

## بررسی رابطه میزان اینترلوکین های ۱ و ۶ ادراری با پیلوفریت حاد کودکان

دکتر مصطفی شریفیان<sup>۱\*</sup>، دکتر عبدالله کریمی<sup>۲</sup>، دکتر لطیف گیکار<sup>۳</sup>، دکتر فاطمه فلاح<sup>۴</sup>، دکتر فرزانه جدلی<sup>۵</sup>، دکتر شهناز آرمین<sup>۶</sup>، دکتر علیرضا فهیم زاد<sup>۷</sup>، دکتر صدیقه فیعی طباطبائی<sup>۸</sup>، دکتر پریسا عموری<sup>۹</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** عفونت کلیه و اسکار ناشی از آن در بعضی مناطق دنیا از جمله ایران یکی از علل مهم نارسایی مزمن کلیه است. در بعضی مطالعات سطح اینترلوکین‌های ادراری بیماران با پیلوفریت حاد افزایش داشته است. در این مطالعه سطح اینترلوکین‌های ۱ و ۶ در ادرار کودکان مبتلا به پیلوفریت حاد و کودکان سالم مقایسه شده و مقادیر آنها در درجات مختلف آسیب کلیوی مشخص و بر اساس اسکن DMSA اندازه‌گیری شده است.

**مواد و روش‌ها:** در این تحقیق مورد - شاهدهی کودکان ۱ ماهه تا ۱۲ ساله که به علت پیلوفریت، بر اساس یافته‌های آزمایش ادرار و اسکن DSMA، در طی ۸ ماه از دی ماه ۱۳۸۳ لغایت مرداد ماه ۱۳۸۴ در بخش کلیه اطفال بیمارستان کودکان مفید بستری شده‌اند به عنوان گروه مورد و کودکانی که به منظور معاینات معمول مراجعه و از نظر بالینی با تشخیص پزشک سالم بوده و آزمایش ادرار و کشت ادرار منفی داشتند به عنوان گروه شاهد تحت مطالعه قرار گرفتند. سطح اینترلوکین ۱ و ۶ نسبت به کراتینین ادرار به طور تصادفی در ۸۰ نمونه ادراری شامل ۳۷ بیمار بستری با پیلوفریت حاد (۸۱٪ دختر) و ۴۳ کودک سالم (۸۱٪ دختر) تعیین شدند. اینترلوکین‌ها به روش الیزا و کراتینین به روش اسپکتروفوتومتری اندازه‌گیری شد. یافته‌ها به وسیله آزمون‌های تی یا مان ویتنی تجزیه و تحلیل شد و  $P < 0/05$  معنی‌دار تلقی گردید.

**یافته‌ها:** میزان متوسط اینترلوکین ۱ به کراتینین ادرار در بیماران با پیلوفریت برابر  $0/96 \pm 0/70$  میکروگرم بر میلیگرم (از  $0/02$  تا  $5/08$  میکروگرم بر میلیگرم) و در کودکان سالم برابر  $0/12 \pm 0/04$  میکروگرم بر میلیگرم (از  $0$  تا  $0/51$  میکروگرم بر میلیگرم) ( $p < 0/008$ ) و میزان متوسط اینترلوکین ۶ به کراتینین ادرار در گروه مورد  $10/06 \pm 4/8$  میکروگرم بر میلیگرم (از  $0/1$  تا  $44/73$  میکروگرم بر میلیگرم) و در کودکان سالم برابر  $0/37 \pm 0/15$  میکروگرم بر میلیگرم (از  $0$  تا  $2/32$  میکروگرم بر میلیگرم) بود ( $p < 0/0002$ ).

**نتیجه گیری:** در این مطالعه ارتباط کاملاً معنی‌داری بین سطح ادراری اینترلوکین ۱ و ۶ در کودکان مبتلا به پیلوفریت حاد نسبت به کودکان سالم دیده شد.

**واژگان کلیدی:** اینترلوکین ۱، اینترلوکین ۶، کراتینین، پیلوفریت، کودکان

\*۱. نویسنده مسؤل: دانشیار، فوق تخصص کلیه اطفال، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان PIRC، بیمارستان کودکان مفید. آدرس برای مکاتبه: تهران، بیمارستان کودکان مفید،

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تلفن: ۲۲۲۲ ۶۹۴۱، E-mail: msharif@sbmu.ac.ir

۲. استاد، فوق تخصص عفونی اطفال، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان PIRC، بیمارستان کودکان مفید، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳. دانشیار، متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۴. دانشیار علوم پایه میکروبیولوژی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان PIRC، بیمارستان کودکان مفید، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۵. استادیار، گروه آسیب شناسی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان PIRC، بیمارستان کودکان مفید، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۶. استادیار، فوق تخصص عفونی اطفال، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان PIRC، بیمارستان کودکان مفید، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۷. استادیار، فوق تخصص عفونی اطفال، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان PIRC، بیمارستان کودکان مفید، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۸. استادیار، گروه اطفال، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان PIRC، بیمارستان کودکان مفید، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۹. دستیار اطفال

## مقدمه

گروه شاهد را کودکانی که جهت معاینات معمول مراجعه کرده و از نظر بالینی سالم بوده‌اند و آزمایش ادرار و کشت ادرار آنها طبیعی بود تشکیل دادند. بیمارانی که دچار نارسایی کلیه بوده، یا به علت عود عفونت مراجعه کرده، یا در کلیه آنان اسکار ناشی از برگشت ادرار دیده شده و افرادی که داروهای نفروتوکسیک دریافت می‌کردند از مطالعه حذف شدند. میزان درگیری کلیه در DMSA به صورت درجه یک: اختلال برداشت در دو نقطه، درجه ۲: اختلال برداشت در بیش از دو نقطه همراه مناطق طبیعی در بینین، درجه سه: اختلال برداشت به طور منتشر بدون مناطق طبیعی و درجه چهار: کلیه مزمن کوچک بدون برداشت تعیین شد.

فرم اطلاعاتی مربوط به هر بیمار و شاهد توسط همکار طرح که از هدف طرح آگاهی نداشت تکمیل شد. قبل از هر گونه مداخله پزشکی نمونه ادرار بیماران و گروه شاهد پس از اخذ به یخچال منتقل و در ۲۰- درجه نگهداری شد تا مقدار نمونه به حد مورد نظر رسید و سپس مقدار کراتینین آنها با روش Jaffe اندازه گیری و به صورت mg/ml ثبت شد. مقادیر اینترلوکین ۱ و ۶ هر نمونه ادرار نیز با روش الیزا توسط کیت مخصوص که از شرکت تحقیق گستر خریداری شده بود اندازه گیری و به صورت µg/ml در فرم ثبت شد. اطلاعات ضبط شده در فرم‌های اطلاعاتی 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 آزمون تی و در صورت طبیعی نبودن توزیع آن با آزمون مان ویتنی مورد مقایسه قرار گرفت و  $p < 0/05$  معنی‌دار تلقی شد.

## یافته‌ها

از ۳۷ بیمار گروه مورد ۳۰ نفر دختر و ۷ نفر پسر بودند. سن متوسط برابر  $4/2 \pm 3/8$  سال بود. در ۴۳ نفر گروه شاهد نیز توزیع جنسی و سنی مشابه گروه مورد بود.

میانگین اینترلوکین ۱ به کراتینین در کودکان مبتلا به پیلونفریت  $0/7 \pm 0/96$  میکروگرم بر میلیگرم (حداقل  $0/02$  و حداکثر  $5/08$  میکروگرم بر میلیگرم) و در کودکان سالم  $0/04 \pm 0/12$  میکروگرم بر میلیگرم (حداقل صفر و حداکثر  $0/51$  میکروگرم بر میلیگرم) بود ( $p < 0/0002$ ). میانگین اینترلوکین ۶ به کراتینین در کودکان مبتلا به

عفونت دستگاه ادراری (UTI) مخصوصاً در صورت درگیری دستگاه ادراری فوقانی منجر به بیمارگونگی در کودکان می‌شود و ممکن است به پیدایش اسکار در کورتکس کلیه منتهی شود که آن هم خطر نارسایی کلیه و پرفشاری خون را افزایش می‌دهد (۲۱). پیلونفریت مزمن یا نفروپاتی ناشی از برگشت ادرار در بسیاری مناطق دنیا از جمله کشور ما شایع‌ترین علت نارسایی کلیه در کودکان تلقی می‌شود (۱-۳). برای افتراق پیلونفریت از عفونت مثانه در کودکان استفاده از آزمون‌های غیر اختصاصی مانند لکوسیتوز، پلی نوکلئوز، ESR بالا و CRP مثبت (۴) و اندازه‌گیری مواد مختلفی از جمله لاکتیک دهیدروژناز (LDH)، ان استیل گلوکوزامینیداز (NAG)، بتا ۲ میکروگلوبولین (B<sub>2</sub>MG) و پروکلسیتونین در خون و ادرار تجربه شده که با نتایج متناقضی همراه بوده است (۱، ۶ و ۷). نشانگرهایی که اثرات منفی التهاب ایجاد شده به دنبال عفونت در پارانشیم کلیه را تخمین می‌زنند می‌توانند در تشخیص و پیگیری بیماران کمک کننده باشند. روش‌های سنتی گرافی مخصوصاً به روش اسکن تکنسیوم ۹۹ دی مریکاپتوسوسکنیک اسید (DMSA-<sup>99</sup>TC) که در طی و یا بعد از عفونت انجام می‌شوند، می‌توانند تغییرات پارانشیمی و پیشرفت این تغییرات به سمت اسکار را ارزیابی کنند (۹-۷). این روش‌ها با استفاده از مواد رادیو اکتیو انجام می‌شوند و در نتیجه، اشعه زیادی را وارد بدن بیمار می‌کنند. لذا نشانگرهای جایگزین مورد بررسی قرار گرفته‌اند. در این میان، سیتوکاین‌هایی که در طی پاسخ موضعی بافتی به پاتوژن‌ها تولید می‌شوند می‌توانند در ارزیابی شدت درگیری بافتی در طی التهاب مفید باشند (۱۰). میزان اینترلوکین‌های ۱ و ۶ ادراری در جریان پیلونفریت حاد در چند مطالعه قبلی افزایش نشان داده است (۶، ۷ و ۱۱). در این مطالعه ارتباط سطح ادراری اینترلوکین ۱ و ۶ را با پیلونفریت حاد که با کشت مثبت ادرار و اسکن DMSA در طی عفونت ادراری تأیید شده است در کودکان بیمار بررسی کردیم و یافته‌ها را با نتایج به دست آمده در کودکان سالم مقایسه کردیم.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه مورد - شاهدی بر روی بیماران یک ماهه تا ۱۲ ساله که به علت پیلونفریت بار اول در بخش کلیه بیمارستان کودکان مفید بستری شده و اسکن DMSA پیلونفریت آنان را تأیید کرده بود، انجام شد.

است اما محققین رابطه این سیتوکین‌ها و میزان درگیری کلیه را منوط به مطالعات بعدی دانسته‌اند که خود ضرورت تحقیق حاضر را اثبات می‌کند. از طرفی، تشخیص پیلونفریت در بیماران یکسان صورت نگرفته و تب و CRP مثبت غالباً ملاک تشخیص پیلونفریت گرفته شده که قابل اطمینان بودن آن در کودکان در منابع معتبر زیر سؤال رفته است (۲۰۱). در این بین در ۵ نوزاد تشخیص پیلونفریت با اسکن DMSA داده شده، در حالی که کامل نبودن عملکرد کلیه در این گروه سنی می‌تواند منجر به کاهش جذب و تشخیص غلط پیلونفریت شود که مقاله به این نکته و کیفیت تغییرات اسکن DMSA بیماران در این گروه سنی اشاره‌ای نکرده است. در مطالعه حاضر که در کودکان بعد از دوران نوزادی انجام گرفته تشخیص پیلونفریت بر مبنای استاندارد طلایی یعنی اسکن DMSA قرار داده شده و اساساً تغییرات پیلونفریتی در اسکن DMSA ملاک پیلونفریت در نظر گرفته شده است.

در این مطالعه نیز مانند مطالعه دکتر تولوس اختلاف معنی‌داری بین سطح IL<sub>6</sub> ادراری کودکان سالم و کودکان مبتلا به پیلونفریت یافت شد. ولی اختلاف معنی‌داری بین سطح اینترلوکین‌های ادراری و میزان درگیری کلیه و سایر متغیرها پیدا نشد. به علاوه ما IL<sub>1</sub> را نیز بررسی کردیم که در تمامی کودکان مبتلا به پیلونفریت وجود داشت و اختلاف دو گروه از نظر میزان IL<sub>1</sub> قویاً معنی‌داری بود ( $P < 0/0002$ ).

کاسیر و همکاران از آمریکا در ۲۰۰۱ نسبت‌های اینترلوکین ۶، ۸ و ۱ نسبت به کراتینین در کودکان دچار پیلونفریت و بعد از اولین دوز آنتی بیوتیک و بعد از ۱۲ تا ۲۴ ساعت درمان و همچنین در کودکان سالم مطالعه کردند (۱۴). در این مطالعه اختلاف بین اینترلوکین‌های ۶ و ۸ ادراری در ابتدای مراجعه و بعد از درمان معنی‌دار بود ( $P < 0/01$ ).

در این مطالعه نشان دادند که عکس‌العمل سیتوکین‌ها در دستگاه ادراری در جریان پیلونفریت بسیار شدید است ولی بلافاصله بعد از درمان، آنتی‌بیوتیک فروکش می‌کند که بیانگر این واقعیت است که آسیب کلیوی ناشی از التهاب در جریان عفونت بلافاصله بعد از عفونت شروع می‌شود و نیاز به تشخیص سریع و دخالت درمانی زودرس را مطرح می‌کند. یافته‌های مطالعه حاضر با یافته‌های کاسیر و همکاران همخوانی دارد. لذا استفاده از آزمایش غیر تهاجمی اندازه‌گیری اینترلوکین‌های ادراری را در تشخیص پیلونفریت کودکان مورد تأکید قرار می‌دهد. در مطالعه مشابهی از لهستان در ۲۰۰۴ سطح

پیلونفریت  $10/06 \pm 4/8$  میکروگرم بر میلیگرم (حداقل ۰/۰۱ و حداکثر ۴۴/۷۴ میکروگرم بر میلیگرم) و در کودکان سالم  $0/15 \pm 0/37$  میکروگرم بر میلیگرم (حداقل صفر و حداکثر ۲/۳۲ میکروگرم بر میلیگرم) بود ( $P < 0/008$ ).

میانگین اینترلوکین ۱ و ۶ به کراتینین در کودکان مذکر مبتلا به پیلونفریت به ترتیب ۰/۵۸ و ۰/۶۳ و در کودکان مونث ۰/۷۳ و ۰/۸۴ میکروگرم بر میلیگرم بود که تفاوت معنی‌داری آماری نداشت.

در کودکان مبتلا به پیلونفریت میانگین اینترلوکین ۱ به کراتینین در آسیب درجه یک ۰/۷۷، درجه دو ۰/۴۴، درجه سه ۰/۳۷ و درجه چهار ۱/۰۲ و میانگین اینترلوکین ۶ در آسیب درجه یک ۰/۹۲، درجه دو ۴/۲۰۱، درجه سه ۱۴/۵ و درجه چهار ۱/۰۲ بود.

## بحث

عفونت ادراری یکی از بیماری‌های شایع دوران کودکی است. خطر ابتلا به عفونت‌های دستگاه ادراری در ۷/۸ درصد دختران و ۱/۳ درصد پسران در مطالعات مختلف گزارش شده است (۲۰۱) و شیوع بیش از ۵ برابر را در دختران نسبت به پسران نشان می‌دهد. در مطالعه حاضر ۸۱ درصد بیماران مبتلا به پیلونفریت دختر و ۱۹ درصد پسر بودند که نسبت ۴/۳ برابر افزایش شیوع پیلونفریت را در دختران نسبت به پسران و همخوانی نسبت شیوع پیلونفریت را در کشور ما با دیگر کشورها نشان می‌دهد.

در مطالعه دکتر تولوس و همکاران از سوئد در ۱۹۹۴ که اینترلوکین‌های ۶ و ۸ را در ادرار کودکان مبتلا به پیلونفریت بررسی کرده بودند (۱۲) و ۱۳)، 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 و ۱۰ کودک سالم نیز به عنوان شاهد دوم در نظر گرفته شدند. اینترلوکین ۶ در این مطالعه در ۵۲ درصد کودکان مبتلا به پیلونفریت در مقابل ۱۵ درصد گروه‌های شاهد ( $p < 0/001$ ) و اینترلوکین ۸ در ۹۸ درصد کودکان مبتلا به پیلونفریت در مقابل ۴۲ درصد گروه‌های شاهد ( $p < 0/001$ ) مثبت گردید.

اینترلوکین‌های ۶ و ۸ در گروه پیلونفریت ارتباط بالایی با یکدیگر داشتند که این هماهنگی در گروه شاهد وجود نداشت. این مطالعه نتایج خوبی از رابطه اینترلوکین‌های ۶ و ۸ و پیلونفریت به دست داده

سطح اینترلوکین‌های ادراری با درگیری کلیه به روش کمی پیشنهاد می‌شود تا در صورت تأیید در مطالعه‌ای گسترده‌تر و انجام کارآزمایی بالینی به این سؤال پاسخ داد که آیا می‌توان در آینده با مهار میانجی التهابی به وسیله تجویز دارو از آسیب‌های دایمی کلیه جلوگیری کرد؟

### تشکر و قدردانی

مراتب قدردانی خود را از معاونت محترم پژوهشی وقت دانشگاه سرکار خانم دکتر جرجانی و شورای محترم پژوهشی دانشگاه که در تصویب طرح مساعدت کرده‌اند، اعلام می‌کنیم. همچنین از کارکنان محترم بخش تحقیقات عفونی کودکان و بخش نفرولوژی بیمارستان کودکان مفید به ویژه سرکار خانم قلی‌زاده که با همکاری صمیمانه خود امکان تحقیق را فراهم کردند، تشکر و سپاسگزاری می‌شود.

اینترلوکین‌های ۶ و ۸ ادراری در کودکان زیر ۲ سال با عفونت ادراری اندازه‌گیری شده است (۱۵). در مطالعه ۳۳ کودک با اولین عفونت ادراری در دو گروه تب‌دار (گروه یک تعداد ۱۰ نفر) و بدون تب (گروه دو تعداد ۲۳ نفر) مورد بررسی قرار گرفته‌اند. سطح اینتر لوکین ۶ و ۸ نسبت به کراتینین ادرار به طور قابل ملاحظه در گروه یک نسبت به گروه دو بیشتر بوده است ( $P < 0/01$ ). آنها ارتباط مستقیمی نیز بین سطح اینتر لوکین‌ها و پارامترهای دیگر شامل CRP، ESR و لکوسیت‌های خون پیدا کرده‌اند اما هیچ ارتباطی بین سطح ادراری این اینترلوکین‌ها و میزان تغییرات پارانشیم کلیه در اسکن DMSA یافت نشده است. این نتایج با نتایج مطالعه حاضر به جز در افزایش CRP، ESR و لکوسیت‌های خون محیطی و سطح اینترلوکین‌های ادراری در بقیه موارد مطابقت دارد.

بررسی ارتباط سطح اینتر لوکین‌ها و تشخیص پیلونفریت با تعداد نمونه بیشتر ضروری به نظر می‌رسد و در مورد میزان درگیری کلیه‌ها، مقایسه

### REFERENCES

- Avner ED, Harmon WE, Niaudet P. Urinary Tract Infections. In Pediatric Nephrology 5 th Ed. Williams & Wilkins Co, Philadelphia 2004; pp: 1089-90.
- Jack S, Elder. Urinary Tract Infections. In: Behrman RE, Kleigman. RM, Jenson HB. Nelson's textbook of pediatrics. 17 th ed. Philadelphia. WB Saunders Co. 2004; 1785-90.
- Sharifian M, Rees L, Trompeter R. High incidence of bacteriuria following renal transplantation in children, Nephrol Dial Transplant, 1998; 13: 432-5.
- 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 Oct; 108 (4): 947-52.
- شریفیان مصطفی، جارالهی علی، بقایی محمدرضا، محرابی یدالله. بررسی رابطه درجات مختلف رفلکس وزیکواورترال کودکان با غلظت بتادو میکرو گلوبولین ادراری. پژوهنده، ۱۳۸۲، سال ۸، شماره ۳: صفحات ۲۲۷-۲۳۲.
- Assadi FK. Urinary beta2-microglobulin as a marker for vesicoureteral reflux; *Pediatr Nephrol*, 1996; 10: 642- 4.
- Kher KK. *Clinical pediatric nephrology*. Mc Graw Hill, New York; 1992; pp: 277-322.
- 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*. 1994; 67(2):172-9
- Shulutko BI. The clinical significance of immunological indices in chronic pyelonephritis, *Ter Arkh* 1993; 65(6); 11- 3
- Kassem JA, Wasilewska AM, Zoch-Zwierz WM. Urinary concentration of proinflammatory cytokines in regard to infected urinary tract region. *Wiad Lek*, 2005; 58 (Suppl) 1:14-9.
- Ausch BA, O'Donnell R, Wiedermann BL. Urinary interleukin-6 and interleukin-8 in children with urinary tract infection, *Pediatr Nephrol*. 2000 Dec; 15 (3-4): 236 – 40.
- 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 Jun; 8(3): 280-4.

13. Tullus K, Fitori O, Linne T, Escobar-Billing R, Wikstad I, Karlsson A. 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. 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 Nov; 8 (6): 1060.
15. Krzemien G, Roszkowska-Blaim M. Urinary levels of interleukin-6 and interleukin-8 in children with urinary tract infections to age 2, *Med Sci Monit.* 2004; 10(11):CR593-597.