

## Original Article

### Changes in Serum Levels of Interleukin-8 in Upper and Lower Urinary Tract Infections in 3 months to 12 years' children in Semnan

Mojgan Mazaheri\* 

Department of Nephrology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

\*Corresponding author; E-mail: mojanmazaheri@gmail.com

Received: 3 December 2017 Accepted: 6 February 2018 First Published online: 20 May 2019  
Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2019 June-July; 41(2):89-96

#### Abstract

**Background:** Urinary tract infection (UTI) is one of the most common bacterial diseases in children. This infection can lead to serious complications, such as chronic kidney injury, chronic renal failure, and even hypertension. The aim of this study was to investigate changes in serum levels of interleukin-8 in upper and lower urinary tract infections, and to investigate its association with the type of urinary tract involvement.

**Methods:** This was a cross-sectional and prospective study. The study population consisted of all children aged 3 months to 12 years' old who referred to Amiralmomenin Hospital in Semnan city. By convenience sampling, 57 children were enrolled and received either oral or injectable treatment. Interleukin-8 serum levels were measured before and 3 days after treatment, by ELISA method and using available kits. DMSA scan was performed one week after admission to assess the severity of kidney parenchymal involvement in order to determine and distinguish between lower and upper urinary tract infections.

**Results:** Totally 57 subjects with mean age  $21.2 \pm 20.76$  months were enrolled. Children aged more than 20 months were more likely to have upper urinary tract infection than the other group ( $P=0.005$ ). In males, the prevalence of upper urinary tract infection was significantly lower ( $P = 0.049$ ). Children with upper urinary tract infection had a higher interleukin-8 concentration ( $P=0.001$ ) than the lower urinary tract infection.

**Conclusion:** IL-8 had higher serum concentrations in upper urinary tract infections compared to lower urinary tract infections. As a result, this test can be used as a suitable substitute for DMSA scan, to predict the type of urinary tract infection.

**Keyword:** Interleukin 8, Infections, Urinary tract, Renal failure.

**How to cite this article:** Mazaheri M. [Changes in Serum Levels of Interleukin-8 in Upper and Lower Urinary Tract Infections in 3 months to 12 years' children in Semnan]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2019 June-July; 41(2):89-96. Persian.

## مقاله پژوهشی

## تغییرات مقادیر سرمی اینترلوکین ۸ در عفونتهای دستگاه ادراری فوقانی و تحتانی کودکان ۳ ماه تا ۱۲ ساله در سال ۱۳۹۳ و ۱۳۹۴ در سمنان

مژگان مظاهری فوق تخصص نفروالوژی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران  
\* نویسنده مسول: ایمیل: mojanmazaheri@gmail.comدریافت: ۱۳۹۶/۹/۱۲ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۱/۱۷ انتشار برخط: ۱۳۹۸/۲/۳۰  
مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز، خرداد و تیر ۱۳۹۸؛ ۴۱(۲): ۸۹-۹۶

## چکیده

**زمینه:** عفونت دستگاه ادراری یکی از شایع‌ترین بیماری‌های باکتریال در کودکان محسوب می‌شود. این عفونت می‌تواند عوارض جدی، مانند آسیب دائم کلیوی، نارسایی مزمن کلیه و حتی پرفشاری خون به دنبال داشته باشد؛ هدف این مطالعه، بررسی تغییرات سطح سرمی اینترلوکین ۸ در عفونت‌های ادراری فوقانی و تحتانی و نیز، بررسی ارتباط آن با نوع درگیری سیستم ادراری بود.

**روش کار:** مطالعه‌ی حاضر یک مطالعه‌ی مقطعی آینده نگر است. جامعه‌ی آماری شامل تمامی کودکان ۳ ماه تا ۱۲ ساله‌ی مراجعه کننده به بیمارستان امیرالمومنین(ع) شهرستان سمنان بود که با روش نمونه‌گیری آسان در دسترس، تعداد ۵۷ کودک انتخاب شدند و بر حسب نیاز و براساس تشخیص پزشکی، به صورت خوراکی یا تزریقی با یک پروتکل واحد درمان شدند. سطح سرمی اینترلوکین ۸ قبل از درمان و ۳ روز بعد از شروع درمان، با روش الایزا و با استفاده از کیت‌های در دسترس، اندازه‌گیری شد. اسکن DMSA نیز، یک هفته پس از بستری برای بررسی شدت درگیری پارانشیم کلیه، جهت تعیین و افتراق عفونت‌های ادراری تحتانی و فوقانی انجام گرفت.

**یافته‌ها:** در این مطالعه، ۵۷ نفر با میانگین سنی  $21/2 \pm 20/76$  ماه، وارد مطالعه شدند. کودکان با سن بیش از ۲۰ ماه نسبت به گروه دیگر، بیش‌تر به عفونت سیستم ادراری فوقانی مبتلا شده بودند ( $P=0/005$ ). در افراد مذکر، شیوع عفونت ادراری فوقانی، به‌طور معنی‌داری کم‌تر بود ( $P=0/049$ ). کودکان مبتلا به عفونت دستگاه ادراری فوقانی نسبت به تحتانی، غلظت اینترلوکین ۸ ( $P=0/001$ ) بالاتری داشتند.

**نتیجه‌گیری:** در کل، نتایج این مطالعه نشان داد که اینترلوکین ۸ از غلظت سرمی بالاتری در عفونت‌های ادراری فوقانی نسبت به عفونت‌های ادراری تحتانی برخوردار بود، در نتیجه از این آزمایش می‌توان به‌عنوان جایگزین مناسبی برای اسکن DMSA، در پیش‌گویی نوع عفونت سیستم ادراری استفاده کرد.

**کلیدواژه‌ها:** اینترلوکین ۸، عفونتها، دستگاه ادراری، نارسایی کلیه

**نحوه استناد به این مقاله:** مظاهری م. تغییرات مقادیر سرمی اینترلوکین ۸ در عفونتهای دستگاه ادراری فوقانی و تحتانی کودکان ۳ ماه تا ۱۲ ساله در سال ۱۳۹۳ و ۱۳۹۴ در سمنان. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. ۱۳۹۸؛ ۴۱(۲): ۸۹-۹۶

حق تألیف برای مؤلف محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز تحت مجوز کربیتو کامنز (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

## مقدمه

عفونت دستگاه ادراری (Urinary Tract Infection=UTI)، یکی از شایع‌ترین بیماری‌های باکتریال در کودکان محسوب می‌شود. این بیماری در ۵ درصد شیرخواران (۳-۵ درصد دختران و یک درصد پسران) رخ می‌دهد (۲۱) و از علل اصلی آسیب پایدار اکتسابی کلیه (اسکار کلیه) محسوب می‌شود که خود، عوارضی جدی هم‌چون هیپرتانسیون یا نارسایی مزمن کلیه را در پی دارد (۱)؛ لذا، تشخیص صحیح و بموقع، درمان و پی‌گیری مناسب آن از اهمیت خاصی برخوردار است.

عفونت دستگاه ادراری شایع‌ترین عفونت باکتریایی است که مستقل از سن است. همچنین یکی از شایع‌ترین علل بستری شدن برای عفونت و شایع‌ترین نشانه برای نسخه‌های آنتی‌بیوتیک در مراقبتهای اولیه است. تشخیص و مدیریت عفونت‌های دستگاه ادراری تحتانی و فوقانی به علت شایع بودن و عود آنها و افزایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی در سراسر جهان موضوع پر اهمیتی است. UTI اغلب علائم بالینی نامشخص دارد یا اینکه کلاً بدون علامت است. تشخیص دقیق و درمان اولیه به دلیل خطر سپتی‌سمی و عواقب طولانی مدت بسیار مهم است (۳). در عفونت ادراری، درگیری پارانشیم کلیه در فاز حاد (پیلونفریت حاد) را تنها با اسکن DMSA (دی‌مراکاپتوسوسکسینیک اسید) می‌توان بطور قطع تعیین نمود که روشی بسیار حساس برای تشخیص پیلونفریت حاد و حساس‌ترین و دقیق‌ترین روش تشخیصی برای تشخیص آسیب کلیه (اسکن تاخیری ۴ تا ۶ ماه بعد از عفونت و یا دیرتر) است (۳ و ۴) اما متأسفانه، این روش‌ها در همه‌جا در دسترس نیستند و بسیارگران هستند و از طرفی، عوارضی همانند رادیاسیون را در بر دارند. در نتیجه، علی‌رغم حساسیت و ویژگی بالای این تست‌ها، تحقیقات برای پیدا کردن تست‌های ساده‌تر، ارزان‌تر و در دسترس‌تر ادامه دارد. یکی از این روش‌های کم‌تر تهاجمی، اندازه‌گیری سایتوکین‌های التهابی است (۵). پاسخ مخاطی در برابر تهاجم باکتری به سیستم ادراری، شامل تولید سایتوکین‌ها توسط لکوسیت‌ها، فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های اپی-تلیال است (۶-۸). در این بین، تولید اینترلوکین، قسمتی از پاسخ موضعی و سیستمیک به تهاجم باکتری‌های گرم منفی دخیل در UTI است که با واسطه‌ی لپوپولی‌ساکارید باکتری و خود میکروارگانیسم صورت می‌گیرد (۹ و ۱۰). از این رو، دور از انتظار نیست که این سایتوکین، موجب بروز تخریب بافت کلیه و حتی ایجاد اسکار دائمی در آن شود؛ به طوری که حتی با درمان کامل UTI با آنتی‌بیوتیک نیز اسکار کلیه بروز می‌کند (۱۱ و ۱۲) و چون پاسخ التهابی ناشی از وجود میکروارگانیسم، منجر به مهاجرت شدید سلول‌های التهابی از جمله لکوسیت‌ها و ماکروفاژها به کانون عفونت می‌شود. این سلول‌های التهابی در حین انجام فاگوسیتوز، از خود سایتوکین‌های مختلف به‌ویژه اینترلوکین (IL۸)، رادیکال‌های

آزاد اکسیژن و آنزیم‌های لیزوزومال آزاد می‌سازند که می‌تواند آثار به‌مراتب مخرب‌تری نسبت به خود میکروارگانیسم بر سلول‌های میزبان داشته باشند و سبب تخریب بافتی و در نتیجه، ایجاد اسکار کلیه شوند (۱۳-۱۵). گذشته از این، سایتوکین‌های مختلف به‌ویژه IL۸، منجر به آسبه و نکروز در ساختمان کلیه می‌شوند و با از بین رفتن آسبه‌های نکروتیک و جایگزینی ارتشاح نوتروفیلی به جای ارتشاح سلول‌های مونونوکلئوئر، پرولیفراسیون عروقی و فیروز جای‌گزین می‌شود و در مدت نسبتاً کوتاهی، منجر به گسترش بافت اسکار در کلیه می‌گردد (۱۶ و ۱۷).

مطالعه‌ای در تایوان نشان داد که سطح سرمی و ادراری اینترلوکین ۸ در کودکان مبتلا به پیلونفریت، نسبت به کودکان مبتلا به عفونت سیستم ادراری تحتانی به‌طور قابل توجهی بالاتر بود. در این مطالعه سطح بالای اینترلوکین ۸ و سن کم‌تر از ۲۰ ماه و گریدهای بالای ریفلاکس، از عوامل خطر برای اسکار کلیه بودند. همچنین، در کودکان با سن کم‌تر از ۲ سال که در فاز حاد پیلونفریت یا درجات بالای ریفلاکس کلیوی بودند و سطح بالای اینترلوکین ۸ را داشتند، احتمال ایجاد اسکار کلیه در آینده بیش‌تر بود. میانگین سن کودکان با اسکار کلیه، کم‌تر از میانگین سنی کودکان بدون اسکار بود (۱۸). مطالعه‌ای دیگر در یونان روی ۵۰ کودک که در ۴ گروه تقسیم شدند (با اسکار و ریفلاکس - با اسکار بدون ریفلاکس - بدون اسکار با ریفلاکس - بدون اسکار و ریفلاکس) نشان داد که سطح ادراری اینترلوکین ۸ در تمامی نمونه‌ها، کم‌تر از پایین‌ترین حد نرمال بود. ارتباط معنی‌داری بین شدت اسکار کلیه و زمانی که از آخرین عفونت ادراری گذشته بود، وجود داشت (۱۹). مطالعه‌ای دیگر در ایران بر روی ۸۴ کودک در ۳ گروه با سابقه‌ی اسکار (پیلونفریت) و ریفلاکس - با سابقه‌ی اسکار (پیلونفریت) و بدون ریفلاکس - بدون سابقه‌ی اسکار (پیلونفریت) و ریفلاکس انجام شد. سطح اینترلوکین ۸ در کودکانی که در گروه یک بررسی قرار داشتند، بالاتر از سایر گروه‌ها بود. بنابراین، اندازه‌گیری این سایتوکین می‌تواند به تعیین درجه‌ی بالای ریفلاکس، کمک‌کند (۲۰). با توجه به مطالب ذکر شده و همچنین با توجه به فقدان مطالعات کافی در رابطه با ترشح سایتوکین سرمی در زمان عفونت، هدف از این مطالعه، تعیین ارزش سطح اینترلوکین ۸ در کودکان مبتلا به عفونت ادراری، جهت تشخیص و افتراق عفونت‌های ادراری تحتانی از فوقانی بود.

## روش کار

این مطالعه، یک مطالعه‌ی مقطعی بود که روی کودکان مراجعه -کننده به بیمارستان امیرالمومنین (ع) سمنان انجام شد. جامعه‌ی آماری این مطالعه، تمامی کودکان مراجعه‌کننده به بیمارستان امیرالمومنین (ع) سمنان بودند؛ زمان انجام مطالعه، از آبان‌ماه ۱۳۹۳

t، مجذور کای در شرایط نرمالیتی t استفاده شد. برای آنالیز نرمالیتی داده ها از آزمون Kolmogorov-Smirnov استفاده شد. از شاخصهای مرکزی مثل میانگین و شاخصهای پراکندگی مثل انحراف معیار برای اهداف توصیفی استفاده شد.

### یافته ها

در این مطالعه، ۵۷ نفر کودک مراجعه کننده به بیمارستان امیرالمومنین (ع) سمنان، که مبتلا به عفونت دستگاه ادراری بودند، وارد مطالعه شدند. میانگین و انحراف معیار سن افراد، به ترتیب ۲۱/۲ و ۲۰/۷۶ ماه بود. کمترین سن ۴ ماه و بیشترین سن ۱۲۰ ماه بود. بیشتر افراد شرکت کننده در این مطالعه، سن ۲۰ ماه یا کم تر داشتند (۶۳/۲٪). از ۵۷ نفر کودک مورد بررسی، ۳۱ نفر (۵۴/۴٪) مونث و ۲۶ نفر (۴۵/۶٪) مذکر بودند. از ۵۷ نفر کودک مورد بررسی، بر مبنای اسکن DMSA و معاینات کلینیکی و بررسی های پاراکلینیکی، ۳۳ نفر (۵۷/۹٪) مبتلا به عفونت ادراری تحتانی (سیستیت: اسکن طبیعی) و ۲۴ نفر (۴۲/۱٪) مبتلا به عفونت ادراری فوقانی (پیلونفریت: اسکن غیرطبیعی) بودند. میانگین و انحراف معیار سن کودکان مبتلا به عفونت سیستم ادراری فوقانی، به ترتیب ۲۶/۷ و ۴/۱۹ ماه بود. همچنین، میانگین و انحراف معیار سن کودکان مبتلا به عفونت سیستم ادراری تحتانی، به ترتیب ۱۳/۹ و ۱/۴۶ ماه بود. بین گروه های سنی کودکان با نوع عفونت ادراری، رابطه ای معنی داری مشاهده شد ( $P=0/005$ )؛ به این معنی که کودکان با سن بیش تر از ۲۰ ماه نسبت به کودکان با سن ۲۰ ماه و کم تر، بیش تر به عفونت سیستم ادراری فوقانی مبتلا شده بودند. بین جنسیت کودکان با نوع عفونت ادراری، رابطه ای معنی داری مشاهده شد: در افراد مذکر، شیوع عفونت ادراری فوقانی نسبت به عفونت ادراری تحتانی، به طور معنی داری کم تر بود (۳۰/۷٪ در مقابل ۶۹/۲٪ و  $P=0/049$ )؛ اما این رابطه در افراد مونث، تفاوت معنی داری نداشت ( $P=0/875$ ).

با استفاده از منحنی ROC سطح زیر منحنی در مورد ایترولوکین ۸ در تشخیص عفونت ادراری ۰/۶۷۳ بود. همچنین سطح زیر منحنی ROC در مورد ایترولوکین ۸ در پیشگویی نتیجه ای اسکن DMSA ۰/۶۳۰ بود.

نتایج آزمون آماری t زوجی و برقراری نرمالیتی به کمک آزمون ناپارامتریک کلموگروف اسمیرنوف نشان داد که بین غلظت ایترولوکین ۸ در زمان های صفر (شروع درمان) و ۳ روز بعد از درمان با آنتی بیوتیک، رابطه ای معنی داری وجود داشته است (جدول ۱)؛ براساس جدول ۱، درمان با آنتی بیوتیک، با رابطه ای معنی داری باعث کاهش غلظت ایترولوکین ۸ شده است؛ به طوری که غلظت ایترولوکین ۸، بعد از مداخله نسبت به قبل از مداخله  $116/53 \pm 1/15$  در مقابل  $275/07 \pm 2/07$  و  $P < 0/001$ ) با رابطه ای معنی داری کاهش یافت.

تا آبان ماه ۱۳۹۴ بود. نمونه گیری هر دو گروه با استفاده از روش آسان (در دسترس) و از میان مراجعین سرپایی صورت گرفت. با توجه به تحقیقات قبلی (۹۰۵) حداقل حجم نمونه برای هر گروه، حداقل ۲۶ نفر و در دو گروه تحتانی و فوقانی حداقل ۵۲ نفر، برآورد گردید. این پژوهش، پس از کسب اجازه از کمیته اخلاق و معاونت پژوهشی دانشگاه آغاز شد. رضایت آگاهانه از والدین برای شرکت در مطالعه اخذ شد. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: کودکانی که ۳ ماه تا ۱۲ سال سن داشتند و برای اولین بار مبتلا به عفونت ادراری شده بودند، و رضایت والدین برای شرکت در مطالعه. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: وجود سابقه بیماری های مزمن کلیوی، مثل سنگ کلیه، نارسایی کلیه، بیماری کیستیک کلیه، سابقه ای درمان با کورتیکواستروئید و عفونت ادراری راجعه. از بیماران مشکوک، براساس معاینات بالینی توسط پزشک متخصص کودکان نمونه ای ادراری جهت کشت و آنالیز گرفته شد. بر اساس کشت مثبت ادراری (معادل رشد ۱۰۰۰۰۰ برای یک ارگانیزم)، همراه با پیوری و سایر علائم (بوی بد ادرار، بی قراری و تب)، تشخیص عفونت ادراری گذاشته شد. تمامی بیماران در هفته اول، تحت سونوگرافی سیستم ادراری جهت بررسی هر گونه آنومالی قرار گرفتند. بیماران، برحسب نیاز و براساس تشخیص پزشک، با یک پروتکل واحد درمان شدند و در یکی از گروه ها قرار گرفتند. اسکن DMSA، یک هفته پس از بستری برای بررسی ضایعات پارانشیم کلیه انجام شد (۲۱-۲۴). اسکن، با یک پروتکل واحد که شامل تعیین دوز با استفاده از سطح بدن کودک بود، انجام گرفت و ۴ ساعت بعد از تزریق، اسکن در نماهای خلفی- قدامی و مایل گرفته شد. اسکن نرمال با جذب طبیعی رادیواکتیو در کلیه تعریف شد. اسکن غیرطبیعی، با اختلال جذب (چند کانون یا یک کانون)، با یا بدون تغییر اندازه ای کلیه تعریف شد. تغییرات در پارانشیم کلیه با تعداد کانون های هیپوآکو تعریف شد. افتراق نهایی نوع عفونت ادراری، براساس تغییرات پارانشیم کلیه در اسکن DMSA بود. نمونه سرمی ایترولوکین ۸ در همه ای کودکان، قبل و ۳ روز بعد از شروع درمان با آنتی بیوتیک جمع آوری شد. این نمونه ها، پس از جمع آوری، منجمد و سانتریفیوژ شده و در دمای  $-70^{\circ}\text{C}$  درجه ی سانتی گراد، تا زمان آزمایش نگه داری شدند. این نمونه های جمع آوری شده، طی چند مرحله به مرکز تحقیقات ایمونولوژی بیمارستان مسیح دانشوری وابسته به دانشگاه شهید بهشتی ارسال گردید و به روش الایزا با استفاده از کیت های در دسترس (کیت های الایزا ساخت شرکت پارس آزمون)، اندازه گیری شدند. به منظور تجزیه و تحلیل داده ها از نرم افزار SPSS نسخه ۱۶، با سطح معنی داری ۰/۰۵ و آمار توصیفی (شاخص های مرکزی و پراکندگی جهت متغیرهای کمی و نیز با استفاده از جداول توزیع فراوانی جهت متغیرهای کیفی) و برای تعیین ارتباط میان متغیرهای مورد مطالعه، از آزمون های آماری

جدول ۱: توزیع (میانگین  $\pm$  انحراف معیار) سطح سرمی اینترلوکین ۸ قبل و بعد از مداخله

P*	t	بیشینه	کمینه	انحراف معیار	میانگین	روز اول	روز سوم
<۰/۰۰۱	۷/۶۱۷	۲۰۰/۲۴	۱۱۶/۸۵	۲/۰۷	۲۷۵/۰۷		
				۱/۱۵	۱۱۶/۵۳		

جدول ۲: توزیع (میانگین  $\pm$  انحراف معیار) سطح سرمی IL 8، در کودکان مبتلا به عفونت دستگاه ادراری

مقدار P	انحراف معیار	میانگین	مذکر	جنسیت
۰/۱۱۸	۲۰۳/۹	۳۱۳/۷	مذکر	جنسیت
	۲۴۲/۶	۲۰۷/۹	مونث	
۰/۵۶۰	۲۲۹/۶	۲۷۰/۷	≤ ۲۰ ماه	سن
	۱۶۷/۷	۲۸۲/۴	> ۲۰ ماه	
۰/۰۰۱	۲۴۶/۰	۳۹۶/۱	فوقانی	نوع عفونت ادراری
	۱۱۳/۱	۱۸۷/۱	تحتانی	

نوع عفونت ادراری بود، به نحوی که با استفاده از منحنی ROC سطح زیر منحنی در مورد اینترلوکین ۸ در تشخیص عفونت ادراری ۰/۶۷۳ بود. همچنین سطح زیر منحنی ROC در مورد اینترلوکین ۸ در پیشگویی نتیجه‌ی اسکن DMSA ۰/۶۳۰ بود. از آنجایی که هرچه سطح زیر منحنی به عدد ۱ نزدیکتر باشد به معنی پیشگویی قویتر است، چنین نتیجه‌ی گیری شد که اینترلوکین ۸ متغیری نسبتاً قوی برای پیشگویی عفونت سیستم ادراری و هم پیشگویی نتیجه-ی اسکن و آسیب کلیوی است. بین غلظت اینترلوکین ۸ با جنسیت و با گروه سنی افراد رابطه‌ی معنی داری وجود نداشت (به ترتیب  $P=0/118$ ،  $P=0/560$ ). در مطالعه‌ی دیگر که در سال ۲۰۰۹ در تایوان انجام شد، نتایج نشان داد که سطح سرمی و ادراری اینترلوکین ۸ در کودکان مبتلا به پیلونفریت، نسبت به کودکان مبتلا به عفونت سیستم تحتانی به‌طور قابل توجهی بالاتر بوده است (۱۸) که این یافته، مشابه یافته‌های مطالعه‌ی ما بود. در مطالعه‌ی دیگر در سال ۲۰۱۲ در ایران، ۸۴ کودک، در ۳ گروه با سابقه‌ی اسکار (پیلونفریت) و بدون ریفلاکس، با سابقه‌ی اسکار (پیلونفریت) و بدون ریفلاکس، بدون سابقه‌ی اسکار (پیلونفریت) و ریفلاکس - وارد مطالعه شدند؛ نتایج این مطالعه نشان داد که سطح اینترلوکین ۸ در کودکانی که در گروه یک بررسی قرار داشتند، بالاتر از سایر گروه‌ها بود. بنابراین، نویسندگان این مطالعه چنین نتیجه گرفتند که اندازه‌گیری این سایتوکین می‌تواند به تعیین نوع درگیری عفونت ادراری و پیشگویی شدت ریفلاکس، کمک کند (۲۰)؛ در مطالعاتی نیز که در نمونه‌های حیوانی انجام گرفته، اسکار کلیه بیش‌تر نتیجه‌ی التهاب حاد ناشی از سایتوکین‌های مذکور بوده تا وجود خود میکروارگانیزم (۲۶ و ۲۷). گذشته از این-ها سایتوکین‌های مختلف به‌ویژه IL 8، منجر به آبه و نکروز در ساختمان کلیه می‌شوند که با از بین رفتن آبه‌های نکروتیک و ارتشاح نوتروفیلی با سلول‌های مونونوکلئوئر، پرولیفراسیون عروقی و فیروز، جایگزین می‌شود و در مدت نسبتاً کوتاهی، منجر به گسترش بافت اسکار در کلیه می‌گردد (۱۷ و ۱۶). این یافته‌ها بیان

توزیع (میانگین  $\pm$  انحراف معیار) سطح سرمی IL 8، به تفکیک جنسیت افراد شرکت‌کننده در این مطالعه، در جدول ۲ آورده شده است. نتایج آزمون آماری مجذور کای نشان داد بین جنسیت افراد با غلظت IL 8، رابطه‌ی معنی داری وجود نداشته است ( $P=0/118$ ). توزیع (میانگین  $\pm$  انحراف معیار) سطح سرمی IL 8، به تفکیک گروه‌های سنی افراد شرکت‌کننده در این مطالعه، در جدول ۲ آورده شده است. نتایج آزمون آماری مجذور کای نشان داد بین گروه‌های سنی افراد با غلظت IL 8، رابطه‌ی معنی داری وجود نداشت ( $P=0/560$ ). توزیع (میانگین  $\pm$  انحراف معیار) سطح سرمی IL 8، در بدو مطالعه، به تفکیک نوع عفونت ادراری افراد شرکت‌کننده در این مطالعه، در جدول ۲ آورده شده است. نتایج آزمون آماری مجذور کای نشان داد بین نوع عفونت ادراری افراد در بدو مطالعه، با غلظت IL 8، رابطه‌ی معنی داری وجود داشت است ( $P<0/001$ )؛ به این معنی که در کودکان مبتلا به عفونت سیستم ادراری فوقانی، غلظت IL 8، به‌طور معنی داری بیش‌تر از کودکان مبتلا به عفونت ادراری تحتانی بود (۲۵۹/۷) در عفونت سیستم ادراری فوقانی در مقابل ۱۱۰/۰ در عفونت سیستم ادراری تحتانی و ( $P=0/001$ ).

### بحث

عفونت ادراری، یکی از شایع‌ترین و مهم‌ترین بیماری‌ها در طب اطفال به‌شمار می‌رود که می‌تواند به عوارض جدی از جمله آسیب دائم کلیوی، نارسایی مزمن کلیه و حتی پرفشاری خون منجر گردد. هدف این مطالعه، بررسی تغییرات سطح سرمی اینترلوکین ۸ در عفونت‌های ادراری فوقانی و تحتانی و نیز، بررسی ارتباط آن با نوع عفونت بود (۲۴ و ۲۵). در یک مطالعه سطوح سرمی اینترلوکین ۸، در کودکان مبتلا به پیلونفریت، بالاتر از سطح سرمی آن در موارد درگیری سیستم تحتانی بود؛ بر اساس این تحقیق، سطح این سایتوکین ابزار تشخیصی مفیدی برای شناختن اولیه‌ی پیلونفریت در کودکان تب‌دار بود (۲۴)؛ در مطالعه‌ی ما نیز سطح اینترلوکین ۸، دارای حساسیت و ویژگی بالایی در تشخیص

بر IL۸ موارد دیگری مانند ریفلاکس وزیکویورتال، قدرت ایمنی بدن، استعداد ژنتیکی، تعداد و ویروانس میکروارگانسیم می‌توانند بر شدت اسکار کلیه موثر باشد (۳۰) که به علت هزینه‌های بالای انجام تست‌هایی مانند بیوپسی، امکان کنترل این عوامل مخدوش - گر به طور کامل وجود نداشت؛ هرچند، محققان، نهایت سعی خود را جهت یکسان‌سازی نمونه‌ها و جلوگیری از اختلال ناشی از عوامل مخدوش‌گر زمینه‌ای، به کار بستند.

### نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که ایترولوکین ۸ از غلظت سرمی بالاتری در عفونت‌های ادراری فوقانی نسبت به عفونت‌های ادراری تحتانی برخوردار بود، در نتیجه از این آزمایش می‌توان به - عنوان جایگزین مناسبی برای اسکن DMSA، در پیش‌گویی نوع عفونت سیستم ادراری استفاده کرد. مطالعات با حجم نمونهی بیشتر و گسترده تر جهت تایید موارد فوق توصیه می‌گردد.

### قدردانی

از بیماران مشارکت کننده و کادر بیمارستان امیرالمومنین سمنان قدردانی می‌شود.

### ملاحظات اخلاقی

این پژوهش، پس از کسب اجازه از کمیته‌ی اخلاق و معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سمنان انجام شد.

### منابع مالی

منابع مالی ندارد.

### منافع متقابل

مؤلف اظهار می‌دارد که منافع متقابلی از تالیف یا انتشار این مقاله ندارد.

### مشارکت مؤلفان

م. م. طراحی، اجرا و تحلیل نتایج مطالعه را بر عهده داشت. همچنین مقاله را تالیف نموده و نسخه نهایی آن را خوانده و تایید کرده است.

می‌کند که تعدیل پاسخ‌های التهابی و مخصوصاً سطوح ایترولوکین - هایی مانند IL۸ در بیماران مبتلا به عفونت‌های ادراری و مخصوصاً عفونت‌های ادراری فوقانی، می‌تواند سبب کاهش بروز اسکار و عوارض همراه آن گردد. (۲۸). هم‌چنین، لوکوترین ۸ فاکتور کموتاکتیکی است که در جریان التهاب و عفونت‌ها، از نوتروفیل‌های وابسته به مونوسیت‌ها آزاد می‌شود و به تمایز سلول - های مزانزیال می‌پردازد و در نتیجه، شدت آسیب بیش‌تری را بر روی کلیه برجای می‌گذارد (۲۹). بنابراین، چنین پیش‌بینی می‌شود که مشابه یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، IL۸ از غلظت بالاتری در عفونت‌های ادراری فوقانی نسبت به عفونت‌های ادراری تحتانی برخوردار باشد؛ به نحوی که با توجه به حساسیت و ویژگی نسبتاً بالای این ایترولوکین برای پیش‌گویی نوع عفونت سیستم ادراری (فوقانی و تحتانی)، شاید بتوان آن را به عنوان جایگزین مناسبی برای اسکن DMSA در پیش‌گویی نوع عفونت سیستم ادراری (فوقانی و تحتانی)، به کار برد. در مطالعه‌ی حاضر، در افراد مذکر شیوع عفونت ادراری فوقانی نسبت به عفونت ادراری تحتانی به‌طور معنی‌داری کم‌تر بود (۳۰/۷٪ در مقابل ۶۹/۲٪ و  $P=0/049$ )؛ از طرفی، در افراد مونث نسبت به افراد مذکر، سطح سرمی ایترولوکین ۸ ( $313/7 \pm 203/9$  در مقابل  $207/9 \pm 242/6$ ) کم‌تر بود. توجه موارد بالا می‌تواند این باشد که در این مطالعه، شیوع عفونت ادراری تحتانی (سیستیت) در افراد مذکر بیش‌تر بوده است و از آنجایی که طبق مطالب ذکر شده، سطح سرمی ایترولوکین ۸ در عفونت‌های ادراری تحتانی کم‌تر از عفونت‌های ادراری فوقانی بوده است، دور از انتظار نبوده که افراد مذکر (که شیوع عفونت‌های ادراری تحتانی در آن‌ها بیش‌تر بوده است)، سطوح ایترولوکین کم - تری داشته باشند. نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که در گروه سنی بیش‌تر از ۲۰ ماه نسبت به گروه دیگر، سطح سرمی ایترولوکین ۸ ( $282/4 \pm 167/7$  در مقابل  $270/7 \pm 229/6$ ) بیش‌تر بوده است. Tullus و همکاران، ارتباطی بین سن و سطح سرمی ایترولوکین ۸ پیدا نکردند (۲۷) که این یافته، بر خلاف نتایج مطالعه‌ی ما بوده و می‌تواند به علت حجم نمونه‌ی محدودتر و تنوع کم‌تر در جامعه‌ی آماری مطالعه‌ی Tullus و همکاران نسبت به مطالعه‌ی ما بوده باشد. از طرفی، در مطالعه‌ی ما شیوع عفونت ادراری فوقانی در افراد با سن بیش‌تر از ۲۰ ماه بیش‌تر از گروه دیگر بوده است (۵۸/۳٪ در مقابل ۴۱/۷٪). یکی از علل توجیه بالاتر بودن سطح سرمی ایترولوکین ۸ در کودکان با سن بالاتر نسبت به کودکان با سن کم‌تر، می‌تواند شیوع بالاتر عفونت‌های ادراری فوقانی در کودکان با سن بالاتر بوده باشد؛ به این معنی که به دلیل بالاتر بودن شیوع عفونت ادراری فوقانی در کودکان با سن بیش‌تر از ۲۰ ماه، طبق مطالب قبلی دور از انتظار نبوده است که سطوح سرمی ایترولوکین ۸ نیز در کودکان با سن بیش‌تر از ۲۰ ماه، بالاتر بوده باشد. از طرفی، نتایج مطالعات مختلف نشان داده‌است که علاوه

## References

- Elder J S. Urinary tract infections. In: Behrman R E, Kliegman R M, Jenson H B, Stanton B F, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia, Saunders, 2008; PP: 2223-2228. doi: 10.1016/b978-1-4377-0755-7.00 532-7
- Wald E R. Genitourinary tract infections. In: Feigin R D, Cherry J, Demmler G J, Kaplan S, editors. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Philadelphia, Saunders, 2004; PP: 536-555. doi: 10.1016/s0163-4453(04)0013 0-6
- Davis C, Rantell A. Lower urinary tract infections in women. *Br J Nurs* 2017; **26**(9): S12-S19. doi: 10.12968/bjon.2017.26.9.S12.
- Masajtis-Zagajewska A, Nowicki M. New markers of urinary tract infection. *Clin Chim Acta* 2017; **471**: 286-291. doi: 10.1016/j.cca.2017. 06.003.
- Krzemien G, Roszkowska-Blaim M, Kostro I, Szmigielska A, Karpinska M, Sieniawska M, et al. Urinary levels of interleukin-6 and interleukin-8 in children with urinary tract infections to age 2. Medical science monitor. *International medical journal of experimental and clinical research* 2004; **10**(11): CR593-597. doi: 10.1097/01.ju.00 00180186.30175.27
- Benador D, Benador N, Slosman D O, Nusslé D, Mermillod B, Girardin E. Cortical scintigraphy in the evaluation of renal parenchymal changes in children with pyelonephritis. *J Pediatrics* 1994; **124**: 17-20. doi: 10.1016/s0022-3476(94)70248-9
- Rao W H, Evans G S, Finn A. The significance of interleukin 8 in urine. *Arch Dis Child* 2001; **85**: 256-262. doi: 10.1136/adc.85.3.256
- Agace W, Connell H, Svanborg C, Harry L, Mobley T, Warren J W. Host Resistance to Urinary Tract Infection: Molecular Pathogenesis and Clinical Management. Washington DC. *American Society for Microbiology* 1996; **12**: 221-243. doi: 10.1159/000061409
- Agace W W, Hedges S R, Ceska M, Svanborg C. Interleukin- 8 and the neutrophil response to mucosal gram-negative infection. *J Clin Invest* 1993; **92**: 780-785. doi: 10.1172/jci116650
- Agace W, Hedges S, Andersson U, Andersson J, Ceska M, Svanborg C. Selective cytokine production by epithelial cells following exposure to Escherichia coli. *Infect Immun* 1993; **61**: 602-609. doi: 10.1007/978-1-4615-2952-1\_31
- Pohl H D, Rushton H G, Park J S, Chandra R, Majd M. Adjunctive oral corticosteroids reduce renal scarring: the piglet model of reflux and acute experimental pyelonephritis. *J Urol* 1999; **162**: 815-820. doi: 10.1097/00005392-199909 010-00067
- Imamoglu M, Cay A, Cobanoglu U, Bahat E, Karahan C, Tosun I, et al. Effects of melatonin on suppression of renal scarring in experimental model of pyelonephritis. *Urology* 2006; **67**(6): 1315-1319.
- Sener G, Tugtepe H, Velioglu-Ogunc A, Cetinel S, Gedik N, Yegen B. Melatonin prevents neutrophil-mediated oxidative injury in Escherichia coli-induced pyelonephritis in rats. *J Pineal Res* 2006; **41**: 220-227. doi: 10.1111/j.16 00-079x.2006.00 357.x
- Biyikli N K, Tugtepe H, Sener G, Velioglu-Ogunc A, Cetinel S, Midillioglu S, et al. Oxytocin alleviates oxidative renal injury in pyelonephritic rats via a neutrophil-dependent mechanism. *Peptides* 2006; **27**(9): 2249-2257. doi: 10.1016/j. peptides.2006.03. 029
- Tugtepe H, Sener G, Cetinel S, Velioglu-Ogunc A, Yegen B C. Oxidative renal damage in pyelonephritic rats is ameliorated by montelukast, a selective leukotriene CysLT1 receptor antagonist. *Eur J Pharmacol* 2007; **557**: 69-75. doi: 10.1016/j. ejphar.2006.11.009
- Masajtis-Zagajewska A, Nowicki M. New markers of urinary tract infection. *Clin Chim Acta* 2017; **471**: 286-291. doi: 10.1016/j.cca.2017.06. 003.
- Meylan P R, Glauser M P. Failure of dexamethasone to prevent polymorph nuclear leukocyte infiltration during experimental acute exudative pyelonephritis and to reduce subsequent chronic scarring. *J Infect Dis* 1988; **157**: 480-485. doi: 10.1093/infdis/157.3.480
- Taha A S, Grant V, Kelly R W. Urinalysis for interleukin-8 in the non-invasive diagnosis of acute and chronic inflammatory diseases. *Postgraduate medical journal* 2003; **79**(929): 159-163. doi: 10.1136/pmj. 79.929.159
- Tramma D, Hatzistylianou M, Gerasimou G, Lafazanis V. Interleukin-6 and interleukin-8 levels in the urine of children with renal scarring. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2012; **27**(9): 1525-1530. doi: 10.1007/s00467-012-2156-2
- Merrikhi A R, Keivanfar M, Gheissari A, Mousavinasab F. Urine interleukin-8 as a diagnostic test for vesicoureteral reflux in children. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association* 2012; **62** (3Suppl 2): S52-54. doi: 10.1007/978-3-540-35280-8\_ 2647
- Marild S, Jodal U. Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)* 1998; **87**(5): 549-552. doi: 10.1080/080352598501 58272
- Jacobson SH, Eklof O, Eriksson C G, Lins LE, Tidgren B, Winberg J. Development of hypertension and uremia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *BMJ (Clinical research ed)* 1989; **299**(6701): 703-706. doi: 10.1136/bmj.299.6701.703

23. Krzemien G, Roszkowska-Blaim M, Kostro I, Szmigielska A, Karpinska M, Sieniawska M, et al. Urinary levels of interleukin-6 and interleukin-8 in children with urinary tract infections to age 2. *Medical science monitor. International medical journal of experimental and clinical research* 2004; **10**(11): CR593-597. doi: 10.1097/01.ju.0000180186.30175.27
24. Mohkam M, Karimi A, Karimi H, Sharifian M, Armin S, Dalirani R, et al. Urinary interleukin-8 in acute pyelonephritis of children: a before-after study. *Iranian journal of kidney diseases* 2008; **2**(4): 193-196. doi: 10.1007/s00467-008-0864-4
25. Sheu J N, Chen M C, Lue KH, Cheng S L, Lee I C, Chen S M, et al. Serum and urine levels of interleukin-6 and interleukin-8 in children with acute pyelonephritis. *Cytokine* 2006; **36**(5-6): 276-282. doi: 10.1016/j.cyto.2007.02.006
26. Chung VY1, Tai CK1, Fan CW1, Tang CN1. Severe acute pyelonephritis: a review of clinical outcome and risk factors for mortality. *Hong Kong Med J* 2014; **20**(4): 285-289. doi: 10.12809/hkmj134061
27. Shimamura T. Mechanisms of renal tissue destruction in an experimental acute pyelonephritis. *Exp Mol Pathol* 1981; **34**: 34-42. doi: 10.1016/0014-4800(81)90033-2
28. Rugo H, O Hanley P, Bishop A, Pearce M, Abrams J, Howard M. Local cytokine production in a murine model of Escherichia coli pyelonephritis. *J Clin Invest* 1992; **89**: 1032-1039. doi: 10.1172/jci115644
29. Roilides E, Papachristou F, Gioulekas E, Tsaparidou S, Karatzas N, Sotiriou J, et al. Increased urine interleukin-6 concentrations correlate with pyelonephritic changes on 99mTcdimecaptosuccinic acid scans in neonates with urinary tract infections. *J Infect Dis* 1999; **180**: 904-907. doi: 10.1086/314960
30. Schmouder R, Strieter R, Wiggins R, Chensue S, Kunkel S. In vitro and in vivo interleukin-8 production in human renal cortical epithelial. *Kidney Int* 1992; **41**: 191-198. doi: 10.1038/ki.1992.26