

DENEYSEL SEPTİK ARTRİTTE ANTİBİYOTİK VE NON-STERÖİD ANTİENFLAMATUAR İLAÇ KULLANIMI İLE EKLEM KIKIRDAĞINDA MEYDANA GELEN DEĞİŞİKLİKLER

Şükrü SOLAK*, **Erbil AYDIN****, **Mutlu AKDOĞAN*****, **Cem ADABAĞ****
Ayşegül ADABAĞ****, **Hasan BİLGİLİ*******, **Barış KÜRÜM*******

ÖZET

Giriş: Septik artrit uygun tedaviye rağmen eklemde kıkırdak harabiyetine yol açabilir. Bu çalışmada profilaktik antibiyotiğin, enfeksiyon inokülasyonundan sonra başlanan antibiyotik ile antibiyotik ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kombinasyonlarının enfekte tavşan dizinde kıkırdak hasarını engelleyici etkileri incelendi.

Materyal ve Metod: Deneysel septik artrit tavşanlara intraartiküler staphylococcus aureus suspansiyonu enjekte edilerek oluşturuldu. Birinci tavşan grubunda antibiyotiğe profilaktik olarak başlandı; 2. grupta enfeksiyonun inokülasyonundan sonra antibiyotiğe başlandı; 3. grupta ise sistemik antibiyotikle birlikte nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanıldı. Üç haftanın sonunda hayvanlar öldürüldü ve eklemler makroskopik ve mikroskopik olarak incelendi.

Bulgular: Grup 1'de belirgin bir kıkırdak harabiyeti saptanamadı. Diğer iki grupta ise histolojik olarak saptanan yüzey erozyonu, pannus formasyonu ve selülarite açısından kıkırdak kaybını gösteren bulgular vardı. Tedavide geç kalınmış septik artrit olgularında enfeksiyonu tedavi etmek mümkün olsa bile kıkırdak hasarı kaçınılmazdır.

Sonuç: Profilaktik antibiyotiğin eklem enfeksiyonlarında kıkırdak hasarını engellemede rolü önemlidir.

Anahtar Kelimeler: *Septik Artrit, Profilaktik Antibiyotik, Nonsteroid Antiinflamatuvar, Kıkırdak Harabiyeti.*

SUMMARY

JOINT CARTILAGE ALTERATIONS IN EXPERIMENTAL SEPTIC ARTHRITIS WITH ANTIBIOTIC AND NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUG TREATMENT

Purpose: Despite accurate treatment septic arthritis may lead to joint cartilage destruction. In this study the effects of the prophylactic antibiotics, antibiotic treatment after the inoculation of the infection and the effects of the antibiotic and non-steroid antiinflammatory drugs were evaluated.

Material and Methods: Experimental septic arthritis was induced by the intraarticular injection of Staphylococcus aureus in rabbits. In the 1st rabbit group antibiotic was started as prophylaxis, in the 2nd group antibiotic treatment was started after the inoculation of the infection agent; for the 3rd group non-steroid antiinflammatory drugs were used concomitantly with systemic antibiotics. Three weeks later, the animals were sacrificed and macroscopic and microscopic evaluation of the joints were performed.

Results: In the Group 1 no obvious cartilage destruction was detected. In the other two groups, histologic findings which indicate surface erosion, pannus formation and cellularity were evident.

Conclusion: For the late treated septic arthritis cases, even following a successfully treated infection, cartilage destruction is inevitable. The role of the prophylactic antibiotic in the joint infections, is important to avoid joint cartilage destruction.

Key Words: *Septic Arthritis, Prophylactic Antibiotic, Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug, Cartilage Destruction.*

* Uz. Dr., Muhittin Ülker Acil Yardım ve Travmatoloji Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği Şef Muavini.
** Uzm., SSK Ankara Eğitim Hastanesi 2. Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği.
*** Asistan, SSK Ankara Eğitim Hastanesi 2. Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği.
**** Uzm., SSK Ankara Eğitim Hastanesi Patoloji Kliniği.
***** Arş. Gör. Dr., Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalı.
***** Arş. Gör., Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı.

GİRİŞ

Septik artrit geleneksel tedavisi enfeksiyon etkeninin saptanması, eklem drenajı ve parenteral antibiyotik uygulanmasıdır¹. Birçok olguda enfeksiyon etkeni stafilokoklar olup, ciddi bir klinik problem oluştururlar^{1,2}. Eklem aralığına bakterinin ulaşmasının genellikle hematogen yoldan olduğu kabul edilmektedir. Ancak eklem komşu kemiklerden birinde olan osteomyelitin veya lokal travma da septik artrit yol açabilir^{1,3}. Stafilocokların neden olduğu bir septik artrit uygun tedaviye rağmen, eklemde kıkırdak harabiyeti ile sonuçlanabileceği gayet iyi bilinmektedir. Eklem aralığında çoğalan bakteriler, fagositler, sinoviyositler ve polimorf nükleer hücreler tarafından fagosite edilirler. Bu hücreler aynı zamanda proteolitik enzimler ve çeşitli inflamatuvar mediatörler salgırlar^{1,4}. Aslında patojen mikroorganizmayı yoketmeye yönelik salgılanan bu maddeler, aynı anda eklem kıkırdağına da zarar verirler^{1,4}. Bakteri duvarı partikülleri antijenik özellikleri nedeniyle lokal immün cevabın şiddetlenmesine yol açabilirler. Bu nedenle septik artrit yol açtığı eklem hasarının, patojen bakterinin ve buna karşı konağın savunma önlemlerinin direkt sonucu olduğu söylenebilir¹.

Kıkırdak harabiyeti ilk olarak matriks proteoglikanlarında hızlı bir azalma ile, bu olayı takiben kollagen kaybı ile kendini gösterir. Ardından makroskopik değişiklikler belirgin hale gelir¹⁻⁵.

Bu çalışmada amaç profilaktik olarak verilmiş antibiyotiğin; enfeksiyon başladıktan sonra tedavi amacıyla verilen antibiyotiğin veya yine enfeksiyon başladıktan sonra tedavi amacıyla verilen antibiyotik+ antiinflamatuvar ilaç (NSAID) kombinasyonlarının kıkırdakta meydana gelen hasarın derecesi üzerinde ve septik artrit sekellerini en aza indirmedeki etkilerini karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ağırlıkları 2-3 kg arasında değişen 24 tavşan bu çalışmada kullanıldı. Tavşanların sağ arka dizlerine staphylococcus aureus içeren 0.5 cc suspansiyon (2×10^4 hücre/ml) enjekte edilirken, sol arka dizleri kontrol grubu olarak kullanıldı. Kullanılan stafilocok suşu osteomyelitli bir çocuktan elde edilmişti ve sefalosporinlere duyarlı idi. Her ne kadar 1. kuşak sefalosporinlerin stafilocok aureusa karşı 3. kuşak sefalosporinlerden daha etkili olduğu bilinse de

çalışmada antibiyotik olarak uygulama kolaylığı açısından seftriakson tercih edildi ve 40 mg/kg/gün olarak tek doz halinde kullanıldı. Kültür antibiyogramda kullanılan suş bu antibiyotiğe +++ duyarlı olarak saptanmış idi. Tavşanlar eşit sayıda hayvan içeren üç gruba bölündü. Bu gruplamada tavşanların sadece ağırlıkları gözönüne alındı, uygun denek bulunmasının zorluğu nedeniyle cinsleri ve yaşları göz önüne alınmadı.

1. Grup: Bu grupta bulunan tavşanlara, sağ arka dizlerine stafilocok inokülasyonundan 1/2 saat önce profilaktik antibiyotik verildi. Aslında 24 saat süreli profilaksi yeterliyken, tedavi antibiyotiklerin eklem kıkırdağındaki olası etkilerini her üç grupta da aynı düzeyde tutabilmek için üç hafta boyunca sürdürüldü.

2. Grup: Bu gruptaki hayvanlara inokülasyondan 24 saat sonra başlamak üzere yukarıda belirtilen dozda antibiyotik tedavi amacıyla uygulandı.

3. Grup: Bu grupta bulunan tavşanlara ise antibiyotikle birlikte içme suyu içinde 100 mg/250 ml/gün olarak ibuprofen verildi.

Tavşanlar 3 haftanın sonunda sodyum pentotal kullanılarak öldürüldü. Enfekte edilmiş dizler ve kontrol dizleri steril koşullarda alındı. Bu esnada makroskopik olarak sinoviyal membran değerlendirildi, eklem kıkırdağında erozyon olup olmadığına bakıldı. Sinoviyadan ve varsa eksüdadan kültür alındı.

Mikroskopik incelemeler enfekte ve enfekte olmayan dokular karşılaştırılarak yapıldı. Salter tarafından geliştirilmiş bir skorlama sistemi ile (Tablo I) kıkırdakta meydana gelmiş olan değişiklikler değerlendirildi⁶. Kıkırdak kaybı ortokromazi gösteren Safranin-O boyanması ile değerlendirildi. Ancak kondrosit klonlamasını saptamak mümkün olmadı. Her üç grubun istatistiksel karşılaştırılmasında Mann-Whitney testi kullanıldı.

SONUÇLAR

Profilaktik olarak antibiyotik başlanılmış olan tavşanların hiçbirinde (Grup 1) enfeksiyon bulguları görülmedi. Diğer iki grupta ise ilk 48 saat içinde dizde şişlik ve ateş başladı. Üç haftanın sonunda ise kontrol dizlerinde hiç bakteri üretilmezken, septik dizlerden alınan eksüda ve sinovial membrandan bakteri üretildi.

Makroskopik görünüm: Profilaksi uygulanmış grupta ve kontrol dizlerinde belirgin bir değişiklik

Tablo I
Kıkırdak hasarlarında histolojik ve histokimyasal derecelendirme (Salter 1981)

	Skor
1. Kıkırdağın selülaritesi:	
Normal	0
%10	1
%10-%25	2
>%25	3
2. Matris kaybı (Erozyonlar):	
Normal	0
< %10	1
%10-%25	2
>25	3
3. Kondrositlerin klonlanması:	
Normal	0
< %10	1
%10-%25	2
> %25	3
4. Adezyonlar (Pannus):	
Adezyon	0
Kıkırdağın sadece kenarını kaplar	1
< %50	2
> %50	3
5. Safranin-O ile ortokromazi:	
Normal	0
Hafif ve yer yer kayıp	1
Orta derecede kayıp	2
İleri derecede kayıp	3

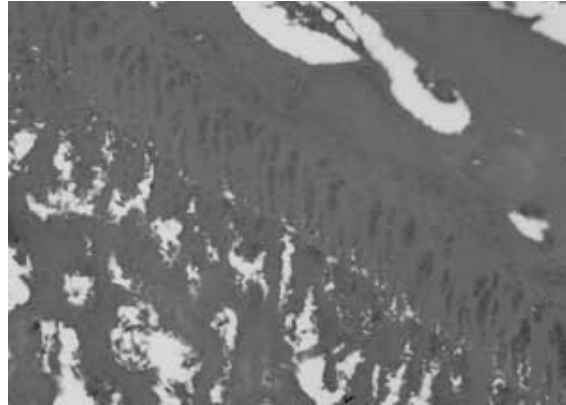
Tablo II
Salter Kriterlerine Göre Ortalama Skorlar

	Selülarite	Erozyon	Pannus	Safranin Boyanma	Skor
Grup 1	0	0	0	0	0
Grup 2	2	1	1	1	5
Grup 3	2	1	0	1	4

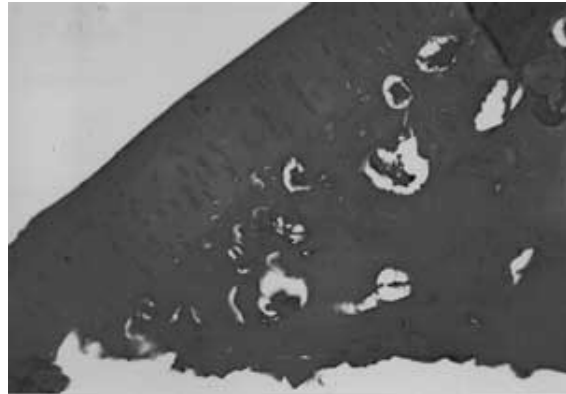
* Kondrosit klonlanmasını saptamak mümkün olmamıştır.

görülmezken, diğer iki grupta eklem kapsülü erode olmuştu. İki hayvanda kemikte apse oluşumu ve periartiküler kortikal harabiyet vardı. Medüllada ise pü mevcuttu. Kıkırdak harabiyeti eklemin özellikle yük taşıyan bölgelerinde pannus oluşumu ile birlikte belirgindi.

Mikroskopik görünüm: Profilaksi yapılan grupta ve diğer grupların kontrol dizlerinde belirgin mikroskopik bir değişiklik saptanamadı (Resim 1 ve 2). Grup 2 ve 3'de ise kıkırdakta glikozaminoglikan kaybına işaret eden diffüz boyanma kaybı vardı (Resim 3). Grup 2'de ise ileri



Resim 1: Profilaksi grubunda kıkırdak kaybı yok (H.E., X10).



Resim 2: Tedavi grubunda kontrol dizinde kıkırdak kaybı yok (H.E., X10).



Resim 3: Tedavi grubunda enfekte dizde kıkırdak kaybı var (H.E., X40).

derecede kayıp varken, Grup 3'de de önemli derecede boyanma kaybı gözlemlendi. Salter'in kriterlerine göre sonuçlar Tablo II'de gösterilmiştir. Grup 1 ile grup 2 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p < 0.05$), Grup 2 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı.

Enfeksiyonun olduğu dizlerde, stafilokokları sinovyal membranda ve pannusta tespit edip, kültür ortamında üretmek mümkün olmuştur.

TARTIŞMA

Bu çalışmada profilaktik antibiyotik uygulanan grupta tavşanların diz eklemlerine mikroorganizma inoküle edildikten sonra üç haftanın sonunda belirgin herhangi bir eklem hasarı saptanamazken, enfeksiyon inoküle edildikten sonra sadece antibiyotik tedavisi grup ile antibiyotik + NSAID tedavisi uygulanan tavşan gruplarında diz eklemlerinde belirgin derecede kıkırdak hasarı oluşmuştur. Mikroskopik olarak kollagen boyanması, sadece antibiyotik kullanılan grupta hiç saptanamazken antibiyotik + NSAID uygulanan grupta ise minimal görülmüştür. Profilaksi grubu ile farklar anlamlıdır. Daha önce yapılmış bazı çalışmalarda saptandığı gibi sadece antibiyotik tedavisi bir eklem enfeksiyonunda sekizinci saatte başlayan glikozaminoglikan kaybını engellemekte başarılı olmamaktadır^{1,4,7,8}. Meydana gelen kaybı önlemek ancak mikroorganizma ekleme verilmeden profilaktik antibiyotik kullanılırsa mümkün olabilmektedir^{1,2,7,8}. Çalışmamızda antibiyotikle birlikte NSAID kullanılmasının kıkırdak hasarını önlemede çok belirgin bir faydası olmadığı gösterilmiştir. Salter'in kriterlerine göre, antibiyotik + NSAID kullanılan grupta eklem hasarının derecesi sadece antibiyotik kullanılan gruba göre daha az olsa da, ikisi arasında istatistiksel bir fark yoktur. Daha önce Smith ve arkadaşları tarafından yapılmış benzeri bir çalışmada³ ise NSAID (naproksen sodyum) kullanımı ile kıkırdak matriksinde kaybın daha az olduğu gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada NSAID kullanımı mikroorganizmanın inokülasyonundan 24 saat önce başlatılmıştır.

Smith ve arkadaşlarının 1997'de yayınlanmış çalışmalarında³ sadece antibiyotik kullanımının stafilokok enfeksiyonunu ortadan kaldırdığı, ancak meydana gelen kıkırdak çözülmesini engellemediği ve kıkırdağın glikozaminoglikan ile kollagen içeriğinin azaldığı gösterilmiştir. Yine bu çalışmaya göre naproksen sodyum enfeksiyondan sonra

üçüncü haftada glikozaminoglikan ve kollagen düzeyleri üzerinde etkilidir. Bu olay ilk olarak Curtis ve Klein'in çalışmaları⁹ ile Daniel ve arkadaşlarının yaptığı araştırmalarda saptanmıştır¹⁰. Yapılan diğer araştırmalarda da enfekte eklemlerin glikozaminoglikanlarını kollajenden önce kaybettikleri saptanmıştır². Yine Smith ve arkadaşlarının çalışmasında dizde şişliğin azalmasını sağlayan naproksen sodyumun, kıkırdak çözülmesini azaltmadaki olumlu etkilerinin, yeterli serum düzeyi sağlanabildiğinde, sinovial enflamasyonu azaltmasından ileri geldiği öne sürülmüştür³. Bizim çalışmamızda tavşanlarda serum ilaç düzeyini saptamamızın mümkün olmayışı bu tür bir yargıya varmamızı engellemektedir. Ancak ampirik olarak üç haftanın sonunda NSAID verilen tavşanlarda, verilmeyenlere göre eklem hasarının makroskopik ve mikroskopik olarak göreceli olarak daha az olduğu saptanmıştır.

Riegels-Nielsen ve arkadaşlarının^{8,11} çalışmalarında gösterildiği gibi enfekte eklemde, iki destrüktif olay birbirini takiben meydana gelmektedir. İlk olarak sinovial membran ve kıkırdak arasında meydana gelen inflame ve hipertrofiye sinovial doku pannusa dönüşür. Bu olay daha çok sinovial membran ve kıkırdağın birbiriyle temas alanlarında görülür. Oluşan pannus kıkırdağı işgal eder ve aşındırır. Eş zamanlı olarak enfekte eklemde daha genel bir reaksiyon görülür. Saptanan olay kıkırdağın safranin-O ile boyanma yeteneğindeki azalmadır ve glikozaminoglikan azalması için spesifiktir.

Yine Riegels-Nielsen'e göre enfekte bir eklemde major kıkırdak değişiklikleri 7. günde belirgindir¹¹. Deneysel ve klinik çalışmalar sonunda iltihabi reaksiyonun kalıcı değişikliklere yol açmasını engellemek için, septik artritte tedaviye hastalığın 5. gününden önce eklem sterilizasyonu sağlayacak şekilde çok erken başlanılmasının önemi bilinmektedir. Geç kalınmış olgularda ise enfeksiyonu tedavi etmek mümkün olsa bile kıkırdak hasarı kaçınılmaz olmaktadır. Bir çalışmada antibiyotik tedavisine enfeksiyondan 4, 8 ve 12 saat sonra başlanılmıştır. Antibiyotik tedavisine geç başlanan olgularda glikozaminoglikan yoğunluğunun azaldığı saptanmış, ancak kıkırdağta erozyon saptanamamıştır².

Bu çalışmadan elde ettiğimiz sonuç eklem cerrahisinde kullanılan profilaktik antibiyotiğin, sonradan enfekte olsa bile eklem kıkırdağındaki

irreversible değişiklikleri engellemek açısından önemli olduğudur. Tedaviye NSAID eklendiği zaman kırıldak parçalanmasını engellemedeki olumlu etkileri çok belirgin değildir. Ancak elde edilen bu sonuçta bizim ilaca mikroorganizma inokule edildikten sonra başlamamızın etkisi olabilir. Benzeri diğer çalışmalarda NSAID kullanımına inokülasyonda 24 saat önce başlanılmıştır³.

Bu çalışmadan elde ettiğimiz klinik sonuç ise özellikle diz artroskopisi gibi outpatient cerrahi girişimlerde, eklem penetrasyonu iyi olan, profilaktik antibiyotik kullanımının genel kanının aksine gerekli olduğu yönündedir. Deneysel düzeyde septik artrit antibiyotik ile tedavi edilebilirse de, klinikte artrosentezin mutlaka, eklem cerrahi olarak drene edilmesinin ise çoğu kez gerekli olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Wysenbeek AJ, Leitman M, Amit M, Luskhov G, Robinson D, Boldur I, Nevo Z. Experimental septic arthritis in rabbits treated by a combination of antibiotics and steroid drugs. *Clin Exp Rheum* 1996; 14: 507-12.
2. Smith RL, Schurman DC, Kajiyama G, Mell M, Gilkerson MS. The effect of antibiotics on the destruction of cartilage in experimental infectious arthritis. *J Bone Joint Surg* 1987; 69-A: 1063-8.
3. Smith RL, Kajiyama G, Schurman DJ. Staphylococcal septic arthritis: antibiotic and nonsteroid anti-inflammatory drug treatment in a rabbit model. *J Orthop Res* 1997; 15: 919-26.
4. Riegels-Nielsen P, Frimodt-Møller N, Jensen JS. Rabbit model of septic arthritis. *Acta Othop Scand* 1987; 58: 14-9.
5. Nord KD, Dore DD, Deeney VF, Armstrong AL, Cundy PJ, Cole BF, Ehrlich MG. Evaluation of treatment modalities for septic arthritis with histological grading and analysis of levels of uronic acid, neutral protease and Interleukin-1. *J Bone Joint Surg* 1995; 77-A: 258-65.
6. Salter RB, Bell RS, Keeley FW. The protective effect of continuous pasive motion on living articular cartilage in acute septic arthritis. An experimental investigation in the rabbit. *Clin Orthop* 1981; 159: 223-47.
7. Esterhai JL, Gelb I. Adult septic arthritis. *Orthop Clin North Am* 1991; 22: 503-14.
8. Riegels-Nielsen P, Frimodt-Møller N, Sorensen M, Jensen JS. Antibiotic treatment insufficient for established septic arthritis. *Staphylococcus aureus* experiments in rabbits. *Acta Orthop Scand* 1989; 60: 113-5.
9. Curtiss PH Jr, Klein I. Destruction of articular cartilage in septic arthritis. I. In vitro studies. *J Bone Joint Surg* 1963; 45-A: 797-806.
10. Daniel D, Akeson W, Amiel D, Ryder M, Boyer J. Lavage of septic joints in rabbits: effect of chondrolysis. *J Bone Joint Surg* 1976; 58-A: 393-5.
11. Williams RJ, Smith RL, Schurman DJ. Septic arthritis. Staphylococcal induction of chondrocyte proteolytic activity. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 533-41.