

# پلئوسیتوزیس استریل مایع نخاع در شیرخواران مبتلا به عفونت ادراری با سن کم تر از ۳ ماه بستری در بخش کودکان بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص) طی سالهای

۱۳۸۲-۱۳۷۱

## چکیده

هر شیرخوار تبار در ۳ ماه اول زندگی باید از نظر رد یا وجود سپتیسمی بررسی گردد که این بررسی شامل رد عفونت مغزی(مننژیت) و عفونت ادراری نیز می باشد. این تحقیق جهت ارزیابی همزمان بودن پلئوسیتوزیس استریل مایع مغزی نخاعی با عفونت ادراری در این گروه سنی صورت گرفت. در این تحقیق گذشته نگر از ۲۴۹ شیرخوار بررسی شده با سن زیر ۳ ماه، ۷۵ شیرخوار کشت ادرار مثبت داشتند(۳۰٪) که از این تعداد برای ۴۴ نفر از آنها جهت رد مننژیت، پونکسیون مایع نخاعی صورت گرفته بود. شش نفر از شیرخواران(۱۰/۳٪) که ۳ نفر آنها پسر و ۳ نفر دختر بودند، به طور هم زمان کشت مایع مغزی نخاعی و کشت ادراری مثبت داشتند و در تمام موارد اشرشیاکولی از مایع نخاع و ادرار جدا شده بود. بیست و هشت شیرخوار (۱۲ پسر و ۱۶ دختر) از ۴۴ شیرخوار از نظر پلئوسیتوزیس و کشت مایع نخاع منفی بودند(۶۳/۶٪). در نهایت ۱۰ شیرخوار(۷ پسر و ۳ دختر) کشت ادرار مثبت همراه با کشت منفی خون و پلئوسیتوزیس استریل مایع نخاع(گلوبول سفید بالای ۳۵، ۲۱، ۱۵ عدد در هر میلی لیتر به ترتیب در سن ۱، ۲ و ۳ ماهگی) داشتند که ۱ شیرخوار قبل از بستری شدن آنتی بیوتیک دریافت کرده بود بنابراین از مطالعه حذف شد. در مجموع ۲۰/۴٪ از کل ۴۴ شیرخوار پلئوسیتوزیس استریل مایع نخاع همراه با عفونت ادراری داشتند. با توجه به نتایج به دست آمده می توان گفت که احتمال پلئوسیتوزیس استریل مایع نخاع در شیرخواران با سن زیر ۳ ماه و مبتلا به عفونت ادراری وجود دارد. در این شیرخواران دوره درمان را می توان براساس مدت درمان عفونت ادراری در نظر گرفت اما تا به دست آمدن اطلاعات و تجربیات بیشتر در این زمینه، این شیرخواران باید به طور دقیق تحت نظر قرار گیرند. اشرشیاکولی شایع ترین ارگانیسیم ایجاد کننده عفونت ادراری همراه با مننژیت آسپتیک در این شیرخواران بوده است.

\*دکتر فهیمه احسانی پور I

دکتر کیانوش نوری سمیع II

دکتر آذر نیک آور III

کلیدواژه ها: ۱- پلئوسیتوزیس استریل مایع نخاع ۲- عفونت ادراری

۳- مننژیت آسپتیک ۴- مایع مغزی نخاعی ۵- شیرخوار

این مقاله خلاصه ای است از پایان نامه دکتر کیانوش نوری سمیع جهت دریافت درجه دکترای عمومی به راهنمایی دکتر فهیمه احسانی پور و راهنمایی دکتر آذر نیک آور، سال ۱۳۸۲.

(I) استادیار و فوق تخصص بیماری های عفونی کودکان، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، خیابان ستارخان، نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران. (\*مؤلف مسئول)

(II) پزشک عمومی

(III) استادیار و فوق تخصص بیماری های کلیه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران.

## مقدمه

هر شیرخوار تب‌دار در ۳ ماه اول عمر باید از نظر سپتی‌سمی بررسی شود که شامل رد عفونت ادراری و مغزی نیز می‌باشد.<sup>(۱ و ۲)</sup>

با توجه به سن پایین شیرخوار و ضعف سیستم ایمنی، احتمال همراهی مننژیت باکتریال و عفونت ادراری به طور هم‌زمان نیز وجود دارد. در تحقیقاتی که اخیراً انجام شده است، ارتباط بین عفونت ادراری با پلئوسیتوزیس استریل مایع نخاع مورد توجه قرار گرفته و ارتباط‌هایی بین عفونت ادراری و پلئوسیتوزیس استریل مایع نخاع مشاهده شده است.<sup>(۳ و ۴)</sup> این ارتباط از این نظر که در دوران شیرخواری، مننژیت باکتریال همراه با عفونت ادراری به طور هم‌زمان ممکن است رخ دهد از اهمیت زیادی برخوردار می‌باشد. این موارد به عنوان عفونت منتشر و خطرناک در نظر گرفته می‌شود و مرگ و میر و عوارض بالایی نیز دارد. در این موارد مدت درمان با عفونت ادراری به تنهایی یا عفونت ادراری همراه با پلئوسیتوزیس استریل مایع نخاع تفاوت دارد بنابراین اگر پزشک معالج شیرخوار از همراه بودن عفونت ادراری با پلئوسیتوزیس استریل مایع نخاع آگاه نبوده و پلئوسیتوزیس استریل مایع نخاع را به عنوان مننژیت باکتریال در نظر بگیرد مشکلاتی را به دنبال خواهد داشت که عبارتند از: ۱- طولانی شدن دوره درمان (درمان مننژیت باکتریال در ۳ ماه اول زندگی طولانی‌تر خواهد بود) که هزینه اقتصادی زیادی را به فرد و جامعه تحمیل خواهد کرد ۲- مصرف طولانی مدت و بی‌دلیل آنتی‌بیوتیک‌شانس مقاومت آنتی‌بیوتیکی را نسبت به میکروارگانسیم‌ها افزایش می‌دهد ۳- در صورتی که تشخیص مننژیت باکتریال برای شیرخوار تنها براساس وجود گلبول سفید در مایع نخاع داده شود، در سن بالای ۶ هفته جهت کاهش آزادسازی سیتوکین‌ها و کاهش اثر ضدالتهابی ناشی از آن به خصوص کری، نیاز به تجویز کورتیکوستروئید در شروع درمان آنتی‌بیوتیکی می‌باشد. در پی‌گیری بیماران با تشخیص مننژیت باکتریال همراه با عفونت ادراری، بررسی از نظر شنوایی نیز برای شیرخوار ضروری است.<sup>(۱)</sup>

هدف از انجام دادن این تحقیق بررسی همراهی عفونت ادراری و پلئوسیتوزیس استریل مایع نخاع در شیرخواران با سن کم‌تر از ۳ ماه بوده است تا در صورت وجود این همراهی، با آگاه کردن پزشک کودکان در مورد این ارتباط و تغییر در نگرش پزشک معالجه‌کننده و پیش‌گیری از اقدامات اضافی، دوره درمانی را کوتاه کرد و بار اقتصادی تحمیل شده بر والدین و اجتماع را کاهش داد.

## روش بررسی

در این مطالعه مقطعی و گذشته‌نگر پرونده تمام شیرخواران با سن کم‌تر از ۳ ماه که با شکایت تب، مننژیت، سپتی‌سمی و عفونت ادراری طی سال‌های ۱۳۸۱-۱۳۷۱ در بخش کودکان بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) بستری شده بودند، مورد بررسی قرار گرفت. ذکر این نکته لازم است که تمام این بیماران با تشخیص نهایی عفونت ادراری وارد مطالعه شده بودند.

در مرحله اول اطلاعات مربوط به شیرخواران با سن زیر ۳ ماه که ۲ کشت متوالی ادراری با تعداد کلنی برابر یا بیش از ۱۰۰/۰۰۰ از یک میکروارگانسیم واحد را داشتند، استخراج گردید. در مرحله بعد پرونده شیرخوارانی که کشت ادراری مثبت و کشت خون منفی داشتند و دارای معیارهای پلئوسیتوزیس استریل مایع نخاع بودند، جدا شد. معیارهای تشخیص پلئوسیتوزیس استریل مایع نخاع براساس تعداد گلبول‌های سفید موجود در این مایع بود بدین ترتیب که تعداد بیش از ۳۵ عدد در هر میلی‌لیتر تا سن ۱ ماهگی، بیش از ۲۰ عدد در هر میلی‌لیتر تا سن ۲ ماهگی و بیش از ۱۵ عدد در هر میلی‌لیتر تا سن ۳ ماهگی همراه با کشت و اسمیر منفی مایع نخاعی و تعداد مطلق گلبول‌های سفید مایع نخاعی (تعداد کل گلبول‌های سفید مایع نخاع × درصد نوتروفیل‌های موجود در مایع نخاع) که براساس سن به ترتیب بالاتر یا مساوی ۲، ۳ و ۵ در هر میلی‌لیتر در ماه اول، دوم و سوم زندگی بود<sup>(۱)</sup> و نیز عدم سابقه تزریق واکسن و ویروس زنده فلج کودکان، آنتی‌بیوتیک خوراکی یا وریدی و عدم مصرف داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی و ایمنوگلوبولین وریدی ۱ هفته قبل

از بستری در نظر گرفته شد.<sup>(۷)</sup> در صورت عدم رعایت هر یک از موارد فوق شیرخوار از مطالعه خارج می‌شد.

ذکر این نکته لازم است که بیش‌ترین تعداد گلبول سفید مایع نخاع در بین ۹ بیمار باقی مانده ۵۳۰ عدد بوده است.

## نتایج

از تعداد ۲۴۹ شیرخوار بررسی شده با سن کم‌تر از ۳ ماه، ۷۵ شیرخوار مبتلا به عفونت ادراری وارد مرحله اول مطالعه شدند (۲۳ دختر، ۴۲ پسر). از این تعداد ۴۴ شیرخوار که کشت ادراری مثبت داشتند از نظر مایع نخاعی مورد بررسی قرار گرفتند. از این تعداد ۶ شیرخوار (۳ دختر، ۳ پسر) به طور هم‌زمان کشت ادراری و کشت مایع نخاعی مثبت داشتند که در تمام آن‌ها ارگانیزم موجود در کشت ادرار و کشت مایع نخاع مشابه و اشرشیاکولی بوده است.

در ۲۸ شیرخوار (۱۲ پسر، ۱۶ دختر) کشت ادرار مثبت و بررسی مایع نخاع طبیعی و کشت آن منفی بود. ده شیرخوار (۷ پسر، ۳ دختر) کشت ادرار مثبت همراه با پلئوسیتوزیس استریل مایع نخاع داشتند که محدوده سنی آن‌ها ۵-۷۵ روز و تعداد گلبول‌های سفید مایع نخاع در آن‌ها ۷۸-۱۹۰۰ عدد بوده است. تمام این شیرخواران به طور اتفاقی ترم بودند (ممکن است به دلیل عدم وجود بخش مراقبت‌های ویژه و عدم سرویس‌دهی به نوزادان نارس در مدت زمان انجام دادن این تحقیق باشد). در تمام موارد سلول غالب در میان گلبول‌های سفید موجود در مایع نخاع، سلول‌های منونوکلئر بود و قند مایع نخاع در تمام موارد بالای ۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بوده است.

از ۱۰ شیرخواری که پلئوسیتوزیس استریل مایع نخاع داشتند، ۱ شیرخوار دختر ۱ هفته قبل از بستری آنتی‌بیوتیک دریافت کرده بود که از مطالعه حذف شد (تعداد ۱۹۰۰ سلول به این نوزاد اختصاص داشته است).

در نهایت ۹ شیرخوار (۷ پسر، ۲ دختر) علاوه بر عفونت ادراری، دارای پلئوسیتوزیس استریل مایع نخاع بودند که از نظر توزیع سنی ۳ پسر در محدوده سنی کم‌تر از ۱۴ روز و ۳ پسر در محدوده سنی ۲۸-۱۴ روز بودند و در کل ۶ پسر سن زیر ۱ ماه و ۱ پسر و ۱ دختر سن ۳-۲ ماه داشتند.

## بحث

براساس یافته‌های موجود ۲۰/۴٪ از شیرخواران با سن کم‌تر از ۳ ماه که با تشخیص عفونت ادراری در بخش کودکان بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) در طی سال‌های ۱۳۷۲-۱۳۸۱ بستری شده بودند به طور هم‌زمان عفونت ادراری و پلئوسیتوزیس استریل مایع نخاع داشتند که نسبت به مطالعه مشابه (۱۲/۸٪) رقم بالاتری می‌باشد.<sup>(۳)</sup>

از آن جا که در این مطالعه معیارهای پلئوسیتوزیس استریل مایع نخاع، مانند تحقیقات مشابه، سن شیرخوار، تعداد گلبول‌های سفید و تعداد مطلق نوتروفیل‌های مایع نخاع بوده است<sup>(۸-۷)</sup> و گلبول‌های سفید بیش از ۳۵، ۲۰ و ۱۵ عدد در هر میلی‌لیتر به ترتیب تا ۱ ماهگی، ۲ ماهگی و ۳ ماهگی غیرطبیعی در نظر گرفته شد<sup>(۳)</sup>، ممکن است تعداد بیماران مبتلا به پلئوسیتوزیس استریل مایع نخاع همراه با عفونت ادراری بیش از این تعداد باشد. بدین معنا که شیرخوارانی که گلبول‌های سفید مایع نخاع آن‌ها کم‌تر از مقادیر ذکر شده بود اما در محدوده پلئوسیتوزیس استریل براساس معیارهای این مطالعه قرار نگرفته بودند وارد مطالعه نشدند. براساس مطالعات و آمارهای موجود در منابع دیگر، مقادیر کم‌تر از رقم‌های ذکر شده نیز می‌توانستند وارد مطالعه حاضر شوند زیرا در برخی از مطالعات تعداد گلبول‌های سفید داخل مایع نخاع در نوزاد طبیعی،  $14 \pm 7/3$  عدد در هر میلی‌لیتر بیان شده است. در ۹۵٪ موارد در ماه اول زندگی، تعداد طبیعی گلبول‌های سفید مایع نخاع ۸-۶/۶ در هر میلی‌لیتر<sup>(۴)</sup> و در تحقیقات دیگر این تعداد در چند روز اول زندگی  $30 \pm 15$  و به طور متوسط ۱۸-۱۲ عدد در هر میلی‌لیتر در نوزادان سالم گزارش شده است. این تعداد در طی هفته اول زندگی در نوزاد ترم به کندی کاهش می‌یابد به طوری که در هفته ۴-۲ زندگی بین صفر تا ۱۰ عدد در هر میلی‌لیتر می‌باشد.<sup>(۲)</sup> با توجه به این که در تحقیق حاضر کم‌ترین تعداد گلبول سفید در داخل مایع نخاع که به عنوان پلئوسیتوزیس

meningitis گفته می‌شود.<sup>(۱۲)</sup> از آن جا که تمام شیرخواران این مطالعه توسط پزشک متخصص کودکان تحت معاینه فیزیکی قرار گرفته بودند، احتمال وجود این بیماری‌ها در بیماران این مطالعه مطرح نمی‌باشد. ۲- مننژیت باکتریال هم زمان با عفونت ادراری رخ داده باشد که با توجه به کشت و اسمیر منفی مایع نخاع و کشت خون منفی در این شیرخواران، این احتمال نیز غیرمنطقی به نظر می‌رسد. عفونت باکتریال فضای ساب آراکنوئید با تعداد خیلی کم باکتری را نمی‌توان به طور کامل رد کرد اما احتمال آن بسیار کم است. ۳- تئوری قابل توجه جهت توجیه پلئوسیتوزیس استریل مایع نخاع در این گروه التهاب فضای ساب آراکنوئید توسط اندوتوکسین گرم منفی‌های ایجاد کننده عفونت ادراری یا مولکول‌های التهاب‌زای تولید شده از عوامل بیماری‌زای گرم مثبت می‌باشد که افتراق آن با آزمایش Limulus assay امکان‌پذیر بوده و اندوتوکسین ناشی از باکتری‌های گرم منفی در فضای ساب آراکنوئید نشان داده می‌شود.<sup>(۱۷ و ۱۶)</sup> تحقیقات ثابت کرده‌اند که اندوتوکسین و لیپوساکارید موجب عرضه ژن کد کننده رسپتور Toll-like و CD۴membrane و در نتیجه فعال شدن پاسخ التهابی در مغز و فضای ساب آراکنوئید می‌گردد.<sup>(۱۸)</sup> ۴- احتمال دیگری که کم‌تر مطرح می‌باشد وجود هم‌زمان عفونت ادراری با مننژیت ویروسی است که در این صورت این هم‌زمانی اتفاقی به طور منطقی باید در تعداد کمی از شیرخواران رخ دهد که گزارش‌های مکرر در تحقیقات متعدد این احتمال را ضعیف می‌کنند. نتایج این تحقیق نشان داد که ۴/۲۰٪ شیرخواران با سن کم‌تر از ۳ ماه که با تشخیص عفونت ادراری در بخش کودکان بیمارستان رسول اکرم (ص) بستری بودند به طور هم‌زمان پلئوسیتوزیس استریل مایع نخاع داشتند. در این موارد می‌توان دوره درمان را براساس عفونت ادراری تنظیم کرد که به طور قابل ملاحظه‌ای کوتاه‌تر از دوره درمان مننژیت باکتریال در این سنین می‌باشد. علاوه بر آن نیاز به اقدامات اضافی مانند تجویز دگزامتازون و بررسی شنوایی در این شیرخواران برطرف می‌گردد.

در نظر گرفته شد، ۷۸ سلول در هر میلی‌لیتر از مایع نخاع بوده است (در شیرخوار ۱۲ روزه) که به طور قابل ملاحظه‌ای از تعداد  $7/3 \pm 14$  و نیز ۴۵ سلول که سقف تعداد گلبول‌های سفید در چند روز اول زندگی در منبع شماره ۲ ذکر شده است، بیش‌تر می‌باشد بنابراین می‌توان گفت در مطالعه حاضر موارد مثبت کاذب (براساس تعداد سلول) به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافته است.

براساس منبع شماره ۲ ممکن است مواردی وارد مطالعه حاضر نشده باشند که در این صورت با توجه به این که در این تحقیق هدف، تنها اثبات همراهی پلئوسیتوزیس استریل مایع نخاع با عفونت ادراری بوده (نه ارائه درصد این همراهی)، این همراهی شایع‌تر دیده می‌شود بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که در تحقیق حاضر تعداد گلبول‌های سفید بیش از مقدار طبیعی تعیین شده برای سن بوده و غیرطبیعی می‌باشد. فراوانی عفونت ادراری در مطالعه حاضر در شیرخواران با سن کم‌تر از ۳ ماه ۳۰٪ به دست آمد که ۷۷/۷٪ موارد در پسران دیده شد. اشرشیاکولی مانند تحقیقات مشابه شایع‌ترین ارگانیزم ایجاد کننده عفونت ادراری بوده است.<sup>(۱۵)</sup> مکانیسم التهاب مننژ همراه با عفونت ادراری در شیرخواران زیر ۳ ماه به طور دقیق شناخته شده نیست. در مطالعه‌ای مشابه، این فراوانی ۱۲/۸٪ ذکر شده است. از آن جا که تعداد تحقیقات در این زمینه بسیار اندک می‌باشد باید منتظر گزارش‌های بعدی در این زمینه بود تا بتوان در رابطه با بالا بودن آمار به دست آمده در تحقیق حاضر نسبت به تحقیقات مشابه با قاطعیت بیش‌تری اظهار نظر کرد. از محدودیت‌های مطالعه حاضر عدم دسترسی به تست لاتکس آگلوتیناسیون و انجام دادن کشت به روش بک تست بود که در موارد کم بودن تعداد ارگانیزم در مایع نخاع قادر است نوع ارگانیزم را مشخص نماید و از آن جا که دسترسی به روش‌های ذکر شده امکان‌پذیر نبود آمار این مطالعه نسبت به تحقیقات مشابه بالاتر می‌باشد. علل احتمالی همراهی پلئوسیتوزیس مایع نخاع با عفونت ادراری عبارتند از: ۱- عفونت در محلی دور از مغز مانند اوتیت مدیای حاد یا پنومونی باشد که به این موارد Sympathetic

8- Boandi WA. The cerebrospinal fluid: physiologic aspects and alteration associated with bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 423-32.

9- Boandio WA, Stanco L, Bruce R, Barry D, Smith D. Reference values of normal cerebrospinal fluid composition in infants age 0-8 weeks. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 589-91.

10- Sarff LD, Patt LH, McCracken GHjr. Cerebrospinal fluid evaluation in neonates: Comparison of high risk infants with and without meningitis. *Pediatr J* 1976; 88: 473-7.

11- Portnog JM, Olson LC. Normal cerebrospinal fluid values in children: another look. *Pediatrics J* 1985; 75: 484-7.

12- Oslon LC, Portnoy JM. Normal cerebrospinal values(letter) *Pediatrics J* 1985; 76: 1024.

13- Klein JO, Feigin RD, McCracken GHjr. Report of the task force on diagnosis and management of meningitis. *Pediatrics J* 1986; 78(suppl): 959-82.

14- Ahmed A, Hickey SM, Ehretto S, Trujill M, Brito F, Goto C. Cerebrospinal fluid values in the term neonate. *Pediatr Infect Dis J* 1996 April; 15(4): 298-303.

15- Mandell, Douglas, Bennett S. Urinary tract infectious disease. 5 th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. P. 774.

16- Berman BW, King FH, Rubeneston DS, Long SS. *Bacteroides fragilis* meningitis in a neonate successfully treated with metronidazol. *Pediatr J* 1978; 93: 793-7.

17- Ross S, Rodriguez W, Controni G, Koreagold G, Waston S, Khan W. Limulus lysate test gram negative bacterial meningitis: Bedside application. *JAMA J* 1975; 233: 1366-9.

18- Laflamme N, Rivest S. Toll-like receptor 4: the missing link of the cerebral innate immune response triggered by circulating gram-negative bacterial cell wall component. *FASEB J* 2001; 15: 155-63.

ذکر این نکته لازم است که تحت نظر گرفتن دقیق این شیرخواران تا جمع آوری بیشتر اطلاعات و تجربه در این زمینه ضروری می باشد. اشرشیاکولی شایع ترین عامل بیماری زای همراه با مننژیت آسپتیک در این موارد بوده است. تحقیق موجود می توان سرآغاز تحقیقات دیگری باشد تا بدین ترتیب با تعیین سطح اندوتوکسین یا لیپوساکارید در این شیرخواران فرضیه ذکر شده به طور قطعی به اثبات رسانده شود.

#### منابع

1- Bachur BG, Harper MB. Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 month of age. *Pediatrics* 2001 Aug; 108(2): 311-6.

2- Xavier SL, George H, McCracken JR. Perinatal bacterial disease. Feigin textbook of pediatric infectious disease. 4 th ed. Philadelphia: Saunders; 1998. P. 892-13.

3- George A, Syroglanno polus MD, Ioanna N, Grivea MD, Evangelos D, Anastassious MD. Sterile cerebrospinal fluid pleocytosis in young infant with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 927-30.

4- Finkelstein y, Mosseri R, Garty BZ. Concomitant aseptic meningitis and bacterial urinary tract infection in young febrile infant. *Pediatr Infect J* 2001 Jun; 20(6): 630-2.

5- Syrogianopoulos GA, Grivea IN, Anastassious ED, Triga MG, Dimitracopoulos GO, Beratis NG. Sterile cerebrospinal fluid pleocytosis in young infant with UTI. *Pediatr infect Dis J* 2001 oct; 20(10): 927-30.

6- Ralph D, Feigin MD, Eric pearlman. Bacterial meningitis beyond the neonatal period. Feigin Text book of pediatric infectious disease. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 1998. P. 400-18.

7- James D, Cherry. Aseptic meningitis and viral meningitis. Feigin Textbook of pediatric infection disease. 4 th ed. Philadelphia: Saunders; 1998. P. 450-1.

