

بررسی رابطه میزان اینترلوکین های ۱ و ۶ ادراری با واکنش کننده های 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 بیماری های شایع دوران کودکی است که با درگیری سیستم ادراری 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 رفلکس 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 سنتی گرانی مخصوصاً به روش اسکن تکنسیوم ۹۹ دی مرکاپتوسوسکنیک اسید (⁹⁹TC-DMSA) 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 چند گزارش قبلی افزایش داشته است.

هدف: در این مطالعه ما ارتباط بین سطح ادراری اینترلوکین ۱ و ۶ را با واکنش کننده های فاز 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 ۲۰°C نگهداری شد و پس از رسیدن نمونه ها به مقدار تعیین شده غلظت اینترلوکین ۱ (IL₁) و اینترلوکین ۶ (IL₆) 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 لکوسیتوزدر 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 ± 0.07 و در کودکان سالم 0.12 ± 0.04 بود ($P=0.002$).

میانگین اینترلوکین ۶ به کراتینین در کودکان مبتلا به پیلونفریت 1.06 ± 0.04 و در کودکان سالم 0.37 ± 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 لکوسیتوزدر فرمول شمارش خون، لکوسیتوری، CRP، ESR وجود نداشت.

بحث و نتیجه گیری: 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 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@sbmu.ac.ir

^۱ دانشیار، فوق تخصص کلیه کودکان، مرکز تحقیقات بیماری های عفونی کودکان (نویسنده مسئول)

^۲ استاد، فوق تخصص عفونی اطفال، مرکز تحقیقات بیماری های عفونی کودکان

^۳ استادیار، فوق تخصص کلیه کودکان، مرکز تحقیقات بیماری های عفونی کودکان

^۴ استادیار، فوق تخصص کلیه کودکان، مرکز تحقیقات بیماری های عفونی کودکان

^۵ 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 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 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) 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 مواداً 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

معنی‌دار 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

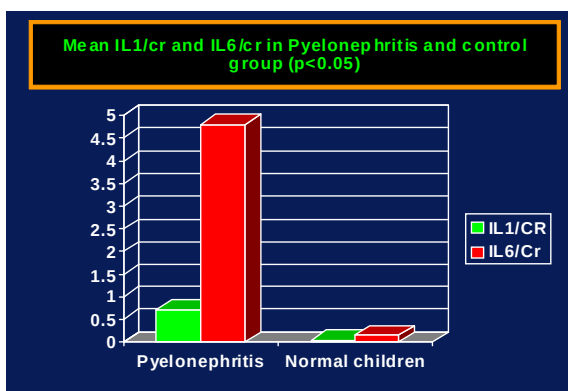
بیماران زیر ۱۳ سال که به علت پیلونفریت بار اول در بخش کلیه بیمارستان کودکان مفید بستری شده و اسکن DMSA پیلونفریت آنان را تایید نموده بود جامعه مورد بررسی را تشکیل داده وارد مطالعه شدند. گروه شاهد کودکانی هستند که جهت واکسیناسیون روتین مراجعه و از نظر بالینی سالم بوده و آزمایش ادرار و کشت ادرار آنها طبیعی 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.

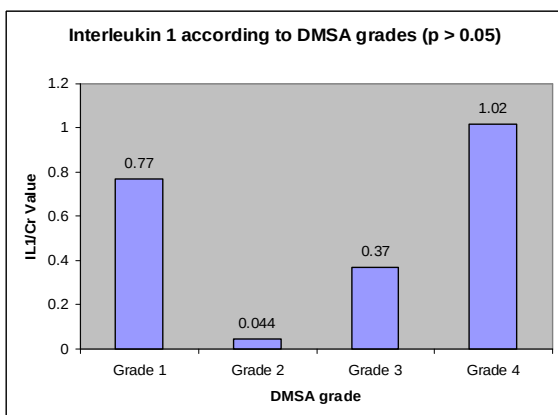
مقادیر اینترلوکین ۱ و ۶ هر نمونه ادرار نیز با روش Elisa توسط کیت مخصوص که از شرکت تحقیق گستر خریداری شده بود اندازه گیری و به صورت ug/ml در فرم ثبت شد. واکنش کننده‌های فاز حاد شامل سرعت سدیمان‌تاسیون، وجود لکوسیتوز در فرمول شمارش خون، لکوسیتوری و C- Reactive Protein (CRP) با روش‌های استاندارد اندازه‌گیری شدند. بعد از انتقال داده ها 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			
نسبت اینترلوکین ۶ به کراتینین	تعداد	میانگین	انحراف معیار
مورد	۳۷	۴/۸ و در کودکان	۱۰/۰۶
شاهد	۴۳	۱/۱۵	سالم ۳۷/۰



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.

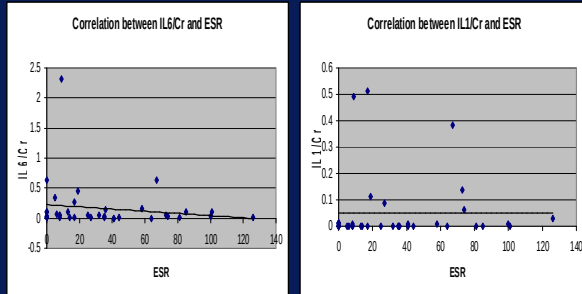
نتایج

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 ۴/۸ و در کودکان سالم ۱/۱۵ بود ($p=0.002$). میانگین اینترلوکین ۶ به کراتینین در کودکان مبتلا به پیلونفریت ۱۰/۰۶ و در کودکان سالم ۳۷/۰ بود ($p=0.008$). حداکثر میزان اینترلوکین ۱ به کراتینین در کودکان مبتلا به پیلونفریت ۵/۰۸ و در کودکان سالم ۵۱/۰ 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 ۵/۸ و در کودکان مونث ۷/۳ بود ($p=0.6$). میانگین اینترلوکین ۶ به کراتینین در کودکان مذکر مبتلا به پیلونفریت ۰/۶۳ و در کودکان مونث ۸/۴ بود ($p=0.4$). 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

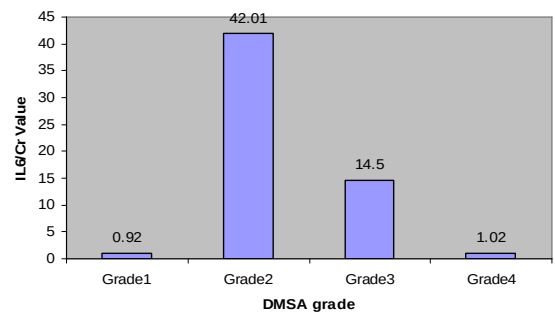
بیماری های عفونی کودکان، د.ع.پ. شهید بهشتی			
نسبت اینترلوکین ۱ به کراتینین	تعداد	میانگین	انحراف معیار
مورد	۳۷	۱/۷	۹/۶
شاهد	۴۳	۰/۴	۱/۲

Correlation between ESR and IL1-6/Cr



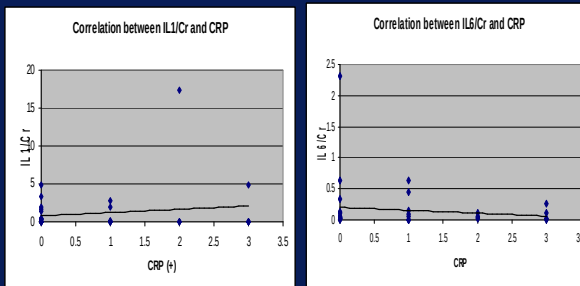
نمودار (۶): رابطه میزان اینترلوکین های ۱ و ۶ ادراری با ESR در کودکان مبتلا به پیلونفریت، مرکز تحقیقات بیماری های عفونی کودکان، د.ع.پ. شهید بهشتی.

Interleukin 6 according to DMSA grades (p >0.05)



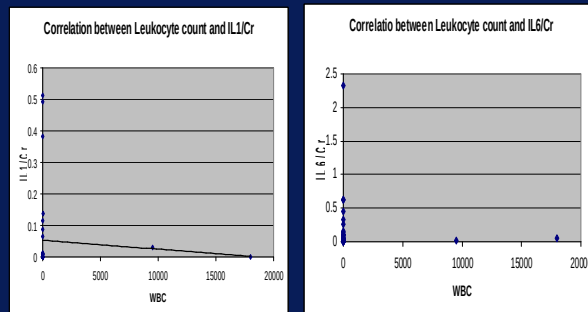
نمودار (۳): رابطه بین میانگین اینترلوکین ۶ به کراتینین و شدت آسیب های کلیه در اسکن DMSA در کودکان مبتلا به یلوفنریت، مرکز تحقیقات بیماری های عفونی کودکان، د.ع.پ. شهید بهشتی.

Correlation between CRP and IL1-6/Cr



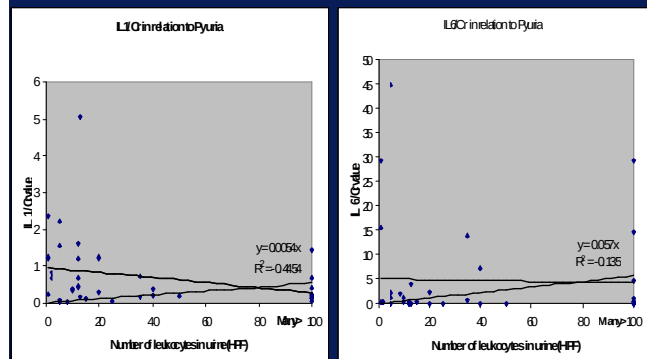
نمودار (۷): رابطه میزان اینترلوکین های ۱ و ۶ ادراری با CRP در کودکان مبتلا به پیلونفریت، مرکز تحقیقات بیماری های عفونی کودکان، د.ع.پ. شهید بهشتی.

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.پ. 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.پ. شهید بهشتی.

بحث و نتیجه گیری

ابتلا 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 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 اینترلوکین‌های 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.

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

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

اینترلوکین‌های 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 اینترلوکین‌های ۶ و ۸ و پیلونفریت به دست داده است لیکن همان گونه 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 اکثراً 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 اصولاً تغییرات پیلونفریتی در اسکن DMSA ملاک پیلونفریت 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 پیلونفریت یافت شد. ولی اختلاف معنی داری بین سطح اینترلوکین‌های ادراری و میزان درگیری کلیه و سایر متغیرها پیدا نشد. علاوه بر 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 قویاً معنی دار بود ($P=0.002$).

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) 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 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.

این محققان نتیجه گرفتند که از این یافته‌ها 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 اینترلوکین‌های ۱ و ۶ در کودکان سالم و کودکان دچار پیلونفریت چنان معنی دار است که می توان به عنوان تست غربالگری آن را جایگزین اسکن DMSA نمود.

دکتر Kassir و همکاران در مطالعه‌ای (۱۰) نسبت اینترلوکین ۱، ۶ و ۸ را نسبت به کراتینین 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 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 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 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 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 suppressor ها 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

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 ۲۰ mg/lit داده شده بودند و ۵ نوزاد که این یافته ها 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.

انترلوکین های 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 حالی که در هیچ کدام 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 Syncytial Virus (RSV) مشاهده شد. همچنین انترلوکین ۸ در ۹۸٪ کودکان مبتلا به اولین پیلونفریت و تمامی کودکان مبتلا به پیلونفریت راجعه کشف شد در حالی که در دوران نقاهت و گروه شاهد در ۴۲٪ موارد کشف شد که اختلاف معنی داری است ($P<0.001$).

انترلوکین های 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 همان گونه که محققان در پایان به آن اشاره نمودند رابطه این سیتوکین ها و التهاب 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 اکثراً 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 می تواند منجر به کاهش Uptake و تشخیص غلط پیلونفریت شود

که مقاله به آن و کیفیت تغییرات پیلونفریت در اسکن DMSA این بیماران اشاره ای ننموده است.

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

در مطالعه ای دیگر از همین محقق (Tullus k. و همکاران) (۱۳) انترلوکین های 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 آسیب های کلیه در اسکن DMSA و نیز میزان آن 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 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 رفلکس نیز ارتباطی با میزان انترلوکین ها در فاز حاد نداشت.

تشریح ادراری آلبومین و NAG که اختلال عملکرد کلیه را نشان می دهند همراه با افزایش نسبت انترلوکین های ۶ و ۸ به کراتینین افزایش یافته بود، ولی میزان آن ها با تغییرات اسکن DMSA رفلکس ارتباطی نداشت.

نویسنده مقاله نتیجه گیری می کند که نسبت انترلوکین ۶ به کراتینین می تواند به عنوان اندکسی از خطر آسیب های دائمی 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 می رسد 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 کلیه های گروه کنترل رسید. در بافت مثانه نیز همین

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

از همین محقق مقاله‌ای 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 اینترلوکین 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 اندازه‌گیری نبود. ولی بالاترین میزان آنتاگونیست رسپتور اینترلوکین ۱ در افراد سالم مشاهده شد. هردوسیتوکین در کودکانی که در اسکن *Defect, DMSA* 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 اینترلوکین ۱ آلفا توام با الت هاب و اسکار کمتر کلیه می‌باشد. نتیجه‌ای که کارایی تشخیص و ارزش پیش‌آگهی اینترلوکین ۱ آلفا را مورد تردید قرار می‌دهد.

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 می‌شد، مرتبط بود. روش اندازه‌گیری 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.

نتیجه‌ای که این محققان از مطالعه خود گرفتند این بود که گرچه رسپتور محلول *TNF* در کودکان دچار پیلونفریت بالاست از این یافته نمی‌توان در مورد این که کدام کودک نیاز به فالوآپ دقیقتر دارد استفاده نمود.

دکتر *Kassir* و همکاران در مطالعه‌ای 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 می‌نماید؛ 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 می‌نماید.

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 *Defect, DMSA* 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 اینترلوکین ۱ آلفا توام با الت هاب و اسکار کمتر کلیه می‌باشد. نتیجه‌ای که بر خلاف مطالعه ما کارایی تشخیص و ارزش پیش‌آگهی اینترلوکین ۱ آلفا را مورد تردید قرار می‌دهد.

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 کننده‌های 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* پیش‌نهاد می‌شود. تا در صورت تایید در مطالعاتی گسترده‌تر و انجام یک *Clinical trial* این ایده را به آزمایش گذاشت که آیا می‌توان با مهار این مبداتورهای الت هاب در آینده از طریق تجویز دارو از آسیب‌های دایمی کلیه جلوگیری نمود.

تشکر و قدردانی

لازم است مراتب قدردانی خود را از پرسنل بخش تحقیقات عفونی کودکان و بخش نفروولوژی 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. 4th Ed. Baltimore: Williams 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 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^α 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.