پژوهش درپزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دوره ۳۴، شماره ۳، پاییز ۱۳۸۹، صفحات ۱۶۸ تا ۱۷۱

مقاله اصلی
(Original Article)

بررسی قدرت پروکلسی‌تونین سرم در تشخیص پیلونفریت حاد کودکان

دکتر علی اصغر حلیمی اصل[۱]، دکترمجید جعفری*[۱]، دکتر مصطفی شریفیان[۲]، دکتر محمد تقی طباطبایی[۳]،دکتر اذان الله اذرگشب[۴]

[۱] گروه اطفال، مرکز پزشکی شهدای تجریش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
[۲] گروه اطفال، بیمارستان کودکان مفید، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
[۳] گروه اطفال، بیمارستان امام حسین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
[۴] بخش پزشکی اجتماعی و بهداشت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: *فقدان علایم اختصاصی بالینی کودکان در تشخیص زودرس پیلونفریت حاد، به عنوان چالشی در طب کودکان به خصوص در شیر خواران مطرح است. با وجود بعضی گزارشات مبنی بر احتمال تشخیص بیماری با تست پروکلسی‌تونین و به منظور بررسی قدرت آن در تشخیص پیلونفریت حاد در مقایسه با اسکن تکنسیوم ۹۹ (DMSA) این تحقیق انجام گرفت.*

روش بررسی: *تحقیق با طراحی تشخیصی روی ۵۶ کودک با علایم عفونت ادراری و تب انجام گرفت. پروکلسی‌تونین سرم به روش semi-quantitative Immunochromatographic rapid test اندازه‌گیری شده و مقادیر بیش از ۰/۵ نانوگرم در میلی‌لیتر غیرطبیعی تلقی شد. نتایج به دست آمده با DMSA مقایسه و ارزش پیش‌بینی مثبت (PPV) و ارزش پیش‌بینی منفی (NPV) تعیین گردید.*

یافته‌ها: *تست پروکلسی‌تونین در ۴۳ بیمار و DMSA در ۴۹ بیمار مثبت بود. میزان PPV برابر با ۹۵/۳ درصد و NPV برابر با ۳۸/۵ درصد برآورد شد.*

نتیجه‌گیری: *پروکلسی‌تونین سرم می‌تواند مارکری حساس برای تشخیص زودرس پیلونفریت حاد باشد، هرچند موارد منفی آن نمی‌تواند رد کننده تشخیص باشد.*

واژگان کلیدی: *پیلونفریت حاد، پروکلسی تونین، DMSA.*

مقدمه

یکی ازنگرانی‌ها و دغدغه‌های جامعه، به ویژه متخصصان اطفال، تشخیص کودکان مشکوک به پیلونفریت حاد است. این بیماری تا ۵ درصد از کودکان را مبتلا می‌سازد (۱). در دختران معمولا اولین نوبت عفونت ادراری قبل از ۵ سالگی رخ می‌دهد. درپسران اکثرا عفونت ادراری در سال اول زندگی دیده می‌شود (۲).

از عوارض پیلونفریت حاد می‌توان به سپسیس، تشنج، نارسایی کلیه، اسکارهای کلیوی و عواقب ناشی از آن اشاره کرد (۳). ایجاد اسکار کلیه در اثر پیلونفریت فرایندی تدریجی است و تشخیص آن در اروگرافی، ۱ الی ۲ سال پس از شروع فرایند اسکار صورت می‌گیرد (۳). این موضوع نشان می‌دهد که روش‌های تشخیصی موجود نمی‌توانند در ابتدای این فرایند آن را تشخیص دهند و ضرورت دستیابی به روش‌های تشخیصی دقیق و سریع در این زمینه احساس می‌شود.

روش‌های آزمایشگاهی نظیر آنالیز ادراری، کشت ادراری و بررسی آزمایشگاهی با شمارش کامل خون (CBC)، سرعت سدیمانتاسیون خون (ESR) و پروتئین واکنشی C (CRP) در تشخیص پیلونفریت کاربرد دارند که بعضا انجام آنها نیاز به

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز پزشکی شهدای تجریش، دکترمجید جعفری (**e-mail:** Jafari.md.ped@gmail.com)
تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۲/۲۸
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۹/۶/۲۱

Archive of SID
www.SID.ir

زمان دارد. از روش‌های دیگر تشخیص فرایند التهاب و ضایعات کورتیکال می‌توان به روش اسکن تکنسیوم ۹۹ (DMSA) اشاره کرد. این روش به عنوان استاندارد طلایی تشخیص پیلونفریت محسوب می‌شود، لیکن هزینه نسبتاً بالای آن، عوارض احتمالی ماده رادیواکتیو، در دسترس عموم نبودن و همچنین اشکال در افتراق پروسه‌های التهابی حاد از مزمن عواملی هستند که استفاده از آن را محدود می‌سازد (۶- ۳). به همین دلیل محققین در پی یافتن روش‌های ساده‌تر و در دسترس‌تر برای تشخیص پیلونفریت حاد هستند که اندازه‌گیری پروکلسی‌تونین سرم یکی از این روش‌هاست.

پروکلسی‌تونین نوعی پروپپتید پیش‌ساز هورمون کلسی‌تونین است و در در موارد عفونت‌های غیرویروسی به علت افزایش سیتوکین‌ها از سلول‌های پارانشیمال اکثر بافت‌ها نظیر کبد، کلیه و عضلات تولید می‌شود (۷). به علت اهمیت پیلونفریت حاد در کودکان و پیشگیری از عوارض جبران‌ناپذیر آن با تشخیص و درمان به موقع، لزوم یافتن روش‌های تشخیص سریع پیلونفریت حاد احساس می‌شود. به همین دلیل در این مطالعه سعی شد تا کارایی پروکلسی‌تونین در تشخیص پیلونفریت حاد بررسی شود.

مواد و روشها

این مطالعه تشخیصی (Diagnostic study) در سال ۱۳۸۸ در بیمارستان‌های شهدای تجریش وکودکان مفید تهران بر روی ۵۶ بیمار شامل ۴۳ بیمار مؤنث و ۱۳ بیمار مذکر مبتلا به پیلونفریت حاد بستری در بیمارستان که سن آنها از ۱ ماه تا ۱۴ سال با میانگین سنی ۹ ± ۳۰ ماه بود، انجام شد. بیمارانی مورد بررسی قرار گرفتند که دچار تب همراه با علایم غیراختصاصی سیستمیک وکشت ادراری مثبت یا تب همراه باعلائم غیراختصاصی سیستمیک و کشت ادراری منفی و DMSA مثبت بودند. بیماران تحت درمان با آنتی بیوتیک درطی ۵ روز اخیر و مبتلایان به نارسایی کلیوی از مطالعه خارج شدند.

پس از هماهنگی‌های لازم، ابتدا شرح حال بالینی از بیمار یا همراه وی اخذ می‌شد. سپس از هر بیمار، نمونه خون برای آزمایشات شامل ازت اوره خون (BUN)، کراتینین، گلبول سفید خون (WBC) ، نوتروفیل و لنفوسیت خون گرفته می‌شد. نمونه ادرار به وسیله Bag یا به روش mid stream گرفته شد تا کشت ادرار و آنالیز کامل ادرار بر روی آن انجام شود. اندازه‌گیری پروکلسی‌تونین سرم با کیت‌های(Brahms PCT- Q Brahms Diagnostica;Henningdorf BEI,Berlin,Germany) به روش semi- Immunochromatographic rapid test quantitative صورت گرفت. در این روش، ۶ قطره (۲۰۰ میکرولیتر) پلاسما یا سرم مورد نیاز بوده و غلظت پروکلسی‌تونین در محدوده ۱۰۰ – ۱ نانوگرم در میلی‌لیتر قابل گزارش بود. حد تمایز برای تشخیص پیلونفریت حاد بالای ۰/۵ نانوگرم در میلی‌لیتر در نظر گرفته شد. در فاصله زمانی ۵-۳ روز ازشروع درمان، جهت بررسی وضعیت پارانشیم کلیه از تمامی کودکان اسکن DMSA به عمل آمد. سنتی‌گرافی کلیه به وسیله تزریق وریدی $Tc\text{-}99^{m}$-DMSA انجام گردید، به طوری که بر اساس سن بیماران و قانون Webster کمترین دوز تزریقی ۲۰MBq و بیشترین دوز ۱۱۰MBq بود. سه ساعت بعد از تزریق، شش نما از کلیه‌ها (یک نمای قدامی، یک نمای خلفی، دو نمای مایل خلفی و دو نمای مایل قدامی) توسط دوربین گامای متصل به کامپیوتر (Scintron-HRC-Pixell dimention2-4mm 75 ZLC-MIE Siemens-Germany) گرفته شد. یک یا بیشتر ازیک منطقه با کاهش جذب کورتیکال و نیز کاهش جذب منتشر قشر کلیه‌ها در اسکن DMSA غیرطبیعی در نظر گرفته شد. درگیری هر کلیه به صورت خفیف (کاهش برداشت رادیوتراسر به صورت موضعی)، متوسط (برداشت رادیوتراسر در حد ۴۰-۲۰ درصد) و شدید (کلیه آتروفیک و با برداشت رادیو تراسر در حد کمتر از ۲۰ درصد) طبقه بندی گردید (۱۲). نتایج تمامی اسکن‌های انجام شده توسط متخصص پزشکی هسته‌ای که آگاهی کامل به تغییرات طبیعی کلیه‌ها داشت، بدون اطلاع از شرح حال و سونوگرافی بیمار و بر اساس معیارهای استاندارد ارائه شده، تفسیر گردید. نتیجه کاهش جذب در اسکن DMSA به عنوان پیلونفریت حاد تلقی شد. در این مطالعه، اسکن DMSA استاندارد طلایی تشخیص پیلونفریت حاد در نظر گرفته شد.

نمونه مورد نیاز به صورت مستمر و بر اساس نمونه‌های در دسترس انتخاب شد. حجم نمونه با توجه به مطالعات قبلی که حساسیت پروکلسی‌تونین برای تشخیص پیلونفریت حاد را معادل ۸۵ درصد درنظر گرفته بود و با درنظر گرفتن خطای نوع اول معادل ۰/۰۵ و دقت مطالعه معادل ۰/۱، برابر با ۵۰ نفر محاسبه گردید. میزان ارزش پیش‌بینی مثبت (PPV) و ارزش پیش‌بینی منفی (NPV) تست پروکلسی‌تونین نسبت به استاندارد در تشخیص پیلونفریت حادگزارش شد.

یافته‌ها

تحقیق روی ۵۶ کودک مبتلا به پیلونفریت شامل ۱۳ پسر (۲۳/۲ درصد) و ۴۳ دختر (۷۶/۸ درصد) با میانگین سنی ۹±۳۰ ماه (حداقل ۱ماه و حداکثر ۱۴ سال) انجام شد. توزیع کودکان مورد بررسی بر حسب تشخیص پیلونفریت حاد و به

Archive of SID

www.SID.ir

تفکیک روش‌ها در جدول ۱ آمده است. در روش استاندارد، پیلونفریت در ۴۹ نفر (۸۷/۵ درصد) مثبت و در ۷ نفر (۱۲/۵ درصد) منفی گزارش شد. تست پروکلسی‌تونین ۴۳ نفر (۷۶/۵ درصد) مثبت و ۱۳نفر (۲۳/۲ درصد) منفی گزارش شد.

پیلونفریت حاد اگر با تست پروکلسی‌تونین مثبت گزارش شود، به احتمال ۹۵/۳ درصد کودک واقعا مبتلا بوده (PPV برابر با ۹۵/۳) و اگر در بیمار مشکوک، این تست منفی باشد با احتمال ۳۸/۵ درصد آن کودک مبتلا به پیلونفریت حاد نیست (NPV برابربا ۳۸/۵). در ضمن حساسیت تست پروکلسی‌تونین برابر با ۸۳/۷ درصد واختصاصیت آن ۷۱/۴ درصد بود.

جدول۱- رابطه میان پروکلسی تونین سرم و DMSA.

	پروکلسی تونین		
DMSA*	منفی	مثبت	جمع
منفی	۵(۳۸/۵)†	۲ (۴/۵)	۷
مثبت	۸(۶۱/۵)	۴۱(۹۵/۵)	۴۹
جمع	۱۳(۱۰۰)	۴۳(۱۰۰)	۵۶

* اسکن تکنسیوم ۹۹؛ † اعداد داخل پرانتز معرف درصد هستند.

همانگونه که در جدول ۲ مشاهده می‌شود بین طول مدت علایم و تب، سن، نوترفیل، لنفوسیت، تعداد گلبول سفید، ESR، BUN و کراتی‌نین همبستگی خفیف تا عدم همبستگی وجود داشت (r کمتر از ۰/۳).

جدول ۲- همبستگی متغیرهای کمی با مقادیر پروکلسی‌تونین.

همبستگی مورد بررسی	ضریب همبستگی	P-value
سن و پروکلسی‌تونین	-۰/۱۲۶	۰/۳۹۵
*ESR وپروکلسی‌تونین	-۰/۰۲۰	۰/۸۹۵
†BUN سرم و پروکلسی‌تونین	+۰/۰۸۲	۰/۵۸۲
کراتینین سرم و پروکلسی‌تونین	+۰/۲۷۵	۰/۰۶۱
‡WBC خون وپروکلسی‌تونین	+۰/۲۱۸	۰/۱۳۷
لنفوسیت خون و پروکلسی‌تونین	-۰/۱۵۳	۰/۲۹۸
نوتروفیل خون و پروکلسی‌تونین	۰/۱۳۷	۰/۳۵۳
تب وپروکلسی‌تونین	۰/۱۴۰	۰/۳۴۲
طول مدت تب و پروکلسی‌تونین	-۰/۱۳۹	۰/۳۴۵
طول مدت علایم بالینی وپروکلسی‌تونین	-۰/۱۴۶	۰/۳۲۹

* سرعت سدیمانتاسیون خون؛ † ازت اوره خون؛ ‡ گلبول سفید

بحث

روش‌های موجود در تشخیص پیلونفریت حاد یا دارای حساسیت و ویژگی اندکی هستند و یا به کارگیری آنها به دلیل هزینه بالا، ضرورت وجود امکانات پیشرفته، طولانی بودن فرایند آزمایش‌ها و پاسخ‌های آنها با محدودیت همراه است. در این خصوص استفاده از مارکرهای بیوشیمیایی افق جدیدی را برای تشخیص پیلونفریت حاد گشوده است، ولی این مارکرها باید در طی مطالعات متعدد مورد ارزیابی قرار گیرند تا مشخص شود که کارایی این روش‌ها در مقایسه با روش‌های تشخیصی موجود به چه میزانی است (۱۱-۸).

نتایج حاصل از این مطالعه حاکی از آن است که نسبت بیماران مؤنث حدوداً ۳/۳ برابر جنس مذکر است که با یافته‌های قبلی و مندرجات منابع پزشکی مبنی بر شیوع بالاتر عفونت ادراری در جنس مؤنث مطابقت دارد (۱۱-۸).

کاهش جذب DMSA به عنوان استاندارد طلایی پیلونفریت حاد است و ارزیابی کارآیی روش‌های تشخیصی پیلونفریت حاد با مقایسه با DMSA صورت می‌گیرد. در این مطالعه، حساسیت پروکلسی‌تونین برای تشخیص پیلونفریت حاد ۸۳/۷ درصد و ویژگی آن ۷۱/۴ درصد برآورد شد. این مقادیر در مقایسه با مطالعه Koloula و همکاران (۳) تشابه و تفاوتی را نشان می‌دهد، به گونه‌ای که در مطالعه مذکور حساسیت و ویژگی پروکلسی‌تونین به ترتیب ۹۷ و ۸۹ درصد و تقریباً مشابه نتایج مطالعه ما بود، ولی ویژگی پروکلسی‌تونین در مطالعه Koloula بیشتر از مطالعه ما بود. Koren و همکاران (۶) نیز حساسیت و ویژگی بالایی (به ترتیب ۹۴/۱ و ۸۹/۷ درصد) را برای پروکلسی‌تونین گزارش کرده‌اند. Gurgoze و همکاران (۴) حساسیت و ویژگی پایینی (به ترتیب ۵۸ درصد و ۷۶ درصد) را اعلام نموده‌اند. تفاوت در نتایج مطالعات مذکور را می‌توان در حجم نمونه و خطای آزمایشگاهی دانست. از سوی دیگر نمی‌توان تفاوت‌های نژادی و توارثی را در میزان تولید پروکلسی‌تونین از بافت‌های دچار عفونت نادیده گرفت. این تفاوت‌ها ضرورت انجام مطالعات بیشتر در بیماران را نشان می‌دهد، با این حال به نظر می‌رسد که پروکلسی‌تونین روش قابل قبولی برای تشخیص پیلونفریت حاد است. در کنار حساسیت و ویژگی نسبتاً بالای آن به ارزان‌تر بودن آزمایش، سریع‌تر بودن فرایند پاسخ‌دهی و بدون عارضه بودن آن باید توجه کرد. محققین این مطالعه استفاده از پروکلسی‌تونین را در بدو ورود بیماران مشکوک به پیلونفریت حاد به اورژانس یا درمانگاه‌های تخصصی پیشنهاد می‌نمایند و برای آنکه نتایج

Archive of SID
www.SID.ir

مناسب‌تری از پروکلسی‌تونین سرم برای تشخیص پیلونفریت حاد به دست آید، می‌توان نشانه‌های بالینی شامل استفراغ، اختلال تغذیه، تحریک‌پذیری و توجه به ظاهر ادرار و آزمایش کامل ادرار را مد نظر قرار داد.

به نظر می‌رسد که توجه به مجموع علایم بالینی و پاراکلینیکی در کنار نتایج پروکلسی‌تونین روش قابل اعتمادی برای تشخیص زودرس پیلونفریت حاد باشد.

REFERENCES

1. Bensman A, Dunard Q, Ulinski T. Urinary tract infections. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Eds. Pediatric nephrology. 5th ed. Philadephia: William & Willkins Co; 2004. p.1189-204.
2. Jack S, Elder A. Urinary tract infections. In: Behraman RE, Kleigman RM, Jenson HB, Eds. Nelson's Text book of pediatrics. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2008. p.2223-25.
3. Shaikh N, morone NE, Bostj E, farrel MH. Prevalence of urinary tract infection in child hood: a meta-analysis. pediatr infect Dis J 2008; 27: 302-308.
4. Gurgoze MK, Akarsus A, Yilmaz E, Goldekmerdan A, Akca Z, Ciftci I, et al. Pro-inflammatory cytokines and procalcitonin in children with acute pyelonephritis. Pediatr Nephrol 2005; 20: 1445-48.
5. Davidoff R, Yamaguchi R, Leach GE, Park E, Lad PM. Multiple urinary cytokine levels of bacterial cystitis. J Urol 2005; 157: 1980-85.
6. Hoberman A, Karronm RW, Baskin M, Kearney DH, Walder A. Imagine studies after a first febrile urinary tract infection in young children. N Engl J Med 2003; 348: 195-202.
7. Lin KY, Chiu NT, Chen MJ, Lai CH, Huang JJ, Wang YT, et aL. Acute pyelonephritis and sequelae of renal scar in pediatric first febrile urinary tract infection. Pediatr Nephrol 2003; 18: 362-65.
8. Abbot GD. Urinary tract infection in children. In: Waffle C, Ed. Infections of the kidney and urinary tract. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2006. p.158-85.
9. Hoberman A, Charron M, Hichey RW, Baskin M, Kearney DH, Wald ER. Imaging studies after a first febrile Urinary tract infection in young children. N Engl J Med 2003; 16: 195-202.
10. Jackson B, Soderlunth H, Berg U. Diagnostic significance of 99 m TC in urinary tract infection. Arch Dis Child 1992; 67: 1338-42.
11. Morin D, Veyrac C, Ketzkip P, Lopez C, Dalla Vale F, Durand MF, et al. Comparison of ultrasound and DMSA changes in acute pyelonephritis. Pediatr Nephrol 1999; 13: 219-22.
12. Patel K, Charron M, Hoberman A, Brown ML, Rogers KD. Intra- and inter-observer variability in interpretation of DMSA scans using a set of standardized criteria. Pediatr Radiol 1993; 23: 506-509.

Archive of SID

www.SID.ir