



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγητής Κωνσταντίνος Ν. Μαλίζος



ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΑΙΜΑΤΟΓΕΝΟΥΣ

ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΤΥΠΩΝ ΜΕΤΑΛΛΙΚΩΝ

ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΩΝ

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΣΕ ΚΟΝΙΚΛΟΥΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΤΟΥ ΓΕΩΡΓΙΟΥ Α. ΚΟΜΝΟΥ

ΛΑΡΙΣΑ, ΙΟΥΝΙΟΣ 2020

ΚΑΤΑΘΕΣΗ ΘΕΜΑΤΟΣ
ΕΓΚΡΙΣΗ ΣΤΗΝ 7^Η ΓΕΝΙΚΗ ΣΥΝΕΛΕΥΣΗ ΕΙΔΙΚΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ
ΕΝΑΡΞΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: 13-07-2011

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ – ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ

1. Θεόφιλος Καραχάλιος, Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Ιατρικό Τμήμα της Σχολής
Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (επιβλέπων)
2. Κωνσταντίνος Ν. Μαλίζος, Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Ιατρικό Τμήμα της Σχολής
Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
3. Σωκράτης Βαρυτιμίδης, Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Ιατρικό Τμήμα της Σχολής
Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

(Ορισμός 7μελούς επιτροπής βάσει της απόφασης της Ιατρικής Σχολής με αριθμό πρωτοκόλλου 2553/22.05.2020)

1. Θεόφιλος Καραχάλιος, Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Ιατρικό Τμήμα της Σχολής
Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (επιβλέπων)
2. Κωνσταντίνος Ν. Μαλίζος, Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Ιατρικό Τμήμα της Σχολής
Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
3. Σωκράτης Βαρυτιμίδης, Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Ιατρικό Τμήμα της Σχολής
Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
4. Ζωή Νταϊλιάννα, Καθηγήτρια Ορθοπαιδικής, Ιατρικό Τμήμα της Σχολής Επιστημών
Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
5. Μιχαήλ Χαντές, Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Ιατρικό Τμήμα της Σχολής Επιστημών
Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
6. Αθανάσιος Γιαννούκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Ιατρικό Τμήμα της Σχολής
Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
7. Δημήτριος Ζαχαρούλης, Καθηγητής Χειρουργικής, Ιατρικό Τμήμα της Σχολής
Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Στη γυναίκα μου, Ξένια

Στον γιό μου, Απόστολο

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Πρωτίστως, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στα μέλη της Τριμελούς Επιτροπής Αξιολόγησης και Παρακολούθησης για την αμέριστη συμπαράσταση και τη διαρκή βοήθεια που μου προσέφεραν σε όλο το χρονικό διάστημα εκτέλεσης της διδακτορικής διατριβής.

Είμαι ιδιαίτερα ευγνώμων και θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Ορθοπαιδικής κ. Θεόφιλο Καραχάλιο, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε αναθέτοντας μου αυτή τη διδακτορική διατριβή, η οποία μεταξύ άλλων περιελάμβανε την διαχείριση και ομαλή λειτουργία του Πειραματικού Εργαστηρίου. Επίσης, για την καθοδήγηση που μου παρείχε κατά το σχεδιασμό και την εκτέλεση της συγκεκριμένης μελέτης καθώς και για την ουσιαστική στήριξη του στην δύσκολη φάση της περιεγχειρητικής φροντίδας και χειρισμού των πειραματοζώων. Η συμβολή του στην ολοκλήρωση της παρούσας μελέτης ήταν καταλυτική.

Ευχαριστώ τον Καθηγητή Ορθοπαιδικής κ. Κωσταντίνο Μαλίζο για τη συνεχή συμπαράσταση και εμπύχωση κατά τη διάρκεια της μελέτης και για τις πολύτιμες συμβουλές του και καθοδήγησή του.

Ευχαριστώ επίσης τον Καθηγητή Ορθοπαιδικής κ. Σωκράτη Βαρυτιμίδη για τη συνεχή συμπαράσταση, τις πολύτιμες συμβουλές του καθώς και για την παραχώρηση εικόνων περιστατικών του, για χρήση στην παρούσα διατριβή.

Εξόχως σημαντική ήταν η συμβολή της Καθηγήτριας Μικροβιολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, κυρίας Ευθυμίας Πετεινάκη για την μικροβιολογική επεξεργασία των δειγμάτων και ερμηνεία των αποτελεσμάτων, καθώς και της

συνεργατιδός της κ. Στυλιανής Σάρρου.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω επίσης τον ειδικευόμενο τότε Ιατρό της Ορθοπαιδικής Κλινικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Κωνσταντίνο Μπανιό για την ουσιαστική του βοήθεια κατά την εκτέλεση των πειραμάτων όπως και την ειδικευόμενη αναισθησιολογίας κ. Κωνσταντίνα Κολώνια για τη συνεισφορά της στην αναισθησία των κονίκλων και την περάτωση των πειραματικών εργασιών. Επίσης, τον κ. Λάζαρο Πουλτσίδη, Επίκουρο Καθηγητή Ορθοπαιδικής στο Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, για τη βοήθεια του στην εξοικείωση μου με το πειραματικό μοντέλο και τους χώρους του εργαστηρίου.

Τον κ. Ηλία Ζιντζαρά, Καθηγητή του τμήματος Βιομαθηματικών-Βιομετρίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για τη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων.

Τον κ. Χρήστο Ρούντα, Επίκουρο Καθηγητή Ακτινολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για τη βοήθειά του στη λήψη ακτινογραφιών των δειγμάτων.

Τέλος, τον κ. Ευάγγελο Μαγνήσαλη, ο οποίος στάθηκε πολύτιμος αρωγός στην εκτέλεση του εμβιομηχανικού τμήματος της μελέτης.

Θα ήταν παράλειψη εκ μέρους μου να μην τονίσω τη συνεισφορά και να μην ευχαριστήσω τους κυρίους Νικόλαο Καρυπίδη και Γιώργο Μπεμπέκο, οι οποίοι μέσω των εταιριών τους «ΑΡΘΡΩΣΙΣ ΑΕ» και «ORTHOMEDICAL» αντίστοιχα, συντέλεσαν

στην διενέργεια των πειραμάτων παρέχοντας μας ως δωρεά τις μεταλλικές ράβδους που χρησιμοποιήθηκαν.

Κλείνοντας, θα ήθελα να ευχαριστήσω μέσα από την καρδιά μου τους γονείς μου, Απόστολο και Μαρέλλα, οι οποίοι έχουν σταθεί αρωγοί και στήριγμά μου σε όλη μου την πορεία ως μαθητή, φοιτητή, γιατρό, ορθοπαιδικό και υποψήφιο διδάκτορα.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Do trabecular metal and cancellous titanium implants reduce the risk of late haematogenous infection?? An experimental study in rabbits.

George Komnos, Konstantinos Banios, Konstantina Kolonia, Lazaros Poultides, Efthimia Petinaki, Styliani Sarrou, Elias Zintzaras, Theofilos Karachalios

Hip Int. 2020 May 28;1120700020928891. doi: 10.1177/1120700020928891. Online ahead of print.

Management strategies for infected total hip arthroplasty. A critical appreciation of problems and techniques

Theofilos Karachalios, Antonios Koutalos, **George Komnos**

Hip Int 2014; 24 (Suppl 10): S44-47

Η παραπάνω δημοσίευση προήλθε από τη συλλογή και ανάλυση δεδομένων και βιβλιογραφίας από το γενικό μέρος της υποψήφιας διδακτορικής διατριβής.

ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ

ΒΡΑΒΕΙΟ

Βραβείο από την Ελληνική Ορθοπαιδική Εταιρία (ΕΕΧΟΤ) κατά το 74^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ορθοπαιδικής για την παρουσίαση της εργασίας με τίτλο «**Do trabecular metal and cancellous titanium implants reduce the risk of late hematogenous infection??** An experimental study in rabbits»

74^ο Συνέδριο Ορθοπαιδικής Χειρουργικής και Τραυματολογίας , Αθήνα, 10-13

Οκτωβρίου 2018

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

Komnos G., Karachalios T., Kolonia K. , Mpanios K. , Sarrou S., Poultsides L., Petinaki E., Magnesalis E., Malizos K. “Modern Implant Surfaces And Structures. A Biomechanical And Preventative Experimental Study of Late Heamatogenous Infection in Rabbits”.

17th EFORT Congress, Geneva, 1-3 June 2016

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

G. Komnos, Th. Karachalios , K. Kolonia, K. Mpanios, S. Sarrou , L. Poultides , E.

Petinaki, E. Magnesalis, K.N. Malizos.

“Study of early mechanical stability and of the risk of haematogenous infection in metal implants with different surface and structural properties. An experimental study in rabbits”.

71th Conference of Orthopedic Surgery and Traumatology , Athens, 7-10 October 2015

G. Komnos, T. Karachalios , E. Magnesalis, Sarrou and K. Malizos.

“Modern Implant Surfaces And Structures. A Biomechanical And Preventative Experimental Study of Late Heamatogenous Infection in Rabbits”.

7th National Congress of HSB (Hellenic Society of Biomechanics), Athens 24-26 June 2016

Komnos G., Banios K., Kolonia K., Poultides L., Petinaki E., Karachalios T.

«Do trabecular metal and cancellous titanium implants reduce the risk of late hematogenous infection?? an experimental study in rabbits».

74th Conference of Orthopedic Surgery and Traumatology , Athens, 10-13 October 2018

ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ ΣΕ ΒΙΒΛΙΑ

Όπως προέκυψε από το γενικό μέρος της υποψήφιας διδακτορικής διατριβής

Theofilos Karachalios, **George Komnos** and Konstantina Kolonia. “Current Evidence in Designs and Fixation Surfaces in Total Hip Arthroplasty, Chapter 1, Bone-Implant Interface in Orthopedic Surgery, Editor Theofilos Karachalios, Springer, 2014

Theofilos Karachalios and **George Komnos**. “Infected Total Knee Arthroplasty. Basic Science, Management and Outcome”, Chapter 22, Total Knee Arthroplasty – Long Term Outcomes, Editor Theofilos Karachalios, Springer, 2015.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	18
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΟΡΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΠΕΡΙΠΡΟΘΕΤΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ	23
2.1 Ορισμοί.....	23
2.2 Ταξινόμηση.....	27
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟ ΑΝΤΙΚΤΥΠΟ ΤΩΝ ΠΕΡΙΠΡΟΘΕΤΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ	33
3.1 Επιδημιολογικά στοιχεία των Μυοσκελετικών λοιμώξεων	33
3.2 Συνέπειες των Μυοσκελετικών λοιμώξεων.....	34
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΠΕΡΙΠΡΟΘΕΤΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ.....	36
4.1 Σχετιζόμενοι με τον ασθενή	36
4.1.1 Παχυσαρκία	36
4.1.2 Κακή θρέψη.....	36
4.1.3 Υπεργλυκαιμία και Διαβήτης.....	37
4.1.4 Ρευματοειδής Αρθρίτιδα (ΡΑ).....	38
4.1.5 Προεγχειρητική Αναιμία	38
4.1.6 Κάπνισμα.....	38
4.1.7 Καρδιαγγειακές Παθήσεις.....	39
4.1.8 Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια.....	39
4.1.9 Κατανάλωση Αλκοόλ.....	40
4.1.10 Κατάθλιψη.....	40
4.1.11 Ενεργός Δερματική Λοίμωξη.....	40
4.2 Παράγοντες σχετιζόμενοι με το χειρουργείο και το χειρουργικό περιβάλλον	41
4.2.1 Είδος Αναισθησίας	41
4.2.2 Αριθμός και κίνηση των ατόμων στη χειρουργική αίθουσα	41
4.2.3 Συχνότητα αλλαγής χειρουργικών γαντιών.....	41
4.2.4 Αυξημένος χειρουργικός χρόνος.....	42
4.2.5 Μετάγγιση	42
4.3 Απώτεροι μετεγχειρητικοί παράγοντες	43
4.3.1 Οδοντιατρικές επεμβάσεις.....	43
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ.....	44
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	46
6.1 Εργαστηριακός Έλεγχος.....	46
6.2. Παρακέντηση και Βιοδείκτες Αρθρικού Υγρού.....	48
6.3 Διεγχειρητικές καλλιέργειες.....	49
6.4 PCR (Polymerase Chain Reaction).....	50
6.5 Sonication.....	50
6.6 Next Generation Sequencing (NGS).....	51

6.7 Απεικονιστικός έλεγχος	51
6.7.1 Απλές Ακτινογραφίες	52
6.7.2 Υπερηχογράφημα	53
6.7.3 Αξονική Τομογραφία (CT).....	53
6.7.4 Μαγνητική τομογραφία (MRI).....	54
6.7.5 Πυρηνική Ιατρική.....	54
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΒΑΚΤΗΡΙΟΛΟΓΙΑ	56
7.1 <i>S.aureus</i>	56
7.2 <i>Coagulase negative Staphylococci</i>	57
7.3 <i>Streptococcus species</i>	57
7.4 <i>Enterococcus species</i>	58
7.5 Gram αρνητικοί μικροοργανισμοί.....	58
7.6 <i>C.acnes</i> (πρώην <i>P.acnes</i>)	58
7.7 Μύκητες	59
7.8 Πολυμικροβιακές Λοιμώξεις.....	59
7.9 Λοιμώξεις με αρνητικές καλλιέργειες	59
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΠΡΟΛΗΨΗ	61
8.1: Προεγχειρητική Περίοδος.....	61
8.2 Διεγχειρητική περίοδος	63
8.3 Μετεγχειρητική περίοδος.....	64
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: ΘΕΡΑΠΕΙΑ - ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ.....	65
9.1 Μη χειρουργική αντιμετώπιση – θεραπεία με χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής	65
9.2 Χειρουργική αντιμετώπιση	66
9.2.1 Χειρουργικός καθαρισμός με διατήρηση των προθέσεων	66
9.2.2 Αναθεώρηση 1 σταδίου	67
9.2.3 Αναθεώρηση 2 σταδίων	68
9.2.4 Αφαίρεση αρθροπλαστικής χωρίς τοποθέτηση πρόθεσης	71
9.2.5 Αρθρόδεση	72
9.2.6 Ακρωτηριασμός.....	73
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10: ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΜΕΝΑ ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΕΠΙΦΑΝΕΙΕΣ - ΟΣΤΕΟΕΝΣΩΜΑΤΩΣΗ ΚΑΙ ΛΟΙΜΩΣΗ.....	75
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΛΟΙΜΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ.....	78
11.1 Πειραματικά μοντέλα και Λοίμωξη.....	78
11.2 Μοντέλο περιπροθετικών λοιμώξεων	79
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	81
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 12: ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΚΑΙ ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	82
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 13: ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	84
13.1 Πειραματικό Μοντέλο	84

13.2 Εμφυτεύματα – Προθέσεις	86
13.3 Βακτήρια.....	87
13.4 Χειρουργική Επέμβαση	88
13.5 Εμβιομηχανική Μελέτη. «Pull out tests»	92
13.6 Βακτηριακή Ανίχνευση και Ταυτοποίηση	96
13.7 Στατιστική Ανάλυση	99
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 14: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	100
14.1 Περιοχικά κλινικά ευρήματα.....	100
14.2 Ακτινολογικός Έλεγχος	101
14.3 Καλλιέργειες.....	103
14.3.1 Συμβατικές Καλλιέργειες	103
14.3.2 PCR καλλιέργειες	103
14.4 Αποτελέσματα ιστοπαθολογικής ανάλυσης.....	106
14.5 Αποτελέσματα δοκιμασιών «pull-out»	112
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 15: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ	116
Περίληψη	123
Summary	128
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	132

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η λοίμωξη και η σηπτική χαλάρωση των αρθροπλαστικών είναι μια πολύ σοβαρή και περιστασιακά ακόμα και απειλητική για τη ζωή επιπλοκή της ορθοπαιδικής χειρουργικής(1–4). Η συχνότητα εμφάνισης λοίμωξης μετά από ολική αρθροπλαστική εμφανίζει διακύμανση σε διάφορες μελέτες, με τα ποσοστά της να κυμαίνονται μεταξύ 0.3%-3% μετά από επέμβαση ολικής αρθροπλαστικής ισχίου και 0.5%-1.9% μετά από ολική αρθροπλαστική γόνατος(5–7).

Η αιτιολογία και η παθογένεια της λοίμωξης μετά από αρθροπλαστική είναι πολυπαραγοντικές. Πολλοί παράγοντες σχετικοί με τον ασθενή, το εμφύτευμα, τη χειρουργική τεχνική και το χειρουργικό περιβάλλον δύνανται να συμβάλλουν στην εκδήλωση μιας τέτοιας σοβαρής επιπλοκής(1–3,8–12).

Σημαντικός αριθμός παραγόντων που αφορούν το εμφύτευμα μπορούν να επηρεάσουν την ευπάθεια σε λοίμωξη(2,13). Τέτοιοι είναι το μέγεθος και το σχήμα του εμφυτεύματος(14), η τεχνική και η σταθερότητα της τοποθέτησης(15), τα χαρακτηριστικά επιφανείας του εμφυτεύματος(16–19), η χρήση τσιμέντου και τέλος ο τύπος του μετάλλου που χρησιμοποιείται και η βιοσυμβατότητα του(16,18,20). Ο τύπος του κράματος μετάλλου έχει βρεθεί ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ιστική αντίδραση και στη βακτηριακή προσκόλληση. Το ιδανικό κράμα για την κατασκευή εμφυτεύματος θα έπρεπε να έχει καλή ιστοσυμβατότητα, ευνοϊκότερα χαρακτηριστικά προσκόλλησης ώστε να μειώνει το σχηματισμό βιομεμβράνης και την φυσιολογική ιστική αντίδραση, να έχει ελάχιστο βαθμό διάβρωσης και να μην περιέχει αλλεργιογόνα χαρακτηριστικά(21). Εκτός από την καταλληλότερη αρχική σταθερότητα και την

εκτεταμένη επιφάνεια επαφής μεταξύ οστού και εμφυτεύματος, τα οποία είναι βασικές αρχές των τεχνικών χωρίς τη χρήση τσιμέντου, αρκετοί παράγοντες όπως το μέγεθος του πορώδους στρώματος, το υλικό του εμφυτεύματος και η μικροκίνηση έχει αναγνωριστεί ότι παίζουν ρόλο στη βελτιστοποίηση της διείσδυσης οστίτη ιστού στη διεπιφάνεια.

Επί του παρόντος, πορώδεις επιφάνειες με κοβάλτιο-χρώμιο και αυτές με τιτάνιο χρησιμοποιούνται ευρέως. Η προσθήκη στρώματος με φωσφορικό ασβέστιο όπως ο υδροξυαπατίτης και το τριφωσφορικό άλας προάγει το ρυθμό ενσωμάτωσης της επιφάνειας για οστική διείσδυση αλλά και την επιφάνεια αύξησης του οστού(22,23). Παρά το γεγονός ότι πρώιμες και μεσοπρόθεσμες κλινικές έρευνες με τέτοια εμφυτεύματα έχουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα, δεν στερούνται μειονεκτημάτων και περιορισμών. Η πορωτικότητα τους είναι περιορισμένη στο 30 με 50 % κατ' όγκο και τα μηχανικά και ογκομετρικά χαρακτηριστικά δεν επιτρέπουν την κατασκευή ογκωδών δομικών υλικών. Το ταντάλιο είναι ένα νέο υλικό με πορωτικότητα 75-80%, με μεγάλη ενδοσυνδετικότητα πόρων και με τιμή ελαστικότητας πολύ κοντά σε αυτή του οστού όπως επίσης και υψηλή τριβή. Οι μηχανικές του ιδιότητες επιτρέπουν την κατασκευή ακατέργαστων εμφυτευμάτων(24). Έρευνες σε ζώα έχουν επιβεβαιώσει ταχεία οστική διείσδυση και ανώτερη μηχανική σύνδεση στη διεπιφάνεια οστού-τανταλίου(25,26). Έρευνες σε ζώα έχουν δείξει ότι το ταντάλιο είναι ανώτερο του υδροξυαπατίτη όσον αφορά την οστική διείσδυση και τη μηχανική αντοχή(24,27,28). Ο Bobyn και οι συνεργάτες του (25,26) δημοσίευσαν για το ταντάλιο χρησιμοποιώντας το διαφλοιϊκό μοντέλο σε κνήμες σκύλων καθώς και κυπέλλια κοτύλης εμφυτευμένα σε σκύλους. Η δική μας κλινική εμπειρία με κυπέλλια σπογγώδους τανταλίου κατά τα τελευταία χρόνια και τη χρήση πορώδους τανταλίου ως εμφύτευμα στην οστεονέκρωση

της κεφαλής του μηριαίου είναι κάτι παραπάνω από ενθαρρυντικές. Πρόσφατα έγινε διαθέσιμο αφρώδες τιτάνιο (TiCoCr – βιοδραστική επιφάνεια), το οποίο έχει υψηλή πορωτικότητα (65-75%), περισσότερο από 60-100 MPa δύναμη συμπίεσης (αντοχή σε συμπίεση περίπου 60MPa) και μέγεθος πόρων (μέση διάμετρος σύνδεσης μεταξύ των κυψελών των πόρων) μεταξύ 280 και 300 κυβικών χιλιοστών. Έχει αρχικά εφαρμοσθεί ως στρώμα επιφάνειας (1,5 χιλιοστά) σε τμήματα ολικών αρθροπλαστικών γόνατος(29).

Σύμφωνα με την θεωρία του Gristina(16,30–34) για την παθογένεια της λοίμωξης του εμφυτεύματος (race for the surface- αγώνας ταχύτητας για την επιφάνεια), μία γρήγορη ιστική ενσωμάτωση με ένα βιολογικά δραστικό υλικό (όπως το ταντάλιο, το στρώμα υδροξυαπατίτη και το σπογγώδες τιτάνιο) θα μπορούσε να καταλήξει σε μία μικρότερη βακτηριακή αποίκιση σε σχέση με την επικάλυψη της επιφάνειας από μία αργή ιστική αντίδραση(όπως Co-Cr ή Ti6Al4V). Παρόλα αυτά σε μία πρόσφατη ιστομορφομετρική έρευνα, παρουσία τοπικής λοίμωξης, η επιφάνεια εμφυτεύματος με τιτάνιο και υδροξυαπατίτη βρέθηκε να είναι περισσότερο ευαίσθητη σε λοίμωξη κατά την αρχική μετεγχειρητική περίοδο, καταλήγοντας σε μία μικρότερη επιφάνεια επαφής οστού- εμφυτεύματος(22,35). Η παρουσία μιας πορώδους επιφάνειας μπορεί να αυξήσει την απόλυτη επιφάνεια επαφής και η επιφανειακή τραχύτητα μπορεί να επηρεάσει την προσκόλληση των βακτηρίων. Επιπροσθέτως, η επίδραση της τραχύτητας της επιφάνειας του μοσχεύματος στη λοίμωξη σχετίζεται με διαφορές στη ταχύτητα του αποικισμού. Μπορούμε ακόμα να υποθέσουμε πως τα βακτήρια (σε ένα υγρό περιβάλλον) μπορούν πιο εύκολα να μεταναστεύσουν σε πορώδεις επιφάνειες απ' ό τι τα κύτταρα μετά από εμφύτευση και εφόσον τα βακτήρια προσκολληθούν στη πορώδη επιφάνεια είναι

δύσκολο να αντιμετωπισθούν από το αμυντικό σύστημα του ξενιστή. Τέλος, τα ηλεκτρικά φορτία μπορούν επίσης να επηρεάσουν το βακτηριακό αποικισμό.

Οι λοιμώξεις ,οι σχετικές με τα μοσχεύματα, δύνανται να κατηγοριοποιηθούν σε δύο ομάδες, με βάση την παθογένεια τους. Πρώτον οι άμεσες μετεγχειρητικές λοιμώξεις, οι οποίες μπορούν να προκληθούν κατά τη διάρκεια της επέμβασης με άμεση μόλυνση του τραύματος, και δεύτερον, οι αψότερες μετεγχειρητικές λοιμώξεις, στις οποίες τα πρώτα συμπτώματα εμφανίζονται περισσότερο από έναν χρόνο μετά την εγχείριση. Συνήθως είναι το αποτέλεσμα αιματογενούς διασποράς βακτηρίων από απομακρυσμένη εντόπιση (ουροποιητικό , δερματικές λοιμώξεις και οδοντιατρικές λοιμώξεις).

Όπως αναφέρθηκε, η αρχική σταθερότητα και η εκτεταμένη επιφάνεια επαφής οστού-εμφυτεύματος είναι υψίστης σημασίας για την ενσωμάτωση των χωρίς τη χρήση τσιμέντου εμφυτευμάτων(27,36). Παρά το γεγονός ότι τα εμφυτεύματα σχεδιάζονται κατά τέτοιο τρόπο ώστε να βελτιστοποιούν την αρχική επιφάνεια επαφής πρόθεσης-οστού , όχι σπάνια, εξαιτίας είτε της κακής τεχνικής είτε της φτωχής ποιότητας των οστικών εμφυτευμάτων, αυτά δεν εμφυτεύονται σωστά στο οστό και αφήνουν ενδιάμεσα κενά. Το αποτέλεσμα είναι η ανάπτυξη ενός ινώδους ιστικού στρώματος, μικροκίνησης και η τελική αποτυχία του εμφυτεύματος.

Τα στοιχεία που είναι διαθέσιμα για τη βιολογική συμπεριφορά των κοινών επιφανειών κάτω από σχετικά ασταθείς καταστάσεις είναι εντυπωσιακά λίγα(27,36). Λίγα είναι γνωστά και σχετικά με το πώς η μικροκίνηση και η αστάθεια επηρεάζουν τον αποικισμό του εμφυτεύματος από βακτήρια. Μεταξύ άλλων, υπάρχουν δυσκολίες στην ανάπτυξη ενός αξιόπιστου ζωικού μοντέλου εξομοίωσης των συνθηκών και των περιορισμών ώστε τα αποτελέσματά του να χρησιμοποιηθούν με αξιοπιστία και στον

άνθρωπο. Είναι επίσης δύσκολο να συνδέσεις μία προηγούμενη βακτηριαμία με μία λοίμωξη σε πρόθεση, η οποία μπορεί να εκδηλωθεί εβδομάδες ή μήνες μετά. Ωστόσο, η κατανόηση των μηχανισμών των απώτερων αιματογενών λοιμώξεων των εμφυτευμάτων στην προσθετική χειρουργική είναι μεγάλης σημασίας γιατί θα βελτιώσει τις προφυλακτικές και φαρμακευτικές δυνατότητες και θα περιορίσει τις κοινωνικοοικονομικές συνέπειες(28).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΟΡΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΠΕΡΙΠΡΟΘΕΤΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

2.1 Ορισμοί

Από την έναρξη άσκησης της Ιατρικής γενικότερα και της Ορθοπαιδικής ειδικότερα, οι λοιμώξεις αποτελούν πάντα μία σημαντική και επίπονη για τον χειρουργό και τον ασθενή παράμετρο που επηρεάζει και δύναται να επιπλέξει την τελική έκβαση της πορείας του ασθενούς. Τις τελευταίες δεκαετίες με την συνεχή και αλματώδη πρόοδο της Ορθοπαιδικής και τον αυξανόμενο αριθμό των αρthroπλαστικών, εκτεταμένες μελέτες γίνονται για την διάγνωση, πρόληψη και αντιμετώπιση των περιπροθετικών λοιμώξεων και πολλαπλοί ορισμοί έχουν κατά καιρούς προταθεί (37,38). Ουσιαστικά πρόκειται για λοίμωξη παρουσία εμφυτεύματος, η οποία οδηγεί σε ανοσολογική απάντηση με ποικίλα κλινικά συμπτώματα, και με ποικίλα εργαστηριακά, ακτινολογικά και ιστοπαθολογικά ευρήματα.

Πρέπει εδώ να διευκρινιστεί η διαφορά μεταξύ αποικισμού και λοίμωξης. Πρόκειται για δύο στενά συνδεδεμένες αλλά όχι συνώνυμες έννοιες. Ο αποικισμός από βακτήρια και η εμφάνιση λοίμωξης είναι δύο διαφορετικές διεργασίες. Το ανθρώπινο μικροβίωμα είναι το σύνολο των μικροοργανισμών που ζούνε στο ανθρώπινο σώμα. Εκατομμύρια μικροοργανισμοί/βακτήρια μπορεί να ανευρίσκονται στο ανθρώπινο σώμα χωρίς ποτέ να προκαλέσουν λοίμωξη. Παρόλα αυτά, κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες (π.χ. μειωμένη άμυνα του ξενιστή), ο αποικισμός μπορεί να οδηγήσει σε λοίμωξη. Συμπερασματικά, θα μπορούσαμε να πούμε ότι ενώ οι προθέσεις είναι πολύ πιθανό να αποικιστούν είτε κατά την περίοδο της τοποθέτησης τους, είτε αργότερα, μόνο σε

ορισμένες περιπτώσεις, εξαρτώμενες από παράγοντες σχετικούς με το μικρόβιο και τον ασθενή, θα αναπτυχθεί λοίμωξη.

Άρρηκτα συνδεδεμένη με την έννοια του αποικισμού των εμφυτευμάτων και της πρόκλησης λοίμωξης είναι η έννοια της βιομεμβράνης (biofilm). Αυτή μπορεί να περιγραφεί ως μια σύνθετη και καλά δομημένη συγκέντρωση και συνέργεια πολλαπλών μικροοργανισμών. Αυτή η συνιστώσα δράση έχει σαν αποτέλεσμα τα βακτήρια να αποφεύγουν το ανοσιακό σύστημα του ξενιστή. Όλα τα υλικά που χρησιμοποιούνται για τη κατασκευή των ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων είναι ευάλωτα στον αποικισμό και τη δημιουργία βιομεμβράνης.

Μία άλλη κατάσταση συνδεδεμένη με τη λοίμωξη παρουσία πρόθεσης είναι η παρουσία συριγγίου. Ως συρίγγιο μπορεί να οριστεί ένα μη φυσιολογικό κανάλι που συνδέει μια κοιλότητα (π.χ. άρθρωση) με μία επιθηλιωμένη επιφάνεια (π.χ. επιδερμίδα). Μπορεί είτε να είναι εμφανής είτε να αναγνωρίζεται με τη διενέργεια υπερηχογραφήματος ή τομογραφίας. Η παρουσία συριγγίων και η σύνδεσή τους με λοιμώξεις χρονολογείται από τα χρόνια του Ιπποκράτη(39).

Επιπροσθέτως, η λοίμωξη του χειρουργικού τραύματος (SSI, surgical site infection) σχετίζεται με την περιπροθετική λοίμωξη. Ο κύριος ορισμός που χρησιμοποιείται για τις λοιμώξεις του χειρουργικού τραύματος είναι αυτός που προτάθηκε από το Κέντρο Ελέγχου Ασθενειών (CDC) το 1999 (**Πίνακας 1**)(40).

Πίνακας 1: Κριτήρια Ορισμού της Χειρουργικής Λοίμωξης

Superficial Incisional SSI

Infection occurs within 30 days after the operation *and* infection involves only skin or subcutaneous tissue of the incision *and* at least *one* of the following:

1. Purulent drainage, with or without laboratory confirmation, from the superficial incision.
2. Organisms isolated from an aseptically obtained culture of fluid or tissue from the superficial incision.
3. At least one of the following signs or symptoms of infection: pain or tenderness, localized swelling, redness, or heat *and* superficial incision is deliberately opened by surgeon, *unless* incision is culture-negative.
4. Diagnosis of superficial incisional SSI by the surgeon or attending physician.

Do *not* report the following conditions as SSI:

1. Stitch abscess (minimal inflammation and discharge confined to the points of suture penetration).
2. Infection of an episiotomy or newborn circumcision site.
3. Infected burn wound.
4. Incisional SSI that extends into the fascial and muscle layers (see deep incisional SSI).

Note: Specific criteria are used for identifying infected episiotomy and circumcision sites and burn wounds.⁴³³

Deep incisional SSI

Infection occurs within 30 days after the operation if no implant† is left in place or within 1 year if implant is in place and the infection appears to be related to the operation *and* infection involves deep soft tissues (e.g., fascial and muscle layers) of the incision *and* at least *one* of the following:

1. Purulent drainage from the deep incision but not from the organ/space component of the surgical site.
2. A deep incision spontaneously dehisces or is deliberately opened by a surgeon when the patient has at least one of the following signs or symptoms: fever (>38°C), localized pain, or tenderness, unless site is culture-negative.
3. An abscess or other evidence of infection involving the deep incision is found on direct examination, during reoperation, or by histopathologic or radiologic examination.
4. Diagnosis of a deep incisional SSI by a surgeon or attending physician.

Notes:

1. Report infection that involves both superficial and deep incision sites as deep incisional SSI.
2. Report an organ/space SSI that drains through the incision as a deep incisional SSI.

Organ/space SSI

Infection occurs within 30 days after the operation if no implant† is left in place or within 1 year if implant is in place and the infection appears to be related to the operation *and* infection involves any part of the anatomy (e.g., organs or spaces), other than the incision, which was opened or manipulated during an operation *and* at least *one* of the following:

1. Purulent drainage from a drain that is placed through a stab wound‡ into the organ/space.
2. Organisms isolated from an aseptically obtained culture of fluid or tissue in the organ/space.
3. An abscess or other evidence of infection involving the organ/space that is found on direct examination, during reoperation, or by histopathologic or radiologic examination.
4. Diagnosis of an organ/space SSI by a surgeon or attending physician.

Όσον αφορά τον ορισμό της περιπροθετικής λοίμωξης, μέχρι πρόσφατα υπήρχαν μόνο γενικοί-περιγραφικοί ορισμοί, οι οποίοι όμως περιόριζαν το έργο του κλινικού γιατρού όσον αφορά τη διάγνωση και κατ' επέκταση τη διαχείριση των ασθενών αυτών. Το 1ο διεθνές συνέδριο για τις μυοσκελετικές λοιμώξεις (ICM, International Consensus Meeting for Musculoskeletal Infections) πρότεινε τον κάτωθι ορισμό(41):

Περιπροθετική λοίμωξη υπάρχει όταν:

A: Υπάρχει συρίγγιο επικοινωνόν με την πρόθεση

Ή

B: Όταν το ίδιο βακτήριο απομονώνεται σε 2 διαφορετικές καλλιέργειες ιστού ή αρθρικού υγρού από δείγματα που λαμβάνονται από την πρόθεση-άρθρωση

Ή

Όταν 3 από τα ακόλουθα 5 κριτήρια είναι παρόντα

1. Αυξημένα επίπεδα ταχύτητας καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ) και αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP)
 2. Αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, ή/και αλλαγή στο τεστ εστεράσης
 3. Αυξημένο αριθμό πολυμορφοπύρηνων στο αρθρικό υγρό
 4. Θετική ιστοπαθολογική ανάλυση των περιπροσθετικών ιστών
 5. Μία θετική καλλιέργεια
- * Σημειώνεται ότι είναι δυνατόν σε ορισμένες σπάνιες περιπτώσεις, ειδικά όταν εμπλέκονται μικροοργανισμοί χαμηλής τοξικότητας, να υπάρχει περιπροθετική λοίμωξη χωρίς πλήρη συμμόρφωση με τον παραπάνω ορισμό.

Στο 2ο διεθνές συνέδριο για της μυοσκελετικές λοιμώξεις (2nd ICM)(38) υπήρχε κάποιου είδους τροποποίηση του παραπάνω αλγορίθμου, ο οποίος πλέον διαμορφώνεται ως εξής:

Πίνακας 2: Νέος Ορισμός Περιπροθετικής Λοίμωξης (2018)(38)

Major criteria (at least one of the following)			Decision
Two positive cultures of the same organism			Infected
Sinus tract with evidence of communication to the joint or visualization of the prosthesis			

Preoperative Diagnosis	Minor Criteria		Score	Decision
	Serum	Elevated CRP <u>or</u> D-Dimer	2	≥6 Infected
		Elevated ESR	1	
	Synovial	Elevated synovial <i>WBC count or LE</i>	3	2-5 Possibly Infected ^a
		Positive alpha-defensin	3	
		Elevated synovial PMN (%)	2	
		Elevated synovial CRP	1	
				0-1 Not Infected

Intraoperative Diagnosis	Inconclusive pre-op score <u>or</u> dry tap ^a		Score	Decision
	Preoperative score		-	≥6 Infected
	Positive histology		3	
	Positive purulence		3	4-5 Inconclusive ^b
	Single positive culture		2	
			≤3 Not Infected	

2.2 Ταξινόμηση

Με την πάροδο των χρόνων πολλά συστήματα ταξινόμησης των περιπροθετικών λοιμώξεων έχουν προταθεί. Τα περισσότερα από αυτά χρησιμοποιούν ως κριτήριο το χρονικό διάστημα έναρξης της λοίμωξης από το αρχικό χειρουργείο, το οποίο τις διαχωρίζει σε οξεία ή χρόνια. Το διάστημα που προτείνεται κυμαίνεται από 3 βδομάδες έως 3 μήνες, χωρίς όμως να βασίζεται σε καλά τεκμηριωμένες μελέτες.

Η λοίμωξη μετά από ολική αρθροπλαστική μπορεί να παρουσιαστεί οποιαδήποτε χρονική στιγμή μετεγχειρητικά. Βασιζόμενοι στο χρονικό διάστημα από το χειρουργείο

μέχρι την εμφάνιση των κλινικών συμπτωμάτων έχει προταθεί η ταξινόμησή της σε 4 διαφορετικά στάδια(42–45):

1^ο Στάδιο: Άμεσα μετεγχειρητική: Όταν τα συμπτώματα εμφανίζονται εντός των πρώτων 8 βδομάδων μετά το χειρουργείο.

2^ο Στάδιο: Απώτερη μετεγχειρητική: Εμφανίζεται 3-24 μήνες μετά το χειρουργείο

3^ο Στάδιο: Με καθυστερημένη έναρξη: Εμφανίζεται μετά τα 2 χρόνια από το χειρουργείο

4^ο Στάδιο: “Σιωπηλή” περιπροθετική λοίμωξη: Όταν ανιχνεύεται μικροοργανισμός σε καλλιέργειες που γίνονται κατά την αναθεώρηση μιας πρόθεσης χωρίς συμπτώματα από τον ασθενή.

Με βάση την παραπάνω γενική ταξινόμηση, επικεντρώνοντας ξεχωριστά στο ισχίο και στο γόνατο έχουν προταθεί οι εξής τύποι.

Για το ισχίο(45):

Τύπος 1: Περιλαμβάνει θετικές διεγχειρητικές καλλιέργειες σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αναθεώρηση χωρίς γνωστό λοιμογόνο παράγοντα

Τύπος 2: Περιλαμβάνει τις άμεσες μετεγχειρητικές λοιμώξεις, εντός ενός μηνός μετά το χειρουργείο

Τύπος 3: Απώτερες λοιμώξεις μετά τον πρώτο μήνα του χειρουργείου

Τύπος 4: Οξείες αιματογενείς λοιμώξεις σχετιζόμενες με βακτηριαιμία

Για το γόνατο ομοίως(46):

Τύπος 1: Θετικές διεγχειρητικές καλλιέργειες σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αναθεώρηση χωρίς γνωστό λοιμογόνο παράγοντα

Τύπος 2: Περιλαμβάνει τις άμεσες μετεγχειρητικές λοιμώξεις, εντός ενός μηνός μετά το χειρουργείο. Χωρίζεται στις υποκατηγορίες 2Α και 2Β, που αφορούν τις επιφανειακές και τις εν τω βάθει λοιμώξεις αντίστοιχα

Τύπος 3: Οξείες αιματογενείς λοιμώξεις μετά τον πρώτο μήνα του χειρουργείου

Τύπος 4: Απώτερες εν τω βάθει λοιμώξεις μετά τον πρώτο μήνα του χειρουργείου

Τέλος, ένα άλλο σύστημα ταξινόμησης που έχει προταθεί και χρησιμοποιηθεί ευρέως είναι αυτό του McPherson, το οποίο αναγνωρίζει 3 τύπους λοίμωξης, ενώ συμπεριλαμβάνει και την συστηματική-ανοσιακή κατάσταση του ασθενούς, καθώς και την κατάσταση του άκρου (**Πίνακας 3**)(47).

Πίνακας 3: Ταξινόμηση περιπροθετικών Λοιμώξεων κατά McPherson et al.

Τύπος	
A	Άμεση μετεγχειρητική λοίμωξη
B	Αιματογενής λοίμωξη
C	Απώτερη, χρόνια λοίμωξη
Ανοσιακή Κατάσταση Ξενιστή	
A	Υγιής
B	Ήπια ανοσοκατεσταλμένος
C	Βαρεία ανοσοκατεσταλμένος
Κατάσταση άκρου	
1 ^ο Βαθμού	Μη επηρεασμένο, όχι σε κίνδυνο
2 ^ο Βαθμού	Μερικώς σε κίνδυνο
3 ^ο Βαθμού	Σε σημαντικό κίνδυνο

Θα πρέπει εδώ να σχολιαστεί πως ο διαχωρισμός μεταξύ άμεσης και μετεγχειρητικής λοίμωξης με βάση μόνο χρονικά όρια δεν είναι κοινώς αποδεκτός ούτε παθοφυσιολογικά ακριβής. Ουσιαστικά έχει χρησιμοποιηθεί ως ένας διαχωρισμός του χρονικού ορίου κατά το οποίο μπορεί δυνητικά ένα βακτήριο να δημιουργήσει βιομεμβράνη. Παρόλα αυτά έχει αποδειχθεί ότι υπάρχουν μικροοργανισμοί που μπορούν να σχηματίσουν βιομεμβράνη μέσα σε λίγες μέρες ή ακόμα και ώρες(48–50). Θα μπορούσαμε να πούμε ότι η ταξινόμηση βάσει χρονικών ορίων έχει νόημα κυρίως ως

προς τον τρόπο αντιμετώπισης και στο αν θα γίνει προσπάθεια χειρουργικού καθαρισμού με διατήρηση των προθέσεων.

Βάσει της παθογένειας οι περιπροθετικές λοιμώξεις μπορούν να διαχωριστούν σε εξωγενείς ή αιματογενείς(43). Οι εξωγενείς είναι συνήθως άμεσα μετεγχειρητικές και οι αιματογενείς απώτερες. Οι συνήθεις αιτίες πρόκλησης αιματογενούς λοίμωξης είναι λοιμώξεις μαλακών μορίων, αναπνευστικού, ουροποιητικού, γαστρεντερικού συστήματος ή οδοντιατρικές λοιμώξεις(42,51). Παρόλα αυτά, σε πολλές περιπτώσεις, που βάσει της βιβλιογραφίας μπορεί να ξεπερνά το 50%, η αρχική λοίμωξη μπορεί να μην επιβεβαιωθεί ποτέ(52).

Υπάρχουν συγγραφείς που παλιότερα αμφισβητούσαν την ύπαρξη απώτερων αιματογενών λοιμώξεων και υποστήριζαν πως αποτελούν απώτερες εκδηλώσεις κάποιας διεγχειρητικής επιμόλυνσης(1,53). Η πρώτη αναφορά για απώτερη, αιματογενή μετεγχειρητική λοίμωξη έγινε το 1973 από τους Lazansky(54) και Mallory(55) σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε ολική αρθροπλαστική ισχίου, η οποία επιπλέχθηκε με λοίμωξη ύστερα από πνευμονία. Ακολούθησαν αρκετές αναφορές παρουσίας περιστατικών με αιματογενή λοίμωξη σε έδαφος ολικής αρθροπλαστικής(56–59). Σήμερα πιστεύεται ότι οι αιματογενείς λοιμώξεις αποτελούν το 20-35% των περιπροθετικών λοιμώξεων(43,60). Υπάρχει όμως δυσχέρεια στη σαφή αναγνώριση των πραγματικών ποσοστών γιατί σε πολλές περιπτώσεις δεν καθίσταται δυνατή η αναγνώριση της οδού και μεταφοράς της λοίμωξης.

Πρέπει εδώ να τονιστεί η ιδιαιτερότητα των λοιμώξεων με αθόρυβη κλινική εικόνα (low grade infections). Στις περιπτώσεις αυτές ο παθογόνος μικροοργανισμός είναι παρών αλλά συνήθως χαμηλής λοιμογόνου ικανότητας. Ο φορέας δεν εμφανίζει

βαρεια κλινική συμπτωματολογία, αλλά συχνά συνυπάρχει δυσλειτουργία της προσβεβλημένης πρόθεσης και άρθρωσης. Έτσι πολλές φορές ασθενείς χωρίς σαφή συμπτώματα λοίμωξης οδηγούνται σε αναθεώρηση της μη καλά ανεκτής πρόθεσης. Για το λόγο αυτό προτείνεται ο έλεγχος λοίμωξης σε κάθε επέμβαση αναθεώρησης προθέσεων, έτσι ώστε να αποκλειστεί η πιθανότητα παρουσίας περιπροθετικής λοίμωξης(61,62).

Η σωστή και έγκαιρη αναγνώριση της οδού μεταφοράς της λοίμωξης είναι υψίστης σημασίας στις αιματογενείς λοιμώξεις ώστε να ελεγχθεί και να αποτραπεί η διασπορά σε άλλες εστίες. Ο πιο συχνά υπεύθυνος μικροοργανισμός στις αιματογενείς λοιμώξεις είναι ο *S.aureus*(52,63). Όσον αφορά την εντόπιση της αρχικής λοίμωξης, υπάρχει ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Υπάρχουν μελέτες που προτείνουν το ουροποιητικό και το αναπνευστικό σύστημα ως τις κύριες πηγές αιματογενούς λοίμωξης(64), ενώ άλλες τοποθετούν στις κύριες αιτίες τις λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων (46%) και τις οδοντιατρικές λοιμώξεις (15%)(65). Λοιμώξεις άλλων συστημάτων όπως του καρδιαγγειακού έχουν επίσης προταθεί ως αρχικές πηγές αιματογενούς λοίμωξης(66). Όσον αφορά την ανατομική περιοχή που επιπλέκεται περισσότερο στις αιματογενείς λοιμώξεις αυτή φαίνεται να είναι η άρθρωση του γόνατος(63,67,68).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟ ΑΝΤΙΚΤΥΠΟ ΤΩΝ ΠΕΡΙΠΡΟΘΕΤΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

3.1 Επιδημιολογικά στοιχεία των Μυοσκελετικών λοιμώξεων

Τις τελευταίες δεκαετίες οι λοιμώξεις του μυοσκελετικού αυξάνονται σε συχνότητα και σοβαρότητα. Η αντιμετώπιση των πολύ σοβαρών επιπλοκών των μυοσκελετικών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένου ακόμα και του θανάτου, αποτελούν μια από τις σημαντικότερες επιπλοκές-προκλήσεις που έχει να αντιμετωπίσει ο ορθοπαιδικός χειρουργός. Είναι αξιοσημείωτο ότι η θνητότητα λόγω ανθεκτικών μικροοργανισμών συνεχώς αυξάνεται (69,70). Ακόμα πιο άξιο αναφοράς είναι το γεγονός ότι η θνητότητα ασθενών που πάσχουν από περιπροθετική λοίμωξη παραμένει υψηλότερη από τους 5 πιο συχνά διαγνωσμένους καρκίνους(71,72).

Η επίπτωση των μυοσκελετικών λοιμώξεων, περιλαμβανομένων των περιπροθετικών λοιμώξεων, αυξάνεται παράλληλα με τη γήρανση του πληθυσμού και τα αυξανόμενα ποσοστά παχυσαρκίας, διαβήτη και επιβλαβών συνηθειών όπως το κάπνισμα. Με την έναρξη διενέργειας ολικών αρθροπλαστικών τα ποσοστά λοιμώξεων ήταν ιδιαίτερα υψηλά και σαφώς μη αποδεκτά, φτάνοντας το 5-10%(57,73,74). Η πρόοδος των χειρουργικών τεχνικών μαζί με τη βελτιστοποίηση του χειρουργικού περιβάλλοντος οδήγησαν στη μείωση των ποσοστών αυτών στο 3-5% τη δεκαετία του 1990(75). Σήμερα, παρά τις συνεχείς προσπάθειες για πρόληψη των περιπροθετικών λοιμώξεων, αυτές επιπλέκουν το 0.5% με 1.9% των αρθροπλαστικών γόνατος και το 8-10% των επεμβάσεων-αναθεωρήσεων(7,76,77). Σύμφωνα με το Σουηδικό Registry ο αριθμός των ολικών αρθροπλαστικών γόνατος πενταπλασιάστηκε μεταξύ 1990 και 2010,

με λογική επακόλουθη αύξηση της ανάγκης για αναθεώρηση αυτών. Σύμφωνα λοιπόν με την έκθεση του 2012, η δεύτερη πιο συχνή αιτία αναθεώρησης ήταν η περιπροθετική λοίμωξη(78). Σε μελέτες σχετικές με την αναθεώρηση των ολικών αρthroπλαστικών ισχίου, η περιπροθετική λοίμωξη βρέθηκε να αποτελεί το αίτιο για το 15% αυτών, αποτελώντας την 3^η αιτία αναθεώρησης και την 1^η αιτία που οδηγεί σε αφαίρεση των εμφυτευμάτων(79). Στις ΗΠΑ, το ποσοστό επιπλοκής ολικής αρthroπλαστικής ισχίου ή γόνατος με λοίμωξη, μεταξύ 2000-2009 ήταν 2.0% και 2.4% αντίστοιχα(80).

Το αντίστοιχο βρετανικό Registry δημοσίευσε ότι μεταξύ 2005 και 2013 πάνω από 1000 επεμβάσεις αναθεώρησης σηπτικής αρthroπλαστικής ισχίου πραγματοποιήθηκαν ετησίως(81). Σύμφωνα με τα δεδομένα τους, ο επιπολασμός της αναθεώρησης λόγω περιπροθετικής λοίμωξης τριπλασιάστηκε το 2013 συγκριτικά με το 2005.

3.2 Συνέπειες των Μυοσκελετικών λοιμώξεων

Οι μυοσκελετικές-ορθοπαιδικές λοιμώξεις, αποτελούν εκτός της θνητότητας, σημαντική αιτία νοσηρότητας και υψηλών εξόδων νοσηλείας, με το οικονομικό τους αντίκτυπο να είναι τεράστιο. Επίσης, αποτελούν αιτία χρόνιου πόνου και σωματικής αναπηρίας. Η θνητότητα μετά από αναθεώρηση αρthroπλαστικής με λοίμωξη είναι πάνω από 2,5 φορές μεγαλύτερη από ότι η άσηπτη αναθεώρηση στους 3 μήνες (3.7% έναντι 0.8%), στον ένα χρόνο (10.6% έναντι 2.0%) και στα 5 χρόνια (25.9% έναντι 12.9%)(72).

Το οικονομικό κόστος αντιμετώπισης των λοιμώξεων αυτών είναι ιδιαίτερα υψηλό αν λάβουμε υπόψη τους ιατρικούς, νοσηλευτικούς και κοινωνικούς πόρους που απαιτούνται. Η επίπτωση της οστεομυελίτιδας έχει αυξηθεί στις ΗΠΑ από 11.4 / 100.000

άτομα τη δεκαετία 1969-1979 σε 24.4 / 100.000 τη περίοδο 2000-2009(82). Παρατηρείται αύξηση των πασχόντων από οστεομυελίτιδα, ειδικά σε ασθενείς ηλικιωμένους, ή με συννοσηρότητα, ή/και διαταραγμένο ανοσιακό σύστημα(83).

Οι περιπροθετικές λοιμώξεις αποτελούν από τις πιο συχνές και συνεχώς αυξανόμενες αιτίες για αναθεώρηση ολικής αρthroπλαστικής ισχίου (14.8%) και γόνατος (25.2%)(76,84). Οι επεμβάσεις αναθεώρησης σηπτικών αρthroπλαστικών έχει βρεθεί ότι εμφανίζουν μεγαλύτερο αριθμό επιπλοκών, επανεισαγωγών, αριθμού χειρουργείων και ημερών νοσηλείας σε σχέση με τις επεμβάσεις αναθεώρησης άσηπτων αρthroπλαστικών, αυξάνοντας εντυπωσιακά τα απαιτούμενα κόστη(5,70). Για το χρονικό διάστημα 2000-2009 το ετήσιο κόστος για την αναθεώρηση των επιλεγμένων με λοίμωξη αρthroπλαστικών στις ΗΠΑ, αυξήθηκε από 320 εκατομμύρια δολάρια σε 566 εκατομμύρια κατά την εξέλιξη της μελέτης, με το εκτιμώμενο ετήσιο κόστος για το 2020 να φτάνει το 1.62 δισεκατομμύρια δολάρια(80).

Ιδιαίτερα σημαντική είναι η επίπτωση των λοιμώξεων αυτών και στην ποιότητα ζωής του ασθενούς. Οι ασθενείς αυτοί οδηγούνται σε μια μακρά πορεία, με επαναλαμβανόμενες νοσηλείες και χειρουργεία, που έχει σαν φυσικό επακόλουθο τη σαφή επιδείνωση του βιοτικού τους επιπέδου(85).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΠΕΡΙΠΡΟΘΕΤΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

4.1 Σχετιζόμενοι με τον ασθενή

4.1.1 Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα ζητήματα υγείας στις μέρες μας. Οι υπέρβαροι ασθενείς είναι πιο πιθανό να υποβληθούν σε ολική αρθροπλαστική καθώς και να παρουσιάσουν επιπλοκές μετά το χειρουργείο(86–88). Ο κίνδυνος για περιπροθετική λοίμωξη φαίνεται να αυξάνεται όσο αυξάνεται ο δείκτης μάζας σώματος (BMI). Δείκτης μάζας σώματος πάνω από 40kg/m^2 αυξάνει 3.3 φορές τον κίνδυνο για λοίμωξη, ενώ πάνω από 50kg/m^2 τον 21πλασιάζει(89,90). Η αξιοσημείωτη αυτή αύξηση οφείλεται στην αυξημένη διάρκεια του χειρουργείου σε αυτούς τους ασθενείς, στη μεγαλύτερη ανάγκη για μετάγγιση, στη συχνότερη αποτυχία του χειρουργικού τραύματος, καθώς και στη συννοσηρότητα(91–93). Προεγχειρητικός έλεγχος του βάρους πρέπει να προτείνεται σε όλους τους ασθενείς κατά την εξέταση, προ της πρότασης για ολική αρθροπλαστική.

4.1.2 Κακή θρέψη

Για τον ορισμό της κακής θρέψης χρησιμοποιείται η μέτρηση στο αίμα κάποιων παραγόντων. Αυτοί περιλαμβάνουν την αλβουμίνη ορού $<3,5\text{g/dl}$, την τρανσφερίνη ορού $<200\text{mg/dl}$ και τον ολικό αριθμό λεμφοκυττάρων $<1500\text{cells/mm}^3$ (94,95). Σε μία έρευνα με 217 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αντικατάσταση άρθρωσης, εκείνοι με αριθμό λεμφοκυττάρων μικρότερο από 1500, παρουσίασαν 5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο

για λοίμωξη και εκείνοι με επίπεδα αλβουμίνης κάτω από 3,5g/dl, 7 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο(96). Σε άλλη μελέτη με 600 ασθενείς, το ποσοστό περιπροθετικής λοίμωξης στους ασθενείς με επηρεασμένο έναν τουλάχιστον από τους παραπάνω δείκτες κακής θρέψης ήταν 7%, εν συγκρίσει με 1% εκείνων που δεν είχαν κανένα δείκτη επηρεασμένο ($P=0.003$)(97).

4.1.3 Υπεργλυκαιμία και Διαβήτης

Ο διαβήτης αποτελεί μία από τις πιο συνήθεις διαταραχές της υγείας σήμερα με αυξανόμενες τάσεις τα τελευταία χρόνια. Το 2013, 382 εκατομμύρια του πληθυσμού έπασχαν από διαβήτη(98). Ο επιπολασμός του διαβήτη μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονται σε ολική αρθροπλαστική φτάνει το 12.2%(99). Ο διαβήτης αποτελεί γνωστό, ανεξάρτητο παράγοντα για πρόκληση περιπροθετικής λοίμωξης(99,100). Διάφοροι μηχανισμοί εμπλέκονται στην παθοφυσιολογική συσχέτιση της νόσησης από διαβήτη και της πρόκλησης περιπροθετικής λοίμωξης. Αυτοί περιλαμβάνουν την μειωμένη ανοσιακή απάντηση του οργανισμού απέναντι στα βακτήρια, την επηρεασμένη κυκλοφορία του αίματος, την μειωμένη οξυγόνωση των ιστών και τις επηρεασμένες λειτουργίες χημειόταξης και φαγοκυττάρωσης(101).

Τα ποσοστά λοίμωξης σε διαβητικούς ασθενείς ύστερα από ολική αρθροπλαστική γόνατος και ισχίου βρέθηκαν να είναι 2.19% και 1.59% αντίστοιχα, σε αντίθεση με τα σαφώς μικρότερα ποσοστά του 0.48% και 0.66% στους μη διαβητικούς ασθενείς(102). Η περιεγχειρητική υπεργλυκαιμία με επίπεδα γλυκόζης >200mg/dl διπλασιάζει τον κίνδυνο για περιπροθετική λοίμωξη(103). Επίσης, ανεβασμένα μετεγχειρητικά επίπεδα γλυκόζης

άνω του 140mg/dl σχετίζονται με συχνότερη εμφάνιση λοίμωξης, ανεξαρτήτως της πρότερης διάγνωσης διαβήτη(103).

4.1.4 Ρευματοειδής Αρθρίτιδα (ΡΑ)

Το 5% των ασθενών που υποβάλλονται σε ολική αρthroπλαστική πάσχουν από ΡΑ(11). Η βιβλιογραφία έχει καταδείξει τη ρευματοειδή αρθρίτιδα ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου πρόκλησης περιπροθετικής λοίμωξης(100,102,104). Παρόλα αυτά δεν έχει γίνει ακόμα κατανοητό και σαφές αν η ίδια η νόσος και η επίδρασή της στο ανοσοποιητικό σύστημα ή η λαμβάνουσα θεραπεία οδηγεί στην προδιάθεση για λοίμωξη.

4.1.5 Προεγχειρητική Αναιμία

Η προεγχειρητική αναιμία ορίζεται ως επίπεδα αιμοσφαιρίνης κάτω των 12g/dl στις γυναίκες και των 13g/dl στους άντρες, και μπορεί να ανευρίσκεται στο 15-33% των ασθενών που υποβάλλονται σε ολική αρthroπλαστική(105). Σε πολυπαραγοντικές μελέτες η προεγχειρητική αναιμία έχει αναδειχθεί ως ανεξάρτητος παράγοντας πρόκλησης λοίμωξης(105). Πιθανώς υπάρχει ευθεία συσχέτιση μεταξύ χαμηλής προεγχειρητικής αιμοσφαιρίνης και μετεγχειρητικής μετάγγισης αίματος, η οποία και αυξάνει τον κίνδυνο περιπροθετικής λοίμωξης(106).

4.1.6. Κάπνισμα

Το κάπνισμα έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μετεγχειρητικής νοσηρότητας και θνητότητας(107). Η οδός με την οποία το κάπνισμα επηρεάζει τους ασθενείς που υποβάλλονται σε ολική αρthroπλαστική είναι πιθανώς μέσω παρεμπόδισης

της διαδικασίας ενσωμάτωσης των προθέσεων(108,109), ή λόγω πρόκλησης αγγειοσυστολής και σχηματισμού θρόμβων(110). Το κάπνισμα στην περιεγχειρητική περίοδο μίας ολικής αρθροπλαστικής αυξάνει τον κίνδυνο χειρουργικής λοίμωξης, και οι καπνιστές έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για λοίμωξη ή άλλη επιπλοκή του τραύματος από τους μη καπνιστές ή τους πρώην καπνιστές(111–113).

4.1.7 Καρδιαγγειακές Παθήσεις

Η βιβλιογραφία είναι αρκετά σαφής στο ρόλο των καρδιαγγειακών παθήσεων στην πρόκληση λοίμωξης. Η καρδιακή ανεπάρκεια, η περιφερική αγγειακή νόσος, η βαλβιδοπάθεια, έχουν όλες συσχετιστεί με αυξημένη προδιάθεση στη πρόκληση περιπροθετικής λοίμωξης(100). Η κολπική μαρμαρυγή και το έμφραγμα του μυοκαρδίου έχουν επίσης αποδειχθεί επιβαρυντικοί παράγοντες για την πρόκληση λοίμωξης(3,114). Πιστεύεται, βάσει των μελετών αυτών, ότι ο κύριος λόγος της συσχέτισης αυτής είναι η επιθετική αντιπηκτική αγωγή που λαμβάνουν οι συγκεκριμένοι ασθενείς.

4.1.8 Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια

Σημαντικός αριθμός ασθενών που πάσχουν από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια αναπτύσσουν εκφυλιστική αρθροπάθεια και πολλοί θα χρειαστούν τελικά ολική αρθροπλαστική λόγω οστεοαρθρίτιδας, οστεονέκρωσης ή κατάγματος του αυχένα του μηριαίου(115,116). Στην πραγματικότητα, αυτοί οι ασθενείς είναι 5 με 6 φορές πιθανότερο να χρειαστούν ολική αρθροπλαστική σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό(117,118). Αξιοπρόσεκτο είναι το γεγονός ότι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιάλυση παρουσιάζουν διπλάσιο κίνδυνο για λοίμωξη και υψηλότερα ποσοστά

θνητότητας απ' ότι οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς, παρά την ανοσοκαταστολή των τελευταίων(117). Σε συνέχεια αυτού, η επίπτωση της περιπροθετικής λοίμωξης βρέθηκε να είναι 22% σε αιμοκαθερώμενους ασθενείς και 8% σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού(119).

4.1.9 Κατανάλωση Αλκοόλ

Η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ οδηγεί σε αύξηση των επιπλοκών μετά από ολική αρθροπλαστική, με προεξέχοντα τα περιστατικά σημαντικής αιμορραγίας και λοίμωξης(120,121).

4.1.10 Κατάθλιψη

Η κατάθλιψη έχει αναγνωρισθεί ως ανεξάρτητος παράγοντας πρόκλησης περιπροθετικής λοίμωξης(100). Το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο πίσω από τη συσχέτιση αυτή πιθανώς περιλαμβάνει τη σύνδεση της κατάθλιψης με κακή θρέψη και ανάγκη για μετάγγιση τα οποία όπως είδαμε παραπάνω προδιαθέτουν σε λοίμωξη(100,122). Επιπρόσθετα, η κατάθλιψη έχει άμεση επίπτωση στο ανοσοποιητικό σύστημα, κάνοντας τον ασθενή πιο ευαίσθητο σε λοίμωξη(12).

4.1.11 Ενεργός Δερματική Λοίμωξη

Η παρουσία ουλών, λεμφοιδήματος ή λύσης συνέχειας του δέρματος θα πρέπει να αξιολογούνται. Πιο συγκεκριμένα η παρουσία κυτταρίτιδας ή ενεργών ελκών αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την πρόκληση λοίμωξης, και αντενδείκνυται η τοποθέτηση πρόθεσης μέχρις υποχώρησης των βλαβών(123).

4.2 Παράγοντες σχετιζόμενοι με το χειρουργείο και το χειρουργικό περιβάλλον

4.2.1 Είδος Αναισθησίας

Με την εξέλιξη της αναισθησίας και των μεθόδων νευρικού αποκλεισμού, τέθηκε το ερώτημα αν υπάρχει υπεροχή κάποιας εκ των χρησιμοποιούμενων μεθόδων. Έτσι, η γενική αναισθησία έχει “κατηγορηθεί” για μεγαλύτερο αριθμό επιπλοκών και λοιμώξεων του χειρουργικού τραύματος σε σχέση με την περιοχική αναισθησία(124,125). Επιπρόσθετα, σε μία συστηματική μελέτη προτείνεται ότι η εφαρμογή περιοχικής αναισθησίας μειώνει τον κίνδυνο μετεγχειρητικής λοίμωξης έπειτα από ολική αρθροπλαστική(126).

4.2.2 Αριθμός και κίνηση των ατόμων στη χειρουργική αίθουσα

Ο αριθμός των ατόμων και η κίνησή τους κατά τη διάρκεια του χειρουργείου επηρεάζουν τη ροή και την ποιότητα του αέρα στην αίθουσα(3,127). Ο Ritter και οι συνεργάτες του βρήκαν ότι το βακτηριακό φορτίο είναι 34 φορές μεγαλύτερο όταν είναι παρόντες 5 ή περισσότεροι σε μια αίθουσα σε σχέση με το όταν αυτή είναι άδεια(128). Επίσης, το συνεχές άνοιγμα των πορτών οδηγεί στη κακή λειτουργία των μηχανισμών αερισμού και αντισηψίας και στην αύξηση των παρόντων μικροοργανισμών(129,130). Η αυξημένη αυτή κίνηση οδηγεί σε αύξηση του μικροβιακού φορτίου και κατ’επέκταση σε αυξημένο κίνδυνο για λοίμωξη(131–133).

4.2.3 Συχνότητα αλλαγής χειρουργικών γαντιών

Η χρήση διπλών γαντιών χρησιμοποιείται ευρέως σε μια προσπάθεια για μείωση της επιμόλυνσης του χειρουργικού πεδίου. Κατά τη διενέργεια μακρών σε διάρκεια

επεμβάσεων ο αποικισμός των γαντιών είναι αναπόφευκτος(134). Κατά τις αρθροπλαστικές τα γάντια αποικίζονται από μικροοργανισμούς σε ένα ποσοστό που φτάνει έως 30%(135–137). Συμπερασματικά, η μη αλλαγή γαντιών σε επεμβάσεις μακράς διάρκειας αυξάνει τον κίνδυνο επιμόλυνσης του χειρουργικού πεδίου(138).

4.2.4 Αυξημένος χειρουργικός χρόνος

Πληθώρα έγκριτων μελετών καταδεικνύουν τη σχέση μακράς διάρκειας ενός χειρουργείου και λοίμωξης. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση 99.444 ασθενών βρέθηκε ότι χειρουργικός χρόνος περισσότερο από 120 λεπτά αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα για αποτυχία-λοίμωξη του τραύματος και επιπλοκές γενικότερα(139). Επίσης μία μεταανάλυση κατέδειξε ότι ο παρατεταμένος χειρουργικός χρόνος αυξάνει τον κίνδυνο για χειρουργική λοίμωξη, μετά από ολική αρθροπλαστική γόνατος ή ισχίου(140).

4.2.5 Μετάγγιση

Παρά τη μείωση της ανάγκης για μεταγγίσεις τα τελευταία χρόνια με την υιοθέτηση νέων τεχνικών, όπως η χρήση τρανεξαμικού οξέος(141), αυτές παραμένουν μια σημαντική παράμετρος στην επιτυχημένη έκβαση των αρθροπλαστικών. Οι μεταγγίσεις αίματος είναι πλέον τεκμηριωμένο ότι αυξάνουν τον κίνδυνο για περιπροθετική λοίμωξη μετά από αρθροπλαστική, συγκρινόμενες με μη μετάγγιση ή χρήση συσκευών διατήρησης του αίματος του ασθενούς(142–145). Επακόλουθα, έγκειται στο θεράποντα ιατρό να σταθμίσει τα οφέλη και τον κίνδυνο για τη χορήγηση αίματος στον ασθενή.

4.3 Απώτεροι μετεγχειρητικοί παράγοντες

4.3.1 Οδοντιατρικές επεμβάσεις

Εδώ και πολλά χρόνια οι οδοντιατρικές επεμβάσεις θεωρούνται από πολλούς «επικίνδυνες» σε ασθενείς που έχουν ολική αρθροπλαστική(146). Έχει εκφραστεί η ανησυχία ότι κατά τις οδοντιατρικές επεμβάσεις μπορεί να παραχθεί βακτηριαιμία η οποία θα έχει σαν επακόλουθο αιματογενή περιπροθετική λοίμωξη(147). Παρόλα αυτά η βιβλιογραφία δεν είναι απόλυτα συνεπής στο αν πράγματι οι οδοντιατρικές επεμβάσεις αυξάνουν τον κίνδυνο για περιπροθετική λοίμωξη. Τα δημοσιευμένα συμπεράσματα είναι διφορούμενα, με νεώτερες πάντως μελέτες να είναι περισσότερο αρνητικές ως προς τη συσχέτιση οδοντιατρικών επεμβάσεων και περιπροθετικής λοίμωξης(148–150).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η κλινική εικόνα των ασθενών μπορεί να ποικίλει από παρουσία ήπιων, μη ειδικών συμπτωμάτων, έως εικόνα οξέος πάσχοντος. Τα συμπτώματα γενικά περιλαμβάνουν άλγος, οίδημα, ερυθρότητα, θερμότητα, πυρετό, διαβροχή τραύματος, ή ύπαρξη συριγγίου(52,151). Οξύς έντονος πόνος, με οίδημα, ερυθρότητα και πιθανώς ροή υγρού από το τραύμα αποτελεί ισχυρή ένδειξη ύπαρξης λοίμωξης. Επίσης, συνεχής πόνος με παρουσία ευαισθησίας και δυσκαμψίας μπορεί επίσης να υποκρύπτει λοίμωξη. Οι διαφορετικές εκφάνσεις της εικόνας των περιπροθετικών λοιμώξεων εξαρτώνται μεταξύ άλλων από την λοιμογόνο δράση του μικροοργανισμού, την ανοσιακή κατάσταση του ασθενούς και την κατάσταση της πάσχουσας άρθρωσης(152).

Οι απώτερες- καθυστερημένες λοιμώξεις έχουν συνήθως απότομη και βαρεία επιδείνωση της κλινικής εικόνας και είναι συνήθως αιματογενείς. Υπολογίζεται ότι οι αιματογενείς λοιμώξεις αποτελούν το 1/3 του συνόλου των περιπροθετικών λοιμώξεων(153). Θα πρέπει να δίνεται πάντα ιδιαίτερη προσοχή σε περιπτώσεις παρατεινόμενων συμπτωμάτων όπως π.χ. πυρετού ή σε περιπτώσεις εμμένουσας λοίμωξης ώστε να αποφευχθεί η αιματογενής διασπορά της(66). Ιδιαίτερα σε ασθενείς ελεύθερους συμπτωμάτων, η αιφνίδια έναρξη συμπτωμάτων ύποπτων για λοίμωξη θα πρέπει να θέτει την υποψία αιματογενούς λοίμωξης.

Εικόνα 1. Κλινική εικόνα ασθενούς με διάσπαση τραύματος

Πηγή: Ορθοπαιδική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας



Εικόνα 2. Κλινική εικόνα ασθενούς με εκροή εκ του τραύματος

Πηγή: Ορθοπαιδική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η έγκαιρη και ακριβής διάγνωση είναι υψίστης σημασίας για την σωστή αντιμετώπιση της λοίμωξης. Η διάγνωση της περιπροθετικής λοίμωξης αποτελεί θέμα συζήτησης και αντιπαράθεσης με τον πιο κοινά αποδεκτό όρο να αποτελεί αυτόν που προτάθηκε κατά το 2ο ICM, οποίος και παρατίθεται στο κεφάλαιο των ορισμών.

Η ενδελεχής κλινική εκτίμηση είναι αυτή που θέτει πάντα στην αρχή την υπόνοια της λοίμωξης. Δεδομένου ότι δεν υπάρχει κάποια μεμονωμένη εξέταση που να τεκμηριώνει τη διάγνωση της λοίμωξης πλην ίσως της παρουσίας συριγγίου, μια σειρά εξετάσεων θα πρέπει να πραγματοποιηθεί. Οποιαδήποτε επώδυνη ολική αρθροπλαστική θα πρέπει να θέτει την υπόνοια της λοίμωξης μέχρι αποδείξεως του εναντίου. Ελέγχεται πάντα το τραύμα για την παρουσία ερυθρότητας ή εκροής.

6.1 Εργαστηριακός Έλεγχος

Διάφοροι δείκτες ορού έχουν προταθεί και χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς για τη διάγνωση της περιπροθετικής λοίμωξης. Οι κύριες εργαστηριακές εξετάσεις περιλαμβάνουν εξετάσεις αίματος με τους δείκτες λοίμωξης WBC (αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων), TKE και CRP(154–156), οι οποίοι αποτελούν δείκτες αξιολόγησης της λοίμωξης. Αυτοί οι δείκτες αποτελούν μία πρώτη γραμμή αξιολόγησης του ασθενούς με ποικίλη ευαισθησία και ειδικότητα. Προτεινόμενα όρια είναι αυτά των 1mg/dl για τη CRP και 30mm/hr για την TKE. Σε μεταανάλυση βρέθηκε ότι για την TKE η ευαισθησία είναι 86% και η ειδικότητα 72.3% ενώ για την CRP 86.9% και 78.6% αντίστοιχα(157).

Βέβαια υπάρχουν και περιορισμοί στη χρήση των παραπάνω δεικτών. Μεταξύ άλλων, αυτοί επηρεάζονται και από την προηγούμενη παρουσία φλεγμονωδών παθήσεων, όπως π.χ. ρευματοειδούς αρθρίτιδας, ενώ αυξάνονται και κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο(158–160). Επίσης, σε περιπτώσεις που η περιπροθετική λοίμωξη προκαλείται από μικροοργανισμούς μακράς επώασης και χαμηλής λοιμογόνου δράσης όπως ο *C.acnes* ή κοαγκουλάση-αρνητικοί σταφυλόκοκκοι, οι δείκτες μπορεί να παραμένουν χαμηλοί(161,162).

Όσον αφορά τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, αυτός χρησιμοποιείται ευρέως ως αρχικός δείκτης ελέγχου-διάγνωσης της λοίμωξης. Η ευαισθησία και η ειδικότητα του έχει βρεθεί να είναι 45% και 87% αντίστοιχα, μειώνοντας αρκετά την αξιοπιστία του σχετικά με τη χρήση του στη διάγνωση περιπροθετικών λοιμώξεων(163).

Η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) είναι μία φλεγμονώδη κυτοκίνη η παραγόμενη από μακροφάγα και μονοκύτταρα ως απάντηση στη λοίμωξη ή σε φλεγμονή. Σε αναθεωρήσεις που αποδείχτηκαν σηπτικές η IL-6 βρέθηκε σημαντικά πιο αυξημένη από τις άσηπτες(164). Η IL-6 έχει το πλεονέκτημα ότι υποστρέφει σε χαμηλά-κανονικά επίπεδα σύντομα μετά το χειρουργικό στρες ή την ύφεση της λοίμωξης(165). Ως εκ τούτου, μπορεί να φανεί χρήσιμη στην παρακολούθηση της ύφεσης της λοίμωξης. Δυστυχώς όμως, έχει παράλληλα το μειονέκτημα ότι μπορεί να παρουσιάσει αύξηση των επιπέδων της σε περιπτώσεις φθοράς του πολυαιθυλενίου και όχι λοίμωξης(166). Σε πρόσφατη μεταανάλυση η ευαισθησία και ειδικότητα της IL-6 στον ορό βρέθηκαν 72% και 89% αντίστοιχα(167), μη μπορώντας να τη στοιχειοθετήσουν ως αναπόσπαστο εργαλείο στη διάγνωση των περιπροθετικών λοιμώξεων.

Η προκαλσιτονίνη (PCT) είναι πρωτεΐνη με 116 αμινοξέα με συγκέντρωση ιδιαίτερα χαμηλή σε δείγμα ορού υγιών ανθρώπων χωρίς λοίμωξη. Στις βακτηριακές λοιμώξεις τα επίπεδα αυτά αυξάνονται σημαντικά καθιστώντας την PCT ως ένα χρήσιμο εργαλείο στην ανίχνευση συστηματικής λοίμωξης(168). Η ευαισθησία και η ειδικότητα της για την περιπροθετική λοίμωξη είναι 58% και 95%, μειώνοντας την αξιοπιστία της στη διάγνωση των λοιμώξεων αυτών.

Πρόσφατα, προτάθηκε ένας νέος δείκτης ο οποίος φαίνεται να είναι χρήσιμος στη διάγνωση των περιπροθετικών λοιμώξεων, τα D-dimmers, τα οποία αποτελούν προϊόν αποδόμησης της φιβρίνης και χρησιμοποιούνται ευρέως για τη διάγνωση της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης. Η μεγαλύτερη μελέτη πάνω σ αυτό έχει δημοσιεύσει ιδιαίτερα θετικά υποσχόμενα χαρακτηριστικά, με 89% ευαισθησία και 93% ειδικότητα(169), αλλά περισσότερες μελέτες απαιτούνται για να τεκμηριωθεί η διαγνωστική τους αξία.

6.2. Παρακέντηση και Βιοδείκτες Αρθρικού Υγρού

Ένα από τα κυριότερα μέσα στη διάγνωση της περιπροθετικής λοίμωξης είναι η παρακέντηση της πάσχουσας άρθρωσης. Η καλλιέργεια βακτηρίου στο αρθρικό υγρό είναι από τις σημαντικότερες ενδείξεις που θα οδηγήσουν κάποιον ασθενή στο χειρουργείο για αντιμετώπιση. Εκτός της καλλιέργειας του αρθρικού υγρού, εξετάζονται επίσης στο αρθρικό υγρό, ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων και ο τύπος τους και η λευκοκυτταρική εστεράση(170–173). Ενώ ιδιαίτερη σημασία δίνεται στην καλλιέργεια μικροοργανισμού από το υγρό της παρακέντησης δε θα πρέπει να λησμονείται η σημασία των υπολοίπων δεικτών. Άλλωστε, το ποσοστό των ουδετερόφιλων δεν επηρεάζεται από τη λήψη αντιβιοτικής αγωγής όπως κυρίως επηρεάζονται οι καλλιέργειες(172). Επίσης,

πρόσφατες μεταanalύσεις δείχνουν ότι ο αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων στο αρθρικό υγρό έχει ευαισθησία της τάξης του 90% (C.I 95%, 87.2-92.2%) και ειδικότητα 89.8% (C.I. 95%, 81.4-94.7%), αν και ετερογένεια υπάρχει μεταξύ των προτεινόμενων ορίων(174,175). Σύμφωνα με τις οδηγίες της AAOS(176) (Αμερικανική Εταιρία Ορθοπαιδικών) ως κατώτερο όριο έχει οριστεί το 1700 WBC/mm³ ενώ στο 2ο ICM(177) (Διεθνές Συνέδριο για τις μυοσκελετικές λοιμώξεις) προτάθηκε το 3000 WBC/mm³.

Διάφοροι βιοδείκτες έχουν χρησιμοποιηθεί και προταθεί ως ενδεικτικοί περιπροθετικής λοίμωξης. Μεταξύ αυτών στους διάφορους προτεινόμενους ορισμούς έχουν συμπεριληφθεί η TKE και CRP του αρθρικού υγρού, η λευκοκυτταρική εστεράση και η a-defensin(38,178). Η λευκοκυτταρική εστεράση και η a-defensin φαίνεται να έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα στη διάγνωση των περιπροθετικών λοιμώξεων από τους απλούς δείκτες λοίμωξης(179).

6.3 Διεγχειρητικές καλλιέργειες

Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός πως σε πολλές περιπτώσεις περιπροθετικής λοίμωξης είναι αδύνατη η αναγνώριση του υπεύθυνου παθογόνου μικροοργανισμού προ του χειρουργείου, οι διεγχειρητικές καλλιέργειες παίζουν τεράστιο ρόλο στην διαχείριση και αντιμετώπιση της λοίμωξης. Εκτός του ότι θέτουν τη διάγνωση της λοίμωξης, επιτρέπουν παράλληλα και την επιλογή του κατάλληλου αντιβιοτικού για την αντιμετώπιση της λοίμωξης. Η γνώση του υπευθύνου βακτηρίου είναι υψίστης σημασίας γιατί σε ενδεχόμενη μη γνώση του οδηγούμαστε σε πολυδάπανες, πιθανώς τοξικές και σε πολλές περιπτώσεις αποτυχημένες προσπάθειες θεραπείας της λοίμωξης(180).

Η βέλτιστη τεχνική λήψης διεγχειρητικών καλλιιεργειών θα πρέπει να περιλαμβάνει δείγματα ιστών, δείγμα αρθρικού υγρού και δείγμα από τα μέρη των προθέσεων. Η τεχνική θα πρέπει να διασφαλίζει τη χρήση διαφορετικών άσηπτων χειρουργικών εργαλείων σε κάθε δείγμα ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος επιμόλυνσης(181). Όσον αφορά τον αριθμό των δειγμάτων διάφορες μελέτες προτείνουν να λαμβάνονται 3-5 δείγματα, με έναν αριθμό 4 δειγμάτων να θεωρείται απαραίτητος αλλά και επαρκής για την ανίχνευση των μικροοργανισμών(182,183).

6.4 PCR (Polymerase Chain Reaction)

Η ικανότητα της PCR να ανιχνεύει βακτηριακά νουκλεϊκά οξέα σε προθετικές λοιμώξεις την καθιστά ένα σημαντικό εργαλείο στις περιπτώσεις αρνητικών καλλιιεργειών(184). Η ευαισθησία της PCR στην ανίχνευση βακτηρίων καθώς και στην αναγνώριση των πολυμικροβιακών λοιμώξεων είναι μεγαλύτερη από τις συμβατικές καλλιέργειες(185,186). Αποδείχθηκε ότι είναι ικανή να ανιχνεύσει ακόμα και τον ελάχιστο αριθμό των 590 CFU του *s.aureus*(184), καθώς και να ανιχνεύει γονίδια υπεύθυνα για τον σχηματισμό βιομεμβράνης και αντίστασης στην μεθικιλίνη(184,187). Εντούτοις, πρόσφατες μελέτες θέτουν σε αμφισβήτηση την υπεροχή της PCR τόσο ως προς τις συμβατικές καλλιέργειες όσο και ως προς νέες χρησιμοποιούμενες μεθόδους(188,189).

6.5 Sonication

Η χρήση του sonication στη διάσπαση των βιομεμβρανών στις μολυσμένες προθέσεις φαίνεται να αυξάνει την ευαισθησία των καλλιιεργειών και της PCR για

διάγνωση. Οι καλλιέργειες μετά από sonication φαίνεται να έχουν αυξημένη ευαισθησία (77%) σε σχέση με τις συμβατικές (55.7%) στην ανάπτυξη μικροοργανισμών σε σηπτικές και άσηπτες αναθεωρήσεις(190). Σε πρόσφατη μεταανάλυση διαπιστώθηκε ότι ο συνδυασμός PCR και sonication είχε ικανοποιητικά αποτελέσματα διαγνωστικής αξίας με 75% ευαισθησία και 96% ειδικότητα(191).

6.6 Next Generation Sequencing (NGS)

Η χρήση του NGS αποτελεί ένα από τα πιο πρόσφατα μέσα στη διάθεσή μας στη διάγνωση λοιμώξεων με αρνητικές καλλιέργειες. Σε μια προοπτική μελέτη η χρήση NGS οδήγησε στην αναγνώριση 25 εκ των 28 περιπτώσεων ασθενών με περιπροθετική λοίμωξη βάση των MSIS κριτηρίων, ενώ οι καλλιέργειες μόλις στις 17 εξ αυτών(192). Η χρήση του επεκτείνεται και στην ανάλυση του αρθρικού υγρού, ανιχνεύοντας λοιμώξεις με αρνητικές καλλιέργειες, με τον κίνδυνο βέβαια της ανάδειξης ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων(193).

6.7 Απεικονιστικός έλεγχος

Η απεικόνιση των αρθρώσεων συνήθως μας δίνει έμμεσα στοιχεία, ειδικά σε αρχικά στάδια, σχετικά με την ύπαρξη και την επέκταση της λοίμωξης. Μας πληροφορεί για το εύρος της λοίμωξης και τη συμμετοχή των μαλακών μορίων, την έκταση πιθανής προσβολής του οστού καθώς και ενδεχόμενη οστεόλυση γύρω από τις προθέσεις. Ακτινολογικά ευρήματα που μπορούν να θέσουν την υποψία λοίμωξης είναι η παρουσία οστεόλυσης, η χαλάρωση των αρθρώσεων, η έκτοπη οστεοποίηση και το οίδημα των ιστών πέριξ των προθέσεων.

6.7.1 Απλές Ακτινογραφίες

Όσον αφορά τον απεικονιστικό έλεγχο, οι απλές ακτινογραφίες δεν είναι συνήθως κατατοπιστικές, ειδικά σε αρχικά στάδια, παρά μόνο σε απώτερα, όπου είναι πιθανώς εμφανής η οστεόλυση λόγω της σηπτικής χαλάρωσης του εμφυτεύματος. Συνήθως παραγγέλλονται ως αρχικό μέσο αξιολόγησης του ασθενούς και ως μέσο αποκλεισμού άλλου αιτίου των συμπτωμάτων, όπως εξάρθρημα, ή περιπροθετικό κάταγμα. Οι απλές ακτινογραφίες δύνανται να αναδείξουν σημάδια καταστροφής του οστού και οστεόλυσης γύρω από την πρόθεση καθώς και οίδημα μαλακών μορίων(194). Βέβαια, τέτοια ευρήματα δεν είναι ειδικά για τις περιπροθετικές λοιμώξεις, και συναντώνται μόνο σε βαρείες ή παραμελημένες περιπτώσεις και όχι σε αρχικά στάδια.

Εικόνα 3. Ακτινογραφία ολικής αρthroπλαστικής γόνατος 2 χρόνια μετά το χειρουργείο με παρουσία οστεόλυσης στο έξω διαμέρισμα της κνήμης

Πηγή: Ορθοπαιδική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας



6.7.2 Υπερηχογράφημα

Η χρήση υπερήχου δε βοηθάει ιδιαίτερα, παρά μόνο στην εκτίμηση της πιθανής ενδαρθρικής συλλογής και ως βοηθητικό μέσο για την διαγνωστική παρακέντηση κυρίως του ισχίου(195).

6.7.3 Αξονική Τομογραφία (CT)

Είναι ευρέως γνωστό ότι η αξονική τομογραφία είναι άριστη στο να αξιολογεί τις οστικές δομές αλλά δύναται και να αξιολογήσει τα μαλακά μόρια. Έτσι μπορεί να παρέχει ακτινολογικές πληροφορίες όσον αφορά την κατάσταση των οστών και των περιβαλλόντων μαλακών μορίων μιας άρθρωσης, αλλά χωρίς τα ευρήματα αυτά να είναι ειδικά για λοίμωξη. Επιπλέον, η αξονική αρthroγραφία ίσως μπορεί να παρέχει πληροφορίες, σχετικά με οστικές διαβρώσεις, την ύπαρξη συριγγίων ή εξωαρθρικές επεκτάσεις πιθανής λοίμωξης(196).

6.7.4 Μαγνητική τομογραφία (MRI)

Η μαγνητική τομογραφία μπορεί να διαγνώσει κοιλότητες και συρίγγια, αλλαγές στο μυελό των οστών, καθώς και καταστάσεις ενδεικτικές εξάπλωσης της περιπροθετικής λοίμωξης, όπως οίδημα ή συλλογή υγρού. Ίσως έχει τη μεγαλύτερη ειδικότητα μεταξύ των ακτινολογικών μεθόδων στη διάγνωση της περιπροθετικής λοίμωξης του ισχίου χάρη στην ικανότητά της να ξεχωρίζει μεταξύ των διαφόρων τύπων συλλογών (αιμάτωμα, πύον)(197). Παλιότερα υπήρξε έντονο πρόβλημα στη χρήση της λόγω της παρουσίας παρασίτων στην εικόνα από τις προθέσεις. Όμως η χρήση νέων λογισμικών όπως το MARS (metal artifact reduction sequences) έχει υπερκεράσει αυτό το πρόβλημα και οδηγεί σε καλύτερη ανάγνωση των εικόνων(198). Εντούτοις, η μαγνητική τομογραφία σπάνια χρησιμοποιείται αποκλειστικά για τη διάγνωση των περιπροθετικών λοιμώξεων.

6.7.5 Πυρηνική Ιατρική

Διάφορες τεχνικές και μέσα της πυρηνικής ιατρικής έχουν χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς για τη διάγνωση λοιμώξεων του μυοσκελετικού συστήματος(199). Τα ραδιοσημασμένα ερυθρά αιμοσφαίρια φαίνεται να εμφανίζουν υψηλή διαγνωστική αξία ως προς τον λόγο θετικών/αρνητικών αποτελεσμάτων(200). Τα ραδιοσημασμένα λευκοκύτταρα και η εξέταση SPECT/CT χρησιμοποιούνται για την διαφοροποίηση σηπτικών και άσηπτων χαλαρώσεων(200).

Το σπινθηρογράφημα οστών τριών φάσεων χρησιμοποιείται ευρέως ως τεχνική απεικόνισης στη διάγνωση περιπροθετικών λοιμώξεων. Κατά την εξέταση μετράται η ένταση πρόσληψης ενός ραδιοφαρμάκου σε τρία διαφορετικά χρονικά στάδια που

αντιστοιχούν στη ροή του αίματος, με την ανάληψη του ραδιοφαρμάκου στην περιοχή της πρόθεσης να υποδηλώνει πιθανή παρουσία λοίμωξης. Παρόλα αυτά έχει χαμηλή ειδικότητα και ευαισθησία σε ασθενείς με πιθανή περιπροθετική λοίμωξη, και ιδιαίτερα όταν δε χρησιμοποιείται τσιμέντο και στα πρώτα χρόνια μετά την αρθροπλαστική(201).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΒΑΚΤΗΡΙΟΛΟΓΙΑ

Η πλειονότητα των περιπροθετικών λοιμώξεων έχουν ως λοιμογόνο αίτιο Gram θετικούς κόκκους με τον *S.aureus* και τους *Coagulase negative Staphylococci* να καλύπτουν περίπου το 60% των περιπτώσεων, με τους στρεπτόκοκκους και τους εντερόκοκκους να καλύπτουν περίπου το 10%(152). Μεταξύ των μυκητιασικών λοιμώξεων επικρατεί κυρίως ο *Candida Albicans*. Οι Gram αρνητικοί κόκκοι ευθύνονται για λιγότερο από το 10% των περιπτώσεων, ενώ αξιομνημόνευτο, και με αρκετά άσχημη πρόγνωση στην πορεία των ασθενών είναι το ποσοστό των αρνητικών καλλιιεργειών που μπορεί να φτάσει έως και 34%(202–204).

Οι άμεσες μετεγχειρητικές λοιμώξεις προκαλούνται συνήθως από έντονα λοιμογόνους μικροοργανισμούς, όπως ο *S.aureus*. Οι μη εύκολα αναγνωρίσιμες - "σιωπηρές" λοιμώξεις συνήθως προκαλούνται από λιγότερο λοιμογόνους μικροοργανισμούς όπως ο *C.acnes*(45,205). Φαίνεται επίσης να υπάρχει διαφορά κατανομής των μικροοργανισμών ανάλογα με την πάσχουσα άρθρωση. Έτσι στην άρθρωση του γόνατος υπερισχύουν κυρίως οι *S.aureus* και οι *Coagulase negative Staphylococci*, ενώ στο ισχίο η συχνότητα του *S.aureus* είναι μικρότερη(152). Επίσης, η άρθρωση του ισχίου επιπλέκεται συχνότερα από αυτή του γόνατος με λοίμωξη από *C.acnes*, το οποίο είναι γνωστό ότι είναι το κυρίαρχο παθογόνο στις λοιμώξεις του ώμου(206).

7.1 *S.aureus*

Αποτελεί ίσως το σημαντικότερο παθογόνο βακτήριο στις περιπροθετικές λοιμώξεις λόγω της συχνότητας του και της λοιμογόνου δράσης του. Αποτελεί αίτιο άμεσης πρόκλησης λοίμωξης αλλά και συχνό αίτιο νοσοκομειακών και αιματογενών

λοιμώξεων που μπορεί να οδηγήσουν δευτερογενώς σε περιπροθετική λοίμωξη(207,208). Έχει βρεθεί ότι ασθενείς με *S.aureus* χαρακτηρίζονται από σημαντική νοσηρότητα, προεξάρχοντος του διαβήτη, και στη συνέχεια της ρευματοειδούς αρθρίτιδας(209,210).

7.2 Coagulase negative Staphylococci

Αποτελείται από διάφορα είδη, μερικά εκ των οποίων αποτελούν τμήμα του ανθρώπινου μικροβιώματος στο δέρμα. Μπορούν να προκαλέσουν περιπροθετική λοίμωξη σε ποικίλα στάδια μετά την αρthroπλαστική. Τα διαφορετικά είδη που περιλαμβάνει, έχουν σαν αποτέλεσμα μεγάλη ετερογένεια στην εκδήλωση των κλινικών συμπτωμάτων. Αποτελεί το δεύτερο σε συχνότητα αίτιο των άμεσων μετεγχειρητικών λοιμώξεων, αλλά και ιδιαίτερα συχνό αίτιο αψώτερων μετεγχειρητικών λοιμώξεων με μόνη εκδήλωση το χρόνιο πόνο(152). Το βακτήριο της ομάδας αυτής που βρίσκεται να επωάζεται πιο συχνά στις περιπροθετικές λοιμώξεις είναι ο *Staphylococcus Epidermidis*(211), χάρη στην ευχέρεια του να προσκολλάται στις προθέσεις και να δημιουργεί biofilm(212). Ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό των λοιμώξεων από κοαγκουλάση αρνητικούς σταφυλόκοκκους είναι η ανθεκτικότητα τους απέναντι στην οξακιλλίνη.

7.3 Streptococcus species

Ευθύνονται για λιγότερο από το 10% των περιπροθετικών λοιμώξεων. Οι κύρια ενοχοποιούμενοι μικροοργανισμοί είναι οι β-αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι, που περιλαμβάνουν τις ομάδες Lancefield A, B, C και G(213–216). Ο *streptococcus pneumoniae* και οι *streptococci viridans*, που συνήθως επιπλέκουν ενδοσκοπήσεις, δεν έχουν υψηλή επίπτωση στις περιπροθετικές λοιμώξεις(213,217). Οι προκαλούμενες από στρεπτόκοκκο λοιμώξεις είναι συνήθως οξείες, με εκδήλωση πυρετού και συστηματικών

εκδηλώσεων(218). Οι στρεπτόκοκκοι της ομάδας B προκαλούν συνήθως αιματογενείς λοιμώξεις σε ασθενείς ανοσολογικά επηρεασμένους, με κύρια αιτία λοίμωξης το δέρμα, το ουρογεννητικό ή το γαστρεντερικό σύστημα(214,218). Τέλος, οι στρεπτόκοκκοι της ομάδας D επιπλέκουν συνήθως ασθενείς με ολικές αρθροπλαστικές που εμφανίζουν κυτταρίτιδα δέρματος(219).

7.4 Enterococcus species

Αποτελούν γενικά σπάνια αιτία πρόκλησης περιπροθετικής λοίμωξης. Παρόλα αυτά η κλινική τους σημασία έγκειται στο γεγονός ότι ανευρίσκονται στο 10-15% των ασθενών με άμεση μετεγχειρητική πολυμικροβιακή λοίμωξη(220).

7.5 Gram αρνητικοί μικροοργανισμοί

Ανευρίσκονται συχνότερα σε άμεσες μετεγχειρητικές λοιμώξεις και σε πολυμικροβιακές λοιμώξεις(220,221). Το πιο συχνά απομονούμενο βακτήριο της κατηγορίας αυτής είναι η *E.coli* με την *Pseudomonas aeruginosa* να ακολουθεί(222,223). Είναι ενδιαφέρον ότι οι αρθροπλαστικές ισχίου επιπλέκονται συχνότερα από λοίμωξη με gram αρνητικούς μικροοργανισμούς, πιθανώς λόγω της εγγύτητας της άρθρωσης με το γαστρεντερικό σύστημα(222).

7.6 C.acnes (πρώην P.acnes)

Είναι ένας αναερόβιος, Gram θετικός βάκιλος, χαμηλής λοιμογόνου δράσης ο οποίος αποικίζει το ανθρώπινο δέρμα και τους σμηγματογόνους αδένες. Τις περισσότερες φορές προκαλεί λοίμωξη μέσω ενοφθαλμισμού κατά την διάρκεια της επέμβασης. Η ιδιαιτερότητα του έγκειται στην πρόκληση ήπιων μόνο συμπτωμάτων, και στη δυσκολία απομόνωσης του στις καλλιέργειες(206).

7.7 Μύκητες

Λιγότερο από το 1% των περιπροθετικών λοιμώξεων προκαλούνται από μύκητες, με την συντριπτική πλειοψηφία να αφορά είδη *Candida*(224). Επιπλέκουν συνηθέστερα αναθεωρήσεις αρθροπλαστικών(225), χωρίς να εμφανίζουν συστηματικές εκδηλώσεις, παρά μόνο ήπιο άλγος ή οίδημα(226). Ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς λόγω προηγούμενης λοίμωξης, λήψης ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων ή νόσηση από διαβήτη αποτελούν την ομάδα πληθυσμού με τον μεγαλύτερο κίνδυνο για επιπλοκή με λοίμωξη από μύκητα(226).

7.8 Πολυμικροβιακές Λοιμώξεις

Αποτελούν μία από τις πιο δύσκολες κατηγορίες προς αντιμετώπιση. Αντιπροσωπεύουν λιγότερο από το 20% των περιπροθετικών λοιμώξεων, με το ποσοστό τους όμως να φτάνει μέχρι και το 35% σε ορισμένες περιπτώσεις κατά την άμεση μετεγχειρητική λοίμωξη(11,220). Το πρότυπο του ασθενούς, στο οποίο θα πρέπει να υποψιάζεται ο θεράπων πολυμικροβιακή λοίμωξη είναι ένας ηλικιωμένος ασθενής με συννοσηρότητα και εμμένουσα διαβροχή τραύματος κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο(221,227).

7.9 Λοιμώξεις με αρνητικές καλλιέργειες

Παρατηρούνται στους ασθενείς οι οποίοι πληρούν τα υπόλοιπα κριτήρια για περιπροθετική λοίμωξη, χωρίς όμως να έχει επιτευχθεί καλλιέργεια του παθογόνου μικροοργανισμού στα δείγματα. Αποτελούν μια ιδιαίτερη πρόκληση για τον χειρουργό καθώς αποκλείει τη δυνατότητα στοχευμένης αντιμικροβιακής θεραπείας. Η συχνότητά τους κυμαίνεται από 5-35% βάσει των δημοσιευμένων μελετών(202,204). Η ετερογένεια αυτή πιθανώς οφείλεται στις διαφορετικές μεθόδους καλλιέργειας που εφαρμόζονται σε

διαφορετικές κλινικές και εργαστήρια. Η πιο συχνή αιτία μη αποτελεσματικής καλλιέργειας του παθογόνου μικροοργανισμού είναι η προηγούμενη, πολλές φορές ατεκμηρίωτη λήψη αντιβιοτικών(228).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΠΡΟΛΗΨΗ

Με την καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών, αιτιών και παθογένειας των περιπροθετικών λοιμώξεων, αναδύεται όλο και περισσότερο το θέμα της πρόληψης αυτών. Καθώς είναι γνωστό από τα αρχαία χρόνια το ρητό «κάλλιο του θεραπεύειν το προλαμβάνειν», πολλές μελέτες κατευθύνονται στο θέμα της σωστής πρόληψης που θα οδηγήσει στην ελαχιστοποίηση αυτής της δυνητικά καταστροφικής μετεγχειρητικής επιπλοκής.

Πολλοί διαφορετικοί παράγοντες που αφορούν τον ασθενή ή το περιβάλλον σχετίζονται με την εμφάνιση μετεγχειρητικής περιπροθετικής λοίμωξης. Όλοι αυτοί έχουν αναφερθεί αναλυτικά στο αντίστοιχο κεφάλαιο. Η αναγνώριση και η βελτιστοποίηση αυτών των παραγόντων προ του χειρουργείου, κατά τη διεγχειρητική περίοδο καθώς και στη παρακολούθηση της μετεγχειρητικής πορείας του ασθενούς είναι που θα οδηγήσει σε αποτελεσματικά μέτρα κατά των μετεγχειρητικών λοιμώξεων.

8.1: Προεγχειρητική Περίοδος

Όλες οι καταστάσεις οι οποίες δύνανται να βελτιωθούν-διορθωθούν προ του χειρουργείου θα πρέπει να αναγνωρίζονται και να γίνεται προσπάθεια αναστροφής τους. Η προεγχειρητική γενική κατάσταση του ασθενούς παίζει σημαντικό ρόλο στην πορεία του μετά το χειρουργείο. Η αναισθησιολογική κλίμακα ASA >2, ο μη ρυθμιζόμενος διαβήτης, και η ρευματοειδής αρθρίτιδα αυξάνουν τον κίνδυνο μετεγχειρητικής λοίμωξης(3,229–231). Ο διαβητικός ασθενής πρέπει να αξιολογείται προ του χειρουργείου και να συμβουλευτείται να ρυθμίσει τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος κάτω από 200mg/dl και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1C) κάτω από 7%,

ώστε να μην είναι σε αυξημένο κίνδυνο για μετεγχειρητική λοίμωξη(95,232). Επίσης, θα πρέπει να γίνεται προσπάθεια για έλεγχο του βάρους, μείωση ή διακοπή του καπνίσματος και διακοπή κατανάλωσης αλκοόλ(95). Επιπρόσθετα, οι συμπτωματικές μόνο ουρολοιμώξεις-βακτηραιμίες του ουροποιητικού πρέπει να θεραπεύονται προ της αρθροπλαστικής(3).

Η προεγχειρητική αναιμία είναι συχνή στους ασθενείς που υποβάλλονται σε ολική αρθροπλαστική (233), αποτελώντας μάλιστα ανεξάρτητο επιβαρυντικό παράγοντα για την ανάπτυξη λοίμωξης μετεγχειρητικά(86,105,234). Παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχουν καλά τεκμηριωμένες μελέτες που να αποδεικνύουν αν η ρύθμιση της προεγχειρητικής αναιμίας οδηγεί σε μείωση των περιπροθετικών λοιμώξεων, αποδεικνύεται ότι μειώνει τις μεταγγίσεις(235), οπότε προτείνεται η αναιμία να ρυθμίζεται προ του χειρουργείου.

Ο σχολαστικός καθαρισμός του δέρματος προεγχειρητικά και η προσπάθεια εξόντωσης των βακτηριακών αποικισμών είναι μεγίστης σημασίας. Προτείνεται λοιπόν σχολαστικός καθαρισμός και πλύσιμο ολόκληρου του σώματος και όχι μόνο της χειρουργικής περιοχής με κάποιο αντισηπτικό παράγοντα το προηγούμενο βράδυ του χειρουργείου για την μείωση του βακτηριακού φορτίου(40,236,237).

Η χορήγηση αντιβιοτικών άμεσα προεγχειρητικά έχει επιφέρει δραματική μείωση του αριθμού των λοιμώξεων(238–240). Από το 1970 ακόμα διαπιστώθηκε ότι η προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών δύναται να μειώσει θεαματικά το ποσοστό των μετεγχειρητικών λοιμώξεων(238). Η βέλτιστη συγκέντρωση του αντιβιοτικού επιτυγχάνεται εάν αυτό χορηγηθεί εντός μίας ώρας από την έναρξη του χειρουργείου(241).

8.2 Διεγχειρητική περίοδος

Ο επιμελής καθαρισμός της χειρουργικής περιοχής με κάποιον αντισηπτικό παράγοντα ή συνδυασμό αυτών ελαττώνει το μικροβιακό φορτίο του δέρματος στην περιοχή(242). Εξίσου επιμελής απαιτείται να είναι ο καθαρισμός των χεριών του ιατρικού και λοιπού προσωπικού που συμμετέχει στο χειρουργείο(242). Η προσκόλληση επιθεμάτων στο δέρμα προ της τομής πιστεύεται ότι μειώνει τον αποικισμό του χειρουργικού τραύματος από μικρόβια, αλλά δεν έχει στοιχειοθετηθεί σαφής δράση τους στη μείωση των περιπροθετικών λοιμώξεων(243,244). Πιστεύεται ότι η χρήση πλυστικής συσκευής υψηλής πίεσης κατά τη διάρκεια του χειρουργείου (power lavage) λειτουργεί ως προστατευτικός παράγοντας κατά της ανάπτυξης λοίμωξης μέσω μηχανικού κυρίως καθαρισμού του χειρουργικού πεδίου(245,246). Παρόλα αυτά δεν υπάρχει ομοφωνία στη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με τη χρήση υψηλής ή χαμηλής πίεσης και για το αν θα πρέπει να προστίθεται και αν ναι, ποιός αντιμικροβιακός παράγοντας.(247–249)

Η χρήση γαντιών κατά το χειρουργείο έχει διπλή δράση προστατεύοντας τον χειρουργό από την έκθεση στα μικρόβια του χειρουργικού πεδίου και του ασθενούς και το αντίθετο. Η χρήση διπλών γαντιών προτείνεται για να μειωθεί ο κίνδυνος της καταστροφής αυτών από κάποιο διατιτραίνον εργαλείο ή οστικό τεμάχιο(250,251). Παρόλα αυτά υπάρχουν μελέτες που προτείνουν ακόμα και τη χρήση τριών ζευγαριών γαντιών(252,253).

Η διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης διαδραματίζει επίσης σημαντικό ρόλο

στην αύξηση του κινδύνου για ανάπτυξη λοίμωξης. Η μακρά διάρκεια του χειρουργείου αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα για πρόκληση λοίμωξης, οπότε θα πρέπει να γίνονται συντονισμένες προσπάθειες για την μείωση όσο είναι δυνατόν του χειρουργικού χρόνου.(254,255) Επιπροσθέτως, θα πρέπει να γίνεται προσπάθεια ελαχιστοποίησης της κίνησης του προσωπικού και της έκθεσης του περιβάλλοντος με το συνεχές άνοιγμα και κλείσιμο των πορτών του χειρουργείου(256). Τέλος, τα χειρουργικά εργαλεία έχει βρεθεί ότι αποικίζονται μετά από κάποιο χρονικό διάστημα συνήθως πέραν της μίας ώρας και θα πρέπει να αλλάζονται, όπως το άκρο της αναρρόφησης ή της διαθερμίας(257,258).

8.3 Μετεγχειρητική περίοδος

Δυστυχώς, μία περιπροθετική λοίμωξη μπορεί να προκληθεί οποιαδήποτε στιγμή μετά το χειρουργείο. Αυτό γίνεται κυρίως αιματογενώς μετά από λοίμωξη άλλων περιοχών, όπως του ουροποιητικού και γαστρεντερικού συστήματος(259). Ένα ζήτημα που μελετάται συνεχώς αλλά δεν έχει δοθεί σαφής απάντηση ακόμα, είναι η πιθανή χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής κατά τη διάρκεια οδοντιατρικών επεμβάσεων για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου πρόκλησης λοίμωξης σε ασθενείς με αρθροπλαστικές.(259,260) Σε μεγάλες αναδρομικές μελέτες, οι οδοντιατρικές επεμβάσεις δεν συσχετίστηκαν με αυξημένη επίπτωση περιπροθετικών λοιμώξεων.(261,262) Παρόλα αυτά συστήνεται οι ασθενείς να διατηρούν καλή υγιεινή του στόματος προς αποφυγή αιματογενούς διασποράς των βακτηρίων της στοματικής κοιλότητας.(263,264)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: ΘΕΡΑΠΕΙΑ - ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Όταν τίθεται η διάγνωση της περιπροθετικής λοίμωξης ακολουθεί μια μακρά σε διάρκεια και απαιτητική πορεία για τον έλεγχο και θεραπείας αυτής. Υπάρχουν πολλοί παράγοντες και διάφορες συνθήκες που επηρεάζουν την τελική απόφαση του χειρουργού ως προς το είδος της θεραπείας που θα ακολουθήσει. Κύριος και ουσιαστικός στόχος αποτελεί πάντα ο έλεγχος και ει δυνατόν η πλήρη θεραπεία της λοίμωξης. Δευτερεύοντες στόχοι αλλά εξίσου σημαντικοί είναι η διατήρηση της λειτουργικότητας του σκέλους του ασθενούς και η επίτευξη ικανοποιητικού βιοτικού επιπέδου.

Μη χειρουργική αντιμετώπιση με ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικών εφαρμόζεται σε λιγοστές, επιλεγμένες περιπτώσεις. Συνήθως προκρίνεται η χειρουργική θεραπεία, η οποία συνίσταται στο χειρουργικό καθαρισμό με διατήρηση των προθέσεων, ή στην αναθεώρηση ενός ή δύο σταδίων. Σε ασθενείς επιβαρυνμένους που δε δύνανται να εφαρμοστούν τα παραπάνω, ή συνήθως αυτά έχουν αποτύχει, εφαρμόζονται «διασωστικές» επεμβάσεις, όπως η αρθρόδεση ή ο ακρωτηριασμός(7).

9.1 Μη χειρουργική αντιμετώπιση – θεραπεία με χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής

Η θέση της στην αντιμετώπιση των περιπροθετικών λοιμώξεων είναι περιορισμένη και επιλέγεται κυρίως σε περιπτώσεις ασθενών ηλικιωμένων με σοβαρά συνοδά νοσήματα που δεν επιτρέπουν την αντιμετώπισή τους στο χειρουργείο(265). Συνίσταται στη χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής ενδοφλέβια και από του στόματος για έλεγχο της λοίμωξης. Σε περιπτώσεις που δεν έχει επέλθει χαλάρωση της πρόθεσης και η λοίμωξη δεν οφείλεται σε ιδιαίτερα τοξικό μικροοργανισμό, η πιθανότητα ελέγχου της

λοίμωξης στην 5ετία μπορεί να φθάσει και το 86%(266). Παρόλα αυτά σε μεγάλες μελέτες, η επιτυχία της μεθόδου αυτής φτάνει μόνο μέχρι το 24%.(267,268) Αυτό δεν προκαλεί έκπληξη, αφού είναι γνωστό ότι η χειρουργική επέμβαση είναι σχεδόν πάντα απαραίτητη στην παρουσία λοίμωξης, και η χορήγηση αντιβιοτικών έχει μόνο επικουρικό ρόλο.

9.2 Χειρουργική αντιμετώπιση

9.2.1 Χειρουργικός καθαρισμός με διατήρηση των προθέσεων

Επιλέγεται συνήθως σε περιπτώσεις “οξείας” λοίμωξης, δηλαδή όταν η λοίμωξη εμφανίζεται άμεσα μετεγχειρητικά. Επιπρόσθετα, φαίνεται να έχει ένδειξη στην οξεία αιματογενή λοίμωξη, δηλαδή σε οξεία εμφάνιση συμπτωμάτων σε μια προηγουμένως ασυμπτωματική άρθρωση(269,270). Οποιαδήποτε χρόνια λοίμωξη απαιτεί την αφαίρεση των αποικισμένων από τα βακτήρια προθέσεων. Στη βιβλιογραφία, τα αποτελέσματα επιτυχίας της μεθόδου, δηλαδή της επίτευξης πλήρους ίασης από τη λοίμωξη, ποικίλλουν εντυπωσιακά από 21% έως 100% (7,271), καταδεικνύοντας μεταξύ άλλων την ετερογένεια εφαρμογής της παραπάνω μεθόδου.

Η συγκεκριμένη μέθοδος αντιμετώπισης θα πρέπει να χρησιμοποιείται επιλεκτικά και κυρίως σε περιπτώσεις ασθενών με οξεία λοίμωξη(272). Ασθενείς με οξεία εμφάνιση συμπτωμάτων, χωρίς την παρουσία συριγγίου και με παρουσία σταθερών προθέσεων είναι οι πιο κατάλληλοι για την εφαρμογή της(273,274). Η χειρουργική διαδικασία περιλαμβάνει εκτεταμένο, επιθετικό χειρουργικό καθαρισμό με αφαίρεση όλων των βιομεμβρανών και των δυνητικά μολυσμένων ιστών. Γίνεται διεγχειρητικά έλεγχος της σταθερότητας των προθέσεων, ενώ τα πρόσθετα μέρη της αρθροπλαστικής (π.χ. το

πολυαιθυλένιο) αφαιρούνται και συνήθως αντικαθίστανται. Επιμελής πλύση γίνεται με 6-9 λίτρα ορού(275) χωρίς να έχει αποδειχτεί αν πρέπει ή όχι να χρησιμοποιείται ειδικό μηχάνημα πλύσης. Σκοπός των βημάτων αυτών είναι να ελαχιστοποιήσουν ή ακόμα και να μηδενίσουν το βακτηριακό φορτίο. Μετεγχειρητικά χορηγούνται αντιβιοτικά βάσει των καλλιιεργειών, αρχικά ενδοφλέβια και μετά από του στόματος.

9.2.2 Αναθεώρηση 1 σταδίου

Στην αναθεώρηση ενός σταδίου, γίνεται σε ένα χειρουργικό χρόνο αφαίρεση των προηγούμενων εμφυτευμάτων, χειρουργικός καθαρισμός και τοποθέτηση νέων προθέσεων. Έχει το πλεονέκτημα πραγματοποίησης μίας μόνο επέμβασης στον ασθενή με μικρότερη διάρκεια νοσηλείας και μικρότερο κόστος(276). Απαραίτητη προϋπόθεση για εφαρμογή της μεθόδου αυτής είναι η αναγνώριση του μικροβίου προεγχειρητικά ώστε να δοθεί στοχευμένη αντιβιοτική αγωγή(276). Σε περιπτώσεις όπου υπάρχει ισχυρή κλινική υποψία λοίμωξης και οι καλλιέργειες προεγχειρητικά είναι μη ειδικές ως προς την αναγνώριση του λοιμογόνου παράγοντα, η αναθεώρηση ενός σταδίου είναι προτιμητέο να αποφεύγεται. Επίσης, αντένδειξη αποτελεί η παρουσία βακτηρίου με έντονη λοιμογόνο δράση(7).

Κατά το χειρουργείο, εκτενής και επιμελής χειρουργικός καθαρισμός είναι απαραίτητος με άφθονο πλύσιμο και καθαρισμό όλων των επιφανειών. Θα πρέπει να γίνεται προσπάθεια αφαίρεσης όλων των νεκρών και μολυσμένων ιστών και επιφανειών και διατήρηση του υγιούς οστικού υπόβαθρου. Οστικά μοσχεύματα ή τσιμέντο χρησιμοποιείται για να καλυφθούν οστικά ελλείμματα. Όσον αφορά τα ποσοστά επιτυχίας, αυτά βάσει της βιβλιογραφίας υπερέχουν του χειρουργικού καθαρισμού με

διατήρηση των προθέσεων, και συναγωνίζονται αυτά της αναθεώρησης 2 σταδίων. Δεν υπάρχουν προοπτικές μελέτες σύγκρισης των διαφορετικών μεθόδων, αλλά σε μεταανάλυση βρέθηκε ότι το ποσοστό εκρίζωσης της λοίμωξης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αναθεώρηση ενός σταδίου ήταν 87% και σε αναθεώρηση δύο σταδίων, σχεδόν 90%(277).

9.2.3 Αναθεώρηση 2 σταδίων

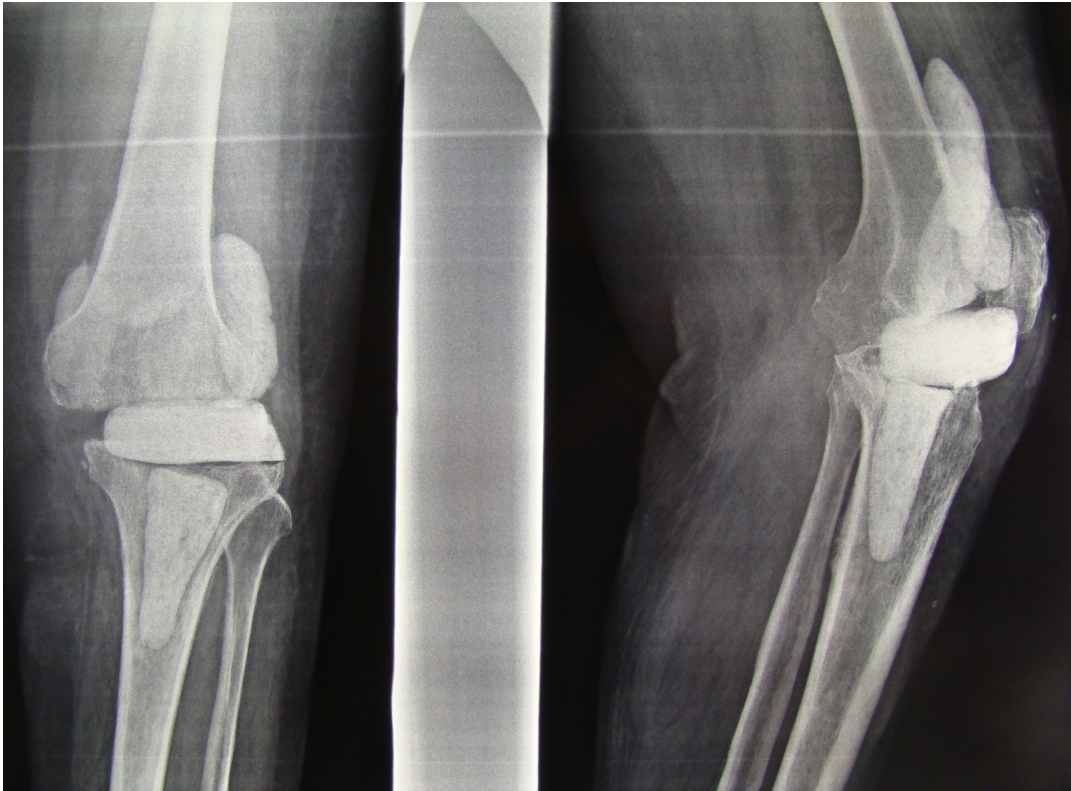
Η αναθεώρηση 2 σταδίων θεωρείται το “gold standard” στη θεραπεία των περιπροσθετικών λοιμώξεων. Κατά το πρώτο στάδιο γίνεται αφαίρεση όλων των προθέσεων μαζί με ενδεδειγμένο χειρουργικό καθαρισμό και πλύσιμο της άρθρωσης. Εισάγεται κατόπιν «spacer» για τη διατήρηση της άρθρωσης και της τοπικής διάθεσης-διάχυσης αντιβιοτικών και χορηγούνται αντιβιοτικά ενδοφλεβίως και/ή από του στόματος, βάσει των καλλιιεργειών, για 4-6 εβδομάδες. Το χρονικό διάστημα μεταξύ των δύο σταδίων είναι αμφιλεγόμενο στην ορθοπαιδική βιβλιογραφία. Γενικά το 2^ο στάδιο πραγματοποιείται μετά το πέρας της λήψης της αντιβιοτικής αγωγής και αφού ο θεράπων μετά την κλινική αξιολόγηση του ασθενούς και την ομαλοποίηση των εργαστηριακών δεικτών θεωρεί ότι έχει υπάρξει έλεγχος της λοίμωξης. Κατά τη διενέργεια του 2^{ου} σταδίου γίνεται ξανά εκτενής χειρουργικός καθαρισμός, αφαίρεση των «spacer» και όλων των μεμβρανών και στη συνέχεια μετά από ενδεδειγμένο πλύσιμο τοποθέτηση σε καθαρό πλέον περιβάλλον των νέων προθέσεων. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται κατά τους χειρουργικούς καθαρισμούς ώστε να διατηρηθεί το υγιές οστικό υπόβαθρο. Επίσης, εκτός της κλινικής εκτίμησης του χειρουργού διεγχειρητικά, στέλνονται και δείγματα για

καλλιέργεια, «παγωμένες τομές» για ιστοπαθολογική εξέταση, προς επιβεβαίωση ή όχι της υποχώρησης της λοίμωξης.

Θεωρείται ευρέως μια αποτελεσματική στρατηγική για την καταπολέμηση των περιπροθετικών λοιμώξεων. Το ποσοστό επιτυχίας της αγγίζει το 90% τόσο για την άρθρωση του ισχίου όσο και του γόνατος(202,277). Γενικότερα, τα δημοσιευμένα ποσοστά επιτυχούς καταπολέμησης της λοίμωξης με την αναθεώρηση 2 σταδίων κυμαίνονται από 82 έως 100%(278).

Εικόνα 4. Ακτινολογική εικόνα ασθενούς μετά από χειρουργικό καθαρισμό και τοποθέτηση spacers με αντιβιοτικά (Στάδιο I Αναθεώρησης)

Πηγή: Ορθοπαιδική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Χειρουργός Θ.Κ.



Εικόνα 5. Άμεση μετεγχειρητική ακτινολογική εικόνα της ίδιας ασθενούς μετά από χειρουργικό καθαρισμό και τοποθέτηση των προθέσεων (Στάδιο II Αναθεώρησης)

Πηγή: Ορθοπαιδική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Χειρουργός Θ.Κ.



9.2.4 Αφαίρεση αρθροπλαστικής χωρίς τοποθέτηση πρόθεσης

Αποτελεί στρατηγική “διάσωσης” προς αποφυγή του ακρωτηριασμού σε ασθενείς με επανειλημμένες αποτυχημένες προσπάθειες καταπολέμησης της λοίμωξης. Επίσης, σε

ασθενείς που η γενικότερη κατάσταση της υγείας τους δεν επιτρέπει την εμφύτευση νέων προθέσεων. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων τοποθετείται “spacer” το οποίο επιτρέπει τη διατήρηση κάποιου μικρού βαθμού λειτουργικότητας της άρθρωσης.

9.2.5 Αρθρόδεση

Είναι μία από τις αρχαιότερες χειρουργικές μεθόδους αντιμετώπισης της λοίμωξης. Εντούτοις, τα τελευταία χρόνια δε χρησιμοποιείται συχνά, λόγω των υψηλών ποσοστών επιτυχίας της αναθεώρησης σε 1 ή 2 στάδια. Χρησιμοποιείται μετά από επαναλαμβανόμενες αποτυχημένες προσπάθειες αναθεώρησης, σε μεγάλα οστικά ελλείμματα ή σε διαταραχή πρόσφυσης μαλακών μορίων, όπως ο εκτατικός μηχανισμός του γόνατος. Η χειρουργική τεχνική περιλαμβάνει εκτεταμένο χειρουργικό καθαρισμό και στη συνέχεια αρθρόδεση με τη χρήση ενδομυελικού ήλου, εσωτερικής οστεοσύνθεσης με πλάκες, ή εξωτερικής οστεοσύνθεσης, σπανιότερα. Προτείνεται η εφαρμογή της αρθρόδεσης σε περιπτώσεις αποτυχίας αναθεώρησης 2 σταδίων, με καλύτερα αποτελέσματα ως προς τον έλεγχο της λοίμωξης και τα λειτουργικά αποτελέσματα των ασθενών από την επανάληψη της προσπάθειας για 2η αναθεώρηση(279).

Εικόνα 6. Ακτινολογική εικόνα ασθενούς μετά από αρθρόδεση γόνατος λόγω υποτροπιάζουσας λοίμωξης

Πηγή: Ορθοπαιδική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Χειρουργός Σ.Β.



9.2.6 Ακρωτηριασμός

Ο ακρωτηριασμός αποτελεί την έσχατη λύση στην αντιμετώπιση των περιπροθετικών λοιμώξεων. Ίσως είναι η μοναδική λύση σε ασθενείς με εμμένουσα

λοίμωξη ή σε οξεία σηπτική κατάσταση η οποία μπορεί να αποβεί απειλητική για τη ζωή(280,281). Άλλη ένδειξη για ακρωτηριασμό είναι οι πολλαπλές αποτυχημένες προσπάθειες ελέγχου της λοίμωξης, με αποτυχία προσπάθειας για αναθεώρηση, με μαζικά ελλείμματα οστού και μαλακών μορίων, και όταν δεν είναι δυνατή η πραγματοποίηση αρθρόδεσης. Το 14-25% των ασθενών στους οποίους αποτυγχάνει η αναθεώρηση των 2 σταδίων οδηγείται τελικά σε ακρωτηριασμό(152,282,283).

Εικόνα 7. Άμεση μετεγχειρητική εικόνα ασθενούς μετά από ακρωτηριασμό στο ύψος του μηρού λόγω αποτυχίας ελέγχου περιπρωθετικής λοίμωξης του γόνατος

Πηγή: Ορθοπαιδική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Χειρουργός Σ.Β.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10: ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΜΕΝΑ ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΕΠΙΦΑΝΕΙΕΣ - ΟΣΤΕΟΕΝΣΩΜΑΤΩΣΗ ΚΑΙ ΛΟΙΜΩΞΗ

Η ικανότητα σταθερής στερέωσης μιας πρόθεσης βασίζεται στην διεπιφάνεια εμφυτεύματος – οστικού υπόβαθρου του ξενιστή και στην οστεοενσωμάτωση αυτού. Ο όρος οστεοενσωμάτωση χρησιμοποιείται για να περιγράψει την εξέλιξη της διεπιφάνειας μεταξύ οστού και προθέσεως μετά την εμφύτευση αυτής. Η σαφής αναγνώριση των συνθηκών της διεργασίας αυτής, που περιλαμβάνει και την διαδικασία της επούλωσης των ιστών, συντελεί στην ανάπτυξη και χρήση των κατάλληλων υλικών. Η πρώτη φορά που ένα πορώδες υλικό φάνηκε να έχει επαρκή μηχανική αντοχή για εφαρμογή στην ορθοπαιδική ήταν το 1963, το Cerosium, από τον Smith(284). Το 1968 οι Hirschhorn και Reynolds ήταν οι πρώτοι που κατασκεύασαν εμφύτευμα από κοβάλτιο-χρώμιο(21). Το 1969 είχαμε την πρώτη κατασκευή και εμφύτευση πορώδους καθαρού τιτανίου(285). Μετέπειτα, η έρευνα επικεντρώθηκε στο πορώδες κοβάλτιο-χρώμιο και εξελίχθηκε στην εισαγωγή και αξιολόγηση πορώδων επικαλύψεων κράματος κοβαλτίου-χρωμίου(286,287).

Διάφοροι παράγοντες διαδραματίζουν ρόλο στη διαδικασία της οστεοενσωμάτωσης. Μία παράμετρος είναι η χρησιμοποιούμενη επιφάνεια, με τις λείες επιφάνειες να παρουσιάζουν μικρότερη επιφάνεια επαφής με το οστό(288). Άλλη παράμετρος εξίσου σημαντική είναι το εύρος της επιφάνειας επαφής του εμφυτεύματος με το οστό. Η μέτρηση της δύναμης σταθεροποίησης της διεπιφάνειας είναι ιδιαίτερα δύσκολη και μεταξύ άλλων έχει προταθεί κυρίως η εφαρμογή των τεχνικών “push out” και “pull out”. Τα “pull-out” tests έχουν χρησιμοποιηθεί στην ορθοπαιδική, τη

νευροχειρουργική και στη χειρουργική προσώπου και στόματος για την εκτίμηση βιομηχανικών ιδιοτήτων ποικίλων εμφυτευμάτων(289,290). Στην εφαρμογή της τεχνικής του “pull-out” θα πρέπει το εμφύτευμα να ναι ευθυγραμμισμένο στην ευθεία με τη χρησιμοποιούμενη μηχανή ώστε να μετράται μόνο η αξονική δύναμη και να μην επηρεάζεται η μετρούμενη δύναμη από δυνάμεις κάμψης.

Όπως έχει αναφερθεί, άρρηκτα συνδεδεμένα με την οστεοενσωμάτωση είναι ο αποικισμός των βακτηρίων και η πρόκληση λοίμωξης. Η προσκόλληση των βακτηρίων στα μεταλλικά εμφυτεύματα που χρησιμοποιούνται στην καθημερινή χειρουργική πρακτική είναι από τους σημαντικότερους παράγοντες που οδηγούν στην ανάπτυξη βιομεμβράνης και κατ’ επέκταση περιπροθετικής λοίμωξης. Όταν τα βακτήρια προσκολλώνται και πολλαπλασιάζονται στις μεταλλικές επιφάνειες, παράγουν εξωκυττάρια πολυμερείς ουσίες, κυρίως πολυσακχαρίτες, με τελικό αποτέλεσμα το σχηματισμό biofilm(291). Η διαδικασία αυτή εξαρτάται από τον μικροοργανισμό, το μέγεθος και σχήμα του εμφυτεύματος, τα χαρακτηριστικά του υλικού και των χρησιμοποιούμενων επιφανειών καθώς και τη σταθερότητα της στερέωσης(16,292–296). Οι τραχείες επιφάνειες έχουν ενοχοποιηθεί για μεγαλύτερο κίνδυνο σχηματισμού βιομεμβράνης, λόγω της ευρείας επιφάνειας που προσφέρουν για την προσκόλληση των βακτηρίων. Ο μικροοργανισμός με την μεγαλύτερη δυνατότητα για προσκόλληση σε εμφυτεύματα είναι ο *S.aureus*(34,297). Υλικά με ευρεία χρήση στην ορθοπαιδική είναι ο ανοξείδωτος χάλυβας, το τιτάνιο και κράματα τιτανίου. Ενώ έχουν βρεθεί υψηλότερα ποσοστά προσκόλλησης του *S.aureus* σε προθέσεις από ανοξείδωτο χάλυβα σε σχέση με αυτές από τιτάνιο, δεν υπάρχουν πολλές μελέτες που να αφορούν τα κράματα τιτανίου(294,298). Πρόσφατα έχει εισαχθεί η χρήση δοκιδωτών μετάλλων σε

εμφυτεύματα αρthroπλαστικής(299,300). Αυτά έχουν επιφάνεια τανταλίου σε σπογγώδη σχηματισμό, που επιτρέπει ταχεία οστεοενσωμάτωση(301,302). Επιπροσθέτως, βάσει πειραματικών ερευνών, η επικάλυψη των προθέσεων με υδροξυαπατίτη αυξάνει την επιφάνεια οστού-εμφυτεύματος μέσω της εναπόθεσης νεοσχηματιζόμενου οστού στην επιφάνεια της πρόθεσης χωρίς το σχηματισμό και την παρεμβολή ινώδους ιστού(303,304).

Σε πειραματική μελέτη βρέθηκε ότι υλικά από ταντάλιο επιτρέπουν την πόρωση του κατάγματος παρά τον ενοφθαλμισμό με *S.aureus*, κάτι που δεν επιτυγχάνεται με υλικά από ανοξείδωτο χάλυβα. Άλλη μελέτη ανέδειξε ότι η προσκόλληση του *S.aureus* ποικίλει ανάλογα με τον τύπο του μεταλλικού εμφυτεύματος, ενώ δεν απεδείχθη το ίδιο για τον *S.epidermidis*(298). Στην ίδια μελέτη το καθαρό ταντάλιο καταδεικνύεται ως το υλικό με την μικρότερη προσκόλληση μικροοργανισμών.

Στην εφαρμοσμένη κλινική ορθοπαιδική έχει βρεθεί ότι η χρήση προθέσεων με ταντάλιο οδηγεί σε μικρότερο ποσοστό επαναλοιμώξης σε σχέση με το τιτάνιο σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αναθεώρηση λόγω λοίμωξης(305). Αυτό οφείλεται πιθανώς στο ότι το ταντάλιο διεγείρει την οστεοενσωμάτωση περισσότερο από το τιτάνιο, αφήνοντας λιγότερο νεκρό χώρο, ή ότι η επιφάνεια του είναι λιγότερο “φιλική” στον αποικισμό από μικροοργανισμούς. Υπάρχουν όμως και μελέτες που σε αντιδιαστολή υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ τανταλίου και τιτανίου ως προς την αντιβακτηριακή τους δράση ή της ικανότητας αναστολής σχηματισμού βιομεμβράνης(306).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΣΤΗΝ

ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ

11.1 Πειραματικά μοντέλα και Λοίμωξη

Είναι γεγονός ότι τα τελευταία χρόνια έχει πραγματοποιηθεί αλματώδης πρόοδος στην κατανόηση των μηχανισμών άμυνας του οργανισμού, του σχηματισμού βιομεμβράνης καθώς και πρόκλησης λοίμωξης. Είναι επίσης γνωστό ότι έχουν εγκαθιδρυθεί πειραματικά μοντέλα που βοήθησαν στην εισαγωγή καινοτόμων θεραπειών σχετικά με την επούλωση των καταγμάτων και τη χρήση νέων επιφανειών οστεοενσωμάτωσης(307,308). Πειραματικά μοντέλα με κόνικλους χρησιμοποιούνται μεταξύ άλλων για την αξιολόγηση παραμέτρων οστικής επούλωσης(309) . Συνεπώς, ένα αξιόπιστο πειραματικό μοντέλο περιπροθετικών λοιμώξεων θα οδηγήσει στην περαιτέρω διαλεύκανση της παθογένειας και παθοφυσιολογίας των περιπροθετικών λοιμώξεων και πιθανώς σε νέα μέτρα πρόληψης και θεραπείας.

Διάφορα είδη ζώων έχουν χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς, μεταξύ αυτών ποντίκια, κόνικλοι, αρουραίοι, πρόβατα και σκύλοι. Η χρήση μεγαλύτερων ζώων, όπως σκύλοι και πρόβατα, έχει το πλεονέκτημα της πιο εύκολης αιμοληψίας για την εξέταση δεικτών ορού αίματος και οστικής αρχιτεκτονικής που ομοιάζει περισσότερο με του ανθρώπου, λόγω της παρουσίας οστεώνων και αβερσιανού συστήματος(310). Έχουν όμως ταυτόχρονα και το μειονέκτημα ότι τα οστά τους έχουν μεγαλύτερη πορώδη επιφάνεια και άλλους ρυθμούς ανακατασκευής που επηρεάζουν τις μελέτες οστεοενσωμάτωσης και οστεόλυσης(311). Από την άλλη, τα μικρότερα ζώα όπως ποντίκια και κουνέλια έχουν ανατομία που προσομοιάζει ιδιαίτερα στον ανθρώπινο σκελετό και επίσης απαιτούν σημαντικά μικρότερα κόστη φροντίδας.

11.2 Μοντέλο περιπροθετικών λοιμώξεων

Δεν υπάρχει πειραματικό μοντέλο στην ορθοπαιδική που να θεωρείται ως το ιδανικό για τις περιπροθετικές λοιμώξεις. Σε παλιότερες μελέτες χρησιμοποιήθηκε σύρμα από ανοξείδωτο χάλυβα το οποίο εισήχθη στον μηριαίο αυλό(312–315). Παρουσίαζε τα μειονεκτήματα ότι δεν αφορούσε φορτιζόμενη επιφάνεια, ήταν εμβιομηχανικά ασταθές και χρησιμοποιήθηκε υλικό που δε χρησιμοποιείται στις ολικές αρθροπλαστικές. Άλλη δημοφιλής επιλογή περιλαμβάνει την τοποθέτηση βίδας τιτανίου στον εγγύς φλοιό της κνήμης(316–319). Αυτή, ενώ αφορά φορτιζόμενη επιφάνεια και χρησιμοποιεί υλικό που χρησιμοποιείται στις αρθροπλαστικές αδυνατεί να συμπεριλάβει τον παράγοντα του μυελικού αυλού. Θα πρέπει εδώ να τονιστεί ότι το μοντέλο που εγκαθιδρύθηκε στην κλινική μας(320), και χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη, παρουσιάζει τα πλεονεκτήματα της χρήσης υλικών που χρησιμοποιούνται στην καθημερινή ορθοπαιδική πρακτική, αφορά φορτιζόμενη επιφάνεια, και ενσωματώνει επίσης τον παράγοντα του αυλού στην κνήμη.

Το πρώτο πειραματικό μοντέλο που προσπάθησε να αναπαραστήσει περιπροθετική λοίμωξη ήταν το 1975 σε κονύκλους(321). Η αξιοπιστία του όμως περιορίστηκε από το γεγονός ότι χρησιμοποιήθηκαν σωματίδια ανοξείδωτου χάλυβα και όχι πρόθεση. Αυτό «διορθώθηκε» σε μεταγενέστερη έρευνα όπου εμφυτεύτηκε στο μηριαίο οστό κυλινδρικό εμφύτευμα από ανοξείδωτο χάλυβα και κοβάλτιο-χρώμιο(20). Όμως, σε αυτή την περίπτωση η βακτηριακή διασπορά ήταν ενδοαυλική και όχι ενδαρθρική. Τον παράγοντα ενδαρθρικής λοίμωξης προσπάθησε να συμπεριλάβει η πειραματική μελέτη του Craig σε κονίκλους το 2005(319). Σ' αυτήν, υπήρξε απευθείας ενοφθαλμισμός των βακτηρίων στην άρθρωση του γόνατος και επίσης

χρησιμοποιήθηκαν υλικά που χρησιμοποιούνται στις αρthroπλαστικές, όπως πολυαιθυλένιο πολύ υψηλού μοριακού βάρους.

Όσον αφορά τον μικροοργανισμό που χρησιμοποιείται στις πειραματικές μελέτες η συντριπτική πλειονότητα περιλαμβάνει Gram θετικούς μικροοργανισμούς, κυρίως MSSA (*methicillin sensitive Staphylococcus aureus*)(313–317) και MRSA (*methicillin resistant Staphylococcus aureus*),(312,322,323) ή σπανιότερα *Staphylococcus epidermidis*(324).

Σύμφωνα με τον Carli και τους συνεργάτες του, ένα πειραματικό μοντέλο για να είναι αξιόπιστο για μίμηση περιπροθετικής λοίμωξης, θα πρέπει να πληροί ορισμένα κριτήρια(325). Αυτά είναι να χρησιμοποιούνται ζώα με μυοσκελετικά και ανοσολογικά χαρακτηριστικά που να ομοιάζουν με του ανθρώπου, τα χρησιμοποιούμενα υλικά να είναι ίδια με εκείνα που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη, τα βακτήρια να δύνανται να σχηματίσουν βιομεμβράνη, και να μπορούν να χρησιμοποιηθούν ποσοτικές μέθοδοι αξιολόγησης των βακτηρίων και της βιομεμβράνης.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 12: ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΚΑΙ ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Έχει γίνει ήδη εκτενής αναφορά για τη συχνότητα και τις επιπτώσεις των περιπροθετικών λοιμώξεων. Πολλοί παράγοντες που αφορούν τον ασθενή, το εμφύτευμα, την χειρουργική τεχνική και το χειρουργικό χώρο σχετίζονται με την ανάπτυξη περιπροθετικών λοιμώξεων(3,10,12). Αν επικεντρωθούμε στο εμφύτευμα, παράγοντες που δύνανται να επηρεάσουν την ευαισθησία του προς τη λοίμωξη είναι το μέγεθος και το σχήμα του εμφυτεύματος, η τεχνική και σταθερότητα της τοποθέτησης, καθώς και τα χαρακτηριστικά των χρησιμοποιούμενων επιφανειών και κραμάτων(14–16,19,295,296). Νέα υλικά και επιφάνειες χρησιμοποιούνται στην καθημερινή ορθοπαιδική πράξη σε μια προσπάθεια ταχύτερης και σταθερότερης οστεοενσωμάτωσης και πρόληψης των λοιμώξεων. Μεταξύ αυτών, επικαλύψεις με υδροξυαπατίτη και προθέσεις από ταντάλιο. Δεν υπάρχει μέχρι τώρα ομοφωνία στη βιβλιογραφία για την προστατευτική δράση την οποία μπορεί να παρέχουν αυτά τα υλικά(305,326,327).

Στο πειραματικό εργαστήριο μας είχε ήδη αναπτυχθεί ένα αξιόπιστο, θεσπισμένο πειραματικό μοντέλο που αναπαριστά απώτερη αιματογενή λοίμωξη σε κονίκλους(320).

Υπόθεση εργασίας της πειραματικής μας μελέτης ήταν ότι μεταλλικά εμφυτεύματα από διαφορετικά υλικά, συμπεριλαμβανομένων και σύγχρονων τρισδιάστατων μεταλλικών δομών, που χρησιμοποιούνται για σύνδεση χωρίς τσιμέντο, είναι λιγότερο ευαίσθητα στην ανάπτυξη λοίμωξης. Ο χρησιμοποιούμενος παθογόνος μικροοργανισμός ήταν «στανταρισμένος» και ήταν ο ίδιος που χρησιμοποιήθηκε στο προηγούμενο θεσπισμένο πειραματικό μοντέλο. Η εξέταση για ανίχνευση της λοίμωξης

πραγματοποιήθηκε σε τρία διαφορετικά ανατομικά μέρη, το μεταφυσιακό οστόύν, την διεπιφάνεια πρόθεσης-εμφυτεύματος στον αυλό, και στο ίδιο το εμφύτευμα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 13: ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

13.1 Πειραματικό Μοντέλο

Πενήντα αρσενικά, σκελετικά ώριμα (μεγαλύτερα των 3 μηνών), λευκά κουνέλια Νέας Ζηλανδίας χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα έρευνα. Όλα τα ζώα προέρχονταν από επαγγελματία κτηνοτρόφο της περιοχής ο οποίος και φρόντιζε για την υγιεινή τους και τον απαραίτητο έλεγχο και την τέλεση των εμβολίων πριν την παράδοσή τους στο εργαστήριο. Επίσης, κτηνιατρική εκτίμηση πραγματοποιούνταν για τον έλεγχο πιθανής λοίμωξης προ της μελέτης.

Ως φυσιολογικές τιμές για σκελετικά ώριμα κουνέλια θεωρούνται η θερμοκρασία 38-39°C και το βάρος 2.9-3.6 kg(320,328). Τα κουνέλια που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη μας είχαν μέσο όρο βάρους τα 3.35kg (εύρος 3,0-3,5 kg). Τα πειραματόζωα φυλάσσονταν κάτω από σταθερές πειραματικές συνθήκες (θερμοκρασία 21-24 °C, και υγρασία 38-42%) σε ειδικά διαμορφωμένους, μεμονωμένους χώρους-κλωβούς (**Εικόνα 8**). Παρέχονταν τροφή ειδική για κουνέλια σε ποσότητες 80-100gr την ημέρα, και νερό ελεύθερα. Καθημερινά υπήρχε επίβλεψη για ανεφοδιασμό τροφής και νερού, καθώς και για τον έλεγχο της φυσικής κατάστασης τους, και την κλινική ύπαρξη συστηματικής ή τοπικής λοίμωξης μετεγχειρητικά. Η πειραματική μελέτη πήρε έγκριση από την Κτηνιατρική Υπηρεσία Νομαρχίας Λάρισας και από την Ειδική Επιτροπή του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Κατά τη διάρκεια εκτέλεσης των πειραμάτων, η παρακολούθηση και φροντίδα των κονίκλων, οι συνθήκες αναλγησίας, σίτισης καθώς και η χειρουργική επέμβαση και η ευθανασία ακολούθησαν τα διεθνή πρότυπα υπό τη συνθήκη του Ελσίνκι.

Εικόνα 8α. Κλωβός φύλαξης των πειραματόζωων με τους ειδικούς χώρους αποθήκευσης και παροχής νερού και τροφής



Εικόνα 8β. Κλωβός φύλαξης ενός πειραματόζωου

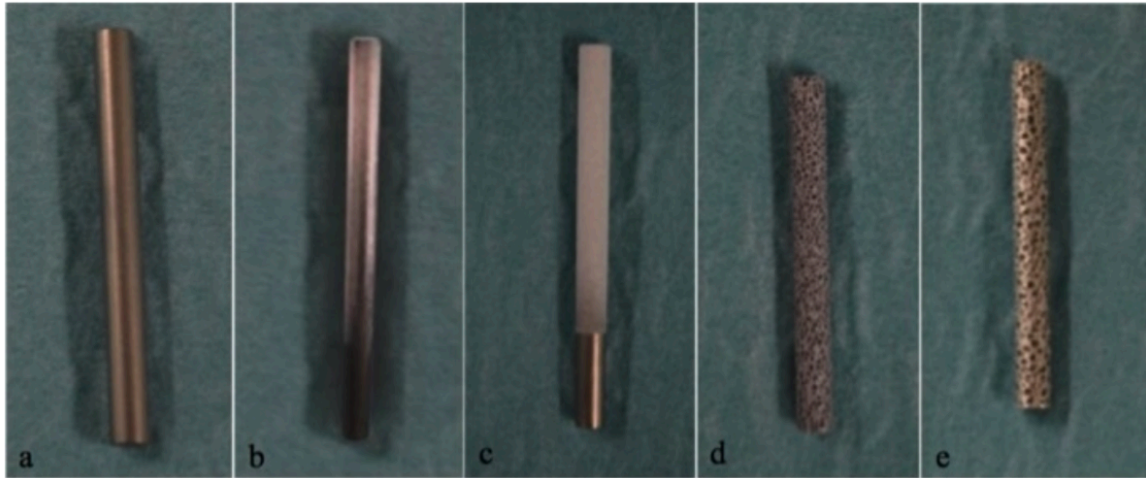


13.2 Εμφυτεύματα – Προθέσεις

Τα εμφυτεύματα που χρησιμοποιήθηκαν για τις ανάγκες της παρούσας μελέτης κατασκευάστηκαν από συνεργάτες (Zimmer-Biomet, Warsaw, IN, USA, and MicroPort Orthopaedics Inc., Arlington, TN, USA) βάσει καθορισμένων διαστάσεων (μήκος 40 χιλιοστά και διάμετρος 3.5 χιλιοστά). Πενήντα προθέσεις τοποθετήθηκαν σε 50 τυχαία επιλεγμένα πειραματόζωα, σε 5 ομάδες των 10 ζώων. Στην ομάδα μελέτης Α τοποθετήθηκαν ράβδοι από λείο τιτάνιο (smooth titanium, ST), στη Β από τραχεία επιφάνεια τιτανίου (grit blasted titanium, GB), στη Γ ράβδοι τιτανίου με επικάλυψη υδροξυαπατίτη (HA coated titanium, HA), στην ομάδα Δ δοκιδωτό μέταλλο από

ταντάλιο (trabecular metal, T) και στην ομάδα E, ράβδοι σπογγώδους τιτανίου (cancellous titanium, CT) (**Εικόνα 9**).

Εικόνα 9. Φωτογραφία των ράβδων που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη ανά ομάδα



13.3 Βακτήρια

Ο μικροοργανισμός που επιλέχθηκε για ενοφθαλμισμό ήταν στέλεχος MRSA το οποίο ανήκει στον κλώνο MLST-80 και παράγει Panton-Valentin-Leucocidin (PVL) και το οποίο παρασκευαζόταν και παρέχονταν σε μας από το μικροβιολογικό εργαστήριο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου. Το συγκεκριμένο στέλεχος επικρατεί στην Ελλάδα και την Ευρώπη (329–331), και προκαλεί κλινικά σημαντικές μυοσκελετικές λοιμώξεις(332,333). Η έγχυση περιλάμβανε διάλυμα 1ml βακτηριακού εναιωρήματος συγκέντρωσης 3×10^8 cfu/ml, το οποίο βάσει των αποτελεσμάτων του προηγούμενου πειραματικού μοντέλου(320) ήταν αρκετό για να προκαλέσει λοίμωξη στην άρθρωση, χωρίς μεγάλο κίνδυνο για συστηματικές αντιδράσεις και ενδεχομένως θάνατο. Στην ομάδα A χρησιμοποιήθηκε ως ομάδα ελέγχου και έγινε έγχυση 1ml φυσιολογικού ορού,

ενώ στις ομάδες Β,Γ,Δ,Ε έγινε ενοφθαλμισμός 1ml βακτηριακού εναιωρήματος μέσω καθετηριασμού της μηριαίας αρτηρίας.

13.4 Χειρουργική Επέμβαση

Χειρουργική επέμβαση 2 σταδίων διενεργήθηκε σε όλα τα ζώα. Γενική αναισθησία χορηγήθηκε σε όλα τα κουνέλια με την ενδομυϊκή χορήγηση 5mg κεταμίνης (Imalgene, Merial, Greece), 3mg μιδαζολάμης (Dormixal, Demo, Greece) και 1mg ατροπίνης (inj sol Atropine, 1mg/ml). Επίσης έγινε υποδορίως έγχυση μίας δόσης από 0,5ml ενροφλοξασίνης (Baytril, Bayer, Greece) ως χημειοπροφύλαξη. Όλες οι επεμβάσεις εκτελέστηκαν στο δεξιό κάτω άκρο, το οποίο προ του χειρουργείου ξυριζόταν. Το χειρουργικό πεδίο ετοιμαζόταν υπό άσηπτες συνθήκες με τη χρήση αποστειρωμένων πεδίων μίας χρήσης, και το άκρο υποβάλλονταν σε αντισηψία με εφαρμογή διαλύματος ιωδιούχου ποβιδόνης (Betadine) 10%.

Η επέμβαση ξεκινούσε με μέση τομή δέρματος, και στη συνέχεια μέση παραεπιγονατιδική προσπέλαση και αρθροτομή. Αποκαλύπτονταν οι κνημιαίοι κόνδυλοι με το μεσοκονδύλιο έπαρμα και ανευρίσκονταν το σημείο εισόδου, έμπροσθεν της πρόσφυσης του προσθίου χιαστού και με ταυτόχρονο έλεγχο για ευθυγράμμιση με τον αυλό της κνήμης (**Εικόνα 10**). Ο γλυφανισμός της κνήμης γινόταν με χειροκίνητο drill 3.0mm για την προετοιμασία του αυλού για την μετέπειτα press-fit εμφύτευση των αποστειρωμένων ράβδων. Κατόπιν ακολουθούσε σύγκλειση της άρθρωσης και του τραύματος κατά στρώματα με ράμμα απορροφήσιμο Vicryl 2/0. Μία ενδομυϊκή ένεση διαλύματος υδροχλωρικής ξυλαζίνης (Rompun, Bayer Animal Health GmbH, Germany)

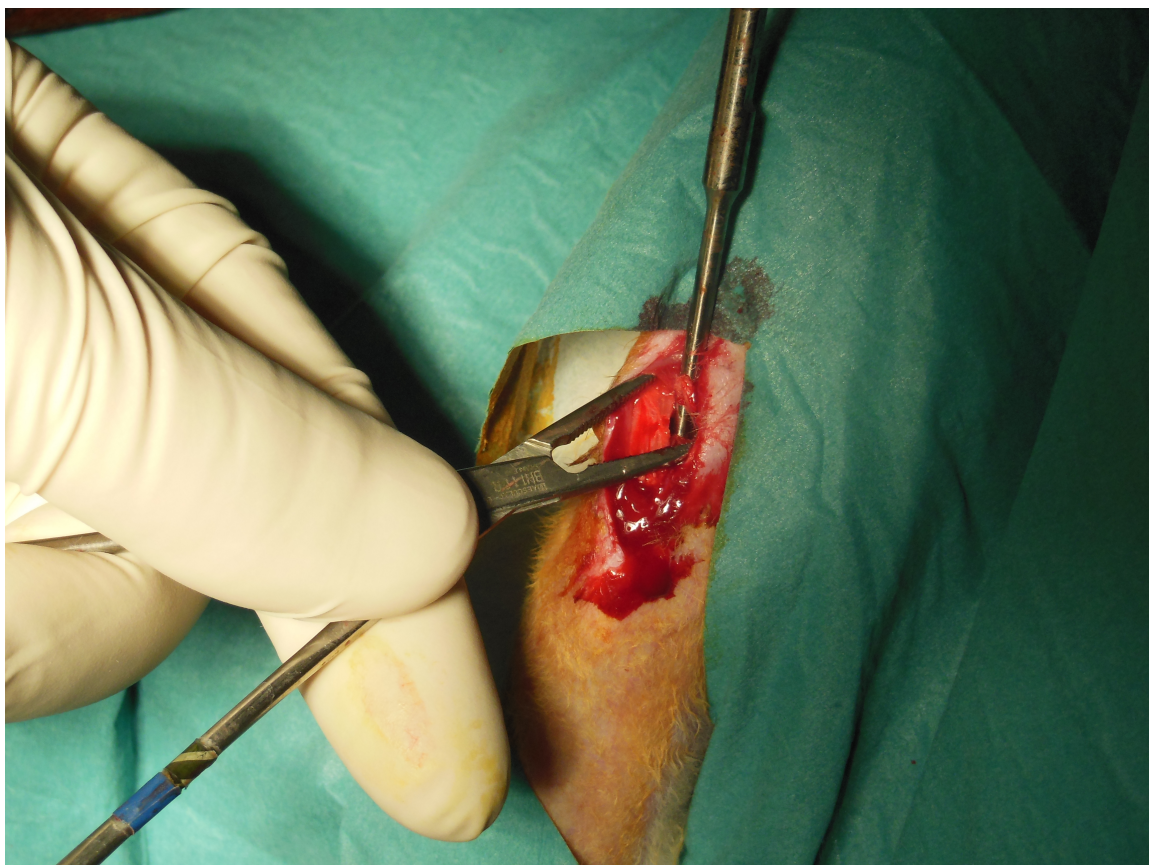
χορηγούνταν για μετεγχειρητική αναλγησία. Η σωστή, ενδοαυλική τοποθέτηση των προθέσεων επιβεβαιωνόταν με ακτινολογικό έλεγχο.

Τέσσερις εβδομάδες αργότερα πραγματοποιούνταν η δεύτερη χειρουργική επέμβαση, ξανά υπό τις ίδιες αναισθησιολογικές και χειρουργικές συνθήκες με μόνη διαφορά τη μη χορήγηση αντιβιοτικής προφύλαξης. Ύστερα από προετοιμασία του δεξιού μηρού, γινόταν επιμήκης τομή στο εσωτερικό του μηρού και παρασκευή της μηριαίας αρτηρίας (**Εικόνα 11**). Χειρουργική διύνιση των ιστών επέτρεπε την ανεύρεση της μηριαίας φλέβας και αρτηρίας και απομόνωση της τελευταίας με τη χρήση ειδικών γυαλιών με δυνατότητα μεγέθυνσης. Με τη χρήση ενός καθετήρα 26-G, 1ml διαλύματος χορηγούνταν αργά μέσα στον αυλό της αρτηρίας. Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, στην ομάδα Α έγινε έγχυση 1ml φυσιολογικού ορού, ενώ στις ομάδες Β,Γ,Δ,Ε έγινε ενοφθαλμισμός 1ml βακτηριακού εναιωρήματος. Ο καθετήρας αφαιρούνταν προσεχτικά, και μετά από επιπωματισμό της οπής, γινόταν σύγκλειση του τραύματος κατά στρώματα. Όπως και μετά το τέλος της πρώτης επέμβασης τα κουνέλια παρακολουθούνταν καθημερινά για την εμφάνιση σημείων τοπικής ή συστηματικής λοίμωξης.

Στις τέσσερις εβδομάδες μετά, οχτώ δηλαδή από την πρώτη επέμβαση τα πειραματόζωα θυσιάζονταν με ενδοφλέβια ένεση 5ml πεντοβαρβιτάλης (thiopental, Pentothal, Hospira, UK). Στο μηχάνημα του αγγειογράφου (Digital Angiography imaging system, Phillips Allura Xper FD20) γινόταν λήψη ακτινολογικών εικόνων και οι ακτινογραφίες αξιολογούνταν για πιθανή ανεύρεση οστεόλυσης ή άλλων σημείων ύποπτων για λοίμωξη. Επίσης, γινόταν αξιολόγηση της διεπιφάνειας οστού-εμφυτεύματος. Κάτω από αυστηρά άσηπτες συνθήκες γινόταν απεξάρθρωση του κνημιαίου οστού, προετοιμασία του με καθαρισμό των προσφύσεων των μαλακών

μορίων και τοποθέτηση του σε ειδικά αποστειρωμένα δοχεία για τη μεταφορά του στο εργαστήριο προς εκτέλεση των pull-out tests (**Εικόνα 12**).

Εικόνα 10. Προετοιμασία του αυλού της κνήμης κατά τη διάρκεια της πρώτης χειρουργικής επέμβασης



Εικόνα 11. Αναγνώριση και καθετηριασμός της μηριαίας αρτηρίας για την έγχυση του διαλύματος



Εικόνα 12. Κνήμη κονίκλου μετά τον καθαρισμό των μαλακών μορίων



Μία συνοπτική περιγραφή των διαδικασιών που ακολούθησαν τη θανάτωση των κονίκλων και την προετοιμασία της εκάστοτε κνήμης, και οι οποίες αναφέρονται στη συνέχεια, έχει ως εξής:

1. Τοποθέτηση σε ειδικά αποστειρωμένα δοχεία και μεταφορά τους σε κατάλληλο εργαστήριο για την εκτέλεση των «pull-out tests».



2. Με την δοκιμασία εφελκυσμού είχαμε τον διαχωρισμό ράβδου-πρόθεσης (Εικόνα 13). Στη συνέχεια, η κνήμη με ηλεκτρικό πριόνι χωρίστηκε σε 2 μέρη κατά μήκος, ώστε να διατηρείται η διεπιφάνεια με την ράβδο-πρόθεση.



3. Καταλήξαμε λοιπόν σε 3 δείγματα από κάθε κνήμη ζώου για τη διενέργεια των καλλιιεργειών. Ένα το μεταφυσιακό οστό στην πλευρά της άρθρωσης του γόνατος, ένα από τη διεπιφάνεια οστικού αυλού-εμφυτεύματος και φυσικά το εμφύτευμα.



4. Τα δείγματα από το υπόλοιπο ήμισυ της κνήμης που προέκυψαν από την τομή με το ηλεκτρικό πριόνι τοποθετήθηκαν σε ρυθμιστικό διάλυμα φορμόλης και υποβλήθησαν σε ιστοπαθολογική ανάλυση

Εικόνα 13a. Απεικόνιση της πρόθεσης μετά την καταστροφή της διεπιφάνειας και τον εφελκυσμό της μέσω της αρπάγης.



Εικόνα 13b. Απεικόνιση της πρόθεσης μετά την αφαίρεση της από τον αυλό με εμφανή στοιχεία διεπιφάνειας-οστεοενσωμάτωσης



13.5 Εμβιομηχανική Μελέτη. «Pull out tests»

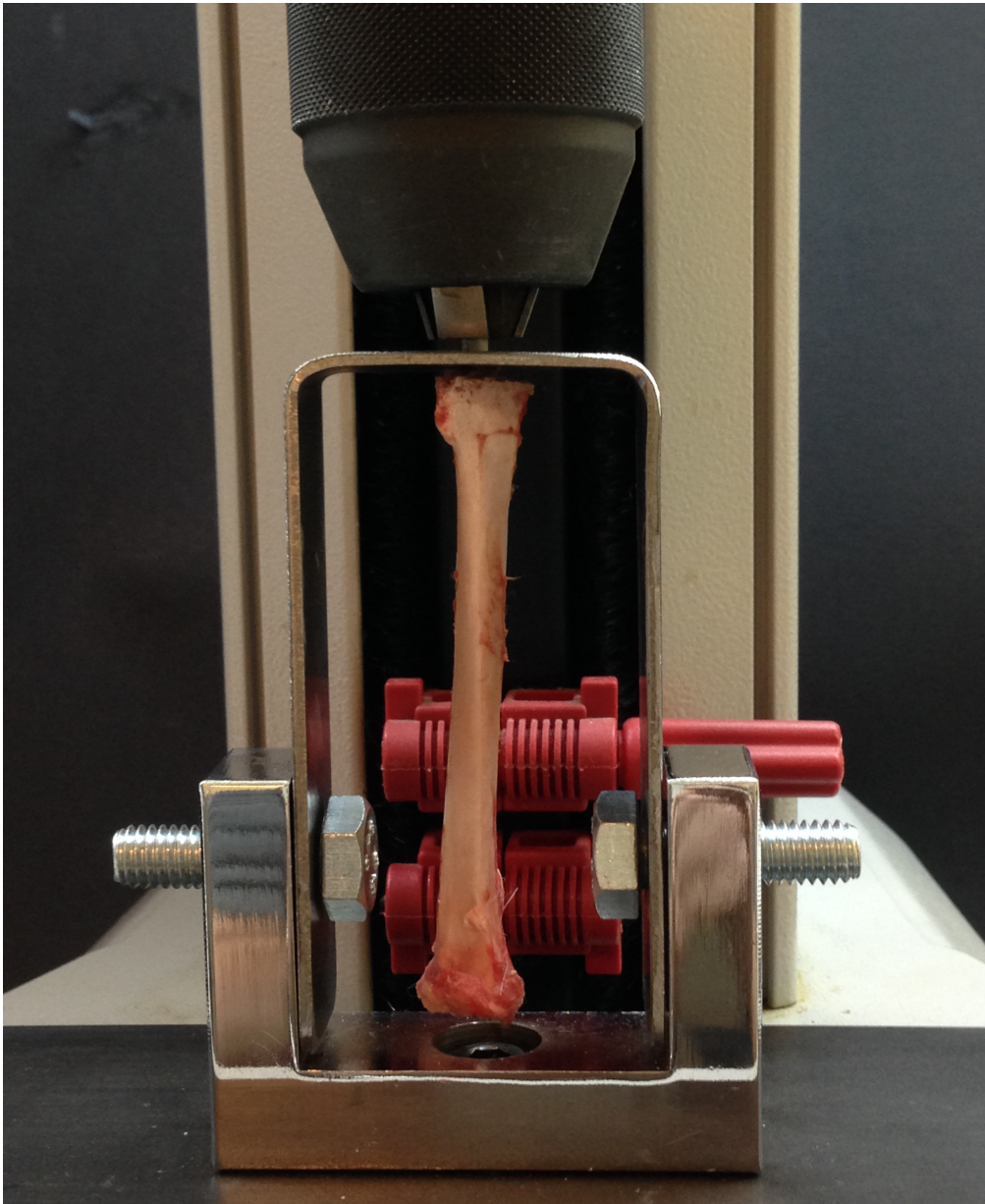
Τα οστικά δείγματα τοποθετήθηκαν, υπό άσηπτες συνθήκες σε δοκιμαστικούς σωλήνες με φυσιολογικό ορό ώστε να διατηρηθεί η υγρασία τους και μεταφέρθηκαν σε ειδικά διαμορφωμένο εργαστήριο (εντός 4 ωρών) όπου υποβάλλονταν σε δοκιμασίες αντοχής ελκυσμού (pull out tests).

Η μηχανική συμπεριφορά της διεπιφάνειας εμφυτεύματος-οστούν ελέγχθηκε σε μηχανή Materials Testing Machine (858 Bionix-MTS, MN, USA) με την κεφαλή φόρτισης στο ανώτερο τμήμα. Η αρπάγη και όλες οι διατάξεις υποβάλλονταν σε μηχανικό καθαρισμό και απολυμαίνονταν με διάλυμα (σπρέι) καθαρού οινόπνεύματος πριν από κάθε χρήση. Όλα τα οστικά δείγματα προετοιμάστηκαν κατάλληλα για να μπορέσουν να τοποθετηθούν στις αρπάγες του μηχανήματος (Εικόνες 14,15). Πιο συγκεκριμένα, η αποκάλυψη τμήματος της πρόθεσης μήκους 6-8mm κρίθηκε απαραίτητο ώστε να δύναται η πρόθεση να τοποθετηθεί σωστά στην αρπάγη. Τα δοκίμια υποβλήθηκαν σε δοκιμασία εφελκυσμού με ταχύτητα μετατόπισης της κεφαλής 0.05 mm/sec(334). Το μέγιστο εφελκυστικό φορτίο ορίστηκε στα 400N, σε μια προσπάθεια αποφυγής καταστροφής των δοκιμίων. Το φορτίο διαχωρισμού-αστοχίας της διεπιφάνειας (ultimate failure load) (N) καταγράφηκε για όλα τα δοκίμια.

Εικόνα 14. Δείγμα το οποίο έχει προετοιμαστεί κατάλληλα ώστε να τοποθετηθεί στην αρπάγη και να υποβληθεί σε pull out test



Εικόνα 15. Δείγμα υποβάλλεται σε pull out test



13.6 Βακτηριακή Ανίχνευση και Ταυτοποίηση

Κατόπιν, η κνήμη με ηλεκτρικό πριόνι χωρίστηκε σε 2 μέρη κατά μήκος, ώστε να διατηρείται η διεπιφάνεια με την ράβδο-πρόθεση. Η πρόθεση είχε προηγουμένως αφαιρεθεί μέσω των διαδικασιών pull out. Συνολικά λήφθηκαν τρία δείγματα από κάθε

κνήμη ζώου. Ένα ήταν μεταφυσιακό οστό στην πλευρά της άρθρωσης του γόνατος, ένα ήταν από τη διεπιφάνεια οστικού αυλού-εμφυτεύματος και ένα ήταν το εμφύτευμα. Τα οστικά δείγματα, τα οποία προορίζονταν για τις καλλιέργειες μαζί με τον συμπεριλαμβανόμενο μυελό ομογενοποιούνταν σε 10ml ρυθμιστικού διαλύματος φωσφορικού άλατος (pH 7,4), με τη βοήθεια ειδικής συσκευής, για 3 λεπτά στις 2.500 στροφές και 5 λεπτά στις 6.000 στροφές. Στη συνέχεια, τα δείγματα μεταφέρονταν στο εργαστήριο ,εντός 4 ωρών από τη συλλογή τους για καλλιέργεια και PCR.

Η χρήση της PCR συνετέλεσε ώστε να ανιχνευθεί μόνο ο παθογόνος μικροοργανισμός ο οποίος είχε ενοφθαλμιστεί στην μηριαία αρτηρία. Αυτό παρείχε το πλεονέκτημα της αποφυγής λανθασμένης ερμηνείας των αποτελεσμάτων από πιθανές επιμολύνσεις, οι οποίες μπορεί να συμβούν κατά τη διάρκεια μιας τέτοιας πειραματικής μελέτης παρά τις απαραίτητες προφυλάξεις που λαμβάνονταν.

Οι συμβατικές καλλιέργειες για την ανίχνευση και αναγνώριση των βακτηρίων εκτελέστηκαν βάσει δημοσιευμένων μεθόδων(335). Ο αριθμός των σχηματισμένων αποικιών των βακτηρίων σε εκλεκτικά μέσα καλλιέργειας καταγραφόταν για το πρώτο μέρος κάθε δείγματος (εμφύτευμα, διεπιφάνεια επαφής, μεταφυσιακό οστό) και ξεχωριστά για το υπόλοιπο οστό.

Για τη μοριακή ανίχνευση και ταυτοποίηση των βακτηρίων, έγινε εξαγωγή ολικού DNA από το δεύτερο μέρος του δείγματος με χρήση του αυτοματοποιημένου συστήματος MagNAPure LC και του συνοδού αναλώσιμου εξοπλισμού MagNAPure LC DNA isolation kit II (Roche Molecular Biochemicals, Mannheim, Germany) σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Η καθαρότητα του DNA μετρήθηκε με φωτομέτρηση σε A_{260} και A_{260}/A_{280} σε ειδικό εξοπλισμό, BioPhotometer (Eppendorf). Στη συνέχεια,

αντίδραση PCR πραγματοποιήθηκε για την ανίχνευση του 16S RNA γονιδίου, χρησιμοποιώντας τους εκκινητές 5'-AGAGTTTGATCATGGCTCA-3' (forward, εντοπιζόμενος στις θέσεις 8 με 27 του γονιδίου) και 5'-ACGGCGACTGCTGCTGGCAC-3' (reverse, στις θέσεις 531-514)(336). Ποσότητα ίση με 5 μl του εξαχθέντος γενετικού υλικού, που αντιστοιχεί σε 200 νανογραμμάρια (ng) ολικού DNA χρησιμοποιήθηκε για την ανίχνευση βακτηριακού DNA. Ως μάρτυρας θετικού ελέγχου επιλέχτηκε γενετικό υλικό από βακτηριακά κύτταρα *E.coli* σε ποσότητα 5μl που αντιστοιχεί σε συγκέντρωση DNA (50pg). Τα θετικά αποτελέσματα του μάρτυρα εξασφαλίζουν ότι το πρωτόκολλο που επιλέχτηκε εμποδίζει τους αναστολείς της αντίδρασης. Η PCR πραγματοποιήθηκε βάσει του παρακάτω προγράμματος κυκλοποίησης: αρχικός κύκλος 95⁰C για 4 λεπτά, ακολουθούμενος από 35 κύκλους των 94⁰C για 30 δευτερόλεπτα, των 55⁰C για 30 δευτερόλεπτα, των 72⁰C για 90 δευτερόλεπτα και με τελική περίοδο επιμήκυνσης για 10 λεπτά στους 72⁰C. Μία ζώνη μήκους περίπου 520bp έγινε ορατή σε γέλη αγαρόζης 1,5% η οποία βάφτηκε με βρωμιούχο αιθίδιο και η οποία αντιστοιχεί στην ενίσχυση του προκαρυωτικού rRNA γονιδίου. Τα προϊόντα της PCR αλληλουχήθηκαν και προς τις 2 κατευθύνσεις με χρήση του ζεύγους εκκινητών το οποίο περιγράφηκε προηγουμένως. Για τις αλληλουχίες που προέκυψαν (μήκους περίπου 460bp) έγινε αντιπαραβολή με γνωστές ακολουθίες 16S rRNA μέσω του εργαλείου αναζήτησης BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) οι οποίες είναι διαθέσιμες στο Εθνικό Κέντρο Βιοτεχνολογικών Πληροφοριών (NCBI). Η διαδικασία της σύγκρισης κατέδειξε ως αποτέλεσμα την ταύτιση με το γονίδιο 16S rRNA του *S.aureus* (GenBank accession no. NR-118997.2)(336). Η συγκεκριμένη μέθοδος με τον έλεγχο του εξαχθέντος DNA και τη

χρήση θετικών και αρνητικών μαρτύρων κατά την ενίσχυση του μοριακού στόχου με PCR εξασφαλίζει υψηλή ευαισθησία (99%) σε σχέση με τις μοριακές μεθόδους που χρησιμοποιούνται.

13.7 Στατιστική Ανάλυση

Η μελέτη περιελάμβανε 5 ομάδες των 10 κονίκλων, η κάθε μία εκ των οποίων είχε διαφορετικό υλικό τοποθετημένο στη δεξιά κνήμη. Στην ομάδα Α έγινε έγχυση διαλύματος φυσιολογικού ορού και στις υπόλοιπες έγχυση βακτηριακού εναιωρήματος 3×10^8 cfu/ml. Κύριος σκοπός της έρευνας ήταν να ανιχνεύσει τις αναπτυχθείσες καλλιέργειες στα τριών ειδών διαφορετικά δείγματα από κάθε ομάδα. Επομένως, δεν υπήρχε ανάγκη για προσαρμογή για πολλαπλές συγκρίσεις (όπως π.χ. χρήση του κανόνα του Bonferonni), ούτε για εκτίμηση της ισχύος των στατιστικών τεστ στη σύγκριση των ομάδων(337). Για τη σύγκριση των ομάδων χρησιμοποιήθηκε το Kruskal-Wallis test. Για τις κατά ζεύγη συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων χρησιμοποιήθηκε το Mann-Whitney test(337). Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο SPSS v.17.0 (SPSS Inc, Chicago, IL). Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε σε τιμές $p < 0.05$.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 14: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

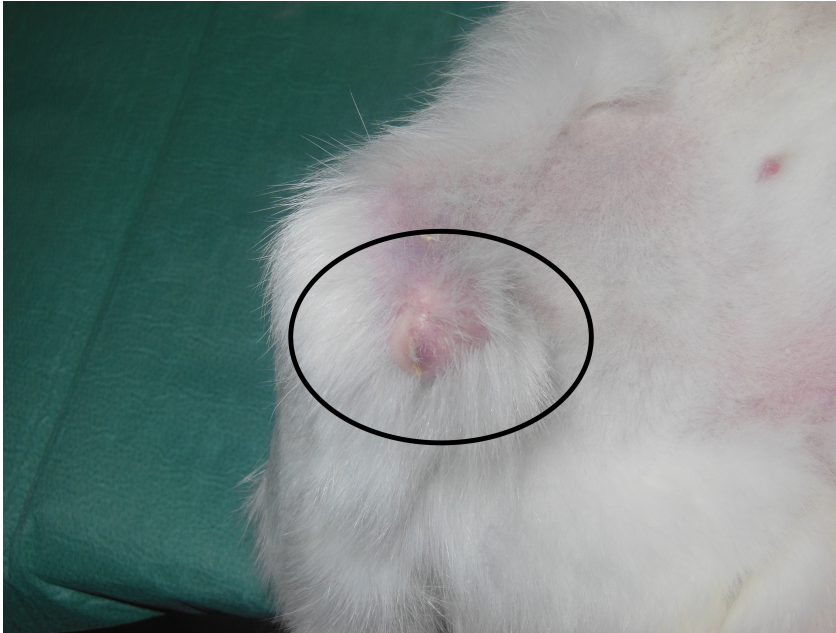
Το σύνολο των πειραματόζων επιβίωσε από τις χειρουργικές επεμβάσεις, χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ή εκδήλωση συστηματικής λοίμωξης.

14.1 Περιοχικά κλινικά ευρήματα

Τα ζώα παρακολουθούνταν καθημερινά, μετά τις επεμβάσεις, για την ανεύρεση τυχόν επιπλοκών από το τραύμα. Σε 6 από αυτά (6/50) διαπιστώθηκε τελικά εικόνα τοπικής λοίμωξης μετά το 2^ο χειρουργείο. Η εικόνα αυτή περιελάμβανε ερυθρότητα του δέρματος και συλλογή στην άρθρωση (**Εικόνα 16**). Κανένα δεν ανήκε στην ομάδα ελέγχου, στην οποία έγινε έγχυση διαλύματος φυσιολογικού ορού. Τρία ανήκαν στην ομάδα Β (GB titanium), και από ένα στις ομάδες Γ (HA coated titanium), Δ (trabecular metal) και Ε (cancellous titanium). Στατιστικά σημαντική διαφορά βρέθηκε στη σύγκριση της ομάδας Β με τις υπόλοιπες ομάδες:

- Group B vs. Group C: $p=0.040$
- Group B vs. Group D: $p=0.040$
- Group B vs. Group E: $p=0.040$

Εικόνα 16. Εικόνα τοπικής λοίμωξης (απόστημα) στην έσω επιφάνεια του γόνατος



14.2 Ακτινολογικός Έλεγχος

Στο πέρας των 8 εβδομάδων οι κνήμες των ζώων υποβάλλονταν σε ακτινολογικό έλεγχο για την ανεύρεση ακτινοδιαγνωστικών εικόνων ενδεικτικών οστεόλυσης ή χαλάρωσης στη διεπιφάνεια οστού-εμφυτεύματος. Μόνο 2 δείγματα της ομάδας B (GB Titanium) ανιχνεύθηκαν με ακτινοδιαγνωστικές γραμμές ενδεικτικές για σηπτική χαλάρωση (**Εικόνα 17**).

Εικόνα 17. Ακτινολογική εικόνα χαλάρωσης της πρόθεσης (Group B, GB Titanium)



14.3 Καλλιέργειες

14.3.1 Συμβατικές Καλλιέργειες

Στην ομάδα ελέγχου (ομάδα Α) κανένα δείγμα, είτε από το μεταφυσιακό οστό, τη διεπιφάνεια, ή την πρόθεση, δεν εμφάνισε θετική καλλιέργεια. Στην ομάδα Β (GB titanium) τα 8 από τα 10 ζώα ανέπτυξαν θετική καλλιέργεια σε τουλάχιστον ένα από τα δείγματα. Τα 6 είχαν θετικά και τα τρία δείγματα, ενώ το ένα είχε τα δύο, την πρόθεση και την διεπιφάνεια οστού-πρόθεσης. Στην ομάδα Γ (HA coated) 6 βρέθηκαν επιμολυσμένα. Τα 5 είχαν θετικά και τα τρία δείγματα, ενώ το ένα είχε τα δύο, την πρόθεση και την διεπιφάνεια οστού-πρόθεσης. Στην ομάδα Δ (trabecular metal) 6 βρέθηκαν επιμολυσμένα. Τα 4 είχαν θετικά και τα τρία δείγματα, ενώ το ένα ανέπτυξε καλλιέργεια μόνο στην πρόθεση. Στην ομάδα Ε (cancellous titanium) 5 ανέπτυξαν καλλιέργειες. Τα 3 είχαν θετικά και τα τρία δείγματα, το ένα είχε τα δύο δείγματα, το μεταφυσιακό οστό και την διεπιφάνεια οστού-πρόθεσης, και το άλλο μόνο το μεταφυσιακό οστό.

14.3.2 PCR καλλιέργειες

Η χρήση της PCR έγινε για να επιβεβαιωθεί ότι οι θετικές καλλιέργειες αφορούσαν το συγκεκριμένο στανταρισμένο μικροοργανισμό που είχε χρησιμοποιηθεί και εγχυθεί στα πειραματόζωα. Με τη χρήση της PCR επιβεβαιώθηκε η μη ανάπτυξη μικροβίων στην ομάδα Α. 7 από τα ζώα της ομάδας Β, 6 της ομάδας Γ και 5 των ομάδων Δ και Ε ανέπτυξαν καλλιέργειες του συγκεκριμένου παθογόνου που ενοφθαλμίστηκε (Εικόνες 18,19,20). Οι παραπάνω καλλιέργειες που είχαν αναπτυχθεί στις ομάδες Β και

Δ προερχόταν από άλλο παθογόνο μικροοργανισμό, από τον μελετώμενο, και επομένως δεν υπολογίσθηκαν στη τελική επεξεργασία, αλλά θεωρήθηκαν ως επιμολύνσεις.

Αφού συλλέχθηκαν τα δεδομένα, έγινε στατιστική ανάλυση ξεχωριστά για κάθε είδος δείγματος (πρόθεση, μεταφυσιακό οστό, διεπιφάνεια πρόθεσης-οστού). Όσον αφορά το εμφύτευμα στατιστικά σημαντικές διαφορές βρέθηκαν μεταξύ όλων των ομάδων ($p=0.01$). Βρέθηκε μεγαλύτερη ανάπτυξη καλλιιεργειών στην ομάδα Β με στατιστικά σημαντική διαφορά και επομένως υπεροχή των ομάδων Γ, Δ, Ε ως προς την ομάδα Β.

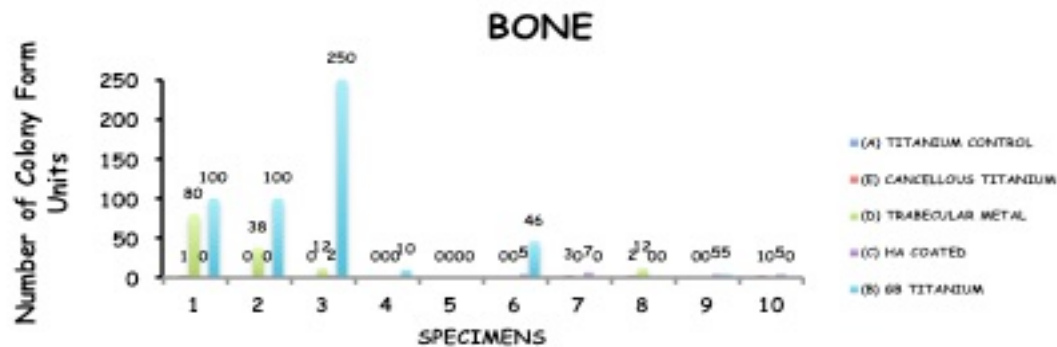
- Group B(GB titanium) vs. Group C(HA coated titanium): $p=0.044$
- Group B(GB titanium) vs. Group D (trabecular metal): $p=0.040$
- Group B(GB titanium) vs. Group E (cancellous titanium): $p=0.038$

Μελετώντας τις καλλιέργειες που αναπτύχθηκαν στη διεπιφάνεια εμφυτεύματος – οστού στατιστικά σημαντικές διαφορές βρέθηκαν μεταξύ όλων των ομάδων ($p=0.032$). Και εδώ είχαμε μεγαλύτερη ανάπτυξη καλλιιεργειών στην ομάδα Β.

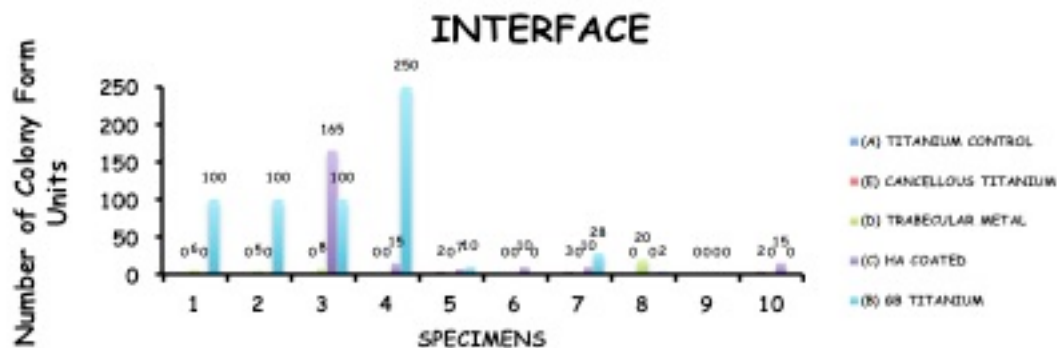
- Group B(GB titanium) vs. Group C(HA coated titanium): $p=0.046$
- Group B(GB titanium) vs. Group D (trabecular metal): $p=0.047$
- Group B(GB titanium) vs. Group E (cancellous titanium): $p=0.048$

Από την άλλη πλευρά δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στον έλεγχο των δειγμάτων από το μεταφυσιακό οστό ($p=0.7$)

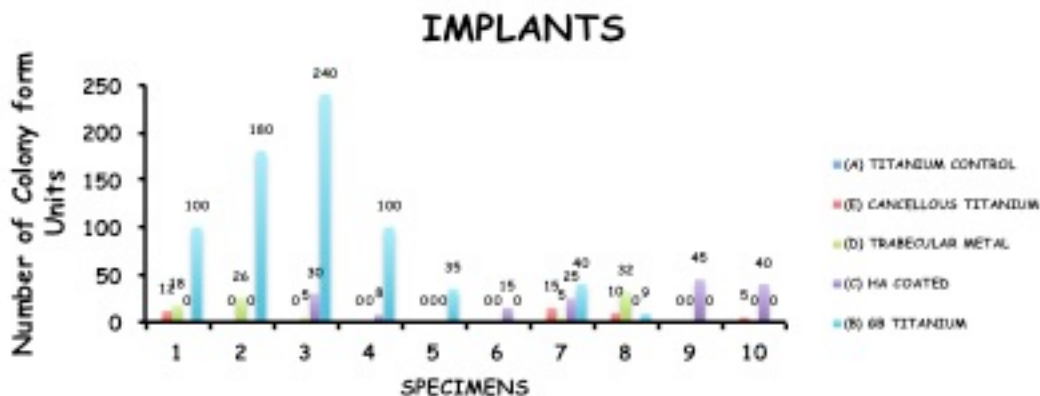
Εικόνα 18. Απεικονίζεται ο αριθμός των αναπτυχθέντων καλλιιεργειών στο μεταφυσιακό οστό



Εικόνα 19. Απεικονίζεται ο αριθμός των αναπτυχθέντων καλλιιεργειών στη διεπιφάνεια οστού-εμφυτεύματος



Εικόνα 20. Απεικονίζεται ο αριθμός των αναπτυχθέντων καλλιιεργειών στην πρόθεση



14.4 Αποτελέσματα ιστοπαθολογικής ανάλυσης

Οστικά τεμάχια από το ήμισυ της κνήμης που δε χρησιμοποιήθηκαν στις καλλιέργειες τοποθετήθηκαν σε ρυθμιστικό διάλυμα φορμόλης 10% και αφαλατώθηκαν. Τομές πάχους 5mm επεξεργάστηκαν σε αλκοόλη και παραφίνη, ενώ τομές 4-6μm εξετάστηκαν με φωτομικροσκόπιο για την ανεύρεση στοιχείων λοίμωξης. Εφαρμόστηκε ημιποσοτικό ιστοπαθολογικό σκορ βάσει προτεινόμενου συστήματος βαθμονόμησης για λοιμώξεις(322,338). Εξετάστηκε η παρουσία λεμφοκυττάρων, μικροαποστημάτων, κοκκιώδους ιστού, ίνωσης στη μυελική κοιλότητα, ή στον φλοιό, η παρουσία περιοστικής αντίδρασης καθώς και ανακατασκευής οστού. Τα αποτελέσματα περιλαμβάνονται στους πίνακες 4,5,6. Η βαθμονόμηση γινόταν βάσει σοβαρότητας ως εξής: 0 (καθόλου), 2 (ελαφριά), 4 (μέτρια), 6 (σοβαρά).

Πίνακας 4. Ιστοπαθολογικό σκορ για την μυελική κοιλότητα

	MEDULLARY LYMPHOCYTES	MEDULLARY MICROABSESSES	MEDULLARY GRANULATION TISSUE	MEDULLARY FIBROSIS
Group A				
S. Titanium 1	2	0	2	2
S. Titanium 2	2	0	2	2
S. Titanium 3	2	0	1	2
S. Titanium 4	2	0	0	2
S. Titanium 5	2	0	2	2
S. Titanium 6	2	0	2	2
S. Titanium 7	2	0	1	2
S. Titanium 8	2	0	0	2
S. Titanium 9	2	0	2	2
S. Titanium 10	2	0	1	2
Group B				
GB Titanium 1	2	0	0	2
GB Titanium 2	3	0	1	2
GB Titanium 3	1	0	1	1

GB Titanium 4	2	0	1	1
GB Titanium 5	2	0	1	1
GB Titanium 6	1	0	1	1
GB Titanium 7	2	0	1	1
GB Titanium 8	2	0	1	1
GB Titanium 9	3	0	1	2
GB Titanium 10	1	0	1	1
Group C				
HA Coated 1	1	0	1	0
HA Coated 2	2	0	2	2
HA Coated 3	2	0	2	1
HA Coated 4	1	0	0	1
HA Coated 5	1	0	1	0
HA Coated 6	2	0	2	1
HA Coated 7	1	0	0	1
HA Coated 8	1	0	1	0
HA Coated 9	2	0	2	1
HA Coated 10	1	0	0	1
Group D				
Tantalum 1	3	0	2	3
Tantalum 2	2	0	2	3
Tantalum 3	3	0	2	3
Tantalum 4	3	0	1	2
Tantalum 5	3	0	2	3
Tantalum 6	2	0	2	3
Tantalum 7	1	0	1	2
Tantalum 8	1	0	1	1
Tantalum 9	2	0	1	1
Tantalum 10	1	0	1	2
Group E				
Cancellous Tit 1	1	0	0	0
Cancellous Tit 2	1	0	0	0
Cancellous Tit 3	1	0	0	0
Cancellous Tit 4	1	0	0	1
Cancellous Tit 5	1	0	0	2
Cancellous Tit 6	2	0	0	2
Cancellous Tit 7	1	0	0	1
Cancellous Tit 8	2	0	0	1
Cancellous Tit 9	1	0	0	2
CancellousTit 10	1	0	0	1

Πίνακας 5. Ιστοπαθολογικό σκορ για τον φλοιό

	CORTICAL DESTRUCTION	CORTICAL LYMPHOCYTES	CORTICAL MICROABCESSES	CORTICAL GRANULATION TISSUE	CORTICAL FIBROSIS
Group A					
S. Titanium 1	0	2	0	2	2
S. Titanium 2	0	1	0	0	1
S. Titanium 3	0	1	0	0	1
S. Titanium 4	0	2	0	2	2
S. Titanium 5	0	1	0	0	1
S. Titanium 6	0	1	0	0	1
S. Titanium 7	0	1	0	0	1
S. Titanium 8	0	2	0	2	2
S. Titanium 9	0	1	0	1	1
S. Titanium 10	0	1	0	0	1
Group B					
GB Titanium 1	0	2	0	1	2
GB Titanium 2	0	2	0	1	2
GB Titanium 3	0	2	0	1	1
GB Titanium 4	0	1	0	1	2
GB Titanium 5	0	2	0	2	1
GB Titanium 6	0	2	0	1	1
GB Titanium 7	0	1	0	1	1
GB Titanium 8	0	2	0	1	2
GB Titanium 9	0	2	0	1	1
GB Titanium 10	0	1	0	0	1
Group C					
HA Coated 1	0	0	0	0	0
HA Coated 2	0	0	0	2	0
HA Coated 3	0	1	0	1	0
HA Coated 4	0	0	0	1	1
HA Coated 5	0	1	0	1	0
HA Coated 6	0	0	0	1	1
HA Coated 7	0	1	0	1	0
HA Coated 8	0	0	0	1	1
HA Coated 9	0	0	0	1	0
HA Coated 10	0	1	0	0	1
Group D					
Tantalum 1	0	2	0	2	3
Tantalum 2	0	3	0	2	3
Tantalum 3	0	2	3	0	2
Tantalum 4	0	2	3	0	1
Tantalum 5	0	2	2	0	2
Tantalum 6	0	2	3	0	2
Tantalum 7	0	2	0	1	2
Tantalum 8	0	1	0	2	1
Tantalum 9	0	1	0	2	1

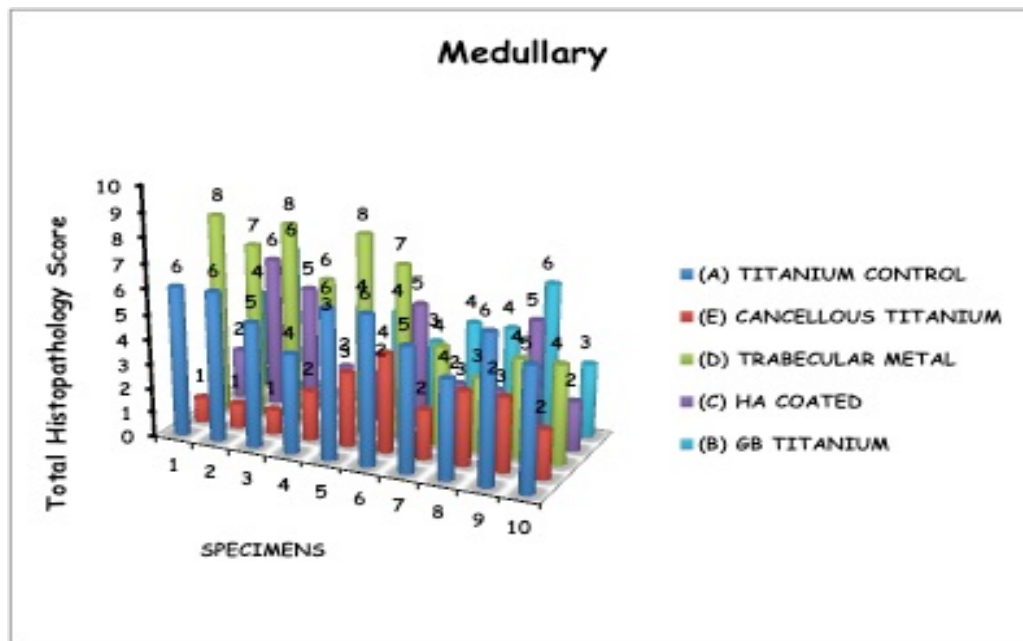
Tantalum 10	0	1	0	1	1
Group E					
Cancellous Tit 1	0	1	0	0	1
Cancellous Tit 2	0	1	0	0	1
Cancellous Tit 3	0	1	0	0	1
Cancellous Tit 4	0	1	0	1	1
Cancellous Tit 5	0	1	0	1	2
Cancellous Tit 6	0	1	0	1	1
Cancellous Tit 7	0	1	0	1	2
Cancellous Tit 8	0	1	0	0	1
Cancellous Tit 9	0	0	0	1	1
Cancellous Tit 10	0	0	0	0	1

Πίνακας 6. Ιστοπαθολογικό σκορ για την περιостική αντίδραση και την ανακατασκευή του οστού

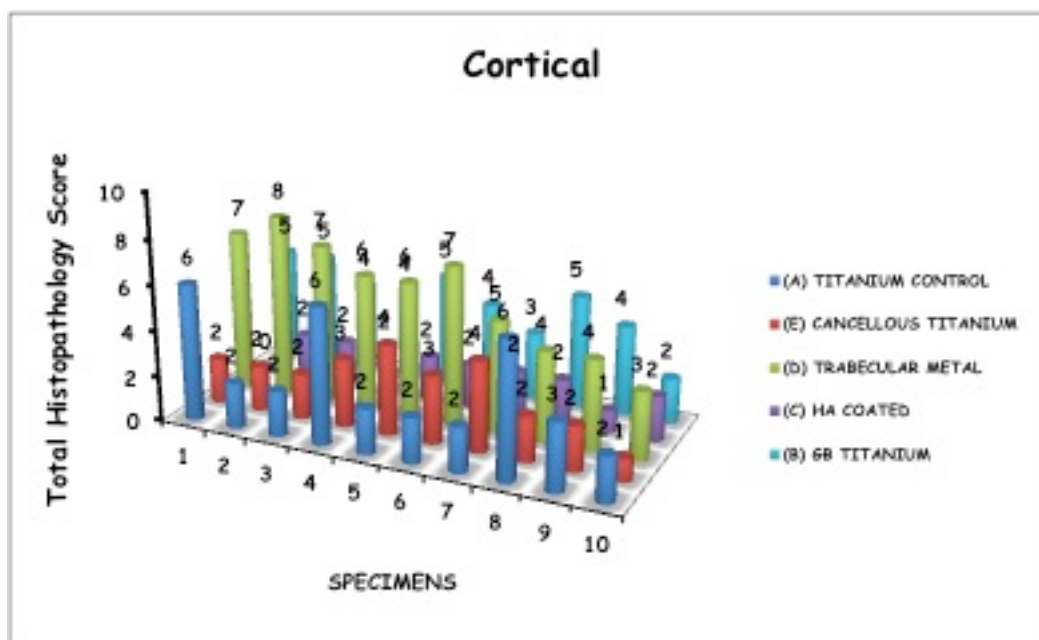
	PERIOSTEAL REACTION	BONE REMODELLING
Group A		
S. Titanium 1	0	2
S. Titanium 2	0	2
S. Titanium 3	0	3
S. Titanium 4	0	2
S. Titanium 5	0	2
S. Titanium 6	0	3
S. Titanium 7	0	3
S. Titanium 8	0	2
S. Titanium 9	0	2
S. Titanium 10	0	2
Group B		
GB Titanium 1	0	1
GB Titanium 2	0	1
GB Titanium 3	1	1
GB Titanium 4	1	2
GB Titanium 5	0	1
GB Titanium 6	0	1
GB Titanium 7	0	1
GB Titanium 8	0	2
GB Titanium 9	0	1
GB Titanium 10	0	1
Group C		
HA Coated 1	0	0
HA Coated 2	0	2
HA Coated 3	0	1
HA Coated 4	0	1

HA Coated 5	0	1
HA Coated 6	0	1
HA Coated 7	0	2
HA Coated 8	0	1
HA Coated 9	0	1
HA Coated 10	0	2
Group D		
Tantalum 1	0	2
Tantalum 2	0	2
Tantalum 3	0	2
Tantalum 4	0	2
Tantalum 5	0	1
Tantalum 6	0	2
Tantalum 7	0	2
Tantalum 8	0	3
Tantalum 9	0	2
Tantalum 10	0	2
Group E		
Cancellous Tit 1	0	1
Cancellous Tit 2	0	1
Cancellous Tit 3	0	1
Cancellous Tit 4	0	1
Cancellous Tit 5	0	1
Cancellous Tit 6	0	2
Cancellous Tit 7	0	1
Cancellous Tit 8	0	2
Cancellous Tit 9	0	1
Cancellous Tit 10	0	2

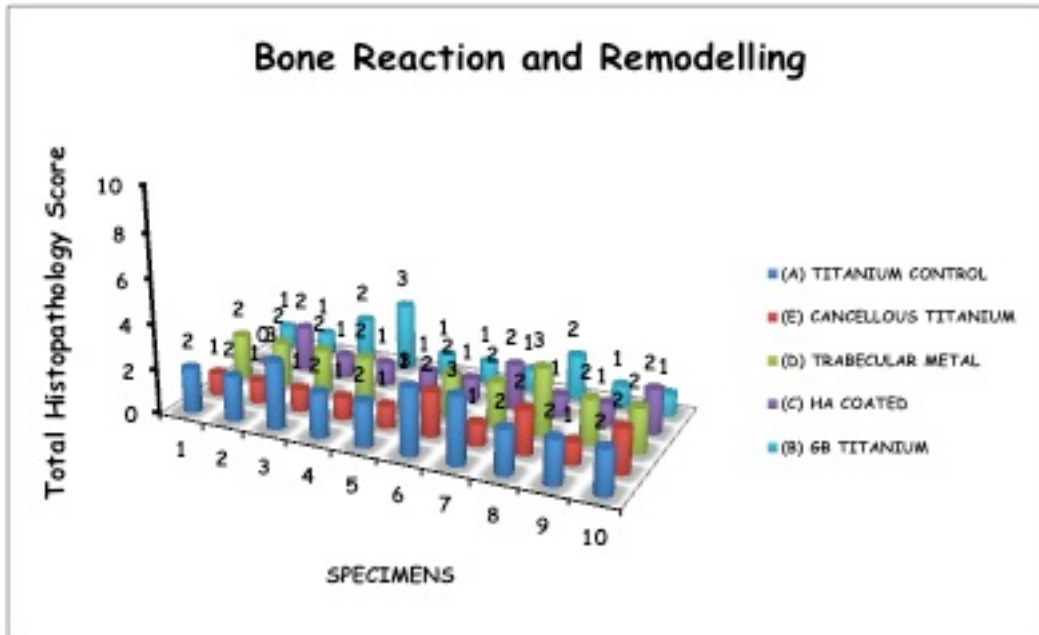
Εικόνα 21. Ιστοπαθολογικό σκορ για την μυελική κοιλότητα



Εικόνα 22. Ιστοπαθολογικό σκορ για τον φλοιό



Εικόνα 23. Ιστοπαθολογικό σκορ για την οστική αντίδραση και ανακατασκευή



Στηριζόμενοι στο ημιποσοτικό ιστοπαθολογικό score, οι διαφορές μεταξύ των δειγμάτων ήταν μικρές και όχι ικανές να καταδείξουν στατιστικώς σημαντική διαφορά.

14.5 Αποτελέσματα δοκιμασιών «pull-out»

Όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, έγινε έλεγχος αντοχής των δειγμάτων με διαδικασίες ελκυσμού σε μια προσπάθεια να διαπιστώσουμε αν κάποιο υλικό υπερέχει στη διαδικασία οστεοενσωμάτωσης. Στον πίνακα 3 παραθέτονται τα αποτελέσματα των δοκιμασιών pull-out. Καταγράφηκε η δύναμη ελκυσμού (σε Newton), η οποία αντιστοιχεί στην απαιτούμενη δύναμη ώστε να διασπαστεί η διεπιφάνεια πρόθεσης-οστού και να αφαιρεθεί η ράβδος χωρίς καταστροφή του δείγματος. Τέτοια καταστροφή του δείγματος παρατηρήθηκε σε ένα δείγμα των ομάδων A,B,D,E και ορίστηκε ως αποτυχία.

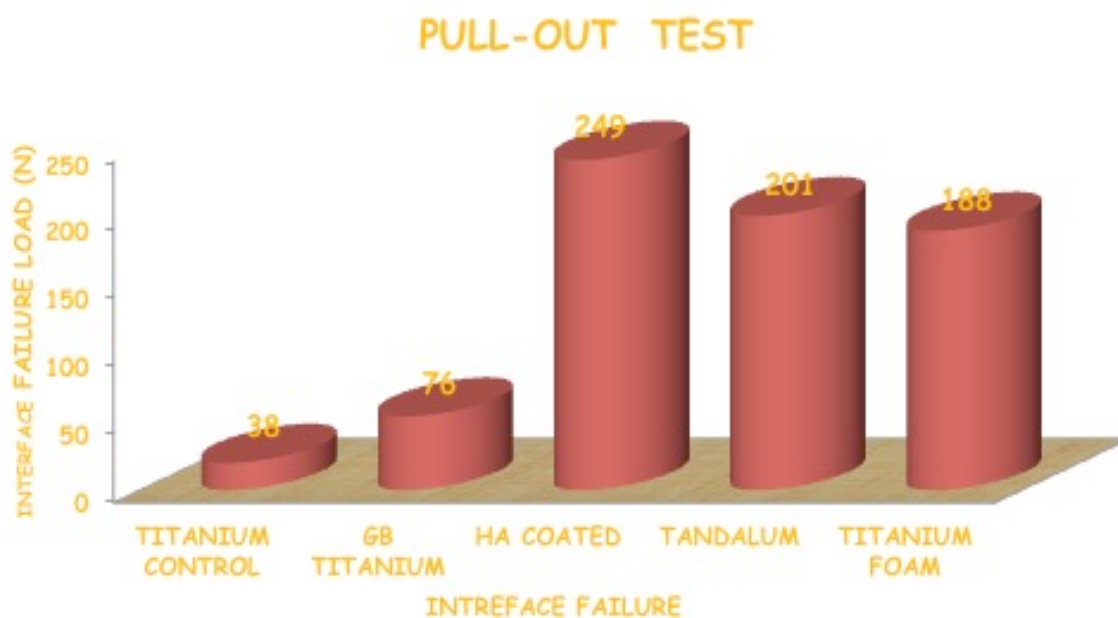
Πίνακας 7. Αποτελέσματα των pull-out tests ανά ομάδα

Smooth Titanium 1	7	Grit blasted titanium 1	54
Smooth Titanium 2	67	Grit blasted titanium 2	74
Smooth Titanium 3	19	Grit blasted titanium 3	45
Smooth Titanium 4	35	Grit blasted titanium 4	94
Smooth Titanium 5	failure	Grit blasted titanium 5	102
Smooth Titanium 6	63	Grit blasted titanium 6	98
Smooth Titanium 7	51	Grit blasted titanium 7	failure
Smooth Titanium 8	21	Grit blasted titanium 8	67
Smooth Titanium 9	42	Grit blasted titanium 9	90
Smooth Titanium 10	34	Grit blasted titanium 10	62
Hydroxyapatite 1	173	Tantalum 1	210
Hydroxyapatite 2	172	Tantalum 2	failure
Hydroxyapatite 3	227	Tantalum 3	231
Hydroxyapatite 4	188	Tantalum 4	190
Hydroxyapatite 5	380	Tantalum 5	210
Hydroxyapatite 6	311	Tantalum 6	205
Hydroxyapatite 7	368	Tantalum 7	160
Hydroxyapatite 8	174	Tantalum 8	201
Hydroxyapatite 9	173	Tantalum 9	221
Hydroxyapatite 10	325	Tantalum 10	182
Cancellous Titanium 1	250	Cancellous Titanium 6	125
Cancellous Titanium 2	241	Cancellous Titanium 7	155

Cancellous Titanium 3	148	Cancellous Titanium 7	failure
Cancellous Titanium 4	174	Cancellous Titanium 9	198
Cancellous Titanium 5	178	Cancellous Titanium 10	223

Παρατηρήθηκε ότι το φορτίο διαχωρισμού της διεπιφάνειας ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα ($p < 0.05$). στα δοκίμια με κάλυψη υδροξυαπατίτη (ομάδα C) σε σύγκριση με τις υπόλοιπες ομάδες. Το φορτίο διαχωρισμού στις ομάδες δοκιμίων τανταλίου (ομάδα D) και σπογγώδους τιτανίου (ομάδα E) δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντικές διαφορές. Όταν όμως τα δοκίμια αυτών των ομάδων συγκρίθηκαν με αυτά των ομάδων GB τιτανίου (ομάδα B) και με την ομάδα ελέγχου (ομάδα A) παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p < 0.05$).

Πίνακας 8. Σχηματική αναπαράσταση του μέσου όρου της δύναμης ελκυσμού της κάθε ομάδας



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 15: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη διαφορετικοί βαθμοί κινδύνου για ανάπτυξη λοίμωξης ανευρέθηκαν σε διαφορετικά εμφυτεύματα χωρίς τσιμέντο, όταν αυτά ενοφθαλμίστηκαν αιματογενώς με το ίδιο βακτήριο. Από τις αρχές του 1980 είχε παρατηρηθεί η ικανότητα του δοκιδωτού οστού να προσκολλάται στις επιφάνειες και να ενσωματώνεται με υλικά χωρίς τη δημιουργία ινώδους ιστού. Το φαινόμενο αυτό της ενσωμάτωσης υλικού και οστού χωρίς την μεταξύ τους παρουσία ουλώδους ιστού καλείται οστεοενσωμάτωση. Έκτοτε, πολλές μελέτες έχουν εστιάσει την έρευνα τους στην πλήρη διαλεύκανση των πολύπλοκων βιολογικών και βιομηχανικών μηχανισμών που εμπεριέχονται σε αυτή τη διαδικασία. Οι περισσότερες σχετικές μελέτες προέρχονται από έρευνα της ορθοπαιδικής και της οδοντιατρικής σχετικά με εμφυτεύματα. Πλέον είναι γνωστό ότι η επιφάνεια της πρόθεσης, η τοπογραφία και τραχύτητα της, η πορωτικότητα και η γεωμετρία της, καθορίζουν την ικανότητά της για οστεοενσωμάτωση(339,340). Με την ραγδαία αύξηση των ολικών αρθροπλαστικών τις τελευταίες δεκαετίες αυξήθηκε και ο αριθμός των επιπλεγμένων με λοίμωξη. Στην προσπάθεια για κατανόηση των μηχανισμών περιπροθετικής λοίμωξης και καταπολέμησης της καταστροφικής αυτής συνέπειας, μεταξύ άλλων εκτιμήθηκε ο ρόλος των διαφορετικών εμφυτευμάτων και επιφανειών τους στην πρόκληση ή πρόληψη λοίμωξης. Ένας από τους μηχανισμούς με τους οποίους μπορεί ένα υλικό να εμπλακεί στο μηχανισμό της λοίμωξης είναι μέσω διαφορετικής ικανότητας προσκόλλησης των μικροοργανισμών στην επιφάνεια του(341,342). Το μικρό μέγεθος πόρου επιφανείας είναι «προστατευτικό» έναντι της προσκόλλησης των βακτηρίων. Σε πρόσφατες μελέτες προτάθηκε ότι η νανοτεχνολογία ενός υλικού μπορεί να εμφανίσει προστατευτικές ιδιότητες έναντι της λοίμωξης(341,343). Η διαθέσιμη

βιβλιογραφία είναι ιδιαίτερα περιορισμένη όσον αφορά τη σύγκριση διαφορετικών ειδών υλικών. Στην μελέτη μας, προθέσεις κατασκευασμένες από Tantalum trabecular metal, cancellous titanium και HA-coated titanium βρέθηκαν να παρουσιάζουν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά επιμόλυνσης σε σύγκριση με το Grit Blasted titanium. Επιπρόσθετα, η διεπιφάνεια των προθέσεων αυτών με τον ενδομυελικό αυλό και το οστό παρουσίασε επίσης χαμηλότερα ποσοστά επιμόλυνσης με το βακτήριο που ενοφθαλμίσαμε αιματογενώς. Στα ίδια συμπεράσματα κατέληξε και η αξιολόγηση της τοπικής λοίμωξης στα ζώα. Σημειώνεται ότι τα εμφυτεύματα από trabecular metal και cancellous titanium εμφάνισαν υπεροχή εν συγκρίσει αυτών από HA-coated titanium, χωρίς όμως η διαφορά να επιτύχει στατιστική σημαντικότητα. Παρατηρήσαμε λοιπόν ότι υλικά με σύγχρονες τρισδιάστατες δομές παρουσιάζουν μικρότερα ποσοστά απώτερης αιματογενούς λοίμωξης(344). Το ερώτημα πίσω από την παρατήρηση αυτή έχει να κάνει με το ποια συνθήκη οδηγεί σε αυτά τα χαμηλότερα ποσοστά λοίμωξης. Έχουν τα νεότερα υλικά εγγενή αντιμικροβιακή δράση; Ή η ταχεία οστεοενσωμάτωση σε αυτά τα υλικά οδηγεί σε μικρότερο αποικισμό και κατ' επέκταση σε μικρότερα ποσοστά πρόκλησης λοίμωξης; Δυστυχώς, η εγγενής αντιμικροβιακή δράση των υλικών δε δύναται να απομονωθεί και να εξετασθεί σε πειραματικό μοντέλο, γιατί συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες, με προεξάρχοντα την οστεοενσωμάτωση. Παρόλα αυτά πρόσφατες μελέτες που απομόνωσαν τον παράγοντα «υλικό» κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα νεότερα αυτά υλικά δεν έχουν εγγενή αντιμικροβιακή δράση(306). Καταλήγουμε λοιπόν στο συμπέρασμα ότι η γρήγορη οστεοενσωμάτωση σε βιολογικά δραστικό υλικό δύναται να οδηγήσει σε μικρότερη βακτηριακή αποίκιση και να εμποδίσει το σχηματισμό βιομεμβράνης και στη συνέχεια λοίμωξης.

Ένα άλλο ενδιαφέρον στοιχείο των αποτελεσμάτων ήταν ότι η καλλιέργεια των δειγμάτων που πάρθηκαν από την μυελική κοιλότητα του οστού (τα οποία έρχονται σε επαφή με το εμφύτευμα) και των εμφυτευμάτων αυτών καθεαυτών ανέδειξαν υπεροχή των σύγχρονων υλικών (ταντάλιο και σπογγώδες τιτάνιο). Σε αντιδιαστολή, οι καλλιέργειες των δειγμάτων του μεταφυσιακού οστού της κνήμης, οι οποίες δεν έρχονται σε επαφή με τις προθέσεις δεν εμφάνισαν διαφορά. Αυτό είναι ένα ακόμα εύρημα που συνηγορεί υπέρ της θέωρησης ότι η διαφορετική αντίδραση και οστεοενσωμάτωση υλικού-οστού οδηγεί σε διαφορετικού βαθμού πρόκληση λοίμωξης.

Όπως έχει αναφερθεί, δεν υπάρχει ομοφωνία στη βιβλιογραφία για το αν πειραματικά μοντέλα μπορούν να αναπαραστήσουν περιβάλλον μιας περιπροθετικής λοίμωξης, αντίστοιχο του ανθρώπου. Στη συγκεκριμένη μελέτη είχαμε το πλεονέκτημα να χρησιμοποιήσουμε ένα πειραματικό μοντέλο, δοκιμασμένο και στανταρισμένο ως προς τη χρήση του, και ως προς την ικανότητα πρόκλησης αιματογενούς λοίμωξης(320). Επίσης, παρά το γεγονός ότι όλες οι επεμβάσεις και οι διεργασίες έγιναν κάτω από αυστηρά άσηπτες συνθήκες, υπάρχει πάντα ο κίνδυνος επιμόλυνσης και αλλοίωσης της εγκυρότητας των αποτελεσμάτων. Αυτός ο κίνδυνος αντιμετωπίστηκε επισημαίνοντας στο μικροβιολογικό εργαστήριο τον παθογόνο μικροοργανισμό που εγχύθηκε στη μηριαία αρτηρία. Κατά συνέπεια, η PCR εμφάνισε αποτελέσματα αποικισμού μόνο του συγκεκριμένου παθογόνου.

Το παθογόνο που χρησιμοποιήθηκε ήταν ο *MRSA*, ένας από τους κοινούς και επικίνδυνους μικροοργανισμούς στην κλινική πράξη, όσον αφορά τις περιπροθετικές λοιμώξεις.

Ένα στοιχείο της μελέτης μας που δεν έχει μελετηθεί ευρέως προηγουμένως είναι η πρόκληση απώτερους αιματογενούς λοίμωξης. Στην πλειοψηφία των προηγούμενων μελετών οι παθογόνοι μικροοργανισμοί είχαν ενοφθαλμιστεί απευθείας στην ανατομική περιοχή ή τα εμφυτεύματα είχαν επιμολυνθεί προ της τοποθέτησής τους(345–347). Γενικότερα, το ενδιαφέρον της ορθοπαιδικής έρευνας έχει επικεντρωθεί περισσότερο στη μελέτη της άμεσης μετεγχειρητικής λοίμωξης. Πληθώρα κλινικών μελετών και δεδομένων είναι διαθέσιμα στη βιβλιογραφία(348,349). Παρόλα αυτά, τα πειραματικά μοντέλα που χρησιμοποιήθηκαν για να αναπαραγάγουν την άμεση μετεγχειρητική λοίμωξη έχουν αποδειχτεί προβληματικά (314,319). Η δική μας πειραματική μελέτη είχε το πλεονέκτημα ότι χρησιμοποίησε το προτυποποιημένο μοντέλο πρόκλησης αιματογενούς λοίμωξης το οποίο έχει δοκιμαστεί και θεσπιστεί στην κλινικής μας(320).

Όπως αναφέρθηκε, η ερμηνεία των αποτελεσμάτων μας μπορεί να γίνει βάσει δύο θεωρήσεων. Η μία είναι η θεωρία του Gristina για την παθογένεια των λοιμώξεων παρουσία εμφυτευμάτων, τη γνωστή θεωρία «αγώνας για την κατάκτηση της επιφάνειας»(30,32). Βάσει αυτής, η ταχεία ενσωμάτωση ενός βιοδραστικού υλικού όπως το trabecular metal, το cancellous titanium και το HA-coated titanium μπορεί να οδηγήσει σε πιο δύσκολο και μικρότερο σε έκταση αποικισμό βακτηρίων σε σχέση με ένα εμφύτευμα που ενσωματώνεται με πιο αργό ρυθμό όπως το Co-Cr ή το GB titanium. Με άλλα λόγια, η ενσωμάτωση οστού-εμφυτεύματος είναι τόσο γρήγορη και ισχυρή που δεν επιτρέπει τον αποικισμό και τη δημιουργία βιομεμβρανών.

Η άλλη θεωρία είναι ότι κάποια υλικά όπως το trabecular metal, το cancellous titanium και το HA-coated titanium έχουν εγγενή αντιμικροβιακή δράση. Όσον αφορά το ταντάλιο, αυτό έχει ήδη ερευνηθεί και αποκλείεται πρόσφατα(306). Τα τελευταία χρόνια

διάφορες μελέτες έχουν εξετάσει την αλληλεπίδραση μεταξύ της επιφάνειας του εμφυτεύματος και διαφόρων πρωτεϊνών. Η εξωκυττάρια θεμέλια ουσία κατευθύνει τις κυτταρικές αλληλεπιδράσεις στην επιφάνεια του υλικού, ενώ το έξω στρώμα ενός τυπικού κυττάρου περιλαμβάνει πολλούς υποδοχείς οι οποίοι αλληλεπιδρούν με το περιβάλλον σε μικρό και μακρό-μοριακό επίπεδο(350). Οι υποδοχείς αυτοί αλληλεπιδρούν και με την τοπογραφία των επιφανειών συμπεριλαμβανομένων των υπάρχοντων αυλακώσεων(351). Παρότι παλιότερα θεωρούνταν ότι οι διαστάσεις και μόνο των επιφανειών καθόριζαν τις παραπάνω κυτταρικές αλληλεπιδράσεις, είναι πλέον αποδεκτό ότι το σχήμα και η συμμετρία των επιφανειών είναι εξίσου σημαντικά(339). Έχει παρατηρηθεί μία εντυπωσιακή ποικιλία αποκρίσεων ανάλογα με την μικροαρχιτεκτονική των επιφανειών τιτανίου, με τους οστεοβλάστες να προτιμούν τις μεγαλύτερες κοιλότητες για να προσκολληθούν και να αναπτυχθούν(342). Τα βακτήρια φαίνεται να αλληλεπιδρούν και αυτά με τις επιφάνειες, εμφανίζοντας συχνά συμπεριφορές παρόμοιες με τους οστεοβλάστες. Ο *S.aureus* φαίνεται να προτιμάει τις κοκκιώδεις επιφάνειες ενώ η *Pseudomonas A.* τις πιο λείες, στιλπνές επιφάνειες(341). Καθώς η τραχύτητα της επιφάνειας αυξάνει μέχρι τα 20nm, η προσκόλληση των βακτηρίων και ο σχηματισμός βιομεμβράνης ευοδώνεται. Περαιτέρω αύξηση της τραχύτητας οδηγεί σε μείωση της βακτηριακής προσκόλλησης και αναστέλλει το σχηματισμό βιομεμβράνης.

Παρατηρήθηκε κατά την ανάλυση των αποτελεσμάτων, μία αναντιστοιχία ύπαρξης κλινικής εικόνας λοίμωξης και εργαστηριακής διάγνωσης της λοίμωξης. Το εύρημα αυτό πιθανώς σχετίζεται με το σχετικά υψηλό ποσοστό προγραμματισμένων

αναθεωρήσεων κλινικά άσηπτων χαλαρώσεων, οι οποίες τελικά ανευρίσκεται να οφείλονται σε χρόνια λοίμωξη ή σε υποξεία χαμηλής έντασης λοίμωξη(352,353).

Προηγούμενες πειραματικές μελέτες έχουν επισημάνει τις οστεοεπαγωγικές ιδιότητες του υδροξυαπατίτη και ότι τα εμφυτεύματα με GB τιτάνιο αναπτύσσουν μικρότερη επαφή με το οστό από ότι αυτές με επικάλυψη υδροξυαπατίτη(354). Άλλες μελέτες σε πειραματόζωα κατέδειξαν καλύτερη ενσωμάτωση στο οστό με ανώτερα εμβιομηχανικά αποτελέσματα σε προθέσεις με επικάλυψη τανταλίου σε σχέση με το τιτάνιο και την επικάλυψη με υδροξυαπατίτη(23,25). Το σπογγώδες τιτάνιο (cancellous titanium) έχει επίσης αποδεδειγμένα καλή βιολογική συμπεριφορά ως προς το οστό και την ενσωμάτωση του σε αυτό. Ενώ αρκετά έχουν μελετηθεί σχετικά με την αντίδραση οστού-εμφυτεύματος και την οστεοενσωμάτωση των διαφόρων υλικών, δεν είναι σαφής η σχέση των υλικών και της οστεοενσωμάτωσής τους με την πρόκληση λοίμωξης. Υλικά από τιτάνιο βρέθηκε να έχουν μικρότερα ποσοστά λοίμωξης συγκρινόμενα με υλικά κατασκευασμένα από ανοξείδωτο χάλυβα(355), ενώ υλικά με επικάλυψη τανταλίου εμφανίζουν μικρότερο ποσοστό αποικισμού από *S.aureus*(298). Στην κλινική πράξη τα δημοσιευμένα αποτελέσματα είναι διφορούμενα όσον αφορά την ύπαρξη προστατευτικού παράγοντα στο υλικό απέναντι στη λοίμωξη(305,327).

Κλείνοντας, θα πρέπει να τονιστεί η σημασία των ευρημάτων της μελέτης όσον αφορά την εφαρμογή τους στην κλινική πράξη. Φαίνεται λοιπόν, ότι η εμφύτευση νεότερων τρισδιάστατων δομών οδηγεί σε γρηγορότερη και ισχυρότερη οστεοενσωμάτωση, και συνεπώς σε εμφάνιση μικρότερων ποσοστών λοίμωξης. Τέτοια υλικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε πολύπλοκες και χρονοβόρες επεμβάσεις, οι οποίες αυξάνουν τον κίνδυνο πρόκλησης λοίμωξης. Επιπρόσθετα, σε ασθενείς με

αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης απώτερους αιματογενής λοίμωξης, όπως σε ασθενείς ανοσοκατεσταλμένους, με συν-νοσηρότητα (διαβήτη, ρευματοειδής αρθρίτιδα), ή σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο απώτερων λοιμώξεων που δύνανται να εμφανίσουν αιματογενή διασπορά (πνευμονίες, ουρολοιμώξεις, διάρροή από το γαστρεντερικό σύστημα, π.χ. κολοστομία).

Περίληψη

Εισαγωγή

Η λοίμωξη μετά από ολική αρθροπλαστική είναι μια πολύ σοβαρή, ακόμα και απειλητική, για τη ζωή επιπλοκή της ορθοπαιδικής χειρουργικής με ποσοστά που κυμαίνονται από 0.3%-3% μετά από επέμβαση ολικής αρθροπλαστικής ισχίου και 0.5%-1.9% μετά από ολική αρθροπλαστική γόνατος. Πολλοί παράγοντες σχετικοί με τον ασθενή, το εμφύτευμα, τη χειρουργική τεχνική και το χειρουργικό περιβάλλον δύνανται να συμβάλλουν στην εκδήλωση μιας τέτοιας σοβαρής επιπλοκής. Οι παράγοντες οι σχετικοί με το εμφύτευμα περιλαμβάνουν το μέγεθος και το σχήμα του εμφυτεύματος, την τεχνική και τη σταθερότητα της τοποθέτησης, τα χαρακτηριστικά επιφανείας του εμφυτεύματος, τη χρήση ή όχι τσιμέντου και τέλος τον τύπο του μετάλλου που χρησιμοποιείται και τη βιοσυμβατότητά του. Το ιδανικό κράμα για την κατασκευή εμφυτεύματος θα πρέπει να έχει καλή ιστοσυμβατότητα, ευνοϊκότερα χαρακτηριστικά προσκόλλησης ώστε να μειώνει το σχηματισμό βιομεμβράνης και την φυσιολογική ιστική αντίδραση, να έχει ελάχιστο βαθμό διάβρωσης και να μην περιέχει αλλεργιογόνα χαρακτηριστικά. Επί του παρόντος, πορώδεις επιφάνειες με κοβάλτιο-χρώμιο και αυτές με τιτάνιο χρησιμοποιούνται ευρέως. Η προσθήκη στρώματος με φωσφορικό ασβέστιο όπως ο υδροξυαπατίτης και το τριφωσφορικό άλας προάγει το ρυθμό ενσωμάτωσης της επιφάνειας για οστική διείσδυση αλλά και την επιφάνεια αύξησης του οστού. Σύμφωνα με την θεωρία του Gristina για την παθογένεια της λοίμωξης του εμφυτεύματος (αγώνας ταχύτητας για την επιφάνεια), μία γρήγορη ιστική ενσωμάτωση με ένα βιολογικά δραστικό υλικό (όπως το ταντάλιο, το στρώμα υδροξυαπατίτη και το σπογγώδες τιτάνιο) θα μπορούσε να καταλήξει σε μία μικρότερη βακτηριακή αποίκιση σε σχέση με την

επικάλυψη της επιφάνειας από μία αργή ιστική αντίδραση(όπως το τιτάνιο). Οι λοιμώξεις οι σχετικές με τα εμφυτεύματα κατηγοριοποιούνται βάση της παθογένειας τους σε δύο κλινικές οντότητες. Τις άμεσες μετεγχειρητικές λοιμώξεις, οι οποίες μπορούν να προκληθούν κατά τη διάρκεια της επέμβασης με άμεση μόλυνση του τραύματος, και τις απώτερες μετεγχειρητικές λοιμώξεις, στις οποίες τα πρώτα συμπτώματα εμφανίζονται σε αργότερο χρόνο από την εγχείριση. Συνήθως είναι το αποτέλεσμα αιματογενούς διασποράς βακτηρίων.

Στις μέρες μας, έχουν καθιερωθεί πειραματικά μοντέλα που οδήγησαν στην εισαγωγή καινοτόμων θεραπειών σχετικά με την επούλωση των καταγμάτων και τη χρήση νέων επιφανειών οστεοενσωμάτωσης. Ένα αξιόπιστο πειραματικό μοντέλο περιπροθετικών λοιμώξεων θα οδηγήσει στην περαιτέρω διαλεύκανση της παθογένειας και παθοφυσιολογίας των περιπροθετικών λοιμώξεων και πιθανώς σε νέα μέτρα πρόληψης και θεραπείας. Παρόλα αυτά δεν υπάρχει ακόμα πειραματικό μοντέλο, ιδανικό για τον έλεγχο οξέων περιπροθετικών λοιμώξεων. Στο πειραματικό μας εργαστήριο έχει αναπτυχθεί ένα ελεγχμένο και αξιόπιστο πειραματικό μοντέλο που προσομοιάζει απώτερη αιματογενή λοίμωξη σε κονίκλους, το οποίο και χρησιμοποιήθηκε στη δική μας μελέτη.

Υπόθεση εργασίας της πειραματικής μας μελέτης ήταν ότι μεταλλικά εμφυτεύματα από διαφορετικά υλικά, συμπεριλαμβανομένων και σύγχρονων τριδιάστατων μεταλλικών δομών, που χρησιμοποιούνται για σύνδεση χωρίς τσιμέντο, είναι λιγότερο ευαίσθητα στην ανάπτυξη λοίμωξης.

Υλικό και Μέθοδος

Πενήντα αρσενικά, σκελετικά ώριμα (μεγαλύτερα των 3 μηνών), λευκά κουνέλια Νέας Ζηλανδίας χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη. Πενήντα προθέσεις τοποθετήθηκαν σε 50 τυχαία επιλεγμένα πειραματόζωα, σε 5 ομάδες των 10 ζώων. Στην ομάδα μελέτης Α τοποθετήθηκαν ράβδοι από λείο τιτάνιο (smooth titanium, ST), στη Β από τραχεία επιφάνεια τιτανίου (grit blasted titanium, GB), στη Γ ράβδοι τιτανίου με επικάλυψη υδροξυαπατίτη (HA coated titanium, HA), στην ομάδα Δ δοκιδωτό μέταλλο από ταντάλιο (trabecular metal, T) και στην ομάδα Ε, ράβδοι σπογγώδους τιτανίου (cancellous titanium, CT). Ο μικροοργανισμός που επιλέχθηκε για ενοφθαλμισμό ήταν στέλεχος MRSA το οποίο ανήκει στον κλώνο MLST-80 και παράγει Panton-Valentin-Leucocidin (PVL) σε διάλυμα 1ml βακτηριακού εναιωρήματος συγκέντρωσης 3×10^8 cfu/ml, το οποίο βάσει των αποτελεσμάτων του προηγούμενου πειραματικού μοντέλου ήταν αρκετό για να προκαλέσει λοίμωξη στην άρθρωση, χωρίς μεγάλο κίνδυνο για συστηματικές αντιδράσεις και ενδεχομένως θάνατο. Ο χρησιμοποιούμενος παθογόνος μικροοργανισμός ήταν «στανταρισμένος». Η ομάδα Α χρησιμοποιήθηκε ως ομάδα ελέγχου και έγινε έγχυση 1ml φυσιολογικού ορού.

Χειρουργική επέμβαση 2 σταδίων διενεργήθηκε σε όλα τα ζώα. Όλες οι επεμβάσεις εκτελέστηκαν στο δεξί κάτω άκρο, υπό γενική αναισθησία και άσηπτες συνθήκες. Κατά την πρώτη επέμβαση, γινόταν προετοιμασία του αυλού της κνήμης για την press-fit εμφύτευση των αποστειρωμένων ράβδων. Στη δεύτερη επέμβαση, 4 εβδομάδες μετά, πραγματοποιήθηκε παρασκευή της μηριαίας αρτηρίας και έγχυση του βακτηριακού εναιωρήματος. Τέλος, μετά το πέρας άλλων 4 εβδομάδων, τα

πειραματόζωα υπόκεινταν σε ευθανασία και τα δείγματα της κνήμης λαμβάνονταν για βακτηριολογικό, εμφιομηχανικό και ιστοπαθολογικό έλεγχο.

Αποτελέσματα

Σε 6 κονίκλους διαπιστώθηκε εικόνα τοπικής λοίμωξης μετά το 2^ο χειρουργείο. Τρία ανήκαν στην ομάδα Β (GB titanium), και από ένα στις ομάδες Γ (HA coated titanium), Δ (trabecular metal) και Ε (cancellous titanium). Στατιστικά σημαντική διαφορά βρέθηκε στη σύγκριση της ομάδας Β με τις υπόλοιπες ομάδες. Στον ακτινολογικό έλεγχο μόνο 2 δείγματα της ομάδας Β ανιχνεύθηκαν με ακτινοδιαυγαστικές γραμμές ενδεικτικές για σηπτική χαλάρωση.

Στις δοκιμασίες ελκυσμού (pull out tests), παρατηρήθηκε ότι το φορτίο διαχωρισμού της διεπιφάνειας ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερο ($p < 0.05$) στα δοκίμια με κάλυψη υδροξυαπατίτη (ομάδα C) σε σύγκριση με τις υπόλοιπες ομάδες, ενώ στατιστικά σημαντικές διαφορές ανευρέθηκαν και στη σύγκριση δοκιμίων τανταλίου (ομάδα D) και σπογγώδους τιτανίου (ομάδα E) με αυτά των ομάδων GB τιτανίου (ομάδα B) και με την ομάδα ελέγχου (ομάδα A) ($p < 0.05$).

Η εξέταση για ανίχνευση της λοίμωξης μέσω συμβατικών καλλιιεργειών και PCR πραγματοποιήθηκε σε τρία διαφορετικά ανατομικά μέρη, το μεταφυσιακό οστόύν, την διεπιφάνεια πρόθεσης-εμφυτεύματος στον αυλό, και στο ίδιο το εμφύτευμα. Όσον αφορά το εμφύτευμα, βρέθηκε μεγαλύτερη ανάπτυξη καλλιιεργειών στην ομάδα Β με στατιστικά σημαντική διαφορά και επομένως υπεροχή των ομάδων Γ, Δ, Ε ως προς την ομάδα Β. Μελετώντας τις καλλιιεργειες που αναπτύχθηκαν στη διεπιφάνεια εμφυτεύματος – οστού στατιστικά σημαντικές διαφορές βρέθηκαν μεταξύ όλων των ομάδων ($p = 0.032$). Και εδώ είχαμε μεγαλύτερη ανάπτυξη καλλιιεργειών στην ομάδα Β. Όσον αφορά τον έλεγχο των

δειγμάτων από το μεταφυσιακό οστό δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p=0.7$). Στηριζόμενοι στο ημιποσοτικό ιστοπαθολογικό score, οι διαφορές μεταξύ των δειγμάτων ήταν μικρές και όχι ικανές να καταδείξουν στατιστικώς σημαντική διαφορά.

Συμπέρασμα

Μεταλλικά εμφυτεύματα από νέα υλικά, όπως trabecular metal and cancellous titanium, που εμφυτεύονται χωρίς τη χρήση τσιμέντου, έχουν μικρότερο κίνδυνο βακτηριακού αποικισμού και εμφάνισης απώτερης μετεγχειρητικής λοίμωξης.

Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων μας μπορεί να γίνει βάσει δύο θεωρήσεων. Η μία είναι η θεωρία του Gristina για την παθογένεια των λοιμώξεων, βάσει της οποίας, η ταχεία ενσωμάτωση ενός βιοδραστικού υλικού όπως το trabecular metal, το cancellous titanium και το HA-coated titanium μπορεί να οδηγήσει σε πιο δύσκολο και μικρότερο σε έκταση αποικισμό βακτηρίων σε σχέση με ένα εμφύτευμα που ενσωματώνεται με πιο αργό ρυθμό όπως το Co-Cr ή το GB titanium. Η άλλη θεωρία είναι ότι κάποια υλικά όπως το trabecular metal, το cancellous titanium και το HA-coated titanium έχουν εγγενή αντιμικροβιακή δράση.

Summary

Introduction

Periprosthetic joint infection (PJI) is one of the most devastating and in some cases even life threatening complications following total joint arthroplasty (TJA) with rates varying between 0.3–3% after primary total hip arthroplasty (THA) and 0.5–1.9% after primary total knee arthroplasty (TKA). The pathogenesis of orthopaedic implant-related infections is multi-factorial. Several factors, related to the patient, the implant, the surgical technique and the operating theatre environment are associated with the development of PJI. A number of implant-related factors, such as the size and shape of the implant, the technique and stability of fixation, the use of cement, the surface characteristics of the implant and the type of alloy and its biocompatibility can influence susceptibility to local infection. The ideal alloy for implantation should have favorable adhesion characteristics to reduce biofilm formation and enhance normal tissue reaction, have minimal corrosion ability and do not contain allergenic properties. Currently, porous surfaces with cobalt-chromium and titanium are widely used. The addition of a layer of calcium phosphate, such as hydroxyapatite or triphosphate enhances the surface osseointegration. According to Gristina's theory (“the race for the surface”), rapid tissue integration with a biologically active material (such as tantalum, hydroxyapatite and cancellous titanium) could result in a lower bacterial colonization and biofilm formation compared to other coatings such as titanium.

Implant-related infections are categorized in two clinical entities, based on their pathogenicity. Direct postoperative infections, which are usually caused during surgery by direct contamination of the wound, and late postoperative infections, in which the first

symptoms appear later, in variable timelines after surgery. It is usually the result of a bacteremia and subsequent spread of bacteria.

Nowadays, experimental models have been established and led to innovative therapies for fracture healing and use of new osteosynthesis materials. A reliable experimental model of periprosthetic infections will lead to a better understanding of the pathogenesis and pathophysiology of these infections and most likely to new methods of prevention and treatment. However, there is still no ideal and widely acceptable experimental model for acute periprosthetic infections. In our laboratory, a validated and reliable experimental model has been established which was used in our study.

The working hypothesis of our experimental study was that metal implants of different materials, including modern three-dimensional metal structures, used for cementless implantation, are less vulnerable to the development of infection.

Materials and Methods

50 male, skeletally mature (>3months), New Zealand white rabbits were used in this experimental study. 50 Cylinders of given dimensions (length: 40mm, diameter: 3.5mm) were used for implantation. Animals were randomly divided into 5 study groups consisting of 10 animals each. Smooth titanium (ST) rods were implanted in group A, rough, grit blasted (GB) titanium rods in group B, hydroxyapatite (HA) coated titanium rods in group C, trabecular metal (T) rods in group D and cancellous titanium (CT) rods in group E. An inoculum of standardised CA-MRSA strain - MLST-80 PVL+ clone of given concentration (3×10^8 cfu/ml) was given. The concentration of 3×10^8 cfu/ml was standardised and validated by our institution's animal model and has proved adequate in

developing implant-related infection without causing severe systematic reactions or death.

All animals underwent a 2-stage surgical procedure in their right leg, under general anesthesia and sterile conditions. During the first stage, the medullary canal was opened with an awl, and the rods were “press fit” implanted in the proximal tibial metaphysis and diaphysis. Four weeks later, a longitudinal incision was made over the medial surface of the femur in order to gain access to the femoral artery and vein. The femoral artery was identified and with the use of a 26-gauge catheter, a 1 ml suspension of inoculum of the standardised bacteria was injected into the femoral artery of all animals of groups B, C, D and E. In group A, 1 ml of sterile saline was injected in a similar way (control group). Subjects were euthanized 8 weeks after the first procedure and samples were harvested for pull out tests, conventional and PCR cultures and histopathology study.

Results

Local infection was observed in 6 animals: 3 in Group B; 1 in Group C, 1 in Group D, and 1 in Group E. Statistically significant changes were found when Group B (GB titanium) was compared to other groups. 2 specimens in Group B (grit-blasted titanium) were found to have interface lucent lines indicating septic loosening.

In the pull-out tests, the interface separation load was statistically significantly higher ($p < 0.05$) in the hydroxyapatite-coated group (group C) compared to the other groups, while statistically significant differences were found between Groups D and E (Tantalum and Cancellous Titanium) with those of Group B (GB titanium) and with the control group (group A) ($p < 0.05$).

The number of the specimens (conventional cultures and PCR studies) contaminated by the standardized pathogen was as follows: Group A: 0/10, Group B: 7/10, Group C: 6/10, Group D: 5/10 and Group E: 5/10. Comparing the number of colony form units isolated from the implant samples, Group B (GB titanium) showed statistically significantly higher values (Mann-Whitney test) compared to Group C ($p = 0.044$), Group D ($p = 0.040$) and Group E ($p = 0.038$).

Based on the semi-quantitative histopathological score, the differences between the samples were not enough to achieve a statistically significant difference.

Conclusion

Modern cementless implants (trabecular metal and cancellous titanium) show a lower risk of implant contamination and late clinical haematogenous infection.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Charnley J, Eftekhari N. Postoperative infection in total prosthetic replacement arthroplasty of the hip-joint with special reference to the bacterial content of the air of the operating room. *Br J Surg*. 1969;
2. Poss R, Thornhill TS, Ewald FC, Thomas WH, Batte NJ, Sledge CB. Factors influencing the incidence and outcome of infection following total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1984;
3. Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: The incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res*. 2008;466(7):1710–5.
4. Pulido L, Parvizi J, Macgibeny M, Sharkey PF, Purtill JJ, Rothman RH, et al. In hospital complications after total joint arthroplasty. *J Arthroplast* [Internet]. 2008;23(6 Suppl 1):139–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18722311>
5. Bozic KJ, Ries MD. The impact of infection after total hip arthroplasty on hospital and surgeon resource utilization. *J Bone Jt Surg - Ser A*. 2005;87(8):1746–51.
6. Kurtz SM, Ong KL, Lau E, Bozic KJ, Berry D, Parvizi J. Prosthetic joint infection risk after TKA in the medicare population. In: *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2010. p. 52–6.
7. Gehrke T, Alijanipour P, Parvizi J. The management of an infected total knee arthroplasty. *Bone Joint J* [Internet]. 2015;97-B(10 Suppl A):20–9. Available from: http://www.bjj.boneandjoint.org.uk/content/97-B/10_Supple_A/20.long

8. Surin V V., Sundholm K, Backman L. Infection after total hip replacement. With special reference of a discharge from the wound. *J Bone Jt Surg - Ser B*. 1983;
9. Wroblewski BM, Del Sel HJ. Urethral instrumentation and deep sepsis in total hip replacement. *Clin Orthop Relat Res*. 1980;
10. Karachalios T, Koutalos A, Komnos G. Management strategies for infected total hip arthroplasty. A critical appreciation of problems and techniques. *HIP Int*. 2014;24.
11. Berbari EF, Hanssen a D, Duffy MC, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Harmsen WS, et al. Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clin Infect Dis*. 1998;27:1247–54.
12. Rezapoor M, Parvizi J. Prevention of Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty* [Internet]. 2015;30(6):902–7. Available from: <http://www.arthroplastyjournal.org/article/S0883540315002077/fulltext%5Cnhttp://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883540315002077>
13. Nelson CL. Prevention of sepsis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1987.
14. Melcher G, Claudi B, Schlegel U, Perren S, Printzen G, Munzinger J. Influence of type of medullary nail on the development of local infection. An experimental study of solid and slotted nails in rabbits. *J Bone Jt Surg Br*. 1994;76(5):717–20.
15. Worlock P, Slack R, Harvey L, Mawhinney R. The prevention of infection in open fractures: an experimental study of the effect of fracture stability. *Injury*. 1994;25(1):31–8.
16. Gristina A. Biomaterial-centered infection: microbial adhesion versus tissue

- integration. *Science* (80-) [Internet]. 1987;237(4822):1588–95. Available from: <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.3629258>
17. Cordero J, Munuera L, Folgueira MD. Influence of metal implants on infection. An experimental study in rabbits. *J Bone Joint Surg Br* [Internet]. 1994;76(5):717–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8083257>
 18. An YH, Friedman RJ. Concise review of mechanisms of bacterial adhesion to biomaterial surfaces. *J Biomed Mater Res*. 1998;43(3):338–48.
 19. Song F, Koo H, Ren D. Effects of material properties on bacterial adhesion and biofilm formation. Vol. 94, *Journal of Dental Research*. 2015. p. 1027–34.
 20. Petty W, Spanier S, Shuster JJ, Silverthorne C. The influence of skeletal implants on incidence of infection. Experiments in a canine model. *J Bone Joint Surg Am* [Internet]. 1985;67(8):1236–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3902846>
 21. Kienapfel H, Sprey C, Wilke A, Griss P. Implant fixation by bone ingrowth. *J Arthroplasty* [Internet]. 1999;14(3):355–68. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883540399900633>
 22. Soballe K, Toksvig-Larsen S, Gelineck J, Fruensgaard S, Hansen E, Ryd L, et al. Migration of hydroxyapatite coated femoral prostheses. A Roentgen Stereophotogrammetric study. *J Bone Joint Surg Br*. 1993;
 23. Søballe K, Hansen ES, B.-Rasmussen H, Jørgensen PH, Bünger C. Tissue ingrowth into titanium and hydroxyapatite-coated implants during stable and unstable mechanical conditions. *J Orthop Res*. 1992;10(2):285–99.
 24. Plenk H, Pflüger G, Schider S, Böhler N, Grundschober F. The Current Status of

- Uncemented Tantalum and Niobium Femoral Endoprotheses. In: The Cementless Fixation of Hip Endoprotheses. 1984.
25. Bobyn JD, Stackpool GJ, Hacking SA, Tanzer M, Krygier JJ. Characteristics of bone ingrowth and interface mechanics of a new porous tantalum biomaterial. *J Bone Jt Surg* [Internet]. 1999;81(5):907–14. Available from: <http://www.bjj.boneandjoint.org.uk/cgi/doi/10.1302/0301-620X.81B5.9283>
 26. Bobyn JD, Toh KK, Hacking SA, Tanzer M, Krygier JJ. Tissue response to porous tantalum acetabular cups: A canine model. *J Arthroplasty*. 1999;14(3):347–54.
 27. PILLIAR RM, LEE JM, MANIATOPOULOS C. Observations on the Effect of Movement on Bone Ingrowth into Porous-Surfaced Implants. *Clin Orthop Relat Res* [Internet]. 1986;NA;(208):108???113. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0003086-198607000-00023>
 28. Pflueger G, Plenck H, Boehler N, Grundschober F, Schider S. EXPERIMENTAL STUDIES OF TOTAL KNEE AND HIP JOINT ENDOPROSTHESES MADE OF TANTALUM. In: *Advances in Biomaterials*. 1982.
 29. Karachalios T, Komnos G, Amprazis V, Antoniou I, Athanaselis S. A 9-Year Outcome Study Comparing Cancellous Titanium-Coated Cementless to Cemented Tibial Components of a Single Knee Arthroplasty Design. *J Arthroplasty*. 2018;
 30. Gristina AG, Naylor PT, Myrvik QN. Mechanisms of musculoskeletal sepsis. *Orthop Clin North Am*. 1991;22(3):363–71.
 31. Gristina AG. Biofilms and chronic bacterial infections. *Clin Microbiol Newsl*. 1994;16(22):171–6.

32. Gristina AG. Implant failure and the immuno-incompetent fibro-inflammatory zone. *Clin Orthop Relat Res.* 1994;(298):106–18.
33. Gristina AG, Kolkin J. Current concepts review. Total joint replacement and sepsis. *J Bone Jt Surg.* 1983;
34. Gristina AG, Costerton JW. Bacterial adherence to biomaterials and tissue. The significance of its role in clinical sepsis. *J Bone Jt Surg - Ser A.* 1985;
35. Søballe K, Hansen ES, B.-Rasmussen H, Jørgensen PH, Bünger C. Tissue ingrowth into titanium and hydroxyapatite-coated implants during stable and unstable mechanical conditions. *J Orthop Res.* 1992;
36. Spires WP, Cook SD, Kester MA. Tissue response to porous-coated implants lacking initial bone apposition. *J Arthroplasty.* 1988;
37. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Executive Summary: Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of Americaa. *Clin Infect Dis.* 2013;
38. Parvizi J, Tan TL, Goswami K, Higuera C, Della Valle C, Chen AF, et al. The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. *Journal of Arthroplasty.* 2018;
39. Soliman F, Sturgeon G, Hargest R. Revisiting an ancient treatment for transphincteric fistula-in-ano ‘There is nothing new under the sun’ Ecclesiastes 1v9. *J R Soc Med.* 2015;
40. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. *Am J Infect Control* [Internet].

1999;27(2):97–134. Available from:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S019665539970088X>

41. Parvizi J, Gehrke T. Definition of periprosthetic joint infection. *Journal of Arthroplasty*. 2014;29(7):1331.
42. Shahi A, Parvizi J. Prevention of Periprosthetic Joint Infection. *Arch bone Jt Surg* [Internet]. 2015;3(2):72–81. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4468618&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
43. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-Joint Infections. *N Engl J Med* [Internet]. 2004;351(16):1645–54. Available from:
<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra040181>
44. Fitzgerald RH, Nolan DR, Ilstrup DM, Van Scoy RE, Washington JA, Coventry MB. Deep wound sepsis following total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* [Internet]. 1977;59(7):847–55. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/908714>
45. 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* [Internet]. 1996;78(4):512–23. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8609130>
46. Segawa H, Tsukayama DT, Kyle RF, Becker D a., Gustilo RB. Infection after total knee arthroplasty: A retrospective study of the treatment of eighty-one infections. *J Bone Jt Surg - Ser A* [Internet]. 1999;81(10):1434–45. Available from:
<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0->

0032830840&partnerID=tZOtx3y1

47. McPherson EJ, Woodson C, Holtom P, Roidis N, Shufelt C, Patzakis M. Periprosthetic total hip infection: outcomes using a staging system. Clin Orthop Relat Res [Internet]. 2002;(403):8–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12360001>
48. Donlan RM. Biofilms: Microbial life on surfaces. Emerging Infectious Diseases. 2002.
49. Ramage G, Tunney MM, Patrick S, Gorman SP, Nixon JR. Formation of *Propionibacterium acnes* biofilms on orthopaedic biomaterials and their susceptibility to antimicrobials. Biomaterials. 2003;
50. Ehrlich GD, Veeh R, Wang X, William Costerton J, Hayes JD, Hu FZ, et al. Mucosal biofilm formation on middle-ear mucosa in the chinchilla model of otitis media. J Am Med Assoc. 2002;
51. Maderazo EG, Judson S, Pasternak H. Late infections of total joint prostheses. A review and recommendations for prevention. Clin Orthop Relat Res [Internet]. 1988;(229):131–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3280197>
52. Sendi P, Banderet F, Graber P, Zimmerli W. Clinical comparison between exogenous and haematogenous periprosthetic joint infections caused by *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Infect. 2011;
53. Bergstrom B, Lindberg L, Persson BM, Onnerfalt R. Complications after total hip arthroplasty according to Charnley in a Swedish series of cases. CLINORTHOP. 1973;

54. Lazansky MG. Complications revisited. The debit side of total hip replacement. CLINORTHOP. 1973;
55. Mallory TH. Sepsis in total hip replacement following pneumococcal pneumonia. A case report. J Bone Jt Surg - Ser A. 1973;
56. Wigren A, Karlstrom G, Kaufer H. Hematogenous infection of total joint implants: a report of multiple joint infections in three patients. Clin Orthop Relat Res. 1980;(152):288–91.
57. Ahlberg A, Carlsson AS, Lindberg L. Hematogenous infection in total joint replacement. Clin Orthop Relat Res. 1978;
58. Burton DS, Schurman DJ. Hematogenous infection in bilateral total hip arthroplasty. Case report. J Bone Jt Surg - Ser A. 1975;
59. Cruess RL, Bickel WS, Von Kessler KLC. Infections in total hips secondary to a primary source elsewhere. CLINORTHOP. 1975;
60. Zeller V, Kerroumi Y, Meyssonier V, Heym B, Metten MA, Desplaces N, et al. Analysis of postoperative and hematogenous prosthetic joint-infection microbiological patterns in a large cohort. J Infect. 2018;
61. Rasouli MR, Harandi AA, Adeli B, Purtill JJ, Parvizi J. Revision Total Knee Arthroplasty: Infection Should Be Ruled Out in All Cases. J Arthroplasty. 2012;
62. Parvizi J, Suh DH, Jafari SM, Mullan A, Purtill JJ. Aseptic loosening of total hip arthroplasty: Infection always should be ruled out. Clin Orthop Relat Res. 2011;
63. Tande AJ, Palraj BR, Osmon DR, Berbari EF, Baddour LM, Lohse CM, et al. Clinical Presentation, Risk Factors, and Outcomes of Hematogenous Prosthetic Joint Infection in Patients with Staphylococcus aureus Bacteremia. Am J Med.

2016;

64. Uçkay I, Lübbecke A, Emonet S, Tovmirzaeva L, Stern R, Ferry T, et al. Low incidence of haematogenous seeding to total hip and knee prostheses in patients with remote infections. *J Infect.* 2009;
65. Maderazo EG, Judson S, Pasternak H. Late infections of total joint prostheses. A review and recommendations for prevention. *Clinical Orthopaedics and Related Research.* 1988.
66. Rakow A, Perka C, Trampuz A, Renz N. Origin and characteristics of haematogenous periprosthetic joint infection. *Clin Microbiol Infect.* 2019;
67. Murdoch DR, Roberts SA, Fowler VG, Shah MA, Taylor SL, Morris AJ, et al. Infection of Orthopedic Prostheses after *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2001;
68. Shirliff ME, Mader JT. Acute septic arthritis. *Clinical Microbiology Reviews.* 2002.
69. Zalavras CG, Schmitt SK. Editorial Comment: Proceedings of the 2015 Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res.* 2016;
70. Malizos KN. Global forum: The burden of bone and joint infections: A growing demand for more resources. *Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume.* 2017.
71. Berend KR, Lombardi A V., Morris MJ, Bergeson AG, Adams JB, Sneller MA. Two-stage treatment of hip periprosthetic joint infection is associated with a high rate of infection control but high mortality hip. In: *Clinical Orthopaedics and Related Research.* 2013.

72. Zmistowski B, Karam J a, Durinka JB, Casper DS, Parvizi J. Periprosthetic joint infection increases the risk of one-year mortality. *J Bone Joint Surg Am* [Internet]. 2013;95(24):2177–84. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24352771>
73. Lidgren L. Joint prosthetic infections: A success story. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 2001;72(6):553–6.
74. Bengtson S, Blomgren G, Knutson K, Wigren A, Lidgren L. Hematogenous infection after knee arthroplasty. *Acta Orthop*. 1987;
75. Antti-Poika I, Josefsson G, Konttinen Y, Lidgren L, Santavirta S, Sanzén L. Hip arthroplasty infection: Current concepts. *Acta Orthopaedica*. 1990.
76. Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E, Ong K, Chiu V, Vail TP, et al. The epidemiology of revision total knee arthroplasty in the united states. In: *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2010.
77. Kurtz SM, Lau E, Schmier J, Ong KL, Zhao K, Parvizi J. Infection Burden for Hip and Knee Arthroplasty in the United States. *J Arthroplasty*. 2008;23(7):984–91.
78. Rolfson O, Ström O, Kärrholm J, Malchau H, Garellick G. Costs related to hip disease in patients eligible for total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2012;
79. Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E, Ong K, Vail DTP, Berry DJ. The epidemiology of revision total hip arthroplasty in the united states. *J Bone Jt Surg - Ser A*. 2009;
80. Kapadia BH, McElroy MJ, Issa K, Johnson AJ, Bozic KJ, Mont M a. The economic impact of periprosthetic infections following total knee arthroplasty at a specialized tertiary-care center. *J Arthroplasty*. 2014 May;29(5):929–32.
81. Lenguerrand E, Whitehouse MR, Beswick AD, Jones SA, Porter ML, Blom* AW.

- Revision for prosthetic joint infection following hip arthroplasty. *Bone Joint Res.* 2017;
82. Kolinsky DC, Liang SY. Musculoskeletal Infections in the Emergency Department. *Emergency Medicine Clinics of North America.* 2018.
 83. Edwards C, Counsell A, Boulton C, Moran CG. Early infection after hip fracture surgery—Risk factors, costs and outcome. *Inj Extra.* 2008;
 84. Kurtz SM, Lau E, Watson H, Schmier JK, Parvizi J. Economic burden of periprosthetic joint infection in the united states. *J Arthroplasty.* 2012;
 85. Helwig P, Morlock J, Oberst M, Hauschild O, Hübner J, Borde J, et al. Periprosthetic joint infection—effect on quality of life. *Int Orthop.* 2014;38(5):1077–81.
 86. Eka A, Chen AF. Patient-related medical risk factors for periprosthetic joint infection of the hip and knee. *Annals of Translational Medicine.* 2015.
 87. Arsoy D, Woodcock JA, Lewallen DG, Trousdale RT. Outcomes and Complications Following Total Hip Arthroplasty in the Super-Obese Patient, BMI > 50. *J Arthroplasty.* 2014;
 88. Dowsey MM, Choong PFM. Obesity is a major risk factor for prosthetic infection after primary hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;
 89. Malinzak RA, Ritter MA, Berend ME, Meding JB, Olberding EM, Davis KE. Morbidly Obese, Diabetic, Younger, and Unilateral Joint Arthroplasty Patients Have Elevated Total Joint Arthroplasty Infection Rates. *J Arthroplasty.* 2009;
 90. Chen J, Cui Y, Li X, Miao X, Wen Z, Xue Y, et al. Risk factors for deep infection after total knee arthroplasty: A meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2013;

91. Liabaud B, Patrick DA, Geller JA. Higher Body Mass Index Leads to Longer Operative Time in Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2013;
92. Namba RS, Paxton L, Fithian DC, Stone M Lou. Obesity and perioperative morbidity in total hip and total knee arthroplasty patients. In: *Journal of Arthroplasty*. 2005.
93. Patel VP, Walsh M, Sehgal B, Preston C, DeWal H, Di Cesare PE. Factors associated with prolonged wound drainage after primary total hip and knee arthroplasty. *J Bone Jt Surg - Ser A*. 2007;
94. Zmistowski B, Tetreault MW, Alijanipour P, Chen AF, Della Valle CJ, Parvizi J. Recurrent periprosthetic joint infection: Persistent or new infection? *J Arthroplasty*. 2013;
95. Aggarwal VK, Tischler EH, Lautenbach C, Williams GR, Abboud JA, Altena M, et al. Mitigation and Education. *J Arthroplasty*. 2014;
96. Greene K a, Wilde a H, Stulberg BN. Preoperative nutritional status of total joint patients. Relationship to postoperative wound complications. *J Arthroplasty*. 1991;6(4):321–5.
97. Yi PH, Frank RM, Vann E, Sonn KA, Moric M, Della Valle CJ. Is Potential Malnutrition Associated With Septic Failure and Acute Infection After Revision Total Joint Arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res*. 2015;
98. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;
99. Yang Z, Liu H, Xie X, Tan Z, Qin T, Kang P. The influence of diabetes mellitus

- on the post-operative outcome of elective primary total knee replacement: A systematic review and meta-analysis. *Bone Jt J.* 2014;
100. Bozic KJ, Lau E, Kurtz S, Ong K, Berry DJ. Patient-related risk factors for postoperative mortality and periprosthetic joint infection in medicare patients undergoing TKA. In: *Clinical Orthopaedics and Related Research.* 2012. p. 130–7.
 101. Dronge AS, Perkal MF, Kancir S, Concato J, Aslan M, Rosenthal RA, et al. Long-term glycemic control and postoperative infectious complications. *Arch Surg.* 2006;
 102. Jämsen E, Nevalainen P, Eskelinen A, Huotari K, Kalliovalkama J, Moilanen T. Obesity, diabetes, and preoperative hyperglycemia as predictors of periprosthetic joint infection: A single-center analysis of 7181 primary hip and knee replacements for osteoarthritis. *J Bone Jt Surg - Ser A.* 2012;
 103. Mraovic B, Suh D, Jacovides C, Parvizi J. Perioperative hyperglycemia and postoperative infection after lower limb arthroplasty. *J Diabetes Sci Technol.* 2011;
 104. Schrama JC, Espehaug B, Hallan G, Engesæter LB, Furnes O, Havelin LI, et al. Risk of revision for infection in primary total hip and knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis compared with osteoarthritis: A prospective, population-based study on 108,786 hip and knee joint arthroplasties from the Norwegian arthroplast. *Arthritis Care Res.* 2010;
 105. Greenky M, Gandhi K, Pulido L, Restrepo C, Parvizi J. Preoperative anemia in total joint arthroplasty: is it associated with periprosthetic joint infection? *Clin Orthop Relat Res.* 2012 Oct;470(10):2695–701.

106. Borghi B, Casati A. Incidence and risk factors for allogenic blood transfusion during major joint replacement using an integrated autotransfusion regimen. *Eur J Anaesthesiol.* 2000;
107. Sadr Azodi O, Bellocco R, Eriksson K, Adami J. The impact of tobacco use and body mass index on the length of stay in hospital and the risk of post-operative complications among patients undergoing total hip replacement. *J Bone Jt Surg - Ser B.* 2006;
108. Sørensen LT, Jørgensen S, Petersen LJ, Hemmingsen U, Bülow J, Loft S, et al. Acute Effects of Nicotine and Smoking on Blood Flow, Tissue Oxygen, and Aerobe Metabolism of the Skin and Subcutis. *J Surg Res.* 2009;
109. Padmavathi P, Reddy VD, Maturu P, Varadacharyulu N. Smoking-induced alterations in platelet membrane fluidity and Na⁺/K⁺-ATPase activity in chronic cigarette smokers. *J Atheroscler Thromb.* 2010;
110. Zevin S, Gourlay SG, Benowitz NL. Clinical pharmacology of nicotine. *Clinics in Dermatology.* 1998.
111. Singh JA, Houston TK, Ponce BA, Maddox G, Bishop MJ, Richman J, et al. Smoking as a risk factor for short-term outcomes following primary total hip and total knee replacement in veterans. *Arthritis Care Res.* 2011;
112. Duchman KR, Gao Y, Miller BJ. Prognostic factors for survival in patients with Ewing's sarcoma using the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program database. *Cancer Epidemiol.* 2015;
113. Myers K, Hajek P, Hinds C, McRobbie H. Stopping smoking shortly before surgery and postoperative complications: A systematic review and meta-analysis.

- Archives of Internal Medicine. 2011.
114. Aggarwal VK, Tischler EH, Post ZD, Kane I, Orozco FR, Ong A. Patients with atrial fibrillation undergoing total joint arthroplasty increase hospital burden. *J Bone Jt Surg - Ser A*. 2013;
 115. Ford PM. Arthropathies associated with renal disease including dialysis-related amyloid. *Current Opinion in Rheumatology*. 1992.
 116. Goldstein S, Winston E, Chung TJ, Chopra S, Pariser K. Chronic arthropathy in long-term hemodialysis. *Am J Med*. 1985;
 117. Lieu D, Harris IA, Naylor JM, Mittal R. Review article: Total hip replacement in haemodialysis or renal transplant patients. *Journal of Orthopaedic Surgery*. 2014.
 118. Nowicki P, Chaudhary H. Total hip replacement in renal transplant patients. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B*. 2007.
 119. Shrader MW, Schall D, Parvizi J, McCarthy JT, Lewallen DG. Total Hip Arthroplasty in Patients With Renal Failure. A Comparison Between Transplant and Dialysis Patients. *J Arthroplasty*. 2006;
 120. Tønnesen H, Nielsen PR, Lauritzen JB, Møller AM. Smoking and alcohol intervention before surgery: Evidence for best practice. *British Journal of Anaesthesia*. 2009.
 121. Harris AHS, Reeder R, Ellerbe L, Bradley KA, Rubinsky AD, Giori NJ. Preoperative alcohol screening scores: Association with complications in men undergoing total joint arthroplasty. *J Bone Jt Surg - Ser A*. 2011;
 122. Leonard BE. The immune system, depression and the action of antidepressants. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2001;

123. Marmor S, Kerroumi Y. Patient-specific risk factors for infection in arthroplasty procedure. *Orthopaedics and Traumatology: Surgery and Research*. 2016.
124. Helwani MA, Avidan MS, Ben Abdallah A, Kaiser DJ, Clohisy JC, Hall BL, et al. Effects of Regional Versus General Anesthesia on Outcomes After Total Hip Arthroplasty. *J Bone Jt Surgery-American Vol*. 2015;
125. Liu J, Ma C, Elkassabany N, Fleisher LA, Neuman MD. Neuraxial anesthesia decreases postoperative systemic infection risk compared with general anesthesia in knee arthroplasty. *Anesth Analg*. 2013;
126. Zorrilla-Vaca A, Grant MC, Mathur V, Li J, Wu CL. The impact of neuraxial versus general anesthesia on the incidence of postoperative surgical site infections following knee or hip Arthroplasty a meta-analysis. *Reg Anesth Pain Med*. 2016;
127. Teter J, Guajardo I, Al-Rammah T, Rosson G, Perl TM, Manahan M. Assessment of operating room airflow using air particle counts and direct observation of door openings. *Am J Infect Control*. 2017;45(5):477–82.
128. Ritter M a, Eitzen H, French ML, Hart JB. The operating room environment as affected by people and the surgical face mask. [Internet]. *Clinical orthopaedics and related research*. 1975. p. 147–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1157412>
129. Smith EB, Raphael IJ, Maltenfort MG, Honsawek S, Dolan K, Younkins EA. The effect of laminar air flow and door openings on operating room contamination. *J Arthroplasty*. 2013;28(9):1482–5.
130. Andersson AE, Bergh I, Karlsson J, Eriksson BI, Nilsson K. Traffic flow in the operating room: An explorative and descriptive study on air quality during

- orthopedic trauma implant surgery. *Am J Infect Control*. 2012;
131. Babkin Y, Raveh D, Lifschitz M, Itzhaki M, Wiener-Well Y, Kopuit P, et al. Incidence and risk factors for surgical infection after total knee replacement. *Scand J Infect Dis*. 2007;39(10):890–5.
 132. Parikh SN, Grice SS, Schnell BM, Salisbury SR. Operating room traffic: Is there any role of monitoring it? *J Pediatr Orthop*. 2010;30(6):617–23.
 133. Pryor F, Messmer PR. The effect of traffic patterns in the OR on surgical site infections. *AORN J*. 1998;68(4):649–60.
 134. Bukhari SS, Harrison RA, Sanderson PJ. Contamination of surgeons' glove fingertips during surgical operations. *J Hosp Infect*. 1993;
 135. Ward WG, Cooper JM, Lippert D, Kablawi RO, Neiberg RH, Sherertz RJ. Glove and gown effects on intraoperative bacterial contamination. *Ann Surg*. 2014;
 136. Beldame J, Lagrave B, Lievain L, Lefebvre B, Frebourg N, Dujardin F. Surgical glove bacterial contamination and perforation during total hip arthroplasty implantation: When gloves should be changed. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2012;
 137. Al-Maiyah M, Bajwa A, Finn P, Mackenney P, Hill D, Port A, et al. Glove perforation and contamination in primary total hip arthroplasty. *J Bone Jt Surg - Ser B*. 2005;
 138. Autorino CM, Battenberg A, Blom A, Catani F, ElGanzoury I, Farrell A, et al. General Assembly, Prevention, Operating Room - Surgical Attire: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *Journal of Arthroplasty*. 2019.
 139. Duchman KR, Pugely AJ, Martin CT, Gao Y, Bedard NA, Callaghan JJ. Operative Time Affects Short-Term Complications in Total Joint Arthroplasty. *J*

- Arthroplasty. 2017;
140. 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;
 141. Sukeik M, Alshryda S, Haddad FS, Mason JM. Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in total hip replacement. *J Bone Jt Surg [Br]*. 2011;9393(1):39–46.
 142. Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg [Internet]*. 2017;152(8):784. Available from:
<http://archsurg.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamasurg.2017.0904>
 143. Weber EWG, Slappendel R, Prins MH, Van Der Schaaf DB, Durieux ME, Strümper D. Perioperative blood transfusions and delayed wound healing after hip replacement surgery: Effects on duration of hospitalization. *Anesth Analg*. 2005;
 144. Rosencher N, Kerckamp HEM, Macheras G, Munuera LM, Menichella G, Barton DM, et al. Orthopedic surgery transfusion hemoglobin european overview (OSTHEO) study: Blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion*. 2003;
 145. Innerhofer P, Klingler A, Klimmer C, Fries D, Nussbaumer W. Risk for postoperative infection after transfusion of white blood cell-filtered allogeneic or autologous blood components in orthopedic patients undergoing primary arthroplasty. *Transfusion*. 2005;

146. González Navarro B, Jané Salas E, Estrugo Devesa A, López López J, Viñas M. Bacteremia Associated With Oral Surgery: A Review. *Journal of Evidence-Based Dental Practice*. 2017.
147. Tomás I, Álvarez M, Limeres J, Potel C, Medina J, Diz P. Prevalence, duration and aetiology of bacteraemia following dental extractions. *Oral Dis*. 2007;
148. LaPorte DM, Waldman BJ, Mont MA, Hungerford DS. Infections associated with dental procedures in total hip arthroplasty. *J Bone Jt Surg - Ser B*. 1999;
149. Waldman BJ, Mont MA, Hungerford DS. Total knee arthroplasty infections associated with dental procedures. *Clin Orthop Relat Res*. 1997;
150. Berbari EF, Osmon DR, Carr A, Hanssen AD, Baddour LM, Greene D, et al. Dental Procedures as Risk Factors for Prosthetic Hip or Knee Infection: A Hospital-Based Prospective Case-Control Study. *Clin Infect Dis*. 2010;
151. Peel TN, Cheng AC, Buising KL, Choong PFM. Microbiological aetiology, epidemiology, and clinical profile of prosthetic joint infections: Are current antibiotic prophylaxis guidelines effective? *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;
152. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(2):302–45.
153. Hamilton H, Jamleson J. Deep infection in total hip arthroplasty. *Can J Surg*. 2008;
154. Valle CD, Parvizi J, Bauer TW, DiCesare PE, Evans RP, Segreti J, et al. Diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Am Acad Orthop Surg*. 2010;
155. Schinsky MF, Della Valle CJ, Sporer SM, Paprosky WG. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *J Bone Jt Surg*

- Ser A. 2008;
156. Parvizi J, Ghanem E, Menashe S, Barrack RL, Bauer TW. Periprosthetic infection: What are the diagnostic challenges? In: Journal of Bone and Joint Surgery - Series A. 2006.
 157. Huerfano E, Bautista M, Huerfano M, Bonilla G, Llinas A. Screening for infection before revision hip arthroplasty: A meta-analysis of likelihood ratios of erythrocyte sedimentation rate and serum c-reactive protein levels. J Am Acad Orthop Surg. 2017;
 158. George J, Jawad M, Curtis GL, Samuel LT, Klika AK, Barsoum WK, et al. Utility of Serological Markers for Detecting Persistent Infection in Two-Stage Revision Arthroplasty in Patients With Inflammatory Arthritis. J Arthroplasty. 2018;
 159. Kim SG, Kim JG, Jang KM, Han SB, Lim HC, Bae JH. Diagnostic Value of Synovial White Blood Cell Count and Serum C-Reactive Protein for Acute Periprosthetic Joint Infection After Knee Arthroplasty. J Arthroplasty. 2017;
 160. Cipriano CA, Brown NM, Michael AM, Moric M, Sporer SM, Della Valle CJ. Serum and synovial fluid analysis for diagnosing chronic periprosthetic infection in patients with inflammatory arthritis. J Bone Jt Surg - Ser A. 2012;
 161. Chen A, Fei J, Deirmegian C. Diagnosis of periprosthetic infection: novel developments. J Knee Surg. 2014;
 162. McArthur BA, Abdel MP, Taunton MJ, Osmon DR, Hanssen AD. Seronegative infections in hip and knee arthroplasty: Periprosthetic infections with normal erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level. Bone Jt J. 2015;
 163. Berbari E, Mabry T, Tsaras G, Spangehl M, Erwin PJ, Murad MH, et al.

- Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A*. 2010.
164. Randau TM, Friedrich MJ, Wimmer MD, Reichert B, Kuberra D, Stoffel-Wagner B, et al. Interleukin-6 in serum and in synovial fluid enhances the differentiation between periprosthetic joint infection and aseptic loosening. *PLoS One*. 2014;
 165. Di Cesare PE, Chang E, Preston CF, Liu CJ. Serum interleukin-6 as a marker of periprosthetic infection following total hip and knee arthroplasty. *J Bone Jt Surg - Ser A*. 2005;
 166. Bottner F, Wegner A, Winkelmann W, Becker K, Erren M, Götze C. Interleukin-6, procalcitonin and TNF-alpha: markers of peri-prosthetic infection following total joint replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2007;
 167. Xie K, Dai K, Qu X, Yan M. Serum and Synovial Fluid Interleukin-6 for the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection. *Sci Rep*. 2017;
 168. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004;
 169. Shahi A, Kheir MM, Tarabichi M, Hosseinzadeh HRS, Tan TL, Parvizi J. Serum D-Dimer Test Is Promising for the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection and Timing of Reimplantation. *J Bone Jt Surg - Am Vol*. 2017;
 170. 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;

171. Ghanem E, Parvizi J, Burnett RSJ, Sharkey PF, Keshavarzi N, Aggarwal A, et al. Cell count and differential of aspirated fluid in the diagnosis of infection at the site of total knee arthroplasty. *J Bone Jt Surg - Ser A*. 2008;
172. Trampuz A, Hanssen AD, Osmon DR, Mandrekar J, Steckelberg JM, Patel R. Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. *Am J Med*. 2004;
173. Li C, Renz N, Trampuz A, Ojeda-Thies C. Twenty common errors in the diagnosis and treatment of periprosthetic joint infection. *International Orthopaedics*. 2020.
174. De Fine M, Giavaresi G, Fini M, Illuminati A, Terrando S, Pignatti G. The role of synovial fluid analysis in the detection of periprosthetic hip and knee infections: a systematic review and meta-analysis. *International Orthopaedics*. 2018.
175. Zahar A, Lausmann C, Cavaleiro C, Dhamangaonkar AC, Bonanzinga T, Gehrke T, et al. How Reliable Is the Cell Count Analysis in the Diagnosis of Prosthetic Joint Infection? *J Arthroplasty*. 2018;
176. Della Valle C, Parvizi J, Bauer TW, DiCesare PE, Evans RP, Segreti J, et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: the diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Bone Joint Surg Am*. 2011;
177. Bauer TW, Bedair H, Creech JD, Deirmengian C, Eriksson H, Fillingham Y, et al. Hip and Knee Section, Diagnosis, Laboratory Tests: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *Journal of Arthroplasty*. 2019.
178. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, et al. New definition for periprosthetic joint infection: From the workgroup of the

- musculoskeletal infection society. In: Clinical Orthopaedics and Related Research. 2011. p. 2992–4.
179. Li B, Chen F, Liu Y, Xu G. Synovial Fluid α -Defensin as a Biomarker for Peri-Prosthetic Joint Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Surgical Infections*. 2017.
 180. Yoon H-K, Cho S-H, Lee D-Y, Kang B-H, Lee S-H, Moon D-G, et al. A Review of the Literature on Culture-Negative Periprosthetic Joint Infection: Epidemiology, Diagnosis and Treatment. *Knee Surg Relat Res*. 2017;
 181. Drago L, De Vecchi E. Microbiological diagnosis of implant-related infections: Scientific evidence and cost/benefit analysis of routine antibiofilm processing. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017.
 182. Peel TN, Spelman T, Dylla BL, Hughes JG, Greenwood-Quaintance KE, Cheng AC, et al. Optimal periprosthetic tissue specimen number for diagnosis of prosthetic joint infection. *J Clin Microbiol*. 2017;
 183. Gandhi R, Silverman E, Courtney PM, Lee GC. How Many Cultures Are Necessary to Identify Pathogens in the Management of Total Hip and Knee Arthroplasty Infections? *J Arthroplasty*. 2017;
 184. Jahoda D, Landor I, Benedík J, Pokorný D, Judl T, Barták V, et al. PCR diagnostic system in the treatment of prosthetic joint infections. *Folia Microbiol (Praha)*. 2015;
 185. Suda AJ, Kommerell M, Geiss HK, Burckhardt I, Zimmermann S, Zeifang F, et al. Prosthetic infection: Improvement of diagnostic procedures using 16S ribosomal deoxyribonucleic acid polymerase chain reaction. *Int Orthop*. 2013;

186. Dempsey KE, Riggio MP, Lennon A, Hannah VE, Ramage G, Allan D, et al. Identification of bacteria on the surface of clinically infected and non-infected prosthetic hip joints removed during revision arthroplasties by 16S rRNA gene sequencing and by microbiological culture. *Arthritis Res Ther*. 2007;
187. Stoodley P, Conti SF, Demeo PJ, Nistico L, Melton-Kreft R, Johnson S, et al. Characterization of a mixed MRSA/MRSE biofilm in an explanted total ankle arthroplasty. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2011;
188. Ryu SY, Greenwood-Quaintance KE, Hanssen AD, Mandrekar JN, Patel R. Low sensitivity of periprosthetic tissue PCR for prosthetic knee infection diagnosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;
189. Jun Y, Jianghua L. Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection Using Polymerase Chain Reaction: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2018;
190. Tani S, Lepetsos P, Stylianakis A, Vlamis J, Birbas K, Kaklamanos I. Superiority of the sonication method against conventional periprosthetic tissue cultures for diagnosis of prosthetic joint infections. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2018;
191. Liu K, Fu J, Yu B, Sun W, Chen J, Hao L. Meta-analysis of sonication prosthetic fluid PCR for diagnosing periprosthetic joint infection. *PLoS One*. 2018;
192. Tarabichi M, Shohat N, Goswami K, Alvand A, Silibovsky R, Belden K, et al. Diagnosis of periprosthetic joint infection: The potential of next-generation sequencing. *J Bone Jt Surg - Am Vol*. 2018;
193. Tarabichi M, Shohat N, Goswami K, Parvizi J. Can next generation sequencing play a role in detecting pathogens in synovial fluid? *Bone and Joint Journal*. 2018.

194. Zajonz D, Wuthe L, Tiepolt S, Brandmeier P, Prietzel T, von Salis-Soglio GF, et al. Diagnostic work-up strategy for periprosthetic joint infections after total hip and knee arthroplasty: A 12-year experience on 320 consecutive cases. *Patient Saf Surg.* 2015;
195. Bureau N, Ali S, Chhem R, Cardinal E. Ultrasound of Musculoskeletal Infections. *Semin Musculoskelet Radiol.* 1998;
196. Jacquier A, Champsaur P, Vidal V, Monnet O, Raoult D, Moulin G, et al. CT evaluation of total HIP prosthesis infection. *J Radiol.* 2004;
197. Aliprandi A, Sconfienza LM, Di Leo G, Sardanelli F, Randelli F, Bandirali M. Magnetic resonance imaging of painful total hip replacement: Detection and characterisation of periprosthetic fluid collection and interobserver reproducibility. *Radiol Medica.* 2012;
198. Blum A, Gondim-Teixeira P, Gabiache E, Roche O, Sirveaux F, Olivier P, et al. Developments in imaging methods used in hip arthroplasty: A diagnostic algorithm. *Diagn Interv Imaging.* 2016;
199. Love C, Palestro CJ. Nuclear medicine imaging of bone infections. *Clin Radiol.* 2016;
200. Verberne SJ, Raijmakers PG, Temmerman OPP. The accuracy of imaging techniques in the assessment of periprosthetic hip infection: A systematic review and meta-analysis. *J Bone Jt Surg - Am Vol.* 2016;
201. Diaz-Ledezma C, Lamberton C, Lichstein P, Parvizi J. Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: The Role of Nuclear Medicine May Be Overestimated. *J Arthroplasty.* 2015;

202. Biring GS, Kostamo T, Garbuz DS, Masri BA, Duncan CP. Two-stage revision arthroplasty of the hip for infection using an interim articulated Prostalac hip spacer: A 10- to 15-year follow-up study. *J Bone Jt Surg - Ser B*. 2009;
203. Parvizi J, Erkocak OF, Della Valle CJ. Culture-negative periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am* [Internet]. 2014;96(5):430–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24599206>
204. Mahmud T, Lyons MC, Naudie DD, MacDonald SJ, McCalden RW. Assessing the gold standard: A review of 253 two-stage revisions for infected TKA knee. In: *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2012.
205. Zimmerli W, Moser C. Pathogenesis and treatment concepts of orthopaedic biofilm infections. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. 2012.
206. Piper KE, Jacobson MJ, Cofield RH, Sperling JW, Sanchez-Sotelo J, Osmon DR, et al. Microbiologic diagnosis of prosthetic shoulder infection by use of implant sonication. *J Clin Microbiol*. 2009;
207. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial Bloodstream Infections in US Hospitals: Analysis of 24,179 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study. *Clin Infect Dis*. 2004;
208. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: A reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med*. 2002;
209. Salgado CD, Dash S, Cantey JR, Marculescu CE. Higher risk of failure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections. In: *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2007.

210. Betz M, Abrassart S, Vaudaux P, Gjika E, Schindler M, Billières J, et al. Increased risk of joint failure in hip prostheses infected with *Staphylococcus aureus* treated with debridement, antibiotics and implant retention compared to *Streptococcus*. *Int Orthop*. 2015;39(3):397–401.
211. Harris LG, El-Bouri K, Johnston S, Rees E, Frommelt L, Siemssen N, et al. Rapid identification of staphylococci from prosthetic joint infections using MALDI-TOF mass-spectrometry. *Int J Artif Organs*. 2010;
212. Fey PD, Olson ME. Current concepts in biofilm formation of *Staphylococcus epidermidis*. *Future Microbiology*. 2010.
213. Meehan AM, Osmon DR, Duffy MCT, Hanssen AD, Keating MR. Outcome of Penicillin–Susceptible Streptococcal Prosthetic Joint Infection Treated with Debridement and Retention of the Prosthesis. *Clin Infect Dis*. 2003;
214. Zeller V, Lavigne M, Leclerc P, Lhotellier L, Graff W, Ziza JM, et al. Group B streptococcal prosthetic joint infections: a retrospective study of 30 cases. *Press Medicale*. 2009;
215. Pons M, Pulido A, Leal V, Viladot R. Sepsis due to group G *Streptococcus* after a total hip arthroplasty. A case report. *Int Orthop*. 1997;
216. Kleshinski J, Georgiadis GM, Duggan JM. Group C Streptococcal Infection in a Prosthetic Joint. *South Med J*. 2000;
217. Raad J, Peacock JE. Septic arthritis in the adult caused by *Streptococcus pneumoniae*: A report of 4 cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;
218. Sendi P, Christensson B, Uçkay I, Trampuz A, Achermann Y, Boggian K, et al.

- Group B streptococcus in prosthetic hip and knee joint-associated infections. *J Hosp Infect.* 2011;
219. Everts RJ, Chambers ST, Murdoch DR, Rothwell AG, McKie J. Successful antimicrobial therapy and implant retention for streptococcal infection of prosthetic joints. *ANZ Journal of Surgery.* 2004.
 220. Cobo J, Miguel LGS, Euba G, Rodríguez D, García-Lechuz JM, Riera M, et al. Early prosthetic joint infection: Outcomes with debridement and implant retention followed by antibiotic therapy. *Clin Microbiol Infect.* 2011;
 221. Marculescu CE, Cantey JR. Polymicrobial prosthetic joint infections: Risk factors and outcome. In: *Clinical Orthopaedics and Related Research.* 2008.
 222. Aboltins CA, Dowsey MM, Buising KL, Peel TN, Daffy JR, Choong PFM, et al. Gram-negative prosthetic joint infection treated with debridement, prosthesis retention and antibiotic regimens including a fluoroquinolone. *Clin Microbiol Infect.* 2011;
 223. Hsieh P, Lee MS, Hsu K, Chang Y, Shih H, Ueng SW. Gram–Negative Prosthetic Joint Infections: Risk Factors and Outcome of Treatment. *Clin Infect Dis.* 2009;
 224. Hwang BH, Yoon JY, Nam CH, Jung KA, Lee SC, Han CD, et al. Fungal peri-prosthetic joint infection after primary total knee replacement. *J Bone Jt Surg - Ser B.* 2012;
 225. Azzam K, Parvizi J, Jungkind D, Hanssen A, Fehring T, Springer B, et al. Microbiological, clinical, and surgical features of fungal prosthetic joint infections: A multi-institutional experience. *J Bone Jt Surg - Ser A.* 2009;
 226. Darouiche RO, Hamill RJ, Musher DM, Young EJ, Harris RL. Periprosthetic

- candidal infections following arthroplasty. *Rev Infect Dis.* 1989;
227. Zmistowski B, Fedorka CJ, Sheehan E, Deirmengian G, Austin MS, Parvizi J. Prosthetic joint infection caused by gram-negative organisms. *J Arthroplasty.* 2011;
 228. Malekzadeh D, Osmon DR, Lahr BD, Hanssen AD, Berbari EF. Prior use of antimicrobial therapy is a risk factor for culture-negative prosthetic joint infection. In: *Clinical Orthopaedics and Related Research.* 2010.
 229. Bozic KJ, Lau E, Kurtz S, Ong K, Rubash H, Vail TP, et al. Patient-Related Risk Factors for Periprosthetic Joint Infection and Postoperative Mortality Following Total Hip Arthroplasty in Medicare Patients. *J Bone Jt Surg [Internet].* 2012;94(9):794–800. Available from: <http://jbjs.org/article.aspx?articleid=1106106%5Cnhttp://jbjs.org/cgi/doi/10.2106/JBJS.K.00072>
 230. Buller LT, Sabry FY, Easton RW, Klika AK, Barsoum WK. The Preoperative Prediction of Success Following Irrigation and Debridement With Polyethylene Exchange for Hip and Knee Prosthetic Joint Infections. *J Arthroplasty.* 2012;27(6).
 231. Jämsen E, Huhtala H, Puolakka T, Moilanen T. Risk factors for infection after knee arthroplasty a register-based analysis of 43,149 cases. *J Bone Jt Surg - Ser A.* 2009;
 232. Marchant MH, Viens NA, Cook C, Vail TP, Bolognesi MP. The impact of glycemic control and diabetes mellitus on perioperative outcomes after total joint arthroplasty. *J Bone Jt Surg - Ser A.* 2009;
 233. Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO, Rubash HE, Tooms RE, Welch RB. An

- analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* [Internet]. 1999;81(1):2–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9973048>
234. Goodnough LT, Vizmeg K, Sobecks R, Schwarz A, Soegiarso W. Prevalence and Classification of Anemia in Elective Orthopedic Surgery Patients: Implications for Blood Conservation Programs. *Vox Sang*. 1992;
 235. Guinn NR, Guercio JR, Hopkins TJ, Grimsley A, Kurian DJ, Jimenez MI, et al. How do we develop and implement a preoperative anemia clinic designed to improve perioperative outcomes and reduce cost? *Transfusion*. 2016.
 236. Rao N, Cannella B, Crossett LS, Yates AJ, McGough R. A preoperative decolonization protocol for staphylococcus aureus prevents orthopaedic infections. In: *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2008.
 237. Rao N, Cannella BA, Crossett LS, Yates AJ, McGough RL, Hamilton CW. Preoperative Screening/Decolonization for Staphylococcus aureus to Prevent Orthopedic Surgical Site Infection. Prospective Cohort Study With 2-Year Follow-Up. *J Arthroplasty*. 2011;
 238. Fogelberg E V., Zitzmann EK, Stinchfield FE. Prophylactic penicillin in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 1970;
 239. Meehan J, Jamali AA, Nguyen H. Prophylactic antibiotics in hip and knee arthroplasty. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A*. 2009.
 240. Mauerhan DR, Nelson CL, Smith DL, Fitzgerald RH, Slama TG, Petty RW, et al. Prophylaxis against infection in total joint arthroplasty. One day of cefuroxime compared with three days of cefazolin. *J Bone Jt Surg - Ser A*. 1994;

241. van Kasteren MEE, Mannien J, Ott A, Kullberg B-J, de Boer AS, Gyssens IC. Antibiotic Prophylaxis and the Risk of Surgical Site Infections following Total Hip Arthroplasty: Timely Administration Is the Most Important Factor. *Clin Infect Dis*. 2007;
242. Tokarski AT, Blaha D, Mont MA, Sancheti P, Cardona L, Cotacio GL, et al. Perioperative Skin Preparation. *J Arthroplasty*. 2014;
243. Ritter MA, Campbell ED. Retrospective evaluation of an iodophor-incorporated antimicrobial plastic adhesive wound drape. *Clin Orthop Relat Res*. 1988;
244. Webster J, Alghamdi A. Use of plastic adhesive drapes during surgery for preventing surgical site infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015.
245. Ruder JA, Springer BD. Treatment of Periprosthetic Joint Infection Using Antimicrobials: Dilute Povidone-Iodine Lavage. *J Bone Jt Infect*. 2016;
246. Diana M, Hübner M, Eisenring MC, Zanetti G, Troillet N, Demartines N. Measures to prevent surgical site infections: What surgeons (should) do. *World J Surg*. 2011;
247. Whiteside OJH, Tytherleigh MG, Thrush S, Farouk R, Galland RB. Intra-operative peritoneal lavage - Who does it and why? *Ann R Coll Surg Engl*. 2005;
248. Brown NM, Cipriano CA, Moric M, Sporer SM, Della Valle CJ. Dilute Betadine Lavage Before Closure for the Prevention of Acute Postoperative Deep Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. 2012;
249. Hassinger SM, Harding G, Wongworawat MD. High-pressure pulsatile lavage propagates bacteria into soft tissue. In: *Clinical Orthopaedics and Related*

Research. 2005.

250. Guo YP, Wong PM, Li Y, Or PPL. Is double-gloving really protective? A comparison between the glove perforation rate among perioperative nurses with single and double gloves during surgery. *Am J Surg.* 2012;
251. Ersozlu S, Sahin O, Ozgur AF, Akkaya T, Tuncay C. Glove punctures in major and minor orthopaedic surgery with double gloving. *Acta Orthop Belg.* 2007;
252. Carter AH, Casper DS, Parvizi J, Austin MS. A prospective analysis of glove perforation in primary and revision total hip and total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2012;
253. Demircay E, Unay K, Bilgili MG, Alataca G. Glove perforation in hip and knee arthroplasty. *J Orthop Sci.* 2010;
254. Ong KL, Lau E, Manley M, Kurtz SM. Effect of Procedure Duration on Total Hip Arthroplasty and Total Knee Arthroplasty Survivorship in the United States Medicare Population. *J Arthroplasty.* 2008;
255. Wang Q, Goswami K, Shohat N, Aalirezaie A, Manrique J, Parvizi J. Longer Operative Time Results in a Higher Rate of Subsequent Periprosthetic Joint Infection in Patients Undergoing Primary Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2019;
256. Andersson AE, Bergh I, Karlsson J, Eriksson BI, Nilsson K. Traffic flow in the operating room: An explorative and descriptive study on air quality during orthopedic trauma implant surgery. *Am J Infect Control.* 2012;40(8):750–5.
257. Givissis P, Karataglis D, Antonarakos P, Symeonidis PD, Christodoulou A. Suction during orthopaedic surgery. How safe is the suction tip? *Acta Orthop Belg.* 2008;

258. Shahi A, Chen AF, McKenna PB, Roberts AL, Manrique J, Belden KA, et al. Bacterial Contamination in Tips of Electrocautery Devices During Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2015;
259. Chen A, Haddad F, Lachiewicz P, Bolognesi M, Cortes LE, Franceschini M, et al. Prevention of Late PJI. *J Arthroplasty*. 2014;29(2 SUPPL.):119–28.
260. Watters W, Rethman MP, Hanson NB, Abt E, Anderson PA, Carroll KC, et al. Prevention of orthopaedic implant infection in patients undergoing dental procedures. *J Am Acad Orthop Surg*. 2013;
261. Kao FC, Hsu YC, Chen WH, Lin JN, Lo YY, Tu YK. Prosthetic joint infection following invasive dental procedures and antibiotic prophylaxis in patients with hip or knee arthroplasty. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017;
262. Lampley A, Huang RC, Arnold W V., Parvizi J. Total joint arthroplasty: Should patients have preoperative dental clearance? *J Arthroplasty*. 2014;
263. Bartzokas CA, Johnson R, Jane M, Martin M V., Pearce PK, Saw Y. Relation between mouth and haematogenous infection in total joint replacements. *BMJ*. 1994;
264. Tomás I, Diz P, Tobías A, Scully C, Donos N. Periodontal health status and bacteraemia from daily oral activities: Systematic review/meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2012.
265. Tsukayama DT, Wicklund B, Gustilo RB. Suppressive antibiotic therapy in chronic prosthetic joint infections. *Orthopedics*. 1991;
266. Rao N, Crossett LS, Sinha RK, Le Frock JL. Long-term suppression of infection in total joint arthroplasty. In: *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2003.

267. Bengtson S, Knutson K. the infected knee arthroplasty: A 6-year follow-up of 357 cases. *Acta Orthop*. 1991;
268. Hannsen A, Rand J. Evaluation and treatment of infection at the site of a total hip or knee arthroplasty. *Instr Course Lect*. 1999;48:111–22.
269. Mont MA, Waldman B, Banerjee C, Pacheco IH, Hungerford DS. Multiple irrigation, debridement, and retention of components in infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 1997;12(4):426–33.
270. 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;
271. Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Joint J [Internet]*. 2013;95-B(11):1450–2. Available from: <http://www.bjj.boneandjoint.org.uk/cgi/doi/10.1302/0301-620X.95B11.33135>
272. De Man FHR, Sendi P, Zimmerli W, Maurer TB, Ochsner PE, Ilchmann T. Infectiological, functional, and radiographic outcome after revision for prosthetic hip infection according to a strict algorithm. *Acta Orthop*. 2011;
273. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis [Internet]*. 2013;56(1):e1–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23223583>

274. Silva M, Tharani R, Schmalzried TP. Results of direct exchange or debridement of the infected total knee arthroplasty. In: *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2002.
275. Jiranek WA, Waligora AC, Hess SR, Golladay GL. Surgical Treatment of Prosthetic Joint Infections of the Hip and Knee: Changing Paradigms? *J Arthroplasty*. 2015;
276. Gehrke T, Zahar A, Kendoff D. One-stage exchange: it all began here. *Bone Joint J*. 2013;
277. Lange J, Troelsen A, Thomsen RW, Søballe K. Chronic infections in hip arthroplasties: Comparing risk of reinfection following one-stage and two-stage revision: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Epidemiology*. 2012.
278. Jämsen E, Stogiannidis I, Malmivaara A, Pajamäki J, Puolakka T, Konttinen YT. Outcome of prosthesis exchange for infected knee arthroplasty: the effect of treatment approach. *Acta Orthop*. 2009;
279. Wu CH, Gray CF, Lee GC. Arthrodesis Should Be Strongly Considered After Failed Two-stage Reimplantation TKA. *Clin Orthop Relat Res*. 2014;
280. Sierra RJ, Trousdale RT, Pagnano MW. Above-the-knee amputation after a total knee replacement: Prevalence, etiology, and functional outcome. *J Bone Jt Surg - Ser A*. 2003;
281. Krijnen MR, Wuisman PIJM. Emergency hemipelvectomy as a result of uncontrolled infection after total hip arthroplasty: Two case reports. *J Arthroplasty*. 2004;
282. Maheshwari A V., Gioe TJ, Kalore N V., Cheng EY. Reinfection after prior staged

- reimplantation for septic total knee arthroplasty: Is salvage still possible? J Arthroplasty. 2010;
283. Hanssen AD, Trousdale RT, Osmon DR. Patient outcome with reinfection following reimplantation for the infected total knee arthroplasty. In: Clinical Orthopaedics and Related Research. 1995.
 284. Smith L. Ceramic-Plastic Material as a Bone Substitute. Arch Surg. 1963;
 285. Lueck RA, Galante J, Rostoker W, Ray RD. Development of an open pore metallic implant to permit attachment to bone. Surg Forum. 1969;
 286. Bobyn JD, Pilliar RM, Cameron HU, Weatherly GC. The optimum pore size for the fixation of porous surfaced metal implants by the ingrowth of bone. Clin Orthop Relat Res. 1980;
 287. Hungerford DS, Kenna R V., Krackow KA. The porous-coated anatomic total knee. Orthop Clin North Am. 1982;
 288. Trisi P, Rao W, Rebaudi A. A Histometric Comparison of Smooth and Rough Titanium Implants in Human Low-Density Jawbone. Int J Oral Maxillofac Implant. 1999;
 289. Kido H, Schulz EE, Kumar A, Lozada J, Saha S. Implant diameter and bone density: effect on initial stability and pull-out resistance. J Oral Implantol. 1997;
 290. Baker D, London RM, O'Neal R. Rate of pull-out strength gain of dual-etched titanium implants: a comparative study in rabbits. Int J Oral Maxillofac Implants. 2000;14(5):722–8.
 291. Hori K, Matsumoto S. Bacterial adhesion: From mechanism to control. Biochemical Engineering Journal. 2010.

292. Hudson MC, Ramp WK, Frankenburg KP. Staphylococcus aureus adhesion to bone matrix and bone-associated biomaterials. FEMS Microbiology Letters. 1999.
293. Melcher GA, Claudi B, Schlegel U, Perren SM, Printzen G, Munzinger J. Influence of type of medullary nail on the development of local infection. An experimental study of solid and slotted nails in rabbits. J Bone Jt Surg - Ser B. 1994;
294. Arens S, Eijer H, Schlegel U, Printzen G, Perren SM, Hansis M. Influence of the design for fixation implants on local infection: Experimental study of dynamic compression plates versus point contact fixators in rabbits. J Orthop Trauma. 1999;
295. Petty W, Spanier S, Shuster JJ, Silverthorne C. The influence of skeletal implants on incidence of infection. Experiments in a canine model. J Bone Jt Surg - Ser A. 1985;
296. Cordero J, Munuera L, Folgueira MD. Influence of metal implants on infection: An experimental study in rabbits. J Bone Jt Surg - Ser B. 1994;
297. Merritt K, Gaiend A, Anderson JM. Detection of bacterial adherence on biomedical polymers. J Biomed Mater Res. 1998;
298. Schildhauer TA, Robie B, Muhr G, Köller M. Bacterial adherence to tantalum versus commonly used orthopedic metallic implant materials. J Orthop Trauma. 2006;20(7):476–84.
299. Christie MJ. Clinical applications of Trabecular Metal. American journal of orthopedics (Belle Mead, N.J.). 2002.
300. Chalkin B, Minter J. Limb salvage and abductor reattachment using a custom prosthesis with porous tantalum components. J Arthroplasty. 2005;

301. Zou X, Xue Q, Li H, Bünger M, Lind M, Bünger C. Effect of alendronate on bone ingrowth into porous tantalum and carbon fiber interbody devices: An experimental study on spinal fusion in pigs. *Acta Orthop Scand*. 2003;
302. Hacking SA, Bobyn JD, Toh KK, Tanzer M, Krygier JJ. Fibrous tissue ingrowth and attachment to porous tantalum. *J Biomed Mater Res*. 2000;
303. Cook SD, Thomas KA, Kay JF, Jarcho M. Hydroxyapatite-coated titanium for orthopedic implant applications. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1988.
304. Friedman RJ, Bauer TW, Garg K, Jiang M, An YH, Draughn RA. Histological and mechanical comparison of hydroxyapatite-coated cobalt-chrome and titanium implants in the rabbit femur. *J Appl Biomater*. 1995;
305. Tokarski AT, Novack TA, Parvizi J. Is tantalum protective against infection in revision total hip arthroplasty? *Bone Jt J*. 2015;97-B(1):45–9.
306. Harrison PL, Harrison T, Stockley I, Smith TJ. Does tantalum exhibit any intrinsic antimicrobial or antibiofilm properties? *Bone Jt J*. 2017;
307. Hak DJ, Makino T, Niikura T, Hazelwood SJ, Curtiss S, Reddi AH. Recombinant human BMP-7 effectively prevents non-union in both young and old rats. *J Orthop Res*. 2006;
308. Bobyn JD, Stackpool GJ, Hacking SA, Tanzer M, Krygier JJ. Characteristics of bone ingrowth and interface mechanics of a new porous tantalum biomaterial. *J Bone Jt Surg - Ser B*. 1999;
309. Lillis T, Veis A, Sakellaris N, Tsirlis A, Dailiana Z. Effect of clopidogrel in bone healing-experimental study in rabbits. *World J Orthop*. 2019;

310. Egermann M, Goldhahn J, Schneider E. Animal models for fracture treatment in osteoporosis. In: Osteoporosis International. 2005.
311. Kimmel DB, Jee WSS. A quantitative histologic study of bone turnover in young adult beagles. Anat Rec. 1982;
312. Thompson JM, Saini V, Ashbaugh AG, Miller RJ, Ordonez AA, Ortines R V., et al. Oral-only linezolid-rifampin is highly effective compared with other antibiotics for periprosthetic joint infection: Study of a mouse model. Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume. 2017.
313. Stavrakis AI, Zhu S, Hegde V, Loftin AH, Ashbaugh AG, Niska JA, et al. In vivo efficacy of a smart antimicrobial implant coating. J Bone Jt Surg - Am Vol. 2016;
314. Niska JA, Meganck JA, Pribaz JR, Shahbazian JH, Lim E, Zhang N, et al. Monitoring Bacterial Burden, Inflammation and Bone Damage Longitudinally Using Optical and μ CT Imaging in an Orthopaedic Implant Infection in Mice. PLoS One. 2012;
315. Wang Y, Cheng LI, Helfer DR, Ashbaugh AG, Miller RJ, Tzomides AJ, et al. Mouse model of hematogenous implant-related Staphylococcus aureus biofilm infection reveals therapeutic targets. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017;
316. Farnsworth CW, Schott EM, Benvie AM, Zukoski J, Kates SL, Schwarz EM, et al. Obesity/type 2 diabetes increases inflammation, periosteal reactive bone formation, and osteolysis during Staphylococcus aureus implant-associated bone infection. J Orthop Res. 2018;
317. Jørgensen N, Hansen K, Andreasen C, Pedersen M, Fuursted K, Meyer R, et al. Hyperbaric Oxygen Therapy is Ineffective as an Adjuvant to Daptomycin with

- Rifampicin Treatment in a Murine Model of *Staphylococcus aureus* in Implant-Associated Osteomyelitis. *Microorganisms*. 2017;
318. Gimeno M, Pinczowski P, Mendoza G, Asín J, Vázquez FJ, Vispe E, et al. Antibiotic-eluting orthopedic device to prevent early implant associated infections: Efficacy, biocompatibility and biodistribution studies in an ovine model. *J Biomed Mater Res - Part B Appl Biomater*. 2018;
 319. Craig MR, Poelstra KA, Sherrell JC, Kwon MS, Belzile EL, Brown TE. A novel total knee arthroplasty infection model in rabbits. *J Orthop Res*. 2005;
 320. Poultides LA, Papatheodorou LK, Karachalios TS, Khaldi L, Maniatis A, Petinaki E, et al. Novel model for studying hematogenous infection in an experimental setting of implant-related infection by a community-acquired methicillin-resistant *S. aureus* strain. *J Orthop Res*. 2008;26(10):1355–62.
 321. Schurman DJ, Johnson BL, Amstutz HC. Knee joint infections with *Staphylococcus aureus* and micrococcus species. Influence of antibiotics, metal debris, bacteremia, blood, and steroids in a rabbit model. *J Bone Jt Surg - Ser A*. 1975;
 322. Belmatoug N, Crémieux AC, Bleton R, Volk A, Saleh-Mghir A, Grossin M, et al. A new model of experimental prosthetic joint infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A microbiologic, histopathologic, and magnetic resonance imaging characterization. *J Infect Dis*. 1996;
 323. Edelstein AI, Weiner JA, Cook RW, Chun DS, Monroe E, Mitchell SM, et al. Intra-articular vancomycin powder eliminates methicillin-resistant *S. aureus* in a rat model of a contaminated intra-articular implant. *J Bone Jt Surg - Am Vol*.

2017;

324. Lankinen P, Lehtimäki K, Hakanen AJ, Roivainen A, Aro HT. A comparative 18F-FDG PET/CT imaging of experimental *Staphylococcus aureus* osteomyelitis and *Staphylococcus epidermidis* foreign-body-associated infection in the rabbit tibia. *EJNMMI Res.* 2012;
325. Carli A, MD Ms, Ross F, Bhimani S, Nodzo S, Bostrom M. Developing a Clinically Representative Model of Periprosthetic Joint Infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2016.
326. Sambaziotis C, Lovy AJ, Koller KE, Bloebaum RD, Hirsh DM, Kim SJ. Histologic retrieval analysis of a porous tantalum metal implant in an infected primary total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* [Internet]. 2012;27(7):1413.e5-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22178612>
327. Matharu GS, Judge A, Murray DW, Pandit HG. Trabecular metal versus non-trabecular metal acetabular components and the risk of re-revision following revision total hip arthroplasty: A propensity score-matched study from the national joint registry for England and Wales. *J Bone Jt Surg - Am Vol.* 2018;
328. Quenfenberry K, Carpenter J. Ferrets, rabbits and rodents. In: *clinical medicine and surgery*. 3rd ed. St.Louis: Saunders; p. 147–54.
329. Sdougkos G, Chini V, Papanastasiou DA, Christodoulou G, Stamatakis E, Vris A, et al. Community-associated *Staphylococcus aureus* infections and nasal carriage among children: Molecular microbial data and clinical characteristics. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(11):995–1001.
330. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffernan H, et al.

Community-acquired methicillin-resistant staphylococcus aureus carrying panton-valentine leukocidin genes: Worldwide emergence. *Emerg Infect Dis*.

2003;9(8):978–84.

331. Chini V, Petinaki E, Foka A, Paratiras S, Dimitracopoulos G, Spiliopoulou I. Spread of *Staphylococcus aureus* clinical isolates carrying Panton-Valentine leukocidin genes during a 3-year period in Greece. *Clin Microbiol Infect*. 2006;
332. Aggarwal VK, Bakhshi H, Ecker NU nter, Parvizi J, Gehrke T, Kendoff D. Organism profile in periprosthetic joint infection: pathogens differ at two arthroplasty infection referral centers in Europe and in the United States. *J Knee Surg*. 2014;27(5):399–406.
333. Farr BM. Prevention and control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2004;17(0951–7375):317–22. Available from: c:%5CKarsten%5CPDFs%5CStaphylokoken-PDFs%5CStaph-2004%5CFarr-Prevention and control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections.pdf
334. Turner CH, Burr DB. Basic biomechanical measurements of bone: A tutorial. *Bone*. 1993.
335. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. Manual of clinical microbiology: Volume 1. *Man Clin Microbiol Vol 1*. 2006;
336. Gatselis N, Malli E, Papadamou G, Petinaki E, Dalekos GN. Direct detection of *Cardiobacterium hominis* in serum from a patient with infective endocarditis by broad-range bacterial PCR. *J Clin Microbiol*. 2006;
337. Rothman KJ. No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology*.

- 1990;
338. Vogely HC, Dhert WJA, Fleer A, Verbout AJ. The infected orthopaedic implant. An animal model to study the mechanisms of haematogenous infection of cementless implant materials. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 1996;
 339. Stevens MM, George JH. Exploring and engineering the cell surface interface. *Science*. 2005.
 340. Jemat A, Ghazali MJ, Razali M, Otsuka Y. Surface modifications and their effects on titanium dental implants. *BioMed Research International*. 2015.
 341. Truong VK, Lapovok R, Estrin YS, Rundell S, Wang JY, Fluke CJ, et al. The influence of nano-scale surface roughness on bacterial adhesion to ultrafine-grained titanium. *Biomaterials*. 2010;
 342. Anselme K, Davidson P, Popa AM, Giazzon M, Liley M, Ploux L. The interaction of cells and bacteria with surfaces structured at the nanometre scale. *Acta Biomaterialia*. 2010.
 343. Lorenzetti M, Dogša I, Stošicki T, Stopar D, Kalin M, Kobe S, et al. The influence of surface modification on bacterial adhesion to titanium-based substrates. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2015;
 344. Komnos G, Banios K, Kolonia K, Poultides LA, Petinaki E, Sarrou S, et al. Do trabecular metal and cancellous titanium implants reduce the risk of late haematogenous infection? An experimental study in rabbits. *HIP Int*. 2020;
 345. Li D, Gromov K, Søballe K, Puzas JE, O'Keefe RJ, Awad H, et al. Quantitative mouse model of implant-associated osteomyelitis and the kinetics of microbial growth, osteolysis, and humoral immunity. *J Orthop Res*. 2008;

346. Bernthal NM, Stavrakis AI, Billi F, Cho JS, Kremen TJ, Simon SI, et al. A mouse model of post-arthroplasty *Staphylococcus aureus* joint infection to evaluate in vivo the efficacy of antimicrobial implant coatings. *PLoS One*. 2010;
347. Nishitani K, Sutipornpalangkul W, De Mesy Bentley KL, Varrone JJ, Bello- Irizarry SN, Ito H, et al. Quantifying the natural history of biofilm formation in vivo during the establishment of chronic implant-associated *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in mice to identify critical pathogen and host factors. *J Orthop Res*. 2015;
348. Gibon E, Córdova LA, Lu L, Lin TH, Yao Z, Hamadouche M, et al. The biological response to orthopedic implants for joint replacement. II: Polyethylene, ceramics, PMMA, and the foreign body reaction. *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*. 2017.
349. Grosso MJ, Berg A, LaRussa S, Murtaugh T, Trofa DP, Geller JA. Silver-Impregnated Occlusive Dressing Reduces Rates of Acute Periprosthetic Joint Infection After Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017;
350. Bökel C, Brown NH. Integrins in development: Moving on, responding to, and sticking to the extracellular matrix. *Developmental Cell*. 2002.
351. Curtis A, Wilkinson C. New depths in cell behaviour: Reactions of cells to nanotopography. *Biochem Soc Symp*. 1999;
352. Moojen DJF, van Hellemond G, Vogely HC, Burger BJ, Walenkamp GHIM, Tulp NJA, et al. Incidence of low-grade infection in aseptic loosening of total hip arthroplasty. *Acta Orthop [Internet]*. 2010;81(6):667–73.
353. Boot W, Moojen DJF, Visser E, Lehr AM, De Windt TS, Van Hellemond G, et al.

Missed low-grade infection in suspected aseptic loosening has no consequences for the survival of total hip arthroplasty. *Acta Orthop*. 2015;

354. Eckardt A, Aberman HM, Cantwell HD, Heine J. Biological fixation of hydroxyapatite-coated versus grit-blasted titanium hip stems: A canine study. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2003;123(1):28–35.
355. Arens S, Schlegel U, Printzen G, Ziegler WJ, Perren SM, Hansis M. Influence of Materials for Fixation Implants on Local Infection. *J Bone Jt Surg*. 1996;78(B):647–51.