

## بررسی رابطه میزان اینترلوکین های ۱ و ۶ ادراری با واکنش کننده های فاز حاد در پیلونفریت کودکان

دکتر مصطفی شریفیان<sup>۱</sup>، دکتر عبدالله کریمی<sup>۲</sup>، دکتر رضا دلیرانی<sup>۳</sup>، دکتر معصومه محکم<sup>۴</sup>، فاطمه قلی خانی<sup>۵</sup>

### چکیده

**مقدمه:** عفونت ادراری یکی از بیماری های شایع دوران کودکی است که با درگیری سیستم اداری فوقانی منجر به موربیدیتی بسیاری در کودکان می شود و ممکن است منجر به اسکارهای کورتکس کلیه شود که آن هم به نوبه خود ریسک نارسایی کلیه و هیپرتانسیون را افزایش می دهد. پیلونفریت مزمن یا رفلاکس نفروپاتی در بسیاری مناطق دنیا از جمله کشور ما شایع ترین علت نارسایی کلیه در کودکان می باشد. مارکر هایی که اثرات منفی الت هاب ایجاد شده به دنبال عفونت در پارانشیم کلیه را تخمین می زنند می تواند در پیگیری بیماران کمک کننده باشند. روش های سینتی گرانی مخصوصاً به روش اسکن تکنسیوم ۹۹ دی مرکاپتوسوسکنیک اسید (DMSA-<sup>99</sup>TC) که در طی و یا بعد از عفونت انجام می شوند، می تواند تغییرات پارانشیمی و پیشرفت این تغییرات به سمت اسکار و اختلال عملکردی را ارزیابی کنند. این روش ها با استفاده از مواد رادیواکتیو انجام می شوند که مستلزم دریافت اشعه قابل ملاحظه در بیمار می باشند. لذا مارکرهای جایگزین مورد بررسی قرار گرفته اند. به خصوص سیتوکاین هایی که در طی پاسخ موضعی بافتی به پاتوژن ها تولید می شوند می توانند در ارزیابی شدت درگیری بافتی در طی الت هاب کارا باشند. میزان اینترلوکین های ۱ و ۶ ادراری در جریان پیلونفریت حاد در پیلونفریت حاد که با کشت مثبت ادرارواسکن DMSA در طی عفونت ادراری تایید شد در کودکان بررسی 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 می نمودند 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 ۲۰C- نگهداری شد و پس از رسیدن نمونه ها به مقدار تعیین شده غلظت اینترلوکین ۱ (IL<sub>1</sub>) و اینترلوکین ۶ (IL<sub>6</sub>) به روش ELISA و کراتینین با متد Jaffee با اتوآنالیزر اندازه گیری و نسبت اینترلوکین ها به کراتینین ثبت شد. واکنش کننده های فاز حاد شامل سرعت سدیمانتاسیون، وجود لکوسیتوز در فرمول شمارش خون، لکوسیتوری و C- Reactive Protein (CRP) نیز با روش های 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  $0.96 \pm 0.07$  و در کودکان سالم  $0.12 \pm 0.04$  بود ( $P=0.0002$ ).

میانگین اینترلوکین ۶ به کراتینین در کودکان مبتلا به پیلونفریت  $1.06 \pm 0.04$  و در کودکان سالم  $0.37 \pm 0.15$  بود ( $P=0.008$ ).

حداکثر میزان اینترلوکین ۱ به کراتینین در کودکان مبتلا به پیلونفریت  $5.08$  و در کودکان سالم  $0.51$  بود.

حداقل میزان اینترلوکین ۱ به کراتینین در کودکان مبتلا به پیلونفریت  $0.2$  و در کودکان سالم صفر بود.

حداکثر میزان اینترلوکین ۶ به کراتینین در کودکان مبتلا به پیلونفریت  $44.74$  و در گروه شاهد  $2.32$  بود.

حداقل میزان اینترلوکین ۶ به کراتینین در کودکان مبتلا به پیلونفریت  $0.1$  و در گروه شاهد صفر بود.

اختلاف معنی داری بین سطح اینترلوکین های ادراری و میزان درگیری کلیه و لکوسیتوز در فرمول شمارش خون، لکوسیتوری، CRP، ESR وجود نداشت.

**بحث و نتیجه گیری:** در این مطالعه اختلاف معنی داری بین سطح IL<sub>1</sub> و IL<sub>6</sub> ادراری کودکان سالم و کودکان مبتلا به پیلونفریت یافت شد. ولی اختلاف معنی داری بین سطح اینترلوکین های ادراری و میزان درگیری کلیه و واکنش کننده های فاز حاد 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:** اینترلوکین ۱، اینترلوکین ۶، پیلونفریت، واکنش کننده های فاز حاد، کودکان

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

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

E-mail: msharif@smbu.ac.ir

<sup>۱</sup> دانشیار، فوق تخصص کلیه کودکان، مرکز تحقیقات بیماری های عفونی کودکان (نویسنده مسئول)

<sup>۲</sup> استاد، فوق تخصص عفونی اطفال، مرکز تحقیقات بیماری های عفونی کودکان

<sup>۳</sup> استادیار، فوق تخصص کلیه کودکان، مرکز تحقیقات بیماری های عفونی کودکان

<sup>۴</sup> استادیار، فوق تخصص کلیه کودکان، مرکز تحقیقات بیماری های عفونی کودکان

<sup>۵</sup> کارشناس پرستاری، مرکز تحقیقات بیماری های عفونی کودکان

## 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 دخترها تا ۷۸٪ می رسد (۲،۱). در بیمارانی که پیوند کلیه شده اند تا ۸۸٪ موارد عفونت ادراری گزارش شده است (۳). پیلونفریت مزمن یا رفلکس نروپاتی 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 (۱-۳). 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 توپولر 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 سیستمیت، 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 علائم ادراری و مثبت بودن کشت ادرار تشخیص پیلونفریت را مطرح می نماید ولی در کودکان این تست‌ها بدین منظور چندان قابل اعتماد (Reliable) نمی‌باشند (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 اینترلوکین‌های ۱ و ۶ بر اساس گزارش دکتر Tullus K و همکاران در روند پیلونفریت ایجاد شده در موش (۷) گزارش شده است و در مطالعه دیگر ۵۲٪ موارد پیلونفریت همراه افزایش اینترلوکین ۶ بوده و چنین افزایشی در مقایسه با گروه شاهد

معنی دار بوده است (۸). در مطالعه دیگری رسپتور اینترلوکین ۶ ادراری با عفونت حاد کلیه مرتبط بود (۹).

با توجه به گزارش‌های کم در مورد حضور اینترلوکین‌های 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، در صورتی 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

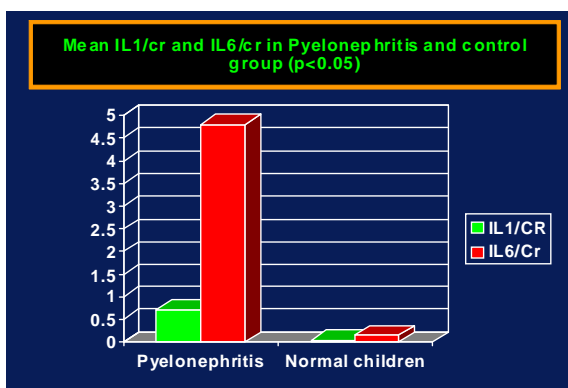
بیماران زیر ۱۳ سال که به علت پیلونفریت بار اول در بخش کلیه بیمارستان کودکان مفید بستری شده و اسکن DMSA پیلونفریت آنان را تایید نموده بود جامعه مورد بررسی را تشکیل داده وارد مطالعه شدند. گروه شاهد کودکانی هستند که جهت واکسیناسیون روتین مراجعه و از نظر بالینی سالم بوده و آزمایش ادرار و کشت ادرار آنها طبیعی بوده است. بیمارانی که دچار نارسایی کلیه بوده، یا به علت عود عفونت مراجعه نموده یا در کلیه آنان اسکار رفلکس نروپاتی 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 اینترلوکین 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 کراتینین آنها با متد Jaffe اندازه گیری و به صورت mg/dl ثبت شد.

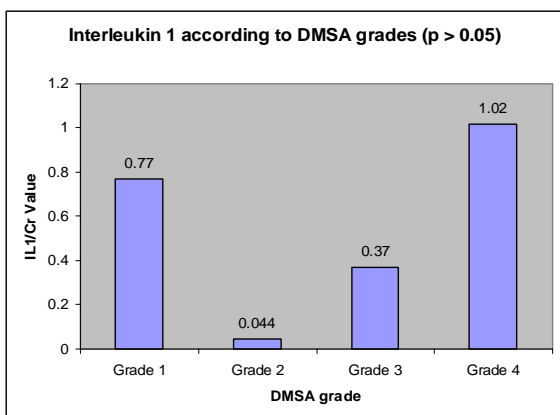
مقادیر اینترلوکین ۱ و ۶ هر نمونه ادرار نیز با روش Elisa توسط کیت مخصوص که از شرکت تحقیق گستر خریداری شده بود اندازه گیری و به صورت ug/ml در فرم ثبت شد. واکنش کننده‌های فاز حاد شامل سرعت سدیمان‌تاسیون، وجود لکوسیتوز در فرمول شمارش خون، لکوسیتوری و C- Reactive Protein (CRP) با روش‌های استاندارد اندازه‌گیری شدند. بعد از انتقال داده‌ها به نرم افزار آماری تجزیه و تحلیل بر

**جدول (۲):** میانگین و انحراف معیار اینترلوکین ۶ به کراتینین در کودکان مبتلا به پیلونفریت و گروه شاهد آنان. مرکز تحقیقات

بیماری های عفونی کودکان د.ع.پ. شهید بهشتی			
انحراف معیار	میانگین	تعداد	نسبت اینترلوکین ۶ به کراتینین
۱۰/۰۶	۴/۸ و در کودکان	۳۷	مورد
سالم ۰/۳۷	۰/۱۵	۴۳	شاهد



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



**نمودار (۲):** رابطه بین میانگین اینترلوکین ۱ به کراتینین و شدت آسیب های کلیه در اسکن DMSA در کودکان مبتلا به پیلونفریت. مرکز تحقیقات بیماری های عفونی کودکان د.ع.پ. شهید بهشتی

اساس آزمون های student t test و Chi square انجام گرفته و نتایج در جداول مربوطه وارد شد. تعداد نمونه ۸۰ نفر (۳۷ نفر در گروه بیمار و ۴۳ نفر در گروه شاهد) براساس بازنگری منابع و امکانات مرکز تحقیقات شد. اطلاعات ضبط شده در فرم های اطلاعاتی، وارد برنامه کامپیوتر و Worksheet Excell شده و با نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل شد. تفاوت میانگین نسبت اینترلوکین ۱ و ۶ به کراتینین در بیماران مبتلا به پیلونفریت و افراد سالم با Student t test و در صورت نرمال نبودن توزیع آن با آزمون Nonparametric معادل آن مورد مقایسه قرار گرفت.

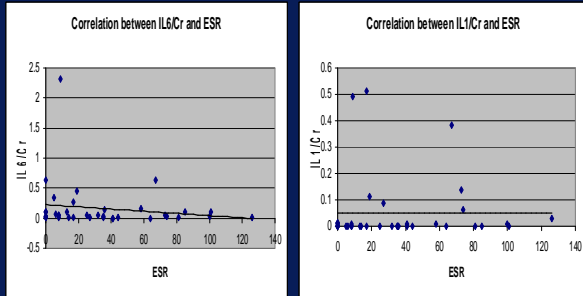
## نتایج

از ۳۷ بیمار گروه پیلونفریت ۳۰ نفر دختر و ۷ نفر پسر بودند (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 ۰/۹۶ + ۰/۷، و در کودکان سالم ۰/۱۲ + ۰/۰۴ بود (p = /۰۰۰۲). میانگین اینترلوکین ۶ به کراتینین در کودکان مبتلا به پیلونفریت ۴/۸ + ۱۰/۰۶ و در کودکان سالم ۰/۳۷ + ۰/۱۵ بود (p = /۰۰۰۸). حداکثر میزان اینترلوکین ۱ به کراتینین در کودکان مبتلا به پیلونفریت ۵/۰۸ و در کودکان سالم ۰/۵۱ بود. حداقل میزان اینترلوکین ۱ به کراتینین در کودکان مبتلا به پیلونفریت ۰/۰۲ 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 ۰/۰۱ و در گروه شاهد صفر بود. میانگین اینترلوکین ۱ به کراتینین در کودکان مذکر مبتلا به پیلونفریت ۰/۵۸ و در کودکان مونث ۰/۷۳ بود (P = /۰۶). میانگین اینترلوکین ۶ به کراتینین در کودکان مذکر مبتلا به پیلونفریت ۰/۶۳ و در کودکان مونث ۰/۸۴ بود (P = /۰۴). ادامه نتایج در جدول های 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

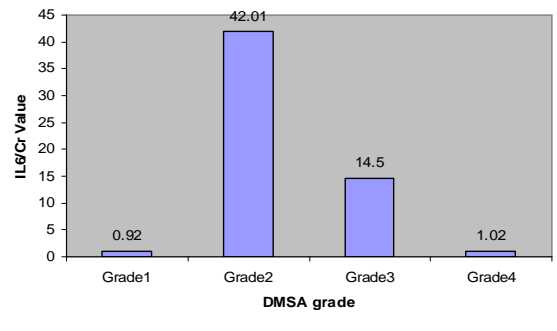
بیماری های عفونی کودکان د.ع.پ. شهید بهشتی			
انحراف معیار	میانگین	تعداد	نسبت اینترلوکین ۱ به کراتینین
۰/۹۶	۰/۷	۳۷	مورد
۰/۱۲	۰/۰۴	۴۳	شاهد

### Correlation between ESR and IL1-6/Cr



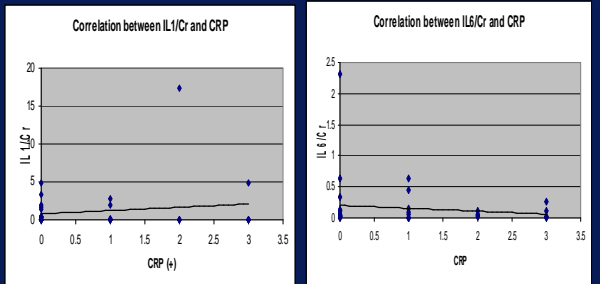
**نمودار (۶):** رابطه میزان اینترلوکین های ۱ و ۶ ادراری با ESR در کودکان مبتلا به پیلونفریت. مرکز تحقیقات بیماری های عفونی کودکان، د.ع.ب. شهید بهشتی.

### Interleukin 6 according to DMSA grades (p >0.05)



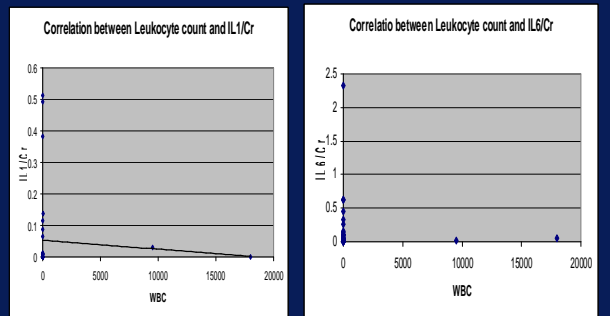
**نمودار (۳):** رابطه بین میانگین اینترلوکین ۶ به کراتینین و شدت آسیب های کلیه در اسکن DMSA در کودکان مبتلا به یلونفریت. مرکز تحقیقات بیماری های عفونی کودکان، د.ع.ب. شهید بهشتی.

### Correlation between CRP and IL1-6/Cr



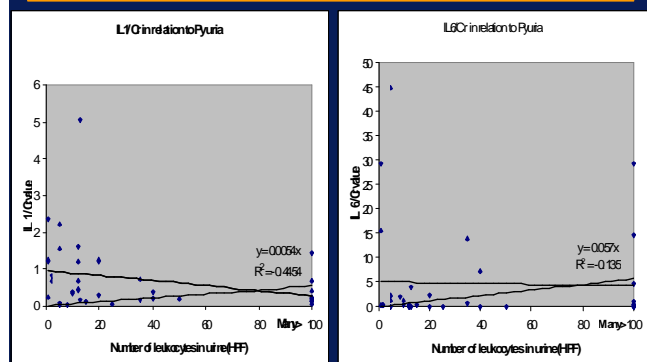
**نمودار (۷):** رابطه میزان اینترلوکین های ۱ و ۶ ادراری با CRP در کودکان مبتلا به پیلونفریت. مرکز تحقیقات بیماری های عفونی کودکان، د.ع.ب. شهید بهشتی.

### Correlation between Leukocytosis and IL1-6/Cr



**نمودار (۴):** رابطه میزان اینترلوکین های ۱ و ۶ ادراری با لکوسیتوز در کودکان مبتلا به پیلونفریت. مرکز تحقیقات بیماری های عفونی کودکان، د.ع.ب. شهید بهشتی.

### Correlation between Pyuria and IL1-6/Cr



**نمودار (۵):** رابطه میزان اینترلوکین های ۱ و ۶ ادراری با لکوسیتوزی در کودکان مبتلا به پیلونفریت. مرکز تحقیقات بیماری های عفونی کودکان، د.ع.ب. شهید بهشتی.

### بحث و نتیجه گیری

ابتلاي به عفونت های 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 می دهد. در مطالعه حاضر ۸۱٪ بیماران مبتلا به پیلونفریت دختر و ۱۹٪ پسر بودند که نسبت ۴/۳ برابر، افزایش شیوع پیلونفریت را در دختران نسبت به پسران نشان داده هم خوانی نسبت شیوع پیلونفریت را در کشور ما با دیگر ممالک نشان می دهد.

اهمیت شاخص های ایمنولوژیک در پیلوفریس و عفونت های دستگاه ادراری از حدود ۳۰ سال قبل مورد توجه قرار گرفته است (۱۷،۶).

در مطالعه‌ی دکتر Tullus k. و همکاران که اینترلوکین های ۶ و ۸ را در ادرار کودکان مبتلا به پیلوفریس بررسی نمودند (۸)، ۴۱ گروه هدف و 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.

اینترلوکین های ۶ در این مطالعه در کودکان مبتلا به اولین پیلوفریس در ۵۴٪ موارد و در کل موارد پیلوفریس در ۵۲٪ موارد کشف شد. در حالی که در هیچ کدام از کودکان سالم کنترل مشاهده نگردید.

تفاوت غلظت اینترلوکین ۶ در گروه پیلوفریس به طور معنی داری از گروه کنترل بالاتر بود.

اینترلوکین های ۶ و ۸ در گروه پیلوفریس ارتباط بالایی با یکدیگر داشتند که این هماهنگی در گروه کنترل وجود نداشت. این مطالعه نتایج خوبی از رابطه اینترلوکین های ۶ و ۸ و پیلوفریس به دست داده است لیکن همان گونه که محققان در پایان به آن اشاره نموده اند رابطه این سیتوکین ها 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 پیلوفریس در بیماران یکسان صورت نگرفته و اکثرا تب و CRP مثبت ملاک پیلوفریس گرفته شده که Reliable نبودن آن در کودکان در منابع معتبر زیر سؤال رفته است. فقط در ۵ نوزاد تشخیص پیلوفریس داده شده و کامل نبودن فونکسیون کلیه در این گروه سنی می تواند منجر به کاهش Uptake و تشخیص غلط پیلوفریس شود که مقاله به آن و کیفیت تغییرات پیلوفریس تلقی شده در اسکن DMSA این بیماران اشاره ای نموده است.

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

در این مطالعه نیز مانند مطالعه‌ی دکتر Tullus k. اختلاف معنی داری بین سطح IL6 ادراری کودکان سالم و کودکان مبتلا به پیلوفریس یافت شد. ولی اختلاف معنی داری بین سطح اینترلوکین های ادراری و میزان درگیری کلیه و سایر متغیر ها پیدا نشد. بعلاوه ما IL1 را نیز بررسی نمودیم که در تمامی کودکان مبتلا به پیلوفریس 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 دار بود ( $P=/.0002$ ).

در بررسی دیگری در سال ۱۹۹۷ همین محقق رسپتور قابل حل Tumor Necrosis Factor (TNF) و اینترلوکین ۶ را در ادرار در جریان پیلوفریس بررسی نموده و در Acta Pediatr چاپ نمودند (۹) میزان رسپتور محلول TNF در کودکان دچار پیلوفریس به طور معنی داری از کودکان سالم و کودکان تب دار با علل غیرکلیوی بیشتر بود. برخلاف این یافته رسپتور اینترلوکین ۶ در کودکان سالم بیشتر از کودکان دچار پیلوفریس و کودکان تب دار به علل غیرکلیوی بود. 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 یافته ها نمی توان در مورد این که کدام کودک نیاز به فالوآپ دقیق تر دارد استفاده نمود. این در حالی است که در مطالعه ما تفاوت اینترلوکین های ۱ و ۶ در کودکان سالم و کودکان دچار پیلوفریس چنان معنی دار است که می توان به عنوان تست غربالگری آن را جایگزین اسکن DMSA نمود.

دکتر Kassir و همکاران در مطالعه ای (۱۰) نسبت اینترلوکین ۱، ۶ و ۸ را نسبت به کراتینین در کودکان دچار پیلوفریس و بعد از اولین دوز آنتی بیوتیک و ۱۲ تا ۲۴ ساعت درمان و کودکان سالم مطالعه نمودند، در این مطالعه اختلاف بین اینترلوکین ۱ و ۶ 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 سیتوکین ها در دستگاه ادراری در جریان پیلوفریس 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. یافته های مطالعه ما با یافته های دکتر Kassir هم خوانی دارد.

دکتر Shulutko و همکاران (۱۱) در سال ۱۹۹۳ اطلاعات ایمنی سلولی و هومورال را در نمونه بیوپسی ۷۲ بیمار که از نظر مرفولوژیک پیلوفریس 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 suppressor ها کاهش یافته بود. در این مطالعه بیوپسی کلیه به عنوان گواه پیلوفریس انجام شده است که روشی Invasive است و مطالعه را از نظر اخلاقی مورد سؤال قرار می دهد زیرا از روش های کمتر تهاجمی نیز می توان به

تشخیص پیلوفنریت 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 پیلوفنریت بررسی نمودند (۸)، در این مطالعه ۴۱ کودک با اولین عفونت و ۷ کودک با پیلوفنریت راجعه به عنوان گروه هدف انتخاب شده اند؛ تشخیص پیلوفنریت در این مطالعه با کشت مثبت ادرار و تب بالای ۳۸.۵ و CRP بیش از ۲۰ mg/lit داده شده بودند و ۵ نوزاد که این یافته‌ها را نداشتند با اسکن DMSA تشخیص پیلوفنریت 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 پیلوفنریت در ۵۴٪ موارد و در کل موارد پیلوفنریت 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 حالی که در هیچ کدام از کودکان سالم کنترل مشاهده نگردید.

تفاوت غلظت انترلوکین ۶ در گروه پیلوفنریت 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 پیلوفنریت و سایر عفونت های تب دار به خصوص عفونت Respiratory Syncytial Virus (RSV) مشاهده شد. همچنین انترلوکین ۸ در ۹۸٪ کودکان مبتلا به اولین پیلوفنریت و تمامی کودکان مبتلا به پیلوفنریت راجعه کشف شد در حالی که 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 پیلوفنریت 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 پیلوفنریت به دست داده است لیکن همان گونه 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 پیلوفنریت در بیماران یکسان صورت نگرفته و اکثرا تب و CRP مثبت ملاک پیلوفنریت گرفته شده که قابل اعتماد (Reliable) بودن آن در کودکان در منابع معتبر زیر سؤال رفته است. فقط در ۵ نوزاد پیلوفنریت با اسکن DMSA تشخیص داده شده و کامل نبودن عملکرد کلیه در این گروه سنی می تواند منجر به کاهش Uptake و تشخیص غلط پیلوفنریت شود

که مقاله به آن و کیفیت تغییرات پیلوفنریت در اسکن DMSA این بیماران اشاره‌ای ننموده است.

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

در مطالعه‌ای دیگر از همین محقق (Tullus و همکاران) (۱۳) انترلوکین‌های ۶ و ۸ در ادرار کودکان دچار پیلوفنریت 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 گلوکزآمینیداز (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 پیلوفنریت 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 رفلکس 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 کراتینین افزایش یافته بود، ولی میزان آن‌ها با تغییرات اسکن DMSA رفلکس ارتباطی نداشت.

نویسنده مقاله نتیجه گیری می‌کند که نسبت انترلوکین ۶ به کراتینین می‌تواند به عنوان اندکسی از خطر آسیب های دائمی کلیه در پیلوفنریت 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

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 مجله *Acta Pediatr* منتشر شد (۱۵) اینترلوکین ۱ و آنتاگونیست رسپتور آن در کودکان در ارتباط با اسکارهای کلیه مورد بررسی قرار گرفت. اینترلوکین ۱ و آنتاگونیست رسپتور اینتر لوکین ۱ آلفا نسبت به کراتینین در کودکان مبتلا به پیلونفریت بار اول ۳/۶ پیکوگرم بازاء میکرومول کراتینین بود در حالی که در کودکان تب دار ناشی از عفونت‌های دیگر و پیلونفریت‌های راجعه و دوره نقاهت پیلونفریت قابل اندازه گیری نبود. ولی بالاترین میزان آنتاگونیست رسپتور اینترلوکین 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 دائمی اینترلوکین ۱ آلفا توام با الت هاب و اسکار کمتر کلیه می باشد. نتیجه ای که کارایی تشخیص و ارزش پیش آگهی اینترلوکین ۱ آلفا را مورد تردید قرار می دهد.

در بررسی دیگری در سال ۱۹۹۷ همین محقق رسپتور قابل حل *Tumor Necrosis Factor (TNF)* و اینترلوکین 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 Immunoassay* 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 اینترلوکین 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 رسپتورها در کودکانی که 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 این که 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 اینترلوکین ۱۶ 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 اینترلوکین ۱۶ 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 می شود 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) اینترلوکین ۱ و آنتاگونیست رسپتور آن در کودکان در ارتباط با اسکارهای کلیه مورد بررسی قرار گرفت. 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 دائمی اینترلوکین ۱ آلفا توام با الت هاب و اسکار کمتر کلیه می باشد. نتیجه ای که بر خلاف مطالعه ما کارایی تشخیص و ارزش پیش آگهی اینترلوکین ۱ آلفا را مورد تردید قرار می دهد.

در این مطالعه اختلاف معنی داری بین سطح *IL1* 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 کننده های فاز حاد و سایر متغیرها پیدا نشد.

بررسی بیشتر با تعداد نمونه بیشتر و مقایسه سطوح اینترلوکین ادراری با درگیری کلیه به روش *Quantitative DMSA* پیشین هاد می شود. تا در صورت تایید در مطالعاتی گسترده تر و انجام یک *Clinical trial* این ایده را به آزمایش گذاشت که آیا می توان با مهار این مدیاتورهای الت هاب در آینده از طریق تجویز دارو از آسیب های دائمی 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 نمایم.

## References:

1. Barratt TM, Avner ED, Harmon WE. Pediatric nephrology. 4<sup>th</sup> Ed. Baltimore: Williams Wilkins Co; 1999.
2. Behrman RE, Kleigman. RM, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics. 16<sup>th</sup> 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. Clinical pediatric nephrology. New York: MC Graw Hill; 1992.
5. شریفیان م، جارالهی ع، بقایی پور مر، محرابی ی. بررسی رابطه درجات مختلف رفلکس وزیکوپورتال کودکان با غلظت بتادومیکروگلوبولین 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<sup>α</sup> 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, Ambrozias 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. Jantusch 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.