پژوهنده (مجله پژوهشي دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي)
سال سيزدهم, شماره ۴ , پي در پي ۶۴ ، صفحات ۲۷۹ تا ۲۸۶
مهر و آبان ۱۳۸۷

تاريخ دريافت مقاله ۸۶/۷/۱۸
تاريخ پذيرش مقاله ۸۷/۳/۱۲

بررسي غلظت ادراري فاكتور مهاركننده مهاجرت ماكروفاژ به عنوان پيشگويي كننده احتمالي پيلونفريت حاد در كودكان مبتلا به عفونت دستگاه ادراري

دكتر حسن اتوكش[۱]، سيد محمد فرشته نژاد[۲*]، دكتر رزيتا حسيني[۳]، ندا نجيمي[۴]، دكتر مجيد چاليان[۵]، دكتر حميد چاليان[۵]،
دكتر رضا سلمان يزدي[۶]، دكتر سعيد صباغي[۶]، دكتر سعيد مهدوي[۶]، دكتر آرش بدايت[۵]

چكيده

سابقه و هدف: *عفونت مجاري ادراري يا UTI (Urinary Tract Infection) دومين عفونت شايع باكتريال در كودكان محسوب مي‌گردد كه يكي از عوامل ايجاد كننده اسكارهاي كليوي است. در زمان التهاب و همه‌ي انواع آسيب‌هاي كليوي، ماكروفاژها وارد بافت پارانشيم كليه مي‌شوند و تعداد آن‌ها با شدت التهاب همبستگي قابل توجهي دارد. فاكتور مهاركننده‌ي مهاجرت ماكروفاژ يا MIF (Macrophage Migration Inhibitory Factor) به طور قابل توجهي در پاسخ به محرك‌هاي التهابي ترشح مي‌گردد و به نظر مي‌رسد كه نقش مهمي در آسيب بافت كليوي بازي مي‌كند. اين مطالعه با هدف بررسي نقش MIF در عفونت‌هاي مجاري ادراري و مقايسه‌ي ترشح ادراري MIF در كودكان مبتلا به پيلونفريت حاد، سيستيت حاد و هم چنين گروه شاهد به انجام رسيد.*

مواد و روش ها: *در اين مطالعه‌ي تحليلي، ۳۳ كودك مبتلا به عفونت ادراري (۲۵ كودک مبتلا به پيلونفريت حاد و ۸ كودك مبتلا به سيستيت حاد) و ٤٠ كودك سالم وارد مطالعه شدند. نمونه‌هاي ادراري استريلmidstream، از تمامي افراد مورد مطالعه جهت اندازه‌گيري غلظت MIF به روش ELISA جمع‌آوري شد و به وسيله كراتينين ادرار تصحيح شد. اطلاعات توسط نرم‌افزار آماري SPSS 13 مورد آناليز قرار گرفت و از آزمون‌هاي آماري Independent-t test، One Way ANOVA و نيز آناليز ROC (Receiver Operating Curve) استفاده شد.*

يافته ها: *ميانگين نسبت ادراري MIF/Cr در بيماران مبتلا به پيلونفريت حاد (گروه A) pg/µmol creatinine (SEM =۲۳/۷۸) ۶۶/۱۴ ، در بيماران مبتلا به سيستيت حاد (گروه B) pg/µmol creatinine (SEM =۰/۵۹) ۱/۵۸ و در افراد سالم (گروه C) pg/µmol creatinine (SEM =۰/۳۵) ۱/۸۵ به‌دست آمد كه در گروه A به‌طور معني‌داري بالاتر از گروه‌هاي B (P <۰/۰۰۱) و C (P <۰/۰۰۱) بود. نتايج آناليز ROC نشان داد كه نسبت ادراري MIF/Cr ، به‌طور بالقوه مي‌تواند به عنوان يك شاخص سودمند در افتراق پيلونفريت حاد از وضعيت نرمال [P <۰/۰۰۱ و Area Under Curve(AUC)=۰/۹۵۹] و حتي از سيستيت مزمن (P <۰/۰۰۱، AUC=۰/۹۶۰) مورد توجه قرار بگيرد و مقادير شاخص معادل ۵/۳۹ pg/µmol creatinine و ۴/۹۰ pg/µmol creatinine به ترتيب بهترين مقادير جهت تفكيك پيلونفريت حاد از شرايط نرمال و سيستيت حاد مي‌باشند.*

نتيجه گيري: *مطالعه حاضر نخستين بار سطح MIF ادرار را در بيماران مبتلا به پيلونفريت حاد، مبتلايان به سيستيت حاد و گروه كنترل مقايسه كرده و نشان دادكه نسبت MIF/Cr ادرار در سيستيت حاد افزايش نمي‌يابد در حالي‌كه افزايش نسبت MIF/Cr ادرار در بيماران مبتلا به پيلونفريت حاد در مطالعه‌ي حاضر قابل توجه بود و نشان داده شد كه نسبت ادراري MIF/Cr آزمون حساسي براي افتراق بين سيستيت و پيلونفريت حاد مي‌باشد.*

واژگان كليدي: *فاكتور مهاركننده مهاجرت ماكروفاژ، پيلونفريت حاد، سيستيت حاد*

---

[۱] استاديار ، گروه اطفال ، دانشگاه علوم پزشكي ايران

[۲*] نويسنده مسؤول : دانشجوي پزشكي ، دانشگاه علوم پزشكي ايران . تلفن همراه : ۰۹۱۲۵۲۰۷۵۹۰ .

[۳] دستيار فوق تخصصی نفرولوژی اطفال ، دانشگاه علوم پزشكي ايران

[٤] دانشجوي پزشكي ، دانشگاه علوم پزشكي ايران

[۵] پزشك عمومي

[٦] دكتراي علوم آزمايشگاهی ، دانشگاه علوم پزشكي ايران

مقدمه

عفونت مجاري ادراري (Urinary Tract Infection) يا يا UTI دومين عفونت شايع باكتريال در كودكان محسوب مي‌گردد. تشخيص اين عفونت، به خصوص پيلونفريت نوزادان، به دليل ايجاد علايم غيراختصاصي در اين گروه دشوار است. از سويي مهم‌ترين عارضه عفونت ادراري، اسكارهاي كليوي است كه مي‌تواند منجر به افزايش فشار خون و نارسايي كليوي شود (۱). به نظر مي‌رسد ايجاد كننده‌ي اسكارهاي كليوي به دنبال عفونت ادراري، آسيب اينترستيشيال مرتبط با پاسخ التهابي شديد پيلونفريت مي‌باشد. فاكتورهاي متعددي در آسيب بافت پارانشيم نقش دارند كه از آن‌جمله مي‌توان گرانولوسيت‌ها، سيستم كمپلمان، ماكروفاژ و ... را نام برد. در زمان التهاب و همه‌ي انواع آسيب‌هاي كليوي، ماكروفاژها وارد بافت پارانشيم كليوي مي‌شوند و تعداد آن‌ها با شدت التهاب همبستگي قابل توجهي دارد.

فاكتور مهاركننده‌ي مهاجرت ماكروفاژ يا MIF (Macrophage Migration Inhibitory Factor)، در ابتدا به عنوان محصول ماكروفاژها و سلول‌هاي T فعال شده معرفي شد؛ اما امروزه مشخص شده است كه اين پروتئين توسط طيف گسترده‌اي از سلول‌هاي بافت مزانشيم، پارانشيم و اپي‌تليال توليد مي‌شود. ژن MIF به طور قابل توجهي در پاسخ به محرك‌هاي التهابي بيان شده و منجر به ترشح آن مي‌گردد. از اين رو به نظر مي‌رسد نقش مهمي در آسيب بافت كليوي بازي مي‌كند (۲).

با توجه به اطلاعات به دست آمده، تعداد مطالعاتي كه در آن‌ها نقش ماكروفاژها در عفونت حاد كليوي بررسي شده باشد، بسيار كم بوده و نقش MIF در كودكان مبتلا به پيلونفريت در هيچ مطالعه‌اي ارزيابي نشده است. بنابراين اين مطالعه با هدف تعيين نقش MIF در عفونت‌هاي مجاري ادراري و مقايسه‌ي ترشح ادراري MIF در كودكان مبتلا به پيلونفريت حاد، سيستيت حاد و همچنين گروه شاهد به انجام مي‌رسد؛ كه در اين صورت مي‌توان به يك روش غيرتهاجمي و حساس براي افتراق اين بيماري‌ها از يكديگر دست يافت.

مواد و روش ها

در اين مطالعه‌ي تحليلي ۳۳ كودك مبتلا به عفونت ادراري و۴۰ كودك سالم وارد مطالعه شدند. كودكان مبتلا به عفونت ادراري به روش غيراحتمالي آسان (Convenience) از مراجعين به بيمارستان حضرت علي اصغر (ع) شهر تهران انتخاب شدند و افراد گروه شاهد نيز از كودكان سالم كه فاقد هرگونه سابقه ابتلا به عفونت ادراري بوده و از نظر سني نيز با گروه بيماران جور بودند، انتخاب شدند.

نمونه‌هاي ادراري بيماران جهت اندازه‌گيري غلظت MIF ادرار جمع‌آوري شدند. به‌علاوه، از داوطلبان سالم نيز براي آناليز ادراري نمونه‌ي ادراري گرفته شد. تمامي نمونه‌هاي ادراري استريل midstream جمع‌آوري شده در دماي $۴^{°C}$ به مدت حداكثر ۶ ساعت قبل از پردازش نگهداري و به دنبال آن ادرار به مدت ۱۰ دقيقه با سرعت ۱۵۰۰×g سانتريفوژ شد تا رسوبات سلولي جدا شوند و سپس غلظت MIF ادرار با استفاده از روش ELISA اندازه‌گيري شده و با كراتينين ادرار اصلاح شد.

ساير متغيرها نيز ازجمله متغيرهاي زمينه‌اي و نيز غلظت كراتينين ادرار در هر دو گروه اندازه‌گيري شد. ضمناً تعداد گلبول‌هاي سفيد و چندهسته‌اي (PMN) در خون، و نيز ESR در كودكان مبتلا به عفونت ادراري ثبت مي‌گرديد.

از كليه بيماران مبتلا به عفونت ادراري در فاز حاد بيماري اسكن هسته‌اي DMSA به عمل آمده و بر اساس نتايج آن، كودكان داراي عفونت ادراري به دو گروه پيلونفريت حاد (۲۵ نفر) و سيستيت حاد (۸ نفر) تقسيم شدند.

در نهايت اطلاعات توسط نرم‌افزار آماري SPSS.13 تجزيه و تحليل شد. براي بيان متغيرها از شاخص‌هاي

مرکزي همچون درصد فراواني و ميانگين و نيز شاخص‌هاي پراکندگي انحراف معيار (SD) و SEM (Standard Error of Mean) استفاده شد. جهت مقايسه‌ي کراتينين و MIF ادرار و هم چنين نسبت آن‌ها در دو گروه، آزمون‌هاي آماري Mann-Whitney U-test و Independent-t test مورد استفاده قرار گرفت. ضمن آن‌که از آناليز ROC (Receiver Operating Curve) به منظور ارزيابي و مقايسه توان پيش‌گويي کنندگي متغيرهاي مختلف مورد بررسي در ابتلا به پيلونفريت حاد در کودکان استفاده گرديد و سطح زير نمودار يا AUC (Area Under Curve) جهت مقايسه قدرت متغيرهاي مختلف با يکديگر محاسبه شد. آزمون ANCOVA نيز به منظور ارزيابي اثر مداخله‌گر متغيرهاي مختلف در نتايج به‌دست آمده مورد استفاده قرار گرفت. در تمامي آناليزهاي آماري انجام گرفته، سطح معني‌داري معادل ۹۵% در نظر گرفته و پژوهشگران در کليه مراحل پژوهش به اصول عهدنامه هلسينکي پايبند بودند و اطلاعات نزد ايشان محفوظ مي‌باشد.

يافته ها

۲۵ کودك مبتلا به پيلونفريت حاد (گروه A)، ۸ بيمار مبتلا به سيستيت حاد (گروه B) و ۴۰ کودك سالم (گروه C) وارد اين مطالعه شدند. ميانگين سني افراد در گروه‌هاي A، B و C به‌ترتيب (SEM =۵/۶۲) ۵۰/۱۷ ، (SEM =۱۵/۷۳) ۷۱/۱۴ و (SEM =۷/۴۲) ۶۰ ماه بود. ساير متغيرهاي دموگرافيک و هم چنين غلظت‌هاي اندازه‌گيري شده‌ي بيماران و گروه شاهد در جدول ۱ فهرست شده‌است.

جدول ۱- مشخصات دموگرافيک، ميانگين MIF، Cr ادرار و نسبت MIF/Cr در سه گروه مورد مطالعه

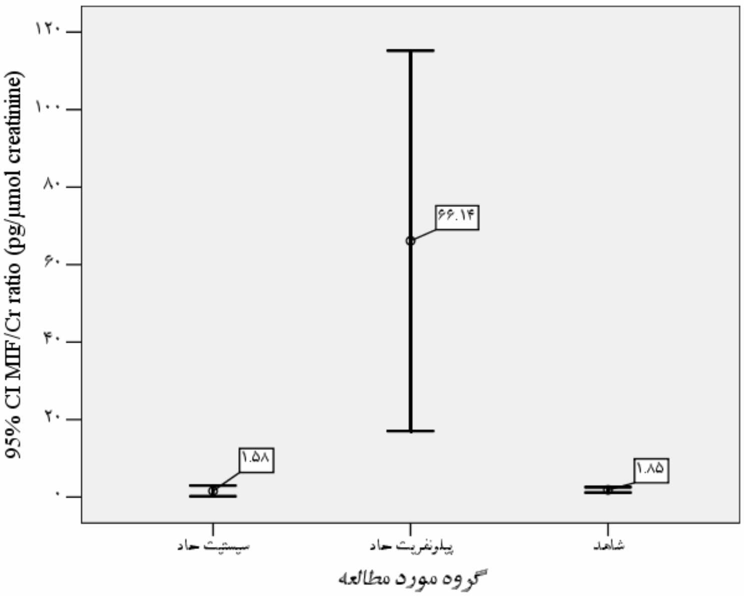
گروه	تعداد (نفر)	توزيع جنسي	ميانگين سن (ماه)	ميانگين **MIF** ادرار **(pg)**	ميانگين **Cr** ادرار **(mg/dl)**	ميانگين **MIF/Cr** ادرار (کراتينين**pg/µmol**)
A پيلونفريت حاد	۲۵	پسر: ۲ (%۸) دختر: ۲۳ (%۹۲)	۵۰/۱۷ (SEM= ۵/۶۲)	۳۴۸۳/۳۶ (SEM= ۴۹۲/۹۵)	۹۳ (SEM= ۱۴/۱۸)	۶۶/۱۴ (SEM= ۲۳/۷۸)
B سيستيت حاد	۸	پسر: ۲ (%۲۵) دختر: ۶ (%۷۵)	۷۱/۱۴ (SEM= ۱۵/۷۳)	۲۵۴/۱۳ (SEM= ۱۰۹/۷۶)	۱۵۳/۵ (SEM= ۲۵/۶۱)	۱/۵۸ (SEM= ۰/۵۹)
C شاهد	۴۰	پسر: ۲۵ (%۶۲/۵) دختر: ۱۵ (%۳۷/۵)	۶۰ (SEM= ۷/۴۲)	۳۳۸/۸۳ (SEM= ۶۷/۳۰)	۱۷۲/۶۳ (SEM= ۱۱/۵۱)	۱/۸۵ (SEM= ۰/۳۵)

پس از اصلاح غلظت ادراري MIF با کراتينين ادرار، ميانگين نسبت ادراري MIF/Cr در گروه‌هاي مختلف مورد مطالعه اين‌گونه به دست آمد: pg/µmol creatinine (SEM =۲۳/۷۸) ۶۶/۱۴ در بيماران مبتلا به پيلونفريت حاد (گروه A)، pg/µmol creatinine (SEM =۰/۵۹) ۱/۵۸ در بيماران مبتلا به سيستيت حاد (گروه B) و pg/µmol creatinine (SEM =۰/۳۵) ۱/۸۵ در افراد سالم گروه C.

نتايج آناليز تحليلي نشان مي‌دهد که نسبت ادراري MIF/Cr در گروه A به‌طور معني‌داري بالاتر از گروه‌هاي B (p <۰/۰۰۱) و C (p <۰/۰۰۱) بود. اين نتايج در نمودار ۱ نيز نشان داده شده است.

همان‌طور که در جدول ۲ نشان داده شده است، متغيرهاي مختلفي در بيماران گروه‌هاي A وB با يکديگر مقايسه شده‌اند. علاوه بر نسبت بالاي ادراري MIF/Cr در بيماران مبتلا به پيلونفريت (که قبلاً به آن اشاره شد)، ESR (P=۰/۰۲۱)، غلظت MIF ادرار (P <۰/۰۰۱) و شمارش PMN سرم (P=۰/۰۲۳) نيز در بيماران مبتلا به پيلونفريت حاد، به‌طور معني‌داري بالاتر از مبتلايان به سيستيت حاد بود. از سوي ديگر، هيچ اختلاف آماري معني‌داري بين ميانگين وزن مخصوص ادرار، دماي بدن و شمارش

گلبول‌هاي سفيد سرم در بيماران گروه‌هـاي A وB مـشاهده نشد. آناليز آماري بيش تر با آزمون ANOVA نشان داد كه تفـاوت آمـاري معنـي‌دار ميـان نـسبت ادراري MIF/Cr در بيماران مبتلا به پيلونفريـت حـاد و سيـستيت حـاد، از نظـر آماري مستقل از اثـر مخـدوش‌كننـدگي احتمـالي كـراتينين ادرار است (P=۰/۰۳۹).



نمودار ۱- پراكندگي مقادير سطح ادراري MIF/Cr در سه گروه مورد مطالعه. اختلاف آماري معني داري بين ميانگين سطح ادراري MIF/Cr در مبتلايان به پيلونفريت حاد با دو گروه مبتلايان به سيستيت حاد (P< ۰/۰۰۱) و گروه شاهد (P< ۰/۰۰۱). عدم وجود اختلاف آماري معني دار بين ميانگين سطح ادراري MIF/Cr در مبتلايان به سيستيت حاد و گروه شاهد (P = ۰/۶۱۵).

جدول ۲- مقايسه شاخص‌هاي مختلف ادراري و خوني در دو گروه A و B

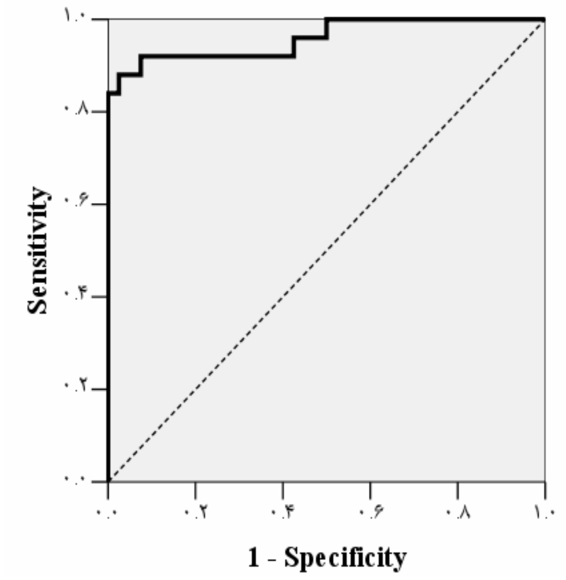
متغير	**A** پيلونفريت حاد	**B** سيستيت حاد	**P-value**
ميانگين MIF ادرار(pg)	۳۴۸۳/۳۶ (SEM= ۴۹۲/۹۵)	۲۵۴/۱۳ (SEM= ۱۰۹/۷۶)	<۰/۰۰۱ *
ميانگين Cr ادرار (mg/dl)	۹۳ (SEM= ۱۴/۱۸)	۱۵۳/۵ (SEM= ۲۵/۶۱)	۰/۰۴۵ *
ميانگين MIF/Cr ادرار(كراتينينpg/µmol)	۶۶/۱۴ (SEM= ۲۳/۷۸)	۱/۵۸ (SEM= ۰/۵۹)	<۰/۰۰۱ *
وزن مخصوص	۱/۰۱۲ (SEM= ۰/۰۰۲)	۱/۰۱۱ (SEM= ۰/۰۰۵)	۰/۸۰۶
درجه حرارت بدن (سانتيگراد)	۳۸/۰۱ (SEM= ۰/۱۳)	۳۷/۲۵ (SEM= ۰/۷۵)	۰/۱۱۵
(/µl) WBC	۱۶۹۴۸ (SEM= ۱۶۵۷/۵۲)	۱۰۶۸۷/۵ (SEM= ۱۶۳۶/۵۷)	۰/۰۵۲
(/µl) PMN	۱۳۷۴۶/۵۸ (SEM= ۲۱۱۶/۶۴)	۱۰۴۸۵ (SEM= ۸۰۹۱)	۰/۶۴۴
(mm/h) ESR	۵۳/۹۵ (SEM= ۶/۱۷)	۲۰/۶۰ (SEM= ۸/۹۲)	۰/۰۲۱ *

* اختلاف آماري معني دار (P<۰/۰۵)

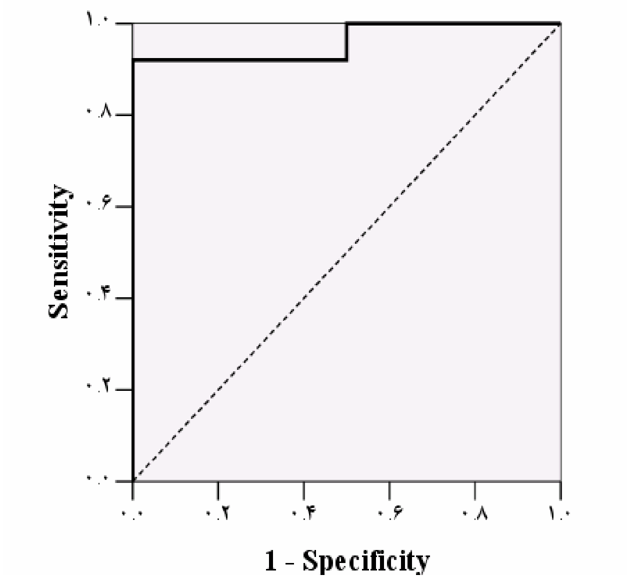
نتايج آناليز ROC نشان داد كه نسبت ادراري MIF/Cr ، به‌طور بالقوه مي‌تواند به عنوان يك شاخص سودمند در افتراق پيلونفريت حاد از وضعيت نرمال (P <۰/۰۰۱ و AUC=۰/۹۵۹ ، نمودار۲) و حتي از سيستيت مزمن (P <۰/۰۰۱ ، AUC=۰/۹۶۰ ، نمودار ۳) مورد توجه قرار بگيرد.

همان‌طور كه در نمودارهاي ۴ و ۵ نشان داده شده است، نتايج آناليز ROC نشان مي‌دهد كه مقادير شاخص (cut-point) معادل ۵/۳۹ pg/µmol creatinine و ۴/۹۰ pg/µmol creatinine به ترتيب بهترين مقادير جهت تفكيك پيلونفريت حاد از شرايط نرمال و سيستيت حاد مي‌باشند. مقدار ۵/۳۹ pg/µmol creatinine در تفكيك بيماران مبتلا به پيلونفريت حاد از افراد سالم داراي حساسيت ۹۲% و ويژگي ۹۲/۵% مي‌باشد. هم چنين مقدار ۴/۹۰ pg/µmol creatinine نيز از حساسيت ۹۲% و ويژگي ۱۰۰% در تفكيك بيماران مبتلا به پيلونفريت حاد از مبتلايان به سيستيت حاد برخوردار مي‌باشد.

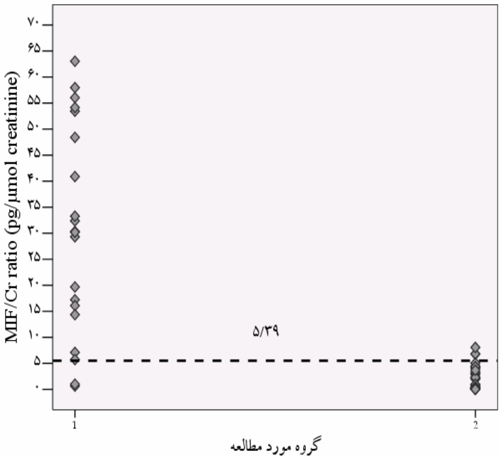
علاوه بر اين و همان‌گونه كه در نمودار ۶ نشان داده شده است، نسبت ادراري MIF/Cr از قدرت پيشگويي كنندگي بيش تري نسبت به ساير متغيرها در تشخيص پيلونفريت حاد از سيستيت حاد برخوردار است؛ چرا كه سطح زير نمودار (AUC) بيش تري در مقايسه با ساير متغيرها دارد [$\text{AUC}_{\text{MIF/Cr}}$ =۰/۹۷۳ (P=۰/۰۰۲) در برابر AUC_{PMN} =۰/۸۰۰ (P=۰/۰۵۰) ، AUC_{ESR} =۰/۷۹۳ (P=۰/۰۵۵) و AUC_{WBC} =۰/۷۴۷ (P=۰/۱۰۶)].



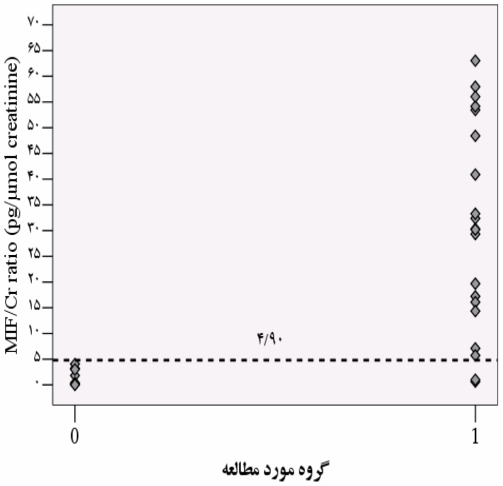
نمودار ۲- آناليزROC (Receiver Operating Curve) براي متغير سطح ادراريMIF/Cr بر حسب (كراتينينpg/µmol) در تشخيص پيلونفريت حاد از شرايط نرمال [۰/۹۵۹ = سطح زير نمودار (AUC) و P < ۰/۰۰۱]



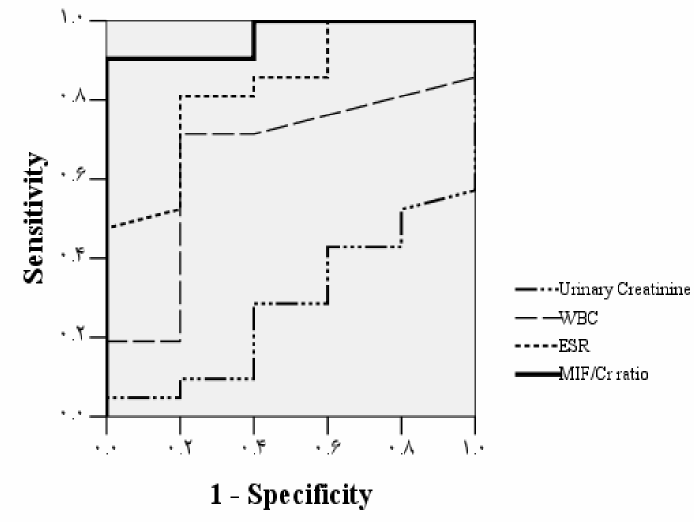
نمودار ۳- آناليز ROC (Receiver Operating Curve) براي متغير سطح ادراري MIF/Cr بر حسب (كراتينينpg/µmol) در تشخيص سيستيت مزمن حاد از سيستيت حاد [۰/۹۶۰ = سطح زير نمودار (AUC) و P < ۰/۰۰۱]



نمودار ٤- مقادير سطح ادراري MIF/Cr بر حسب (كراتينين pg/µmol) در افراد مورد مطالعه در دو گروه كنترل و مبتلايان به پيلونفريت حاد. خط نقطه چين بيانگر سطح ادراري MIF/Cr معادل كراتينين pg/µmol ۵/۳۹ مي‌باشد؛ كه داراي بهترين شاخص‌هاي ارزش تشخيصي در پيشگويي پيلونفريت حاد است (۹۲% = حساسيت و ۹۲/۵% = ويژگي).



نمودار ۵- مقادير سطح ادراري MIF/Cr بر حسب (*كراتينين pg/µmol*) در افراد مورد مطالعه در دو گروه مبتلايان به پيلونفريت حاد و سيستيت حاد. خط نقطه چين بيانگر سطح ادراري MIF/Cr معادل *كراتينين pg/µmol* ۴/۹۰ مي‌باشد؛ كه داراي بهترين شاخص‌هاي ارزش تشخيصي در پيشگويي پيلونفريت حاد است (۹۲% = حساسيت و ۱۰۰% = ويژگي).



نمودار ٦- مقايسه سطح زير نمودار (AUC) آناليز (Receiver Operating Curve) ROC متغيرهاي مختلف در تشخيص افتراقي پيلونفريت حاد و سيستيت حاد . سطح ادراري MIF/Cr (AUC = ۰/۹۶۲ و P = ۰/۰۰۲) بيشترين قدرت را در تشخيص افتراقي پيلونفريت حاد و سيستيت حاد نسبت به ESR (AUC = ۰/۸۳۳ و P = ۰/۰۲۳)، شمارش WBC سرم (AUC = ۰/۶۵۲ و P = ۰/۲۹۸) و سطح ادراري Cr (AUC = ۰/۲۸۱ و P = ۰/۱۳۵) دارد.

بحث

فاكتور مهاركننده‌ي مهاجرت ماكروفاژ (MIF)، يك سايتوكاين پيش‌التهابي است كه به عنوان يك فعال‌كننده‌ي قوي ماكروفاژها و سلول‌هاي T محسوب مي‌شود (۵-۳). به نظر مي‌رسد MIF داراي نقشي حياتي در آغاز كردن يا ادامه‌ي بسياري از واكنش‌هاي التهابي است (۶). حتي در مدل‌هاي تجربي، درمان با آنتي‌بادي‌هاي ضد MIF، روند ايجاد برخي واكنش‌هاي التهابي نظيركوليت و زخم معده را معكوس كرده و يا جلوي پيشرفت آن را گرفته‌است (۷و۸).

در فرآيندهاي التهابي، ترشحMIF در نورون‌هاي مغزي افزايش مي‌يابد و به دنبال ليپوپلي‌ساكاريدهاي درون‌سيسترني، به درون مايع مغزي- نخاعي آزاد مي‌شود (۹). بنابراين، اين احتمال وجود دارد كه اين فاكتور در پاسخ مغز به فاكتورهاي التهابي يا تروما نقش داشته باشد.

در مطالعات جديدتر، MIF در انواع ديگري از سلول‌ها و بافت‌ها نيز شناسايي شده است. اين سايتوكاين به‌طور پيش‌ساخته در اوروتليوم انساني وجود دارد. در مدل‌هاي حيواني التهاب مثانه، مانند سيستيت باكتريال نشان داده شده است كه بروز MIF در مثانه افزايش يافته و از مثانه به عنوان يك كمپلكس با وزن مولكولي بالا آزاد مي‌شود (۱۲-۱۰). مطالعات ديگري نيز نشان داده‌اند كه اوروتليوم يك منبع غني از پيش‌سازهاي MIF است (۱۳و۱۴).

در تنها مطالعه مشابه با مطالعه حاضر، Meyer-Siegler و همكاران با استفاده از روش ELISA، سطح MIF را در ادرار ۱۴ بيمار بزرگسال مبتلا به عفونت ادراري با سطح آن در ۱۶ شاهد غيرمبتلا به عفونت ادراري مقايسه كردند و نتيجه گرفتند كه مقدار MIF ادرار در بيماران مبتلا به سيستيت باكتريال افزايش مي‌يابد (۱۱). در اين مطالعه تنها بيماران مبتلا به عفونت تحتاني سيستم ادراري مورد بررسي قرار گرفتند و قضاوتي درباره‌ي بيماران مبتلا به پيلونفريت انجام نشد.

از سويي ديگر، در بيماران مبتلا به پيلونفريت، پاسخ التهابي كه مسئول ريشه‌كني باكتري است، عامل آسيب اوليه به بافت كليه و به‌دنبال آن اسكارهاي كليوي ناشي از پيلونفريت نيز مي‌باشد. اين پاسخ التهابي ناشي از پيلونفريت، شامل فعال‌سازي كمپلمان، گرانولوسيت و ايمني سلولي است. در حالي كه هنوز نقش ماكروفاژها و لنفوسيت‌ها در مقاومت برعليه پيلونفريت در انسان به طور كامل شناخته نشده است (۲).

با توجه به اطلاعات به‌دست آمده، هيچ مطالعه‌اي درباره‌ي نقش ماكروفاژها و MIF در پيلونفريت حاد به ويژه در كودكان انجام نشده است. مطالعه حاضر نخستين بار سطح MIF ادرار را در بيماران مبتلا به پيلونفريت حاد، مبتلايان به سيستيت حاد و گروه كنترل مقايسه كرده و نشان داد كه نسبت MIF/Cr ادرار در سيستيت حاد افزايش نمي‌يابد؛ كه اين يافته با نتيجه‌ي مطالعه‌ي Meyer-Siegler در بزرگسالان مغاير است. از سوي ديگر، افزايش نسبت MIF/Cr ادرار در بيماران مبتلا به پيلونفريت حاد در مطالعه‌ي حاضر قابل توجه بود و نشان داده شد كه نسبت ادراري MIF/Cr آزمون حساسي براي افتراق بين سيستيت و پيلونفريت حاد است و مقادير شاخص ۵/۳۹ pg/µmol creatinine و ۴/۹۰ pg/µmol creatinine به ترتيب مي‌توانند جهت تفكيك پيلونفريت حاد از شرايط نرمال و سيستيت حاد مورد نظر باشند.

نتيجه گيري

از آن‌جايي كه تأخير در تشخيص عفونت دستگاه ادراري فوقاني مي‌تواند با به‌جاي گذاردن اسكارهاي كليوي و تخريب تدريجي بافت كليه منجر به نارسايي كليه و در نهايت استفاده از دياليز و كليه پيوندي براي كودكان شود، تشخيص زودهنگام پيلونفريت از اهميت بالايي برخوردار است كه نتايج مطالعه حاضر مي‌تواند راه گشاي پژوهش‌هاي آينده در اين زمينه باشد. به نظر مي‌رسد نسبت ادراري MIF/Cr مي‌تواند به عنوان شاخصي مهم در تشخيص به موقع پيلونفريت حاد و به ويژه در افتراق عفونت دستگاه ادراري فوقاني از تحتاني در فاز حاد بيماري به‌كار رود؛ تا با مداخله‌ي سريع‌تر و به موقع درماني از آسيب‌هاي بافت كليه جلوگيري نمود. هرچند انجام مطالعات تكميلي در اين راستا با حجم نمونه بالاتر ضروري به نظر مي‌رسد.

REFERENCES

1. Cunningham RJ, Carvajal HF, Passey RB. Urinary LDH iso-enzyme 5 excretion in experimental pyelonephritis. Br J Exp Pathol 1977; 58: 220.

2. Carvajal HF, Passey RB, Berger M, Travis LB, Lorentz WB. Urinary lactic dehydrogenase isoenzyme 5 in the differential diagnosis of kidney and bladder infections. Kidney International 1975; 8: 176-84.
3. Morand EF, Bucala R, Leech M. Macrophage migration inhibitory factor: an emerging therapeutic target in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2003; 48: 291-9.
4. Bacher M, Metz CN, Calandra T, Mayer K, Chesney J, Lohoff M et al. An essential regulatory role for macrophage migration inhibitory factor in T-cell activation. Proc Natl Acad Sci 1996; 93: 7849-54.
5. Metz CN, Bucala R. Role of macrophage migration inhibitory factor in the regulation of the immune response. Adv Immunol 1997; 66: 197-223.
6. Metz CN, Bucala R. Cytokine reference: a compendium of cytokines and other mediators of host defense. Vol: 1. San Diego: Academic Press. 2001; PP: 703-16.
7. Huang XR, Hui CWC, Chen Y-X, Chun B, Wong Y, Fung PCW, et al. Macrophage migration inhibitory factor is an important mediator in the pathogenesis of gastric inflammation in rats. Gastroenterol 2001; 121: 619-30.
8. Ohkawara T, Nishihira J, Takeda J, Hige S, Kato M, Sugiyama T, et al. Amelioration of dextran sulfate sodium-induced colitis by anti-macrophage migration inhibitory factor antibody in mice. Gastroenterol 2002; 123: 256-70.
9. Bacher M, Meinhardt A, Lan HY, Dhabhar FS, Mu W, Metz CN, et al. MIF expression in the rat brain: implications for neuronal function. Mol Medicine 1998; 4: 217-30.
10. Vera PL, Iczkowski KA, Leng L, Bucala R, Meyer-Siegler KL. Macrophage migration inhibitory factor is released as a complex with alpha1-inhibitor-3 in the intraluminal fluid during bladder inflammation in the rat. J Urol 2005; 174: 338-43.
11. Meyer-Siegler KL, Iczkowski KA, Vera PL. Macrophage migration inhibitory factor is increased in the urine of patients with urinary tract infection: macrophage migration inhibitory factor-protein complexes in human urine. J Urol 2006; 175(4): 1523-8.
12. Vera PL, Meyer-Siegler KL. Anatomical location of Macrophage Migration Inhibitory Factor in urogenital tissues, peripheral ganglia and lumbosacral spinal cord of the rat. BMC Neurosci 2003; 4: 17.
13. Meyer-Siegler KL, Vera PL, Ordorica RC, Fernandez HL. Proinflammatory cytokine up-regulation in central and peripheral tissue innervating the bladder in an endotoxin induced model of rat bladder inflammation. J Urol 2005; 172: 1507-9.
14. Vera PL, Ordorica RC, Meyer-Siegler KL. Hydrochloric acid-induced changes in macrophage migration inhibitory factor in the bladder, peripheral and central nervous system of the rat. J Urol 2003; 170: 623-7.