

Derleme/Review

Periprostetik enfeksiyonda tanı

Diagnosis in periprosthetic infections

 Ali Said Nazlıgöl¹,  Mustafa Akkaya^{2*}

¹Sincan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Güven Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Total eklem artroplastisi sonrası gelişen periprostetik enfeksiyonlar, hastaların yaşam kalitesini düşüren ve yüksek morbiditeye yol açabilen ciddi komplikasyonlardır. Periprostetik enfeksiyonların tanısında, MSIS, ICM ve EBJIS gibi uluslararası kriterlerin yanı sıra doku kültürü, sinovyal sıvı analizi, alfa-defensin, D-dimer ve interlökin-6 gibi tanısal testler kullanılmaktadır. Her testin özgüllük ve duyarlılık oranları farklılık gösterdiğinden, enfeksiyon tanısında çok yönlü bir yaklaşım gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: periprostetik enfeksiyon, total eklem artroplastisi, komplikasyon

Abstract

Periprosthetic infections that develop after total joint arthroplasty are serious complications that can reduce patients' quality of life and lead to high morbidity. In diagnosing periprosthetic infections, international criteria such as MSIS, ICM, and EBJIS are used, along with diagnostic tests like tissue culture, synovial fluid analysis, alpha-defensin, D-dimer, and interleukin-6. Since each test has varying specificity and sensitivity rates, a multifaceted approach is necessary for accurate infection diagnosis.

Keywords: periprosthetic infection, total joint arthroplasty, complication

Sorumlu Yazar*: Dr. Mustafa Akkaya. Ankara Güven Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

E-posta: makkaya@outlook.com

Geliş Tarihi: 09.07.2024 Kabul Tarihi: 13.09.2024

Doi: 10.62351/gmhs.2024.0016

Giriş

Total eklem artroplastisi, ileri düzey osteoartrit için başarılı bir cerrahi tedavi yöntemidir. Ancak periprostetik enfeksiyon, artroplasti cerrahisini takiben gelişebilen, hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ve birden fazla revizyon cerrahisi gerektirebilen ve yüksek morbidite ve mortalite oranlarına yol açabilen yıkıcı bir komplikasyondur. Tekrarlayan enfeksiyonlar, uzun süreli antibiyotik kullanımı ve fonksiyonel kayıplar ile ilişkilidir. Total diz veya kalça artroplastisi sonrasında periprostetik enfeksiyon görülme oranı %1-2 civarında değişmektedir (1).

Periprostetik enfeksiyonun tanısı, oldukça zorlayıcı olabilir. Doğru bir tanıya ulaşmak amacıyla; klinik bulgular, periferik kan ve sinovyal sıvı analizleri, mikrobiyolojik kültürler, doku histolojisi ve intraoperatif bulguların bir arada değerlendirilmesi gerekmektedir. Periprostetik enfeksiyonun klinik belirtileri genellikle değişkenlik gösterir ve tek bir biçimde ortaya çıkmaz (2, 3). Enfeksiyonun klasik özellikleri olan ateş, lökositoz ve sepsis belirtileri genellikle görülmez. Son yıllarda, periprostetik enfeksiyon tanısında kullanılan çeşitli kriterler ve algoritmalar tanımlanmıştır. Gelişen testler ve yeni skor sistemleri, periprostetik enfeksiyonun tanısını kolaylaştırmıştır.

Periprostetik enfeksiyon için güncel tanı kriterleri ve tanısal testler

Tanıda gecikme yaşanmaması için, artroplasti sonrası inatçı ağrısı olan hastalarda, aksi ispatlanana kadar enfeksiyon olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Periprostetik enfeksiyonun değerlendirilmesi, hastanın geçmişi ve fizik muayene ile başlamalı, uygun radyografiler dikkatle incelenmelidir. Ağrının yeri, şiddeti ve başlangıç zamanı ile ateş veya üşüme gibi ikincil enfeksiyon belirtilerinin varlığı titizlikle değerlendirilmelidir. Eklem, sinüs drenajı, efüzyon veya selülit bulguları açısından gözden geçirilmelidir. Enfeksiyona dair ek fizik muayene bulguları arasında eritem, istirahat sırasında ağrı, eklemde efüzyon, hareket kısıtlılığı ve yük taşıyamama sayılabilir (4).

Periprostetik enfeksiyon tanısı için Modifiye MSIS Kriterleri

Periprostetik enfeksiyon tanısını doğrulamak için kapsamlı bir klinik değerlendirmenin yanı sıra, serolojik, mikrobiyolojik, histolojik ve radyolojik testlerden de yararlanılmalıdır. 2011 yılında MSIS tarafından periprostetik enfeksiyonun tanımı standartlaştırılmış ve bu tanım, 2013 yılında ICM tarafından güncellenmiştir. Güncellenmiş ICM kriterlerine göre, periprostetik enfeksiyon tanısı koymak için iki "majör kriterden" birinin veya beş "minör kriterden" üçünün mevcut olması gerekmektedir (5, 6) (Tablo 1).

Periprostetik enfeksiyon tanısı için ICM 2018 Kriterleri

2018 yılında, MSIS kriterlerinden elde edilen deneyimler doğrultusunda, daha yeni biyobelirteçler ve moleküler testleri de içeren güncel kriterler tanımlanmıştır. Bu yeni kriterler, MSIS (%79,3) ve ICM (%86,9) tanımlarına kıyasla %97,7 gibi daha yüksek bir duyarlılık ve %99,5'lik benzer bir özgüllük oranı sağlamaktadır. Bireysel testler için belirlenen eşik değerler, kronik periprostetik enfeksiyon için belirlenmiş önceki eşiklerle benzerlik gösterse de, her testin puanlanmasıyla elde edilen toplam skor dikkate alınır. Preoperatif toplam skoru ≥ 6 olan hastalar periprostetik enfeksiyon olarak kabul edilirken, 2 ila 5 arasında kalan skorlar intraoperatif değerlendirmeyi gerektirir. Ek olarak, ameliyat öncesi skoru da içeren nihai toplam skurun ≥ 6 olması enfeksiyon varlığını teyit ederken, 4-5 arası skorlar belirsiz kabul edilir; 3 veya daha düşük skorlar ise enfeksiyon olmadığını gösterir (7) (Tablo 2).

Periprostetik enfeksiyon tanısı için EBJS Kriterleri

Enfekte veya enfekte değil şeklinde ikili bir tanıma sahip olmanın pratik olmadığı düşüncesi ile 2020 yılında üç seviyeli bir yaklaşıma dayanan EBJS kriterleri yayımlandı (8). Bu sorun daha önce hem periprostetik enfeksiyon hem de kırıkla ilişkili enfeksiyonda tanımlanmıştı (9, 10). Mevcut tanısal testlerin hepsinin önemli düzeyde yanlış pozitif ve yanlış negatif oranları vardır. Bu sebeple enfeksiyonu kesin olarak dışlayabilecek bir test yoktur. Bu nedenle EBJS üç düzeyli bir tanım önermiştir (Tablo 3).

Tablo 1. Modifiye MSIS-ICM tanı kriterleri.

Major kriter	Protez ile ilişkili sinüs traktı		
Minor kriter	Aynı mikroorganizma üremesi olan iki pozitif periprostetik kültür		
Aşağıdaki minör kriterlerden üçüne sahip olmak:	Akut (< 90 gün)	Kronik (> 90 gün)	
	Artmış ESR veya CRP	ESR: eşik değer yok	ESR > 30 mm/h
		CRP > 100 mg/L	CRP > 10 mg/L
	Artmış sinovyal sıvı beyaz küre sayısı veya Lökosit esteraz sribi değişiklikleri	10,000 hücre/ μ L	3000 hücre/ μ L
		+ veya ++	+ veya ++
	Artmış SS PMN oranı	90%	80%
Periprostetik dokunun pozitif histolojik analizi	> 5 yüksek güç alanında alan başına 5 nötrofil ($\times 400$)	> 5 yüksek güç alanında alan başına 5 nötrofil ($\times 400$)	
Tek pozitif kül-tür			

CRP: C-reaktif protein, ESR: sedimentasyon hızı, SS PMN: sinoviyal sıvı polimorfonükleer lökosit

Tablo 2. ICM 2018 tanı kriterleri.		
	Skor	
Major kriterler (aşağıdakilerden en az bir tanesi)		
Aynı organizmanın iki pozitif kültürü		Enfekte
Eklemlerle ilişkili sinüs traktı veya protezin görülebilmesi		
Minor kriterler (preoperatif)		
Artmış CRP veya D-dimer (serum)	2	≥6 Enfekte
Artmış ESR (serum)	1	
Artmış sinovyal beyaz küre sayısı veya LE (sinovyal)	3	2-5 Enfekte olabilir
Pozitif alfa-defensin (sinovyal)	3	
Artmış sinovyal PMN (%) (sinovyal)	2	0-1 Enfekte değil
Artmış sinovyal CRP (sinovyal)	1	
İntraoperatif tanı		
Preoperatif skor	-	≥6 Enfekte
Pozitif histoloji	3	
Pozitif Pürülans	3	4-5 Enfekte olabilir
Tek pozitif kültür	2	
		≤3 Enfekte değil
CRP: C-reaktif protein, ESR: sedimentasyon hızı, SS PMN: sinovyal sıvı polimorfonükleer lökosit, LE: lökosit esteraz		

Sinovyal sıvı beyaz hücre sayımı ve nötrofil yüzdesi

Sinovyal sıvı lökosit sayımı ve nötrofil oranı değerlendirilmesi için eklem sıvısı aspirasyonu, akut ve kronik periprostetik enfeksiyon tanısı için çok değerlidir. Her ikisi de ICM tanımında minör kriterler olarak belirtilen önemli parametrelerdir, ancak akut ve kronik dönemde farklı tanısal eşiklere sahiptirler (11). Akut dönemde (postoperatif 6 haftadan kısa süre içinde); periprostetik enfeksiyon tanısı koymak için sinovyal lökosit sayımının >10.000 hücre/μL olmasının yanı sıra sinovyal nötrofil oranının >%90 olması gereklidir. Kronik postoperatif dönemde (operasyondan 6 haftadan uzun süre sonra), kronik periprostetik enfeksiyon tanısına yardımcı olmak için sinovyal lökosit sayımının 3000 hücre/μL olması ve sinovyal nötrofil oranının >%80 olması gereklidir (12).

Lökosit esteraz

Lökosit esteraz (LH), enfeksiyon bölgesinde aktive edilmiş nötrofiller tarafından salgılanan bir enzimdir ve geleneksel olarak idrar yolu enfeksiyonlarının tanısında kullanılır (13). Yaygın kullanımının ve ICM tarafından standart teşhis algoritmasına dahil edilmesinin bir nedeni, kolorimetrik şerit (idrar tahlili çubuğu) ile hızlı ve kolay bir şekilde değerlendirilebilmesidir (14). Ayrıca, sinovyal sıvı LE testi basit ve ucuzdur, diğer bir avantajı da ameliyat sırasında testin neredeyse anında sonuçlanmasıdır. Kanla kontaminasyon testin sonuçlarını etkileyebileceği için sinovyal sıvı örneğindeki kanla kontaminasyon santrifüj kullanılarak giderilmesi gerekebilmektedir (15).

İnterlökin-6

İnterlökin-6 (IL-6), inflamatuvar yanıtın bir parçası olarak aktive edilmiş monositler ve makrofajlar tarafından üretilen bir sitokindir. Enfeksiyon, travma ve postoperatif dönemde serum seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Serum IL-6 seviyeleri postoperatif birinci gün içinde zirve yapar ve hızla normale döner, ayrıca aseptik gevşemesi olan hastalarda IL-6 düzeyi yükselmez (16). Bu da erken dönemde periprostetik enfeksiyonun tanısında potansiyel bir belirteç olarak kullanımını artırır. Literatür incelendiğinde Randau ve ark. yaptıkları bir çalışmada IL-6'nın sırasıyla %49-79 ve %58-88 arasında sensitivite ve spesifitesi olduğunu bildirmiştir (17). Dolayısı ile IL-6; erken tespit için umut vaat etmesine rağmen, sonuçlardaki değişkenlik ve tutarlılık eksikliği nedeniyle şu anda klinikte veya mevcut tanı kılavuzlarında yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Alfa-Defensin

Alfa-defensin, klinik kullanım için yaygın olarak mevcut olan, periprostetik enfeksiyon tanısında kullanılan sinovyal bir biyobelirteçdir. Alfa-defensin, patojenlere karşı vücudun bağışıklık tepkisinin bir parçası olarak nötrofillerden salınan, bir antimikrobiyal peptittir (18). Bir teşhis aracı olarak periprostetik enfeksiyonun erken tespiti ve teşhisinde son derece kullanışlı olduğu belirtilmektedir (19). Wyatt ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde alfa-defensin testi, periprostetik eklem enfeksiyonu tanısında %96 özgüllük ve %100 duyarlılık göstermiştir (20). Ancak, Cooper ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, testin %100 duyarlılığa sahip olduğu, ancak %28 oranında yanlış pozitif sonuç verdiği gösterilmiştir (21).

Tablo 3. EBJIS 2020 tanı kriterleri.

EBJIS	Enfeksiyon olası değil (tüm bulgular negatif)	Enfeksiyon olası (2 pozitif bulgu) ^a	Enfeksiyon mevcut (herhangi bir pozitif bulgu)
Klinik ve kan testleri			
Klinik bulgular	İmplant fonksiyon bozukluğunun başka açık nedeni (örn. kırık, implant kırılması, malpozisyon, tümör)	(1) İmplantasyondan sonraki ilk 5 yıl içinde radyolojik gevşeme belirtileri (2) Önceki yara iyileşme sorunları (3) Yakın zamanda geçirilmiş ateş veya bakteriyemi öyküsü (4) Protez çevresinde cerahatb	Eklemlerle ilişkili sinüs traktı veya protezin görülebilmesi
CRP		> 10 mg/L ^c	
Sinovyal sıvı sitolojik incelemesi ^d			
Lökosit sayısı (hücre/μL)	≤ 1,500	> 1,500	> 3,000
Nötrofil oranı (%) ^c	≤ 65%	> 65%	> 80%
Sinovyal sıvı biyobelirteçleri			
Alfa-defensin ^e			
Mikrobiyoloji ^f			
Aspirasyon sıvısı		Pozitif kültür	
İntraoperatif	Kültürler negatif	Tek pozitif kültür ^g	≥ 2 pozitif örnek, aynı mikroorganizma
Sonikasyon ^h (CFU/mL)	Üreme yok	> 1 CFU/mL herhangi bir mikroorganizma ^g	> 50 CFU/mL herhangi bir mikroorganizma
Histoloji ^{c,i}			
Yüksek büyütme alanı (400x)	Negatif	Tek alanda ≥ 5 nötrofil	5'ten fazla alanda ≥ 5 nötrofil Mikroorganizma görülmesi
Diğer			
Nükleer görüntüleme	Negatif 3 fazlı kemik sintigrafisi ^c	Pozitif lökosit işaretli sintigrafi ^j	

^aEnfeksiyon ancak başka bir pozitif testle (sinovyal sıvı, mikrobiyoloji, histoloji veya nükleer görüntüleme) birlikte pozitif bir klinik özellik veya serum C-reaktif proteininde (CRP) artış olması durumunda olasıdır.

^bLokal doku reaksiyonu ve kristal artropati vakaları hariç.

^cDiğer olası inflamasyon nedenleri mevcut olduğunda dikkatle yorumlanmalıdır: gut veya diğer kristal artropati, metaloz, aktif inflamatuvar eklem hastalığı (örn. romatoid artrit), periprotetik kırık veya ameliyat sonrası erken dönem.

^dBu değerler kalça ve diz periprotetik eklem enfeksiyonu için geçerlidir. Parametreler yalnızca berrak sıvı elde edildiğinde ve lavaj yapılmadığında geçerlidir. Analiz hacmi > 250 μL, ideal olarak 1 mL olmalı, EDTA içeren bir tüpte toplanmalı ve tercihen otomatik teknikler kullanılarak < 1 saat içinde analiz edilmelidir. Visköz numuneler için hyaluronidaz ile ön işlem, optik veya otomatik tekniklerin doğruluğunu artırır. Kanlı numuneler durumunda, düzeltilmiş sinovyal WBC = gözlemlenen sinovyal WBC – (WBC kanı / RBC kanı x RBC sinovyal sıvısı) kullanılmalıdır.

^eLokal doku reaksiyonu, hematoma veya akut inflamatuvar artrit veya gut vakalarında geçerli değildir.

^fAntibiyotik tedavisi verilmişse (basit profilaksi dışında), mikrobiyolojik analiz sonuçları olumsuz etkilenebilir. Bu durumlarda moleküler tekniklerin yeri olabilir. Kültür sonuçları ameliyat öncesi sinovyal aspirasyondan, ameliyat öncesi sinovyal biyopsilerden veya (tercih edilen) ameliyat sırasında doku örneklerinden elde edilebilir.

^gTek bir pozitif kültürün (veya sonikasyon sıvısında < 50 UFC/mL) yorumlanması dikkatli olmalı ve diğer kanıtlarla birlikte ele alınmalıdır. Ameliyat öncesi aspirasyonda aynı mikroorganizma tespit edilirse bunlar iki pozitif doğrulayıcı örnek olarak değerlendirilmelidir. Yaygın olmayan kontaminasyonlar veya virulan organizmaların (örn. Staphylococcus aureus veya gram negatif basiller), yaygın kontaminasyonlara (koagülaz negatif stafylokoklar, micrococcus veya Cutibacterium acnes vb.) göre enfeksiyonu temsil etme olasılığı daha yüksektir.

^hSantrifüj uygulanırsa enfeksiyonu doğrulamak için önerilen eşik değeri 200 CFU/mL'dir. Protokolün başka varyasyonları kullanılırsa, her protokol için kendi eşik değerleri uygulanmalıdır.

ⁱHistolojik analiz, ameliyat öncesi biyopsiden veya ameliyat sırasında doku örneklerinden parafin veya frozen kesit ile yapılabilir.

^jLökosit işaretli sintigrafi, daha önceki taramalarla karşılaştırıldığında, 20. saat taramasında alım artmışsa pozitif olarak kabul edilir.

Serum D-dimer

D-dimer, fibrin pıhtısının plazmin tarafından parçalanmasının ardından kana salınan bir fibrin bozunma ürünüdür. Lee ve ark. yaptıkları bir çalışmada artroplasti sonrası erken postoperatif dönemde D-dimer'in, sedimentasyon hızı ve CRP'ye göre daha hızlı yükselip düştüğünü göstermiştir (22). Serum D-dimer ölçümü, periprotetik enfeksiyonun erken tespiti için etkili bir tarama aracı olabilecek, yaygın olarak bulunan ve erişilebilir bir testtir. Ancak periprotetik enfeksiyonun tanısında kullanabilmek için daha fazla doğrulama çalışması gerekmektedir (23).

Doku biyopsisi ve kültürü

Klinik şüphenin yüksek olduğu sinovyal sıvı kültürlerinin negatif olduğu durumlarda, kültürle birlikte doku örnekleme alternatif olarak kullanılabilir. Günümüzde, intraoperatif kültürler enfeksiyona neden olan bir organizmanın tanımlanmasında en yüksek güvenilirliğe sahiptir. Genel bir kural olarak, kültür için ameliyat sırasında farklı bölgelerden farklı aletlerle üç ila beş doku örneği gönderilmelidir (24). Kültürün inkübasyon süresinin uzatılması, kültür verimini artırmak için uygulanabilecek bir yöntemdir. Çalışmaların çoğunda süre aerobik kültürler için 5 gün, anaerobik kültürler için ise 14 gündür (25). Ancak yüksek klinik şüphe varlığında kültür süresi 21 güne kadar uzatılabilir (26). Kültür negatif enfeksiyonlar, artan tanısız belirsizlikle ilişkilidir. Ne yazık ki doku kültürlerinin duyarlılığı düşüktür ve %65 ile %94 arasında değişmektedir (27).

Sonuç

Periprotetik eklem enfeksiyonlarının doğru teşhisi, hem hasta prognozu hem de cerrahi sonuçlar açısından önem taşımaktadır. MSIS, ICM ve EBJIS kriterleri, tanı sürecine sistematik bir yaklaşım sunarak periprotetik eklem enfeksiyonu tanısında yardımcı olmaktadır. Sinovyal sıvı analizi ve diğer belirteçler (alfa-defensin, D-dimer, interlökin-6 vb.) özellikle zor vakalarda teşhis doğruluğunu artırmaktadır. Ancak, her testin farklı özgüllük ve duyarlılık oranları olduğundan, bu testlerin bir arada kullanılması tanı sürecini daha güvenilir hale getirmektedir. Bu tanı kriterleri ve testler, doğru tanının konulmasını sağlayarak uygun tedavi sürecine katkıda bulunmaktadır.

Araştırmacıların Katkısı

ASN, MA: Fikir/Kavram, Tasarım, Veri Toplama, Analiz ve Yorum, Makale Yazımı, Eleştirel İncelemeye ortak katkıda bulunulmuştur.

Çıkar Çakışması

Çalışma hazırlanırken, veri toplanması ve analizi, sonuçların yorumlanması, makalenin yazılması aşamalarında herhangi bir çıkar çakışması bulunmamaktadır.

Maddi Destek

Çalışma ile ilgili hiçbir şekilde kurum, kuruluş, kişiden maddi destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Qu X, Zhai Z, Wu C, Jin F, Li H, Wang L et al. Preoperative Aspiration Culture for Preoperative Diagnosis of Infection in Total Hip or Knee Arthroplasty. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 3830-4.
2. Slullitel PA, Oñativia JI, Buttaro MA, Sánchez ML, Comba F, Zanotti G et al. State-of-the-art diagnosis and surgical treatment of acute peri-prosthetic joint infection following primary total hip arthroplasty. *EFORT Open Rev* 2018; 3: 434-41.
3. Wagenaar FBM, Löwik CAM, Zahar A, Jutte PC, Gehrke T, Parvizi J. Persistent Wound Drainage After Total Joint Arthroplasty: A Narrative Review. *J Arthroplasty* 2019; 34: 175-82.
4. Nodzo SR, Bauer T, Pottinger PS, Garrigues GE, Bedair H, Deirmengian CA et al. Conventional Diagnostic Challenges in Periprothetic Joint Infection. *JAAOS - J Am Acad Orthop Surg* 2015 ;23(suppl) :S18-S25.
5. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ et al. New Definition for Periprothetic Joint Infection: From the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Rel Res.* 2011; 469: 2992-4.
6. Zmistowski B, Della Valle C, Bauer TW, Malizos KN, Alavi A, Bedair H et al. Diagnosis of Periprothetic Joint Infection. *J Arthroplasty* 2014; 29 (2, Supplement):77-83.
7. Goswami K, Parvizi J, Maxwell Courtney P. Current Recommendations for the Diagnosis of Acute and Chronic PJI for Hip and Knee—Cell Counts, Alpha-Defensin, Leukocyte Esterase, Next-generation Sequencing. *Cur Rev Musculoskel Med* 2018; 11: 428-38.
8. McNally M, Sousa R, Wouthuyzen-Bakker M, Chen AF, Soriano A, Vogely HC et al. The EBJIS definition of periprothetic joint infection. *Bone Joint J* 2021; 103-b(1): 18-25.
9. Metsemakers WJ, Morgenstern M, McNally MA, Moriarty TF, McFadyen I, Scarborough M et al. Fracture-related infection: A consensus on definition from an international expert group. *Injury.* 2018; 49: 505-10.
10. Oussedik S, Gould K, Stockley I, Haddad FS. Defining periprothetic infection: do we have a workable gold standard? *J Bone Joint Surg Br* 2012; 94: 1455-6.
11. Parvizi J, Gehrke T. Definition of Periprothetic Joint Infection. *J Arthroplasty* 2014; 29: 1331.

12. Shahi A, Tan TL, Kheir MM, Tan DD, Parvizi J. Diagnosing Periprosthetic Joint Infection: And the Winner Is? *J Arthroplasty* 2017; 32 (9, Supplement): S232-S5.
13. Rowe TA, Juthani-Mehta M. Diagnosis and Management of Urinary Tract Infection in Older Adults. *Inf Dis Clin North Am* 2014; 28: 75-89.
14. Parvizi J, Jacovides C, Antoci V, Ghanem E. Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: The Utility of a Simple Yet Unappreciated Enzyme. *JBJS* 2011; 93: 2242-8.
15. Wetters NG, Berend KR, Lombardi AV, Morris MJ, Tucker TL, Della Valle CJ. Leukocyte Esterase Reagent Strips for the Rapid Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty* 2012; 27(8, Supplement): 8-11.
16. Buttaro MA, Tanoira I, Comba F, Piccaluga F. Combining C-reactive protein and interleukin-6 may be useful to detect periprosthetic hip infection. *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468: 3263-7.
17. 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; 9: e89045.
18. Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nature Rev Immunol* 2003; 3: 710-20.
19. Alvand A, Rezapoor M, Parvizi J. The Role of Biomarkers for the Diagnosis of Implant-Related Infections in Orthopaedics and Trauma. In: Drago L, editor. *A Modern Approach to Biofilm-Related Orthopaedic Implant Infections: Advances in Microbiology, Infectious Diseases and Public Health* Volume 5. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 69-79.
20. Wyatt MC, Beswick AD, Kunutsor SK, Wilson MJ, Whitehouse MR, Blom AW. The Alpha-Defensin Immunoassay and Leukocyte Esterase Colorimetric Strip Test for the Diagnosis of Periprosthetic Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JBJS* 2016; 98: 992-1000.
21. Cooper KB, Siegel ER, Stambough JB, Bumpass DB, Mears SC. The Alpha-Defensin Prosthetic Joint Infection Test Has Poor Validity for Native Knee Joint Infection. *J Arthroplasty* 2021; 36: 2957-61.
22. Lee YS, Koo K-H, Kim HJ, Tian S, Kim T-Y, Maltenfort MG et al. Synovial Fluid Biomarkers for the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JBJS* 2017; 99: 2077-84.
23. Saleh A, George J, Faour M, Klika AK, Higuera CA. Serum biomarkers in periprosthetic joint infections. *BJR* 2018; 7: 85-93.
24. Ting NT, Della Valle CJ. Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection- An Algorithm-Based Approach. *J Arthroplasty* 2017; 32: 2047-50.
25. Schäfer P, Fink B, Sandow D, Margull A, Berger I, Frommelt L. Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1403-9.
26. Ascione T, Barrack R, Benito N, Blevins K, Brause B, Cornu O et al. General Assembly, Diagnosis, Pathogen Isolation - Culture Matters: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty* 2019; 34: S197-s206.
27. Spangehl MJ, Masri BA, O'Connell JX, Duncan CP. Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81: 672-83.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).