

Protez Eklem Enfeksiyonlarında *Mycobacterium tuberculosis*'in YeriRole of *Mycobacterium tuberculosis* in Prosthetic Joint InfectionsMehmet Kurt¹Sevil Alkan²Taylan Önder³Esra Gürbüz⁴

- 1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kütahya Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji A.D., Kütahya/Türkiye.
- 2 Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D., Çanakkale, Türkiye.
- 3 Osmaniye Kadirli Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Osmaniye, Kadirli, Türkiye.
- 4 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D., Van, Türkiye.

ABSTRACT

Prosthetic joint infections are difficult infections to manage due to their treatment costs, morbidity, and sometimes even mortality. Although the causative agents of these infections are often gram-positive bacteria, sometimes very different agents can be detected in patients with risk factors such as underlying immunosuppression. *Mycobacterium tuberculosis* is one of the rare agents found in prosthetic joint infections. Despite its rarity, this infectious agent, which is difficult to treat and requires combined treatment, may result in difficulties in the management of these cases by orthopedists. In this review study, we performed a literature review to describe the diagnosis, treatment, and clinical outcomes of prosthetic joint infections due to *Mycobacterium tuberculosis*.

ÖZET

Protez eklem enfeksiyonları, tedavi maliyetleri, morbiditeleri ve hatta bazen mortaliteye neden olmaları nedeniyle yönetilmesi zor enfeksiyonlardır. Bu enfeksiyonlarda etkenler sıklıkla gram pozitif bakteriler olsa da altta yatan immünsüpresyon gibi risk faktörleri olan kişilerde bazen çok farklı etkenler de tespit edilebilmektedir. *Mycobacterium tuberculosis* protez eklem enfeksiyonlarında nadir saptanan etkenlerden biridir. Nadir saptanmasına rağmen tedavisi zor ve kombine tedavi gerektiren bu enfeksiyon etkeni, ortopedistlerin bu olguları yönetmesinde zorlukla sonuçlanabilir. Bu derleme çalışmasında, *Mycobacterium tuberculosis*'a bağlı protez eklem enfeksiyonlarının tanı, tedavi ve klinik sonuçlarını tanımlamak amacıyla bir literatür taraması gerçekleştirildi.

Keywords:

Mycobacterium tuberculosis
Prosthetic joint infection
Tuberculosis

Anahtar Kelimeler:

Mycobacterium tuberculosis
Protez eklem enfeksiyonları
Tüberküloz

GİRİŞ

Tüberküloz (TB) bakteriyel bir enfeksiyon olup, etkeni *Mycobacterium tuberculosis*'tir. *M. tuberculosis*, *Mycobacterium tuberculosis* kompleksinin (MTBC) insanlarda en sık enfeksiyon oluşturan alt türüdür (1,2). MTBC, epidemiyolojik profilleri, konak aralıkları, patojeniteleri, coğrafi dağılımları ve ilaç dirençleri bakımından farklılık gösteren alt türlerden oluşur (1). *M. tuberculosis* zorunlu aerob olan yavaş büyüyen bir basildir. Üremesi için Löwenstein-Jensen besiyeri kullanılabilir (1). Bu hastalık öncelikle akciğer olmak üzere neredeyse her organı tutabilir (1). TB basili, enfekte bir kişinin solunum sekresyonları (öksürme, hapşırma, vs.) ile sağlıklı kişiye bulaşır (1,2). TB, dünya genelinde önde gelen, enfeksiyöz ölüm nedenlerinden olup, tedavi olmadan, TB hastalığından ölüm oranı yüksektir (yaklaşık % 50) (2). Dünya nüfusunun dörtte birinin TB ile karşılaştığı tahmin edilmektedir, ancak çoğu kişide TB hastalığı gelişmez (1). Dünya Sağlık Örgütü 2022 Global TB Raporu'na göre 2021'de toplam 10,6 milyon insanın TB hastası olduğu bildirilmiştir (3). Son birkaç on yılda TB ve ilaca dirençli TB vaka sayıları artması

ve TB'a ilgiyi yeniden arttırmıştır. Çoğu Batı ülkesinde kontrol altına alınmış olmasına rağmen, Hindistan gibi endemik bölgelerde halen önemli bir ölüm nedenidir (4). Türkiye Sağlık Bakanlığı TB istatistiklerine göre ise, TB insidansı son yıllarda azalma eğiliminde olup en son güncelleme 2018 yapılmıştır. Bu verilere göre TB insidansı 14,1/100.000'dir (5).

Bu hastalık multi organ tutulumuna neden olabilir. Akciğer tutulumu en sık tutulum olmasına rağmen, özellikle immünsüpresif kişilerde akciğer dışı tutulumlara (lenfatik, plevral, peritoneal, gastrointestinal, genitoüriner, spinal, ekstraspinal osteoartiküler, santral sinir sistemi tutulumu, dissemine/ miliyer tutulum gibi) neden olabilir (6).

TB'nin göreceli sıklığı arttıkça akciğer dışı formlarına olan ilgi yeniden artmaktadır. Akciğer dışı organlar arasında plevra ve lenf düğümleri en yaygın olanlarıdır (7,8). Osteoartiküler TB, toplam TB vakalarının küçük bir bölümünü oluşturur (tüm ekstrapulmoner TB vakalarının %10-20'sini) oluşturur ve vakaların yaklaşık dörtte birinde kalça eklemine etkiler (4). Birçok farklı mikroorganizma çeşidi protez eklem enfeksiyonuna neden olabilir (9). TB endemik bölgelerde *M. tuberculosis* ilişkili protez

Correspondence: Mehmet Kurt, Kütahya SBÜ Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji ABD, Kütahya Merkez Türkiye.
E-Mail: dr_mehmet91@hotmail.com

Cite as: Kurt M, Alkan S, Önder T, Gürbüz E. Protez Eklem Enfeksiyonlarında *Mycobacterium tuberculosis*'in Yeri. Phnx Med J. 2023;5(3):143-145.

Received: 16.02.2023

Accepted: 15.05.2023

Online Published: 24.10.2023



eklem enfeksiyonu olguları da bildirilmiştir (10-12). Ortopedistlerin TB hastasına yaklaşımları, dünyanın endemik ve endemik olmayan bölgelerinde tamamen farklıdır (4). TB'ye bağlı protez eklem enfeksiyonu nadirdir ve bugüne kadar büyük kohortlarla ilgili herhangi bir çalışma bildirilmemiştir. Bildirilmiş olguların çoğu vaka sunumu ve vaka serilerinden oluşmaktadır (10-14). Bu derleme çalışmasında *M. tuberculosis* protez eklem enfeksiyonlarının tanısını, yönetimini ve sonuçlarını literatürde bildirilmiş olguları gözden geçirerek karakterize etmeyi amaçladık.

1. Protez eklem enfeksiyonları

Protez eklem enfeksiyonu insidansı, özellikle kalça ve diz artroplastileri olmak üzere total eklem artroplastisi uygulanan hasta sayısındaki artışla birlikte artmış olduğu görülmektedir (15).

Total kalça artroplastisi ve total diz artroplastisinden sonra protez eklem enfeksiyonlarının kümülatif insidansı belirsizliğini koruyor; ancak %2,05-2,18 arasında değiştiğine inanılmaktadır. Protez eklem enfeksiyon vakalarının çoğuna *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilokoklar (%60) gibi gram pozitif koklar neden olur; ancak bazen gram negatif bakteriler, mikobakteriler, mantarlar, gibi çok farklı mikroorganizmaların da protez eklem enfeksiyonu nedeni olabildiği görülmüştür (16,17).

2. *Mycobacterium tuberculosis* ilişkili protez eklem enfeksiyonu

M. tuberculosis ilişkili protez eklem enfeksiyonu genellikle kalça veya dizleri tutar, nadiren de ayak bileği ve omuz tutulumu bildirilmiştir (10,14).

Mikobakteriyel enfeksiyonların, tüm protez eklem enfeksiyonu vakalarının yaklaşık %2'sini oluşturduğu tahmin edilmektedir (18). Elzein ve ark. (19) Suudi Arabistan'da 22 yıllık sürede *M. tuberculosis* ilişkili protez eklem enfeksiyonunu sadece 7 vakada (%0,3) saptanmış olduğu görüldü. Ancak, TB'nin endemik olduğu ülkelerde, önceden TB septik artriti olan eklem artroplastisi geçiren hastalarda *M. tuberculosis* ilişkili protez eklem enfeksiyonu gelişme riskinin yüksek olduğunu savunan araştırmacılar da vardır (15). Mikobakteriyel enfeksiyonların genellikle koenfeksiyon veya süperenfeksiyon gibi diğer bakterilerle birlikte meydana geldiği bilinmektedir (17,20).

Hastalık lokal reaktivasyondan veya daha az sıklıkla hematogen yayılmadan kaynaklanabilir. Predispozan durumlar romatoid artrit, kronik steroid kullanımı ve akciğer hastalıklarıdır. Başvuru anında en yaygın semptom ağrıdır ve en yaygın fiziksel bulgu eklem şişmesi ve/veya akan bir sinüs traktıdır. Erken teşhis morbiditeyi azaltır. Protez eklem enfeksiyonlarında *M. tuberculosis* nadir görülen bir etkindir ve tanısı yüksek derecede klinik şüpheye bağlıdır (10).

Lusk ve ark. (11) tarafından bildirilen vaka raporu, ulaşılabilen literatürde, TB'a bağlı sağ diz protezinde gevşeme meydana geldiğine dair ilk rapordur. Sunulan bu olgunun doku mikroskopik incelemesinde, yabancı cisime ait granülom alanları, nekrotizan granülomlar ve kazeifikasyon alanları görülmüştür ve kültürlerde *M. tuberculosis* üremesi tespit edilmiştir.

Uhel ve ark. (12) tarafından 2019 yılında yayınlanan bir sistematik derleme çalışmasında 1997-2016 yılları arasındaki *M. tuberculosis* protez eklem enfeksiyonu

konulu literatür gözden geçirilmiştir. Bu çalışmada, 13 hastada (8 erkek, 5 kadın, ortalama yaş 79 (60-86 yıl) kalça (n=6), diz (n=6) veya omuz (n=1) yerleşimli *M. tuberculosis* protez eklem enfeksiyonu saptanmıştır. Bu hastalarda artroplastiden tanıya kadar geçen medyan süre 9 yıl (0,4-20 yıl) olarak bildirilmiştir. Tanı eklem aspiratları (n=9) veya sinoviyal doku (n=4) kültürleri ile konulmuştur. Test edilen tüm vakalarda (5/5) doku polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi pozitif olarak saptanmıştır. Ortalama anti TB tedavi süresi 14 ay olarak verilmiştir (6-32 ay). Dokuz hastaya ameliyat uygulanmış olduğu görülmüştür: debridman (n=4), rezeksiyon artroplastisi (n=3) ve revizyon artroplastisi (1 aşamalı değişim, n=2). *M. tuberculosis* protez eklem enfeksiyonu 12 hastada kontrol altına alınmış. Ayrıca 17 ek belgelenmiş *M. tuberculosis* protez eklem enfeksiyonu vakası rapor edilmiş olup, bu hastaların %79'u (11/14) ameliyatsız, %85'i (11/13) debridmanla, %86'sı (19/22) revizyonla, %81'i (17/21) artroplastisi ve rezeksiyon ile olumlu sonuçlanmıştır (12).

Tüberküloz protetik eklem enfeksiyonu çoğunlukla önceki TB septik artritin reaktivasyonunu temsil ettiği savunulmuştur (13). Ancak Meyssonier ve ark. (14) medyan yaşı 80 olan 9 hasta bildirmiştir. 9 hastanın hepsinde kalça tutulumu olduğu görülmüş. İki hastada bilinen TB öyküsü ve 4 hastada diğer bölgelerde TB görülmüştür (akciğer, n=3; idrar yolu ve skrotum, n=1; ve vertebra, n=1). Tanı, kalça artroplastisi sırasında (n=4) veya kalça artroplastisinden uzakta (n=5) rutin intraoperatif mikrobiyolojik örnekleme ile konulmuş. Takip verileri olan 8 hastada ortalama antibiyotik tedavi süresi 16 ay olarak belirtilmiştir (dağılım, 12-18 ay). Artroplastisi sırasında enfeksiyon saptanan dört hastanın hiçbirinde enfeksiyon nedeniyle cerrahi revizyon gerekmemiş. Diğer beş hastadan üçü değişim artroplastisi ve birisi takip eden protez implantasyonu olmadan kalça eksizyonu ile tedavi edilmiştir; kalan hasta revizyon cerrahisi geçirmemiş. Enfeksiyonun, 15 ay-10 yıl sonra 9 hastanın hepsinde eradike olduğu görülmüştür (14).

2022 yılında yayınlanan bir meta analiz çalışmasında (14) ise *Mycobacterium species'e* bağlı kalça ve diz protez eklem enfeksiyonları derlenmiştir. Bu çalışmaya 115 olgu dahil edilmiştir. Olguların 50/115'inde (%43,3) *M. tuberculosis* saptanmıştır. *M. tuberculosis* dışı mikobakteriler, *M. fortuitum* (%22,6), *M. abscessus* (%8,6), *M. chelonae* (%6,9) ve *M. bovis* (%6,9) olarak saptanmıştır. Vakaların çoğunda (%71,9) enfeksiyon ilk ameliyattan üç ay sonra başlarken, %24,6'sında hastalık üç aydan kısa sürede başlamıştır. Dört olguda rastlantısal intraoperatif protez eklem enfeksiyonu tanısı konmuştur. Genel olarak, enfeksiyonu tedavi etmek için vakaların %77,8'inde protezin çıkarılması gerekmiştir. %9,8 olguda persistan enfeksiyon gelişirken, %3,9 olgu enfeksiyon nedeniyle ölmüştür (14).

TANI

Tıptaki tüm ilerlemelere rağmen osteoartiküler (OA) TB, endemik olmayan bölgelerde hala "tanısal bir muamma" olarak algılanmakta ve bu da tanıda gecikmeye yol açmaktadır (4). Ayrıca klinik ve radyolojik bulgular sıklıkla spesifik olmadığı veya yanıltıcı olduğu için tanı genellikle zordur (14). TB protez hastalığının tanısı

genellikle gecikir (13).

Klinik prezantasyon genellikle prostetik eklemde spesifik olmayan lokal kronik enfeksiyon belirtilerinden oluşur (14).

Tanısı genellikle zordur ve klinik, radyolojik, bakteriyolojik ve histolojik bulgulara dayanır (7). Bazı hastalarda tanı, primer artroplasti sırasında intraoperatif görünüm nedeniyle istenen TB kültürleri ve/veya histolojik inceleme için numuneler alındığında konur (14).

Kesin tanı kültür ve dokunun histolojik incelemesine bağlıdır (10). Ekstrapulmoner lezyonlar az sayıda basil içerir ve çoğu durumda örnek almak zordur, bu nedenle tanı genellikle varsayımsaldır. Hızlı ve spesifik olan nükleik asit amplifikasyon testleri teşhisi büyük ölçüde kolaylaştırmıştır. Ancak duyarlılıkları zayıftır ve negatif bir test tanıyı ortadan kaldırmaz (7). Sedimentasyon hızı yüksekliği yardımcı olur, ancak spesifik değildir ve PPD cilt testi yalnızca pozitif olduğunda yardımcı olur (10).

Özellikle yüksek riskli bir popülasyonda, tanıyı iyileştirmek için yüksek bir şüphe indeksi gereklidir (4).

TEDAVİ

Geleneksel olarak TB protez eklem enfeksiyonunun tedavisi, kombine bir tıbbi ve cerrahi yaklaşım gerektirir

(10,13). Ancak seçilmiş vakalarda diğer cerrahi yöntemler başarıyla kullanılmış (13). Endemik bölgelerdeki literatür, klinik-radyolojik tanı ve ampirik anti-tüberküloz tedaviye (ATT) vurgu yapmaktadır. Bu tür uygulamalar, invazif olmamasına, uygulaması basit ve ekonomik olmasına rağmen, TB taklitlerini kaçırma ve ilaç direnci geliştirme açısından önemli bir risk taşır (4).

Daha önce anti TB tedavi almamış sessiz TB septik artritli hastalarda protez implantasyonundan sonra enfeksiyonun re-aktivasyon riskini azaltmak için preoperatif veya perioperatif anti TB profilaksi düşünülmelidir (13).

Kemik TB için ortalama tedavi süresi 9-12 aydır. Bazı karmaşık formlar için tamamlayıcı cerrahi kullanılır (7).

Sonuç olarak özellikle endemik bölgelerde TB enfeksiyonunun ekstrapulmoner tutulumlarından olan OA TB akılda tutulmalıdır. Nadir de olsa TB'nin protez eklem enfeksiyonlarında rol oynayabileceği unutulmamalıdır. TB'a bağlı protez eklem enfeksiyonu konusunda mevcut bilgiler sınırlı sayıda olgu bildirimleri ve uzman görüşlerine dayanmaktadır. Ayrıca bu hastalığa bağlı tedavi protokolünün ve komplikasyonların yönetimi konusunda çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarı dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Etik: Etik izin gerekmemektedir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Son onay: Tüm yazarlar tarafından onaylanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Fitzgerald DW, Streling TR, Hass DW. *Mycobacterium tuberculosis*. Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th Edition, Elsevier 2019;2985-3021.
2. Tiemersma EW, van der Werf MJ, Borgdorff MW, Williams BG, Nagelkerke NJ. Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: a systematic review. *PLoS one* 2011;6(4):e17601.
3. Tuberculosis data [website]. Geneva World Health Organization. 2022. Available at: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022/tb-disease-burden/2-1-tb-incidence>. Accessed January 1, 2023.
4. Agashe VM, Johari AN, Shah M, Anjum R, Romano C, Drago L, et al. Diagnosis of osteoarticular tuberculosis: Perceptions, protocols, practices, and priorities in the endemic and non-endemic areas of the world-A WAIOT view. *Microorganisms* 2020;8(9):1312.
5. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Tüberküloz Dairesi Başkanlığı. Yıllara göre toplam tüberküloz olgu hızı ve tüberküloz insidansı. Erişim: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz_db/dosya/1statistikler/Yeni/2-Yllara_Gore_Toplam_TB_Olgu_Hz_ve_TB_Insidans_2005-2018.pdf. (Erişim tarihi: 21.03.2023).
6. Binici İ, Çelik M, Altındağ D, Baran Aİ, Parlak M, Alp HH, et al. Erişkin akciğer dışı tüberküloz olgularının retrospektif olarak incelenmesi. *Van Sağlık Bilimleri Dergisi*;15.Özel Sayı;224-232.
7. Ketata W, Rekek WK, Ayadi H, Kammoun S. Les tuberculoses extrapulmonaires. *Rev Pneumol Clin* 2015;71(2-3):83-92.
8. Hasbek E, Dindar Demiray EK, Alkan Çeviker S, Metineren MH. Extrapulmonary tuberculosis with recurrent multiple lymphadenopathy in a pediatric patient. *D J Med Sci*. 2021;7(1):48-51.
9. Kuyubasi SN, Inal S, Uzumcugil AO, Ceviker SA, Ari B. Brucella prosthetic infection in a patient with total knee prosthesis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2022;32(08):1076-1079.
10. Khater FJ, Samnani IQ, Mehta JB, Moorman JP, Myers JW. Prosthetic joint infection by *Mycobacterium tuberculosis*: an unusual case report with literature review. *South Med J* 2007;100(1):66-69.
11. Lusk RH, Wienke EC, Milligan TW, Albus TE. Tuberculous and foreign-body granulomatous reactions involving a total knee prosthesis. *Arthritis Rheum* 1995;38(9):1325-7.
12. Uhel F, Corvaisier G, Poinsignon Y, Chirouze C, Beraud G, Grossi O, et al. Groupe d'Epidémiologie et Recherche en Infectiologie Clinique Centre-Ouest (GERICCO). *Mycobacterium tuberculosis* prosthetic joint infections: A case series and literature review. *J Infect* 2019;78(1):27-34.
13. Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, Steckelberg JM, Osmon DR. Prosthetic joint infection due to *Mycobacterium tuberculosis*: A case series and review of the literature. *Am J Orthop* 1998;27(3):219-227.
14. Santoso A, Phatama KY, Rhatomy S, Budhiparama NC. Prosthetic joint infection of the hip and knee due to *Mycobacterium* species: A systematic review. *World J Orthop* 2022;13(5):503-514.
15. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:302-435.
16. Santoso A, Park KS, Shin YR, Yang HY, Choi IS, Yoon TR. Two-stage revision for periprosthetic joint infection of the hip: Culture-negative versus culture-positive infection. *J Orthop* 2018;15:391-395.
17. Aggarwal VK, Rasouli MR, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: Current concept. *Indian J Orthop* 2013;47:10-7.
18. Jitmuang A, Yuenyongviwat V, Charoencholvanich K, Chayakulkeeree M. Rapidly-growing mycobacterial infection: a recognized cause of early-onset prosthetic joint infection. *BMC Infect Dis* 2017;17:802.
19. Elzein FE, Haris M, Alolayan SS, Al Sherbini N. Total knee prosthesis infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *BMJ Case Rep* 2017;bcr2017220596.
20. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Infectious Diseases Society of America. Executive summary: diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2013;56:1-10.