. Rapid analysis of bacterial composition in prosthetic joint infection by 16S rRNA metagenomic sequencing. *Bone Jt Res.* 2019;8(8):367-77.
203. Huang Z, Li W, Lee GC, Fang X, Xing L, Yang B, vd. Metagenomic next-generation sequencing of synovial fluid demonstrates high accuracy in prosthetic joint infection diagnostics: mNGS for diagnosing PJI. *Bone Jt Res.* 2020;9(7):440-9.
204. Tarabichi M, Shohat N, Goswami K, Alvand A, Silibovsky R, Belden K, vd. Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: The Potential of Next-Generation Sequencing. *J Bone Jt Surg.* 2018;100(2):147-54.
205. Berns E, Barrett C, Gardezi M, Spake C, Glasser J, Antoci V, vd. Current Clinical Methods for Detection of Peri-Prosthetic Joint Infection. *Surg Infect.* 2020;21(8):645-53.
206. Gu W, Miller S, Chiu CY. Clinical Metagenomic Next-Generation Sequencing for Pathogen Detection. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2019;14(1):319-38.
207. Simner PJ, Miller S, Carroll KC. Understanding the Promises and Hurdles of Metagenomic Next-Generation Sequencing as a Diagnostic Tool for Infectious Diseases. *Clin Infect Dis.* 2018;66(5):778-88.
208. Yan Q, Wi YM, Thoendel MJ, Raval YS, Greenwood-Quaintance KE, Abdel MP, vd. Evaluation of the CosmosID Bioinformatics Platform for Prosthetic Joint-Associated Sonicate Fluid Shotgun Metagenomic Data Analysis. Carroll KC, editor. *J Clin Microbiol.* 2019;57(2):e01182-18.
209. Costerton JW, Montanaro L, Arciola CR. Biofilm in Implant Infections: Its Production and Regulation. *Int J Artif Organs.* 2005;28(11):1062-8.
210. Xu Y, Rudkjøbing VB, Simonsen O, Pedersen C, Lorenzen J, Schønheyder HC, vd. Bacterial diversity in suspected prosthetic joint infections: an exploratory study using 16S rRNA gene analysis. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2012;65(2):291-304.
211. Forrest GN. PNA FISH: present and future impact on patient management. *Expert Rev Mol Diagn.* 2007;7(3):231-6.

212. Patel R, Alijanipour P, Parvizi J. Advancements in Diagnosing Periprosthetic Joint Infections after Total Hip and Knee Arthroplasty. *Open Orthop J*. 2016;10(1):654-61.
213. Hansen EN, Zmistowski B, Parvizi J. Periprosthetic Joint Infection: What is on the Horizon? *Int J Artif Organs*. 2012;35(10):935-50.
214. Arciola CR, Montanaro L, Costerton JW. New Trends in Diagnosis and Control Strategies for Implant Infections. *Int J Artif Organs*. 2011;34(9):727-36.
215. Costerton JW, Post JC, Ehrlich GD, Hu FZ, Kreft R, Nistico L, vd. New methods for the detection of orthopedic and other biofilm infections. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2011;61(2):133-40.
216. Esteban J, Sorlí L, Alentorn-Geli E, Puig L, Horcajada JP. Conventional and molecular diagnostic strategies for prosthetic joint infections. *Expert Rev Mol Diagn*. 2014;14(1):83-96.
217. Bizzini A, Durussel C, Bille J, Greub G, Prod'homme G. Performance of Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry for Identification of Bacterial Strains Routinely Isolated in a Clinical Microbiology Laboratory. *J Clin Microbiol*. 2010;48(5):1549-54.
218. Bizzini A, Greub G. Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry, a revolution in clinical microbial identification. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(11):1614-9.
219. Lartigue MF. Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry for bacterial strain characterization. *Infect Genet Evol*. 2013;13:230-5.
220. Borens O, Yusuf E, Steinrücken J, Trampuz A. Accurate and early diagnosis of orthopedic device-related infection by microbial heat production and sonication: CALORIMETRY FOR DIAGNOSIS OF ORTHOPEDIC DEVICE-RELATED INFECTION. *J Orthop Res*. 2013;31(11):1700-3.
221. Sigmund IK, Luger M, Windhager R, McNally MA. Diagnosing periprosthetic joint infections: a comparison of infection definitions: EBJIS 2021, ICM 2018, and IDSA 2013. *Bone Jt Res*. 2022;11(9):608-18.

222. American Academy of Orthopaedic Surgeons Clinical Practice Guideline on. 2011;93(14).
223. Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. Bone Jt J. 2013;95-B(11):1450-2.
224. Youssef B, Pavlou G, Tsiridis E. Philadelphia 2013: International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection. HIP Int. 2014;24(1):3-4.
225. Parvizi J, Fassihi SC, Enayatollahi MA. Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection Following Hip and Knee Arthroplasty. Orthop Clin North Am. 2016;47(3):505-15.
226. Kapadia BH, Berg RA, Daley JA, Fritz J, Bhav A, Mont MA. Periprosthetic joint infection. The Lancet. 2016;387(10016):386-94.
227. Jiang Q, Fu J, Chai W, Hao L bo, Zhou YG, Xu C, vd. Changes in serum markers failed to predict persistent infection after two-stage exchange arthroplasty. J Orthop Surg. 2020;15(1):382.
228. Frangiamore SJ, Siqueira MBP, Saleh A, Daly T, Higuera CA, Barsoum WK. Synovial Cytokines and the MSIS Criteria Are Not Useful for Determining Infection Resolution After Periprosthetic Joint Infection Explantation. Clin Orthop. 2016;474(7):1630-9.
229. Stambough JB, Curtin BM, Odum SM, Cross MB, Martin JR, Fehring TK. Does Change in ESR and CRP Guide the Timing of Two-stage Arthroplasty Reimplantation? Clin Orthop. 2019;477(2):364-71.
230. Lee YS, Fernando N, Koo KH, Kim HJ, Vahedi H, Chen AF. What Markers Best Guide the Timing of Reimplantation in Two-stage Exchange Arthroplasty for PJI? A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Orthop. 2018;476(10):1972-83.
231. George J, Kwiecien G, Klika AK, Ramanathan D, Bauer TW, Barsoum WK, vd. Are Frozen Sections and MSIS Criteria Reliable at the Time of Reimplantation of Two-stage Revision Arthroplasty? Clin Orthop. 2016;474(7):1619-26.

232. Yuan T, Wang Y, Sun S. Thromboelastography parameters in diagnosing periprosthetic joint infection and predicting reimplantation timing. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021;22(1):689.
233. Mayeux R. Biomarkers: Potential uses and limitations. 2004;1(2).
234. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med*. 2018;243(3):213-21.
235. Austin MS, Ghanem E, Joshi A, Lindsay A, Parvizi J. A Simple, Cost-Effective Screening Protocol to Rule Out Periprosthetic Infection. *J Arthroplasty*. 2008;23(1):65-8.
236. McPherson RA. Chapter: 20 Specific Proteins. İçinde: McPherson RA, Pincus MR, editörler. *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 24. bs Philadelphia: Elsevier; 2021. s. 276-290.e2.
237. Yang C, Keshavjee S, Liu M. Alpha-1 Antitrypsin for COVID-19 Treatment: Dual Role in Antiviral Infection and Anti-Inflammation. *Front Pharmacol*. 2020;11:615398.
238. Laurell CB, Eriksson S. The Electrophoretic α_1 -Globulin Pattern of Serum in α_1 -Antitrypsin Deficiency. *Scand J Clin Lab Invest*. 1963;15(2):132-40.
239. Almeida MLD, Barbieri MA, Gurgel RQ, Abdurrahman ST, Baba UA, Hart CA, vd. α_1 -acid glycoprotein and α_1 -antitrypsin as early markers of treatment response in patients receiving the intensive phase of tuberculosis therapy. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2009;103(6):575-80.
240. Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha α_1 -Antitrypsin Deficiency. Longo DL, editör. *N Engl J Med*. 2020;382(15):1443-55.
241. Stockley RA. α_1 -antitrypsin: a polyfunctional protein? *Lancet Respir Med*. 2015;3(5):341-3.
242. Janciauskiene S, Larsson S, Larsson P, Virtala R, Jansson L, Stevens T. Inhibition of lipopolysaccharide-mediated human monocyte activation, in vitro, by α_1 -antitrypsin. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;321(3):592-600.

243. Janciauskiene SM, Nita IM, Stevens T. α 1-Antitrypsin, Old Dog, New Tricks. *J Biol Chem*. 2007;282(12):8573-82.
244. Tilg H, Vannier E, Vachino G, Dinarello CA, Mier JW. Antiinflammatory properties of hepatic acute phase proteins: preferential induction of interleukin 1 (IL-1) receptor antagonist over IL-1 beta synthesis by human peripheral blood mononuclear cells. *J Exp Med*. 1993;178(5):1629-36.
245. Bergin DA, Reeves EP, Hurley K, Wolfe R, Jameel R, Fitzgerald S, vd. The Circulating Proteinase Inhibitor α -1 Antitrypsin Regulates Neutrophil Degranulation and Autoimmunity. *Sci Transl Med*. 2014;6(217).
246. Lomas DA, Stone SR, Llewellyn-Jones C, Keogan MT, Wang Z mei, Rubin H, vd. The Control of Neutrophil Chemotaxis by Inhibitors of Cathepsin G and Chymotrypsin. *J Biol Chem*. 1995;270(40):23437-43.
247. Goetzl EJ. LASMA AND CELL-DERIVED INHIBITORS OF HUMAN NEUTROPHIL CHEMOTAXIS. *Ann N Y Acad Sci*. Haziran 1975;256:210-21.
248. Ikari Y, Mulvihill E, Schwartz SM. α 1-Proteinase Inhibitor, α 1-Antichymotrypsin, and α 2-Macroglobulin Are the Antiapoptotic Factors of Vascular Smooth Muscle Cells. *J Biol Chem*. 2001;276(15):11798-803.
249. Van Molle W, Libert C, Fiers W, Brouckaert P. Alpha 1-acid glycoprotein and alpha 1-antitrypsin inhibit TNF-induced but not anti-Fas-induced apoptosis of hepatocytes in mice. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1997;159(7):3555-64.
250. Serapinas D. Alpha-1 antitrypsin, inflammation and quality of life. *Biologija*. 2012;58(2).
251. Gurbel PA, Bliden K, Fletcher E, Tantry U, Kuliopulos A. IS THERE A ROLE FOR α 1-ANTITRYPSIN IN COVID-19? *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(18):3128.
252. Aras Atik E, Özdemir N, Demirkan K. Can Alpha-1 Antitrypsin Levels be Used to Predict the Prognosis of COVID-19 Therapy? *Turk J Pharm Sci*. 2020;17(6):576-7.
253. Ritzmann F, Chitirala P, Krüger N, Hoffmann M, Zuo W, Lammert F, vd. Therapeutic Application of Alpha-1 Antitrypsin in COVID-19. 2021;204(2).

254. Schmid K. PREPARATION AND PROPERTIES OF AN ACID GLYCOPROTEIN PREPARED FROM HUMAN PLASMA. J Am Chem Soc. 1950;72(6):2816-2816.
255. Weimer HE, Mehl JW, Winzler RJ. Studies on the mucoproteins of human plasma. V. Isolation and characterization of a homogeneous mucoprotein. J Biol Chem. 1950;185(2):561-8.
256. Schmid K, Nimberg RB, Kimura A, Yamaguchi H, Binette JP. The carbohydrate units of human plasma α 1-Acid glycoprotein. Biochim Biophys Acta BBA - Protein Struct. 1977;492(2):291-302.
257. Hocheplied T, Berger FG, Baumann H, Libert C. α 1-Acid glycoprotein: an acute phase protein with inflammatory and immunomodulating properties. 2003;
258. Fournier T, Medjoubi-N N, Porquet D. Alpha-1-acid glycoprotein. Biochim Biophys Acta BBA - Protein Struct Mol Enzymol. 2000;1482(1-2):157-71.
259. Dente L, Pizza MG, Metspalu A, Cortese R. Structure and expression of the genes coding for human alpha 1-acid glycoprotein. EMBO J. 1987;6(8):2289-96.
260. Cray C, Zaias J, Altman NH. Acute Phase Response in Animals: A Review. Comp Med. 2009;59(6).
261. Mackiewicz A, Pawowski T, Mackiewicz-Pawłowska A, Wiktorowicz K, Mackiewicz S. Microheterogeneity forms of alpha1-acid glycoprotein as indicators of rheumatoid arthritis activity. Clin Chim Acta. 1987;163(2):185-90.
262. Turner GA. N-glycosylation of serum proteins in disease and its investigation using lectins. Clin Chim Acta. 1992;208(3):149-71.
263. De Graaf TW, Van der Stelt ME, Anbergen MG, van Dijk W. Inflammation-induced expression of sialyl Lewis X-containing glycan structures on alpha 1-acid glycoprotein (orosomucoid) in human sera. J Exp Med. 1993;177(3):657-66.
264. Mackiewicz A, Kushner I. Interferon beta2/B-Cell Stimulating Factor 2/Interleukin 6 Affects Glycosylation of Acute Phase Proteins in Human Hepatoma Cell Lines. Scand J Immunol. 1989;29(3):265-71.

265. van Dijk W, Pos O, van der Stelt ME, Moshage HJ, Yap SH, Dente L, vd. Inflammation-induced changes in expression and glycosylation of genetic variants of α 1-acid glycoprotein. Studies with human sera, primary cultures of human hepatocytes and transgenic mice. *Biochem J*. 1991;276(2):343-7.
266. Pos C, Chauvelot-Moachon L, Lecoustillier M, Durand G. Recombinant human interleukin 1 β and tumor necrosis factor affect glycosylation of serum α 1-acid glycoprotein in rats. *Inflammation*. 1992;16(3):197-203.
267. Mackiewicz A, Laciak M, Górny A, Baumann H. Leukemia inhibitory factor, interferon gamma and dexamethasone regulate N-glycosylation of alpha 1-protease inhibitor in human hepatoma cells. *Eur J Cell Biol*. 1993;60(2):331-6.
268. Azuma Y, Murata M, Matsumoto K. Alteration of sugar chains on α 1-acid glycoprotein secreted following cytokine stimulation of HuH-7 cells in vitro. *Clin Chim Acta*. 2000;294(1-2):93-103.
269. Luo Z, Lei H, Sun Y, Liu X, Su DF. Orosomucoid, an acute response protein with multiple modulating activities. *J Physiol Biochem*. 2015;71(2):329-40.
270. Fernandes CL, Ligabue-Braun R, Verli H. Structural glycobiology of human α 1-acid glycoprotein and its implications for pharmacokinetics and inflammation. *Glycobiology*. 2015;25(10):1125-33.
271. Williams JP, Weiser MR, Pechet TTV, Kobzik L, Moore FD, Hechtman HB. α 1-Acid glycoprotein reduces local and remote injuries after intestinal ischemia in the rat. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol*. 1997;273(5):G1031-5.
272. Mei Z, Namaste SM, Serdula M, Suchdev PS, Rohner F, Flores-Ayala R, vd. Adjusting total body iron for inflammation: Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) project. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 1):383S-389S.
273. Suchdev PS, Williams AM, Mei Z, Flores-Ayala R, Pasricha SR, Rogers LM, vd. Assessment of iron status in settings of inflammation: challenges and potential approaches. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Supplement 6):1626S-1633S.
274. Fassbender K, Zimmerli W, Kissling R, Sobieska M, Aeschlimann A, Kellner M, vd. Glycosylation of alpha 1-acid glycoprotein in relation to duration of disease

- in acute and chronic infection and inflammation. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 1991;203(2-3):315-27.
275. Sumanth MS, Abhilasha KV, Jacob SP, Chaithra VH, Basrur V, Willard B, vd. Acute phase protein, α – 1- acid glycoprotein (AGP-1), has differential effects on TLR-2 and TLR-4 mediated responses. *Immunobiology*. 2019;224(5):672-80.
 276. Mestriner FLAC, Spiller F, Laure HJ, Souto FO, Tavares-Murta BM, Rosa JC, vd. Acute-phase protein α -1-acid glycoprotein mediates neutrophil migration failure in sepsis by a nitric oxide-dependent mechanism. *Proc Natl Acad Sci*. 2007;104(49):19595-600.
 277. Philip AGS, Hewitt JR. «i-Acid Glycoprotein in the Neonate with and without Infection.
 278. Martínez Cordero E, González MM, Aguilar LD, Orozco EH, Hernández Pando R. Alpha-1-acid glycoprotein, its local production and immunopathological participation in experimental pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis*. 2008;88(3):203-11.
 279. Søre NH, Jensen NV, Nürnberg BM, Jensen AL, Koch J, Poulsen SS, vd. A novel knee prosthesis model of implant-related osteo- myelitis in rats. *Acta Orthop*. 2013;84(1):92-7.
 280. Fillingham YA, Della Valle CJ, Suleiman LI, Springer BD, Gehrke T, Bini SA, vd. Definition of Successful Infection Management and Guidelines for Reporting of Outcomes After Surgical Treatment of Periprosthetic Joint Infection: From the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society (MSIS). *J Bone Jt Surg*. 2019;101(14):e69.
 281. Spinney E. Vitamin D as a Preoperative Clinical Predictor for Prosthetic Joint Infection. *JBJS J Orthop Physician Assist*. 2020;8(2):e0045-e0045.
 282. Maier GS, Horas K, Seeger JB, Roth KE, Kurth AA, Maus U. Is there an association between periprosthetic joint infection and low vitamin D levels? *Int Orthop*. 2014;38(7):1499-504.

283. Gherini S, Vaughn BK, Lombardi AV, Mallory TH. Delayed wound healing and nutritional deficiencies after total hip arthroplasty. *Clin Orthop*. 1993;(293):188-95.
284. Jaber FM, Parvizi J, Haytmanek TC, Joshi A, Purtill J. Procrastination of Wound Drainage and Malnutrition Affect the Outcome of Joint Arthroplasty. *Clin Orthop*. 2008;466(6):1368-71.
285. Erdemli B, Özbek EA, Başarir K, Karahan ZC, Öcal D, Biriken D. Proinflammatory biomarkers' level and functional genetic polymorphisms in periprosthetic joint infection. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2018;52(2):143-7.
286. Evans JD. Straightforward statistics for the behavioral sciences. Pacific Grove: Brooks/Cole Pub. Co; 1996. 600 s.

8. EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAY FORMU



GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMA DEĞERLENDİRME KOMİSYONU ONAY FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROJE BAŞVURU TARİH/SAYI	20200708/14
	ARAŞTIRMANIN ADI	"Diz ve kalça artroplastisi sonrası gelişen periprostetik eklem enfeksiyonlarının tanı ve izleminde, serum ve sinoviyal sıvıdan bakılan α 1-antitripsin ve α 1-asit glikoprotein'in önemi"
	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI	Prof. Dr. Burak AKAN
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMANIN YERİ	Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	X
	GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME VE ONAM FORMU	
	OLGU RAPOR FORMU	
	ARAŞTIRMANIN BÜTÇESİ	
KARAR BİLGİLERİ	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ (varsa)	
	Değerlendirme amacıyla Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Öğretim üyesi Prof. Dr. Burak AKAN'ın yürütücüsü olduğu, Arş. Gör. Dr. Cem GÜNERİ'nin uzmanlık tez çalışması olarak planlanan yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler 08/07/2020 tarihinde Ufuk Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Değerlendirme Komisyonun'da çalışma esasları doğrultusunda ve araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş araştırma etiğine uygun tasarlanmış olmasından dolayı onay verilmesine karar verilmiştir.	

KOMİSYON ÜYELERİ						
Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	E/K	İlişki	Katılım	İmza
Prof.Dr. Dikmen ARIBAL	Genel Cerrahi	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof.Dr. Nürşen DÜZGÜN	İç Hastalıkları	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Recal PABUÇCU	Kadın Hastalıkları ve Doğum	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof.Dr. Ferit PEHLİVAN	Biyofizik	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof.Dr. Aytül ÇAKMAK	Halk Sağlığı	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof.Dr. Arzu PAMPAL	Çocuk Cerrahisi	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Dr. Öğr. Üyesi. Mukadder GÜN	Tıp Tarihi ve Etik	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Dr. Öğr. Üyesi. Tuba ÇANDAR	Tıbbi Biyokimya	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	K	☒ E ☐ H	☒ E ☐ H	
Dr. Öğr. Üyesi. Duygu TOZCU	Fizyoloji	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Ecz. Nilgün SÜER	Eczacı	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	

E/K: Cinsiyeti; *Araştırmayla ilişkisi; ** Toplantıda bulunma

ADRES : Ufuk Üniversitesi Mevlana Bulvarı No:86/88 06520 BALGAT/ANKARA

Tel : (0312) 204 40 00 Faks : (0312) 287 23 90

WEB : www.ufuk.edu.tr e-mail : ufukuni@ufuk.edu.tr

EK-2: ÖZGÜNLÜK RAPORU

% **10**
BENZERLİK ENDEKSİ

% **9**
İNTERNET KAYNAKLARI

% **4**
YAYINLAR

% **2**
ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

