

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

\*دکتر ثميلة نوري بخش: استاد و فوق تخصص عفونی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران (\*مؤلف مسئول) samileh\_noorbakhsh@yahoo.com

دکتر مهشيد طالبي طاهر: دانشيار و متخصص عفونی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. m-talebitaheer@tums.ac.ir

آذر دخت طباطبائي: 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 پذیرش: ۹۰/۱۱/۱۵

تاریخ دریافت: ۹۰/۶/۲۱

### چکیده

**زمینه و هدف:** در جریان بیماری های ناشی از عفونت های باکتریال، رستپورهای فعال شده بروی سلول های مونوسیتی (Soluble triggering expressed on myeloid cells-1-STEM-1) در سطح مونوسیت ها / ماکروفاژها و نوتروفیل ها فعال شده و از طریق ایجاد پاسخ التهابی منجر به تشدید تخریب نسجی می شوند. هدف از این مطالعه ارزیابی نقش STEM-1 در مایع مفصلی جهت تشخیص آرتريت سپتیک از آرتريت غير 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 آرتريت آسپیره شد و جهت تشخیص آرتريت باکتریال با روش های معمول مورد بررسی قرار گرفت. ۵/ تا ۳ میلی لیتر از مایع مفصلی در فریزر ۷۰ درجه سانتی گراد نگهداری شد. مقدار STEM-1 در ۵۳ نمونه مایع مفصلی با روش آنزیم ایمونواسی (R&D systems, US Quantikine) اندازه گیری شد. نتایج بین آرتريت چرکی و غیر چرکی مقایسه شد.

**یافته ها:** در ۴۹٪ (۵۳/۲۶ نفر) آرتريت سپتیک و در ۵۱٪ (۵۳/۲۷ نفر) نوع غیر سپتیک تشخیص داده شد. کشت مثبت در مایع مفصلی ۳/۲۰٪ موارد و تست لاتکس آگلوتیناسیون برای باکتری هادر ۸۲٪ موارد مثبت بود. ۱۰/۵٪ بیماران اسمیر مستقیم مثبت داشتند. سطح کات آف ۸۲۵ پیکوگرم در هر میلی لیتر برای STEM-1 مایع مفصل حساسیت ۵۰٪، ویژگی ۷۰٪، ارزش اخباری مثبت و منفی ۶۴٪ و توافق ضعیف با کشت مثبت در مایع مفصل داشت (Kappa=۰/۲۸ p=۰/۰۳۷). سطح زیر منحنی راک برای افتراق بین آرتريت سپتیک و غیر سپتیک STEM-1 ۰/۶۰۳ (CI ۰/۷۵۷-۰/۴۴۸، p=۰/۱۱)؛ ۹۵٪ بود.

**نتیجه گیری:** سطح STEM-1 در مایع مفصلی با کات آف ۸۲۵ پیکوگرم در هر میلی لیتر، حساسیت ۵۰٪ و ویژگی ۷۰٪ برای افتراق آرتريت سپتیک از غیر سپتیک دارد. جستجوی آنتی ژن های باکتریال در مایع مفصلی (LPA تست آگلوتیناسیون لاتکس) و سطح STEM-1 مایع مفصلی در صورتی که به آزمایش های معمول کشت، اسمیر و آنالیز روتین مایع مفصل افزوده شود، می تواند با لقوه به پزشک برای تشخیص بهتر آرتريت سپتیک کمک کند. این امر می تواند از درمان های تجربی آنتی بیوتیکی غیر ضروری در کودکان مبتلا به آرتريت جلوگیری کند. برای تصمیم گیری بالینی، مطالعات مداخله ای تصادفی بر اساس استفاده از توان بالقوه سطح STEM-1 مایع مفصل در درمان ضد میکروبی آرتريت سپتیک می تواند مفید باشد.

**کلیدواژه ها:** آرتريت، آرتريت سپتیک، مایع سینوئیل، آنزیم ایمونواسی، استرم ۱.

### مقدمه

آرتريت باکتریال یا سپتیک از شایع ترین و مهم ترین آرتريت های عفونی و از اورژانس های طب به خصوص در اطفال بوده و بیشتر در سنین کودکی و زیر ۲ سال اتفاق می افتد (۳ و ۲). عفونت استخوان و مفاصل کودکان به علت ایجاد عدم توانایی و صدمه دائمی بسیار مهم است. بنابراین تشخیص سریع و شروع به موقع درمان های دارویی و جراحی احتمال و شدت صدمات دائمی را کاهش داده واز صدمه به صفحه رشد و سینوویوم در کودکان جلوگیری می کند (۴).

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

دانسته‌اند (۱۲ و ۱۱).

آرتریت در کودکان ایرانی شایع و عوامل عفونی در بعضی موارد آن دخیل هستند. در بزرگسالان بیشتر علل غیر چرکی مطرح می‌باشد. در یک مطالعه ۱۰ ساله (۲۰۰۵-۱۹۹۵) ایرانی در کودکان مبتلا به آرتریت سپتیک و استومیلیت شایع‌ترین میکرو ارگانیزم جدا شده از کشت‌ها، استافیلوکوک اورئوس، استافیلوکوک کواگولاز منفی، کلبسیا و استرپتوکوک گروه B بوده‌اند (۱۳). در مطالعه ۵ ساله به روی ۱۰۰ بیمار بزرگسال با تشخیص آرتریت سپتیک ۶۷٪ موارد منوآرتریکولر و شایع‌ترین مفصل درگیر زانو بود. مهم‌ترین عامل زمینه‌ای نیز آرتریت روماتوئید ذکر شد. کشت مایع سینوویال در ۴۵٪ موارد مثبت و عمدتاً استافیلوکوک و سپس باسیل‌های گرم منفی کانیدیا، سل، و بورسلا از مایع مفصل جدا شد (۱۴). متأسفانه به دلیل شرایط موجود در کشور و به علت محدودیت امکانات آزمایشگاهی و تکنیکی، جدا سازی دقیق میکروب‌ها به راحتی مقدور نیست. از سوی دیگر به علت مصرف ناه‌جای آنتی بیوتیک‌ها احتمال منفی شدن کشت‌های به عمل آمده از مایع مفصل بیش از انتظار است. بنابراین تشخیص آرتریت سپتیک با روش‌های معمولی (اسمیر مستقیم مایع مفصل و کشت) قابل دستیابی نیست و لزوم 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 ناه‌جا و بی‌رویه آنتی بیوتیک‌ها با هدف جلوگیری از مقاومت میکروبی و ائتلاف هزینه‌های ناه‌جای درمان و توصیه به همکاری 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 بیماری‌های عفونی کودکان در مجتمع حضرت رسول اکرم (ص) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران در سال‌های 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

استاف ارئوس شایع‌ترین 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 ارگانیزم مسئول در مایع مفصل موارد آرتریت سپتیک توسط روش‌های اسمیر و کشت صورت می‌گیرد. استفاده از تست لاتکس آگلوتیناسیون (LPA - Latex Particle Agglutination) برای تشخیص آنتی ژن باکتریال در سرم و یا مایع مفصلی می‌تواند کمک کننده باشد (۲). در شرایط درست آزمایشگاهی رنگ آمیزی گرم و کشت فقط در مایع مفصل ۴۰-۲۵٪ بیماران مثبت می‌شود (۳ و ۴). 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 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 مونوسیت‌ها ظاهر شده و پاسخ التهابی حاد نسبت به باکتری را نشان می‌دهد (۶). در سال‌های اخیر، اندازه‌گیری سطح STREM-1 در مایعات مختلف بدن مانند خون و مایع مفصلی و مایع مغزی نخاعی به عنوان روش جدید تشخیص عفونت‌های باکتریال با دقت بالا مورد استفاده قرار گرفته و تعیین کننده پیش‌آگهی و عوارض حاد عفونت می‌باشد (۱۰-۷).

کولین و همکارانش با اندازه‌گیری STREM-1 در مایع سینوویوم توانستند موارد التهابی و غیرالتهابی 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 سایتوکائین‌ها 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

مثبت) و در نهایت پی سی آر (در صورت لزوم) انجام گرفت. در صورت فقدان معیارها، تشخیص آرتريت غير 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 آرتريت)، درگیری چند مفصل به طور مهاجر، سابقه بیماری روماتیسمی، سایر علل آرتريت واکنشی مانند تب روماتیسمی، آرتريت متعاقب گاستروانتریتها (شیگلای، 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 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 با روش ساندویچ ایمونواسی (EIA) و به صورت کمی (Quantitative) بیان گردید (شکل-۱). کیت مورد استفاده از شرکت (Human STREM-1 -1 immunoassay Catalogue Number DTRM 10-B, Quantikine, R&D systems, USA) تهیه شد.

انجام دهنده تست از نتایج اولیه آزمایشگاهی اطلاعی نداشت. آمار توصیفی (شامل میانگین و انحراف معیار) برای متغیرهای کمی (سن، STREM-1) و برای متغیرهای کیفی مانند جنس و نوع آرتريت از فراوانی خام و فراوانی نسبی (در صد) استفاده شد. برای تعیین کات آف سطح STREM-1 برای افتراق آرتريت سپتیک از غیر سپتیک منحنی راک - Receiver-Operating A 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 آرتريت ۵۳٪ پسر و ۴۷٪ دختر بودند. ۷۵٫۸٪ (۶۲/۴۷ نفر) بالاتر از ۱۰ سال سن داشتند. میانگین سن بیماران ۹ سال با انحراف معیار ۴/۵۹ سال بود.

شرح حال، معاینات بالینی و سیر بیماری با شک اولیه به آرتريت 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، جستجوی آنتی ژن باکتریال به روش تست لاتکس آگلوتیناسیون (LPA) برای کنار گذاشتن قطعی عوامل باکتریال (غیر استاف شامل پنوموکوک، هموفیلوس، مننگوکوک، استرپتوکوک گروه ب، ای کلی)، در مایع مفصل انجام شد.

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

آرتريت سپتیک: وجود شواهد بالینی آرتريت 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 باکتری‌های شایع به جز استاف شامل: پنوموکوک، هموفیلوس، مننگوکوک، استرپ گروه ب، ای کلی).

آرتريت غير سپتیک: وجود شواهد بالینی آرتريت در غياب موارد ذکر شده.

آرتريت سپتیک: بر اساس مثبت بودن معیارهای تشخیصی فوق (اسمیر، کشت مایع مفصلی / لاتکس

است. براساس منحنی و جدول راک سطح STREAM-1 مایع مفصلی با کات آف ۸۲۵ pg/ml حساسیت ۵۰٪، ویژگی ۷۰٪، وارزش اخباری مثبت و منفی ۶۴٪، در افتراق آرتریت سپتیک از آسپتیک داشت. اگرچه میانگین سطح STREAM-1 مایع مفصلی بین ۲ گروه آرتریت سپتیک و غیر سپتیک تفاوت واضحی نداشت. ۱۲۸۸،  $1219 \text{ Versus } 841 \pm 695; p=0/105 [\text{Mean} \pm \text{SD} \pm]$ .

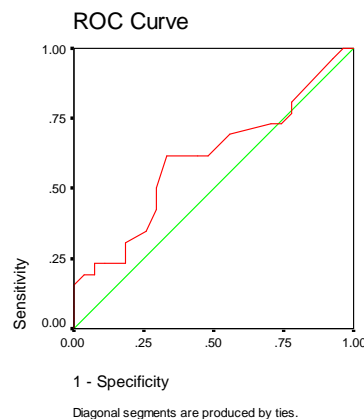
۱۶ نفر از ۲۶ بیمار مبتلا به آرتریت سپتیک (براساس تشخیص نهایی تمامی آزمایش‌های تکمیلی) در مقابل ۹ نفر از ۲۷ نفر در آرتریت غیر سپتیک، STREAM-1 بالاتر از ۸۲۵ داشتند. سطح STREAM-1 مایع مفصلی با کات آف ۸۲۵ پیکوگرم در هر میلی لیتر توافق ضعیفی با کشت مثبت باکتریال در مایع مفصل نشان داد ( $\text{Kappa}=0/28$ ) ( $p=0/37$ ).

STREAM-1 (۸۲۵ پیکوگرم در هر میلی لیتر یا بالاتر) در مایع مفصل با افزایش سدیماناسیون خون مثبت بودن پی‌سی‌آر رابطه معنی‌داری نداشت ( $\text{Kappa}=0/00$ ;  $\text{Kappa}=0/19$ ).

### بحث و نتیجه گیری

به علت مشکلات تشخیصی و تشخیص‌های افتراقی فراوان آرتریت به ویژه در کودکان، علی‌رغم 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٪ (۶۲/۴۷ نفر) 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 (۱۴ و ۳).

اگر چه براساس تعریف استاندارد و معیارهای ذکر شده سن بالای بیماران و نیز دریافت آنتی بیوتیک قبلی به خصوص آنتی بیوتیک خوراکی توجه کننده موارد نسبتاً زیاد آرتریت با کشت منفی است، اما نمی‌توان نقش عفونت‌های غیر اختصاصی را که اخیراً تأکید زیادی بر روی آن می‌شود و به محیط‌های اختصاصی کشت نیاز دارند را از نظر دور داشت (۲ و ۱). بر خلاف مطالعه Van der همکارانش که بالا بودن مقدار CRP در ۹۶٪ بیماران مبتلا به آرتریت و ESR بالاتر از ۳۰ در ۷۹٪ بیماران گزارش شد (۵)، مطالعه فعلی علی‌رغم بالا بودن سدیمان CRP مثبت در تعداد قابل توجهی از بیماران، بین موارد



نمودار ۱- منحنی راک برای تعیین سطح کات آف STREAM-1 مایع مفصلی جهت افتراق بین آرتریت سپتیک و غیر سپتیک

در ۵۳ بیمار بررسی مایع مفصلی تکمیل شد که ۴۹٪ (۲۶ از ۵۳ نفر) آرتریت سپتیک و در ۵۱٪ (۲۷ نفر) آرتریت غیر سپتیک تشخیص داده شد. تشخیص آرتریت سپتیک در ۱۰/۵٪ 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 استافیلوکوک، ۱ مورد مننگوکوک، 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 استافیلوکوک) مشخص شد و تشخیص نهایی آرتریت سپتیک بود. این موارد شامل ۱ مورد مننگوکوک (در سن بالاتر از ۱۰ سال)، ۳ مورد پنوموکوک در کودکان بالاتر از ۲ سال و ۱ مورد هموفیلوس در بیمار ۴ ساله بود. موارد مثبت CRP در ۷۸/۳٪ بیماران و سدیمان بالاتر از ۳۰ در ۹۵٪ بیماران مشاهده شد. بین ۲ گروه آرتریت سپتیک و غیر سپتیک ESR بالا و مثبت شدن CRP تفاوتی نداشت ( $p=0/1$ ).

بین کشت مثبت مایع مفصل با تست سریع لاتکس رابطه معنی‌داری مشاهده نگردید ( $p=0/2$ ) میزان STREAM-1 در مایع مفصل ۵۳ بیمار اندازه‌گیری شد. سطح زیر منحنی راک  $p<0/37$ ،  $0/6(0/719-0/88)$  بود.

سطح کات آف برای STREAM-1 مایع مفصلی ۸۲۵ پیکوگرم در هر میلی لیتر تعیین شد. منحنی راک برای تعیین سطح کات آف STREAM-1 مایع مفصلی جهت افتراق بین آرتریت سپتیک و غیر سپتیک در نمودار ۳ نشان داده شده

وهمکارانش مشابهت دارد. آنان با اندازه‌گیری استرم در مایع سینوویوم توانستند موارد التهابی و غیرالتهابی آرتريت را افتراق دهند. اما سطح استرم مایع مفصل بین بیماران مبتلا به آرتريت روماتوئید با آرتريت سپتیک تفاوتی نداشت. آن‌ها نتیجه گرفتند که اگر میزان استرم بالا باشد، یا فرد مبتلا به آرتريت روماتوئید است یا آرتريت سپتیک (۱۱).

اما در این مطالعه سطح STREM-1 بالاتر از ۸۰۰ نه تنها توافق خوبی با نتایج کشت نداشت ( $Kappa=0/28$ )، بلکه با سدیمان بالاتر از ۳۰ وسی آرپی مثبت هم ارتباطی نداشت. این امر نشان دهنده موارد منفی کاذب کشت است که می‌توان 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 آرتريت سپتیک است. مطالعه حاضر نشان داد با استفاده از روش‌های تکمیلی مانند جستجوی آنتی ژن باکتری (تست لاتکس) در مواردی که علی‌رغم ظن قوی به آرتريت سپتیک نتایج کشت واسمیر مایع مفصلی منفی بود، تشخیص موارد آرتريت سپتیک افزایش یابد. در چنین مواردی (کشت مایع مفصلی منفی و در دسترس نبودن روش‌های پرهزینه لاتکس و پی‌سی‌آر)، اندازه‌گیری سطح STREM-1 در مایع مفصلی کمک کننده خواهد بود.

آنالیز روتین مایع مفصلی فقط می‌تواند به تشخیص التهاب کمک کند و لاغیر. عدم دقت آنالیز مایع مفصل برای تعیین عامل التهاب مانند افتراق آرتريت سپتیک از سایر موارد التهابی (مانند آرتريت روماتوئید) در مقالات متعددی اثبات شده است (۱۱ و ۱۰). سدیمان و سی آر پی نسبت به STREM-1 بر خلاف مطالعه Van der افتراق سپتیک از آسپتیک کمتر کمک کننده بود (۵). در این مطالعه مانند سایر مقالات اندازه‌گیری STREM-1 در مایع مفصل نسبت به آنالیز روتین مایع مفصلی ارجح بود (۱۱ و ۱۰). مقادیر بالاتر از ۸۲۵ پیکوگرم در هر میلی‌لیتر STREM-1 در مایع مفصلی برای افتراق موارد آرتريت سپتیک از غیر سپتیک کمک کننده بود. ویژگی ۷۰٪ برای این تست قابل قبول است و توصیه می‌شود. اما به علت حساسیت کم این تست (۵۰٪) نمی‌توان جایگزین آزمایش‌های معمول مایع مفصل نمود، بلکه به عنوان تست کمک کننده و تکمیلی به خصوص در مواردی که کشت مایع مفصلی منفی است قابل استفاده است (۱۱ و ۱۲).

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، استرپ‌گروه ب، ای‌کلی) به خصوص در گروه کودکان که ارگانیزم‌های دیگری به جز استافیلوکوک شایع تر هستند، در مطالعه حاضر بسیار کمک کننده بود. در این بررسی در چند بیمار علی‌رغم 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  $1060 \pm 1003$  پیکوگرم در هر میلی‌لیتر داشت. این میانگین نسبت به مطالعات دیگر STREM-1 در خون و مایع نخاع و... بالاتر است (۱۲-۶).

مطالعات دیگری که بروی مایع نخاع انجام شده حساسیت و ویژگی 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 نتیجه‌گیری کردند که سنجش STREM-1 می‌تواند به عنوان یک روش جدید تشخیص مننژیت باکتریال و تعیین پیش‌آگهی 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 کرده‌اند. سطح کات آف STREM-1 ۷۵۰ پیکوگرم در هر میلی‌لیتر در مایع نخاع، حساسیت ۹۴٪ و ویژگی ۶۷/۴٪ داشت (۷).

در مطالعه‌ای با حجم نمونه وسیع (۲۴۰ نفر) توسط Van der و همکاران (۲۰۰۶)، سطح STREM-1 به عنوان یک بیومارکر در سه گروه مبتلا به مننژیت باکتریال، مننژیت آسپتیک و کنترل سالم مقایسه شد. سطح زیرمنحنی راک 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 میلی‌لیتر، حساسیت ۵۰٪، ویژگی ۷۰٪ و ارزش اخباری منفی و مثبت ۶۴٪ برای افتراق موارد سپتیک از غیر سپتیک آرتريت ارزشمند است. این نتایج با مطالعه کولین

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 Clin 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.

در ۳ مطالعه که اختصاصاً بروی مایع مفصلی انجام شد نیز افزایش STREM-1 دیده شد، اما نتوانستند آرتریت روماتوئید و آرتریت چرکی را دقیقاً افتراق دهند (۹-۱۲). 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 کموکائین ها شود (۱۲).

سطح STREM-1 در مایع مفصلی با کات آف ۸۲۵ پیکوگرم در هر میلی لیتر برای افتراق آرتریت سپتیک از غیر سپتیک حساسیت ۵۰٪ و ویژگی ۷۰٪ دارد. جستجوی آنتی ژن های باکتریال در مایع مفصلی (LPA تست آگلوتیناسیون لاتکس) و سطح STREM-1 مایع مفصلی در صورتی که به آزمایش های معمول (کشت رنگ آمیزی گرم و آنالیز روتین مایع مفصل) افزوده شود، بالقوه به تشخیص بهتر آرتریت سپتیک کمک می کند. این امر می تواند از درمان های تجربی آنتی بیوتیکی غیر ضروری در کودکان مبتلا به آرتریت جلوگیری کند. برای تصمیم گیری بالینی و استفاده از توان بالقوه سطح STREM-1 مایع مفصل جهت مورد هدف قرار دادن STREM-1 و کاهش سایتوکائین های التهابی و کموکائین ها نیاز به مطالعات مداخله ای تصادفی شده می باشد.

## منابع

1. Krogstad 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 suppurative arthritis. *Nelson textbook of pediatrics.*, 17<sup>th</sup> 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

## 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\_noorbaksh@yahoo.com

**Mahshid Talebi Taher, MD.** Associate Professor of Infectious diseases, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. m-talebitaher@tums.ac.ir

**Azardokht Tabatabaei, MSc.** Instructor, Microbiologist, 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 arthritis 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%. Positive 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 arthritis 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% specificity in discriminating between proved cases with septic arthritis from aseptic ones. Searching for bacterial antigens in synovial fluid (Latex Particle Agglutination test) and synovial fluid -STREM-1 level could potentially assist clinicians in better diagnosis of septic arthritis if added to the conventional tests including smear and routine analysis of synovial fluid. It might prevent unnecessary empiric antibiotic therapy 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.