



# Ortopedik Protez Gevşeme-Enfeksiyon Ayırıcı Tanısındaki Klinik ve Laboratuvar Güçlükler ve Nükleer Tıptan Beklentiler

Difficulties in Differential Diagnosis of Septic-Aseptic Loosening of Periprosthetic Joint Arthroplasties on Behalf of Clinical and Laboratory Findings and Expectations from Nuclear Medicine

Murat Oto

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

## Öz

Artan artroplasti uygulamaları ile birlikte enfekte artroplasti olgu sayısının artması, tanıya yönelik daha sistematik bir yaklaşımı gerektirmiştir. Periprostetik enfeksiyon ve aseptik gevşeme total kalça artroplastisi ve total diz artroplastisi olgularının en sık görülen ve en ciddi komplikasyonları olmaya devam etmektedir. Septik gevşemeyi, aseptik gevşemeden ayırmak, her iki durumun tedavileri birbirinden tamamiyle farklı olduğu için büyük önem taşımaktadır. Mevcut birçok teste rağmen, periprostetik eklem enfeksiyonunun (PEE) kesin tanısını koymak sorun olmaya devam etmektedir. Enfeksiyon açısından hastaya ait risk faktörlerini sorgulayacak kapsamlı öykü ve fizik muayene, eritrosit sedimentasyon hızı ve serum C-reaktif protein ve uygun radyografiler, tanıya yönelik ilk basamak yaklaşımlar olmalıdır. İlgili eklem ponksiyonu ve sinoviyal sıvı aspirasyonu, PEE tanısında yüksek değere sahiptir. Alınan sıvıda, eklem sıvısı lökosit sayısı, polimorfonükleer hücre oranı ve mikrobiyolojik (aerobik-anaerobik) kültüre bakılmalıdır. Kültür için alınan örnek, pediatrik kan kültürü şişeleri içerisine hemen ekilmelidir. Son dönemde yapılan çalışmalarda, eklem sıvısındaki bazı biyolojik moleküllerin, sistemik enflamatuvar hastalıklara ve antibiyotik kullanımına rağmen, yüksek tanı değerlerine sahip oldukları gösterilmiştir. Tanı sırasında karşılaşılan zorluğun, sinoviyal sıvıdaki bu biyolojik moleküllerin miktarının değerlendirilmesiyle çözülebileceği bildirilmiştir. Görüntüleme yöntemlerinin

## Abstract

Increasing number of periprosthetic joint infections (PJI) are seen in correlation with the frequency of the surgeries performed and acquired a systematic approach to diagnosis. PJI and aseptic prosthesis loosening remain the most common and serious complications of total hip arthroplasty and total knee arthroplasty. The differentiation of septic from aseptic prosthetic loosening is of great importance because the treatment of these two conditions are vastly different. Despite many tests available, diagnosis of PJI remains a challenge. A comprehensive medical history including risk factors for infection, physical examination, erythrocyte sedimentation rate and serum C-reactive protein levels, and also appropriate radiographs are the first line screening tests. Joint aspiration has a high value in the diagnosis of PJI. Aspirates which should be immediately transferred into pediatric blood culture bottles for cultures, should also be sent for synovial leukocyte count and polymorphonuclear percentage. Recently, it has been shown that some biomarkers in the synovial fluid exhibit a higher accuracy in diagnosis of PJI despite patients with the systemic inflammatory diseases and those receiving antibiotic treatment. These synovial fluid biomarkers are expected to overcome the challenges in diagnosis of PJI. On behalf of the radiological screening; anatomical imaging procedures such as conventional radiography, computed tomography (CT), or magnetic resonance imaging are unable to differentiate

## Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Murat Oto, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

E-posta: muratoto@hotmail.com

©Telif Hakkı 2016 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

çözümüne katkısı değerlendirildiğinde; anatomik görüntülemeye müsaade eden konvansiyonel radyografi, bilgisayarlı tomografi (BT), veya manyetik rezonans görüntüleme implant kaynaklı artefaktlardan etkilendiği için septik ve aseptik gevşemeyi birbirinden ayırmak konusunda yetersiz kalmaktadırlar. Nükleer görüntüleme yöntemleri ise anatomik değişiklikleri değil fonksiyonel değişiklikleri yansıtmakta ve metalik protezlerin varlığından etkilenmemektedir. Sıklıkla kullanılan nükleer görüntüleme yöntemleri üç fazlı kemik sintigrafisi, Ga-67 sitrat, lökosit sintigrafisi, lökosit/kemik iliği sintigrafisi, monoklonal antikor parçaları, işaretli siprofloksasin vs şeklinde sıralanabilir. Enfeksiyonu tespit etmenin yanında, tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT), pozitron emisyon tomografisi (PET) ve bu yöntemlerin eşliğinde kullanılan (SPECT/BT ve PET/BT), enfeksiyon odağının lokalizasyonu hakkında ek bilgiler verebilmekte ve cerrahın ameliyat sırasında enfeksiyon odağını temizleyebilmesine rehberlik etmekte ve bu sayede en uygun tedavinin yapılabilmesine katkıda bulunmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Periprostetik eklem enfeksiyonu, tanı, eklem sıvısı aspirasyonu, artroplasti, nükleer tıp, radyoloji

septik and aseptic loosening, mainly because of hardware-induced artifacts. Nuclear medicine imaging, however, reflects functional rather than anatomical changes and also is not hampered by the presence of a metallic prosthesis. The commonly used nuclear imaging techniques include triple-phase bone scintigraphy, Ga-67, leukocyte scintigraphy, leukocyte/bone marrow scintigraphy, monoclonal antibodies/antibody fragments, radiolabeled ciprofloxacin, antimicrobial peptides, etc. Besides infection detection, single-photon emission computed tomography (SPECT) and positron emission tomography (PET) with CT provide additional information on the location of the infection foci, which is clinically important for surgeons to select the most appropriate treatment and guide the intraoperative clearance of the infection foci. The current review will describe the working mechanism, clinical practice, and pros and cons of these techniques in the evaluation of periprosthetic infection.

**Keywords:** Periprosthetic joint infection, diagnosis, synovial fluid aspiration, arthroplasty, nuclear medicine, radiology

## Giriş

Artan total kalça artroplastisi ve total diz artroplastisi uygulamaları ile birlikte septik/aseptik gevşeme sayısının artması tanıya yönelik daha sistematik bir yaklaşım ihtiyacını ortaya çıkarmıştır. Septik ve aseptik gevşemeyi birbirinden ayırmak, her iki problemin birbirinden tamamıyla farklı tedavi yöntemleri gerektirmesi sebebiyle büyük önem taşımaktadır. Aseptik gevşemede, tek basamaklı revizyon cerrahisi olguların çoğunluğunda başarılı sonuçlar almak için yeteriyken, septik gevşemede tedavi rejimi çok daha kompleksdir. Protez genellikle çıkarılıp, eklem temizlenmeli, antimikrobiyal tedaviye başlanmalı, ve sonrasında eklem enfeksiyondan erediği edildikten emin olduktan sonra revizyon protezi yerleştirilmelidir. Ancak, septik-aseptik ayrımını yapmak hemen her zaman, klinik bulguların ve histopatolojik değişikliklerin benzerliği nedeniyle çok güç olmaktadır (1,2).

An itibarıyla, ameliyat öncesi periprostetik eklem enfeksiyonu (PEE) tanısını koyduracak tek bir test bulunmamaktadır. Bu amaçla, 2011 yılında Amerikan Kas-İskelet Enfeksiyon Derneği tarafından PEE tanımlaması yapılmıştır (3). Tanı sırasında altın standart olmaması nedeni ile, Amerikan Ulusal Ortopedi Derneği (AAOS) tarafından 2010 yılında bir PEE tanı kılavuzu düzenlenmiştir (4). 2013 yılında uluslararası PEE ortak

görüş toplantısı yapılmış ve enfeksiyonun tanı, tedavi ve önlenmesi konusunda ortak görüşler sunulmuştur (5).

Bu derlemede özellikle septik gevşeme (PEE) durumlarında tanıyı netleştirmekte çekilen klinik, laboratuvar güçlükler ve en sık kullanılan nükleer görüntüleme yöntemlerinin çalışma mekanizması, klinik kullanım pratiği, ve avantaj-dezavantajları detaylandırılmaya çalışılacaktır.

Tanıya ulaşma çabasında ilk yapılması gereken detaylı hikaye alınması ve risk faktörlerinin belirlenmesidir. Çoklu veya yüksek risk faktörü olan hastalarda, tanı amaçlı tetkiklerin derinleştirilmesi veya tekrarı gerekir.

Yüzeysel ameliyat yeri enfeksiyonu öyküsü (6,7), ameliyat öncesi eklem enfeksiyon öyküsü (8), obezite (9,10,11,12), immün yetmezlik durumları (romatoid artrit (8), diyabet (12), immünsüpresif tedavi) gibi kanıtlanmış risk faktörlerinin yanında; hematoma oluşumu (6,13,14), gecikmiş yara iyileşmesi (6,14), uzun süren yara yeri akıntısı (6,14) gibi potansiyel risk faktörleri gözden kaçırılmamalıdır.

Kanıtı dayalı yeterli çalışma olmasa da AAOS kılavuzu komitesi tarafından ortak görüş olarak; son bir yıl içerisinde gelişen bakteriyemi (15), metakron protez eklem enfeksiyonu (16), deri rahatsızlıkları (psoriasis, lenfödem, kronik selülit, kronik venöz staz), intravenöz ilaç kullanımı, son üç yıl içerisinde metisiline dirençli

*Staphylococcus aureus* enfeksiyonu veya kolonizasyonu, sigara kullanımı (17), önceki açık cerrahi girişim (18), uzamış hastanede yatış süresi, kan transfüzyonu ve medikal morbiditeler (19,20), PEE için risk faktörleri olarak sunulmuştur.

### Serolojik Tanı Yöntemleri

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve serum C-reaktif protein (CRP) laboratuvar testleri, PEE için ilk tarama testleri olarak kabul görmüştür. Bunlar, protez ameliyatı sonrası ağrı şikayeti olan veya revizyon artroplastisi planlanan hastalarda alınması gereken ilk testlerdir. Bu testler, ekonomik, kolay uygulanabilir ve ulaşılabilir yöntemlerdir (21,22). ESH ve CRP testlerinin herhangi birinin tek kullanılması, sırası ile %94,5 ve %94,3 duyarlılık oranlarına sahipken, birlikte kullanımı duyarlılık oranını %97,5'e çıkarmaktadır (23). Serum lökosit ve nötrofil sayısının (sola kayma) tanısal değeri arttırmadığı gösterilmiştir (24). Serum interlökin-6 seviyesinin, enfeksiyon tanısında kullanıldığında, 10 pg/mL üzerindeki değerde duyarlılığının %100, özgünlüğünün ise %95 olduğu belirtilmiştir (25). Bir başka çalışmada ise, 12 pg/mL değerinde duyarlılığın %95, özgünlüğün ise %87 olduğu belirtilmiştir (26). Fakat, maliyet ve erişebilirliği açısından kullanışlı değildir. Klinik çalışmalar, enfeksiyon varlığında iki testin çok nadir normal olduğunu göstermiştir. Enflamatuvar artrit, ESH ve CRP değerlerini etkilediği ve sonucun güvenilirliğini azalttığı düşünülmektedir. Ancak, 60 enflamatuvar artrit hastasının dahil olduğu 871 artroplastisi içeren bir çalışmada, ESH ve CRP değerlerinin enflamatuvar ve non-enflamatuvar artritte benzer eşik değerleri ve test sonuçları gösterdiği ve bunun enfeksiyon tanısı için değerli olduğu gösterilmiştir (27). ESH ve CRP, PEE için mükemmel bir tarama testi olup, AAOS tarafından oluşturulan kılavuzda kuvvetle önerilmiştir. Enfeksiyon şüphelenilen veya herhangi bir revizyon artroplastisi öncesi mutlaka bakılmalıdır.

### Sinoviyal Sıvı Analizi

Eklem sinoviyal sıvı aspirasyonu, PEE tanısında yüksek değere sahiptir. Alınan sıvıda, eklem sıvısı lökosit sayımı ve hücre tipi [polimorfonükleer hücre (PMN)] oranına, mikrobiyolojik (aerobik-anaerobik) kültüre bakılmalıdır (28). Kültür için alınan örnek, sıvı pediatrik kan kültürü şişeleri içerisine hemen ekilmelidir. AAOS 2010 yılı kılavuzuna göre, enfeksiyon tanısı için diz eklem sıvısı aspirasyonu, anormal CRP ve/veya ESH değerleri durumunda önerilir. Aspirasyonun tekrarı, üremenin olmadığı durumlarda, ilk kültür ile enfeksiyon olasılığı arasında çelişki bulunuyorsa önerilir. Kalça eklem

aspirasyonu, AAOS 2010 yılı kılavuzuna göre, yüksek risk taşıyan hasta grubunda, CRP veya ESH'nin yüksek olduğu durumlarda önerilir. Hasta, enfeksiyon açısından yüksek risk grubunda değil ise, CRP ve ESH'nin beraber yüksek olduğu durumlarda aspirasyon önerilir. Revizyon ameliyatı planlanan hastalara, yüksek risk grubunda olsun veya olmasın, CRP ve ESH değerleri normal ise ameliyat öncesi kalça aspirasyonu önerilmez. Revizyon ameliyatı planlanmayan düşük riskli hastalarda, CRP veya ESH'nin yüksek olması durumunda, enfeksiyon üç ay içerisinde tekrar değerlendirilmelidir. Revizyon ameliyatı planlanan düşük riskli hasta grubunda ise, ameliyat sırasında eklem sıvı aspirasyonu veya doku örnekleme ile kesitlerin incelenmesi (donmuş kesi) önerilir (28).

Eklem içinden alınan örnekleme için, en az iki hafta önceden antibiyotik alımının kesilmesi gereklidir. Bu süre içerisinde, antibiyotik tedavisi almış hasta grubunda yalancı-negatif kültür sonucu oranları yüksek çıkabilir (29). Sinoviyal sıvıda artmış lökosit sayısı, PEE lehine bir bulgudur. Sinoviyal sıvı lökosit sayısı, birçok çalışmada PEE tanısı için mükemmel duyarlılık (sensitivite) ve özgünlük (spesifisite) değerleri göstermiştir. Çalışmalarda, hücre sayımında farklılaşmaya bakıldığında, PMN oranı %65 (aralık, %64-80) üzeri yüksek oranda enfeksiyonu işaret eder (21,22,24,29). Akut ve kronik enfeksiyon ayrımı için, uluslararası PEE konsensusunun güçlü görüşü ise, ameliyattan sonra en az altı hafta sonrasında alınan örnekte, lökosit >3,000 hücre/mL ve PMN hücre >%80 olarak belirlenmiştir (5). Aspirasyon sıvısı kültürünün, diz protezi PEE tanısında yüksek özgünlüğe (0,93-0,98) sahip olsa da, duyarlılığı (0,78-0,80) daha düşüktür. Dolayısı ile, bu test PEE olmadığını göstermekten ziyade, varlığını araştırmada kullanılmalıdır (21,30). Benzer şekilde, kalça aspirasyonu, kültürü, yüksek pozitif olabilirlik değeri (pozitif prediktif değer: 9,8) ile PEE tanısı için kullanılsa da, düşük negatif olabilirlik değeri (negatif prediktif değer: 0,33) ile enfeksiyonun olmadığını aynı güvenilirlikte kanıtlayamaz (31,32,33). Sinoviyal sıvıda lökosit esterase seviyesi, rutinde idrar tahlilinde kullanılan reaktif lökosit esterase şeritleri ile ölçülerek, eklem enfeksiyonu tanısında denenmiş ve etkili bulunmuştur (34,35). Fakat, enfeksiyon tanısında daha yüksek kesinlikte tanının, eklem sıvısı a-defensin seviyesi ile sağlandığı bildirilmiştir (36). Son dönemde yapılan bir çalışmada ise, Deirmengian ve ark. tarafından, eklem sıvısındaki bazı biyolojik moleküllerin (a-defensin, 1-3 nötrofil elastaz 2, bakterisidal/geçirgenlik arttırıcı protein, nötrofil jelatinaz bağlı lipokalin, ve laktoferrin), sistemik enflamatuvar hastalıklara ve antibiyotik kullanımına rağmen yüksek tanı değerlerine sahip oldukları gösterilmiştir. Tanı

sırasında karşılaşılan zorluğun, sıvıdaki bu biyolojik moleküllerin eşik değerleri yardımı ile çözülebileceği bildirilmiştir (37). Özet olarak, ameliyat öncesi PEE tanısı ve etkenin belirlenmesi, tedavinin planlanması ve başarısı için anahtardır. Yakın zamana kadar enfeksiyona spesifik bir tanı testi yok iken, yeni çalışmalar, enfeksiyon spesifik moleküllerin eşik değerlerini bildirmeye başlamıştır (38). Yakın bir gelecekte bu testlerin ticari olarak yaygın kullanımıyla, ameliyat öncesi PEE tanısı çok daha kolaylaşacaktır.

### Görüntüleme Yöntemleri

PEE'den şüphelenilen her hasta için direkt radyografi istenmelidir. Genellikle normal görünüm elde edilse de, erken dönem gevşeme ve osteoliz görüntüsü, diğer tetkikler öncesi enfeksiyon tanı olasılığını artırır (4). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) yöntemlerinin enfeksiyon tanısında rolü olmadığı, fakat yetersizlik ve ağrıya yol açabilecek diğer nedenlerin tespiti amaçlı kullanılabilir tetkikler olduğu akılda tutulmalıdır (5).

PEE tanısında nükleer görüntüleme yöntemlerinin etkinliğini gösteren önemli kanıtlar bulunmaktadır (20, 39,40,41,42,43,44,45,46,47,48). Nükleer görüntüleme tetkiklerinden lökosit işaretli çalışmalar, özellikle In-111 ile işaretli lökosit sintigrafisi enfeksiyonun olmadığını göstermek amaçlı kullanılabilir. Hatta, Tc-99m MDP kemik taramasının In-111 ile beraber kullanımının tanıda daha etkin olduğu belirtilmiştir. Ga-67 ile yapılan görüntüleme, yüksek özgünlük gösterse de düşük duyarlılığa sahiptir. Florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisinin (FDG-PET), enfeksiyon tanısını dışlamada etkili olduğu gösterilmiştir (20).

Protez etrafı enfeksiyonu uluslararası konsensusunun ileri görüntüleme konusundaki güçlü tavsiyesi; MRG, BT ve nükleer görüntüleme yöntemlerinin enfeksiyon tanısında rolü olmadığı, fakat yetersizlik ve ağrıya yol açabilecek diğer nedenlerin tespiti amaçlı kullanılabilir tetkikler yönündedir (5). Bu görüşe karşıt sonuç bildiren 2015 yılına ait radyolojik bir çalışmada şu an ki ortopedik konsensusun tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT-BT) sonuçlarına fazla yer vermediğini SPECT- BT yapılarak incelenecek hasta gruplarında daha olumlu sonuçların alınabileceğini bildirilmektedir (49).

Her ne kadar pek çok farklı nükleer görüntüleme tekniği test edilmiş ve PEE tanısı için etkin bulunmuşsa da, en doğru yöntemin hangisi olduğu aydınlatılamamıştır. Nükleer tetkikler, sonuçlarında çeşitlilik göstermesi, zaman ve maliyeti açısından avantajlı olmamaları nedeni ile, enfeksiyon ön tanısı ile revizyon planlanan

hastada kesin tanı için birinci planda düşünülmemelidir. Ancak, subklinik seyreden enfeksiyonda tanıya yardımcı olabilecek kıymetli bir seçenek olarak akılda tutulmalıdır.

### Kaynaklar

1. Kurtz SM, Ong KL, Schmier J, et al. Future clinical and economic impact of revision total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89(Suppl 3):144-151.
2. Kurtz SM, Lau E, Schmier J, et al. Infection burden for hip and knee arthroplasty in the United States. *J Arthroplasty* 2008;23:984-991.
3. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, et al. New definition for periprosthetic joint infection:from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469:2992-2994.
4. Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Joint J* 2013;95:1450-1452.
5. AAOS, American Academy of Orthopaedic Surgeons. Guideline on the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infections of the Hip and Knee; 2010. <http://www.aaos.org/CustomTemplates/Content.aspx?id=22823&ssopc=1>
6. Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, et al. Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clin Infect Dis* 1998;27:1247-1254.
7. Saleh K, Olson M, Resig S, et al. Predictors of wound infection in hip and knee joint replacement: results from a 20 year surveillance program. *J Orthop Res* 2002;20:506-515.
8. 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 Joint Surg Am* 2009;91:38-47.
9. Dowsey MM, Choong PF. Obesity is a major risk factor for prosthetic infection after primary hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466:153-158.
10. Dowsey MM, Choong PF. Obese diabetic patients are at substantial risk for deep infection after primary TKA. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467:1577-1581.
11. Lübbecke A, Stern R, Garavaglia G, Zurcher L, Hoffmeyer P. Differences in outcomes of obese women and men undergoing primary total hip arthroplasty. *Arthritis Rheum* 2007;57:327-334.
12. 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;24(Suppl 6):84-88.
13. Galat DD, McGovern SC, Larson DR, Harrington JR, Hanssen AD, Clarke HD. Surgical treatment of early wound complications following primary total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91:48-54.
14. Ritter MA, Keating EM, Faris PM. Closed wound drainage in total hip or total knee replacement. A prospective, randomized study. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76:35-38.

15. Murdoch DR, Roberts SA, Fowler Jr VG Jr, et al. Infection of orthopedic prostheses after *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2001;32:647-649.
16. Murray RP, Bourne MH, Fitzgerald RH Jr. Metachronous infections in patients who have had more than one total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1991;73:1469-1474.
17. Khan LA, Cowie JG, Ballantyne JA, Brenkel IJ. The complication rate and medium-term functional outcome after total hip replacement in smokers. *Hip Int* 2009;19:47-51.
18. Peersman G, Laskin R, Davis J, Peeterson M. Infection in total knee replacement: a retrospective review of 6489 total knee replacements. *Clin Orthop Relat Res* 2001;392:15-23.
19. Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466:1710-1715.
20. Delank KS, Schmidt M, Michael JW, Dietlein M, Schicha H, Eysel P. The implications of 18F-FDG PET for the diagnosis of endoprosthetic loosening and infection in hip and knee arthroplasty: results from a prospective, blinded study. *BMC Musculoskelet Disord* 2006;7:20.
21. Della Valle CJ, Sporer SM, Jacobs JJ, Berger RA, Rosenberg AG, Paprosky WG. Preoperative testing for sepsis before revision total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2007;22(6 Suppl 2):90-93.
22. Schinsky MF, Della Valle CJ, Sporer SM, Paprosky WG. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90:1869-1875.
23. Ghanem E, Antoci V Jr, Pulido L, Joshi A, Hozack W, Parvizi J. The use of receiver operating characteristics analysis in determining erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels in diagnosing periprosthetic infection prior to revision total hip arthroplasty. *Int J Infect Dis* 2009;13:444-449.
24. 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;81:672-683.
25. 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 Joint Surg Am* 2005;87:1921-1927.
26. 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;89:94-99.
27. 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 Joint Surg Am* 2012;94:594-600.
28. Della Valle C, Parvizi J, Bauer TW, et al. Diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Am Acad Orthop Surg* 2010;18:760-770.
29. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med* 2007;357:654-663.
30. Fink B, Grossmann A, Fuerst M, Schäfer P, Frommelt L. Two-stage cementless revision of infected hip endoprostheses. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467:1848-1858.
31. Barrack RL, Harris WH. The value of aspiration of the hip joint before revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1993;75:66-76.
32. Glithero PR, Grigoris P, Harding LK, Hesselwood SR, McMinn DJ. White cell scans and infected joint replacements. Failure to detect chronic infection. *J Bone Joint Surg Br* 1993;75:371-374.
33. Williams JL, Norman P, Stockley I. The value of hip aspiration versus tissue biopsy in diagnosing infection before exchange hip arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2004;19:582-586.
34. Parvizi J, Jacovides C, Antoci V, Ghanem E. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the utility of a simple yet unappreciated enzyme. *J Bone Joint Surg Am* 2011;93:2242-2248.
35. Wetters NG, Berend KR, Lombardi AV, et al. Leukocyte esterase reagent strips for the rapid diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty* 2012;27(8 Suppl):8-11.
36. Bingham J, Clarke H, Spangehl M, et al. The alpha defensin-1 biomarker assay can be used to evaluate the potentially infected total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2014;472:4006-4009.
37. Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, et al. Diagnosing periprosthetic joint infection: has the era of the biomarker arrived? *Clin Orthop Relat Res* 2014;472:3254-3262.
38. Springer BD, Parvizi J. *Periprosthetic Joint Infection of the Hip and Knee*. New York: Springer-Verlag; 2013.
39. Chryssikos T, Parvizi J, Ghanem E, Newberg A, Zhuang H, Alavi A. FDG-PET imaging can diagnose periprosthetic infection of the hip. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466:1338-1342.
40. Glithero PR, Grigoris P, Harding LK, Hesselwood SR, McMinn DJ. White cell scans and infected joint replacements. Failure to detect chronic infection. *J Bone Joint Surg Br* 1993;75:371-374.
41. Graute V, Feist M, Lehner S, et al. Detection of low-grade prosthetic joint infections using 99m Tc-antigranulocyte SPECT/CT: initial clinical results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1751-1759.
42. Love C, Marwin SE, Tomas MB, et al. Diagnosing infection in the failed joint replacement: a comparison of coincidence detection 18F-FDG and 111In-labeled leukocyte/99mTc-sulfur colloid marrow imaging. *J Nucl Med* 2004;45:1864.
43. Magnuson JE, Brown ML, Hauser MF, Berquist TH, Fitzgerald RH Jr, Klee GG. In-111-labeled leukocyte scintigraphy in suspected orthopedic prosthesis infection: comparison with other imaging modalities. *Radiology* 1988;168:235-239.
44. Nagoya S, Kaya M, Sasaki M, Tateda K, Yamashita T. Diagnosis of peri-prosthetic infection at the hip using triple-phase bone scintigraphy. *J Bone Joint Surg Br* 2008;90:140-144.



45. Savarino L, Baldini N, Tarabusi C, Pellacani A, Giunti A. Diagnosis of infection after total hip replacement. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2004;70:139-145.
46. Scher DM, Pak K, Lonner JH, Finkel JE, Zuckerman JD, Di Cesare PE. The predictive value of indium-111 leukocyte scans in the diagnosis of infected total hip, knee, or resection arthroplasties. *J Arthroplasty* 2000;15:295-300.
47. Segura AB, Munoz A, Brulles YR, et al. What is the role of bone scintigraphy in the diagnosis of infected joint prostheses? *Nucl Med Commun* 2004;25:527-532.
48. Sousa R, Massada M, Pereira A, Fontes F, Amorim I, Oliveira A. Diagnostic accuracy of combined <sup>99m</sup>Tc-sulesomab and <sup>99m</sup>Tc-nanocolloid bone marrow imaging in detecting prosthetic joint infection. *Nucl Med Commun* 2011;32:834-839.
49. Trevail C, Ravindranath-Reddy P, Sulkin T, Bartlett G. An evaluation of the role of nuclear medicine imaging in the diagnosis of periprosthetic infections of the hip. *Clin Radiol* 2016;71:211-219.