

## Deneyisel septik artrit geç dönemdeki tedavi yöntemlerinin sonuçları

Murat Gürün<sup>(1)</sup>, Ömer F. Bilgen<sup>(2)</sup>, Öner Gedikoğlu<sup>(3)</sup>, Ufuk Aydın<sup>(2)</sup>

Geç dönemde yapılan sinovektominin eklem kıkırdak harabiyeti üzerindeki etkilerini araştırmak amacıyla, her bir grupta 10'ar adet olmak üzere 3 gruba ayrılan 30 adet Yeni Zelanda tavşanında deneyisel septik artrit oluşturuldu. Yapılan histolojik değerlendirme sonucunda tek başına antibiotik tedavisi uygulanan Grup I'de diğer gruplara oranla istatistiksel yönden önemli olan aşırı oranda kıkırdak harabiyeti gözlemlendi. Geç dönemde yapılan sinovektominin (Grup III), istatistiki olarak eklem kıkırdak harabiyetini önleme açısından drenaja (Grup II) üstünlük sağlamadığı, her iki grupta da benzer oranda kıkırdak harabiyetinin geliştiği saptandı.

**Anahtar kelime:** Deneyisel septik artrit

### Results of treatment methods in the long term of experimental septic arthritis

The effects of synovectomy on joint cartilage destruction were investigated by late term experimental septic arthritis in 30 New Zeland rabbits. Antibiotic treatment was begun on the sixth day after staphylococcus aureus inoculation in to the knee joint in all groups. In addition to antibiotic treatment in Group II drainage and in Group III drainage, synovectomy were performed. Antibiotic treatment was given for 3 weeks. At the end of 6 weeks cartilage and synovial samples were examined according to Salter's histological grading system. Histologically, statistically significant cartilage destruction was found in the group which was treated with antibiotics. Statistically no significant differences were found between the groups II and III.

**Key word:** Experimental septic arthritis

Septik artrit, tüm yaş gruplarında görülebilmekle birlikte çoğu kez çocuklarda görülen, genellikle bakteriyemi sonucunda gelişen ve kalıcı ciddi hasarlara neden olabilen eklem enfeksiyonudur (10, 12, 21). Hastalığın etyopatolojisini araştırmak, erken ve geç dönemlerde oluşabilecek eklem içi değişikliklerini göstermek, antibiyotiklerin koruyucu-tedavi edici etkilerini ortaya koymak ve daha etkin tedavi yöntemlerini araştırma nedenleriyle deneyisel septik artrit modelleri geliştirilmiş ve farklı çalışmalar yapılmıştır (3, 4, 7, 10, 14-19). Son zamanlarda septik artrit tedavisinde, drenaj ve antibiotik uygulamasına sinovektomi de eklenmiştir (6, 13, 16, 20). Özellikle geç dönemde yapılan tedavi yöntemlerinin eklem kıkırdak harabiyeti üzerindeki etkileri konusunda, farklı görüşler (7, 16) bulunmaktadır. Bu tartışmalı konuya açıklık kazandırmak ve geç dönemdeki değişik tedavi yöntemlerinin (Antibiyotik tedavisi, drenaj-antibiyotik tedavisi, drenaj-sinovektomi antibiyotik tedavisi) etkilerini araştırmak çalışmamızda amaç alındı.

### Gereç ve yöntem

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneyisel Araştırma Laboratuvarlarında yapılan bu çalışmada, 30 adet 1,5-2,5 kg ağırlığında beyaz Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Tavşanlar, her bir grupta 10'ar tavşan olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Her tavşanın sol dizine, 1ml 10<sup>3</sup>/ml stafilokokküs au

reus süspansiyonu enjekte edildi. Septik artrit; 48 saat sonra, lokal ısı artımı, hareket kısıtlılığı, şişlik ve hassasiyet şeklinde klinik olarak gözlemlendi. Diz eklemine 48 saat sonra ponksiyon yapılarak alınan pürülan materyalden kültür yapıldı ve enfeksiyon doğrulandı. Enfeksiyon gelişiminden sonra Grup I'deki tavşanlara altıncı günden itibaren 3 hafta süreyle Seftriakson, 75 mg/kg/gün dozunda IM olarak uygulandı.

Grup II ve Grup III'deki tavşanlara altıncı günde, subkutan atropin sülfat (0.25 mg/kg) premedikasyonunu takiben IM ksilazin hidroklorid (Rompun, 0.2 mg/kg) ve subkutan ketamin hidroklorür (ketalar, 10 mg/kg) anestezisi uygulanarak Grup II'ye cerrahi drenaj, Grup III'e cerrahi drenaj ve subtotal sinovektomi uygulandı, her iki gruba da 3 hafta süre ile 75 mg/kg/gün dozunda IM olarak seftriakson verildi. Üç haftalık antibiyotik tedavisinden sonra tavşanlar herhangi bir uygulama yapılmaksızın 3 hafta daha gözlemlendi. Altıncı hafta sonunda tüm hayvanların her iki diz eklemleri çıkarılarak %10'luk Nonbuffered Formol'de tespit edildi ve 4 gün süreyle %45 Formik Asit ve %20 Sodyum Sitrat ile dokular dekalsifiye edildi. Femur ve tibiyadan, her iki eklem yüzlerini içeren kesitler alındı. Hematoksilin Eozin, Safranin-0 ile boyandı ve eklem yüzleri kıkırdak harabiyeti yönünden, Salter'in histolojik puanlama yöntemi (17, 18) kullanılarak beş ana parametreye göre değerlendirildi ve puanlandırıldı (Tablo 1).

Gruplarda, herhangi bir ana parametrede elde edilen ortalama puanlarla kıkırdak harabiyetini göster-

(1) Orhangazi Devlet Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Uzman Dr.

(2) Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Yard. Doç. Dr.

(3) Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.

ren parametrelerin toplam ortalama puanları Tablo 2 ve Tablo 3'de verilmiştir. Elde edilen değerler, Mann-Whitney U testi kullanılarak istatistiki olarak değerlendirildi.

| A. Kıkırdak hücre sayısı                |     |
|-----------------------------------------|-----|
| Normal hücre sayısı                     | (0) |
| <%10 hücre kaybı                        | (1) |
| %10-25 hücre kaybı                      | (2) |
| >%25 hücre kaybı                        | (3) |
| B. Yüzeysel matriks kaybı               |     |
| Kayıp yok                               | (0) |
| <%10 yüzey kaybı                        | (1) |
| %10-25 yüzey kaybı                      | (2) |
| >%25 yüzey kaybı                        | (3) |
| C. Kondrositlerde kümeleşme             |     |
| Kümeleşme yok                           | (0) |
| <%10 kondrositte kümeleşme              | (1) |
| %10-25 kondrositte kümeleşme            | (2) |
| >%25 kondrositte kümeleşme              | (3) |
| D. Yapışıklık-Pannus oluşumu            |     |
| Yapışıklık-Pannus oluşumu yok           | (0) |
| Sadece kıkırdak kenarlarını kaplıyor    | (1) |
| %50'den az yüzeyi kaplıyor              | (2) |
| %50'den fazla yüzeyi kaplıyor           | (3) |
| E. Safranin-0 ile ortokromazi           |     |
| Normal ortokromazi                      | (0) |
| Önemsiz ve yama tarzı ortokromazi kaybı | (1) |
| Orta derecede ortokromazi kaybı         | (2) |
| Ciddi ortokromazi kaybı                 | (3) |

Tablo 1: Salter'in histolojik puanlama sistemi

| Puan | Derece |
|------|--------|
| 0-1  | Hafif  |
| 1-2  | Orta   |
| 2-3  | İleri  |

Tablo 2: Parametrelerde saptanan ortalama puanların derecelendirilmesi

| Puan  | Kıkırdak harabiyeti derecesi |
|-------|------------------------------|
| 0-5   | Hafif                        |
| 5-10  | Orta                         |
| 10-15 | İleri                        |

Tablo 3: Parametrelerin toplam ortalama puanlarına göre kıkırdak harabiyetinin değerlendirilmesi

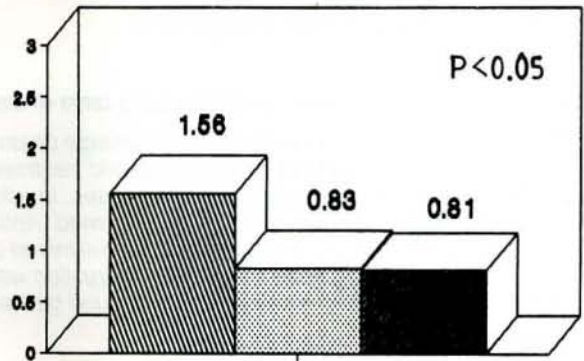
## Bulgular

Çalışmamızda diz içerisine bakteri inoküle edilen 30 tavşanın ikisinde, 48 saat sonra alınan sinovyal sıvı kültüründe üreme olmadı ve bu iki tavşan deney dışı bırakıldı. Altıncı haftanın sonunda çıkarılan diz eklemlerine yapılan makroskopik muayenede; sadece antibiotik tedavisi yapılan grupta (Grup I); eklem içinde püy bulunduğu, eklem hareketlerinin ileri derecede azaldığı ve fibröz ankilozun geliştiği gözlemlendi. Kıkırdak normal parlak görünümünü kaybetmişti. Grup II ve III'te ise sinovyal sıvının artarak bulandığı, eklem hareketlerinin serbest olduğu, kıkırdak yüzeyinin parlaklığının kaybolduğu ve fibröz ankilozun gelişmediği gözlemlendi. Eklem kıkırdak harabiyetini değerlendirmek amacı ile Salter'in histolojik puanlama yöntemine göre, her üç grup; kıkırdak hücre sayısı, yü-

zeysel matriks kaybı (erozyon), hücre kümeleşmesi, pannus, ortokromazi yönünden değerlendirildi. Hücre kaybı yönünden yapılan değerlendirmede; Grup I'de orta, Grup II ve III'de hafif derecede hücre kaybı olduğu belirlendi. Grup I'de diğer gruplara oranla istatistiki yönden daha belirgin hücre kaybı bulunduğu (P<0.05), Grup II ile Grup III arasında ise bu kaybın istatistiki yönden önemsiz olduğu saptandı (P>0.05) (Şekil 1).

## HÜCRE KAYBI DEĞERLERİ

■ Grup 1 ■ Grup 2 ■ Grup 3

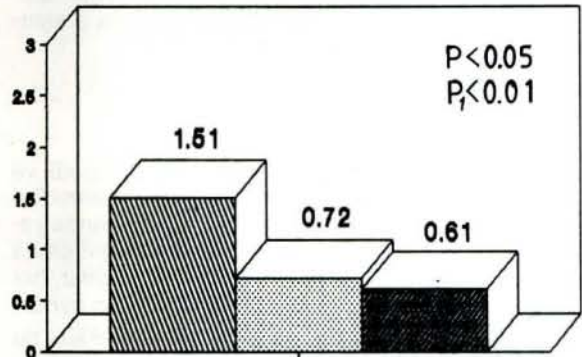


Şekil 1: Hücre kümeleşmesi yönünden grupların karşılaştırılması

Eklem kıkırdağında oluşan yüzeysel matriks kaybı (erozyon) yönünden yapılan değerlendirilmede; Grup I'de orta, Grup II ve III'de hafif derecede matriks kaybı olduğu belirlendi. Grup I'de diğer gruplara oranla istatistiki yönden daha belirgin olan matriks kaybı bulunduğu (P<0.05, P<0.01), Grup II ile Grup III arasında ise bu kaybın istatistiki yönden önemsiz olduğu saptandı (p>0.05) (Şekil 2).

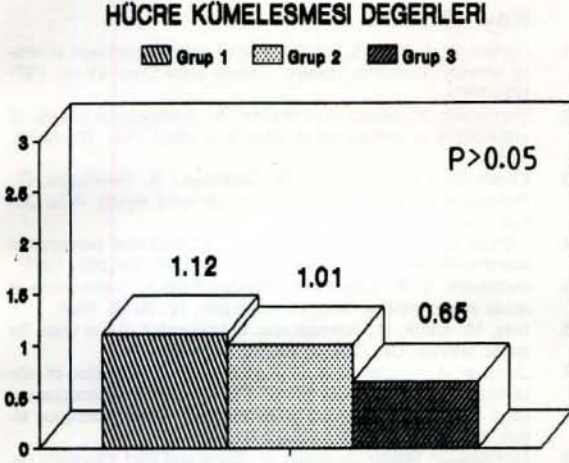
## YÜZEYEL MATRIKS KAYBI

■ Grup 1 ■ Grup 2 ■ Grup 3



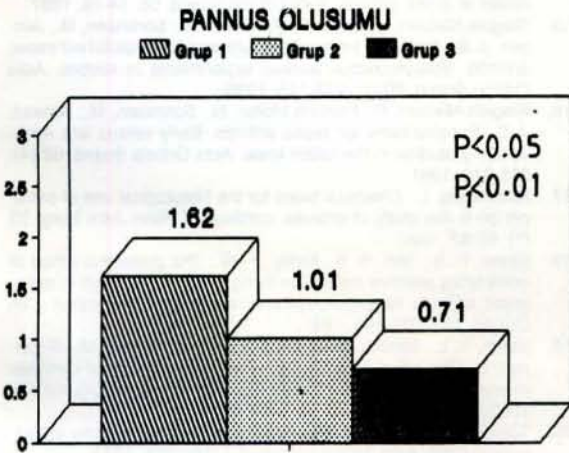
Şekil 2: Yüzeysel matriks kaybı yönünden grupların karşılaştırılması

Kondrosit kümeleşmesi yönünden yapılan değerlendirmede; Grup I ve Grup II'de orta, Grup III'de hafif derecede kümeleşme olduğu ve üç grup arasında istatistiksel farklılık olmadığı saptandı ( $P>0.05$ ), (Şekil 3).



Şekil 3: Hücre kümeleşmesi yönünden grupların karşılaştırılması

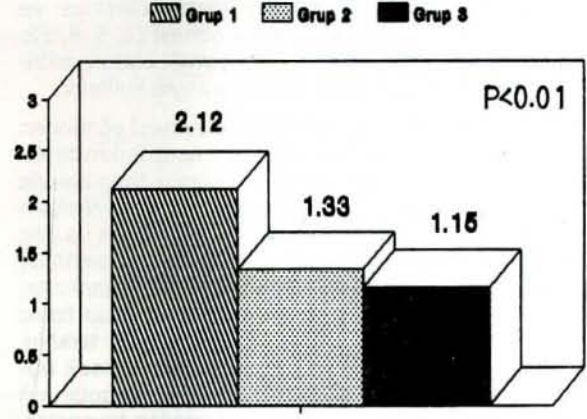
Pannus oluşumu yönünden yapılan değerlendirmede; Grup I ve Grup II'de orta, Grup III'de hafif derecede pannus oluştuğu belirlendi. Grup I'de diğer gruplara oranla istatistiksel yönden daha belirgin olan pannus oluşumunun ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), Grup II ile Grup III arasında istatistiksel yönden önemsiz olduğu saptandı ( $P>0.05$ ), (Şekil 4).



Şekil 4: Pannus yönünden grupların karşılaştırılması

Eklem kıkırdığında glikozaminoglikan kaybını gösteren Safranin-O ile ortokromazi yönünden yapılan değerlendirmede; Grup I de ileri, Grup II ve Grup III'de orta derecede glikozaminoglikan kaybı olduğu belirlendi. Grup I'de diğer gruplara oranla istatistiksel yönden daha belirgin olan glikozaminoglikan kaybı bulunduğu ( $P<0.01$ ). Grup II ile Grup III arasında ise bu kaybın istatistiksel yönden önemsiz olduğu saptandı ( $P>0.05$ ), (Şekil 5).

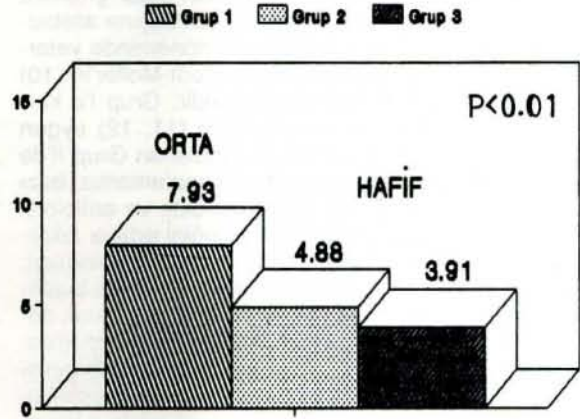
### ORTOKROMAZI DEĞERLERİ



Şekil 5: Ortokromazi yönünden grupların karşılaştırılması

Histolojik olarak, her bir grubun kendi içinde, eklem kıkırdak harabiyeti yönünden, tibia ve femur eklem yüzleri arasında istatistiksel farklılık olmadığı saptandı ( $P>0.05$ ). Kıkırdak harabiyeti gösteren parametrelerin toplam ortalama puanları değerlendirildiğinde; Grup I'de orta, Grup II ve Grup III'de hafif derecede eklem kıkırdak harabiyeti olduğu saptandı ( $P<0.01$ ). Eklem kıkırdak harabiyetinin, istatistiksel yönden, Grup I'de diğer gruplara oranla daha belirgin olduğu, buna karşın Grup II ile Grup III arasında ise bunun önemsiz olduğunu saptandı ( $P>0.05$ ), (Şekil 6).

### GRUPLARIN TOPLAM PUANLARI



Şekil 6: Grupların toplam puanlarının karşılaştırılması

### Tartışma

Septik artritin geç döneminde uygulanan farklı tedavi yöntemlerinin, eklem kıkırdak harabiyeti yönünden etkisini ortaya koymak amacıyla yaptığımız çalışmada, anatomik olarak insan diz eklemine benzemesi nedeniyle deney hayvanı olarak tavşan kullanıldı. Çalışmamızda septik artrit etkeni olarak, insanda en sık görülen etken olması ve deneysel septik artritin

uygun olması nedeniyle stafilococcus aureus kullandı (4, 7, 14-16). Sefalosporin grubu antibiyotiklerin, kemik-sinovyal sıvıya 60 dakika içerisinde ulaşması ve stafilococcus aureus'a karşı etkili olması (2, 5, 8, 22, 23) nedeniyle çalışmamızda antibiyotik olarak seftriakson (75 mg/kg/gün/IM), 3 hafta süreyle kullandı.

Çalışmamızda, kondrosit kümeleşmesi yönünden gruplar arasında istatistiki yönden önemli farkın olması (Şekil 3), Nielsen'in (16) çalışma bulgularıyla farklılık göstermektedir. Örneğin; Riegels-Nielsen (16), tek başına antibiyotik tedavisi uygulanan ve geç sinovektomi (5-7 gün) yapılan tavşanlarda kondrosit kümeleşmesinin arttığını saptamıştır. Çalışmamızda, tek başına antibiyotik tedavisi uygulanan Grup I'deki kondrosit kümeleşme değerlerinin istatistiki farklılık göstermekle birlikte diğer gruplara göre yüksek bulunmasına karşın Frimodt-Moller'in (4) bulgularının aksine, geç dönemde sinovektomi yapılan tavşanlarda (Grup III), kondrosit kümeleşmesinin belirgin olmadığı saptandı.

Çalışmamızda, glikozaminoglikan kaybının, Grup I'de, diğer gruplara oranla daha belirgin oranda olması (Şekil 5), Smith (19) ve Curtiss'in (1) çalışma bulgularıyla uyum göstermektedir. Riegels-Nielsen (16), erken drenaj ve antibiotik tedavisinin glikozaminoglikan kaybını azalttığını ileri sürer. Geç dönemde tedavi uyguladığımız çalışmamızda, Grup I'de daha belirgin olmak üzere üç grupta glikozaminoglikan kayıp değerlerinin yüksek olması, Riegels-Nielsen'in (16) yargısını Smith (9) ve Curtiss'in (1) çalışma sonuçlarını desteklemektedir.

Kıkırdak harabiyetini gösteren tüm parametrelerin toplam ortalama puanları incelendiğinde, tek başına antibiotik tedavisi uygulanan grupta (Grup I) eklem kıkırdak harabiyetinin istatistiki yönden diğer gruplara oranla daha fazla olması (Şekil 6), tek başına antibiotik uygulamanın septik artrit geç döneminde yetersiz kalacağını göstermekte ve Frimodt-Moller'in (10) çalışma sonuçlarını desteklemektedir. Grup I'e karşın, drenaj uygulanan ve literatüre (11, 12) uygun olarak üç hafta süreli antibiotik uygulanan Grup II'de daha az oranda kıkırdak harabiyeti saptamamız, bazı klinik çalışmaları (9, 12) desteklemekte ve antibiotik tedavisine drenajın eklenmesi gerektiğini ortaya çıkarmaktadır. Kıkırdağı harab eden lizozomal enzimleri, antijenik bakteriyel debris ve bakterileri içinde bulunan sinovyal membranın (1, 13, 16) çıkarılarak antibiotik tedavisinin ve drenajın uygulandığı Grup III'de, Grup II'ye benzer oranda kıkırdak harabiyetinin gelişmesi, Nielsen'in (13, 16) çalışma bulgularını desteklemekte, sinovektominin 6. günden önce erken dönemde yapılmasının yararlı olacağını göstermektedir.

Çalışmamızda şu sonuçlara varılmıştır:

1. Septik artritte tek başına antibiotik tedavisi yetersizdir.

2. Geç dönemde (6 gün sonra) uygulanan drenaj ve antibiotik tedavisi eklem kıkırdak harabiyetini önlememektedir.

3. Geç dönemde uygulanan drenaj ve antibiotik tedavisine eklenen sinovektomi, kıkırdak harabiyetini önlemede yetersiz kalmaktadır.

4. Erken dönemde uygulanacak sinovektomi, infeksiyon ve proteolitik enzim kaynağı olan sinovyanın çıkarılması ile, kıkırdak harabiyetini önlemede drenaj ve antibiotik tedavisine yardımcı olacaktır.

## Kaynaklar

1. Curtiss, P. H., Klein, L.: Reconstruction of articular cartilage in septic arthritis. 1. in vitro studies. J Bone Joint Surg. 45 (4): 797-806, 1963.
2. Dornbusch, K., Hugo, H., Lidström, A.: Antibacterial activity of cefuroxime in human bone. Scand. J Infect Dis., 12: 49-53, 1980.
3. Evren, R., Kaleli, T., Kaya, M., Gedikoğlu, S., Gedikoğlu, Ö.: Bakteriemiye eklem ponksiyonu-septik artrit ilişkisi. Acta Orthop Traum, 25: 107-109, 1991.
4. Frimodt-Moller, N., Riegels-Nielsen, P.: Antibiotic penetration into the infected knee. Acta Orthop Scand. 58: 256-259, 1987.
5. Hedström, S. A., Lidgren, L., Nilsson-Ehle, I.: Cefuroxime in acute septic arthritis. Scand J Infect Dis., 16: 79-82, 1984.
6. Ivey, M., Clark, R.: Arthroscopic debridement of the knee for septic arthritis. Clin Orthop. 199: 201-5, 1985.
7. Johnson, A. H., Campbell, G., Callahan, B. C.: Infection of rabbit knee joints after intraarticular injection of staphylococcus aureus. Comparison with joint's infected with staphylococcus albus. Am J Pathol, 60 (2): 165-177, 1970.
8. Le Frock, J., Mader, J., Smith, B.: Bone and joint infections caused by gram positive bacteria: Treatment with cefotaxime. Infection, 13 (1): 51-55, 1985.
9. Nade, S.: Acute septic arthritis in infancy and childhood. J Bone Joint Surg. 65: 234-41, 1983.
10. Olney, B. W., Papisian, C. J., Jacobs, R. R.: Risk of iatrogenic septic arthritis in the presence of bacteremia: A Rabbit study. J Ped Orthop, 7: 524-526, 1987.
11. O'Meara, P. M., Bartal, E.: Septic Arthritis: Process, Etiology, Treatment Outcome. Orthopedics, 11 (4): 623-28, 1988.
12. Paterson, D. C.: Acute suppurative arthritis in infancy and childhood. J Bone Joint Surg. 52 (3): 474-482, 1970.
13. Riegels-Nielsen, P., Jensen, J. S.: Septic arthritis of the knee. Acta Orthop Scand, 55: 657-59, 1984.
14. Riegels-Nielsen, P., Frimodt-Moller, N., Jensen, J. S.: Rabbit model of septic arthritis. Acta Orthop Scand, 58: 14-19, 1987.
15. Riegels-Nielsen, P., Frimodt, S., Moller, N., Sorensen, M., Jensen, J. S.: Antibiotic treatment insufficient for established septic arthritis. Staphylococcus aureus experiments in rabbits. Acta Orthop Scand, 60 (1): 113-115, 1989.
16. Riegels-Nielsen, P., Frimodt-Moller, N., Sorensen, M., Jensen, J. S.: Synovectomy for septic arthritis. Early versus late synovectomy studied in the rabbit knee. Acta Orthop Scand, 62 (4): 315-318, 1991.
17. Rosenberg, L.: Chemical basis for the histological use of safranin on in the study of articular cartilage. J Bone Joint Surg, 53 (1): 69-82, 1981.
18. Salter, R. B., Bell, R. S., Keely, F. W.: The protective effect of continuous passive motion on living articular cartilage in acute septic arthritis: An experimental investigation in the rabbit. Clin Orthop, 159: 223-246, 1981.
19. Smith, R. L., Schurman, D.J., Kajiyama, B. A., Mell, M., Gilkerson, E.: The effect of antibiotics on the destruction of cartilage in experimental infectious arthritis. J. Bone Joint Surg, 69 (7): 1063-68, 1987.
20. Törholm, C., Hedström, S. A., Lidgren, L.: Synovectomy in bacterial arthritis. Acta orthop Scand, 54: 748-753, 1983.
21. Turek S. L.: Orthopaedics. Principles and their application. Philadelphia, JB, Lippincott Company, 14, 147, 1977.
22. Van Saase, J.L.C., Vandenbroucke, J.P., Van Romunde, L.K.J., Valkenburg, H. A.: Osteoarthritis and obesity in the general population. A relationship calling for an explanation. J. Rheumatol, 15: 1152-1158, 1988.
23. Williams, D.N., Gustild, R.B.: The use of preventive antibiotics in orthopaedic surgery. Clin orthop, 190: 83-88, 1984.

Yazışma adresi

Op. Dr. Murat Gürün

Orhangazi Devlet Hastanesi

Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

Orhangazi, Bursa, Türkiye