

# ROTHIA DENTOCARIOSANIN SEPTİK ARTRİT ETKENİ OLARAK SAĞLIKLI TAVŞAN MODELİNDE İNCELENMESİ (DENEYSEL ÇALIŞMA)

Nurettin HEYBELİ\*, Çağrı ERGİN\*\*, Hüseyin YORGANCIGİL\*\*\*  
Ethem Faruk MUMCU\*\*\*\*

## ÖZET

**Giriş:** Günümüzde yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve tedavi amacıyla eklem girişimleri sıklıkla uygulanmaktadır. Bu işlemler septik artrit riskini arttırabilmektedir. Bu çalışmanın amacı fırsatçı patojen bakteriler arasında kabul edilen Rothia dentocariosa'nın sağlam ve doku bütünlüğünün kısmen tahrip edildiği tavşan dizlerinde infeksiyon oluşumunda etken olup olmadığının incelenmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Patojenitesi daha önceden tespit edilmiş Rothia dentocariosa suşu standart septik artrit sağlıklı hayvan modelinde çalışılmıştır. Deney yedi adet Yeni Zelanda tavşanının ondört dizinde gerçekleştirilmiştir. Bakteriler tavşanların sağ dizlerine atravmatik olarak, diğerine ise 22G iğne ucu ile eklem içinde hasar oluşturduktan sonra inoküle edilmiştir.

**Bulgular:** Doku harabiyetinin bulunmadığı dizlerde aspirasyon ve kültür ile bakteri ve infeksiyon varlığı tespit edilemezken, lezyon oluşturulan yedi dizin beşinde subklinik infeksiyon izlenmiş ve bunların dördünde bakteri tekrar izole edilmiştir. Bakterinin tekrar tanımlaması API Coryne Ver 2.0 Test paneli (Bio-Mérieux, France) ile yapılmıştır.

**Tartışma:** Gram pozitif çomak bakteriler ile meydana gelen septik artritler subklinik seyretmektedir. Bu çalışmada sunulan bakterinin; insan oral florasında bulunması, hematogen yayılma eğilimde olması ve otoinokülasyon ihtimalinin bulunması septik artritte etken olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmanın sonucunda Rothia dentocariosa sağlam dizlerde infeksiyon oluşturmamış iken, septik artrit predispozan faktörlerinden biri olan travma varlığında subklinik infeksiyon etkeni olarak izlenmiştir. Sonuç olarak Rothia dentocariosa'nın travmaya uğramış dizlerde septik artrit etkeni olabileceği düşünülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Septik Artrit, Rothia Dentocariosa, Fırsatçı Patojen.

## SUMMARY

ASSESSMENT OF ROTHIA DENTOCARIOSAS AS A CAUSATIVE AGENT IN SEPTIC ARTHRITIS IN A HEALTHY RABBIT MODEL (EXPERIMENTAL STUDY)

**Introduction:** In recent years, intra-articular procedures have been widely used for the improvement of life quality and therapeutic purposes. These procedures may increase the risk of septic arthritis. The aim of this study is to investigate the role of Rothia dentocariosa which is an opportunistic bacteria, on the development of infection both in intact and traumatized rabbit knees.

**Materials and Method:** Rothia dentocariosa strains with approved pathogenity were studied in the standardized healthy animal model of septic arthritis. The experiment was performed in 14 knees of seven New Zealand white rabbits. Bacteria were atraumatically inoculated to the right knees of the rabbits while the other knee joints were injured with a 22G needle before inoculation.

**Results:** While there were no signs of clinical or bacteriological infection in the uninjured side; subclinical infection was observed in five of the seven injured knees, and presence of bacteria was detected in four of them. Bacterial re-identification was performed with API Coryne Ver 2.0 Test panel (Bio-Mérieux, France).

**Conclusion:** Septic arthritis due to Gram positive rods usually have a subclinical course. Presence of the cited bacteria in human oral flora, its tendency to spread hematologically and its possibility of autoinoculation, suggest it as an

\* Yrd. Doç. Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Isparta.

\*\* Uz. Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Isparta.

\*\*\* Doç Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Isparta.

\*\*\*\* Prof. Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Isparta.

agent of septic arthritis. In this study, *Rothia dentocariosa* did not cause infection in the intact knees while it has been a subclinical infective agent in the injured knees, which is one of the predisposing factors for septic arthritis. In conclusion, *Rothia dentocariosa* can be considered as an infective agent in this particular condition.

**Anahtar Kelimeler:** *Septic Arthritis, Rothia Dentocariosa, Opportunistic Pathogen.*

## GİRİŞ

Günümüzde yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve tedavi amacıyla eklem girişimleri sıklıkla uygulanmaktadır. Bu işlemlerin neden ve/veya sonuçları septik artrit riskini arttırabilmektedir<sup>1</sup>. Bu çalışmanın amacı fırsatçı patojen bakteriler arasında kabul edilen *Rothia dentocariosa*'nın septik artrit etkeni olarak incelenmesidir. Ayrıca doku bütünlüğünün kısmen tahrip edilmesi ve minimal travmatizasyonun infeksiyon oluşumuna etkisi, deneklerin diğer dizlerinde araştırılmıştır.

*Rothia dentocariosa* normal insan orofarengeal florasında bulunan korineform, Gram pozitif çomak yapıda bir bakteridir. Normalde saprofitik patojen olan *Rothia dentocariosa* ile ilgili olgu sunumları son yıllarda literatürde izlenmeye başlanmıştır. Çoğunlukla nosokomiyal veya otohematojen kaynaklı infeksiyona neden olan *Rothia dentocariosa*, insanda immün sistem bozulduğunda ve vücut içi implant varlığında etken olarak bildirilmiştir. En sık endokardit, pnömoni, peritonit ve arteriovenöz fistülit tablolarında rapor edilmiştir. Etken olarak bildirildiği olgularda doğal koruyucu dokunun harabiyeti ve prostetik kalp kapağı gibi implant varlığı dikkati çekmektedir<sup>2-4</sup>.

Septik artrit sıklıkla hematojen kaynaklı meydana gelmektedir. Literatürde *Rothia dentocariosa*'nın etken olduğu hematojen kaynaklı infeksiyon olgu sunumlarının varlığı nedeniyle, bu ajanın septik artrit etkeni olabilirliği hayvan modelinde araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Bakteri

Çalışmada, patojenitesi klinik olarak daha önceden gözlenmiş olan ve bir peritonit olgusundan izole edilen *Rothia dentocariosa* suşu kullanılmıştır<sup>4</sup>. İzole edilen suş deneyden 24 saat önce mikroaerofilik ortamda kültüre edilmiştir. Kültür besiyeri olarak kolay süspansiyonun elde edilebildiği çukolata agar seçilmiştir. Fizyolojik tuzlu su içinde mililitresinde 103 bakteri bulunan süspansiyon deneyden hemen önce hazırlanmıştır.

### Denekler ve İşlem

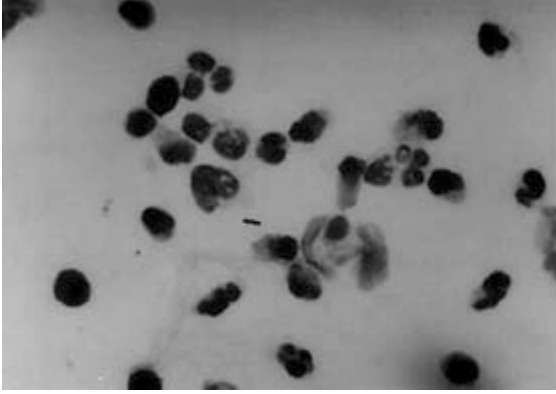
Süleyman Demirel Üniversitesi Deneysel Araştırma Laboratuvarında etik kurulu onayı alınarak yapılan bu çalışmada 1, 5-3 kilogram arasında ağırlıkta (ortalama 2450 gram), yedi adet her iki cinsten beyaz tip Yeni Zelanda tavşanı kullanılmıştır. Deneklere işlem sırasında kulak veni yoluyla ve 20 mg/kg dozu ile Ketamin (Ketalar®, Eczacıbaşı) anestezi uygulanmıştır. Tavşanlar sebze ile beslenmiştir, özel bir diyet ve profilaktik antibiyotik uygulanmamıştır. Çalışma planlanır iken ulaşılabilen literatürde bakterinin septik artrit etkeni olarak patojenitesini kanıtlayan çalışma olmaması nedeniyle denek sayısı yedi ile sınırlandırılmıştır.

Her bir tavşanın sağ diz eklemine patellar ligaman yoluyla, eklem bütünlüğüne zarar vermeden 0.5 ml *Rothia dentocariosa* süspansiyonu enjeksiyon ile inoküle edilmiştir. Aynı zamanda, her bir tavşanın sol diz eklemi için ise aynı teknikle 0.5 ml *Rothia dentocariosa* süspansiyonu içeren enjektörün 22G iğne ucu ile minimal travmatizasyon (iğneleme, needling) yapıldıktan sonra bakteri süspansiyonu uygulanmıştır. Deneklerde klinik infeksiyon varlığı fizik muayene ile takip edilmiştir. Klinik olarak pozitif muayene bulgusu saptanmasını takiben tüm deneklerin her iki dizinden steril şartlar sağlanarak aspirasyon yapılmıştır. Aspiratlar giemsa ve Gram boyama ile incelenmiş, çukolata agar besiyerine ekilerek mikroaerofilik ortamda kültüre edilmiştir.

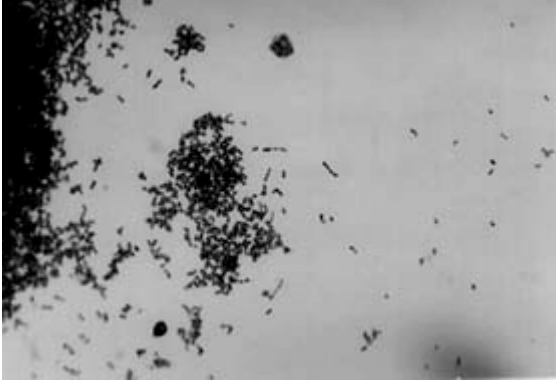
Deneklerin yapılan fizik muayenelerinde sağ dizlerde infeksiyon varlığına işaret edebilecek kızarıklık, şişlik, ısı artışı gibi bulgular saptanmamıştır. Sol dizlerin muayenelerinde ise yedi deneğin beşinde 72. saatten itibaren muayene bulgusu olarak kızarıklık ve ısı artışı olmaksızın şişlik tespit edilmiştir. Bu deneklerde özellikle sol arka ekstremitte üzerinde hareketten kaçınma eğilimleri gözlenmiştir.

## BULGULAR

Steril olarak sağ eklemlerden yapılan aspirasyon materyalinin mikroskopik değerlendirmesinde infeksiyöz savunma hücrelerine rastlanmamıştır. Sol diz eklem sıvılarının incelenmelerinde ise PNL predominansı (%78 ± 8) ve yer yer kısa zincirler yapan kokobasil formunda mikroorganizmalar saptanmıştır (Resim 1). Mikroaerofilik ortamda, çukolata agarda yapılan eklem aspirat kültürlerinde sağ diz eklem örneklerinde üreme tesbit edilemezken sol diz eklem örneklerinin dördünde saf kültür olarak mikroorganizma üremiştir. Gram pozitif kısa zincirler gösteren kokobasil formundaki (Resim 2) bu bakteriler API Coryne Ver 2.0 Test paneli (Bio-Mérieux, France) ile *Rothia dentocariosa* olarak tekrar tanımlanmışlardır.



**Resim 1:** Septik artritli eklem sıvısının mikroskopik incelemesi, kokobasil şeklinde bakteriler (Giemsa, x960).



**Resim 2:** Septik artritli eklem sıvısından üretilen bakterilerin mikroskopik görünümüleri (Gram, x960).

## TARTIŞMA

Septik artrit artan sıklığı ve ciddi morbiditesi nedeniyle büyük bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Yetişkin hastalarda septik artrit predispozan faktörleri arasında eklem kapalı travması, eklem doğrudan penetrasyonu, önceden mevcut olan romatoid artrit gibi eklem hastalıkları, intravenöz ilaç suistimali, malignite, steroid ve sitotoksik ilaç kullanımı gibi bozulmuş konakçı savunma mekanizmaları sayılabilir<sup>5,6</sup>.

Kaandorp ve ark.<sup>1</sup>, eklem sorunları olan hastalarda septik artrit korumaya yönelik bir temel oluşturmak üzere yaptıkları çalışmada, hastalığın gelişimi açısından potansiyel risk faktörlerini araştırmışlardır. Eklem sorunları olan hastalarda septik artrit gelişimine karşı risk altında olan başlıca olguların eklem protezi (kalça ve/veya diz) ve cilt infeksiyonu olduğunu bildirmişlerdir. Eklem cerrahisi ve savunma sistemini bozan patolojilerin de septik artrit gelişimi için önemli bir risk oluşturduğunu ayrıca

vurgulamışlardır. İmmüsuprese hastalarda görülen septik artritlerde en sık diz tutulumunun saptandığı bilinmektedir<sup>7</sup>. Kas-iskelet sistemi tümörlerinin tedavisinde önemli bir yer tutan kemoterapiler nedeniyle, immüsupresif hale gelen hasta grubunda infeksiyon riski her zaman mevcuttur. Malign kemik tümörleri sıklıkla diz bölgesinde görülmektedir ve son yıllarda ekstremitte koruyucu girişimler bu hasta grubunun standart tedavisi haline gelmiştir. Ayrıca hem immüsupresyonu hem de implant varlığı ve doku kaybı mevcut olan bu olgularda literatür olgu örnekleri göz önüne alınırsa *Rothia dentocariosa*'nın bir infeksiyon etkeni olabirliği sorgulanmalıdır.

İnfeksiyöz artrit klinik tablosu etken mikroorganizmaya göre değişkenlik göstermektedir. Yaklaşık on yıldır *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* ve *Neisseria gonorrhoeae* gibi bilinen mikroorganizmaların haricinde özellikle cilt ve oral florada bulunabilen fırsatçı patojen mikroorganizmalar da artrit nedeni olarak klinik tablo meydana getirmektedirler<sup>8</sup>. Gram pozitif çomakların immüsuprese hastalarda neden olduğu infeksiyöz artritlerde sinsi ve yavaş gelişen bir klinik tablonun görüldüğü daha önce de bildirilmiştir<sup>7</sup>. Çalışmamızda deneklerde, klasik gidişli bir septik artrit tablosunda alışkın olunanın aksine, ancak 72. saatten sonra sadece şişlik ve hareketten kaçınma bulguları saptanmıştır. Bu durum Gram pozitif difteroidlerin neden olduğu sinsi gelişen septik artrit tablolarını hatırlatmıştır.

Bu çalışmada daha önce Gram pozitif koklar için tanımlanan tavşan modeli örnek alınarak, Gram pozitif fırsatçı bir çomak mikroorganizma olan *Rothia dentocariosa* kullanılmıştır. Literatürde benzer çalışma olmaması ve deneyde *Rothia dentocariosa*'nın septik artrit etkeni olarak olası patojenitesinin sorgulanması nedeniyle denek sayısı yedi ile sınırlandırılmıştır. Model üzerinde aynı fizyolojik şartları sağlamak amacıyla aynı denekte her iki dizde girişim yapılmıştır<sup>9</sup>. Bunun sonucunda aynı denekte sağlam ve bütünlüğü bozulmuş dokular elde edilmiştir. Daha önceden de belirtildiği gibi Gram pozitif çomak bakterilerin klinik görünümü çoğunlukla sağlam olmayan doku ile karşılaşması sonucu başlamaktadır<sup>2</sup>. *Rothia dentocariosa* özellikle implant ve yabancı cisim varlığında (Swan-Ganz, Teckhoff kateteri vb), çoğunlukla immüsuprese hastalarda endokardit, sepsis, pnömoni, abse ve peritonit klinik tablolarında etken olarak tanımlanmıştır<sup>2-4</sup>.

Septik artrit olgularında en sık izole edilen ve üzerinde en sık deneysel çalışma yapılan mikroorganizma *S.aureus*'tur<sup>5</sup>. Uygulanan standart artrit tedavi

prosedürlerindeki tedavinin hedefi yüksek patojenitesi olan *S.aureus*'un önlenmesi ve tedavisine yöneliktir. Bu nedenle, uygulanan Gram pozitif antimikrobiyal tedavi daha düşük patojenitesi olan saprofitik difteroid mikroorganizmaların da üremelerini ve klinik tablo meydana getirmelerini engeller. Bu durumda cilt ve mukozal floralarındaki saprofitik patojen *Rothia dentocariosa*'nın klinikte saf infeksiyöz etken olarak izolasyonu beklenen bir bulgu değildir. Bununla birlikte sinsi karakterli bir klinik tablo oluşturması, antibakteriyel tedavi almamış olguların değerlendirilmesinde önem kazanmaktadır<sup>8</sup>.

*Rothia dentocariosa*'nın filogenetik isimlendirmesi her ne kadar eski de olsa kültür yapılarak tanı konması rutin işlemler içinde sıklıkla gözden kaçabilir. Aynı zamanda rutin mikrobiyoloji laboratuvarlarında, pekçok difteroid bakteri gibi çevresel besiyeri veya cilt flora kontaminantı olarak kabul edilerek isimlendirilmezler. Bu nedenlerden ötürü günümüzde bu bakteri ile tanımlanmış septik artrit olgusunun bulunmaması normal karşılanabilir. Ancak daha sık uygulanmaya başlananan invaziv girişimler nedeniyle doku bütünlüğünün bozulması ve predispozan faktörlerin güncel tedavilerle daha sık ortaya çıkması *Rothia dentocariosa*'nın infeksiyon etkeni olarak göz önünde bulundurulması gerektiğini düşündürmüştür. Bu bakterinin oluşturduğu infeksiyöz artrit kliniğinin sinsi tablosu nedeniyle immunsupresyon altındaki deneklerde daha şiddetli klinik tablo oluşabileceği kanısındayız.

Ekleme travma sonrası septik artrit ihtimalinin daha fazla olduğu bilinmektedir. Açık travma sonrası eklem boşluğuna bakteri girişinin mekanizması kolay anlaşılır olmakla birlikte, kapalı travma sonrasında neden infeksiyon oranlarının arttığı bilinmemektedir<sup>5</sup>. Bu çalışmada septik artrit

gelişimine predispozan faktörlerden sadece biri olan travmanın varlığı sorgulanmış ve sağlam diz ile karşılaştırılmıştır. *Rothia dentocariosa*'nın literatürde hematogen yol ile yayıldığı ve muhtemel kaynağın da insanın kendi oral florası olduğu görülmektedir<sup>2</sup>. Diğer predispozan faktörlerin varlığında da patojen olma ihtimali potansiyel olarak incelenmesi gereken konular arasında yer almalıdır. Sonuç olarak *Rothia dentocariosa*'nın travmaya uğramış dizlerde septik artrit etkeni olabileceği düşünülmüştür.

#### KAYNAKLAR

1. Kaandorp CJ, Van Schaardenburg D, Krijnen P, Habbema JD, van de Laar MA. Risk factors for septic arthritis in patients with joint diseases. A prospective study. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1819-1825.
2. Funke G, vonGraevenitz A, Clarridge III JE, Bernard KA. Clinical microbiology of coryneform bacteria. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 125-159.
3. Bibashi E, Kokolina E, Mitsopoulos E, Kontopoulou K, Sofianou D. Peritonitis due to *Rothia dentocariosa* in a patient receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 696.
4. Ergin Ç, Sezer MT, Ağalar C, Katırcı S, Demirdal T, Yaylı G. A case of peritonitis due to *Rothia dentocariosa* in a CAPD patient. *Perit Dial Int* 2000; 20: 242-243.
5. Esterhai JL Jr, Gelb I. Adult septic arthritis. *Orthop Clin North Am* 1991; 22: 503-514.
6. Williams RJ III, Smith RL, Schurman DJ. Septic arthritis. Staphylococcal induction of chondrocyte proteolytic activity. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 533-541.
7. Brennan PJ, Pia-DeGirolama M. Musculoskeletal infections in immunocompromised hosts. *Orthop Clin North Am* 1991; 22: 389-399.
8. Ho G Jr. Bacterial arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1991; 3: 603-609.
9. Riegels-Nielsen P, Frimodt-Møller N, Jensen JS. Rabbit model of septic arthritis. *Acta Orthop Scand* 1987; 58: 14-19.