



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
İNFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI

DİZ VEYA KALÇA PROTEZİ TAKILAN HASTALARDA PREOPERATİF NAZAL  
STAFİLOKOK TAŞIYICILIĞININ POSTOPERATİF PROTEZ  
İNFEKSİYONLARIYLA İLİŞKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Elif AGÜLOĞLU-BALİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Halit ÖZSÜT

İSTANBUL

2020





T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
İNFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI

DİZ VEYA KALÇA PROTEZİ TAKILAN HASTALARDA PREOPERATİF NAZAL  
STAFİLOKOK TAŞIYICILIĞININ POSTOPERATİF PROTEZ İNFEKSİYONLARIYLA  
İLİŞKİSİ

Uzmanlık Tezi  
Dr. Elif AGÜLOĞLU-BALİ

Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Halit ÖZSÜT

İSTANBUL  
2020

## ÖNSÖZ

*Asistanı olduğum andan beri koruyucu ve öğretici yönüyle sarıp sarmalayan; bilgisine, araştırmacı yönüne, öğretme aşkına ve sabrına hayran olduğum, arkamızda her zaman kuvvetli bir dağ gibi olmasının güvenini yaşadığım, asistanlarıyla geçirdiği sosyal zamanlarda oldukça keyif aldığım, ondan İstanbul'u ve tarihi dinlemeye doyamadığım, infeksiyon camiasında eşsiz saygıdeğer hocam Prof. Dr. Haluk ERAKSOY'a,*

*Her başımız sıkıştığında odasına koştuğumuz, bilgisi ve şefkatiyle bizi asla geri çevirmeyen, gecenin her saatinde sıkılmadan, çekinmeden hasta danışabileceğimiz, bilimselliği eleştirel bakış açısıyla değerlendirmemizi sağlayan, asistanlarının her daim yanında olan, cesur yönünü ve doğruları söylemekten hiçbir şartta vazgeçmemesini örnek aldığım, aynı zamanda tez hocam olan ve bu zorlu tez sürecinde desteğini ve tecrübelerini benden esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Halit ÖZSÜT'e,*

*Okuma azmine, çalışkanlığına hayran olduğum, pek çok akademisyenden farklı olarak hastaya dokunmayı asla ihmal etmeyen, bildiklerini paylaşmaktan ve öğretmekten mutluluk duyan, hem hocamız hem de arkadaşımız kadar yakınımız olan, hafızasına hayran olduğum, öğrencisi olmaktan her daim mutluluk ve gurur duyacağım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Atahan ÇAĞATAY'a,*

*Enerjisiyle başımı döndüren, camianın en çalışkan kadını olarak biz kadın asistanlarına idol olan, öğretmekten hiçbir şartta ve koşulda vazgeçmeyen, başarılarıyla gurur duyduğumuz, sohbetine doyamadığımız, verdiği motivasyon ve destekle en zor görevlerde bile yanımızda olan, sosyal hayatta da vizyonumuzu genişleten ancak bir o kadar da mütevazî olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Serap ŞİMŞEK-YAVUZ'a,*

*Bilimsel yönü kadar beyefendi kişiliği ve naipliğine de hayranlık beslediğimiz, tevazuuyla hep desteğimiz olan, ufkumuzu genişletecek katkılarıyla hep daha iyiyeye yönlendirmeye çalışan, farklı bakış açılarıyla olaylara daha geniş pencerelerden bakmamıza yardımcı olan, emeklerine hep minnettar olacağım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Oral ÖNCÜL'e,*

*Kliniğe adım attığım andan beri gördüğümde gözlerimin ışıldadığı, sohbetinin terapötik etkisiyle zor zamanlarımda yanına koştuğum, tüm asistanlarının ilk başvuru mercii; kurtarıcımız, serviste, poliklinikte, konsültasyonda eli hep üzerimizde olan, hasta yönetme becerisine ve insan ilişkilerine hayran olduğum ablam Uzm.Dr. Seniha BAŞARAN'a,*

*Tezimin tüm zorluklarıyla baş etmeme yardım eden ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, her sıkıştığım da rahatlıkla kapisını çaldığım sayın Uzm. Dr. Ömer Naci ERGİN'e,*

*Huzurlu ve eğlenceli çalışma ortamımızda tanıma imkanı bulduğum ve birlikte çalıştığım tüm doktor arkadaşlarıma,*

*Laboratuvar çalışmalarım sırasında desteklerini hiç eksik etmeyen sevgili laboratuvar ekibimize,*

*5 yılda sayısız nöbette beraber çalıştığımız servis hemşirelerine, personeline ve bölüm sekreterlerimize,*

*Bir ablanın sahip olabileceği en mükemmel kardeş olan Can'ıma,*

*Tüm başarılarımın gizli mimarları, var oluş sebeplerim canım annem ve babama,*

*Tez sürecindeki teknik ve duygusal desteğine minnettar olduğum, bu süreci en az benim kadar yoğun yaşayan her zaman olduğu gibi bitirme sürecinde de en büyük destekçim, hayat arkadaşım Umur'a,*

*Çalışarak geçen gün ve gecelerimde kah bilgisayarıma yatarak, kah kalemlerimi kaçırmaya çalışmama engel olsa da asla yanımdan ayrılmayan canım Mira'ma,*

*En içten duygularımıla teŖekkürü borç bilirim.*

Elif AGÜLOĞLU-BALI

2020



*Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje no: 30947*

## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	1
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	7
2. GENEL BİLGİLER.....	9
2.1 Epidemiyoloji.....	11
2.2 Patogenez .....	11
2.3 Risk Faktörleri.....	12
2.4 Klinik.....	15
2.4.1 Erken başlangıçlı infeksiyon .....	15
2.4.2 Gecikmiş başlangıçlı infeksiyon.....	15
2.4.3 Geç başlangıçlı infeksiyon .....	15
2.5 Mikrobiyoloji.....	16
2.6 Tanı.....	16
2.6.1 Görüntüleme Yöntemleri.....	17
2.6.2 Laboratuvar İncelemeleri.....	18
2.6.3 Sinovyal Sıvı Analizi.....	18
2.6.4 Sinovyal Sıvı Kültürü.....	19
2.6.5 İntraoperatif Alınan Örneklerin Mikrobiyolojik ve Histopatolojik İncelenmesi.....	19
2.6.6 Histopatolojik İnceleme.....	20
2.6.7 Sonifikasyon.....	20
2.6.8 $\alpha$ -Defensin Testi .....	21
2.6.9 Moleküler Testler .....	21
2.7 Ayırıcı Tanılar .....	22
2.8 Tedavi.....	23
2.8.1 İmplant Çıkarılmadan Debridman/Hayat Boyu Süpresyon Tedavisi .....	26
2.8.2 Tek Aşamalı Revizyon .....	26
2.8.3 İki Aşamalı Revizyon .....	27
2.8.4 Artrodez.....	27
2.8.5 Amputasyon.....	28
2.8.6 Antibiyoterapi.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	30
3.1 Çalışma popülasyonu ve dizaynı .....	30
3.2 Veri toplama .....	30
3.3 İstatistiksel analiz .....	31

4. BULGULAR .....	32
4.1 Demografik Özellikler.....	32
4.2 Komorbid Durumlar .....	33
4.3 Ameliyat Özellikleri .....	35
4.4 Preoperatif Burun Sürüntüsü Kültür Sonuçları .....	37
4.5 Preoperatif Kültür Antibiyogram Sonuçlarının Yorumlanması .....	38
4.6 Protez İnfeksiyonu Gelişen Hastaların Özellikleri.....	39
4.7 İntraoperatif Profilaksi .....	41
4.8 Ameliyat Öncesi ve Sonrasında Hemogram, CRP ve Sedimentasyon Değerleri.....	41
5. TARTIŞMA .....	49
6. SONUÇ .....	54
7. KAYNAKLAR.....	56
8. EKLER.....	67
EK 1: Hasta Takip Formu .....	67
EK 2: Etik Kurul Onayı.....	69

## ŞEKİLLER

Şekil 1. Protez Eklem İnfeksiyonu Tanı Algoritması .....	10
Şekil 2. Hasta Özelliklerine Göre Cerrahi Tedavi Algoritması.....	25
Şekil 3. Protez İnfeksiyonlarının Cerrahi ve Antibiyotik Tedavisi.....	25
Şekil 4. Hastaların yaş ortalamalarının dağılım grafiği.....	32
Şekil 5. Hastaların mesleklerine göre dağılımı .....	33
Şekil 6. Hastaların komorbiditelerine göre dağılımı .....	34
Şekil 7. Hastaların kullandıkları ilaçlar.....	35
Şekil 8. Preoperatif nazal sürüntü kültürü sonuçlarının etkene göre dağılımı .....	37
Şekil 9. Preoperatif Kültür Antibiyogram Sonuçlarının Etkenlere Göre Dağılımı .....	38

## RESİMLER

Resim 1. Sonikasyon Yönteminin Yapılışı.....	21
--	----

## TABLolar

Tablo 1. Protez İnfeksiyonlarda Antibiyotik Tedavi Seçenekleri.....	29
Tablo 2. Preoperatif <i>Staphylococcus aureus</i> Taşıyıcılığı Belirlenen Hastalarla, Belirlenmeyen Hastaların Demografik Özellikleri; Preoperatif ve Postoperatif Laboratuvar Değerleri .....	42
Tablo 3. Preoperatif Metisiline Dirençli Stafilokok Taşıyıcılığı Belirlenen Hastalarla Belirlenmeyen Hastaların Demografik Özellikleri; Preoperatif ve Postoperatif Laboratuvar Değerleri .....	44
Tablo 4. Postoperatif Protez İnfeksiyonu Gelişen Hastalarla Gelişmeyen Hastaların Demografik Özellikleri; Preoperatif Ve Postoperatif Laboratuvar Değerleri.....	45
Tablo 5. Preoperatif Nazal Koagülaz-Negatif Stafilokok Taşıyıcısı Hastalarla Taşıyıcı Olmayan Hastaların Demografik Özellikleri; Preoperatif Ve Postoperatif Laboratuvar Değerleri .....	47
Tablo 6. Preoperatif Nazal Metisiline Dirençli Koagülaz-Negatif Stafilokok Taşıyıcısı Olan ve Olmayan Hastaların Demografik Özellikleri; Preoperatif Ve Postoperatif Laboratuvar Değerleri .....	48

## **KISALTMALAR**

**ABD:** Amerika Birleşik Devletleri

**CAİ:** Cerrahi Alan İnfeksiyonu

**CRP:** C-Reaktif Protein

**CLSI:** Clinical and Laboratory Standards Institute

**EUCAST:** European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

**ESH:** Eritrosit Sedimentasyon Hızı

**İV:** İntravenöz

**MRKNS:** Metisiline Dirençli Koagülaz-Negatif Stafilokoklar

**MRSA:** Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus*

**MSKNS:** Metisiline Duyarlı Koagülaz-Negatif Stafilokoklar

**MSSA:** Metisiline Duyarlı *Staphylococcus aureus*

**CDC:** The United States Centers for Disease Control and Prevention

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

**TDP:** Total Diz Protezi

**TKP:** Total Kalça Protezi

**PCT:** Prokalsitonin

**IDSA :** Infectious Diseases Society of America

**NARA:** The Nordic Arthroplasty Register Association

## ÖZET

### Giriş ve Amaç:

Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Ortopedi Kliniği'nde diz ya da kalça protez takılacak hastalarda preoperatif nazal stafilocok taşıyıcılığı taranmıştır. Postoperatif ilk üç ay hastalar izlenerek, taşıyıcılık saptanan ve saptanmayan hastalarda erken dönem protez infeksiyonu gelişme oranlarının incelenmesi ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

### Gereç ve Yöntemler:

Çalışma, prospektif kohort olarak planlandı ve 02.01.2019 - 01.09.2019 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Ortopedi Kliniği'nde 18 yaş üzerindeki diz veya kalça protezi takılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Nazal stafilocok taşıyıcılığı araştırılacak tüm hastalar önceden hazırlanmış formlara kaydedildi. İstanbul Tıp Fakültesi Ortopedi Kliniği'nde protez implantasyonu öncesinde hastalardan nazal sürüntü kültürleri alındı. Alınan örnekler %5 koyun kanlı agara ekildi. 37 °C'de 24 saatlik inkübasyon sonrasında üreme kontrolü yapıldı. Oluşan koloniler DNAase testi ile değerlendirildi. DNAase testi pozitif suşlar *S.aureus*; DNAase negatif suşlar koagülaz-negatif stafilocok olarak değerlendirmeye alındı.

Bakterilerin antibiyogramı, disk difüzyon yöntemiyle Müeller-Hilton agara yapıldı ve EUCAST sınır değerlerine göre değerlendirildi. MRSA ve MSSA suşları belirlendi. Hastalar postoperatif dönemde 3 ay boyunca aylık muayenelerle; opere eklemde ağrı, sıcaklık artışı, kızarıklık, şişlik gibi parametreler değerlendirilerek, aynı zamanda hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP tetkikleri ile takip edildi. 3. Ay sonunda Infectious Diseases Society of America (IDSA) Protetik Eklem İnfeksiyonları Tanı ve Yönetimi 2013 kılavuzunda belirtilen ölçütlere göre infeksiyon gelişen hastalar belirlendi. Çalışma verilerinin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics for Windows. Version 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD) program; sürekli değişkenlerin analizinde, dağılımın normal olması halinde Student t-testi, dağılımın normal olmaması halinde ise Mann-Whitney U testi; kategorik değişkenlerin analizinde  $\chi^2$  testi ya da Fisher'in kesin testi; bağımsız parametreleri saptamak amacıyla lojistik regresyon analizi kullanıldı. Risk, göreceli olasılıklar oranı ("odds ratio, OR") olarak gösterilecek,  $p < 0.05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular:

Çalışmaya alınan 151 hastanın demografik verileri incelendi. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde 117 (%77.5) hasta kadın, 34 (%22.5) hasta erkek idi. Araştırma kapsamında bireylerin yaş ortalamaları 63.1 olarak hesaplandı. Hastaların ortalama kilosu 78.3 kg olup; vücut kitle indeksi 30.3 kg/m<sup>2</sup> olarak hesaplandı. Hastalarda belirlenen en sık komorbiditelere bakıldığında 71 (%47) hastada hipertansiyon, 40 (%26.5) hastada diyabet tanısı vardı. Diyabetik hastalardan 32 (%21.2) hasta metformin 9 (%6) hasta insülin kullanıyordu. 18 (%11.9) hastada hipotiroidi, 11 (%7.3) hastada koroner arter hastalığı, 7 (%4.6) hastada romatoid artrit tanısı olduğu belirlendi. 16 hasta çeşitli nedenlerle immünoşüpreseydi.

Diz ya da kalça protezi implantasyonu yapılan 151 hastadan 76 (%50.4) hastaya kalça protezi implantasyonu, 75 (%49.6) hastaya diz protezi implantasyonu yapıldı.

Preoperatif burun sürüntüsü alınan 12 (%7.9) hastanın sürüntü kültüründe üreme olmadı. 57 (%37.7) hastada metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilokok ( MRKNS) üremesi oldu. 64 (%42.4) hastada metisiline duyarlı koagülaz-negatif stafilokok (MSKNS) üremesi oldu. 15 (%10) hastada metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) üremesi oldu. 3 (%2) hastada metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) üremesi oldu.

5 (%3.3) hastada postoperatif üç aylık dönemde protez infeksiyonu gelişti. Bu hastalardan hiçbirinde preoperatif alınan burun sürüntü kültüründe duyarlı veya dirençli *Staphylococcus aureus* üremesi olmadı. İnfeksiyon gelişen 5 hastanın 4 tanesinin burun sürüntü kültüründe MRKNS, 1 tanesinde MSKNS üremesi oldu.

Protez infeksiyonu gelişen 5 hastadan 4 (%80)'i immünoşüpre değildi. İnfekte olan 5 hastadan 4 (%80)'ü kadın hastaydı. 4 hastaya kalça protezi implantasyonu, 1 hastaya da diz protezi implantasyonu yapılmıştı. İnfeksiyon gelişen hastalardan intraoperatif olarak alınan örneklerle belirlenen infeksiyon etkenlerine bakıldığında; 1 hastada *Klebsiella pneumoniae*, 1 hastada *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella pneumoniae*, 1 hastada *Proteus mirabilis*, 1 hastada *Corynebacterium spp*, 1 hastada C/G grubu streptokok üremesi oldu. 1 hastanın ise intraoperatif doku kültürlerinde üreme olmadı.

İmmünoşüpre hastalarda postoperatif protez infeksiyonu gelişiminin değerlendirildiği tek değişkenli analizde immünoşüpresyonla protez infeksiyonu gelişimi arasında anlamlı risk artışı saptanmadı ( $p=0.528$ ).

Preoperatif nazal koagülaz-negatif stafilokok taşıyıcılığıyla postoperatif protez infeksiyonu gelişiminin değerlendirildiği tek değişkenli analizde nazal koagülaz-negatif stafilokok taşıyıcılığlarında protez infeksiyonu gelişimi açısından anlamlı risk artışı saptanmıştır ( $p=0.025$ ).

Sigara içimiyle metisiline dirençli stafilokok taşıyıcılığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılan tek değişkenli analizde, sigara içen hastalarda preoperatif nazal metisiline dirençli stafilokok taşıyıcılığı riski daha fazla bulunmuştur ( $p=0.030$ ).

Protez infeksiyonu gelişen hastalarda çok değişkenli analizde postoperatif lökosit ve nötrofil sayısı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.01$ ).

Protez infeksiyonu gelişen 5 hasta opere edildiği tarihlere göre değerlendirildiğinde 3 hastanın ilkbaharda, 2 hastanın kışın opere edildiği görülmektedir. Bu veriye göre çalışmamızda ilkbaharda yapılan ameliyatlarda protez infeksiyonu gelişiminin daha fazla olduğu söylenebilir. Literatüre bakıldığında yapılan bir çalışmada kalça protezi implantasyonu yapılan hastalar değerlendirilerek; operasyon yapılan mevsimin protez infeksiyonu gelişme risk faktörlerinden biri olduğu belirtilmiş ve

mevsimlere göre en yüksek riskin kış aylarında yapılan operasyonlardan sonra geliştiği belirtilmiştir (132).

### **Sonuç:**

Protez infeksiyonları tüm dünyada önemli bir morbidite nedenidir. Tedavi maliyetiyle birlikte, iş gücü kaybı oluşturması nedeniyle de ciddi maddi zarar oluşturmaktadır. Protez infeksiyonu endişesiyle pek çok merkez, periprostetik infeksiyon önleme stratejilerini uygulamaktadır. *S.aureus* taraması, ameliyathenede laminer flow kullanımı, klorheksidin banyoları, intraoperatif antibiyotik profilaksisi gibi çok sayıda yöntem denenmektedir. Çalışmamızda stafilokok taşıyıcılığıyla erken dönem protez infeksiyon gelişimi arasındaki ilişki araştırılmış; *S.aureus* taşıyıcılığıyla infeksiyon gelişimi arasında istatistiksel anlamlı ilişki belirlenememiştir. İstatistiksel anlamlı ilişkinin belirlenebilmesi için örneklem büyüklüğü daha fazla hasta içermeliydi. Bununla birlikte koagülaz-negatif stafilokok taşıyıcısı olan hastalarda infeksiyon gelişimi açısından istatistiksel anlamlı risk artışı belirlenmesi olması oldukça önemli bir sonuçtur. İnfeksiyon gelişen hastalarda infeksiyon etkeni koagülaz-negatif stafilokoklar olmamakla birlikte, infeksiyon gelişen tüm hastalarda nazal koagülaz-negatif stafilokok taşıyıcılığı belirlenmiştir. Her ne kadar erken dönem protez infeksiyonu gelişen 5 hasta olsa da, özellikle koagülaz-negatif stafilokoklar gibi *low-grade* infeksiyon etkeni olan bakterilerle gelişecek gecikmiş protez infeksiyonları, çalışmamızda 3 aylık takip süresinin kısalığı nedeniyle belirlenememiş olabilir. Çalışmamızın hastaların daha uzun süre takip edildiği bir şekilde tekrarlanmasıyla, koagülaz-negatif stafilokok taşıyıcılığıyla infeksiyon gelişimi arasındaki ilişki daha doğru şekilde ortaya konacaktır. Böyle bir çalışma sonucunda protez takılacak ortopedi hastalarında preoperatif nazal koagülaz-negatif stafilokok taşıyıcılığının dekolonizasyonu da infeksiyon önleme yöntemleri arasına girebilir. Çalışmamız bu konuda yapılmış prospektif bir çalışma olması ve sonuçlarıyla önemli, ayrıca giderek artan sıklıkta görülen koagülaz-negatif stafilokoklara bağlı cerrahi alan infeksiyonlarını önlemek açısından anlamlı sonuçlar içermektedir. Protez implantasyonu yapılacak hastalarda sigara kullanımı, obezite, yaş, komorbidite, immünoşüpresyon gibi risk faktörleri mutlaka sorgulanmalı ve hastalar yakından izlenmelidir. Çalışmamızda Gram-negatif çomakların erken dönemde protez infeksiyonlarında etken olabildiği bir kez daha gösterilmiştir. Bu nedenle özellikle erken dönem protez infeksiyonlarının empirik tedavisinde Gram-negatif çomaklar mutlaka kapsanmalıdır. İnfeksiyon öngördürücü etkisi dikkate alındığında, postoperatif yakın lökosit, sedimentasyon, CRP takibi yapılmalı ve hastaların sıkı poliklinik takibiyle izlenmesi gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** nazal stafilokok taşıyıcılığı, protez infeksiyonu, osteomyelit

### **ABSTRACT**

#### **Objectives:**

In this study, preoperative nasal *Staphylococcus aureus* carriage screening in patients with knee or hip prosthesis implantation at Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine Orthopedics Clinic;

The aim of this study was to evaluate and compare the rates of development of early prosthesis infection in patients with and without carriage following the first three months of operation.

### **Material and Methods:**

The study was planned as prospective cohort and 151 patients over 18 years of age were included in the study between 02.01.2019 and 31.08.2019 at Istanbul University, Istanbul Medical Faculty, Orthopedics Clinic. A total of 151 patients above age 18 were included in the study. The data of all patients included in the study were recorded in previously prepared forms. Nasal flora samples were taken with the swabs moistened with 0.09% NaCl before the prosthesis implantation in the Istanbul Faculty of Medicine Orthopedics Clinic. Samples were taken to 5% Sheep Blood Agar. Reproduction control was performed at 37 °C after 24 hours of incubation. The colonies were evaluated by DNAase test. DNAase positive colonies were identified as *S.aureus*, while DNAase negative colonies were identified as coagulase negative staphylococci. The antibiogram of the bacteria was made by Mueller-Hinton agar by disk diffusion method and evaluated according to EUCAST limit values. MRSA and MSSA strains determined. Patients underwent monthly examinations for 3 months in the postoperative period; In this study, parameters such as pain, temperature increase, redness and swelling of the operated joint were evaluated and hemogram was monitored by erythrocyte sedimentation rate and CRP. At the end of the three month, patients who developed infection according to the criteria specified in the 2013 IDSA Manual of Infectious Diseases Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infections were identified.

In the statistical analysis of study data, IBM SPSS Statistics for Windows. Version 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, USA) program; In the analysis of continuous variables, if the distribution is normal, Student's t-test and Mann-Whitney U test if the distribution is not normal;  $\chi^2$  test or Fisher's exact test in the analysis of categorical variables; Logistic regression analysis will be used in order to determine independent parameters.

### **Findings:**

Demographic data of 151 patients were analyzed. When gender distribution was examined, 34 (22.5%) patients were male and 117 (77.5%) were female. The mean age of the individuals was calculated as 63.1. The mean height of the patients was 161.1 cm and the mean weight was 78.3 kg; body mass index was calculated as 30.3 kg/m<sup>2</sup>. When the most common comorbidities were determined, hypertension was observed in 71 (47%) patients, diabetes in 40 (26.5%) patients, hypothyroidism in 18 (11.9%) patients, coronary artery disease in 11 patients (7.3%), rheumatoid arthritis in 7 patients (4.6%). diagnosis was determined. 16 patients were immunosuppressed for various reasons.

When the most commonly used drugs were examined; 32 (21.2%) patients were taking metformin. Nine (6%) patients were on insulin. Of 151 patients who underwent knee or hip replacement, 76 (50.4%) patients underwent hip replacement and 75 (49.6%) underwent knee replacement. There was no growth in the swab culture of 12 (7.9%) patients who had preoperative

nasal swabs. Methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci (MRCNS) was isolated in 57 (37.7%) patients. Methicillin-sensitive coagulase negative staphylococci (MSCNS) growth was detected in 64 (42.4%) patients. Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) was isolated in 15 (10%) patients. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) was isolated in 3 (2%) patients. Prosthetic infection developed in 5 (3.3%) patients in the postoperative three months. None of these patients had susceptible or resistant *Staphylococcus aureus* growth in preoperative nasal swab culture. Of 5 patients who developed prosthesis infection, 4 (80%) had no immunosuppression. Of the 5 infected patients, 4 (80%) were female. Hip prosthesis implantation was performed in 4 patients and knee prosthesis implantation was performed in one patient. One patient had *Klebsiella pneumoniae*, one patient had *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae*, one patient had *Proteus mirabilis*, one had *Corynebacterium* spp, and one had C/G group streptococci. Intraoperative tissue cultures of 1 patient did not grow. Univariate analysis of postoperative prosthesis infection in immunosuppressed patients did not reveal a significant increase in risk between immunosuppression and prosthesis infection ( $p=0.528$ ).

In the univariate analysis performed to evaluate the relationship between smoking and methicillin-resistant staphylococcus carriage, the risk of preoperative nasal methicillin-resistant staphylococcus carriage was higher in smokers ( $p=0.030$ ).

In the univariate analysis of preoperative nasal coagulase-negative staphylococcal carriage and postoperative prosthesis infection, univariate analysis showed a significant increase in risk of prosthetic infection in nasal coagulase-negative staphylococcal carriage ( $p = 0.025$ ).

In multivariate analysis, leukocyte and neutrophil counts were significantly higher in patients with prosthetic infection ( $p<0.01$ ).

When 5 patients with prosthetic infection were evaluated according to the dates they were operated, 3 patients were operated in spring and 2 patients were operated in winter. According to this data, in our study, it can be said that the development of prosthesis infection in spring operations is more.

In a study conducted in the literature, hip prosthesis implantation patients were evaluated; it is stated that the season of operation is one of the risk factors for prosthetic infection development and the highest risk according to the seasons develops after the operations performed in winter months (132).

### **Conclusion:**

Prosthetic infections are an important cause of morbidity all over the world. In addition to the cost of treatment, it also causes serious material damage due to the loss of labor. Concerned with prosthetic infection, many centers are implementing periprosthetic infection prevention strategies. Numerous methods such as *S.aureus* screening, use of laminar flow in the operating room, chlorhexidine baths, intraoperative antibiotic prophylaxis have been tried. In our study, the relationship between

staphylococcal carriage and development of early prosthetic infection was investigated; there was no statistically significant relationship between *S.aureus* carriage and infection development. In order to determine the statistically significant relationship, the sample size should include more patients. However, it is very important to find a statistically significant increase in the risk of infection in patients with coagulase-negative staphylococcus carriers. Although there were 5 patients with early prosthesis infection, delayed prosthesis infections especially with low-grade infection agents such as coagulase-negative staphylococci could not be detected in our study due to the short follow-up period of 3 months. By repeating our study with a longer follow-up, the relationship between coagulase-negative staphylococcal carriage and infection development will be more accurately demonstrated. As a result of this study, decolonization of preoperative nasal coagulase-negative staphylococcal carriage in orthopedic patients to whom prosthesis will be implanted may be among the infection prevention methods. Our study is a prospective study on this subject and with its results, it also has significant results in terms of preventing surgical site infections due to coagulase-negative staphylococci, which is increasingly seen. Risk factors such as smoking, obesity, age, comorbidity, immunosuppression should be questioned and closely monitored in patients who will undergo prosthetic implantation. In our study, it was once again shown that Gram-negative rods can be effective in early prosthetic infections. Therefore, especially in early empirical treatment of prosthetic infections, Gram-negative rods should be included. Considering the predictive effect of infection, close postoperative hemogram, sedimentation, CRP should be performed and patients should be followed up with strict outpatient follow-up.

**Key words:** nasal carriage of *Staphylococcus* spp., prosthetic joint infections, osteomyelitis

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Cerrahi alan infeksiyonları (CAİ) sağlık bakımıyla ilişkili infeksiyonların en sık sebebidir. CDC (The United States Centers for Disease Control and Prevention) operasyon sonrasında insizyon bölgesinde ilk 30 gün içinde gelişen infeksiyonları (protez kullanılan operasyonlarda 90 gün içinde gelişen infeksiyonlar) CAİ olarak tanımlamaktadır. CAİ tüm nozokomiyal infeksiyonların %38'ini oluşturur. ABD'de her yıl 30 milyon cerrahi operasyon yapılmakta ve yaklaşık %2-5 oranında CAİ gelişmektedir; bu oran ABD'de opere olan her 24 kişiden birinde cerrahi alan infeksiyonu geliştiğini ortaya koymaktadır (1,2).

*Staphylococcus aureus* ortopedik girişim yapılan hastalarda gelişen cerrahi alan infeksiyonlarının en sık etkenidir (3). İmplant üzerinde biyofilm tabakası oluşturduğundan tedavisi oldukça zordur (5). *S.aureus* Gram-pozitif aerob bir bakteri olup sıklıkla deri florasında bulunur (4). *S.aureus* deri yüzeyinde yerleşik olup popülasyonun yaklaşık 1/3'ü bu etkenle kolonize olup tamamen asemptomatiktir. Vücutta MRSA (Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*) ya da MSSA (Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*) taşıyıcılığının en yüksek olduğu alan burun delikleridir (6). Derideki taşıyıcılıkla burun taşıyıcılığı oranları korelasyon göstermektedir. Yara yerinde *S.aureus* kolonizasyonu saptanan hastalarda burun taraması yapıldığında %85 oranında burunda da aynı suşun taşındığı gösterilmiştir (7).

*S. aureus*'a bağlı cerrahi alan infeksiyonlarının hastanın kendi florasıyla infekte olması sonucu geliştiği gösterilmiştir. Otoinfeksiyon oranları çeşitli çalışmalarda %76-86 arasında saptanmıştır (8). Kalmeijer ve arkadaşları nazal *S. aureus* taşıyıcılığının ortopedik cerrahi alan infeksiyonları gelişmesi açısından bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir (9). Nazal taşıyıcılığın yoğunluğu da başka bir risk faktörü olarak düşünülmektedir; yüksek konsantrasyonlarda nazal *S.aureus* taşıyıcısı olan hastalarda cerrahi alan infeksiyonu gelişme riskinin 3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (10,11).

Cerrahiyle ilişkili el yıkama önlemleri, antiseptik ajanların kullanılması, steril tekniğe uyulması gibi pek çok faktörün infeksiyon oranlarını azaltmada rolü vardır (12). Hastaya bağlı malnütrisyon, diyabet, obezite gibi faktörler yara iyileşmesini geciktirerek infeksiyon gelişimine yol açabilmektedir. Ameliyathanede laminar flow kullanımı, perioperatif antibiyotik uygulanması, antiseptik deri temizliğinin yapılması da CAİ gelişimini azaltmaya yönelik önlemlerdendir (13,14,15).

MSSA/MRSA'ya bağlı gelişen CAİ oranlarını azaltmak için kullanılan başka bir yöntem de *S. aureus* taşıyıcılığının preoperatif olarak belirlenmesi ve intranazal mupirosin ve/veya klorheksidin banyosu ile dekolonizasyonunun gerçekleştirilmesidir (16).

Tüm cerrahi operasyonlardan önce rutin dekolonizasyon yapılmasının yararı ve maliyet etkin olduğu kesin olarak kanıtlanamamıştır. Bazı çalışmalar preoperatif dekolonizasyon yapılmasının CAİ oranlarını düşürdüğünü gösterse de (17), başka çalışmalar dekolonizasyon uygulamasının CAİ oranlarını düşürmede etkisi olmadığını belirtmektedir (18).

İmplant yerleştirilen ortopedi hastalarında *S. aureus* kolonizasyonunun infeksiyon geliştiği takdirde ciddi sorunlar yaratacağı tüm otoritelerce kabul edilmiştir (17). 709 hastalık prospektif bir çalışmada elektif implant operasyonu öncesinde dekolonizasyon (intranasal povidon-iyot, klorheksidinli örtülerle temizlik) yapılan grupta CAİ oranları %1.1; dekolonizasyon yapılmayanlarda %3.8 olarak bulunmuş ve dekolonizasyon yapılmasının CAİ riskini azalttığı gösterilmiştir (19).

Nazal dekolonizasyonun yararlarını gösteren yeterli sayıda hastayla yapılmış az sayıda prospektif randomize kontrollü çalışma yapılmasına rağmen özel hasta gruplarında tarama ve dekolonizasyonun CAİ oranlarını düşürmek açısından yararlı olduğu konusunda fikir birliği sağlanmıştır (10,20,21).

Dekolonizasyon için standart bir rejim belirtilmemektedir. Bazı çalışmalarda mupirosin (%2 mupirosin nazal merhem, burun deliklerine 5 gün 2x1) ve/veya klorheksidin (%2 klorheksidin glukonat banyosu, günde 1 kez 5 gün) önerilmektedir. Nazal povidon iyot ve alkol bazlı nazal solüsyonlar da önerilmekle beraber daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (22).

Dekolonizasyon için oral antibiyotikler de kullanılmaktadır. Topikal basitrasine kotrimaksazol, doksisiklin, siprofloksasin, rifampisin oral antibiyotik kombinasyonlarının efektif olduğu ve dekolonizasyon sağlamadaki başarı oranları %67-83 arasında bulunmuştur (23). Nazal mupirosin ve kotrimaksazol+fusidik asit kombinasyonlarının etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada etkinlik açısından hiçbir fark bulunmamıştır (24).

Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Ortopedi Kliniği'nde diz ya da kalça protez implantasyonu indikasyonu olan hastalarda preoperatif nazal stafilokok taşıyıcılığı taranması; operasyon sonrasında hastalar ilk üç ay izlenerek taşıyıcılık saptanan ve saptanmayan hastalarda erken dönem protez infeksiyonu gelişme oranlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Literatürde yapılan tüm çalışmalarda nazal *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığının infeksiyonla ilişkisi değerlendirilmiştir. Koagülaz-negatif stafilokokların nazal sürüntü kültüründe belirlenmesinin infeksiyon riskini arttırmadığı belirtilmektedir. Çalışmamızda tüm stafilokok türleri çalışılarak alt grup analizlerinde infeksiyon gelişimi riski türler arası farkların ortaya konulması da amaçlanmıştır. Çalışmamızda nazal stafilokok taşıyıcılığı ile infeksiyon gelişimi arasındaki risk ortaya konulursa, bu duruma dikkat çekilerek nazal preparatların kullanımıyla dekolonizasyon teşvik edilebilir. Hasta sayılarının fazla olması, yetersiz yatak hizmeti gibi nedenlerde protez operasyonu yapılan hastalarda nazal taşıyıcılığın taranması atlanabilmekte; taşıyıcılık taransa bile sonuçları beklenmeden protez takılabilmektedir. Çalışmamızda diz ya da kalça protez implantasyonu indikasyonu olan hastalarda preoperatif nazal stafilokok taşıyıcılığı taranarak, taşıyıcılık saptanan hastalarda infeksiyon gelişimi üzerine etkisinin belirlenmesiyle nazal taşıyıcılığın riski belirlenerek, dekolonizasyonun teşviğiyle gelecekteki muhtemel infeksiyonların önlenmesi mümkün olacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

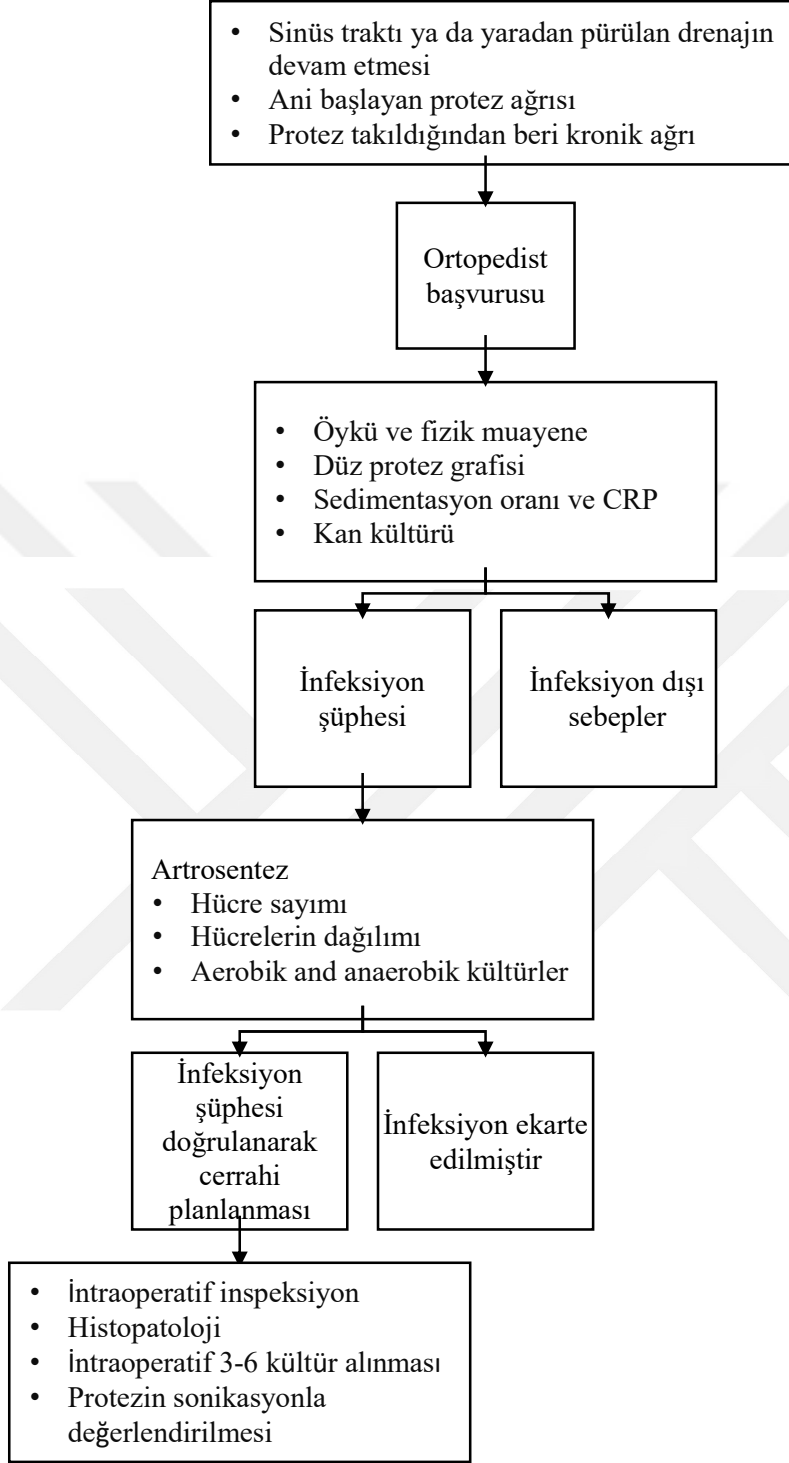
Protez eklem infeksiyonunun tanısı için çok çeşitli kriterler kullanılmaktadır. Şu anda dünyada en fazla kullanılan kriterler şunlardır (25,26,27):

- Prostetik eklem ile ilişkili sinüs traktı varlığı,
- Protez çevresinde başka bir etyolojiyle açıklanamayan pürülan akıntı,
- Periprostetik bölgeden alınan örneğin histopatolojik incelemesinin akut inflamasyonla uyumlu olması,
- Sinovyal sıvıda lökosit sayısının artması veya nötrofil hakimiyetinin olması,
  - ✓ Sinovyal sıvı lökosit sayısının  $>1700 /\text{cm}^3$  olması veya % 65'ten fazla nötrofil içermesi
- Düşük virulansa sahip bakterilerle( *Cutibacterium acnes* ve koagülaz-negatif stafilokok gibi) en az iki intraoperatif kültürde veya preoperatif aspirasyonda ve intraoperatif kültürde üremesi,
- Virülan bakterilerin ( *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* gibi) tek bir sinovyal sıvı ya da periprostetik doku kültüründe ya her ikisinde ve de sonikasyon sıvısında üremesi,
  - ✓ Ancak tek bir örnekte üreme olduğu durumlarda hastanın kliniği mutlaka protez infeksiyonuyla uyumlu olmalıdır.
- Serum ESH ve CRP değerlerinin artması, lökositoz

İnfeksiyon tanısı koymak için bakterinin gösterilmesi şartı aranmadan klinik bulgularla tanı konulabilmektedir. Etkilenen eklemden protez çevresinde pürülan akıntı, eklemle ilişkili bir apse ya da sinüs traktının bulunması infeksiyon gösterir ölçütlerdendir.

2013 yılında IDSA tarafından yayınlanan protez eklem infeksiyonları rehberinde protez infeksiyonu şüphesi durumunda uyulması önerilen bir algoritma hazırlanmıştır. Bu algorithmada protez yerleştirilen eklemden gelişen sinüs traktı ya da akıntılı yara varlığında; ağrısız bir dönemin olduğu hastalarda yeni gelişen ağrı varlığında ya da protez takıldıktan sonra sürekli ağrının olması durumunda protez infeksiyonundan şüphelenilerek konsültasyon yapılması ve ileri inceleme önerilmektedir (26).

Şekil 1. Protez Eklem İnfeksiyonu Tanı Algoritması (26)



## 2.1 Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 1.000.000 total kalça (TKP) ve diz protezi (TDP) yapılmaktadır. 2030 yılına kadar yılda 4 milyondan fazla TKP ve TDP operasyonu yapılması tahmin edilmektedir (28). Ameliyat sayıları artarken çeşitli çalışmalar kalça ve diz protez infeksiyonlarında da artış olduğunu ortaya koymaktadır. ABD'de ülke çapında yatan hastalar arasında yapılan bir çalışmada protez eklem infeksiyonlarının kalça artroplastisi için 2001-2009 yılları arasında % 1.99'dan 2.18'e; diz artroplastisi için %2.05'den 2.18'e yükseldiği görüldü (29).

Benzer şekilde *The Nordic Arthroplasty Register Association* (NARA) tarafından yapılan bir çalışmada kalça artroplastileri sonrası infeksiyon gelişimi nedeniyle yapılan revizyon operasyonlarının 5 yıllık kümülatif oranları 1995-1999 arasında %0,46 iken, 2005-2009 yılları arasında %0,71'e yükseldiği belirlenmiştir (30).

Pek çok merkezde kalça protezi için güncel protez eklem infeksiyon oranı % 0,5-1 arasında, diz eklemi için % 0,5-2 arasında ve omuz eklemi için <%1 olarak bildirilmektedir (31,32,33).

TDP operasyonu yapılan 69,000 hastanın 1997-2006 yılları arasında izlendiği bir çalışmada infeksiyon oranı operasyonu takip eden ilk 2 yıl içinde en yüksek (%1,5), post operatif 2-10. yıllar arasında ise infeksiyon oranı % 0,5 olarak bulunmuştur (34). Cerrahi prosedür tipine, etken patojene göre, komorbiditesine göre infeksiyon oranları % 10-20 arasında değişmektedir (35,36).

## 2.2 Patogenez

Protez eklemler metal ve polimerlerden yapılır; polietilen madde çoğunlukla metal kabuk ve metal başlık arasına gömülmüştür. Kemik çimentosu (ör : polimetilmetakrilat [PMMA]) genellikle metal-kemik aralığını doldurur. Artroplastisi sonrası protezden dökülen implant ve polimer partikülleri granülosit fonksiyonunu azaltır (37). Eklem boşluğundan gelen aşınma parçacıklarıyla olan bu etkileşim, granülosit işlevinde bozulmaya neden olurken aynı zamanda protezlerde aseptik gevşemeye de yol açar (38). İmplant edilen yabancı materyal lokal infeksiyon gelişimi açısından oldukça duyarlıdır. Elek ve Conen'in insanlarda yaptığı çalışmada, dikiş materyali çevresinde apse oluşturacak minimal *Staphylococcus aureus* koloni sayısı 100 cfu/ml bulunmuştur. Aynı çalışmada dikiş materyali çevresinde yabancı cisim olmadığı takdirde 10.000 kat fazla bakteri miktarının ancak apse gelişmesine yol açacağı gösterilmiştir.

İnfeksiyonun kaynağı patojen ekzojen veya hematojen yolla ya da komşuluk yoluyla proteze ulaşmış olabilir. Komşuluk yoluyla infeksiyon gelişimi oldukça nadirdir ve osteomyelit, derin doku infeksiyonu gibi odaklardan yayılmış olabilir. Ekzojen infeksiyon, operasyon sırasındaki bakteri inokülasyonu şeklinde, erken postoperatif dönemde ortaya çıkabilir. Travma, injeksiyon, yara dudaklarının ayrışması da ekzojen infeksiyona yol açabilir.

Protez gibi yabancı cisimler üzerinde bakterinin canlılığını sürdürmesini kolaylaştıran ve aynı zamanda dış etkilerden koruyan yapıya biyofilm denilmektedir. Öncelikle kan hücreleri (trombosit, plazma hücreleri, lenfosit, histiyositler ve daha az sayıda nötrofiller) ve proteinler yabancı cisim

üzerinde bağlanma özelliği gösterir (39). Oluşan bu tabaka bakterilerin yapışmasını kolaylaştırır. Bu bölgeye yapışan bakteriler tarafından salınan ve hücreler arası sinyal iletimi (“quorum sensing”) sağlayan maddeler, bakterinin gen ekspresyonu ve biyofilm yapımını düzenlemekte, çevreye adaptasyonunu artırmaktadır (39,40,41). Bu sinyal sistemi, bakteriler arası iletişimi sağlarken, bakterilerin üreme hızı, toksin üretimi ve invazyon yeteneklerini de kontrol eder. Bakteri çevreden gelen uyarıları algılar; dış ortamdaki değişikliklere, metabolizmasındaki değişikliklerle kolayca uyum sağlar. Yabancı cismin veya ölü dokuların mikrosirkülasyonunun olmaması nedeniyle konak savunmasının ve antibiyotiklerin biyofilm içindeki bu bakterilere ulaşması zordur (39,40). Oluşan biyofilm tabakası immün sistem ve antibiyotiklerin bakteriye ulaşımını engelleyen mekanik bir bariyer oluşturur. Ayrıca metabolik artıkların ve toksik maddelerin bu alanda birikmesi bakterilerin üremesini yavaşlatır veya durdurabilir. Biyofilmin dış yüzeyinde O<sub>2</sub> konsantrasyonu yüksekken, derin noktalarında anaerob bir ortam söz konusu olur ve pH da oldukça düşüktür. Antibiyotiklerin öldürme yeteneği, biyofilm içindeki bakteriye karşı serbest yaşayan ve çoğalan bakterilere göre daha azdır (41, 42). Bakterinin üreme hızı ve ortamdaki bu tür değişiklikler antibiyotiklerin etkinliklerinin azalmasının diğer nedenleridir. In vitro biyofilm modeli çalışmalarında, ortamdaki antibiyotik konsantrasyonu bakteri için etkin minimum inhibitör konsantrasyonun (MİK) yüzlerce kat üstünde olsa bile bakterilerin biyofilm içinde yaşayabileceği gösterilmiştir (42,43). Rifampisin Gram-pozitif bakteriler tarafından oluşturulan biyofilme etkiliyken kinolonlar Gram-negatif bakterilerin oluşturduğu biyofilme etki eder (44,45,46,47). Biyofilm tabakasındaki bakteriler, ekstrasellüler sıvının yanı sıra, hücre dışı polimerik maddeler, DNA, RNA, protein ve lipidlerin oluşturduğu matriks içinde mikrokoloniler halinde bulunur. Mikrokoloniler bu üç boyutlu ortamda birbirlerine oksijen ve besin ulaştırarak atıklarını uzaklaştıran basit bir sıvı akışından oluşan su kanallarıyla bağlanır. Yapışma ve mikrokoloniler içinde çoğalma aşamasından sonra biyofilm içindeki kolonilerden bakterilerin yayılımıyla, bakteriyemi ve/veya yeni infeksiyon odakları gelişir (39,40).

### 2.3 Risk Faktörleri

Protez infeksiyonu gelişimi için pek çok risk faktörü belirlenmiştir. Risk belirlenmesi için kullanılan verilerin çoğu kalça ve diz protez artroplastileri üzerinden belirlenmiştir. Diz veya kalça protez infeksiyonu olan 462 hastanın retrospektif incelendiği bir çalışmada infeksiyonla ilişkili majör risk faktörü yüzeysel cerrahi alan infeksiyonu varlığı olarak belirlenmiştir. Diğer risk faktörleri; sistemik veya eklemi ilgilendiren bir malignitenin olması, daha önce eklem artroplastisi yapılmış olmasıdır (48).

500.000 hasta ve 66 gözlemsel çalışmanın değerlendirildiği bir derlemede, ise erkek cinsiyet ve sigara kullanımının infeksiyon riskini arttırdığı belirlenmiş (49).

Protez infeksiyonu için belirlenen risk faktörleri (50,51):

- Romatoid artrit
- İmmünoşüprese olmak

- Romatolojik hastalık tedavisi alıyor olmak
- Pre-post operatif eklem dışı başka bir odakta infeksiyon varlığı
- Geçirilmiş eklem ya da komşu kemik doku infeksiyonu
- Geçirilmiş protez eklem infeksiyonu
- Operasyon süresinin uzaması
- Hematom formasyonu gelişen postoperatif kanama
- Nazal *Staphylococcus aureus* kolonizasyonu ya da *Staphylococcus aureus* bakteriyemisi
- Kırık düzeltilmesi için yapılan artroplastisi
- Protez ekleminde cerrahi dışı bir travma gelişmesi
- Amerikan Anesteziyoloji Derneği skorlamasının (ASA)  $\geq 3$  olması
- Vücut Kitle İndeksinin (VKİ)  $> 30$  olması
- İleri yaş
- Diyabet varlığı
- Depresyon

Diyabet, obezite (vücut kitle indeksi  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), romatizmal hastalıklar ve immünoşüpresif tedavi alıyor olmak yara iyileşmesini azaltarak protez infeksiyonu gelişimine yol açtığı bilinen en önemli risk faktörleridir. Konjestif kalp yetmezliği, kronik akciğer hastalığı, periferik vasküler hastalık, malignite, koagülopati ve preoperatif anemi gibi diğer komorbiditelerde doku beslenmesini bozarak protez infeksiyonları için risk faktörü oluştururlar.

Hastanın daha önce artroplastisi yapılmış olması, daha önce eklem cerrahisi yapılmış olması da risk faktörü olarak tanımlanmıştır.

Ameliyatın komplike olması ve de süresinin uzaması da protez üzerinde bakterilerin tutunma riskini artırır. Uzun ameliyat süresi ve tek seansta birden fazla eklemin revizyonu da protez infeksiyonu gelişmesi açısından için risk faktörleridir.

*S.aureus* bakteriyemisi sonrası protez infeksiyonu gelişme riski çeşitli çalışmalarda % 35 olarak belirtilmiş olup, başka bir odaktan kaynaklanan *S.aureus* infeksiyonu önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir.

Nazal *S. aureus* taşıyıcılığı protez infeksiyonu gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. İnsanlarda nazal kavitenin ön 1/3' lük kısmı *S. aureus*'un primer kolonize olduğu bölgedir. *S. aureus* ile sürekli olarak nazal kolonizasyonu olan kişi oranı toplumda yaklaşık %20'dir. Geri kalan kişilerde de %30 oranında aralıklı olarak taşıyıcılık olduğu belirlenmiştir (52). Nazal stafilokok taşıyıcılığının *S.aureus* infeksiyonlarının patogeneğinde kilit rol oynadığı cerrahi işlem yapılan hastalarda, diyaliz hastalarında, yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan hastalarda, yabancı cisim yerleştirilen hastalarda net bir şekilde ortaya konulmuştur (53). Cerrahi alan infeksiyonlarının yaklaşık %30'u *S.aureus* ile ilgilidir ve son yıllarda metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) oranında da bir artış olmuştur. Bu nedenle, *S. aureus* taşıyıcılığının belirlenmesi ve bu bakteriyle infeksiyon riski taşıyan hastaların

profilaksi amacıyla dekolonizasyonunun sağlanması önemlidir. Cerrahi işlem yapılan her hastada rutin preoperatif *S. aureus* taranması ve dekolonizasyonunun faydası ve maliyet etkinliği gösterilememiştir (18). Bazı çalışmalarda preoperatif dekolonizasyonun infeksiyon oranlarını düşürdüğü gösterilse de, bazı çalışmalarda *S. aureus* taranması ve dekolonizasyonunun faydası gösterilememiştir (17,18,54). *S.aureus* taraması ve dekolonizasyonu postoperatif infeksiyon gelişme riski yüksek olan kardiyotorasik cerrahi, ortopedik protez implantasyonu yapılan ve immünoşüprese olan hastalarda cerrahi öncesi önerilmektedir. DSÖ rehberinde %2'lik mupirosinle nazal dekolonizasyon yapılması infeksiyonu önlemek adına güçlü öneri olarak belirtilmiştir (55).

Nazal sürüntü kültürü örnekleri, steril %0.09'luk izotonikle ıslatılan steril pamuk uçlu eküvyon kullanılarak, her iki burun deliğinin 1/3'lük ön kısmından hem saat yönünde hem de saat yönünün tersine dört ila beş kez hafifçe döndürülerek alınır. Kültür için %5 koyun kanlı agar ekilerek 37 °C'de 24 saat inoküle edilir.

Dekolonizasyon için belirlenmiş standart bir tedavi rejimi yoktur. Bazı çalışmalarda %2 mupirosin merhemini her iki burun deliğine günde 2 kez parmak uçlarıyla masaj yaparak, 5 gün boyunca sürülmesi önerilirken, bazı çalışmalarda da 5 gün boyunca %2 klorheksidinle burnun yıkanması önerilmektedir. Povidon-iyot ve alkol bazlı dezenfektanlarla da dekolonizasyon öneren yayınlar olsa da bu ajanların kullanımı açısından daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir (56). Topikal basitrasin ve fusidik asit uygulamaları önerilse de tedavi başarısızlık oranları yüksektir (57). Dekolonizasyon amacıyla oral antibiyotikler de kullanılabilir. Trimetoprim-sülfametoksazol, doksisisiklin, rifampisin dekolonizasyon amacıyla kullanılan oral ajanlardır. Kinolonlar da dekolonizasyonda kullanılabilirler, ancak artan direnç oranları göz önüne alındığında rezerv olarak saklanmaları önerilmektedir.

Mupirosin şu anda tüm dünyada dekolonizasyon için en fazla kullanılan ajandır. Bir çalışmada nazal mupirosin kullanımının, *S. aureus* dekolonizasyonu plaseboyla kıyaslandığında 5 kat daha fazla oranda sağladığını göstermiştir (10). Mupirosinin %2'lik intranasal formülünün 5 gün boyunca günde 2 kez her iki burun deliğinin içine de sürülmesi önerilmektedir. Ancak ülkemizde mupirosin nazal pomad bulunmamaktadır. Bu nedenle oral seçenekler dekolonizasyonda öne çıkmaktadır. Rifampisin 2x300 mg ile birlikte doksisisiklin 2x100 mg veya trimetoprim-sülfametoksazol 160/80 mg 2x1 tablet 5 gün kombinasyon tedavileri de dekolonizasyonda kullanılmaktadır, çeşitli çalışmalarda dekolonizasyonda mupirosin nazal uygulaması kadar etkili oldukları gösterilmiştir (24,58). Tedavi bitiminden 48 saat sonra kültür alınarak nazal taşıyıcılık kontrolü yapılabilir. Başarılı bir dekolonizasyon tedavisi, tedavinin tamamlanmasından en az 48 saat sonra elde edilen ve en az 14 günlük bir süre içinde ardışık üç negatif kültür görülmesi seti olarak tanımlanır. Tedavi başarısızlığı, bir hastaya kolonizasyona yönelik verilen üç tedavi döngüsünden sonra hala *S. aureus* taşıyıcılığı belirlenmesi olarak tanımlanır (59).

## 2.4 Klinik

Protez infeksiyonları klinik bulguların başlangıç zamanına göre; erken, gecikmiş ve geç başlangıçlı infeksiyon olarak sınıflandırılır. Erken ve gecikmiş infeksiyonlar çoğunlukla protez yerleştirilirken edinilirken, geç infeksiyonlar genellikle primer olarak hematogen yayılım yoluyla başlar. İnfeksiyonun zamanlaması infeksiyon etkenini belirlemek açısından önemli bir ipucu verir (60).

Kalça protez infeksiyonuyla kıyaslandığında diz protez infeksiyonlarına tanı konma süresi daha uzundur. 661 infeksiyonu irdeleyen bir çalışmada kalça protez infeksiyonlarına tanı konma süresi ortalama 25 gün, diz infeksiyonlarına tanı konma süresi ortalama 42 gün olarak bulunmuştur (61).

Asemptomatik protez infeksiyonlarına revizyon cerrahisi sırasında rastlantısal olarak tanı konulur. Bir çalışmada 679 total kalça veya diz eklem protezi revizyon cerrahisi sırasında alınan doku kültürlerinden 2 ya da daha fazlasında aynı patojenin üretilmesiyle olguların %10'una tanı konulduğu gösterilmiştir (62).

### 2.4.1 Erken başlangıçlı infeksiyon

Operasyon sonrası ilk 3 ayda gelişen infeksiyonlardır. Genellikle protez implantasyonu sırasında infeksiyon edinilir. Çoğunlukla bakteri perioperatif olarak alınır ve etken *S.aureus*, anaeroplara, Gram-negatif çomaklardır. Bakteri operasyon bölgesine cerrahi ekibin deri, saç, burun veya solunum sisteminden bulaşabileceği gibi kesi kenarından, direkt konağın kendi florasından da bulaşabilir. Deriye antiseptik uygulamayı takiben 30-180 dakika içinde flora bakterileri yeniden kolonize olmaktadır. Cerrahinin uzun sürmesinin infeksiyon gelişimi açısından risk oluşturduğu bilinen bir gerçektir. Klinik olarak ateş, sürekli ağrı, eritem, ısı artışı, ödem, yara yerinin iyileşmesinde gecikme, hematoma veya yara yerinden sızıntı gibi gürültülü semptomlar gözlenir.

### 2.4.2 Gecikmiş başlangıçlı infeksiyon

Gecikmiş başlangıçlı infeksiyonlar operasyon sonrası 3-24 ay arasında gelişen infeksiyonlardır. Genelde virülansı düşük bakterilerle (*KNS*, *Cutibacterium acnes*, enterokoklar gibi) gelişen, yavaş ilerleyici infeksiyonlardır. Devam eden veya zamanla artan eklem ağrısı, erken gevşeme, gecikmiş infeksiyonun bulgularıdır. Çoğunlukla aseptik problemlerden ayırmak zordur. Olguların %50'sinden azında ateş görülürken lökositoz olguların sadece %10'unda görülür (63). Gecikmiş veya tedavi edilmeyen olgularda aralıklı akıntının olduğu sinüs traktları oluşabilir.

### 2.4.3 Geç başlangıçlı infeksiyon

Geç başlangıçlı infeksiyonlar postoperatif 24. aydan sonra gelişen infeksiyonlardır. Başka bir infeksiyon odağından (vasküler kateter, üriner sistem infeksiyonu ya da yumuşak doku infeksiyonu gibi) hematogen yolla yayılımla gelişir (64).

Bu hastalarda tipik olarak ani başlangıçlı semptomlar görülür. Semptomlar aniden gelişse de infeksiyonun hematogen yolla geliştiği her zaman tespit edilemeyebilir. 50 akut hematogen protez

infeksiyonu olgusunu içeren bir çalışmada infeksiyonun ortalama başlangıç zamanı cerrahi sonrası 5 yıl olarak bulunmuş ve uzak infeksiyon odağı hastaların %50'sinde saptanabilmiştir. Hematojen infeksiyonların büyük kısmı *S. aureus*, beta-hemolitik streptokok ya da Gram-negatif çomaklara bağlı gelişir (65).

44 prostetik eklem protezi olgusu ve stafilokok bakteriyemisini değerlendiren bir çalışmada bakteriyemik hastaların %34'ünde protez infeksiyonunun geliştiği saptanmıştır (66).

## 2.5 Mikrobiyoloji

Mikobakteriler de dahil olmak üzere hemen hemen tüm bakteriler protez infeksiyonuna neden olabilir. Bununla birlikte stafilokoklar akut ve kronik protez infeksiyonlarında en sık izole edilen etkidir.

Toplam 1130 protez infeksiyonu epizodunu inceleyen 5 çalışmada en sık etkenler şu şekilde belirlenmiştir (67,68):

- *S. aureus*, %21-43
- Koagülaz-negatif stafilokoklar, %17-39
- Streptokoklar, %7-12
- Gram-negatif çomaklar, %5-12
- Enterokoklar, %1-8
- Anaerob bakteriler, %2-6

Difteroid çomaklar, *Brusella* spp. ve *Candida* spp. gibi diğer bakteriler nadiren protez infeksiyonuna yol açar.

*Cutibacterium acnes* kalça ve diz protez infeksiyonlarının %3'ünden sorumluyken, omuz protez infeksiyonlarının %38'inin etkeni olarak belirlenmiştir (69). Polimikrobik infeksiyonlar çok nadiren görülür. Mikst flora infeksiyonları esas olarak yara iyileşmesinin uzamasıyla ekzojen süperinfeksiyon gelişmesi sonucu gelişir (70). Olguların %4-12'sinde etken izole edilemeyebilir (71).

## 2.6 Tanı

- Sinüs traktı ya da yaradan pürülan drenajın
- Ani başlayan protez ağrısı
- Protez takıldığından beri hiç kesilmeksizin olan kronik ağrı
- Protez takılmadan önce gelişmiş yüzeysel ya da derin yumuşak doku infeksiyonu varlığında veya protez takıldıktan sonra yara iyileşmesinde problem varlığında protez infeksiyonundan şüphelenilmelidir (72).

Protez eklem infeksiyon tanısında ESH-CRP gibi inflamasyon belirteçlerini de içeren laboratuvar incelemeleri, sinovyal sıvı değerlendirilmesi ve doku biyopsisi kullanılır. Genel olarak sinovyal sıvıda hücre sayımı, Gram boyama, kültür veya doku kültürü protez eklem infeksiyonu

tanısını kesinleştirmek için gereklidir. Etkenin ortaya konulması antimikrobik tedavi seçimine rehberlik edecektir (73).

Protez eklem infeksiyonu tanısı konulması için aşağıda belirtilen durumların varlığı gerekmektedir (74):

- Protezle ilişkili bir sinüs traktı varlığı
- İki ya da daha fazla periprostetik doku kültüründe aynı bakterinin üremesi; tek bir doku kültüründe *S.aureus* gibi virülan bakterilerin üremesi
- Protez çevresinde başka bir etyolojiyle açıklanamayan pürülan akıntı

Ek olarak periprostetik doku biyopsilerinde histopatolojik olarak akut inflamasyonun gösterilmesi protez eklem infeksiyonu tanısını destekler.

### 2.6.1 Görüntüleme Yöntemleri

Görüntüleme yöntemlerinin tanı koyma yönünden değerli olsa da genellikle kesin bir tanı konulmasında rolü yoktur. Protez eklem infeksiyonu şüphesi varlığında genellikle düz grafiler kullanılır. İşaretli lökosit sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) gibi yöntemler protez eklem infeksiyonu şüphesi varlığında tanıya yardımcı olarak kullanılan rutin yöntemler değildir. Tanı için pozitron emisyon tomografisi (PET) önerilse de, maliyet-etkin değildir (72).

Düz grafide protez eklem infeksiyonunu gösterir radyolojik bulgular (75);

- Kemik-çimento arasında >2 mm'den daha genişlemiş lüsen alanının görülmesi
- Protez komponentinde pozisyonel değişiklikler
- Çimento fraktürleri
- Periost reaksiyonu
- Germe pozisyonlarında protez komponentlerinin hareket etmesi olarak sıralanabilir.

Bu bulgular aynı zamanda infeksiyon süresi ile ilişkili olabilir. Yukarıda sayılan grafi bulgularının ortaya çıkması için 3-6 ay gibi bir süre gerekmektedir. Aynı zamanda bu bulgular infeksiyona spesifik olmayıp nadiren infeksiyon dışı durumlarda da görülebilir.

Sintigrafi nadiren erken dönem infeksiyonlarda yol göstericidir. Periprostetik kemik iyileşmesine bağlı olarak cerrahiye takiben 12 aya kadar sintigrafi yalancı pozitif sonuçlar verebilir.

Ek olarak teknesyum-kolloid sintigrafisi aseptik gevşeme durumunda da yalancı pozitif sonuç verebilir. Kalça artroplastisi revizyonu yapılmış 144 hastayı inceleyen bir çalışmada kemik galyum görüntülemelerinin kalça eklem aspirasyonundan üstün bir yönü bulunamamıştır (76).

Eklem aspirasyon incelemesinin duyarlılığı %57 özgüllüğü %97, görüntülemenin duyarlılığı %38 özgüllüğü %100 olarak bulunmuştur.

Sintigrafik görüntülemenin negatif prediktif değeri, pozitif prediktif değerinden daha yüksektir. Sintigrafi sonucunda infeksiyon görülmemesi infeksiyon varlığına karşı bir kanıt olarak gösterilebilir.

Ancak klinik ve laboratuvarla uyumsuz, infeksiyon düşündürür görüntüler tek basına protez eklem infeksiyonu tanısı koydurmaz.

Pozitron Emisyon Tomografi (FDG-PET) protez yerleştirildikten sonraki ilk bir yılda postoperatif inflamasyona bağlı olarak yanlış pozitif sonuçlar verebildiği için infeksiyon tanısı koymak için önerilmemektedir (77). Protez eklem infeksiyonu şüphesi olan hastalarda PET görüntülemelerinin diagnostik yerini inceleyen 11 çalışmayı içeren bir sistematik bir çalışmada FDG-PET duyarlılığı %82 özgüllüğü %86 olarak hesaplanmıştır (78). PET incelemesinin protez eklem infeksiyonu kriterlerini gösteren total kalça protezi infeksiyonlarını gösterme oranının daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Metalik implantların görüntü artefaktı oluşturması nedeniyle bilgisayarlı tomografinin protez eklem infeksiyonu tanısında kullanımı sınırlıdır. MR görüntülemeleri ise ancak protez materyalinin MR uyumlu olması (titanium ve tantalum gibi) şartıyla kullanılabilir. Bazı MR cihazlarının metal baskılayıcı özellikleri daha yüksek rezolüsyon sağlayarak protezdeki zayıflamanın infeksiyöz ya da non-infeksiyöz olduğunu ortaya koymada daha başarılıdır.

### 2.6.2 Laboratuvar İncelemeleri

Lökosit sayısı zayıf duyarlılık ve düşük prediktif değeri nedeniyle tanı koymada yardımcı değildir. Sedimentasyon hızı ve CRP değerleri ise protez eklem infeksiyonu tanısı koymada yararlıdır. Her iki testin de duyarlılığı yüksektir, ancak özgül değillerdir.  $ESR \geq 30$  mm/saat veya  $CRP \geq 10$  mg/L değerlerinin tanı koymada duyarlılığı sırayla %91 ve %97; özgüllüğü %70 ve %78 olarak belirlenmiştir. Her iki testin de negatif prediktif değerleri %96'dır (79). Bu testlerin duyarlılığı düşük virulanslı *Cutibacterium acnes* gibi bakterilerin infeksiyonlarında duyarlılığı daha düşüktür (80,81).

Prokalsitonin (PCT) septik veya aseptik protez ayrışması arasındaki ayrımı belirlemede yararlı bulunmamıştır. Ek olarak post operatif PCT seviyeleri sepsiste olmayan protez infeksiyonu gelişmiş hastalarda nadiren yüksek saptanmıştır (82,83).

IL-6, operasyon sonrası erken dönemde infeksiyonu belirlemede ve tedavi yanıtını izlemekte kullanılabilir. Protez infeksiyonlarının tanısında 12 pg/ml eşik değer oldukça duyarlıdır (infeksiyon nedeniyle revizyon artroplastisi yapılan hastalarla, aseptik nedenlerle yapılanlar karşılaştırıldığında  $p < 0.0001$  olarak saptanmıştır). IL-6 seviyelerinin ölçümünün protez infeksiyonu tanısında CRP'den daha doğru sonuçlar verdiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (84,85).

### 2.6.3 Sinovyal Sıvı Analizi

Cerrahi öncesi eklem sıvısı aspire edilerek hücre sayımı, Gram boyama ve kültür yapılmalıdır. Sinovyal sıvıda hücre sayısı normalde  $200/mm^3$  altında, septik artritte  $50.000/mm^3$  (%90 ve üzeri nötrofil) üzerindedir. Sinovyal sıvıdaki lökosit sayısının protez eklem infeksiyonlarında doğal eklem septik artritlerindeki kadar yüksek olması şartı gerekli değildir. Çeşitli çalışmalarda belirlenen *cut-off* değerlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü %90 gibi oldukça yüksektir. Trampuz ve ark. tarafından

periprostetik diz eklem infeksiyonu gösteren optimal sinovyal sıvı lökosit sayısı  $>1700/\mu\text{L}$  veya nötrofil oranının en az %65 olması ya da her iki koşulun birlikte belirlenmesi olarak gösterilmiştir (86).

Özellikle kültür negatif infeksiyonlarda lökosit sayısı ve nötrofil oranı anahtar rol oynamaktadır. Cerrahi öncesinde aspirasyonla alınan sinovyal sıvının Gram boyaması ve kültürü, revizyon cerrahisi öncesi tedaviye başlamada ya da operasyon sırasında uygulanacak antibiyotik emdirilmiş çimentoya eklenecek uygun antibiyotiği seçmede önemlidir. Fakat *low-grade* infeksiyonlarda, öncesinde antibiyotik kullanılmışsa ya da zor üreyen bakterilerin etken olduğu durumlar göz önüne alındığında başarısı değişkendir (%45-100). Ayrıca fistülle deri ve infeksiyon bölgesi arasında bağlantı varsa, infeksiyon etkeni olmadığı halde kültürde deri florası bakterileri üreyebilir. Aspirasyonun sağlam deri ve deri altı dokulardan geçilerek eklemde yapılması uygundur. İntraoperatif örnek alınırken de fistül boyunca kolonizasyon riski olan bölgeden örnek almaktan kaçınılması gerekir.

#### **2.6.4 Sinovyal Sıvı Kültürü**

Sinovyal sıvı kültürleri, yaklaşık %85'lik bir orta duyarlılığa, ancak %95'in üzerinde mükemmel bir özgüllüğe sahiptir (87). Bununla birlikte, yayınlarda belirtilen kültürlerin ponksiyon, artroskopi veya açık cerrahi ile elde edilip edilmediği belirtilmemektedir. Kültürde üreme olmaması protez eklem infeksiyonunu dışlatmaz. PCR kullanılarak alınan örneklerde etkenin saptanma olasılığı artırılabilir. Sinovyal sıvı örneklerinin kan kültürü şişelerine ekilmesi de yine üreme olasılığını arttırmaktadır. *Cutibacterium acnes* üremesi için anaerob koşullar sağlanmalıdır ve en az 14 gün inkübasyonda tutulmalıdır (88,89).

#### **2.6.5 İntraoperatif Alınan Örneklerin Mikrobiyolojik ve Histopatolojik İncelenmesi**

Eküvyonla alınan sürüntü kültürlerinin duyarlılığı net bir şekilde periprostetik doku ve sinovyal sıvı kültürlerinden düşük olduğundan önerilmemektedir. Periprostetik doku veya sinovyal sıvının kültürünün yapılması en doğru, en yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip yöntem olarak görülmektedir. Protetik eklem infeksiyonu tanısı koymak için en az 3; optimal olarak 6 veya daha fazla örnek alınması önerilmektedir. Antibiyotik alan hastalarda kültürde üreme olasılığını arttırmak için antibiyoterapinin en az 15 gün önce kesilmesi önerilmektedir. Standart yöntemlere ek olarak zenginleştirilmiş besiyerlerinin kullanılmasının tanısal duyarlılığı arttırdığı gösterilmiştir (90).

Kültür sonuçlarında düşük patojenitesi olan bakterilerden biri belirlenirse (*S. epidermidis*, *Corynebacterium* spp., *Cutibacterium* spp. veya *Bacillus* spp.) kontaminasyona bağlı yanlış pozitif sonuçları dışlamak için mikrobiyolojik tanıyı doğrulamak adına tekrar örnek alınarak kültürün tekrarlanması önerilir.

Sinüs traktı varlığında drenaj materyali kültüre gönderildiğinde deri florasıyla kontamine olabileceğinden kültür sonuçlarının diğer bulgularla uyumlu olması gerekmektedir.

Yalancı-negatif kültür sonuçları önceki antibiyotik tedavisi, az sayıda mikroorganizma, uygun olmayan bir kültür ortamı, müşkülpesent bakterilerle gelişen infeksiyon ve örneğin klinik mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilmesinin geciktirilmesi gibi nedenlerden kaynaklanabilir.

Özellikle geç başlangıçlı protez eklem infeksiyonu şüphesi durumunda uzamış bakteriyel kültür inkübasyonu (2 haftaya kadar) faydalı olabilir. Bu yöntem multipl cerrahi örneğin incelenmesini ve histopatolojik yöntemlerle kontaminan bakterilerin patojenlerden ayrılmasını gerektirir. Bu yöntem 284 geç başlangıçlı kalça veya diz protez infeksiyon şüphesi olan hastada uygulanmış; inkübasyonun 7. gününde infekte olguların %74'ü tespit edilmiş, olguların %26'sında ise 7 günden uzun inkübasyon sonrasında infeksiyon ortaya çıkmıştır. 7 günden uzun inkübasyon sonrasında belirlenen baskın patojenler *Cutibacterium* spp., korineform bakteriler ve *Peptostreptococcus* türleriydi (89).

### **2.6.6 Histopatolojik İnceleme**

İntraoperatif frozen örneklerinde her alanda 5 nötrofil olmasının infeksiyon varlığı için duyarlılığı %80, özgüllüğü %90; her alanda 10 nötrofil olmasının duyarlılığı %80, özgüllüğü %99 olarak bildirilmektedir. Ortalama sayı için en fazla inflamasyon olan bölgedeki en az 10 alan incelenmelidir. Bu yöntemin en önemli avantajı, örneklerde bakteri üremese de histopatolojik olarak inflamatuvar hücrelerin varlığının akut infeksiyon açısından pozitif prediktif değere sahip olmasıdır (91).

### **2.6.7 Sonifikasyon**

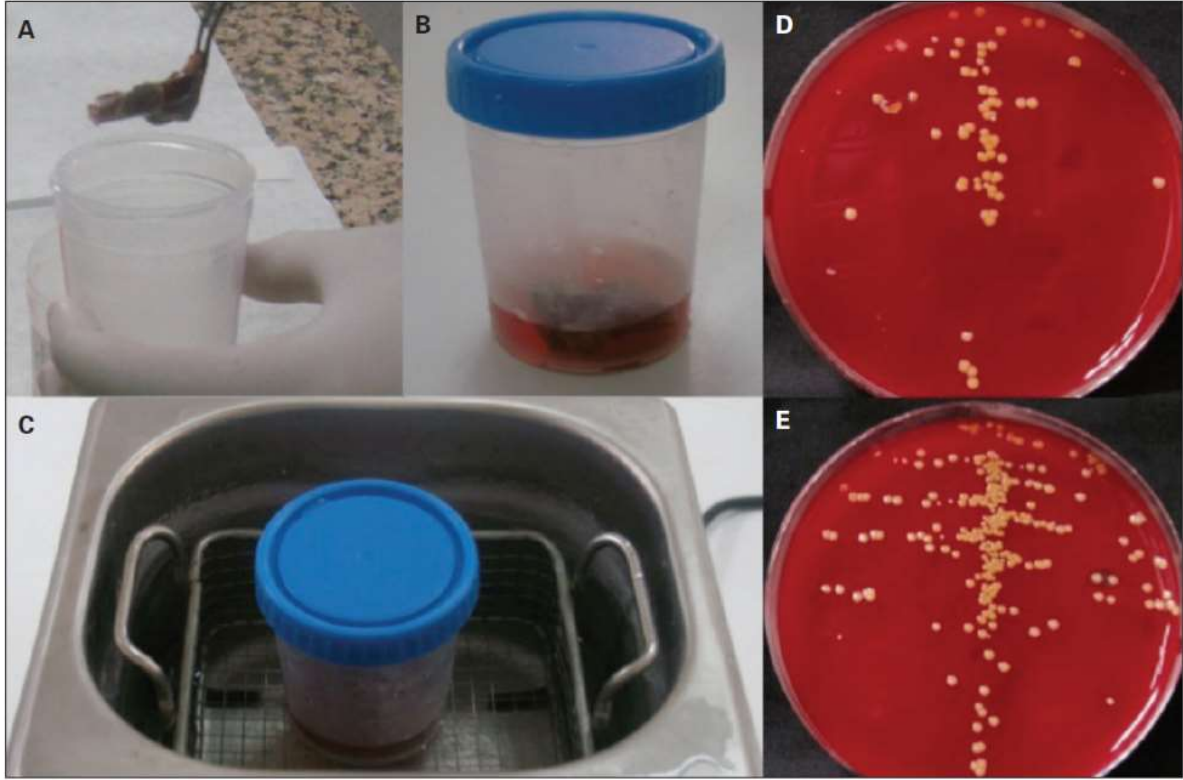
Biyofilm oluşumu nedeniyle, biyofilm içindeki bakterilerin izole edilememe riski vardır. Dezenfeksiyon ve sterilizasyon öncesinde cerrahi malzemenin üzerindeki biyofilm tabakanın uzaklaştırılması için ultrasonik dalgaların kullanılması bilinen bir yöntemdir. Bu işlem sırasında ortamdaki bakterilerin canlılığını koruduğu gösterilmiştir. Bu mantıkla ultrasonik dalgalarla (sonikasyon) infekte materyallerin üzerlerindeki biyofilm tabakasının parçalanması ve açığa çıkan bakterilerin kültürde üretilmesi yeni bir yaklaşımdır. Sonikasyon uygulaması, kültür metodunun duyarlılığını ve özgüllüğünü artırmaktadır. Trampuz ve arkadaşları'nın kalça ve diz eklem protez infeksiyonlarının tanısında sonikasyonu değerlendirdiği çalışmada, rutin kültür yöntemlerinin duyarlılığı %60.8, sonikasyonun duyarlılığı %78.5 ( $p<0.001$ ), özgüllüğü sırasıyla %99.2 ve %98.8 olarak saptanmıştır (92).

Farklı implantlarla yapılan pek çok çalışma özellikle duyarlılığın artması yönünden bu verileri desteklemektedir. İşlem için gerekli olan malzemeler  $40\pm 2$  kHz dalga boyu yayan ultrasonik yıkama cihazı, 50 mL kapasitesi olan steril, ağzı kilitli plastik kap, fosfat tamponu veya Ringer solüsyonudur.

Revizyon cerrahisi sırasında çıkartılan, uzunluğu 10 cm'yi geçmeyen kemik veya protez parçası plastik kap içine konulur ve üzerine 5 mL fosfat tamponu eklenir. Otuz saniye vortekslelendikten sonra steril kap içindeki materyalin kapağına kadar su bulunan cihazın içine yerleştirilir ve 40 kHz dalga boyunda 5 dakika sonikasyona maruz bırakılır. İşlem sonrası kap içindeki sıvıdan 100 µL alınarak standart besiyerlerine ekim yapılır. 24-48 saatlik inkübasyonu takiben üreyen koloni sayısı 10 ile

çarpılarak *cfu* cinsinden sonuç verilir (93,94). Yapılan işlemde eğer plastik torba kullanılırsa, ufak yırtılmalar meydana gelebilir ve içine ortamdan su kaçarak kontaminasyona neden olabilir. Bu nedenle daha sert yapıya sahip olan steril plastik kap kullanılması önerilmektedir (95).

### Resim 1. Sonikasyon Yönteminin Yapılışı (93)



Resim 1. Sonikasyon yöntemi. A. Sonikasyon uygulanacak kemik veya implant aseptik şartlarda çıkarılır. B. Steril plastik kaba konulur. C. 5 ml fosfat tamponu içinde 5 dakika 40±2 kHz dalga boyunda sonikasyona maruz bırakılır. D-E. Sonikasyon öncesi ve sonrası kap içinden yapılan ekimlerde üreyen koloni sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (22).

#### 2.6.8 $\alpha$ -Defensin Testi

Eklem sıvısında  $\alpha$ -Defensin belirleyen kantitatif bir immünoassay testi ticari olarak kullanımdadır (Synovasure; CD Diagnostics, Claymont, DE).  $\alpha$ -Defensin inflamasyona yanıt olarak nötrofillerden ve NK hücrelerinden salınan bir antimikrobik peptittir. Bu maddenin tespitinin protez eklem infeksiyonu tanısında faydası olduğu gösterilmiştir (96,97,98). Bu test daha önceki antibiyotik kullanımından etkilenmemektedir, ancak metalloz durumunda yalancı pozitiflikler görülmektedir (99,100).

İntraoperatif olarak lökosit esteraz tespiti yapabilecek olan bir strip testi de kullanımdadır, ancak bu test kanlı materyallerde yanlış pozitiflikler vermesi nedeniyle düşük duyarlılığa sahiptir (101).

#### 2.6.9 Moleküler Testler

Sinovyal sıvı, periprostetik doku örnekleri, çıkarılan protezlerden sonikasyon sonucu elde edilen sıvı veya bunların modüler kısımlarındaki bakterileri belirlemek için moleküler yöntemler

kullanılmıştır. Farklı teknikler olarak ya *long-range* PCR ya da spesifik multipleks PCR kullanılmıştır (102,103).

Daha önce antibiyotik almış hastalarda, *long range* PCR'ın duyarlılığı kültürden daha yüksektir, ancak yine de sadece %70 kadardır (104). Ayrıca, bakterinin metisilin direnci için *mecA* geni ve rifampisin direnci için *rpoB* geni gibi birkaç istisna haricinde antibiyotik duyarlılığı hakkında bilgi vermez. Bu nedenle esas olarak PCR yöntemi antibiyotiklerle tedavi gören hastalarda geleneksel kültürler ile kombinasyon halinde yararlıdır. Spesifik PCR primerlerinin kullanılması, tanımlanan bakterileri tespit etmek için potansiyel olarak daha hassastır. Piyasada bulunan real-time multipleks PCR (SeptiFast, LightCycler; Roche Diagnostics, Indianapolis, IN) yöntemi protez eklem infeksiyonu olan hastalardan alınan cihazlardan sonikasyonla elde edilen sıvıdaki mikrobiyal DNA'nın saptanması için kullanıldığı çalışmada, multipleks PCR'nin duyarlılığı konvansiyonel kültürden önemli ölçüde daha iyi değildi (105). Temel problem, bu yöntemde kullanılan primerlerin *Cutibacterium acnes* gibi önemli düşük virulanslı patojenleri içermemesiydi. Sonuç olarak, protez eklem infeksiyonlarının moleküler tanımlarını geliştirmek için bir sonraki adım, klinik olarak ilgili tüm bakterileri içeren bir multipleks PCR kullanımıdır.

## 2.7 Ayırıcı Tanılar

Protez eklem infeksiyonları mekanik ve aseptik problemlerden ayırt edilmelidir.

- Aseptik gevşeme:

Protez gevşemesi, protez bileşenlerinin aşınmasından kaynaklanır. Erken başlangıçlı ve sebat eden eklem ağrısı infeksiyonu düşündürürken; mekanik gevşeme, genellikle eklem hareketi ve ağrıya neden olur. Aseptik gevşeme, eklem sıvısı aspirasyonu ile protez infeksiyonundan ayırt edilir.

- Dislokasyon:

Dislokasyon, protezin pozisyonunu zorlayan bir yaralanmadır. Klinik bulgular ağrıyı, eklemi hareket ettirmede zorluk ve eklem bölgesinin deformitesini içerir. Dislokasyon varlığı radyografik olarak belirlenir.

- Gut:

Gut (monosodyum urat kristallerinin eklem aralığına çökmesi hastalığı) şiddetli ağrı, kızarıklık, ödem ve sıcaklık ile karakterizedir. Tanı sinovyal sıvıda ürik asit kristallerinin gösterilmesiyle konur.

- Hemartroz:

Hemartroz travmatik veya travmatik olmayan nedenlere bağlı eklem içine kanamadır. Ağrı, şişlik, sıcaklık ve hareket kısıtlılığıyla karakterizedir. Teşhis eklem aspirasyonu ile konulur.

- Osteoliz :

Osteoliz, prostetik bileşenlerin aşınmasına bağlı partikül debrisine biyolojik bir yanıt olarak kemik rezorpsiyonunu ifade eder. Ağrı, metalik kalıntılara reaktif bir sinovit sonucu da ortaya çıkabilir. Tanı radyografik olarak konulur.

## 2.8 Tedavi

İlk tedavi girişimi ile kür sağlanması önemlidir; çünkü her tedavi başarısızlığında doku hasarı artar ve fonksiyonel bütünlük bozulur. Gecikmiş mobilizasyon kas gücü kaybı ve tromboembolizm olasılığını artırır. Bu nedenle, uzman merkezlere erken başvuru tavsiye edilir. Kural olarak, tedaviye başlamadan önce, küratif bir tedavi mi yoksa palyatif bir yaklaşımın mı planlanacağını açık olması gerekir. Kür, infeksiyonun tamamen ortadan kaldırılmasıyla uzun süreli ağrısız bir fonksiyonel eklem sağlanması olarak tanımlanır. Bu, hem uygun bir cerrahi prosedür hem de uzun süreli antimikrobik tedavinin bir kombinasyonunu gerektirir. Aksine, palyatif tedavi, infeksiyonun ve dolayısıyla semptomların baskılanmasına yöneliktir. Bazı özel durumlarda ömür boyu baskılayıcı antimikrobik tedavi gerekebilir, çünkü tedavi şansı minimumdur.

Başarılı bir tedavinin temel noktası erken tanı konulmasıdır. Erken tanı koymak daha az invazif girişim yapılmasına olanak sağlar. Erken tanı için infeksiyondan yüksek şüphe duyulması gerekir ve kesin tanı olmadan empirik antibiyoterapiden kaçınılmalıdır.

Geleneksel standart tedavi, tüm nekrotik dokunun titizlikle çıkarılması, eklem aralığının kemik çimentosu ile doldurulması ve protez çıkarıldıktan sonraki dönemde uzun bir antibiyotik kombinasyonu ile yeni bir protezin tekrar takıldığı iki aşamalı bir değişim yöntemini içermektedir (106).

İnfeksiyonu tedavi edecek en minimal invazif cerrahi tedaviyi seçmek en rasyonel yaklaşımdır. Farklı cerrahi prosedürleri karşılaştıran kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler olmadığından tedavi konseptleri farklı merkezler arasında değişmektedir. Amerika İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) kılavuzlarındaki öneriler bu nedenle olgu serilerine ve uzman görüşlerine dayanmaktadır. Her cerrahi prosedürün başarılı bir şekilde kullanılmasının ön koşulları göz önüne alındığında, tüm cerrahi girişimler hastaların %80'inden fazlasında olumlu bir sonuç verir (107).

Herhangi bir cerrahi müdahale olmadan yapılan antimikrobik tedavi küratif değil, sadece baskılayıcıdır. Dört farklı küratif tedavi seçeneği vardır; implantı çıkarmaksızın debridman yapılması, tek aşamalı revizyon, iki aşamalı revizyon ve protezin tamamen çıkarılarak, artrodez yapılmasıdır.

1969-1995 yılları arasında romatoid artrit hastalarında tedavi edilen ve tedavi başarısızlığı gelişmiş 200 protez infeksiyonu olgusunu değerlendiren retrospektif bir çalışma yapılmış ve çok değişkenli analizlerde tedavi başarısızlığını etkileyen tek değişkenin cerrahi yöntem olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmaya göre iki aşamalı revizyon cerrahisi yapılan hastalarda tedavi başarısı %79, protez çıkarılmadan izlenen hastalarda tedavi başarısı %32 ve protezin tamamen çıkarıldığı hastalarda tedavi başarısı %61 olarak bulunmuş (108).

Özel durumlarda, artrodez veya amputasyon gerekebilir. Farklı uzmanlık merkezleri arasında bazı tartışmalar vardır:

(1) Amerika Birleşik Devletleri'nde tek aşamalı revizyon nadiren yapılır, ancak Avrupa'nın çoğu merkezinde siktir.

(2) İki aşamalı revizyon durumunda, kısa aralıklı yaklaşım sadece az miktarda merkez tarafından kullanılır

(3) Bazı merkezler, küratif yaklaşıma rağmen, infeksiyonun tedavi edilemeyeceği konusundaki küçük belirsizliği göz önünde bulundurarak süpresif antimikrobik tedaviye devam etmektedir (109).

Şekil 2, birkaç değişkene dayalı olarak en uygun cerrahi müdahaleyi seçmeyi sağlayan bir tedavi algoritmasını göstermektedir. Geleneksel cerrahi yaklaşım, iki aşamalı protez değişimiyle birlikte uygun antimikrobik tedavidir (110).

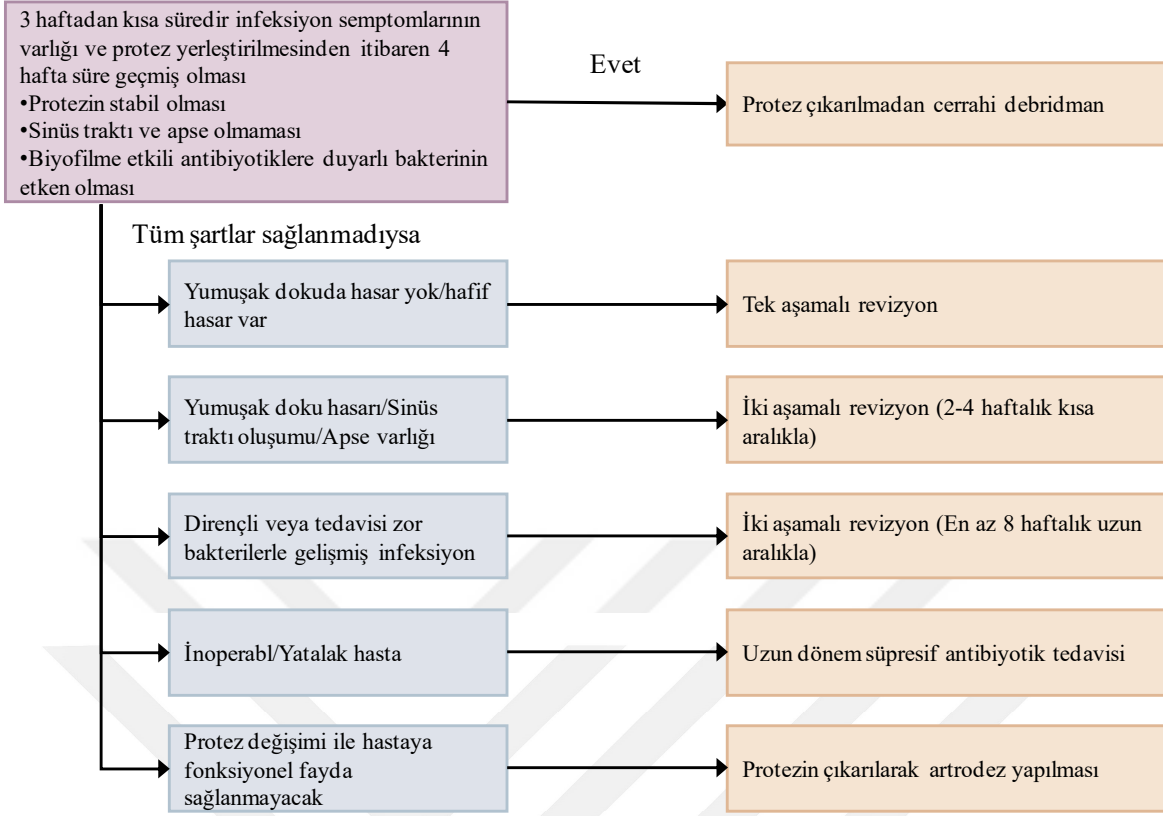
İki aşamalı revizyonda, protez yerleştirme öncesinde antibiyoterapinin başlanması, sonraki iki haftalık antibiyotiksiz dönemde infeksiyon bulgularının olmaması durumunda son aşamaya geçilmesi gerekir. Bu nedenle zaman alıcı ve sonuçta fonksiyonel yeteneğin her zaman tam kazanılmadığı bir yaklaşımdır. Burada hasta seçimi çok önemlidir. İki aşamalı revizyon yapılan 152 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada 5 yıllık izlemde tedavi başarısı %83 olarak belirlenmiş olup bu başarı oranının revizyon gereksinimi olduğunda düştüğü belirtilmiştir (108). Genelde tek veya iki aşamalı girişimlerin başarısı benzer (sırasıyla %88 ve %85) gibi görülmele birlikte iki yöntemin karşılaştırıldığı bir seride tek aşamalı uygulamaların uygulandığı hastaların düşük ve orta derecede infeksiyonu olanlardan seçildiği ve bu seride metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA)'un etken olma oranının %24 olduğu ve bu durumun yanıtıcı olabileceği belirtilmiştir (111). İki aşamalı yaklaşımlarda çalışmaya dahil edilen olgular, yumuşak doku infeksiyonlarının şiddetli olduğu, fistül ağzı olan ve MRSA'nın %68 oranında etken olduğu olgulardır (111).

Hangi tedavi seçeneğine karar verilirse verilsin, agresif bir debridman, eğer yabancı cisim tekrar konulacak olursa ölü boşluk bırakılmadan iyi bir fiksasyon, mikrokoloni kontaminasyonlarını ve sonrasında yüzeyler üzerinde biyofilm oluşmasını engelleyecektir.

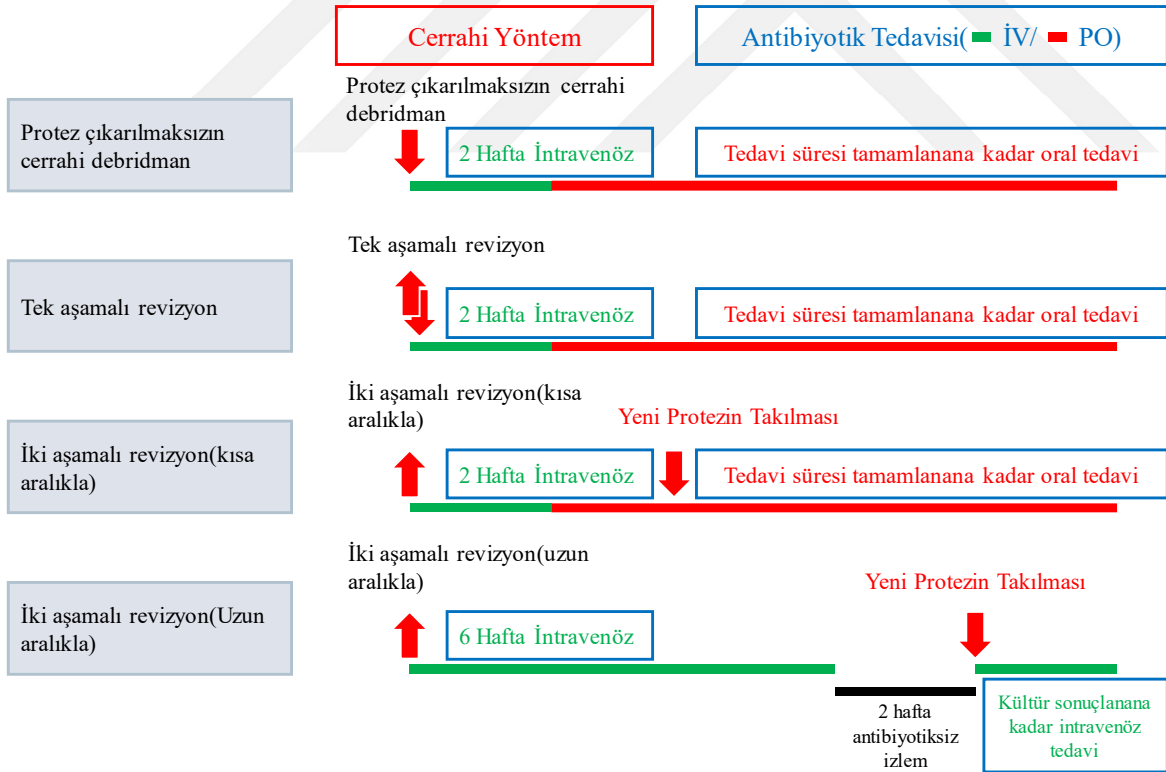
Cerrahinin başarısını artıran diğer bir etken, antibiyotikli çimento kullanımınıdır (tedavi başarısı antibiyotiksiz çimento kullanılmayanlarda %86; antibiyotikli çimento kullanılanlarda %93) (112,113). Fakat kullanılan çimentonun biyofilm oluşması için uygun bir yüzey olduğu da unutulmamalıdır (112). Yabancı cisim varlığı devam ettiği sürece agresif tedavi yaklaşımlarına rağmen klinik semptomlar tekrarlayabilir. Cerrahinin kontrindike olduğu durumlarda fonksiyonel protez gerekli değilse (yatağa bağımlı hastalar) veya ikinci aşama cerrahiye reddeden olgularda protez çıkarılır. Kalıcı protezlerin aksine implantla kırık fiksasyonu yapılmasında primer amaç, kırığın birleşmesidir. Bu nedenle implant infeksiyonlarında bakterinin tamamen eradikasyonu her zaman gerekli olmayabilir. Kolonize implant, kemik iyileşmesi tamamlanır tamamlanmaz çıkarılır ve riskin ortadan kalkmasıyla antibiyoterapi çok daha başarılı olur.

## Hasta Özellikleri

## Cerrahi Uygulama



Şekil 2. Hasta Özelliklerine Göre Cerrahi Tedavi Algoritması (114)



Şekil 3. Protez İnfeksiyonlarının Cerrahi ve Antibiyotik Tedavisi (25)

### **2.8.1 İmplant Çıkarılmadan Debridman/Hayat Boyu Süpresyon Tedavisi**

Eklemin fonksiyon kazanmasının önemli olmadığı, yatağa bağımlı ve sürekli bakım isteyen hastalarda ve cerrahi reddeden veya anestezi alması kontraindike hastalarda cerrahi girişim yapılmaksızın uygulanan bir yaklaşımdır. Klinik tablo kontrol altına alınabilir; fakat infeksiyon sıklıkla eradike edilemez ve klinik semptomlar antibiyotik kesildikten sonra %80'in üstünde tekrarlar (114). Protez çıkarılmadan yapılan debridmanın avantajları ise minimal invazif cerrahi ve hızlı rehabilitasyondur.

Protezin yerinde kalıp debridman yapılması belli hasta gruplarında seçilir. Üç haftadan daha kısa süreli semptomları olan, implantı stabil, yumuşak dokuda infeksiyon bulgusu olmayanlarda ya da sınırlı infeksiyon bulguları varlığında (fistül ve apsesi olmayanlar) ve biyofilm üretmeyen bakteriler etkense veya etken bakteriye karşı etkin uygun antibiyotik seçeneği varsa tercih edilmelidir (114,115). Bu koşulların hepsi mevcutsa bu yaklaşımın başarı oranı %50-70'tir. Tedavi başarısızlığına etki eden risk faktörleri semptomların başlangıcından bu yana geçen süre (sekiz günden uzun) ve fistül olmasıdır. Gecikmiş olgularda (üç aydan beri devam eden) protezin çıkarıldığı tedavi seçenekleri önerilmelidir.

### **2.8.2 Tek Aşamalı Revizyon**

Aynı seansta eski implantın çıkarılıp gerekli debridman yapıldıktan sonra yenisinin yerleştirilmesidir. Bu yaklaşım komşu yumuşak dokuların durumu iyiye, fistül yoksa, etken tedavisi zor bir bakteri değilse, hastanın ciddi bir komorbiditesi yoksa düşünülmelidir. Başarı oranı antibiyotikli çimento-boncuk uygulanmamışsa %55-60, uygulanmışsa %80-85'tir (115,116). Hasta ikinci bir cerrahi prosedüre maruz kalmaz; daha kısa süreli hastane yatışı sağlanır ve tedavi maliyeti düşürülür. Gentamisin, vankomisin ve teikoplanin çimento içerisine en sık eklenen antibiyotiklerdir (116). Kemik çimentosunun hazırlık aşamasında toz ve sıvı komponentleri karıştırılırken yüksek ısı oluşturması nedeniyle antibiyotiğin bu ısıda stabil kalması, çimentoya iyi bağlanması ve çimentonun mekanik özelliklerinin bozulmasına (kolay kırılabilirlik gibi) neden olmaması gerekir (115). Antibiyotikli çimentonun kullanılması orta şiddette infeksiyonda tek aşamalı revizyona izin verir. Periprotetik kalça infeksiyonlarının olduğu bir prospektif kohort çalışmasında, tedavi karar ağacı olarak ifade edilen bir şema belirlenmiştir.

Bu şemada, tek aşamalı değişim tercihi şu şekilde sıralanmıştır:

- Çok yüksek operasyon riski yoksa,
- Semptomlar iki haftadan az, implantasyon bir aydan kısa sürede yapılmış ve protez stabil değil ise,
- Şiddetli kemik kaybı yoksa ve infeksiyonun tekrarlama riskli çok yüksek değilse,
- Kemik grefti ihtiyacı yok ise ya da operasyon öncesi kültürlerde bakteri üretilmediyse, tek aşamalı değişim artroplastisi uygulanabilir (116).

Bu uygulama iki aşamalı prosedürden daha az fonksiyon kaybı ve daha az riske maruz kalma açısından avantajlı, fakat infeksiyon kontrolünde daha başarısızdır.

### 2.8.3 İki Aşamalı Revizyon

Bu yöntemde, yeni bir cihazın yeniden yerleştirilmesinden önce tüm nekrotik doku, kemik çimentosu ve implantın tamamen çıkarılmasıyla başlar, yeni bir protez takılması ikinci bir müdahalede gerçekleştirilir. Tüm yabancı maddelerin uzaklaştırılmasından sonra, bir miktar stabilite elde etmek, bir miktar hareketliliğe izin vermek, eklem aralığının daralmasını önlemek ve yüksek bir lokal antibiyotik konsantrasyonuna sahip olmak için tipik olarak PMMA (polimetilmetakrilat) gibi bir antibiyotik emdirilmiş *spacer* yerleştirilir. Bununla birlikte, *spacer*'lara konulması gereken antibiyotik miktarı kontrollü ve karşılaştırmalı çalışmalarla hiçbir zaman gösterilmemiştir. İlginçtir ki, *spacer*'daki (örneğin, metisiline dirençli *S. aureus* [MRSA] gentamisine dirençli) antibiyotiğe dirençli bir bakteriyle infekte hastalarda, tedavi sonucuyla ilgili ölçülebilir bir dezavantaj bulunmamaktadır (117).

İki aşamalı değişimin avantajı, yeni protezin implantasyonundan önce tüm infekte materyali çıkarmak için bir fırsat olmasıdır. Dezavantajı, iki cerrahi müdahale gerekliliği, uzun süreli immobiliteye ve hastaların hareket özgürlüğünü suboptimal sağlayan *spacer* ile yaşamına devam etmesidir.

Tedavisi zor etkenlerle infeksiyon, fistül, geniş yumuşak doku tutulumu, apse varlığı ve iyi kemik rezervinin olmaması gibi durumlarda uygulanır. Başarı oranı antibiyotikli çimento kullanılmazsa %71-85, kullanılırsa %88-93'tür (118). Fakat zahmetli, maliyeti yüksek iki cerrahi girişim geçirmesi nedeniyle hasta morbidite ve mortalitesinin yüksek olduğu bir yaklaşımdır. İki prosedür arasında geçen süre bakterinin tedavi süresine göre belirlenir. Etken zor tedavi edilen bir bakteri değilse 2-4 hafta gibi kısa süreli antibiyotik verilir ve geçici bir süre antimikrobik emdirilmiş kemik çimentosuyla stabilite sağlanır veya ekstremiten uzunluğunu korumak için eksternal fiksator kullanılır. Eğer tedavisi zor bir bakteriyse (MRSA, *P. aeruginosa*, çok ilaca dirençli Gram-negatif çomaklar, enterokok veya mantar gibi) sekiz hafta gibi daha uzun süreli antibiyotik uygulanması gerekir ve yabancı cisim varlığını ortadan kaldırmak için çimento kullanılmaması tedavi başarısını arttıracaktır (118). İkinci cerrahi aşamada alınacak örneklerde üremeyi baskılamamak için antibiyotik tedavisi reimplantasyondan iki hafta önce kesilir. Mikrobiyolojik inceleme için operasyon bölgesinden en az üç doku örneği alınmalıdır. Revizyon cerrahisinde perioperatif profilaksi, örnekler alınmadan başlanmamalıdır. Reimplantasyon sonrası tedavi tekrar başlanır ve eğer kültür sonuçları negatif olursa tedavi kesilir. Aksi halde kalça için üç ay, diz için altı ay tedaviye devam edilir (116).

### 2.8.4 Artrodez

Protez eklem çıkarıldıktan sonra eklem dondurulması işlemidir. Antibiyotik direnci yüksek patojen, ekstensör mekanizmanın destrüksiyonu ve tek eklem hastalığında uygulanabilir. İnfeksiyonla mücadelede başarı oranı %56-81'dir (114). Ağrılı eklem rahatlatılması ve fonksiyon kazanması açısından kötü bir yaklaşımdır.

### 2.8.5 Amputasyon

Hayatı tehdit eden infeksiyon, ciddi yumuşak doku ve kemik stoğu kaybı, vasküler yaralanma, ciddi dolaşım bozukluğu, multipl revizyon yapılmasına rağmen infeksiyonun kontrol altına alınamaması gibi durumlarda indikasyonu vardır. Tüm primer diz artroplastilerinin %0.02-0.18'inde, infekte diz operasyonlarının %6'sında bu tedavi seçeneği uygulanmak zorunda kalınabilir (114).

### 2.8.6 Antibiyoterapi

Protez infeksiyonlarının tedavisi uygun cerrahi ve uzun süreli antibiyotik tedavisini gerektirir. Antibiyotik seçimi infeksiyonun süresi, patogenezi, implantın stabilitesi, patojenin duyarlılığı ve çevre yumuşak dokunun durumuna bağlıdır. Antibiyogram sonucuna göre  $\beta$ -laktam veya glikopeptid bir antibiyotik rifampisinle kombinasyon şeklinde kullanılabilir. Kinolon, klindamisin, trimetoprim-sülfametoksazol tedavide tercih edilebilir. Antibiyotik seçiminde kritik noktayı, etken ve duyarlılığı oluşturur.

Antibiyotik seçiminin kültür sonucu ve antibiyogram duyarlılığına göre düzenlenmesi yapılması önerilmektedir. Bununla birlikte septik hastalarda ve kültür sonuçlanana kadar genel durumunun bozulacağı öngörülen hastalarda empirik tedavi verilebilir. Böyle olgularda antibiyotik seçimi yapılırken metisiline dirençli stafilokok ve aerop Gram-negatif çomaklar kapsanmalıdır. Vankomisin 3. ya da 4. kuşak bir sefalosporinle kombinasyonu bu hastalarda uygun bir tedavi olacaktır.

Protezi yerinde bırakılacak hastalarda tedavi süresi, kalça protezi için üç ay, diz protezi için altı aydır. Reimplantasyon yapılmadan en az iki hafta önce antibiyotikler kesilmelidir. Tedavi ilk 2-4 hafta parenteral, sonra oral olarak planlanabilir. Pre-peri-post-operatif örneklerde üreme yoksa tüm tedavi süresi altı haftaya tamamlanır (119). Perioperatif olarak alınan kültürde üreme devam ediyorsa tedavi, diz için altı ay, kalça için üç ay olarak belirlenmelidir.

Metisiline duyarlı *S. aureus*'un (MSSA) etken olduğu infeksiyonlarda kullanılabilen parenteral antibiyotikler nafsilin, oksasilin ve sefazolindir. Ancak ülkemizde nafsilin ve oksasilin bulunmamaktadır. Retrospektif çalışma verileri incelendiğinde seftriaksonun da protez infeksiyonu tedavisinde diğer anti-stafilokokal  $\beta$ -laktamlar kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Beta laktam alerjisi olan hastalarda vankomisin tedavisi de kullanılabilir. Metisiline dirençli *S. aureus* tedavisinde vankomisin kullanılmaktadır.

Rifampisin implant varlığında iyi bir seçenek olmakla birlikte implant olmadığında kullanımı tartışmalıdır. Etkinliği en iyi stafilokoksik protez infeksiyonlarında tanımlanmıştır. Rifampisin duyarlı stafilokokların oluşturduğu biyofilm üzerinde mükemmel etkinliği vardır. Bu in vitro, hayvan modellerinde ve çeşitli klinik çalışmalarda kanıtlanmıştır (120,121,122,123). Rifampisin, direncin önlenmesi için her zaman başka bir antibiyotikle kombine edilmelidir; kinolonlar kombinasyon için ilk tercihlerdir (25,26,122). Rifampisin özenli ve dikkatli kullanımı direnç riskini azaltır.

Kinolonlar iyi biyoyararlanımları, aktivite ve güvenilirliği nedeniyle idealdir; ancak MRSA'nın etken olduğu durumlarda etkin değildirler.

MRSA infeksiyonlarının tedavisinde sık kullanılan antibiyotikler vankomisin ve teikoplanindir. Özellikle teikoplanin ayaktan parenteral tedaviye olanak vermesi nedeniyle uzun süreli kullanım için iyi bir seçenektir.

Sonuçta, protez eklem infeksiyonlarının tanı ve tedavisi zor, uzun bir süreçtir. Tek başına klinik ve laboratuvar olarak kullanılan testlerin hiçbiri ideal tanı yöntemi değildir. En iyi yaklaşım için tanı koyma aşamasında, hastaya göre planlanmış görüntüleme yöntemlerini takiben mikrobiyolojik ve histolojik değerlendirme için örnek almak amacıyla aspirasyon veya cerrahi girişim yapılmasıdır. Tedavi yaklaşımı hastaya göre seçilmeli, değerlendirme yapılırken eklem işlevi, hastanın komorbiditeleri ve tedaviden beklentiler göz önüne alınmalıdır. Uygun antibiyoterapi etkenin izole edilmesini takiben hassasiyet testlerine göre verilecek olmalıdır. Bu da her zaman mümkün olmadığı için ampirik tedavi epidemiyolojik veriler ve risk faktörleri değerlendirilerek planlanmalıdır.

**Tablo 1. Protez İnfeksiyonlarda Antibiyotik Tedavi Seçenekleri (119)**

İnfeksiyon Etkeni	Tedavi	Doz
<b>Empirik Tedavi</b>	Vankomisin ve 3. veya 4. kuşak sefalosporin (seftriakson, seftazidim veya sefepim)	
<b>Kültür Sonucuna Göre Tedavi</b>		
Stafilokok, metisilin duyarlı	Sefazolin	3X2 g IV
	Seftriakson	1X2 g IV
Stafilokok, metisilin dirençli	Vankomisin	20 mg/kg yükleme dozunu takiben 2X15 mg/kg
	Teikoplanin	2X12 mg/kg IV ilk 3 doz; sonra 12 mg/kg/gün IV
Rifampisin	Rifampisin	
Gram-negatif çomaklar	Siprofloksasin	2X750 mg oral veya 2X400 mg IV
	Levofloksasin	1X750 mg oral veya IV
	Seftriakson	1x2 g IV
	Seftazidim	3x2 g IV
	Sefepim	3X2 g IV
	Meropenem	3x1 g IV
Enterokok	Ampisilin	6X2 g IV
	Kristalize Penisilin G	6X4 milyon ünite IV
	Vankomisin	20 mg/kg yükleme dozunu takiben 2X15 mg/kg
	Teikoplanin	2X12 mg/kg IV ilk 3 doz; sonra 12 mg/kg/gün IV
	Ampisilin ve Seftriakson	6X2 g IV ve 1x2 g IV
Streptokok, penisilin duyarlı	Kristalize Penisilin G	6x4 milyon ünite IV
	Ampisilin	6X2 g IV
	Seftriakson	1x2 g IV
	Vankomisin (penisilin alerjisi)	20 mg/kg yükleme dozunu takiben 2X15 mg/kg
<i>Cutibacterium acnes</i>	Kristalize Penisilin G	6x4 milyon ünite IV
	Seftriakson	1x2 g IV

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1 Çalışma popülasyonu ve dizaynı

Çalışmamız prospektif gözlemsel kohort çalışması şeklinde tasarlandı. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Ortopedi Kliniği'nde 02.01.2018-31.08.2019 tarihleri arasında diz ya da kalça protezi implantasyonu yapılan, 18 yaşından büyük 151 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalarda preoperatif nazal stafilocok taşıyıcılığı incelenerek postoperatif ilk 3 ay protez infeksiyonu gelişme oranları değerlendirildi.

#### 3.2 Veri toplama

09.07.2018 tarihinde İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (EK-2). Hastaların epidemiyolojik ve klinik bilgilerini kaydetmek için bir form hazırlandı (EK-1). Hastaların yaşı, cinsiyeti, boy ve ağırlığı, yaşadıkları yer, çalışma durumu, komorbiditesi, ameliyat nedeni, ameliyat süresi, ameliyat öncesi ve sonrası hemogram, biyokimya, sedimentasyon, CRP ve prokalsitonin gibi bilgileri hastanın kendisiyle konuşarak veya dosyalarından ve hastanenin veritabanından ulaşıldı.

Kalça ya da diz protezi takılması planlan hastalardan bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra steril eküvyon birkaç damla % 0.09 NaCl çözeltisiyle ıslatılarak her iki burun deliğinde 2-3 cm kadar ilerletilerek ve 4-5 kez çevrildikten sonra steril kuru tüp ile laboratuvara yönlendirildi.

Laboratuvarda eküvyon kanlı agara ekilecek DNAaz yöntemiyle *S.aureus* ile koagülaz-negatif stafilocok ayrımı yapıldı.

Hastalardan steril eküvyonla preoperatif olarak alınan nazal sürüntü örnekleri %5 koyun kanlı agara ekildi. 37 °C' de 24 saat inkübasyon sonrası yuvarlak, düzgün yüzeyli sarı-beyaz kolonileri oluşumu üreme olarak değerlendirildi. Bakteri süspansiyonu üzerine %3 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> eklendikten sonra 10 saniye içinde köpürme varlığında katalaz testi pozitif olarak kabul edildi. Bu koloniler stafilocok olarak işleme alındı ve DNAase testi yapıldı. Kolonilerin etrafında şeffaf zon oluşması DNAase pozitifliği olarak değerlendirildi ve bu suşlar *Staphylococcus aureus* olarak tanımlandı. Mueller-Hinton besiyerine yapılan antibiyogramda disk difüzyon yöntemiyle sefoksitin, sefazolin, penisilin, rifampisin, fusidik asit, trimetoprim-sülfometaksazol, doksisisiklin, siprofloksasin, eritromisin, klindamisin, gentamisin ve linezolid diskleriyle duyarlılık araştırıldı.

Bakterilerin antibiyogramı, disk difüzyon yöntemiyle Müller-Hinton agarda yapıldı ve *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) 2019 verilerinde belirlenen antibiyotik zon çaplarına göre duyarlı ya da dirençli olarak değerlendirildi.

Sefoksitin diski etrafında oluşan zon çapı *S. aureus* ve koagülaz-negatif stafilocoklar için  $\geq 22$  mm; *S. epidermidis* için  $\geq 25$  mm olduğunda duyarlı kabul edildi. Bu sonuçlara göre metisiline duyarlı/dirençli *S. aureus* suşları ve metisiline dirençli/duyarlı koagülaz-negatif stafilocok tanımlamaları yapıldı.

Penisilin için duyarlılık zon çapı  $\geq 26$  mm, siprofloksasin için duyarlılık zon çapı *S.aureus* için  $\geq 21$  mm, koagülaz-negatif stafilocoklar için  $\geq 24$  mm, gentamisin için duyarlılık zon çapı *S.aureus* için

$\geq 18$  mm, koagülaz-negatif stafilokoklar için  $\geq 22$  mm, eritromisin için duyarlılık zon çapı  $\geq 21$  mm, klindamisin için duyarlılık zon çapı  $\geq 22$  mm ise duyarlı  $< 19$  mm ise dirençli, linezolid için duyarlılık zon çapı  $\geq 21$  mm, fusidik asit için duyarlılık zon çapı  $\geq 24$  mm, rifampisin için duyarlılık zon çapı  $\geq 26$  mm ise duyarlı  $< 23$  mm ise dirençli, trimetoprim-sülfometaksazol için duyarlılık zon çapı  $\geq 17$  mm ise duyarlı  $< 14$  mm ise dirençli kabul edildi.

Post operatif dönemde hastalar 1-2-3. aylarda muayene edilerek eklemde şişlik, kızarıklık, sıcaklık artışı, ağrı ve hareket kısıtlılığı gibi veriler forma kaydedildi.

Hastalar *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) derneğinin 2013 yılında yayınlanan protez eklem enfeksiyonu kılavuzuna göre değerlendirilerek protez enfeksiyonu gelişenler belirlendi.

Protez enfeksiyonu gelişen hastalarda, yapılmışsa debridman sırasında alınan doku örneklerinin kültürü yapıldı, üreme sonuçları preoperatif nazal taşıyıcılık bulgularıyla karşılaştırılarak nazal kolonizasyon- enfeksiyon gelişimi arasındaki ilişki değerlendirildi.

Hastaların opere edildiği mevsimler belirlenirken; aralık-ocak-şubat ayları kış, mart-nisan-mayıs ayları ilkbahar, haziran-temmuz-ağustos ayları yaz, eylül-ekim-kasım ayları sonbahar olarak belirlendi.

### **3.3 İstatistiksel analiz**

Çalışma verilerinin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics for Windows. Version 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD) programı; sürekli değişkenlerin analizinde, dağılımın normal olması halinde Student'ın t-testi, dağılımın normal olmaması halinde ise Mann-Whitney U testi; kategorik değişkenlerin analizinde  $\chi^2$  testi ya da Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak  $p < 0.05$  olması anlamlı kabul edilmiştir.

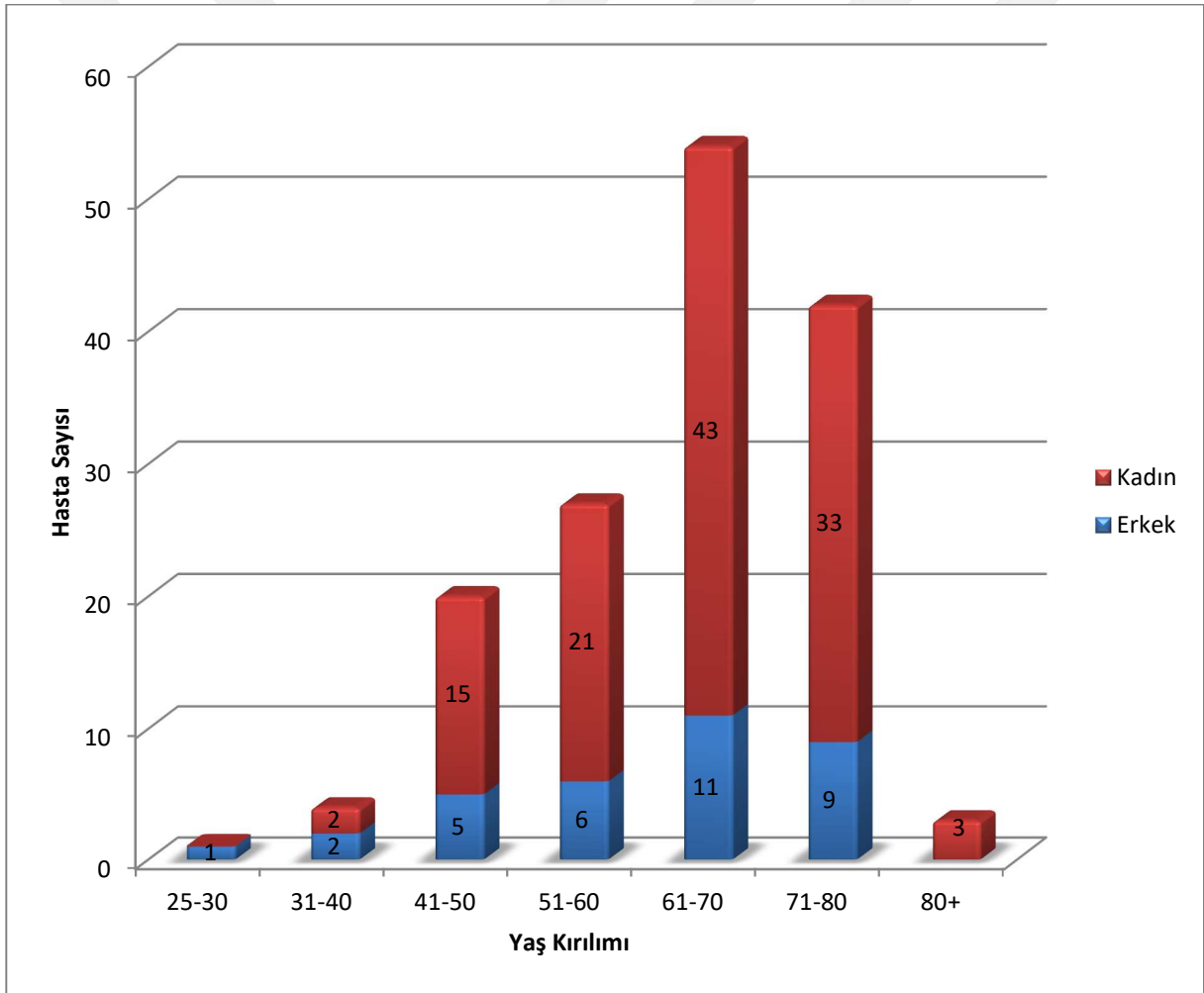
## 4. BULGULAR

### 4.1 Demografik Özellikler

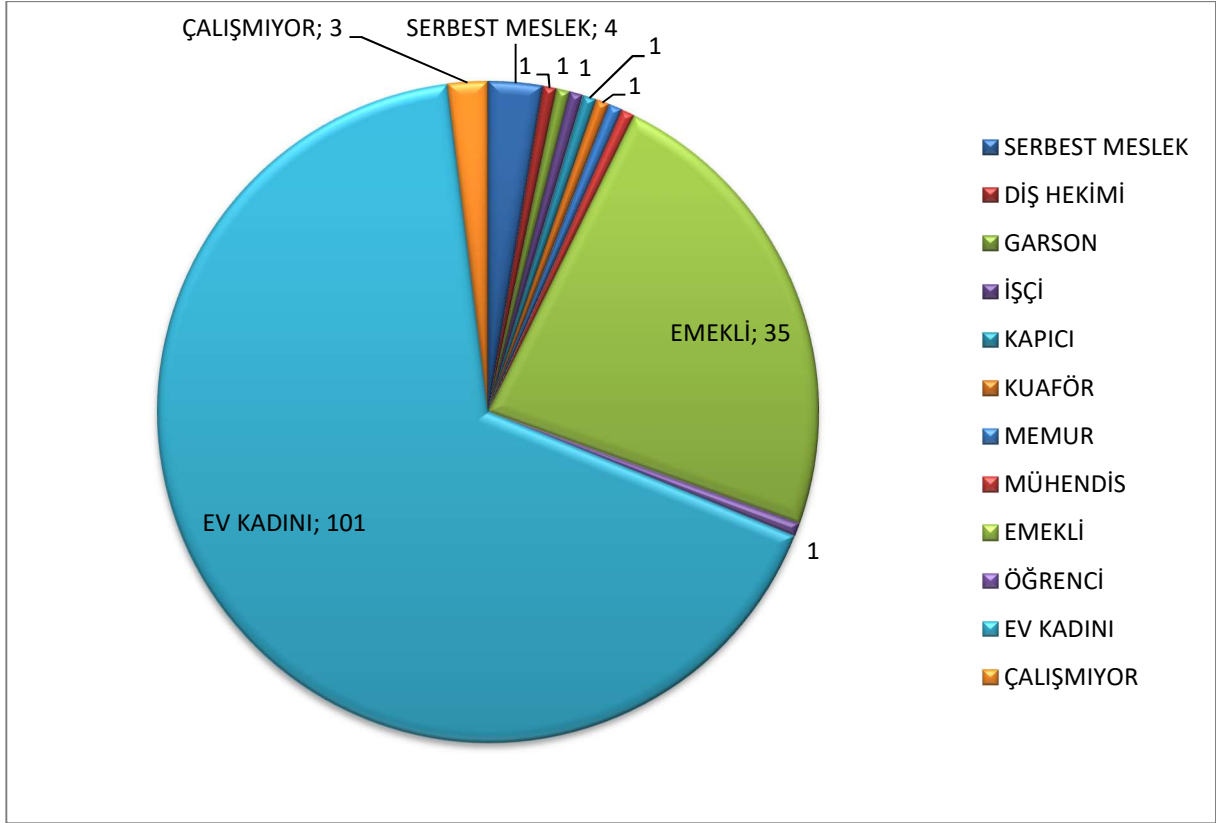
Çalışmaya alınan 151 hastanın demografik verileri incelendi. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde 34 (%22.5) hastanın erkek, 117 (%77.5) hastanın kadındı. Araştırma kapsamında bireylerin yaş ortalamaları 63.1, kadın hastaların yaş ortalaması 64, erkek hastaların yaş ortalaması 60.1 olarak hesaplandı. Hastaların büyük çoğunluğu 61-70 yaş aralığındaydı (54 hasta; %35.8'i). Şekil 5'te hastaların yaş ortalamalarının dağılım grafiği görülmektedir. Hastaların boy ortalaması 161.1 cm; erkeklerin boy ortalaması 171.2 cm, kadınların boy ortalaması 158.2 cm olarak hesaplandı. Hastaların ortalama kilosu 78.3 kg olup; kadınların ortalama kilosu 76.3, erkeklerin kilo ortalaması 83.5 kg olarak hesaplandı. Hastaların vücut kitle indeksi 30.3 kg/m<sup>2</sup>; kadınlarda 30.8 kg/m<sup>2</sup>, erkeklerde 28.4 kg/m<sup>2</sup> olarak hesaplandı.

34 (%22.5) hasta sigara içiyordu. 117(%77.5) hastaysa sigara içmiyor veya bırakmıştı.

Hastaların çalışma durumlarını gösterir Grafik Şekil 6 'da belirtilmiştir.



Şekil 4. Hastaların yaş ortalamalarının dağılım grafiği



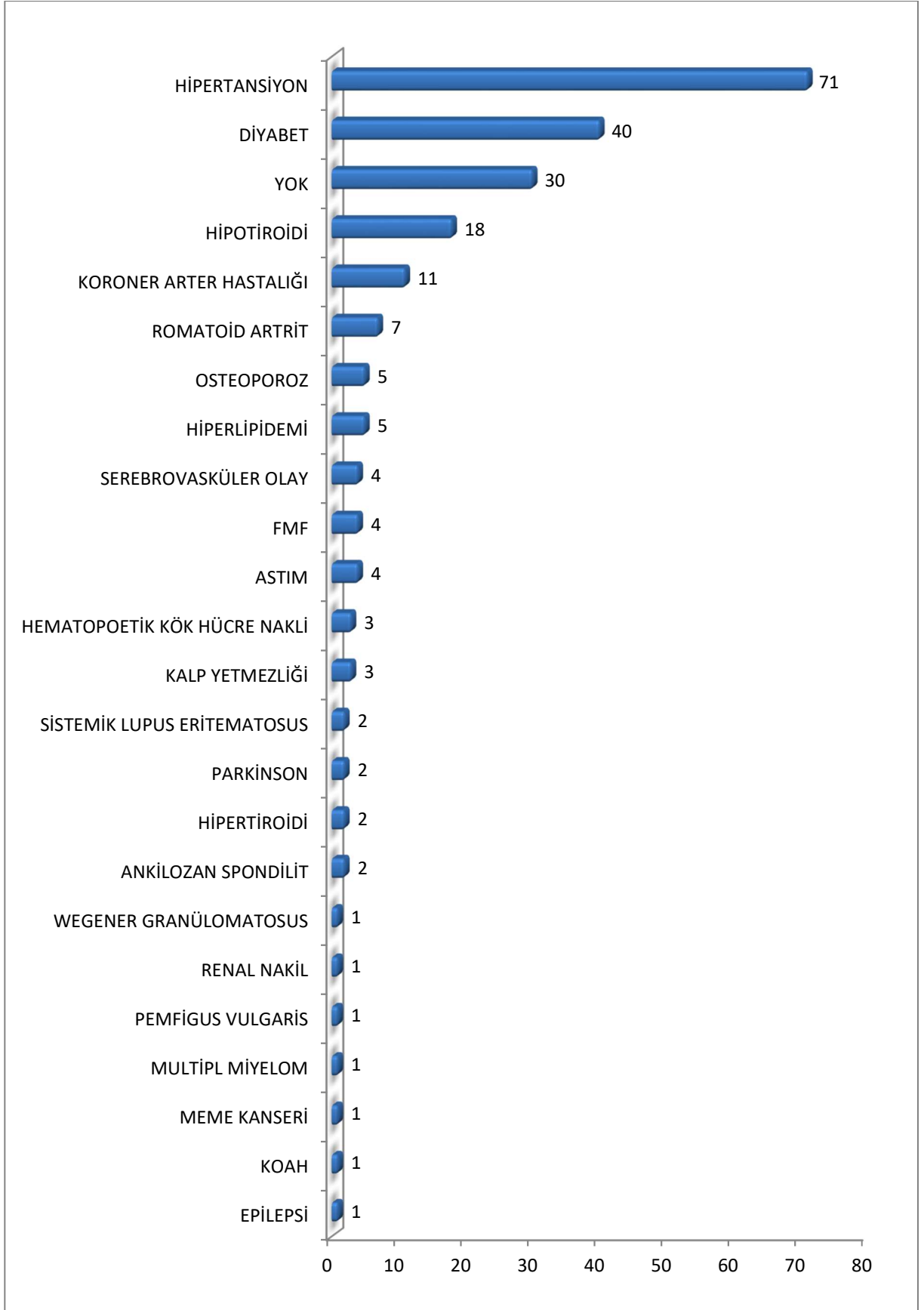
Şekil 5. Hastaların mesleklerine göre dağılımı

#### 4.2 Komorbid Durumlar

Hastalarda belirlenen en sık komorbiditelere bakıldığında 71 (%47) hastada hipertansiyon ,40 (%26.5) hastada diyabet, 18 (%11.9) hastada hipotiroidi, 11 hastada koroner arter hastalığı(%7.3), 7 (%4,6) hastada romatoid artrit, 5 (%3.3) hastada hiperlipidemi, 5 (%3.3)'da osteoporoz, 4 (%2.6) hastada astım, 4(%2.6) hastada ailevi akdeniz ateşi (FMF) tanısı belirlendi. 30 hastanın ek hastalığı yoktu.

Diyabet tanısı olan 40 hastadan 36'sında preoperatif dönemde HbA1c tetkiki yapılmıştı. Ortalama HbA1c düzeyi %7.2 olarak belirlendi. İnfeksiyon gelişen 5 hastadan 1 (%20)'i diyabet tanılı olup HbA1c düzeyi %11.2 olarak belirlendi.

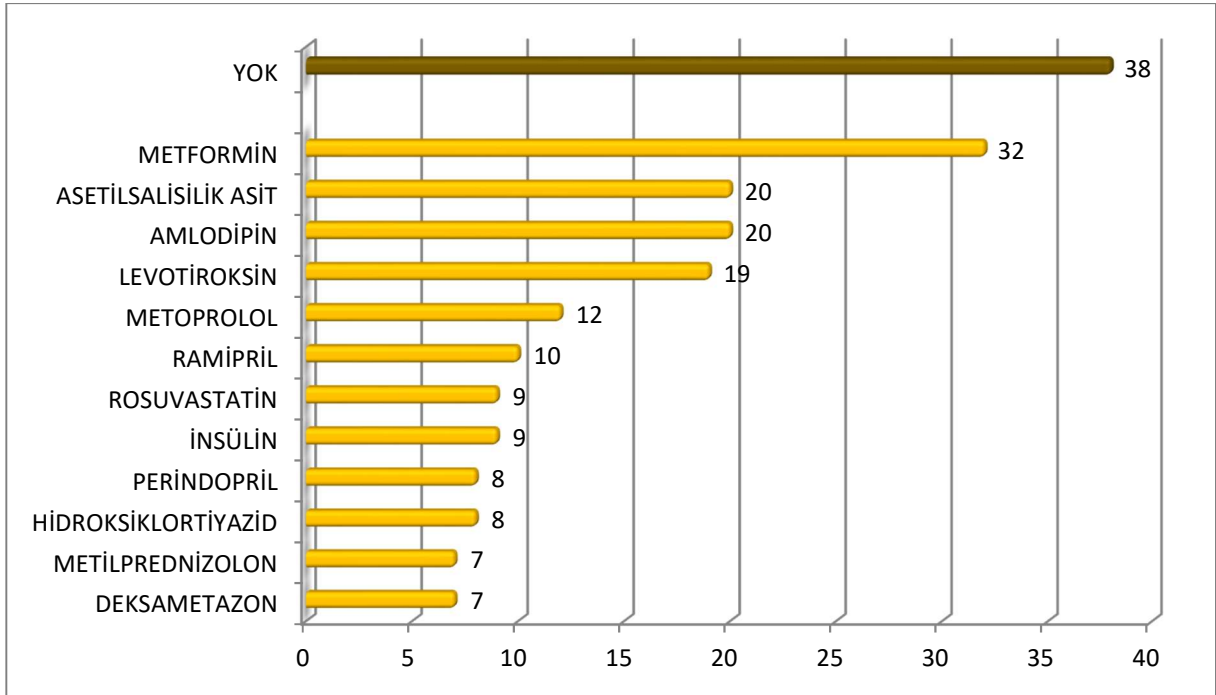
16 hasta çeşitli nedenlerle immünosupresyedi. 3(%2) hasta alojenik kök hücre nakilliydi. Hastalardan birine aplastik anemi nedeniyle alojenik kök hücre nakli yapılmıştı; deksametazon ve azatiyopürin tedavisi altındaydı. Bir başka hastaya akut myeloid lösemi tanısıyla alojenik kök hücre nakli yapılmıştı; siklosporin ve deksametazon tedavisi altındaydı. Alojenik nakil yapılan diğer hasta multipl miyelom tanısıyla alojenik kök hücre nakilliydi ve metilprednisolon tedavisi almaktaydı. Alojenik nakilli hastaların hepsine kortikosteroide bağlı gelişmiş avasküler femur başı nekrozu tanısıyla kalça protezi implantasyonu yapılmıştı. 2 hasta ankilozan spondilit tanısıyla immünsüpresif tedavi kullanmaktaydı; 1 hasta adalimumab ve metilprednisolon, 1 hasta kolşisin ve metilprednisolon kullanmaktaydı.



Şekil 6. Hastaların komorbiditelerine göre dağılımı

Wegener granülomatozu tanılı bir hasta siklofosamid ve metilprednisolon kullanmaktaydı. Romatoid artrit tanılı 7 hasta belirlendi. 2 hasta leflunomid almaktaydı. 1 hasta tofasitinib almaktaydı. 1 hasta metotreksat ve deksametazon almaktaydı. 3 hastaysa metilprednisolon tedavisi kullanmaktaydı. 1 hasta renal nakilliydi; mikofenolat mofetil, siklosporin ve deksametazon tedavisi kullanmaktaydı. 2 hasta sistemik lupus eritematosus tanılıydı; 1 hasta metilprednisolon, 1 hasta siklosporin ve deksametazon tedavisi almaktaydı.

Protez infeksiyonu gelişen 5 hastadan 4 (%80)' inde immünoşüpresyon yoktu. 1 hasta romatoid artrit tanısıyla leflunomid ve metilprednisolon kullanmaktaydı.



**Şekil 7. Hastaların kullandıkları ilaçlar**

Hastaların kullandıkları ilaçlar değerlendirildiğinde 38 hasta ilaç kullanmıyordu. Hastaların en fazla kullandıkları ilaçlara bakıldığında; diyabetik hastalardan 32 (%21.2) hasta metformin kullanıyordu. 9 (%6) hasta insülin kullanıyordu. 3 (%2) hasta gliptin; 1 (%0.7) hasta glimepirid, 1 (%0.7) hasta gliklazid, 1 (%0.7) hasta pioglitazon kullanıyordu. 20 (%13.2) hasta koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay gibi nedenlerle asetilsalisilik asit kullanıyordu. Hipertansif hastalarda kullanılan antihipertansif ilaçlara bakıldığında en fazla kullanılan ilacın amlodipin olduğu görüldü; 20 (%13.2) hasta amlodipin kullanmaktayken 12 (%7.9) hasta metoprolol, 10 (%6.6) hasta ramipril, 8 (%5.3) hasta hidroklorotiyazid, 6 (%4) hasta olmesartan kullanıyordu. 19 (%12.6) hasta hipotiroidi tanısıyla levotiroksin kullanıyordu. 9 (%6) hasta rosuvastatin kullanıyordu.

#### 4.3 Ameliyat Özellikleri

151 hastadan 76 (%50.4) hastaya kalça protezi implantasyonu, 75 (%49.6) hastaya diz protezi implantasyonu yapıldı.

Diz protezi implantasyonu yapılan 76 (%100) hastada da ameliyat indikasyonu gonartroz olarak belirtilmişti.

Kalça protezi implantasyonu yapılan hastalar arasında koksartoz indikasyonu ile 30 (%19.8) hasta opere edilmişti; bu hastalardan 9 (%5.9) hasta erkek iken, 21 (%13.9) hasta kadındı. Kalça protezi implantasyonu yapılan hastalardan 20 (%13.2) hasta doğuştan kalça çıkığı indikasyonu ile opere edilmişti; bu hastalardan 4 (%2.6) hasta erkek iken, 16 (%10.5) hasta kadındı. Kalça protezi implantasyonu yapılan hastalardan 9 (%5.9) hasta avasküler femur başı nekrozu nedeniyle opere edilmişti; bu hastalardan 5 (%3.3) hasta erkek iken, 4 (%2.6) hasta kadındı. Kalça protezi implantasyonu yapılan hastalardan 15 hasta travma sonrası gelişen collum femoris kırığı nedeniyle opere edilmişti. Bu hastalardan 3 (%1.9) hasta erkek; 12 (%7.9) hasta kadındı. 3 erkek hastadan 2'si sol collum femoris kırığı nedeniyle opere edilmişken, 1 hasta sağ collum femoris kırığı nedeniyle opere edilmişti. Kadın hastalardan 8 hasta sol collum femoris kırığı nedeniyle opere edilmişken, 4 hasta sağ collum femoris kırığı nedeniyle opere edilmişti. Kalça protezi implantasyonu yapılan hastalar arasında 1 erkek hasta heterotropik ossifikasyon nedeniyle opere edilmişti.

Diz protezi implantasyonu yapılan hastalardan 36 (%23.8) hastaya sadece sol diz protezi implantasyonu, 37 (%24.5) hastaya sadece sağ diz protezi implantasyonu yapılırken 2 (%1.3) hastaya tek seansta sağ ve sol diz protezi implantasyonu yapıldı. Diz protezi implantasyonu 11 (%7.2) erkek hastadan 6 (%3.9) hastaya sol diz protezi implantasyonu; 5 (%3.3) hastaya sağ diz protezi implantasyonu yapıldı. Diz protezi implantasyonu yapılan 64 (%40.3) kadın hastadan; 2 (%1.3) hastaya tek seansta sağ ve sol diz protezi implantasyonu yapıldı. 30 (%19.8) kadın hastaya sadece sol diz protezi implantasyonu, 32 (%21.1) hastaya sadece sağ diz protezi implantasyonu yapıldı.

Kalça protezi implantasyonu yapılan 76 hastadan 41 (%27.2) hastaya sol kalça protezi implantasyonu, 35 (%23.2) sağ kalça protezi implantasyonu yapıldı. Kalça protezi implantasyonu yapılan hastalardan 53 (%35) hasta kadın, 23 (%15.2) hasta erkekti. Kalça protezi implantasyonu yapılan 53 kadın hastadan 28 (%18.5) hastaya sol kalça protezi implantasyonu; 25 (%16.5) hastaya sağ kalça protezi implantasyonu yapıldı. Kalça protezi implantasyonu yapılan 23 (%15.2) erkek hastadan 13 (%8.6) hastaya sol kalça protezi implantasyonu; 10 (%6.6) hastaya sağ kalça protezi implantasyonu yapıldı.

Ameliyatlara yapıldıkları mevsimlere göre değerlendirildiğinde 152 hastadan 89 (%58.9)'unun ilkbaharda, 44 (%29.1)'inin kışın, 18 (%11.9)'inin yazın opere edildiği belirlenmiştir. İnfeksiyon gelişen 5 hastanın opere edildiği dönemler incelendiğinde; 3 hastanın ilkbaharda, 2 hastanın kışın opere edildiği belirlenmiştir.

Ameliyat süreleri değerlendirildiğinde ortalama operasyon süresi 120.5 dakika olarak belirlendi. İnfeksiyon gelişen hastaların ortalama operasyon süresi 132 dakika olarak belirlendi.

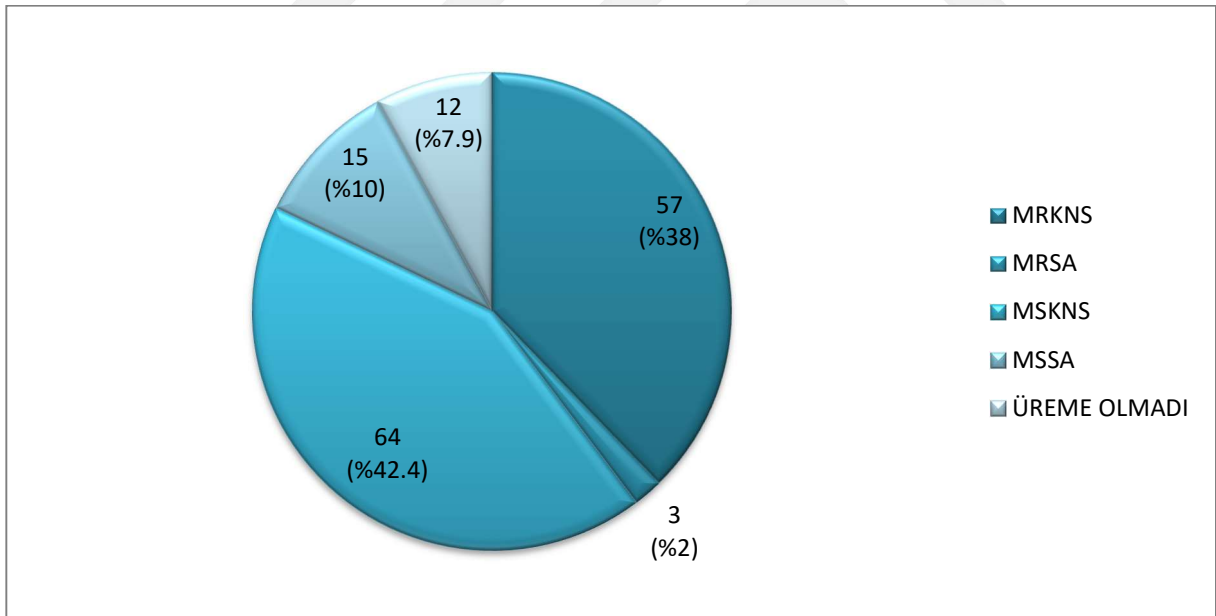
Değerlendirilen 151 hastadan daha önceden ortopedik bir girişim, protez ya da yabancı cisim implantasyonu olmayan hasta sayısı 124 (%82.1) olarak belirlenmişti. Diğer 27 (%17.9) hastadan 16'sında daha önceden yerleştirilmiş diz protezi; 9'unda kalça protezi, 1 hastada lomber herni nedeniyle posterior enstrümantasyon ve 1 hastada travma sonrası femur başına yerleştirilmiş intraosseöz çivi mevcuttu. İnfeksiyon gelişen hastaların hiçbirinde daha önceden yerleştirilmiş protez ya da yabancı cisim bulunmamaktaydı.

151 hastadan 3 (%2)'ü son 6 ay içinde çeşitli nedenlerle hastaneye yatırılmıştı. İnfekte hastalardan hiçbirinin (%0) hastane yatışı yoktu.

8 (%5.3) hasta son 6 ay içinde çeşitli nedenlerle antibiyotik kullanmıştı. En fazla kullanılan antibiyotik 5 hasta (%3.3) tarafından kullanılan amoksisilin-klavulanik asitti. Seftriakson, levofloksasin ve meropenem de kullanılan diğer antibiyotiklerdi. İnfekte olan hastaların hiçbirinin anamnezinde son 6 ay içinde antibiyotik kullanımı yoktu.

#### 4.4 Preoperatif Burun Sürüntüsü Kültür Sonuçları

Preoperatif burun sürüntüsü alınan 12 (%7.9) hastanın nazal sürüntü kültüründe üreme olmadı. 57 (%37.7) hastada metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilokok (MRKNS) üremesi oldu. 64 (%42.4) hastada metisiline duyarlı koagülaz-negatif stafilokok (MSKNS) üremesi oldu. 15 (%10) hastada metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) üremesi oldu. 3 (%2) hastada metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) üremesi oldu.



Şekil 8. Preoperatif nazal sürüntü kültürü sonuçlarının etkene göre dağılımı

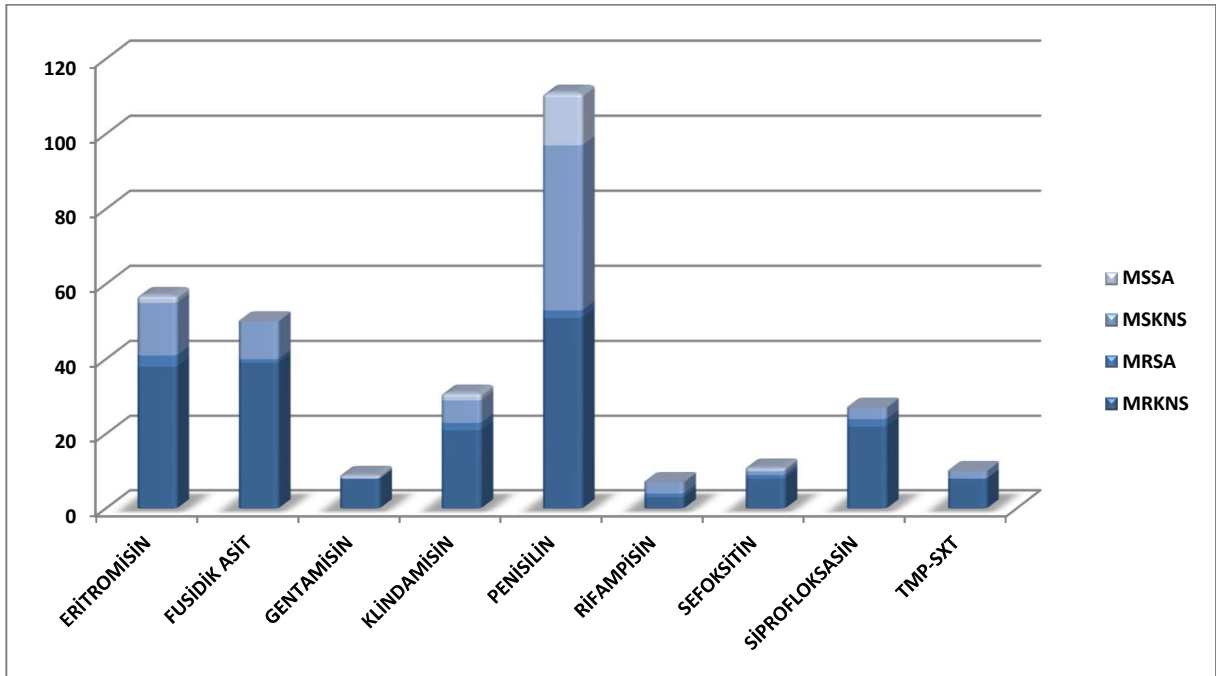
139 hastanın burun sürüntü kültürlerinde üreyen stafilokok suşlarının duyarlılıkları incelendi. 112 (%80.5) suşta penisilin direnci belirlendi; bu suşlardan 51 tanesi MRKNS suşu, 44 tanesi MSKNS suşu, 14 tanesi MSSA suşu ve 3 tanesi MRSA suşuydu.

#### 4.5 Preoperatif Kültür Antibiyogram Sonuçlarının Yorumlanması

Mevcut bilgilere göre hastalarımızdan elde edilen stafilocok suşlarındaki penisilin direnci; MRKNS suşlarında %89.4, MSKNS suşlarında %68.7, MSSA suşlarında %93.3 ve MRSA suşlarında %100 olarak belirlenmiştir.

Suşların siprofloksasin direnci de belirlendi; 27 (%19.7) stafilocok suşu siprofloksasin dirençliydi; bu suşlardan 22 tanesi MRKNS suşu, 3 tanesi MSKNS suşu, 2 tanesi MRSA suşuydu.

Mevcut bilgilere göre hastalarımızdan elde edilen stafilocok suşlarındaki siprofloksasin direnci; MRKNS suşlarında %38.5, MSKNS suşlarında %4.7, MSSA suşlarında %66.7 ve MRSA suşlarında % 0 olarak belirlenmiştir.



#### Şekil 9. Preoperatif Kültür Antibiyogram Sonuçlarının Etkenlere Göre Dağılımı

Suşların klindamisin direnci de belirlendi; 31 (%22.3) stafilocok suşu klindamisin dirençliydi; bu suşlardan 21 tanesi MRKNS suşu, 6 tanesi MSKNS suşu, 2 tanesi MRSA suşu, 2 tanesi MSSA suşuydu.

Mevcut bilgilere göre hastalarımızdan elde edilen stafilocok suşlarındaki klindamisin direnci; MRKNS suşlarında %36.8, MSKNS suşlarında % 9.4, MSSA suşlarında %13.3 ve MRSA suşlarında % 66.7 olarak belirlenmiştir.

Suşların eritromisin direnci de belirlendi; 57 (%41) stafilocok suşu eritromisin dirençliydi; bu suşlardan 38 tanesi MRKNS suşu, 14 tanesi MSKNS suşu, 3 tanesi MRSA suşu, 2 tanesi MSSA suşuydu.

Mevcut bilgilere göre hastalarımızdan elde edilen stafilocok suşlarındaki eritromisin direnci; MRKNS suşlarında % 66.7, MSKNS suşlarında %21.9, MSSA suşlarında %13.3 ve MRSA suşlarında % 100 olarak belirlenmiştir.

Suşların fusidik asit direnci de belirlendi; 50 (%33.1) stafilocok suşu fusidik aside dirençliydi; bu suşlardan 39 tanesi MRKNS suşu, 10 tanesi MSKNS suşu, 1 tanesi MRSA suşuydu. MSSA suşlarında fusidik aside direnç belirlenmedi.

Mevcut bilgilere göre hastalarımızdan elde edilen stafilocok suşlarındaki fusidik asit direnci; MRKNS suşlarında % 68.4, MSKNS suşlarında %15.6, MRSA suşlarında %33.3 olarak belirlenmiştir.

Suşların gentamisin direnci de belirlendi; 9 (%5.9) stafilocok suşu gentamisine dirençliydi; bu suşlardan 8 tanesi MRKNS suşu, 1 tanesi MSSA suşuydu. MRSA ve MRKNS suşlarında gentamisine direnç belirlenmedi.

Mevcut bilgilere göre hastalarımızdan elde edilen stafilocok suşlarındaki gentamisin direnci; MRKNS suşlarında %14, MSSA suşlarında %6.7 olarak belirlenmiştir.

Suşların rifampisin direnci de belirlendi; 10 (%6.6) stafilocok suşu rifampisine dirençliydi; bu suşlardan 8 tanesi MRKNS suşu, 2 tanesi MSKNS suşuydu. *S.aureus* (MRSA, MSSA) suşlarında rifampisine direnç belirlenmedi.

Mevcut bilgilere göre hastalarımızdan elde edilen stafilocok suşlarındaki rifampisin direnci; MRKNS suşlarında %14, MSKNS suşlarında %3.1 olarak belirlenmiştir.

Antibiyoqram sonuçları değerlendirildiğinde metisiline dirençli *S.aureus* veya koagülaz-negatif stafilocok suşlarının beta laktamlar dışındaki diğer antibiyotik gruplarına da daha yüksek oranda dirençli olduğu görülmektedir. Literatürle uyumlu olarak bu beklenen bir durumdur. Plazmid aracılığıyla kazanılan direnç paternlerinde çapraz direnç gelişimi oldukça yaygın olarak gözlenmektedir.

#### **4.6 Protez İnfeksiyonu Gelişen Hastaların Özellikleri**

5 (%3.3) hastada postoperatif üç aylık dönemde protez infeksiyonu gelişti. Bu hastalardan hiçbirinde preoperatif alınan burun sürüntü kültüründe duyarlı veya dirençli *Staphylococcus aureus* üremesi olmadı. İnfekte olan 5 hastadan 4'ünün preoperatif burun sürüntü kültüründe MRKNS, 1'inde MSKNS üremesi oldu.

İnfekte olan 5 hastadan 4 (%80)'ü kadın hastaydı. 4 hastaya 1'i collum femoris kırığı, 3'ü koksartroz nedeniyle olmak üzere kalça protezi implantasyonu, 1 hastaya da gonartroz nedeniyle diz protezi implantasyonu yapılmıştı. İnfeksiyon gelişen hastalardan yalnızca 1 (%20) sigara içiyordu.

Protez infeksiyonu gelişen hastaların yaş ortalaması 61.8 idi. Boy ortalamaları 158.6 cm; ağırlık ortalaması 68.8 kg, vücut kitle indeksi ortalaması 27.7 kg/m<sup>2</sup> olarak hesaplandı.

Protez infeksiyonu gelişen hastalardan biri 73 yaşında kadın romatoid artrit tanılı; metilprednisolon, leflünomid ve hidroklorokin tedavileri kullanmaktaydı. Sağ collum femoris kırığı nedeniyle opere edildi. Preoperatif burun sürüntü kültüründe MRKNS üremesi olmuştu. Operasyondan 11 gün sonra yara yerinden akıntı şikayetiyle tekrar hastaneye başvurdu. Debridman yapılan hastanın intraoperatif doku kültüründe *Proteus mirabilis* üremesi oldu. Hastaya siprofloksasin tedavisi başlandı, reopere edilerek protez değişimi yapıldı.

İnfeksiyon gelişen diğer hasta 71 yaşında kadındı; hipertansiyon dışında ek hastalığı yoktu. Sağ collum femoris kırığı nedeniyle opere edildi. Preoperatif burun sürüntü kültüründe MRKNS üremesi olmuştu. Operasyon sonrası 1. ayda, ameliyat yerinde sıcaklık artışı, kızarıklık, ağrı, şişme ve yeni gelişen akıntı nedeniyle başvurdu. Debridman yapılan hastanın intraoperatif doku kültüründe duyarlı *Corynebacterium* spp. üremesi oldu. Hastaya ampisilin-sulbaktam tedavisi başlandı. Ampisilin-sulbaktamla tedavi yanıtı olmayan 2 aşamalı revizyon operasyonu yapıldı. Protezi çıkarılarak antibiyotikli *spacer* yerleştirilen hastanın intraoperatif 3 doku kültürünün 2'sinde dirençli *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* üremesi oldu. Kan kültürleri de alınan hastanın kan kültürlerinde bu patojenler üremedi. Hastaya septik olduğu için meropenem, kolistin, vankomisin kombinasyonu başlandı ancak tedavisinin 16. gününde septik şokla hasta kaybedildi.

İnfeksiyon gelişen bir diğer hasta 71 yaşında kadındı; hipertansiyon dışında ek hastalığı yoktu. Gonartroz nedeniyle sağ diz total eklem protezi yerleştirilen hastanın preoperatif burun sürüntü kültüründe MSKNS üremesi oldu. Operasyonun 1. ayında eklem muayenesinde patoloji saptanmayan hastanın postoperatif 1.5 ayda eklem üzerinde sıcaklık artışı, şişlik, ağrı gelişti. Eklem debridmanı ve yıkama yapılan hastanın intraoperatif doku kültürlerinde üreme olmadı. Ampirik başlanan ampisilin-sulbaktam ve siprofloksasin tedavileri verildi.

İnfeksiyon gelişen hastalardan biri de 49 yaşında kadın hastaydı; ek hastalığı yoktu. Doğuştan kalça çıkığına bağlı sol koksartroz nedeniyle opere edildi. Preoperatif burun sürüntü kültüründe MRKNS üremesi oldu. Operasyonun 1. ayında eklem muayenesinde patoloji saptanmayan hastanın postoperatif 49. günde ameliyat bölgesinde ağrı, sıcaklık artışı ve akıntı gelişti. Opere edilerek debridman ve protez başlık değişimi yapılan hastanın intraoperatif doku kültürlerinde duyarlı C/G grubu streptokok üremesi oldu. Sefazolin tedavisi verilerek izlendi.

İnfeksiyon gelişen 5. hasta 43 yaşında erkek hastaydı. Serebrovasküler hastalık nedeniyle trakeostomiyle takipli, L kalça heterotropik ossifikasyonu nedeniyle opere edilen hastanın preoperatif burun sürüntü kültüründe MRKNS üremesi oldu. Postoperatif 2. günde ateş ve yara yerinden akıntı nedeniyle debridman yapılan hastanın intraoperatif doku kültürlerinde *Klebsiella pneumoniae* üremesi oldu. Piperasilin-tazobaktam tedavisi verildi.

#### 4.7 İntrooperatif Profilaksi

İntrooperatif antibiyotik profilaksi uygulamaları değerlendirildiğinde 122 hastada >24 saat sefazolin verildiği, 27 hastada 24 saat sefazolin İ.V. verilerek profilaksi yapıldığı belirlendi. 2 hastada penisilin alerjisi olduğu için klindamisine profilaksi yapıldığı; 1 hastada >24 saat klindamisin profilaksisi verildiği, diğer hastadaysa 24 saat profilaksi verildiği belirlendi. İnfekte olan 5 hastaya da profilaksi şeklinde >24 saat sefazolin İ.V. verildiği de belirlendi.

#### 4.8 Ameliyat Öncesi ve Sonrasında Hemogram, CRP ve Sedimentasyon Değerleri

Hastaların preoperatif lökosit değeri ortalamasına bakıldığında  $7538/\text{mm}^3$  olarak hesaplandı. İnfeksiyon gelişen hastaların preoperatif lökosit sayısı ortalaması ise  $8740/\text{mm}^3$  olarak hesaplandı.

Lökosit sayısı alt kırılımlarına bakıldığında hastaların preoperatif nötrofil sayılarının ortalaması  $5051/\text{mm}^3$ , lenfosit sayılarının ortalaması  $1820/\text{mm}^3$ ; infeksiyon gelişen hastaların preoperatif nötrofil sayılarının ortalaması  $6460/\text{mm}^3$ , lenfosit sayılarının ortalaması  $1620/\text{mm}^3$  olarak hesaplandı.

Preoperatif hemoglobin düzeylerine bakıldığında tüm hastaların ortalaması 12.7 g/dl iken, infeksiyon gelişen hastaların ortalaması 12 g/dl olarak hesaplandı.

Hastaların preoperatif sedimentasyon düzeyi ortalamasına bakıldığında 29.2 mm/saat; infeksiyon gelişen hastaların preoperatif sedimentasyon düzeyi ortalaması 43.6 mm/saat olarak hesaplandı. Preoperatif CRP değeri ortalaması tüm hastalar için hesaplandığında 9.7 mg/dl, infeksiyon gelişen hastalar için hesaplandığında 9.6 mg/dl olarak hesaplandı.

Operasyondan 24 saat sonra bakılan hemogram incelemeleri değerlendirildi. Tüm hastaların postoperatif ortalama lökosit sayısı  $9594/\text{mm}^3$ , infekte olan hastaların postoperatif ortalama lökosit sayısı  $14680/\text{mm}^3$  olarak hesaplandı. Lökosit alt kırılımlarına bakıldığında tüm hastaların postoperatif ortalama nötrofil sayısı  $7458/\text{mm}^3$ ; lenfosit sayısı  $1353/\text{mm}^3$ , infekte hastaların postoperatif ortalama nötrofil sayısı  $11680/\text{mm}^3$ , lenfosit sayısı  $1940/\text{mm}^3$  olarak hesaplandı.

Postoperatif 24 saat sonra tüm hastaların hemoglobin değerleri ortalaması incelendiğinde 10.2 g/dl iken; infekte hastaların hemoglobin değeri ortalaması 9.6 g/dl olarak hesaplandı.

Tüm hastaların postoperatif 24. saatte bakılan CRP değerleri ortalaması incelendiğinde 93.2 mg/dl, infekte hastaların ortalama CRP değerleri 139 mg/dl olarak hesaplandı.

1., 2. ve 3. aylarda takibi yapılan hastaların fizik muayenede infeksiyon düşündürür bulguları, hemogram ve sedimentasyon değerleri kaydedildi.

Tüm hastaların 1. ay lökosit sayısı ortalaması  $7911/\text{mm}^3$  iken; infekte hastaların 1. ay lökosit sayısı ortalaması  $10713/\text{mm}^3$  olarak hesaplandı.

Tüm hastaların 1. ay nötrofil sayısı ortalaması  $5077/\text{mm}^3$  iken; infekte hastaların 1. ay nötrofil sayısı ortalaması  $8618/\text{mm}^3$  olarak hesaplandı.

Tüm hastaların 1. ay nötrofil sayısı ortalaması 5077/mm<sup>3</sup> iken; infekte hastaların 1. ay nötrofil sayısı ortalaması 8618/mm<sup>3</sup> olarak hesaplandı.

Tüm hastaların 1. ay hemoglobin düzeyi ortalaması 11.2 mg/dl iken; infekte hastaların 1. ay hemoglobin düzeyi ortalaması 10.1 mg/dl olarak hesaplandı.

Tüm hastaların 1. ay CRP düzeyi ortalaması 23.7 mg/dl iken; infekte hastaların 1. ay CRP düzeyi ortalaması 207 mg/dl olarak hesaplandı.

Tüm hastaların 1. ay sedimentasyon düzeyi ortalaması 47 mm/saat iken; infekte hastaların 1. ay sedimentasyon düzeyi ortalaması 76 mm/saat olarak hesaplandı.

**Tablo 2. Preoperatif *Staphylococcus aureus* Taşıyıcılığı Belirlenen Hastalarla, Belirlenmeyen Hastaların Demografik Özellikleri; Preoperatif ve Postoperatif Laboratuvar Değerleri**

Özellikler (ortalama±SD)	Preoperatif nazal <i>S.aureus</i> taşıyıcısı hastalar (n=18)	Preoperatif nazal <i>S. aureus</i> taşıyıcısı olmayan hastalar (n=133)	<i>p</i>
Yaş	64.38 ±12.31	62.96 ±11.43	0.623
Boy (cm)	158.44 ±11.59	161.46 ±8.47	0.179
Kilo (kg)	81.38±16.48	77.9 ±14.21	0.340
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	32.71 ±7.22	29.96 ±5.54	<b>0.059</b>
Ameliyat süresi (dk)	118.33 ±25.14	120.75 ±25.94	0.706
Preoperatif lökosit sayısı (mm <sup>3</sup> )	7705.55 ±2289.73	7514.50 ±2484.60	0.758
Preoperatif nötrofil sayısı (mm <sup>3</sup> )	5144.44 ±2256.29	5038.16±2429.32	0.861
Preoperatif lenfosit sayısı (mm <sup>3</sup> )	1972.77 ±594.88	1805.34±585.90	0.408
Preoperatif hemoglobin düzeyi (g/L)	12.40±1.46	12.68±1.76	0.509
Preoperatif CRP düzeyi (mg/dl)	6.14 ±5.47	10.23±18.39	0.352
Preoperatif sedimentasyon düzeyi (mm/saat)	29.66 ±19.55	29.09 ±20.96	0.913
Preoperatif HbA1c düzeyi (mg/dl)	6.70±0.66	7.33 ±1.48	0.363
Postoperatif lökosit sayısı (mm <sup>3</sup> )	9311.76 ±2105.01	9631.00 ±2903.65	0.662
Postoperatif nötrofil sayısı (mm <sup>3</sup> )	7047.05 ±1739.65	7512.55±2662.91	0.485
Postoperatif lenfosit sayısı (mm <sup>3</sup> )	1452.94±645.28	1339.53±549.76	0.435
Postoperatif hemoglobin düzeyi (g/L)	9.92 ±0.95	10.18 ±1.54	0.346
Postoperatif CRP düzeyi (mg/dl)	62.92 ±31.32	98.63 ±87.43	0.07
Postoperatif sedimentasyon düzeyi (mm/saat)	63.18 ±28.13	60.42 ±28.30	0.760

Preoperatif nazal *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı saptanan hastaların VKİ ortalaması  $32.71 \pm 7.22$  olarak bulunmuşken, *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı saptanmayan hastalarda  $29.96 \pm 5.54$  olarak bulunmuştur. Bu veriler örneklem büyüklüğünün küçük olması nedeniyle istatistiksel anlamlı fark göstermemekle birlikte ( $p=0.059$ ) *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı açısından VKİ'nin risk faktörü olduğu söylenebilir.

Yine postoperatif CRP seviyeleri arasında *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı saptanan ve saptanmayan hastalar arasında belirgin fark olmasına karşılık ( $98.63 \pm 87.43$ ;  $62.92 \pm 31.32$ ) örneklem büyüklüğünün küçük olması nedeniyle istatistiksel anlamlı fark gösterilememiştir ( $p=0.07$ ).

Preoperatif nazal *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığına bağlı infeksiyon gelişimi riski tek değişkenli analizlerle değerlendirildiğinde; stafilokok taşıyan hastalarla taşımayan hastalar arasında infeksiyon gelişimi açısından anlamlı risk saptanamamıştır ( $p=0.256$ ).

Tek değişkenli analizlerde sigara içen hastalarla ( $n=34$ ) sigara içmeyen ( $n=117$ ) hastalar arasındaki *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı oranları karşılaştırıldığında; sigara içen hastalarda *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı açısından anlamlı risk saptanamamıştır ( $p=0.186$ ).

Operasyon öncesi son 6 ay içinde antibiyotik kullanımı olan ( $n=8$ ) ve antibiyotik kullanımı olmayan ( $n=143$ ) hastalardaki nazal *Staphylococcus aureus* taşıyıcılıkları karşılaştırıldığında; antibiyotik kullanımıyla *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır ( $p=0.148$ ).

Dirençli ya da duyarlı bir etkenle protez infeksiyonu gelişmiş olan hastalarımızın hiçbirinde son 6 ayda antibiyotik kullanımı olmaması nedeniyle dirençli *Klebsiella* spp. gibi etkenlerle gelişen infeksiyonla antibiyotik kullanımı arasında anlamlı ilişki belirlenememiştir.

*Staphylococcus aureus* taşıyıcılığıyla immünoşüpresyon ilişkisi değerlendirildiğinde, immünoşüprese hastalarda *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı açısından anlamlı risk saptanamamıştır ( $p=0.425$ ).

Preoperatif nazal metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* veya koagülaz-negatif stafilokok taşıyıcılarında protez infeksiyonu gelişimi riski değerlendirildiğinde, metisilin dirençli bakteri taşıyıcılığı olan hastalarda ( $n=60$ ) infeksiyon gelişimi açısından anlamlı risk saptanamamıştır ( $p=0.061$ ).

**Tablo 3. Preoperatif Metisiline Dirençli Stafilokok Taşıyıcılığı Belirlenen Hastalarla Belirlenmeyen Hastaların Demografik Özellikleri; Preoperatif ve Postoperatif Laboratuvar Değerleri**

Özellikler	Metisiline dirençli stafilokok taşıyıcılığı saptanmayan hastalar (n=91)	Metisiline dirençli stafilokok taşıyıcılığı saptanan hastalar (n=60)	p
Yaş, ortalama±SD	62.82±11.56	63.60±11.51	0.687
Boy (cm)	160.22±8.32	162,43±9.63	0.136
Kilo (kg)	77.67±15.24	79.30±13.33	0.501
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	30.33±5.89	30.23±5.72	0.919
Ameliyat süresi (dk)	120.87±27.30	119.83±23.48	0.808
Preoperatif lökosit sayısı (mm <sup>3</sup> )	7225.84±2014.69	8000±2950.32	0.079
Preoperatif nötrofil sayısı (mm <sup>3</sup> )	4730.33±1989.19	5526.66±2861.18	<b>0,047</b>
Preoperatif lenfosit sayısı (mm <sup>3</sup> )	1828±542.71	1808.33±650.23	0.841
Preoperatif hemoglobin düzeyi (g/L)	12.673±1.768	12.627±1.696	0.875
Preoperatif CRP düzeyi (mg/dl)	9.09±15.12	10.70±20.40	0.583
Preoperatif sedimentasyon düzeyi (mm/saat)	57.48±23.96	65.48±33.15	0.184
Preoperatif HbA1c düzeyi (mg/dl)	6.93±1.33	7.60±1.44	0.169
Postoperatif lökosit sayısı (mm <sup>3</sup> )	9437.20±2436.39	9818.33±3298.50	0.448
Postoperatif nötrofil sayısı (mm <sup>3</sup> )	7320±2306.89	7656.66±2919.79	0.438
Postoperatif lenfosit sayısı (mm <sup>3</sup> )	1344.88±515.61	1364±623.43	0.840
Postoperatif hemoglobin düzeyi (g/L)	10.20±1.60	10.07±1.31	0.623
Postoperatif CRP düzeyi (mg/dl)	93.10±90.30	97.47±74.17	0.788
Postoperatif sedimentasyon düzeyi (mm/saat)	57.48±23.96	65.48±33.15	0.111

Metisiline dirençli stafilokok taşıyıcısı olan hastalarda preoperatif nötrofil sayısı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (**p=0.047**). Sigara içimiyle metisiline dirençli stafilokok taşıyıcılığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılan tek değişkenli analizde, sigara içen hastalarda preoperatif nazal metisiline dirençli stafilokok taşıyıcılığı riski daha fazla bulunmuştur (**p=0.030**).

Metisiline dirençli stafilokok taşıyıcılarında protez infeksiyonu gelişme riskinin değerlendirildiği tek değişkenli analizlerde preoperatif nazal metisiline dirençli stafilokok taşıyıcısı olanlarda protez infeksiyonu gelişmesi açısından anlamlı risk saptanamamıştır ( $p=0.061$ ).

Operasyon öncesi son 6 ay içinde antibiyotik kullanımı olan ( $n=8$ ) ve antibiyotik kullanımı olmayan ( $n=143$ ) hastalardaki metisiline dirençli stafilokok taşıyıcılıkları karşılaştırıldığında; antibiyotik kullanımıyla metisiline dirençli stafilokok taşıyıcılığı arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır ( $p= 0.546$ ).

İmmünoşüpresyonla metisiline dirençli stafilokok taşıyıcılığı arasındaki ilişkinin değerlendirildiği tek değişkenli analizlerde, immünoşüprese hastalarda metisiline dirençli stafilokok taşıyıcılığı açısından anlamlı fark saptanamamıştır ( $p=0.158$ ).

**Tablo 4. Postoperatif Protez İnfeksiyonu Gelişen Hastalarla Gelişmeyen Hastaların Demografik Özellikleri; Preoperatif Ve Postoperatif Laboratuvar Değerleri**

Özellikler	Protez infeksiyonu gelişmemiş hastalar (n=146)	Protez infeksiyonu gelişmiş hastalar (n=5)	<i>p</i>
Yaş, ortalama±SD	63.17 ±11.46	61.80 ±14.09	0.793
Boy (cm)	161.18 ±8.90	158.60 ±9.47	0.525
Kilo (kg)	78.64 ±14.55	68.80 ±8.87	0.136
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	30.37 ±0.48	27.69 ±5.24	0.312
Ameliyat süresi (dk)	120.068 ±25.723	132 ±27.522	0.310
Preoperatif lökosit sayısı (mm <sup>3</sup> )	7495,83 ±2376,86	8740 ±4383.39	0.561
Preoperatif nötrofil sayısı (mm <sup>3</sup> )	5002.08 ±2315.39	6460 ±4388.39	0.500
Preoperatif lenfosit sayısı (mm <sup>3</sup> )	1827.08 ±594.16	1620 ±216.79	0.439
Preoperatif hemoglobin düzeyi (g/L)	12.67 ±1.72	12.02 ±2.18	0.464
Preoperatif CRP düzeyi (mg/dl)	9.74 ±17.65	9.60 ±7.40	0.985
Preoperatif sedimentasyon düzeyi (mm/saat)	28.65 ±20.09	43.60 ±34.55	0.113
Postoperatif lökosit sayısı (mm <sup>3</sup> )	9413.47 ±2619.41	14680 ±3778.49	<0.01
Postoperatif nötrofil sayısı (mm <sup>3</sup> )	7308.65 ±2403	11680 ±3824.52	<0.01
Postoperatif lenfosit sayısı (mm <sup>3</sup> )	1331.91 ±545.14	1940 ±733.48	0.017
Postoperatif hemoglobin düzeyi (g/L)	10.17 ±1.49	9.58 ±1.26	0.385
Postoperatif CRP düzeyi (mg/dl)	92.80 ±82.97	139 ±102.596	0.230
Postoperatif sedimentasyon düzeyi (mm/saat)	60.32 ±28.26	68.40 ±27.92	0.534

Protez infeksiyonu gelişen hastalarda çok değişkenli analizde postoperatif lökosit ve nötrofil sayısı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.01$ ).

Sigara içen hastalarda postoperatif infeksiyon gelişimi arasındaki ilişkinin değerlendirildiği tek değişkenli analizlerde, sigara içen hastalarda protez infeksiyonu gelişimi açısından risk artışı saptanmamıştır ( $p=0.890$ ).

Operasyon öncesi son 6 ay içinde antibiyotik kullanımı olan ( $n=8$ ) ve antibiyotik kullanımı olmayan ( $n=143$ ) hastalardaki postoperatif protez infeksiyonları karşılaştırıldığında; antibiyotik kullanımıyla infeksiyon gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır ( $p=0.457$ ).

İmmünoşüpre hastalarda postoperatif protez infeksiyonu gelişiminin değerlendirildiği tek değişkenli analizde immünoşüpresyonla protez infeksiyonu gelişimi arasında anlamlı risk artışı saptanmamıştır ( $p=0.528$ ).

Metformin kullanan hastalarda postoperatif protez infeksiyon gelişme riskinin değerlendirildiği tek değişkenli analizde metformin kullanımıyla postoperatif protez infeksiyonu arasında anlamlı risk artışı saptanmamıştır ( $p=0.140$ ).

Ameliyat süresi, HbA1c değerleri, preoperatif CRP, postoperatif CRP değişkenlerinin; infeksiyon gelişimi, *S.aureus* taşıyıcılığı ve metisiline dirençli stafilocok taşıyıcılığı üzerindeki etkilerinin değerlendirmesi için T-test ile yapılamadığından, Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Buna göre :

Postoperatif protez infeksiyonu gelişen ve gelişmeyen hastalarda preoperatif ve postoperatif CRP değerleri açısından Mann-Whitney U testiyle istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=0.194$ ,  $p=0.189$ ).

Postoperatif protez infeksiyonu gelişen ve gelişmeyen hastalarda ameliyat süresi açısından Mann-Whitney U testiyle istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır ( $p=0.275$ ).

*S.aureus* taşıyıcılığı saptanan ve saptanmayan hastalarda preoperatif ve postoperatif CRP değerleri açısından Mann-Whitney U testiyle istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=0.766$ ,  $p=0.490$ ).

Yine aynı şekilde metisiline dirençli ve duyarlı stafilocok taşıyıcılığı saptanan hastalar arasında preoperatif ve postoperatif CRP değerleri arasında Mann-Whitney U testiyle istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=0.949$ ,  $p=0.415$ ).

*S.aureus* taşıyıcılığı saptanan ve saptanmayan hastalarda ameliyat süreleri arasında Mann-Whitney U testiyle istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır ( $p=0.846$ ).

Yine aynı şekilde metisiline dirençli ve duyarlı stafilocok taşıyıcılığı saptanan hastalar arasında Mann-Whitney U testiyle ameliyat süreleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır ( $p=0.874$ ).

*S.aureus* taşıyıcılığı saptanan ve saptanmayan hastalarda HbA1c değerleri açısından Mann-Whitney U testiyle istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır ( $p=0.450$ ).

**Tablo 5. Preoperatif Nazal Koagülaz-Negatif Stafilocok Taşıyıcısı Hastalarla Taşıyıcı Olmayan Hastaların Demografik Özellikleri; Preoperatif Ve Postoperatif Laboratuvar Değerleri**

Özellikler(ortalama±SD)	Preoperatif nazal koagülaz negatif stafilocok taşıyıcısı hastalar (n=121)	Preoperatif nazal koagülaz negatif stafilocok taşıyıcısı olmayan hastalar (n=30)	p
Yaş	63.41±11.21	62.00±12.79	0,549
Boy (cm)	116.45±8.56	159.70±10.20	0,338
Kilo (kg)	77.90±14.45	79.96±14.74	0,448
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	29.97±5.66	31.55±6.31	0,183
Ameliyat süresi (dk)	120.16±26.02	125.66±25.16	0,776
Preoperatif lökosit sayısı (mm <sup>3</sup> )	7622.50±2524.25	7186.20±2150.86	0,392
Preoperatif nötrofil sayısı (mm <sup>3</sup> )	5149.16±2481.56	4644.82±2028.12	0,312
Preoperatif lenfosit sayısı (mm <sup>3</sup> )	1800.83±597.54	1900±539.84	0,416
Preoperatif hemoglobin düzeyi (g/L)	12.70±1.78	12.45±1.52	0,500
Preoperatif CRP düzeyi (mg/dl)	10.63 ±19.14	6.04±4.99	<b>0,022</b>
Preoperatif sedimentasyon düzeyi (mm/saat)	28.81±21.08	30.31±19.54	0,204
Preoperatif HbA1c düzeyi (mg/dl)	7.35±1.50	6.67±0.60	0,280
Postoperatif lökosit sayısı (mm <sup>3</sup> )	9638.98±2924.66	9403.57±2353.79	0,693
Postoperatif nötrofil sayısı (mm <sup>3</sup> )	7540±2653.43	7114.28±2206.67	0,433
Postoperatif lenfosit sayısı (mm <sup>3</sup> )	1316.10±556.99	1507.143±558.38	0,105
Postoperatif hemoglobin düzeyi (g/L)	10.21±1.53	9.87±1.25	0,270
Postoperatif CRP düzeyi (mg/dl)	102.25 ±88.88	64.18 ± 49.91	<b>0,056</b>
Postoperatif sedimentasyon düzeyi (mm/saat)	62.54±28.98	53.91±24.24	0,204

Preoperatif nazal koagülaz-negatif stafilocok taşıyıcılığıyla postoperatif protez infeksiyonu gelişiminin değerlendirildiği tek değişkenli analizde nazal koagülaz-negatif stafilocok taşıyıcılığlarında protez infeksiyonu gelişimi açısından anlamlı risk artışı saptanmıştır ( $p=0.025$ ).

Preoperatif nazal koagülaz-negatif stafilocok taşıyıcısı hastaların preoperatif CRP değerleri nazal koagülaz-negatif stafilocok taşıyıcısı olmayan hastalara göre istatistiksel anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p=0.022$ ). Yine nazal koagülaz-negatif stafilocok taşıyıcısı olan hastaların postoperatif CRP değerleri nazal koagülaz negatif stafilocok taşıyıcısı olmayan hastalara göre yüksek bulunmuştur ancak  $p$  değeri  $>0.05$  olması nedeniyle istatistiksel anlamlı fark belirlenememiştir ( $p=0.056$ ). Koagülaz-negatif stafilocok taşıyıcılığı saptanan ve saptanmayan hastalarda ameliyat süreleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır ( $p=0.392$ ).

**Tablo 6. Preoperatif Nazal Metisiline Dirençli Koagülaz-Negatif Stafilocok Taşıyıcısı Olan ve Olmayan Hastaların Demografik Özellikleri; Preoperatif Ve Postoperatif Laboratuvar Değerleri**

Özellikler (ortalama±SD)	Metisiline dirençli koagülaz- negatif stafilocok taşıyıcısı hastalar (n=57)	Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilocok taşıyıcısı olmayan hastalar (n=94)	$p$
Yaş	63.26±11.70	63.05±1.452	0,914
Boy (cm)	161.77±9.16	160.69 ±8.77	0,472
Kilo (kg)	78.947±13.3195	77.93±15.21	0,679
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	30.34±5.80	30.25±5.85	0,931
Ameliyat süresi (dk)	120±24.07	120.74±26.88	0,864
Preoperatif lökosit sayısı (mm <sup>3</sup> )	8003.50±3008.08	7248.91±2004.03	0,097
Preoperatif nötrofil sayısı (mm <sup>3</sup> )	5549.12±2916.70	4742.39 ±1974.07	0,076
Preoperatif lenfosit sayısı (mm <sup>3</sup> )	1800 ±655.19	1832.60 ±542.70	0,743
Preoperatif hemoglobin düzeyi (g/L)	12.61±1.64	12.68± 1.79	0,810
Preoperatif CRP düzeyi (mg/dl)	10.91±20.89	9.01±14.90	0,520
Preoperatif sedimentasyon düzeyi (mm/saat)	32.60±23.78	27.04±18.43	0,114
Preoperatif HbA1c düzeyi (mg/dl)	7.60±1.49	6.96±1.31	0,197
Postoperatif lökosit sayısı (mm <sup>3</sup> )	9875.43 ±3345.26	9413.48±2425.06	0,336
Postoperatif nötrofil sayısı (mm <sup>3</sup> )	7691.22± 2939.40	7309.21 ±2312.08	0,383
Postoperatif lenfosit sayısı (mm <sup>3</sup> )	1390.17±625.97	1328.76 ±516.41	0,538
Postoperatif hemoglobin düzeyi (g/L)	10.04±1.33	10.21±1.58	0,495
Postoperatif CRP düzeyi (mg/dl)	98.55±74.67	92.48±89.79	0,710
Postoperatif sedimentasyon düzeyi (mm/saat)	65.51±33.56	57.59±23.87	0,162

Preoperatif nazal metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilocok taşıyıcılığıyla postoperatif protez infeksiyonu gelişiminin değerlendirildiği tek değişkenli analizde nazal metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilocok taşıyıcılarında protez infeksiyonu gelişimi açısından anlamlı risk artışı saptanmamıştır ( $p=0.101$ ).

Preoperatif nazal metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilocok taşıyıcısı olan hastalarla taşıyıcı olmayan hastaların yaş, boy, kilo, VKİ, ameliyat süresi, preoperatif ve postoperatif lökosit, nötrofil, lenfosit, hemoglobin, CRP, sedimentasyon değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır.

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışma 3. basamak bir üniversite hastanesinde nazal stafilocok taşıyıcılığıyla protez infeksiyonu gelişimi arasındaki ilişkiyi tanımlamayı amaçlayan prospektif gözlem çalışmasıdır. Literatürde yapılan tüm çalışmalarda nazal *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığının infeksiyonla ilişkisi değerlendirilmiştir.

Koagülaz-negatif stafilocokların nazal sürüntü kültüründe üretilmesinin infeksiyon riskini arttırmadığı belirtilmektedir. Çalışmamız tüm stafilocok türlerini içeren alt grup analizleriyle infeksiyon gelişiminde stafilocok türleri arasındaki farkları da ortaya çıkarmıştır. Çalışmamızda preoperatif nazal koagülaz-negatif stafilocok taşıyıcılığının postoperatif protez infeksiyonu gelişimi riskini istatistiksel anlamlı şekilde arttırdığı saptanmıştır ( $p=0.025$ ).

Çalışmamızda toplam 151 hasta değerlendirildi, preoperatif nazal sürüntü kültürleri alındı ve postoperatif ilk 3 ay hastalar aylık muayene edildi, sedimentasyon, CRP ve hemogram değerleri görüldü.

5 hastada erken dönem protez infeksiyonu gelişti. Bunlardan 4'ü kadın,1'i erkek hastaydı. İnfeksiyon gelişen kadınların yaş ortalaması 66.3 iken infekte erkek hasta 44 yaşındaydı. Kadın hastalardan 2'si collum femoris kırığı nedeniyle, 1 hasta doğuştan kalça çıkığı nedeniyle opere edilmiş ve kalça protezi yerleştirilmişti. Erkek hastaysa heterotropik ossifikasyon nedeniyle opere edilmişti.

Literatürde erkek cinsiyet protez infeksiyonu gelişimi açısından risk faktörü olarak belirtilmektedir. Lenguerrand ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diz protezi infeksiyonu gelişmesi için erkek cinsiyet bir risk faktörü olarak belirtilmiştir (124). Kalça protez infeksiyonu gelişimi için risk faktörlerini araştıran başka bir çalışmada da kadın cinsiyet infeksiyon gelişimi için koruyucu faktör olarak belirtilmiştir (125).

Çalışmamızda kadın hasta sayısının belirgin şekilde fazla olması nedeniyle protez infeksiyonu kadınlarda daha fazla görülmesinin sebebi bu orantısız dağılım olabilir. Bununla birlikte 5 erkek hastadan 1 hastada infeksiyon gelişmiş olması, erkeklerde infeksiyon riskinin daha yüksek olduğu yönünde yorumlanabilir.

Çalışmaya alınan erkeklerin yaş ortalaması 60.1 iken kadınların yaş ortalaması 64.0 idi. Çeşitli yayınlarda ileri yaş enfeksiyon gelişimi açısından risk faktörü olarak gösterilmiştir (50). Bununla birlikte bir çalışmada <60 yaşındaki hastalarda  $\geq 80$  yaş hastalara oranla, diz protezi enfeksiyonu gelişme riski 0.5 kat artmış bulunmuştur (124). Çalışmamızda protez enfeksiyonu gelişen kadın hastalarda yaş ortalaması 66.3 olup çalışmaya dahil edilen tüm kadın hastaların ortalamasından yüksekti. Bu veri de protez enfeksiyonlarında ileri yaşı risk faktörü olarak belirten çalışmalarla benzerdir.

Çalışma sonuçlarına göre tüm hastaların VKİ ortalaması  $30.37 \pm 0.48$  kg/m<sup>2</sup> olarak hesaplanmış olup enfeksiyon gelişen hastaların VKİ ortalaması  $27.69 \pm 5.24$  kg/m<sup>2</sup> olarak hesaplanmıştır. Enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında VKİ değeri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0.312$ ).

Literatürde VKİ artışıyla enfeksiyon gelişimi arasında ilişki kurulmuş olup VKİ >30 kg/m<sup>2</sup> olması protez enfeksiyonu gelişimi için risk faktörü kabul edilmiştir. Kalça protezi enfeksiyonu gelişiminde VKİ yüksekliğinin öneminin değerlendirildiği bir çalışmada VKİ  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> olan hastalar VKİ <30 kg/m<sup>2</sup> olan hastalarla; VKİ  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> olan hastalar VKİ <35 kg/m<sup>2</sup> olan hastalarla ve VKİ  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> olan hastalar VKİ <40 kg/m<sup>2</sup> hastalarla kıyaslandığında enfeksiyon gelişimi açısından riskin sırasıyla; 1.60 (1.29-1.99); 1.53 (1.22-1.92); 3.68 (2.25-6.01) kat arttığı belirlenmiştir (50).

Kalça protezi enfeksiyon gelişiminin değerlendirildiği başka bir prospektif çalışmada VKİ  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> olan hastalarda enfeksiyon gelişme riskinin VKİ <25 kg/m<sup>2</sup> olan hastalara göre 1.9 kat arttığı belirlenmiş (124).

Çalışmamızda enfeksiyon gelişen hastaların kilo ortalamaları daha fazla olmasına karşılık VKİ değerinin daha düşük hesaplanması, bu hastaların boy ortalamalarının enfeksiyon gelişmeyen gruba göre daha uzun olması olarak değerlendirilebilir.

Preoperatif nazal *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı saptanan hastaların VKİ ortalaması  $32,71 \pm 7,22$  olarak bulunmuşken, *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı saptanmayan hastalarda  $29,96 \pm 5,54$  olarak bulunmuştur. Bu veriler örneklem büyüklüğünün küçük olması nedeniyle istatistiksel anlamlı fark göstermemekle birlikte ( $p=0.059$ ) *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı açısından VKİ'nin risk faktörü olduğu söylenebilir. Literatürde stafilokok taşıyıcılığı için risk faktörlerinin değerlendirildiği bir çalışmada VKİ değerinde her 2.5 kg/m<sup>2</sup>'lik artışın, nazal stafilokok taşıyıcılığı riskinde %7 artışa yol açtığı gösterilmiştir ( $p<0.01$ ). Bu çalışmaya göre özellikle premenoposal kadınlarda obezite varlığı nazal stafilokok taşıyıcılığı açısından risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (126).

Hastalarda en fazla belirlenen komorbiditelere bakıldığında diyabet, hipertansiyon, romatoid artrit ve hipotiroidiyle enfeksiyon gelişme riski arasındaki ilişki değerlendirildi. Enfeksiyon gelişen hastalardan 1'i romatoid artrit ,1'i hipertansiyon ve 1'i de diyabet tanılıydı.

Literatürde diyabet protez infeksiyonu gelişimi açısından bir risk faktörü olarak belirtilmektedir. Diz ve kalça protez infeksiyonu gelişiminde diyabetin etkilerini değerlendirmek üzere yapılan bir retrospektif kohort çalışmasında diyabet varlığının infeksiyon gelişme riskini 1.55 kat arttırdığı bulunmuştur (127). Çalışmamızda diyabet hastası olmakla protez gelişimi arasında tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı risk artışı saptanamamıştır ( $p=0.187$ ). Çalışmamızda anlamlı risk belirlenmemesi hasta sayısının azlığından kaynaklanmaktadır.

Literatürde romatoid artrit infeksiyon gelişimi için risk faktörü olarak sayılmaktadır. Osteoartroz nedeniyle kalça ya da diz protezi implantasyonu yapılan hastalar romatoid artrit nedeniyle ve kalça ya da diz protezi yerleştirilmiş hastalarla karşılaştırıldığı bir çalışmada, romatoid artrite bağlı olarak implantasyon yapılanlarda protez infeksiyonu gelişme riski osteoartroz nedeniyle implantasyon yapılanlara göre 4.08 kat artmış bulunmuştur (128). Ancak çalışmamızda romatoid artrit tanılı hastalarda infeksiyon gelişimi riski araştırıldığında tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı risk artışı saptanamamıştır ( $p=0.204$ ). Çalışmamızda sadece 6 romatoid artrit tanılı hasta olması nedeniyle istatistiksel anlamlı bir oran elde edilememiş olsa da; infeksiyon gelişen 5 hastadan 1'inin romatoid artrit tanılı olması da ilgi çekicidir.

Hastalarımızda en sık komorbidite olan hipertansiyon varlığıyla, protez infeksiyonu gelişimi arasındaki ilişkinin değerlendirildiği tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir ( $p=0.771$ ). Benzer şekilde hastalardan kaynaklanabilecek protez infeksiyonu gelişme risklerini değerlendiren oldukça fazla sayıda hastayı içeren bir çalışmada da hipertansiyonla protez infeksiyonu gelişimi arasında istatistiksel anlamlı ilişki kurulamamıştır (50).

Hipotiroidik hastalarda protez infeksiyonu gelişimi ilişkisini değerlendirilen tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir ( $p=0.418$ ). Diz protez infeksiyonlarını inceleyen bir çalışmada hipotirodinin özellikle postoperatif ilk 90 günde cerrahi komplikasyonları arttırdığı ve protez infeksiyonu riskini 1.367 kat arttırdığı belirlenmiştir (129). Çalışmamıza dahil edilen hastaların hipotirodi tanısıyla tedavi alıyor olmaları ve hasta sayısının az olması böyle bir sonucun oluşmasına yol açmış olabilir.

İmmünoşüpre hastalarda postoperatif protez infeksiyonu gelişiminin değerlendirildiği tek değişkenli analizde çalışmamızda immünoşüpresyonla protez infeksiyonu gelişimi arasında anlamlı risk artışı saptanamamıştır ( $p=0.528$ ). Bununla birlikte literatürde immünoşüpresyon protez infeksiyonu gelişimi için risk faktörü olarak sayılmaktadır (50,51). Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda kemik eklem infeksiyonu gelişimini değerlendiren bir çalışmada nakil sonrası 5861 hasta 10 yıl takip edilmiş ve bu süreçte 6 hastada protez infeksiyonu geliştiği ve immünoşüpresyonun ciddi bir risk faktörü oluşturduğu belirtilmiştir. İmmünoşüpre olmayan hastalarla karşılaştırıldığında immünoşüpre hastalarda tedavi yanıtının ve prognozun daha kötü olduğu belirtilmiştir (130). Solid organ nakilli hastalarda protez infeksiyonu gelişimini değerlendirmek üzere yapılan bir olgu-kontrol

çalışmasında da immünoşüpresyon infeksiyon gelişimi açısından risk faktörü olarak belirlenmiş, azatiyopürin kullanımının solid organ nakilli hastalarda protez infeksiyonu gelişimini önleyici etkisi istatistiksel olarak gösterilse de ( $p<0.02$ ) bu çalışmacılar tarafından tesadüf olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamıza benzer şekilde immünoşüprese hastalarda en sık protez implantasyonu indikasyonu kortikosteroid kullanımına bağlı gelişen avasküler nekroz olarak belirtilmiştir (131). Çalışmamızda *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığıyla immünoşüpresyon ilişkisi değerlendirildiğinde, immünoşüprese hastalarda *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı açısından anlamlı risk saptanamamıştır ( $p=0.425$ ).

Protez infeksiyonu gelişen 5 hasta opere edildiği tarihlere göre değerlendirildiğinde, 3 hastanın ilkbaharda, 2 hastanında kışın opere edildiği görülmektedir. İnfeksiyon gelişen hasta sayısı az olduğundan mevsimsel dağılım ve infeksiyon gelişimi arasında risk belirlemek üzere istatistiksel analiz yapılamamakla birlikte; dağılıma göre çalışmamızda ilkbaharda yapılan ameliyatlarda protez infeksiyonu gelişiminin daha fazla olduğu söylenebilir.

Literatüre bakıldığında yapılan bir çalışmada kalça protezi implantasyonu yapılan hastalar değerlendirilerek; operasyon yapılan mevsimin protez infeksiyonu gelişme risk faktörlerinden biri olduğu belirtilmiş ve mevsimlere göre en yüksek riskin kış aylarında yapılan operasyonlardan sonra geliştiği belirtilmiştir (132).

Çalışmamızda tek değişkenli analizlerde, sigara içen hastalarda protez infeksiyonu gelişimi açısından risk artışı saptanamamıştır ( $p=0.890$ ). Ancak literatürde sigara içimi protez infeksiyonu gelişimi için risk faktörü olarak sayılmaktadır. Diz ve kalça protezi implantasyonu yapılan hastalarda protez infeksiyonu gelişimiyle sigara içiciliğini değerlendiren bir çalışmada 1 yıldan uzun süredir sigara içicisi olan hastalarda protez infeksiyonu gelişme riskinin 1.8 kat arttığı belirlenmiştir (133). Çalışmamızda sigara içicisi olan hasta sayısının az olması ve infekte hasta sayısının 5 olması nedeniyle anlamlı istatistiksel fark gösterilememiş olabilir. Bununla birlikte yapılan diğer analizlerde sigara içicisi olmanın metisiline dirençli stafilokoklarla kolonize olma riskini arttırdığı gösterilmiştir ( $p=0.030$ ). Literatürde sigara kullanımının virulansı yüksek bakterilerle; metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* ile kolonizasyonu arttırdığına dair bir çalışma mevcuttur (134) ancak koagülaz-negatif stafilokoklarla ilişkili veriye rastlanmamıştır. Yapılacak ileri çalışmalarla metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilokok kolonizasyonunda sigaranın rolü araştırılabilir.

Pek çok merkezde kalça protezi için güncel protez eklem infeksiyon oranı % 0,5-1 arasında, diz eklemi için % 0.5-2 arasında ve omuz eklemi için  $<1$  olarak bildirilmektedir (31,32,33). Bununla birlikte çalışmamızda 5 hastada protez infeksiyonu gelişmiş olup bunlardan 4'ü kalça protezi olan hastalardı. Her ne kadar örneklem büyüklüğümüzün küçük olması nedeniyle istatistiksel analiz yapılamasa da, hasta dağılımının kalça ve diz protezi implantasyonu yapılan hastalar arasında eşit olduğu göz önüne alındığında kalça protezi implantasyonlarından sonra merkezimizde daha fazla infeksiyon geliştiği söylenebilir.

Protez implantasyonu ameliyatlarının süresinin uzaması, literatürde de postoperatif protez infeksiyonu gelişimi için risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. CDC rehberlerinde kalça protezi ameliyatlarının >2 saatten uzun sürmesi, cerrahi alan infeksiyonu gelişimi için risk faktörü olarak belirtilmektedir (135). Ameliyat süresinin uzaması cerrahi alan infeksiyonu gelişimi için bağımsız risk faktörüdür (136). Çalışmamızda protez infeksiyonu gelişimiyle ameliyat süresinin uzunluğu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki belirlenememekle birlikte ( $p=0.310$ ); infeksiyon gelişen hasta grubunda ameliyat süresi gelişmeyenlere göre belirgin olarak daha uzundu (120 dakika - 132 dakika ).

İnfeksiyon gelişmiş hastalarda preoperatif profilaksilere bakıldığında, postoperatif tüm hastalara 24 saatten uzun süre sefazolin profilaksisi verildiği görülmüştür. Dirençli *Klebsiella* spp. üremesi saptanan hastaların son 6 ayda antibiyotik kullanım anamnezi de olmaması nedeniyle dirençli patojenle gelişecek infeksiyon yönünden olarak uzamış sefazolin profilaksisi dışında risk faktörü bulunmamaktadır. Protez infeksiyonu etkenlerinden 2'sinin dirençli *Klebsiella* spp. olması uzamış profilaksi süresiyle ilişkilendirilebilir. Literatürde Gram-pozitif bakterilere yönelik verilen profilaksi uygulamalarının Gram-negatif çomaklara bağlı infeksiyonları ön plana çıkardığı belirtilmektedir (137). Bu da çalışmamızdaki etken profiliyle uyumlu bir sonuçtur.

Hastaların preoperatif lökosit, nötrofil ve lenfosit sayılarıyla infeksiyon gelişimi arasında istatistiksel anlamlı ilişki kurulamamıştır (sırasıyla;  $p=0.561$ ,  $p=0.5$  ve  $p=0.439$ ).

Bununla birlikte infeksiyon gelişmeyen hastalarda gelişenlere göre preoperatif lökosit ve nötrofil sayılarının belirgin olarak daha düşük; lenfosit sayısının ise belirgin olarak yüksek olduğu görülmektedir. İnfeksiyon gelişen 5 hastadan sadece 1'i RA nedeniyle kortikosteroid kullanmaktaydı. Bu nedenle preoperatif lökosit ve nötrofil sayılarının infeksiyon gelişenlerde gelişmeyenlerden daha yüksek, lenfosit sayısının düşük olması kortikosteroid kullanımıyla açıklanamamaktadır. Hastaların preoperatif değerlendirilme süreçlerinde de aktif infeksiyon kliniği belirlenememiştir. Tüm bu bilgiler ışığında infeksiyon gelişen ve gelişmeyen hastaların preoperatif lökosit sayıları arasındaki fark ve bu farkın infeksiyon gelişimindeki etkisi açıklanamamıştır. Literatürde de pek çok çalışmada preoperatif lökosit sayısının protez infeksiyonu için öngördürücü etkisi araştırılmış ancak anlamlı istatistiksel veriler sağlanamamıştır (138).

Hastaların preoperatif CRP ve sedimentasyon değerleri infeksiyon gelişen ve gelişmeyen grupta karşılaştırıldığında, istatistiksel anlamlı fark belirlenmemiştir (sırasıyla  $p=0.985$ ,  $p=0.113$ ).

Postoperatif 24. saatteki lökosit sayıları karşılaştırıldığında, infeksiyon gelişen grupta lökosit sayısı istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $14680/\text{mm}^3$  -  $9413/\text{mm}^3$ ;  $p<0.01$ ). Yine postoperatif 24. saatteki nötrofil sayıları karşılaştırıldığında, infeksiyon gelişen grupta nötrofil sayısı istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $11680/\text{mm}^3$  -  $7308/\text{mm}^3$ ;  $p<0.01$ ).

Postoperatif lenfosit sayıları karşılaştırıldığında, infeksiyon gelişen grupta lenfosit sayısı istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $1940/\text{mm}^3$  -  $1332/\text{mm}^3$ ;  $p<0.01$ ).

Hastaların postoperatif 24. saat CRP ve sedimentasyon değerleri, infeksiyon gelişen ve gelişmeyen grupta karşılaştırıldığında; istatistiksel anlamlı fark belirlenmemiştir, ancak infeksiyon gelişen grupta postoperatif 24. saat CRP değerleri belirgin olarak yüksekti (139 - 92 mg/dl) ve bu CRP yüksekliğini açıklayacak başka herhangi bir infeksiyon odağı saptanmamıştı. Bu nedenle infeksiyon gelişen hastalarda infeksiyon gelişmeyenlere göre postoperatif CRP değerlerinin yüksekliği infeksiyon gelişiminin habercisi olarak değerlendirilebilir. Benzer şekilde literatürde bir çalışmada lomber enstrümantasyon yapılan hastalarda, postoperatif 4. günde CRP değerinin >10 mg/dl olmasının infeksiyon gelişimi için öngördürücü olduğu belirtilmiştir (139).

## 6. SONUÇ

Protez infeksiyonları tüm dünyada önemli bir morbidite nedenidir. Tedavi maliyetiyle birlikte, iş gücü kaybı oluşturması nedeniyle de ciddi maddi zarar oluşturmaktadır. Protez infeksiyonu endişesiyle pek çok merkez, periprotetik infeksiyon önleme stratejilerini uygulamaktadır. *S.aureus* taraması, ameliyathenede laminer flow kullanımı, klorheksidin banyoları, intraoperatif antibiyotik profilaksisi gibi çok sayıda yöntem denenmektedir. *S.aureus* taşıyıcılığının protez infeksiyonuyla ilişkisi randomize kontrollü çalışmalarla ortaya konulmuş olup, preoperatif tarama ve dekolonizasyon önerilmektedir. Çalışmamızda stafilokok taşıyıcılığıyla erken dönem protez infeksiyonu gelişimi arasındaki ilişki araştırılmış; *S.aureus* taşıyıcılığıyla infeksiyon gelişimi arasında istatistiksel anlamlı ilişki belirlenmemiştir. İstatistiksel anlamlı ilişkinin belirlenebilmesi için örneklem büyüklüğü daha fazla hasta içermeliydi. İnfeksiyon gelişen hastalarda infeksiyon etkeni koagülaz-negatif stafilokok olarak belirlenmemesine rağmen, infeksiyon gelişen tüm hastalarda nazal koagülaz-negatif stafilokok taşıyıcılığı belirlendi. İstatistiksel analizlerde de koagülaz-negatif stafilokok taşıyıcısı olan hastalarda infeksiyon gelişimi açısından anlamlı risk artışı belirlenmiş olması oldukça önemli bir sonuçtur. Literatürde protez infeksiyonlarını önlemek için sadece preoperatif olarak *S.aureus* taranması ve deeskalasyonu önerilmektedir. Çalışmamızın hasta sayısı az olmakla birlikte 151 hastadan 5'inde erken dönem protez infeksiyonu gelişmiş ve bu hastaların tümünde preoperatif nazal koagülaz-negatif stafilokok taşıyıcılığı saptanmıştır. Bu hastalarda nazal koagülaz-negatif stafilokok taşıyıcılığı infeksiyon gelişimini kolaylaştırıcı bir faktör olabilir. İnfeksiyon gelişen hastalarda, infeksiyon etkenleri koagülaz-negatif stafilokoklar olmamakla birlikte, nazal koagülaz-negatif stafilokok taşıyıcılığıyla protez infeksiyonu gelişimi arasındaki ilişkinin ortaya konulması için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Her ne kadar erken dönem protez infeksiyonu gelişen 5 hasta olsa da, özellikle koagülaz-negatif stafilokoklar gibi *low-grade* infeksiyon etkeni olan bakterilerle gelişecek gecikmiş protez infeksiyonları, çalışmamızda 3 aylık takip süresinin kısıllığı nedeniyle belirlenememiş olabilir. Daha uzun süre takip edildikleri takdirde özellikle nazal koagülaz-negatif stafilokok taşıyıcısı hastalarda, ileri dönemde gelişecek protez infeksiyonları izlenebilir, üstelik gecikmiş infeksiyon etkenlerinden en önemlisinin koagülaz-negatif stafilokok olması da göz önüne alındığında, koagülaz-negatif stafilokokların etken olduğu infeksiyonlar, nazal taşıyıcılıkla net bir

şekilde ilişkilendirilebilir. Bu koşullar değerlendirildiğinde, çalışmamızın hastaların daha uzun süre takip edildiği bir şekilde tekrarlanmasıyla, koagülaz-negatif stafilokok taşıyıcılığıyla infeksiyon gelişimi arasındaki ilişki daha doğru şekilde ortaya konacaktır. Böyle bir çalışma sonucunda protez takılacak ortopedi hastalarında preoperatif nazal koagülaz-negatif stafilokok taşıyıcılığının dekolonizasyonu da infeksiyon önleme yöntemleri arasına girebilir. Çalışmamız bu konuda yapılmış prospektif bir çalışma olması ve sonuçlarıyla önemli, ayrıca giderek artan sıklıkta görülen koagülaz-negatif stafilokoklara bağlı cerrahi alan infeksiyonlarını önlemek açısından anlamlı sonuçlar içermektedir. Biyofilm oluşturma yeteneği yüksek olan ve virulansı daha düşük olduğundan *S. aureus*'a göre daha sinsi ve uzun dönemde gelişen infeksiyonlara yol açan koagülaz-negatif stafilokoklar konusunda daha fazla çalışma gerektiği çalışmamız sonuçlarıyla da bir kez daha gösterilmiştir.

Protez implantasyonu yapılacak hastalarda sigara kullanımı, obezite, yaş, komorbidite, immünoşüpresyon gibi risk faktörleri mutlaka sorgulanmalı ve hastalar yakından izlenmelidir. Operasyon süresi uzayan hastalarda infeksiyon gelişme riski yüksek olduğundan, bu hastalarda da infeksiyon gelişimi açısından dikkatli izlem yapılmalıdır. İntraoperatif profilaksilerin uzatılması, Gram-negatif dirençli çomakların seçilmesine yol açabileceğinden, antibiyotik profilaksi süresi uzatılmamaya çalışılmalıdır. Çalışmamızda Gram-negatif çomakların erken dönemde protez infeksiyonlarında etken olabildiği bir kez daha gösterilmiştir. Bu nedenle özellikle erken dönem protez infeksiyonlarının empirik tedavisinde Gram-negatif çomaklar mutlaka kapsanmalıdır. İnfeksiyon öngördürücü etkisi dikkate alındığında, postoperatif yakın lökosit, sedimentasyon, CRP takibi yapılmalı ve hastaların sıkı poliklinik takibiyle izlenmesi gerekmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

- 1) Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, et al. CDC definitions of nosocomial surgical site infections A modification of CDC definitions of Surgical Wound Infections. *Am J Infect Control*. 1992; 20:271.
- 2) Ban KA, Minei JP, Laronga C, et al. American College of Surgeons and Surgical Infection Society: Surgical Site Infection Guidelines, 2016 Update. *J Am Coll Surg*. 2017; 224:59.
- 3) Bengtsson S, Hambraeus A, Laurell G. Wound infections after surgery in a modern operating suite: clinical, bacteriological and epidemiological findings. *J Hyg (Lond)*. 1979;83:41–57.
- 4) Chen, AF, Wessel, CB, Rao N, Reply to the Letter to the Editor: *Staphylococcus aureus* Screening and Decolonization in Orthopaedic Surgery and Reduction of Surgical Site Infections. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2013; 471(11): 3712-3713.
- 5) Lauderdale KJ, Malone CL, Boles BR, Morcuende J, Horswill AR. Biofilm dispersal of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on orthopedic implant material. *J Orthop Res*. 2010;28:55–61.
- 6) Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10:505–520.
- 7) Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA, Nouwen JL. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:751–762.
- 8) von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *N Engl J Med*. 2001;344:11–16.
- 9) Coates, T., Bax, R., & Coates, A. Nasal decolonization of *Staphylococcus aureus* with mupirocin: strengths, weaknesses and future prospects. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64(1):9-15.
- 10) Kalmeijer MD, Coertjens H, van Nieuwland-Bollen PM. Surgical site infections in orthopedic surgery: the effect of mupirocin nasal ointment in a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Clin Infect Dis*. 2002;35:353–358.
- 11) Coia JE, Duckworth GJ, Edwards DI. Guidelines for the control and prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in healthcare facilities. *J Hosp Infect*. 2006; May:63-44.
- 12) Harrop JS, Styliaras JC, Ooi YC. Contributing factors to surgical site infections. *J Am Acad Orthop Surg*. 2012;20:94–101.
- 13) Patel N, Bagan B, Vadera S. Obesity and spine surgery: relation to perioperative complications. *J Neurosurg Spine*. 2007;6:291–297.

- 14) Evans RP. Current concepts for clean air and total joint arthroplasty: laminar airflow and ultraviolet radiation: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469:945–953.
- 15) Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med.* 1992;326:281–286.
- 16) Rao N, Cannella B, Crossett LS. A preoperative decolonization protocol for *Staphylococcus aureus* prevents orthopaedic infections. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466:1343–1348.
- 17) Hebert C, Robicsek A. Decolonization therapy in infection control. *Curr Opin Infect Dis.* 2010; 23:340.
- 18) Harbarth S, Fankhauser C, Schrenzel J, *et al.* Universal screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission and nosocomial infection in surgical patients. *JAMA.* 2008; 299:1149.
- 19) Bebko SP, Green DM, Awad SS. Effect of a preoperative decontamination protocol on surgical site infections in patients undergoing elective orthopedic surgery with hardware implantation. *JAMA Surg.* 2015; 150:390.
- 20) Perl TM, Cullen JJ, Wenzel RP, *et al.* Intranasal mupirocin to prevent postoperative *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med.* 2002;346:1871–7.
- 21) Konvalinka A, Errett L, Fong IW. Impact of treating *Staphylococcus aureus* nasal carriers on wound infections in cardiac surgery. *J Hosp Infect.* 2006;64:162–8.
- 23) UpToDate [INTERNET]. Control Measures for Prevention of Surgical Site Infections [erişim 25 Kasım 2017]. [www.uptodate.com/contents/overview-of-control-measures-for-prevention-of-surgical-site-infection-in-adults](http://www.uptodate.com/contents/overview-of-control-measures-for-prevention-of-surgical-site-infection-in-adults)
- 24) Roccaforte, JS, Kohler RB, Withe A. Attempts to eradicate methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization with the use of trimethoprim-sulfamethoxazole, rifampin and bacitracin. *Am J Infect Control.* 1988; 16:141–146.
- 25) Parras F, Guerrero MC, Bouza E, Blazquez. Comparative study of mupirocin and oral co-trimoxazole plus topical fusidic acid in eradication of nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(1):175-179.
- 26) Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med.* 2004;351:1645-1654.
- 27) Osmon D, Berbari E, Berendt A, *et al.* Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2013;56:e1-25.
- 28) Parvizi J, Jacovides C, Zmistowski B, *et al.* Definition of periprosthetic joint infection: is there a consensus? *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469:3022-30.
- 29) Kurtz S, Ong K, Lau E, *et al.* Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am.* 2007; 89:780.

- 30) Kurtz SM, Lau E, Watson H, Schmier JK, Parvizi J. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. *J. Arthroplasty*. 2012; 27:61–65.
- 31) Dale H, Fenstad AM, Hallan G, Havelin LI, Furnes O, Overgaard S, Pedersen AB, Karrholm J, Garellick G, Pulkkinen P, Eskelinen A, Makela K, Engesaeter LB. Increasing risk of prosthetic joint infection after total hip arthroplasty. *Acta Orthop*. 2012; 83:449–58.
- 32) Widmer AF. New developments in diagnosis and treatment of infection in orthopedic implants. *Clin Infect Dis*. 2001; 33 Suppl 2:S94.
- 33) NIH consensus conference: Total hip replacement. NIH Consensus Development Panel on Total Hip Replacement. *JAMA*. 1995; 273:1950.
- 34) Edwards JR, Peterson KD, Mu Y, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report: data summary for 2006 through 2008, issued December 2009. *Am J Infect Control*. 2009; 37:783.
- 35) Kurtz SM, Ong KL, Lau E, et al. Prosthetic joint infection risk after TKA in the Medicare population. *Clin Orthop Relat Res*. 2010; 468:52.
- 36) Went P, Krismer M, Frischhut B. Recurrence of infection after revision of infected hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Br*. 1995; 77:307.
- 37) Hanssen AD, Trousdale RT, Osmon DR. Patient outcome with reinfection following reimplantation for the infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1995; 321:55-67.
- 38) Zimmerli W, Lew PD, Waldvogel FA. Pathogenesis of foreign body infection. Evidence for a local granulocyte defect. *J Clin Invest*. 1984; 73:1191-1200
- 39) Bauer TW, Schils J. The pathology of total joint arthroplasty, II. Mechanisms of implant failure. *Skeletal Radiol*. 1999; 28:483-497.
- 40) Sun F, Qu F, Ling Y, et al. Biofilm-associated infections: antibiotic resistance and novel therapeutic strategies. *Future Microbiol*. 2013; 8(7): 877-86.
- 41) Stewart PS, Costerton JW. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet*. 2001; 358(9276): 135-8.
- 42) Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*. 1999; 284(5418): 1318-22.
- 43) Tack KJ, Sabath LD. Increased minimum inhibitory concentrations with anaerobiasis for tobramycin, gentamicin, and amikacin, compared to latamoxef, piperacillin, chloramphenicol, and clindamycin. *Chemotherapy*. 1985; 31(3): 204-10.
- 44) Ceri H, Olson ME, Stremick C, Read RR, Morck D, Buret A. The Calgary Biofilm Device: new technology for rapid determination of antibiotic susceptibilities of bacterial biofilms. *J Clin Microbiol*. 1999; 37(6): 1771-6
- 45) Aboltins CA, Dowsey MM, Buising KL, et al. Gram negative prosthetic joint infection treated with debridement, prosthesis retention and antibiotic regimens including a fluoroquinolone. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17:862-867.

- 46) Rodriguez-Pardo D, Pigrau C, Lora-Tamayo J, *et al.* Gram negative prosthetic joint infection: outcome of a debridement, antibiotics and implant retention approach. A large multicenter study. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:911-919
- 47) Widmer AF, Wiestner A, Frei R, *et al.* Killing of nongrowing and adherent *Escherichia coli* determines drug efficacy in device-related infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35:741-746.
- 48) Zimmerli W, Frei R, Widmer AF, *et al.* Microbiological tests to predict treatment outcome in experimental devicerelated infections due to *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother.* 1994;33:959-967
- 49) Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, *et al.* Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clin Infect Dis.*1998; 27:1247.
- 50) Blackburn WD Jr, Alarcón GS. Prosthetic joint infections. A role for prophylaxis. *Arthritis Rheum.*1991; 34:110.
- 51) Kunutsor SK, Whitehouse MR, Blom AW, *et al.* Patient-Related Risk Factors for Periprosthetic Joint Infection after Total Joint Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.*2016; 11:e0150866.
- 52) Tande AJ, Palraj BR, Osmon DR, *et al.* Clinical Presentation, Risk Factors, and Outcomes of Hematogenous Prosthetic Joint Infection in Patients with *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Am J Med.*2016; 129:221.e11.
- 53) Tigabu, A, Tiruneh M, Mekonnen F. Nasal Carriage Rate, Antimicrobial Susceptibility Pattern, and Associated Factors of *Staphylococcus aureus* with Special Emphasis on MRSA among Urban and Rural Elementary School Children in Gondar, Northwest Ethiopia: A Comparative Cross-Sectional Study. *Advances in Preventive Medicine;*2018:1–11.
- 54) Sakr A, Brégeon F, Mège JL, Rolain, JM, Blin O. *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization: An Update on Mechanisms, Epidemiology, Risk Factors, and Subsequent Infections. *Frontiers in Microbiology.* 2018;9:1-15.
- 55) Walsh EE, Greene L, Kirshner R. Sustained reduction in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* wound infections after cardiothoracic surgery. *Arch Intern Med.*2011; 171:68.
- 56) WHO [INTERNET]. Global guidelines on the prevention of surgical site infection [erişim 24 Ocak 2018] <http://www.who.int/gpsc/ssi-prevention-guidelines/en/>
- 57) Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF, *et al.* Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med.*2010; 362:9.
- 58) Boyce, J. M.MRSA patients: proven methods to treat colonization and infection. *J Hosp Infect.*2001;48:S9–14.

- 59) Gompelman M, Wouters Y, Kievit W, Hopman J. Long-term *Staphylococcus aureus* decolonization in patients on home parenteral nutrition: study protocol for a randomized multicenter trial. *2018;19(1):346-57.*
- 60) Gil-Egea, MJ, Pi-Sunyer, MT, Verdaguer, ASanz, F, Sitges-Serra A Eleizegui, LT. Surgical wound infections: prospective study of 4,486 clean wounds. *Infect Control .1987;8(7):277–80.*
- 61) Lewis SS, Dicks KV, Chen LF, *et al.* Delay in diagnosis of invasive surgical site infections following knee arthroplasty versus hip arthroplasty. *Clin Infect Dis.*2015; 60:990.
- 62) Jacobs AME, Bénard M, Meis JF, *et al.* The unsuspected prosthetic joint infection : incidence and consequences of positive intra-operative cultures in presumed aseptic knee and hip revisions. *Bone Joint J.*2017; 99-B:1482.
- 63) Blackburn WD Jr, Alarcón GS. Prosthetic joint infections. A role for prophylaxis. *Arthritis Rheum.*1991; 34:110.
- 64) Maderazo EG, Judson S, Pasternak H. Late infections of total joint prostheses. A review and recommendations for prevention. *Clin Orthop Relat Res.*1988;229:131.
- 65) Rodríguez D, Pigrau C, Euba G, *et al.* Acute haematogenous prosthetic joint infection: prospective evaluation of medical and surgical management. *Clin Microbiol Infect.*2010; 16:1789.
- 66) Murdoch DR, Roberts SA, Fowler Jr VG Jr, *et al.* Infection of orthopedic prostheses after *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.*2001; 32:647.
- 67) Giulieri SG, Graber P, Ochsner PE, *et al.* Management of infection associated with total hip arthroplasty according to a treatment algorithm. *Infection.* 2004;32:222-28.
- 68) Zappe B, Graf S, Ochsner PE, *et al.* *Propionibacterium spp.* in prosthetic joint infections: a diagnostic challenge. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2008;128:1039-46.
- 69) Achermann Y, Sahin F, Schwyzer H, *et al.* Characteristics and outcome of 16 periprosthetic shoulder joint infections. *Infection.*2013;41:613-20.
- 70) Marculescu CE, Cantey JR. Polymicrobial prosthetic joint infections: risk factors and outcome. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466:1397-1404.
- 71) Berbari EF, Marculescu C, Sia I, *et al.* Culture-negative prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis.* 2007;45: 1113-19.
- 72) Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, *et al.* Executive summary: diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.*2013; 56:1.
- 73) Trampuz A, Hanssen AD, Osmon DR, *et al.* Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. *Am J Med.*2004; 117:556.
- 74) Workgroup Convened by the Musculoskeletal Infection Society. New definition for periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2011; 26:1136.

- 75) Tigges S, Stiles RG, Roberson JR. Appearance of septic hip prostheses on plain radiographs. *AJR Am J Roentgenol.* 1994; 163:377.
- 76) Kraemer WJ, Saplys R, Waddell JP, Morton J. Bone scan, gallium scan, and hip aspiration in the diagnosis of infected total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1993; 8:611.
- 77) Censullo A, Vijayan T. Using Nuclear Medicine Imaging Wisely in Diagnosing Infectious Diseases. *Open Forum Infect Dis.* 2017 ;4(1):ofx011
- 78) Kwee TC, Kwee RM, Alavi A. FDG-PET for diagnosing prosthetic joint infection: systematic review and metaanalysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008; 35:2122.
- 79) Berbari E, Mabry T, Tsaras G, et al. Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92:2102-2109.
- 80) Rienmüller A, Borens O. Propionibacterium prosthetic joint infection: experience from a retrospective database analysis. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2016;26:429-34.
- 81) Deirmengian CA, Citrano PA, Gulati S, et al. The Creactive protein may not detect infections caused by lessvirulent organisms. *J Arthroplasty.* 2016; Mar 15 [Epub ahead of print].
- 82) Drago L, Vassena C, Dozio E, et al. 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;24:433-40.
- 83) Hunziker S, Hugle T, Schuchardt K, et al. The value of serum procalcitonin level for differentiation of infectious from noninfectious causes of fever after orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92:138-48.
- 84) Bottner F, Wegner A, Winkelmann W, Becker K, Erren M, Götze C. Interleukin-6, procalcitonin and TNF-alpha: markers of periprosthetic infection following total joint replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2007; 89(1): 94-9.
- 85) Schinsky MF, Della Valle CJ, Sporer SM, Paprosky WG. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2008; 90(9): 1869-75.
- 86) Trampuz A, Hanssen AD, Osmon DR, et al. Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. *Am J Med.* 2004;117:556-62.
- 87) Widmer AF. New developments in diagnosis and treatment of infection in orthopedic implants. *Clin Infect Dis.* 2001; 33(suppl 2):94-106.
- 88) Rienmüller A, Borens O. Propionibacterium prosthetic joint infection: experience from a retrospective database analysis. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2016;26:429-34.
- 89) Schäfer P, Fink B, Sandow D, et al. Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. *Clin Infect Dis.* 2008; 47:1403.

- 90) Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, et al. Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. The OSIRIS Collaborative Study Group. *J Clin Microbiol.* 1998;36:2932-93.
- 91) Wu, Chuanlong, et al. Utility of Intraoperative Frozen Section in the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection..*PLoS ONE.*2014; 9:7
- 92) Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med.* 2007; 357(7): 654-63
- 93) Dora C, Altwegg M, Gerber C, Böttger EC, Zbinden R. Evaluation of conventional microbiological procedures and molecular genetic techniques for diagnosis of infections in patients with implanted orthopedic devices. *J Clin Microbiol.* 2008; 46(2): 824-5.
- 94) Ersoz G, Uguz M, Oztuna V. Orthopedic Prosthetic Infections. *Klimik Derg.*2013;26:84-93.
- 95) Trampuz A, Piper KE, Hanssen AD, et al. Sonication of explanted prosthetic components in bags for diagnosis of prosthetic joint infection is associated with risk of contamination. *J Clin Microbiol.* 2006; 44(2): 628-31.
- 96) Frangiamore SJ, Gajewski ND, Saleh A, et al.  $\alpha$ -Defensin accuracy to diagnose periprosthetic joint infection—best available test? *J Arthroplasty.*2016;31:456-60.
- 97) Frangiamore SJ, Saleh A, Grosso MJ, et al.  $\alpha$ -Defensin as a predictor of periprosthetic shoulder infection. *J Shoulder Elbow Surg.* 2015;24:1021-27.
- 98) Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, et al. Diagnosing periprosthetic joint infection. Has the era of the biomarker arrived? *Clin Orthop Relat Res.* 2014;472:3254- 62.
- 99) Bonanzinga T, Zahar A, Dütsch M, et al. How reliable is the alpha-defensin immunoassay test for diagnosing periprosthetic joint infection? A prospective study. *Clin Orthop Relat Res.* 2017; 475(2):408-15.
- 100) Shahi A, Parvizi J, Kazarian GS, et al. The alpha-defensin test for periprosthetic joint infections is not affected by prior antibiotic administration. *Clin Orthop Relat Res.* 2016;474:1610-15.
- 101) Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, et al. The alphadefensin test for periprosthetic joint infection outperforms the leukocyte esterase test strip. *Clin Orthop Relat Res.* 2015;473:198-203.
- 102) Portillo ME, Salvado M, Sorli L, et al. Multiplex PCR of sonication fluid accurately differentiates between prosthetic joint infection and aseptic failure. *J Infect.* 2012;65: 541-48.
- 103) Achermann Y, Vogt M, Leunig M, et al. Improved diagnosis of periprosthetic joint infection by multiplex PCR of sonication fluid from removed implants. *J Clin Microbiol.* 2010;48:1208-14.
- 104) Gallo J, Kolar M, Dendis M, et al. Culture and PCR analysis of joint fluid in the diagnosis of prosthetic joint infection. *New Microbiol.* 2008;31:97-104.

- 105) Achermann Y, Vogt M, Leunig M, *et al.* Improved diagnosis of periprosthetic joint infection by multiplex PCR of sonication fluid from removed implants. *J Clin Microbiol.* 2010;48:1208-14.
- 106) Westrich GH, Bornstein L, Brause BD, *et al.* Historical perspective on two-stage reimplantation for infection after total hip arthroplasty at Hospital for Special Surgery, New York City. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2011;40:E236-40.
- 107) Byren I, Bejon P, Atkins BL, *et al.* One hundred and twelve infected arthroplasties treated with 'DAIR' (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63:1264-71.
- 108) Berbari, E. F., *et al.* Outcome of Prosthetic Joint Infection in Patients with Rheumatoid Arthritis: The Impact of Medical and Surgical Therapy in 200 Episodes. *Clinical Infectious Diseases.* 2006; 42(2):216-23.
- 109) El Helou OC, Berbari EF, Lahr BD, *et al.* Efficacy and safety of rifampin containing regimen for staphylococcal prosthetic joint infections treated with debridement and retention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29:961-67.
- 110) Bejon P, Berendt A, Atkins BL, *et al.* Two-stage revision for prosthetic joint infection: predictors of outcome and the role of reimplantation microbiology. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:569-575.
- 111) Trampuz A, Widmer AF. Infections associated with orthopedic implants. *Curr Opin Infect Dis.* 2006; 19(4): 349-56.
- 112) Langlais F, Belot N, Ropars M, Thomazeau H, Lambotte JC, Cathelineau G. Antibiotic cements in articular prostheses: current orthopaedic concepts. *Int J Antimicrob Agents.* 2006; 28(2): 84-9.
- 113) Winkler H. Rationale for one stage exchange of infected hip replacement using uncemented implants and antibiotic impregnated bone graft. *Int J Med Sci.* 2009; 6(5): 247-52.
- 114) Trampuz A, Zimmerli W. Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly.* 2005; 135(17-18): 243-51.
- 115) Del Pozo JL, Patel R. Infection associated with prosthetic joints. *N Engl J Med.* 2009; 361(8): 787-94.
- 116) McPherson EJ, Lewonowski K, Dorr LD. Techniques in arthroplasty. Use of an articulated PMMA spacer in the infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1995; 10(1): 87-9.
- 117) Iarikov D, Demian H, Rubin D, *et al.* Choice and doses of antibacterial agents for cement spacers in treatment of prosthetic joint infections: review of published studies. *Clin Infect Dis.* 2012;55:1474-80.
- 118) Greene N, Holtom PD, Warren CA, *et al.* In vitro elution of tobramycin and vancomycin polymethylmethacrylate beads and spacers from Simplex and Palacos. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 1998; 27(3): 201-5.

- 119) Beam, E., & Osmon, D. Prosthetic Joint Infection Update. *Infect Dis Clin North Am.* 2018;32(4):843-59.
- 120) Furustrand Tabin U, Corvec S, Betrisey B, et al. Role of rifampin against *Propionibacterium acnes* biofilm in vitro and in an experimental foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:1885-91.
- 121) Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, et al. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. *JAMA.* 1998;279:1537-41.
- 122) Drancourt M, Stein A, Argenson JN, et al. Oral treatment of *Staphylococcus spp.* infected orthopaedic implants with fusidic acid or ofloxacin in combination with rifampicin. *J Antimicrob Chemother.* 1997;39:235-40.
- 123) Soriano A, Garcia S, Bori G, et al. Treatment of acute postsurgical infection of joint arthroplasty. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:930-33.
- 124) Lenguerrand, E., Whitehouse, M. R., Beswick, A. D., Kunutsor, S. K., Foguet, P., Porter, M., & Blom, A. W. Risk factors associated with revision for prosthetic joint infection following knee replacement: an observational cohort study from England and Wales. *The Lancet Inf Dis.* 2019;19(6): 589–600.
- 125) Resende, VAC, Neto AC, Nunes C, et al. Higher age, female gender, osteoarthritis and blood transfusion protect against periprosthetic joint infection in total hip or knee arthroplasties: a systematic review and meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2018; [Epub ahead of print]
- 126) Olsen K, Danielsen K, Wilsgaard T, Sangvik M, Sollid JUE, Thune. Obesity and *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization among Women and Men in a General Population. *PLoS ONE.* 2013; 8(5):e006371.
- 127) Kremers, HM, Lewallen, LW, Mabry, TM, Berry, DJ, Barbari EF, Osmon DR. Diabetes Mellitus, Hyperglycemia, Hemoglobin A1C and the Risk of Prosthetic Joint Infections in Total Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2015;30(3): 439-43.
- 128) Bongartz T, Halligan CS, Osmon DR, Reinalda MS, Bamlet WR, Crowson CS, Matteson EL. Incidence and risk factors of prosthetic joint infection after total hip or knee replacement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 2008; 59(12):1713–20.
- 129) Buller LT, Rosas S, Sabeh K. G., Roche, M. W., Mclawhorn, A. S., & Barsoum, W. K. Hypothyroidism Increases 90-Day Complications and Costs Following Primary Total Knee Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty.* 2018; 33(4) : 1003–07.
- 130) Abad CL, Phuoc V, Kapoor P, Tande A, Sia I, Tosh PK. Bone and Joint Infections Among Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT) Recipients. *Open Forum Infect Dis.* 2016; 3(suppl\_1).

- 131) Vergidis P, Lesnick T, Kremers W, Razonable R. Prosthetic joint infection in solid organ transplant recipients: a retrospective case-control study. *Transpl Infect Dis.* 2012; 14(4): 380-86.
- 132) Rosas S, Ong AC, Buller LT, Sabeh KG, Law TY, Roche MW, Hernandez VH. Season of the year influences infection rates following total hip arthroplasty. *World J Orthop.* 2017; 8(12): 895-901.
- 133) Gonzalez AI, Luime JJ, Uçkay I, Hannouche D, Hoffmeyer P, Lübbecke A. Is There an Association Between Smoking Status and Prosthetic Joint Infection After Primary Total Joint Arthroplasty? *J Arthrop.* 2018; 33(7):2218-24.
- 134) Kulkarni R, Caskey J, Singh SK, Paudel S, Baral P, Schexnayder M. Cigarette Smoke Extract-Exposed Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Regulates Leukocyte Function for Pulmonary Persistence. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2016; 55(4): 586-601.
- 135) Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999;20:250-78.
- 136) Dowsey MM, Choong PF. Obesity is a Major Risk Factor for Prosthetic Infection after Primary Hip Arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2008; 466(1):153-58.
- 137) Runner, R. P., Mener, A., Roberson, J. R., Bradbury, T. L., Guild, G. N., Boden, S. D., & Erens, G. A. Prosthetic Joint Infection Trends at a Dedicated Orthopaedics Specialty Hospital. *Advances in Orthopedics.* 2019:1-9.
- 138) Nilsson-Augustinsson Å, Briheim G, Herder A, Ljunghusen O, Wahlström O, Öhman L. Inflammatory response in 85 patients with loosened hip prostheses: A prospective study comparing inflammatory markers in patients with aseptic and septic prosthetic loosening. *Acta Orthop.* 2007;78(5): 629-39.
- 139) Iwata E, Shigematsu H, Koizumi M, Nakajima H, Okuda A, Morimoto Y, Tanaka Y. Lymphopenia and Elevated Blood C-Reactive Protein Levels at Four Days Postoperatively Are Useful Markers for Early Detection of Surgical Site Infection Following Posterior Lumbar Instrumentation Surgery. *J Asian Spine.* 2016; 10(2): 220.



## 8. EKLER

### EK 1: Hasta Takip Formu

**Diz ya da Kalça Protezi Takılacak Olan Hastalarda Preoperatif Nazal Stafilokok Taşıyıcılığı  
Taranarak, Postoperatif İlk 3 Ayda Hastalarda Erken Dönem Protez İnfeksiyonu Gelişme  
Oranlarının İncelenmesi  
ARAŞTIRMA FORMU**

Adı-Soyadı:	Başvuru Tarihi:	
Yaş:	Cinsiyet:	Meslek:
Boy:	Kg:	BMI:
Adres:	Telefon:	

#### Eşlik eden hastalık varlığı?

Kronik akciğer hastalığı	
Kalp yetmezliği	
Geçirilmiş Mİ öyküsü	
Vasküler yetmezlik	
Böbrek yetmezliği	
Hemodiyaliz	
Periton diyalizi	
Diyabet	
İmmünosupresyon varlığı	
Dermatolojik hastalık varlığı	
Son 6 ay içinde hastane yatışı	
Son 6 ay içinde bakımevinde kalma	
Son 1 ay içinde geçirilmiş cerrahi varlığı	
Son 1 ay içinde antibiyotik kullanımı	
Geçirilmiş MRSA infeksiyonu	
Üriner sonda varlığı	
Trakeostomi	
DMARDS kullanımı	
Romatolojik hastalık varlığı	
İV ilaç kullanımı	
PEG varlığı	
Başka bir vücut bölgesinden MRSA izole edilmesi	
Dejeneratif/inflamatuvar eklem hastalığı varlığı	

Sigara kullanımı	
Alkol kullanımı	

	Burun sürüntüsü alındığı tarihte :	Taburculukta:
Lökosit sayısı		
Nötrofil sayısı		
Lenfosit sayısı		
Hemoglobin		
Trombosit sayısı		
Eritrosit sedimentasyon hızı:		
CRP:		
HbA1c:		

**Örnek alımı:**

Steril eküvyonu birkaç damla serum fizyolojik ile nemlendirip hastanın burun deliğinden 2 cm kadar içeriye sokunuz.

Daha efektif olması için dışardan burun deliği hafifçe bastırılabilir.

Eküvyonu 5 kez çevirerek yaklaşık 3 saniye burun içinde tutunuz

Diğer burun deliğine de aynı işlem yapınız

Eküvyonu dikkatlice kapatarak 22-25 °C sıcaklıkta muhafaza ederek laboratuvara ulaştırınız.

**Ameliyat tarihi:**

	1. ay	2. ay	3.ay
Eklem hareketlerinin ağırlı olması			
Eklem açıklığı azalmış			
Eklem üzerinde sıcaklık artışı			
Eklem üzerinde kızarıklık			
Eklem üzerinde şişlik			
Eklem üzerinde akıntı			
Lökosit sayısı			
Nötrofil sayısı			
Lenfosit sayısı			
Hemoglobin			
CRP:			
Eritrosit sedimentasyon hızı:			
Eklem sıvısı örneklendiyse Lökosit/Nötrofil oranı:			
Eklem sıvısı örneklendiyse glukoz miktarı:			
Kültür alındıysa üreyen bakteri :			

## EK 2: Etik Kurul Onayı



T.C.  
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ**  
**İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ**  
**KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**



Sayı : 993

Konu Prof. Dr. Halit ÖZSÜT hk.

Tarih : 09.07.2018

Sayın Prof. Dr. Halit ÖZSÜT  
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

İlgi: İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalının 06/06/2018 gün ve 202223 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Elif AGÜLOĞLU BALI' nin yürüteceği 2018/853 dosya numaralı "İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda diz veya kalça protezi takılan hastalarda preoperatif nazal Stafilokok taşıyıcılığının postoperatif protez infeksiyonlarıyla ilişkisi" başlıklı çalışma kurulumuzun 29/06/2018 tarih ve 12 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar  
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu