مقاله پژوهشی

بررسی رابطه میزان اینترلوکین‌های ۱ و ۶ ادراری با واکنش کننده‌های فاز حاد در پیلونفریت کودکان

دکتر مصطفی شریفیان[۱]، دکتر عبدالله کریمی[۲]، دکتر رضا دلیرانی[۳]، دکتر معصومه محکم[۴]، فاطمه قلی خانی[۵]

چکیده

مقدمه: عفونت ادراری یکی از بیماری‌های شایع دوران کودکی است که با درگیری سیستم اداری فوقانی منجر به موربیدیتی بسیاری در کودکان می‌شود و ممکن است منجر به اسکارهای کورتکس کلیه شود که آن هم به نوبه خود ریسک نارسایی کلیه و هیپرتانسیون را افزایش می‌دهد. پیلونفریت مزمن یا رفلاکس نفروپاتی در بسیاری مناطق دنیا از جمله کشور ما شایع‌ترین علت نارسایی کلیه در کودکان می‌باشد. مارکر هایی که اثرات منفی الت هاب ایجاد شده به دنبال عفونت در پارانشیم کلیه را تخمین می زنند می‌تواند در پیگیری بیماران کمک کننده باشند. روش‌های سینتی گرانی مخصوصاً به روش اسکن تکنسیوم ۹۹ دی مرکاپتوسوکسنیک اسید (^{99}TC-DMSA) که در طی و یا بعد از عفونت انجام می‌شوند، می‌تواند تغییرات پارانشیمی و پیشرفت این تغییرات به سمت اسکار و اختلال عملکردی را ارزیابی کنند. این روش‌ها با استفاده از مواد رادیواکتیو انجام می‌شوند که مستلزم دریافت اشعه قابل ملاحظه در بیمار می‌باشند. لذا مارکرهای جایگزین مورد بررسی قرار گرفته اند. به خصوص سیتوکاین‌هایی که در طی پاسخ موضعی بافتی به پاتوژن‌ها تولید می‌شوند می‌توانند در ارزیابی شدت درگیری بافتی در طی الت هاب کارا باشند. میزان اینترلوکین‌های ۱ و۶ ادراری در جریان پیلونفریت حاد در چند گزارش قبلی افزایش داشته است.

هدف: در این مطالعه ما ارتباط بین سطح ادراری اینترلوکین ۱ و ۶ را با واکنش کننده‌های فاز حاد در پیلونفریت حاد که با کشت مثبت ادارواسکن DMSA در طی عفونت ادراری تایید شد در کودکان‌بررسی نمودیم.

مواد و روش کار: کودکان بزرگتر از یک ماه و زیر ۱۳ سال که در طی ۶ ماه نخست سال ۱۳۸۳ که به علت پیلونفریت بار اول در بخش کلیه بیمارستان کودکان مفید بستری شده و اسکن DMSA پیلونفریت آنان را تایید نموده بود و نیز کودکانی که جهت واکسیناسیون در زمان فوق به بیمارستان مراجعه می‌نمودند به عنوان شاهد مورد بررسی قرار گرفتند. تعداد نمونه ۸۰ نفر بود که ۳۷ نفر در گروه پیلونفریت و ۴۳ نفر در گروه شاهد قرار گرفتند. ادرار کودکان قبل از تجویز اولین آنتی بیوتیک جمع آوری و پس از سانتریفوژ در دمای 20̊C- نگهداری شد و پس از رسیدن نمونه‌ها به مقدار تعیین شده غلظت اینترلوکین ۱ (IL_1)و اینترلوکین ۶ (IL_6) به روش ELISA و کراتینین با متد Jaffee با اتوآنالیزر اندازه گیری و نسبت اینترلوکین‌ها به کراتینین ثبت شد. واکنش کننده‌های فاز حاد شامل سرعت سدیمانتاسیون، وجود لکوسیتوزدر فرمول شمارش خون، لکوسیتوری و C- Reactive Protein (CRP) نیز با روش‌های استاندارد اندازه گیری شدند.

یافته ها: از ۳۷ بیمار گروه پیلونفریت ۳۰ نفر دختر و ۷ نفر پسر بودند (به ترتیب ۸۱% و ۱۹%) و از ۴۳ نفر در گروه شاهد نیز ۸۱% دختر و ۱۹% پسر بودند.

میانگین اینترلوکین ۱ به کراتینین در کودکان مبتلا به پیلونفریت ۹۶/. ± ۷/. و در کودکان سالم ۱۲/. ± ۰۴/. بود (P=./۰۰۰۲).

میانگین اینترلوکین ۶ به کراتینین در کودکان مبتلا به پیلونفریت ۱۰/۰۶ ± ۴/۸ و در کودکان سالم ۳۷/. ± ۱۵/. بود (P=./۰۰۸).

حداکثر میزان اینترلوکین ۱ به کراتینین در کودکان مبتلا به پیلونفریت ۵/۰۸ و در کودکان سالم ۵۱/. بود.

حداقل میزان اینترلوکین ۱ به کراتینین در کودکان مبتلا به پیلونفریت ۰۲/. و در کودکان سالم صفر بود.

حداکثر میزان اینترلوکین ۶ به کراتینین در کودکان مبتلا به پیلونفریت ۴۴/۷۴ و در گروه شاهد ۲/۳۲ بود.

حداقل میزان اینترلوکین ۶ به کراتینین در کودکان مبتلا به پیلونفریت ۰۱/. و در گروه شاهد صفر بود.

اختلاف معنی داری بین سطح اینترلوکین‌های ادراری و میزان درگیری کلیه و لکوسیتوزدر فرمول شمارش خون، لکوسیتوری، CRP, ESR وجود نداشت.

بحث و نتیجه گیری: در این مطالعه اختلاف معنی داری بین سطح IL_1 و IL_6 ادراری کودکان سالم و کودکان مبتلا به پیلونفریت یافت شد. ولی اختلاف معنی‌داری بین سطح اینترلوکین‌های ادراری و میزان درگیری کلیه و واکنش کننده‌های فاز حادو سایر متغیر ها پیدا نشد.

لذا بررسی بیشتر با تعداد نمونه بیشتر و مقایسه سطوح اینترلوکین ادراری با درگیری کلیه به روش Quantitative DMSA پیشنهاد می شود.

واژگان کلیدی: اینترلوکین۱، اینترلوکین۶، پیلونفریت، واکنش کننده‌های فاز حاد، کودکان

ضمیمه مجله پزشکی ارومیه، سال نوزدهم، شماره دوم، ص ۲۰-۱۳، بهار ۱۳۸۷

آدرس مکاتبه: تهران، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

E-mail: msharif@sbmu.ac.ir

[۱] دانشیار، فوق تخصص کلیه کودکان، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان (نویسنده مسئول)

[۲] استاد، فوق تخصص عفونی اطفال، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان

[۳] استادیار، فوق تخصص کلیه کودکان، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان

[۴] استادیار، فوق تخصص کلیه کودکان، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان

[۵] کارشناس پرستاری، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2022-01-24]

مقدمه

عفونت ادراری یکی از بیماری‌های شایع دوران کودکی است به طوری که بعد از عفونت‌های دستگاه تنفسی، شایع‌ترین عفونت در طب اطفال می باشد، خطر ابتلا به عفونت ادراری قبل از رسیدن به یازده سالگی در دختر ها تا ۷.۸% می رسد (۲،۱). در بیمارانی که پیوند کلیه شده اند تا ۸۸% موارد عفونت ادراری گزارش شده است (۳). پیلونفریت مزمن یا رفلاکس نفروپاتی با اسکارهایی که بر کلیه برجای می‌گذارد موجب فشار خون بدخیم و طولانی می‌شود که خود موجب آسیب‌های جبران ناپذیر قلبی و عروقی، چشمی و مغزی را فراهم می آورد (۴،۲،۱).پیلونفریت مزمن همچنین از علل عمده نارسایی مرحله نهایی کلیه است(۳-۱). پس از رسیدن باکتری به بافت کلیه، آندونوکسین آزاد می شود که موجب کموتاکسی (Chemotaxis)، گرانولوسیت‌ها و فاگوسیتوز باکتری‌ها می شود. در جریان کشتن باکتری‌ها، محتویات لیزوزوم‌ها و سوپراکسید (Super oxide) آزاد شده موجب مرگ سلول‌های توبولر و الت هاب بافت بینابینی و میکروآبسه می شود و این روند اسکارهای کلیه را بر جای می گذارد (۱).

عفونت‌های ادراری را بسته به محل اصلی درگیری در عفونت به سیستیت، پیلونفریت و باکتریوری بدون علامت تقسیم بندی می‌کنند. برای افتراق پیلونفریت از عفونت مثانه در بالغ‌ها تست‌های غیر اختصاصی الت هاب مانند لکوسیتوز، پلی نوکلئوز، سدیمان بالا و CRP مثبت همراه با علایم ادراری و مثبت بودن کشت ادرار تشخیص پیلونفریت را مطرح می نماید ولی در کودکان این تست‌ها بدین منظور چندان قابل اعتماد (Reliable) نمی‌باشد (۴،۱) و انجام اسکن DMSA جهت قطعی شدن تشخیص پیلونفریت ضروری عنوان شده است (۴) که با دریافت قابل توجهی اشعه همراه است. مطالعات مختلفی تاکنون انجام شده است که بتوان بدون تاباندن اشعه به تشخیص پیلونفریت و اسکارهای کلیه دست یافت؛ سونوگرافی گرچه عاری از اشعه است ولی حداکثر در ۳۰% موارد در تشخیص پیلونفریت و اسکارهای کلیه موفقیت داشته است (۱).

اندازه گیری موادا مختلفی از جمله LDH, B2MG, NAG و پروکالسیتونین در خون و ادرار به منظور تشخیص پیلونفریت کودکان تجربه شده که با نتایج متناقضی همراه بوده است (۶،۵،۱). افزایش انترلوکین‌های ۱ و ۶ بر اساس گزارش دکتر Tullus K و همکاران در روند پیلونفریت ایجاد شده در موش (۷) گزارش شده است و درمطالعه دیگر ۵۲% موارد پیلونفریت همراه افزایش انترلوکین ۶ بوده و چنین افزایشی در مقایسه با گروه شاهد معنی‌دار بوده است (۸). در مطالعه دیگری رسپتور انترلوکین ۶ ادراری با عفونت حاد کلیه مرتبط بود (۹).

با توجه به گزارش‌های کم در مورد حضور اینترلوکین های ادراری در جریان پیلونفریت و راحتی اندازه گیری آنها در این تحقیق در نظر است که دوسیتوکین ادراری شامل اینترلوکین ۱ و ۶ که در عکس العمل به تهاجم باکتری‌ها در بدن تولید می شود در ادرار کودکان مبتلا به پیلونفریت (تشخیص داده شده با اسکن DMSA) اندازه گیری شده و نسبت مقدار آن به کراتینین ادرار با مقادیر اندازه گیری شده در گروه فاقد پیلونفریت و بیماری‌های دیگر مقایسه شود، درصورتی که همانند مطالعه دکتر .Tullus K و همکاران نتیجه مثبت به دست آید، علاوه بر کمک تشخیصی که این تست در تایید پیلونفریت خواهد داشت این نوید را می دهد که با مهار این مدیاتورها در آینده بتوان از طریق تجویز داروهایی از آسیب‌های دایمی کلیه جلوگیری نمود.

مواد و روش کار

بیماران زیر ۱۳ سال که به علت پیلونفریت بار اول در بخش کلیه بیمارستان کودکان مفید بستری شده و اسکن DMSA پیلونفریت آنان را تایید نموده بود جامعه مورد بررسی را تشکیل داده وارد مطالعه شدند.گروه شاهد کودکانی هستند که جهت واکسیناسیون روتین مراجعه و از نظر بالینی سالم بوده و آزمایش ادرار و کشت ادرار آنها طبیعی بوده است. بیمارانی که دچار نارسایی کلیه بوده، یا به علت عود عفونت مراجعه نموده یا در کلیه آنان اسکار رفلاکس نفروپاتی دیده می شد و آنان که داروهای نفروتوکسیک در بافت می‌نمودند از مطالعه حذف شدند.

فرم اطلاعاتی مربوط به هر بیمار و شاهد توسط همکار طرح که از آزمایش انترلوکین مطلع نبود تکمیل شد. قبل از هرگونه مداخله پزشکی نمونه ادرار بیماران و گروه شاهد پس از اخذ به یخچال منتقل و در ۶۰- درجه نگهداری شد تا مقدار نمونه به حد مورد نظر رسید و سپس مقدار کرائتین آنها با متد Jaffe اندازه گیری و به صورت mg/dl ثبت شد.

مقادیر انترلوکین ۱و۶ هر نمونه ادرار نیز با روش Elisa توسط کیت مخصوص که از شرکت تحقیق گستر خریداری شده بود اندازه گیری و به صورت ug/ml در فرم ثبت شد. واکنش کننده‌های فاز حاد شامل سرعت سدیمانتاسیون، وجود لکوسیتوزدر فرمول شمارش خون، لکوسیتوری و C- Reactive Protein (CRP) با روش های استاندارد اندازه‌گیری شدند. بعد از انتقال داده ها به نرم افزار آماری تجزیه و تحلیل بر

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2022-01-24]

اساس آزمـون‌هـای student t test و Chi square انجـام گرفتـه و نتایج در جداول مربوطه وارد شد.

تعداد نمونه ۸۰ نفر (۳۷نفر در گروه بیمار و ۴۳ نفر در گروه شاهد) براساس بازنگری منابع و امکانات مرکز تحقیقات شد.

اطلاعات ضبط شده در فرم‌های اطلاعاتی، وارد برنامـه کـامپیوتر و Worksheet Excell شده و با نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل شد.

تفاوت میانگین نسبت انترلوکین ۱و۶ به کراتینین در بیماران مبتلا به پیلونفریت و افراد سالم بـا Student t test و در صـورت نرمـال نبودن توزیع آن با آزمون Nonparametric معادل آن مورد مقایسه قرار گرفت.

نتایج

از ۳۷ بیمار گروه پیلونفریت ۳۰ نفر دختر و ۷ نفر پسر بودند (بـه ترتیب ۸۱% و ۱۹%) و از ۴۳ نفر در گروه شاهد نیز ۸۱ % دختر و ۱۹% پسر بودند.

میانگین اینترلوکین ۱ به کراتینین در کودکان مبتلا به پیلونفریت ۹۶/. + ۷/. و در کودکان سالم ۱ ۲/. + ۰۴/. بود (p=./۰۰۰۲).

میانگین اینترلوکین ۶ به کراتینین در کودکان مبتلا به پیلونفریت ۱۰/۰۶ + ۴/۸ و در کودکان سالم ۳۷/. + ۱۵/. بود (p = ./۰۰۸).

حداکثر میزان اینترلوکین ۱ بـه کـراتینین در کودکـان مبـتلا بـه پیلونفریت ۵/۰۸ و در کودکان سالم ۵۱/. بود.

حداقل میزان اینترلـوکین ۱ بـه کـراتینین در کودکـان مبـتلا بـه پیلونفریت ۰۲/. و در کودکان سالم صفر بود.

حداکثر میزان اینترلوکین ۶ بـه کـراتینین در کودکـان مبـتلا بـه پیلونفریت ۴۴/۷۴ و در گروه شاهد ۲/۳۲ بود.

حداقل میزان اینترلـوکین ۶ بـه کـراتینین در کودکـان مبـتلا بـه پیلونفریت ۰۱/. و در گروه شاهد صفر بود.

میانگین اینترلوکین ۱ به کـراتینین در کودکـان مـذکر مبـتلا بـه پیلونفریت ۵۸/. و در کودکان مونث ۷۳/. بود (P=./۶).

میانگین اینترلوکین ۶ به کـراتینین در کودکـان مـذکر مبـتلا بـه پیلونفریت ۰/۶۳ و در کودکان مونث ۸۴/. بود (P=./۴).

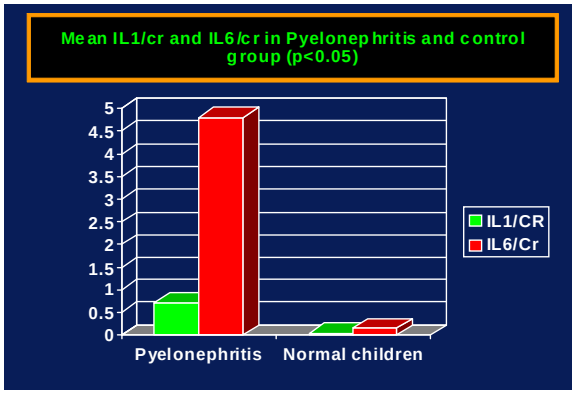
ادامه نتایج در جدول‌های ۱ و ۲ و نمودار های ۱ تا ۶ خلاصه شده است.

جدول(۱): میانگین و انحراف معیار اینترلوکین ۱ به کراتینین در کودکان مبتلا به پیلونفریت و گروه شاهد آنان، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان،د.ع.پ.شهید بهشتی

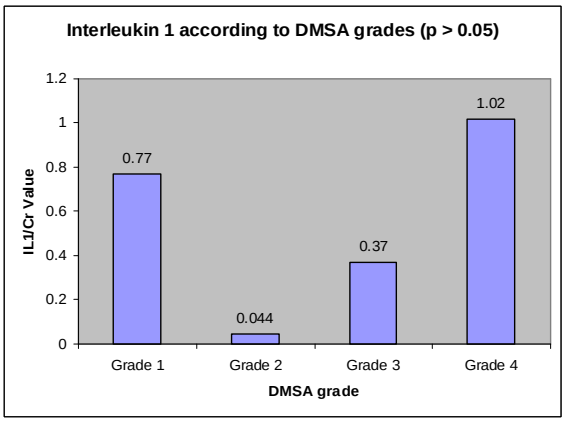
نسبت اینترلوکین ۱ به کراتینین	تعداد	میانگین	انحراف معیار
مورد	۳۷	./۷	./۹۶
شاهد	۴۳	./۰۴	./۱ ۲

جدول(۲): میانگین و انحراف معیار اینترلوکین ۶ به کراتینین در کودکان مبتلا به پیلونفریت و گروه شاهد آنان، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان،د.ع.پ.شهید بهشتی

نسبت اینترلوکین ۶ به کراتینین	تعداد	میانگین	انحراف معیار
مورد	۳۷	۴/۸ و در کودکان	۱۰/۰۶
شاهد	۴۳	./۱۵	./۳۷ سالم

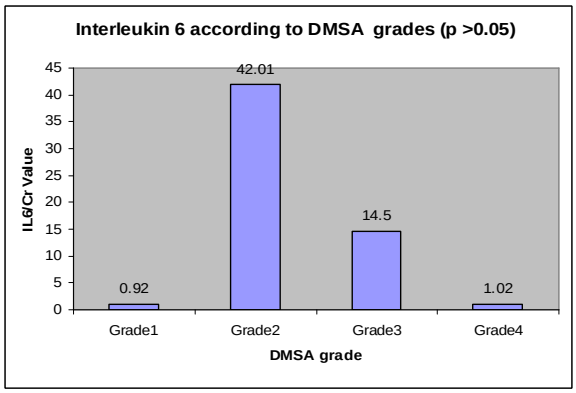


نمودار (۱): میانگین اینترلوکین ۱ و ۶ به کراتینین در کودکان مبتلا به پیلونفریت و گروه شاهد آنان، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان،د.ع.پ.شهید بهشتی .

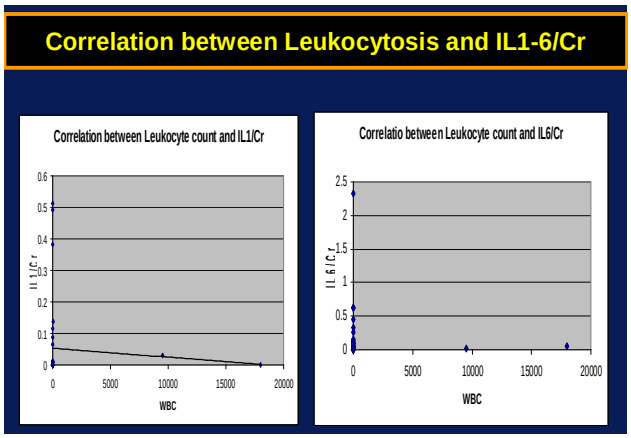


نمودار (۲): رابطه بین میانگین اینترلوکین۱ به کراتینین و شدت آسیب های کلیه در اسکن DMSA در کودکان مبتلا به پیلونفریت، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان،د.ع.پ.شهید بهشتی

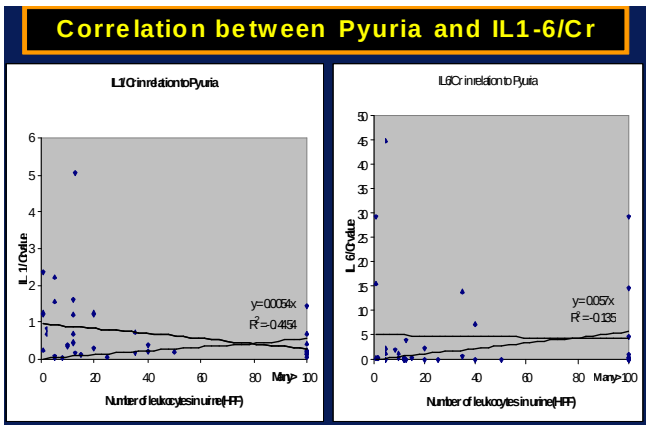
[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2022-01-24]



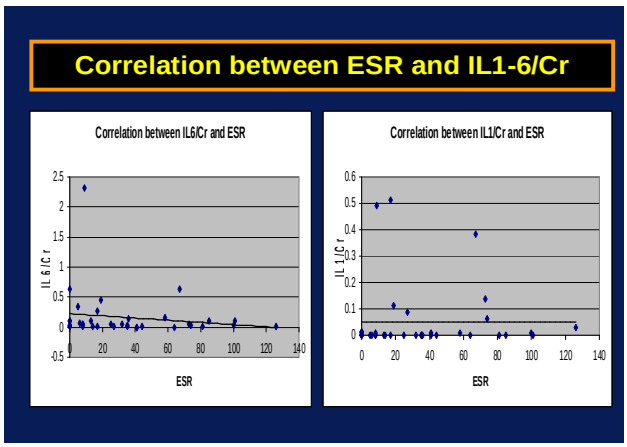
نمودار (۳): رابطه بین میانگین اینترلوکی۶ به کراتینین و شدت آسیب های کلیه در اسکن DMSA در کودکان مبتلا به پیلونفریت، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان،د،ع،پ،شهید بهشتی،



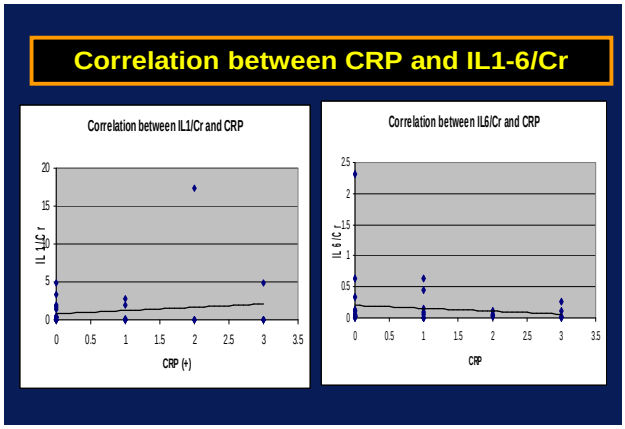
نمودار (۴): رابطه میزان اینترلوکین‌های ۱ و ۶ ادراری با لکوسیتوز در کودکان مبتلا به پیلونفریت، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان،د،ع،پ،شهید بهشتی،



نمودار (۵): رابطه میزان اینترلوکین‌های ۱ و ۶ ادراری با لکوسیتوری در کودکان مبتلا به پیلونفریت، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان،د،ع،پ،شهید بهشتی،



نمودار (۶): رابطه میزان اینترلوکین‌های ۱ و ۶ ادراری باESR در کودکان مبتلا به پیلونفریت، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان،د،ع،پ،شهید بهشتی،



نمودار (۷): رابطه میزان اینترلوکین‌های ۱ و ۶ ادراری با CRP در کودکان مبتلا به پیلونفریت، مرکز تحقیقات بیماری های عفونی کودکان،د،ع،پ،شهید بهشتی،

بحث و نتیجه گیری

ابتلاء به عفونت‌های دستگاه ادراری در ۷/۸ درصد دختران و ۱/۳ درصد پسران در مطالعات مختلف گزارش شده است (۲،۱).که شیوع بیش از ۵ برابر را در دختران نسبت به پسران نشان می‌دهد. در مطالعه حاضر ۸۱% بیماران مبتلا به پیلونفریت دختر و ۱۹% پسر بودند که نسبت۴/۳ برابر، افزایش شیوع پیلونفریت را در دختران نسبت به پسران نشان داده هم‌خوانی نسبت شیوع پیلونفریت را درکشور ما با دیگر ممالک نشان می دهد.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2022-01-24]

اهمیت شاخص‌های ایمنولوژیک در پیلونفریت و عفونت‌های دستگاه ادراری از حدود ۳۰ سال قبل مورد توجه قرار گرفته است (۱۷،۶).

در مطالعه‌ی دکتر .Tullus k و همکاران که انتر لوکین‌های ۶ و ۸ را در ادرار کودکان مبتلا به پیلونفریت بررسی نمودند (۸)، ۴۱ کودک با اولین عفونت و ۷ کودک با پیلونفریت راجعه به عنوان گروه هدف و ۲۴ کودک که تب به علت بیماری‌های دیگر داشتند، به عنوان شاهد اول برگزیده و ۱۰ کودک سالم نیز به عنوان شاهد دوم در نظر گرفته شد.

انترلوکین‌های ۶ در این مطالعه در کودکان مبتلا به اولین پیلونفریت در ۵۴% موارد و در کل موارد پیلونفریت در ۵۲% موارد کشف شد. در حالی‌که در هیچ‌کدام از کودکان سالم کنترل مشاهده نگردید.

تفاوت غلظت انتر لوکین ۶ در گروه پیلونفریت به طور معنی داری از گروه کنترل بالاتر بود.

انترلوکین‌های ۶ و ۸ در گروه پیلونفریت ارتباط بالایی با یکدیگر داشتند که این هماهنگی در گروه کنترل وجود نداشت. این مطالعه نتایج خوبی از رابطه انترلوکین‌های ۶ و ۸ و پیلونفریت به دست داده است لیکن همان‌گونه که محققان در پایان به آن اشاره نموده اند رابطه این سیتوکین‌ها و الت هاب و اسکار کلیه را منوط به مطالعات بعدی دانسته اند،که خود ضرورت تحقیق حاضر را اثبات می نماید. از طرفی تشخیص پیلونفریت در بیماران یکسان صورت نگرفته و اکثرا تب و CRP مثبت ملاک پیلونفریت گرفته شده که Reliable نبودن آن در کودکان در منابع معتبر زیر سؤال رفته است. فقط در ۵ نوزاد تشخیص پیلونفریت داده شده و کامل نبودن فونکسیون کلیه در این گروه سنی می تواند منجر به کاهش Uptake و تشخیص غلط پیلونفریت شود که مقاله به آن و کیفیت تغییرات پیلونفریت تلقی شده در اسکن DMSA این بیماران اشاره‌ای ننموده است.

در مطالعه حاضر تشخیص پیلونفریت بر مبنای Gold standard که همانا اسکن DMSA می باشد قرار داده شده و اصولا تغییرات پیلونفریتی در اسکن DMSA ملاک پیلونفریت در نظر گرفته شده است.

در این مطالعه نیز مانند مطالعه‌ی دکتر .Tullus k اختلاف معنی‌داری بین سطح IL6 ادراری کودکان سالم و کودکان مبتلا به پیلونفریت یافت شد. ولی اختلاف معنی داری بین سطح اینترلوکین‌های ادراری و میزان درگیری کلیه و سایر متغیر ها پیدا نشد. بعلاوه ما IL1 را نیز بررسی نمودیم که در تمامی کودکان مبتلا به پیلونفریت وجود داشت ولی فقط در ۳۹% کودکان سالم آن هم با مقادیر جزئی یافت شد و اختلاف دو گروه از نظر میزان IL1 قویا معنی داربود (P=/۰۰۰۲).

در بررسی دیگری در سال ۱۹۹۷ همین محقق رسپتور قابل حل Tumor Necrosis Factor (TNF) و انترلوکین ۶ را در ادرار در جریان پیلونفریت بررسی نموده و در Acta Pediatr چاپ نمودند (۹) میزان رسپتور محلول TNF در کودکان دچار پیلونفریت به طور معنی داری از کودکان سالم و کودکان تب دار با علل غیرکلیوی بیشتر بود. برخلاف این یافته رسپتور انترلوکین ۶ در کودکان سالم بیشتر از کودکان دچار پیلونفریت و کودکان تب دار به علل غیرکلیوی و ۶ هفته بعد از عفونت بود. تفاوت معنی داری در هر کدام از این رسپتور ها در کودکانی که اسکار کلیه داشتند با آنان که نداشتند مشاهده نشد.

این محققان نتیجه گرفتند که از این یافته‌ها نمی توان در مورد این‌که کدام کودک نیاز به فالوآپ دقیق‌تر دارد استفاده نمود. این در حالی است که در مطالعه ما تفاوت انترلوکین های ۱و ۶ در کودکان سالم و کودکان دچار پیلونفریت چنان معنی دار است که می‌توان به عنوان تست غربالگری آن را جایگزین اسکن DMSA نمود.

دکتر Kassir و همکاران در مطالعه ای (۱۰) نسبت انترلوکین ۱، ۶ و ۸ را نسبت به کراتیتین در کودکان دچار پیلونفریت و بعد از اولین دوز آنتی بیوتیک و ۱۲ تا ۲۴ ساعت درمان و کودکان سالم مطالعه نمودند، در این مطالعه اختلاف بین انترلوکین ۱و۶ و ۸ در ابتدای مراجعه و بعد از درمان معنی دار بود (P<0.01). این محققان در این مطالعه نشان دادند که عکس العمل سیتوکین‌ها در دستگاه ادراری در جریان پیلونفریت بسیار شدید است ولی بلافاصله بعد از درمان آنتی بیوتیکی فروکش می نماید؛ این بیانگر این واقعیت است که آسیب کلیوی ناشی از الت هاب در جریان عفونت بلافاصله بعد از عفونت شروع می شود و نیاز به تشخیص سریع و دخالت درمانی زودرس را مطرح می نماید. یافته‌های مطالعه ما با یافته‌های دکتر Kassir هم‌خوانی دارد.

دکتر Shulutko و همکاران (۱۱) در سال ۱۹۹۳ اطلاعات ایمنی سلولی و هومورال را در نمونه بیوپسی ۷۲ بیمار که از نظر مرفولوژیک پیلونفریت ثابت شده داشتند، مورد بررسی قرار دادند. ایمنی سلولی را با تست روزت Rosette لنفوسیت ها و شمارش تعداد مطلق لنفوسیت ها مطالعه نمودند. در این مطالعه میزان جزء سوم کمپلمان (C3) در گروه مورد و شاهد مشابه بوده است ولی لنفوسیت های T توتال و T suppressorها کاهش یافته بود. در این مطالعه بیوپسی کلیه به عنوان گواه پیلونفریت انجام شده است که روشی Invasive است و مطالعه را از نظر اخلاقی مورد سؤال قرار می دهد زیرا از روش‌های کمتر تهاجمی نیز می توان به

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2022-01-24]

تشخیص پیلونفریت رسید، مطالعه کمپلمان نیز چندان مربوط (Relevant) نمی باشد.

در مطالعه دیگری در سال ۱۹۹۴ دکتر .Tullus k و همکاران از سوئد انترلوکین های ۶ و ۸ را در ادرار کودکان مبتلا به پیلونفریت بررسی نمودند (۸)، در این مطالعه ۴۱ کودک با اولین عفونت و ۷ کودک با پیلونفریت راجعه به عنوان گروه هدف انتخاب شده اند؛ تشخیص پیلونفریت در این مطالعه با کشت مثبت ادرار و تب بالای ۳۸.۵ و CRP بیش از ۲۰mg/lit داده شده بودند و ۵ نوزاد که این یافته‌ها را نداشتند با اسکن DMSA تشخیص پیلونفریت داده شده بود.

۲۴ کودک که تب به علت بیماری های دیگر داشتند، به عنوان شاهد اول برگزیده و ۱۰ کودک سالم نیز به عنوان شاهد دوم در نظر گرفته شد.

انترلوکین‌های ۶ در این مطالعه در کودکان مبتلا به اولین پیلونفریت در ۵۴% موارد و در کل موارد پیلونفریت در ۵۲% موارد کشف شد. در دوره نقاهت یعنی ۶ هفته بعد از درمان در ۱۷% موارد و در بیماران تب دار به علت سایر بیماری ها در ۲۲% موارد کشف شد در حالی‌که در هیچ‌کدام از کودکان سالم کنترل مشاهده نگردید.

تفاوت غلظت انترلوکین ۶ در گروه پیلونفریت به طور معنی داری از گروه کنترل بالاتر بود (۴ پیکومول در میکرومول کراتین در مقایسه با صفر گروه کنترل P<0.001). ولی overlap بالایی در بیماران مبتلا به پیلونفریت و سایر عفونت های تب دار به خصوص عفونت Respiratory SyncythialVirus (RSV) مشاهده شد. همچنین انترلوکین ۸ در ۹۸% کودکان مبتلا به اولین پیلونفریت و تمامی کودکان مبتلا به پیلونفریت راجعه کشف شد در حالی‌که در دوران نقاهت و گروه شاهد در ۴۲% موارد کشف شد که اختلاف معنی داری است (P<0.001).

انترلوکین‌های ۶ و ۸ در گروه پیلونفریت ارتباط بالایی با یکدیگر داشتند که این هماهنگی در گروه کنترل وجود نداشت. این مطالعه نتایج خوبی از رابطه انترلوکین های ۶ و ۸ و پیلونفریت به دست داده است لیکن همان‌گونه که محققان در پایان به آن اشاره نمودند رابطه این سیتوکین‌ها و الت هاب و اسکار کلیه را منوط به مطالعات بعدی دانسته اند،که خود ضرورت تحقیق حاضر را اثبات می نماید. از طرفی تشخیص پیلونفریت در بیماران یکسان صورت نگرفته و اکثرا تب و CRP مثبت ملاک پیلونفریت گرفته شده که قابل اعتماد (Reliable) بودن آن در کودکان در منابع معتبر زیر سؤال رفته است. فقط در ۵ نوزاد پیلونفریت با اسکن DMSA تشخیص داده شده و کامل نبودن عملکرد کلیه در این گروه سنی می‌تواند منجر به کاهش Uptake و تشخیص غلط پیلونفریت شود که مقاله به آن و کیفیت تغییرات پیلونفریت در اسکن DMSA این بیماران اشاره‌ای ننموده است.

در مطالعه حاضر تشخیص پیلونفریت بر مبنای Gold standard که همانا اسکن DMSA می باشد قرار داده شده و اصولا تغییرات پیلونفریتی در اسکن DMSA ملاک پیلونفریت در نظر گرفته شده است.

در مطالعه‌ای دیگر از همین محقق (Tullus و همکاران) (۱۳) انترلوکین‌های ۶ و ۸ در ادرار کودکان دچار پیلونفریت در فاز حاد و در فالوآپ یکسال بعد در ارتباط با اسکن DMSA مورد بررسی قرار گرفته است، میزان نسبت انترلوکین ۶ در این مطالعه با آسیب‌های کلیه در اسکن DMSA و نیز میزان ان استیل گلوکزامینیداز(NAG) ادراری مرتبط بوده است و در کودکانی که اسکن DMSA طبیعی بود نسبت انترلوکین ۶ به کراتینین قابل اندازه گیری نبود.

تغییرات اسکن DMSA به صورت اسکار فقط در کودکانی رخ داده که نسبت انترلوکین ۶ به کراتینین در مرحله حاد پیلونفریت در حد بالایی بوده است (P<0.01) .همچنین در این مطالعه ارتباطی بین انترلوکین ۸ و نقص (Defect) در اسکن DMSA مشاهده نشد. وجود رفلاکس نیز ارتباطی با میزان انترلوکین‌ها در فاز حاد نداشت.

ترشح ادراری آلبومین و NAG که اختلال عملکرد کلیه را نشان می‌دهند همراه با افزایش نسبت انترلوکین های ۶ و ۸ به کرائتین افزایش یافته بود، ولی میزان آن‌ها با تغییرات اسکن DMSA و رفلاکس ارتباطی نداشت.

نویسنده مقاله نتیجه گیری می‌کند که نسبت انترلوکین ۶ به کراتینین می‌تواند به عنوان اندکسی از خطر آسیب های دایمی کلیه در پیلونفریت حاد مورد توجه قرار گیرد.

در این مقاله ارتباط مقادیر انترلوکین های ۶ و ۸ با شدت آسیب کلیوی مورد توجه قرار نگرفته است

محقق بالا و همکاران همچنین در مطالعه ای که در سال ۱۹۹۶ در مجله Pediatric Nephrology از سوئد منتشر نمودند (۷)، انترلوکین ۱ آلفا و انترلوکین ۶ را در ادرار، کلیه و مثانه موشی که Ecoli به مثانه وی تزریق شده بود بررسی نموده به این نتیجه رسیدند که انترلوکین یک در ادرار نیم ساعت بعد از عفونت به حداکثر خود می‌رسد و انترلوکین ۶ بعد از ۲ ساعت و لکوسیتوری بعد از ۴ ساعت به حداکثر رسیده و همه بیش از ۲۴ ساعت بالا مانده و از ۲ تا ۶ روز بعد از تلقیح کاهش یافتند در حالیکه کلیه های شاهد انترلوکین ۱ آلفای پایین داشتند. انترلوکین ۶ در کلیه ظرف ۵ ساعت به حداکثر می رسد اما بعد از ۴۸ ساعت به حد کلیه‌های گروه کنترل رسید. در بافت مثانه نیز همین

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2022-01-24]

عکس العمل‌ها ولی ۱۰ بار کمتر مشاهده می شود. به علت مطالعه بافتی این مطالعه در موش انجام شده و در انسان میسر نبوده است.

از همین محقق مقاله ای که در سال ۱۹۹۶ در مجلهActa Pediatr منتشر شد (۱۵) انترلوکین ۱ و آنتاگونیت رسپتور آن در کودکان در ارتباط با اسکارهای کلیه مورد بررسی قرار گرفت. انترلوکین ۱ و آنتاگونیت رسپتور انتر لوکین ۱ آلفا نسبت به کراتینین در کودکان مبتلا به پیلونفریت بار اول ۳/۶ پیکوگرم بازاء میکرومول کراتینین بود در حالی‌که در کودکان تب دار ناشی از عفونت‌های دیگر و پیلونفریت‌های راجعه و دوره نقاهت پیلونفریت قابل اندازه گیری نبود. ولی بالاترین میزان آنتاگونیت رسپتور انترلوکین ۱ در افراد سالم مشاهده شد. هردوسیتوکین در کودکانی که در اسکن DMSA، Defect داشتند، کمترین میزان بود و هر دو در کودکان زیر یک‌سال بیشتر از کودکان بزرگتر بود. نتیجه ای که محققان از این مطالعه گرفتند این بود که بالا ماندن دایمی انترلوکین ۱ آلفا توام با الت هاب و اسکار کمتر کلیه می باشد. نتیجه ای که کارایی تشخیص و ارزش پیش آگهی انترلوکین ۱ آلفا را مورد تردید قرار می‌دهد.

در بررسی دیگری در سال ۱۹۹۷ همین محقق رسپتور قابل حل Tumor Necrosis Factor (TNF) و انترلوکین ۶ را در ادرار در جریان پیلونفریت بررسی نموده و در Acta Pediatr چاپ نمودند(۹)، مقدار این رسپتور با عکس العمل الت هابی در جریان عفونت حاد و اسکارهای بعدی کلیه که یک‌سال بعد با اسکن DMSA مشخص می شد، مرتبط بود. روش اندازه گیری در این مطالعه و مطالعات مشابه Enzyme Immuroassay بوده است.

میزان رسپتور محلول TNF در کودکان دچار پیلونفریت به طور معنی داری از کودکان سالم و کودکان تب دار با علل غیرکلیوی و بعد از ۶ هفته از عفونت بیشتر بود. متوسط رسپتور ۲ محلول TNF نیز در پیلونفریت از ۳ گروه دیگر بیشتر بود. برخلاف این یافته رسپتور انترلوکین ۶ در کودکان سالم بیشتر از کودکان دچار پیلونفریت و کودکان تب دار به علل غیرکلیوی و ۶ هفته بعد از عفونت بود. تفاوت معنی داری در هر کدام از این رسپتور ها در کودکانی‌که اسکار کلیه داشتند با آنان که نداشتند مشاهده نشد.

نتیجه ای که این محققان از مطالعه خود گرفتند این بود که گرچه رسپتور محلول TNF در کودکان دچار پیلونفریت بالاست از این یافته نمی توان در مورد این‌که کدام کودک نیاز به فالوآپ دقیقتر دارد استفاده نمود.

دکتر Kassir و همکاران در مطالعه ای تحت عنوان مطالعه سیتوکین‌ها در کودکان مبتلا به پیلونفریت و اثرات احتمالی درمان که در مجله Clinical and Diagnostic Lab.Immunology چاپ شد (۱۰) نسبت انترلوکین ۶،۱ و ۸ را نسبت به کراتینین در کودکان دچار پیلونفریت و بعد از اولین دوز آنتی بیوتیک و ۱۲ تا ۲۴ ساعت بعد از درمان و کودکان سالم مطالعه نمودند، در این مطالعه اختلاف بین انترلوکین ۶،۱ و ۸ در ابتدای مراجعه و بعد از درمان معنی دار بود ($P<0.01$). این محققان نشان دادند که عکس‌العمل سیتوکین‌ها در دستگاه ادراری در جریان پیلونفریت بسیار شدید است ولی بلافاصله بعد از درمان آنتی بیوتیکی فروکش می نماید؛ که بیانگر این واقعیت است که آسیب کلیوی ناشی از الت هاب در جریان عفونت بلافاصله بعد از عفونت شروع می‌شود و نیاز به تشخیص سریع و دخالت درمانی زودرس را مطرح می نماید.

توسط دکتر Tullus در مطالعه دیگری که در سال ۱۹۹۶ در مجله Acta Pediatr منتشر شد (۱۵) انترلوکین ۱ و آنتاگونیت رسپتور آن در کودکان در ارتباط با اسکارهای کلیه مورد بررسی قرار گرفت. هردوسیتوکین در کودکانی‌که در اسکن DMSA، Defect داشتند،کمترین میزان بود و هر دو در کودکان زیر یک‌سال بیشتر از کودکان بزرگتر بود. نتیجه‌ای که محققان از این مطالعه گرفتند این بود که بالا ماندن دایمی انترلوکین ۱ آلفا توام با الت هاب و اسکار کمتر کلیه می باشد. نتیجه‌ای که بر خلاف مطالعه ما کارایی تشخیص و ارزش پیش آگهی انترلوکین ۱ آلفا را مورد تردید قرار می دهد.

در این مطالعه اختلاف معنی داری بین سطحIL1 و IL6 ادراری کودکان سالم و کودکان مبتلا به پیلونفریت یافت شد. ولی اختلاف معنی داری بین سطح اینترلوکین‌های ادراری و میزان درگیری کلیه و واکنش کننده‌های فاز حاد و سایر متغیر ها پیدا نشد.

بررسی بیشتر با تعداد نمونه بیشتر و مقایسه سطوح اینترلوکین ادراری با درگیری کلیه به روش Quantitative DMSA پیشن هاد می‌شود. تا در صورت تایید در مطالعای گسترده تر و انجام یک Clinical trial این ایده را به آزمایش گذاشت که آیا می‌توان با مهار این مدیاتورهای الت هاب در آینده از طریق تجویز دارو از آسیب های دایمی کلیه جلوگیری نمود.

تشکر و قدردانی

لازم است مراتب قدردانی خود را از پرسنل بخش تحقیقات عفونی کودکان و بخش نفرولوژی بیمارستان کودکان مفید که با همکاری صمیمانه خود امکان تحقیق را فراهم نمودند، تشکر و سپاسگزاری نموده و توفیق روزافزون ایشان را از خداوند بزرگ مسئلت نماییم.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2022-01-24]

References:

1. Barratt TM, Avner ED, Harmon WE. Pediatric nephrology. 4th Ed. Baltimore: Williamsi Wilkins Co; 1999.
2. Behrman RE, Kleigman. RM, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics. 16th Ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2000.
3. Sharifian M, Rees L, Trompeter R. High incidence of bacteriuria following renal transplantation in children. Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 432-5.
4. Kher KK. Clininal pediatric nephrology. New York: MC Graw Hill; 1992.
5. شریفیان م، جارالهی ع، بقایی پور مر، محرابی ی. بررسی رابطه درجات مختلف رفلاکس وزیکویورترال کودکان با غلظت بتادومیکروگلبولین ادراری، پژوهنده، ۱۳۸۲، سال ۸، شماره ۴. صفحات ۳۲-۲۷۲.
6. Assadi FK. Urinary beta2-microglobulin as a marker for vesicoureteral reflux. Pediatr Nephrol 1996: 10: 642-4.
7. Tullus K, Wang J-A, Lu Y, Burman LG, Brauner A. Interleukin-1$^{\alpha}$ and interleukin-6 in the urine, kidney and bladder of mice inoculated with E coli. Pediatr Nephrol 1996; 10:453.
8. Tullus K, Fituri O, Burman LG, Wretlind B, Brauner A. Interleukin-6 and interleukin-8 in the urine of children with acute pyelonephritis, Pediatr Nephrol 1994; 8(3): 280-4.
9. Tullus K, Escobar-Billing R, Fituri O, Lu Y, Brauner A. Soluble receptors to tumour necrosis factor and interleukin-6 in urine during acute pyelonephritis. Acta Pediatr 1997; 86 (11): 1198-202.
10. Kassir K, Vargas-Shiraishi O, Zaldivar F, Berman M, Singh J, Arrieta A. Cytokine profiles of pediatric patients treated with antibiotics for pyelonephritis: potential therapeutic impact. Clin Diagn Lab Immunol 2001; 8(6): 1060.
11. Shulutko BI, Kulaeva NN, Ambrozas IV, Shumilkin VR, Anikonova LI. The clinical significance of immunological indices in chronic pyelonephritis. Ter Arkh 1993; 65(6); 11-3.
12. Jacobson SH, Hylander B, Wretlind B, Brauner A. Interleukin-6 and interleukin-8 in serum and urine in patients with acute pyelonephritis in relation to bacterial-virulence-associated traits and renal function. Nephron J 1994; 67(2): 172-9.
13. Tullus K, Fituri O, Linne T, Escobar-Billing R, Wikstad I, Karlsson A, et al. Urine interleukin-6 and interleukin-8 in children with acute pyelonephritis, in relation to DMSA scintigraphy in the acute phase and at 1-year follow-up. Pediatr Radiol 1994; 24:513-5.
14. Hryniewiecki T, Rawczynska-Englert I, Sitkiewicz D, Jablonski D. Comparison of interleukin-6 and C-reactive protein serum concentrations assessment in diagnosis of infective endocarditis. Pol Arch Med Wewn 2002; 108 (4): 947-52.
15. Tullus K., Escobar-Billing R, Fituri O. IL-1a and IL-1 receptor antagonist in the urine of children with acute pyelonephritis and relation to renal scarring. Acta Pediatr 1996; 85 (2): 158-62.
16. Taha AS, Grant V, Kelly RW. Urinalysis for interleukin-8 in the non-invasive diagnosis of acute and chronic inflammatory diseases. Postgrad Med J 2003; 79 (929): 159 - 63
17. Jantausch BA, O'Donnell R, Wiedermann BL. Urinary interleukin-6 and interleukin-8 in children with urinary tract infection: Pediatr Nephrol 2000; 15 (3-4): 236-40.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2022-01-24]