جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

تعیین سطح استرم -۱ در مایع مفصلی جهت تشخیص آرتریت سپتیک کودکان

*دکتر ثمیله نوربخش: استاد و فوق تخصص عفونی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران (*مولف مسئول).samileh_noorbakhsh@yahoo.com
دکتر مهشید طالبی طاهر: دانشیار و متخصص عفونی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. m-talebitaher@tums.ac.ir
آذردخت طباطبایی: مربی و کارشناس ارشد میکروب شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. azardokht_tabatabaei@yahoo.com
دکتر مهدی یگانه: استادیار و متخصص ارتوپدی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. cpidir@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۰/۶/۲۱ تاریخ پذیرش: ۹۰/۱۱/۱۵

چکیده

زمینه و هدف: در جریان بیماری های ناشی از عفونت های باکتریال، رسپتورهای فعال شده بروی سلول های مونوسیتی (Soluble triggering expressed on myeloid cells-1-STREM-1) در سطح مونوسیت ها / ماکروفاژها ونوتروفیل ها فعال شده و از طریق ایجاد پاسخ التهابی منجر به تشدید تخریب نسجی می شوند. هدف از این مطالعه ارزیابی نقش STREM-1 در مایع مفصلی جهت تشخیص آرتریت سپتیک از آرتریت غیر سپتیک بود.

روش کار: یک مطالعه مقطعی در بخش های کودکان و ارتوپدی بیمارستان حضرت رسول اکرم (۱۳۸۸-۱۳۸۶) تهران، وابسته به دانشگاه ایران انجام شد. مایع مفصلی ۵۳ کودک مبتلا به آرتریت آسپیره شد و جهت تشخیص آرتریت باکتریال با روش های معمول مورد بررسی قرار گرفت. ۵/. تا ۳ میلی‌لیتر از مایع مفصلی در فریزر ۷۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. مقدار STREM-1 در ۵۳ نمونه مایع مفصلی با روش آنزیم ایمونواسی (Quantikine R&D systems, US) اندازه‌گیری شد. نتایج بین آرتریت چرکی وغیر چرکی مقایسه شد.

یافته ها: در ۴۹٪(۵۳/۲۶ نفر) آرتریت سپتیک و در۵۱٪ (۵۳/۲۷ نفر) نوع غیر سپتیک تشخیص داده شد. کشت مثبت در مایع مفصلی ۲۰/۳٪ موارد و تست لاتکس آگلوتیناسیون برای باکتری هادر ۸/۲ ٪ موارد مثبت بود. ۵/ ۱۰٪ بیماران اسمیر مستقیم مثبت داشتند. سطح کات آف ۸۲۵ پیکوگرم در هر میلی لیتربرای STREM-1 مایع مفصل حساسیت ۵۰٪، ویژگی ۷۰٪، ارزش اخباری مثبت ومنفی ۶۴٪ و توافق ضعیف با کشت مثبت در مایع مفصل داشت (Kappa=۰/۲۸ p=۰/۰۳۷). سطح زیر منحنی راک برای افتراق بین آرتریت سپتیک وغیر سپتیک STREM-1 ۰/۶۰۳ (p=۰/۱ ، CI۰/۷۵۷-۰/۴۴۸; ۹۵٪) بود.

نتیجه گیری: سطح STREM-1 در مایع مفصلی با کات آف 825 پیکوگرم در هر میلی لیتر، حساسیت ۵۰٪ و ویژگی ۷۰٪ برای افتراق آرتریت سپتیک از غیر سپتیک دارد. جستجوی آنتی ژن‌های باکتریال در مایع مفصلی (LPAتست آگلوتیناسیون لاتکس) و سطح STREM-1 مایع مفصلی در صورتی که به آزمایش های معمول کشت، اسمیر وآنالیز روتین مایع مفصل افزوده شود، می تواند با لقوه به پزشک برای تشخیص بهتر آرتریت سپتیک کمک کنند. این امر می‌تواند از درمان‌های تجربی آنتی بیوتیکی غیر ضروری در کودکان مبتلا به آرتریت جلوگیری کند. برای تصمیم گیری بالینی، مطالعات مداخله‌ای تصادفی بر اساس استفاده از توان بالقوه سطح STREM-1 مایع مفصل در درمان ضد میکروبی آرتریت سپتیک می تواند مفید باشد.

کلیدواژه‌ها: آرتریت، آرتریت سپتیک، مایع سینویال، آنزیم ایمونواسی، استرم ۱.

مقدمه

آرتریت حاد به صورت مفصل قرمز، متورم و گرم تعریف می شود که معمولاً خیلی دردناک و حساس است. آرتریت عفونی یک یا چند مفصل ممکن است با ارگانیسم‌های مختلف ایجاد شود(۱). آرتریت می‌تواند در جریان بیماری‌های التهابی و غیر باکتریال مانند بیماری‌های روماتولوژیک، بدخیمی، عفونت های باکتریال مزمن غیرشایع مانند سل، قارچ ها و ویروس ها ایجاد گردد(۲).

آرتریت باکتریال یا سپتیک از شایع ترین و مهم ترین آرتریت‌های عفونی و از اورژانس های طب به خصوص در اطفال بوده و بیشتر در سنین کودکی و زیر ۲ سال اتفاق می‌افتد (۲و۳). عفونت استخوان و مفاصل کودکان به علت ایجاد عدم توانایی و صدمه دائمی بسیار مهم است. بنابراین تشخیص سریع و شروع به موقع درمان‌های دارویی و جراحی احتمال و شدت صدمات دائمی را کاهش داده واز صدمه به صفحه رشد و سینوویوم در کودکان جلوگیری می کند(۴).

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

استاف ارئوس شایع ترین عامل آرتریت سپتیک در تمام سنین بوده. در کشورهایی که واکسن هموفیلوس آنفولانزا تزریق می‌شود پس از استاف، استرپتوکوک گروه آ و پنوموکک، غیره از عوامل عمده هستند. در بعضی کشورها، به علت عدم تزریق واکسن هموفیلوس آنفولانزا، این عامل حدود ۵۰٪ موارد آرتریت سپتیک را در سنین پایین سبب می‌شود(۴).

تشخیص ارگانیسم مسئول در مایع مفصل موارد آرتریت سپتیک توسط روش های اسمیر و کشت صورت می‌گیرد. استفاده از تست لاتکس آگلوتیناسیون (LPA- Latex Particle Aagglutination) برای تشخیص آنتی ژن باکتریال در سرم و یا مایع مفصلی می تواند کمک کننده باشد(۲). در شرایط درست آزمایشگاهی رنگ آمیزی گرم و کشت فقط در مایع مفصل ۴۰-۲۵٪ بیماران مثبت می‌شود(۳و۴). روش PCR برای تشخیص عوامل باکتریال و یا ویروسی در مایع مفصل در بعضی موارد کمک کننده است ولی همیشه در دسترس نیست. مطالعه Van der و همکارانش نشان داد در موارد منفی بودن کشت‌های معمول مایع مفصل، اقدامات تکمیلی مانند پی سی آر می‌تواند کمک کننده باشد(۵).

STREM-1 (Soluble Triggering Receptor Expressed)، گیرنده ایمونوگلوبولینی است که روی نوتروفیل‌ها و مونوسیت ها ظاهر شده و پاسخ التهابی حاد نسبت به باکتری را نشان می دهد(۶). در سال های اخیر، اندازه‌گیری سطح STREM -1 در مایعات مختلف بدن مانند خون و مایع مفصلی و مایع مغزی نخاعی به عنوان روش جدید تشخیص عفونت های باکتریال با دقت بالا مورد استفاده قرار گرفته و تعیین کننده پیش‌آگهی و عوارض حاد عفونت می باشد(۱۰-۷).

کولین وهمکارانش با اندازه گیری STREM-1 در مایع سینوویوم توانستند موارد التهابی وغیرالتهابی آرتریت را افتراق دهند. سطح STREM-1 مایع مفصل بین بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید با آرتریت سپتیک تفاوتی نداشت. آن‌ها نتیجه گرفتند که اگر میزان STREM-1 بالا باشد یا فرد مبتلا به آرتریت روماتوئید است یا آرتریت سپتیک. در درمان بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید ممکن است با هدف قرار دادن آن به وسیله کاهش تولید سایتوکائین ها و مواد کموکاین موضعی نقش مهمی داشته باشد (۱۱). بعضی از محققین اندازه‌گیری STREM -1 در مایع مفصل نسبت به آنالیز روتین مایع مفصلی را ارجح دانسته‌اند(۱۱و۱۲).

آرتریت در کودکان ایرانی شایع و عوامل عفونی در بعضی موارد آن دخیل هستند. در بزرگسالان بیشتر علل غیر چرکی مطرح می باشد. در یک مطالعه ۱۰ ساله (۲۰۰۵-۱۹۹۵) ایرانی در کودکان مبتلا به آرتریت سپتیک و استومیلیت شایع‌ترین میکرو ارگانیسم جدا شده از کشت‌ها، استافیلوکوک اورئوس، استافیلوکوک کواگولاز منفی، کلبسیا و استرپتوکوک گروه B بوده اند(۱۳). در مطالعه ۵ ساله به روی ۱۰۰ بیمار بزرگسال با تشخیص آرتریت سپتیک ۶۷٪ موارد منوآرتریکولر و شایع ترین مفصل درگیر زانو بود. مهم ترین عامل زمینه ای نیز آرتریت روماتوئید ذکر شد. کشت مایع سینوویال در ۴۵٪ موارد مثبت وعمدتاً استافیلوکک و سپس باسیل‌های گرم منفی کاندیدا، سل، و بورسلا از مایع مفصل جدا شد (۱۴).

متاسفانه به دلیل شرایط موجود در کشور و به علت محدودیت امکانات آزمایشگاهی و تکنیکی، جدا سازی دقیق میکروب ها به راحتی مقدور نیست. از سوی دیگر به علت مصرف نابه‌جای آنتی بیوتیک‌ها احتمال منفی شدن کشت های به عمل آمده از مایع مفصل بیش از انتظار است. بنابراین تشخیص آرتریت سپتیک با روش های معمولی (اسمیر مستقیم مایع مفصل و کشت) قابل دستیابی نیست ولزوم استفاده از روش‌های جدیدتر و مناسب‌تر تشخیص آرتریت سپتیک را ضروری می‌سازد.

هدف مطالعه فعلی ارزیابی نقش STREM-1 در مایع مفصلی جهت تشخیص آرتریت سپتیک از آرتریت غیر سپتیک در بیماران بستری در مرکز آموزشی درمانی حضرت رسول اکرم(ص) است. پیشگیری از مصرف نابه جا و بی رویه آنتی بیوتیک‌ها با هدف جلوگیری از مقاومت میکروبی و اتلاف هزینه‌های نابجای درمان و توصیه به همکاران از اهداف نهایی مطالعه فعلی است.

روش کار

این مطالعه مقطعی/ تحلیلی بروی بیماران بستری در ۲ بخش کودکان و ارتوپدی و نیز مرکز تحقیقات بیماری های عفونی کودکان در مجتمع حضرت رسول اکرم (ص) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران در سال های ۱۳۸۸-۱۳۸۶ انجام شد. این طرح بعد از تایید در کمیته اخلاق مرکز تحقیقات عفونی کودکان دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام گرفت. از والدین بیماران قبل از ورود به مطالعه رضایت آگاهانه گرفته شد. بیمارانی که براساس

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

شرح حال، معاینات بالینی و سیر بیماری با شک اولیه به آرتریت در بخش کودکان بستری شدند، با روش نمونه‌گیری غیراحتمالی (به روش آسان) انتخاب شدند. همچنین فرم موافقت نامه اخلاق در پژوهش پزشکی (نمونه در بخش پیوست‌ها) برای هر کودک تکمیل گردیده است. تمام مراحل انجام طرح به اصول عهدنامه هلسینکی متعهد بود. انجام تست‌های تشخیص بدون هزینه‌ای برای بیماران انجام شد.

پرسشنامه‌ای شامل مشخصات فردی، جنس، سن، و نتایج معاینات بالینی برای هر بیمار ذکر شد. از بیماران تعیین شده نمونه مایع مفصلی با روش استریل به دست آمد. به روی نمونه‌ها آزمایش‌های روتین شامل آنالیز بیوشیمی (پروتئین، قند، LDH.PH)، سلول، اسمیر و رنگ‌آمیزی گرم مایع مفصلی، کشت مایع مفصلی، و جستجوی آنتی ژن باکتریال به روش تست لاتکس آگلوتیناسیون (LPA) برای کنار گذاشتن قطعی عوامل باکتریال (غیر استاف شامل پنوموکک، هموفیلوس، مننگوکک، استرپتوکوک گروه –ب، ای کلی)، در مایع مفصل انجام شد.

معیارهای ورود بیماران: تمام بیماران مبتلا به مونو آرتریت (تورم تک مفصل) که بر اساس تشخیص پزشک معالج و آزمایش‌ها نیاز به آسپیراسیون مایع مفصلی برای تشخیص قطعی آرتریت سپتیک داشتند، وارد مطالعه شدند. بعد از انجام تست های بیوشیمیایی، اسمیر، کشت و تست سریع لاتکس به روی مایع مفصل، تشخیص موارد سپتیک از آسپتیک داده شد.

آرتریت سپتیک: وجود شواهد بالینی آرتریت توام با مثبت بودن اسمیر در رنگ آمیزی مستقیم مایع مفصل/ یا کشت مثبت مایع مفصلی، یا تست سریع لاتکس آگلوتیناسیون مثبت (تعیین آنتی ژن باکتری های شایع به جز استاف شامل: پنوموکک، هموفیلوس، مننگوکک، استرپ گروه –ب، ای کلی).

آرتریت غیر سپتیک: وجود شواهد بالینی آرتریت در غیاب موارد ذکر شده.

آرتریت سپتیک: بر اساس مثبت بودن معیارهای تشخیصی فوق (اسمیر، کشت مایع مفصلی / لاتکس مثبت/) و در نهایت پی سی آر(در صورت لزوم) انجام گرفت. درصورت فقدان معیارها، تشخیص آرتریت غیر سپتیک داده شد.

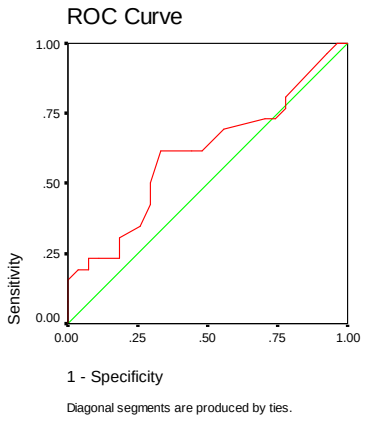
معیارهای خروج بیماران: موارد شامل نقص ایمنی، هموراژی مفصل، تروما، بدخیمی ها، ناکافی بودن نمونه مفصلی برای تکمیل آزمایش‌ها، درگیری چند مفصل به طور همزمان (پلی آرتریت)، درگیری چند مفصل به طور مهاجر، سابقه بیماری روماتیسمی، سایر علل آرتریت واکنشی مانند تب روماتیسمی، آرتریت متعاقب گاستروآنتریت‌ها (شیگلایی، سالمونلا و...)، اثبات عفونت‌های ویروسی مانند مونونوکلئوز، آبله مرغان، هپاتیت، تزریق واکسن، بیماری‌های بثوری بر اساس سابقه، تشخیص بالینی و یا آزمایشگاهی (که اغلب این موارد نیاز به تخلیه مایع مفصل نداشتند) بود.

برای اندازه‌گیری میزان STREM-1 مایع مفصل ۳-۰/۵، میلی لیتر مایع مفصلی در فریزر ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. سپس میزان STREM-1 به عنوان یک بیومارکر مهم و اختصاصی در مایع مفصلی باروش ساندویچ ایمونو اسی (EIA) و به صورت کمی (Quantitative) بیان گردید (شکل-۱). کیت مورد استفاده از شرکت (Human STREM-1 -1 immunoassay Cataloge Number DTRM 10-B,Quantikine, R&D systems, USA) تهیه شد.

انجام دهنده تست از نتایج اولیه آزمایشگاهی اطلاعی نداشت. آمار توصیفی (شامل میانگین وانحراف معیار) برای متغیرهای کمی (سن ،STREM-1-) و برای متغیرهای کیفی مانند جنس ونوع آرتریت از فراوانی خام و فراوانی نسبی (در صد) استفاده شد. برای تعیین کات آف سطح STREM-1 برای افتراق آرتریت سپتیک ازغیر سپتیک منحنی راک – A Receiver-Operating characteristic Curve (ROC) استفاده گردید. حساسیت و ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی تست با تعیین سطح زیر منحنی راک مشخص شد.

یافته ها

از ۶۲ بیمار مبتلا به آرتریت ۵۳٪ پسر و۴۷٪ دختر بودند. ۷۵,۸٪(۶۲/۴۷نفر) بالاتر از ۱۰ سال سن داشتند. میانگین سن بیماران ۹ سال با انحراف معیار ۴/۵۹ سال بود.



نمودار ۱- منحنی راک برای تعیین سطح کات آف STREM-1 مایع مفصلی جهت افتراق بین آرتریت سپتیک وغیر سپتیک

در ۵۳ بیمار بررسی مایع مفصلی تکمیل شد که ۴۹٪(۲۶ از ۵۳ نفر) آرتریت سپتیک و در۵۱٪ (۲۷نفر) آرتریت غیر سپتیک تشخیص داده شد.

تشخیص آرتریت سپتیک در ۵/ ۱۰٪ بیماران بر اساس رنگ‌آمیزی گرم (اسمیر) مایع مفصل بود. در ۲۰/۳٪ بیماران کشت مایع مفصلی مثبت شد.

از ۱۲ مورد کشت مثبت مایع مفصل ۹ مورد استافیلوکک، ا مورد مننگوکک، ۱ مورد هموفیلوس، ۱ مورد هم گرم منفی(پسودوموناس) رشد کرد. در ۵ بیمار(۸/۲ ٪) با اسمیر و کشت منفی، با انجام تست سریع لاتکس آگلوتیناسیون(LPA) آنتی‌ژن‌های باکتریایی (غیر استافیلوککی) مشخص شد و تشخیص نهایی آرتریت سپتیک بود. این موارد شامل۱ مورد مننگوک (در سن بالاتر از۱۰ سال)، ۳ مورد پنوموکک در کودکان بالاتر از ۲ سال و ۱ مورد هموفیلوس در بیمار ۴ ساله بود. موارد مثبت CRP در ۷۸/۳٪ بیماران وسدیمان بالاتر از ۳۰ در ۹۵٪ بیماران مشاهده شد. بین ۲ گروه آرتریت سپتیک وغیر سپتیک ESR بالا و مثبت شدن CRP تفاوتی نداشت (p=۰/۱).

بین کشت مثبت مایع مفصل با تست سریع لاتکس رابطه معنی‌داری مشاهده نگردید (p=۰/۲) میزان STREM -1 در مایع مفصل۵۳ بیمار اندازه گیری شد. سطح زیر منحنی راک p<۰/۰۳۷، (۰/۷۱۹-۰/۸۸)۰/۶ بود.

سطح کات‌آف برای STREM-1 مایع مفصلی ۸۲۵ پیکوگرم در هر میلی لیتر تعیین شد. منحنی راک برای تعیین سطح کات آف STREM-1 مایع مفصلی جهت افتراق بین آرتریت سپتیک وغیر سپتیک در نمودار ۳ نشان داده شده است. براساس منحنی و جدول راک سطح STREM-1 مایع مفصلی با کات آف pg/ml ۸۲۵ حساسیت ۵۰٪ ، ویژگی ۷۰٪ ،وارزش اخباری مثبت ومنفی ۶۴٪ ، در افتراق آرتریت سپتیک از آسپتیک داشت. اگرچه میانگین سطح STREM-1مایع مفصلی بین ۲ گروه آرتریت سپتیک وغیر سپتیک تفاوت واضحی نداشت. ۱۲۸۸ , ۱۲۱۹ Versus ۸۴۱ ± ۶۹۵ ؛p=۰/۱۰۵[Mean ± SD±].

۱۶ نفر از ۲۶ بیمار مبتلا به آرتریت سپتیک (براساس تشخیص نهایی تمامی آزمایش‌های تکمیلی) در مقابل ۹ نفر از ۲۷ نفر در آرتریت غیر سپتیک، STREM-1 بالاتر از ۸۲۵ داشتند. سطح STREM-1 مایع مفصلی با کات آف ۸۲۵ پیکوگرم در هر میلی لیتر توافق ضعیفی با کشت مثبت باکتریال در مایع مفصل نشان داد (Kappa= ۰/۲۸ p=۰/۰۳۷).

STREM-1 (۸۲۵ پیکوگرم در هر میلی لیتر یا بالاتر) در مایع مفصل با افزایش سدیمانتاسیون خون ومثبت بودن پی‌سی‌آر رابطه معنی‌داری نداشت (Kappa=۰/۰۰؛ Kappa=۰/۱۹).

بحث و نتیجه گیری

به علت مشکلات تشخیصی و تشخیص های افتراقی فراوان آرتریت به وِیژه در کودکان، علی رغم ورود تعداد زیادی بیمار به مطالعه، فقط توانستیم تعداد ۶۲ نفر را به عنوان آرتریت و بیشتر در پسران (۵۳٪) مورد بررسی قرار دهیم. عمده بیماران مورد بررسی ۷۵،۸٪(۶۲/۴۷نفر) سن بالاتر از ۱۰ سال سن داشتند. فقط در ۲۰٪ بیماران کشت مثبت از مایع مفصل به دست آمد. اسمیر مثبت مایع مفصلی در ۱۰٪ بیماران مشاهده شد که نسبت به مطالعات دیگر در کشور کمتر است(۱۳و۱۴).

اگر چه براساس تعریف استاندارد و معیارهای ذکر شده سن بالای بیماران و نیز دریافت آنتی بیوتیک قبلی به خصوص آنتی بیوتیک خوراکی توجیه کننده موارد نسبتاً زیاد آرتریت با کشت منفی است، اما نمی توان نقش عفونت‌های غیر اختصاصی را که اخیراً تاکید زیادی بر روی آن می‌شود و به محیط های اختصاصی کشت نیاز دارند را از نظر دور داشت(۱و۲). بر خلاف مطالعه Van der و همکارانش که بالابودن مقدار CRP در ۹۶٪ بیماران مبتلا به آرتریت و ESR بالاتر از ۳۰در ۷۹٪ بیماران گزارش شد(۵)، مطالعه فعلی علی رغم بالا بودن سدیمان وCRP مثبت در تعداد قابل توجهی از بیماران، بین موارد

سپتیک و غیر سپتیک تقریباً مساوی بوده و نتوانست افتراق دهد.

استفاده از تست آگلوتیناسیون لاتکس (LPA) برای تعیین آنتی ژن باکتری‌ها (غیر استاف شامل پنوموکک، هموفیلوس، مننگوکک، استرپ گروه –ب، ای کلی) به خصوص در گروه کودکان که ارگانیسم‌های دیگری به جز استافیلوکک شایع تر هستند، در مطالعه حاضر بسیار کمک کننده بود. در این بررسی در چند بیمار علی رغم کشت و اسمیر منفی، وجود آنتی‌ژن هموفیلوس آنفلونزا، پنوموکک و نایسریا با تست آگلوتیناسیون لاتکس در مایع مفصلی اثبات شد.

STREM-1 مایع مفصلی در ۵۳ بیمار این مطالعه میانگین ۱۰۰۳±۱۰۶۰ پیکوگرم در هر میلی لیتر داشت. این میانگین نسبت به مطالعات دیگر STREM-1 در خون ومایع نخاع و... بالاتر است(۱۲-۶).

مطالعات دیگری که بروی مایع نخاع انجام شده حساسیت وویژگی STREM-1 بالاتر بوده است. Determann و همکاران، حساسیت ۸۰٪ و ویژگی ۹۴٪ برای STREM-1 مایع نخاع در افتراق مننژیت باکتریال و آسپتیک را گزارش کردند

(AUC: 0.88 [95% CI , 0.8-0.96]). آنان نتیجه گیری کردند که سنجش STREM -1 می‌تواند به عنوان یک روش جدید تشخیص مننژیت باکتریال و تعیین پیش آگهی آن مورد استفاده قرار گیرد(۶). Bishara و همکاران نیز سطح بالای STREM-1 مایع نخاع را با وجود همزمان باکتری در مایع نخاع بیماران گزارش کرده اند. سطح کات آف STREM-1 ۷۵۰ پیکوگرم در هر میلی لیتر در مایع نخاع، حساسیت ۹۴٪ و ویژگی ۶۷/۴٪ داشت(۷).

در مطالعه‌ای باحجم نمونه وسیع (۲۴۰ نفر) توسط Van der و همکاران (۲۰۰۶)، سطح – STREM به عنوان یک بیومارکر در سه گروه مبتلا به مننژیت باکتریال، مننژیت آسپتیک و کنترل سالم مقایسه شد. سطح زیرمنحنی راک ۰/۸۲، حساسیت تست ۷۳٪ و ویژگی آن ۷۷ ٪ گزارش گردید. این مطالعه تاکید نمود که برای استفاده از STREM-1 به عنوان بیومارکر مننژیت باکتریال، تحقیقات آینده نگر بیشتری مورد نیاز است(۸).

مطالعه فعلی با کات آف ۸۲۵ پیکوگرم در هر میلی لیتر، حساسیت۵۰٪، ویژگی ۷۰٪ و ارزش اخباری منفی و مثبت ۶۴٪ برای افتراق موارد سپتیک از غیر سپتیک آرتریت ارزشمند است. این نتایج با مطالعه کولین وهمکارانش مشابهت دارد. آنان با اندازه‌گیری استرم در مایع سینوویوم توانستند موارد التهابی و غیرالتهابی آرتریت را افتراق دهند. اما سطح استرم مایع مفصل بین بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید با آرتریت سپتیک تفاوتی نداشت. آن‌ها نتیجه گرفتند که اگر میزان استرم بالا باشد، یا فرد مبتلا به آرتریت روماتوئید است یا آرتریت سپتیک(۱۱).

اما در این مطالعه سطح STREM-1 بالاتر از ۸۰۰ نه تنها توافق خوبی با نتایج کشت نداشت (Kappa=۰/۲۸)، بلکه با سدیمان بالاتر از ۳۰ وسی آرپی مثبت هم ارتباطی نداشت. این امر نشان دهنده موارد منفی کاذب کشت است که می توان با استفاده از تست لاتکس و پی‌سی‌آر (گران قیمت) در نهایت این موارد منفی کاذب را کاهش داد. دلایل متعدد تکنیکی و یا مصرف آنتی بیوتیک و... از دلایل عمده کشت منفی کاذب در بیماران مبتلا به آرتریت سپتیک است. مطالعه حاضر نشان داد با استفاده از روش های تکمیلی مانند جستجوی آنتی ژن باکتری (تست لاتکس) در مواردی که علی رغم ظن قوی به آرتریت سپتیک نتایج کشت واسمیر مایع مفصلی منفی بود، تشخیص موارد آرتریت سپتیک افزایش یابد. در چنین مواردی (کشت مایع مفصلی منفی و در دسترس نبودن روش های پرهزینه لاتکس وپی سی آر)، اندازه‌گیری سطح STREM-1 در مایع مفصلی کمک کننده خواهد بود.

آنالیز روتین مایع مفصلی فقط می تواند به تشخیص التهاب کمک کند و لاغیر. عدم دقت آنالیز مایع مفصل برای تعیین عامل التهاب مانند افتراق آرتریت سپتیک از سایر موارد التهابی (مانند آرتریت روماتوئید) در مقالات متعددی اثبات شده است(۱۰و۱۱).. سدیمان و سی آر پی نسبت به STREM-1 بر خلاف مطالعه Van der برای افتراق سپتیک از آسپتیک کمتر کمک کننده بود(۵). در این مطالعه مانند سایر مقالات اندازه گیری STREM -1 در مایع مفصل نسبت به آنالیز روتین مایع مفصلی ارجح بود(۱۰و۱۱). مقادیر بالاتر از ۸۲۵ پیکوگرم در هر میلی لیتر STREM -1 در مایع مفصلی برای افتراق موارد آرتریت سپتیک از غیر سپتیک کمک کننده بود. ویژگی۷۰٪ برای این تست قابل قبول است و توصیه می‌شود. اما به علت حساسیت کم این تست (۵۰٪) نمی توان جایگزین آزمایش‌های معمول مایع مفصل نمود، بلکه به عنوان تست کمک کننده وتکمیلی به خصوص در مواردی که کشت مایع مفصلی منفی است قابل استفاده است (۱۱و۱۲).

در ۳ مطالعه که اختصاصاً بروی مایع مفصلی انجام شد نیز افزایش STREM -1 دیده شد، اما نتوانستند آرتریت روماتوئید وآرتریت چرکی را دقیقاً افتراق دهند(۱۲-۹). در بیماران آرتریت سپتیک و آرتریت روماتوئید مطالعه کولینز STREM-1 افزایش یافت (۱۱). در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید مورد هدف قرار دادن (Targeting) STREM-1 ارزش درمانی داشته است و توانسته در مواردی منجر به کاهش سایتوکائین های التهابی و کموکائین‌ها شود (۱۲).

سطح STREM-1 در مایع مفصلی با کات آف۸۲۵ پیکوگرم در هر میلی لیتر برای افتراق آرتریت سپتیک از غیر سپتیک حساسیت ۵۰٪ و ویژگی ۷۰٪ دارد. جستجوی آنتی‌ژن‌های باکتریال در مایع مفصلی (LPA تست آگلوتیناسیون لاتکس) و سطح STREM-1 مایع مفصلی در صورتی که به آزمایش‌های معمول (کشت رنگ‌آمیزی گرم وآنالیز روتین مایع مفصل) افزوده شود، بالقوه به تشخیص بهتر آرتریت سپتیک کمک می کند. این امر می‌تواند از درمان‌های تجربی آنتی بیوتیکی غیرضروری در کودکان مبتلا به آرتریت جلوگیری کند. برای تصمیم‌گیری بالینی و استفاده از توان بالقوه سطح STREM-1 مایع مفصل جهت مورد هدف قرار دادن STREM-1 و کاهش سایتوکائین های التهابی وکموکائین‌ها نیاز به مطالعات مداخله ای تصادفی شده می باشد.

منابع

1. Krogstud P. Osteomyelitis and septic arthritis. In: Feigin RD, editors. Textbook of pediatric infectious diseases. USA: W.B. Saunders; 2005.p. 729-35.
2. Richard Molampe. Osteomyelitis and suppuractive arthritis. Nelson textbook of pediatrics., 17th ed.USA: W.B.Saunders, 2004.
3. Caksen H, Ozturk MK, Uzum K, Yuksel S, Ustunbas HB, Per H. Septic arthritis in childhood. Orthop Res. 2007;25(3): 534-40.
4. Li SF, Cassidy C, Chang C, Gharib S, Torres J. Utility of laboratory tests in septic arthritis. Emerg Med J. 2007;24(2):75-7.
5. Van der Heijden IM, Wilbrink B, Vije AE, Schouls LM, Breedveld FC, Tak PP.Detection of bacterial DNA in serial synovial samples obtained during antibiotic treatment from patients with septic arthritis. Rheu.1999;42(10):2198-203.
6. Determann RM, Weisfelt M, de Gans J, van der Ende A, Schultz MJ, van de Beek D. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1: a biomarker for bacterial meningitis. Intensive Care Med. 2006 Aug;32(8):1243-7.
7. Bishara J. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 for distinguishing bacterial from aseptic meningitis. Eur J Cli Mic Dis. 2007;26:647-50.
8. Schultz MJ, Determann RM. PCT and sTREM-1: the markers of infection in critically ill patients? Med Sci Monit. 2008 Dec;14(12):RA241-7
9. Gonzales-Roldan N, Ferat-Osorio E, Esquivel - Callejas N, Aduna-Vicente R, Amaga-Pizano L, Astudillo-De La Vega.Triggering receptor expressed on myeloid cells (STREM-1 -1) is regulated post-transcriptionally and its ligand is present in the sera of some septic patients. Clin & Exp Immunology. 2006;145:448-55.
10. Uehara J, Kuboki T, Fujisawa T, Kojima S, Maekawa K, Yatani H. Soluble tumour necrosis factor receptors in synovial fluids from temporomandibular joints with painful anterior disc displacement without reduction and osteoarthritis. Arch Oral Biol. 2004;149(2):133-42.
11. Collins CE, La DT, Yang HT, Massin F, Gibot S, Faure G et al. Elevated synovial expression of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (STREM-1) in patients with septic arthritis or rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2008;3:23-30.
12. Bohnsack JF, Hill HR. Elevated serum levels of soluble CD154 in children with juvenile idiopathic arthritis. J Ped Rheum. 2008;28:6-8.
13. Mamishi S, Kalantari N, Pourakbari B. Clinical feature and etiology of septic arthritis and osteomyelitis in children in a 10 year period. Iranian J Ped. 2007;45(1):58-62.
14. Talebi Taher M, Gol Babaii S. Clinical and paraclinical reports of 100 cases of infectious arthritis in Firoozgar and Rasoul-e-Akram Hospitals. J IUMS. 2007;54;(14):115-7.

Original Article

Determination of STREM-1 level in synovial fluid for diagnosis of septic arthritis in children

***Samileh Noorbaksh, MD.** Professor of Pediatrics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (*Corresponding author). samileh_noorbakhsh @yahoo.com
Mahshid Talebi Taher, MD. Associate Professor of Infectious disesaes, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. m-talebitaher@tums.ac.ir
Azardokht Tabatabaei, MSc. Instructor, Microbilogist, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. azardokht_tabatabaei@yahoo.com
Mehdi Yeganeh, MD. Assistant Professor of Orthopedics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. cpidir@gmail.com

Abstract

Background: Triggering receptors expressed on myeloid cells i.e soluble triggering expressed on myeloid cells-1 (STREM-1) is inducible on monocyte/macrophages and neutrophils and accelerates tissue destruction by propagating inflammatory responses in disease related to bacterial infections.
The aim of this study was to investigate the role of STREM-1 in the synovial fluid to identify septic arthritis from aseptic ones.

Methods: A cross sectional study (2007-2009) was conducted in the Pediatric & Orthopedic wards of Hazrat-e-Rasool Akram hospital, Tehran . Synovial fluid was aspirated in 53 cases with arthitis and searched for diagnosis of bacterial arthritis by conventional diagnostic tests. About 0.5-3cc of synovial fluid was stored at -70 °C, and quantification of STREM-1 was done in 53 synovial fluid samples (Quantikine, R&D systems, USA) by EIA; results were compared between septic and aseptic arthritis.

Results: Septic arthritis was detected in 49% (26/53) and aseptic arthritis in 51% (27/53). Positive synovial fluid culture was detected in 20.3%, and positive latex particle agglutination for bacteria was found in 8.5%. Positve direct smear was obtained in 10.5% of the cases. Cut off level 825 pg/ml for SF-STREM-1 yielded 50% sensitivity, 70% specificity, 64% Positive Predictive Value (PPV), and 64%, Negative Predictive Value (NPV). Poor agreement was seen between SF -STREM-1 levels and positive culture (p value: 0.037; Kappa=0.28). The area under the ROC curve for discriminating between septic and aseptic arthitis was 0.603 (95% CI; 0.757–0.448, p = 0.1).

Conclusion: SF-STREM-1 level with cutoff 825pg/ml had 50% sensitivity, and 70% specifity in discriminating between proved cases with septic arthitis from aseptic ones. Searching for bacterial antigens in synovial fluid (Latex Particle Aagglutination test) and synovial fluid -STREM-1 level could potentially assist clinicians in better diagnosis of septic arthitis if added to the conventional tests including smear and routine analysis of synovial fluid. It might prevent unnecessary empiric antibiotic theray in children with arthritis. In clinical decision making; randomized studies on the potential synovial fluid - STREM-1 -level guided antimicrobial therapy in bacterial arthritis would be useful.

Keywords: Arthritis, Septic arthritis, Synovial fluid, Enzyme Immunoassay, STREM-1.