

Revijalni članak

**PERIPROTETSKE INFEKCIJE –
ČINIMO LI SVE DA IH PREPOZNA MO
I SPREČIMO?
(periprotetske infekcije)**

Svetlana Srećković¹, Isidora Jovanović¹, Marija Ninić
Dokmanović¹, Jovan Mihajlović¹, Vesna Antonijević¹,
Jelena Jovičić¹, Nebojša Lađević^{1,2}

¹Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, Klinički centar Srbije,
Beograd, Srbija

²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

Sažetak

Ugradnja totalne proteze kuka i kolena poboljšava kvalitet života i smanjuje bol kod pacijenata sa teškim bolestima zglobova. Periprotetske infekcije (PPI) su prepoznate komplikacije sa učestalošću nižom od 1%, koje dovode do lošeg operativnog ishoda, osteomijelitisa, sepse, multiorganske disfunkcije i letalnog ishoda. Lečenje PPI podrazumeva hiruršku obradu po tipu debridmana ili uklanjanja mobilnih delova proteze i rano započinjanje antibiotika koji sprečava formiranje bakterijskog biofilma oko proteze ili prodiru u bakterijski biofilm. Terapija PPI povećava visinu troškova lečenja i predstavlja ekonomsko opterećenje zdravstvenog sistema. Primena mera prevencije, kao i utvrđivanje mogućih faktora rizika za nastanak periprotetskih infekcija su izuzetno značajni. Faktori rizika vezani za pacijenta su: muški pol, upotreba alkohola i veći indeks telesne mase. Prisustvo kardiovaskularnih, pulmoloških, bubrežnih i gastrointestinalnih, reumatoloških i onkoloških oboljenja takođe su važni faktori rizika, kao i diabetes mellitus, imunosupresija, depresija i prisustvo infekcije preoperativno. Komplikovan tok hirurgije, prisustvo hipotermije, primena krvi i krvnih derivata, kao i reoperacij i duži boravak u bolnici takođe povećavaju rizik za nastanak PPI. U cilju prevencije nastanka PPI, predložene su preoperativne, perioperativne, intraoperativne i postoperativne mere: nazalni skrining i dekolonizacija, preoperativna priprema kože, smanjenje intraartikularno datih kortikosteroida i primenjene imunosupresivne terapije, kontrola glikemije, primena antibiotske profilakse, upotreba sistema za laminarni protok vazduha, specijalnih ortopedskih odela, ograničavanje broja osoblja u operacionoj sali, kao i vremena njihovog zadržavanja, hirurške mere pripreme mesta incizije, mere za održavanje normotermije, primena eritropoetina i traneksamične kiseline.

Ključne reči: periprotetske infekcije; totalna proteza kuka; totalna proteza kolena; mere prevencije; rizik faktori

Autor za korespondenciju: Svetlana Srećković, Telefon: 064 134 7274,
E-mail: svetlanasreckovic@yahoo.com

Review article

**PERIPROSTHETIC INFECTION – IS
EVERYTHING DONE IN AIM OF
RECOGNITION AND PREVENTION?
(periprosthetic infection)**

Svetlana Srećković¹, Isidora Jovanović¹, Marija Ninić
Dokmanović¹, Jovan Mihajlović¹, Vesna Antonijević¹,
Jelena Jovičić¹, Nebojša Lađević^{1,2}

¹Center for Anesthesiology and Resuscitation, Clinical Centre of
Serbia, Belgrade, Serbia

²School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Summary

Total hip and total knee arthroplasty improve quality of life and reduce pain in patients with severe joint diseases. Despite the widely reported success of the procedures, periprosthetic joint infection (PPI), as complication, affects approximately 1% of patients after joint arthroplasty leading to poor surgical outcomes, osteomyelitis, sepsis, multiorgan dysfunction and even death. The treatment includes timely performed open debridement and exchange of all mobile parts of the prosthesis and antibiotics that can prevent formatting bacterial biofilm over the implants surface or penetrate into them. Management of PPI is expensive and presents economic burden on the health care system. Therefore, prevention and identification of potential risk factors is of great importance. Patient related risk factors for PPI include gender, alcohol abuse, higher body mass index, cardiovascular, pulmonary, renal, gastrointestinal, rheumatological and oncological disease, diabetes, immunosuppression, preoperative infection and depression. Moreover, perioperative complications, other conditions like hypothermia, longer hospital stay, blood transfusion and reoperation also increase risk for PPI. PPI prevention measures need to be implemented in the preoperative, perioperative and postoperative period. Preventive measures include nasal decolonization, preoperative skin cleansing, reduced doses of intraarticular injections and immunosuppressive therapy, glycemic control, antibiotic prophylaxis, laminar air flow, orthopedic space suits, operating theatre traffic, surgical site preparation, normothermia, the use of erythropoietin and tranexamic acid.

Keywords: periprosthetic joint infection; total hip arthroplasty; total knee arthroplasty; prevention of periprosthetic joint infection; risk factor

Corresponding author: Svetlana Srećković, Telephone: 064 134 7274,
E-mail: svetlanasreckovic@yahoo.com

Uvod

Ugradnja totalne proteze kuka i kolena značajno doprinosi poboljšanju kvaliteta života i smanjenju bola kod pacijenata sa teškim bolestima zglobova. Povećanju ukupnog broja proteza koje se ugrade doprinosi starenje svetske populacije, ali i činjenica da je sve veći broj pacijenata sa nekoliko različitih tipova implantiranih proteza u telu¹. Uprkos visokom procentu uspešnosti hirurških procedura, periprotetske infekcije (PPI) predstavljaju komplikacije sa učestalošću < 1%, koje dovode do lošeg operativnog ishoda, osteomijelitisa, sepse, multiorganske disfunkcije i letalnog ishoda^{2,3}. Prepoznajući značaj jasnog definisanja PPI, Udruženje za muskuloskeletne infekcije (*The Musculoskeletal Infection Society*) usvojilo je 2011. godine novu definiciju za PPI, koja je prihvaćena i od strane Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (*Center for Disease and Prevention – CDC*)^{4,5}. Pod periprotetskom infekcijom se podrazumeva:

- postojanje sinusa koji komunicira sa protezom ili
- izolovanje uzročnika iz bar dve odvojene kulture tkiva ili tečnosti uzete iz zahvaćenog zgloba ili
- prisustvo 4 od 6 kriterijuma:
 - 1) povišena sedimentacija eritrocita i vrednosti C reaktivnog proteina (CRP)
 - 2) povišen broj leukocita u sinovijalnom punktatu
 - 3) povišen procenat neutrofila u sinovijalnom punktatu
 - 4) prisustvo gnoja u zahvaćenom zglobu
 - 5) potvrda uzročnika u jednoj kulturi periprotetskog tkiva ili tečnosti
 - 6) prisustvo više od 5 neutrofila po polju, u 5 različitih polja, utvrđenih histološkim pregledom i uvećanjem od 400.

PPI može postojati i ako je prisutno manje od četiri kriterijuma⁴.

Prilikom uzimanja uzoraka periprotetskog tkiva ili tečnosti, neophodno je da se koriste sterilni instrumenti i da se prikupi minimum tri do pet uzoraka, za aerobne i anaerobne mikroorganizme. Vreme inkubacije ovih kultura još uvek nije standardizovano, te tako identifikacija u jednoj kulturi nisko virulentnog patogena, kao što je koagulaza

negativan *Staphylococcus*, *Propionibacterium acnes* ili *Corynebacteria*, u odustvu drugih bakterija ne predstavlja potvrdu PPI, dok izolacija *Staphylococcus aureus* može da predstavlja PPI⁶. Rutinsko uzimanje kultura za gljivične infekcije i mikobakterije se ne preporučuje i rezervisano je za teške oblike PPI⁴.

Testovi analize seruma

Vrednosti sedimentacije eritrocita veće od 30 mm/h i vrednosti CRP veće od 10mg/ L se smatraju povišenim za PPI^{7,8}. Ipak, treba imati na umu da su vrednosti ovih parametara različite u zavisnosti od laboratorije, kao i da na njih utiče starosno doba, pol, prisustvo komorbiditeta, i da mogu biti povišene od 30 do 60 dana neposredno po završenom operativnom lečenju^{9,10}.

Testovi analize sinovijalne tečnosti

Mnogi autori su pokušali da definišu ukupan broj leukocita i procenat neutrofila u sinovijalnoj tečnosti kojim bi se napravila razlika između akutne i hronične PPI. Tako je kod hronične PPI broj leukocita od 1100–4000/μL i 64–69% neutrofila, dok je kod akutne ovaj broj mnogo veći, oko 20000 leukocita/μL i 89% neutrofila^{11,12}.

Kompleksnost postavljanja dijagnoze PPI je dovela do predloga nove definicije, 2018. godine, koja korišćenjem scoring sistem ima senzitivnost od 97,7% i specifičnost 99,5%¹³. Ukoliko pacijent ima dve pozitivne kulture u kojima je izolovan isti uzročnik ili sinus koji komunicira sa protezom (ili se proteza vidi), dijagnostikuje se infekcija (Tabela 1). Takođe, primenom scoringa na osnovu podataka dobijenih iz preoperativnih analiza sinovijalne tečnosti ili seruma, moguće je postaviti sumnju na infekciju ili je potvrditi intraoperativno (Tabela 2)¹³.

Prema ortopedskoj klasifikaciji periprotetskih infekcija, predloženom od strane Tsukayama i saradnika, akutnom ranom infekcijom se smatra infekcija koja nastaje u periodu od četiri nedelje nakon hirurške intervencije¹⁴. Danas većina autora preporučuje vremenski period od tri meseca od hirurške intervencije, kao granicu između akutne i hronične PPI, koja je prihvaćena i kod nas^{15–18}. Pod akutnom hematogenom PPI se smatra infekcija kod pacijenata koji su nekoliko godina bili bez tegoba nakon ugradnje proteze kuka/kolena, i rezultat je hematogenog širenja bakterija^{14–18}.

Tabela 1: Glavni kriterijumi za postavljanje dijagnoze periprotetskih infekcija

Minimum jedan glavni kriterijum	PPI
Dve pozitivne kulture istog uzročnika	
Sinus koji komunicira sa protezom ili se proteza vidi	

PPI – periprotetske infekcije

Tabela 2: Pridruženi kriterijumi za postavljanje dijagnoze periprotetskih infekcija

Pridruženi kriterijumi		Poen	Skor	
Preoperativna dijagnoza	Serum	↑ CRP ili ↑D dimer	2	
		↑ SE	1	
	Sinovijalna tečnost	↑Leukociti ili leukocitna esteraza	3	≥ 6 PPI 2–5 moguća PPI 0–1 nije PPI
		Pozitivan alfa-defenzin	3	
		↑Neutrofili (%)	2	
		↑Sinovijalni CRP	1	
Intraoperativna dijagnoza	Preoperativni skor	-	≥ 6 PPI 4–5 moguća PPI* ≤ 3 nije PPI	
	Pozitivna histologija	3		
	Purulentni sadržaj	3		
	Jedna pozitivna kultura	2		

CRP – C reaktivni protein, SE – sedimentacija eritrocita, *razmotriti dalja molekularna ispitivanja, PPI – periprotetske infekcije

Procenat periprotetskih infekcija varira od centra do centra u okviru iste zemlje, tako da literaturni podaci ukazuju na 2–5%¹⁹. Terapija PPI značajno povećava visinu troškova lečenja i predstavlja veliki teret za zdravstveni sistem svake zemlje. Uprkos dugogodišnjim istraživanjima, ne postoji efikasna strategija za prevenciju nastanka PPI. Prepoznajući značaj ovih infekcija, 2013. godine je održan internacionalni sastanak (*International Consensus Meeting*) koji je za cilj imao jasno definisanje preporuka za njihovu prevenciju²⁰. Nekoliko organizacija je predložilo vodiče za prevenciju hirurških infekcija, a nedavno je završena revizija vodiča za prevenciju hirurških infekcija Svetske zdravstvene organizacije (SZO)²¹, kao i revizija vodiča Centra za kontrolu i

prevenciju bolesti⁵. U cilju prevencije nastanka PPI, predložene su preoperativne, perioperativne, intraoperativne i postoperativne mere.

Mere prevencije PPI

Preoperativne mere

Preoperativne mere podrazumevaju primenu nazalnog skrininga i dekolonizacije, preoperativnu pripremu kože, smanjenje intraartikularno datih kortikosteroida i primenu imunosupresivne terapije.

Nazalni skrining i dekolonizacija

Procenjuje se da je *Staphylococcus aureus* odgovoran za 30% hirurških infekcija. Oko 25% pacijenata ima nazalnu kolonizaciju *Staphylococcus aureus*.

som, pri čemu se poslednjih godina beleži porast meticilin rezistentnog soja (MRSA), pa je predložena preoperativna dekolonizacija²². Adekvatan skrining svih pacijenata je tema mnogih debata, a intranazalna primena mupirocina za dekolonizaciju se smatra prihvatljivom^{23,24}. Razvoj preparata za dekolonizaciju na bazi joda ili hlorheksidina za jednokratnu upotrebu, kojim bi se izbegla mogućnost doprinosa razvoju bakterijske rezistencije, predstavlja potencijalno rešenje problema²⁵.

Preoperativna priprema kože

Mnogi autori su pokazali da čišćenje celog tela preoperativno smanjuje incidencu PPI, ali nije jasno definisano vreme izvođenja pripreme u odnosu na početak operacije, kao ni agens²⁶. Hlorheksidin je verovano najbolji agens zahvaljujući aktivnosti protiv različitih patogena, uključujući i MRSA²⁷. Prema preporukama SZO i CDC, neophodno je pranje celog tela i to veće neposredno pred hiruršku intervenciju^{5,21}.

Intrartkularne injekcije

U neoperativnoj terapiji osteoartritisa se široko upotrebljavaju kortikostereoidi u vidu intrartkularnih injekcija, što može da dovede i do kontaminacije zglobova bakterijama i posledične infekcije²⁶.

Imunosupresivna terapija

Pacijenti koji imaju reumatoidni artritis ili drugo inflamatorno oboljenje smatraju se rizičnom grupom za nastanak periprotetskih infekcija nakon ugradnje proteze kuka ili kolena²⁸. Ostaje nerešeno pitanje njihove perioperativne pripreme, ali protokol SZO za PPI ne preporučuje rutinsko obustavljanje imunosupresivne terapije, već se odluka donosi za svakog pacijenta pojedinačno^{20,21}.

Perioperativne mere

U perioperativnom periodu preporučena je stroga kontrola glikemije, primena antibiotske profilakse, upotreba sistema za laminarni protok vazduha, specijalnih ortopedskih odela, ograničavanje broja osoblja u operacionoj sali, kao i vremena njihovog zadržavanja, hirurške mere pripreme mesta incizije, kao i mere za održavanje normotermije.

Kontrola glikemije

Pacijenti oboleli od *diabetes mellitus*a čine 22% populacije pacijenata sa implantiranim protezama

kuka ili kolena²⁹. Postoperativno nastala hiperglikemija je faktor rizika za nastanak PPI, tako da SZO i CDC preporučuju strogu kontrolu glikemije neposredno preoperativno (CDC: vrednost glikemije ispod 200 mg/dl (11,1 mmol/L))^{5,21}.

Antibiotska profilaksa

Značaj profilaktičke primene antibiotika je dobro poznat u prevenciji infekcija. Cefalosporini prve generacije su preporučeni za ortopedske hirurške zahvate³⁰. Vankomicin ili teikoplanin, kao dodatak antibiotskoj profilaksi, preporučeni su kod pacijenata koji imaju visok rizik za kolonizaciju MRSA-om, kao što su pacijenti u centrima za hemodijalizu i u domovima za stare³¹. Preporučeno vreme za ordiniranje antibiotske profilakse ostaje sporno, tako da većina autora smatra da davanje antibiotika treba da se završi sat vremena pre početka planirane hirurške intervencije. Infuzija vankomicinom treba da se započne nekoliko sati ranije, zbog njegovog produženog vremena ordiniranja. Kada su u pitanju primenjene profilaktičke doze antibiotika, neophodno je njihovo prilagođavanje telesnoj težini pacijenta, kao i ponavljanje doze antibiotika u slučaju produženog operativnog vremena i masivnog gubitka krvi^{32,33}. Nastavak primene antibiotika duže od 24 časa se smatra neopravdanim i dovodi do rizika od pojave bakterijske rezistencije, tako SZO i CDC preporučuju da davanje antibiotika ne treba da se nastavi nakon zatvaranja rane, čak i u prisustvu hirurškog drena^{5,21}.

Intraoperativne mere podrazumevaju i upotrebu sistema za laminarni protok vazduha, specijalna ortopedska odela, ograničavanje broja osoblja u operacionoj sali, kao i vremena njihovog zadržavanja, hirurške mere pripreme mesta incizije. Upotreba sistema za laminarni protok vazduha se nije u potpunosti pokazala ekonomičnom, iako je dokazano da smanjuje stopu bakterijskih infekcija³⁴. Priprema hirurškog mesta incizije, prema preporukama i SZO i CDC, trebalo bi da uključuje obavezna sredstva za hirurško čišćenje mesta incizije koja sadrže alkohol^{5,21}.

Normotermija i oksigenacija

Tokom hirurgije, normotermija i oksigenacija obezbeđuju adekvatnu perfuziju tkiva, te na taj način smanjuju rizik od nastanka PPI. Prepoznajući značaj ove činjenice, danas se u hirurgiji koriste različiti uređaji za zagrevanje pacijenata u

preoperativnom i postoperativnom periodu, kao i primena zagrejanih rastvora za intravensku upotrebu^{5,20}.

Izborom određenog tipa proteze koja se implantira takođe može da se utiče na incidencu PPI^{35,36}. Tako je pokazano da su proteze koje su samo od titanijuma ili su prekrivene slojem antibiotika rezistentne na formiranje bakterijskog biofilma^{35,36}.

Postoperativne mere

Uticao primene krvi i krvnih derivata na pojavu PPI je dobro poznat. U metaanalizi koja je uključila 21.770 pacijenata, 2,88% pacijenata koji su primili alogenu krv nakon ugradnje proteze kuka ili kolena u postoperativnom periodu je imalo infekciju na mestu hirurškog reza³⁷.

U cilju smanjenja gubitka krvi i potrebe za transfuzijom, preoperativno može da se primeni eritropoetin, a intraoperativno, pored detaljne hemostaze povjeska, traneksamična kiselina kako lokalno tako i intravenski²⁶.

Komplikacije rane

Nastanak hematoma i produžena drenaža rane čine podlogu za kolonizaciju i razvoj bakterija i predstavljaju faktor rizika za PPI. Brojni načini da se ove komplikacije spreče podrazumevaju hemostazu, postavljanje kompresivnog zavoja, primenu vakuum aparata i evakuaciju hematoma³⁹. Jasne su preporuke u cilju preoperativne optimizacije stanja pacijenta, u smislu korekcije anemije, kontrole hiperglikemije i antikoagulantne terapije^{38,39}.

Poznavanje faktora rizika za nastanak PPI je značajno za pripremu pacijenta za hirurgiju, uzevši u obzir trend porasta broja pripadnika gerijatrijske populacije i posledično broja artroplastika¹.

Faktori rizika za nastanak PPI

U literaturi su faktori rizika za nastanak PPI u ortopedskoj hirurgiji podeljeni u dve grupe, na faktore koji su određeni pacijentom i na faktore koji su određeni hirurgijom^{1,40-42}.

Faktori rizika vezani za pacijenta

Faktori rizika vezani za pacijenta su muški pol, starosno doba, ASA skor iznad 2 (ASA – Skor fizičkog statusa Američkog društva anesteziologa), upotreba alkohola, pušenje. Mlađi muškarci imaju veći rizik od nastanka infekcija nakon ugradnje totalne proteze kolena u odnosu na protezu kuka,

pri čemu tačan mehanizam ove povezanosti ostaje nepoznat, ali se dovodi u vezu sa većom fizičkom aktivnošću³⁸. Pušači imaju 83% veći rizik nego nepušači za nastanak PPI¹. Veći indeks telesne mase (Body mass index – BMI) takođe je faktor rizika nastanka infekcija. Tako je kod pacijenata sa BMI većim od 30 kg/m² rizik za pojavu PPI do 70%, a kod BMI > 40 kg/m² rizik je povećan četiri puta. Prisustvo kardiovaskularnih, pulmoloških, bubrežnih i gastrointestinalnih, reumatoloških i onkoloških oboljenja je takođe važan faktor rizika, kao i prisustvo *diabetes mellitus*, imunosupresija, depresija, infekcije preoperativno i kolonizacije^{1,40-42}.

Faktori rizika vezani za hirurgiju

Kada govorimo o faktorima rizika koji su vezani za samu hirurgiju, dokazano je da je vreme trajanja hirurške intervencije duže od 115 min ključni faktor rizika za povećenu incidencu PPI¹. Takođe, intraoperativne komplikacije, hipotermija, prisustvo drena, dehiscencija rane, kao i površna infekcija na mestu reza predstavljaju faktore rizika za PPI^{1,40-42}. Prethodno implantirana proteza kuka ili kolena takođe je faktor rizika za nastanak PPI⁴⁰.

Klinička slika i terapija periprotetskih infekcija

PPI se najčešće manifestuju lokalno nastalim otokom, crvenilom, bolom, temperaturom i ograničenim pokretima u zahvaćenom zglobo. Pravovremeno prepoznavanje i započinjanje terapije je izuzetno važno, jer infekcija može da progredira i dovede do razvoja osteomijelitisa, sepse, multiorganske disfunkcije i letalnog ishoda. Terapija PPI zahteva radikalnu hiruršku debridman periprotetskog tkiva i sinovijektomiju, uz istovremenu antibiotsku terapiju^{14,43}.

Bakterijski uzročnici ovih infekcija često ostaju nepoznati, tako da je izbor inicijalne antibiotske terapije značajan za dalje lečenje PPI, posebno ako uzmemo u obzir činjenicu da se oko implanta formira bakterijski biofilm^{14,43}. Pod biofilmom se podrazumeva zajednica bakterijskih ćelija koje su vezane za nežive ili žive površine i uklopljene u polimerni matriks, koji same produkuju⁴⁴. Struktura polimernog matriksa se menja tokom vremena, zahvaljujući intracelularnoj komunikaciji i različitom profilu transkripcije gena, onemogućavajući tako i prodiranje antibiotika i ćelija imunog sistema⁴⁴. Formiranja biofilma prolazi kroz

pet stadijuma: stadijum reverzibilnog vezivanja, stadijum ireverzibilnog vezivanja (produkcija ekstracelularne polimerne supstance), umnožavanje bakterija, sazrevanje (maturacija) biofilma i odvajanje delova biofilma⁴⁴. Ključ terapijskog uspeha je rana hirurška obrada i započinjanje terapije adekvatnim antibiotikom⁴³.

Vremenski interval od početka simptoma i započinjanja terapije, kao poseban faktor koji utiče na ishod lečenja, bio je predmet brojnih istraživanja. Marculescu i saradnici su pokazali da terapija nije uspešna ukoliko je taj interval duži od osam dana, Meehan i saradnici – ako je duži od četiri dana, dok Brandt i saradnici tvrde da je to period duži od dva dana^{45,46}. Postoji veliki broj dokaza koji govore da je najbolji pristup rano započinjanje terapije od pojave prvih simptoma. Na primer, većina bakterija koje su povezane sa PPI formiraju biofilm u roku od nekoliko dana. Biofilm ne samo da omogućava bakterijama ulazak u fazu mirovanja nego obezbeđuje i jako visoku rezistenciju na antibiotike, antiseptike i dezinficijense^{47,48}. Smatra se da drugi faktori igraju značajnu ulogu u određivanju terapijskog uspeha, na primer priroda samog mikroorganizma⁴³. Studije su pokazale da ukoliko je uzročnik PPI *Methicilin* rezistentan *Staphylococcus aureus*, značajno je manja verovatnoća eksplantacije proteze, nego kada je uzročnik Gram negativan patogen⁴⁹⁻⁵¹. U nedavnoj studiji, Fink i saradnici nisu uspeli da pokažu razliku u retenciji implanta u zavisnosti od stepena virulentnosti patogena, bilo da se radi o visoko virulentnom patogenu (*Staphylococcus aureus*, *Streptococci*, *Enterococci*, Gram negativne bakterije) ili nisko virulentnom patogenu (koagulaza negativan *Staphylococcus*, kao što su npr. *Staphylococcus epidermidis* i *Staphylococcus capitis*)⁴³.

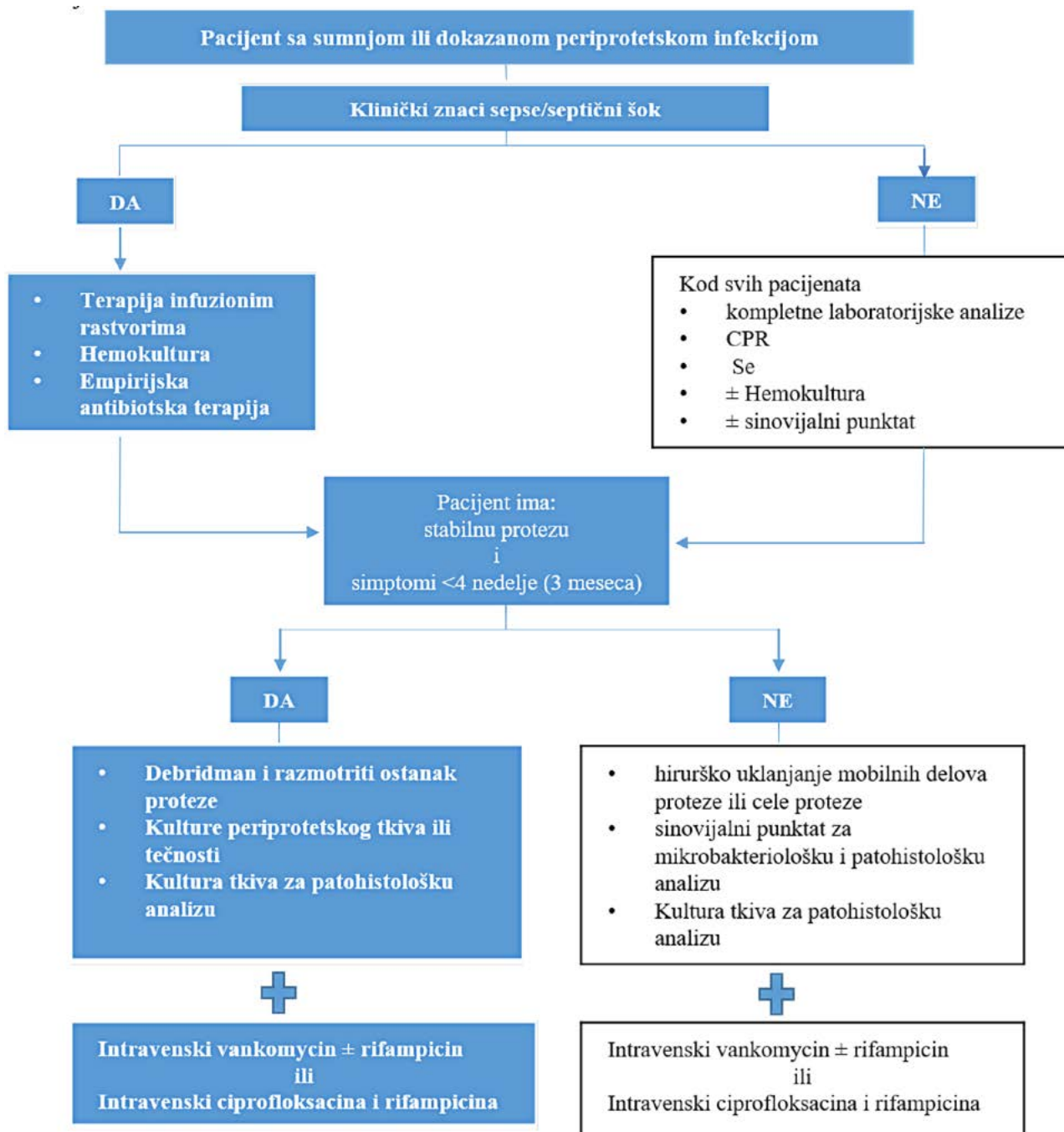
U većini studija u svetu, najčešće izolovan uzročnik infekcija ortopedskih proteza je *Staphylococcus aureus* i *Echerichia coli*⁴³. Kada je u pitanju izbor antibiotske terapije, kod pacijenata kod kojih je potvrđena infekcija *Staphylococcus aureus* u kulturi tkiva, Zimmerli i saradnici su imali 100% terapijski učinak kod 12 PPI pacijenata kombinacijom ciprofloksacina i rifampicina, a 58% ukoliko je korišćen samo ciprofloksacin¹⁵. Takođe, koristeći kombinaciju ciprofloksacina i rifampicina, Berdal i saradnici su na 29 pacijenata sa PPI potvrdili uspešnost ove kombinacije kod 82% pacijenata¹⁷.

Objašnjenje uspeha ove antibiotske kombinacije sa jedne strane je u sposobnosti rifampicina da utiče na osetljive Gram pozitivne bakterije u biofilmu, dok fluorohinoloni, sa druge strane, utiču na gram negativne bakterije u ranom period nastanka biofilma. S obzirom na sve češću rezistenciju bakterija na fluorohinolone, Fink i saradnici su se odlučili za kombinaciju vankomicina i rifampicina, kao efikasnu kombinaciju koja je potvrđena u još nekoliko centara⁴³.

U literaturi postoji mali broj preporuka koje se odnose na dužinu primene antibiotske terapije pri lečenju pacijenata sa PPI. Dok Zimmerli i saradnici preporučuju tri meseca antibiotske terapije u cilju lečenja infekcije endoproteze kuka i šest meseci za infekciju endoproteze kolena, mnogi autori favorizuju nastavak antibiotske terapije do normalizacije parametara inflamacije¹⁵. Fink i saradnici preporučuju da trajanje antibiotske terapije bude šest nedelja, zbog nepostojanja dokaza da se produženom terapijom smanjuje procenat eksplantiranih proteza i da se ne prepoznaje neadekvatan izbor antibiotika. Takođe je primećena značajna razlika u terapijskom uspehu akutnih hematogenih PPI (57,1%) i ranih PPI (82,1%)⁴³. Autori ovo objašnjavaju činjenicom da se ne može sa sigurnošću utvrditi tačno vreme početka i trajanja infekcije na osnovu anamnestičkih podataka pacijenata. To bi značilo i da infekcija traje duži vremenski period i da postoje slučajevi hronične infekcije koja postaje klinički značajna, odnosno da dolazi do akutizacije (Grafikon 1)⁴³.

Zaključak

Danas postoje jasne preporuke koje nam omogućavaju da prepoznamo pacijenta sa povišenim rizikom za nastanak PPI i primenimo preventivne mere. Kod suspektne ili dokazane PPI je važno da se što pre započne sa istovremenom primenom antibiotika i hirurškom obradom u vidu debridmana ili uklanjanja mobilnih delova proteze, ako je to neophodno. Adekvatan izbor antibiotika kod ovakvih pacijenata podrazumeva istovremenu primenu antibiotika koji sprečavaju rano formiranje biofilma ili koji prodiru u njega (rifampicin), zajedno sa vankogalom ili ciprofincalom, do identifikacije uzročnika i njegove osetljivosti na antibiotike. Prvi izbor antibiotika za nastavak oralne

Grafikon 1: Terapijske preporuke kod pacijenata sa sumnjom ili dokazanom periprotetskom infekcijom

terapije su fluorohinoloni, na koje su senzitivni najčešće izolovani uzročnici.

Literatura

1. Kulczynski M, Tomaszewski M, Bednarski J. Risk factors for periprosthetic joint infections. *World Scientific news* 2017; 81:268–278.
2. Salman M, Khan MA, Gul T, Bilal M, Kamran W. Frequency of surgical site of infection in orthopedic implants surgery with its common bacteria and antibiotic sensitivity. *Pak J Surg* 2014; 30:167–7.

3. Strachan CJ. The prevention of orthopedic implant and vascular graft infections. *J Hosp Infec* 1995; 30:54–63.
4. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, et al. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469:2992–4.
5. www.cdc.gov/hicpac/pubs.html Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC).
6. Ghanem E, Ketonis C, Restrepo C, Joshi A, Barrack R, Parvizi J. Periprosthetic infection: where do we stand with regard to Gram stain? *Acta Orthop* 2009; 80:37–40.
7. Parvizi J, Ghanem E, Menashe S, Barrack RL, Bauer TW. Periprosthetic infection: what are the diagnostic chal-

lenges? *J Bone Joint Surg Am.* 2006; 88:138–147.

8. Schinsky MF, Della Valle CJ, Sporer SM, Paprosky WG. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2008; 90:1869–1875.

9. Bilgen O, Atici T, Durak K, Karaeminoğullari, Bilgen MS. C-reactive protein values and erythrocyte sedimentation rates after total hip and total knee arthroplasty. *J Int Med Res.* 2001; 29:7–12.

10. Larsson S, Thelander U, Friberg S. C-reactive protein (CRP) levels after elective orthopedic surgery. *Clin Orthop Relat Res.* 1992; 275:237–242.

11. Della Valle CJ, Sporer SM, Jacobs JJ, Berger RA, Rosenberg AG, Paprosky WG. Preoperative testing for sepsis before revision total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2007; 22:90–93.

12. Ghanem E, Parvizi J, Burnett RS, et al. Cell count and differential of aspirated fluid in the diagnosis of infection at the site of total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2008; 90:1637–1643.

13. Parvizi J, Tan TL, Goswami K, et al. The 2018 definition of periprosthetic hip and knee infection: An evidence-based and validated criteria. *J Arthroplasty.* 2018; 33:1309–1314.

14. Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78-A:512.

15. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, et al. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. *Foreign-Body Infection (FBI) study group. JAMA* 1998; 279:1537.

16. Martínez-Pastor JC, Munoz-Mahamud E, Vilchez F, et al. Outcome of acute prosthetic joint infections due to gram-negative bacilli treated with open debridement and retention of the prosthesis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:4772.

17. Berdal JE, Skramm I, Mowinckel P, et al. Use of rifampicin and ciprofloxacin combination therapy after surgical debridement in the treatment of early manifestation prosthetic joint infections. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:843.

18. Aboltins CA, Dowsey MM, Buising KL, et al. Gram-negative prosthetic joint infection treated with debridement, prosthesis retention and antibiotic regimens including a fluoroquinolone. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:862.

19. Cheadle WG. Risk factors for surgical site infection. *Surg Infect* 2006; 7:57–11.

20. Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Joint J* 2013; 95:1450–1452.

21. www.who.int/gpsc/ssi-prevention-guidelines/en/ WHO Global guidelines on the prevention of surgical site infection.

22. Gorwitz RJ, Kruszon-Moran D, McAllister SK, et al. Changes in the prevalence of nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in the United States, 2001–2004. *J Infect Dis* 2008; 197:1226–1234.

23. Hacek DM, Robb WJ, Paule SM, et al. *Staphylococcus aureus* nasal decolonization in joint replacement surgery reduces infection. *Clin Orthop Relat Res* 2008; 466:1349–1355.

24. Perl TM. Prevention of *Staphylococcus aureus* infections among surgical patients: beyond traditional perioperative prophylaxis. *Surgery* 2003; 134:S10–S17.

25. Anderson MJ, David ML, Scholz M, et al. Efficacy of skin and nasal povidone iodine preparation against mupirocin-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *S. aureus* within the anterior nares. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59:2765–2773.

26. Parvizi J, Shohat N, Gehrke T. Prevention of periprosthetic joint infection: new guidelines. *Bone Joint J.* 2017; 99-B:3–10.

27. Colling K, Statz C, Glover J, Banton K, Beilman G. Pre-operative antiseptic shower and bath policy decrease the rate of *S. aureus* and methicillin-resistant *S. aureus* surgical site infections in patients undergoing joint arthroplasty. *Surg Infect* 2015; 16:124–132.

28. Sharma S, Nicol F, Hullin MG, McCreath SW. Long-term results of the uncemented low contact stress total knee replacement in patients with rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg* 2005; 87-B:1077–1080.

29. Stryker LS, Abdel MP, Morrey ME, Morrow MM, Kor DJ, Morrey BF. Elevated postoperative blood glucose and preoperative hemoglobin A1C are associated with increased wound complications following total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2013; 95:808–14.

30. Al Buhairan B, Hind D, Hutchinson A. Antibiotic prophylaxis for wound infections in total joint arthroplasty: a systematic review. *J Bone Joint Surg* 2008; 90-B:915–919.

31. Hansen E, Belden K, Silibovsky R, et al. Perioperative antibiotics. *J Orthop Res* 2014; 32:S31–S59.

32. Bannister GC, Auchincloss JM, Johnson DP, Newman JH. The timing of tourniquet application in relation to prophylactic antibiotic administration *J Bone Joint Surg.* 1988; 70-B:322–324.

33. van Kasteren ME, Manniën J, Ott A, et al. Antibiotic prophylaxis and the risk of surgical site infections following total hip arthroplasty: timely administration is the most important factor. *Clin Infect Dis* 2007; 44:921–927.

34. Hooper GJ, Rothwell AG, Frampton C, Wyatt MC. Does the use of laminar flow and space suits reduce early deep infection after total hip and knee replacement: the ten-year results of the New Zealand Joint Registry. *J Bone Joint Surg.* 2011; 93-B:85–90.

35. Zimmerli W. Clinical presentation and treatment of orthopedic implant associated infection. *J Intern Med* 2014; 276:111–9.

36. Ikeanyi UO, Chukwuka CN, Chukwvanukwv TO. Risk factors for surgical site infections following clean orthopedic operations. *Niger J Clin Pract* 2013; 16:443–7.

37. Kim JL, Park JH, Han SB, Cho IY, Jang KM. Allogeinic blood transfusion is a significant risk factor for surgical-site infection following total hip and knee arthroplasty: A meta-analysis. *J Arthroplasty* 2017; 32:320–325.

38. Ong KL, Kurtz SM, Lau E, et al. Prosthetic joint infection risk after total hip arthroplasty in the medicare population. *J Arthroplasty* 2009; 24:105–109.

39. Parvizi J, Ghanem E, Joshi A, et al. Does „excessive” anticoagulation predispose to periprosthetic infection? *J Arthroplasty* 2007; 22:24–28.

40. Kong L, Cao J, Zhang Y, Ding W, Shen Y. Risk factors for periprosthetic joint infection following primary total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis. *Int Wound J* 2017; 14:529–536.

41. Maoz G, Phillips M, Bosco J, Slover J, Stachel A, Inneh I, Iorio R. Modifiable versus nonmodifiable risk factors for infection after hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2015; 473:453–9.
42. Everhart JS, Altneu E, Calhoun JH. Medical comorbidities are independent preoperative risk factors for surgical infection after total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2013; 471:3112–9.
43. Fink B, Schuster P, Schwenninger C, Frommelt L, Oremek D. A standardized regimen for the treatment of acute postoperative infections and acute hematogenous infections associated with hip and knee arthroplasties. *J Arthroplasty*. 2017; 32:1255–1261.
44. Donlan R.M, Costerton J.W. Biofilms: Survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev*. 2002; 15:167–93.
45. Marculescu CE, Berbari EF, Hanssen AD, et al. Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components. *Clin Infect Dis* 2006; 42:471.
46. Brandt C, Sistrunk W, Duffy M, et al. Staphylococcus aureus prosthetic jointinfection treated with debridement and prosthesis retention. *Clin Infect Dis* 1997; 24:914.
47. Phillips PL, Wolcott RD, Fletcher J, et al. Biofilmsmade easy. *Wounds Int* 2010; 1:1–6.
48. Bester E, Kroukamp O, Wolfaardt GM, et al. Metabolic differentiation in biofilmsas indicated by carbon dioxide production rates. *Appl Environ Microbiol* 2010; 76:1189.
49. Bradbury T, Fehring TK, Taunton M, et al. The fate of acute methicillin-resistant Staphylococcus aureus periprosthetic knee infection treated by open debridementand retention of components. *J Arthroplasty* 2009; 24:101.
50. Deirmengian C, Greenbaum J, Stern J, et al. Open debridement of acute gram positive infections after total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2003; 416:129–34.
51. Marculescu CE, Berbari EF, Hanssen AD, et al. Outcome of prosthetic joint infectionstreated with debridement and retention of components. *Clin Infect Dis* 2006; 42:471–8.