

## Periprostetik eklem enfeksiyonu tanısında serolojik belirteçlerin değeri\*

Hakan Sofu<sup>1</sup>, Yalkın Çamurcu<sup>2</sup><sup>1</sup>Erzincan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Erzincan<sup>2</sup>Zonguldak Devrek Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Zonguldak

## Özet

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı enfekte total kalça ve diz artroplastisi hastalarında pozitif ve negatif mikrobiyolojik kültür sonuçları ile mukayeseli olarak ESH ve CRP değerlerinin tanı koymadaki duyarlılık ve özgüllüğünü değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada enfekte total kalça veya total diz artroplastisi tanısı ile tedavi edilmiş toplam 80 hastanın klinik verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Serum ESH ve CRP değerleri ile birlikte cerrahi olarak elde edilmiş mikrobiyolojik kültür sonuçları kaydedildi. 30 mm/saat üzerindeki ESH ve 10 mg/L üzerindeki CRP değerleri pozitif test olarak tanımlandı. Kültür sonuçları da pozitif ve negatif (steril) olarak sınıflandı.

**Bulgular:** Çalışmada elde edilen verilere göre periprostetik enfeksiyon tanısında CRP'nin duyarlılığı %98 (%88 - %99 aralığında) ve özgüllüğü %0 (%0 - %15 aralığında); ESH'nin ise duyarlılığı %98 (%88 - %99 aralığında) ve özgüllüğü %7 (%1 - %15 aralığında) tespit edilmiştir.

**Sonuç:** ESH ve CRP periprostetik enfeksiyon tanısında yüksek duyarlılığa sahip değerli serolojik belirteçlerdir. Ortopedik cerrahlar yabancı pozitif sonuçlar olabileceğini göz önünde bulundurmalı ve gerekli görüldüğünde kesin tanı için ek yöntemler kullanılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** C reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, periprostetik eklem enfeksiyonur

## Abstract

**Objective:** The purpose of this study was to define the 'sensitivity' and 'specificity' of ESR and CRP values for the diagnosis of periprosthetic joint infection by comparing them with positive and negative microbiological cultures.

**Materials and Methods:** We retrospectively analysed the data of 80 patients with the diagnosis of infected primary hip or knee arthroplasty, and noted ESR and CRP levels as well as intraoperative microbiological culture results. ESR rates over 30 mm/h and CRP rates over 10 mg/dl were defined as positive test, and rates under these values defined as negative test. Culture results were also divided as negative (sterile) and positive.

**Results:** According to our results, CRP had 98% sensitivity (ranges, 88% to 99 %) and 0 % specificity (ranges, 0 % to 15%) for the diagnosis periprosthetic infection; ESR had 98% sensitivity (ranges, 88% to 99 %) and 7 % specificity (ranges, 1% to 25 %) for the diagnosis periprosthetic infection.

**Conclusion:** CRP and ESR tests are valuable and sensitive tests for the diagnosis of periprosthetic infection. On the other hand, orthopedic surgeons must be aware of false positive results of these tests and further investigation should be added for the definite diagnosis if needed.

**Key words:** C reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, periprosthetic joint infection

## Genel Tıp Derg 2017;27(1):10-14

Alınan: 26.02.2016 / 09.08.2016 / Yayınlanma: 30.01.2017

Yazışma adresi: Hakan Sofu, Erzincan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Erzincan

E-posta: hakansofu@yahoo.com

## Giriş

Periprostetik enfeksiyon, total kalça ve diz artroplastisi sonrası görülebilen en önemli komplikasyonlardan birisidir (1, 2,3). Günlük ortopedi pratiği içerisinde, total eklem protezi sonrası hasta yakınmalarının implant çevresi enfeksiyona mı yoksa aseptik gevşemeye mi bağlı ol-

duğunu ayırt etmek pek çok hekim için zorlayıcı olabilir. Periprostetik eklem enfeksiyonunun kesin tanısı eklem aspirasyonu ile elde edilen sıvı, yara sekresyonu veya cerrahi debridman ile elde edilen doku örneğinden kültür ortamında mikroorganizmanın izole edilmesi ile konur (4). Ancak, genellikle vakaların yaklaşık üçte birinde bir

enfektif ajan izole edilemez (5). Dolayısıyla, klinik olarak enfeksiyon şüphesi varlığında hastanın ilk değerlendirmesi esnasında hekimin başvurabileceği öncelikli tanı aracı laboratuvar testleridir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) periprostetik eklem enfeksiyonu tanısında en yaygın kullanılan serolojik belirteçlerdir (6, 7). Her ne kadar klinikte en yaygın başvuru serolojik belirteçler olsa da, ESH ve CRP'nin duyarlılığı ve ayırt ediciliği konusunda tartışmalar sürmektedir (8). Literatürde farklı yayınlarda değişken duyarlılık ve özgüllük oranları bildirilmiştir (9).

Bu çalışmanın amacı enfekte total kalça ve diz artroplastisi hastalarında pozitif ve negatif mikrobiyolojik kültür sonuçları ile mukayeseli olarak ESH ve CRP değerlerinin tanı koymadaki duyarlılık ve özgüllüğünü değerlendirmektir.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada enfekte total kalça veya total diz artroplastisi tanısı ile tedavi edilmiş toplam 80 hastanın klinik verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma grubunda 49 (%61.2) enfekte total kalça ve 31 (%38.8) enfekte total diz protezi hastası yer aldı. Hastaların ortalama yaşı 65.9(28 – 88 arası) yıldır. Çalışma grubunda 27 erkek ve 53 kadın hasta mevcuttu. Tüm vakalar tek taraflıydı ve bilateral enfekte total protezli hasta yoktu. Toplam 49 kalçanın 29'su sağ, 20'si sol taraf ve 31 dizin 15'i sağ, 16'sı sol taraftı. Hastaların tümü primer total eklem protezi sonrası periprostetik enfeksiyon gelişmiş vakalardı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri American Academy of Orthopedic Surgeons (AAOS) tarafından yayınlanmış standardize tanı rehberinde yer alan esaslara göre belirlendi (Tablo 1). Çalışmadan dışlanma kriterleri ise sistemik enflamatuvar hastalık varlığı, romatolojik hastalık zemininde gelişmiş koksartroz veya gonartroz, sürekli steroid kullanımı, avasküler nekroz zemininde gelişmiş koksartroz veya gonartroz, serolojik testleri yükselten aktif sistemik enfeksiyon varlığı olarak belirlendi. Klinik verileri değerlendirilen 80 hastanın tümü primer koksartroz veya primer gonartroz tanısı ile ilk ameliyatı olmuş hastalardı.

Tüm hastaların ilk ameliyat öncesi kayıtlı ESH ve CRP değerleri ile ameliyat sonrası dönemde klinik olarak enfeksiyon şüphesi nedeniyle bakılmış ESH ve CRP değerleri kaydedildi. Ayrıca, hastaların tümünde protez enfeksiyonu tanısı ile uygulanmış cerrahi debridman, implant

çıkarması ve antibiyotikli sement uygulaması girişimi esnasında alınmış intraoperatif derin cerrahi kültür sonuçları da not edildi. 30 mm/h üzerindeki ESH ve 10 mg/dl üzerindeki CRP değerleri pozitif test, altındaki değerler ise negatif test olarak tanımlandı. Mikrobiyolojik kültür sonuçları da negatif (steril kültür) ve pozitif (üreme olan kültür) olarak sınıflandı. Pozitif mikrobiyolojik kültür ve pozitif serolojik test sonuçları olan hastalar gerçek pozitif, negatif mikrobiyolojik kültür ile birlikte pozitif serolojik test sonuçları olanlar ise yalancı pozitif olarak kaydedildi. Benzer şekilde, negatif mikrobiyolojik kültür ve negatif serolojik test sonuçları olan hastalar gerçek negatif, pozitif mikrobiyolojik kültür ile birlikte negatif serolojik test sonuçları olanlar ise yalancı negatif olarak kaydedildi. Bu tanımlamalara göre ESH ve CRP için duyarlılık ve özgüllük oranları hesaplandı.

**Tablo 1.** American Association of Orthopedic Surgeons (AAOS) tarafından tanımlanmış standardize periprostetik eklem enfeksiyonu tanı kriterleri.

Periprostetik Eklem Enfeksiyonu Tanı Kriterleri
1. Proteze uzanan sinüs varlığı; ya da
2. Protetik eklemden elde edilmiş iki ayrı doku veya sıvı kültüründe patojenin izole edilmesi; ya da
3. Aşağıdaki kriterlerden 4 tanesinin varlığı: a. Artmış serum ESH veya CRP konsantrasyonu b. Sinovial sıvıda artmış lökosit (WBC) sayısı c. Sinovial sıvıda artmış nötrofil oranı (%PMN) d. Protetik eklemden pürülan mayi tespiti e. Protetik eklemden elde edilmiş bir adet doku veya sıvı örneği kültüründe patojenin izole edilmesi f. Peripostetik dokunun 400 kat büyütme ile yapılan histolojik analizinde birim alanda 5 taneden fazla granülösit tespit edilmesi

## Bulgular

Toplam 49 enfekte total kalça protezi hastasının 17 tanesinde (%34.6) cerrahi debridman ve implant çıkarması esnasında alınmış derin doku örneğinden yapılan mikrobiyolojik kültürde herhangi bir bakteri üretilmedi ve kültür steril kaldı. Enfekte total diz protezi hastalarında da benzer olarak 31 hastanın 10 tanesinde (%32.2) cerrahi kültürde üreme olmadı. Pozitif mikrobiyolojik kültürlerde hem kalça hem diz vakalarında en sık izole edilen bakteri Metisilin-dirençli Staphylococcus epidermidis (MRSE) olarak tespit edildi. Çalışmamızda klinik verileri değer-

lendirilmiş enfekte total kalça ve total diz protezi hastalarında izole edilen enfektif ajanlar **Tablo 2** ve **Tablo 3**'de listelenmiştir.

**Tablo 2.** Enfekte total kalça protezi vakalarında kültür sonuçları.

Kültür sonucu	Hasta sayısı
Negatif (Steril) kültür	1
Meticilline resistant staphylococcus epidermidis (MRSE)	2
Meticilline sensitive staphylococcus aureus (MSSA)	2
Meticilline resistant staphylococcus aureus (MRSA)	3
Meticilline sensitive staphylococcus epidermidis (MSSE)	3
Staphylococcus haemolyticus	6
Enterobacter	11
Escherichia coli	17
Pseudomonas aeruginosa	1
Serratia marcescens	1
MRSA + Enterobacter	1
MRSA + MRSE	1

Primer kalça veya diz artroplastisi öncesinde tüm hastalarda ESH ve CRP değerleri normal sınırlarda not edildi. Periprotetik enfeksiyon tanısı ile yapılan klinik değerlendirmede cerrahi debridman ve implant çıkarımı ameliyatı öncesinde kaydedilmiş serolojik test sonuçları incelendiğinde ise toplam 80 hastanın 52 tanesinde (%65) CRP gerçek pozitif, 27 tanesinde (%33.7) yalancı pozitif ve sadece 1 hastada yalancı negatif olarak gözlemlendi. ESH sonuçlarına bakıldığında 80 hastanın 52 tanesinde (%65) gerçek pozitif, 22 tanesinde (%27.5) yalancı pozitif sonuçlar tespit edildi. ESH 1 hastada yalancı negatif ve 2 hastada gerçek negatifi (**Tablo 4**). Çalışmamızda elde edilen bulgulara göre CRP değerinin periprotetik enfeksiyon tanısında duyarlılığı %98 (%88 - %99 aralığında) ve özgüllüğü %0 (%0 - %15 aralığında) olarak saptandı. ESH değerinin ise duyarlılığı %98 (%88 - %99 aralığında) ve özgüllüğü %7 (%1 - %25 aralığında) olarak belirlendi.

**Tablo 3.** Enfekte total diz protezi vakalarında kültür sonuçları.

Kültür sonucu	Hasta sayısı
Negatif (Steril) kültür	10
Meticilline resistant staphylococcus epidermidis (MRSE)	10
Meticilline sensitive staphylococcus epidermidis (MSSE)	3
Meticilline resistant staphylococcus aureus (MRSA)	3
Meticilline sensitive staphylococcus aureus (MSSA)	2
Staphylococcus capitis	1
Pseudomonas aeruginosa	1
Candida albicans	1

**Tablo 4.** Kültür sonuçlarına kıyasla pozitif ve negatif serolojik test oranları.

	Üreme var	Steril kültür
<b>Pozitif test</b>	Gerçek pozitif	Yalancı pozitif
<b>Negatif test</b>	Yalancı negatif	Gerçek negatif

	Üreme var	Steril kültür	Toplam
<b>CRP pozitif</b>	52	27	79
<b>CRP negatif</b>	1	0	1
<b>Toplam</b>	53	27	

	Üreme var	Steril kültür	Toplam
<b>ESH pozitif</b>	52	25	77
<b>ESH negatif</b>	1	2	3
<b>Toplam</b>	53	27	

## Tartışma

Periprotetik eklem enfeksiyonu tanısı klinik muayene bulguları, laboratuvar testleri, eklem aspiratının direkt mikroskopik incelemesi, eklem sıvısı kültürü ve radyolojik bulgular gibi pek çok farklı parametrenin bir arada kullanılması ile konulabilir (5). Günümüzde periprotetik eklem enfeksiyonları için altın standart tanı yöntemi bulunmamaktadır. Klinik olarak aşık periprotetik eklem enfeksiyonu vakalarının dahi bir kısmında doku kültürü

ile patojenin izole edilememesi pekçok farklı sebebe bağlı olabilir (5). Tanıda ESH ve CRP standart tarama yöntemleri olarak kabul edilmektedir (10). Diğer taraftan, her ne kadar standart tarama yöntemi olarak kabul edilseler bile, enfeksiyon tanısı için ESH ve CRP eşik değerlerinin ne olması gerektiği konusunda dahi tartışmalar halen mevcuttur (9). Ghanem ve arkadaşlarının çalışmasına göre ESH için eşik değer 30 mm/saat ve CRP için 10 mg/L olarak belirlenmiştir (10). Bizim çalışmamızda da primer kalça veya diz protezi sonrası klinik kontrollerde 30 mm/saat üzerindeki ESH değeri ve 10 mg/L üzerindeki CRP değerleri pozitif test olarak kabul edilmiştir. Total eklem protezi ameliyatı geçirmiş hastalarda ESH ve CRP yüksekliğinin olası bir periprostetik eklem enfeksiyonu için ne derecede duyarlı ve özgül olduğu konusunda da literatürde değişken bulgular sunan pek çok farklı çalışma mevcuttur (11, 12). 131 enfekte total kalça protezinde ESH ve CRP değerlerinin değerlendirildiği bir çalışmada yazarlar ESH ve CRP'nin duyarlılık düzeyini sırasıyla % 83 ve %94 olarak bildirmişlerdir (11). Bir başka çalışmada ise, 113 enfekte total diz protezi incelenmiş ve netice olarak ESH ve CRP'nin duyarlılık düzeyi yüksek olmasına rağmen özgüllüğünün düşük olduğu vurgulanmıştır (12). Ayrıca, ESH ve CRP düzeylerinin eş zamanlı olarak değerlendirilmesi duyarlılık oranını arttırmaktadır. Bizim bu çalışmada elde ettiğimiz verilere göre ESH ve CRP değerleri periprostetik eklem enfeksiyonu tanısında yüksek duyarlılığa sahiptir. Fakat, mikrobiyolojik kültürün steril kaldığı vakalarda serolojik testlerin yalancı pozitiflik oranı dikkate alındığında özgüllük düzeyleri yetersiz olarak görülmektedir. Bir başka deyişle, serolojik test sonuçları pozitif olan total kalça veya diz artroplastisi uygulanmış hastalarda enfeksiyon tanısı koyabilmek için bu testler tek başına yeterli değildir. Yüksek ESH ve CRP değerleri, enfeksiyon şüphesini desteklemekte fakat ancak diğer parametrelerle birlikte değerlendirildiğinde klinik olarak cerrahı daha doğru bir tanıya ulaştırabilecek potansiyeli taşımaktadırlar.

Retrospektif araştırma yöntemi ve görece kısıtlı vaka sayısı bu çalışmanın temel sınırlılıklarını oluşturmaktadır. Ayrıca, patojen mikroorganizmanın izolasyonunda polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction – PCR) veya sonifikasyon yöntemlerinin uygulanmamış olması da bir diğer sınırlılık olarak değerlendirilebilir. Diğer taraftan serolojik testlerin duyarlılık ve özgüllük düzeylerinin değerlendirilmesinde eklem aspirasyon sıvısı yerine cerrahi

doku kültürlerinin esas alınmış olması daha güvenilir bir analize imkan vermiştir. Steril cerrahi kültürlerin çalışma grubunda üçte bir oranında gözlemlenmesi özgüllük düzeyinin düşük bulunmasında etkili olmuşsa da saptanan yüksek duyarlılık düzeyleri ESH ve CRP'nin periprostetik enfeksiyon şüphesinde klinik tanıya fazlasıyla yardımcı olduğunu kanıtlamıştır.

Sonuç olarak, ESH ve CRP periprostetik enfeksiyon tanısında yüksek duyarlılığa sahip değerli serolojik belirteçlerdir. Ortopedik cerrahlar yalancı pozitif sonuçlar olabileceğini göz önünde bulundurmalı ve gerekli görüldüğünde kesin tanı için ek yöntemler kullanılmalıdır.

## Kaynaklar

1. Bozic KJ, Kurtz SM, Lau EL, et al. The epidemiology of revision total knee arthroplasty in the United States. Clin Orthop Relat Res 2010;468:45-51.
2. Muñoz-Mahamud E, Gallart X, Soriano A. One-stage revision arthroplasty for infected hip replacements. Open Orthop J 2013;7:184-9.
3. Winkler H, Stoiber A, Kaudela K et al. One stage uncemented revision of infected total hip replacement using cancellous allograft bone impregnated with antibiotics. J Bone Joint Surg Br 2008; 90:1580-4.
4. Del Pozo JL, Patel R. Infection associated with prosthetic joints. N Engl J Med 2009; 361:787-94.
5. Parvizi J, Erkocak OF, Della Valle C. Culture-negative periprosthetic joint infection. J Bone Joint Surg Am 2014; 96:430-6.
6. Greidanus NV, Masri BA, Garbuz DS, et al. Use of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level to diagnose infection before revision total knee arthroplasty: a prospective evaluation. J Bone Joint Surg Am 2007;89:1409-16.
7. Austin MS, Ghanem E, Joshi A, Lindsay A, Parvizi J. A simple, cost-effective screening protocol to rule out periprosthetic infection. J Arthroplasty 2008;23:65-8.
8. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, Zalavras, CG. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. Clin Orthop Relat Res 2011; 469:2992-4.
9. Vinay K Aggarwal, Mohammad R Rasouli, and Javad Parvizi Periprosthetic joint infection: Current Concept Indian J Orthop 2013; 47: 10-17.
10. Della Valle C, Parvizi J, Bauer TW, Dicesare PE, Evans RP, Segreti J, et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee. J Am Acad Orthop Surg 2010; 18:760-70.

11. Yi PH, Cross MB, Moric M, Levine BR, Sporer SM, Paprosky WG, Jacobs JJ, Della Valle CJ. Do serologic and synovial tests help diagnose infection in revision hip arthroplasty with metal-on-metal bearings or corrosion? Clin Orthop Relat Res 2015;473:498-505.
12. Johnson AJ, Zywiell MG, Stroh A, Marker DR, Mont MA. Serological markers can lead to false negative diagnoses of periprosthetic infections following total knee arthroplasty. Int Orthop 2011;35:1621-16.