سوپر آنتی‌ژن‌های استافیلوکوک در مایع مفصلی ۶۲ بیمار مبتلا به آرتریت

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۱۱/۲۸ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۱۰/۱۱

ثمیله نوربخش[1*]
مهشید طالبی طاهر[2]
آذردخت طباطبایی[3]

۱- گروه عفونی کودکان
۲- گروه عفونی
۳- گروه میکروب‌شناسی

مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان (مجتمع رسول اکرم، پردیس همت) دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

*نویسنده مسئول: تهران، ستارخان، خیابان نیایش، مجتمع رسول اکرم (ص)، طبقه ۴، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان تلفن: ۶۶۵۱۶۰۴۹-۰۲۱
E-mail:Samileh_noorbakhsh@yahoo.com

چکیده

زمینه و هدف: تعیین عوامل ایجادکننده آرتریت سپتیک اهمیت زیادی دارد. هدف مطالعه جستجوی آنتروتوکسین‌های آ، ب، سی و توکسین-۱ شوک توکسیک استافیلوکوکی در مایع مفصلی بیماران مبتلا به آرتریت بود. ***روش بررسی:*** این مطالعه مقطعی/ تحلیلی در بخش‌های عفونی و ارتوپدی بیمارستان رسول (۸۹-۱۳۸۷) تهران به روی ۶۲ بیمار (بین پنج ماه تا ۱۶ سال، میانگین سنی ۱۱ انحراف‌معیار ۳/۸ سال) بود. رنگ‌آمیزی گرم، کشت و تست تعیین آنتی‌ژن‌های محلول باکتریال (هموفیلوس، پنوموکوک، استرپتوکوک گروه- ب و مننگوکوک) با تست آگلوتیناسیون لاتکس و تعیین سوپر آنتی‌ژن‌های استافیلوکوک (آنزیم ایمونواسی) به روی مایع مفصلی انجام شد. P<۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد. ***یافته‌ها:*** ۱۱ مورد کشت مثبت مایع مفصل: چهار مورد استافیلوکوک، پنج مورد پنوموکوک، یک مورد هموفیلوس و یک مورد کلبسیلا، رنگ‌آمیزی گرم مثبت: ۱۰٪، تست سریع لاتکس در چهار مورد، تشخیص آرتریت استافیلوکوکی در هفت بیمار (۳۹٪)، TSST-1 (۴۷٪) بیش‌ترین فراوانی و آنتروتوکسین نوع B (۱۸٪) کم‌ترین بود. کشت مثبت استافیلوکوک با مثبت شدن آنتروتوکسین نوع آ ارتباط داشت اما با نوع ب و سی و توکسین- شوک توکسیک ارتباطی نداشت. ***نتیجه‌گیری:*** استافیلوکوک نقش برجسته‌ای در آرتریت دارد. در مایع مفصل۴۷٪ بیماران حداقل یک نوع سوپر آنتی‌ژن استافیلوکوکی مثبت است (حتی با کشت منفی). عدم جدا کردن استافیلوکوک و سایر ارگانیسم‌های مسئول آرتریت چرکی در مایع مفصلی ممکن است ناشی از مسئله طبیعی عدم رشد میکروب در مایع مفصل، مصرف قبلی آنتی‌بیوتیک و یا علل تکنیکی باشد. استفاده از روش‌های مستقیم جستجوی آنتی‌ژن و یا سوپر آنتی‌ژن‌های استافیلوکوکی در درمان بیماران کمک‌کننده است.

کلمات کلیدی: آرتریت، آرتریت سپتیک، آنتروتوکسین‌های استافیلوکوکی (آ و ب و سی)، توکسین- شوک توکسیک استافیلوکوکی، سوپر آنتی‌ژن‌های استافیلوکوکی.

مقدمه

سوپر آنتی‌ژن‌ها (Super antigens) شامل اگزوتوکسین‌های ناشی از استافیلوکوک (مدهتر) و استرپتوکوک می‌باشند که بدون دخالت "سلول‌های نمایش‌گر آنتی‌ژن" از طریق "کلاس دو ماژور هیستو کامپیبلیتی" باعث فعالیت "سیستم سلولی T" شده و منجر به بیماری‌های سیستمیک وسیع در همه بدن می‌گردد. مکانیسم فعالیت این توکسین‌ها از طریق فعال نمودن گروه بزرگی از سلول‌های T است.[1] استاف ارئوس توکسین‌هایی مانند آنتروتوکسین‌ها و توکسین- شوک توکسیک استافیلوکوکی-۱ را ترشح می‌کند که می‌تواند طیف وسیعی از بیماری‌ها را ایجاد نماید.[2] در مطالعات متعددی نقش این توکسین‌ها در بیماری‌های مختلف کودکان مطرح شده است. Floret علایم بالینی بیماری‌های ناشی از توکسین‌های ایجادشده توسط عفونت‌های استرپتوکوک و استافیلوکوک را گزارش کرد.[3] Jeremy هم نقش این توکسین‌ها را در کاوازاکی و درماتیت آتوپیک مطرح نموده است.[4] Tripathi به نقش سوپر آنتی‌ژن‌ها در سینوزیت مزمن، ایجاد

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-17]

پولیپ‌های بینی اشاره کرده است.[۵و۶] نقش سوپر آنتی‌ژن‌های استافیلوکوکی توسط Bachert در مجاری تنفسی بیان گردید.[۶] اهمیت این توکسین‌ها در بیماری‌های پوستی درماتیت اتوپیک و پسوریازیس توسط Tomi ذکر شده است.[۸] Kaempfer استفاده از آنتا گونیست‌های سوپر آنتی‌ژن را گزارش داد.[۹] Parsonnet آنتی‌بادی بر علیه استافیلوکوک تولیدکننده توکسین- شوک توکسیک استافیلوکوکی-۱ را در خانم‌هایی که پریود بودند نشان داد.[۱۰] مقاومت روزافزون استافیلوکوک به داروهای معمول مشکلات عدیده‌ای را ایجاد نموده است. Durand G، استافیلوکوک‌های بیمارستانی را گزارش کرد که قادر به تولید توکسین بود.[۱۱] علاوه بر روش‌های الایزا و آگلوتیناسیون[۷و۸] استفاده از تکنیک‌های تکثیر، مانند پی‌سی‌آر برای تعیین آنتروتوکسین‌های A و B و C، توکسین- شوک توکسیک استافیلوکوکی-۱ به‌طور موفقیت‌آمیزی به‌کار رفته است. اما گران بودن آن عامل مهم عدم استفاده همگانی و وسیع از این روش است.[۱۲-۱۴] آرتریت حاد شامل مفصل قرمز، متورم و گرم که معمولاً خیلی دردناک و حساس است. التهاب مفصلی می‌تواند در جریان بیماری‌های روماتولوژیک و بدخیمی و عفونت‌های باکتریال مزمن و ویروس‌ها ایجاد می‌شود[۱۵] آرتریت عفونی یک یا چند مفصل با ارگانیسم‌های مختلف ایجاد و بیش‌تر در سنین کودکی و زیر دو سال اتفاق می‌افتد. آرتریت باکتریال یا چرکی از شایع‌ترین و مهم‌ترین آرتریت‌های عفونی و از اورژانس‌های طب اطفال است. *استاف آرئوس* شایع‌ترین عامل آرتریت سپتیک در تمام سنین می‌باشد. در کشورهایی که واکسن *هموفیلوس آنفلونزا* استفاده نمی‌شود هموفیلوس حدود ۵۰٪ موارد آرتریت سپتیک را در سنین پایین سبب می‌شود.[۱۵] در مطالعات مختلف شیوع آرتریت سپتیک حدود ۱۲ در، ۱۰۰,۰۰۰ نفر گزارش شده است.[۱۵و۱۶] تشخیص سریع و شروع به‌موقع درمان‌های دارویی و جراحی احتمال و شدت صدمات دایمی را کاهش می‌دهد. صدمه به صفحه رشد و سینوویوم در اطفال بیش‌تر است.[۱۶] جدا کردن ارگانیزم در مایع مفصل به روش‌های اسمیر و کشت یا غیرمستقیم، اولیه‌ترین روش تشخیص آرتریت سپتیک است. رنگ‌آمیزی گرم و کشت فقط در مورد ۴۰-۲۵٪ موارد آسپیراسیون مایع مفصلی در شرایط درست موارد آزمایشگاهی مثبت می‌شود.[۱۷و۱۸] کشف آنتی‌ژن باکتریال در سرم و مایع مفصلی می‌تواند کمک‌کننده باشد. برای اثبات آنتی‌ژن‌های میکروب‌های *هموفیلوس آنفلونزا* و *استرپتوکوک گروه- ب* و پنوموکوک و منگوکوک و E-کولی، تشخیص آنتی‌ژن‌های میکروبی به‌روش لاتکس و برای توکسین استاف از روش ایمونواسی استفاده می‌شود.[۱۸و۱۹] آرتریت‌های التهابی یکی از عوامل بستری کودکان و بزرگ‌سالان در بخش‌های بیمارستانی کشور می‌باشند.[۲۰و۲۱] در کشور ما به‌علت محدودیت و ناکافی بودن امکانات و وسایل آزمایشگاهی، استفاده وسیع و چه بسا مصرف نابه‌جای آنتی‌بیوتیک در تعداد زیادی از بیماران، اشکال تشخیصی عوامل آرتریت ایجاد می‌نماید. فقط در تعداد محدودی از بیماران کشت مثبت و یا اسمیر مثبت (در رنگ‌آمیزی گرم) به‌نفع آرتریت سپتیک دارند. بنابراین تعیین عوامل ایجادکننده آرتریت سپتیک در بیماران بستری اهمیت زیادی دارد. هدف اصلی این بررسی جستجوی مستقیم ارگانیسم‌های ایجادکننده آرتریت (من‌جمله استافیلوکوک)، جستجوی آنتروتوکسین‌های آ، ب، سی و توکسین-۱ شوک توکسیک استافیلوکوکی در مایع مفصلی بیماران مبتلا به آرتریت بود.

روش بررسی

این مطالعه مقطعی/ تحلیلی در بخش کودکان و ارتوپدی و مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی ایران در سال‌های ۸۹-۱۳۸۷، در بیماران بستری با تشخیص اولیه آرتریت (شرح حال، معاینات بالینی و سیر بیماری) بود که با روش نمونه‌گیری غیر احتمالی (آسان) انتخاب شدند. بر اساس آنالیز مایع مفصلی، تغییرات بیوشیمیایی، رنگ‌آمیزی گرم/ کشت و تست سریع تعیین آنتی‌ژن باکتری موارد آرتریت چرکی تعیین شد. این مطالعه با تایید کمیته اخلاق مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران و رعایت اخلاق در پژوهش پزشکی و تعهد به اصول عهدنامه هلسینکی بعد از تکمیل فرم موافقت‌نامه توسط والدین بود. پونکسیون مایع مفصلی در کودکان با نظر پزشک معالج بود. بررسی‌های آزمایشگاهی به روی نمونه اولیه بدون پرداخت هزینه اضافی انجام شد. تکمیل پرسش‌نامه شامل مشخصات فردی، جنس، سن و غیره. نتایج معاینات بالینی و سیر بیماری، نتایج تست‌های آزمایشگاهی: اسمیر، کشت مایع مفصلی، آنالیز بیوشیمی مایع مفصلی، اسمیر،

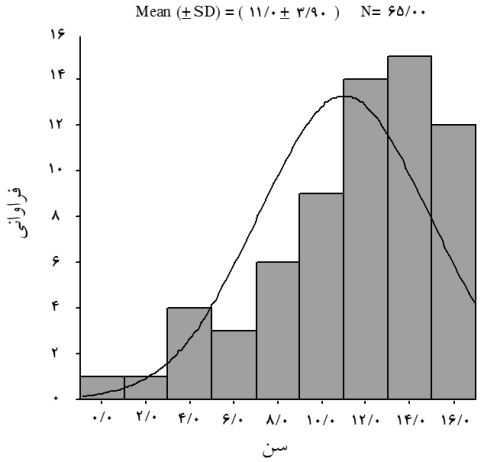
[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-17]

لاتکس، تعیین نوع آرتریت، ذکر مثبت یا منفی بودن سوپر آنتی‌ژن‌های استافیلوکوک شامل آنتروتوکسین‌های آ و ب و سی، توکسین- شوک توکسیک استافیلوکوکی-۱ در مایع مفصلی بیماران مبتلا به آرتریت التهابی بود. معیارهای خروج: ناکافی بودن مایع مفصلی، عدم رضایت به انجام پونکسیون، تشخیص نهایی سایر علل آرتریت و تورم مفصل. معیار ورود: کلیه بیماران مبتلا به آرتریت بر اساس وجود شواهد بالینی آرتریت همراه با تغییرات بیوشیمیایی التهابی به‌نفع آرتریت. معیارهای بالینی آرتریت شامل درد و تورم و التهاب مفصل منفرد، بود. کشت مایع مفصل در محیط بلاد آگار و کشت باکتک، تست سریع آنتی‌ژنی با استفاده از تست Combo test kit BiO USA انجام شد. بررسی آنتروتوکسین‌های استافیلوکوک (سوپر آنتی‌ژن‌ها) در مایع مفصل با استفاده از روش آنزیم ایمونواسی و کیت‌های شرکت ELISA ABcam; USA (دارای کنترل مثبت و منفی) بود. با استفاده از آمار توصیفی نتایج آماری جمع‌بندی شد. برای متغیرهای کمّی مانند سن از میانگین و انحراف‌معیار، برای متغیرهای کیفی مانند جنس و نوع آرتریت و مثبت و منفی بودن نوع سوپر آنتی‌ژن از فراوانی خام و فراوانی نسبی (درصد) استفاده شد. برای مقایسه بین متغیرها از آزمون تست χ^2 و یا Fisher's exact test استفاده شد. $P<۰/۰۵$ با ارزش تلقی گردید.

یافته‌ها

در طی مدت مطالعه تعداد ۱۲۰ بیمار با تشخیص اولیه آرتریت در بخش‌های ارتوپدی و کودکان بستری و پرسش‌نامه اولیه پر شد. ۳۰ نفر با رسیدن به تشخیص نهایی نیاز به آسپیراسیون مایع مفصل نداشتند. این موارد شامل (سینوویت، تب روماتیسمی، آرتریت متعاقب گاستروآنتریت شیگلایی، سالمونلایی، آرتریت روماتویید، آرتریت متعاقب عفونت استرپتوکوکی، عفونت‌های ویروسی مانند مونونوکلئوز، تزریق واکسن یا آبله مرغان و سایر بیماری‌های بثوری بود. در هفت نفر با روش سرولوژیک تشخیص بروسلوز داده شد. سه نفر آرتریت هیپ و زانوی ناشی از سل داشتند. در ۲۰ نفر استئومیلیت به‌ویژه در نواحی مجاورتی با مفصل و یا هماتوم مفصل تشخیص داده شد. در نهایت ۶۶ مایع مفصل با مقدار کافی به‌دست آمد. بعد از انجام کشت، رنگ‌آمیزی گرم و تست سریع لاتکس و غیره. در ۶۰ نفر مایع مفصلی کافی برای بررسی سوپر آنتی‌ژن‌ها موجود بود.

مشخصات بیماران: ۶۶ بیمار ۵۳/۴٪ بیماران (مذکر) و ۴۶/۶٪ بقیه مونث بودند. سن بیماران بین پنج ماه تا۱۶ سال، میانگین سنی ۱۱ انحراف‌معیار ۳/۸ سال بود (نمودار ۱). ۲+ CRP یا بالاتر در ۹۶٪ بیماران مشاهده شد. سدیمان بالاتر از ۳۰ در ۷۴٪ بیماران مشاهده گردید. تشخیص آرتریت چرکی براساس رنگ‌آمیزی گرم مثبت در ۵/۴۷ بیمار (۱۰/۶٪) گذاشته شد. اگرچه این واکنش‌های التهابی در عمده بیماران دیده شد اما بین موارد آرتریت چرکی و غیر چرکی تقریباً مساوی بوده و نتوانست این دو را افتراق دهد. میزان ESR بین دو گروه آرتریت چرکی و غیرچرکی تفاوتی نداشت و CRP هم در دو گروه یکسان بوده است (جدول ۴). در تمام موارد آرتریت فقط در ۱۱ مورد (۱۱/۶۲ نفر) کشت مثبت میکروبی از مایع مفصل جدا شد که چهار مورد استافیلوکوک، پنج مورد پنوموکوک، یک مورد هموفیلوس و یک مورد کلبسیلا بود. در هفت بیمار (۳۹٪) بر اساس کشت یا اسمیر مایع مفصل تشخیص آرتریت استافیلوکوک گذاشته شد. در چهار مورد هم با تست سریع آنتی‌ژنیک تشخیص نوع چرکی آرتریت داده شد. بین مثبت شدن کشت مایع مفصل و مثبت شدن سی‌آرپی و سدیمان بالاتر از ۳۰ در بیماران ارتباطی وجود نداشت. تست فیشر= ۰/۹۸. همان‌طور که در جدول ۱ دیده می‌شود توکسین- شوک توکسیک استافیلوکوکی-۱ (۴۷٪) شایع‌ترین نوع بود.



نمودار-۱: فراوانی سن در کودکان مبتلا به آرتریت و مقایسه با توزیع نرمال

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-17]

جدول-۱: بررسی فراوانی موارد مثبت و منفی سوپر آنتی‌ژن‌های استافیلوکوک در مایع مفصل

سوپر آنتی‌ژن‌ها در مایع مفصل	توکسین- شوک توکسیک استافیلوکوکی-۱	آنتروتوکسین نوع ب	آنتروتوکسین نوع آ	آنتروتوکسین نوع سی
مثبت	۲۸(٪۴۷)	۱۰(٪۱۸)	۲۲(٪۳۹)	۲۱(٪۳۹)
منفی	۳۲(٪۵۶)	۴۶(٪۸۲)	۳۴(٪۶۱)	۳۳(٪۶۱)
مجموع	۶۰	۵۶	۵۶	۵۴

جدول-۲: ارتباط بین نتایج کشت استافیلوکوک و انواع سوپر آنتی‌ژن‌های استافیلوکوکی در مایع مفصل

کشت استافیلوکوک	آنتروتوکسین C		مجموع
	مثبت	منفی	
مثبت	۲	۲	۴
منفی	۱	۵	۶
مجموع	۳	۷	۱۰
پی= ۰/۵			
کاپا= ۰/۳۵			

کشت استافیلوکوک	آنتروتوکسین A		مجموع
	مثبت	منفی	
مثبت	۴	۰	۴
منفی	۲	۶	۸
مجموع	۶	۶	۱۲
پی= ۰/۰۶			
کاپا= ۰/۶			

نتایج کشت استافیلوکوک	توکسین- شوک توکسیک استافیلوکوکی-۱		مجموع
	مثبت	منفی	
مثبت	۳	۱	۴
منفی	۳	۶	۹
پی= ۰/۲			
کاپا= ۰/۳۷			
	۶	۷	۱۳

نتایج کشت استافیلوکوک	آنتروتوکسین B		مجموع
	مثبت	منفی	
مثبت	۰	۴	۴
منفی	۱	۷	۸
مجموع		۱۱	۱۲
پی= ۰/۱	۱		
کاپا= ۰/۱۵			

P<۰/۰۵ با ارزش تلقی گردید آزمون آماری مورد استفاده Fisher's exact test بود

سوپر آنتی‌ژن در مایع مفصلی و سپس آنتروتوکسین نوع سی و آ در ۳۹٪ بیماران یافت شد نوع- ب کم‌ترین فراوانی (۱۸٪) را داشت. به‌جز سوپر آنتی‌ژن نوع آ، توافقی بین موارد کشت مثبت استافیلوکوک با مثبت شدن سه نوع دیگر سوپر آنتی‌ژن استاف در مایع مفصل بیماران وجود نداشت (جدول ۲).

بحث

همان‌طور که در مطالعه ما دیده می‌شود ۴۵٪ بیمارانی که با تورم و علایم مفصلی مراجعه کرده‌اند (۱۲۰/۶۲ نفر) آرتریت واقعی نداشته و به‌علت مشابهت علایم بالینی با آرتریت بستری می‌شوند. در تعداد قابل‌توجهی التهاب مفصل واکنشی است. تقریباً در نیمی از (۶۶/۱۲۰) بیماران که با تورم و علایم مفصلی بستری شدند مایع مفصلی قابل آسپیره کردن وجود داشت. گاهی موارد مایع مفصل ناچیز بوده و قابل آسپیره کردن نیست. بنابراین اقدامات تشخیص کامل بر روی مایع مفصل مقدور نبود. CRP^{++} یا بالاتر در ۹۶٪ بیماران و سدیمان بالاتر از ۳۰ در ۷۴٪ بیماران با آرتریت التهابی مشاهده گردید. نتایج ما مشابه منابع معتبر طب کودکان است.[۱۵و۱۶] این منابع تاکید می‌کند که آرتریت‌های التهابی یا غیر چرکی در جریان بیماری‌های روماتولوژیک و بدخیمی و عفونت‌های باکتریال مزمن و ویروس‌ها ایجاد شده و بسیار شایع‌تر از انواع چرکی هستند.[۱۶] میانگین سنی بیماران با آرتریت ۱۱ سال و به‌طور مختصری در جنس مذکر شایع‌تر بود. اگرچه در ابتدا تشخیص آرتریت چرکی در تعداد زیادی از بیماران مطرح شده و درمان آنتی‌بیوتیکی تجربی شروع می‌شود اما موارد مثبت کشت و یا اسمیر و لاتکس فقط در ۱۸/۶۶ مورد (۲۷٪) از بیمارانی که علاوه بر علایم آرتریت سایر آزمایشات بیمار هم به‌نفع آرتریت بود مشاهده گردید. در ۱۱ بیمار (۱۱/۶۲ نفر) کشت مثبت

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-17]

میکروبی (به‌جز سل و بروسلوز) شامل چهار مورد استافیلوکوک، پنج مورد پنوموکوک (خون و مفصل)، یک مورد هموفیلوس و یک مورد کلبسیلا بود. رنگ‌آمیزی گرم مثبت در ۵/۴۷ بیمار (۱۰/۶٪)، در چهار مورد هم با تست سریع آنتی‌ژنیک تشخیص نوع چرکی آرتریت داده شد. در ۴۸ نفر باقیمانده هم علی‌رغم منفی بودن نتایج میکروب‌شناسی درمان ادامه یافت. در هفت بیمار (۳۹٪) بر اساس کشت یا اسمیر مایع مفصل تشخیص آرتریت استافیلوکوک گذاشته شد. شایع‌ترین ارگانیسم مسئول آرتریت در بیماران مانند سایر مطالعات خارجی و کشوری استافیلوکوک بود. میزان ESR بین دو گروه چرکی و غیر چرکی تفاوتی نداشت. CRP هم در دو گروه یکسان بوده است. اگرچه واکنش‌های التهابی در عمده بیماران دیده شد اما بین موارد آرتریت چرکی و غیر چرکی تقریباً مساوی بوده و نتوانست این دو را افتراق دهد. Li در ۱۰٪ بیماران تشخیص آرتریت چرکی را داد که بسیار کم‌تر از ۲۷٪ مطالعه فعلی است البته از روش تست‌های سریع آنتی‌ژنیک استفاده نکرد.[۱۸] در مطالعه Li حساسیت تست‌های التهابی در ۱۶ بیمار آرتریت چرکی اثبات شده (۱۰٪ موارد مورد بررسی) به‌ترتیب برای تعداد گلبول‌های سفید، سدیمان و سی‌آرپی به‌ترتیب ۰/۵، ۰/۷۵ و ۰/۷۵ بوده است. سدیمان معیار بسیار ضعیفی برای تشخیص آرتریت چرکی است. اگرچه هیچ تستی تشخیصی نبود ولی تعداد لکوسیت مایع مفصلی برای تشخیص آرتریت چرکی بهترین معیار التهابی گزارش شد. از نظر ارزش تشخیصی سدیمان مطالعه حاضر بسیار مشابه مطالعه Li است.[۱۸] در مطالعه Caksen، کشت مایع مفصلی در ۸۵٪ موارد آرتریت سپتیک کودکان مثبت شایع‌ترین ارگانیسم استاف اورئوس بوده است.[۱۷] استاف اورئوس در مطالعه فعلی (با انجام کشت و یا اسمیر مثبت و یا آنتی‌ژن استاف) شایع‌ترین عامل آرتریت سپتیک در تمام سنین و در مرحله بعدی پنوموکوک بود که با مطالعه Caksen و سایر منابع معتبر هماهنگی دارد.[۱۷-۱۵] نتایج ما با مطالعه فوق هماهنگی دارد. در کشورهایی که واکسن .H آنفلونزا تزریق می‌شود پس از استاف، استرپتوکوک گروه A و پنوموکوک و غیره باعث آرتریت سپتیک می‌شوند.[۱۹و۱۶] در مطالعه Mamishi هم مانند مطالعه ما موارد هموفیلوس و پنوموکوک کم‌تر بوده است. اگرچه میانگین سنی کودکان آنان کم‌تر از مطالعه فعلی است.[۲۰] در یک دوره ۱۰ ساله بین سال‌های ۱۹۹۵ تا ۲۰۰۵، ۱۴۵ کودک مبتلا به آرتریت سپتیک و استومیلیت با میانگین سنی ۱۸ ماه در تهران مورد بررسی قرار گرفتند.[۲۰] در ۸٪ بیماران کشت مایع مفصلی مثبت گزارش شد. در حالی‌که ۸/۴٪ کشت خون مثبت داشته‌اند و در ۱۹/۷٪ کشت مایع مفصلی و خون هر دو مثبت شده‌اند. شایع‌ترین میکروارگانیسم جدا شده از کشت‌ها، استافیلوکوک اورئوس استافیلوکوک کواگولاز منفی و کلبسیلا و استرپتوکوک گروه B بوده‌اند. مطالعه Talebi Taher در تهران ۱۰۰ مورد آرتریت عفونی در بیمارستان‌های فیروزگر و حضرت رسول اکرم با میانگین سنی ۴۸ سال بود.[۲۱] افزایش سی‌آرپی در تمام بیماران مشاهده گردید. کشت مایع سینوویال در ۴۵٪ موارد مثبت و به‌طور عمده استافیلوکک و سپس باسیل‌های گرم منفی کاندیدا، سل و بروسلا بود. این مطالعه به مطالعه ما نزدیک‌تر است.[۲۱] در مطالعه Vander در سال ۱۹۹۹ دی‌ان‌ای باکتری در مایع مفصل افرادی که تحت درمان آنتی‌بیوتیکی بودند جستجو شد که نشان داد آنالیز PCR برای تشخیص و پی‌گیری حضور دی‌ان‌ای باکتری در مایع مفصل چرکی با مصرف آنتی‌بیوتیک قبلی بسیار با ارزش و قابل استفاده است.[۳] عدم حضور دی‌ان‌ای باکتری به‌قطع ادامه درمان کمک می‌کند.[۱۳] Rosey استفاده از پی‌سی‌آر ریل تایم ۱۶-اس دی‌ان‌ای را ارایه نمود.[۱۴] توانستند از ۲۳٪ موارد مشکوک به آرتریت سپتیک (با کشت منفی) حضور ارگانیسم را ثابت کنند. بنابراین در مواردی که کشت منفی است این روش ارجح است.[۱۴] در منابع ذکر شده که در صورت عدم تزریق واکسن هموفیلوس این عامل در بعضی کشورها، حدود ۵۰٪ موارد آرتریت سپتیک را در سنین پایین سبب می‌شود.[۱۶و۱۵] اما در بررسی حاضر فقط یک مورد هموفیلوس با تست سریع لاتکس در مایع مفصل اثبات شد. پنوموکوک (سه مورد مثبت) به‌مراتب شایع‌تر از هموفیلوس بود. سن بالاتر بیماران مورد بررسی عامل احتمالی جداسازی کم‌تر هموفیلوس است. استفاده از تست لاتکس به‌خصوص در کودکان، که ارگانیسم‌های به‌جز استافیلوکک شایع‌تر هستند بسیار کمک‌کننده است. چند مورد آنتی‌ژن‌های باکتریال (پنوموکوک، هموفیلوس آنفلونزا ونایسریا) را توانستیم با تست لاتکس در مایع مفصلی اثبات کنیم. سوپر آنتی‌ژن استافیلوکوک در مایع مفصل تعداد زیادی از بیماران ما علی‌رغم کشت منفی استافیلوکوک به‌دست آمد. در بسیاری از بیماران یک و یا دو نوع سوپر آنتی‌ژن جدا شد. نکته مهم عدم ارتباط بین جدا کردن استاف به‌وسیله کشت و به‌دست آوردن سوپر آنتی‌ژن در مایع مفصل بود.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-17]

توکسین توکسیک شوک شایع‌ترین نوع سوپر آنتی‌ژن استاف (۴۷٪) و سپس آنتروتوکسین نوع سی (۳۹٪) آنتروتوکسین نوع آ (۳۹٪) در مایع مفصلی بیماران یافت شد آنتروتوکسین نوع ب (۱۸٪) کم‌ترین فراوانی را داشت. توافقی بین موارد کشت مثبت استافیلوکوک با مثبت شدن سه نوع سوپر آنتی‌ژن استاف، به‌جز سوپر آنتی‌ژن نوع آ در مایع مفصل بیماران وجود نداشت. در مطالعات متعددی نقش توکسین‌های استافیلوکوکی در بیماری‌های مختلف کودکان مطرح شده است. Floret علایم بالینی بیماری‌های ناشی از توکسین‌های ایجاد شده توسط عفونت‌های استرپتوکوک و استافیلوکوک را گزارش کرد.[۳] مخملک استافیلوککی ناشی از توکسیک شوک یا آنتروتوکسین‌ها بوده و ممکن است فرم ناقص سندرم توکسیک شوک باشد. این بیماری چند ارگان را درگیر می‌کند و ناشی از عفونت و یا کلنیزاسیون استافیلوکوک‌های تولیدکننده توکسین و به‌ویژه آنتروتوکسین نوع سی است.[۳] Jeremy هم نقش این توکسین‌ها را در کاوازاکی و درماتیت آتوپیک مطرح نموده است.[۴] Tripathi به نقش سوپر آنتی‌ژن‌ها در سینوزیت مزمن، ایجاد پولیپ‌های بینی اشاره کرده است.[۵و۶] نقش سوپر آنتی‌ژن‌های استافیلوکوکی توسط Bachert در مجاری تنفسی بیان گردید.[۷] اهمیت این توکسین‌ها در بیماری‌های پوستی درماتیت اتوپیک و پسوریازیس توسط Jeremy نیز مطرح شد.[۴] Tomi توکسین‌های استافیلوکوک در سه گروه از بیماران پسوریازیس آتوپیک و اریترودرمی بررسی و با افراد سالم مقایسه کرد. استافیلوکوک توکسیکوژن (سوپر آنتی‌ژن) در ۴۴٪ افراد آتوپیک و ۳۶٪ افراد مبتلا به پسوریازیس جدا شد. در مقایسه با ۱۲٪ در افراد سالم که توکسیکوژن (فاقد سوپر آنتی‌ژن) نبود.[۸] Kaempfer استفاده از آنتا گونیست‌های سوپر آنتی‌ژن را گزارش داد.[۹] Parsonnet آنتی‌بادی بر علیه استافیلوکوک تولیدکننده توکسین توکسیک شوک را در خانم‌هایی که پریود بودند نشان داد.[۱۰] Durand G، استافیلوکوک‌های بیمارستانی را گزارش کرد که قادر به تولید توکسین بود.[۱۱] عفونت‌های استخوان و مفاصل که توسط استافیلوکوک‌های والنتین- پانتون لکوسیدین مثبت (PVL) ایجاد می‌شود شدیدتر بوده و ممکن است منجر به سپسیس و یا شوک سپتیک گردد. این نوع عفونت‌ها به‌درمان طولانی‌تری نیاز دارند. عوارض درازمدت در این بیماران بیش‌تر بوده و نیاز به عمل جراحی دارند.[۱۱] جستجوی سوپر آنتی‌ژن‌های استافیلوکوک با روش‌های مختلف قابل اندازه‌گیری است.[۴و۶] ایمنودیفیوژن، الیزا و آگلوتیناسیون از روش‌های مورد استفاده است.[۶و۷] به‌تازگی Mehrotr برای تشخیص قطعی سوپر آنتی‌ژن‌های استافیلوکوکی استفاده از PCR مولتیپلکس را پیشنهاد کرد.[۱۲] اگر چه استفاده از تکنیک‌های آمپلیفیکاسیون مانند پی‌سی‌آر برای تعیین آنتروتوکسین‌ها و توکسین شوک توکسیک به‌طور موفقیت‌آمیزی به‌کار رفته و توصیه می‌شود اما گران بودن عامل مهم عدم استفاده همگانی و وسیع از این روش است.[۱۲-۱۴] مطالعه فعلی از معدود مطالعاتی است که سوپر آنتی‌ژن‌ها را مستقیماً در مایع مفصل گزارش می‌کند. در مواردی‌که کشت مایع مفصلی منفی بود ما توانستیم توکسین‌های ناشی از استاف را در مایع مفصل به‌دست آوریم. نکته مهم این سوال است که آیا این سوپر آنتی‌ژن‌ها در نواحی خارج از مفصل (مثلا پوست بیمار یا سیستم تنفسی) توسط استاف تولید و به مفصل منتقل می‌گردند یا در داخل مفصل مستقیما تولید می‌شوند؟؟ پاسخ به این مسئله نیاز به اقدامات وسیع‌تر و استفاده از روش‌های با ارزش و حساس و اختصاصی مانند پی‌سی‌آر، که گران‌قیمت بوده و در همه جا در دسترس نیست دارد.[۱۲-۱۴] استافیلوکوک نقش مهمی در ایجاد آرتریت دارد. حتی اگر نتوان ارگانیسم استافیلوکوک را از مایع مفصل و یا خون جدا نمود اما می‌توان توکسین‌های ناشی از استاف را در مایع مفصل به‌دست آورد. عدم جدا کردن ارگانیسم‌های مسئول آرتریت چرکی در مایع مفصلی با روش‌های کشت معمول شایع است. ممکن است علاوه بر مسایل طبیعی عدم رشد میکروب در مایع مفصل و یا سایر علل مانند مصرف آنتی‌بیوتیک و یا مسایل تکنیکی عامل آن باشد. جستجوی عوامل عفونی با روش PCR، از نظر باکتری و ویروس ممکن است در بعضی موارد کمک‌کننده باشد ولی گران‌قیمت بوده و در همه‌جا در دسترس نیست. جهت جلوگیری از تخریب موضعی و ایجاد عارضه طولانی‌مدت و تشخیص سریع آرتریت‌های با منشای عفونی اقدامات تکمیلی علاوه بر روش‌های معمول استفاده گردد. در این صورت می‌توان از روش‌های مستقیم و سریع جستجوی آنتی‌ژنی ارگانیسم‌های شایع و یا جستجوی سوپر آنتی‌ژن استافیلوکوک در مایع مفصلی برای شروع درمان آنتی‌بیوتیکی در بیماران کمک گرفت.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی کد ۲۷۴/م.ت مصوب مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان (پردیس همت) می‌باشد که در سال ۱۳۸۸ با حمایت دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-17]

References

1. Kaempfer R, Arad G, Levy R, Hillman D. Defense against biologic warfare with superantigen toxins. *Isr Med Assoc J* 2002;4(7):520-3.
2. Arad G, Levy R, Hillman D, Kaempfer R. Superantigen antagonist protects against lethal shock and defines a new domain for T-cell activation. *Nat Med* 2000;6(4):414-21.
3. Floret D. Clinical aspects of streptococcal and staphylococcal toxinic diseases. *Arch Pediatr* 2001;8 Suppl 4:762s-8s.
4. Yarwood JM, Leung DY, Schlievert PM. Evidence for the involvement of bacterial superantigens in psoriasis, atopic dermatitis, and Kawasaki syndrome. *FEMS Microbiol Lett* 2000;192(1):1-7.
5. Tripathi A, Kern R, Conley DB, Seiberling K, Klemens JC, Harris KE, et al. Staphylococcal exotoxins and nasal polyposis: analysis of systemic and local responses. *Am J Rhinol* 2005;19(4):327-33.
6. Tripathi A, Conley DB, Grammer LC, Ditto AM, Lowery MM, Seiberling KA, et al. Immunoglobulin E to staphylococcal and streptococcal toxins in patients with chronic sinusitis/nasal polyposis. *Laryngoscope* 2004;114(10):1822-6.
7. Bachert C, Gevaert P, van Cauwenberge P. Staphylococcus aureus superantigens and airway disease. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002;2(3):252-8.
8. Tomi NS, Kränke B, Aberer E. Staphylococcal toxins in patients with psoriasis, atopic dermatitis, and erythroderma, and in healthy control subjects. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(1):67-72.
9. Kaempfer R. Peptide antagonists of superantigen toxins. *Mol Divers* 2004;8(2):113-20.
10. Parsonnet J, Hansmann MA, Delaney ML, Modern PA, Dubois AM, Wieland-Alter W, et al. Prevalence of toxic shock syndrome toxin 1-producing Staphylococcus aureus and the presence of antibodies to this superantigen in menstruating women. *J Clin Microbiol* 2005;43(9):4628-34.
11. Durand G, Bes M, Meugnier H, Enright MC, Forey F, Liassine N, et al. Detection of new methicillin-resistant Staphylococcus aureus clones containing the toxic shock syndrome toxin 1 gene responsible for hospital- and community-acquired infections in France. *J Clin Microbiol* 2006;44(3):847-53.
12. Mehrotra M, Wang G, Johnson WM. Multiplex PCR for detection of genes for Staphylococcus aureus enterotoxins, exfoliative toxins, toxic shock syndrome toxin 1, and methicillin resistance. *J Clin Microbiol* 2000;38(3):1032-5.
13. 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. *Arthritis Rheum* 1999;42(10):2198-203.
14. Rosey AL, Abachin E, Quesnes G, Cadilhac C, Pejin Z, Glorion C, et al. Development of a broad-range 16S rDNA real-time PCR for the diagnosis of septic arthritis in children. *J Microbiol Methods* 2007;68(1):88-93.
15. Krogstad P. Osteomyelitis and septic arthritis. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, editors. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2005. p. 729-35.
16. Lampe RM. Osteomyelitis and suppurative arthritis. In: Behrman RE, Kliegman R, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2004. p. 2297-302.
17. Verdrengh M, Carlsten H, Ohlsson C, Tarkowski A. Addition of bisphosphonate to antibiotic and anti-inflammatory treatment reduces bone resorption in experimental Staphylococcus aureus-induced arthritis. *J Orthop Res* 2007;25(3):304-10.
18. Li SF, Cassidy C, Chang C, Gharib S, Torres J. Diagnostic utility of laboratory tests in septic arthritis. *Emerg Med J* 2007;24(2):75-7.
19. Wang CL, Wang SM, Yang YJ, Tsai CH, Liu CC. Septic arthritis in children: relationship of causative pathogens, complications, and outcome. *J Microbiol Immunol Infect* 2003;36(1):41-6.
20. Mamishi S, Kalantari N, Pourakbari B. Clinical feature and etiology of septic arthritis and osteomyelitis in children. *Acta Med Iran* 2007;45(1):58-62.
21. Talebi Taher M, Gol Babaii S. Clinical and Paraclinical Reports of 100 Cases of Infectious Arthritis in Firoozgar and Rasoul-e-Akram Hospitals, 1998-2003. *Razi J Med Sci (RJMS)* 2007;14(54):109-17.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-17]

Tehran University Medical Journal; Vol. 70, No. 1, April 2012: 41-48

Staphylococcal superantigens in synovial fluid of 62 patients with arthritis

Samileh Noorbakhsh M.D.[1*]
Azardokht Tabatabaei M.Sc.[2]
Mahshid Talebi-Taher M.D.[3]

1- Department of Pediatric Infectious Diseases, Research Center for Pediatric Infectious Diseases, (Pardis Hemmat) Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2- Department of Infectious Diseases, Research Center for Pediatric Infectious Diseases, (Pardis Hemmat) Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3- Department of Microbiology, Research Center for Pediatric Infectious Diseases, (Pardis Hemmat) Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Received: February 17, 2011 Accepted: January 01, 2012

Abstract

Background: Determining the etiologic causes of septic arthritis is of the most importance. Goal of this study was to investigate presence of staphylococcal enterotoxins A, B, C and Toxic Shock Staphylococcal toxin-1 in the synovial fluid of patients with arthritis.

Methods: This cross-sectional study was performed in the Pediatric and Orthopedic Wards of Hazrat Rasoul Hospital in Tehran, Iran during 2008- 2010. Gram stains, conventional cultures, direct detection of soluble bacterial antigens were used to detect H. influenza, S. pneumonia, group B streptococci, and N. meningitidis while Latex particle agglutination test was used for staphylococcal supper antigens (by enzyme immunoassays) upon synovial fluid tapping of 62 individuals (5 mo to 16 yrs, mean=11±3.8 yrs). $P<0.05$ was considered statistically significant.

Results: Positive SF cultures (n=11): 5 positive cases of S. aureus; 5 S. pneumonia; 1 H. influenza, and 1 Klebsiella. Positive gram stains: 10%; and positive LPA: 4%. Staphylococcal arthritis was diagnosed in 7 (39%) cases upon positive culture or positive gram stain. The most common type was TSST-1 (47%) and the least common was enterotoxin B (18%). Isolation of S. aureus (positive culture) was correlated to presence of enterotoxin A in synovial fluid but not to enterotoxins B, C or TSST-1.

Conclusion: Staph. aureus had a prominent role in arthritis. 47% of cases with negative culture for S. aureus had at least one type of staphylococcal super antigens in the synovial fluid. Searching for antigens of usual organisms or staphylococcal supper antigens could be helpful for diagnosis and subsequent treatment.

Keywords: Septic arthritis, staphylococcal, superantigens.

* Corresponding author: Research Center of Pediatric Infectious Diseases, 4th floor Hazrat Rasul Hospital, Niayesh St., Satarkhan Ave., Tehran, Iran.
Tel: +98-21-66525328
E-mail:Samileh_noorbakhsh@yahoo.com

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-17]