

UNIVERZA V LJUBLJANI

MEDICINSKA FAKULTETA

PRIMERJAVA USPEŠNOSTI ARTROSKOPSKIH
METOD ZDRAVLJENJA SEPTIČNEGA ARTRITISA Z
ODPRTO SINOVIJEKTOMIJO SKLEPOV

JAN DOLENŠEK

Ljubljana, 2019

UNIVERZA V LJUBLJANI

MEDICINSKA FAKULTETA

PRIMERJAVA USPEŠNOSTI ARTROSKOPSKIH
METOD ZDRAVLJENJA SEPTIČNEGA ARTRITISA Z
ODPRTO SINOVIKTOMIJO SKLEPOV

JAN DOLENŠEK

Delo je pripravljeno v skladu s Pravilnikom o podeljevanju Prešernovih nagrad študentom, pod mentorstvom izr. prof. dr. Blaža Mavčiča, dr. med.

Ljubljana, 2019

I Povzetek

IZHODIŠČE. Septični artritis je urgentno stanje, zaradi bakterijske okužbe sklepa, ki ima tudi ob hitri izvedbi zdravljenja visoko stopnjo smrtnosti in obolevnosti. Zdravljenje obsega kombinacijo antibiotične terapije in drenažnega kirurškega operativnega posega, ki je bodisi artroskopija prizadetega sklepa ali odprta artrotomija. Optimalna izbira kirurške metode in točne smernice zdravljenja so še vedno tema razprav.

NAMEN. Želeli smo raziskati, katera operativna metoda zdravljenja ima večjo stopnjo uspešnosti, kot prvi v Sloveniji v zadnjem desetletju pa smo raziskali pojavnost septičnega artritisa ter vpliv pridruženih dejavnikov na uspešnost operativnega posega in trajanje hospitalizacije. Zastavili smo si tri hipoteze: a) Pojavnost septičnega artritisa v Sloveniji se je v obdobju 2006-2018 povečala, spreminja pa se tudi glede na letni čas in klimatske razmere. b) Artroskopija in artrotomija sta primerljivo uspešna kirurška posega pri zdravljenju septičnega artritisa velikih sklepov (rama, komolec, kolk, koleno, gleženj), na uspešnost pa vplivajo tudi spol, starost, časovno obdobje od sprejema v bolnišnico do prvega operativnega posega (OP1), sočasna prisotnost osteomielitisa, anatomsko lokacija prizadetega sklepa. c) Vsi našeti dejavniki iz prejšnjega stavka vplivajo tudi na trajanje hospitalizacije.

METODE. V retrospektivno raziskavo so bili vključeni pacienti, ki so v obdobju med 1.1.2006 in 31.12.2018, zaradi primarnega septičnega artritisa nativnega sklepa potrebovali vsaj en operativni poseg in so bili zdravljeni na Ortopedski kliniki Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani. Vključitvenim merilom je ustrezalo 150 preiskovancev, podatki o uspešnosti zdravljenja pa so bili na razpolago za podskupino 120 pacientov.

REZULTATI. V preučevanem obdobju 2006-2018 je bil prisoten trend rasti števila obolelih za septičnim artritisom (linearna regresija: povečanje za 1,10 primera na leto, $p<0,01$), pojavnost je bila večja predvsem poleti in jeseni (hi-kvadrat (χ^2), $p<0,02$) ter v toplem delu leta (april – oktober; χ^2 , $p<0,01$). Artrotomija ni bila uspešnejša v primerjavi z artroskopijo (χ^2 , $p>0,43$). Prisotnost osteomielitisa (logistična regresija (log. reg.): razmerje obetov (OR)=4,49; 95% CI [1,77; 11,37]; $p<0,01$) in časovno obdobje od sprejema do OP1 (log. reg.: OR=0,93 [0,86; 1,00]; $p<0,05$) sta vplivala na uspešnost prvega posega, medtem ko spol, starost, anatomsko lokalizacija prizadetega sklepa niso imeli pomembnega vpliva. Na podaljšano trajanje hospitalizacije nad 35 dni so imeli statistično pomemben vpliv prisotnost osteomielitisa (log. reg.: OR=7,91 [2,86; 21,91]; $p<0,01$), časovni interval od sprejema do OP1 (log. reg.: OR=1,09 [1,02; 1,17]; $p=0,01$) in starost (log. reg.: OR=1,02 [1,00; 1,05]; $p=0,03$).

ZAKLJUČKI. V Sloveniji se v zadnjem desetletju pojavnost septičnega artritisa velikih sklepov vztrajno povečuje, okužbe pa so pogostejše v toplejšem delu leta, predvsem v poletnih in pomladnih mesecih. Artroskopija in artrotomija sta enako uspešni kirurški metodi, zato je zaradi manjše invazivnosti smiselno uporabljati artroskopijo kot primarno metodo zdravljenja. Prisotnost osteomielitisa zmanjša stopnjo uspešnosti prvega operativnega posega pri septičnem artritisu in pomembno vpliva na podaljšanje hospitalizacije, tveganje za daljšo hospitalizacijo povečata tudi višja starost pacienta in daljši časovni interval od sprejema do prve operacije.

II Abstract

BACKGROUND. Septic arthritis is a medical emergency characterized by a bacterial invasion and inflammation of the joint. Even with treatment it has high mortality and morbidity rates. Treatment consists of antibiotic therapy and surgical procedure which can be either arthroscopy or arthrotomy. It is still being debated which surgical procedure is optimal and what treatment guidelines should look like.

AIM. Our aim was to evaluate which of the two surgical procedures has higher success rate. This was the first study that evaluated the incidence of septic arthritis and investigated the factors that influence the success rate of the surgical procedure and the length of hospital stay in Slovenia in the last decade. The hypotheses we tested were: a) The incidence of septic arthritis in Slovenia between 2006-2018 has increased and correlated with seasonal changes and changes in temperature. b) Arthroscopy and arthrotomy are equally successful surgical methods for treatment of septic arthritis of larger joints (shoulder, elbow, hip, knee, ankle); gender, age, the interval from admission to the first surgery, concomitant osteomyelitis and anatomical location of the affected joint also influence the success rate. c) All of the mentioned factors under point b) also have an effect on the length of hospital stay.

METHODS. Our retrospective study included the patients that were treated in the Department of Orthopaedic Surgery of the Ljubljana University Medical Centre between 1.1.2016 and 31.12.2018 because of a primary septic arthritis of a native joint and needed at least one surgery. 150 patients met the inclusion criteria, however only a subgroup of 120 had the data about the treatment outcome collected.

RESULTS. We present evidence that there is an increase in the number of patients with septic arthritis on a yearly basis (linear regression: increase of 1.10 case per year, $p < 0.01$). The peak of incidence was in the warmer months (April - October; χ^2 , $p < 0.01$) and in summer and spring (χ^2 , $p = 0.02$). Arthrotomy did not have a higher operation success rate when compared to arthroscopy (χ^2 , $p > 0.43$). Concomitant osteomyelitis (logistic regression (log. reg.): odds ratio (OR)=4.49, 95% CI [1.77, 11.37], $p < 0.01$) and the length of the interval from admission to the first surgical procedure (log. reg.: OR=0.93 [0.86, 1.00], $p < 0.05$) had a statistically significant effect on surgery success rate while age, gender and anatomical location of the affected joint did not. The length of hospital stay above 35 days was dependent on the presence of osteomyelitis (log. reg.: OR=7.91 [2.86, 21.91], $p < 0.01$), length of the interval from admission to the first surgery (log. reg.: OR=1.09 [1.02, 1.17]; $p = 0.01$) and age (log. reg.: OR=1.02 [1.00, 1.05], $p = 0.03$).

CONCLUSIONS. In the last decade there was an increase in the incidence of septic arthritis of large joints on a yearly basis in Slovenia. The number of infections was the highest in warmer months and during spring and summer. Arthroscopy and arthrotomy used in treatment of septic arthritis had the same success rate. Therefore, it is suggested that arthroscopy, since it is less invasive, is used as a primary method for surgical treatment. Presence of osteomyelitis decreases the success rate of the first surgical procedure and has a significant effect on increased length of hospital stay. The latter is also increased with increasing patients' age and time interval from admission to the first surgical procedure.

III Kazalo

1	Literatura.....	8
2	Uvod.....	14
2.1	Septični artritis.....	14
2.2	Epidemiologija in etiologija	14
2.3	Patogeneza	15
2.4	Znaki in simptomi.....	16
2.5	Zdravljenje in prognoza	17
2.6	Utemeljitev raziskave	20
3	Namen in hipoteza.....	21
4	Metode.....	22
4.1	Izbor preiskovancev	22
4.2	Statistična analiza.....	23
4.3	Etični vidik raziskave.....	24
5	Rezultati	25
5.1	Pojavnost	25
5.2	Uspešnost kirurškega zdravljenja septičnega artritisa	28
5.3	Dolžina hospitalizacije	30
6	Razpravljanje	31
6.1	Ključne ugotovitve.....	31
6.2	Omejitve raziskave	31
6.3	Dosedanje ugotovitve v literaturi	32
6.3.1	Pojavnost	32
6.3.2	Uspešnost kirurškega zdravljenja septičnega artritisa	34
6.3.3	Dolžina hospitalizacije	35
7	Zaključki	37
	Priloga 1 – soglasje Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko	38

IV Predgovor

Raziskovalno delo z naslovom Primerjava uspešnosti artroskopskih metod zdravljenja septičnega artritisa z odprto sinoviektomijo sklepov je bilo zasnovano na podlagi razpisa za Prešernove nagrade študentom Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani. Delo je potekalo na Ortopedski kliniki Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani, Zaloška cesta 9, 1000 Ljubljana, Slovenija. Pridobivanje podatkov je trajalo od novembra 2018 do marca 2019, analiza zbranih podatkov in pisanje Prešernove naloge pa od marca do avgusta 2019.

V nadaljevanju bi rad izrekel zahvalo vsem, ki so me spremljali na poti izdelave moje prve klinične raziskovalne naloge.

Posebna zahvala gre najprej mojemu mentorju izr. prof. Blažu Mavčiču, dr. med., ki svoje vloge ne bi moral opraviti boljše Zahvaljujem se mu za vso podporo in spodbudo na mojih prvih korakih kliničnega raziskovanja. Hvaležen sem za vse znanje in izkušnje, ki sem jih v času izdelave te naloge prejel od njega. Prepričan sem, da mi bodo na moji življenjski poti še kako koristile. Hvala tudi za vso pomoč in nasvete pri pisanju in oblikovanju te raziskovalne naloge

Zahvala gre tudi prof. dr. Vane Antoliču, dr. med., viš. svet., predstojniku Ortopedske klinike UKC Ljubljana, ki je omogočil izvajanje delov raziskave in zbiranja podatkov v prostorih Ortopedske klinike.

Za podporo in spodbudo pri pisanju naloge se iskreno zahvaljujem tudi družini, posebno mojemu bratu Nejcu in prijateljem, ki so me spremljali na tej poti in mi vedno stali ob strani.

V Razlaga kratic

95% CI	– 95-odstotni razpon zaupanja
χ^2	– test hi-kvadrat
angl.	– angleško
B	– koeficient regresijske premice
DNK	– deoksiribonukleinska kislina
Exp(B)	– razmerje tveganj
MRI	– magnetno resonančno slikanje
OP1	– prvi operativni poseg
PCR	– verižna reakcija s polimerazo
SE	– standardni odklon
Sig.	– statistična značilnost rezultata
spp.	– species (latinsko za vrsta)
UKC Lj	– Univerzitetni klinični center Ljubljana

1 Literatura

1. Gupta MN, Sturrock RD, Field M. A prospective 2-year study of 75 patients with adult-onset septic arthritis. *Rheumatology*. 2001 Jan;40(1):24–30.
2. Weston VC, Jones AC, Bradbury N, Fawthrop F, Doherty M. Clinical features and outcome of septic arthritis in a single UK Health District 1982-1991. *Ann Rheum Dis*. 1999 Apr 1;58(4):214–9.
3. Margaretten ME, Kohlwes J, Moore D, Bent S. Does This Adult Patient Have Septic Arthritis? *JAMA* [Internet]. 2007 Apr 4 [cited 2019 Aug 7];297(13). Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.297.13.1478>
4. Geirsson AJ, Statkevicius S, Víkingsson A. Septic arthritis in Iceland 1990-2002: increasing incidence due to iatrogenic infections. *Ann Rheum Dis*. 2008 May;67(5):638–43.
5. Kaandorp CJE, Dinant HJ, van de Laar MAFJ, Moens HJB, Prins APA, Dijkmans BAC. Incidence and sources of native and prosthetic joint infection: a community based prospective survey. *Ann Rheum Dis*. 1997 Aug 1;56(8):470–5.
6. Morgan DS, Fisher D, Merianos A, Currie BJ. An 18 year clinical review of septic arthritis from tropical Australia. *Epidemiol Infect*. 1996 Dec;117(3):423–8.
7. Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G. Bacterial septic arthritis in adults. *The Lancet*. 2010 Mar;375(9717):846–55.
8. Dubost J-J, Soubrier M, Champs CD, Ristori JM, Bussiere JL, Sauvezie B. No changes in the distribution of organisms responsible for septic arthritis over a 20 year period. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(3):267–9.
9. Arnold SR, Elias D, Buckingham SC, Thomas ED, Novais E, Arkader A, et al. Changing Patterns of Acute Hematogenous Osteomyelitis and Septic Arthritis: Emergence of Community-associated Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Pediatr Orthop*. 2006 Nov;26(6):703–8.
10. Millar BC, Loughrey A, Elborn JS, Moore JE. Proposed definitions of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). *J Hosp Infect*. 2007 Oct;67(2):109–13.
11. Barton LL, Dunkle LM, Habib FH. Septic arthritis in childhood. A 13-year review. *Am J Dis Child* 1960. 1987 Aug;141(8):898–900.
12. Shirliff ME, Mader JT. Acute Septic Arthritis. *Clin Microbiol Rev*. 2002 Oct 1;15(4):527–44.
13. Goldenberg DL. Septic arthritis. *The Lancet*. 1998 Jan;351(9097):197–202.
14. Schmitt SK. Osteomyelitis. *Infect Dis Clin North Am*. 2017 Jun 1;31(2):325–38.
15. Riegels-nielsen P, Frimodt-Møller N, Jensen JS. Rabbit model of septic arthritis. *Acta Orthop Scand*. 1987 Jan;58(1):14–9.

16. Nelson JD, Koontz WC. Septic Arthritis in Infants and Children: A Review of 117 Cases. *Pediatrics*. 1966 Dec 1;38(6):966–71.
17. Knights EM. Infectious arthritis. *J Foot Surg*. 1982;21(3):229–33.
18. Desforges JF, Baker DG, Schumacher HR. Acute Monoarthritis. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30;329(14):1013–20.
19. Sack K. Monoarthritis: Differential diagnosis. *Am J Med*. 1997 Jan;102(1):30S-34S.
20. Frischnecht J, Steigerwald JC. High synovial fluid white blood cell counts in pseudogout; Possible confusion with septic arthritis. *Arch Intern Med*. 1975 Feb;135(2):298–9.
21. Cathcart ES. Fever and arthritis. *Compr Ther*. 1979 Aug;5(8):55–9.
22. Zala L, Tjaša CK, Eva R-S, Manica MP, Tomaž J, Janez T. Evbakterijski PCR – uporabnost molekularne metode v klinični praksi.
23. Newman JH. Review of septic arthritis throughout the antibiotic era. *Ann Rheum Dis*. 1976 Jun;35(3):198–205.
24. Rousseau I, Cardinal É, Raymond-Tremblay D, Beauregard CG, Braunstein EM, Saint-Pierre A. Gout: radiographic findings mimicking infection. *Skeletal Radiol*. 2001 Oct 1;30(10):565–9.
25. Graif M, Schweitzer ME, Deely D, Matteucci T. The septic versus nonseptic inflamed joint: MRI characteristics. *Skeletal Radiol*. 1999 Nov;28(11):616–20.
26. Mathews CJ, Kingsley G, Field M, Jones A, Weston VC, Phillips M, et al. Management of septic arthritis: a systematic review. *Postgrad Med J*. 2008 May 1;84(991):265–70.
27. Ateschrang A, Albrecht D, Schroeter S, Weise K, Dolderer J. Current concepts review: Septic arthritis of the knee pathophysiology, diagnostics, and therapy. *Wien Klin Wochenschr*. 2011 Apr;123(7–8):191–7.
28. Wirtz D, Marth M, Miltner O, Schneider U, Zilkens K. Septic arthritis of the knee in adults: treatment by arthroscopy or arthrotomy. *Int Orthop*. 2001 Aug;25(4):239–41.
29. Yanmis I. The relation between the arthroscopic findings and functional outcomes in patients with septic arthritis of the knee joint, treated with arthroscopic debridement and irrigation. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2011;45(2):94–9.
30. Stengel D, Bauwens K, Sehouli J, Ekkernkamp A, Porzolt F. Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections. *Lancet Infect Dis*. 2001 Oct;1(3):175–88.
31. Sibley CD, Peirano G, Church DL. Molecular methods for pathogen and microbial community detection and characterization: current and potential application in diagnostic microbiology. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis*. 2012 Apr;12(3):505–21.

32. Sontakke S, Cadenas MB, Maggi RG, Diniz PPVP, Breitschwerdt EB. Use of broad range 16S rDNA PCR in clinical microbiology. *J Microbiol Methods*. 2009 Mar;76(3):217–25.
33. Jensen KH, Dargis R, Christensen JJ, Kemp M. Ribosomal PCR and DNA sequencing for detection and identification of bacteria: experience from 6 years of routine analyses of patient samples. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand*. 2014 Mar;122(3):248–55.
34. Pulcini C, Gyssens IC. How to educate prescribers in antimicrobial stewardship practices. *Virulence*. 2013 Feb 15;4(2):192–202.
35. Goldenberg DL, Brandt KD, Cohen AS, Cathcart ES. Treatment of septic arthritis: comparison of needle aspiration and surgery as initial modes of joint drainage. *Arthritis Rheum*. 1975 Feb;18(1):83–90.
36. Shukla A, Beniwal SK, Sinha S. Outcome of arthroscopic drainage and debridement with continuous suction irrigation technique in acute septic arthritis. *J Clin Orthop Trauma*. 2014 Mar;5(1):1–5.
37. Lui TH. Complete Arthroscopic Synovectomy in Management of Recalcitrant Septic Arthritis of the Knee Joint. *Arthrosc Tech*. 2017 Apr;6(2):e467–75.
38. Kaandorp CJ, Krijnen P, Moens HJ, Habbema JD, van Schaardenburg D. The outcome of bacterial arthritis: a prospective community-based study. *Arthritis Rheum*. 1997 May;40(5):884–92.
39. Sharp JT. Infectious Arthritis. *Arch Intern Med*. 1979 Oct 1;139(10):1125.
40. Smith JW. Infectious arthritis. *Infect Dis Clin North Am*. 1990 Sep;4(3):523–38.
41. Dubost J-J, Fis I, Denis P, Lopitiaux R, Soubrier M, Ristori J-M, et al. Polyarticular Septic Arthritis: *Medicine (Baltimore)*. 1993 Sep;72(5):296–310.
42. Rutherford AI, Subesinghe S, Bharucha T, Ibrahim F, Kleymann A, Galloway JB. A population study of the reported incidence of native joint septic arthritis in the United Kingdom between 1998 and 2013. *Rheumatology*. 2016 Dec 1;55(12):2176–80.
43. 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. *J Rheumatol*. 2015 Dec;42(12):2392–7.
44. Figueiredo IR de, Alves RV, Castro SG, Antunes AM, Gruner H, Panarra A. Septic arthritis incidence and risk factors: a 5-year cross-sectional study. *Infect Dis*. 2019 Aug 3;51(8):635–7.
45. Gillespie WJ. The epidemiology of acute haematogenous osteomyelitis of childhood. *Int J Epidemiol*. 1985 Dec;14(4):600–6.
46. Dave OH, Patel KA, Andersen CR, Carmichael KD. Surgical Procedures Needed to Eradicate Infection in Knee Septic Arthritis. *Orthopedics*. 2016 Feb;39(1):50–4.

47. McBride S, Mowbray J, Caughey W, Wong E, Luey C, Siddiqui A, et al. Epidemiology, clinical features and outcomes of native joint septic arthritis in adults in south auckland, new zealand. *Orthop Proc.* 2016 Dec 1;98-B(SUPP_23):52–52.
48. Tofthagen C. Threats to Validity in Retrospective Studies. *J Adv Pract Oncol.* 2012;3(3):181–3.
49. Dorn HF. Some Problems Arising in Prospective and Retrospective Studies of the Etiology of Disease. *N Engl J Med.* 1959 Sep 17;261(12):571–9.
50. Mermel LA, Machan JT, Parenteau S. Seasonality of MRSA Infections. *PLOS ONE.* 2011 Mar 23;6(3):e17925.
51. Dewan AM, Corner R, Hashizume M, Ongee ET. Typhoid Fever and Its Association with Environmental Factors in the Dhaka Metropolitan Area of Bangladesh: A Spatial and Time-Series Approach. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013 Jan 24;7(1):e1998.
52. Uçkay I, Betz M, Vaudaux P, Lauper N, Nicodème J-D, Abrassart S, et al. Is there a significant seasonality in the occurrence of osteoarticular infections? *Infect Dis.* 2015 Apr 3;47(4):252–4.
53. Kane P, Chen C, Post Z, Radcliff K, Orozco F, Ong A. Seasonality of infection rates after total joint arthroplasty. *Orthopedics.* 2014 Feb;37(2):e182-186.
54. Seara JV, T. B, H. S, J. E. Arthroscopic treatment of septic joints: prognostic factors. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2002 May 1;122(4):204–11.
55. Stutz G, Kuster MS, Kleinstück F, Gächter A. Arthroscopic management of septic arthritis: stages of infection and results. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2000 Sep 1;8(5):270–4.
56. Armstrong RW, Bolding F, Joseph R. Septic arthritis following arthroscopy: clinical syndromes and analysis of risk factors. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc.* 1992;8(2):213–23.
57. D’Angelo GL, Ogilvie-Harris DJ. Septic arthritis following arthroscopy, with cost/benefit analysis of antibiotic prophylaxis. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc.* 1988;4(1):10–4.
58. Parisien JS, Shaffer B. Arthroscopic management of pyarthrosis. *Clin Orthop.* 1992 Feb;(275):243–7.
59. Smith MJ. Arthroscopic treatment of the septic knee. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc.* 1986;2(1):30–4.
60. Dailiana ZH, Rigopoulos N, Varitimidis SE, Poultides L, Petinaki E, Malizos KN. Clinical and epidemiological features of upper-extremity infections caused by *Staphylococcus aureus* carrying the PVL gene: a four-year study in Greece. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2008 Oct;14(10):CR511-514.

61. Chen AE, Goldstein M, Carroll K, Song X, Perl TM, Siberry GK. Evolving epidemiology of pediatric *Staphylococcus aureus* cutaneous infections in a Baltimore hospital. *Pediatr Emerg Care*. 2006 Oct;22(10):717–23.
62. Morrison-Rodriguez SM, Pacha LA, Patrick JE, Jordan NN. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections at an Army training installation. *Epidemiol Infect*. 2010 May;138(5):721–9.
63. Rogers M, Dorman DC, Gapes M, Ly J. A three-year study of impetigo in Sydney. *Med J Aust*. 1987 Jul 20;147(2):63–5.
64. Tveten Y, Jenkins A, Kristiansen B-E. A fusidic acid-resistant clone of *Staphylococcus aureus* associated with impetigo bullosa is spreading in Norway. *J Antimicrob Chemother*. 2002 Dec;50(6):873–6.
65. Molyneux E, French G. Salmonella joint infection in Malawian children. *J Infect*. 1982 Mar 1;4(2):131–8.
66. Morse LP, Smith J, Mehta J, Ward L, Cheng AC, Currie BJ. Osteomyelitis and septic arthritis from infection with *Burkholderia pseudomallei*: A 20-year prospective melioidosis study from northern Australia. *J Orthop*. 2013;10(2):86–91.
67. Smith SP, Thyoka M, Lavy CBD, Pitani A. Septic arthritis of the shoulder in children in Malawi. *J Bone Joint Surg Br*. 2002 Nov 1;84-B(8):1167–72.
68. Ivey M, Clark R. Arthroscopic debridement of the knee for septic arthritis. *Clin Orthop*. 1985 Oct;(199):201–6.
69. Agout C, Lakhal W, Fournier J, de Bodman C, Bonnard C. Arthroscopic treatment of septic arthritis of the knee in children. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2015 Dec 1;101(8, Supplement):S333–6.
70. El-Sayed AMM. Treatment of early septic arthritis of the hip in children: comparison of results of open arthrotomy versus arthroscopic drainage. *J Child Orthop*. 2008 Jun;2(3):229–37.
71. Lungershausen W, Markgraf E, Dorow C, Winterstein K. Gelenkempyem. *Chir*. 1998 Aug 1;69(8):828–35.
72. Gächter A. Gelenkinfekt. Arthroskopische Spülungsbehandlung: Hints and Tricks. *Arthroskopie*. 1994;7(3):98–101.
73. Millar NL, Wu X, Tantau R, Silverstone E, Murrell GAC. Open versus Two Forms of Arthroscopic Rotator Cuff Repair. *Clin Orthop*. 2009 Apr;467(4):966–78.
74. Böhler C, Dragana M, Puchner S, Windhager R, Holinka J. Treatment of septic arthritis of the knee: a comparison between arthroscopy and arthrotomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016 Oct;24(10):3147–54.
75. Balabaud L, Gaudias J, Boeri C, Jenny J-Y, Kehr P. Results of treatment of septic knee arthritis: a retrospective series of 40 cases. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2007 Apr 2;15(4):387–92.

76. Esterhai JL, Gelb I. Adult septic arthritis. *Orthop Clin North Am.* 1991 Jul;22(3):503–14.
77. Nord KD, Dore DD, Deeney VF, Armstrong AL, Cundy PJ, Cole BF, et al. 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 Am.* 1995 Feb;77(2):258–65.
78. Jerosch J, Hoffstetter I, Schröder M, Castro WH. Septic arthritis: Arthroscopic management with local antibiotic treatment. *Acta Orthop Belg.* 1995;61(2):126–34.
79. Jung S-W, Kim D-H, Shin S-J, Kang B-Y, Eho Y-J, Yang S-W. Septic arthritis associated with systemic sepsis. *Int Orthop.* 2018;42(1):1–7.
80. Goergens E, McEvoy A, Watson M, Barrett I. Acute osteomyelitis and septic arthritis in children. *J Paediatr Child Health.* 2005 Jan;41(1–2):59–62.
81. Laurent E, Gras G, Druon J, Rosset P, Baron S, Le-Louarn A, et al. Key features of bone and joint infections following the implementation of reference centers in France. *Med Mal Infect.* 2018 Jun;48(4):256–62.

2 Uvod

2.1 Septični artritis

Septični artritis (znan tudi kot infekcijski artritis ali gnojni artritis) je hitro napredujoče bakterijsko vnetje sklepa. Predstavlja eno izmed urgentnih medicinskih stanj z visoko stopnjo obolevnosti in smrtnosti, ki kljub zdravljenju znaša okoli 11% (1,2). Spada v široko skupino diferencialnih diagnoz bolečega in akutno zatečenega sklepa oz. sklepov (Tabela 1), med katerimi septični artritis ni najpogostejše stanje, ima pa zagotovo najusodnejše posledice (3).

Diferencialna diagnoza akutnega monoartritisa

- Okužba (bakterijska, glivična, mikobakterijska, virusna)
- Revmatoidni artritis
- Protin
- Psevdoprotin
- Reaktivni artritis
- Sistemski lupus eritematozus
- Artritis povezan z Limske borelioze
- Anemija srpastih celic
- Z dializo povezana amiloidoza
- Prehodni sinovitis kolka
- Metastatski karcinom
- Hemartroza
- Neuropatska artropatija
- Osteoartritis
- Intra-artikularna poškodba (zlom, zatrganje meniskusa, osteonekroza)

Tabela 1. Diferencialna diagnoza akutnega monoartritisa. Prirejeno po Margaretten s sodelavci (3).

2.2 Epidemiologija in etiologija

Pojavnost septičnega artritisa v razvitem svetu se giblje med 4-10 na 100 000 pacientov na leto in se v zadnjih desetletjih viša (2,4–6). Razlog za to se pripisuje starajoči populaciji, pogostejši uporabi imunosupresivov, ter naraščanju števila artroskopskih posegov in intraartikularnih injekcij (postartroskopski septični artritis se pojavi pri 14 od 10000 operiranih pacientov, ob intraartikularnih injekcijah pa v 4 od 10000 primerov) (4,7). Septični artritis lahko prizadene ljudi vseh starosti, vendar se najpogostejše pojavlja pri otrocih in starejših odraslih (7).

V vseh starostnih skupinah je *Staphylococcus aureus* najpogostejše izoliran povzročitelj, sledijo mu ostale Gram-pozitivne bakterije, tudi streptokoki (2,5,8). V različnih starostnih skupinah imajo

ostali povzročitelji pomembnejšo vlogo, vendar kljub vsemu *S. aureus* in streptokoki ostajajo najpogostejši. Vse pomembnejši povzročitelj, tako v Ameriki kot tudi v Evropi, postaja tudi na meticilin rezistenten *S. aureus* (MRSA), zaradi pojava novih rezistentnih vrst tega mikroba (9,10).

Prizadet je lahko katerikoli sklep ali kombinacija sklepov, pojavi pa se večinoma le v enem sklepu. Septični artritis v vseh starostnih skupinah najpogostejše (t.j. v približno polovici primerov) prizadene kolenski sklep, temu po pogostosti sledi kolčni sklep (nekoliko pogostejše pri mlajših), nato pa še glenohumeralni-ramenski sklep in zgornji skočni sklep – gleženj (6,11).

2.3 Patogeneza

Septični artritis se najpogostejše razvije kot posledica hematogenega razsoja bakterij po krvi v obdobju prehodne ali trajne bakteriemije, ko pride do njihovega zasidranja v sinovijsko membrano sklepov (6). Sinovijska sklepna ovojnica je dobro prekrvavljeno vezivno tkivo brez bazalne membrane, zato ne predstavlja večje ovire za prehod bakterij iz krvi. Redkejši načini vnosa bakterij v sklep obsegajo širitev okužbe iz okolnih tkiv ali direktno inokulacijo bakterij, predvsem v primeru artroskopskih posegov, intraartikularnih injekcij, redko ob poškodbah (12). Prisotnost bakterij v sklepu že v nekaj urah vodi v akutni vnetni proces, ki ima lahko hude posledice. Histološko gledano pride do hiperplazije celic sinovijske membrane in prihoda akutnih, kot tudi kroničnih vnetnih celic (13). V procesu vnetnega odziva se sproščajo različni citokini (IL-1, IL-4, IL-10, IL-12, TNF α ,...), proteaze, bakterijski virulenci faktorji (ekstracelularni toksini, encimi, komponente bakterijske celične stene,...), ki vodijo v degradacijo sklepne hrustanca, kasneje pa tudi subhondralne kostnine. Septičnemu artritisu je lahko pridružen osteomielitis, ki prav tako nastane kot posledica hematogenega širjenja bakterij ali pa zaradi širjenja iz okolnega tkiva, v primeru septičnega artritisa iz samega sklepa (14). Interakcija med bakterijami in gostiteljem je ključnega pomena pri iniciaciji in prolongaciji okužbe, ter pri obsegu poškodbe hrustanca. Prešibek imunski odziv ne bo uspešno zamejil infekcije, po drugi strani pa bo prekomeren odziv po nepotrebnem povzročil večjo škodo. Nezdravljen oz. zapoznelo zdravljen septični artritis lahko pripelje do popolnega uničenja sklepne hrustanca s trajnimi lokalnimi posledicami v sklepu, sistemsko pa lahko povzroči sepsa in celo smrt (7). V nekaterih primer se spremembe na hrustancu pojavijo že v enem do dveh dneh in so večinoma posledica prekomernega odziva gostitelja (12,15).

2.4 Znaki in simptomi

Klasični znaki in simptomi septičnega artritisa so akutna oteklina in bolečina v sklepu z omejeno gibljivostjo. Stanje pogosto spremljata mrzlica in vročina, vendar sta lahko tudi odsotni ali prisotni zgolj v blagi obliki (3,16,17). Težava je, ker se mnogo drugih stanj lahko kaže s podobnimi znaki in simptomi, senzitivnost nekaterih tipičnih znakov in simptomov pa je omejena (Tabela 2), zato je diferencialna diagnoza široka (Tabela 1) in so za natančno diagnozo potrebni dodatni koraki (3,18–21).

Občutljivost znakov in simptomov	
Spremenljivka	Občutljivost v % (95% CI)
Boleči sklep	85 (78-90)
Zgodovina otekanja sklepa	78 (71-85)
Vročina	57 (52-62)
Mrzlica	27 (20-34)

Tabela 2. Občutljivost kliničnih znakov in simptomov. Prirejeno po Margaretten s sodelavci (3).

V primeru suma na septični artritis je potrebna artrocenteza (t.j. punkcija sklepa), iz aspirirane sklepne tekočine pa se določi število levkocitov in njihovo diferenciacijo, opravi se barvanje po Gramu in pošlje kužnino na mikrobiološko kulturo. Barvanje po gramu in izolacija povzročitelja s pomočjo kultur potrdiva diagnozo in pomagata pri usmerjanju nadaljnjega antibiotičnega zdravljenja. V primeru negativne mikrobiološke kulture se v zadnjih letih za potrditev in dokaz povzročitelja vse pogosteje uporabljajo molekularne metode, kot je evbakterijska verižna reakcija s polimerazo (PCR, angl. polymerase chain reaction) (22). V prid diagnoze infekcijskega artritisa govori tudi visoko število levkocitov z aspiratu (predvsem nad 100 000/ μ L), od katerih je vsaj 90% polimorfonuklearnih celic (3). Diagnozo septičnega artritisa se v literaturi pogosto postavlja na podlagi modificiranih kriterijev po Newmanu, za diagnozo mora držati vsaj ena izmed točk v Tabeli 1 (7,23).

Kriteriji za postavitev diagnoze septičnega artritisa

- a) Izolacija patogenega organizma iz okuženega sklepa.
- b) Izolacija patogenega organizma iz drugega vira (npr. krvi).
- c) Tipična klinična slika in prisotnost motne sklepne tekočine, v primeru predhodnega antibiotičnega zdravljenja.
- d) Postmortem spremembe ali patološke značilnosti suspektne za septični artritis.

Tabela 3. Kriteriji za postavitev diagnoze septičnega artritisa po Newmanu (23).

Slikovne preiskave pri diagnozi niso v veliko pomoč, nativni RTG so zgodaj v poteku bolezni tipično normalni ali nespecifični (24). Tudi spremembe na magnetno resonančnem slikanju (MRI) niso dovolj specifične in se lahko pojavljajo pri ostalih neinfekcijskih vnetnih artropatijah, vendar

pa je MRI bistvenega pomena za določitev anatomske lokalizacije bakterijskega žarišča (v sklepu, v priležni kosti kot osteomielitis, abscesi v podkožju/mišicah ali v sosednjih anatomskeh regijah) in pravilnosti odločitve glede obsežnosti načrtovanega drenažnega posega (25).

2.5 Zdravljenje in prognoza

Akutni septični artritis je medicinska urgenca ter stanje z visoko obolevnostjo in smrtnostjo. Hitro prepoznavanje stanja in takojšnji začetek zdravljenja sta nujna za dobro prognozo. Zdravljenje v osnovi vključuje čim hitrejšo antibiotično zdravljenje z drenažo in čiščenjem gnojnega izliva, ter hipertrofične sinovialne ovojnice, iz prizadetega sklepa (12,26–29).

Antibiotično zdravljenje se tipično začne po začetni diagnostični aspiraciji prizadetega sklepa in zajema uporabo visokih intravenskih odmerkov širokospektralnega antibiotika. Sicer študij, ki bi določile optimalen način, dozo, trajanje aplikacije in izbiro vrste antibiotika primanjkuje, nekatere študije pa celo kažejo, da med različnimi načini zdravljenja ni pomembne razlike (12,26,27,30). Začetna izbira antibiotika je zato izkustvena in temelji na verjetnosti prisotnosti posameznega povzročitelja (27). To se določa na podlagi klinične slike, anamneze in starosti pacienta. Po znanih rezultatih barvanja aspirirane tekočine po Gramu, laboratorijske analize sklepne tekočine in mikrobiološke kulture z antibiogramom se po potrebi antibiotik prilagodi (12,26). V primeru negativne mikrobiološke kulture punktata, lahko z uporabo, v klinični praksi vse bolj uveljavljenih, molekularnih metod, kot je evbakterijski PCR, iz iste kužnine najprej potrdimo prisotnost bakterijske DNK, nato pa še identificiramo povzročitelja na molekularni ravni (31–33). Razlogi za negativen rezultat mikrobiološke kulture so različni, najpogosteje so posledica empirične uporabe antibiotikov pred odvzemom kužnin in napak pri izbiri, odvzemu ali prenosu kužnin. Vzrok za negativen rezultat je lahko tudi povzročitelj, ki ga je težko ali nemogoče kultivirati (22,32). Poznavanje povzročitelja je ključnega pomena pri zdravljenju, kajti usmerjeno antibiotično zdravljenje je bolj učinkovito in varnejše od empiričnega. Z usmerjenim antibiotičnim zdravljenjem se izognemo pretiranemu in neustreznemu predpisovanju protimikrobnih učinkovin in zmanjšamo neželeni učinek zdravil. Zmanjšamo tudi razvoj večkratno odpornih mikroorganizmov (34).

Poleg antibiotičnega zdravljenja je pri obravnavi infekcijskega artritisa ključna tudi kirurška drenaža prizadetega sklepa, ki ima ugoden vpliv na izid zdravljenja (7,26). Odstranitev purulentnega materiala iz samega sklepa je pomembna iz dveh razlogov. Kot prvo, gnoj v sklepu

omeji učinkovito delovanje antibiotikov. Dodatno pa elevacija v intraartikularnem tlaku, ki je posledica efuzije v sklepu, vnetni produkti, ki jih sproščajo levkociti sinovijske tekočine, proteaze in različni bakterijski toksini povzročajo okvaro sklepnega hrustanca. Spiranje sklepa torej odstrani bakterije in vnetne toksine, povzroči dekompresijo in poveča prekrvavitev sklepa, ter zagotovi boljše delovanje antibiotikov, s čimer se zmanjša verjetnost za kasnejše funkcionalne posledice (35).

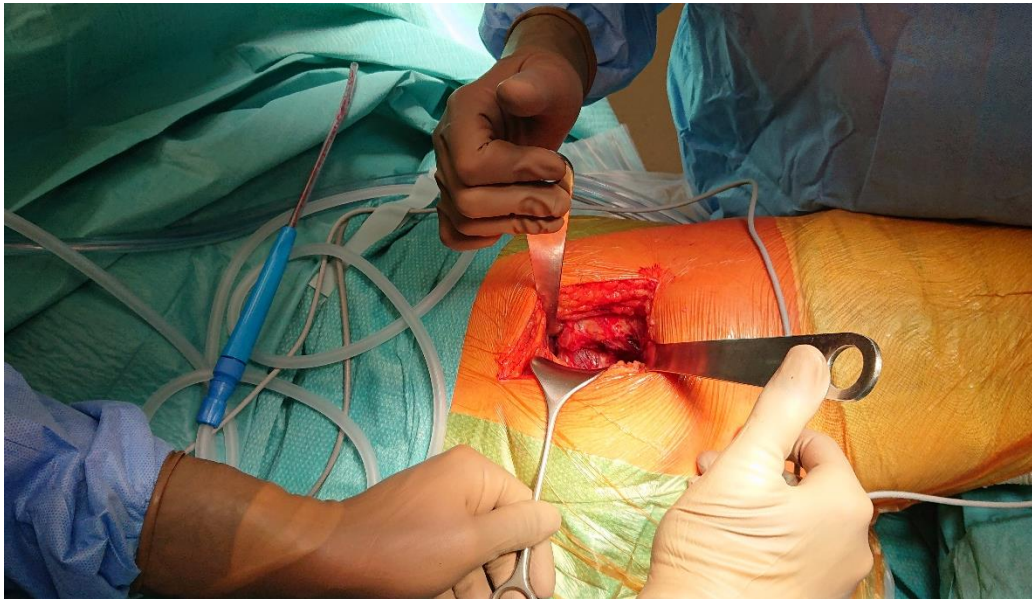
Najpogosteje uporabljeni kirurški metodi za zdravljenje in izpiranje sklepa sta artroskopija (Slika 1) in artrotomija (Slika 2), to je odprta operacija. Kirurški posegi se po potrebi ponovijo večkrat, in sicer dokler se v sklepu nahaja gnoj. Tipično zajemajo odstranjevanje nekrotičnega materiala, sinoviektomijo (odstranitev sinovijske membrane sklepa) in pa spiranje z drenažo (28). Vendar pa pod pojem artroskopskega zdravljenja uvrščamo različne obsege zdravljenja, ki lahko zajemajo samo izpiranje sklepa, delno ali popolno sinoviektomijo.



Slika 1. Artroskopski poseg na kolenskem sklepu na levi strani.

Artroskopija (Slika 1) je minimalno invazivna kirurška tehnika, pri kateri se za oceno sklepa in postopke zdravljenja uporablja artroskop, to je fiberoptična kamera, ter ostale miniaturne instrumente. Te se v sklep uvede preko majhnih portalov, premera 1-1,5 cm. Artroskopska

kirurgija je v veliki meri nadomestila klasično odprto operacijo sklepov - artrotomijo, kajti zaradi manjših incizij in manjše travme vezivnega tkiva se povezuje s hitrejšo rehabilitacijo po posegu (36).



Slika 2. Artrotomija kolčnega sklepa.

Artroskopija ima pred artrotomijo različne prednosti. Artroskop pokaže povečano sliko sklepa in omogoči dostop v dele sklepa, ki so z odprto operacijo nedostopni. Dodatno se v procesu artroskopske kirurgije v sklep uvaja fiziološko raztopino, ki temeljito izpere sklep tudi v delih sklepa, ki so težko ali nedostopni. Izguba krvi in pooperativno brazgotinjenje je prav tako bistveno manjše (36). Manjša je tudi pooperativna bolečina, zato je mogoča zgodnejša mobilizacija pacientov, ki je pomembna za dolgoročno dober klinični izid (37).

Trajno zmanjšanje v funkciji sklepa po preboleli bolezni je vidno pri približno 40% pacientov (12,38). Hitra diagnoza in začetek zdravljenja veljata za najpomembnejša faktorja pri napovedi izida bolezni. Za optimalno rehabilitacijo sta poleg tega pomembna še zgodnja fizikalna terapija in mobilizacija bolnika (39,40). Mortaliteta bolezni je okoli 11% in je v veliki meri razlog bakteriemije, ki je po navadi razlog za nastanek septičnega artritisa (1,2). Kljub novejšim diagnostičnim metodam in novih načinih zdravljenja v zadnjih desetletjih ni prišlo do večjega upada mortalitete, ki še naprej ostaja visoka (41).

2.6 Utemeljitev raziskave

V svetu je v zadnjih dveh desetletjih prišlo do velikega porasta pogostnosti septičnega artritisa (glejte 2.2 Epidemiologija in etiologija). V Sloveniji v zadnjem desetletju še nihče ni poročal o epidemiologiji primarnega septičnega artritisa nativnih sklepov in o domnevnem povečanju potreb po tovrstnem zdravljenju. Naš namen je bil opredeliti pojavnost primarnega septičnega artritisa nativnih sklepov, analizirati trend pojavnosti v obdobju 2006-2018, ter analizirati porazdelitev pogostnosti septičnega artritisa glede na letni čas in topli oz. hladni del leta.

Nadalje ostaja nerešeno vprašanje obsežnosti drenažnih posegov pri pacientih s septičnim artritism. Čeprav ima artroskopija mnoge prednosti (glejte 2.5 Zdravljenje in prognoza) se v primeru pacientov s ponovljenimi več zaporednimi posegi postavlja vprašanje, ali bi bili morda z bolj radikalno odprto artrotomijo lahko bolj uspešni že ob prvem kirurškem poizkusu zdravljenja tega urgentnega stanja. V procesu diagnostike septičnega artritisa se velikokrat zastavlja tudi vprašanje: je za pacienta nujno takoj opraviti drenažni poseg (ki se lahko kasneje izkaže na nepotrebnega ali ne dovolj obsežnega) ali bi bilo bolje prej pridobiti dokončne izvide diagnostičnih preiskav (MRI, PCR, mikrobiološka kultura) – kar pa je povezano z nekajdnevno zakasnitvijo.

Raziskali smo, kakšen je delež uspešnosti prvega in eventualnega drugega drenažnega kirurškega posega pri pacientih s septičnim artritism velikih sklepov glede na izbiro kirurške metode (artroskopija ali odprta artrotomija) in ostale pridružene spremenljivke (osteomielitis, čas od sprejema v bolnišnico do prvega posega, spol, starost, anatomska lokacija prizadetega sklepa). Dodatno smo se vprašali kateri dejavniki (osteomielitis, čas od sprejema v bolnišnico do prvega posega, spol, starost, anatomska lokacija prizadetega sklepa) vplivajo na dolžino časa hospitalizacije.

3 Namen in hipoteza

Namen raziskave je bil ovrednotiti pojavnost septičnega artritisa velikih sklepov (rama, komolec, kolk, koleno, gleženj) v osrednji Sloveniji v trinajstletnem obdobju 2006-2018 na populaciji pacientov, ki so bili zaradi tega urgentnega stanja zdravljeni v terciarni bolnišnici UKC Ljubljana. Poleg tega smo poiskali odgovor na vprašanje, kateri operativni način zdravljenja septičnega artritisa (artroskopija ali artrotomija) ima večji delež uspešnosti in kateri dodatni pridruženi dejavniki še vplivajo na to uspešnost ter trajanje hospitalizacije.

V okviru raziskave smo preverili naslednje hipoteze:

1. Pojavnost septičnega artritisa v Sloveniji se je v obdobju 2006-2018 povečala, poleg tega pa se pojavnost spreminja tudi v okviru posameznega leta glede na klimatske razmere in letni čas.
2. Artroskopska drenaža sklepa in odprta artrotomija sta primerljivo uspešna načina zdravljenja septičnega artritisa velikih sklepov, na uspešnost posameznega posega pa vpliva tudi spol, starost, časovno obdobje od sprejema v bolnišnico do prvega posega, sočasna prisotnost osteomielitisa in anatomska lokalizacija okuženega sklepa.
3. Na trajanje hospitalizacije v okviru zdravljenja septičnega artritisa vpliva operativna metoda drenaže sklepa (artroskopija ali artrotomija), spol, starost, časovno obdobje od sprejema v bolnišnico do prvega operativnega posega, sočasna prisotnost osteomielitisa in anatomska lokalizacija okuženega sklepa.

4 Metode

4.1 Izbor preiskovancev

Raziskava je potekala na Ortopedski kliniki, UKC Lj v študijskem letu 2018/2019. Zajela je celotno kohorto 150 pacientov s primarno okužbo nativnega sklepa - septičnim artritisom, ki so bili v trinajstletnem obdobju od 1.1.2006 do 31.12.2018 zdravljeni s kirurškim posegom in zabeleženi v okviru operacijskih zapisnikov Ortopedske klinike UKC Lj in so ustrezali našima dvema vključitvenima meriloma: a) Obravnavali smo le paciente z okužbo velikih sklepov, na katerih je mogoče opraviti artroskopijo (koleno, kolk, rama, komolec, gleženj), paciente z okužbo ostalih manjših sklepov pa smo zaradi redke pojavnosti izpustili; b) Kohorta ni vključevala pacientov z vgrajenimi umetnimi sklepi ali iatrogenimi bakterijskimi okužbami po predhodnih posegih.

Zapisniki o opravljenih operativnih posegih se na Ortopedski kliniki, UKC Lj shranjujejo na različnih lokacijah v petih različnih izvodih, to je dveh elektronskih in treh fizičnih oblikah. Elektronska evidence Ortopedske klinike, UKC Lj in informacijski sistem UKC Lj (BIRPIS) predstavljata elektronski obliki in sta bila uporabljena za pridobitev podatkov večine pacientov. Morebitne manjkajoče podatke smo poiskali v arhivu operacijskih zapisnikov Ortopedske klinike, UKC Lj, arhivu obračunskih listov UKC Lj ali popisih pacientov, ki skupaj predstavljajo fizične oblike shranjenih zapisnikov o opravljenih operativnih posegih. Za vključitev pacientov od leta 2006 dalje smo se odločili zato ker, se je takrat na Ortopedski kliniki UKC Lj pri kliničnem delu začel uporabljati informacijski sistem BIRPIS, ki je poenotil in poenostavil zbiranje informacij o zdravljenju pacientov.

Podatki o pacientih so bili predhodno prospektivno zbrani v medicinski dokumentaciji Ortopedske klinike in so zajemali ime in priimek bolnika, spol, datum rojstva, anatomsko lokacijo okuženega sklepa, prisotnost ali odsotnost morebitnega osteomielitisa, datum začetka simptomov, sprejema v bolnišnico in odpusta domov, vrsto povzročitelja, ter datum in vrsto prvega kirurškega posega in morebitnih nadaljnjih operativnih posegov izvedenih v procesu zdravljenja bolezni.

Za 30 izmed 150 operiranih pacientov na Ortopedski kliniki ni bilo mogoče dobiti vseh zgoraj omenjenih podatkov (razlog za to so premestitve iz ali nazaj v druge bolnišnice ali oddelke UKC Lj brez informacijskega sistema BIRPIS), temveč je bilo mogoče pridobiti le naslednje podatke: ime in priimek pacienta, spol, rojstni datum, anatomsko lokacijo okuženega sklepa, ter vrsto in

datum opravljenih operativnih posegov znotraj Ortopedske klinike v Ljubljani. Pri epidemiološki analizi pojavnosti septičnega artritisa smo torej lahko analizirali celotno kohorto 150 pacientov, medtem ko smo analizo uspešnosti kirurškega zdravljenja in trajanja hospitalizacije omejili na podskupino 120 pacientov (glejte 4.2 Statistična analiza).

4.2 Statistična analiza

Statistična analiza je bila opravljena s programi Microsoft Office Excel 365 (verzija izdaje 1907; Microsoft Corporation, Redmond, Washington, ZDA), IBM SPSS Statistics 23.0 for Windows (IBM Corporation, Armonk, ZDA) in Python 3.7.3. Pri vseh statističnih analizah je bila vrednost $p < 0,05$ uporabljena kot meja za opredelitev statistično značilnega rezultata.

Pri analizi pojavnosti septičnega artritisa na letni ravni v obdobju 2006-2018 (glejte 5.1 Pojavnost) smo obravnavali celotno kohorto 150 pacientov. Osnovna epidemiološka statistika je obsegala analizo po spolu, izračun povprečne starosti in število obolelih glede na prizadeti sklep. Za vsak spol posebej je bila izvedena grafična analiza prikaza starosti pacientov ob prvem operativnem posegu. Letni časi so bili določeni na sledeč način: zima je zajemala obdobje od 1. januarja do 31. marca, pomlad od 1. aprila do 30. junija, poletje od 1. julija do 30. septembra, jesen od 1. oktobra do 31. decembra. Leto smo delili tudi na hladni oz. topli del leta, pri čemer je hladni del leta zajemal obdobje od 1. oktobra do 31. marca naslednje leto, topli del leta pa obdobje od 1. aprila do 30. septembra istega leta. Pacienti so bili določeni v skupino posameznega letnega časa oz. dela leta glede na datum prvega operativnega posega. Razlike v pojavnosti števila pacientov glede na mesec, letni čas in toplejši oz. hladnejši del leta smo nato ovrednotili s statističnim testom hi-kvadrat (χ^2). Trend rasti števila posegov iz leta v leto smo ovrednotili z linearno regresijo.

V podskupini 120 pacientov smo primerjali uspešnost zdravljenja septičnega artritisa glede na izbiro operativne metode, ki je bila bodisi artroskopija ali artrotomija (glejte 5.2 Uspešnost kirurškega zdravljenja septičnega artritisa). Uspešnost posameznega posega je bila opredeljena glede na to, ali je ta zadostoval za ozdravitev septičnega artritisa (= uspešen poseg) ali so za ozdravitev bili naknadno potrebni še dodatni operativni posegi (= neuspešen poseg). To analizo smo opravili za paciente, ki so bili operirani prvič, se pravi za vseh 120 pacientov, v drugi stopnji pa le za tiste, ki so potrebovali drugi operativni poseg, teh je iz skupine 120 pacientov ostalo 39. Vrsta operativne metode drugega posega je pri nekaterih pacientih bila drugačna kot pri prvem operativnem posegu. Uspešnost med različnimi operativnimi metodami za prvi in drugi poseg smo

primerjali z uporabo testa hi-kvadrat. Dodatno smo z metodo logistične regresije ocenili vpliv spola, starosti, časovnega intervala od sprejema v bolnišnico do prvega operativnega posega, izbire operativne metode in prisotnosti osteomielitisa na uspešnost prvega operativnega posega.

V kohorti 120 pacientov smo izračunali povprečno trajanje hospitalizacije (35 dni) in to povprečje vzeli kot mejo, ki je označevala podaljšano hospitalizacijo. Kot podaljšano hospitalizacijo smo torej definirali dolžino hospitalizacije, daljšo od povprečja skupine, to je 35 dni. Z metodo logistične regresije smo odgovorili na vprašanje, kako in s katerimi dejavniki lahko predvidimo večjo verjetnost podaljšane hospitalizacije obolelega (glejte 5.3 Dolžina hospitalizacije). V analizi smo opazovali vpliv spola, starosti, intervala od sprejema do prve operacije, anatomske lokacije prizadetega sklepa in prisotnosti osteomielitisa na verjetnost podaljšane hospitalizacije.

4.3 Etični vidik raziskave

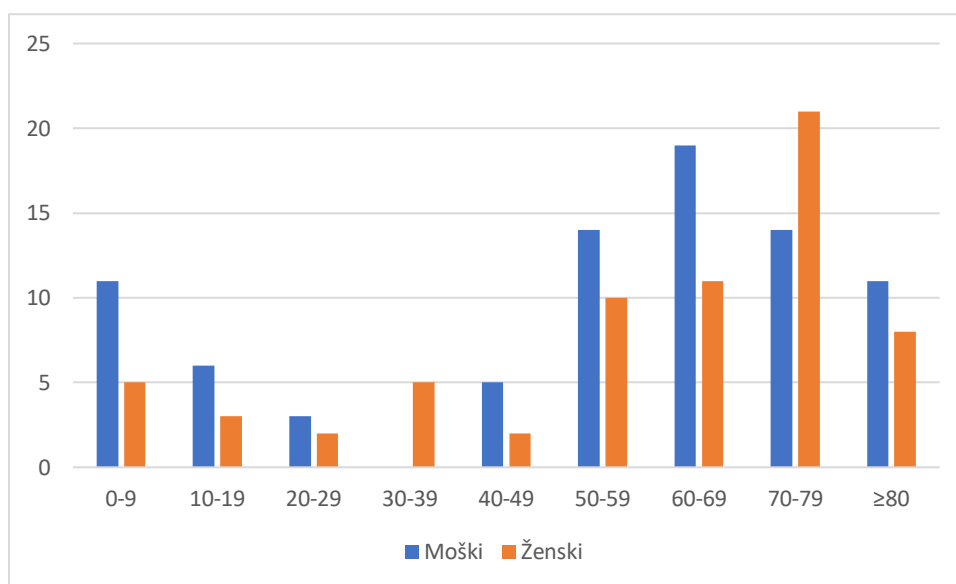
Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (KME) je na seji 23. Oktobra 2018 ocenila, da je raziskava etično sprejemljiva in izdala svoje soglasje, št. Sklepa 0120-461/2018/5 (Priloga 1).

Raziskava je bila zasnovana kot neintevencijska retrospektivna analiza zbranih kliničnih podatkov in ni vsebovala nobenega neposrednega ali posrednega stika s pacienti, nobenega pregleda, preiskave, posega v telo ali kakršnekoli medicinske intervencije. Vključitev preiskovancev v raziskavo ni in ne bo v ničemer vplivala na morebitne odločitve za nadaljnje diagnostične in terapevtske postopke ali na opustitev teh postopkov pri osebah v prihodnosti. Raziskava torej ni predstavljala nikakršnega zdravstvenega tveganja za vključene osebe. Zagotovljena je bila popolna tajnost vseh podatkov iz katerih bi bilo mogoče prepoznati identiteto analiziranih oseb. Noben prepoznavni podatek o preiskovancih ni bil relevanten za rezultate raziskave in ni bil razkrit.

5 Rezultati

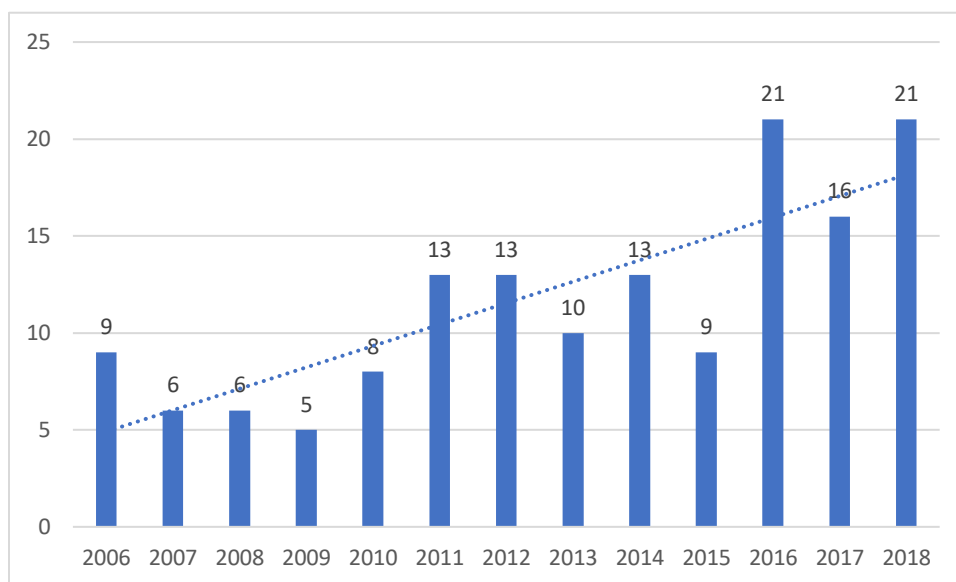
5.1 Pojavnost

V analizo sprememb pojavnosti septičnega artritisa velikih sklepov glede na leto, mesec, letni čas in del leta je bila vključena celotna kohorta 150 pacientov. Sestavljalo jo je 83 pacientov moškega in 67 pacientk ženskega spola, s skupno povprečno starostjo $55,6 \pm 25,9$ let. Pojavnost je bila največja pri najmlajši in pri starejši populaciji (Slika 3). Septični artritis je prizadel ramenski sklep pri 52, kolenski sklep pri 51, kolčni sklep pri 32, zgornji skočni sklep pri 8 in komolčni sklep pri 7 pacientih.



Slika 3. Pacienti, ki so zaradi primarnega septičnega artritisa nativnega sklepa, v obdobju od 1.1.2006 do 31.12.2018 potrebovali vsaj en operativni poseg. Razporeditev glede na starost ob prvem operativnem posegu, ločen prikaz za moški in ženski spol.

V obdobju od 1.1.2006 do 31.12.2018 je bil iz leta v leto opazen naraščajoči trend rasti števila pacientov, ki so zaradi primarnega septičnega artritisa nativnega sklepa potrebovali vsaj en operativni poseg, ki je bil izveden na Ortopedski kliniki UKC Lj (Slika 4). Povprečno število pacientov za opazovano obdobje je sicer bilo 11,5 letno.



Slika 4. Število pacientov v posameznem letu, ki so zaradi primarnega septičnega artritisa nativnega sklepa, v obdobju od 1.1.2006 do 31.12.2018 potrebovali vsaj en operativni poseg.

Statistično pomembnost tega trenda smo potrdili hi-kvadrat testom ($\chi^2 = 29,2$; $p < 0,01$). Dodatno smo analizirali razporeditev pojavnosti septičnega artritisa po mesecih, letnih časih in hladnem oz. toplem delu leta (Tabela 4). Hi-kvadrat analiza razporeditve pojavnosti po mesecih ni bila statistično pomembna ($\chi^2 = 18,2$; $p = 0,08$), sta pa bili statistično pomembni razporeditvi glede na letni čas ($\chi^2 = 10,2$; $p = 0,02$) in hladni oz. topli del leta ($\chi^2 = 8,64$; $p < 0,01$).

Mesec	Število pacientov s septičnim artritisom		Del leta
Januar	14	Zima 34 (23%)	Hladni del leta 57 (38%)
Februar	9		
Marec	11		
April	21	Pomlad 46 (31%)	Topli del leta 93 (62%)
Maj	10		
Junij	15		
Julij	13	Poletje 47 (31%)	
Avgust	18		
September	16		
Oktober	10	Jesen 23 (15%)	Hladni del leta 57 (38%)
November	5		
December	8		
Skupno	150		

Tabela 4. Število pacientov, ki so zaradi primarnega septičnega artritisa nativnega sklepa, potrebovali vsaj en operativni poseg, v posameznem mesecu, letnem času in toplem (1. april do 30. september) oz. hladnem (1.oktober do 31.marec) delu leta.

Z metodo linearne regresije smo še dodatno potrdili, da je pozitiven trend rasti števila posegov iz leta v leto statistično pomemben. V obdobju 1.1.2006 do 31.12.2018 se je namreč število posegov vsako leto v povprečju povečalo za 1,10 (prilagojen $R^2 = 0,63$; $p < 0,01$).

5.2 Uspešnost kirurškega zdravljenja septičnega artritisa

S hi-kvadrat testom smo pri podskupini 120 pacientov, za katere smo uspeli zbrati vse iskane podatke (glejte 4.1 Izbor preiskovancev), primerjali uspešnost zdravljenja septičnega artritisa (uspešen poseg je bil tisti za katerega je veljalo, da je bil zadosten za ozdravitev pacienta), glede na izbiro operativne tehnike. Daleč najpogosteje izoliran povzročitelj je bil *S. aureus*, izoliran v približno polovici (48%) primerov. Pri 100 (83%) pacientih je bila kot primarna kirurška metoda izbrana artroskopija, pri preostalih 20 (17%) pa artrotomija. Delež neuspešnih prvih posegov je bil med 25% in 34% (Tabela 5), pri čemer razlika uspešnosti prvega posega med artroskopijo in artrotomijo ni bila statistično signifikantna (Tabela 5).

Pri 39 pacientih prvi operativni poseg ni zadoščal, zato je bil izveden ponoven poseg (Tabela 2); v skupini pacientov z drugim zaporednim posegom je delež neuspešnih znašal med 36% in 39% (Tabela 2), pri čemer razlika v uspešnosti med operativnima metodama ni bila statistično pomembna (Tabela 2).

	Uspešnih	Neuspešnih	Delež neuspešnih
Prva operacija artroskopija	66	34	0,34
Prva operacija artrotomija	15	5	0,25
Druga operacija artroskopija	17	11	0,39
Druga operacija artrotomija	7	4	0,36

Tabela 5. Primerjava uspešnosti operativnih metod prvega operativnega posega in drugega operativnega posega. Razlika med artroskopijo in artrotomijo niti pri prvem (test hi-kvadrat, $p = 0,43$), niti pri drugem (test hi-kvadrat, $p = 0,87$) operativnem posegu ni bila statistično pomembna.

Te rezultate smo dopolnili z modelom logistične regresije, kjer je bila izhodna spremenljivka uspešnosti prve operacije, vhodne spremenljivke pa so obsegale spol, starost, anatomsko lokacijo operiranega sklepa, vrsto operacije, interval od sprejema do prvega operativnega posega in prisotnost osteomielitisa (Tabela 6). Kot pomemben faktor se je izkazala prisotnost osteomielitisa (razmerje obetov = 4,49; $p < 0,01$) ter interval od sprejema v bolnišnico do izvedbe prvega operativnega posega (razmerje obetov = 0,93; $p < 0,05$; Tabela 6). Spol, starost, izbira operativne tehnike (artroskopija ali artrotomija) in anatomska lokacija operiranega sklepa niso imeli pomembnega vpliva na uspešnost prvega operativnega posega (Tabela 6).

	B	S.E.	Exp(B)	95% CI za Exp(B)		Sig.
				Spodnja	Zgornja	
Prisotnost osteomielitisa	1,50	0,47	4,49	1,77	11,37	< 0,01
Interval od sprejema do OP1	-0,07	0,04	0,93	0,86	1,00	< 0,05
Spol	-0,26	0,45	0,77	0,32	1,86	0,56
Starost	0,01	0,01	1,01	0,99	1,03	0,59
Vrsta operacije - artrotomija	0,02	0,69	1,02	0,27	3,92	0,98
Rama (izhodiščni)	/	/	/	/	/	0,52
Komolec	-0,12	1,05	0,88	0,11	6,92	0,91
Sklep Kolk	-1,23	1,52	0,29	0,02	5,71	0,42
Koleno	-0,74	1,15	0,48	0,05	4,54	0,52
Gleženj	0,35	1,06	1,42	0,18	11,28	0,74

Tabela 6. Vpliv spola, starosti, vrste operativne tehnike, anatomske lokacije prizadetega sklepa, prisotnosti osteomielitisa in intervala od sprejema do prvega operativnega posega (OP1) na uspešnost prvega operativnega posega.

5.3 Dolžina hospitalizacije

V podskupini 120 pacientov, za katere smo uspeli pridobiti vse željene podatke (glejte Metode) smo z metodo logistične regresije ovrednotili vpliv posameznih dejavnikov na podaljšano hospitalizacijo, definirano kot hospitalizacijo daljšo od povprečja te podskupine. Povprečno trajanje hospitalizacije v tej podskupini je bilo $35,0 \pm 24,4$ dni.

Spol obolelega in anatomska lokacija prizadetega sklepa nista imela vpliva na trajanje hospitalizacije (Tabela 7). Po drugi strani pa so prisotnost osteomielitisa, interval od sprejema do prve operacije in starost pacienta statistično pomembni napovedni podatki (Tabela 7). Vsako dodatno leto starosti je povečalo tveganje za podaljšano hospitalizacijo za 2,4%, vsak dodatni dan v intervalu od sprejema do prvega operativnega posega pa kar za 9,1%. Zelo velik vpliv je ponovno imela prisotnost osteomielitisa, ki tveganje za podaljšano hospitalizacijo poveča skoraj 8-krat (Tabela 7).

	B	S.E.	Exp(B)	95% CI za Exp(B)		Sig.
				Spodnja	Zgornja	
Prisotnost osteomielitisa	2,07	0,52	7,91	2,86	21,91	<0,01
Interval od sprejema do OP1	0,09	0,04	1,09	1,02	1,17	0,01
Starost	0,02	0,11	1,02	1,00	1,05	0,03
Spol	0,20	0,47	1,22	0,49	3,06	0,67
Rama (izhodiščni)	/	/	/	/	/	0,61
Komolec	1,27	1,32	3,57	0,27	47,54	0,34
Sklep Kolk	1,46	1,62	4,29	0,18	101,83	0,37
Koleno	1,40	1,39	4,05	0,27	62,00	0,32
Gleženj	0,64	1,33	1,90	0,14	25,72	0,63

Tabela 7. Vpliv spola, starosti, anatomske lokacije prizadetega sklepa, prisotnosti osteomielitisa in intervala od sprejema do prvega operativnega posega (OP1) na verjetnost podaljšane hospitalizacije (hospitalizacija daljša od povprečja skupine 35,0 dni).

6 Razpravljanje

6.1 Ključne ugotovitve

V tej raziskovalni nalogi smo preučili tri glavna vprašanja: na prvem mestu so nas zanimale spremembe v pojavnosti septičnega artritisa v Sloveniji v obdobju 2006-2018 in v okviru posameznega leta glede na letni čas; drugo vprašanje se je nanašalo na uspešnost kirurškega zdravljenja septičnega artritisa v odvisnosti od kirurške tehnike (artroskopija ali artrotomija) in pridruženih dejavnikov; tretje področje raziskave pa je bila opredelitev dejavnikov, ki vplivajo na trajanje hospitalizacije ob zdravljenju septičnega artritisa. Rezultati so pokazali, da se septični artritis pojavlja vse pogosteje z naraščanjem števila obolelih za 1,10 primera vsako leto, kar se sklada z ugotovitvami v tuji literaturi (4,7,42–44). Pokazali smo tudi, da je vrh pojavnosti v toplejšem delu leta, t.j. v poletnem in pomladnem času. Kolenski sklep, ramenski glenohumeralni sklep in kolčni sklep ostajajo najpogosteje prizadeti sklepi (4,43). Po starosti je največ prizadetih med otroki in odraslimi nad 50 let (4,45). Med artroskopijo in artrotomijo ni bilo pomembnih razlik v uspešnosti, prisotnost osteomielitisa pa je pomembno zmanjšala možnosti za uspešno ozdravitev septičnega artritisa zgolj z enim operativnim posegom. Sočasen osteomielitis, starost pacienta in daljši časovni interval od sprejema do prvega operativnega posega so bili tudi statistično pomembni dejavniki tveganja za trajanje hospitalizacije nad 35 dni.

6.2 Omejitve raziskave

Glavna omejitev raziskave je dejstvo, da za 30 izmed 150 pacientov nismo uspeli pridobiti podatkov o pred- in po-operativnem spremljanju. Razlog se nahaja v tem, da so bili ti pacienti premeščeni na Ortopedsko kliniko UKC Lj iz ostalih bolnišnic ali oddelkov, kjer za zbiranje podatkov nismo uspeli pridobiti dovoljenj. Ker gre pri tem za paciente, ki so v koraku zdravljenja potrebovali dodatni korak, torej premestitev, bi lahko pričakovali, da bi potek in uspešnost zdravljenja pri teh ljudeh bila drugačna in bi lahko vplivala na rezultate te raziskave. Do neke mere bi to pomanjkljivost lahko odpravili z uvedbo enotnega informacijskega zdravstvenega sistema na nivoju celotne države.

Pomembna omejitev raziskave je tudi to, da so v trinajstletnem obdobju 2006-2018 operativne posege v sklopu zdravljenja septičnega artritisa izvajali različni operaterji. Ker za izbiro vrste operativnega zdravljenja ni striktnih smernic, se indikacije med različnimi operaterji lahko razlikujejo (26,46). Dodatna težava je tudi variabilnost v razsežnosti posameznega posega, saj npr.

artroskopija lahko pomeni le izpiranje sklepa, delno ali popolno sinoviektomijo in se med posameznimi kirurgi lahko bistveno razlikuje. V prospektivni raziskavi bi to težavo rešili s tem, da bi posege izvajal le en kirurg, vendar zaradi akutne narave in potrebe po hitrem ukrepanju v praksi to ni izvedljiva rešitev. Tega motečega faktorja zato ne bi rešila tudi popolnoma prospektivna narava študije.

Dodatna omejitev raziskave je omejenost nabora pacientov le na eno terciarno bolnico, to je UKC Ljubljana. Ta sicer kot center za zdravljenje patologije septičnega artritisa pokriva več kot polovico Slovenije, zato so naše ugotovitve verjetno reprezentativne tudi za celotno državo. Kljub temu je treba poudariti, da je v obstoječih pogojih varovanja zdravstvenih podatkov nemogoče zajeti celotno geografsko področje Slovenije. Podobno je tudi v tuji literaturi velika večina študij omejena na posamezno bolnišnico ali manjše območje (6,42,43,47). To težavo bi lahko rešili le z nacionalnim registrom zbranih podatkov iz celotne države, vendar je obstoj takšnih registrov redek in se večinoma najde le v manjših, omejenih okoljih, kot je na primer Islandija (4).

Šibka točka te raziskave je tudi njena retrospektivna narava, čeprav so bili analizirani podatki zbrani prospektivno (48,49). Kljub omejitvam retrospektivne zasnove študije velja, da imajo lahko podatki zbrani z retrospektivnimi metodami primerljivo vrednost kot prospektivne študije, zlasti v dobi avtomatičnega zbiranja podatkov o klinični obravnavi pacientov v digitalnih podatkovnih zbirkah (49).

6.3 Dosedanje ugotovitve v literaturi

6.3.1 Pojavnost

Pojavnost septičnega artritisa v zahodnem svetu v zadnjih desetletjih narašča (4,7,42–44). Razlogi za to so številni in vključujejo naraščajoče število ortopedskih posegov in intraartikularnih injekcij, demografsko staranje populacije, povečevanje števila kroničnih bolnikov z več različnimi boleznimi ter pogostejšo uporabo imunosupresivnega zdravljenja (4,7).

Nekateri avtorji razloge za dvig incidence vidijo le v povečanju števila ortopedskih posegov in intraartikularnih injekcij, po drugi strani pa je Keneddy s sodelavci na podatkih novozelandske populacije z iatrogenimi posegi povezal le 16,9% primerov septičnega artritisa, torej pojavnost septičnega artritisa očitno ne narašča izključno zaradi naraščanja števila ortopedskih posegov (4,42,43). To potrjuje tudi naša študija, kjer so bili vključeni le pacienti s primarnim septičnim

artritisom, torej so bili izključeni pacienti, ki so za septičnim artritisom zboleli po operativnem posegu na obolelem sklepu. Kljub temu, je incidenca na letnem nivoju v obdobju od 1.1.2006 do 31.12.2018 pri nas naraščala.

V predstavljeni raziskavi smo ugotovili enako porazdelitev pogostnosti septičnega artritisa glede na anatomsko lokalizacijo kot v tuji literaturi, saj so bili najpogostejše prizadeti ramenski sklep, koleno in kolk (4,43). Med obolelimi za septičnim artritisom je več moških in spol predstavlja enega izmed dejavnikov tveganja, kar se je izkazalo tudi v naši kohorti (4,42,43). Najpogostejše za septičnim artritisom zbolijo mlajši otroci, starosti pod 10 let, pojavnost pa spet začne strmo naraščati po 50. letu, kar je potrdila tudi grafična pojavnosti septičnega artritisa glede na starost (Slika 3) na naši kohorti 150 pacientov (4,45).

Mednarodna poročila kažejo, da število bakterijskih okužb domačega okolja ali bolnišničnih okužb tekom leta ni enakomerno, temveč se v posameznih podnebnih pasovih ob določenih delih leta okužbe pojavljajo pogostejše (45,50,51). Največja doslej objavljena študija o pojavnosti osteoartikularnih okužb v razvitem svetu med posameznimi letnimi časi ni našla statistično značilnih razlik (52). Kljub temu ni veliko tujih študij, ki bi preučile vzorec pojavljanja osteoartikularnih okužb v posameznem letu, in imajo nasprotujoče si rezultate, v Sloveniji pa takšne raziskave še ni bilo izvedene (52,53). *S.aureus* je najpogostejši povzročitelj septičnega artritisa, tako v tuji literaturi, kot tudi v naši analizi (izoliran kot povzročitelj v 48% primerov septičnega artritisa) (27,54–59). Mnogo je informacij o tem, da se okužbe s *S. aureus* pogostejše pojavljajo predvsem poleti in/ali jeseni, zato bi lahko pričakovali pogostejše okužbe v tem času (45,60–64). Naši rezultati potrjujejo razlike med številom obolelih v različnih letnih časih, z največjim številom okuženih poleti in skoraj enakim številom tudi v pomladnem času. Hkrati smo dokazali tudi, da je število pacientov s septičnim artritisom značilno večje v toplem delu leta, kar se delno sklada ugotovitvami študij, ki govorijo v prid vrhu okužb s *S. aureus* v poletnih mesecih. Dodatno so znani podatki, da se okužbe z določenimi bakterijskimi organizmi, npr. *Burkholderia pseidomallei* in *Salmonela spp.*, ki sicer v Evropi ne spadajo med pogostejše povzročitelje, pogostejše pojavljajo v toplem delu leta (65–67). Naše ugotovitve torej nakazujejo, da zaključkov raziskav iz »razvitega sveta« (ki obsega npr. tudi Kanado in Skandinavijo) ne moremo neposredno uporabljati po celotni Evropi in da so klimatski pogoji v Sloveniji drugačni, posledično pa je torej drugačna tudi epidemiologija okužb.

6.3.2 Uspešnost kirurškega zdravljenja septičnega artritisa

Glede izbire operativne metode za zdravljenje septičnega artritisa ni povsem strogo določenih smernic, vse več literature pa kaže, da je v večini primerov artroskopija enako dobra ali celo uspešnejša in ima boljše funkcionalne rezultate v primerjavi z odprto operacijo – artrotomijo (28,54,55,59,65,68–71). Kljub temu je artrotomija še vedno priporočen poseg, v primeru, da je prisotna še okužba kosti – osteomielitis – ali pa okužba ostaja kljub večkratnim artroskopskim posegom (12,55,72).

V naši študiji smo potrdili, da pri zdravljenju septičnega artritisa artrotomija ni uspešnejša metoda od artroskopije. Naš rezultat se v tem nekoliko razlikuje od študij, kjer se je artroskopija izkazala kot uspešnejša metoda, tega namreč na naši populaciji pacientov nismo ugotavljali. Artroskopija ima v primerjavi z artrotomijo sicer precej prednosti, med drugim tudi na področju boljšega funkcionalnega izida (36,37,73). Zato bi lahko artroskopijo priporočili kot primarno metodo zdravljenja septičnega artritisa, vendar le v primerih, ko ne gre za sočasno prisotnost osteomielitisa.

Uspešnost zdravljenja septičnega artritisa je v veliki meri odvisna od intervala od začetka simptomov do prvega operativnega posega, hkrati pa dolžina tega intervala sovpada tudi z obsegom septičnega artritisa in hujšim potekom bolezni (28,54). V naši analizi smo za razmerje obetov intervala od sprejema do prvega operativnega posega dobili vrednost 0,93, kar pomeni da je bila uspešnost operativnih posegov manjša pri pacientih, ki so bili operirani prej. To je navidez protislovno; možna razlaga tega pojava je, da so se zaradi burnejše klinične slike pri pacientih s hujšim potekom bolezni za zdravljenje odločili prej, vendar so takšni pacienti kljub zgodnejši izvedbi prvega kirurškega posega pogosteje potrebovali več kot le en poseg.

Spol, starost in to, kateri sklep je bil prizadet v poteku bolezni niso imeli vpliva na uspešnost operacije. Neuspešnost zdravljenja je pri nas znašala med 25 in 39%, kar je skladno s podatki v literaturi, kjer se je ta gibala med 17% in 43% (54,55,74,75). Eden izmed dejavnikov, ki vplivajo na uspešnost operativnega posega je tudi vrsta povzročitelja. V kolikor je povzročitelj *S. aureus*, naj bi bila po tujih raziskavah uspešnost prvega posega le 54% (54). *S. aureus* je bil najpogostejše izoliran povzročitelj tudi v naši preučevani populaciji, prisoten v 48% primerov, zato je bila ugotovljena stopnja uspešnosti analiziranih operativnih posegov v sklopu pričakovanega.

Če je septičnemu artritisu pridružena tudi okužba priležne kosti, je stopnja uspešnosti kirurškega zdravljenja slabša; Seara s sodelavci je za vse paciente s pridruženim osteomielitisom potreboval vsaj dva posega, pri 50% pa tri ali več (54). Prisotnost osteomielitisa se je tudi v naši raziskavi izkazala za pomemben dejavnik pri napovedovanju uspešnosti operativnega posega, saj je verjetnost uspešnega posega zmanjšala za 4,5 krat. Ker prisotnost osteomielitisa močno zmanjša uspešnost operativnih posegov, prihaja v poštev razmislek, ali bi bilo v primeru diagnoze septičnega artritisa smiselno pred vsakim operativnim posegom rutinsko opraviti dodatno diagnostiko - slikanje z magnetno resonanco, ki bi natančno opredelila obseg patološkega dogajanja. Na ta način, bi se lahko že pred samim kirurškim posegom odločilo za pravi poseg in pravi obseg posega, kar bi verjetno imelo pozitiven učinek na uspešnost operativnega posega in skrajšanje hospitalizacije.

6.3.3 Dolžina hospitalizacije

Interval od sprejema do prvega operativnega posega je bil v soodvisnosti z daljšo hospitalizacijo, vsak dodatni dan pa je verjetnost za podaljšane hospitalizacije nad 35 dni povečal kar za 9,1%. To se sklada z ugotovitvami v tuji literaturi, saj se s podaljšanjem časa do začetnega operativnega posega razvije hujša oblika septičnega artritisa in širitev okužbe na priležno kostnino, s posledično potrebo po obsežnejših ali ponovljenih operativnih posegih, daljšo hospitalizacijo in slabšim končnim izidom zdravljenja (49,54,55,55,71,76–78).

Zapoznili čas prvega operativnega posega je eden od razlogov za razvoj zapletov, med katere spada tudi osteomielitis ob septičnemu artritisu (28,76). Osteomielitis je bil v naši raziskavi dejavnik, ki je izmed vseh najbolj povečal verjetnost podaljšane hospitalizacije, in sicer kar za 7,9 krat. Zato se tu ponovno ponuja vprašanje smiselnosti izvedbe dodatne diagnostike z magnetno resonanco pred prvotnim operativnim posegom. Prava izbira vrste in obsega operativnega posega bi utegnila izboljšati uspešnost posegov, kar bi zmanjšalo njihovo število in posredno tudi skrajšalo trajanje hospitalizacije.

Spol in anatomsko lokalizacija sklepa nista imela vpliva na dolžino hospitalizacije. Po drugi strani se je starost izkazala kot pomemben dejavnik, saj vsako dodatno leto starosti pri pacientu poveča verjetnost podaljšane hospitalizacije kar za 2,4%. Zanimivo je, da na uspešnost operacije starost ni imela vpliva, kljub temu pa je eden izmed dejavnikov tveganja za dolgo hospitalizacijo; očitno torej hitrost okrevanja po septičnem artritisu ni odvisna le od kirurških posegov, temveč predvsem

od sposobnosti organizma samega (septični artritis je najpogostejše posledica prehodne ali trajne bakteriemije, v 30% je ob začetni diagnozi prisotna tudi sepsa) (79).

Povprečna dolžina hospitalizacije v zahodnem svetu znaša med 10 in 18 dni, kar je bistveno manj od povprečne dolžine hospitalizacije pri nas (35 dni) (74,80,81). Glede na to, da je uspešnost operativnih posegov med državami primerljiva, bi vzroki za to odstopanje utegnili biti deloma socialne narave, deloma pa posledica zapletene organizacije obravnave na različnih lokacijah znotraj UKC Ljubljana (diagnostika na Kliničnem inštitutu za radiologijo, antibiotična terapija na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja, kirurški posegi na Ortopedski kliniki). Kot je pokazala naša analiza, lahko vsak dodaten dan od sprejema do prvega operativnega posega poveča tveganje za podaljšano hospitalizacijo; v tem pogledu bi k skrajšanju hospitalizacije koristila urgentna izvedba slikanja z magnetno resonanco, skrajšanje časa do mikrobioloških izvidov in ureditev kapacitet za urgentne artroskopije izven rednega elektivnega programa.

7 Zaključki

Na podlagi analize in dobljenih rezultatov zaključujemo:

1. V Sloveniji je v obdobju 2006-2018 opazen statistično pomemben trend naraščajoče pogostosti septičnega artritisa velikih sklepov (rama, komolec, kolk, koleno, gleženj) na letni ravni. Prav tako pojavljanje septičnega artritisa v Sloveniji v okviru posameznega leta ni enakomerno, temveč so okužbe dvakrat pogostejše v toplejšem delu leta, predvsem v poletnih in pomladnih mesecih.
2. Uspešnost zdravljenja septičnega artritisa velikih sklepov z artroskopijo je enakovredna artrotomiji, zato še naprej ostaja smiselno priporočilo stroke, da se artroskopija ob manjši invazivnosti uporablja kot primarna metoda zdravljenja. Prisotnost osteomielitisa statistično pomembno vpliva na uspešnost operativnega posega in ima večji vpliv kot časovni interval med sprejemom v bolnišnico in prvim posegom posega; uspešnost pa ni odvisna od ostalih pridruženih dejavnikov (spol, starost, anatomska lokacija okuženega sklepa).
3. Prisotnost osteomielitisa, višja starost pacienta in daljši časovni interval od sprejema do prvega operativnega posega statistično pomembno vplivajo na podaljšano trajanje hospitalizacije preko 35 dni. Po drugi strani pa anatomska lokalizacija prizadetega sklepa in spol na čas bivanja v bolnišnici niso imeli pomembnega vpliva.

Priloga 1 – soglasje Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko



REPUBLIKA SLOVENIJA
MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE

Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko

Izr. prof. dr. Blaž Mavčič, dr. med.

Ortopedska klinika

UKC Ljubljana

Zaloška 9

1000 Ljubljana

blaz.mavcic@kclj.si

Številka: 0120-461/2018/5

Datum: 7. december 2018

Zadeva: Ocena etičnosti predložene raziskave

Spoštovani gospod izr. prof. dr. Blaž Mavčič, dr. med.

Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (KME) je dne 3. 10. 2018 (datirano z datumom 28. 9. 2018) od vas prejela vlogo za oceno etičnosti raziskave z naslovom "Primerjava uspešnosti artroskopskih metod zdravljenja septičnega artritisa z odprto sinoviektomijo sklepov, ang. Comparison between arthroscopic methods of septic arthritis treatment and open synovectomy of joints".

Gre za predlog raziskovalne naloge, ki je na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani razpisana v okviru tem za Prešernove naloge za študijsko leto 2018/2019. Pri raziskavi bo sodeloval študent 5. letnika Medicinske fakultete, Univerze v Ljubljani, Jan Dolenšek. Raziskava je zasnovana kot neintervencijska retrospektivna analiza zbranih kliničnih podatkov o približno 300 pacientih s septičnim artritisom sklepov, ki so bili zdravljeni s kirurškimi posegi na Ortopedski kliniki, UKC Ljubljana v petnajstletnem obdobju 2004-2018.

KME je na seji 23. oktobra 2018¹ ugotovila, da je vaša vloga popolna in ocenila, da je raziskava etično sprejemljiva. S tem vam za njeno izvedbo izdaja svoje soglasje.

P.S.: Pri morebitnih nadaljnjih dopisih v zvezi z raziskavo se obvezno sklicujte na številko tega dopisa.

S spoštovanjem,

Pripravila:

Maja Žejn

dr. Božidar Voljč, dr. med.,
predsednik KME

¹ Seznam članov KME, ki so odločali o vlogi, in izjava, da KME deluje v skladu z zadevnimi zakoni in priporočili, sta na voljo na spletni strani KME (zavihek "Meni", rubrika "Seje").