



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

**TOTAL KALÇA VE DİZ PROTEZİ
ENFEKSİYONLARININ TANISINDA NEOPTERİN,
İNTERLÖKİN-6 VE PET-BT KULLANIMI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. KOÇTÜRK YILDIRIM

KAYSERİ-2012



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

**TOTAL KALÇA VE DİZ PROTEZİ
ENFEKSİYONLARININ TANISINDA NEOPTERİN,
İNTERLÖKİN-6 VE PET-BT KULLANIMI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. KOÇTÜRK YILDIRIM

**Bu Çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Tarafından TSU-11-3393 nolu Proje ile desteklenmiştir.**

Danışman

Doç. Dr. FUAT DUYGULU

KAYSERİ 2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince hem bilgi ve deneyimlerinden faydalanarak yetişmemde sonsuz emeği geçen tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Fuat DUYGULU'ya, çalışmamıza biyokimyasal olarak katkı sağlayan Erciyes Üniversitesi Biyokimya Ana Bilim Dalı Öğretim Üyelerinden Sayın Doç. Dr. Cevat YAZICI'ya teşekkür ederim. Ayrıca uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle sonsuz katkı sağlayan değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Mahmut ARGÜN'e, Prof. Dr. Ali BAKTIR'a, Prof. Dr. Yıldırım TÜRK'e, Prof. Dr. Mahmut MUTLU'ya, Prof. Dr. Sinan KARAOĞLU'na, Prof. Dr. Şevki ERDEM'e, Prof. Dr. Mehmet HALICI'ya, Doç. Dr. Mithat ÖNER'e, Doç. Dr. Ahmet GÜNEY'e, Öğr. Gör. Dr. İbrahim KAFADAR'a ve başta Dr. Fatih VATANSEVER olmak üzere zorlu asistanlık sürecinde bana destek olan tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	v
TABLO VE GRAFİK LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Osteoartrit	3
2.1.1. Epidemiyoloji	4
2.1.2. Risk Faktörleri	4
2.1.3. Etyoloji ve Patogenez	5
2.2. Total Eklem Artroplastisi	6
2.2.1. Total Diz Protezi Endikasyonları.....	6
2.2.2. Total Diz Protezi Kontrendikasyonları	7
2.2.3. Total Diz Protezi Komplikasyonları	8
2.2.4. Total Kalça Protezi Endikasyonları	8
2.2.5. Total Kalça Protezi Kontrendikasyonları.....	9
2.2.6. Total Kalça Protezi Komplikasyonları	10
2.3. Protez enfeksiyonu	11

2.3.1. Erken Postoperatif Enfeksiyon	14
2.3.2. Geç Kronik Enfeksiyon	15
2.3.3. Hematojen Enfeksiyon	15
2.3.4. Tip 4 Enfeksiyon	15
2.4. Protez Enfeksiyonu Tanisi	16
2.4.1. Klinik	16
2.4.2. Laboratuvar Testleri	16
2.4.3. Radyoloji	18
2.4.4. Aspirasyon ve Kültür	18
2.4.5. Biyopsi	19
2.4.6. Nükleer Tıp Tetkikleri	19
2.5. Akut Faz Yanıtı	24
2.5.1. Interlökin-6... ..	25
2.6. Neopterin	26
2.6.1. Neopterin Sentezi ve Metabolizması	27
2.6.2. Neopterinin Klinik Anlamlılığı	28
2.6.3. Vücut Sıvılarında Neopterin Ölçme Yöntemleri.....	29
2.7. Protez Enfeksiyonu Tedavisi	29
2.7.1. Protez Enfeksiyonu Tedavi Yöntemleri	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1 Hasta ve Kontrol Grubunun Seçimi	32
3.2. Dışarda Bırakma Kriterleri	33
3.3. Çalışma Planı	33
3.4. PET-BT Çekimi	35
3.5. İstatistiksel Analiz	36

4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR	55
7. KAYNAKLAR	57
ONAY SAYFASI	70

KISALTMALAR

AD	: Anabilim Dalı
AVN	: Avasküler nekroz
BH4	: 5,6,7,8-tetrahidrobiopterin
BK	: Beyaz Küre
CRP	: C-Reaktif protein
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
FDG	: Floro Deoksi Glukoz (Fluoro deoxy glucose)
GTP	: Guanozin trifosfat
IL-6	: İnterlökin-6
IV	: İntravenöz
NH2TP	: 7,8-dihidroneopterin trifosfat
NP	: Neopterin
OA	: Osteoartrit
PCT	: Prokalsitonin
PET-BT	: Pozitron emisyon tomografi, bilgisayar tomografi
S.Aereus	: Stafilokokus aureus
TDP	: Total diz protezi
TKP	: Total kalça protezi
TNF- α	: Tümör nekroz faktör- alfa

TABLO VE GRAFİK LİSTESİ

Tablo 1. Total Diz Protezi Endikasyonları	7
Tablo 2. Total Diz Protezi Komplikasyonları	8
Tablo 3. Kalça Osteoartrit Etyolojisi.....	8
Tablo 4. Total Kalça Artroplastisi Uygulamasında Kesin Kontrendikasyonlar	9
Tablo 5. Total Kalça Artroplastisi Uygulamasında Göreceli Kontrendikasyonlar	9
Tablo 6. Total Kalça Protezi Erken Komplikasyonları	10
Tablo 7. Total Kalça Protezi Ameliyat Sonrası Geç Komplikasyonları	10
Tablo 8. Enfeksiyon Risk Faktörleri	13
Tablo 9. Hasta Grubunda Üreyen Enfeksiyon Etkenleri	38
Tablo 10. Çalışılan Tüm Parametrelerin İstatistiksel Analizi	39
Tablo 11. Çalışılan Parametrelerin Duyarlılık ve Özgüllükleri	46
Grafik 1. Gruplara Göre Cinsiyet Dağılımı	37
Grafik 2. ESH'nin Gruplardaki Değerleri	40
Grafik 3. Gruplar Arasındaki BK Değerleri	41
Grafik 4. Gruplar Arasında IL-6 Değerleri	42
Grafik 5. Gruplar Arasındaki CRP Değerleri	43
Grafik 6. Gruplar Arasındaki Prokalsitonin Değerleri	44
Grafik 7. Gruplar Arasında Neopterin Değerleri	45
Grafik 8. PET-BT 'nin Tanısal Gücü	47

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Kalça ve Diz Osteoartriti Radyografi Görüntüleri.....	3
Şekil 2. Biyofilm Tabakası	12
Şekil 3. 18F ile İşaretlenmiş Glikoz Molekülü	21
Şekil 4. PET-BT Sisteminin Şematize Edilmesi	23
Şekil 5. Neopterin Sentezi	28
Şekil 6. Neopterin İçin Aliminyum Folyo ile Sarılı Tüp ve Enjektör	34
Şekil 7. PET-BT Cihazı	35
Şekil 8. Enfekte Total Diz Protezinin PET-BT görüntüsü.....	36
Şekil 9. Enfekte Total Kalça Protezinin PET-BT görüntüsü	36

TOTAL KALÇA VE DİZ PROTEZİ ENFEKSİYONLARININ TANISINDA NEOPTERİN, IL-6 VE PET-BT KULLANIMI

ÖZET

Bu projede; Protez enfeksiyonu tanısı için biyokimyasal (CRP, IL-6, Neopterin, Prokalsitonin) parametreler ve PET-BT kullanılarak, kültür (+) olan hastalardan elde edilen sonuçların değerlendirilmesi ile istatistiksel olarak en duyarlı ve en özgül tetkik veya tetkiklerin saptanması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda kliniğimize başvuran ve protez enfeksiyonundan şüphelenilen kişilerden, eklem aspirasyon kültüründe ve derin doku kültüründe üreme olan (protez enfeksiyonu tanısı kesinleşen) 15 kişi hasta grubunu oluşturdu. Ayrıca bilinen herhangi bir hastalığı olmayan, rutin test sonuçları referans değerler arasında olan; hasta grubu ile yaş ve cinsiyet bakımından farklılık göstermeyen 20 sağlıklı kişi ile de kontrol grubu oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubunu oluşturan tüm katılımcılardan gerekli izinleri alındı. Tüm katılımcılardan başvuru anında biyokimyasal tetkikler (Beyaz küre (BK), sedimentasyon (ESR), C-reaktif protein (CRP), neopterin, interlökin-6 (IL-6) ve prokalsitonin için kan örneği alındı. Ayrıca hasta grubuna enfeksiyon prosedürüne uygun PET-BT çekimi yapıldı. Tüm biyokimyasal parametre sonuçları ve PET-BT sonuçları istatistiksel olarak Shapiro-Wilk testi, Mann-Whitney U testi ve ROC analizi kullanılarak değerlendirildi.

Değerlendirmeye alınan tüm parametrelerde hasta ve kontrol grubu arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). En yüksek duyarlılık (99) ve özgüllük (98) değerlerine IL-6 ve CRP kombinasyonu ile ulaşıldı. Ayrıca PET-BT de % 93,3 oranında doğru tanı koydurdu.

Sonuç olarak protez enfeksiyonu tanısında PET-BT önemli bir görüntüleme yöntemidir. IL-6 ve CRP kombinasyonu protez enfeksiyonu olan hastaların tamamına yakınına doğru tanı koymamızı sağlar.

Anahtar kelimeler: IL-6, Neopterin, PET-BT, Prokalsitonin , Protez enfeksiyonu

USING NEOPTERIN, IL-6 AND PET-CT IN DIAGNOSIS OF TOTAL HIP AND KNEE PROSTHESIS

ABSTRACT

In this project, it was aimed to determine the most sensitive and specific evaluation/evaluations by assessing the results obtained from culture positive patients via using biochemical parameters (CRP, IL-6, Neopterin, Procalcitonin) and PET-CT.

In the present study, patient group was consisted of 15 patients who presented to our clinic with suspected prosthesis infection and had growth in joint aspiration and deep tissue biopsy cultures (confirmed prosthesis infection). A control group was consisted from 20 health subjects with similar age and gender to patient group who had no known diseases and laboratory test results in reference range. Consent was obtained from all participants in patient and control groups. Blood samples were drawn at presentation for biochemical tests including white blood cells (WBC), sedimentation (ESR), C-reactive protein (CRP), neopterin, interleukin-6 (IL-6) and procalcitonin. Moreover, PET-CT scan was performed in patient group in accordance to infection protocol. Shapiro-Wilk test, Mann Whitney U test and ROC curve analysis were used to statistically assess results of all biochemical parameters and PET-CT.

In all parameters evaluated, a significant difference was found between patient and control groups ($p < 0.05$). Highest sensitivity (99%) and specificity values (98%) were achieved by the combination of IL-6 and CRP. However, PET-CT had a diagnostic accuracy of 93.3%.

In conclusion, PET-CT is an important imaging modality for the diagnosis of prosthesis infection. IL-6 plus CRP combination enable accurate diagnosis in almost all patients with prosthesis infection.

Keywords: IL-6, Neopterin, PET-CT, Prosthesis infection, Procalcitonin.

1. GİRİŞ

Kalçada idiyopatik, edinsel ve doğumsal hastalıklar sonucu kalça eklemi osteoartriti gelişmekte ve buna bağlı olarak eklem yüzeylerinde düzensiz yüklenmeler olmakta ya da kemik, kırıldak direnç dengesi bozulmaktadır. Bununla birlikte 55 yaş üstü insanların %10'unda osteoartrite bağlı diz ağrısı gelişmekte ve günlük yaşam aktivitelerini %80 oranında kısıtlamaktadır. Koksartroz ve gonartroz tedavisinde başlangıçta konservatif tedaviler uygulanmaktadır. Kilo verme ve destek tedavileri gibi tedavilerin sonuçsuz kalması durumunda yaygın olarak kalça ve diz protezleri kullanılmaktadır. Yaşam süresinin uzaması ve ileri yaştaki nüfusun artışına paralel olarak her geçen gün yapılan total diz ve kalça protezli hasta sayısının artışına neden olmaktadır. Amerika'da her yıl 500.000 yeni kalça ve diz artroplasti ameliyatı yapılmaktadır (1).

Artroplasti uygulamaları sonucunda, ağrının azaltılmasında ve fonksiyonların iyileştirilmesinde yüzgüldürücü sonuçlar görülmesine karşın ciddi bazı komplikasyonlar görülmektedir. Bu komplikasyonlar; dislokasyon, gevşeme, fraktür, enfeksiyon ve heterotopik ossifikasyondur (1-5). Bu komplikasyonların çoğuna kolayca tanı konabilir ve tedavi edilebilirler. Cerrahi teknikteki ilerlemeler, protez tasarımlarındaki gelişmeler, komplikasyonların daha iyi anlaşılması, profilaksi ve tedavi yöntemlerinin gelişmesiyle her geçen gün komplikasyon oranları azalmaktaysa da en yıkıcı ve en çok korkulan komplikasyon; enfeksiyon olmaya halen devam etmektedir. Günümüzde enfeksiyon oranları primer uygulanan

protezlerde % 1,5-2,5; revizyon artroplastisi sonrası ise % 3,2-5,6 arasında görülmektedir (6-7). Bu oran kalça cerrahisinde düşük, diz protezinde ise daha yüksektir. Bunun nedeni ise diz cerrahisinde yerleştirilen implantların cilt yüzeyine daha yakın olmasıdır (8).

Protez enfeksiyonu tanısında kullanılan parametrelerden vücut ısısı, beyaz küre (BK), CRP (C-reaktif protein), ESH (Eritrosit sedimentasyon hızı) gibi akut faz reaktanları enfeksiyona özgül belirteçler değildirler. Eklem protez cerrahisi sonrası gelişen enflamatuvar cevap, enfeksiyon olmaksızın bu parametrelerde artmaya neden olmaktadır. Kullanılan bu biyokimyasal tetkiklerin duyarlılığı yüksek ancak özgüllüğü düşüktür. Ayrıca Nükleer tıp'ta enfeksiyonun değerlendirilmesinde kullanılan üç fazlı kemik sintigrafisi, Tc-99m sintigrafisi ve İşaretli lökosit sintigrafisinin araştırmalar sonucunda duyarlılıkları oldukça yüksek olmasına rağmen, özgüllüklerinin düşük olduğu saptanmıştır (9-11). Bu yüzden cerrahi travmadan etkilenmeyen, bakteriyel enfeksiyonlara spesifik bir enfeksiyon belirteci üzerinde arayış ve araştırmalar halen devam etmektedir.

Bu projede şubat 2010 ile aralık 2011 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fak. Ortopedi Anabilim Dalı (AD)'na başvuran ve kültüründe üreme ve protez enfeksiyonu tanısı kesinleşen hastalarda biyokimyasal parametreler (CRP, IL-6, Neopterin, Prokalsitonin), radyolojik ve nükleer tıp (PET-BT) tetkikleri kullanılarak, elde edilen sonuçların değerlendirilmesi ile istatistiksel olarak en duyarlı ve en özgül tetkik veya tetkiklerin saptanması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Osteoartrit

Osteoartrit; eklemlerin kıkırdak yapısında aşınma ve eklem çevresindeki kemikte proliferasyon ile karakterize, eklem ağrısı, hareket kısıtlılığı gibi bulguları içeren; kronik, dejeneratif bir eklem hastalığıdır. Osteoartrit (OA) en yaygın eklem hastalığıdır, orta ve ileri yaş popülasyonunda görülen ve semptomlara yol açan sağlık problemidir. Eklem ağrısı ve disfonksiyonu ile karakterizedir; ileri dönemde eklem kontraktürleri, kas atrofisi ve ekstremitte deformitesi görülür (12). Eklem dejenerasyonu bir süreçtir. Progresif eklem kıkırdak kaybı, eklem kıkırdak onarımı, subkondral kemik sklerozu, remodeling ve osteofit oluşumu bu sürece eşlik eder (12). Bazen bir veya iki yük binen eklem bazen de birden fazla eklem etkilenebilir. Hastalık başlangıçta yavaş ve sinsidir. Çoğu kez patolojik ve radyolojik OA özellikleri gösteren birçok eklemden hiçbir klinik yakınma olmayabilir.



Şekil 1. Kalça ve Diz Osteoartriti Radyografi Görüntüleri

2.1.1. Epidemiyoloji

75 yaş ve üzeri popülasyonun % 85'inde OA'in klinik ve radyolojik bulguları gözlenir. Yapılan son çalışmalarda yaşamın yedinci ve sekizinci dekadlarında kadın ve erkeklerde yüksek oranlarda kıkırdak erozyonları, subkondral reaksiyon, osteofit oluşumları bildirilmiştir (13). Kırkbeş yaş öncesinde erkekler daha sık etkilenirken, 55 yaş üzerinde kalça eklemi hariç, tüm diğer eklemlerde kadınlar daha sık etkilenirler. OA'in prevalansının belirlenmesi güçtür. Çünkü klinik semptomlar ve radyolojik değişiklikler arasında korelasyon zayıftır (%30-50).

2.1.2. Risk Faktörleri

Osteoartritin önemli risk faktörleri şunlardır:

- 1. Yaş:** çok sayıda epidemiyolojik çalışmada ilerlemiş yaştan osteoartrit için önemli bir risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur (14).
- 2. Cinsiyet:** Genel olarak kadınların erkeklere göre daha fazla osteoartrit riski taşıdığı bilinmektedir.(15).
- 3. Obesite:** Obesite osteoartrit için en sık görülen değiştirilebilir risk faktörüdür.(16).
- 4. Genetik faktörler:** Heberdan nodülleri kadınlarda otozomal dominant, erkeklerde otozomal resesif geçişlidir. (17).
- 5. Eklem bozuklukları ve travma:** Travma, osteoartritin yaygın nedenlerinden biridir. Major bir travma ya da minör travma atakları dejeneratif eklem hasarının yerleşmesini kolaylaştırır.
- 6. Spor aktiviteleri:** Güreşte servikal vertebra ile diz ve dirsek, boksta karpometakarpal eklemler, bisiklette patellofemoral eklem , futbolda diz ve ayak bileği, balede talar eklemlerde osteoartrit gelişim riskinin daha fazla olduğu bulunmuştur.
- 7. Sigara:** Sigaranın OA riskini arttırdığını destekleyen analizler yanında sigara kullanan kişilerde nikotinin kondrositlerin glukozaminoglikan ve kollajen sentez aktivitesini fizyolojik düzeyde arttırdığına işaret eden yayınlar da bulunmaktadır(18).
- 8. Diğer hastalıklar:** Osteoartrit ile hipertansiyon, hipertrigliseridemi ve diabetes mellitus arasında obesiteden bağımsız olarak ilişki tesbit edilmiştir.

Diabetes mellitus'ta eklem beslenmesinin bozulması ve nöropati sonucu duyuşal uyarınların azalması sekonder osteoartrit gelişimine zemin hazırlamaktadır.

2.1.3. Etyoloji ve Patogeneş

Etyolojik olarak osteoartrit iki sınıfa ayrılabilir:

1. Primer (idiyopatik) Osteoartrit
2. Sekonder Osteoartrit

2.1.3.1. Primer Osteoartrit

Osteoartrit genelde bilinmeyen bir nedenle başlar . Altmış beş yaş üstü kişilerin % 75'inde osteoartrit bulgularına rastlanmaktadır.

2.1.3.2. Sekonder Osteoartrit

Eklemi ilgilendiren veya sistemik bir hastalığa sekonder olarak ortaya çıkar. Sekonder osteoartrit nedenleri:

- a. Post-travmatik:** Eklem içi kırıklar, menisküs zedelenmeleri, geçirilmiş cerrahiler, kronik zedelenme (Meslek artropatileri).
- b. Avasküler nekroz:** İdiyopatik ya da sekonder nedenler (kortikosteroid kullanımı, transplantasyon sonrası).
- c. İnflamatuvar hastalıklar:** Romatoid artrit, Ankilozan spondilit, diğer inflamatuvar hastalıklar.
- d. İnfeksiyöz hastalıklar:** Septik artrit.
- e. Metabolik hastalıklar:** Gut, Okronosis, Akromegali, Hemakromatoşis.
- f. Hematolojik hastalıklar:** Hemofili A, Hemofili B.
- g. Anatomik sorunlar:** Femur başı epifiz kayması, Legg-Calve-Perthes , Epifizer displaziler, Blount hastalığı, Konjenital kalça çıkığı.

2.2. Total Eklem Artroplastisi

Artroplasti, eklemi kontrol eden kas, bağ ve diğer yumuşak dokulara fonksiyon kazandırmak ve ekleme ağrısız hareket sağlamak için yapılan bir ameliyat türüdür (19). 1536 yılında Ambraise Pare tarafından ankiloze olmuş eklemlere ekstra-artiküler psödoartroz elde etmek amacıyla basit rezeksiyon yapılması artroplastinin başlangıcı olarak kabul edilir (20). Daha sonra interpozisyonel artroplasti uygulamasına geçilmiş, alternatif olarak hemiartroplasti geliştirilmiştir. Bununla beraber hemiartroplasti uygulamalarında değiştirilmeyen eklem yüzeyi kalıcı bir ağrı kaynağı olarak kaldığı için bu tekniklerin hepsi artrozlu hastalarda hedeflenen uzun dönem başarıyı sağlayamamıştır. 1960'larda Sir John Charnley tarafından geliştirilen yüksek dansiteli polietilen asetabular implant ile paslanmaz çelik femoral stemlerin polimetilmetakrilat çimento yardımı ile kemiğe tespit edildiği uygulamalar ile total eklem artroplastisinin modern çağı başlamıştır. 1971'de Gunstan'da metal-polietilen çimentolu total diz protezi (TDP) tasarımı ile ilk modern diz protezini geliştirmiştir (2). Total kalça protezi (TKP) ve Total diz protezi (TDP) uygulamaları her yıl artan sayıda yapılmakta ve bunları daha az sayıda omuz ve dirsek artoplastisi uygulamaları izlemektedir. Total eklem artroplastisinde hedef ağrıyı dindirmek, stabiliteyi korurken hareketi sağlamak ve deformiteyi düzeltmektir. Günümüzde, başarıyla uygulanan total eklem protezleri ile bu hedeflere çok büyük oranda ulaşılmıştır.

2.2.1. Total Diz Protezi Endikasyonları

Total diz protezi; dizde deformite olsun veya olmasın, diz eklemi oluşturan yüzeylerin aşırı bozulmasına sebep olan tüm durumlarda uygulanabilir. Diz eklemi bozan nedenler yani total diz protezi endikasyonları tablo 1'de verilmiştir. Bu durumlardan en sık karşılaşılanı osteoartrittir. Diz eklemine artrit ilerlemesiyle ağrı, fonksiyon kaybı ve radyolojik değişiklikler oluşur. Ağrı, oldukça şiddetli, dayanılmaz ve dizin tüm kompartmanlarını ilgilendiren niteliktedir. Dizde fonksiyon kaybı ise, yürüme mesafesinin kısalması, koltuk değneği veya baston kullanma, merdiven çıkma ve inmenin güçlüğüle yapılması gibi günlük aktiviteleri azaltan özellikte bulguları içermektedir. Bu bulguların görüldüğü hastalara; istirahat, diyet, intraartiküler hyaluronik asit enjeksiyonu ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların kullanımını içeren yoğun konservatif tedavi programı uygulanmalıdır (21). Konservatif tedaviye yanıt alınmadığında cerrahi tedavi seçeneği uygulanır (22).

Tablo 1. Total Diz Protezi Endikasyonları

Enflamatuar artritler	- Osteoartritler - Romatoid artrit
Sinovyal nedenli artritler	- Osteokondromatozis - Villonodüler sinovit
Metabolik artritler	- Gut - Pseudogut
Posttravmatik artritler	- İntraartiküler artritler
Başarısız yüksek tibial osteotomi ameliyatı	
Primer ve sekonder osteoartrit nedenleri	

2.2.2. Total Diz Protezi Kontrendikasyonları

Mutlak ve göreceli kontrendikasyonlar olarak ikiye ayrılabilir. Mutlak kontrendikasyonlar; yakında geçirilmiş veya mevcut durumda olan diz sepsisi, kronik enfeksiyon, ekstansör mekanizma sorunu veya tamamen kaybı, kas güçsüzlüğüne bağlı genu rekurvatum deformitesi, ağrısız veya sorunsuz durumdaki diz artrodezi olarak sayılabilir (23 - 25).

Göreceli kontrendikasyonlar; hastanın anestezisinde, yara iyileşmesinde ve istenen fonksiyonel sonuca ulaşmak için gerekli olan rehabilitasyonda sorunlara neden olabilecek, hastada mevcut bulunan genel sağlık problemleridir. Hastanın genel durumunun kötü olması, ciddi osteoporoz, periferik dolaşım bozukluğu, nöropatik eklem, metabolik hastalıklar, psöriatik artrit, morbid obezite, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, hastanın dizine ait geçirilmiş osteomyelit öyküsü ve hasta

uyumsuzluğu sayılabilir. Aslında bunlara kontrendikasyon yerine artroplastinin başarısını negatif yönde etkileyen faktörler demek daha doğru olacaktır (23,24).

2.2.3. Total Diz Protezi Komplikasyonları

Total diz artroplastisi yapılan hasta sayısı dünyada ve ülkemizde her geçen gün artmaktadır. Dolayısıyla meydana gelen komplikasyon sayısı da artmıştır. Görülen başlıca komplikasyonlar ise Tablo 2’de belirtilmiştir.

Tablo 2. Total Diz Protezi Komplikasyonları

• Yüzeysel enfeksiyon • Derin enfeksiyon • Tromboemboli • Kanama • Yağ embolisi • İnstabilite • Hareket kısıtlılığı, eklem sertliği	• Heterotopik ossifikasyon • Ekstansör mekanizma sorunları • Periprostetik kırıklar • Aseptik gevşeme • Damar sinir yaralanmaları • Patellar sorunlar • Nedeni açıklanamayan ağrı
---	---

2.2.4. Total Kalça Protezi Endikasyonları

Kalça eklemi osteoartriti sonucu oluşan ağrı ve fonksiyon kısıtlılığın giderilmesi amacıyla en sık uygulanan elektif ortopedik cerrahi tedavi yöntemi total kalça protezi operasyonudur. Total kalça artroplastisi uygulaması için genel kabul gören endikasyon; konservatif tedavi yöntemlerine cevap vermeyen ve yaşam kalitesini etkileyen şiddetli ağrı ve fonksiyon kaybıdır (26,27). Ayrıca primer osteoartrit nedenleri ve osteonekroz, travma, sepsis, paget, romatoid artrit gibi spesifik hastalıklardan, gelişimsel kalça displazisi, femur başı epifiz kayması, Perthes hastalığı, kalça eklemine parçalı kırıkları, avasküler nekroz (AVN), ankilozan spondilit, kalça eklemine ilgilendiren tümörler, artrodezli ve ankiloze kalçalar gibi geniş endikasyon sahalarında TKP uygulanmaktadır.

Kalça osteoartrit etyolojisi tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3. Kalça Osteoartrit Etyolojisi

-Primer (İdiyopatik)	
-Sekonder	•Osteonekroz •Romatoid artrit •Asetabuler Displazi •Travmaya sekonder •Enfeksiyon sonrası gelişen

2.2.5. Total Kalça Protezi Kontrendikasyonları

Total kalça artroplastisi uygulamasında göreceli birçok kontrendikasyon tanımlanmıştır. Total kalça artroplastisi yapılmasının mutlak kontrendike olduğu durumlar çok kısıtlıdır. Kalça eklemde aktif enfeksiyon, şiddetli ve hızlı kemik rezorpsiyonu yapan hastalıklar, abduktör kasların yokluğu veya yetersizliği, ilerleyici nöromüsküler hastalıklarda total kalça artroplastisi kontrendikedir. Bunlar içinde aktif enfeksiyon ister lokal ister sistemik olsun, kesin kontrendikasyondur (26).

Göreceli kontrendikasyonlar ise, şişmanlık, nörolojik yetersizlikler, uzak enfeksiyonlar, kronik böbrek yetmezliği, intravenöz ilaç kullanımı ya da HIV virus taşıyıcılığı gibi immün sistemi zayıflatan durumlardır. Pelvise yüksek doz radyasyon uygulaması ya da Charcot gibi nöropatik artropatide yüksek oranda yetmezlik gelişmesi bu olgularda uygulamayı kısıtlamaktadır (28).

Total kalça artroplastisi kontrendikasyonları tablo 4 ve 5’de verilmiştir.

Tablo 4. Total Kalça Artroplastisi Uygulamasında Kesin Kontrendikasyonlar

Kesin Kontrendikasyonlar	-Aktif kalça eklem enfeksiyonu -Sistemik sepsis
---------------------------------	---

Tablo 5. Total Kalça Artroplastisi Uygulamasında Göreceli Kontrendikasyonlar

Göreceli Kontrendikasyonlar	- Kronik böbrek yetmezliği - İntravenöz ilaç bağımlılığı - HIV taşıyıcılığı - Pelvik Radyoterapi uygulaması sırasında - Nöropatik artropati (Charcot) - Alkolizm - Demans - Gerçekçi olmayan beklentiler
------------------------------------	--

2.2.6. Total Kalça Protezi Komplikasyonları

Total kalça atroplastisi uygulamasında görülebilecek komplikasyonlar ilk üç ayda ortaya çıkarsa erken komplikasyonlar olarak değerlendirilmektedir. Erken komplikasyonlar da kendi arasında ameliyat esnasında olan komplikasyonlar ve ameliyat sonrası erken komplikasyonlar olarak ikiye ayrılabilir. Erken ve geç komplikasyonlar tablo 6 ve 7’de özetlenmiştir.

Tablo 6. Total Kalça Protezi Erken Komplikasyonları

ERKEN KOMPLİKASYONLAR	
Ameliyat sırasındaki komplikasyonlar	Ameliyat sonrası erken komplikasyonlar
• Sinir ve damar lezyonları • Asetebulumun kırıkları • Femur diafiz kırıkları (Femur proksimali ve femoral komponentin ucunda olabilir) • Kardiyovasküler komplikasyonlar • Protezin dislokasyonu	• Dislokasyon • Hematom oluşumu • Erken enfeksiyonlar • Pulmoner emboliler • Kanama • Tromboflebit ve tromboemboliler

Tablo 7. Total Kalça Protezi Ameliyat Sonrası Geç Komplikasyonları

Ameliyat Sonrası Geç Komplikasyonlar
• Geç enfeksiyonlar • Protez komponentlerinin aşınma ve gevşemesi • Femur kırıkları-pelvisin yorgunluk kırıkları • Ektopik kemik oluşumu

Ayrıca bütün majör ortopedik cerrahi müdahalelerde görülebilecek genel komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Bunlar:

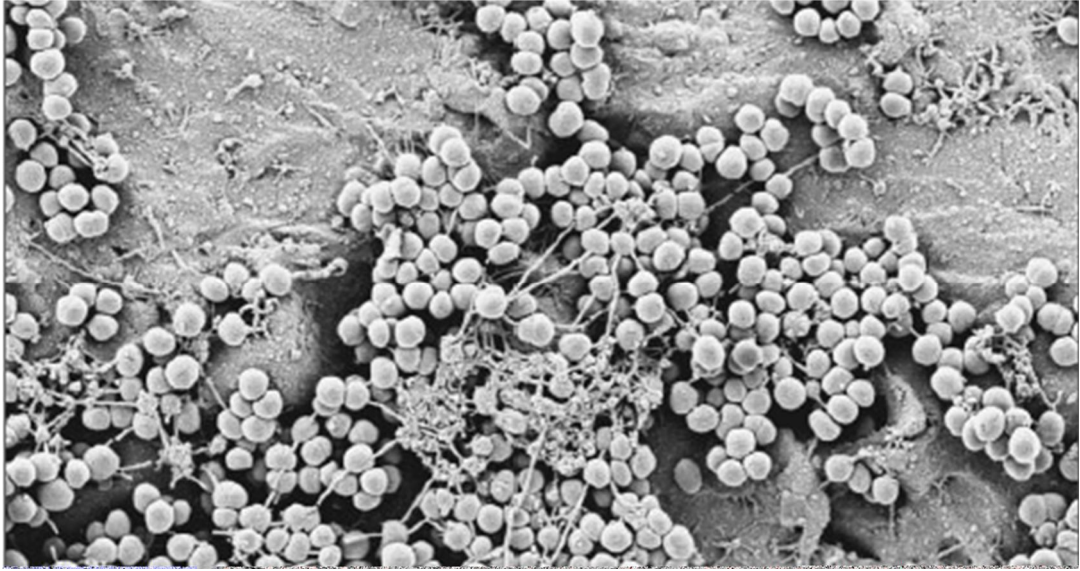
- 1. Tromboemboli:** Tromboflebit, akciğer embolisi
- 2. Kanama:** Şok, transfüzyon reaksiyonları, hepatit
- 3. Üriner yan etkiler:** İdrar retansiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, böbrek yetmezliği
- 4. Gastrointestinal yan etkiler:** GİS kanaması, ileus, akut kolesistit
- 5. Kardiyak yan etkiler:** Akut kalp yetmezliği, myokard infarktüsü, kardiyak arrest
- 6. Yağ embolisi**
- 7. Ölüm**

2.3. Protez Enfeksiyonu

Protez enfeksiyonu, total diz ve total kalça artroplastisi sonrası görülen en ciddi komplikasyondur. Ağrılı, hareketi kısıtlayan, tedavi maliyeti fazla olan, hayati tehlikeye sebep olan bir hastalıktır. Primer implantasyonu takiben enfeksiyon gelişme hızı kalça protezlerinde %1, diz protezlerinde %2'dir. Bu enfeksiyon oranları revizyonlarda daha fazla olup kalça protezleri için %3, diz protezleri için %5'dir (29). Total diz protezi sonrasında enfeksiyon görülme sıklığı, kalça artroplastisine nazaran daha yüksektir (30,31). Çünkü diz çevresindeki dokular yumuşak doku travmasına daha duyarlıdır ve diz protezinde turnike kullanımı geçici de olsa iskemik bir dönem oluşturur. Ayrıca diz protezi, diz gibi yüzeysel bir eklemden oransal olarak

geniş bir alanın yabancı materyal ile kaplanmasına neden olur; bu da enfeksiyona zemin hazırlayıcı bir faktördür (30).

Protez enfeksiyonlarının histopatolojisinde, enfeksiyon oluşmasında ve gelişmesinde biyofilm tabakası önemli bir rol üstlenir. Bu biyofilm sayesinde bakteriler büyüyebilir, bağışıklık sisteminden kaçabilir ve antibiyotiklere direnç gösterebilirler. Polimerik matriksten oluşan bu biyofilmler içinde mikroorganizmalar organize olur, birbirleriyle ilişkileri sonucunda yapısal ve fonksiyonel heterojenite kazanırlar (32). Ayrıca biyofilm sayesinde mikroorganizmalar konak immün defansından ve antimikrobiyal ajanlardan da korunurlar. Böylece dirençli mikroorganizmalar haline gelirler. Bu direncin sebebi olarak biyofilm tabakası içinde mikroorganizmaların sabit üreme fazına girmesi gösterilir (33).



Şekil: 2 Biyofilm tabakası

Protez enfeksiyonunda en sık karşılaşılan mikroorganizmalar glikokaliks biyofilm üreten *Stafilokokus aureus* ve *Stafilokokus epidermidis* (34). *Stafilokokus epidermidis* %31, *Stafilokokus aureus* %20 oranında görülür, daha nadir olarak görülen *streptokokus viridans* %11, *E.coli* %11, *Enterokokus fekalis* %11 ve Grup B streptokok %5'dir. *Stafilokokus aureus* tipik olarak erken enfeksiyon oluşturur, halbuki *Stafilokokus epidermidis* ve diğer epidermal flora geç enfeksiyona neden olur. Son zamanlarda koagülaz negatif stafilokok türleri ile oluşan

enfeksiyonlarda artma; gram (-) türleri ile olanlarda azalma görülmüştür. Bunları eradike etmek çok zordur, çünkü bu mikroorganizmalar glikokaliks oluşturarak antibiyotiğe direnç geliştiren organizmalardır. Metisiline dirençli *Stafilokokus aureus* ve vankomisine dirençli enterokokların daha kompleks yapıda glikokaliks salgıladıkları bilinmektedir (35, 36).

Total artroplasti sonrası gelişen enfeksiyon; mücadelesi zor bir komplikasyondur. Çünkü tedavisi giderek zorlaşır, bakterilerin antibiyotiğe dirençleri ve virulansları giderek artar, ayrıca tedavisi yüksek maliyetlidir. Enfeksiyonun gelişmesini önlemek, enfeksiyon geliştikten sonra enfeksiyonla mücadele etmekten daha kolay bir yöntemdir. Bu da hangi hastalarda enfeksiyon gelişme riskinin daha yüksek olacağı bilgisine sahip olunarak başarılabılır. Tablo 7’de enfeksiyon için risk faktörleri verilmiştir.

Tablo 8. Enfeksiyon Risk Faktörleri

• Diabet • Obesite • Albumin düzeyinin < 3.5 gr/dl olması • Hb düzeyinin <10 mg/dl olması • Lenfosit <1500 olması • İnflamatuar artritler (RA, SLE) • Malign tümör	• Sigara kullanımı • Steroid kullanımı • İmmünsupresif tedavi • Zayıf beslenme • 2.5 saatten uzun operasyon süresi • Önceki eklem aspirasyonu • Hemofili
---	--

Enfeksiyondan korunma yöntemleri içinde preoperatif dönemde hastalar risk faktörleri yönünden araştırılmalıdır, bu faktörlerden herhangi birisi varsa artroplastiden önce mevcut patolojinin tedavisi yoluna gidilmelidir. Örneğin ameliyat öncesi tüm septik cilt lezyonları, üriner sistem enfeksiyonları, enfekte tırnak batmaları, diş, diş eti iltihapları ve çürükleri sorgulanmalı ve varsa tedavi edilmelidir (30, 37). Hastalar hastanede ameliyat öncesi mümkün olduğunca az yatırılmalıdır. Böylece hastaların kendi floralarının hastanenin dirençli florası ile yer değiştirmesi engellenmiş olur. Hastanın cilt tıraşı ve temizliği ameliyathanede yapılmalıdır. Daha önce yapıldığında oluşan cilt sıyrık ve yaraları patojen bakterilerin üremesine neden olur (30). Ameliyattan bir gün önce hastanın banyo yapması, cilt florasındaki bakteri sayısını azaltmaktadır (38). Ameliyathanedeki patojen mikroorganizmaların başlıca

kaynağı havadaki bakterilerdir. Bunun da başlıca kaynağı ameliyathanedeki mevcut personeldir. Ameliyathanede ne kadar kişi varsa o kadar çok bakteri var demektir. Çünkü bir insan etrafına dakikada 1000 ile 10000 adet canlı organizma yayar. Ayrıca insanların % 30'unun burunlarında *S. aureus* kolonizasyonu mevcuttur (39). Ameliyathanede kullanılan ameliyat önlüğü, örtü malzemelerinin seçimi de önemlidir. Pamuk dokumalar iyi bir bariyer değildir. Önerilen kumaşlar daha dar gözenekleri olan polyester kumaşlardır (40). Ayrıca ameliyat sahasında iyotlu örtü kullanılması ile enfeksiyon oranlarının azaldığı bildirilmiştir (41, 42). Laminar hava akımı ile ameliyat odalarının donatılması cerrahi aletlerin masa üzerindeyken kontamine olmasını azaltmaktadır (43). Ameliyat öncesi yıkanma ve fırçalanma sırasında kullanılan solüsyonlar sadece cildin yüzeysel bakteri tabakasını kısa bir süre için temizleyebilir, kıl dipleri ve yağ bezlerinde bulunanları temizleyemez. Yıkanma sonrasında alkol içeren solüsyonların kullanılıp daha sonra eldiven giyilmesi yüzeysel bakteri tabakasının tekrar oluşmasını geciktirmektedir (43).

Peroperatif korunma yöntemlerine baktığımızda ise uygun ameliyat tekniği enfeksiyonla mücadelede çok önemlidir. Dokulara nazik yaklaşılmalı, devaskularizasyon ve hematoma oluşumu engellenmelidir. Ameliyat süresinin uzamasının enfeksiyon oluşumuna neden olabileceği unutulmamalıdır (41). Ameliyat sonrası gelişen hematomun ve devam eden drenajın enfeksiyon gelişiminde risk faktörü olduğu bilinmektedir (44). Bu yüzden çok dikkatli bir şekilde kanama kontrolü yapılmalı ve yara dikkatlice kapatılmalıdır. Ameliyat sırasında kullanılan protez ve kemik çimentosu, enfeksiyon gelişmesine zemin hazırlamaktadır. Kemik çimentosunun (polimetilmetakrilat) in vivo ortamda polimerize olurken; polimorfonükleer lökositlerin kemotaksis, fagositoz ve öldürme kapasitelerini azalttığı bilinmektedir (35). Gerek paslanmaz çelik gerekse kobalt kromdan yapılan protezler, insan vücudunda bakterilerin kolaylıkla kolonize olabildikleri büyük birer yabancı cisim gibidirler.

Genel olarak protez enfeksiyonları 4 grupta sınıflandırılır.

2.3.1. Erken Postoperatif Enfeksiyon

Ameliyat sonrası ilk 3 hafta içerisinde ortaya çıkan enfeksiyonlardır. Hastaların öyküsü ve fizik muayenesi sonrası tanı koymak kolaydır. Ateş ve terleme

gibi genel enfeksiyon bulguları ile ameliyat bölgesinin muayenesinde kızarıklık, hassasiyet, şişlik gibi lokal enflamasyon bulguları ortaya çıkabilmektedir. Enfeksiyon henüz eklem içerisinde sınırlıdır ve protez kemik aralığına geçecek kadar zamanı olmamıştır. Bu durumda komponentleri koruyarak cerrahi debritleme önerilir. Modüler polietilen kısımlar değiştirilir ve 4-6 hafta intravenöz (IV) antibiyotik kullanılır.

2.3.2. Geç Kronik Enfeksiyon

Geç enfeksiyonlar, erken enfeksiyonlar gibi ameliyat sırasındaki kontaminasyonun neden olduğu enfeksiyonlardır. Burada tip 1 enfeksiyondan farklı olan nokta kontaminasyonun küçük olması veya organizmanın düşük virulanslı olmasıdır. Böylece enfeksiyonun ortaya çıkması için gerekli süre uzamaktadır. Bu süre ameliyatı takip eden 4 hafta sonrası olarak kabul edilmektedir. Enfeksiyon sürekli ve kemik protez aralığına geçecek kadar zamanı olmuştur. Tüm olgularda implant üzerinde bakteriyel biyofilm oluşmuştur. Klinik olarak hastaların ameliyat sonrası ağrısı hemen ortaya çıkmaktadır. Zamanla ağrı aktiviteyle de ortaya çıkabildiği gibi gece ağrısı şeklinde veya istirahatle de oluşabilmektedir. Sistemik enfeksiyon bulguları nadiren klinik tabloya eşlik eder. Protezin erken gevşediği durumlarda subakut enfeksiyon mutlaka düşünülmelidir. Hastalar ameliyat sonrası dönemde devam eden akıntı ve diğer komplikasyonlar yönünden sorgulanmalıdır. Fizik muayenede nadiren drenaj ve ısı artışı izlenebilse de genellikle semptom yoktur. Klinik tanı kolay değildir. Tanı konulduktan sonra iki aşamalı revizyon cerrahisi önerilmektedir.

2.3.3. Hematojen Enfeksiyon

En az sıklıkla oluşan enfeksiyonlardır. Herhangi bir enfeksiyon odağından hematojen yayılım sonrası ortaya çıkan enfeksiyon tipidir. Genellikle protez uygulamasının ardından iki yıl sonra oluşmaktadır. Protez uygulanmış fonksiyonel ve ağrısız bir eklemde aniden ateş ve genel enfeksiyon bulgularıyla beraber ortaya çıkan ağrı şikayeti tipiktir. Bu tip enfeksiyonlar genellikle immün direnci düşük hastalarda ortaya çıkmaktadır. Burada bakteriyeminin kaynağı sıklıkla cilt, solunum yolları, dental ve üriner sistem enfeksiyonlarıdır (45).

2.3.4. Tip 4 Enfeksiyon

Klinik enfeksiyon belirtisi yokken, revizyon protezi uygulanması sırasında gönderilen kültürlerde üreme teşhis edilmesi sonrası, tanısı tesadüfen konan enfeksiyonlardır. Tedavide uygulanan revizyon protezler korunarak, tek başına intravenöz antibiyotik tedavisi genellikle yeterli olmaktadır (46).

2.4. Protez Enfeksiyonu Tanısı

Tanı için kullanılacak test hem özgül hem de duyarlı olmalıdır. Çok sayıda duyarlı test olmakla birlikte bunların çoğu özgül değildir. Hiçbir yöntem %100 duyarlı (sensitive) ve özgül (spesifik) değildir (47).

2.4.1. Klinik

Hikaye ve fizik muayene klinisyene yüksek oranda şüphe uyandırır. Akut erken ve hematojen enfeksiyon daha fazla klinik bulgu verir. Ağrı, şişlik, kızarıklık, lokal ısı artışı görülür. Bazende akıntılı fistül ağzı tabloya eşlik edebilir. Geç kronik enfeksiyonlarda klinik bulgu daha azdır. Geç dönem enfeksiyonlarda öncelikli şikayet ağrıdır. Daha ileri dönemlerde implantta gevşeme bu tabloya eklenebilir. Altı ayı geçmesine rağmen eklemde hala ağrı oluyorsa enfeksiyon lehine düşünülmelidir.

2.4.2. Laboratuvar Testleri

2.4.2.1. Beyaz Küre (BK), Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH), C-Reaktif Protein (CRP)

BK, ESH, CRP gibi laboratuvar tetkikleri özgül olmayan enflamasyon göstergeleridir. Bu laboratuvar testleri enfeksiyonda da gevşemede de yükselmektedirler. Bu testler enflamasyonda nonspesifik olmakla birlikte özgüllüğü oldukça yüksek olan testlerdir. ESH ve CRP yükseklikleri teşhiste yardımcı olabilir (48, 49). İkisinin birlikte kullanımı en çok güvenilen izlem yoludur (50). Artroplasti yapılan ve ağrısı olan tüm hastalarda ESH ve CRP düzeyleri yüksek bulunabilir. Protez uygulanan olgularda cerrahi travmanın sonucu olarak postoperatif erken dönemde hem ESH, hem de CRP de artış olmaktadır. ESH 30-35 mm/saat ve CRP 10 mgr/L üzerindeki değerleri anormal kabul edilir ve diğer araştırmalarla sağlama yapılır. ESH deki artış yaklaşık 6 haftada normale döner, dolayısıyla erken enfeksiyonun tanısında çok fazla bir değeri yoktur. Daha ziyade tedaviye olan yanıtın

takibinde kullanılmaktadır. ESH protez cerrahisi sonrası yüksek seyrediyorsa, lökositoz ve formülde sola kayma ile CRP’de yükselme görülüyorsa enfeksiyonu düşündürmektedir. Ancak latent enfeksiyonlarda ESH’daki hafif yükseklik dışında hiçbir bulgu oluşmamaktadır. CRP hepatositlerde depolanmadığından ilk uyarandan 6-10 saat sonra yeniden sentezlenip kanda görülmeye başlar ve 48 saatte maksimal seviyeye ulaşır. Yarı ömrü kısa olduğundan enflamasyon sona erdikten sonra hızla normal düzeylere iner. Başarılı bir artroplasti sonrası 3 hafta içinde CRP düzeyleri normale iner. Ayrıca CRP değeri özellikle erken enfeksiyonun değerlendirilmesinde ESH’na göre daha duyarlı ve seçicidir (51). ESH ve CRP’nin normal olması enfeksiyonun dışlanması %100 özgüldür (52).

2.4.2.2. Prokalsitonin

Prokalsitonin, 116 aminoasitten oluşan, molekül ağırlığı yaklaşık olarak 13 kD olan bir proteindir. Normal ve sağlıklı bireylerde prohormon olan PCT bazı hücre içi proteolitik olaylar sonucu aktif hormon olan kalsitonine dönüşür ve tiroid bezinin C hücrelerinden salgılanır. PCT, sağlıklı insanların serumunda çok düşük bir miktarda ($<0,05$ ng/ml) bulunur (53, 54). Viral enfeksiyonlar ve inflamatuvar durumlarda 1,5 ng/ml düzeylerine çıkmaktadır. Öte yandan sistemik belirtilere yol açan ağır bakteriyel enfeksiyonlarda ve inflamasyonda PCT düzeyi 100 ng/ml’nin üzerine çıkabilmektedir (55). Viral enfeksiyonlar ve sistemik immunolojik hastalıkların seyrinde PCT düzeylerinde hafif bir artış saptanmaktadır. Sitokinler ve CRP’nin aksine nekroz, inflamasyon ve viral enfeksiyonlarda PCT düzeyinde çok önemli bir artış görülmediğinden PCT’nin bakteriyel enfeksiyonlara daha özgül olduğu kabul edilmektedir (55).

Prokalsitonin (PCT), kalsitoninin öncül hormonudur. Enfeksiyonlar sırasında PCT’deki artış tesadüfen keşfedilmiştir ve bu keşif PCT’nin bakteriyel enfeksiyonların bir belirteci olarak kullanılmasına yol açmıştır (56). PCT; CRP, BK, ESH gibi inflamatuvar yanıt parametrelerine göre, sepsis ve ciddi enfeksiyonlarda daha erken yükselen ve daha iyi bir belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca PCT, bu hasta grubunda prognoz ve tedaviye yanıtın izleminde de kullanılabilir (57). Prokalsitonin üretimi bakteriyel endotoksinler, ekzotoksinler ve bazı sitokinler tarafından uyarılabilmektedir. Deneysel koşullarda bakteriyel endotoksinler ve Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), en güçlü PCT indükleyicileridir (57, 58). PCT’nin serumda 0,5 ng/ml’nin üstüne çıkması sistemik inflamasyonla giden akut

bir enfeksiyonunun göstergesi olmaktadır. Ardışık PCT ölçümleri yaşamı tehdit eden bakteriyel enfeksiyonların prognozunu ve tedaviye yanıtını izlemede kullanılır. PCT düzeyinin yüksek seyretmesi hastalığın aktivitesinin devam ettiğini, PCT düzeyinin düşmeye başlaması ise inflamasyon yanıtının azalmaya başladığını gösterir (59). Bakteriyel-viral menenjitlerin, akut solunum yetmezliğine yol açan bakteriyel durumların ayırımında, immün yetmezliği veya otoimmün hastalığı olan ateşli hastalarda bakteriyel enfeksiyonun belirlenmesinde kullanılabilir (59).

PCT, in vivo koşullarda çok stabil bir protein olup, yarılanma süresi 25-30 saat kadardır (57). PCT düzeylerinin ölçümü; oda ısısında stabil olması, sıcağa, donmaya ve erimeye dayanıklı olması ve saptanmasında basit laboratuvar tekniklerinin yeterli olması nedeniyle kolaydır (56, 60). Sağlıklı bireylerde PCT'nin plazma konsantrasyonları pikogram kadar düşük düzeylerde ve mevcut PCT ölçüm yöntemlerinin belirleyebileceği düzeylerin altındadır (<0.1 ng/ml). PCT nin 0.5 ng/ml'nin üstündeki tüm değerleri patolojik kabul edilmektedir (57). Ortopedide ise PCT daha iyi anlaşılmasından sonra son dönemde daha sık kullanılan bir tetkik olmuştur. Cerrahi travmadan etkilenme düzeyi düşük olduğu için postoperatif komplikasyonları erken belirlemede kullanılmaya başlanmıştır.

2.4.3. Radyoloji

Direk grafiler; protez stabilitesini değerlendirmek için rutin olarak çektilmelidir. Protez cerrahisi sonrası oluşabilecek dislokasyon; kemik, protez veya sement fraktürü, heterotopik kemik oluşumu konvansiyonel radyolojik tetkikler ile anlaşılabilir. Radyolojik olarak enfeksiyon ve aseptik gevşemenin tanısını koymak kolay değildir. Ayrıca enfeksiyon ve aseptik gevşemenin ayırt edilmesinde direkt grafilerin özgüllük ve duyarlılığı düşüktür. Direk grafide gevşeme olup olmadığı, periostal kemik oluşumu ve periprotetik kemik rezorbsiyonu varlığı araştırılmalıdır. Protez gevşemesinde radyografik olarak, protez etrafındaki sement-kemik radyolusent sahası 2mm veya daha fazla olup seri olarak alınan filmlerde radyolusent alan gittikçe genişler. Erken gevşeme, ilerleyici radyolüsen çizgiler, transkortikal sinüs traktı görülmesi enfeksiyon lehine yorumlanmalıdır (42, 61, 62).

2.4.4. Aspirasyon ve Kültür

Protez enfeksiyon tanısında aspirasyon sıvısının bakteriyolojik incelemesi altın standarttır. Aspirasyon, enfeksiyona neden olan organizma ve duyarlı olduğu

antibiyotiğin teşhis edilmesi açısından önemlidir. Rutin aspirasyon tartışmalıdır. Eskiden enfeksiyon geliştiği düşünülen kalça protezlerinde uygulanırken, bugün sadece enfeksiyon şüphesi varsa veya akut faz reaktanları yükselmişse aspirasyon endikasyonu vardır (63). Total diz protezlerinde ise rutin olarak kullanılmaktadır. Bazı çalışmalar aspirasyon sıvısının kültür değerlendirmesinin % 100'e varan doğrulukta seçici ve duyarlı olduğunu bildirmektedir (64). Aspirasyon mayisinde 25000/ mm³ den fazla polimorf nüveli lökosit bulunması, protein değerinin yükselmesi (normalde kan değerinin 1/3' ü), glukoz değerinin düşmesi (normalde kan değeri ile aynı) enfeksiyon lehine bulgulardır (65). Eklem aspirasyon sonuçlarının yalancı-pozitif ve yalancı-negatiflik oranları çok yüksek olarak rapor edilmiştir (66). Bu yüzden aspirasyon uygun bir teknikle steril şartlarda yapılmalı ve en az bir hafta önce antibiyotik tedavisi sonlandırılmalıdır. Aspirasyon sırasında elde edilen materyal yeterliyse en az üç ayrı kültür sahasına ekim yapılması önerilmektedir. Üç ayrı kültürde de üreme olması durumunda enfeksiyon olasılığı kesindir. Ancak gram boyama sonucunun negatif olması enfeksiyon olmadığı anlamına gelmez (63).

2.4.5. Biyopsi

Cerrahi sırasında eğer enfeksiyon varlığından şüphe duyulursa mutlaka ameliyat sahasından alınan örneklerin frozen biyopsi yöntemiyle incelenmesi gereklidir. Doku örnekleri enflamasyonun en yoğun olduğu bölgelerden alınmalıdır. İleri derece polietilen aşınması olan vakalarda enfeksiyon olmamasına rağmen enfeksiyonu andıran bir reaksiyon oluşabileceği unutulmamalıdır (41, 62). Her mikroskop sahasında beş veya daha fazla lökosit bulunması, eklem sıvısından ve doku örneklerinden yapılan gram boyama ve kültürler, histopatolojik olarak enflamatuvar granülasyon dokusunun gösterilmesi tanı koydurmaktadır (67). Cerrahi sırasında gönderilen doku örneklerinin kültür sonuçları enfeksiyon teşhisinde çok değerlidir. Kültür materyali gönderilirken koterize edilmemiş ve herhangi bir solusyonla yıkanmamış sahalardan materyal alınmasına dikkat edilmelidir. Psödokapsülün açılmasının hemen ardından elde edilen örneklerin gönderilmesi en uygundur. Ayrıca kemik çimento ve protez kemik birleşim yerlerinden de doku örnekleri alınmalıdır. Frozen sonucunda yukarıdaki bulgular varsa protez uygulamasından vazgeçilmelidir (41, 63).

2.4.6. Nükleer Tıp Tetkikleri

Sintigrafik yöntemler anatomik değişikliklerden çok fizyolojik değişiklikleri görüntülemeyi sağlayan, metal artefaktlardan etkilenmeyen yöntemlerdir. Radyonüklid görüntüleme yöntemleri günümüzde şüpheli total eklem protezi enfeksiyonlarının ayırıcı tanısında görüntüleme metodları arasında iyi bir seçimdir (68).

2.4.6.1. Kemik Sintigrafisi (Ks)

Teknesyum 99m kemik sintigrafisi enfeksiyon teşhisinde duyarlı olduğu kadar özgül olmaması nedeniyle günümüzde ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak kullanılmamaktadır. Yöntemin en büyük dezavantajı aseptik ve septik gevşemeyi ayırt edememesi ve yetersiz kemik kanlanması olduğu durumlarda yalancı negatif sonuçlara neden olabilmesidir. Ks'nin en önemli sınırlaması özgül bir prosedür olmamasıdır. Artmış periprostetik aktivite varlığı enfeksiyonun yanısıra kemik mineral döngüsünü artıran pek çok sebeple (travma, cerrahi, ortopedik girişimler, primer ve sekonder tümörler gibi) oluşabilir. Negatif tutulum olan vakalarda enfeksiyon teşhisinden uzaklaşırken; pozitif tutulumun olduğu hastalara daha ileri sintigrafik incelemeler yaptırılmalıdır.

2.4.6.2. Ga-67 Sintigrafisi

Gallium 67 izotopu kullanılarak yapılan sintigrafik incelemeler, Tc-99 radyoizotopuna oranla daha duyarlıdır ama özgüllüğü daha yüksek değildir. Teşhiste bu nedenle fazla kullanılmamaktadır.

2.4.6.3. İşaretli Lökosit Sintigrafisi

İndium 111 işaretli lökosit sintigrafisi ise oldukça yüksek özgüllük ve duyarlılık oranlarına sahiptir. Günümüzde aseptik gevşeme ile septik gevşemeyi ayırt etmek amacıyla kullanılan en değerli sintigrafik teşhis yöntemidir (62).

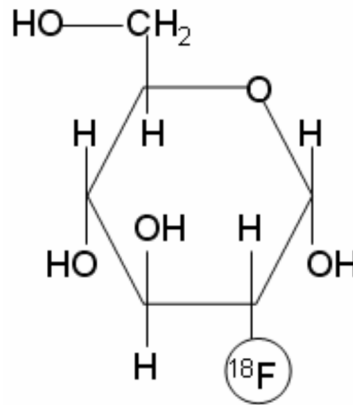
2.4.6.4. Human Immünglobulin G Sintigrafisi

Enfeksiyon ve enflamasyon tespitinde nonspesifik poliklonal human immünglobulin, Indium-111 ve Tc-99m ile bağlanarak güvenle kullanılmaktadır (69). Bu radyofarmasötik ile ilgili dezavantaj, bu ajanın hem enfeksiyon hem de nonenfeksiyöz enflamasyonda tutulum göstermesidir (70).

2.4.6.5. F-18 FDG-PET

Pozitron emisyon tomografisi (PET), “pozitron yayıcılar” adı verilen özel nitelikli radyonüklidler ve bunlarla işaretli radyokimyasal bileşikler (radyofarmasötik) kullanılarak yapılan sintigrafik bir görüntüleme yöntemidir. Pozitron emisyonu sonrası oluşan annihilasyon fotonlarının dağılımlarının 3 boyutlu tomografik olarak incelendiği bir sistemdir. Canlı organizmada oluşan çeşitli biyokimyasal ve metabolik farklılaşmalara yönelik olarak geliştirilen değişik radyofarmasötikler aracılığıyla hedef alan dokuların fonksiyonel ve metabolik durumunu noninvaziv kantitatif değerlendirilmesine izin verir.

Pozitron yayıcı radyonüklidler (Flor-18, Karbon-11, Oksijen-15, Nitrojen-13, Rubidyum-82, Galyum-68 vb), yapay olarak “siklotron” adı verilen medikal hızlandırıcılarda üretilmektedir. Bu radyonüklidler değişik metabolik ve biyokimyasal yollara iştirak edebilmeleri için genellikle çeşitli farmasötlere kimyasal olarak bağlandıktan sonra radyofarmasötik olarak kullanılırlar. Pozitron yayıcılar biyojenik yapıları nedeniyle organik moleküllere konvansiyonel radyoizotoplara göre nispeten daha kolayca bağlanabilmektedirler. Literatürde PET görüntüleme amaçlı değişik fonksiyonel yollara iştirak edebilen 500’ün üzerinde radyofarmasötik tanımlanmıştır. Bunlar arasında gerek üretiminin kolay olması gerekse klinik etkinliğinin yüksek olması nedeniyle dokunun glikoz kullanımını ortaya koyan Flor (F-18) ile işaretli fluoro-2-deoxy-D-glucose(FDG), günümüzde tümör görüntülemede kullanılan yegane PET radyofarmasötiği durumundadır. 18F ile işaretlenmiş glikoz molekülü Fluoro-2-Deoxy-Glucose (F-18 FDG), glikoz molekülündeki hidroksil grubunun (OH) çeşitli kimyasal işlemler sonucundan 18F radyoizotopu ile yer değiştirmesi sonucu elde edilir (Şekil 3).



Şekil 3. 18F ile İşaretlenmiş Glikoz Molekülü

F-18'in diğer PET radyonüklidlerine göre nispeten uzun yarı ömürlü (~2 saat) olması ve bu nedenle bölgesel üretim merkezlerinden birkaç saatlik mesafedeki çevre PET görüntüleme merkezlerine dağıtılabilmesi FDG'un kullanımını yaygınlaştıran önemli bir faktördür. Ayrıca siklotrona entegre edilen bilgisayar kontrollü tam otomatik FDG sentez ünitelerinin geliştirilmiş olması da diğer PET radyofarmasötiklerine kıyasla FDG üretimini kolaylaştırmaktadır. F-18 ile işaretli FDG tıpkı glukoz gibi hücre içine alınır ancak metabolize edilemez. Hücrel metabolizmanın ve heksokinaz aktivitesinin arttığı durumlarda FDG-PET görüntülerinde artmış uptake görülür. PET'de en sık kullanılan radyonüklid F-18, siklotron ürünü olup fiziksel yarı ömrü 110 dakikadır (71). Pozitron enerjisi düşüktür (0.634 MeV). Hidrojene yakın küçük atom çapı nedeniyle genellikle bağlandığı molekülün biyolojik davranışını fazla değiştirmez.

2.4.6.5.1. PET Sistemi

PET/ BT; Pozitron Emisyon Tomografi ve Bilgisayarlı Tomografi cihazlarının birleşmesi ile oluşan hibrid bir görüntüleme yöntemidir (şekil 4). PET, vücuda verilen radyofarmasötik ile vücudun fonksiyonu hakkında bilgi toplarken, BT vücuttaki normal ve patolojik dokuların anatomik detayını vermektedir. Her iki cihazın birleşmesi ile elde edilen veriler, iki cihazın toplamı değil verilerin çarpımı gibidir. Radyoaktif bozunmaları esnasında pozitron yayıcıların konvansiyonel radionüklidlere göre daha yüksek enerjili (511 kiloelektron Volt) gama fotonları yayması nedeniyle bunların deteksiyonu ve görüntü oluşturulması ancak PET kamera (PET tarayıcı) denilen aygıtlarla yapılabilmektedir. PET sisteminde, hasta vücudundan gelen radyoaktif ışınları tespit eden bir "gantri" ünitesi ile gelen bilgilerin aktarıldığı ve işlendiği bir bilgisayar kısmından oluşur. PET görüntülemeye hastadan gelen radyoaktif fotonların algılanması ile "emisyon görüntüleme" ve buna ilave olarak görüntü alanındaki doku katmanlarının ışın geçirgenlik özelliklerini belirleyen "transmisyon görüntüleme" yapılmaktadır. Transmisyon görüntülemeden elde edilen veriler, emisyon görüntüleme esnasında fotonların değişik doku katmanlarından geçerken kaybettiği enerjileri hesaplamak ve düzeltmek amacıyla kullanılmaktadır. Görüntülenen obje içerisindeki radyoaktivite yoğunluğunun doğru olarak hesaplanabilmesi için gerekli olan bu işleme "atenüasyon düzeltme" adı verilmektedir. Yeni nesil BT entegre edilmiş PET tarayıcılarda (PET/BT), X-ışın transmisyonu sonucunda elde edilen yüksek çözünürlüklü morfolojik (BT)

değerlendirmesinde kullanılmaktadır (72). Onkoloji dışında epileptik odak yerinin belirlenmesinde, Alzheimer tip Demans tanısının confirmasyonu ve ayırıcı tanısında, miyokard canlılığının belirlenmesinde ve ortopedik protezlerde aseptik septik ayrımında kullanılmaktadır. Metabolik aktivitesi yüksek olan enfeksiyon / enflamasyon odaklarında da yüksek konsantrasyonda birikebilmektedir.

Ortamdaki bakterilerin ve aktif makrofaj infiltrasyonunun FDG birikiminden sorumlu olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla özellikle diğer yöntemlerle sonuç elde edilemeyen enfeksiyon/enflamasyon odaklarının saptanmasında ve takibinde FDG-PET yararlı olabilmektedir. Nedeni bilinmeyen ateş olgularında enfeksiyon odağının lokalize edilmesi ve protez enfeksiyonlarının belirlenmesi bu alandaki başlıca kullanım alanları olmuştur. Protez enfeksiyonunda FDG-PET oldukça duyarlıyken, özgülüğü değişkendir (%50-95) (73, 74). Protez enfeksiyonunda FDG uptake'nin lokalizasyonu, özgülüğü yükseltebileceği açısından önemli olabilir. Kemik yüzeyi ve protez arasında tutulum olan vakalarda protez enfeksiyonu açısından FDG-PET diğer sintigrafik yöntemlerden daha duyarlı bulunmuştur (75).

2.4.6.6. Artrografi ve Artrosintigrafi:

Artrografi gevşeme hakkında önemli bilgiler vermekle birlikte, yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçların bulunması tek başına kullanılmasının doğru olmadığını göstermektedir. Artrografide kullanılan kontrast madde protez veya sement ile kemik arasına girerse gevşemeyi düşündürebilir. Ancak protez parçaları etrafında kontrast maddenin görülmemesi gevşemeyi ekarte ettirmez. Artrosintigrafinin yapılışı artrografiye benzerlik göstermektedir. Radyonüklid artrosintigrafi özellikle kalça protezinde femoral komponent gevşemesinde kontrast artrografiye eklendiğinde duyarlılığı oldukça yükseltmektedir. Ancak sementsiz protezlerde artrosintigrafide yalancı pozitiflikler saptanmıştır (76).

2.5. Akut Faz Yanıtı

Lokal enflamatuar tepkimeyi takiben açığa çıkan mediyatörler, akut faz yanıtı olarak adlandırılan sistemik bir cevaba neden olur. Akut faz değişiklikleri, akut faz proteinleri olarak bilinen plazma proteinlerinin konsantrasyonundaki değişiklikler ve sistemik biyokimyasal değişikliklerin yanında, metabolik, immünojenik ve hematolojik yönden de değişiklikler meydana getirir (77). Enflamasyon sırasında

akut faz yanıtının başlatılmasında en önemli rolü sitokinler üstlenir. Bu sitokinlerin en önemlileri; interlökin-1 (IL-1), interlökin-2 (IL-2), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α)'dır. Bu sitokinlerin yardımıyla karaciğerdeki hepatositlerde akut faz proteinlerinin sentezi stimüle olur (77, 78). Enflamasyonda akut faz yanıtının saptanmasında en çok kullanılan parametreler BK, ESH ve CRP'dir (79).

2.5.1. Interlökin-6

İnsan IL-6'sı ilk kez, fitohemaglutinin veya antijen ile uyarılmış periferik mononükleer hücrelerin kültür süpernatantlarında B hücre farklılaşma faktörü olarak bulunmuştur. 1985 yılında insan IL-6'sı saflaştırılmış ve 1986'da IL-6 DNA'sının aminoasid dizisi ortaya konmuştur (80).

2.5.1.1. Genel Özellikleri

Dört α -helikal uzun zincir içermektedir. Lenfoid ve non-lenfoid birçok hücre tipi tarafından üretilen pleiotropik bir sitokindir. T ve B hücre fonksiyonlarının ayarlanması, Ig sekresyonu, akut faz inflamasyon reaksiyonları ve hematopoez gibi bir çok biyolojik etkisi vardır. IL-1 ve TNF- α gibi IL-6 da vücut savunmasında çok önemli bir yeri olan immun-inflamatuvar yanıtı düzenleyen sitokin kaskadının bir molekülüdür (81,82).

IL-6; T ve B lenfositler, monositler/makrofajlar, fibroblastlar, endotelial hücreler, epitelial hücreler, mast hücreleri, nöronal hücreler, astrositler, mikrogliya, mezengial hücreler, osteoblastlar, epidermal langerhans hücreleri, dentritik hücreler ve keratinositler gibi çok geniş bir hücre grubu tarafından üretilmektedir (81, 83).

2.5.1.2 Biyolojik Fonksiyonları

Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6; CRP, fibrinojen, Prokalsitonin gibi akut faz reaktanların sentezinde, T hücre proliferasyonunda ve sitotoksik T hücrelerinin farklılaşmasında rol oynar. IL-6'nın en önemli biyolojik etkinliği, B lenfosit maturasyonunu stimüle etmesidir. IL-6'nın etkisiyle B lenfositler, immunglobulin sentezleyebilen olgun plazma hücrelerine farklılaşırlar (84). C-Reaktif Protein'nin sentezini uyardığı için, bakteriyel enfeksiyonlarda CRP'den önce yükselebileceği ve daha erken tanı imkanı sağlayacağı ileri sürülmüştür (85). Ancak kan düzeylerinin hemen zirveye ulaşmasına rağmen yarı ömrü kısa olduğu için dolaşımda erken kaybolmaktadır (86).

IL-6, akut faz cevabının asıl oluşturucusudur; bunu CRP, kompleman bileşenleri, haptoglobin, fibrinojen, proteaz inhibitorleri gibi akut faz proteinlerini sentez etmek için hepatositleri aktive ederek sağlar. Akut faz cevap sırasındaki etkileri IL-1 ve TNF gibi birkaç diğer sitokin ile sinerjik aktiviteyi içermektedir (87). IL-6, T hücrelerinin ve timositlerin kostimulatorüdür. Tc lenfositlerin farklılaştırıcı faktörü ve erken kemik iliği hematopoetik stem hücrelerinin gelişimi için bir kofaktördür. IL-10 üretimi, insan T hücreleri içinde IL-6 ve IL-12 tarafından artırılmaktadır. IL-6, NK hücre aktivitesini de arttırmaktadır. IL-6, notrofil, monosit, eosinofil ve megakaryositlerin proliferasyonunun desteklenmesi için IL-3 ile birlikte çalışmaktadır (87).

IL-6, lenfositlerin yapışmasını arttırmak için endotelial hücreler üzerine etki göstermektedir. Ayrıca bu sitokinin kemotaksis inhibitor etkiye sahip olduğu da ortaya çıkarılmıştır (88).

IL-1 ve TNF ile ortak olarak , IL-6 ; ateşi oluşturan bir endojen pirojen olarak önemli rol oynar (87).

Gram negatif bakteriyel infeksiyon ve inflamatuvar reaksiyonlardan sonra sirkulasyondaki seviyeleri artmış bulunmuştur. Son çalışmalar IL-6' nın ölümcül infeksiyonlara karşı koruyucu olduğunu göstermektedir ve bu etkiye de kısmen de olsa nötrofillerin aracılık ettiği öne sürölmektedir (83). Bu koşullarda IL-6 kanda kolaylıkla ölçölebilen sitokinlerden biridir (89). IL-6' nın bir çok hücre tipi için otokrin büyüme faktörü olmasından dolayı fazla üretimi plasmositom, multiple myeloma, uterin serviks karsinomu ve kaposi sarkoma gibi bazı malignensiler ile ilişkilendirilmiştir.

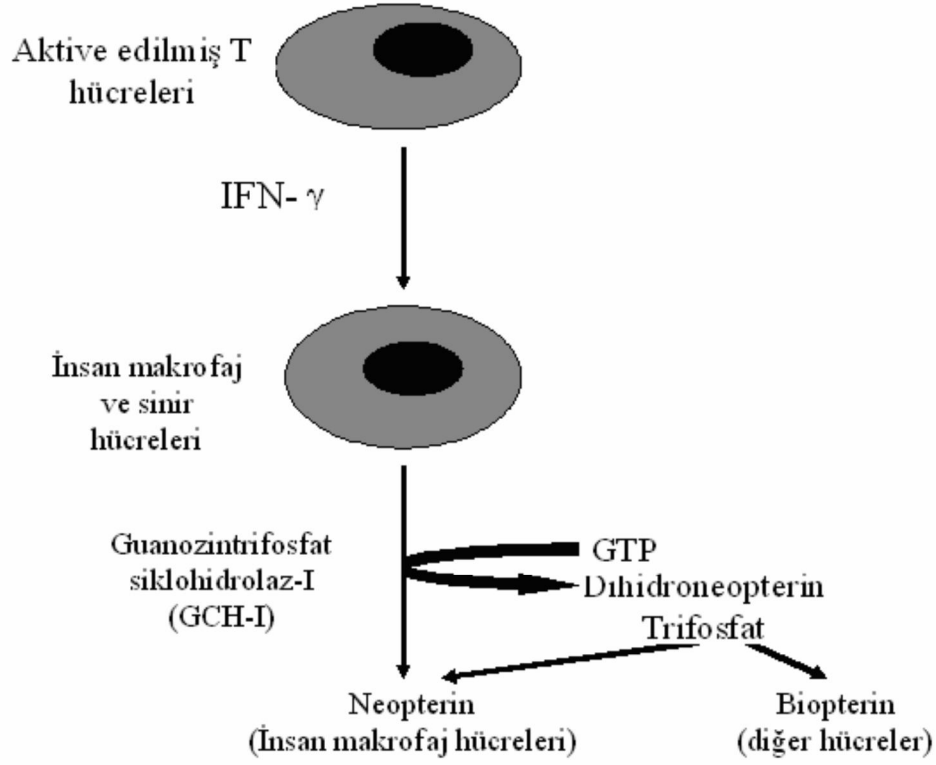
2.6. NEOPTERİN

Neopterin, insan monosit ve makrofajlarından interferon-gamma aracılığıyla salınan, biyolojik fonksiyonu tam olarak anlaşılamamış, kendisine özgü bir reseptörü olmayan, pteridin türevi bir maddedir. NP vücutta serum, beyin omurilik sıvısı, sinoviyal sıvı, idrar, pankreatik sıvı, semen ve tükürükte tespit edilmiştir (90). Vücut sıvılarındaki neopterin (NP) düzeyi çeşitli enfeksiyonlar, sepsis, otoimmun hastalıklar, maligniteler, allograft rejeksiyon, sarkoidoz, tüberküloz, multiple sklerozun aktivasyonu, koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü, viral

enfeksiyon, HIV enfeksiyonu, kanser, hepatit C, tüberküloz, çocukların merkezi sinir sistemi hastalıkları, böbrek, karaciğer, kalp, pankreas ve kemik iliği transplantlarının rejeksiyon derecesi gibi durumlarda artmaktadır (91). Günümüze kadar NP biyosentezinin, hücrel immün sistem aktivasyonu ile yakından ilişkili olduğunu gösteren destekleyici in vitro ve in vivo olarak çeşitli araştırmalar yapılmıştır. İnsanda temel NP kaynağı monosit/makrofajlardır. NP, günümüzde hücrel bağışıklık sisteminin aktivasyonunun biyokimyasal bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (94, 95)

2.6.1. Neopterin Sentezi ve Metabolizması

NP sentezinde görev yapan siklohidrolaz-1 enziminin aktivitesi büyük oranda Interferon-gamma az derecede diğer sitokinler, endotoksinler ve Interferon-alfa tarafından düzenlenir. Interferon-gamma, aktif T-helper lenfosit tip-1 hücreleri tarafından salınır. Bu hücreler NP üretiminin en güçlü indükleyicileridir. Neopterin, makrofajlarda sentezlendikten sonra plazmaya geçmektedir (96). İnsanlarda neopterin sentezi Guanozin trifosfat (GTP), GTP siklohidrolaz-1 enzimi aracılığı ile 7,8-dihidroneopterin trifosfata(NH₂TP) dönüştürülür. Bu basamak pterin biyosentezinde hız sınırlayıcı basamaktır. NH₂TP'den 5,6,7,8-tetrahidrobioplerin (BH₄) ve neopterin oluşturulur. İnsanda monosit ve makrofaj dışındaki tüm hücreler GTP'den BH₄ sentezleyebildiği halde, monosit/makrofajlardaki enzim eksikliğine bağlı olarak NH₂TP'yi BH₄'e dönüştüremeyerek neopterin dönüştürürler. Bu hücrelerde pteridin metabolizmasının son ürünü neopterin (97, 98). İnsanlarda neopterin sentezi Şekil 5' te görülmektedir.



Şekil 5. Neopterin Sentezi

2.6.2. Neopterinin Klinik Anlamlılığı

Yüksek neopterin konsantrasyonları monosit ve makrofaj aktivitesinin yoğun olduğu hastalıklarda gözlenmektedir. Vücut sıvılarında neopterin ölçümü, hücresel immün yanıt düzeyi hakkında bilgi verir ve hastalık pogresyonunu önceden tahmin etmeye yardımcı olur (97). Neopterin salınımı T lenfosit proliferasyonu maksimuma ulaşmadan 3 gün önce başlar ve spesifik antikorlar pozitifleşmeden yaklaşık bir hafta önce neopterin üretiminde yükselme gözlenir. Bu yüzden neopterin erken inflamasyon göstergesi olarak kullanılabilir. Hücresel immün sistem göstergesi olan neopterin pek çok kanser, enfeksiyon ve otoimmün hastalıkta klinik gidiş, prognoz ve tedaviye yanıt açısından vücut sıvılarında çalışılmış ve hücresel immün sistemin aktif durumda olduğu bu hastaların neredeyse tümünde kan ve idrarda yükselmiş neopterin seviyeleri tespit edilmiştir (99, 100).

2.6.3. Vücut Sıvılarında Neopterin Ölçme Yöntemleri

Vücut sıvılarında neopterin HPLC, RIA ve ELISA yöntemleriyle ölçülebilir (101). Örnekler 24 saate kadar 2-8 °C de, 6 aya kadar -20 °C de ışıktan korunarak saklanabilirler. Daha uzun süreli saklamalarda ise -80°C kullanılmalıdır. Serum dışında beyin omurilik sıvısı, snovyal sıvı, pankreatik sıvı, idrar, tükürük ve asit sıvısı gibi çeşitli biyolojik materyallerden neopterin izole edilebilir (102).

HPLC yöntemi; floresans, elektrokimyasal ve floresansla bağlantılı olarak elektrokimyasal deteksiyon ile bu pterinler katyon değişimi, ters-faz ve ters-fazlı iyon çifti kromatografisi ile ayrıştırılmaktadır.

RIA yöntemi, neopterin tespiti için sensitif, spesifik ve uygun bir yöntemdir. Fakat radyoaktif materyallere temas etmeyi ve pahalı belirteçler gerektirmektedir (101).

ELISA yöntemi: bu yöntem neopterin özel antikor bağlanma yerleri için, serumdaki işaretlenmemiş neopterin ile peroksitle işaretlenmiş neopterin yarışması esasına dayanır (101).

RIA ve ELISA yöntemleriyle saptanan ortalama serum neopterin konsantrasyonları $5,2 \pm 2.7$ nmol/l'dir (103). Ancak serum neopterin konsantrasyonları yaşa bağlı olarak değişiklikler gösterir ki, çocuklarda ve yaşlı insanlarda daha yüksek düzeyler elde edilebilir (97).

2.7. Protez Enfeksiyonu Tedavisi

Protez enfeksiyonunda hastaya uygun tedavi seçimi önemlidir. Bu nedenle tedaviyi belirlemeden önce bazı değişkenlerin incelenmesi gerekmektedir. Bu değişkenler; enfeksiyonun yüzeysel yada derin oluşu, artroplasti zamanı ile enfeksiyonun gelişmesi arasındaki süre, enfeksiyondan sorumlu patojen, implantın gevşeme durumu, hastanın beklentisi ve fonksiyonel gereksinimidir (104). Hastanın klinik durumana en uygun olan tedavi uygulanmalıdır. Protez enfeksiyonu tedavisinin hedefi enfeksiyonun eradikasyonu, ağrının giderilmesi ve ekstremitenin fonksiyonelliğinin sürdürülmesidir. Protez enfeksiyonunun altı temel tedavi seçeneği bulunmaktadır.

2.7.1. Protez Enfeksiyonu Tedavi Yöntemleri

- Antibiyotik supresyonu
- Debritman + antibiyotik kullanımı
- Rezeksiyon artroplastisi
- Artrodez
- Amputasyon
- Protezin değiştirilmesi: Tek aşamalı, İki aşamalı

2.7.1.1. Antibiyotik Supresyonu: Antibiyotik supresyonu tek başına çok seyrek uygulanan ve önerilmeyen bir tedavi yöntemidir. Ancak yaşlı, genel durumu iyi olmayan, anestezi alması mümkün olmayan, protezi gevşememiş, patojen mikroorganizması oral antibiyotiklere duyarlı hastalarda klinik bulguları hafifletici bir yöntem olarak kullanılabilir (105). Antibiyotik supresyonunun riskleri, bakteriye karşı direnç gelişmesi, protezde gevşeme, enfeksiyonun yayılması ve septisemidir. Başka eklemlerinde de protez olan hastalarda bu tedavi kontrendikedir (106).

2.7.1.2. Debritman ve Antibiyotik Supresyonu: Enfeksiyonun ortaya çıkışı dört haftadan önce ise, protez gevşememişse, patojen oral antibiyotiğe duyarlı ise, hasta antibiyotik tedavisini uzun süre tolere edebilecekse, ciltte sinus ağzı yoksa bu tedavi kullanılır (104). Erken enfeksiyon olduğu için polietilene bağlanmış olan glikokaliksi temizlemek için polietilen değişimi yapılır.

2.7.1.3. Rezeksiyon artroplastisi: Bu teknik büyük operasyonları kaldıramayacak kadar medikal olarak instabil hastalarda, eklem boşluğunda protez yapılamayacak ya da artrodez için osteosentezi sağlayamayacak kadar fazla kemik defekti olanlarda, çok sayıda reimplantasyona rağmen başarısız olunan hastalarda düşünülebilecek bir tekniktir. Rezeksiyon artroplastisinde ilk olarak protez, çimento, tüm nekroze dokular ve gerekiyorsa sinoviya çıkarılır. Eklem sarsak olarak kendi haline bırakılır. Enfeksiyon tedavisi yönünden rezeksiyon artroplastisinde başarı oranı % 89 kadardır. Hasta tatmini ise % 80 dir. Rezeksiyon artroplastisinin olumsuz yönleri mobil hastalarda ağrının devam etmesi ve instabilite gelişmesidir.

2.7.1.4. Artrodez: Diz artrodezi, total diz artroplastisi sonrası enfeksiyon görülen hastalarda, bir miktar kısalıkla birlikte, çoğunlukla ağrısız ve stabil bir ekstremité sağlayan bir tedavi yöntemidir. Reimplantasyon yapılabilecek yeterli kemik stoğunun kalmaması, fonksiyonel gereksinim, kemik stoğu yeterli genç aktif hastalar, yumuşak doku rekonstrüksiyonu gerektiren kötü yumuşak doku örtüsü, toksisitesi yüksek antibiyotik tedavisi gerektiren mikroorganizma varlığında, sistemik immun yetmezlik varlığın da artrodez endikasyonu vardır.

2.7.1.5. Amputasyon: Nadiren başvuru alan ve hayatı tehdit eden sistemik sepsis yada masif kemik kaybıyla ilişkili persistan lokal enfeksiyon durumlarında endike olan bir yöntemdir (104). Amputasyona neden olan en yaygın faktör kronik enfeksiyon tedavisi için yapılan multipl revizyon girişimleri, bunun yol açtığı ciddi kemik kaybı ve durdurulamayan ağrıdır.

2.7.1.6. Protezin değiştirilmesi: Tüm bu tedavi yöntemleri içinde en iyi fonksiyonel ve klinik sonuçlar tek ya da iki aşamalı olarak yapılan reimplantasyon cerrahilerinden sonra alınmaktadır. Reimplantasyonda, enfekte protez, sement yumuşak dokudan çıkartılır, tam bir debridmanı takiben yeni bir protez tekrar, aynı ameliyatta (tek aşamalı) yada daha sonraki bir ameliyatta (iki aşamalı) uygulanır. genel kabul gören iki aşamalı tekniklerdir. Tek aşamalı tekniğin üstünlüğü; hastanede kalış süresini kısaltması ve hastayı ikinci bir ameliyattan kurtarıp morbiditeyi azaltmasıdır. Ancak enfeksiyon eradikasyonu açısından iki aşamalı tekniğe göre daha başarısız olduğu iddia edilmektedir.

İki aşamalı revizyon ilk kez Insall ve ark.ları tarafından 1983 yılında yapılmıştır. Burada debridman sonrası antibiyotikli spacer kullanılmadan beklenilmiş enfeksiyonun klinik ve laboratuvar parametreleri geriledikten sonra yeni protez yerleştirilmiştir. Bu tekniğin ilk aşamasında aynı tek aşamalı revizyonda olduğu gibi tüm yabancı cisimler (protez, sement vb), nekrotik, enfekte dokular çıkartılır, canlı iyi kanlanan dokular elde edilir. Çıkarılan bu materyallerden kültür için örnekler gönderilir. Eklem içi bol serum fizyolojik veya antibiyotikli mayiler ile yıkanır ve kapatılır. Pek çok cerrah boşalan eklem aralığına antibiyotikli sement spacer yerleştirmeyi tercih etmektedir. Sementin ikinci aşamada kolay çıkarılabilmesi için donmaya yakın yerleştirilir. İkinci aşamada spacer çıkarılıp revizyon sistem ile cerrahi tamamlanır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Nisan 2010 ile Aralık 2011 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Biyokimya Anabilim Dalı, Nükleer Tıp Anabilim Dalı ortak katkıları ile yapıldı. Çalışmamız 03.06.2010 tarih ve 2010/38 karar numarası ile Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Ayrıca TSU-11-3393 Proje kodu ile Erciyes Üniversitesi proje birimine kayıt edildi. Hastalara yapılacak tetkikler hakkında bilgi verildi ve bilgilendirilmiş onam formları imzalatılarak izinleri alındı.

3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Seçimi

Nisan 2010 ile Aralık 2011 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ve protez enfeksiyonu tanısı kesinleşen, 15 hasta ile çalışıldı. Protez enfeksiyonundan şüphelenilen hastalar ilk önce protez bulunan eklemde ısı artışı, eritem, şişlik ve ağrı olması, eklem hareket açıklığının azalması, akıntılı fistül ağzı varlığı gibi bulgularla klinik olarak değerlendirildi. Ayrıca radyografileri çekilerek radyolojik gevşeme bulguları açısından incelendi. İlgili eklemden aspirasyon yapıldı, aspirasyon materyalinden gram ve kültür gönderildi. Yukarıdaki parametrelere göre ve kültüründe üreme olan yani protez enfeksiyonu tanısı kesinleşen 15 kişi hasta grubu olarak çalışmamıza alındı.

Seçilen hastalar servise yatırılıp rutin biyokimyasal testleri (BK, Sedimentasyon, CRP) gönderildi. Neopterin, IL-6, Prokalsitonin gibi araştırma

testleri için kan örnekleri alındı. Ayrıca hastaların enfekte protez bulunan eklem bölgelerine PET-BT uygun dozda çekildi. Hastalara tedavi olarak 2 aşamalı revizyon cerrahisi yapıldı. Operasyon sırasında derin doku kültürleri alındı ve üreme olmayanlar çalışma dışında tutuldu.

Ayrıca biyokimyasal ve araştırma testlerine normal değer aralığı oluşturmak için bilinen herhangi bir hastalığı olmayan, rutin test sonuçları referans değerler arasında olan; hasta grubu ile yaş ve cinsiyet bakımından farklılık göstermeyen 20 sağlıklı kişi ile de kontrol grubu oluşturuldu.

Çalışmamızdaki hastalar ve kontrol grubundaki kişilerin genel fizik muayeneleri yapıp başka enfeksiyon odağının olmadığı görüldü.

3.2. Dışarda Bırakma Kriterleri

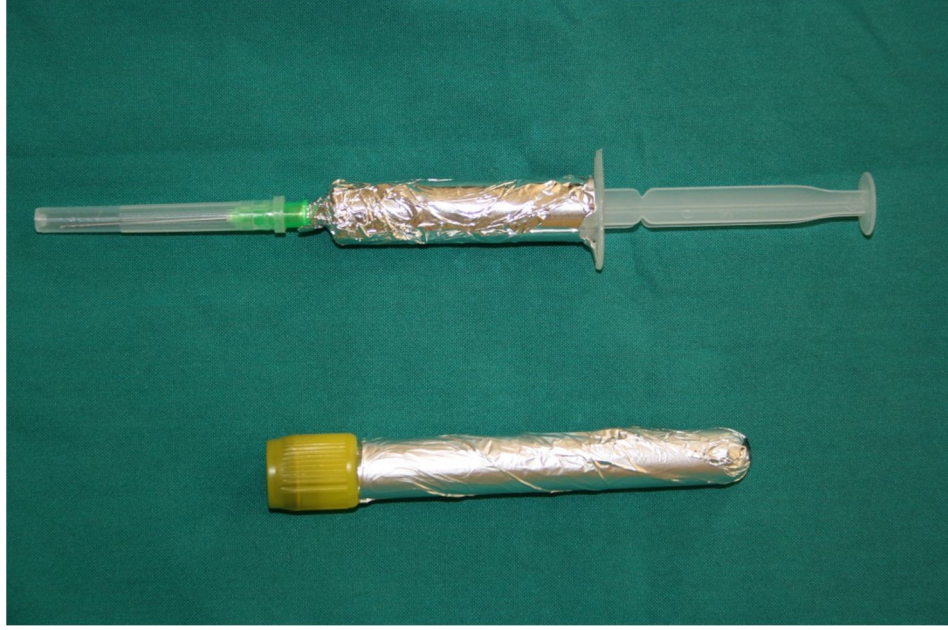
Hasta ve kontrol grupları oluşturulurken aşağıdaki hastalıkları olanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

1. Bilinen RA, SLE gibi otoimmün hastalıkları olanlar,
2. HIV enfeksiyonu olanlar,
3. Mikobakteriyel enfeksiyonu olanlar,
4. Diğer kronik enfeksiyonu olanlar,
5. İmmünsüpresif tedavi alanlar,
6. Diş enfeksiyonu olanlar,
7. PET–BT’de yanlış sonuç çıkmaması için artroplastî operasyonun üzerinden en az bir yıl geçmemiş olanlar.

3.3. Çalışma Planı

Hasta grubu ve kontrol grubundaki tüm katılımcılardan rutin biyokimyasal testler (BK, ESH, CRP) ve bazı araştırma testleri (Neopterin, IL-6, Prokalsitonin) için yaklaşık 20 cc kan örneği ışık görmeden, alüminyum folyo sarılı tüplere alındı. BK, ESH, CRP hastanemiz biyokimya laboratuvarında aynı gün çalışıldı. Alınan kan örneklerinden Neopterin, IL-6, Prokalsitonin için ayrı ayrı tek kullanımlık, vakumlu,

antikoagölansız, cam tüplere 5-7 ml olacak şekilde konuldu. Kan örneklerinin pıhtılaşması beklendikten sonra, en geç yarım saat içinde 4000 rpm’de 10 dakika santrifüj edildi ve serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar -70°C’de çalışma gününe kadar saklandı.



Şekil 6. Neopterin İçin Alüminyum Folyo ile Sarılı Tüp ve Enjektör.

Tüm kan örnekleri çalışma gününde çözüldü. Prokalsitonin hastanemiz biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Neopterin düzeyleri, DRG instrument GmbH Germany firmasının EIA- 1476 kodlu Elisa kiti ile; IL-6 düzeyleri ise Boster Biological technology co. ltd. firmasının EK-0410 katalog numaralı Elisa kiti kullanılarak çalışıldı. Çalışma sırasında kit prospektüsüne harfiyen uyularak Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Hastanesi Gülser - Dr. Mustafa Gündoğdu merkez laboratuvarının biyokimya Elisa laboratuvarında çalışıldı. Sonuçlar Tecan- sunrise marka mikropate okuyucu ile değerlendirildi. Biyokimyasal parametrelerin sonuçları elde edildi.

Çalışma grubunun ilgili eklemlerine iki yönlü x-ray grafi ve enfeksiyon prosedürüne uygun PET-BT çekimleri yapıldı

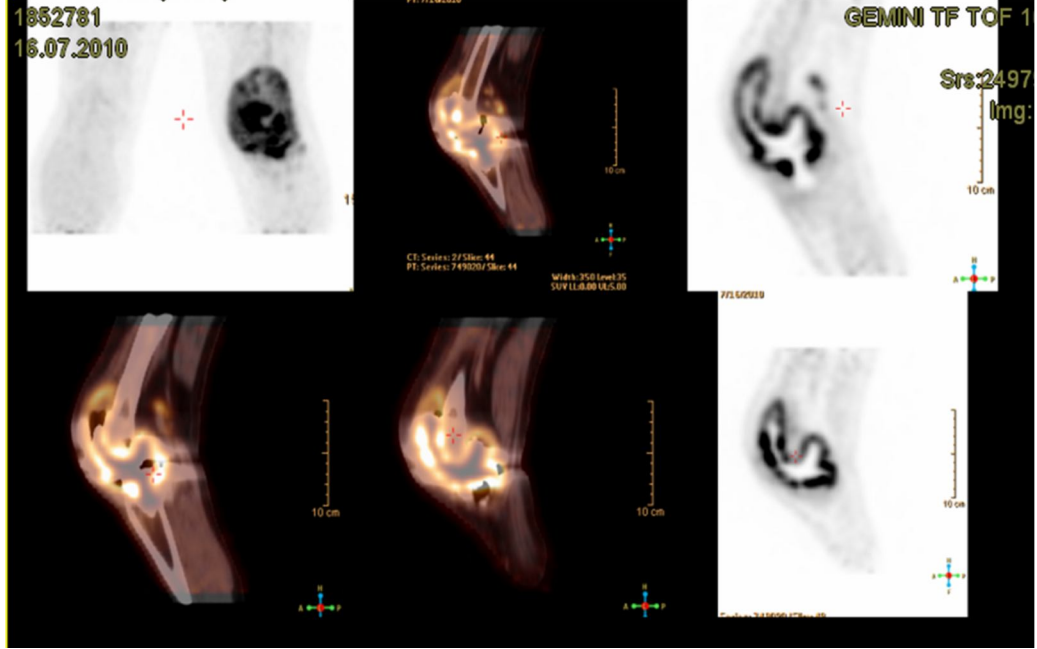
3.4. PET-BT Çekimi

Hastalar rutin olarak aydınlatılmış onam formu ile bilgilendirdi. 6 saat açlık sonrası 0,1 mCi/kg dozunda F-18 FDG, IV olarak enjekte edildi. Enjeksiyondan sonra yaklaşık 1 saat beklendi. Philips Gemini TF marka PET-BT cihazı ile çekim yapıldı. Yorumları değerlendirildi.

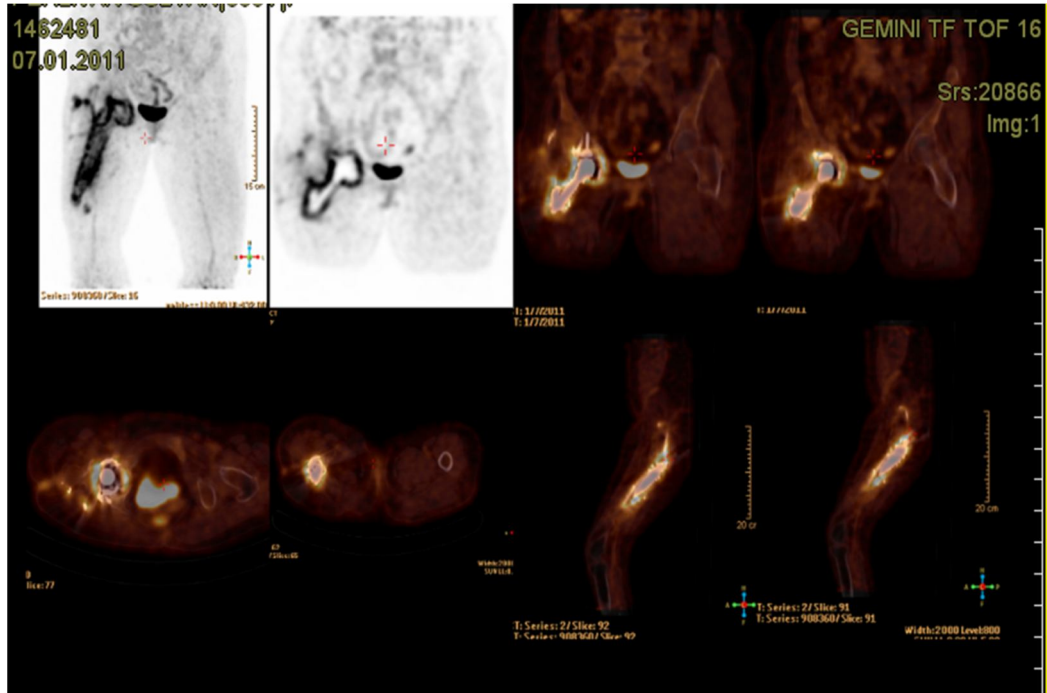


Şekil 7. PET-BT Cihazı

PET-BT yorumlanmasında kemik ile protez arasına FDG birikimi olması kriterlerine göre protez enfeksiyonu tanısı konuldu. Aşağıda enfekte total kalça ve diz protezi' nin PET-BT görüntüleri görülmektedir.



Şekil 8. Enfekte Total Diz Protezinin PET-BT görüntüsü



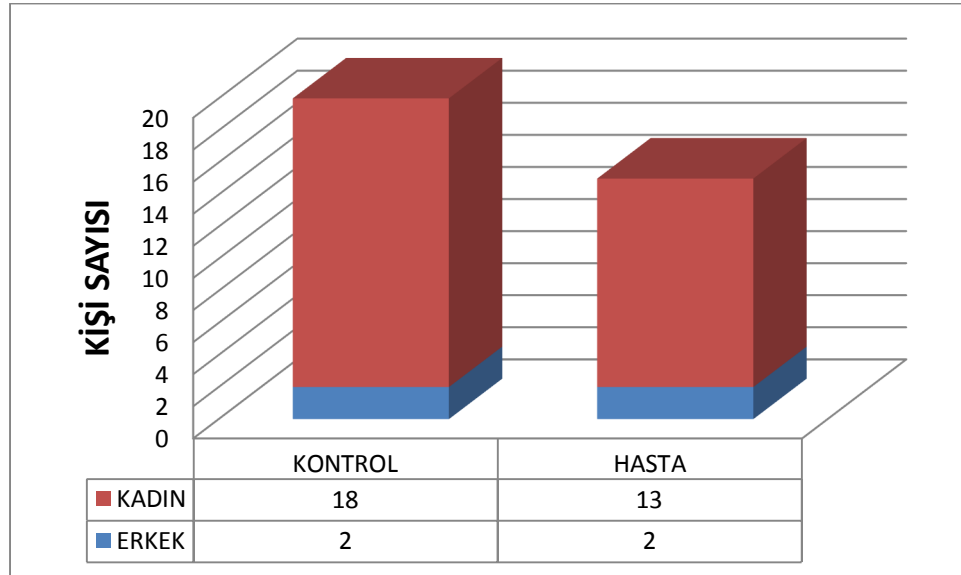
Şekil 9. Enfekte Total Kalça Protezinin PET-BT görüntüsü

3.5. İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen veriler SPSS 15.0 ve Medcalc 8.1.1.0 istatistik paket programları kullanılarak analizler gerçekleştirilmiştir. P değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılımına Shapiro-Wilk testi ile bakıldı. Hasta ve kontrol grupları normal dağılan değişkenler için Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler Kikare testinin exact yöntemi ile karşılaştırıldı. Tanı testlerinin (ESH, CRP, BK, Neopterin, IL-6, Prokalsitonin) değerlendirilmesinde ROC analizi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza protez enfeksiyonu kesinleşen 15 hasta alındı. 15 hastanın 13'ü (%86,7) kadın; 2'si (%13,3) erkekti. Kontrol grubunda ise 20 sağlıklı kişi bulunmaktaydı. 20 hastanın 18'i (% 90) kadın, 2'si (% 10) erkekti. Hasta grubunun yaş ortalaması 68,2 ($\pm 13,1$) idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise 67($\pm 7,1$) idi. Kontrol ve hasta gruplarının cinsiyet ve yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0,05$).



Grafik 1. Gruplara Göre Cinsiyet Dağılımı

Hastaların 10 tanesinde total diz protezi, 5 tanesinde ise total kalça protezi bulunmaktaydı. Tüm hastalara tedavi prosedürü olarak iki aşamalı revizyon cerrahisi yapıldı. İlk aşamada enfekte protezleri çıkarıldı. Enfekte dokular debride edildi ve hazır spacer yerleştirildi. Kültür sonucuna uygun antibiyoterapi uygulandı. Enfeksiyon parametreleri normal düzeye gelince revizyon protez cerrahisi yapıldı.

Hasta grubunda derin doku kültüründe üreyen enfeksiyon etkenlerine baktığımız zaman en sık Staf. epidermitis görüldü. Bir hastada hastane kaynaklı enfeksiyon etkenlerinden Acinetobakter spp. üredi (34, 107)(Tablo 9). Hasta grubundan izole edilen enfeksiyon etkenlerinin dağılımı; Stafilokokus epidermidis %53, Stafilokokus aureus %13,3, Koagülaz (-) Staf. aureus %20, Enterokokus fekalis %6,7 şeklinde bulundu. Ayrıca istatistiksel olarak organizmanın tipi ile incelenen inflamatuvar markerlerin herhangi biri arasında korelasyon saptanmadı.

Tablo 9. Hasta Grubunda Üreyen Enfeksiyon Etkenleri

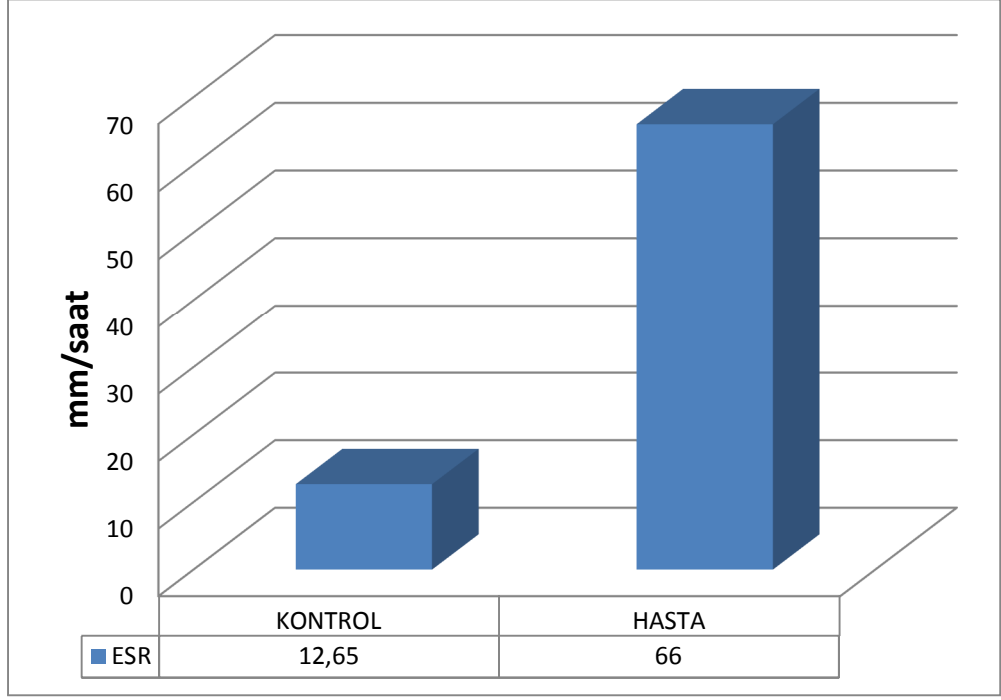
Enfeksiyon etkeni	Hasta sayısı	Ortalaması
Stafilokokus Epidermidis	Sekiz	% 53,3
Acinetobakter spp.	Bir	% 6,7
Stafilokokus Aureus	İki	% 13,3
Enterokokus Fekalis	Bir	% 6,7
Koagülaz (-) Staf. Aureus	Üç	% 20

Çalışmamızda protez enfeksiyonu tanısı için rutinde kullanılan biyokimyasal testler (BK, ESH, CRP) ve rutinde kullanılmayan ama çeşitli çalışmalarda duyarlılıkları ve özgüllükleri rutin testlerden daha iyi olduğu iddia edilen IL-6 ve Prokalsitonin ile çalışıldı. Tüm çalışılan parametrelerin hasta ve kontrol grubundaki sonuçları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$).

Tablo 10. Çalışılan Tüm Parametrelerin İstatistiksel Analizi

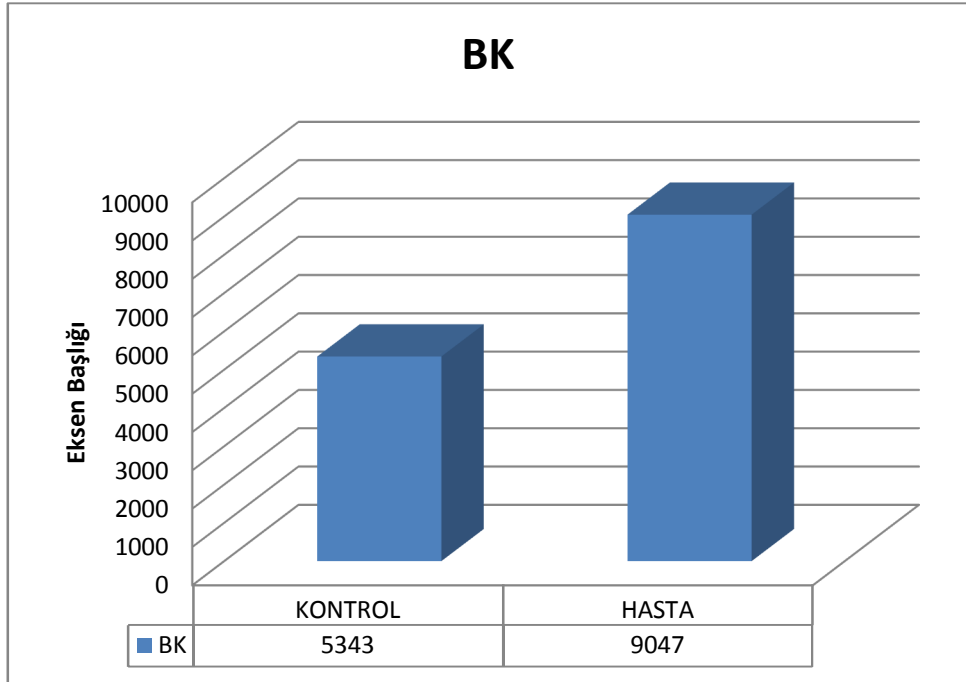
	KONTROL (n=20)	HASTA (n=15)	P Değeri
BK (1000/ μ l)	5,343 $\pm$ 1,006	9,047 $\pm$ 1,614	< 0.001
ESH (mm/saat)	12,6 $\pm$ 4,4	66,7 $\pm$ 26	< 0.001
IL-6 (pg/ml)	3,37 $\pm$ 1,5	82 $\pm$ 31	< 0.001
CRP (mg/L)	3,47 (3,34 - 4,44)	54 (32 – 88)	< 0.001
PROKALSİTONİN (ng/ml)	0,04 (0,03 – 0,06)	0,288 (0,158 – 0,536)	< 0.001
NEOPTERİN (nmol/L)	45,37 $\pm$ 6,5	22,15 $\pm$ 5,3	<0.001

Çalışılan gruplar arasında Eritrosit sedimentasyon hızları karşılaştırıldığı zaman kontrol grubunda 12 $\pm$ 4 mm/saat, hasta grubunda ise 66 $\pm$ 26 mm/saat olarak bulundu. Her iki grup arasında ESH değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p < 0,001$). Roc analizine göre ESH' nin cut-off değeri 19 mm/saat olarak bulundu. Cut off değerinin üzerindeki ESH değerleri hasta olarak kabul edildi. ESH' nin protez enfeksiyonundaki tanısal değeri % 88 duyarlı ve % 81 özgül olarak bulundu.



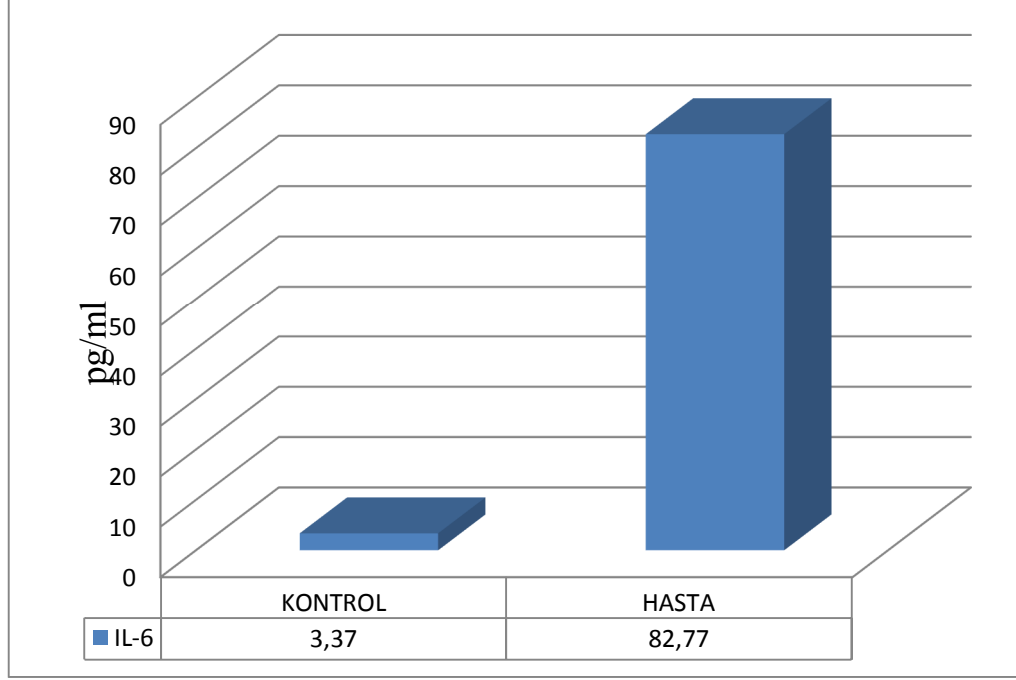
Grafik 2. ESH'nin Graplardaki Değerleri

Gruplar arasında beyaz küre sayılarına bakıldığında kontrol grubunda $5,343 \pm 1,006$ 1000/ μ l, hasta grubunda ise $9,047 \pm 1,614$ 1000/ μ l beyaz küre bulunmaktadır. İstatistiksel olarak beyaz küre sayıları anlamlı bulundu ($p < 0,001$), Roc analizine göre cut off değeri 6,960 1000/ μ l bulundu. Beyaz küre sayısının bizim çalışmamızdaki tanısal değeri % 77 duyarlı ve % 70 özgül bulundu.



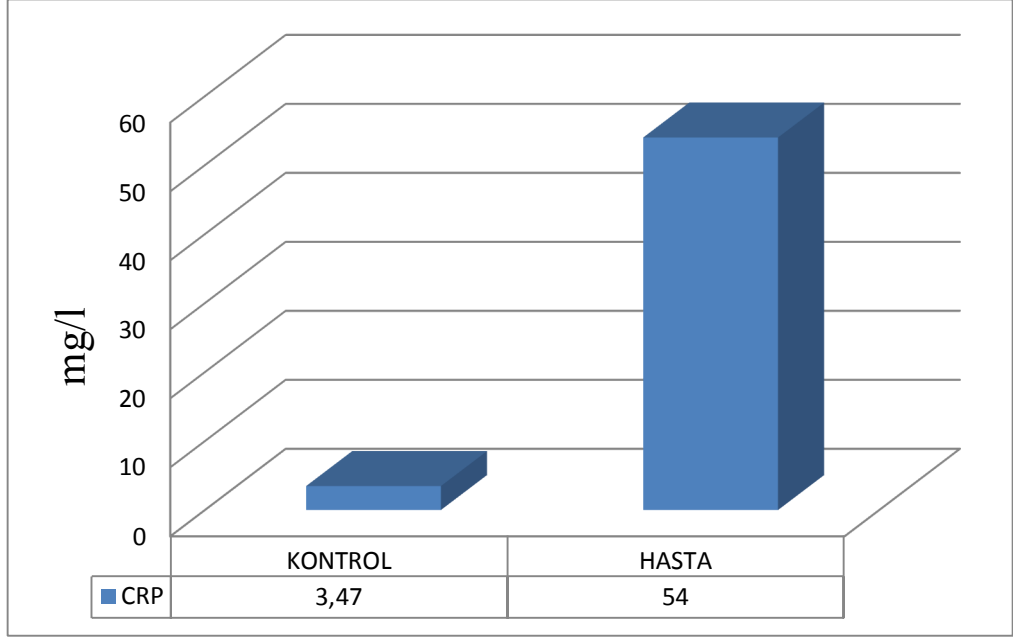
Grafik 3. Gruplar Arasındaki BK Değerleri

IL-6' nın gruplar arasındaki değerleri karşılaştırıldığında, kontrol grubunda $3,37 \pm 1,54$ pg/ml, hasta grubunda ise $82,7 \pm 31,1$ pg/ml'dir. Her iki grup arasında IL-6 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Roc analizine göre IL-6' nın cut off değeri 6,6 pg/ml'dir. IL-6 çalışmamızdaki en yüksek tanısal değere sahip parametre oldu. IL-6 test değerleri % 95 duyarlı ve % 96 özgül bulundu.



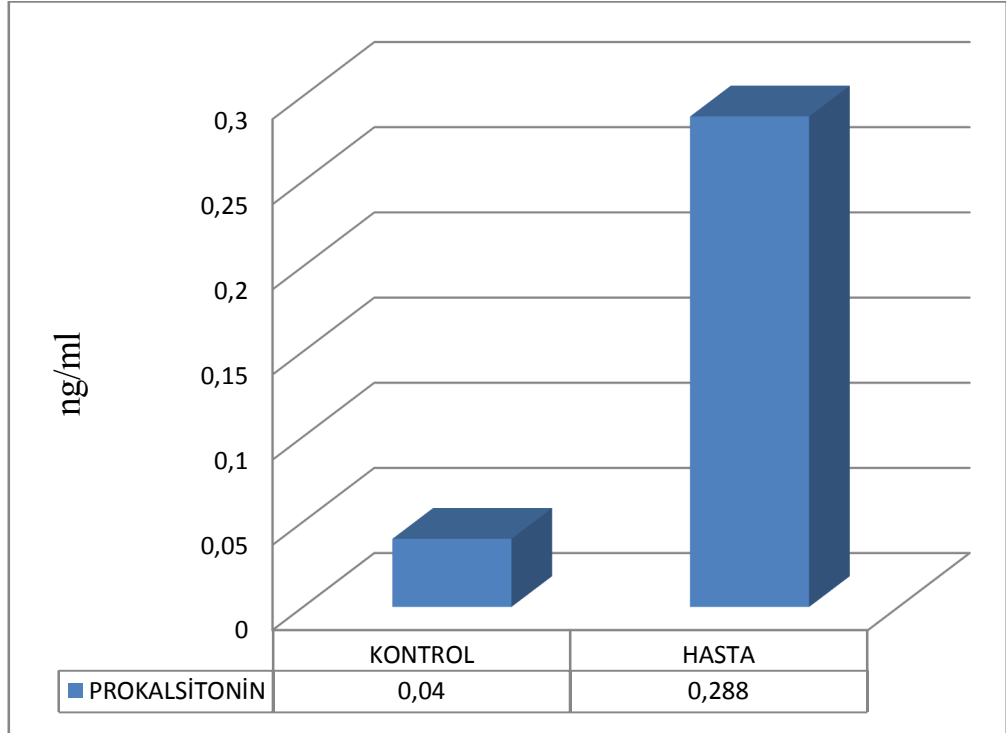
Grafik 4. Gruplar Arasında IL-6 Değerleri

Çalışılan gruplar arasında C-Reaktif Protein (CRP) değerleri karşılaştırıldığı zaman kontrol grubunda 3,47 (3,34 - 4,44) mg/l, hasta grubunda ise 54 (32 – 88) mg/l olarak değerlendirildi. Her iki grup arasında CRP değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Roc analizine göre CRP'nin cut off değeri 8,83 mg/l' dir. CRP % 95 duyarlı ve % 90 özgüldür.



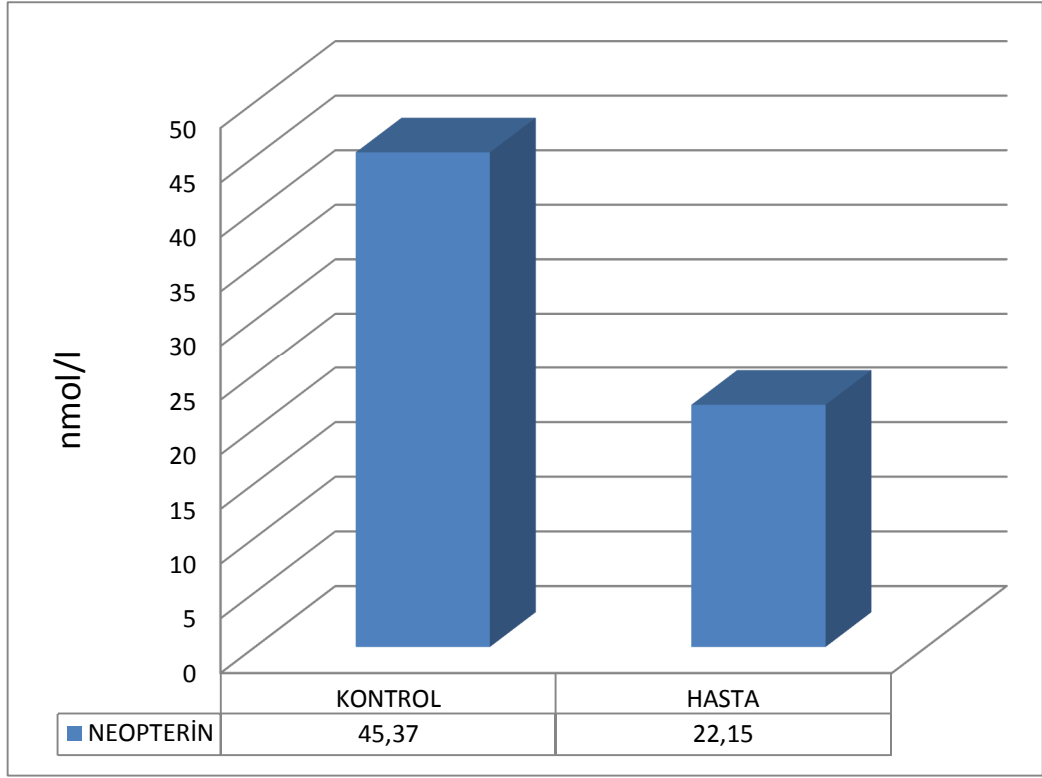
Grafik 5. Gruplar Arasındaki CRP Değerleri

Gruplar arasında prokalsitonin değerleri karşılaştırıldığında kontrol grubunda 0,04 (0,03 – 0,06) ng/ml, hasta grubunda ise 0,288 (0,158 – 0,536) ng/ml olarak değerlendirildi. Her iki grup arasında prokalsitonin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Roc analizine göre prokalsitonin'in cut off değeri 0,081 ng/ml'dir. Prokalsitonin % 80 duyarlı ve % 60 özgüdür.



Grafik 6. Gruplar Arasındaki Prokalsitonin Değerleri

Neopterin, kontrol grubunda $45,37 \pm 6,5$ nmol/l, hasta grubunda ise $22,15 \pm 5,3$ nmol/l değerleri elde edildi. Her iki grup arasında neopterin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Roc analizine göre neopterin cut off değeri 32,21 nmol/l'dir.



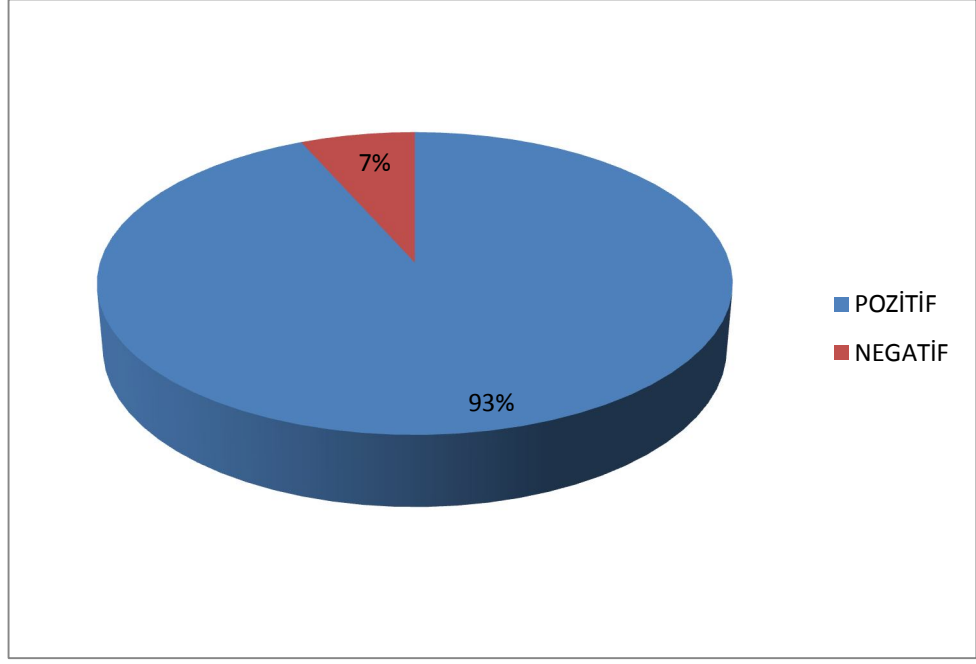
Grafik 7. Gruplar Arasında Neopterin Değerleri

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz biyokimyasal parametrelerin roc analizine göre tanısal güçlerini incelediğimiz zaman duyarlılık ve özgüllüğü en yüksek parametrenin IL-6 olduğu tespit edildi. CRP'nin değerleride yüksek olmasına rağmen özgüllüğü IL-6'dan daha düşük bulundu. CRP ve IL-6'nın birlikte duyarlılığı %99, özgüllüğü ise %98 olarak en yüksek değer olduğu saptandı. Çalışmamızdaki en düşük değerler ise prokalsitoninde görüldü.

Tablo 11. Çalışılan Parametrelerin Duyarlılık ve Özgüllükleri

	Duyarlılık	Özgüllük
- BK	% 77	% 70
- ESH	% 88	% 81
- CRP	% 95	% 90
- IL-6	% 95	% 96
- PROKALSİTONİN	% 80	% 60
- IL-6 ve CRP	% 99	% 98

Ayrıca çalışmamızda yukarıda istatistiksel analizini verdiğimiz parametrelere ek olarak sadece hasta grubuna protez enfeksiyonundaki tanısal değerini ölçmek için FDG’li PET-BT çekimi yapıldı. PET-BT’nin yorumları istatistiksel olarak değerlendirildi. PET-BT’nin hasta grubu içindeki tanısal gücü ise 15 hastanın 14’ünde kemik ile protez arasında FDG tutulumu görülmesi nedeniyle pozitif kabul edildi. PET-BT protez enfeksiyonu tanısında % 93,3 oranında doğru tanı koydurdu. Ancak total diz protezi olan bir hastada FDG tutulumu tam olarak değerlendirilemedi, tutulum olmadı olarak rapor edildi. Protez enfeksiyonu olan bu hastaya negatif denildiği için % 6,7 oranında yanlış tanı koydurdu.



Grafik 8. PET-BT 'nin Tanısal Gücü

5. TARTIŞMA

Günümüzde beklenen yaşam süresi gittikçe artmaktadır. Bununla beraber; sayıları gittikçe artan ileri yaştaki insanların, modern yaşamın getirisi olarak ağrısız olarak günlük aktivitelerini, fiziksel egzersizlerini yapmak istemeleri kaçınılmazdır. Bu aktivitelerin gerçekleştirilmesi ancak, yeterli eklem hareket açıklığının ağrısız olarak sağlanması ile mümkün olmaktadır. İleri yaşın getirisi olan eklem dejenerasyonunun ve sıklığı artan romatolojik hastalıkların, eklemlerde meydana getirdiği olumsuzlukların önüne geçmenin önemli bir yolu eklem artroplastileridir. Dolayısıyla günümüzde giderek artan sayıda primer eklem artroplastisi yapılmaktadır. A.B.D.'de 1,3 milyonun üzerinde kişide total eklem protezi bulunmaktadır (108). Primer artroplastilerden sonra % 1-3 oranında enfeksiyon gelişir. Enfeksiyon oranı revizyon artroplastilerinden sonra %3-6'e kadar çıkmaktadır (29). Dolayısıyla özellikle revizyon artroplastilerinden önce preoperatif enfeksiyonların tanısı konmalı ve tedavi edilmelidir (109). Enfeksiyon etkeninin tedaviye dirençli olması, tekrarlayabilmesi, cerrahi girişimi kötü yönde etkilemesi, ağır ekonomik yük getirmesi ve mortaliteye neden olmasından ötürü oldukça önem arz etmektedir (110). Ortopedik cerrahi sonrası enfeksiyonların bu kadar önemli olması sebebiyle, enfeksiyonun erken tespiti ve uygun tedavinin başlanması hem hasta, hem de getireceği ekonomik yükün önlenmesi açısından çok önemlidir.

Günümüzde enfeksiyonun erken tanısında kullanılan çok sayıda laboratuvar parametresi bulunmaktadır. Ortopedik cerrahide bunlardan en sık tercih edilenleri

CRP, BK ve ESH'dir. Fakat bu parametreler enfeksiyon etkenine spesifik (özgül) değildirler. Protez enfeksiyonu tanısında kullanılan anamnez, fizik muayene, biyokimyasal, mikrobiyolojik ve radyolojik (USG, BT, MRG) tetkiklerin duyarlılıkları düşüktür (111). Ayrıca ortopedik protez cerrahisi sonrası gelişen enflamatuar cevap, enfeksiyon olmaksızın bu parametrelerde artmaya neden olmaktadır (112). Bu yüzden postoperatif erken dönemde gelişebilecek enfeksiyona bağlı komplikasyonları gösteren, cerrahi travmadan etkilenmeyen, bakteriyel enfeksiyonlara spesifik, aynı zamanda uygun antibiyotik tedavisi sonrasında tedaviye hızlı cevap veren bir enfeksiyon belirteci üzerinde arayış ve araştırmalar halen devam etmektedir.

Yapılan yayınlarda total diz artroplastisi sonrasında enfeksiyon görülme sıklığının kalça artroplastisine nazaran daha yüksek olduğu belirtilmektedir.

Bunun nedeni olarak ise diz çevresindeki dokular, yumuşak doku travmasına daha duyarlı ve diz protezinde turnike kullanımı geçicide olsa iskemik bir dönem oluşturması ve diz gibi yüzeysel bir eklemden oransal olarak geniş bir alanın yabancı materyal ile kaplanması olduğu; bunun da enfeksiyona zemin hazırlayıcı bir faktör olduğu belirtilmiş (30). Ayrıca Quenzer ve ark. (8) yaptıkları çalışmada total endoprotez cerrahisi sonrası en korkulan komplikasyonun enfeksiyon olduğunu ve enfeksiyon gelişiminin kalça cerrahisinde düşük, diz ve omuz protezlerinde ise yüksek olduğunu belirtmiş. Bunun nedeni olarak diz ve omuz cerrahisinde yerleştirilen implantların deri yüzeyine daha yakın olmasını göstermiş.

Bizim çalışmamızda da hasta grubunu oluşturan yani protez enfeksiyonu olan 15 kişinin 10 tanesinde total diz protezi, 5 tanesinde ise total kalça protezi bulunması bu yayınları desteklemektedir.

Literatüre göre protez enfeksiyonu tanısında BK'nin duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür (113). Derin implant enfeksiyonu bulunan hastaların çoğunda BK sayıları normaldir (114). BK sayısının tanısal değerindeki düşüklük literatürde de gösterilmiştir (115). Botter ve ark. (116) yaptıkları çalışmada derin enfeksiyon bulunan 21 hastanın 14'ünde (%67) BK sayısını normal bulmuşlar ($\leq 6300/\mu l$) ve derin implant enfeksiyonların tanısında yararlı olmadığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da yayınlara uyumlu olarak BK'nin duyarlılığı % 77 ve özgüllüğü % 70 olarak düşük bulundu.

ESH tek başına protez enfeksiyonu için tanı değeri taşımaz, zaten rutin kullanımda da tek başına değerlendirilmez (117). Literatürü incelediğimiz zaman Sanzen ve Sundberg (118) yaptığı çalışmada düşük dereceli total kalça enfeksiyonu bulunan 23 hastayı incelemişlerdir. CRP seviyeleri normal olan 6 hastanın 5'inde ESH yüksek bulunmuş ve ESH' nin düşük dereceli enfeksiyonların tanısında önemli bir marker olduğu bildirilmiştir. Spanghel ve ark.(115) yaptıkları çalışmada 202 kalça revizyonu bulunan 178 hastayı incelemiştir. Çalışma sonucunda ESH ve CRP'nin tek tek tanısal değerlerinden ziyade beraber değerlendirilmesinin daha yüksek tanısal doğruluğa sahip olabileceğini bildirmiş. Bizim çalışmamızda da ESH' nin tanısal değeri çok hassas çıkmadı, bizde rutinde kullanıldığı gibi diğer parametrelerle kombine edilmesinin yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Protez enfeksiyonu tanısı ve takibinde rutinde en çok kullanılan tanı testi CRP'dir (117). Spanghel ve ark. (115,119) yaptıkları çalışmalarda CRP'nin protez enfeksiyonunda en doğru laboratuvar markeri olduğunu belirtmişler (115,119) . Botter ve ark. (116) yaptığı çalışmada CRP'nin derin enfeksiyonlar için güçlü bir marker olmadığı , bunun nedeni olarak duyarlılığının %100 olmaması ve dolayısı ile implantın enfekte olduğu bazı hastalarda normal CRP düzeyleri ile kendini gösterebileceğinden CRP için şu anda kullanılan eşik değerlerin artırılmasının tanısal doğruluğu artıracak yorumunda bulunmuşlardır. Bizim çalışmamızda CRP'nin duyarlılığı % 95, özgüllüğü %90 olarak hesaplandı. Çalıştığımız parametreler tek tek incelendiğinde CRP'nin en iyi ikinci tanısal değere sahip olduğu tespit edilmiştir. Bizde crp'nin eşik değerinin arttırılmasının yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Prokalsitonin üretimi bakteriyel endotoksinler, ekzotoksinler ve bazı sitokinler tarafından uyarılabilmektedir. Deneysel koşullarda bakteriyel endotoksinler ve TNF- α , en güçlü PCT indükleyicileridir (120). Sağlıklı gönüllülerde yapılan deneylerde az miktarda intravenöz bakteri endotoksini enjeksiyonu ile PCT indüksiyonu gerçekleştirilmiştir. Endotoksin enjeksiyonundan 2-4 saat sonra plazmada PCT saptanabilir ve hızla yükselerek 6-12 saat sonra plato değerine ulaşır. PCT konsantrasyonu 24-48 saat yüksek olarak kalır ve iki gün sonra bazal seviyesine tekrar iner (120, 121). Bakteriyel endotoksinin intravenöz enjeksiyonu sonrasındaki PCT artışı, TNF- α ve IL-6 artışından sonra gelmektedir. Endotoksin enjeksiyonu sonrasında TNF- α 90 dakikada, IL-6 ise 180 dakikada doruk değerine ulaşmaktadır. PCT konsantrasyonları ise 3-6. saatlerde yükselmeye başlamakta, yaklaşık 6-8.

saatlerde en yüksek değerlere ulaşmaktadır. PCT artışına rağmen, endotoksin enjeksiyonundan sonraki 6 saat içinde CRP değerlerinde herhangi bir değişme izlenmemektedir. İnflamasyonun sonunda, IL-6'nın düşüşünden sonra PCT değerleri de düşmeye başlamaktadır. CRP değerlerindeki düşme ise çok daha sonra gelişmektedir. Akut bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda PCT'nin TNF- α ve IL-6'dan sonra, CRP'den önce arttığı çalışmalarda gösterilmiş. PCT ise özgül olarak bakteriyel inflamatuvar durumlarda yükselmektedir (120, 122). CRP inflamasyona çok duyarlı bir parametre olmasına karşın; özgül olmayan uyaranlarla da indüklenmekte, PCT'den daha yavaş olarak artmakta ve daha uzun süre yüksek düzeylerde seyretmektedir, bu yüzden bakteriyel inflamasyonu diğer inflamasyonlardan ayırmada yetersiz kalmaktadır. PCT bu nedenlerden CRP ve sitokinlere göre klinik durum ile daha iyi bir korelasyon göstermektedir deniliyor (120). Bir dizi çalışmada prokalsitoninin enfeksiyon tanısı için çok özgül bir marker olduğu gösterilmiştir (123), ama çalışmaların tamamı yeni doğanlardaki sistemik enfeksiyonda prokalsitonin düzeylerine odaklanmıştır.

Scott ve ark. (124) orak hücre hastalığı bulunan hastalarda 2 ng/ml veya daha yüksek prokalsitonin seviyelerinin ciddi bakteriyel enfeksiyonu düşündüreceğini belirtmiştir. Clec'h ve ark. (125) yaptıkları çalışmanın sonucunda PCT'nin bakteriyel kökenli septik şoklu hastalarda hem tanısal hem de prognostik bir faktör olarak kullanılabileceğini öne sürmüşler.

Bottner ve ark. (116) yaptığı çalışmada prokalsitoninin % 98 özgüllüğe sahip olduğunu bulmuşlar ve dolayısı ile prokalsitonin artışı olan hastalarda derin protez enfeksiyonu muhtemelen görülebileceğini söylemişler. Bizim çalışmamızda protez enfeksiyonu tanısı için prokalsitonin değerleri hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, ancak kontrol grubunun 0,04 ng/ml, hasta grubunun ise 0,288 ng/ml ortalama sonuçları prokalsitoninin normal sınırları içerisinde ($< 0,5$ ng/ml) kaldığını gördük. Çalışmamızın sonucunun literatürle uyumlu çıkmamasını hastalarımızı akut dönemde yakalayamamış olmamıza bağladık.

Literatürdeki bir çok çalışmada serum IL-6 düzeyleri inflamatuvar aktivitenin gösterilmesinde, ESR ve CRP' ye göre üstün olduğunu ortaya koymuştur. IL-6'nın periprostetik enfeksiyon tanısında ve tedaviye yanıtta kullanılmasının bir diğer avantajıda IL-6 'nın tipik olarak cerrahiden sonra 48-72 saat arasında normal

seviyesine dönebiliyor olmasıdır. CRP ve ESR ise tipik olarak cerrahiden sonra daha uzun süre yüksek kalırlar. Bundan ötürü erken periprostetik enfeksiyon tanısında IL-6 kullanılmaktadır (126). Di Cesare ve ark. (127) yaptığı çalışmada periprostetik enfeksiyonların tanısı için serum IL-6 düzeyleri değerlendirilmiş ve IL-6 seviyesinin 10 pg/ml olması periprostetik enfeksiyon için yeterli yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu sonucuna varmışlardır.

Bazı çalışmalarda IL-6'nın özgüllüğünün CRP'den düşük bulunmasının total kalça replasmanı sonrası aseptik gevşeme bulunan bazı hastalarda artmış IL-6 düzeylerinin ortaya konulması ile açıklanabilir (128). Bottner ve ark. (116) yaptığı çalışmada aseptik gevşeme olan 57 hastadan 7'sinde (%12) IL-6 yüksekliği görülmüş; bu 7 hastanın 6'sında polietilen aşınma ve/veya osteolizis mevcutmuş. Polietilen aşınma veya osteolizis bulunan hastalarda interlökin-6 seviyelerinde yükselme görülebileceği söylenmiş. Başka klinik çalışmalarda ise aseptik implant başarısızlığı ile artan IL-6 seviyeleri arasında bir korelasyon bulamamışlar (128). Biz çalışmamızda protez enfeksiyonu kesin olan hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu ile çalıştığımız için aseptik gevşemedeki IL-6 seviyeleri hakkında yorum yapamadık.

Bottner ve ark. (116) yaptığı çalışmada derin protez enfeksiyonu bulunan 21 hastanın 20'sinde (%95) yüksek IL-6 seviyeleri bulunmuş. 12 pg/ml'nin üzerindeki IL-6 seviyeleri ve 3,2 mg/dl üzerindeki CRP değerleri derin enfeksiyon bulunan tüm hastaları saptayacağını ve CRP, IL-6 kombinasyonu bu tür hastaların saptanması için mükemmel tarama testi olarak görülmüştür. Bizim çalışmamızda da CRP ve IL-6'nın duyarlılığı ve özgüllüğü bu çalışmadaki sonuçlarla benzer bulundu. Çalışmamızda IL-6'nın 6,6 pg/ml'nin üzerindeki değerlerde % 95 duyarlı ve % 96 özgül bulundu. CRP ise 8,83 mg/l'nin üzerindeki değerlerde % 95 duyarlı ve % 90 özgül bulundu. Bizde protez enfeksiyonu tanısında CRP ve IL-6 kullanılmasının daha yüksek tanısal doğruluk sağlayacağı kanaatindeyiz.

Protez enfeksiyonu tanısında PET-BT kullanımı değerlendirildiğinde literatürde iki ana görüş mevcuttur. İlki septik ve aseptik gevşemenin topografik olarak spesifik kalıplar ile karakterize olmadığını, bu yüzden de ayrımın tamamı ile septik formda daha yüksek olan farmasötik tutulumunun ölçülmesine dayanması gerektiği belirtilmiş (130). Yazarların büyük bir kısmı tarafından ifade edilen ikinci görüş ise kemik-protez ara yüzündeki radyo-ilaç lokalizasyonun septik gevşemenin özelliği olduğu varsayımında bulunmuşlardır (131). Kalça protezinin distal ucunda

artan FDG tutulumu da enfeksiyon için özgül değildir. Bununla birlikte kemik ve kalça protezi ara yüzü boyunca FDG tutulumu septik gevşeme olarak bildirilmiştir (132).

FDG-PET' in enfekte kalça ve diz protezi tanısındaki genel özgülüğü kalça protezinde, diz protezinden anlamlı oranda daha yüksek bulunmuş. Zhuang ve ark. (133) yaptığı çalışmada enfekte total kalça protezi için çekilen PET-BT' de femur başı ve boynu çevresindeki FDG tutulumunun (muhtemelen prostetik eklem materyaline karşı yabancı cisim reaksiyonuna bağlı) kalça artroplastisi sonrası yıllar boyunca devam edebileceğini ve hem semptomatik hem de semptomatik olmayan hastalarda görülebileceğini ve bu tutulumun enfeksiyon olarak yorumlanmaması gerektiğini belirtmiştir. Özellikle implant uygulamasından sonraki 12 ay süresince protezleri değerlendirmek oldukça sıkıntılıdır, total diz protezlerini değerlendirmek daha da problem teşkil etmektedir. Bunun nedeni implant uygulamasının 12 ay sonrasına kadar femoral komponentin %63'ünde, tibial komponentin %89'unda kalıcı periprostetik aktivitenin devam ettiği gösterilmiştir. Bu aktivitelerden dolayı yanlış pozitif sonuçlar görülebilir. Biz çalışmamızda bu durumu göz önüne alarak PET-BT çekilen 15 hastanın artroplastileri üzerinden en az bir yıl geçmiş hastaları çalışmamıza aldık.

Love ve ark. (134) yaptığı çalışmada kombine lökosit-kemik iliği sintigrafisinin %90 veya daha yüksek tanısal doğruluk sağladığını bildirmişler ve günümüzde prostetik eklem enfeksiyonlarının tanısında seçilecek görüntüleme yöntemi olarak kullanılabileceğini öngörmüşlerdir. Bununla birlikte, kombine lökosit-kemik iliği sintigrafisi çok yoğun iş gücü gerektirmesi, çekimin zaman alması, her merkezde bulunmaması ve kan ürünleri ile direkt temasın potansiyel tehlikelerini taşıması nedeniyle çekimindeki zorluklar belirtilmiştir. FDG-PET enfeksiyon sırasında hiperglikolitik inflamatuvar hücrelerin (lökositler, makrofajlar ve immünolojik olarak aktif diğer hücrelerin) görüntülenmesine imkan verir; sadece bir enjeksiyon ve tarama yapılmasından oluştuğu ve çok daha yaygın bir şekilde bulunabildiği için kombine lökosit-kemik iliği sintigrafisine göre çekici bir alternatif olabileceği bildirilmiştir (134). Ayrıca antibiyotikler ile tedavinin FDG-PET' in enfeksiyon alanlarını belirlemedeki duyarlılığını etkilemediği görülmüştü, bunu da kombine lökosit-kemik iliği sintigrafisinin aksine FDG'un etkinliğinin, lökosit göçüne dayanmamasına bağlamışlardır.

İki çalışmada FDG-PET ile kombine lökosit-kemik iliği sintigrafisi arasında direkt karşılaştırma yapılmıştır. Pill ve arkadaşları (135) ağırlı kalça protezi nedeni ile revizyon yapılan 89 hastayı incelemiştir. 89 hastadan 51 kalça protezi için hem FDG-PET hem de kombine lökosit-kemik iliği sintigrafisi çekilmiştir. FGD-PET ve kombine lökosit-kemik iliği sintigrafisi arasında özgüllükleri karşılaştırıldığında %93'e karşılık %95,1 olmasına rağmen, FDG-PET anlamlı oranda daha duyarlı bulunmuştur (%95,2'ye karşılık %50). Van Acker ve ark. (136) ağırlı diz artroplastisi bulunan 21 hastayı incelemiştir. Tüm hastalara FDG-PET ve 20 hastaya kombine lökosit-kemik iliği sintigrafisi çekilmiştir. FDG-PET in duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %100 ve %73 iken, bu oranlar kombine lökosit-kemik iliği sintigrafisinde sırası ile %100 ve %93 bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda 15 protez enfeksiyonu kesinleşmiş hastaya PET-BT çekimi yapıldı. 15 hastanın 14'ünde protez enfeksiyonu lehine raporlandı. % 93,3 oranında doğru tanı koydurdu. Bir hasta negatif olarak raporlandı, bundan dolayı % 6,7 oranında yanlış sonuç verdi. Bu oranlar literatürle bağdaşmaktadır. Ancak çalışmamızda PET-BT'yi enfeksiyon şüphesi olan hastalara maliyetinin fazlalığı nedeniyle çekemedik. Bu yüzden istatistiksel olarak duyarlılığı ve özgüllüğü tespit edememekle birlikte PET-BT % 93,3 oranında doğru tanı koydurduğu saptanmıştır.

Neopterin, insan monosit ve makrofajlarının, özellikle γ -interferon tarafından uyarılması sonucu salınan pteridin yapısında bir bileşiktir. Son yıllarda çeşitli viral, bakteriyel, inflamatuvar ve malign hastalıklar gibi birçok hastalıkta neopterin düzeylerinin yüksek bulunması bu bileşiğe olan ilgiyi artırmış ve neopterinle ilgili birçok çalışmalar yapılmıştır. İnterferon-gamma (IFN- γ), T hücrelerinin uyarılma derecesine bağlı olarak salınmaktadır. Bu nedenle neopterin hücre aracılı immün yanıtın biyokimyasal belirteci olarak kabul edilmektedir (137, 138).

Kan NP konsantrasyonları yaşa bağımlı olup çocuklar ve yaşlılarda daha yüksektir (139), ama cinsiyetle ilişkisi yoktur (140). Neopterinin dozu yaşla değişir, 19-75 yaş arasında $5,5 \pm 2,7$ nmol/l; 75 yaş üzerinde 10 ± 5 nmol/l serum değerlerine sahiptir. Yüksek NP konsantrasyonları yoğun monosit/makrofaj aktivasyonunun eşlik ettiği hastalıklarda gözlenir. Vücut sıvılarında NP ölçümü hücrel immün yanıtın o anki durumuna ilişkin bilgi sağlar ve sıklıkla hastalığın ilerlemesinin öngörülmesine yardımcı olur. NP salgısı, T hücre proliferasyonunun maksimuma ulaşmasından 3 gün önce başlar ve spesifik antikorların ortaya çıkmasından 1 hafta

önce NP üretiminde artış gözlenebilir. Bu yüzden NP erken bir inflamasyon markeri olarak klinikte kullanılabilir [6]. Bilinen NP reseptörü yoktur ve damar dışına kaçmaz, bu durum üretilen interferon- γ miktarının iyi bir göstergesi olmasını sağlar.

Neopterin son yıllarda özellikle viral enfeksiyonların işaretçisi olarak gösterilmektedir (141). Hücre içi bakteriyel enfeksiyonlarda ve ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda da arttığı gösterilmiştir (142). Bununla birlikte, en yüksek NP konsantrasyonu septik şokta saptanmıştır.

Shaw ve ark. (143) yaptığı çalışmada yetişkinlerde bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda CRP ve neopterin düzeylerine bakmışlar ve her ikisinin de bakteriyel enfeksiyonlarda, viral enfeksiyonlara göre daha yüksek olduğunu bulmuşlar. Bakteriyel enfeksiyonlarda neopterin düzeyleri araştırıldığında genelde yenidoğan dönemindeki enfeksiyonlarda çalışılmıştır. Ayrıca hücre içi bakteriyel enfeksiyonlarda (Tbc ve brusellada) da arttığına dair bir çok çalışma yapılmıştır.

Bizim çalışmamızda neopterin düzeyleri hasta grubunda 22,15 nmol/l, kontrol grubunda ise 45,37 nmol/l olarak bulundu. NP test değerleri incelendiğinde kontrol ve hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Bu durum protez enfeksiyonunun daha çok bakteriyel kökenli olmasına ve intrasellüler yerleşimli bir enfeksiyon olmamasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

Protez enfeksiyonlarının aseptik gevşeme ile ayırıcı tanısının yapılması; hastaları gereksiz cerrahi müdahaleden kurtarmak, oluşabilecek cerrahi komplikasyonların önüne geçmek ve ciddi oranda maddi kazanç sağlamak açısından çok önemlidir. Bunun için duyarlılığı yüksek olan pek çok klinik, laboratuvar ve radyolojik yöntem bulunurken hiçbiri istenilen düzeyde özgül değildir.

Bu çalışmada en özgül yöntemi bulabilmek için çok çeşitli parametreler üzerinde çalışılmıştır. Elde edilen veriler ışığında çalışmadan aşağıdaki sonuçlar çıkarılmıştır.

1. Çalışmamızda en yüksek duyarlılık ve özgüllük değerlerine IL-6 ve CRP kombinasyonunda ulaşıldı. IL-6 - CRP kombinasyonu ile hastaların hemen hemen tamamına protez enfeksiyonu tanısı konuldu. Elde ettiğimiz bu bulgular ışığında IL-6' nın protez enfeksiyonu tanısı için, CRP' nin yanında rutinde bakılması gereken bir parametre olarak değerlendirdik.
2. Prokalsitonin, özgül olarak bakteriyel inflamatuvar durumlarda yükselir. Protez enfeksiyonu tanısında yararlı olabilmesi için enfeksiyonun erken dönemlerinde çalışılması gerekmektedir.
3. Protez enfeksiyonu tanısında BK'nin yeri yoktur. ESH ise tek başına bir anlam ifade etmese de diğer parametrelerle beraber kullanılması tanıya yardımcı olmaktadır.

4. PET-BT, 15 hastanın 14' üne doğru tanı koydurarak protez enfeksiyonu tanısında ne kadar duyarlı bir görüntüleme yöntemi olduğunu ortaya koymuştur. Ancak protez cerrahisinden sonra artefaktların oluşumunu önlemek için en az bir yıl geçmesi gerekliliği bir handikaptır.

5. Neopterin insan monosit ve makrofajlarından salınan hücre aracılı immün cevabın biyokimyasal bir göstergesi olarak kabul edilir. Çalışmamızda neopterin değerleri kontrol grubunda 45,37 ve hasta grubunda ise 22,15 bulundu. Bu değerler literatür ile zıtlık göstermektedir. Biz bu zıtlığı protez enfeksiyonunun bakteriyel kökenli olmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. National Institutes of Health 1999. Deep infections of total joint replacement. PA Number PA-00-014. NIH, Bethesda.
2. Love C, Tomas M B, Marwin S E, Puliese P V, Palestro C J. Role of nuclear medicine in diagnosis of the infected joint replacement. Radiographics 2001; 21: 1229-1238.
3. Daniels A U, Tooms R E, Harkess J W. Arthroplasty: introduction and overview. In: Canale S T (ed). Campbell's operative orthopedics, 9th edn. Mosby, St Louis, pp 1999; 211-227.
4. Guyton J L. Arthroplasty of ankle and knee. In: Canale S T (ed). Campbell's operative orthopedics, 9th edn. Mosby, St Louis, pp 1998; 232-285.
5. Palestro C J. Scintigraphic evaluation of infected hip and knee replacements. In: Thrall J H (ed) Current practice of radiology. Mosby, St Louis, pp 1993; 367-371.
6. Brause BD. Infections with prostheses in bones and joints. 5th ed. Philadelphia:Churchill Livingstone, 2000; S 1196-200.
7. Leblebicioğlu H, Saniç A, Günaydın M, Sencan I, Dabak N, Nas Y. In-vitro release of vancomycin and netilmisin from bone cement. Clin. Microb Infect. 1996; 1:211-2.
8. Quenzer RW, Brillaman JC. Osteoarticular infections. Infectious Disease in Emergency Medicine. Boston:Little Brown and Co. 1992; S 841.

9. Palestro C J, Swyer A J, Kim C K, Goldsmith S J. Infected knee prosthesis: diagnosis with In-111 leukocyte, Tc-99m sulfur colloid, and Tc-99m MDP imaging. *Radiology* 1991; 179:645-648.
10. Charito Love, MD and Christopher J. Palestro, MD. Radionuclide Imaging of Infection. *Journal of Nuclear Medicine Technology* Volume 32, Number 2, 2004; 47-57.
11. Davina K. Hughes, B.App.Sci. Nuclear Medicine and Infection Detection: The Relative Effectiveness of Imaging with ¹¹¹In-Oxine, ^{99m}Tc-HMPAO, and ^{99m}Tc Stannous Fluoride Colloid-Labeled Leukocytes and with ⁶⁷Ga-Citrate. *Journal of Nuclear Medicine Technology* Volume 31, Number 4, 2003; 196-201.
12. Buckwalter JA, Martin JA. Osteoarthritis. *Adv Drug Deliv Rev.* 2006; 20;58(2):150-67.
13. Cooper C. Osteoarthritis and related disorders. *Epidemiology.* In: *Rheumatology.* Klippel JH, Dieppe PH (eds), 2nd edition, London, Mosby, 1997; 2.1-2.8.
14. Dennisson E, Cooper C. Osteoarthritis: Epidemiology and classification, in *Rheumatology*, Mosby, 2003.
15. Davis MA, Ettinger WH, Newhaus JM; Hauck WW. Sex differences in osteoarthritis of the knee: The role of obesity, *Am J Epidemiol*, 1988; Vol.127 No:5, 1019-1030.
16. Karaaslan Y. Osteoarthritis, MD Yayıncılık, Ankara, 2000.
17. Felson DT, Reginster EL. What causes knee osteoarthritis: are different compartments susceptible to different risk factors? *J Rheumatol* 1994; 21:181-183.
18. Gullahorn L, Lippiello L, Karpman R. Smoking and Osteoarthritis: differential effect of nicotine on human chondrocyte glycosaminoglycan and collagen synthesis. *Osteoarthritis and cartilage.* 2005
19. NS. Biomechanics: fixation and loosening. In: Shannon Canty editor *Total hip arthroplasty* vol 1, St. Louis, Mosby, 1993; pp: 223-300.

20. McElfresh E. History of arthroplasty. In: Petty W (ed). Total joint replacement. Philadelphia. WB Saunders company. 1991: 3
21. Crekarell JR, Guyton JL. Arthroplasty of ankle and knee. Campbell's Operative Orthopaedics. 10 th edition, St Louis: Mosby, 2003; S 250.
22. Aydoğdu S. ve ark. Diz artroplastisinde genel ilkeler endikasyonlar. Ege R. Diz sorunları. Ankara, Bizim Büro Basımevi, 1998; 439
23. Guyton JL. Arthroplasty of ankle and knee. Canale T. Campbell's Operative Orthopaedics. 10. edition. St. Louis: Mosby-Year Book, Inc. 2003: 243–298.
24. Insall JN, Henry DC. Historical development, classification, and characteristics of knee prostheses. Insall JN. Surgery of the Knee. 3rd edition. New York: Churchill Livingstone, 2001: 1516–1547.
25. Thadani PJ, Spitzer AI. Primary total knee arthroplasty: indications and longterm results. Current Opinion in Orthopedics 2000; 11: 41–48.
26. Della Vale CJ, Rosenberg AG. Primary total hip arthroplasty: Indications and contraindications. Philadelphia: Lippinott Williams. 2007; S 851-58.
27. Mancuso CA, Ranawat CS, Esdaile JM, Johanson NA, Charlson ME. Indications for total hip and total knee arthroplasty. Results of Orthopaedic Surveys. J.Arthroplasty 1996; 11:34-46.
28. Alpert SW, Koval KJ, Zuckerman JD. Neuropathic arthropaty: Review of current knowledge. J. Am. Acad. Orthop Surg. 1996; 4:100-8.
29. Hanssen A D, Rand J A. Evalution and treatment of infection at the site of a total hip or knee arthroplasty. J Bone Joint Surg 1998; 80-A:910-922
30. McDonald DA. The infected joint replacement: prevention, diagnosis and treatment. Current Orthop. 1995; 9: S 21.
31. Bannister GC. Infections in hip and knee prosthesis. Current Opinion in Orthop. 1991;2:65.
32. Costertand JW, Ritter MA. Bacterial biofilms. A common cause of persistent infections. Science 1999; 284:1318-22.
33. Zimmerli W, Ochsner PE. Management of infection associated with prosthetic joints. Infection 2002; 30: 99-108

34. Della Valle CJ, Bogner E, Desai P et al. Analysis of frozen sections of intraoperative specimens obtained at the time of reoperation after hip or knee resection arthroplasty for the treatment of infection. *J Bone Joint Surg* 1999 81 A:684-689
35. Petty W. The effect of methylmethacrylate on bacterial phagocytosis and killing by human polymorphonuclear leukocytes. *J. Bone and Joint Surg. M.* 1978; 60: 752-757.
36. Fitzgerald RH, Nolan DR, Lstrup DM, Van Scoy RE, Coventry MB. Deep wound sepsis following total hip arthroplasty. *J. Bone and Joint Surg. Am.* 1977; 59:847-855.
37. Lindqvist C, Slatis P. Dental bacteremia: a neglected cause of arthroplasty infections. *Acta orthop Scand.* 1985; 56:506.
38. Johnson DP. Infection after knee arthroplasty. *Acta Orthop Scand.* 1993; 1:252.
39. Ritter MA. Intra operative controls for bacterial contamination during total knee replacement. *Orthop Clin North Am* 1989; 1:49.
40. Irvine GB. Prevention of infection in orthopaedic surgery . *Essential basic sciences for orthopaedics.* Trombridge , Butterworth-Heinmann Ltd. 1994; S 148.
41. Canale S.T. *Campell's Operative Orthopaedics.* 2002; S 426-432.
42. Liberman RJ, Berry JD. *Advances reconstruction hip* 2002; S 223-38.
43. Charnley J. Postoperative infection after total hip replacement with special reference to air contamination in the operating room. *Clin. Orthop.* 1972; 87:167-187.
44. Brown AR, Taylor GJ, Gregg PJ. Air contamination during skin preparation and draping in joint replacement surgery. *J. Bone Joint Surg. Br.* 1996; 78:92- 94.
45. Zimmerli W. Prosthetic joint infections. *The New England Journal Medicine.* 2004; 351:1645-1651.
46. Tsukayama TD, Estrada R, Gustilo BR. Infection after total hip arthroplasty. A study of treatment of one hundred and six infections. *J. Bone and Joint Surg. Am.* 1996; 78:512-523.

47. Bauer TW, Brooks PJ, Sakai H, Krebs V, Borden L. A diagnostic algorithm for detecting an infected hip arthroplasty. *Orthopedics* 2003; 26:929-30.
48. Salvati EA, Della Valle AG, Masri BA, Duncan CP. The infected total hip arthroplasty. *Instr Course Lect.* 2003; 52:223-45.
49. Sanzen L, Carlsson AS. The diagnostic value of C-reactive protein in infected total hip arthroplasties. *J. Bone and Joint Surg.* 1989; 71:638-41.
50. Sanzen L, Sundberg M. Periprosthetic low-grade hip infections. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in 23 cases. *Acta Orthop Scand.* 1997; 68:461-5.
51. Choudhry RR. Plasma viscosity and C-reactive protein after total hip and knee replacement. *J. Bone and Joint Surg.* 1992; 74:523-526.
52. Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M, Reinhart K. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18: 79–87.
53. Becker KL, Nylen ES, Cohen R, Snider RH. Calsitonin: Structure, Molecular Biology, and Actions. *Principles of Bone Biology.* Academic press inc. 1996; 471-4.
54. Meissner M. Procalcitonin: A new, innovative infection parameter; biochemical and clinical aspects. 3rd revised and extended Ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2000:9.
55. Carroll ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2002; 20: 1-9.
56. Gandrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19:679-688.
57. Meisner M. Procalcitonin-a new, innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. 3. revised and expanded edition. Thieme, Stuttgart, New York, 2000.
58. Maruna P, Nedelnikova K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res.* 2000; 49 (1): 57-61.

59. Meisner M. Procalcitonin: A new, innovative infection parameter; biochemical and clinical aspects. 3th ed. Georg Thieme Verlag.2000:1-196.
60. Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic AL, Schuttler J. Procalcitonin-influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. Eur J Clin Chem Clin Biochem. 1997; 35(8): 597-601.
61. Hanssen DA, James AR. Evaluation and treatment of infection at the site of a total hip or knee artroplasty. AAOS Instrutural Course Lectures. 1999; 48:111 122.
62. Poss R, Thornill TS, Ewald FC, Thomas WH, Batte NJ, Sledge CB. Factors inflencing the incidence and outcome of infection following total joint arthroplasty. Clin Orthop 1984; 182:117-126.
63. Tunney M, Patrick S, Gorman P, Nixon JR, Anderson N, Hanna D, Ramage G. Improved detection of infection in hip replacements. J.Bone and Joint Surg Br. 1998; 80:568-572.
64. Munjal S, Ritter MA. Revision total knee arthroplastpy. AAOS instrutural course lectures. vol 50 St Louis Mosby 2001; S 367.
65. Windsor RE, Insall JN. Management of the infected TKA. *Surgery of the knee*, 2nd edition. New york, Churchill Livingstone Inc.1993; S 959
66. Spanghel M J, Younger A S, Masri B A, Duncan C. Diagnosis of infection following total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg 1997: 79-A:1578-1588
67. Hear MM, Montgomery WJ. Imaging of total jont replacement. In Petty W, ed. Total Joint Replacement. Philadelphia: W.B Saunders; 1991:129-162
68. Palestro CJ, Torres MA. Radionuclide imaging in orthopedic infections. Semin Nucl Med 1997; 27: 334-345
69. Datz FL, Anderson CA, Ahluwalia R, et al: The efficacy of Indium111 polyclonal IgG for the detection of infection and inflammation. Semin Nucl Med 1994; 35:74.
70. Demirkol MO, Adalet I, Unal S, et al: Tc 99mpolyclonal IgG scintigraphy in the detection of infected hip and knee prostheses. Nucl Med Comm 1997; 18:543.

71. Yamada S., Kubota K., Kubota R., Ido T., Tamahashi N., J. Nucl. Med. 1995; 36, 1301.
72. Yen TC, Lai CH. Positron emission tomography in gynecologic cancer. *emin Nucl Med* 2006; 36: 93-104.
73. Zoccali C, Teori G, Saalducca N. The role of FDG-PET in distinguishing between septic and aseptic loosening in hip prosthesis: a review of literature. *Int orthop.* 2009; 33(1):1-5.
74. Chacko TK, Zhuang H, Stevenson K, Moussavian B. The importance of the location of fluorodeoxyglucose uptake in periprosthetic infection in painful hip prostheses. *Nucl Med Commun.* 2002; 23(9):851-5
75. Chacko T K. Zhuang H., Stevenson K. Moussavian B., Alavi A. *Nucl. Med. Commun.* 2002; 23, 851.
76. Oswald, Stephen G. D.O., Herzwurm, Paul J. M.D. *Clinical Nuclear Medicine.* 1991; 16(11):815-818.
77. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Eng J Med* 1999; 8:158-65.
78. Whicher JT, Dieppe PA. Acute phase proteins. *Clin Immuno Allergy.* 1985; 5:425-46.
79. Saez L, Lagrutt F. The acute phase host reaction during bacterial infection and clinical impact in children. *Pediatr Infect Dis J.* 1993; 12: 83-7.
80. Hirano T, Kishimoto T. Interleukins 4, 5 and 6. in: Lachman PJ, Peters DK, Rosen FS, Walport MJ (Eds). *Clinical aspects of immunology.* Boston: Blackwell scientific publications, 5th edition 1993; 299-313.
81. Elgert KD. *Immunology: understanding the Immun System.* New York, Wiley-Liss, 1996.
82. Seymour GJ, Savage NW, Walsh LJ : *Immunology : An Introduction for the Health Scienses.* McGraw-Hill, 1995.
83. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS.: *Cellular and Molecular Immunology.* 2nd ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1994.

84. Damas P, Canivet JL, de Groot D: Sepsis and serum cytokine concentrations. Crit Care Med 1997; 25: 405-412.
85. Buck C, Bundschu J, Gallati H, Bartmann P, Pohiandt F: Interleukin-6: A sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection. Pediatrics 1994; 93:54-58.
86. Saito S, Saito M, Kato Y, Maruyama M, Moriyama I, Ichijo M: Production of IL-6 by mononuclear cells in premature and term infants. Journal of Reproductive Immunology 1990;17:17-26.
87. Burtis C.A : Tietz textbook of clinical chemistry . third edition.1999.
88. Shibayama H, Tagawa S, Hattori H.: Interleukin 6 inhibits the chemotaxis of human malignant plasma cell lines. Br. J. Haematol 1996;93:534-541.
89. Gaspari AA , Sempowski GD, Chess P.: Human epidermal keratinocytes are induced to secrete interleukin 6 and co-stimulate T lymphocyte proliferation by a CD40 dependent mechanism. Eur. J. Immunol 1999;26:1371-1377.
90. Widner, B., Laich, A., Sperner-Unterveger, B., Ledochowski, M. and Fuchs D. Neopterin production, tryptophan degradation, and mental depression-What is the link?, Brain, Behavior and Immunity 2002; 16, 590-595.
91. Prat C, Sancho JM, Dominguez J, Xicoy B. Evaluation of procalcitonin, neopterin, C-reactive protein, IL-6 and IL-8 as a diagnostic marker of infection in patient with febrile neutropenia. Leuk Lymphoma 2008; 49(9):1752-61
92. Zvetkova, E., Wirleitner, B., Tram, N., T., Schennach, H., Fuchs, D Aqueous extracts of *Crinum latifolium* (L.) and *Camellia sinensis* Show immunomodulatory properties in human peripheral blood mononuclear cells, International Immunopharmacology 1, 2001; 2143- 2150
93. Murr, C., Schröcksnadel, K., Schönlitzer, D., Fuchs, D., Schennach, H. Neopterin concentrations in blood donors differ between ABO blood group phenotypes, Clinical Biochemistry 2005; 38: 916-919.
94. Razumovitch, J., A., Semenkova, G., N., Fuchs, D., Cherenkevich, S., N. Influence of neopterin on the generation of reactive oxygen species in human neutrophils, febs letters, 2005; 549, 83-86,.

95. Schroecksnadel, K., Winkler, C., Fuith, L., C., Fuchs, D. Tryptophan degradation in patients with gynecological cancer correlates with immune activation, *Cancer Letters* 2005, 223, 323-329.
96. Zvetkova, E., Wirleitner, B., Tram, N., T., Schennach, H., Fuchs, D. Aqueous extracts of *Crinum latifolium* (L.) and *Camellia sinensis* Show immunomodulatory properties in human peripheral blood mononuclear cells, *International Immunopharmacology* 1, 2001; 2143- 2150.
97. Berdowska A, Zwirska-Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *J Clin Phar Ther* 2001; 26: 319-329.
98. Blau N, Schoedon G, Curtius H. Biosynthesis and significance of neopterin in the immun system. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 1391-1396.
99. Fuchs d, Weiss G, Wachter H. Neopterin, biochemistry and clinical use as a marker for cellular immune reactions. *Int Arch All Immunol* 1993; 101: 1-6.
100. Neopterins in clinical medicine. *Lancet* 1988; 1:509-511.
101. Barak M, Merzbach D, Gruener N. Neopterin measured in serum and tissue culture supernates by a competitive enzyme-linked immunosorbant assay. *Clin Chem* 1989; 35/7, 1467-1471.
102. Oda K, Arai T, Nagase M. Increased serum and urinary neopterin in nephrotic syndrome indicate cell-mediated immune dysfunction. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:611 617.
103. Hoffmann G, Wirleitner B, Fuchs D. Potential role of immun system activation associated production of neopterin derivatives in humans. *Inflamm Res* 2003; 52: 313-321.
104. Leone JM, Hansen AD. Management of infection at the site of a total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87: 2336-48.
105. Rand JA. Alternatives to reimplantation for salvage of the total knee arthroplasty complicated by infection. Heckman JD (ed). *Instructional Course Lectures*. Rosemont, American Academy of orthopaedic surgeons. 1993, 341
106. Bengtson S, Knutson K, Lidgren L. Treatment of infected knee arthroplasty. *Clin Orthop* 1989; 245: 173-8.

107. Johnson DP, Infection after knee arthroplasty. *Acta Orthop Scan* (Suppl 252), 1993; 1.
108. Isıklar ZU, Darouiche RO, Landon GC. Efficacy of antibiotics alone for orthopaedic device related infections. *Clin Orthop*. 1996; 332:184-9.
109. Larikka M J, Ahonen A K, Niemela O et al. 99m-Tc-ciprofloxacin (infecton) imaging in the diagnosis of knee prosthesis infections. *Nucl Med Commun* 2002; 23: 167-170
110. Kandemir O, Milcan A, Şahin E, Colak M, Kaya A. Ortopedik endoprotez ve açık reduksiyon-internal tespit operasyonları sonrası enfeksiyonlar. *Klinik Dergisi* . 2003;16(1); 34-7.
111. Boubaker A, Delaloye AB, Blanc CH, Dutoit M, Leyvraz PF, Delaloye B. Immunoscintigraphy with antigranulocyte monoclonal antibodies for the diagnosis of septic loosening of hip prostheses, *Eur J Nucl Med* 1995; 22:139-147
112. Scherer MA, Neumaier M. C-reactive protein in patients who had operative fracture treatment. *Clin Orthop Rel Res*. 2001; 393:287-93.
113. Della Valle CJ, Zuckerman JD, Di Cesare PE. Periprosthetic sepsis *Clin Orthop* 2004; 420:26-31.
114. Canner GC, Stenberg ME, Heppenstall RB, Balderston R. The infected hip after total hip arthroplasty *J Bone Joint Surg* 2001; 139:3-9.
115. RSpanghel J, Masri BA, O'Connell JX. Duncan CP. Prospective analysis of pre-operative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties *J Bone Joint Surg* 1999; 81-A 672-83.
116. F Bottner, A Wegner, W Winkelmann, K Becker; et al. Interleukin-6, procalcitonin and TNF- alpha: markers of peri prosthetic infection following total joint replacement. *Journal of Bone and Joint Surgery* 2007; 89, 1
117. White J, Keiiy M, Dunsmuir R. C-reactive protein level after total hip and total knee replacement, *J Bone Joint Surg Br*. 1998; 80:909-11.

- 118.Sanzen L, Sundberg M. Penprosthetic low grade hip infections erythrocyte sedimentation rate and C reactive protein in 23 cases *Acta Orthop Scand* 1997; 68 461-5
- 119.Shih LY, Wu JJ, Yang DY. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein values in patients with total hip arthroplasty *Clin Orthop* 1987; 225:238-46.
- 120.Maisner M. Procalcitonin-a new, innovative infection parameter biochemical and clinical aspects.3. revised and expanded edition.(Thieme, Stuttgart, New York), 2000.
- 121.Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20:1-9.
- 122.Maruna P, Nedelnikova K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res* 2000; 49: 57-61.
- 123.Prat C, Dominguez J. Rodrigo C, et al. Procalcitonin, C-reactive protein and leukocyte count in children with lower respiratory tract infection *Pediatr Infect Dis* 2003; 22 963-6
- 124.Scott LK, Grier LR, Arnold TC, Conrad SA. Serum procalcitonin concentration as a negative predictor of serious bacterial infection in acute sickle cell pain crisis. *Med Sc/Woiff* 2003; 9:426-31.
- 125.Casado-Flores J. Blanco-Quiros A, Asensio J, et al. Serum procalcitonin children with suspected sepsis a comparison with C-reactive protein and neutrophil count *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4 190-5
- 126.Wirtz DC, Heier KD, Miltner O, Ziikens KW, Woiff JM. Interleukin-6: a potential inflammatory marker after total joint replacement. *int Orthop*, 2000;24:194-6.
- 127.Paul E. Di Cesare, Eric Chang, Charles F.Preston. Serum interleukin-6 as a marker of periprosthetic infection following total hip and knee arthroplasty. *The journal of bone and joint surgery* 2005.
- 128.Wirtz DC. Heller KD. Miltner O, Zilkens KW, Wolff JM. interleukin-6 a potential inflammatory marker after total joint replacement *int Orthop* 2000; 24:194-6

- 129.Hemigou P, Intralor L, Bahrami T, Bensussan A, Farcet JP. Interleukin-6 in the blood of patients with total hip arthroplasty without loosening Clin Orthop 1999; 366 147-54.
- 130.Spector M, Shortkroff S, Hsu HP, et al: Tissue changes around loose prostheses: A canine model to investigate the effects of anti-inflammatory agent. Clin Orthop 1990; 261:140-152.
- 131.Hanssen AD, Rand JA: Evaluation and treatment of infection at the site of a total hip or knee arthroplasty. J. Bone J. Surg .[Am] 1998; 80-A:910-922.
- 132.Tehranzadeh J, Gubernick I, Blaha D: Prospective study of sequential technetium- 99m phosphate and gallium imaging in painful hip prostheses (comparison of diagnostic modalities). Clin Nucl Med 1988; 13:229-236.
- 133.Zhuang H, Chacko TK, Hickeson M, Stevenson K, Feng Q,Ponzo F, et al. Persistent non-specific FDG uptake on PET imaging following hip arthroplasty. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002; 29:1328–33.
- 134.Love C, Tomas MB, Marwin SE, Pugliese PV, Palestro CJ. Role of nuclear medicine in diagnosis of the infected joint replacement. Radiographics 2001;21:1229–38.
- 135.Pill SG, Parvizi J, Tang PH, Garino JP, Nelson C, Zhuang H, et al. Comparison of fluorodeoxyglucose positron emission tomography and (111)indium-white blood cell imaging in the diagnosis of periprosthetic infection of the hip. J Arthroplasty 2006;21: 91–7.
- 136.Van Acker F, Nuyts J, Maes A, Vanquickenborne B, Stuyck J, Bellemans J, et al. FDG-PET, 99mtc-HMPAO white blood cell SPET and bone scintigraphy in the evaluation of painful total knee arthroplasties. Eur J Nucl Med 2001; 28:1496–504.
- 137.Wachter H, Werner ER, Reibnegger G, Fuchs D, Hausen A. Neopterin in clinical use. Pteridines 1989; 1: 3-10.
- 138.Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. Neopterin as a marker for immun system activation. Current drug metabolism 2002; 3:175-87.

- 139.Ledochowski M, Murr Ch, Widner B, Fuchs D. Association between insulin resistance, body mass and neopterin concentrations. Clinica Chimica Acta,1999; 282, 115±123.
- 140.Werner ER, Bichler A, Daxenbichler G, et al. Determination of neopterin in serum and urine. Clinical Chemistry, 1987; 33, 62±66.
- 141.Bedell SE, Bush BT. Erythrocyte sedimentation rate. From folklore to facts. Am J Med 1985; 78:1000-9.
- 142.Fuchs D, Hausen A, Reibnedder G, et al. Neopterin as a marker for activated cell-mediated immunity: application in HIV infection. Immunology Today. 1988; 9:150-6.
- 143.Shaw AC. Serum C-reactive protein and neopterin concentrations in patients with viral or bacterial infection. Clin Pathol 1991; 44:596-9.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Koçtürk YILDIRIM'a ait "Total Kalça ve Diz Protezi Enfeksiyonlarının Tanısında Neopterin, interlökin-6 ve PET-BT Kullanımı" adlı çalışma, jürimiz tarafından Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mehmet Ağır
Tarih : 18.6.2012
İmza

Başkan Prof. Dr. Mehmet Ağır İmza

Üye Prof. Dr. İmza

Üye Fuat DUYGULU İmza

Üye Ahmet Güneş İmza

Üye Mehmet Hacı İmza