



УНИВЕРЗИТЕТ ОДБРАНЕ У БЕОГРАДУ
ВОЈНОМЕДИЦИНСКА АКАДЕМИЈА
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



Драган М. Пуцар

**ПРОЦЕНА ЗНАЧАЈА СЦИНТИГРАФИЈЕ
СА ^{99m}Tc -ЦИПРОФЛОКСАЦИНОМ
И СЦИНТИГРАФИЈЕ КОСТИЈУ СА
 ^{99m}Tc -ДИФОСФОНАТИМА У ДИЈАГНОСТИЦИ
ИНФЕКЦИЈЕ ПЕРИПРОТЕТСКОГ ТКИВА
НАКОН УГРАДЊЕ ЕНДОПРОТЕЗЕ
КУКА И КОЛЕНА**

Докторска дисертација

Београд, 2016

ПРОЦЕНА ЗНАЧАЈА СЦИНТИГРАФИЈЕ СА ^{99m}Tc -ЦИПРОФЛОКСАЦИНОМ И СЦИНТИГРАФИЈЕ
КОСТИЈУ СА ^{99m}Tc -ДИФОСФОНАТИМА У ДИЈАГНОСТИЦИ ИНФЕКЦИЈЕ ПЕРИПРОТЕТСКОГ
ТКИВА НАКОН УГРАДЊЕ ЕНДОПРОТЕЗЕ КУКА И КОЛЕНА

Захваљујем се:

Проф. др сц. мед Зорану Јанковићу, мом ментору за безрезервну подршку, саветима и сугестијама које ми је дао током израде докторске дисертације, као и члановима комисије **Проф. др сц. мед. Борису Ајдиновићу**, начелнику института нуклеарне медицине, **Доц др сц. мед. Зорану Башчаревићу**, директору Институт за ортопедско - хируршке болести "БАЊИЦА", **Доц др сц. мед. Љиљани Јауковић** као и **Проф. др сц. мед. Бранки Ђуровић**, који су својим великим искуством и драгоценим сугестијама утицали на овај рад учинивши га квалитетнијим;

Проф. др сц. мед. Дубравку Бокоњићу на помоћи у статистичкој обради добијених резултата у овом истраживању;

Пуковнику др сц. мед Срђану Старчевићу на свесрдној помоћи у току рада на докторској дисертацији

Проф. др сц. мед. Силви Добрић на стручним саветима и помоћи у изради идејног пројекта и саветима у току израде дисертације.

Свом животном сапутнику, **Оливери Јездимировић**, која је својим лекторисањем учинила овај рад језички чистијим

Виш. мед. техничарима **Милану Перовановићу** и **Саши Милошевићу** за велику помоћ у техничкој обради дисертације и раду са испитаницима.

Колективу Института за нуклеарну медицину, ВМА

Мом оцу, мајци и ћеркама

САДРЖАЈ

САДРЖАЈ	V
1. УВОД	1
1.1. ПРОТЕТСКИ ЗГЛОВОВИ КУКА И КОЛЕНА	1
1.1.1. Историјат уградње артифицијелних зглобова	1
1.1.2. Индикације за уградњу артифицијелних зглобова	4
1.1.3. Техника уградње артифицијелних зглобова	5
1.1.4. Компликације и нежељене појаве након артропластике	6
1.2. ПЕРИПРОТЕТСКА ИНФЕКЦИЈА АРТИФИЦИЈЕЛНИХ ЗГЛОВОВА	6
1.2.1. Епидемиологија перипротетске инфекције зглоба	6
1.2.2. Дефиниција и манифестације перипротетске инфекције зглоба	7
1.2.3. Етиологија перипротетске инфекције зглоба	8
1.2.4. Патофизиологија перипротетске инфекције зглоба	8
1.2.5. Клиничка слика перипротетске инфекције зглоба	9
1.3. ДИЈАГНОСТИКА ПЕРИПРОТЕТСКЕ ИНФЕКЦИЈЕ ЗГЛОБА	10
1.3.1. Серолошка и хистопатолошка дијагностика	10
1.3.2. Дијагностика методама сликања	11
1.3.2.1. Радиолошке методе	12
1.3.2.1.1. Стандардна радиографија	12
1.3.2.1.2. Контрастна артрографија	12
1.3.2.1.3. Компјутеризована томографија	12
1.3.2.1.4. Магнетна резонанца	12
1.3.2.2. Радионуклидне методе	12
1.3.2.2.1. Сцинтиграфија костију	13
1.3.2.2.2. Сцинтиграфија с галијум-цитратом (⁶⁷ Ga-citrate)	15
1.3.2.2.3. Сцинтиграфија са обележеним леукоцитима	16
1.3.2.2.4. Имуносцинтиграфија инфекције с моноклонским антителима на леукоците	21
1.3.2.2.5. Позитронска емисиона томографија са FDG	21
1.3.2.2.6. Друге нуклеарномедицинске методе	23
1.3.2.2.7. Сцинтиграфија са обележеним антимикуробним лековима	23
1.3.2.3. Досадашња истраживања	23
1.3.2.3.1. Радиофармаци за детекцију инфекције и инфламације	23
1.3.2.3.2. ^{99m} Tc обележени ципрофлоксацин у дијагностици перипротетске инфекције	24
2. ПРОБЛЕМ ИСТРАЖИВАЊА	27
2.1. УЛОГА РАНЕ И ТАЧНЕ ДИЈАГНОСТИКЕ ПЕРИПРОТЕТСКЕ ИНФЕКЦИЈЕ ЗГЛОБА У ЛЕЧЕЊУ	27
2.2. КОМБИНОВАНА РАДИОНУКЛИДНА ДИЈАГНОСТИКА ПЕРИПРОТЕТСКЕ ИНФЕКЦИЈЕ	28
2.3. ЗНАЧАЈ И УЛОГА КОМБИНОВАНОГ ИЗВОЂЕЊА СЦИНТИГРАФИЈЕ КОСТИЈУ С ДИФОСФОНАТИМА И СЦИНТИГРАФИЈЕ СА ^{99m} Tc ОБЕЛЕЖЕНИМ ЦИПРОФЛОКСАЦИНОМ	29
3. ХИПОТЕЗА И ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА	31
4. ИСПИТАНИЦИ И НАЧИН РАДА	33
4.1. ИСПИТАНИЦИ	33
4.1.1. Критеријуми за укључивање пацијената у студију	33

4.2. Начин рада	34
4.2.1. Трофазна сцинтиграфија костију	34
4.2.1.1. Интерпретација налаза сцинтиграфије костију	34
4.2.2. Сцинтиграфија са обележеним ципрофлоксацином	34
4.2.2.1. Интерпретација налаза сцинтиграфије са обележеним ципрофлоксацином	35
4.2.3. Интерпретација збирног налаза сцинтиграфије костију и сцинтиграфије са ^{99m}Tc обележеним ципрофлоксацином	35
4.2.4. Дефинитивна потврда постојања перипротетске инфекције	36
5. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА РЕЗУЛТАТА	37
5.1. Статистичка анализа	37
5.2. Осетљивост, специфичност и позитивна и негативна предиктивна вредност	37
6. РЕЗУЛТАТИ	41
6.1. Дистрибуција пацијената према полу, годинама живота, присуству коморбидитетних стања и других фактора ризика за перипротетску инфекцију зглоба	41
6.2. Повезаност перипротетске инфекције с полом, годинама живота, коморбидитетним стањима и другим потенцијалним предикторима инфекције	42
6.3. Резултати сцинтиграфије костију са ^{99m}Tc -MDP	48
6.4. Резултати сцинтиграфије са ^{99m}Tc обележеним ципрофлоксацином	49
6.5. Резултати налаза комбинованих сцинтиграфија са ^{99m}Tc -MDP и са ^{99m}Tc обележеним ципрофлоксацином	50
6.6. Сензитивност, специфичност, тачност појединачних метода са ^{99m}Tc -MDP и са ^{99m}Tc -ципрофлоксацином, као и комбинованог налаза сцинтиграфија ^{99m}Tc -MDP/ ^{99m}Tc -ципрофлоксацин	51
6.7. Позитивне и негативне предиктивне вредности добијене за појединачне налазе сцинтиграфије са ^{99m}Tc -MDP, ^{99m}Tc -ципрофлоксацином и комбинованог налаза обе методе	52
7. ДИСКУСИЈА	55
7.1. Дистрибуција пацијената према полу, годинама живота, постојању коморбидитетних стања и других фактора ризика за перипротетску инфекцију зглоба	56
7.2. Повезаност перипротетске инфекције с полом, годинама живота, коморбидитетним стањима и другим потенцијалним предикторима инфекције	57
7.3. Резултати сцинтиграфије костију са ^{99m}Tc -MDP	59
7.4. Резултати сцинтиграфије са ^{99m}Tc -ципрофлоксацином	60
7.5. Резултати налаза комбинованих сцинтиграфија са ^{99m}Tc -MDP и са ^{99m}Tc -ципрофлоксацином	61
7.6. Сензитивност, специфичност, тачност, НПВ и ППВ појединачних сцинтиграфских метода са ^{99m}Tc -MDP и са ^{99m}Tc -ципрофлоксацином, као и комбинованог налаза обе методе	62
7.7. Општа разматрања добијених резултата истраживања	63
7.7.1. Критеријуми за постојање перипротетске инфекције	63
7.7.2. Узрочници и патофизиологија перипротетске инфекције	64
7.7.3. Дијагностика перипротетске инфекције зглоба	65
7.7.3.1. Радиолошка дијагностика перипротетске инфекције зглоба	65
7.7.3.2. Нуклеарномедицинска дијагностика	65
7.7.3.2.1. Сцинтиграфија костију	65
7.7.3.2.2. Сцинтиграфија са обележеним ципрофлоксацином	67
7.7.3.2.3. Дијагностика перипротетске инфекције комбиновањем сцинтиграфија са ^{99m}Tc -MDP и са ^{99m}Tc -ципрофлоксацином	70
8. ЗАКЉУЧЦИ	79
9. ЗНАЧАЈ ИСТРАЖИВАЊА	81
ЛИТЕРАТУРА	83

1. УВОД

1.1. ПРОТЕТСКИ ЗГЛОБОВИ КУКА И КОЛЕНА

Ако се посматра напредак хируршких али и других медицинских процедура, уградња протетских артифицијелних зглобова може се сврстати међу захвате који су током последњих неколико деценија највише напредовали и при том знатно унапредили квалитет живота многих пацијената (1). Уградња протетских артифицијелних зглобова (артропластика) је метода у ортопедској хирургији којом се морфолошки и функционално мењају, замењују или ремоделују заједничке површине зглоба применом имплантата од вештачких материјала, обично од метала и других материјала отпорних на замор с високом корозивном отпорношћу. Зглобне површине морају бити свеже обложене материјалом, с малим коефицијентом трења и малом брзином хабања.

1.1.1. Историјат уградње артифицијелних зглобова

Болести зглобова, њихово пропадање у процесу старења и преломи костију представљали су велики проблем од давнина, о чему сведоче многобројне ископине из различитих временских периода (2,3). Чак је и Хипократ (Hippocrates) у својим белешкама разликовао уганућа од прелома костију. Забележени су различити и иновативни покушаји у третману болести костију, од оних релативно успешних до оних с несагледивим последицама и често погубних.

Историја уградње артифицијелних зглобова и покушаја интерне фиксације прелома веома је дуга. Њихову уградњу све време прати инфекција као неизбежна и најтежа компликација. Већ је код прве документоване артропластике забележена инфекција као узрок неуспеха. Историјски, инфекција је била не само узрок протетског неуспеха већ често и узрок фаталног исхода и стагнације напретка ортопедских процедура (4).

Године 1822. Ентони Вајт (Anthony White, 1782–1849) из некадашње болнице „Westminster Hospital“ у Лондону урадио је прву ексцизиону артропластику зглоба (5).

Професор Темистокле Глук (Themistocles Gluck, 1853–1942) из Берлина уградио је први артифицијелни зглоб колена 1890. године, да би годину дана касније – 1891, направио и уградио први артифицијелни кук (слика 1.1). Глава протезе је била израђена од слоноваче и фиксирана за кост плочицом и шрафовима од никла. Такође, он је први званично увео стручни назив артропластика 1902. године.



Слика 1.1. – Темистокле Глук (1853–1942)

Француски хирург Жил Емил Пеан (Jules Émile Réan, 1830–1898) године 1893. уграђује први артифицијелни зглоб рамена (слика 1.2). Имплантат који је уградио, направљен од природних биолошких материјала, трајао је тада невероватне две године.



Slika 1.2. – Жил Емил Пеан (1830–1898)

Међу покушајима уградње артифицијелних зглобова у том периоду доминира уградња вештачког кука. Може се рећи да је зачетник модерне артропластике кука амерички хирург норвешког порекла Маријус Смит-Петерсен (Marius Smith-Petersen, 1886–1953)

(слика 1.3). Презентовао је Vitallium® имплантат, израђен од легуре кобалта, хрома и молибдена, који је први пут у историји осигуравао предвидљиве и прихтављиво трајне резултате те хируршке процедуре (6).



Слика 1.3. – Маријус Смиџ-Пејџерсен (1886–1953)

Током XIX века хирурзи су експериментисали с различитим материјалима имплантата. Имплантат од акрила браће Робера (Robert Judet, 1901–1980) и Жана Жидеа (Jean Judet, 1905–1995) био је најзаступљенији, а промовисан је 1948. године у Паризу. Тај имплантат држи рекорд у трајању зглоба *in vivo* и до данас – 51 година (7).

Уградња артифицијелних зглобова колена имала је знатно мање успеха у поређењу с резултатима уградње кукова. Разлог је вероватно био у неадекватној хируршкој техници. Савремени принципи механичке осне равнотеже и стабилности развијени су тек средином 80-их година XX века. Шведски лекар Берје Валдијус (Börje Walldius) објавио је 1957. године студију у којој је поредио „hinge“ протезу колена с ресекционом артропластиком (слика 1.4).



Слика 1.4. – Радиографски снимак „попуштања“ појасне „hinge“ протезе колена 25 година након уградње

Добри резултати ове протезе отворили су нову, успешнију еру уградње ендопротезе колена, чиме је обезбеђена њена доминација у наредних тридесетак година (у неким медицинским центрима се користи и данас!).

Наведена студија је била нови оријентир још по нечему. У њој је бол у зглобу промовисан као индикација за артропластику (8). До тада се само ограниченост покрета у зглобу разматрала као индикација за уградњу артифицијелног зглоба.

Канадски хирург Френк Ганстон (Frank Gunston) био је први који је у болници „Wrightington Hospital“ у Великој Британији за артропластике зглоба колена користио полиетилен уместо металних имплантата, што је претеча савремене кондиларне артропластике зглоба колена (9). Ганстон посвећује значајну пажњу кинематици колена, тј. покретљивости зглоба, али не узима у обзир силе под чијим се деловањем то кретање одвија, те занемарује потребу ефикасне фиксације протезе, због чега и доживљава неуспех.

Године 1974. енглески хирург Џон Инсал (John Nevil Insall, 1930–2000) примењује прву успешну тоталну кондиларну артропластику зглоба колена, развијајући истовремено хируршке технике неопходне за ефикасно функционисање те врсте артропластике (10). Даљи развој имплантата се заснива на увођењу нових материјала и различитих начина фиксације, напретку у дизајну имплантата, њихових својстава и премаза, као и у изналажењу нових, мање инвазивних хируршких техника. Инфекција, као и раније, остаје верна и најтежа компликација уградње артифицијелних зглобова.

1.1.2. Индикације за уградњу артифицијелних зглобова

Најчешће индикације за артропластику наводе се у даљем тексту.

- Остеоартроза (лат. *osteoarthritis*). Дегенеративно обољење зглобова које настаје као последица дегенеративних промена у појединим деловима зглоба – хрскавица, зглобна чаура, зглобне везе, а због истрошености и употребе зглоба под великим оптерећењем, што доводи до субхондралне склерозе кости и хипертрофичних промена по ободу кости (остеофити). Промене најпре захватају зглобну хрскавицу, а касније и коштану и околну меку ткиву.

- Реуматоидни артритис (РА) и друга запаљенско-дегенеративна обољења зглоба. РА је хронично запаљенско реуматско обољење које захвата зглобове и припада групи системских болести везивног ткива. Запаљење почиње у синовијалној мембрани – опни која облаже унутрашњост зглоба и која обезбеђује исхрану зглобне хрскавице и стварање зглобне течности. Као последица тога, ствара се панус – умножено ткиво запаљене синовијалне мембране, који „изједа“ зглобну хрскавицу, зглобне крајке костију и

остале структуре зглоба. То се манифестује боловима, укоченошћу, деформацијама и поремећајем функције захваћених зглобова.

- А васкуларна некроза или остео некроза зглоба. Настаје због привременог или трајног поремећаја у снабдевању подручја костију крвљу. Без крви, коштано ткиво умире а кости пропадају. Уколико васкуларна некроза захвати и коштани део зглоба, често се уништава и зглобна површина костију.

- Дисплазија кука или ацетабуларна дисплазија. Ово обољење обухвата многобројне специфичне развојне и друге аномалије зглоба кука.

- Конгениталне дислокације (на пример, урођено ишчашење кукова). Ишчашење зглоба подразумева губитак међусобног контакта између две зглобне површине, а погођени зглоб односно делови тела око њега су непокретни, деформисани и у абнормалном положају.

- Деформитети зглобова изазвани траумом или малигним процесима.

- Укоченост зглоба.

1.1.3. Техника уградње артифицијелних зглобова

Артропластиком се замењују делови зглоба или цео болесни зглоб новим, вештачким зглобом односно зглобном ендопротезом, која замењује болесни зглоб у структурном и функционалном смислу. Артропластиком уграђена ендопротеза може бити тотална ендопротеза (нем. *Total-Endo-Prothese* – ТЕР) – када се мењају оба дела зглоба, или парцијална – када се мења само један део зглоба. У зависности од тога да ли је оболео један зглоб, два зглоба или више њих, може се урадити артропластика више оштећених зглобова. Данас се најчешће користи неколико метода артропластике.

- *Ексцизиона артхројластика*, којом се уклањају танки делови кости укључени у заједничку зглобну шупљину и смештени у везивно ткиво или мишиће, чиме се обезбеђује одређени ниво мобилности, али не и стабилност зглоба. Најчешће се користи за мале зглобове.

- *Парцијална артхројластика зглоба* је метода којом се само један заједнички део површине кости замењује протезом, металом или силиконском гумом. Првенствено се примењује за зглобове кука.

- *Тотална артхројластика зглоба* је метода која се показала успешном за зглобове кука или колена.

- *Друге методе артхројластике*, којима се само замењују зглобне површине, уз максимално очување костију.

1.1.4. Компликације и нежељене појаве након артропластике

У току и након артропластике може доћи до одређених компликација и нежељених појава. Иако ретко, на самом почетку се могу јавити проблеми приликом увођења пацијента у општу анестезију, затим у виду алергија на анестетике, већих губитака крви или интраоперативног уношења инфекције. У даљем току након операције постоји могућност појаве тромбофлебитиса, плућне тромбоемболије, евентуалних дислокација, прелома или попуштања зглоба као последица лабављења ендопротезе. Савремена ортопедска хирургија, уз непрестано побољшавање хируршких техника извођења употребом новијих материјала за ендопротезе, број таквих компликација своди на минимум, због чега се број успешних артропластика широм света из дана у дан повећава. Инфекција као једна од најнепожељнијих компликација ипак остаје реална опасност и ризик.

1.2. ПЕРИПРОТЕТСКА ИНФЕКЦИЈА АРТИФИЦИЈЕЛНИХ ЗГЛОБОВА

Како број урађених тоталних зглобних артропластика сваке године расте, тако се у одређеном проценту повећава и број компликација које захтевају ревизиону хирургију. Перипротетска инфекција је најважнија компликација тог поступка и, као таква, најчешћи је узрок протетског неуспеха. Истовремено представља значајан финансијски терет за здравствени систем и психофизичко оптерећење за пацијенте.

1.2.1. Епидемиологија перипротетске инфекције зглоба

Уградња протеза кука и колена чини највећи део уграђених протетских зглобова широм света (у САД-у чак око 95% свих артропластика) (11). Резултат тих процедура је високо задовољавајући, тако да само око 25% свих уграђених протетских зглобова, током дуже посматраног периода, показује у неком тренутку знаке асептичне нестабилности (лабављења) протезе и потребу за ревизионом артропластиком. Перипротетска инфекција је препозната као рани и најозбиљнији узрок постоперативног протетског неуспеха. Иако пропорционално веома ретка, инфекција остаје озбиљна компликација која, због дуготрајног и проблематичног лечења, често захтева поновљене хируршке интервенције, не ретко вађење протезе и, у озбиљнијим случајевима, губитак екстремитета, па чак може и да животно угрози пацијента. Код пацијената којима се протеза први пут уграђује, инфекција се открива у мање од 1%

случајева када је реч о протези кука и у мање од 2% случајева када је реч о протези колена. Изнета инциденца појаве инфекције је вероватно потцењена јер се показало да су многе нестабилности протеза, виђене као асептичне, у ствари биле узроковане препознатом инфекцијом. Инциденца појаве инфекције након ревизионе артропластике је знатно већа (чак до 40%) (12). Највећи ризик за појаву инфекције након тоталне артропластике кука и колена представљају постоперативна хируршка рана, која је у том периоду вулнерабилна за продор микроорганизама, и већ постојећа удаљена жаришта инфекције у организму с присутном бактеријемijом. Истовремено, постојање малигнитета и раније извршене тоталне артропластике или ревизије представљају прву линију ризика за појаву перипротетске инфекције (13). Остали предиспонирајући чиниоци ризика за инфекцију протезе су: старије животно доба пацијента, неухрањеност, гојазност, пушење, шећерна болест, имунодефицијенције, друге болести зглобова (реуматидни артритис и псоријаза), постојање инфекције на зглобу пре примене артропластике, преоперативна примена хепарина итд. (14,15). На пример, инциденца морталитета узрокованог инфекцијом протезе пацијената у старијој доби креће се од 0,4% међу 65-годишњацима до чак 7% код пацијената у 80-им годинама живота (16).

1.2.2. Дефиниција и манифестације перипротетске инфекције зглоба

Према критеријумима које је предложило Међународно удружење за мускулоскелетне инфекције (Musculoskeletal Infection Society – MSIS), перипротетска инфекција подразумева:

- постојање фистулозног канала који креће из перипротетског ткива зглоба и избија кроз кожу, или
- постојање патогена изолованог из културе из најмање два узорка ткива, или из узорка зглобне течности добијене из посматраног протетског зглоба, или
- постојање четири од шест наведених критеријума:
 - повишене вредности седиментације еритроцита (SE);
 - повишене вредности серумског С-реактивног протеина (CRP);
 - повишен проценат синовијалних неутрофила;
 - присуство гноја у датом зглобу;
 - изоловање микроорганизама из културе перипротетског ткива и
 - више од пет неутрофила на увећаном пресеку (400 пута) током патохистолошке анализе перипротетског ткива.

Сматра се да перипротетска инфекција постоји чак и ако је испуњено мање од четири наведена критеријума, али када је клиничка сумња на инфекцију велика (17). Рана перипротетска инфекција (јавља се током мање од три месеца од операције) обично се манифестује акутним болом у зглобу, знацима инфламације оперативне ране (еритем и повишена температура), зглобним изливом и губитком функције зглоба (18). У раној перипротетској инфекцији могу се развити и фистулозни канали с дренажом пурулентног садржаја. За разлику од ране, хронична перипротетска инфекција је праћена хроничним болом и лабављењем протезе.

1.2.3. Етиологија перипротетске инфекције зглоба

Најчешће изоловани микроорганизми као узрочници инфекције у више од 65% случајева су Грам-позитивне коке, попут коагулаза-негативних стафилокока (*coagulase-negative staphylococci*), стафилококуса ауреуса (*Staphylococcus aureus*) и ентерокока (*enterococci*) (19). Аеробне Грам-негативне бактерије (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*) мање су чести узрочници (6–8%), док су анаероби изоловани у око 4% случајева (20). Код приближно 7% пацијената с инфекцијом протезе примећене су аеробне и анаеробне културе „без раста“ (засејане а негативне културе) (21). У будућности, с развојем нових микробиолошких техника, очекује се мањи проценат култура „без раста“ у вези с перипротетском инфекцијом.

1.2.4. Патофизиологија перипротетске инфекције зглоба

У основи патогенезе перипротетске инфекције је интеракција између микроорганизама, имплантата и домаћина. Приањање (адхезија) бактерија за имплантат први је корак у патогенези перипротетске инфекције зглоба (22). Маршал и сарадници (23) су предочили двостепени, од времена зависни модел адхезије бактерија. Према том моделу, бактерије се најпре пролазно и реверзибилно везују за површину, након чега долази до иреверзибилног везивања посредованог стварањем екстрацелуларне супстанце (23). Приањање и последично везивање бактерија за површину у првој фази могу бити активни или пасивни у зависности од ћелијске покретљивости. Пасивно везивање је условљено гравитационом силом, дифузијом и динамиком течности, док на активно везивање утичу особине ћелијске површине бактерија. Временом веза између бактерија и супстрата јача, чинећи везивање иреверзибилним. Та друга фаза, која се назива и „фазом закључавања“ (*locking phase*), резултат је стварања екстрацелуларне полимерне супстанце (EPS), гликокаликса или матрикса биофилма. Године 2002. Донлан и Костертон (24) су поставили нову, допуњену дефиницију по којој је биофилм заједница микроор-

ганизама који су иреверзибилно везани за површину, међуфазу или нешто друго, који су уклопљени у матрикс екстрацелуларне полимерне супстанце и који показују изменени фенотип у односу на брзину раста и транскрипцију гена. Реверзибилна адхезија је заснована на неспецифичним физичким и хемијским особинама бактерија. Биоматеријал од кога је сачињен имплантат и околна зглобна течност такође имају улогу у реверзибилној адхезији бактерија за имплантат. Насупрот томе, иреверзибилна адхезија бактерија за имплантат зависи од специфичних структура и рецептора. Већину матрикса биофилма чине шећери – глюкоза, галактоза, маноза, фруктоза, рамноза и N-ацетилглюкозамин. Бактеријски биофилмови су нађени на многим медицинским уређајима, укључујући интравенозне катетере, медицинске имплантате, материјал за шивење и друга помоћна медицинска средства.

Перипротетска инфекција зглоба, њено перзистирање, смањена могућност одбране организма, као и најчешће неуспешно лечење антимикробним лековима, узроковани су растом микроорганизама у биофилму (25,26).

Бактеријски биофилм изразито смањује (500–5.000 пута) подложност тих бактерија елиминацији применом антимикробних лекова у поређењу са истим врстама тих микроорганизама које су слободне (27). Постоји читава лепеза различитих потенцијалних механизма резистенције везаних за биофилм: смањена пенетрација антимикробних лекова кроз матрикс биофилма, антимикробни уништавајући ензими, измењена брзина раста бактерија у биофилму, одговор на стрес у непријатељским условима средине, прекомерна експресија гена (26). Такође се наглашава да је ефикасност антимикробног лечења обрнуто сразмерна старости биофилма (28).

Узимајући у обзир претходно изнете постулате, перипротетске инфекције зглоба се према начину настанка могу поделити на периоперативне (инокулација микроорганизама у хируршку рану током операције или одмах након ње), хематогене (бактеријемија из удаљеног огњишта) и оне настале непосредним ширењем из суседног огњишта (29). Према времену настанка од уградње, могу се поделити на ране (током прва три месеца), одложене или инфекције ниског интензитета (од три до 24 месеца) и касне, хроничне инфекције (након више од 24 месеца).

1.2.5. Клиничка слика перипротетске инфекције зглоба

Најчешћи клинички симптом перипротетске инфекције је бол, посебно појачан при покрету. Локална топлина, осетљивост, дренажа из ране или ефузије такође се могу јавити. У случају ране инфекције, типични су локални и системски знаци и симптоми, а

обично је изазвана вирулентним микроорганизмима као што су стафилококус ауреус или Грам-негативне бактерије. Касне, хроничне инфекције карактеришу суптилнији знаци и симптоми, као што је перзистентан бол, који понекад не указују на инфекцију већ више на лабављење протезе. Понекад присутан фистулозни канал с хроничним пражњењем често се може, на основу лоше дијагнозе, узети за површинску инфекцију, која се краткотрајно третира неадекватним антибиотикима. Тај тип инфекције је узрокован мање вирулентним микроорганизмима, као што је коагулаза-негативни стафилокок или неки други узрочник. Акутни локални симптоми у доскора безболном зглобу карактеристични су за акутну хематогену инфекцију.

1.3. ДИЈАГНОСТИКА ПЕРИПРОТЕТСКЕ ИНФЕКЦИЈЕ ЗГЛОБА

Рано откривање перипротетске инфекције је неопходно како би даље лечење било што успешније. Такође, сагледавање и идентификација коморбидитета битних за инфекцију од великог су значаја. Ипак, и у савременој медицини дијагноза и оптимално лечење перипротетске инфекције остају изазови. Када су у питању акутне хематогене и ране постоперативне инфекције, сумња на перипротетску инфекцију се лако поставља, али је понекад тешко раздвојити површинску инфекцију оперативне ране или целулитис од праве, дубоке инфекције око протезе. Откривање касних, хроничних инфекција је знатно теже и представља прави дијагностички изазов.

1.3.1. Серолошка и хистопатолошка дијагностика

На основу препорука Америчког удружења за ортопедску хирургију (American Academy of Orthopaedic Surgeons – AAOS), дијагностика перипротетске инфекције зглоба почиње одређивањем брзине седиментације еритроцита (SE) и С-реактивног протеина (CRP) с обзиром на њихову високу осетљивост и релативно прихватљиву специфичност. Нормалне вредности седиментације и С-реактивног протеина указују на малу вероватноћу постојања инфекције протетског зглоба. У случају повишених вредности једног или оба теста, потребно је даље испитивање – пре свега у смислу аспирације зглобне течности. Комбинација серологије и аспирације може бити од користи за потврђивање или одбацивање дијагнозе инфекције (30). Препорука је да се аспирирана течност испита микробиолошком културом, а синовијална течност пошаље и на бројање леукоцита и на одређивање леукоцитарне формуле, што би у већини случајева требало да разреши дилему о постојању инфекције. Препорука је

да се узме од три узорка до пет узорака с различитих локација око протезе, како се не би „промашила“ евентуално позитивна култура. Препоруке такође указују на то да вредности седиментације веће од 30 mm/h и С-реактивног протеина веће од 10 mg/L имају сензитивност већу од 90%, а да комбинација обе увећава сензитивност на 97,6%. Специфичност комбинације вредности SE и CRP-а је била 92,1% за кук и 96,4% за колено.

Перипротетске инфекције с негативном културом из аспириране течности зглоба или узорака добијених интраоперативно уочене су у око 7% случајева (21). Претходна антибиотска терапија, спорорастући микроорганизми и присуство бактерија у биофилму неки су од чинилаца одговорних за такве резултате засејаних култура (31). Као унапређену методу гајења култура за дијагностику перипротетских инфекција Ларсен и сарадници (31) предлажу засејавање култура из течности добијене соникацијом имплантата, односно поступак који подразумева да се протеза након вађења најпре ставља у посуду са стерилним Рингеровим раствором, затим од једног до пет минута излаже ултразвуку фреквенце 40 MHz, па се тек онда тако третирана течност засејава. Културе добијене на описани начин у више објављених студија показују већу осетљивост и специфичност него класичне културе зглобне или синовијалне течности или пак оне из узорака перипротетског ткива добијених у току хируршког захвата.

Напредак у откривању перипротетске инфекције представља и одређивање леукоцитне естеразе – ензима који секретују активирани неутрофили, а који мигрира на место инфекције (32,33). Неке студије наводе на закључак да одређивање нивоа инфламаторних маркера у синовијалној течности даје обећавајуће резултате. CRP у синовијалној течности има високу осетљивост и специфичност у откривању перипротетске инфекције (34). Друге студије указују на то да одређивање интерлеукина-1 и интерлеукина-6 у синовијалној течности открива перипротетску инфекцију (35).

1.3.2. Дијагностика методама сликања

Овај начин дијагностиковања перипротетске инфекције зглоба подразумева радиолошке методе и нуклеарномедицинску дијагностику. Већина њих, посебно оне радиолошке, заснива се на визуелној процени стабилности протезе, уочавању фистула које комуницирају са зглобом, као и на уочавању коштаних промена типичних за остеомијелитис. Друге методе, претежно нуклеарномедицинске, више се темеље на специфичнијим радиофармацима (RF) који се везују на месту инфекције.

1.3.2.1. Радиолошке методе

1.3.2.1.1. Стандардна радиографија

Стандардна (планарна) радиографија је широко доступна, лака за извођење, јефтина и, по правилу и уз релативно неспецифичне серолошке анализе (SE, CRP), примењује се као једна од почетних дијагностичких процедура када постоји сумња на перипротетску инфекцију. Планарна радиографија није ни сензитивна ни специфична за откривање перипротетске инфекције. Може бити од користи за откривање инфекције када се понавља у времену након примене артропластике. Налази типа коштаних расветљења, остеолите и миграције протезе уочавају се и код инфекције и код асептичног лабављења (36). Карактеристичан налаз за остеомијелитис (одизање периоста) показује тек у поодмаклој фази инфекције. У ретким случајевима указује на три врсте симптома: околно мекоткивно отицање, деструкција кости и периостална реакција у виду одизања периоста, која може прецизније одредити налаз у смислу перипротетске инфекције. С друге стране, дијагноза се не може искључити само на основу непатолошке стандардне радиографије.

1.3.2.1.2. Контрастна артрографија

Контрастна артрографија доприноси поузданијој процени стабилности имплантата, док синовиијална згушавања могу указивати на инфекцију.

1.3.2.1.3. Компјутеризована томографија

Компјутеризована томографија (СТ) даје бољи контраст између нормалног и абнормалног ткива од стандардне радиографије и корисна је за откривање зглобног излива, фистула које комуницирају са зглобом, мекоткивних апцеса, коштаних ерозија и перипротетских расветљења. Међутим, нису ретки артефакти изазвани металним имплантатима, што умањује њену вредност у дијагностици перипротетске инфекције.

1.3.2.1.4. Магнетна резонанца

Магнетна резонанца (MR) се може примењивати без ризика само код пацијената који имају имплантате од титанијума или тантала (*nonferromagnetic implants*). Пружа високу резолуцију мекоткивних абнормалности.

1.3.2.2. Радионуклидне методе

Радионуклидно снимање нема ограничења када су у питању метални имплантати, те као такво представља опцију у евалуацији перипротетске инфекције (37). Примарна

улога нуклеарне медицине код болног протетског зглоба јесте да омогући разликовање асептичне нестабилности од перипротетске инфекције (38).

1.3.2.2.1. Сцинтиграфија костију

Сцинтиграфија костију је широко доступна нуклеарномедицинска метода, јефтина, лака за извођење и, што је најважније, изузетно осетљива у откривању ремоделовања коштаног ткива које окружује протетски имплантат. Радиофармаци који се користе за сцинтиграфију костију су сложена фосфатна једињења обележена са ^{99m}Tc , која се специфично везују за кости. Најчешће су у употреби дифосфонатни комплекси, метилен дифосфонат ($^{99m}\text{Tc-MDP}$), дикарбоксипропан дифосфонат ($^{99m}\text{Tc-DPD}$) и хидроксиметилен дифосфонат ($^{99m}\text{Tc-HDP}$). Изводи се три часа након интравенског давања дозе од 555–740 MBq $^{99m}\text{Tc-MDP}$ пацијенту који се снима из антериорне и постериорне пројекције, док се по потреби израђују и профилни снимци или обавља томографско снимање (SPECT). Када је у питању дијагностика перипротетске инфекције и инфламације, снимање циљане регије се може обављати у три фазе. У првој, васкуларној фази (артеријска и венска) динамско снимање се обавља непосредно након апликације радиофармака до петог минута након ње. Друга фаза снимања подразумева статичко снимање регије од интереса у периоду од петог до десетог минута (фаза крвног пула). Трећа фаза се обавља као уобичајено статичко снимање након три часа.

Скоро увек је позитивна (изнад 95%) када је у питању инфекција перипротетског ткива (висока осетљивост), али је позитивна и код већег броја стања која нису праћена инфекцијом – асептична нестабилност протезе, прелом или артритис, што битно смањује њену специфичност. Ремоделовање кости око протезе, уобичајено током првих годину дана након уградње, значајно отежава разликовање асептичног лабављења од инфекције (2/3 перипротетских инфекција настаје у првих годину дана од уградње!). У том периоду, само апсолутно нормалан налаз сцинтиграфије костију има значаја и то у смислу искључивања инфекције. Због тога многи аутори наводе да сцинтиграфија костију у том периоду представља скрининг методу.

У до сада објављеним студијама по правилу постоји потпуна сагласност у погледу њене високе осетљивости у дијагностици перипротетских инфекција (> 95%), док у погледу њене специфичности постоје извесна неслагања (50–70%). Гелман и сарадници (39) су објавили резултате сцинтиграфије костију 21 пацијента с болним протетским зглобом (17 зглобова кука и четири зглоба колена), с тачношћу методе од 85% за зглобове кука и 100% за зглобове колена када је разматрана перипротетска инфекција или лабављење. Други аутори су покушали да раздвоје асептично лабављење од перипро-

тетске инфекције анализирањем појачаног везивања. Тако Вилијамсон и сарадници (40) објављују 1979. године да нађене фокалне зоне појачаног везивања радиофармака указују на асептично лабављење, док дифузно појачано везивање радиофармака око феморалног или ацетабуларног дела ендопротезе указује на инфекцију. Две године касније, Вилијамс и сарадници (41) објављују да дифузно појачано везивање радиофармака око протезе може бити показатељ и инфекције и асептичног лабављења. Алиабади и сарадници (42) објављују 1989. године да скинтиграфија костију може тачно да открије лабављење, али не и да одвоји асептично лабављење од лабављења чији је узрок инфекција.

Појачано перипротетско везивање на скинтиграму костију одражава појачану коштану преградњу (*turnover*) као последицу многих стања поред инфекције, а додатна компликација је и то што такви протетски зглобови могу бити асимптоматични и без болности. Првих годину дана након артропластике кука, перипротетско везивање радиофармака може варирати. У случају цементне протезе кука, већина пацијената имаће нормалан скинтиграфски налаз, мада више од 10% асимптоматских протеза кука има перзистентно појачано везивање и дуже од годину дана (43).

Процена постојања перипротетске инфекције зглоба колена на основу скинтиграма костију такође је проблематична. У око 60% случајева око феморалне компоненте протезе и у чак 90% око тибијалне компоненте постоји перзистентно појачано везивање радиофармака у току прве године након примене артропластике, што указује на убрзану коштану преградњу (44–46). Више серијски извођених скинтиграфија костију код асимптоматских протеза колена у дужем периоду (до две године) указују на то да појачано перипротетско везивање радиофармака углавном опада временом, али да постоје индивидуалне разлике. Значај периодичног понављања скинтиграфије костију је у томе што ти налази могу да укажу на озбиљност перипротетског везивања. Палестро и сарадници (47) одавно су заступали став да скинтиграфија костију није ни осетљива ни специфична метода у дијагностици перипротетске инфекције колена. Такав став подржавају и новије студије, уз извесну резерву када је у питању њена осетљивост.

Тачност ове методе се повећава, мада небитно, ако се изводи као трофазна скинтиграфија. Лав и сарадници су 2008. године (48), снимајући 150 протетских зглобова доњих екстремитета (96 зглобова кука и 54 зглоба колена), добили осетљивост од 76% и специфичност од 51% у дијагностици инфекције. Тачност од 50% добијена само одложеном статичком скинтиграфијом порасла је на 62% приликом трофазног извођења методе (48).

Све у свему, већина аутора износи да је тачност сцинтиграфије костију у евалуацији узрока болне протезе између 50% и 70% и да је то превише ниска вредност за клиничку употребу, осим ако се комбинује с неком другом радионуклидном методом веће специфичности (49).

Ипак, недавно објављена студија Цајонца и сарадника (50), којом је било обухваћено 320 протетских зглобова кука и колена, наводи да је тачност трофазне сцинтиграфије костију чак 90%. Можда највећа предност самосталног извођења ове методе јесте њена висока негативна предиктивна вредност (НПВ) – 95%, што јој омогућава да, као скрининг метода, с великом вероватноћом искључи перипротетску инфекцију кука и колена (51). И у том случају не треба губити из вида да је НПВ нижа у првих годину дана након артропластике и да се 2/3 инфекција јавља баш у том периоду (36).

1.3.2.2.2. Сцинтиграфија с галијум-цитратом (^{67}Ga -citrate)

Један од првих радиофармака уведених за детекцију инфекције јесте галијум-цитрат (^{67}Ga -citrate), чије је време полураспада 78 сати и који емитује фотоне с различитом енергијом погодном за сцинтиграфију. У току прва 24 сата до 25% галијума се елиминише преко бубрега, док је након 24 сата најважнији пут елиминације преко дебелог црева. Сцинтиграфија се обавља од 18 сати до 22 сата након интравенског давања дозе од 370 MBq. Галијум повећава специфичност у откривању инфекције, али је тачност методе испод 70%. Пошто се везује и у многим туморима, преломима, хетеротопним осификацијама, па чак и у грануломатозним формацијама као реакција на протетски цемент, дијагностика инфекције коришћењем овог радиофармака често је несигурна (52).

Иако је склоност галијума ка акумулацији на местима инфекције и инфламације препозната пре више од 45 година, темељнија испитивања његове клиничке примене у откривању мускулоскелетне инфекције почела су тек крајем 70-их година прошлог века. Први резултати су били више него обећавајући. Реинг и сарадници (53) су испитивали 1979. године 79 протетских зглобова методама сцинтиграфије костију и сцинтиграфије с галијумом. Сцинтиграфија костију је била позитивна код свих 20 инфицираних протетских зглобова (осетљивост 100%), али и код 50 неинфицираних (специфичност 15%). Насупрот томе, сцинтиграфијом с галијумом аутори су дијагностиковали 19/20 инфекција (осетљивост 95%). Такође, сцинтиграфија с галијумом је била негативна у свих 59 неинфицираних зглобова (53). Ови аутори су тада закључили да сцинтиграфија с галијумом као додатак сцинтиграфији костију знатно повећава тачност радионуклидне дијагностике перипротетске инфекције. Неколико година касније, Раштон и сарадници (54) су објавили да су свих 13 испитиваних пацијената с доказаном перипро-

тетском инфекцијом зглоба кука имали позитиван налаз скинтиграфије с галијумом, а да су сви пацијенти са асептичним лабављењем протезе имали нормалан налаз – дакле, тачност од 100%. Међутим, Алибади и сарадници (42) су након тога објавили да је скинтиграфија с галијумом била само 37% осетљива иако 100% специфична у дијагностици перипротетске инфекције зглоба кука.

Галијум се акумулира и у септичној и у асептичној инфламацији. Исто тако се накупља у коштаном сржи у зонама повећане коштане минералне преградње без постојања инфекције. Да би се унапредила тачност скинтиграфије костију и скинтиграфије с галијумом, обе методе се интерпретирају заједно према утврђеним критеријумима (55). Налаз је позитиван за остеомијелитис ако постоји просторна неподударност зона појачаног везивања код обе методе, или ако постоји просторна подударност уз јасну неподударност интензитета везивања, тј. ако је везивање галијума знатно интензивније. У свим другим варијантама налаз је еквивокалан. Када је везивање галијума нормално, налаз инфекције је негативан. Налаз је негативан и ако постоји просторна подударност појачаног везивања, али је везивање галијума јасно слабије него на скинтиграму костију. Из наведеног произлази да заједничка интерпретација налаза скинтиграфије костију и скинтиграфије с галијумом није битно унапредила тачност у односу на тачност сваке наведене методе појединачно. Новије студије указују на то да комбиновање скинтиграфије костију и скинтиграфије с галијумом има сензитивност од 75%, специфичност од 59% и тачност од 66% (48). Тачност добијена комбиновањем наведених метода, на основу објављених студија, креће се у распону од 65% до 80%, што представља скромно увећање у односу на тачност сваке методе појединачно и није довољно.

1.3.2.2.3. Скинтиграфија са обележеним леукоцитима

Скинтиграфија са обележеним леукоцитима (леукоскинтиграфија – LS) широко је употребљавана метода за евалуацију сумње на инфламацију и инфекцију и дуго се сматрала „златним стандардом“ нуклеарномедицинских метода. Најчешће употребљавани радиофармаци су ^{111}In -оксин и хексаметилпропиленамин оксим ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO). Техника обележавања захтева напоран и прецизан рад, те је неопходно имати и добро обучено особље. Обично се од пацијента узима 60 ml крви која се центрифугира и из добијеног седимента одвајају леукоцити од других елемената крви. Леукоцити се затим обележавају *in vitro* и поново враћају у пацијента. Већина обележених леукоцита су неутрофили, тако да је последично сензитивност леукоскинтиграфије највећа код неутрофилно посредоване инфламације. Тако иницирани и обележени леукоцити циркулишу системским крвотоком и, у случају непостојања хемотаксе, акумулирају се у кошта-

ној сржи (90%), слезини, јетри и плућима. Леукоцити обележи са ^{111}In -оксином дају се у дози од 18,5 MBq, а снимање се изводи од 18 часова до 24 часа након њиховог интравенског давања. Леукоцити обележени са $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -НМРАО дају се у дози до 740 MBq, након чега се изводи рана сцинтиграфија – до три сата, и касна сцинтиграфија – до 24 сата од давања радиофармака.

Сцинтиграфија са обележеним леукоцитима требало би да буде погодна метода за дијагностиковање перипротетске инфекције јер се леукоцити обично не акумулирају на местима повећане коштане преградње када инфекција не постоји (кључна разлика између асептичне инфламације и инфламације у току инфекције је присуство неутрофила) (56). Везивање обележених леукоцита зависи од постојања хемотаксе, броја и врсте обележених леукоцита и најважнијих ћелијских компоненти индуковане инфламације. На основу изнетог и имајући у виду да су управо неутрофили предоминантно обележени и скоро увек присутни у инфицираном перипротетском ткиву, леукосцинтиграфија има све услове да буде „златни стандард“ за визуализацију инфекције зглоба. Осим тога, бар у теорији, леукосцинтиграфија би требало да буде посебно погодна за разликовање инфламације перипротетске инфекције од инфламације асептичног лабављења протезе, које углавном карактерише одсутност неутрофила. Неинфективна стања, као што су хетеротопна осификација, метастатска обољења и дегенеративни артритиси, не акумулирају обележене леукоците.

Ипак, објављене студије су истакле различите степене осетљивости и специфичности. У неким студијама, леукосцинтиграфија је била специфична али не и осетљива за откривање перипротетских инфекција, док је код других аутора тест био осетљив али не и специфичан. Разлози тих неподударности су смањена осетљивост код хроничних инфекција, детекција неспецифичне инфламације, различита дистрибуција активне коштане сржи код пацијената и локализована експанзија активне сржи, настале због присуства имплантата. Ови чиниоци могу знатно отежати визуелну интерпретацију налаза, тако да се у већини раније објављених студија наилази на широк дијапазон добијене осетљивости, која се креће од 65% до 100%, и специфичности – од 23% до 65% (58).

Ипак, ниска осетљивост, која се приписује хроничитету инфекције и која се понајвише манифестује као смањени или готово потпуно одсутни неутрофилни одговор у тренутку снимања, није потпуно поуздана. Наиме, неутрофили скоро увек, у мањој или већој мери, постоје у регији перипротетске инфекције без обзира на њено трајање, тако да хроничитет ипак не објашњава ниску специфичност (59). Имајући у виду недостатак неутрофилних одговора код асептично инфламраних протеза, инфламација не може бити једино објашњење ниске специфичности.

Принг и сарадници (59), користећи обележене гранулоците, испитивали су 50 протетских зглобова, од којих је 11 било инфицирано. Објавили су да су добили осетљивост од 100% и специфичност од 89,5%. У истраживању су узимали да је налаз позитиван на инфекцију ако је интензитет накупљања обележених леукоцита око имплантата био нешто већи или бар једнак интензитету његовог накупљања у нормалној коштаном сржи (59). Користећи сличне критеријуме за тумачење налаза, Магнусон и сарадници (60) добили су нешто касније осетљивост од 88% и специфичност од 73% у детекцији инфекције протетског зглоба. Макилоп и сарадници (61), испитујући 15 болних протетских зглобова од којих је шест било инфицирано, добили су осетљивост од 50% и специфичност од 100%. Ниску осетљивост су приписали хроничној инфекцији с инфламацијом ниског интензитета у њиховој групи болесника (61). Истраживачи који су као критеријум за потврду инфекције узимали фокално појачану активност у односу на оближњу коштану активност, по правилу су добијали високу осетљивост и ниску специфичност (62,63). У истраживањима аутора који су сваку перипротетску активност узимали као критеријум за постојање инфекције осетљивост се повећала на 100%, али је специфичност пала на 23% (64).

Примарно објашњење за тако контрадикторне резултате скинтиграфије са обележеним леукоцитима била је немогућност да се развије задовољавајућа метода за интерпретацију скинтиграма. Скинтиграми се обично тумаче упоређивањем интензитета накупљања радиофармака у регијама од интереса са интензитетом њиховог накупљања у некој предефинисаној референтној регији, која је обично над коштаном сржи. Када интензитет везивања обележених леукоцита у регији од интереса превазилази интензитет везивања у референтној предефинисаној регији, тај налаз се класификује као позитиван на инфекцију. Предуслов за успех процедуре, када постоји инфекција, јесте да интензитет везивања над регијом од интереса буде већи од оног над референтном регијом. У супротном, тј. када нема инфекције, интензитет везивања над регијом од интереса није већи од оног над референтном зоном. Нажалост, интензитет перипротетског везивања није увек пропорционалан постојању инфекције.

Разлози којима се објашњавају ниска осетљивост, у смислу смањеног броја неутрофила при хроничној инфекцији, и ниска специфичност, за коју се окривљује неспецифична инфламација, нису оправдање већ указују на слабост те методе. Инфламација при асептичном лабављењу није везана за неутрофиле, а недостатак осетљивости методе да детектује само инфламацију везану за неутрофиле је добро познат. Лажно позитивни резултати не могу се приписати само неспецифичној инфламацији.

Други, можда још важнији проблем у интерпретацији налаза сцинтиграфије са обележеним леукоцитима јесте дистрибуција активне коштане сржи код одраслих. Нормална активна коштане срж се налази у аксијалном скелету и проксималним деловима хумеруса и фемура. Неке системске болести, попут болести српастих ћелија (*sickle-cell disease* – SCD), малигнитет и неке друге болести изазивају генерализовану експанзију (ширења) коштане сржи. Локално ширење активне коштане сржи може да буде узроковано локалним узрочником, фрактуром или присуством имплантата. И генерализовано и локално ширење коштане сржи може да измени њену дистрибуцију, чиме се знатно отежава евалуацију везивања овог радиофармака у атипично локализованом мада нормалној коштаном сржи од везивања изазваног инфекцијом (65).

Комбинована леукосцинтиграфија и сцинтиграфија костију с дифосфонатима. Неки аутори су наводили да комбинација ових двеју метода даје боље резултате од оних које дају те методе појединачно. Дијагностички критеријум за позитиван налаз били су просторна неподударност као и неподударност интензитета везивања зона добијених сцинтиграфијом костију и леукосцинтиграфијом (63). Ипак, и поред добијене нешто веће специфичности комбинацијом те две методе у односу на њихову појединачну специфичност, осетљивост комбинованог налаза је била мања од оне коју ове методе дају када се примењују самостално (62,63). У великој ретроспективној студији, којом је било обухваћено 116 суспектних протеза кука, Телер и сарадници (66) су установили да, поред ниже сензитивности од 64% и скромно увећане специфичности од 78%, позитиван налаз леукосцинтиграфије са ^{111}In -оксином статистички увећава вероватноћу (*likelihood*) инфекције са 14% на 30%, док негативан налаз смањује вероватноћу на 7%.

Имајући у виду цену и сложеност извођења сцинтиграфије са обележеним леукоцитима, рационализација дијагностике подразумева да се најпре изводи сцинтиграфија костију, а да се тек у случају абнормалног налаза уради и сцинтиграфија са обележеним леукоцитима. Обрнуто, уколико се сцинтиграфијом костију добије нормалан налаз, нема потребе за извођењем сцинтиграфије са обележеним леукоцитима.

Дијагностичка способност сцинтиграфије са обележеним леукоцитима битно се повећава у комбинацији с другом методом.

Комбинована леукосцинтиграфија и сцинтиграфија коштане сржи. Дијагностичка способност леукосцинтиграфије показује значајније побољшање тек у комбинацији са сцинтиграфијом коштане сржи (BMS). Најчешће извођена леукосцинтиграфија (LS) са ^{111}In -оксином, у комбинацији са сцинтиграфијом коштане сржи (BMS) колоидима обележеним са $^{99\text{m}}\text{Tc}$, омогућила је повећање и осетљивости и специфичности у откривању перипротетске инфекције. Ова комбинација, према мишљењу већине

аутора, повећава тачност на 86%, а у неким ситуацијама чак и до 98% (57). Принцип комбиноване дијагностике леукоцинтиграфије и скинтиграфије коштане сржи полази од чињенице да се оба радиофармака акумулирају у ретикулоендотелијалном систему коштане сржи. Док је код здравих индивидуа дистрибуција сржи слична, код оних које имају инфекцију то није случај. Инфекција стимулише везивање обележених леукоцита и супримује везивање сумпорног колоида. То значи да постоји просторна неподударност везивања обележених леукоцита и сумпорног колоида када је у питању перипротетска инфекција (38). Таквом комбинацијом је омогућена компарација нормалне дистрибуције коштане сржи са оном добијеном скинтиграфијом са обележеним леукоцитима. Зоне које су показале повишено везивање на леукоцинтиграфији и непостојање везивања на скинтиграфији коштане сржи могу се тумачити као позитивне за постојање инфекције. Према данашњим сазнањима, ова дуална изотопска метода преузима статус „златног стандарда“ у детекцији перипротетских инфекција када је реч о радионуклидним методама. Годинама је ова комбинација извођена употребом искључиво ^{111}In -оксина. Међутим, недавна истраживања указују на то да се подједнако добри резултати постижу и ако се за леукоцинтиграфију користи $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -НМРАО (67).

Неки истраживачи наглашавају важност спровођења ране и касне леукоцинтиграфије, наводећи да се тиме повећавају и осетљивост и специфичност. Ларика и сарадници су 2001. године (68,69) објавили повећање осетљивости за перипротетску инфекцију са 50% на 83% за зглоб кука и са 87% на 100% за зглоб колена, док је специфичност повећана са 90% на 100% за зглоб кука и са 77% на 82% за зглоб колена уколико су поређене ране (од четири сата до шест часова) и касне слике (од 20 часова до 24 часа). Други аутори иду још даље тврдећи да ране леукоцинтиграфије одражавају везивање леукоцита у коштане сржи, док касна снимања показују везивање леукоцита за инфекцију, чиме наглашавају да се касно снимање може схватити као сурогат (замена) за скинтиграфију коштане сржи. У том случају би свака неподударност везивања, као и код LS/BMS, указивала на инфекцију (70).

Ограничења методе. Обележавање леукоцита је јако захтеван процес и не тако пријатан за пацијента. Обележавање довољног броја леукоцита код имунокомпромитованих пацијената такође представља проблем. Квалитет слике, посебно ако се користи ^{111}In -оксин, није идеалан. Комбиновано извођење укључује и друго испитивање 72 часа након почетног испитивања (ако се користи $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -НМРАО). Тиме се повећава цена испитивања, а пацијент излаже значајно увећаном додатном зрачењу (око 50%), нарочито у случајевима када се леукоцинтиграфија обавља са ^{111}In -оксином. Додатно оптерећује и слаба доступност у Европи сумпорног колоида за извођење скинтиграфије коштане сржи.

1.3.2.2.4. Имуносцинтиграфија инфекције с моноклонским антителима на леукоците

Сцинтиграфија са *in vivo* обележеним леукоцитима представља покушај да се избегне сложена и захтевна техника обележавања леукоцита *in vitro*. Први покушаји обележавања леукоцита *in vivo* датирају из 90-их година прошлог века, а основ је било добијање моноклонских антитела (MoAt) на леукоците. Таква моноклонска антитела се обележавају *in vitro* и као таква ињицирају пацијенту. Она се затим специфично везују за активирани леукоцити у системској циркулацији. Моноклонска антитела ^{99m}Tc -besilesomab (Scintimun® у Европи), фрагменти моноклонских антитела ^{99m}Tc -fanolesomab (Neutro-Spec® у САД-у) и сулесомаб (LeukoScan®) везују се за рецепторе који се налазе у цитоплазми и у ћелијској мембрани гранулоцита и прекурсора гранулоцита (71). Обележена МоАт рутински су се употребљавала већ од 1992. године у Швајцарској, Мађарској, Чешкој и Немачкој. Ограничења те методе су у томе што се МоАт добијају из лабораторијских мишева и што их пацијентов организам доживљава као стране беланчевине на које ствара антитела (*human anti-murine antibody* – НАМА). Након прве дијагностичке примене моноклонских антитела може се очекивати стварање антитела на њих код 30–50% пацијената (72). Због тога, ако се укаже потреба за поновљеним снимањем, на пример, ради процене ефекта антимикробне терапије, могу се очекивати лажно негативни резултати код значајног броја пацијената. Пацијенти би морали да се испитују на постојање НАМА након прве сцинтиграфије, док би позитиван налаз требало да буде контраиндикација за процедуру. Неутропенија такође смањује осетљивост методе са обележеним леукоцитима. Поједини аутори истичу да на основу тачности те методе, која се креће око 80% када је у питању утврђивање перипротетске инфекције, и негативне предиктивне вредности од 96%, она пре може да се користи за искључивање него за потврду инфекције (73).

Због свега наведеног, сцинтиграфија с антигранулоцитним антителима није задовољила услове да буде прихваћена као рутинска метода за испитивање перипротетске инфекције (58).

1.3.2.2.5. Позитронска емисиона томографија са FDG

Позитронска емисиона томографија (PET) користи радиофармак ^{18}F -флуориде-оксиглукозу (FDG), који се транспортерима глукозе транспортује у ћелије у којима долази до његове фосфорилације, али се не метаболизује. Везивање FDG-а зависи од брзине ћелијског метаболизма и броја транспортера глукозе. Активирани леукоцити пока-

зују увећани афинитет према FDG-у у присуству цитокина и фактора раста. Постоји неколико предности коришћења методе PET FDG у дијагностици перипротетске инфекције: процедура се завршава у року од два сата од давања радиофармака, однос циљано ткиво/околина је висок, а слике добијене тим поступком имају високу резолуцију (74).

Више истраживача је испитивало улогу PET FDG у евалуацији болних протеза доњих екстремитета. Џуанг и сарадници (75) су испитивали 74 протетска зглоба доњих екстремитета и указали на појачано перипротетско везивање код инфекције са осетљивошћу од 89,5% и специфичношћу од 77,8%. Закључили су да тачност откривања инфекције више зависи од локације него од интензитета везивања FDG-а (75). Чако и сарадници (76) су објавили сензитивност од 92% и специфичност од 97% код протеза кука. Инфекција се није могла јасно раздвојити од асептичног лабављења на основу интензитета везивања (76). Рајнарц и сарадници (77) су објавили студију која је обухватала 92 болне протезе кука. Испитивање је спроведено применом трофазне скинтиграфије костију и методом PET FDG. Добијене осетљивост, специфичност и тачност за трофазну скинтиграфију костију износиле су 68%, 76% и 74% у односу на 94%, 95% и 95% добијене PET студијом (77). Активност око ацетабуларне компоненте и у проксималном делу феморалне компоненте на PET студији није била везана за инфекцију. За диференцијацију инфекције од асептичног лабављења од користи је био начин везивања а не његов интензитет. Мантај и сарадници (78) су објавили да је студија PET FDG имала тачност од 96% за перипротетску инфекцију. Њихова запажања о томе да појачана активност око врата и главе фемура указује на синовитис и инфекцију у супротности је са студијом Рајнарца и његових сарадника (78) из 2005. године! Гарсија-Баречегурен и сарадници (79), након студије која је обухватала 24 протезе кука, објавили су да метода PET FDG није ни осетљива (64%) ни специфична (67%) у откривању инфекције. Међу значајнијим студијама издваја се и PET студија у којој је метаанализом 635 протетских зглобова колена и кука добијена осетљивост од 82% и специфичност од 87% (80).

Ипак, због објављених неслагања и контрадикторности, место и улога студије PET FDG у дијагностици перипротетске инфекције тек треба да се размотре. Позитронска емисиона томографија је изузетно поуздана за детекцију жаришта инфламације и процену одговора на антибиотску терапију, али практично исти принцип повећаног везивања за ћелије с убрзаним метаболизмом FDG користи и при детекцији тумора који такође имају убрзан метаболизам. Лажно позитивни резултати у неинфицираним регијама могу се видети при појачаном везивању у туморима и фрактурама, као и при повећаном везивању у случају асептичне нестабилности протезе. Лажно негативни налази се могу видети код неутропеније или пацијената с високом гликемијом.

1.3.2.2.6. Друге нуклеарномедицинске методе

Покушаји са обележавањем поликлоналних имуноглобулина (HIG) (81), бактеријских хемотаксичних пептида (82), цитокина као што је IL-1 (83), наноколоида (хумани серумски албумин – HAS) (84), иако у почетку обећавајући, ипак нису дали довољно добре резултате.

1.3.2.2.7. Сцинтиграфија са обележеним антимикуробним лековима

Идеја о обележавању антимикуробних лекова као радиофармака који могу да детектују инфекцију појавила се 90-их година прошлог века. Радиообележени антимикуробни агенси (антибиотици) су радиофармаци који би требало, на основу њиховог дејства, да се селективно вежу за бактерије у инфективним огњиштима и да омогуће раздвајање стерилне инфламације од инфекције, а нарочито би требало да локализују инфективна огњишта у случају фебрилности непознатог порекла или окултних инфекција. Уследили су покушаји обележавања одређених антибиотика: изониазида, ципрофлоксацина, етамбутола, флуконазола. Један од првих успешних покушаја било је обележавање ципрофлоксацина.

1.3.2.3. Досадашња исцртавања

Основни принцип нуклеарномедицинске дијагностике јесте обележавање одређених агенаса и фармака радионуклидима који се специфично везују за одређене органе или процесе у организму. На тај начин је омогућено да се уз помоћ гама камера визуализују циљани органи или процеси. Када су у питању коштана инфекција или инфекција и инфламација уопште, нуклеарна медицина нуди широку палету радиофармака који омогућавају да се инфекција и инфламација детектују и локализују.

1.3.2.3.1. Радиофармаци за детекцију инфекције и инфламације

Неспецифични радиофармаци су они који се примењују за визуализацију појединих органа и ткива (на пример, дифосфонати, колоид, димеркаптосукцинат, албумин, пертехнетат и др.) и који показују промене које нису специфичне само за инфекцију односно инфламацију.

Релативно специфични радиофармаци се користе за доказивање инфекције и инфламације на основу њихове повећане акумулације у жариштима (галијум-цитрат, обележени леукоцити, леукоцитна антитела, флуородеоксиглукоза, ципрофлоксацин). Методе у којима се они користе откривају инфекцију и инфламацију у раној фази, пре дру-

гих дијагностичких метода, и омогућавају праћење одговора на терапију. Већина тих радиофармака се користи за дијагностику акутних инфекција и инфламација, а интензивно се развијају и испитују радиофармаци за дијагностику хроничних инфекција и инфламација.

1.3.2.3.2. ^{99m}Tc обележени ципрофлоксацин у дијагностици перипротетске инфекције

Можда је најуспешнији покушај обележавања антимикуробних лекова с циљем дијагностиковања инфекције било обележавање ципрофлоксацина. Ципрофлоксацин је бактерицидни антибиотик широког спектра из групе хинолона, који се специфично везује за ензиме гиразу и топоизомеразу IV живих бактерија, одговорних за одржавање бактеријске ДНК. Велику предност овог радиофармака представља његово невезивање у здравој кости и коштаног сржи. Оптимално време за снимање је након једног а посебно након четири часа од интравенске апликације радиофармака (85,86). Даља истраживања наводе да су и снимања након пет минута (крвни пул) и касно снимање након 24 часа веома битни. Од великог значаја је динамика пораста или смањења интензитета везивања у различитим периодима снимања, у смислу раздвајања стерилне инфламације од бактеријске инфекције. Више објављених студија и мултицентричних испитивања указују на високу осетљивост (84–100%) и специфичност (> 90%) сцинтиграфије са ^{99m}Tc обележеним ципрофлоксацином за откривање коштаних инфекција (87). Бритон и сарадници (88) су добили сензитивност од 83–84% и специфичност од 91–96% при откривању бактеријских жаришта, а у групи с коштаним инфекцијама сензитивност од 90% и специфичност од 92%. Јапар и сарадници (89) су добили сензитивност и специфичност за ортопедске инфекције од 85% и 92%, с тачношћу од 88% када је умерено или јако појачано везивање тумачено као позитиван налаз, али када је лако појачано везивање такође тумачено као позитиван налаз, специфичност је пала на 23%! Лако појачано везивање, тумачено као позитивно, представљало је неспецифично везивање активних макрофага као реакцију на страног тела. Холова и сарадници (90) су указали на лажно позитивне налазе код реуматоидног артритиса, псоријатичног артритиса и несраслих фрактура. Димаре и сарадници (91) су добили сензитивност од 84,2% и ниску специфичност од 54,5%, с тачношћу методе од 73,3% (лажно позитивни налази у случајевима неинфицираних протеза колена, псеудоартрозе с графт некрозом, реуматизма и постоперативне фиброзе лумбалне кичме). Дакле, већина објављених студија у том периоду углавном потврђује високу осетљивост те методе, док у погледу њене специфичности постоје значајна неслагања. Сцинтиграфија са ^{99m}Tc обележеним ципрофлор-

сацином је знатно унапређена увођењем семиквантитативне обраде слике (покушај објективизације патолошког везивања), односно покушајем да се бројчано квантификује интензитет везивања и одреди гранична (*cutoff*) вредност изнад које би свако појачано везивање указивало на бактеријску инфекцију. Та гранична, емпиријски одређена вредност на довољно великом узорку испитаника, названа „индекс везивања“, утврђена је 2006. године и износила је 1,5. Вредности испод 1,5 су указивале на неинфективну инфламацију код највећег броја испитаника, док су веће вредности указивале на инфекцију (92,93).

2. ПРОБЛЕМ ИСТРАЖИВАЊА

Артропластика кука и колена се свакако сврстава међу најчешће извођене операције широм света. Број изведених артропластика је у значајном порасту сходно демографским кретањима. Укупан број тоталних артропластика кука у САД-у порастао је са 200.000 у 1993. години на скоро 500.000 у 2005. години. У истом периоду, број артропластика колена је порастао са око 136.000 на око 237.000 (94). Као последица високе успешности, често се наводи као хируршки захват столећа.

Мада ризик од компликација као и у већини хируршких захвата постоји, артропластика их има у мање од 10% случајева. Најчешће су у питању асептична лабављења (95). Међутим, иако се инфекција као компликација јавља много ређе, она остаје најопаснија па чак потенцијално компликација са смртним исходом. У односу на број урађених артропластика, број инфекција дискретно расте посебно када је у питању артропластика колена (96). Захваљујући преоперативној антибиотској профилакси и оптимизацији оперативне хигијене, стопа појаве инфекције код артропластике колена и кука смањила се са 10%, колико је забележено 60-их година прошлог века, на садашњих 0,5–2% (97). Међутим, бележи се пораст појаве инфекције после ревизионе операције (5%), а нарочито након реимплантације ендопротезе (15–40%) (98). Инфекција узрокује значајне психолошке, физиолошке и финансијске потешкоће пацијенту и његовој породици.

2.1. УЛОГА РАНЕ И ТАЧНЕ ДИЈАГНОСТИКЕ ПЕРИПРОТЕТСКЕ ИНФЕКЦИЈЕ ЗГЛОБА У ЛЕЧЕЊУ

Успешно и ефикасно лечење зависи од правовремене и тачне дијагностике перипротетске инфекције. Тешке последице које се јављају ако се адекватна терапија не предузме на време јасно указују на важност поуздане дијагностике (99). Како клиничка слика перипротетске инфекције може знатно да варира, неопходно је спровести детаљно медицинско испитивање пацијента и потенцијалних ризика. Сваки бол у протетском

зглобу, праћен повишеном телесном температуром и повишеним вредностима CRP-а или седиментације, мора се озбиљно испитати. Лечење асептичног лабављења протезе зглоба суштински се разликује од лечења перипротетске инфекције, тако да је тачна дијагностика у случају болног протетског зглоба неопходна.

2.2. КОМБИНОВАНА РАДИОНУКЛИДНА ДИЈАГНОСТИКА ПЕРИПРОТЕТСКЕ ИНФЕКЦИЈЕ

Подаци у литератури указују на то да постоји више нуклеарномедицинских метода које се користе за откривање перипротетске инфекције након артропластике. У већини објављених студија, покушаји да се дијагностика инфекције унапреди симултаном комбинацијом две методе нису дали значајније побољшање тачности од оне које су те методе имале када су употребљаване самостално.

Лав и сарадници (48) износе 2008. године да су комбинованом употребом скинтиграфије костију и скинтиграфије с галијумом добили осетљивост од 75% и специфичност од 59%, с тачношћу од 66% у дијагностици перипротетске инфекције доњих екстремитета (табела 2.1). Новије студије указују на то да прихваћена тачност комбиноване скинтиграфије костију са скинтиграфијом с галијумом износи 65–80%, што представља скромно увећање у односу на дијагностичку тачност добијену скинтиграфијом костију или скинтиграфијом с галијумом самостално.

У ранијим студијама се наводи да је комбинација скинтиграфије са обележеним леукоцитима и скинтиграфије костију супериорнија од оне са само обележеним леукоцитима у дијагностици инфекције протетског зглоба (62,63). Новије студије већином износе да резултати комбиноване скинтиграфије са обележеним леукоцитима и скинтиграфије костију дају дискретно већу тачност (око 70%) од оне са обележеним леукоцитима (64%) (табела 2.1) (48).

Табела 2.1. – *Сензитивност, специфичност и тачност наведених метода (самостално и у комбинацији) код 150 испитиваних пацијената доњих екстремитета (48)*

	SENSITIVITY	SPECIFICITY	ACCURACY
3PBo	51/67 (.76)	42/83 (.51)	93/150 (.62)
Bo	52/67 (.78)	23/83 (.28)	75/150 (.50)
Ga	57/67 (.85)	31/83 (.37)	88/150 (.57)
Bo/Ga	50/67 (.75)	49/83 (.59)	99/150 (.66)
WBC	62/67 (.92)	34/83 (.41)	96/150 (.64)
WBC/Bo	62/67 (.92)	43/83 (.52)	105/150 (.70)
WBC/Ma	64/67 (.96)	72/83 (.87)	137/150 (.91)

Неке студије у којима је извођена сцинтиграфија костију и студије PET FDG показале су изненађујуће већу тачност сцинтиграфије костију (80%) него PET FDG (69%). Лажно позитивни налази студије PET FDG забележени су код асептичног лабављења (100).

2.3. ЗНАЧАЈ И УЛОГА КОМБИНОВАНОГ ИЗВОЂЕЊА СЦИНТИГРАФИЈЕ КОСТИЈУ С ДИФОСФОНАТИМА И СЦИНТИГРАФИЈЕ СА ^{99m}Tc ОБЕЛЕЖЕНИМ ЦИПРОФЛОКСАЦИНОМ

Сцинтиграфија костију с дифосфонатима је осетљива али недовољно специфична метода у откривању перипротетске инфекције и не разликује асептично лабављење од инфекције. Сцинтиграфија са ^{99m}Tc обележеним ципрофлоксацином има прихватљиву осетљивост и специфичност у откривању перипротетске инфекције, али је самостално примењена практично некорисна у случају асептичног лабављења. Комбинација методе високе осетљивости (сцинтиграфија костију) с методом високе специфичности за инфекцију требало би да омогући тачнију дијагностику перипротетске инфекције.

До сада није објављена релевантна студија у којој би се поредили резултати сцинтиграфије костију с дифосфонатима и са ^{99m}Tc обележеним ципрофлоксацином, нити процењивало да ли се комбинованом интерпретацијом налаза обе методе добијају већа специфичност и тачност откривања перипротетске инфекције зглоба.

3. ХИПОТЕЗА И ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

На основу претходно наведених сазнања, а како не постоји релевантна студија у којој би се комбиновала сцинтиграфија костију са сцинтиграфијом са обележеним ципрофлоксацином, претпоставља се следеће:

Комбинована сцинтиграфија са ^{99m}Tc обележеним ципрофлоксацином и с дифосфонатима даје већу тачност откривања инфекције перипротетској ткива након уградње ендопротезе кука и колена него самостална примена наведених метода.

ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

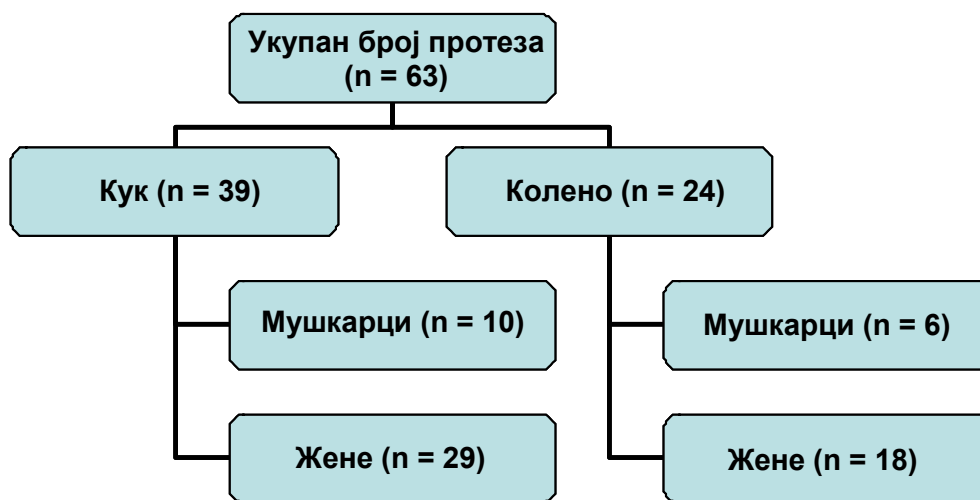
Сцинтиграфско испитивање је спроведено код пацијената који имају болан протетски зглоб кука или колена с клиничком сумњом на перипротетску инфекцију. Испитивање обухвата следеће фазе:

1. Трофазну сцинтиграфију костију са ^{99m}Tc -MDP. Добијени налаз означити као негативан или позитиван.
2. У року од седам дана од сцинтиграфије костију, свим пацијентима урадити сцинтиграфију са ^{99m}Tc обележеним ципрофлоксацином. Поред визуелне интерпретације налаза, израчунати индекс везивања. Добијени налаз означити као негативан или позитиван.
3. Добити дефинитивну потврду позитивног сцинтиграфског налаза на основу микробиолошког или хистопатолошког налаза – „златни стандард“, или на основу клиничког налаза уколико је сцинтиграфски налаз негативан (што пре, а најкасније кроз месец дана).
4. Одредити осетљивост, специфичност и тачност налаза за сваку методу појединачно, као и налаза добијеног комбинацијом обе методе у откривању перипротетске инфекције.

4. ИСПИТАНИЦИ И НАЧИН РАДА

4.1. ИСПИТАНИЦИ

Овим проспективним испитивањем је било обухваћено 45 пацијената – 14 мушкараца и 31 жена, са укупно 63 протетска зглоба кука или колена – 39 зглобова кука и 24 зглоба колена. Два протетска зглоба је имало 14 пацијената, док су два пацијента имала три протетска зглоба. Дистрибуција укупног броја протетских зглобова према полу и врсти протетског зглоба приказана је на графикону 4.1.



Графикон 4.1. – Укупан број уграђених протеза (кука или колена) и дистрибуција протеза према полу и врсти протетског зглоба

4.1.1. Критеријуми за укључивање пацијената у студију

Критеријум за укључивање пацијената у студију је био да имају неки клинички знак перипротетске инфекције: релативно краће присутан или акутно настали бол протетског зглоба, постојање фистуле, перзистентна дренажа из оперативне ране или хроничан бол након имплантације протезе без интервала безболности, са евентуално повишеним лабораторијским параметрима инфламације (SE, CRP, фибриноген).

Код пацијената који су имали два протетска зглоба или више њих, а од којих је бар један био сумњив на инфекцију, истовремено су процењивани сви протетски зглобови без обзира на то да ли су постојали клинички знаци њихове перипротетске инфекције.

4.2. НАЧИН РАДА

Све протезе су испитиване трофазном сцинтиграфијом костију и сцинтиграфијом са обележеним ципрофлоксацином.

4.2.1. Трофазна сцинтиграфија костију

Трофазна сцинтиграфија костију је извођена након интравенске ињекције 555 MBq ^{99m}Tc -MDP (метилен дифосфонат). У првом минуту, над регијом од интереса је добијено 15 слика у трајању од четири секунде, а затим, у наредна четири минута, шест слика у трајању од 40 секунди (артеријска и венска фаза). Током наредних шест до десет минута урађена је статичка сцинтиграфија циљане регије у трајању од 300 секунди (крвни пул). Три часа након давања дијагностичке дозе извођена је статичка сцинтиграфија целог скелета. Снимања су рађена у лежећем положају из антериорне и постериорне пројекције, двоглавом гама камером ADAC.

4.2.1.1. Интерпретација налаза сцинтиграфије костију

Налаз трофазне сцинтиграфије костију је интерпретиран визуелно. Свака фаза снимања је тумачена појединачно, на основу чега је формиран коначан налаз сцинтиграфије костију. Нормалан налаз је подразумевао непостојање појачаног накупљања у регији протетског зглоба, док је позитиван налаз, у смислу постојања инфекције, подразумевао појачано накупљање радиофармака око имплантата. Сцинтиграфски налаз је оцењиван оценама 1 – јасно негативан налаз, 2 – гранично негативан налаз, 3 – гранично позитиван налаз, и 4 – јасно позитиван налаз.

4.2.2. Сцинтиграфија са обележеним ципрофлоксацином

Сцинтиграфија са ^{99m}Tc обележеним ципрофлоксацином је извођена препаратом Института за нуклеарне науке „Винча“, у концентрацији ципрофлоксацина од 2 mg. Снимања су обављана пет минута, један час, четири часа и 24 часа након интравенски дате дијагностичке дозе од 555 MBq. Испитаници су снимани у лежећем положају из антериорне и постериорне пројекције, двоглавом гама камером ADAC.

4.2.2.1. Интерпретација налаза сцинтиграфије са обележеним ципрофлоксацином

Налаз сцинтиграфије са ^{99m}Tc обележеним ципрофлоксацином формиран је на основу визуелне процене и одређивањем индекса везивања у случају појачаног накупљања радиофармака у регији протетског зглоба. Нормалан налаз је подразумевао постојање појачаног накупљања у регији протетског зглоба, док је позитиван налаз, у смислу постојања инфекције, подразумевао појачано накупљање радиофармака око имплантата. Вредности индекса везивања испод граничне вредности од 1,5 узимане су као негативан, а оне изнад 1,5 као позитиван налаз (92,93). Вредности у интервалу 1,40–1,49 узимане су као гранично негативан налаз, а вредности од 1,50 до 1,59 као гранично позитиван налаз. Коначан налаз, као и сцинтиграм костију, оцењиван је оценама 1 – јасно негативан налаз, 2 – гранично негативан налаз, 3 – гранично позитиван налаз, и 4 – јасно позитиван налаз.

4.2.3. Интерпретација збирног налаза сцинтиграфије костију и сцинтиграфије са ^{99m}Tc обележеним ципрофлоксацином

Дијагностички критеријум за позитиван налаз била је просторна подударност патолошког везивања радиофармака обе методе, уз неопходан услов да на сцинтиграму са обележеним ципрофлоксацином индекс везивања не буде нижи од 1,40. Налаз добијен комбинацијом наведених метода формиран је на основу подударности опште оцене (позитиван или негативан) сваке методе појединачно и применом степеновања оцена негативног и позитивног налаза (1, 2, 3, 4).

- Ако је налаз обе методе позитиван/негативан, збирни налаз је јасно позитиван/негативан.
- Ако је сцинтиграм костију позитиван а сцинтиграм са ^{99m}Tc обележеним ципрофлоксацином негативан, збирни налаз је негативан за однос степенованих оцена 4/1 и 3/1, а позитиван за однос оцена 4/2 и 3/2.
- Ако је сцинтиграм костију негативан а сцинтиграм са ^{99m}Tc обележеним ципрофлоксацином позитиван, збирни налаз се формира на основу подударности степенованих оцена позитивности или негативности: 1/3 – негативан, 2/4 – позитиван, 1/4 – позитиван, и 2/3 као позитиван.

4.2.4. Дефинитивна потврда постојања перипротетске инфекције

Дефинитивна потврда постојања бактеријске инфекције перипротетског ткива зглоба након сцинтиграфије добијана је максимално након месец дана. У случају позитивног сцинтиграфског налаза, дефинитивна потврда је добијана на основу „златног стандарда“ односно микробиолошког налаза, или на основу хистопатолошког налаза (дијагностичка артроцентеза или из материјала ревизионе операције). У случају негативног налаза, тачност налаза је потврђивана на основу клиничког налаза (активна и пасивна безболност зглоба, непостојање фистуле и сецернације оперативне ране и уредна функција протетског зглоба).

5. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА РЕЗУЛТАТА

Ниједна дијагностичка процедура није потпуно поуздана. Дијагностичка тачност процедуре се процењује поређењем резултата између групе пацијената код којих је дијагностичка процедура открила испитивану болест – у овом случају перипротетску инфекцију зглоба, и оних код којих процедура није открила болест, при чему се код свих пацијената на основу „златног стандарда“ потврђује или одбацује стварно постојање болести.

5.1. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

За почетну анализу и опис испитиваних група болесника коришћени су уобичајени дескриптивни параметри (средња вредност, стандардна девијација, број и проценат учесталости неког обележја унутар датог скупа).

За тестирање хипотезе односно статистичке значајности разлике дијагностичке тачности коришћених дијагностичких тестова у откривању перипротетске инфекције зглоба, резултати појединачних тестова скинтиграфије костију са ^{99m}Tc -MDP и скинтиграфије са ^{99m}Tc обележеним ципрофлоксацином поређени су с резултатима добијеним комбинацијом налаза оба теста. Употребљаван је χ^2 тест, док је статистички значајна разлика процењивана на нивоу од најмање $p < 0,05$. За статистичку обраду података и графичка решења коришћен је комерцијални статистички пакет SPSS (верзија 18, САД).

5.2. ОСЕТЉИВОСТ, СПЕЦИФИЧНОСТ И ПОЗИТИВНА И НЕГАТИВНА ПРЕДИКТИВНА ВРЕДНОСТ

Релација између резултата дијагностичке процедуре и стварног стања, тј. постојања или непостојања болести на основу „златног стандарда“, одређена је параметрима као што су осетљивост, специфичност и позитивна и негативна предиктивна вредност.

Резултати скинтиграфије костију с дифосфонатима и скинтиграфије са ^{99m}Tc обележеним ципрофлоксацином, уз потврду инфекције на основу „златног стандарда“, повезивани су на основу матрице одлучивања – таблице контингенције 2 x 2 (табела 5.1).

Табела 5.1. – Таблица контингенције 2 x 2

ПЕРИПРОТЕТСКА ИНФЕКЦИЈА („златни стандард“)	ПРИСУТНА	ОДСУТНА
Позитиван налаз скинтиграфије	T_{Π} (тачно позитиван)	L_{Π} (лажно позитиван)
Негативан налаз скинтиграфије	L_{H} (тачно негативан)	T_{H} (тачно негативан)

Осетљивост, специфичност, тачност, позитивна и негативна предиктивна вредност за сваку скинтиграфску методу појединачно, као и за резултате произашле из комбинације обе методе, добијене су применом јасно дефинисаних формула.

Однос између позитивних налаза добијених испитиваном дијагностичком процедуром и позитивних налаза добијених референтном методом „златног стандарда“ – осетљивост, добија се следећом релацијом:

$$\text{ОСЕТЉИВОСТ} = \frac{T_{\Pi}}{T_{\Pi} + L_{\text{H}}}$$

Специфичност, или однос између негативних налаза добијених испитиваном дијагностичком процедуром и стварно негативних налаза добијених референтном методом, израчунава се следећом формулом:

$$\text{СПЕЦИФИЧНОСТ} = \frac{T_{\text{H}}}{T_{\text{H}} + L_{\Pi}}$$

Дијагностичка тачност произлази из осетљивости и специфичности и добија се формулом:

$$\text{ТАЧНОСТ} = \frac{T_{\Pi} + T_{\text{H}}}{T_{\Pi} + T_{\text{H}} + L_{\Pi} + L_{\text{H}}}$$

Дијагностичка процедура која има високу осетљивост корисна је за искључивање болести, док дијагностичка процедура која има високу специфичност има улогу у потврди обољења. Како се од било које од двеју испитиваних дијагностичких процедура не могу очекивати идеална специфичност ни идеална осетљивост, потребно је одредити вредност дијагностичке процедуре као смернице за доношење одлуке.

Позитивна предиктивна вредност (ППВ) представља однос између тачно позитивних налаза добијених дијагностичком методом и свих позитивних налаза, а израчунава се на основу формуле:

$$\text{ППВ} = \frac{T_{\Pi}}{T_{\Pi} + L_{\Pi}}$$

Негативна предиктивна вредност (НПВ) представља однос између тачно негативних налаза добијених дијагностичком методом и свих негативних налаза, а израчунава се формулом:

$$\text{НПВ} = \frac{T_H}{T_H + L_H}$$

Негативна предиктивна вредност открива који проценат испитаника с негативним сцинтиграфским налазом заиста нема перипротетску инфекцију.

6. РЕЗУЛТАТИ

Добијени резултати откривања перипротетске инфекције проистичу из поређења резултата добијених применом две дијагностичке нуклеарномедицинске методе и потврде њихове дијагностичке тачности на основу микробиолошке или хистопатолошке потврде инфекције.

6.1. ДИСТРИБУЦИЈА ПАЦИЈЕНАТА ПРЕМА ПОЛУ, ГОДИНАМА ЖИВОТА, ПРИСУСТВУ КОМОРБИДИТЕТНИХ СТАЊА И ДРУГИХ ФАКТОРА РИЗИКА ЗА ПЕРИПРОТЕТСКУ ИНФЕКЦИЈУ ЗГЛОБА

У студију је укључено укупно 45 пацијената са апсолутном доминацијом ($> 2/3$) женског пола. Животно доба испитаника је било $68,64 \pm 9,56$. Треба напоменути да је упркос малој стандардној девијацији (9,65 година) најмлађи пацијент имао 42 а најстарији 82 године. Код свих пацијената, на основу доступне медицинске документације, посматрана су коморбидитетна стања која су могла утицати на клинички исход оперативних захвата (табела 6.1.).

Табела 6.1. – Социоепидемиолошки подаци, коморбидитетна стања и ризици од значаја за перипротетску инфекцију зглоба код свих испитиваних пацијената (**– добијена статистичка значајност)

ПАРАМЕТРИ	ДЕСКРИПТИВНЕ ВРЕДНОСТИ
Године живота, $X \pm SD$	$68,64 \pm 9,56$
Пол, n (%)	
• Мушки	14 (31,1)
• Женски	31 (68,9)
УКУПНО	45 (100,0)
Коморбидитети, n (%)	
• Дијабетес мелитус	18 (40,0)
• Гојазност ($BMI > 30$)	34 (75,6)
• Реуматоидни артритис	10 (22,2)
• Остеопороза	18 (40,0)**
• Кардиомиопатија	27 (60,0)
• Артеријска хипертензија	36 (80,0)
• Преоперативна анемија	28 (62,2)**
• Депресија	27 (60,0)
Фактор ризика, n (%)	
• Пушење	6 (13,3)

Код 29 пацијената (64,4%) потврђено је постојање инфекције. Претпоставка је да су и други приказани параметри у већој или мањој мери могли да указују на присуство инфекције. Код свих пацијената праћени су важни биохемијски показатељи и други предиктивни чиниоци (на пример, неуроциркулаторни налаз – NC, РТГ налаз, раније оперативне ревизије на зглобу) (табела 6.2.).

Табела 6.2. – Број потврђених инфекција, учешћалост важних биохемијских дијагностичких параметара и предикторних налаза код свих посматраних пацијената (** – добијена статистичка значајност)

ПАРАМЕТРИ	ДЕСКРИПТИВНЕ ВРЕДНОСТИ
Потврда инфекције / „златни стандард“, n (%)	
• Непотврђена	16 (35,6)
• Потврђена	29 (64,4)
УКУПНО	45 (100,0)
Биохемијски показатељи, n (%)	
• Повећан CRP	43 (95,6)
• Повећана SE	42 (93,3)
Други показатељи, n (%)	
• РТГ (+)	28 (62,2)
• NC налаз (+)	9 (20,0)
• Пасивни бол (+)	26 (57,8)**
• Претходне ревизије (+)	15 (33,3)**

6.2. ПОВЕЗАНОСТ ПЕРИПРОТЕТСКЕ ИНФЕКЦИЈЕ С ПОЛОМ, ГОДИНАМА ЖИВОТА, КОМОРБИДИТЕТНИМ СТАЊИМА И ДРУГИМ ПОТЕНЦИЈАЛНИМ ПРЕДИКТОРИМА ИНФЕКЦИЈЕ

Повезаност посматраних коморбидитетних стања, предиктора и фактора ризика и перипротетске инфекције (на основу „златног стандарда“) приказана је у следећим табелама (приказане су само статистички значајне повезаности).

Подаци приказани у табели 6.3. указују на то да је постојање остеопорозе апсолутно статистички значајно удружено с појавом инфекције у овој групи пацијената.

Табела 6.3. – Удруженост остеопорозе и перипротетске инфекције код испитиваних пацијената

			ИНФЕКЦИЈА		Укупно
			Не	Да	
ОСТЕОПОРОЗА	Не	n	16	11	27
		% остеопор.	59,3,0	40,7	100,0
		% инфекција	100,0	37,9	60,0
	Да	n	0	18	18
		% остеопор.	0,0	100,0	100,0
		% инфекција	0,0	62,1	40,0
Укупно		n	16	29	45
		% остеопор.	35,6	64,4	100,0
		% инфекција	100,0	100,0	100,0
Значајност		$\chi^2 = 14.06; p < 0.001$			

Резултати приказани у табели 6.4. упућују на то да је постојање преоперативне анемије статистички значајно повезано с појавом инфекције у овој групи пацијената.

Табела 6.4. – Удруженост преоперативне анемије и перипротетске инфекције код испитиваних пацијената

			ИНФЕКЦИЈА		Укупно
			Не	Да	
ПРЕОПЕРАТИВНА АНЕМИЈА	Не	n	12	5	17
		% преоп. анемија	70,6	29,4	100,0
		% инфекција	75,0	17,2	37,8
	Да	n	4	24	28
		% преоп. анемија	14,3	85,7	100,0
		% инфекција	25,0	82,8	62,2
Укупно		n	16	29	45
		% преоп. анемија	35,6	64,4	100,0
		% инфекција	100,0	100,0	100,0
Значајност		$\chi^2 = 12,28; p < 0,001$			

Резултати приказани у табели 6.5. јасно указују на то да је присуство пасивног бола (бол и у мировању) статистички значајно повезано с присуством перипротетске инфекције зглоба.

Табела 6.5. – Учесћалост присуства пасивног бола и перипротетске инфекције код испитиваних пацијената

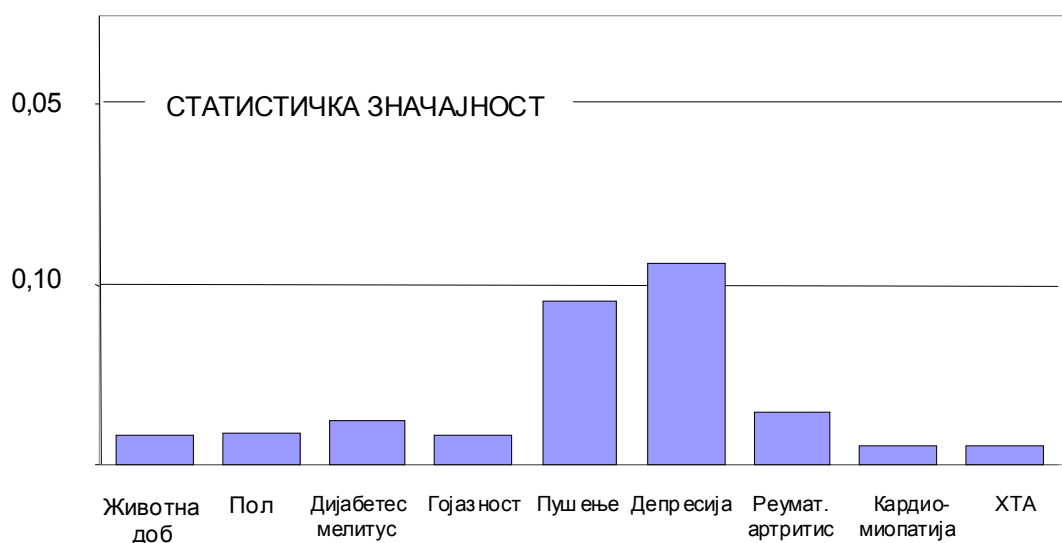
			ИНФЕКЦИЈА		Укупно
			Не	Да	
ПАСИВНИ БОЛ (И У МИРОВАЊУ)	Не	n	16	3	19
		% пасивни бол	84,2	15,8	100
		% инфекција	100	10,3	42,2
	Да	n	0	26	26
		% пасивни бол	0	100	100
		% инфекција	0	89,7	57,8
Укупно		n	16	29	45
		% пасивни бол	35,6	64,4	100
		% инфекција	100	100	100
Значајност		$\chi^2 = 30,39; p < 0,001$			

Резултати приказани у табели 6.6. потврђују статистички значајну повезаност претходних ревизија и појаве инфекције протетског зглоба у испитиваној групи пацијената.

Табела 6.6. – Повезаност претходних ревизионих захвата на протетском зглобу с појавом перипротетске инфекције

			ИНФЕКЦИЈА		Укупно
			Не	Да	
ПРЕТХОДНИ РЕВИЗИОНИ ЗАХВАТИ	Не	n	16	14	30
		% ревизија	53,3	46,7	100
		% инфекција	100	48,3	66,7
	Да	n	0	15	15
		% ревизија	0	100	100
		% инфекција	0	51,7	33,3
Укупно		n	16	29	45
		% ревизија	35,6	64,4	100
		% инфекција	100	100	100
Значајност		$\chi^2 = 10,19; p < 0,001$			

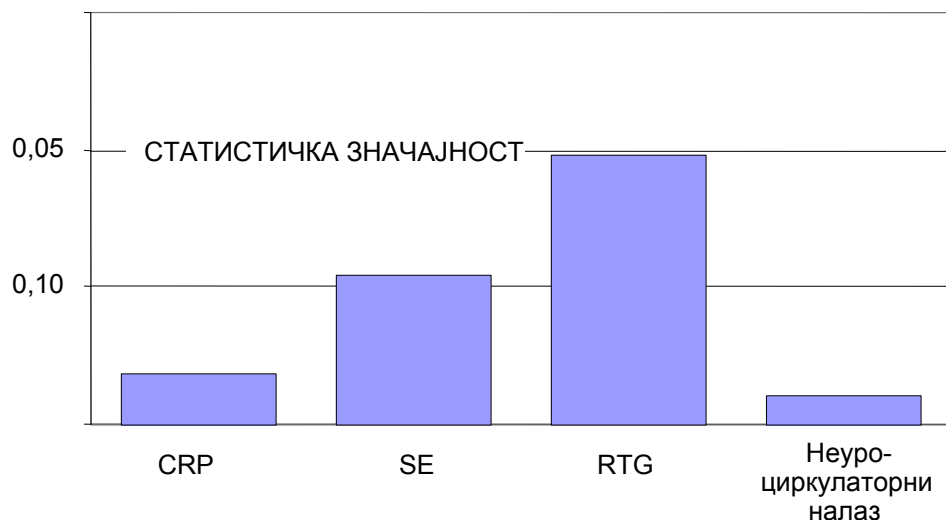
Јачина повезаности (асоцијације) осталих посматраних параметара (пол, године живота, остала коморбидитетна стања и други облици ризичног понашања) с настанком перипротетске инфекције („златни стандард“) приказана је на графикону 6.1.



Графикон 6.1. – Сумарни приказ јачине повезаности (асоцијације) посматраних параметара (године живота, пол, коморбидитетна стања – дијабетес мелитус, гојазност, депресија, реуматични артритис, кардиомиопатија, хипертензија и пушења као фактора ризика) с појавом перипротетске инфекције

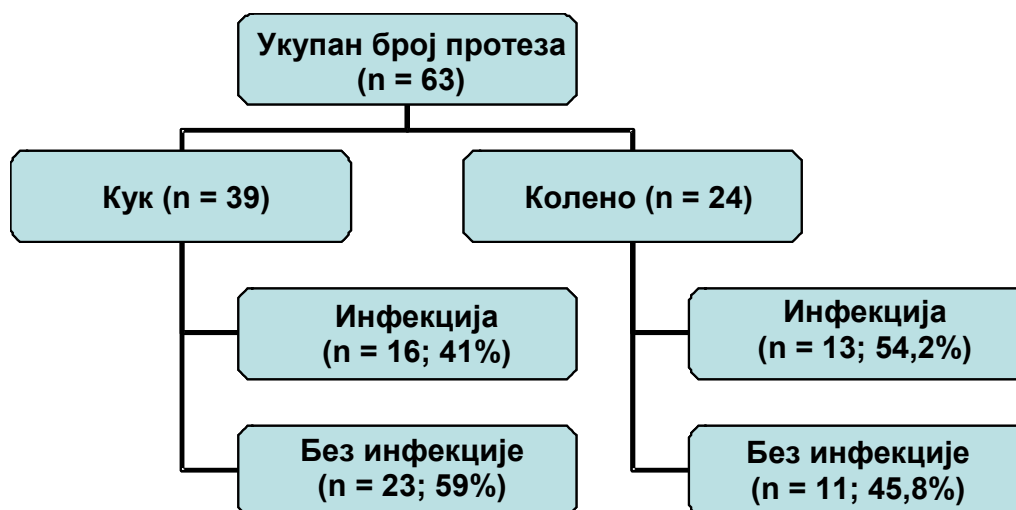
Ниједан од приказаних фактора ризика није показао статистички значајну повезаност с појавом перипротетске инфекције. Депресија и пушење се издвајају по снази утицаја.

На графикону 6.2. групно су приказани биохемијски параметри, седиментација и CRP, као и дијагностички показатељи попут RTG и неуроциркулаторног налаза, тј. њихова повезаност (асоцијација) с перипротетском инфекцијом.



Графикон 6.2. – Сумарни приказ повезаности неких биохемијских и дијагностичких показатеља и перипротетске инфекције

Дистрибуција потврђених инфекција код укупног броја протетских зглобова према врсти протетског зглоба приказана је на гафикону 6.3.

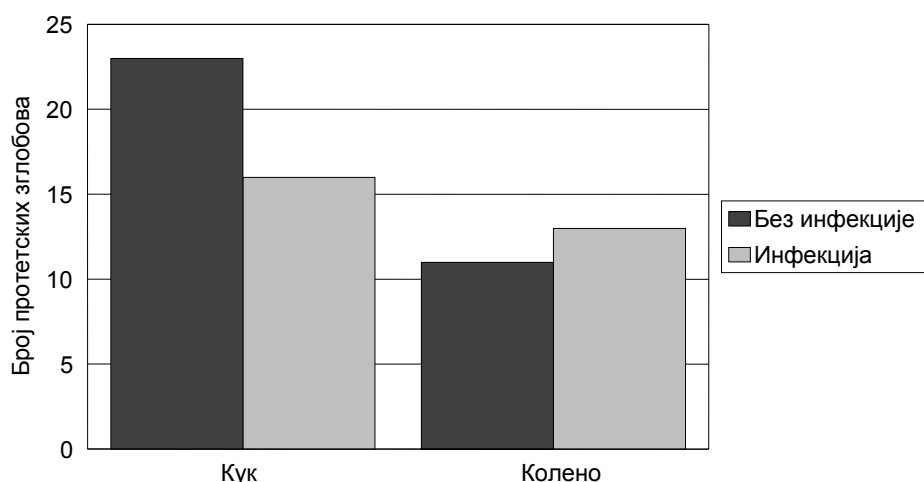


Графикон 6.3. – Дистрибуција потврђених инфекција према врсти протетског зглоба (кук или колено)

На основу података приказаних у табели 6.7. и на графикону 6.4, уочава се пропорцијално већи проценат потврђених перипротетских инфекција колена него протеза кука (без статистичке значајности).

Табела 6.7. – Проценат потврђених инфекција према врсти протетског зглоба

		ИНФЕКЦИЈА		Укупно
		Не	Да	
ПРОТЕЗА КУКА	n	23	16	39
	% протетски зглоб кука	59,0	41,0	100,0
	% инфекција	67,6	55,2	61,9
ПРОТЕЗА КОЛЕНА	n	11	13	24
	% протетски зглоб колена	45,8	54,2	100,0
	% инфекција	32,4	44,8	38,1
Укупно	n	34	29	63
	% прот. зглоб кука/колена	54,0	46,0	100,0
	% инфекција	100,0	100,0	100,0
Значајност		$\chi^2 = 0,572$; $p = 0,450$		



Графикон 6.4. – Налаз перипротетских инфекција према врсти протетског зглоба

У табели 6.8. су приказани сви испитивани протетски зглобови ($n = 63$) према редоследу испитивања. Такође су дати иницијали пацијената, њихов пол, године живота, врста протетског зглоба (кук или колена) и њихов положај (лево или десно), најнижа и највиша вредност индекса везивања (код скинтиграфије са обележеним ципрофлоксацином), појединачан збирни налаз сваке примењене методе (скинтиграфија костију или са обележеним ципрофлоксацином), збирни налаз добијен комбинацијом обе методе и потврда инфекције.

Табела 6.8. Приказ свих евалуираних њројетейских зїлобова са основним њодацима о њацијетїи, врсїи њројетейскої зїлоба, дијаїностїициким налазима њриметїених метїода и њотїврди инфекције

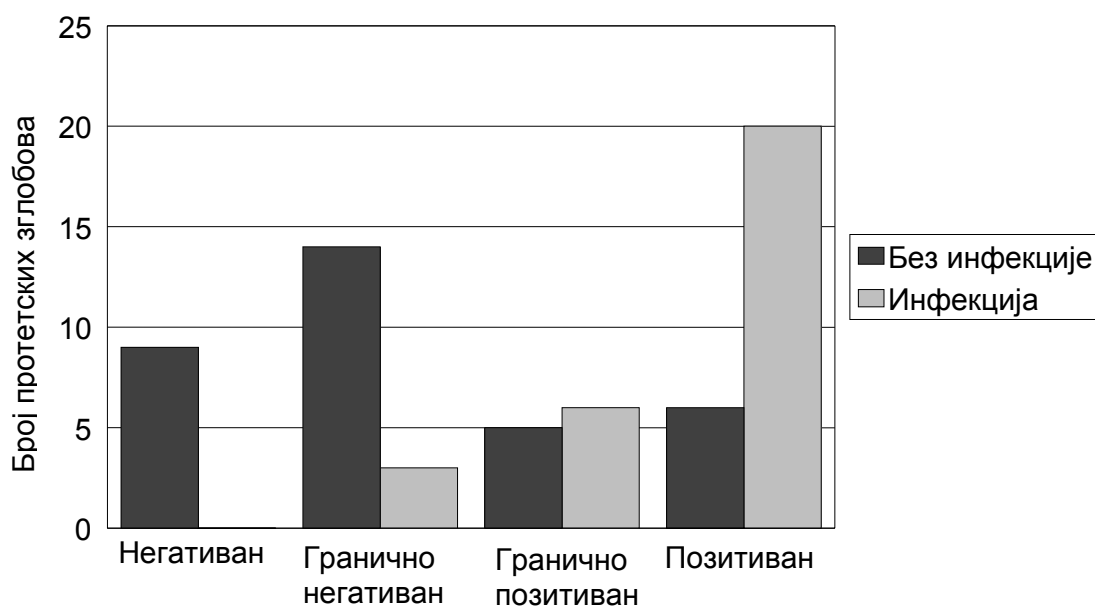
Ред. број	Иницијали	Пол Муш. – 1 Жен. – 2	Године живота	Кук – 1 Колено – 2	Најнижи и највиши индекс везивања	Збирни налаз MDP	Збирни налаз ципроцинал	Збирни налаз MDP/ципроцинал	Потврда инфекције
01	СС	2	66	1, десно	1,12–1,18	2	1	1	–
02	РС	1	67	1, лево	1,56–1,86	4	4	4	+
03	ЗС	2	82	2, десно	1,06–1,40	4	1	2	–
04	РШ	1	74	2, десно	1,70–2,60	4	4	4	+
05	РШ	1	74	2, лево	1,20–1,45	2	2	2	–
06	МП	2	66	1, лево	1,28–1,34	4	1	2	–
07	СО	2	65	1, десно	1,73–2,26	4	4	4	+
08	СО	2	65	1, лево	1,05–1,10	1	1	1	–
09	РМ	2	77	1, десно	1,45–1,59	4	2	3	+
10	ЛР	1	77	2, десно	1,89–2,15	4	4	4	+
11	СГ	2	78	1, десно	1,34–1,71	4	4	4	+
12	РЂ	1	77	1, лево	1,10–1,50	3	1	2	+
13	ВЦ	2	74	2, десно	1,61–1,75	4	4	4	+
14	ВЦ	2	74	2, лево	1,03–1,09	1	1	1	–
15	ПА	1	72	1, десно	1,05–1,35	4	1	2	–
16	МП	1	78	1, лево	1,05–1,21	3	1	1	–
17	ЖМ	2	81	2, десно	1,50–1,80	4	4	4	+
18	ЖМ	2	81	1, десно	1,12–1,42	2	2	2	–
19	ЖМ	2	81	1, лево	1,08–1,25	1	1	1	–
20	НМ	1	74	1, лево	1,40–1,59	4	3	3	+
21	РГ	2	43	1, лево	1,20–1,44	3	1	2	–
22	РГ	2	43	1, десно	1,11–1,24	2	1	1	–
23	РР	2	61	1, десно	1,41–1,79	4	4	4	+
24	ЛЦЦ	2	73	1, лево	1,15–1,51	4	3	3	+
25	ГЖ	2	72	2, десно	1,89–2,09	4	4	4	+
26	ГЖ	2	72	2, лево	1,03–1,15	1	1	1	–
27	МР	1	82	2, десно	1,08–1,26	3	1	1	–
28	МР	1	82	2, лево	1,05–1,19	2	1	1	–
29	ЈБ	2	65	1, десно	1,61–1,68	3	4	3	+
30	ЈБ	2	65	1, лево	1,05–1,10	2	1	1	–
31	ЗЈ	2	63	1, десно	1,11–1,14	1	1	1	–
32	ЗЈ	2	63	2, десно	1,05–1,45	2	2	2	–
33	АН	2	70	2, десно	1,05–1,40	2	2	2	–
34	АН	2	70	2, лево	1,41–1,71	3	4	4	+
35	МД	2	61	2, лево	1,30–1,59	3	3	3	–
36	МД	2	61	2, десно	1,01–1,18	1	1	1	–
37	МЖ	1	65	1, лево	1,51–1,78	3	4	4	+
38	РМ	2	76	1, десно	1,07–1,35	4	1	2	–
39	ВП	2	65	1, десно	1,02–1,08	2	1	1	–
40	ВП	2	65	1, лево	1,44–1,58	3	3	3	+
41	ДЂ	2	48	1, лево	1,15–1,20	4	1	1	–
42	СС	2	60	2, десно	1,52–1,72	4	3	3	+
43	ТЧ	1	77	1, лево	1,20–1,35	3	1	1	–
44	ВИ	1	78	1, лево	1,03–1,21	2	1	1	–
45	ЕС	2	73	1, десно	1,24–1,44	2	1	1	–
46	ЕС	2	73	1, лево	1,18–1,28	1	1	1	–
47	ЕС	2	73	2, лево	1,62–1,72	4	4	4	+
48	МТ	2	61	1, десно	1,10–1,12	2	1	1	–
49	МТ	2	61	1, лево	1,25–1,43	4	1	2	–
50	ЂИ	2	75	2, лево	2,39–2,49	4	4	4	+
51	РП	2	66	2, десно	1,54–1,61	4	4	4	+
52	ЖД	2	72	1, десно	1,05–1,27	2	1	1	–
53	ЛР	1	67	2, десно	1,89–2,05	4	4	4	+
54	СБ	2	50	2, лево	1,91–2,11	4	4	4	+
55	СН	2	64	1, лево	1,28–1,53	3	3	3	+
56	ОН	2	67	1, лево	1,30–1,44	2	1	2	–
57	ЈД	2	73	1, десно	1,28–1,52	2	3	3	+
58	ГВ	2	42	1, лево	1,70–1,93	2	4	3	+
59	ГВ	2	42	1, десно	1,05–1,10	1	1	1	–
60	БТ	1	80	1, десно	1,41–1,53	4	3	3	+
61	ДК	1	62	1, десно	1,53–1,79	2	4	3	+
62	МР	2	70	2, десно	1,05–1,10	1	1	1	–
63	МР	2	70	2, лево	2,07–3,56	4	4	4	+

6.3. РЕЗУЛТАТИ СЦИНТИГРАФИЈЕ КОСТИЈУ СА ^{99m}Tc -MDP

Подударање налаза сцинтиграфије костију с коначном потврдом инфекције на основу „златног стандарда“ приказано је у табели 6.8. Приметна је добра усклађеност (посебно сигурних категорија – негативан налаз, позитиван налаз) налаза сцинтиграфије костију и коначне потврде инфекције на основу „златног стандарда“.

Табела 6.9. – Повезаност различитих модалитета нејативној и јозитивној налаза инфекције сцинтиграфијом костију са ^{99m}Tc -MDP и коначне потврде инфекције на основу „златног стандарда“

			ИНФЕКЦИЈА		Укупно
			Не	Да	
НАЛАЗ СЦИНТИГРАФИЈЕ КОСТИЈУ СА ^{99m} Tc-MDP	Негативан налаз	n	9	0	9
		% MDP налаз	100,0	0,0	100,0
		% инфекција	26,5	0,0	14,3
	Гранично негативан налаз	n	14	3	17
		% MDP налаз	82,4	17,6	100,0
		% инфекција	41,2	10,3	27,0
	Гранично позитиван налаз	n	5	6	11
		% MDP налаз	45,5	54,5	100,0
		% инфекција	14,7	20,7	17,5
	Позитиван налаз	n	6	20	26
		% MDP налаз	23,1	76,9	100,0
		% инфекција	17,6	69,0	41,3
Укупно		n	34	29	63
		% MDP налаз	54,0	46,0	100,0
		% инфекција	100,0	100,0	100,0
Значајност		$\chi^2 = 23.498; p < 0.001$			



Графикон 6.5. – Графички приказ јозитивних и нејативних налаза сцинтиграфије костију са ^{99m}Tc -MDP у односу на потврду инфекције

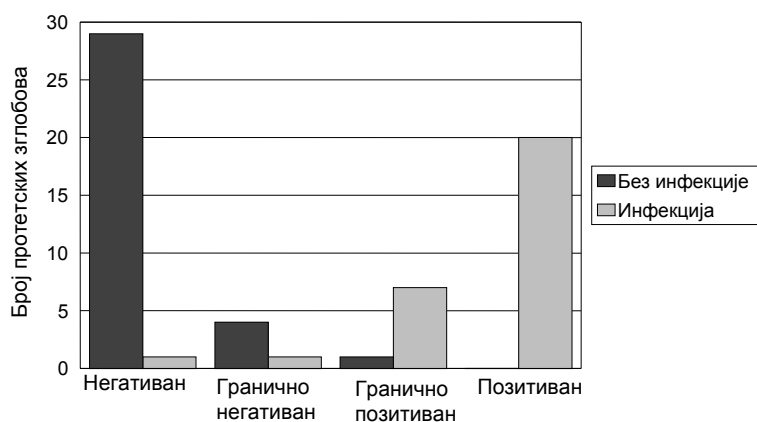
6.4. РЕЗУЛТАТИ СЦИНТИГРАФИЈЕ СА ^{99m}Tc ОБЕЛЕЖЕНИМ ЦИПРОФЛОКСАЦИНОМ

Подударање налаза сцинтиграфије са ^{99m}Tc обележеним ципрофлоксацином с коначном потврдом инфекције на основу „златног стандарда“ приказано је у табели 6.9.

Табела 6.10. – Повезаност различитих модалитета нејативне и позитивне налаза инфекције (SCT налаз са ^{99m}Tc обележеним ципрофлоксацином) и коначне потврде инфекције на основу „златног стандарда“

			ИНФЕКЦИЈА		Укупно
			Не	Да	
НАЛАЗ СЦИНТИГРАФИЈЕ СА ОБЕЛЕЖНИМ ЦИПРОФЛОКСАЦИНОМ	Негативан налаз	n	29	1	30
		% SCT налаз	96,7	3,3	100,0
		% инфекција	85,3	3,4	47,6
	Гранично негативан налаз	n	4	1	5
		% SCT налаз	80,0	20,0	100,0
		% инфекција	11,8	3,4	7,9
	Гранично позитиван налаз	n	1	7	8
		% SCT налаз	12,5	87,5	100,0
		% инфекција	2,9	24,1	12,7
	Позитиван налаз	n	0	20	20
		% SCT налаз	0,0	100,0	100,0
		% инфекција	0,0	69,0	31,7
Укупно		n	34	29	63
		% SCT налаз	54,0	46,0	100,0
		% инфекција	100,0	100,0	100,0
Значајност		$\chi^2 = 52,366$; $p < 0,001$			

Подаци из табеле 6.9. указују на добру усклађеност сцинтиграфије са ^{99m}Tc обележеним ципрофлоксацином и коначне потврде инфекције на основу „златног стандарда“. Добијена је висока статистичка значајност ($\chi^2 = 52,366$; $p < 0,001$) повезаности позитивног сцинтиграфског налаза са обележеним ципрофлоксацином и инфекције.



Графикон 6.6. – Графички приказ позитивних и нејативних налаза сцинтиграфије са ^{99m}Tc обележеним ципрофлоксацином у односу на резултате потврде инфекције на основу „златног стандарда“

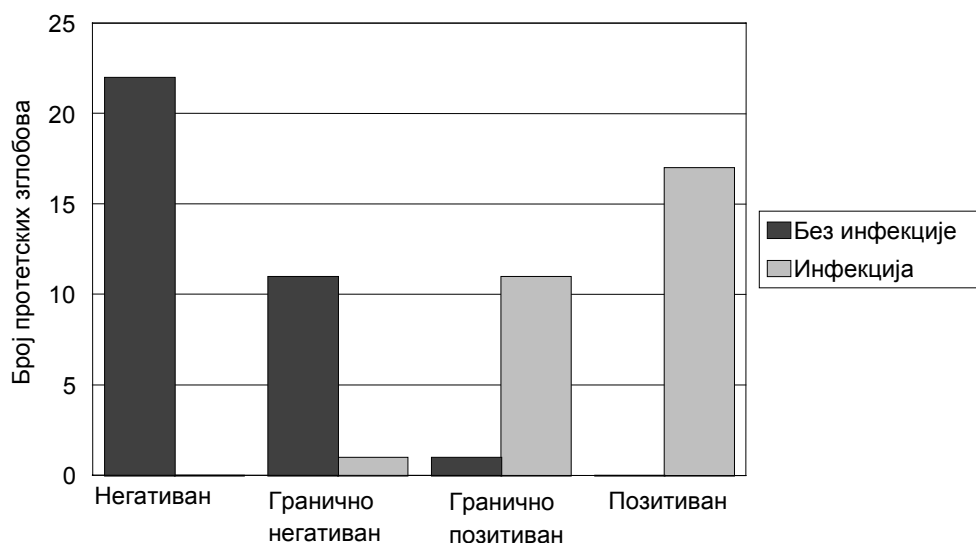
6.5. РЕЗУЛТАТИ НАЛАЗА КОМБИНОВАНИХ СЦИНТИГРАФИЈА СА ^{99m}Tc -MDP И СА ^{99m}Tc ОБЕЛЕЖЕНИМ ЦИПРОФЛОКСАЦИНОМ

Подударање збирног налаза добијеног на основу комбинованих сцинтиграфија са ^{99m}Tc -MDP и са ^{99m}Tc обележеним ципрофлоксацином (збирни приступ – MDP/ципрофлоксацин) с коначном потврдом инфекције на основу „златног стандарда“ приказано је у табели 6.10.

Табела 6.11. – Повезаност различитих модалитета нејативној и позитивној налаза инфекције добијених као збирни налаз сцинтиграфија са ^{99m}Tc -MDP и са ^{99m}Tc обележеним ципрофлоксацином и коначне потврде инфекције на основу „златног стандарда“

			ИНФЕКЦИЈА		Укупно
			Не	Да	
ЗБИРНИ НАЛАЗ СЦИНТИГРАФИЈЕ МРП И ^{99m} Tc ОБЕЛЕЖЕНИМ ЦИПРОФЛОКСАЦИНОМ	Негативан налаз	n	22	0	22
		% збирни налаз MDP/ципро.	100,0	0,0	100,0
		% инфекција	64,7	0,0	34,9
	Гранично негативан налаз	n	11	1	12
		% збирни налаз MDP/ципро.	91,7	8,3	100,0
		% инфекција	32,4	3,4	19,0
	Гранично позитиван налаз	n	1	11	12
		% збирни налаз MDP/ципро.	8,3	91,7	100,0
		% инфекција	2,9	37,9	19,0
	Позитиван налаз	n	0	17	17
		% збирни налаз MDP/ципро.	0,0	100,0	100,0
		% инфекција	0,0	58,6	27,0
Укупно	n	34	29	63	
	% збирни налаз MDP/ципро.	54,0	46,0	100,0	
	% инфекција	100,0	100,0	100,0	
Значајност		$\chi^2 = 55,620; p < 0,001$			

Подаци из табеле 6.10. указују на скоро идеалну усклађеност збирног налаза MDP/ципрофлоксацин и коначне потврде инфекције на основу „златног стандарда“. Добијена је висока статистичка значајност ($\chi^2 = 55,620; p < 0,001$) повезаности збирног налаза сцинтиграфија костију и са обележеним ципрофлоксацином са инфекцијом.



Графикон 6.7. – Графички приказ позитивних и негативних налаза сцинтиграфије (збирно $^{99m}\text{Tc-MDP}$ / ^{99m}Tc -ципрофлоксацин) у односу на резултате потврђене инфекције на основу „златног стандарда“

На основу графикона 6.7. може се уочити скоро идеална подударност збирног сцинтиграфског налаза ($^{99m}\text{Tc-MDP}$ / ^{99m}Tc -ципрофлоксацин) и „златног стандарда“ када су у питању не само негативни већ и позитивни налази инфекције. И у случају гранично негативних и гранично позитивних резултата, регистрована су само минимална одступања.

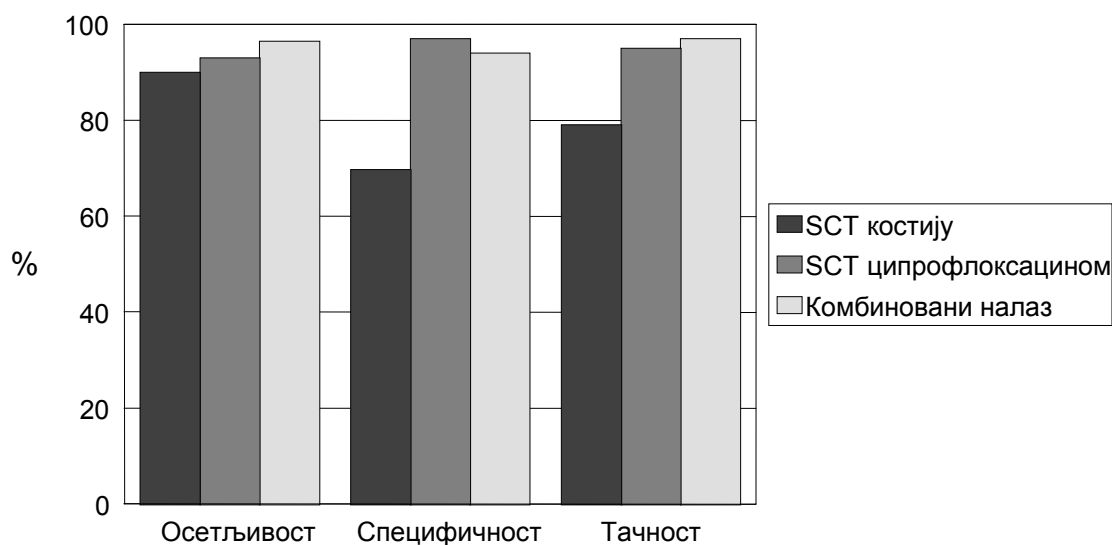
6.6. СЕНЗИТИВНОСТ, СПЕЦИФИЧНОСТ, ТАЧНОСТ ПОЈЕДИНАЧНИХ МЕТОДА СА $^{99m}\text{Tc-MDP}$ И СА ^{99m}Tc -ЦИПРОФЛОКСАЦИНОМ, КАО И КОМБИНОВАНОГ НАЛАЗА СЦИНТИГРАФИЈА $^{99m}\text{Tc-MDP}$ / ^{99m}Tc -ЦИПРОФЛОКСАЦИН

Резултати сцинтиграфије костију с дифосфонатима и сцинтиграфије са ^{99m}Tc обележеним ципрофлоксацином, уз потврду инфекције на основу „златног стандарда“, повезивани су на основу матрице одлучивања – таблице контингенције 2 x 2.

Табела 6.11. – Осетљивост, специфичност и тачност за сцинтиграфије са $^{99m}\text{Tc-MDP}$ и са ^{99m}Tc обележеним ципрофлоксацином, као и за комбиновани налаз обе методе

	ОСЕТЉИВОСТ	СПЕЦИФИЧНОСТ	ТАЧНОСТ
$^{99m}\text{Tc-MDP}$	90%	69,7%	79%
^{99m}Tc -ципрофлоксацин	93%	97%	95%
Комбиновани налаз обе методе	96,5%	94%	97%

Највећу дијагностичку тачност има комбиновани налаз обе методе (^{99m}Tc -MDP/ ^{99m}Tc -ципрофлорксацин).



Графикон 6.8. – Графички приказ осетљивости, специфичности и тачности сцинтиграфије са ^{99m}Tc -MDP и са ^{99m}Tc -ципрофлорксацином, као и комбинованој налаза обе методе

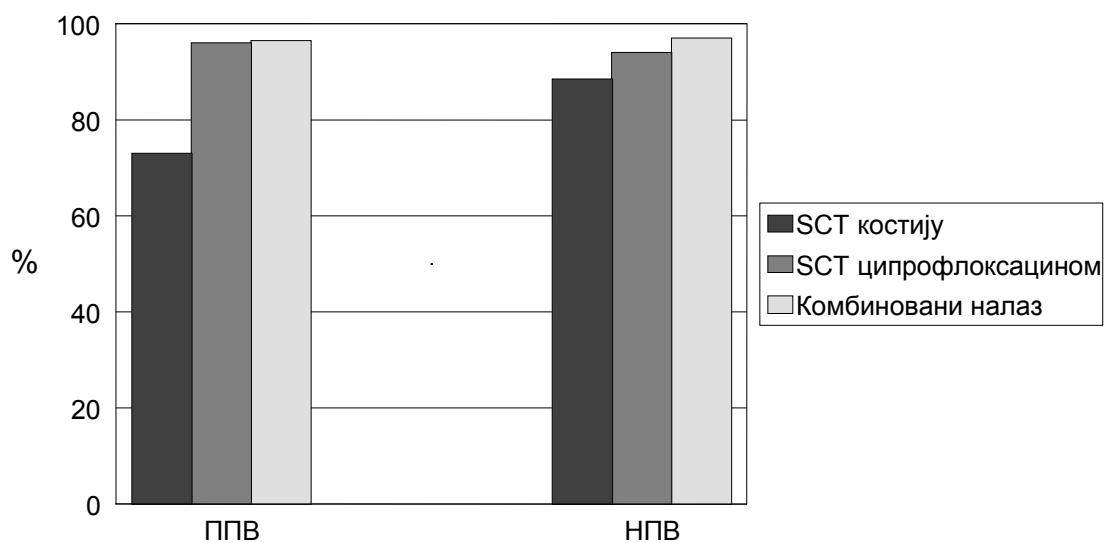
6.7. ПОЗИТИВНЕ И НЕГАТИВНЕ ПРЕДИКТИВНЕ ВРЕДНОСТИ ДОБИЈЕНЕ ЗА ПОЈЕДИНАЧНЕ НАЛАЗЕ СЦИНТИГРАФИЈЕ СА ^{99m}Tc -MDP, СА ^{99m}Tc -ЦИПРОФЛОКСАЦИНОМ И КОМБИНОВАНОГ НАЛАЗА ОБЕ МЕТОДЕ

Однос између тачно негативних налаза добијених дијагностичком методом и свих негативних налаза, тј. однос између тачно позитивних налаза добијених дијагностичком методом и свих позитивних налаза означавају позитивну или негативну предиктивну вредност.

Табела 6.12. Позитивне и негативне предиктивне вредности (ППВ и НПВ) за сцинтиграфије са ^{99m}Tc -MDP и са ^{99m}Tc -ципрофлорксацином, као и за комбиновани налаз обе методе

	ППВ	НПВ
^{99m}Tc -MDP	73%	88,5%
^{99m}Tc -ципрофлорксацин	96%	94%
Комбиновани налаз обе методе	96,5%	97%

Највеће ППВ и НПВ има комбиновани налаз обе методе (^{99m}Tc -MDP/ ^{99m}Tc -ципрофлорксацин). Најмање ППВ и НПВ има сцинтиграфија костију са ^{99m}Tc -MDP.



Графикон 6.9. – Графички приказ предиктивних вредности за налазе сцинтиграфије костију и сцинтиграфије са ципрофлоксацином и за комбиновани, збирни налаз обе методе

7. ДИСКУСИЈА

Обољења кукова и колена постају све чешћа и обично су праћена јаким боловима и ограниченим покретима. У појединим случајевима, настала оштећења се могу лечити лековима и применом различитих процедура физикалне медицине. Међутим, веома често је потребно и хируршко лечење.

Данас је замена кука и колена рутинска операција, а операција уградње вештачког кука се често, због своје велике упешности, означава и као операција века у хирургији уопште (95).

Осим **примарних артроза**, сложеног процеса који старењем доводи до пропадања зглобних површина и меких ткива у регији зглобова, постоје и секундарне артрозе чији многобројни узроци обухватају:

- реуматске болести,
- трауматске лезије (саобраћајне и спортске), које се компликују посттрауматском артрозом,
- дуготрајну употребу одређених лекова и сл.

Данас обољења зглобова попримају карактер епидемије, а као разлог се наводи продужење просечног животног века, уз захтев пацијената за квалитетнији и комфорнији живот. И у Србији, као и у многим развијеним, западним земљама, приметан је изузетно велики пораст броја артропластика кука и колена последњих деценија.

Артропластика зглоба подразумева хируршку замену оштећеног зглоба ендопротезом, која може бити тотална или парцијална. У развијеним земљама артропластике су данас најчешће извођене ортопедске операције после фиксације прелома. Од 2009. године, у САД-у око 773.000 људи годишње добије вештачки кук или колено. Артропластике кука и колена су толико успешне и честе да је више студија потврдило да је реч о две најуспешније хируршке процедуре после хирургије катаракте. Значајна новина је и то што се хирурзи, због великог напретка хируршких техника и све веће безбедности

захвата, све чешће одлучују да оперишу пацијенте код којих до пре неколико година не би ни разматрали уградњу вештачких зглобова због високог оперативног ризика.

Трајање вештачког зглоба је најпре условљено поштовањем свих правила дате хируршке технике прописане за одговарајућу протезу, тако да се као узрок највећег броја неуспеха и краћег трајања протезе данас наводе грешке у хируршкој техници. Не-заобилазне постоперативне компликације – пре свега инфекција, лабављење и ретко преломи, представљају велику непријатност за пацијенте и велико финансијско оптерећење за здравствене системе.

Перипротетска инфекција зглоба је свакако најозбиљнија компликација артропластике. Рана и тачна дијагностика инфекције и њено разликовање од асептичног лабављења од кључног су значаја за одабир најбољег модалитета лечења.

Ово истраживање има за циљ да унапреди дијагностичку поузданост откривања перипротетске инфекције зглоба применом две нуклеарномедицинске методе, као и да процени могућност раздвајања асептичног лабављења протезе од лабављења чији је узрок перипротетска инфекција.

7.1. ДИСТРИБУЦИЈА ПАЦИЈЕНАТА ПРЕМА ПОЛУ, ГОДИНАМА ЖИВОТА, ПОСТОЈАЊУ КОМОРБИДИТЕТНИХ СТАЊА И ДРУГИХ ФАКТОРА РИЗИКА ЗА ПЕРИПРОТЕТСКУ ИНФЕКЦИЈУ ЗГЛОБА

Као што се види у табели 6.1, студијом је било обухваћено укупно 45 пацијената. Међу њима је уочена доминација испитаника женског пола – 31 жена (68,9%) и 14 мушараца (31,1%). Када је реч о њиховим годинама живота, добијена средња животна доб од 68,64 године, с вредношћу стандардне девијације (SD) од 9,56 година, указује на то да је код већине пацијената индикацију за уградњу протезе представљала дугогодишња примарна артроза недвосмислено повезана са старењем, што је увидом у медицинску документацију и потврђено. Најмлађи испитаник с перипротетском инфекцијом је имао 42 године и боловао је од посттрауматске артрозе. На основу доступне медицинске документације уочена су и посматрана коморбидитетна стања која, према неким студијама, показују повезаност с перипротетском инфекцијом: гојазност, дијабетес мелитус, депресија, реуматoidни артритис, остеопороза, преоперативна анемија, миокардиопатија, артеријска хипертензија и пушење као фактори ризика (101,102). Гојазност (BMI > 30) је постојала код чак 34 пацијента (75,6%), док је активни артритис забележен код само десет пацијената (22%). Када је реч о гојазности, није се могло са сигурношћу утврдити код свих испитаника да ли је постојала пре уградње протезе или се јавила након уградње. Ос-

теопороза, преоперативна и периоперативна анемија су у датој групи испитаника показали статистички значајну повезаност с перипротетском инфекцијом зглоба кука и колена.

У табели 6.2. су као могући предиктори инфекције посматрани и неспецифични биохемијски параметри седиментације и вредности CRP-а, као и неки други показатељи који би могли бити у вези с инфекцијом: неуроциркулаторни (NC) налаз, RTG налаз, присуство перзистентног бола у протетском зглобу (и у мировању), као и претходни ревизиони захвати на протетском зглобу. У више од 60% случајева, RTG налаз је показивао неке абнормалности, а код 26 испитаника (57,8%) бол се јављао и у мировању. Претходни ревизиони захвати су забележени код 15 пацијената (33,3%). У датој групи испитаника претходни ревизиони захвати и присуство пасивног бола су показали статистички високу повезаност с перипротетском инфекцијом.

7.2. ПОВЕЗАНОСТ ПЕРИПРОТЕТСКЕ ИНФЕКЦИЈЕ С ПОЛОМ, ГОДИНАМА ЖИВОТА, КОМОРБИДИТЕТНИМ СТАЊИМА И ДРУГИМ ПОТЕНЦИЈАЛНИМ ПРЕДИКТОРИМА ИНФЕКЦИЈЕ

Статистички значајна повезаност коморбидитетних стања, фактора ризика и предикторних показатеља статистички је процењивана у односу на потврђену инфекцију „златним стандардом“ (табеле 6.3–6.6).

Подаци приказани у табели 6.3. указују на то да је постојање **остеопорозе** апсолутно статистички веома значајно удружено с појавом инфекције у датој групи испитаника. Од 27 испитаника без остеопорозе, само њих 11 је имало инфекцију, док је код свих 18 испитаника са остеопорозом доказана инфекција. Другим речима, код само 11 пацијената без остеопорозе потврђена је перипротетска инфекција. Применом χ^2 теста добијена је висока статистичка значајност повезаности остеопорозе и перипротетске инфекције ($\chi^2 = 14,06$; $p < 0,001$). Двотрећински већа заступљеност жена међу испитаницима и значајно већа инциденца остеопорозе код жена у овој групи испитаника два су вероватна разлога значајне повезаности остеопорозе и перипротетске инфекције. Значајно смањена густина костију, тј. губитак коштане масе, свакако је предиспонирајући фактор лабављења протезе.

Резултати приказани у табели 6.4. упућују на то да присуство **преоперативне и периоперативне анемије** статистички веома значајно доприноси развоју инфекције. Од 28 испитаника који су преоперативно и након артропластике имали анемију, чак 24 њих је имало перипротетску инфекцију, док су само четири испитаника без анемије имала инфекцију ($p < 0,001$). Пулидо и сарадници (103), уз гојазност, тромбофлебитис и

реуматоидни артритис, износе анемију као један од најзначајнијих предиспонирајућих фактора развоја перипротетске инфекције.

Перзистентни бол протетског зглоба и у мировању (пасивни бол) показао се у датој групи испитаника као значајан предиктор постојања перипротетске инфекције. Сви пацијенти у датој групи испитаника (табела 6.5), који су поред бола у протетском зглобу током ходања осећали бол и у мировању, имали су доказану инфекцију протетског зглоба ($\chi^2 = 30,39$; $p < 0,001$). Клиничка процена постојања инфекције подразумева уочавање фистуле или перзистентне дренаже из оперативне ране, акутно нагло настали бол или хроничан бол протетског зглоба (без интервала безболности) (1).

Инциденца појаве инфекције након **ревизионе артропластике** је знатно већа (чак до 40%) него код примарне артропластике (12). У датој групи, 15 испитаника је имало претходни ревизиони захват на зглобу и код свих је доказана инфекција (табела 6.6). Од 30 пацијената који нису били подвргнути ревизионој хирургији, 16 пацијената није имало инфекцију, док је код 14 пацијената установљена инфекција. Утврђена је статистички значајна повезаност ранијих ревизионих захвата на зглобу с постојањем перипротетске инфекције ($\chi^2 = 10,19$; $p < 0,001$). Овакав налаз је у складу с већином објављених студија (104,105).

Графикон 6.1. даје сумарни приказ јачине повезаности посматраних параметара (године живота, пол и остала коморбидитетна стања као што су дијабетес, гојазност, депресија, артритис, кардиомиопатија, хипертензија и пушење као фактори ризика) с појавом перипротетске инфекције. У датој групи испитаника, ниједан од набројаних параметара није показао статистички важну повезаност с перипротетском инфекцијом. Депресија и пушење су показали нешто већу асоцијацију с инфекцијом али без статистичке значајности. Овакав налаз у датој групи испитаника није у потпуној сагласности с подацима који се могу наћи у литератури, где се као предиспонирајући чиниоци ризика за инфекцију наводе старије доба, гојазност, пушење, шећерна болест, депресија и друге болести зглобова (реуматоидни артритис и псоријаза) (14,15).

На графикону 6.2, приказани биохемијски параметри седиментације и CRP-а као и дијагностички показатељи – суспектни RTG и NC налази, нису имали статистички значајну повезаност с перипротетском инфекцијом у датој групи испитаника. Уочава се готово гранична значајност асоцијације RTG налаза с перипротетском инфекцијом. У литератури се често указује на недовољно високу поузданост вредности седиментације и CRP-а као неспецифичних показатеља инфламације. Међутим, на основу препорука Америчког удружења за ортопедску хирургију (American Academy of Orthopaedic Surgeons – AAOS), дијагностика перипротетске инфекције зглоба почиње одређивањем брзине

седиментације еритроцита (SE) и С-реактивног протеина (CRP), имајући у виду њихову високу осетљивост и мада дискутабилну специфичност. Нормалне вредности седиментације и CRP-а указују на малу вероватноћу постојања инфекције протетског зглоба. У случају повишених вредности једног или оба теста, потребна су даља испитивања, пре свега у смислу аспирације зглобне течности. Комбинација серологије и аспирације може да помогне клиничару да потврди или одбаци дијагнозу инфекције (30). Што се тиче RTG налаза, налази типа коштаних расветљења, остеолизе и миграције протезе уочавају се и код инфекције и код асептичног лабављења (36). Карактеристичан налаз за остеомијелитис (одизање периоста) показује тек у поодмаклој фази инфекције.

На основу графикона 6.3. може се закључити да је укупан број испитиваних протетских зглобова кука био већи ($n = 39$, тј. 61,9%) од зглобова колена ($n = 24$, тј. 38,1%). Процентуално је било више перипротетских инфекција колена (54,2%) него кука (41%).

У табели 6.7. и на графикону 6.4. уочава се дистрибуција потврђених инфекција према врсти протетског зглоба. Примећује се пропорционално више инфекција међу испитаницима с протетским зглобовима колена него међу онима с протетским зглобовима кука (без статистичке значајности: $\chi^2 = 0,572$; $p = 0,450$).

7.3. РЕЗУЛТАТИ СЦИНТИГРАФИЈЕ КОСТИЈУ СА ^{99m}Tc -MDP

Сцинтиграфија костију је широко доступна нуклеарномедицинска метода, јефтина, лака за извођење и, што је најважније, изузетно осетљива у откривању ремоделовања коштаног ткива које окружује протетски имплантат. Радиофармак коришћен за сцинтиграфију костију у овој студији је дифосфонатни комплекс – метилен дифосфонат (MDP) обележен с технецијумом еksamетазимом (^{99m}Tc). Изводи се три часа након интравенског давања обележивачке дозе од 555–740 MBq ^{99m}Tc -MDP, док се по потреби израђују и профилни снимци или обавља томографско снимање (SPECT). У случају дијагностиковања остеомијелитиса или перипротетске инфекције, што је био случај у овој студији, циљана регија је снимана у три фазе. У првој, васкуларној фази (артеријска и венска) динамско снимање је обављано у интервалу непосредно након апликације радиофармака до петог минута након ње. Друга фаза снимања је подразумевала статичко снимање регије од интереса у периоду од петог до десетог минута (фаза крвног пула). Трећа фаза је обављана као уобичајено статичко снимање након три часа. Коначан налаз је формиран на основу визуелне интерпретације све три фазе и означавањем као негативан (оцене 1 – јасно негативан, и 2 – гранично негативан) или као позитиван за постојање перипротетске инфекције (оцене 3 – гранично позитиван, и 4 – јасно позитиван).

У табели 6.9. су приказани налази сцинтиграфије костију укрштени с налазом инфекције добијеним „златним стандардом“. Пирсоновим χ^2 тестом је израчунато да постоји статистички значајна повезаност у фреквенцијама два атрибутивна обележја – позитивног или негативног налаза инфекције сцинтиграфијом костију и потврде инфекције на основу „златног стандарда“. Оцена 1 – јасно негативан налаз, добијена је код девет испитаника и сви налази су били тачно негативни. Оцена 2 – гранично негативан налаз, забележена је код 17 болесника, док је на основу „златног стандарда“ инфекција заиста одбачена код њих 14 (тачно негативни налази). Само код три болесника је пронађена инфекција (лажно негативни налази), што указује на високу негативну предиктивну вредност методе. Када су у питању позитивни сцинтиграфски налази, ситуација се мења: од 37 болесника с позитивним сцинтиграфским налазом (оцене 3 и 4), 11 болесника није имало инфекцију (око 30% лажно позитивних резултата).

Такође се уочава да је метода имала највише тачних налаза код испитаника са оценом 1 (јасно негативан налаз), где је дијагностичка тачност износила 100%. Највише погрешних налаза сцинтиграфије костију забележено је код пацијената са оценом 3 (гранично позитивни), где је забележено чак 45,5% лажно позитивних резултата. Намеће се логичан закључак да сцинтиграфија костију има највишу дијагностичку вредност за искључивање постојања перипротетске инфекције.

7.4. РЕЗУЛТАТИ СЦИНТИГРАФИЈЕ СА ^{99m}Tc -ЦИПРОФЛОКСАЦИНОМОМ

Ципрофлоксацин хидрохлорид је синтетички антибиотик широког спектра из групе хинолона који улази и у Грам-позитивне и у Грам-негативне бактерије, везујући се за ензиме гиразу и топоизомеразу IV, чиме инхибира ДНК синтезу бактерија. Афинитет за топоизомеразу је 1.000 пута мањи (106). Иако улази и у леукоците (фагоцитоза од стране активираних макрофага), ту се не задржава у случају непостојања инфекције. Само 20–30% ципрофлоксацина се везује за протеине плазме и практично ренално елиминише током 24 часа. Ципрофлоксацин се лако везује за металне јоне, при чему се не ремете његова природна својства, што је искоришћено за његово обележавање са ^{99m}Tc . Снимање се обавезно обавља у интервалу од једног до четири часа након интравенског апликовања. Снимање крвног пула после пет минута и касно, одложено снимање након 24 часа у одређеним случајевима могу бити пресудни за тачан налаз. Више објављених студија и мултицентричних испитивања указују на високу осетљивост (84–100%) и специфичност (> 90%) када су у питању коштане инфекције (87, 89).

У овом истраживању, налаз скинтиграфије са ^{99m}Tc -ципрофлорасацином је формиран на основу визуелне процене и одређивањем индекса везивања у случају појачаног накупљања радиофармака у регији протетског зглоба. Нормалан налаз је подразумевао да није било појачаног накупљања у регији протетског зглоба. Позитиван налаз – у смислу постојања инфекције, подразумевао је појачано накупљање радиофармака око имплантата. Вредности индекса везивања испод граничне вредности од 1,5 узимане су као негативан, а вредности изнад 1,5 као позитиван налаз (92, 93).

У табели 6.10. је приказана подударност налаза скинтиграфије са ^{99m}Tc -ципрофлорасацином с налазом инфекције добијеним „златним стандардом“. Коришћењем теста χ^2 израчунато је да постоји статистички високо значајна повезаност у фреквенцијама скинтиграфског налаза (позитивног или негативног) у односу на потврду инфекције „златним стандардом“. Уочава се добра усклађеност (посебно сигурних категорија – негативан налаз или позитиван налаз) скинтиграфије са ^{99m}Tc -ципрофлорасацином и коначне потврде инфекције на основу „златног стандарда“. У случају гранично негативних и гранично позитивних налаза, резултати, иако добро усклађени, међусобно одступају у извесној мери. Оцена 1 – јасно негативан, утврђена је код 30 протетских зглобова, од чега је чак 29 зглобова било без инфекције на основу „златног стандарда“. Оценом 4 – јасно позитиван налаз, процењено је 20 протетских зглобова и код свих је доказана перипротетска инфекција. Лака неусклађеност је постојала само код граничних налаза.

7.5. РЕЗУЛТАТИ НАЛАЗА КОМБИНОВАНИХ СКИНТИГРАФИЈА

СА ^{99m}Tc -MDP И СА ^{99m}Tc -ЦИПРОФЛОКСАЦИНОМ

Скинтиграфија костију с дифосфонатима је осетљива али недовољно специфична метода у откривању перипротетске инфекције и не разликује асептично лабављење од инфекције. Скинтиграфија са ^{99m}Tc -ципрофлорасацином има прихватљиву осетљивост и специфичност у откривању перипротетске инфекције, али је самостално примењена практично некорисна у случају асептичног лабављења. Комбинација методе високе осетљивости (скинтиграфија костију) с методом високе специфичности за инфекцију требало би да омогући тачнију дијагностику перипротетске инфекције и њено раздвајање од асептичне нестабилности.

Подударање збирног налаза добијеног комбиновањем скинтиграфија са ^{99m}Tc -MDP и са ^{99m}Tc -ципрофлорасацином (збирни приступ MDP/ципрофлорасацин) с коначном потврдом инфекције на основу „златног стандарда“ приказано је у табели 6.10. На графикону 6.7. и у табели 6.11. уочава се скоро идеална подударност збирног

сцинтиграфског налаза ($^{99m}\text{Tc-MDP}$ / ^{99m}Tc -ципрофлоксацин) и „златног стандарда“ када су у питању не само негативни већ и позитивни налази инфекције. И у случају гранично негативних и гранично позитивних резултата регистрована су само минимална одступања. Статистички разматрана повезаност збирног сцинтиграфског налаза и потврде инфекције „златним стандардом“ је високо значајна ($\chi^2 = 55.620$; $p < 0,001$).

7.6. СЕНЗИТИВНОСТ, СПЕЦИФИЧНОСТ, ТАЧНОСТ, НПВ И ППВ ПОЈЕДИНАЧНИХ СЦИНТИГРАФСКИХ МЕТОДА СА $^{99m}\text{Tc-MDP}$ И СА ^{99m}Tc -ЦИПРОФЛОКСАЦИНОМ, КАО И КОМБИНОВАНОГ НАЛАЗА ОБЕ МЕТОДЕ

У табели 6.12. су приказане добијене вредности осетљивости, специфичности и тачности обе методе – сцинтиграфије костију са $^{99m}\text{Tc-MDP}$ и сцинтиграфије са ^{99m}Tc -ципрофлоксацином у дијагностици перипротетске инфекције. У табели су такође дате вредности истих параметара за налаз изведен комбиновањем обе методе: сцинтиграфије костију и сцинтиграфије са обележеним ципрофлоксацином.

Као што се и претпостављало, самостално примењена сцинтиграфија костију је показала високу осетљивост од 90% али скромну специфичност од 69,7% у откривању перипротетске инфекције. Сцинтиграфија са обележеним ципрофлоксацином је показала изразито прихватљиву и осетљивост (93%) и специфичност (чак 97%) у датој групи испитаника када је у питању перипротетска инфекција. Као што се у хипотези и претпоставило, комбиновани налаз обе методе је имао високу и осетљивост (96,5%) и специфичност (94%), док је дијагностичка тачност износила чак 97%.

Када је у питању позитивна предиктивна вредност (ППВ), најнижу вредност има сцинтиграфија костију – свега 73%, а највишу комбиновани налаз – 96,5%. Негативна предиктивна вредност је висока код свих налаза и креће се од 88,5% код сцинтиграфије костију, преко 94% код сцинтиграфије са обележеним ципрофлоксацином, до 97% код комбинованог налаза.

Из претходно наведених резултата овог истраживања произлази да је сцинтиграфија са обележеним ципрофлоксацином високо осетљива и специфична метода за дијагностиковање перипротетске инфекције зглоба кука и колена. Сцинтиграфија костију са $^{99m}\text{Tc-MDP}$ осетљива је али недовољно специфична метода за откривање перипротетске инфекције. Као таква, могла би да се уврсти у прву линију дијагностичких метода, поред клиничких знакова, повишених вредности седиментације и CRP-а и RTG налаза, само као скрининг метода за искључивање перипротетске инфекције. Позитиван

налаз скинтиграфије костију није дијагностички тест који поуздано детектује перипротетску инфекцију. Да би се то постигло, потребно је применити методу која, поред високе осетљивости, има и прихватљиву специфичност. Комбинација методе високе осетљивости с методом високе специфичности – скинтиграфија са обележеним ципрофлоксацином, дала је највећу дијагностичку тачност као што је и претпостављено.

7.7. ОПШТА РАЗМАТРАЊА ДОБИЈЕНИХ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

Уградња протеза кука и колена чини највећи део уграђених протетских зглобова широм света (у САД-у чак око 95% свих артропластика) (11). Резултат тих процедура је високо задовољавајући, тако да само око 25% свих уграђених протетских зглобова, током дуже посматраног периода, показује у неком тренутку знаке асептичне нестабилности (лабављења) протезе и потребу за ревизионом артропластиком. Перипротетска инфекција је препозната као рани и најозбиљнији узрок постоперативног протетског неуспеха. Иако пропорционално веома ретка, инфекција остаје озбиљна компликација која, због дуготрајног и проблематичног лечења, често захтева поновљене хируршке интервенције. Истовремено представља значајан финансијски терет за здравствени систем и психофизичко оптерећење за пацијенте.

Код пацијената којима се протеза први пут уграђује, инфекција се открива у мање од 1% случајева када је реч о протези кука и у мање од 2% случајева када је реч о протези колена. Изнета инциденца појаве инфекције је вероватно потцењена јер се показало да су многе нестабилности протеза, виђене као асептичне, у ствари биле узроковане непрепознатом инфекцијом. Инциденца појаве инфекције након ревизионе артропластике је знатно већа (чак до 40%) (12). Највећи ризик за појаву инфекције након тоталне артропластике кука и колена представљају постоперативна хируршка рана, која је у том периоду вулнерабилна за продор микроорганизама, и већ постојећа удаљена жаришта инфекције у организму с присутном бактеријемijом.

7.7.1. Критеријуми за постојање перипротетске инфекције

Према критеријумима које је предложило Међународно удружење за мускулоскелетне инфекције (Musculoskeletal Infection Society – MSIS), перипротетска инфекција подразумева:

➤ постојање фистулозног канала који иде од перипротетског ткива зглоба и избија кроз кожу, или

- постојање патогена изолованог из културе из најмање два узорка ткива, или из узорака зглобне течности добијене из посматраног протетског зглоба, или
- постојање четири од шест наведених критеријума:
 - повишене вредности седиментације еритроцита (SE);
 - повишене вредности серумског С-реактивног протеина (CRP);
 - повишен проценат синовијалних неутрофила;
 - присуство гноја у датом зглобу;
 - изоловање микроорганизама из културе перипротетског ткива и
 - више од пет неутрофила на увећаном пресеку (400 пута) током патохистолошке анализе перипротетског ткива.

Сматра се да перипротетска инфекција постоји чак и ако је испуњено мање од четири наведена критеријума, под условом да постоји изразита клиничка сумња на инфекцију (17).

Рана перипротетска инфекција (јавља се током мање од три месеца од операције) обично се манифестује акутним болом у зглобу, знацима инфламације оперативне ране (еритем и повишена температура), зглобним изливом и губитком функције зглоба (18). За разлику од ране, хронична перипротетска инфекција је праћена хроничним болом и лабављењем протезе.

7.7.2. Узрочници и патофизиологија перипротетске инфекције

Најчешће изоловани микроорганизми као узрочници инфекције у више од 65% случајева су Грам-позитивне коке, попут коагулаза-негативних стафилокока (*coagulase-negative staphylococci*), стафилококуса ауреуса (*Staphylococcus aureus*) и ентерокока (*enterococci*) (19). Аеробне Грам-негативне бактерије (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*) мање су чести узрочници (6–8%).

У основи патогенезе перипротетске инфекције је интеракција између микроорганизама, имплантата и домаћина. Бактерије измичу одбрани домаћина приањајући тесно уз оштећену кост или имлантат и облажући заштитним биофилмом себе и површине испод. Перипротетска инфекција зглоба, њено перзистирање, смањена могућност одбране организма, као и најчешће неуспешно лечење антимикробним лековима узроковани су растом микроорганизама у биофилму (26). Бактеријски биофилм изразито смањује (500–5.000 пута) подложност тих бактерија елиминацији применом антимикробних лекова у односу на слободне врсте тих микроорганизама (27).

Према начину настанка, перипротетске инфекције зглоба могу се поделити на перипротетске (инокулација микроорганизама у хируршку рану током операције или

одмах након ње), хематогене (бактеријемија из удаљеног огњишта) и оне настале непосредним ширењем из суседног огњишта (29). Према времену настанка од уградње, могу се поделити на ране (током прва три месеца), одложене или инфекције ниског интензитета (од три до 24 месеца) и касне, хроничне инфекције (након више од 24 месеца).

7.7.3. Дијагностика перипротетске инфекције зглоба

На основу препорука Америчког удружења за ортопедску хирургију (American Academy of Orthopaedic Surgeons – AAOS), први корак у дијагностици перипротетске инфекције зглоба јесте одређивање брзине седиментације еритроцита (SE) и вредности С-реактивног протеина (CRP). Нормалне вредности седиментације и С-реактивног протеина указују на малу вероватноћу постојања инфекције протетског зглоба. У случају повишених вредности једног или оба теста, потребна су даља испитивања, пре свега у смислу аспирације зглобне течности.

7.7.3.1. Радиолошка дијагностика перипротетске инфекције зглоба

Стандардна (планарна) радиографија је широко доступна и по правилу се примењује као једна од почетних дијагностичких процедура. Планарна радиографија није ни сензитивна ни специфична за откривање перипротетске инфекције. Налази типа коштаног расветљења, остеоллизе и миграције протезе уочавају се и код инфекције и код асептичног лабављења (36). Карактеристичан налаз за остеомијелитис (одизање периоста) показује тек у поодмаклој фази инфекције. СТ и MRI, због артефаката изазваних металним имплантатима, немају посебну вредност у дијагностици перипротетске инфекције.

7.7.3.2. Нуклеарномедицинска дијагностика

Радионуклидно снимање нема ограничења када су у питању метални имплантати, те као такво представља опцију у евалуацији перипротетске инфекције (37). Примарна улога нуклеарне медицине код болног протетског зглоба јесте да омогући разликовање асептичне нестабилности од перипротетске инфекције (38).

7.7.3.2.1. Сцинтиграфија костију

Сцинтиграфија костију је скоро увек позитивна (изнад 95%) када је у питању инфекција перипротетског ткива (висока осетљивост), али је позитивна и код већег броја стања која нису праћена инфекцијом – асептична нестабилност протезе, прелом или артритис, што битно умањује њену специфичност. Ремоделовање кости око протезе, уо-

бичајено током првих годину дана након уградње, значајно отежава разликовање асептичног лабављења од инфекције (2/3 перипротетских инфекција настаје у првих годину дана од уградње!). У том периоду, само апсолутно нормалан налаз скинтиграфије костију има значаја и то у смислу искључивања инфекције.

У случају протезе кука, већина пацијената имаће нормалан скинтиграфски налаз, мада више од 10% асимптоматских протеза кука има перзистентно појачано везивање и дуже од годину дана (43).

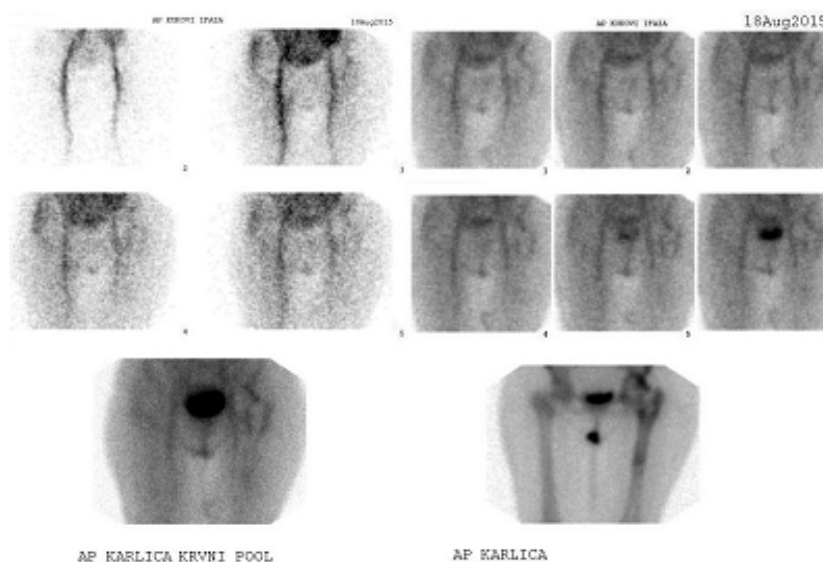
Процена постојања перипротетске инфекције зглоба колена скинтиграфијом костију такође је проблематична. У око 60% случајева око феморалне компоненте протезе и у чак 90% око тибијалне компоненте постоји перзистентно појачано везивање радиофармака у току прве године након примене артропластике, што указује на убрзану коштану преградњу (44,45,46).

Тачност ове методе се повећава, мада не значајно, ако се обавља као трофазна скинтиграфија. Лав и сарадници су 2008. године, снимајући 150 протетских зглобова доњих екстремитета (96 зглобова кука и 54 зглоба колена), добили осетљивост од 76% и специфичност од 51% у дијагностици инфекције. Тачност је порасла са 50% (добijена само одложеном статичком скинтиграфијом) на 62% приликом трофазног извођења методе (48).

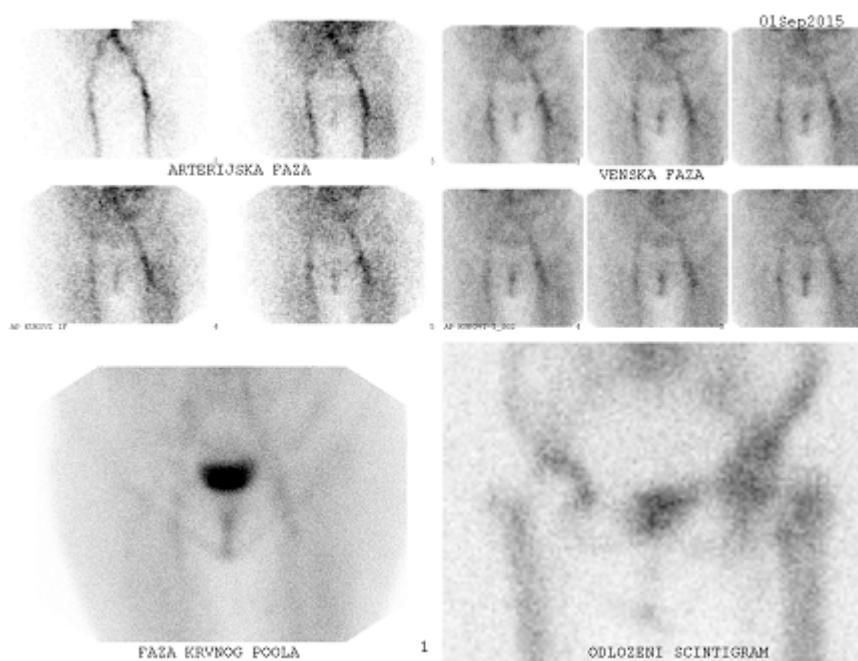
Већина аутора износи да је тачност скинтиграфије костију у евалуацији узрока болне протезе између 50% и 70% и да је то превише ниска вредност за клиничку употребу, осим ако се комбинује с неком другом радионуклидном методом веће специфичности (49).

Ипак, недавно објављена студија Цајонца и сарадника (50), којом је било обухваћено 320 протетских зглобова кука и колена, наводи да је тачност трофазне скинтиграфије костију чак 90%. Можда највећа предност самосталног извођења ове методе јесте њена висока негативна предиктивна вредност од 95%, што јој омогућава да као скрининг метода с великом вероватноћом искључи перипротетску инфекцију кука и колена (51). Ни у том случају не треба губити из вида да је негативна предиктивна вредност нижа у првих годину дана након артропластике и да се 2/3 инфекција јавља баш у том периоду (36).

У овом истраживању, резултати трофазне скинтиграфије костију у откривању перипротетске инфекције показали су осетљивост од 90% и специфичност од 69,7% и углавном су сагласни с резултатима до сада објављених студија, односно указују на њену високу осетљивост али недовољну специфичност (слика 7.1). Негативан налаз трофазне скинтиграфије костију по правилу искључује инфекцију (слика 7.2).



Слика 7.1. – Трофазна сцинтиграфија костију са ^{99m}Tc -MDP 65-годишње пацијенткиње с уграђеном (болном) протезом левој кука. У свим фазама снимања позитиван налаз (појачано везивање у регији великог трохантера, а дискретније дуж феморалног система). Дефинитиван налаз: асептично лабављење.



Слика 7.2. – Болна протеза десној кука. Трофазни сцинтиграм костију са ^{99m}Tc -MDP у свим фазама снимања нејативан. Дефинитиван налаз: лоша биомеханика зглоба збој слабости абдукторне мускулатуре – асептично.

7.7.3.2.2. Сцинтиграфија са обележеним ципрофлоксацином

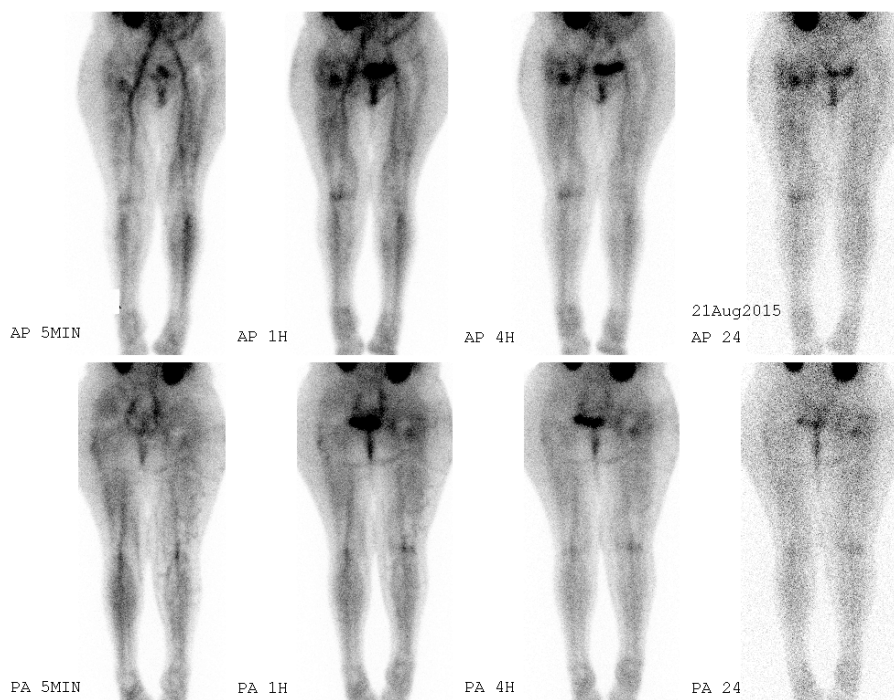
Први комерцијални препарат ^{99m}Tc -ципрофлоксацин под називом „Infecton“ произвела је Британска група још 1993. године (Одељење нуклеарне медицине у болници „St Bartholomew's Hospital“ у Лондону) у концентрацији од 2 mg (што је око 250 пута мања концентрација од терапеутске). Ципрофлоксацин обележен са ^{99m}Tc под на-

зивом „Sn-Cipro“ је радиофармак који је код нас направљен 2002. године у Институту за нуклеарне науке „Винча“ у истој концентрацији ципрофлоксацина од 2 mg по боцици (као „Infecton“), што је била доза намењена за снимање једног пацијента. Почетна испитивања су извођена на анималним моделима да би се касније тај препарат комерцијализовао, чиме је започела његова хумана употреба широм света.

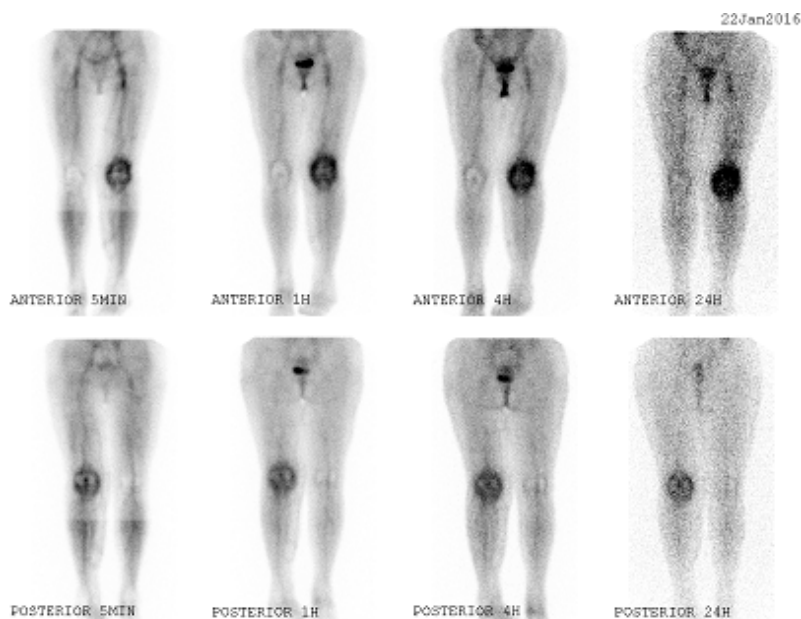
Можда је најуспешнији покушај обележавања антимикуробних лекова с циљем дијагностиковања инфекције било обележавање ципрофлоксацина. Ципрофлоксацин је бактерицидни антибиотик широког спектра из групе хинолона, који се специфично везује за ензиме гиразу и топоизомеразу IV живих бактерија, одговорних за одржавање бактеријске ДНК. Велику предност овог радиофармака представља његово невезивање у здравој кости и коштаном сржи. Оптимално време за снимање је након једног а посебно након четири часа од интравенске апликације радиофармака (85,86). Даља истраживања наводе да су снимања након пет минута (крвни пул) и посебно касно снимање након 24 часа веома битни (одвајање специфичног од неспецифичног везивања). Од великог значаја је динамика пораста или смањења интензитета везивања у различитим периодима снимања, у смислу раздвајања стерилне инфламације од бактеријске инфекције. Више објављених студија и мултицентричних испитивања указују на високу осетљивост (84–100%) и специфичност (> 90%) сцинтиграфије са ^{99m}Tc обележеним ципрофлоксацином за откривање коштаних инфекција (87, 89). Бритон и сарадници (88) су добили сензитивност од 83–84% и специфичност од 91–96% при откривању бактеријских жаришта, а у групи с коштаним инфекцијама сензитивност од 90% и специфичност од 92%. Јапар и сарадници (89) су добили сензитивност и специфичност за ортопедске инфекције од 85% и 92%, с тачношћу од 88% када је умерено или јако појачано везивање тумачено као позитиван налаз, али када је лако појачано везивање такође тумачено као позитиван налаз, специфичност је пала на 23%! Лако појачано везивање, тумачено као позитивно, представљало је неспецифично везивање активних макрофага као реакцију на страном телу. Холова и сарадници (90) су указали на лажно позитивне налазе код реуматоидног артритиса, псоријатичног артритиса и несраслих фрактура. Димаре и сарадници (91) су добили сензитивност од 84,2% и ниску специфичност од 54,5%, с тачношћу методе од 73,3% (лажно позитивни налази у случајевима неинфицираних протеза колена, псеудоартрозе са графт некрозом, реуматизма и постоперативне фиброзе лумбалне кичме). Дакле, већина објављених студија у том периоду углавном потврђује високу осетљивост те методе, док су у погледу њене специфичности постојала неслагања. Сцинтиграфија са ^{99m}Tc обележеним ципрофлоксацином је знатно унапређена увођењем семиквантитативне обраде слике (покушај објективизације патолош-

ког везивања), односно покушајем да се бројчано квантификује интензитет везивања и одреди гранична (*cutoff*) вредност изнад које би свако појачано везивање указивало на бактеријску инфекцију. Та гранична, емпиријски одређена вредност на довољно великом узорку испитаника, названа „индекс везивања“, утврђена је 2006. године и износила је 1,5. Вредности испод 1,5 код највећег броја испитаника указивале су на неинфективну инфламацију, док су веће вредности указивале на инфекцију (92,93).

У овој студији, у којој је евалуирана дијагностичка поузданост откривања перипротетске инфекције зглоба колена и кука, добијене су осетљивост од 93% и специфичност од чак 97%, с дијагностичком тачношћу од 95%. Овако високе вредности за осетљивост и специфичност методе у сагласности су с резултатима које су добили Бритон и сарадници још 1997. године. Велики број аутора износи нешто скромније вредности осетљивости и специфичности, мада код већине њих преовладава став да је метода високо осетљива и специфична посебно за ортопедске инфекције. Једноставна припрема радиофармака, прихватљива цена и релативно лако извођење методе чине је рутинском, посебно у земљама у развоју. Дијагностичка поузданост – готово на нивоу „златног стандарда“ у нуклеарномедицинској дијагностици (комбиновање скинтиграфије са обележеним леукоцитима са скинтиграфијом коштане сржи), додатни је аргумент за њену употребу. У овој студији, метода је показала високу поузданост како за инфекције протетског зглоба кука (слика 7.3) тако и за перипротетску инфекцију колена (слика 7.4).



Слика 7.3. – Шездесетдесетгодишња пацијенткиња с билатералном ариројласијом кукова. Инфекција десној и левој зглоба кука.



Слика 7.4. – Седамдесетогодишња пацијенткиња с билатералном артроласициком колена. Инфекција протетског зглоба левог колена.

7.7.3.2.3. Дијагностика перипротетске инфекције комбинавањем сцинтиграфија са ^{99m}Tc -MDP и са ^{99m}Tc -ципрофлоксацином

Сцинтиграфија костију с дифосфонатима је високо осетљива али недовољно специфична метода у откривању перипротетске инфекције и не разликује асептично лабављење од инфекције. Сцинтиграфија са ^{99m}Tc -ципрофлоксацином има прихватљиву осетљивост и високу специфичност у откривању перипротетске инфекције, али је самостално примењена практично некорисна у случају асептичног лабављења. Комбинација методе високе осетљивости (сцинтиграфија костију) с методом високе специфичности за инфекцију требало би да омогући тачнију дијагностику перипротетске инфекције и тиме омогући њено разликовање од асептичног лабављења имплантата протетског зглоба.

У даљем тексту биће наведени слични покушаји дијагностиковања перипротетске инфекције комбинацијом две нуклеарномедицинске методе.

Комбиновање сцинтиграфије костију и сцинтиграфије са ^{67}Ga . Један од првих радиофармака уведених за детекцију инфекције јесте галијум-цитрат (^{67}Ga -citrate). Галијум повећава специфичност у откривању инфекције, али је тачност методе испод 70%. Пошто се везује и у многим туморима, преломима, хетеротопним осификацијама, па чак и у грануломатозним формацијама као реакција на протетски цемент, дијагностика инфекције коришћењем овог радиофармака често је несигурна (52). Раштон и сарадници (54) су објавили да су свих 13 испитиваних пацијената с доказаном перипротетском инфекцијом зглоба кука имали позитиван налаз сцинтиграфије с галијумом, а

да су сви пацијенти са асептичним лабављењем протезе имали нормалан налаз – дакле, тачност од 100%. Међутим, након тога Алибади и сарадници (42) су објавили да је сцинтиграфија с галијумом била само 37% осетљива иако 100% специфична у дијагностици перипротетске инфекције зглоба кука. Галијум се акумулира и у септичној и у асептичној инфламацији. Исто тако се накопља у коштаној сржи у зонама повећане коштане минералне преградње без постојања инфекције.

Да би се унапредила тачност откривања инфекције протетског зглоба, покушано је да се сцинтиграфија костију и сцинтиграфија с галијумом интерпретирају заједно према утврђеним критеријумима (55). Налаз је позитиван за остеомијелитис ако постоји просторна неподударност зона појачаног везивања код обе методе, или ако постоји просторна подударност уз јасну неподударност интензитета везивања, тј. ако је везивање галијума знатно интензивније. У свим другим варијантама налаз је еквивокалан. Када је везивање галијума нормално, налаз инфекције је негативан. Налаз је негативан и ако постоји просторна подударност појачаног везивања, али је везивање галијума јасно слабије него на сцинтиграму костију. На основу установљене чињенице да постоји велики број еквивокалних налаза, заједничка интерпретација налаза сцинтиграфије костију и сцинтиграфије с галијумом није битно унапредила тачност у односу на тачност сваке наведене методе појединачно. Новије студије указују на то да комбиновање сцинтиграфије костију и сцинтиграфије с галијумом има сензитивност од 75%, специфичност од 59% и тачност од 66% (48). Тачност добијена комбиновањем наведених метода, на основу објављених студија, креће се у распону од 65% до 80%, што представља скромно увећање у односу на тачност сваке методе појединачно и није довољна.

Комбиновање сцинтиграфије са обележеним леукоцитима и сцинтиграфије костију. Сцинтиграфија са обележеним леукоцитима требало би да буде погодна метода за дијагностиковање перипротетске инфекције јер се леукоцити обично не акумулирају на местима повећане коштане преградње када инфекција не постоји (кључна разлика између асептичне инфламације и инфламације у току инфекције је присуство неутрофила) (56). Везивање обележених леукоцита зависи од постојања хемотаксе, броја и врсте обележених леукоцита и најважнијих ћелијских компоненти индуковане инфламације. На основу изнетог и имајући у виду да су управо неутрофили предоминантно обележени и скоро увек присутни у инфицираном перипротетском ткиву, леукосцинтиграфија има све услове да буде „златни стандард“ за визуализацију инфекције зглоба. Осим тога, бар у теорији, леукосцинтиграфија би требало да буде посебно погодна за разликовање инфламације перипротетске инфекције од инфламације асептичног лабављења протезе, које углавном карактерише одсутност неутрофила.

Ипак, објављене студије су дале различите и често потпуно контрадикторне степене осетљивости и специфичности. Разлози тих неподударности су смањена осетљивост код хроничних инфекција, детекција неспецифичне инфламације, различита дистрибуција активне коштане сржи код пацијената и локализована експанзија активне сржи, настале због присуства имплантата. Већина студија наводи високу осетљивост налаза самостално изведене леукосцинтиграфије (око 90%), ниску специфичност (око 50%) и тачност која се најчешће креће око 65% (107).

У ранијим студијама у којима је разматрано комбиновање леукосцинтиграфије са сцинтиграфијом костију наводе се супериорнији резултати од оних добијених само сцинтиграфијом са обележеним леукоцитима. Дијагностички критеријум за позитиван налаз били су просторна неподударност као и неподударност интензитета везивања зона добијених сцинтиграфијом костију и леукосцинтиграфијом (62,63). Новије студије већином износе да резултати комбиноване сцинтиграфије са обележеним леукоцитима и сцинтиграфије костију дају дискретно већу тачност (око 70%) од оне са обележеним леукоцитима (64%) (табела 2.1) (48).

Комбиновање сцинтиграфије са обележеним леукоцитима и сцинтиграфије коштане сржи. Један од важнијих проблема у интерпретацији налаза леукосцинтиграфије јесте дистрибуција активне коштане сржи код одраслих. Нормална активна коштане срж се налази у аксијалном скелету и проксималним деловима хумеруса и фемура. Неке системске болести – на пример, болест српастих ћелија (*sickle-cell disease* – SCD), малигнитет и неке друге болести, доводе до генерализоване експанзије (ширења) коштане сржи. Локално ширење активне коштане сржи може да буде узроковано локалним узрочником, фрактуром или присуством имплантата.

Дијагностичка способност леукосцинтиграфије показује значајније побољшање тек у комбинацији са сцинтиграфијом коштане сржи (*Bone Marrow Scintigraphy* – BMS). Најчешће извођена леукосцинтиграфија (LS) са ^{111}In -оксином, у комбинацији са сцинтиграфијом коштане сржи (BMS) коришћењем обележених колоида са $^{99\text{m}}\text{Tc}$, омогућила је увећање и осетљивости и специфичности у откривању перипротетске инфекције. Ова комбинација, према мишљењу већине аутора, повећава тачност на 86%, а у неким ситуацијама чак и до 98% (57). Принцип комбиноване дијагностике леукосцинтиграфије и сцинтиграфије коштане сржи полази од чињенице да се оба радиофармака акумулирају у ретикулоендотелијалном систему коштане сржи. Док је код здравих индивидуа дистрибуција сржи слична, код оних које имају инфекцију то није случај. Инфекција стимулише везивање обележених леукоцита и супримује везивање сумпорног колоида. То значи да постоји просторна неподударност везивања обележених леукоцита и сумпорног колоида

када је у питању перипротетска инфекција (38). Таквом комбинацијом је омогућена компарација нормалне дистрибуције коштане сржи са оном добијеном сцинтиграфијом са обележеним леукоцитима. Зоне које су показале повишено везивање на леукосцинтиграфији у одсуству везивања на сцинтиграфији коштане сржи могу се тумачити као позитивне за постојање инфекције. Према данашњим сазнањима, ова дуална изотопска метода преузима статус „златног стандарда“ у детекцији перипротетских инфекција међу радионуклидним методама. Годинама је ова комбинација извођена употребом искључиво ^{111}In -оксина. Међутим, недавна истраживања указују на то да се подједнако добри резултати постижу и ако се за леукосцинтиграфију користи $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -НМРАО (67).

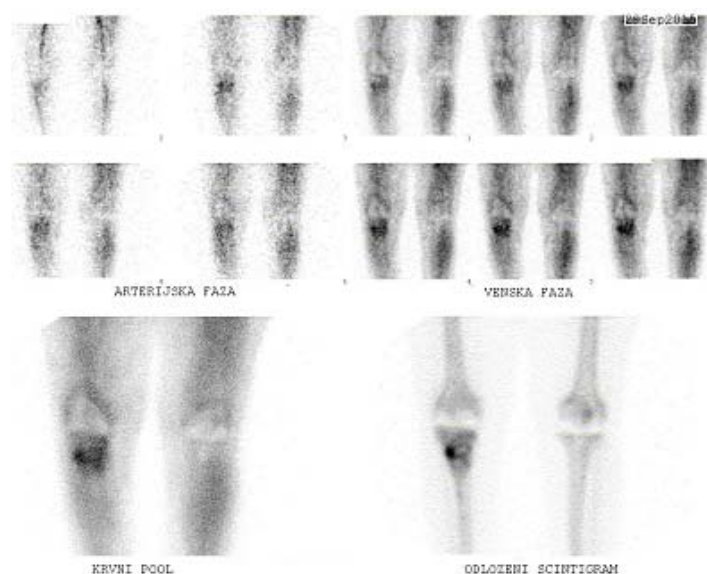
До сада није објављена релевантна студија у којој би се поредили резултати сцинтиграфије костију с дифосфонатима и са $^{99\text{m}}\text{Tc}$ обележеним ципрофлоксацином, тј. проценило да ли се комбинованом интерпретацијом налаза обе методе добијају већа специфичност и тачност у откривања перипротетске инфекције зглоба кука и колена.

Дијагностички критеријум за позитиван налаз били су просторна подударност патолошког везивања радиофармака обе методе уз неопходан услов да на сцинтиграму са обележеним ципрофлоксацином индекс везивања не буде нижи од 1,41. Налаз добијен комбинацијом ових метода формира се на основу подударности опште оцене (позитиван или негативан) сваке методе појединачно и применом степеновања оцена негативног и позитивног налаза (1, 2, 3, 4). Ако је налаз обе методе позитиван/негативан, збирни налаз је јасно позитиван/негативан. Ако је сцинтиграм костију био позитиван а сцинтиграм са $^{99\text{m}}\text{Tc}$ обележеним ципрофлоксацином негативан, збирни налаз је оцењиван као негативан за однос степенованих оцена 4/1 и 3/1, односно као позитиван за однос оцена 4/2 и 3/2. Ако је сцинтиграм костију био негативан, ипак је рађена сцинтиграфија са $^{99\text{m}}\text{Tc}$ обележеним ципрофлоксацином, а ако је био позитиван, збирни налаз се формирао на основу подударности степенованих оцена позитивности или негативноности: 1/3 – негативан, 2/4 – позитиван, 1/4 – позитиван и 2/3 као позитиван.

Подударање збирног налаза добијеног комбиновањем сцинтиграфија са $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP и са $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ципрофлоксацином с налазом инфекције добијеним на основу „златног стандарда“ указује на скоро идеалну подударност збирног сцинтиграфског налаза када су у питању не само негативни већ и позитивни налази инфекције, што се јасно види на графикону 6.7. и у табели 6.10. И у случају гранично негативних и гранично позитивних резултата регистрована су само минимална одступања. Статистички разматрана повезаност збирног сцинтиграфског налаза с потврдом инфекције на основу „златног стандарда“ показала се као високо значајна ($p < 0,001$). Као што се у хипотези и претпоставило, комбиновани налаз је у односу на налазе самосталне сцинтиграфије костију и самосталне сцин-

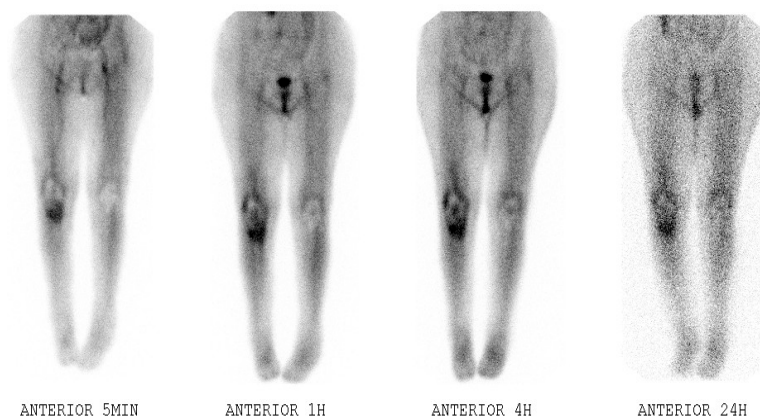
тиграфије са обележеним ципрофлоксацином имао највишу осетљивост од 96,5% и нешто нижу специфичност од ципрофлоксацина – 94%, из чега је произашла највећа дијагностичка тачност од 97%. Када су у питању позитивна и негативна предиктивна вредност (ППВ и НПВ), највише су биле код комбинованог налаза – 96,5% и 97%. Добијени су само један лажно позитиван и један лажно негативан налаз у датој групи испитаника.

Просторна подударност патолошког везивања, уочена на сцинтиграму костију са ^{99m}Tc -MDP (слика 7.5) и на сцинтиграму са ^{99m}Tc -ципрофлоксацином (слика 7.6), јасно указује на перипротетску инфекцију десног колена.



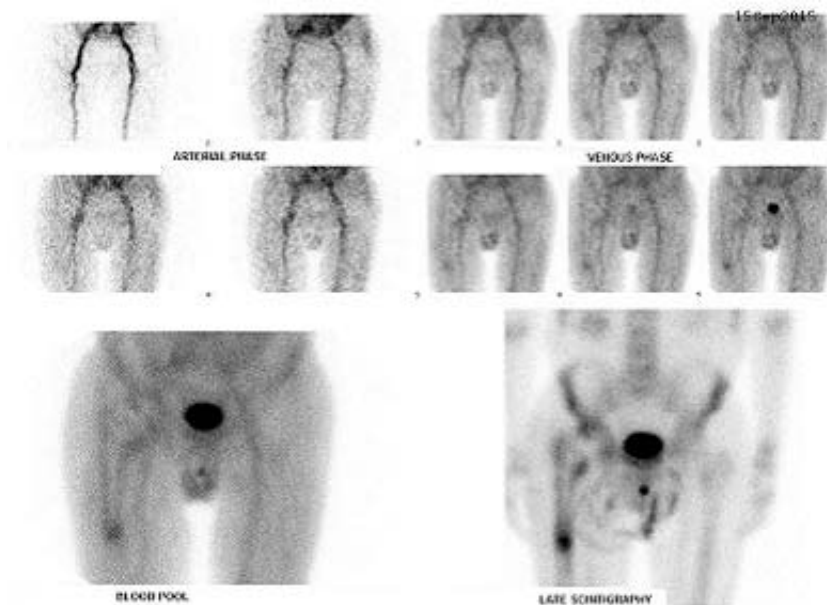
Слика 7.5. – Сцинтиграфија костију са ^{99m}Tc -MDP седамдесетичетворогодишње пацијенткиње са обострано уграђеним протезама колена. У реији десног проксималног зглоба колена уочава се јасно појачано акумулирање радиофармака у проксималном делу десне тибие у свим фазама снимања. Налаз указује на инфекцију проксималног зглоба десног колена.

02Oct2015

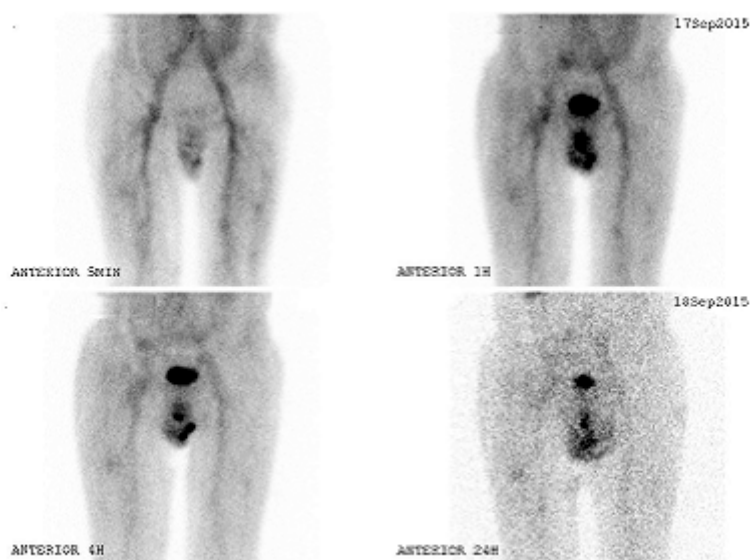


Слика 7.6. – Сцинтиграфија са ^{99m}Tc -ципрофлоксацином три дана касније код исте пацијенткиње јасно показује појачано акумулирање радиофармака у истој реији – у проксималном делу десне тибие. У свим фазама снимања индекс везивања је значајно изнад граничне вредности (cutoff) од 1,5. Коначна микробиолошка потврда инфекције.

У случају позитивног налаза трофазне сцинтиграфије костију са ^{99m}Tc -MDP (слика 7.7) а негативног налаза сцинтиграфије са ^{99m}Tc -ципрофлоксацином (слика 7.8), дефинитиван налаз је указивао на асептично лабављење протезе.

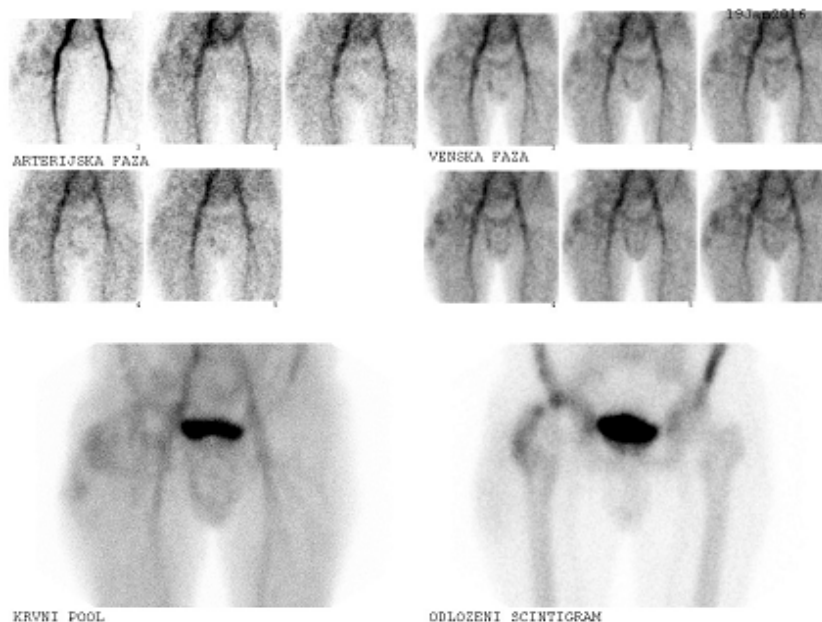


Слика 7.7. – Позитивна трофазна сцинтиграфија костију са ^{99m}Tc -MDP при болној произи десној кука

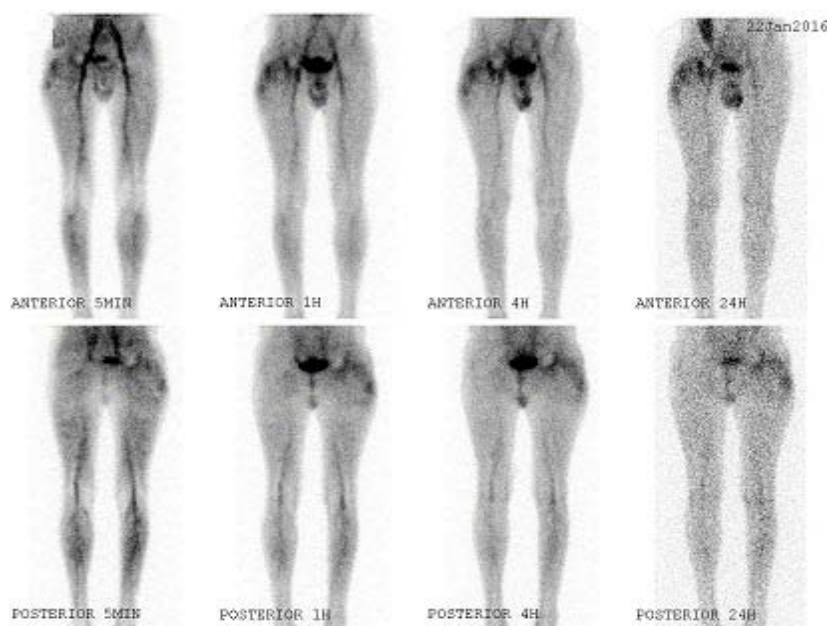


Слика 7.8. – На сцинтиграфији са ^{99m}Tc -ципрофлоксацином не уочава се јасно појачано везивање радиофармака у регији десној проиетској зглоба кука. Ипак, израчунаи индекс везивања показује вредности значајно испод граничне вредности (cutoff) од 1,5. На основу налаза обе сцинтиграфије, иј. њихове нејодударности, крајњи налаз је био асептична нестабилност проиетезе.

Случај негативног налаза скинтиграфије костију у смислу перипротетске инфекције, а за који је „златним стандардом“ потврђена инфекција, дат је на слици 7.9. Налаз скинтиграфије са ^{99m}Tc -ципрофлоксацином је био тачно позитиван (слика 7.10).



Слика 7.9. – Скинтинграфија костију са ^{99m}Tc -MDP шездесетдвогодишњеј пацијентки. Патолошко везивање радиофармака у свим фазама, али налаз примарно више иде у прилој хејеројојној осификацији. Иако диференцијално није искључена инфекција, ипак је захтевана скинтинграфија са обележеним ципрофлоксацином.



Слика 7.10. – На скинтинграму са ^{99m}Tc -ципрофлоксацином јасно се уочава јојачано везивање радиофармака у рејци десној пројетиској зглоба кука, уз назирање синусној иракције. Инфекција је јојврђена „златним стандардом“.

Овим истраживањем су потврђене већа поузданост комбинованог налаза сцинтиграфије костију и са обележеним ципрофлоксацином у откривању перипротетске инфекције зглоба кука или колена, али и претпоставка да се наведеном комбинацијом сцинтиграфских метода може раздвојити асептично лабављење од перипротетске инфекције. Сцинтиграфија костију треба да претходи сцинтиграфији са обележеним ципрофлоксацином.

8. ЗАКЉУЧЦИ

Резимирајући резултате студије, могу се донети следећи закључци:

1. Сцинтиграфија костију је осетљива у дијагностици перипротетске инфекције, али због своје неприхватљиве специфичности није метода која би самостално могла да се користи за откривање инфекције.
2. Када је у питању перипротетска инфекција, трофазна сцинтиграфија костију може да се користи као дијагностичка метода прве линије само за њено искључење.
3. Сцинтиграфија са обележеним ципрофлоксацином, уз одређивање индекса везивања, представља високо сензитивну и високо специфичну нуклеарномедицинску методу за откривање перипротетске инфекције.
4. Одређивање индекса везивања у оквиру сцинтиграфије са обележеним ципрофлоксацином неопходно је за поуздано разликовање инфекције од неспецифичног везивања.
5. Комбинована примена сцинтиграфије костију са ^{99m}Tc -MDP и са ^{99m}Tc -ципрофлоксацином има већу дијагностичку тачност у откривању перипротетске инфекције зглоба од појединачне примене ових метода.
6. Комбинована примена сцинтиграфије костију са ^{99m}Tc -MDP и са ^{99m}Tc -ципрофлоксацином успешно разликује асептично лабављење од перипротетске инфекције зглоба.
7. Осетљивост, специфичност и тачност комбиноване примене сцинтиграфије костију са ^{99m}Tc -MDP и са ^{99m}Tc -ципрофлоксацином у откривању перипротетске инфекције компарабилне су са свим савременим, тренутно коришћеним нуклеарномедицинским методама у свету.

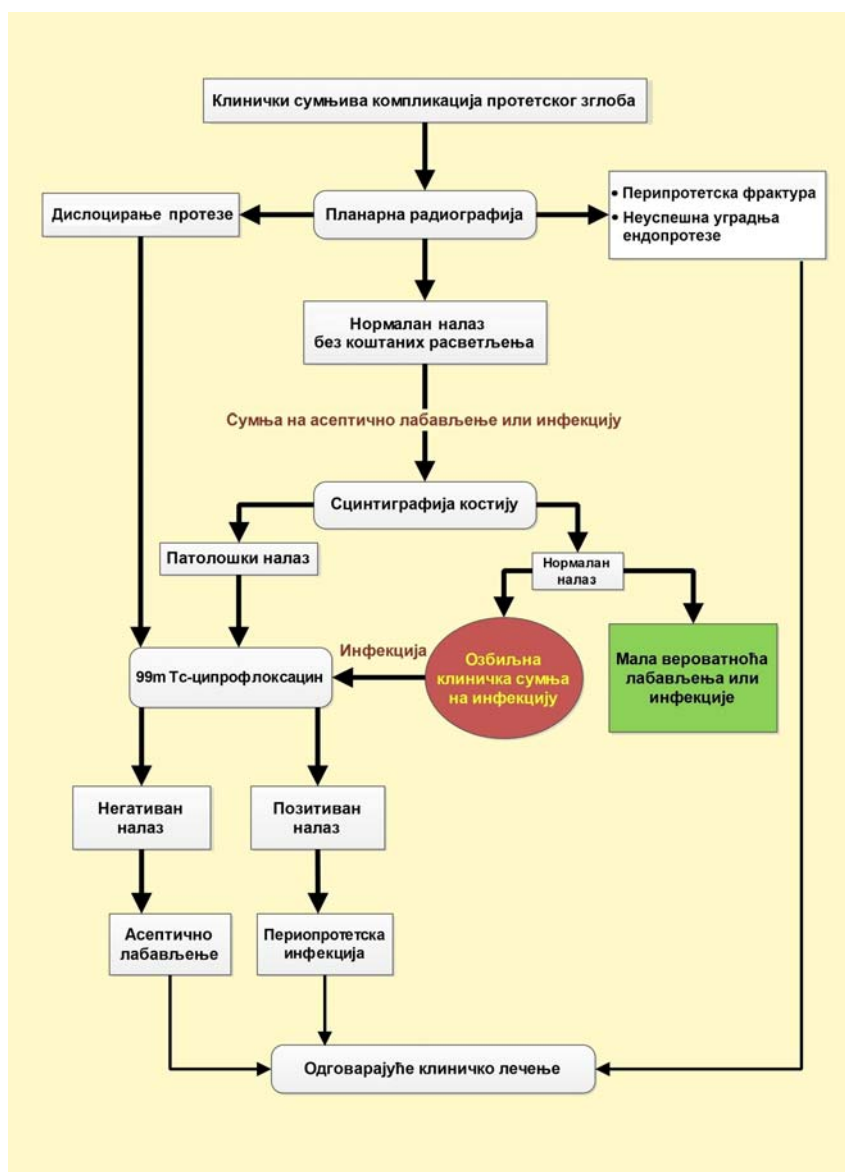
9. ЗНАЧАЈ ИСТРАЖИВАЊА

Артропластика кука и колена се свакако сврстава међу најчешће извођене операције широм света, а број изведених артропластика је у значајном порасту. Иако је реч о веома успешној процедури, ризик од компликација као и код већине хируршких захвата постоји. Артропластика их има у мање од 10% случајева. Најчешће су у питању асептична лабављења. Инфекција као најозбиљнија компликација јавља се много ређе (до 2% случајева), али је њено поуздано дијагностиковање и лечење изразито тешко. Инфекција узрокује значајне психолошке, физиолошке и финансијске потешкоће пацијенту и његовој породици.

Ниједна самостално примењена дијагностичка метода није довољно поуздана у откривању инфекције, а успешно и ефикасно лечење зависи од правовремене и тачне дијагностике. Клиничка слика перипротетске инфекције може знатно да варира, због чега се мора спровести детаљно медицинско испитивање пацијента и потенцијалних ризика. Сваки бол у протетском зглобу, праћен повишеном телесном температуром и повишеним вредностима CRP-а и/или седиментације, мора се озбиљно испитати. Лечење асептичног лабављења протезе зглоба суштински се разликује од лечења перипротетске инфекције, тако да је тачна дијагностика неопходна.

Најчешћи клинички симптом перипротетске инфекције је бол, посебно појачан при покрету. Могу се јавити и локална топлина, осетљивост, дренажа из ране или ефузије. У случају ране инфекције, типични су локални и системски знаци и симптоми, а обично је изазвана вирулентним микроорганизмима као што је стафилококус ауреус. Касне, хроничне инфекције карактеришу суптилнији знаци и симптоми као што је перзистентан бол, који понекад не указују на инфекцију већ више на лабављење протезе. Стандардна (планарна) радиографија је широко доступна и по правилу се примењује као једна од почетних дијагностичких процедура. Планарна радиографија није ни сензитивна ни специфична за откривање перипротетске инфекције. СТ и MRI, због артефаката изазваних металним имплантатима, немају посебну вредност у дијагностици перипротетске инфекције.

Радионуклидно снимање нема ограничења када су у питању метални имплантати, због чега представља модалитет избора за откривање перипротетске инфекције. Примарна улога нуклеарне медицине код болног протетског зглоба јесте да омогући разликовање асептичне нестабилности од перипротетске инфекције. Сцинтиграфија костију је скоро увек позитивна (изнад 95%) када је у питању инфекција перипротетског ткива (висока осетљивост), али је позитивна и код већег броја стања која нису праћена инфекцијом. Сцинтиграфија са ^{99m}Tc обележеним ципрофлоксацином је нуклеарномедицинска метода с високом специфичношћу за перипротетску инфекцију. На основу спроведеног истраживања, у коме је процењивана вредност сцинтиграфије костију са ^{99m}Tc -MDP и са ^{99m}Tc -ципрофлоксацином, предложен је дијагностички алгоритам приказан на слици 9.1.



Слика 9.1. – Дијагностички алгоритам спроведеног истраживања

ЛИТЕРАТУРА

1. 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 America. *Clin Infect Dis*. 2013 Jan; 56(1):1–10.
2. Trinkaus E. Pathology and the posture of the La Chapelle-aux-Saints Neanderthal. *Am J Phys Anthropol*. 1985 May; 67(1):19–41.
3. MacLennan WJ. History of arthritis and bone rarefaction: Evidence from paleopathology onwards. *Scot Med J*. 1999 Feb; 44(1):18–20.
4. Gomez PF, Morcuende JA. Early attempts at hip arthroplasty: 1700s to 1950s. *Iowa Orthop J*. 2005; 25:25–29.
5. Anon. Anthony White (obituary). *Lancet*. 1849; 1:324.
6. Smith-Petersen M. Evolution of mould arthroplasty of the hip joint. *J Bone Joint Surg Br*. 1948 Feb; 30(1):59–75.
7. Kovac S, Pisot V, Trebse R, Rotter A. Fifty-one years survival of a Judet polymethylmethacrylate hip prosthesis. *J Arthroplasty*. 2004 Aug; 19(5):664–7.
8. Walldius B. Arthroplasty of the knee joint using an endoprosthesis. *Acta Orthop Scand Suppl*. 1957; 24:1–112.
9. Gunston FH. Polycentric knee arthroplasty. Prosthetic simulation of normal knee movements. *J Bone Joint Surg Br*. 1971 May; 53(2):272–7.
10. Insall J, Scott WN, Ranawat CS. The total condylar knee prosthesis. A report of two hundred and twenty cases. *J Bone Joint Surg Am*. 1979 Apr; 61(2):173–180.
11. Cobo J, del Pozo JL. Prosthetic joint infection: Diagnosis and management. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011 Sep; 9(9):787–802.
12. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am*. 2007 Apr; 89(4):780–5.

13. Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Harmsen WS, et al. Risk factors for prosthetic joint infection, case-control study. *Clin Infect Dis*. 1988 Nov; 27(5):1247–54.
14. Bongartz T, Halligan CS, Osmon DR, Reinalda MS, Bamlet WR, Crowson CS, et al. Incidence and risk factors of prosthetic joint infection after total hip or knee replacement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 Dec 15; 59(12):1713–20.
15. Asensio A, Ramos A, Múñez E, Vilanova JL, Torrijos P, García FJ. Preoperative low molecular weight heparin as venous thromboembolism prophylaxis in patients at risk for prosthetic infection after knee arthroplasty. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005 Dec; 26(12):903–9.
16. Fisman DN, Reilly DT, Karchmer AW, Goldie SJ. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of 2 management strategies for infected total hip arthroplasty in the elderly. *Clin Infect Dis*. 2001 Feb 1; 32(3):419–30.
17. 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. *Clin Orthop Relat Res*. 2011 Nov; 469(11):2992–4.
18. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med*. 2004 Oct 14; 351:1645–54.
19. Lentino JR. Prosthetic joint infections: Bane of orthopedists, challenge for infectious disease specialists. *Clin Infect Dis*. 2003 May 1; 36(9):1157–61.
20. 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 Oct 15; 117(8):556–62.
21. Berbari EF, Marculescu C, Sia I, Lahr BD, Hanssen AD, Steckelberg JM, et al. Culture-negative prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis*. 2007 Nov 1; 45(9):1113–9.
22. Gallo J, Kolár M, Novotný R, Riháková P, Tichá V. Pathogenesis of prosthesis-related infection. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2003 Nov; 147(1):27–35.
23. Marshall KC, Stout R, Mitchell R. Mechanism of the initial events in the sorption of marine bacteria to surfaces. *J Gen Microbiol*. 1971; 68:337–48.
24. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: Survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev*. 2002 Apr; 15(2):167–93.
25. Darouiche RO. Device-associated infections: A macroproblem that starts with microadherence. *Clin Infect Dis*. 2001 Nov 1; 33(9):1567–72.
26. Del Pozo JL, Patel R. The challenge of treating biofilm-associated bacterial infections. *Clin Pharmacol Ther*. 2007 Aug; 82(2):204–9.

27. Ceri H, Olson ME, Stremick C et al. The Calgary biofilm device: New technology for rapid determination of antibiotic susceptibilities of bacterial biofilms. *J Clin Microbiol.* 1999 Jun; 37(6):1771–6.
28. Isiklar ZU, Darouiche RO, Landon GC, Beck T. Efficacy of antibiotics alone for orthopaedic device related infections. *Clin Orthop Relat Res.* 1996 Nov; (332):184–9.
29. Tsukayama DT, Goldberg VM, Kyle R. Diagnosis and management of infection after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2003; 85–A Suppl 1:S75–80.
30. Della Valle C, 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 Dec; 18(12):760–70.
31. Larsen LH, Lange J, Xu Y, Schønheyder HC. Optimizing culture methods for diagnosis of prosthetic joint infections: A summary of modifications and improvements reported since 1995. *J Med Microbiol.* 2012 Mar; 61(Pt 3):309–16.
32. 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 Dec 21; 93(24):2242–8.
33. 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 Sept; 27(8 Suppl):8–11.
34. Parvizi J, McKenzie JC, Cashman JP. Diagnosis of periprosthetic joint infection using synovial C-reactive protein. *J Arthroplasty.* 2012 Sep; 27(8 Suppl):12–6.
35. Deirmengian C, Hallab N, Tarabishy A, Della Valle C, Jacobs JJ, Lonner J, et al. Synovial fluid biomarkers for periprosthetic infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2010 Aug; 468(8):2017–23.
36. Tigges S, Stiles RG, Roberson JR. Complications of hip arthroplasty causing periprosthetic radiolucency on plain radiographs. *Am J Roentgenol.* 1994 Jun; 162(6):1387–91.
37. Love C, Marwin SE, Palestro CJ. Nuclear medicine and the infected joint replacement. *Semin Nucl Med.* 2009 Jan; 39(1):66–78.
38. Love C, Tomas MB, Marwin SE, Pugliese PV, Palestro CJ. Role of nuclear medicine in diagnosis of the infected joint replacement. *Radiographics.* 2001 Sep; 21(5):1229–38.
39. Gelman MI, Coleman RE, Stevens PM, Davey BW. Radiography, radionuclide imaging, and arthrography in the evaluation of total hip and knee replacement. *Radiology.* 1978 Sep; 128(3):677–82.
40. Williamson BR, McLaughlin RE, Wang GW, Miller CW, Teates CD, Bray ST. Radionuclide bone imaging as a means of differentiating loosening and infection in patients with a painful total hip prosthesis. *Radiology.* 1979 Dec; 133(3 Pt 1):723–5.

41. Williams F, McCall IW, Park WM, O'Connor BT, Morris V. Gallium-67 scanning in the painful total hip replacement. *Clin Radiol*. 1981 Jul; 32(4):431–9.
42. Aliabadi P, Tumeh SS, Weissman BN, McNeil BJ. Cemented total hip prosthesis: Radiographic and scintigraphic evaluation. *Radiology*. 1989 Oct; 173(1):203–6.
43. Utz JA, Lull RJ, Galvin EG. Asymptomatic total hip prosthesis: Natural history determined using Tc-99m MDP bone scans. *Radiology*. 1986 Nov; 161(2):509–12.
44. Ashbrooke AB, Calvert PT. Bone scan appearances after uncemented hip replacement. *J R Soc Med*. 1990 Dec; 83(12):768–9.
45. Rosenthal L, Lepanto L, Raymond F. Radiophosphate uptake in asymptomatic knee arthroplasty. *J Nucl Med*. 1987 Oct; 28(10):1546–9.
46. Hofmann AA, Wyatt RWB, Daniels AU, Armstrong L, Alazraki N, Taylor A Jr. Bone scans after total knee arthroplasty in asymptomatic patients: Cemented versus cementless. *Clin Orthop Relat Res*. 1990 Feb; (251):183–8.
47. Palestro CJ, Swyer AJ, Kim CK, Goldsmith SJ. Infected knee prostheses: Diagnosis with In-111 leukocyte, Tc-99m sulfur colloid, and Tc-99m MDP imaging. *Radiology*. 1991 Jun; 179(3):645–8.
48. Love C, Tronco G, Yu A, Marwin S, Nichols K, Palestro C. Diagnosing lower extremity (LE) prosthetic joint infection: Bone, gallium & labeled leukocyte imaging. *J Nucl Med*. 2008 May 1; 49(Suppl 1):133P.
49. Love C, Marwin SE, Palestro CJ. Nuclear medicine and the infected joint replacement. *Semin Nucl Med*. 2009 Jan; 39(1):66–78.
50. 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 May 16; 9:20.
51. Smith SL, Wastie ML, Forster I. Radionuclide bone scintigraphy in the detection of significant complications after total knee joint replacement. *Clin Radiol*. 2001 Mar; 56(3):221–4.
52. Truluck CA. Nuclear medicine technology: Inflammation and infection imaging. *J Radiol Nurs*. 2007 Sept; 26(3):77–85.
53. Reing CM, Richin PF, Kenmore PI. Differential bone-scanning in the evaluation of a painful total joint replacement. *J Bone Joint Surg Am*. 1979 Sep; 61(6A):933–6.
54. Rushton N, Coakley AJ, Tudor J, Wraight EP. The value of technetium and gallium scanning in assessing pain after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 1982; 64(3):313–8.

55. Palestro CJ. The current role of gallium imaging in infection. *Semin Nucl Med.* 1994 Apr; 24(2):128–41.
56. Palestro CJ, Love C, Bhargava KK. Labeled leukocyte imaging: Current status and future directions. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2009 Feb; 53(1):105–23.
57. Palestro CJ, Love C, Tronco GG, Tomas MB, Rini JN. Combined labeled leukocyte and technetium 99m sulfur colloid bone marrow imaging for diagnosing musculoskeletal infection. *Radiographics.* 2006 May-Jun; 26(3):859–70.
58. Palestro CJ. Nuclear medicine and the failed joint replacement: Past, present, and future. *World J Radiol.* 2014; 6(7):446–58.
59. Pring DJ, Henderson RG, Keshavarzian A, Rivett AG, Krausz T, Coombs, RR, et al. Indium-granulocyte scanning in the painful prosthetic joint. *Am J Roentgenol.* 1986 Jul; 146(1):167–72.
60. Magnuson JE, Brown ML, Hauser MF, Berquist TH, Fitzgerald RH, Klee GG. In-111 labeled leukocyte scintigraphy in suspected orthopedic prosthesis infection: Comparison with other imaging modalities. *Radiology.* 1988 Jul; 168(1):235–9.
61. McKillop JH, McKay I, Cuthbert GF, Fogelman I, Gray HW, Sturrock RD. Scintigraphic evaluation of the painful prosthetic joint: A comparison of gallium-67 citrate and indium-111 labelled leukocyte imaging. *Clin Radiol.* 1984 May; 35(3):239–41.
62. Wukich DK, Abreu SH, Callaghan JJ, Van Nostrand D, Savory CG, Eggli DF et al. Diagnosis of infection by preoperative scintigraphy with indium-labeled white blood cells. *J Bone Joint Surg Am.* 1987 Dec; 69(9):1353–60.
63. Johnson JA, Christie MJ, Sandler MP, Parks PF, Homra L, Kaye JJ. Detection of occult infection following total joint arthroplasty using sequential technetium-99m HDP bone scintigraphy and indium-111 WBC imaging. *J Nucl Med.* 1988 Aug; 29(8):1347–53.
64. Palestro CJ, Kim CK, Swyer AJ, Capozzi JD, Solomon RW, Goldsmith SJ. Total hip arthroplasty: Periprosthetic indium-111-labeled leukocyte activity and complementary technetium-99m-sulfur colloid imaging in suspected infection. *J Nucl Med.* 1990 Dec; 31(12):1950–5.
65. Palestro CJ, Torres MA. Radionuclide imaging in orthopedic infections. *Semin Nucl Med.* 1997 Oct; 27(4):334–45.
66. Teller RE, Christie MJ, Martin W, Nance EP, Haas DW. Sequential indium-labeled leukocyte and bone scans to diagnose prosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2000 Apr; (373):241–7.
67. Fuster D, Duch J, Soriano A, Garcia S, Setoain X, Bori G, et al. [Potential use of bone marrow scintigraphy in suspected prosthetic hip infection evaluated with 99^mTc-HMPAO-leukocytes]. *Rev Esp Med Nucl.* 2008 Nov–Dec; 27(6):430–5. Spanish.

68. Larikka MJ, Ahonen AK, Junila JA, Niemelä O, Hämäläinen MM, Syrjälä HP. Extended combined ^{99m}Tc -white blood cell and bone imaging improves the diagnostic accuracy in the detection of hip replacement infections. *Eur J Nucl Med*. 2001 Mar; 28(3):288–93.
69. Larikka MJ, Ahonen AK, Junila JA, Niemelä O, Hämäläinen MM, Syrjälä HP. Improved method for detecting knee replacement infections based on extended combined ^{99m}Tc -white blood cell/bone imaging. *Nucl Med Commun*. 2001 Oct; 22(10):1145–50.
70. Dutton JA, Bird NJ, Skehan SJ, Peters AM. Evaluation of a 3-hour indium-111 leukocyte image as a surrogate for a technetium-99m nanocolloid marrow scan in the diagnosis of orthopedic infection. *Clin Nucl Med*. 2004 Aug; 29(8):469–74.
71. Meller J, Liersch T, Oezerden MM, Sahlmann CO, Meller B. Targeting NCA-95 and other granulocyte antigens and receptors with radiolabeled monoclonal antibodies (Mabs). *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Dec; 54(6):582–98.
72. Gratz S, Höffken H, Kaiser JW, Behr TM, Strosche H, Reize P. [Nuclear medical imaging in case of painful knee arthroplasty]. *Radiologe*. 2009 Jan; 49(1):59–67. German.
73. Iyengar KP, Ramesh CN, Vinjamuri S. Functional imaging in orthopaedic infections – Update on immunoscintigraphy. *Curr Orthop*. 2006 Feb; 20(1):47–51.
74. Love C, Tomas MB, Tronco GG, Palestro CJ. FDG PET of infection and inflammation. *Radiographics*. 2005 Sep–Oct; 25(5):1357–68.
75. Zhuang H, Duarte PS, Pourdehnad M, Maes A, Van Acker F, Shnier D, et al. The promising role of ^{18}F -FDG PET in detecting infected lower limb prosthesis implants. *J Nucl Med*. 2001 Jan; 42(1):44–8.
76. Chacko TK, Zhuang H, Stevenson K, Moussavian B, Alavi A. The importance of the location of fluorodeoxyglucose uptake in periprosthetic infection in painful hip prostheses. *Nucl Med Commun*. 2002 Sep; 23(9):851–5.
77. Reinartz P, Mumme T, Hermanns B, Cremerius U, Wirtz DC, Schaefer WM, et al. Radionuclide imaging of the painful hip arthroplasty: Positron-emission tomography versus triple-phase bone scanning. *J Bone Joint Surg Br*. 2005 Apr; 87(4):465–70.
78. Manthey N, Reinhard P, Moog F, Knesewitsch P, Hahn K, Tatsch K. The use of [^{18}F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography to differentiate between synovitis, loosening and infection of hip and knee prostheses. *Nucl Med Commun*. 2002 Jul; 23(7):645–53.
79. García-Barrecheguren E, Rodríguez Fraile M, Toledo Santana G, Valentí Nín JR, Richter Echevarria JA. [FDG-PET: A new diagnostic approach in hip prosthetic replacement]. *Rev Esp Med Nucl*. 2007 Jul–Aug; 26(4):208–20. Spanish.

80. Kwee TC, Kwee RM, Alavi A. FDG-PET for diagnosing prosthetic joint infection: Systematic review and metaanalysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Nov; 35(11):2122–32.
81. Buscombe J. Radiolabelled human immunoglobulins. *Nucl Med Commun*. 1995 Dec; 16(12):990–1001.
82. Lehrer RI, Ganz T. Defensins: Endogenous antibiotic peptides from human leukocytes. *Ciba Found Symp*. 1992; 171:276–90; discussion 290–3.
83. Van der Laken CJ, Boerman OC, Oyen WJ, van de Ven MT, Claessens RA, van der Meer JW, et al. Different behaviour of radioiodinated human recombinant interleukin-1 and its receptor antagonist in an animal model of infection. *Eur J Nucl Med*. 1996 Nov; 23(11):1531–5.
84. Streule K, de Schrijver M, Fridrich R. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labelled HSA-nanocolloid versus ^{111}In oxine-labelled granulocytes in detecting skeletal septic process. *Nucl Med Commun*. 1988 Jan; 9(1):59–67.
85. De Winter F, van de Wiele C, Dumont F, van Durme J, Solanki K, Britton K, et al. Bio-distribution and dosimetry of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ciprofloxacin, a promising agent for the diagnosis of bacterial infection. *Eur J Nucl Med*. 2001 May; 28(5):570–4.
86. Britton KE, Wareham DW, Das SS, Solanki KK, Amaral H, Bhatnagar A, et al. Imaging bacterial infection with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ciprofloxacin (Infection). *J Clin Pathol*. 2002 Nov; 55(11):817–23.
87. Obradovic V, Artiko V, Petrovic N, Davidovic B, Nikolic N, Vucetic C, et al. Preliminary results of imaging orthopaedic infection with Tc- $^{99\text{m}}$ Ciprofloxacin using a newly developed simple labelling kit. *World J Nucl Med*. 2003; 2:269–74.
88. Britton KE, Vinjamuri S, Hall AV, Solanki K, Siraj QH, Bomanji J, et al. Clinical evaluation of technetium- $^{99\text{m}}$ infection for the localisation of bacterial infection. *Eur J Nucl Med*. 1997 May; 24(5):553–6.
89. Yapar Z, Kibar M, Yapar AF, Toğrul E, Kayaselçuk U, Sarpel Y. The efficacy of technetium- $^{99\text{m}}$ ciprofloxacin (Infection) imaging in suspected orthopaedic infection: A comparison with sequential bone/gallium imaging. *Eur J Nucl Med*. 2001 Jul; 28(7):822–30.
90. Hall AV, Solanki KK, Vinjamuri S, Britton KE, Das SS. Evaluation of the efficacy of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Infection, a novel agent for detecting sites of infection. *J Clin Pathol*. 1998 Mar; 51(3):215–9.
91. Dumarey N, Blocklet D, Appelboom T, Tant L, Schoutens A. Infection is not specific for bacterial osteoarticular infective pathology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002 Apr; 29(4):530–5.

92. Pucar D. [Validity of ^{99m}Tc -ciprofloxacin scintigraphy with estimation of accumulation index in diagnostic of bone infection] [master's thesis]. Belgrade (Serbia): VMA; 2006. 60 p. Serbian.
93. Pucar D, Janković Z, Dugonjić S, Popović Z. Estimation of ^{99m}Tc -ciprofloxacin accumulation indexes in bone and joint bacterial infections. *Vojnosanit Pregl.* 2009; 66(5):395–8.
94. Mota RE, Tarricone R, Ciani O, Bridges JF, Drummond M. Determinants of demand for total hip and knee arthroplasty: A systematic literature review. *BMC Health Serv Res.* 2012 Jul 30; 12:225.
95. Learmonth ID, Young C, Rorabeck C. The operation of the century: Total hip replacement. *Lancet.* 2007 Oct 27; 370(9597):1508–19.
96. 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 Oct; 23(7):984–91.
97. Maurer TB, Ochsner PE. [Infected knee arthroplasty. A treatment algorithm at the Kantonsspital Liestal, Switzerland]. *Orthopade.* 2006 Sep; 35(9):917–8, 920–8. German.
98. Militz M, Bühren V. [Replacement of infected knee and hip endoprostheses]. *Chirurg.* 2010 Apr; 81(4):310–20. German.
99. Zimmerli W, Ochsner PE. Management of infection associated with prosthetic joints. *Infection.* 2003 Mar; 31(2):99–108.
100. Stumpe KDM, Notzli HP, Zanetti M, Kamel EM, Hany TF, Gorres GW, et al. FDG PET for differentiation of infection and aseptic loosening in total hip replacements: Comparison with conventional radiography and three-phase bone scintigraphy. *Radiology.* 2004 May; 231(2):333–41.
101. 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 Joint Surg Am.* 2012 May 2; 94(9):794–800.
102. Bozic KJ, Ward DT, Lau EC, Chan V, Wetters NG, Naziri Q, et al. Risk factors for periprosthetic joint infection following primary total hip arthroplasty: A case control study. *J Arthroplasty.* 2014 Jan; 29(1):154–6.
103. Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: The incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res.* 2008 Jul; 466(7):1710–15.
104. Moran E, Byren I, Atkins BL. The diagnosis and management of prosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65(Suppl 3):45–54.

105. Zimmerli W. Infection and musculoskeletal conditions: Prosthetic-joint-associated infections. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006 Dec; 20:1045–63.
106. Das SS, Hall AV, Wareham DW, Britton KE. Infection imaging with radiopharmaceuticals in the 21st century. *Braz Arch Biol Tech* [Internet]. 2002 Sept [cited 2016 Feb 25; 45(9):25–37. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-89132002000500005
107. Gemmel F, Van den Wyngaert H, Love C, Welling MM, Gemmel P, Palestro CJ. Prosthetic joint infections: radionuclide state-of-the-art imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 May; 39(5):892–909. doi: 10.1007/s00259-012-2062-7. Epub 2012 Feb 24.