

SEPTİK ARTRİT ARAŞTIRMALARINDA DENEYSEL HAYVAN MODELLERİ

34 BÖLÜM

Ayşe BARIŞ

GİRİŞ

Septik artrit (enfeksiyöz artrit); eklemlerde enfeksiyöz ajanların invazyonuyla gelişen, mortalitesi ve morbiditesi yüksek, ilerleyici inflamatuvar bir hastalıktır ^(1, 2). Büyük oranda monoartiküler olup diz ekleminde görülürken, daha nadir olarak (%10-20) multiartiküler tutulum yapabilmektedir ⁽³⁾. Akut artrit semptomları ile başvuran yetişkinlerde ayırıcı tanıda ilk akla gelmesi gereken en önemli klinik tablodur. Septik artritte doğru tanı ve hızlı tedavi hayati önem taşımaktadır. Semptomlar geliştikten sonraki erken dönemde uygun antibiyotik tedavisi başlanmaması durumunda enfekte olmuş eklem onarılamaz hasarına yol açabildiği için ortopedinin acil durumları arasında kabul edilir ⁽⁴⁾.

EPİDEMİYOLOJİ

Septik artritin doğası gereği tanıya yönelik çalışmalar genellikle retrospektif olmaktadır. Ayrıca tanıda güvenilir altın standart kriterlerin olmamasından dolayı bu hastalığa dair epidemiyolojik veriler sınırlıdır ⁽³⁾. Yıllık insidansı (6-12)/100.000 vaka iken ^(1,2), romatoid artrit, geçirilmiş eklem cerrahisi gibi risk faktörlerinin varlığında 70/100.000'e çıkabilmektedir ⁽⁵⁾.

Genellikle yaşlılarda ve küçük çocuklarda daha sık olmakla beraber tüm yaş gruplarında

görülebilmektedir. Önceden var olan bir eklem patolojisi (romatoid artrit, osteoartrit, kristal artropatisi vb), ileri yaş (>80), eklemde cerrahi işlem öyküsü ve protez varlığı, eklem içi enjeksiyon, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, immünyüpresif tedaviler, diabetes mellitus, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, maligniteler, intravenöz ilaç kullanımı, organ transplantasyonu septik artrit için risk oluşturan faktörlerdir ⁽³⁾.

ETİYOLOJİ

Septik artrit enfeksiyonunda bakteri, virüs, mantar ve protozoonlar etken olabilmekle birlikte Gram pozitif bakteriler daha sık sorumlu tutulmaktadır. Tüm yaş gruplarında en sık etken *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)' tur (Tablo 1) ^(6,7).

Tablo 1: Septik artrit etkeni bakterilerin dağılımları

Bakteri	(%)
Stafilokoklar	
Metisiline duyarlı <i>S. aureus</i> (MSSA)	42
Metisiline dirençli <i>S. aureus</i> (MRSA)	10
Koagülaz-negatif stafilokoklar	3
Streptokoklar	
Viridans streptokoklar	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1
Diğer streptokok türleri	14

hastalığın eklem fonksiyonları üzerindeki geri dönüşümsüz etkisi hala güncelliğini korumaktadır. Mikroorganizmaların ekleme invazyonu ile tetiklenen konağın hücrel ve humoral bağışıklık sistemi hasardan sorumlu tutuluyorsa da altta yatan mekanizmalar hala belirsizliğini korumaktadır. Teknolojik gelişmelere paralel olarak genetik, immünolojik ve biyokimyasal alanlardaki ilerlemelerin septik artritteki deneysel hayvan modellerine uygulanması bu mekanizmaların anlaşılabilirliğini artırıp daha etkin tedavi yöntemleri geliştirme fırsatını sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Septik artrit, deneysel hayvan modelleri

KAYNAKLAR

1. Boff D, Oliveira VL, Queiroz Junior CM, Silva TA, Allegratti M, Verri Jr WA, et al. CXCR2 is critical for bacterial control and development of joint damage and pain in Staphylococcus aureus-induced septic arthritis in mouse. *European journal of immunology*. 2018;48(3):454-63.
2. Kennedy N, Chambers ST, Nolan I, Gallagher K, Werno A, Browne M, et al. Native joint septic arthritis: epidemiology, clinical features, and microbiological causes in a New Zealand population. *The Journal of rheumatology*. 2015;42(12):2392-7.
3. Ohl CA. Infectious arthritis of native joints. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 2020:1400-17.
4. Rausch V, von Glinski A, Rosteijs T, Königshausen M, Schildhauer TA, Seybold D, et al. Secondary purulent infections of the elbow joint: a retrospective, single-center study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2020;21(1):1-7.
5. Colavite PM, Sartori A. Septic arthritis: immunopathogenesis, experimental models and therapy. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*. 2014;20(1):19.
6. Ross JJ. Septic arthritis of native joints. *Infectious Disease Clinics*. 2017;31(2):203-18.
7. Boff D, Crijns H, Teixeira MM, Amaral FA, Proost P. Neutrophils: beneficial and harmful cells in septic arthritis. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(2):468.
8. Kong Y-Y, Feige U, Sarosi I, Bolon B, Tafuri A, Morony S, et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature*. 1999;402(6763):43-7.
9. Kondo Y, Yokosawa M, Kaneko S, Furuyama K, Segawa S, Tsuboi H, et al. Transcriptional Regulation of CD 4+ T Cell Differentiation in Experimentally Induced Arthritis and Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2018;70(5):653-61.
10. Dey I, Bishayi B. Role of Th17 and Treg cells in septic arthritis and the impact of the Th17/Treg-derived cytokines in the pathogenesis of S. aureus induced septic arthritis in mice. *Microbial pathogenesis*. 2017;113:248-64.
11. Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G. Bacterial septic arthritis in adults. *The Lancet*. 2010;375(9717):846-55.
12. Shirtliff ME, Mader JT. Acute septic arthritis. *Clinical microbiology reviews*. 2002;15(4):527-44.
13. Horowitz DL, Katzap E, Horowitz S, Barilla-LaBarca M-L. Approach to septic arthritis. *American family physician*. 2011;84(6):653-60.
14. Margaretten ME, Kohlwes J, Moore D, Bent S. Does this adult patient have septic arthritis? *Jama*. 2007;297(13):1478-88.
15. Ryan M, Kavanagh R, Wall P, Hazleman B. Bacterial joint infections in England and Wales: analysis of bacterial isolates over a four year period. *British journal of rheumatology*. 1997;36(3):370-3.
16. Yang S, Rothman RE, Hardick J, Kuroki M, Hardick A, Doshi V, et al. Rapid Polymerase Chain Reaction-based Screening Assay for Bacterial Biothreat Agents. *Academic Emergency Medicine*. 2008;15(4):388-92.
17. Coakley G, Mathews C, Field M, Jones A, Kingsley G, Walker D, et al. BSR & BHPR, BOA, RCGP and BSAC guidelines for management of the hot swollen joint in adults. *Rheumatology*. 2006;45(8):1039-41.
18. Gilbertie JM, Schnabel LV, Hickok NJ, Jacob ME, Conlon BP, Shapiro IM, et al. Equine or porcine synovial fluid as a novel ex vivo model for the study of bacterial free-floating biofilms that form in human joint infections. *PloS one*. 2019;14(8).
19. Marcheix P-S, Martin C, Fiorenza F, Leclercq X, Sturtz F. Intra-articular Gentamicin-loaded PLA Microparticle Injection for the Treatment of Septic Arthritis in Rabbits. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2018;26(16):e349-e56.
20. Matsuzaka S, Sato S, Miyauchi S. Estimation of joint fluid volume in the knee joint of rabbits by measuring the endogenous calcium concentration. *Clinical and experimental rheumatology*. 2002;20(4):531-4.
21. Tarkowski A, Collins LV, Gjerdtsson I, Hultgren OH, Jonsson M, Sakiniene E, et al. Model systems: modeling human staphylococcal arthritis and sepsis in the mouse. *Trends in microbiology*. 2001;9(7):321-6.
22. Colavite-Machado PM, Ishikawa LLW, França TGD, Zorzella-Pezavento SFG, da Rosa LC, Chiuso-Minucci F, et al. Differential arthritogenicity of Staphylococcus aureus strains isolated from biological samples. *BMC infectious diseases*. 2013;13(1):400.
23. Colavite PM, Ishikawa LLW, Zorzella-Pezavento SFG, Oliveira LRCd, França TGD, da Rosa LC, et al. Cloxacillin control of experimental arthritis induced by SEC+ Staphylococcus aureus is associated with down-modulation of local and systemic cytokines. *Cellular microbiology*. 2016;18(7):998-1008.
24. Jin T, Mohammad M, Hu Z, Fei Y, Moore ER, Pullerits R, et al. A novel mouse model for septic arthritis induced by Pseudomonas aeruginosa. *Scientific reports*. 2019;9(1):1-10.

25. Smith J, Chalupa P, Hasan MS. Infectious arthritis: clinical features, laboratory findings and treatment. *Clinical microbiology and infection*. 2006;12(4):309-14.
26. Wieland K, Chhatwal P, Vonberg R-P. Nosocomial outbreaks caused by *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: Results of a systematic review. *American journal of infection control*. 2018;46(6):643-8.
27. McQueen FM. Imaging in early rheumatoid arthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2013;27(4):499-522.
28. Marenzana M, Velde GV. Refine, reduce, replace: Imaging of fibrosis and arthritis in animal models. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2015;29(6):715-40.
29. Easley JT, Brokken MT, Zubrod CJ, Morton AJ, Garrett KS, Holmes SP. Magnetic resonance imaging findings in horses with septic arthritis. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 2011;52(4):402-8.
30. Bierry G, Lefevre S, Dietemann J-L, Jehl F. In vivo macrophage imaging using MR targeted contrast agent for longitudinal evaluation of septic arthritis. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*. 2013(80):e50296.
31. Boyd SK, Davison P, Müller R, Gasser JA. Monitoring individual morphological changes over time in ovarietomized rats by in vivo micro-computed tomography. *Bone*. 2006;39(4):854-62.
32. Silva MD, Savinainen A, Kapadia R, Ruan J, Siebert E, Avitahl N, et al. Quantitative analysis of micro-CT imaging and histopathological signatures of experimental arthritis in rats. *Molecular imaging*. 2004;3(4):15353500200404136.
33. Fatima F, Fei Y, Ali A, Mohammad M, Erlandsson MC, Bokarewa MI, et al. Radiological features of experimental staphylococcal septic arthritis by micro computed tomography scan. *PloS one*. 2017;12(2).
34. Ali A, Zhu X, Kwiecinski J, Gjertsson I, Lindholm C, Iwakura Y, et al. Antibiotic-Killed *Staphylococcus aureus* Induces Destructive Arthritis in Mice. *Arthritis & Rheumatology*. 2015;67(1):107-16.
35. Bergmann B, Jirholt P, Henning P, Lindholm C, Ohlsson C, McInnes IB, et al. Antibiotics with interleukin-15 inhibition reduce joint inflammation and bone erosions but not cartilage destruction in *Staphylococcus aureus*-induced arthritis. *Infection and immunity*. 2018;86(5):e00960-17.
36. Kuyucu E, Çabuk H, Güler Y, Kuşku Çabuk F, Kılıç E, Bülbül M. Is intraarticular antibiotic administration effective in the treatment of methicillin-resistant *staphylococcus aureus*? 2019.