

بررسی غلظت ادراری فاکتور مهارکننده مهاجرت ماکروفاژ به عنوان پیشگویی کننده احتمالی پیلونفریت حاد در کودکان مبتلا به عفونت دستگاه ادراری

دکتر حسن اتوکش^۱، سید محمد فرشته نژاد^{۲*}، دکتر رزینا حسینی^۳، ندا نجمی^۴، دکتر مجید چالیان^۵، دکتر حمید چالیان^۵، دکتر رضا سلمان یزدی^۶، دکتر سعید صباغی^۶، دکتر سعید مهدوی^۶، دکتر آرش بدایت^۵

چکیده

سابقه و هدف: عفونت مجاری ادراری یا UTI (Urinary Tract Infection) دومین عفونت شایع باکتریال در کودکان محسوب می‌گردد که یکی از عوامل ایجاد کننده اسکارهای کلیوی است. در زمان التهاب و همی انواع آسیب‌های کلیوی، ماکروفاژها وارد بافت پارانشیم کلیه می‌شوند و تعداد آن‌ها با شدت التهاب همبستگی قابل توجهی دارد. فاکتور مهارکننده مهاجرت ماکروفاژ یا MIF (Macrophage Migration Inhibitory Factor) به طور قابل توجهی در پاسخ به محرک‌های التهابی ترشح می‌گردد و به نظر می‌رسد که نقش مهمی در آسیب بافت کلیوی بازی می‌کند. این مطالعه با هدف بررسی نقش MIF در عفونت‌های مجاری ادراری و مقایسه‌ی ترشح ادراری MIF در کودکان مبتلا به پیلونفریت حاد، سیستمیت حاد و هم چنین گروه شاهد به انجام رسید. مواد و روش‌ها: در این مطالعه‌ی تحلیلی، ۳۳ کودک مبتلا به عفونت ادراری (۲۵ کودک مبتلا به پیلونفریت حاد و ۸ کودک مبتلا به سیستمیت حاد) و ۴۰ کودک سالم وارد مطالعه شدند. نمونه‌های ادراری استریم میدرستم (midstream) از تمامی افراد مورد مطالعه جهت اندازه‌گیری غلظت MIF به روش ELISA جمع‌آوری شد و به وسیله کراتینین ادرار تصحیح شد. اطلاعات توسط نرم‌افزار آماری SPSS 13 مورد آنالیز قرار گرفت و از آزمون‌های آماری One Way ANOVA، Independent-t test و نیز آنالیز ROC (Receiver Operating Curve) استفاده شد.

یافته‌ها: میانگین نسبت ادراری MIF/Cr در بیماران مبتلا به پیلونفریت حاد (گروه A) $pg/\mu mol$ creatinine $(SEM = 23/78)$ و در بیماران مبتلا به سیستمیت حاد (گروه B) $pg/\mu mol$ creatinine $(SEM = 0/59)$ و در افراد سالم (گروه C) $pg/\mu mol$ creatinine $(SEM = 0/35)$ به دست آمد که در گروه A به طور معنی‌داری بالاتر از گروه‌های B ($P < 0/001$) و C ($P < 0/001$) بود. نتایج آنالیز ROC نشان داد که نسبت ادراری MIF/Cr، به طور بالقوه می‌تواند به عنوان یک شاخص سودمند در افتراق پیلونفریت حاد از وضعیت نرمال [$P < 0/001$ و $AUC = 0/959$] و حتی از سیستمیت مزمن ($P < 0/001$ ، $AUC = 0/960$) مورد توجه قرار بگیرد و مقادیر شاخص معادل $pg/\mu mol$ creatinine $5/39$ و $pg/\mu mol$ creatinine $4/90$ به ترتیب بهترین مقادیر جهت تفکیک پیلونفریت حاد از شرایط نرمال و سیستمیت حاد می‌باشند. نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نخستین بار سطح MIF ادرار را در بیماران مبتلا به پیلونفریت حاد، مبتلایان به سیستمیت حاد و گروه کنترل مقایسه کرده و نشان داد که نسبت MIF/Cr ادرار در سیستمیت حاد افزایش نمی‌یابد در حالی که افزایش نسبت MIF/Cr ادرار در بیماران مبتلا به پیلونفریت حاد در مطالعه‌ی حاضر قابل توجه بود و نشان داده شد که نسبت ادراری MIF/Cr آزمون حساسی برای افتراق بین سیستمیت و پیلونفریت حاد می‌باشد.

واژگان کلیدی: فاکتور مهارکننده مهاجرت ماکروفاژ، پیلونفریت حاد، سیستمیت حاد

۱. استادیار، گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشکی ایران

۲. نویسنده مسؤول: دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران. تلفن همراه: ۰۹۱۲۵۲۰۷۵۹۵.

۳. دستیار فوق تخصصی نفرولوژی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی ایران

۴. دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران

۵. دکترای علوم آزمایشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی ایران

۶. پزشک عمومی

مقدمه

عفونت مجاری ادراری (Urinary Tract Infection) یا UTI دومین عفونت شایع باکتریال در کودکان محسوب می‌گردد. تشخیص این عفونت، به خصوص پیلونفریت نوزادان، به دلیل ایجاد علائم غیراختصاصی در این گروه دشوار است. از سویی مهم‌ترین عارضه عفونت ادراری، اسکارهای کلیوی است که می‌تواند منجر به افزایش فشار خون و نارسایی کلیوی شود (۱). به نظر می‌رسد ایجاد کننده‌ی اسکارهای کلیوی به دنبال عفونت ادراری، آسیب اینترستیشیال مرتبط با پاسخ التهابی شدید پیلونفریت می‌باشد. فاکتورهای متعددی در آسیب بافت پارانشیم نقش دارند که از آن جمله می‌توان گرانولوسیت‌ها، سیستم کمپلمان، ماکروفاژ و ... را نام برد. در زمان التهاب و هم‌هی انواع آسیب‌های کلیوی، ماکروفاژها وارد بافت پارانشیم کلیوی می‌شوند و تعداد آن‌ها با شدت التهاب همبستگی قابل توجهی دارد.

فاکتور مهارکننده‌ی مهاجرت ماکروفاژ یا MIF (Macrophage Migration Inhibitory Factor)، در ابتدا به عنوان محصول ماکروفاژها و سلول‌های T فعال شده معرفی شد؛ اما امروزه مشخص شده است که این پروتئین توسط طیف گسترده‌ای از سلول‌های بافت مزانشیم، پارانشیم و اپیتلیال تولید می‌شود. ژن MIF به طور قابل توجهی در پاسخ به محرک‌های التهابی بیان شده و منجر به ترشح آن می‌گردد. از این رو به نظر می‌رسد نقش مهمی در آسیب بافت کلیوی بازی می‌کند (۲).

با توجه به اطلاعات به دست آمده، تعداد مطالعاتی که در آن‌ها نقش ماکروفاژها در عفونت حاد کلیوی بررسی شده باشد، بسیار کم بوده و نقش MIF در کودکان مبتلا به پیلونفریت در هیچ مطالعه‌ای ارزیابی نشده است. بنابراین این مطالعه با هدف تعیین نقش MIF در عفونت‌های مجاری ادراری و مقایسه‌ی ترشح ادراری MIF در کودکان مبتلا به پیلونفریت حاد، سیستیت حاد و همچنین گروه شاهد

به انجام می‌رسد؛ که در این صورت می‌توان به یک روش غیرتهاجمی و حساس برای افتراق این بیماری‌ها از یکدیگر دست یافت.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه‌ی تحلیلی ۳۳ کودک مبتلا به عفونت ادراری و ۴۰ کودک سالم وارد مطالعه شدند. کودکان مبتلا به عفونت ادراری به روش غیراحتمالی آسان (Convenience) از مراجعین به بیمارستان حضرت علی اصغر (ع) شهر تهران انتخاب شدند و افراد گروه شاهد نیز از کودکان سالم که فاقد هرگونه سابقه ابتلا به عفونت ادراری بوده و از نظر سنی نیز با گروه بیماراران جور بودند، انتخاب شدند.

نمونه‌های ادراری بیماراران جهت اندازه‌گیری غلظت MIF ادرار جمع‌آوری شدند. به علاوه، از داوطلبان سالم نیز برای آنالیز ادراری نمونه‌ی ادراری گرفته شد. تمامی نمونه‌های ادراری استریل midstream جمع‌آوری شده در دمای 4°C به مدت حداکثر ۶ ساعت قبل از پردازش نگهداری و به دنبال آن ادرار به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت $1500 \times g$ سانتریفوژ شد تا رسوبات سلولی جدا شوند و سپس غلظت MIF ادرار با استفاده از روش ELISA اندازه‌گیری شده و با کراتینین ادرار اصلاح شد.

سایر متغیرها نیز از جمله متغیرهای زمینه‌ای و نیز غلظت کراتینین ادرار در هر دو گروه اندازه‌گیری شد. ضمناً تعداد گلبول‌های سفید و چندهسته‌ای (PMN) در خون، و نیز ESR در کودکان مبتلا به عفونت ادراری ثبت می‌گردید.

از کلیه بیماراران مبتلا به عفونت ادراری در فاز حاد بیماری اسکن هسته‌ای DMSA به عمل آمده و بر اساس نتایج آن، کودکان دارای عفونت ادراری به دو گروه پیلونفریت حاد (۲۵ نفر) و سیستیت حاد (۸ نفر) تقسیم شدند.

در نهایت اطلاعات توسط نرم‌افزار آماری SPSS.13 تجزیه و تحلیل شد. برای بیان متغیرها از شاخص‌های

به دست آمده مورد استفاده قرار گرفت. در تمامی آنالیزهای آماری انجام گرفته، سطح معنی داری معادل ۹۵٪ در نظر گرفته و پژوهشگران در کلیه مراحل پژوهش به اصول عهدنامه هلسینکی پایبند بودند و اطلاعات نزد ایشان محفوظ می باشد.

یافته ها

۲۵ کودک مبتلا به پیلونفریت حاد (گروه A)، ۸ بیمار مبتلا به سیستیت حاد (گروه B) و ۴۰ کودک سالم (گروه C) وارد این مطالعه شدند. میانگین سنی افراد در گروه های A، B و C به ترتیب $50/17$ (SEM = $5/62$)، $15/73$ (SEM = $15/73$) و $71/14$ (SEM = $7/42$) و ۶۰ ماه بود. سایر متغیرهای دموگرافیک و هم چنین غلظت های اندازه گیری شده ی بیماران و گروه شاهد در جدول ۱ فهرست شده است.

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

گروه	تعداد (نفر)	توزیع جنسی	میانگین سن (ماه)	میانگین MIF ادرار (pg)	میانگین Cr ادرار (mg/dl)	میانگین MIF/Cr ادرار (کراتینین pg/ μ mol)
A پیلونفریت حاد	۲۵	پسر: ۲ (۸٪) دختر: ۲۳ (۹۲٪)	$50/17$ (SEM = $5/62$)	$3483/36$ (SEM = $492/95$)	۹۳ (SEM = $14/18$)	$66/14$ (SEM = $23/78$)
B سیستیت حاد	۸	پسر: ۲ (۲۵٪) دختر: ۶ (۷۵٪)	$71/14$ (SEM = $15/73$)	$254/13$ (SEM = $109/76$)	$153/5$ (SEM = $25/61$)	$1/58$ (SEM = $0/59$)
C شاهد	۴۰	پسر: ۲۵ (۶۲/۵٪) دختر: ۱۵ (۳۷/۵٪)	۶۰ (SEM = $7/42$)	$338/83$ (SEM = $67/30$)	$172/63$ (SEM = $11/51$)	$1/85$ (SEM = $0/35$)

نیز نشان داده شده است.

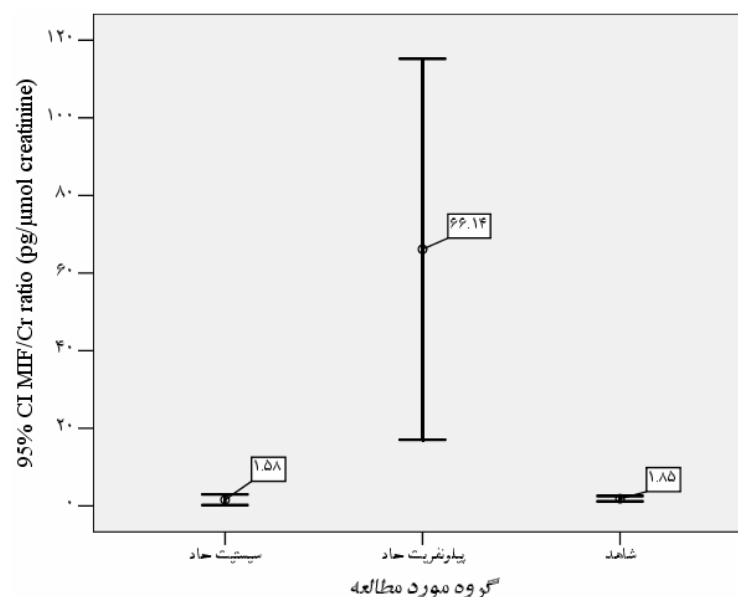
همان طور که در جدول ۲ نشان داده شده است، متغیرهای مختلفی در بیماران گروه های A و B با یکدیگر مقایسه شده اند. علاوه بر نسبت بالای ادراری MIF/Cr در بیماران مبتلا به پیلونفریت (که قبلاً به آن اشاره شد)، ESR ($P=0/021$)، غلظت MIF ادرار ($P<0/001$) و شمارش PMN سرم ($P=0/023$) نیز در بیماران مبتلا به پیلونفریت حاد، به طور معنی داری بالاتر از مبتلایان به سیستیت حاد بود. از سوی دیگر، هیچ اختلاف آماری معنی داری بین میانگین وزن مخصوص ادرار، دمای بدن و شمارش

مرکزی همچون درصد فراوانی و میانگین و نیز شاخص های پراکندگی انحراف معیار (SD) و SEM (Standard Error of Mean) استفاده شد. جهت مقایسه ی کراتینین و MIF ادرار و هم چنین نسبت آن ها در دو گروه، آزمون های آماری Mann-Whitney U-test و Independent-t test مورد استفاده قرار گرفت. ضمن آن که از آنالیز ROC (Receiver Operating Curve) به منظور ارزیابی و مقایسه توان پیش گویی کنندگی متغیرهای مختلف مورد بررسی در ابتلا به پیلونفریت حاد در کودکان استفاده گردید و سطح زیر نمودار یا AUC (Area Under Curve) جهت مقایسه قدرت متغیرهای مختلف با یکدیگر محاسبه شد. آزمون ANCOVA نیز به منظور ارزیابی اثر مداخله گر متغیرهای مختلف در نتایج

پس از اصلاح غلظت ادراری MIF با کراتینین ادرار، میانگین نسبت ادراری MIF/Cr در گروه های مختلف مورد مطالعه این گونه به دست آمد: pg/ μ mol creatinine $66/14$ (SEM = $23/78$) در بیماران مبتلا به پیلونفریت حاد (گروه A)، pg/ μ mol creatinine $1/58$ (SEM = $0/59$) در بیماران مبتلا به سیستیت حاد (گروه B) و pg/ μ mol creatinine $1/85$ (SEM = $0/35$) در افراد سالم گروه C. نتایج آنالیز تحلیلی نشان می دهد که نسبت ادراری MIF/Cr در گروه A به طور معنی داری بالاتر از گروه های B ($p<0/001$) و C ($p<0/001$) بود. این نتایج در نمودار ۱

بیماران مبتلا به پیلونفریت حاد و سیستیت حاد، از نظر آماری مستقل از اثر مخدوش‌کنندگی احتمالی کراتینین ادرار است ($P=0/039$).

گلبول‌های سفید سرم در بیماران گروه‌های A و B مشاهده نشد. آنالیز آماری بیش‌تر با آزمون ANOVA نشان داد که تفاوت آماری معنی‌دار میان نسبت ادراری MIF/Cr در



نمودار ۱- پراکندگی مقادیر سطح ادراری MIF/Cr در سه گروه مورد مطالعه. اختلاف آماری معنی‌داری بین میانگین سطح ادراری MIF/Cr در مبتلایان به پیلونفریت حاد با دو گروه مبتلایان به سیستیت حاد ($P<0/001$) و گروه شاهد ($P<0/001$)، عدم وجود اختلاف آماری معنی‌دار بین میانگین سطح ادراری MIF/Cr در مبتلایان به سیستیت حاد و گروه شاهد ($P=0/615$).

جدول ۲- مقایسه شاخص‌های مختلف ادراری و خونی در دو گروه A و B

متغیر	A پیلونفریت حاد	B سیستیت حاد	P-value
میانگین MIF ادرار (pg)	۳۴۸۳/۳۶ (SEM= ۴۹۲/۹۵)	۲۵۴/۱۳ (SEM= ۱۰۹/۷۶)	* <0/001
میانگین Cr ادرار (mg/dl)	۹۳ (SEM= ۱۴/۱۸)	۱۵۳/۵ (SEM= ۲۵/۶۱)	* 0/045
میانگین MIF/Cr ادرار (کراتینین) (pg/μmol)	۶۶/۱۴ (SEM= ۲۳/۷۸)	۱/۵۸ (SEM= 0/۵۹)	* <0/001
وزن مخصوص	۱/۰۱۲ (SEM= 0/۰۰۲)	۱/۰۱۱ (SEM= 0/۰۰۵)	0/۸۰۶
درجه حرارت بدن (سانتیگراد)	۳۸/۰۱ (SEM= 0/۱۳)	۳۷/۲۵ (SEM= 0/۷۵)	0/۱۱۵
WBC (μl)	۱۶۹۴۸ (SEM= ۱۶۵۷/۵۲)	۱۰۶۸۷/۵ (SEM= ۱۶۳۶/۵۷)	0/۰۵۲
PMN (μl)	۱۳۷۴۶/۵۸ (SEM= ۲۱۱۶/۶۴)	۱۰۴۸۵ (SEM= ۸۰۹۱)	0/۶۴۴
ESR (mm/h)	۵۳/۹۵ (SEM= ۶/۱۷)	۲۰/۶۰ (SEM= ۸/۹۲)	* 0/۰۲۱

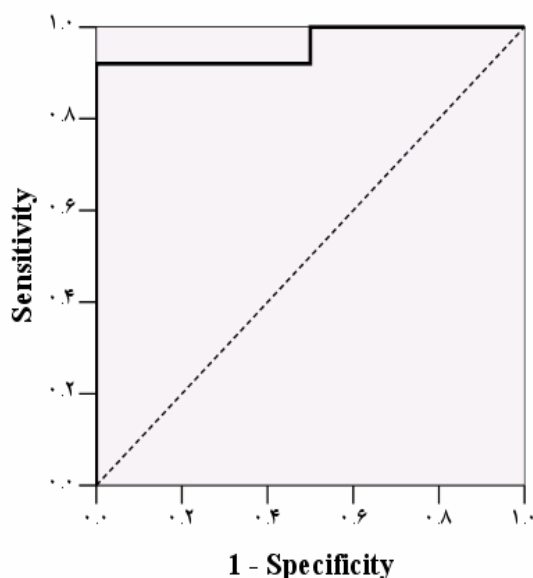
* اختلاف آماری معنی‌دار ($P<0/05$)

دارای حساسیت ۹۲٪ و ویژگی ۹۲/۵٪ می‌باشد. هم چنین مقدار creatinine $4/90 \text{ pg}/\mu\text{mol}$ نیز از حساسیت ۹۲٪ و ویژگی ۱۰۰٪ در تفکیک بیماران مبتلا به پیلونفریت حاد از مبتلایان به سیستیت حاد برخوردار می‌باشد.

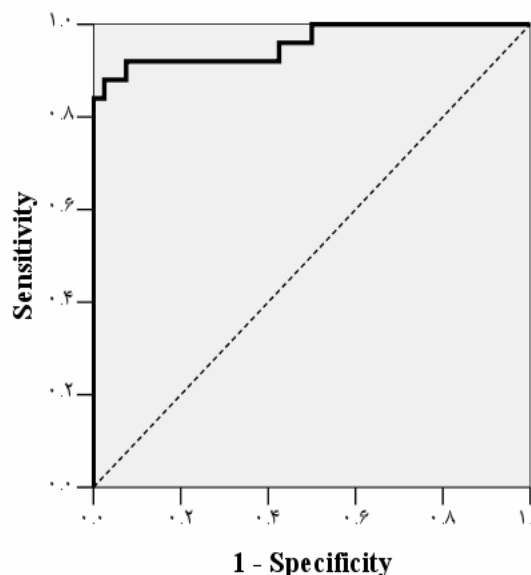
علاوه بر این و همان‌گونه که در نمودار ۶ نشان داده شده است، نسبت ادراری MIF/Cr از قدرت پیشگویی کنندگی بیش تری نسبت به سایر متغیرها در تشخیص پیلونفریت حاد از سیستیت حاد برخوردار است؛ چرا که سطح زیر نمودار (AUC) بیش تری در مقایسه با سایر متغیرها دارد [$AUC_{MIF/Cr} = 0/973$ ($P = 0/002$)] در برابر ($P = 0/050$) $AUC_{PMN} = 0/800$ ($P = 0/055$)، ($P = 0/055$) $AUC_{WBC} = 0/747$ ($P = 0/106$) و $AUC_{ESR} = 0/793$.

نتایج آنالیز ROC نشان داد که نسبت ادراری MIF/Cr، به طور بالقوه می‌تواند به عنوان یک شاخص سودمند در افتراق پیلونفریت حاد از وضعیت نرمال ($AUC = 0/959$ و $P < 0/001$) و سیستیت مزمن ($AUC = 0/960$ ، $P < 0/001$)، نمودار (۳) مورد توجه قرار بگیرد.

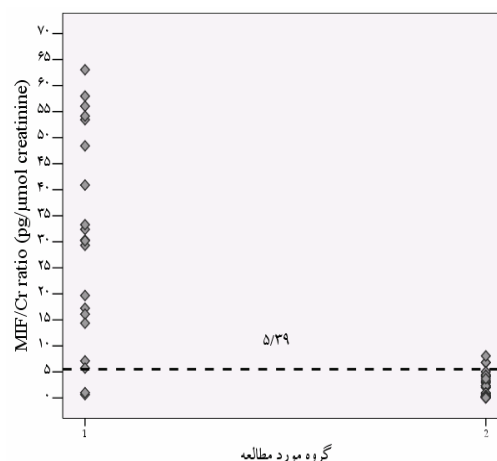
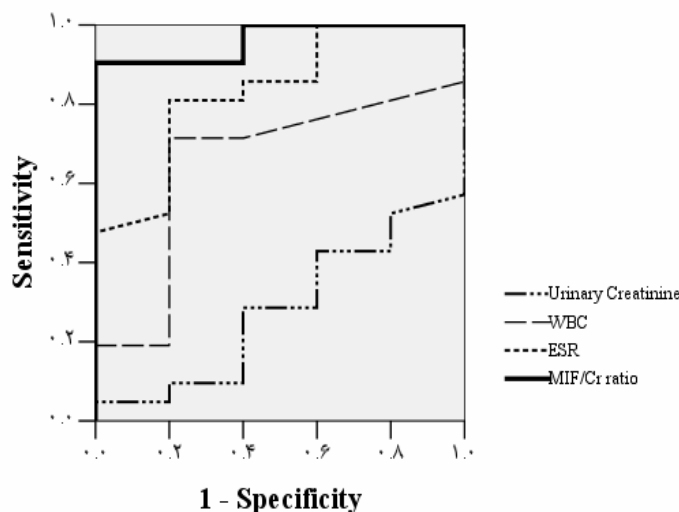
همان‌طور که در نمودارهای ۴ و ۵ نشان داده شده است، نتایج آنالیز ROC نشان می‌دهد که مقادیر شاخص (cut-point) معادل $5/39 \text{ pg}/\mu\text{mol}$ creatinine و $4/90 \text{ pg}/\mu\text{mol}$ creatinine به ترتیب بهترین مقادیر جهت تفکیک پیلونفریت حاد از شرایط نرمال و سیستیت حاد می‌باشند. مقدار $5/39 \text{ pg}/\mu\text{mol}$ creatinine در تفکیک بیماران مبتلا به پیلونفریت حاد از افراد سالم



نمودار ۳ - آنالیز ROC (Receiver Operating Curve) برای متغیر سطح ادراری MIF/Cr بر حسب (کراتینین $\text{pg}/\mu\text{mol}$) در تشخیص سیستیت مزمن حاد از سیستیت حاد [$AUC = 0/960$ سطح زیر نمودار (AUC) و $P < 0/001$]

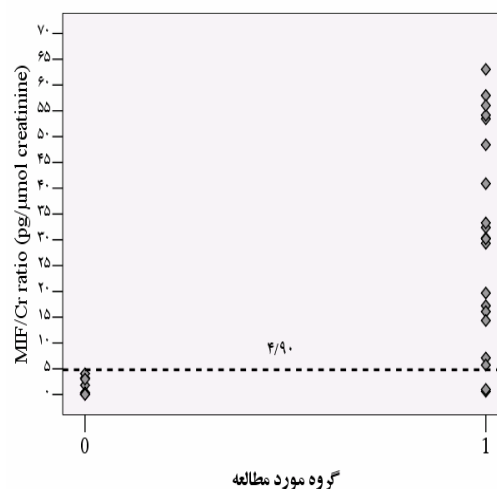


نمودار ۲ - آنالیز ROC (Receiver Operating Curve) برای متغیر سطح ادراری MIF/Cr بر حسب (کراتینین $\text{pg}/\mu\text{mol}$) در تشخیص پیلونفریت حاد از شرایط نرمال [$AUC = 0/959$ سطح زیر نمودار (AUC) و $P < 0/001$]



نمودار ۶- مقایسه سطح زیر نمودار (AUC) آنالیز Receiver Operating Curve) ROC افتراقی پیلونفریت حاد و سیستمیت حاد. سطح ادراری MIF/Cr (AUC = ۰/۹۶۲ و P = ۰/۰۰۲) بیشترین قدرت را در تشخیص افتراقی پیلونفریت حاد و سیستمیت حاد نسبت به ESR (AUC = ۰/۸۳۳ و P = ۰/۰۲۳)، شمارش WBC سرم (AUC = ۰/۶۵۲ و P = ۰/۲۹۸) و سطح ادراری Cr (AUC = ۰/۲۸۱ و P = ۰/۱۳۵) دارد.

نمودار ۴- مقادیر سطح ادراری MIF/Cr بر حسب (کراتینین) در افراد مورد مطالعه در دو گروه کنترل و مبتلایان به پیلونفریت حاد. خط نقطه چین بیانگر سطح ادراری MIF/Cr معادل کراتینین ۵/۳۹ pg/μmol می باشد؛ که دارای بهترین شاخص-های ارزش تشخیصی در پیشگویی پیلونفریت حاد است (۹۲٪ حساسیت و ۹۲/۵٪ ویژگی).



نمودار ۵- مقادیر سطح ادراری MIF/Cr بر حسب (کراتینین) در افراد مورد مطالعه در دو گروه مبتلایان به پیلونفریت حاد و سیستمیت حاد. خط نقطه چین بیانگر سطح ادراری MIF/Cr معادل کراتینین ۴/۹۰ pg/μmol می باشد؛ که دارای بهترین شاخص های ارزش تشخیصی در پیشگویی پیلونفریت حاد است (۹۲٪ حساسیت و ۱۰۰٪ ویژگی).

بحث

فاکتور مهارکننده مهاجرت ماکروفاژ (MIF)، یک سایتوکاین پیش التهابی است که به عنوان یک فعال کننده قوی ماکروفاژها و سلول های T محسوب می شود (۳-۵). به نظر می رسد MIF دارای نقشی حیاتی در آغاز کردن یا ادامه ی بسیاری از واکنش های التهابی است (۶). حتی در مدل های تجربی، درمان با آنتی بادی های ضد MIF، روند ایجاد برخی واکنش های التهابی نظیر کولیت و زخم معده را معکوس کرده و یا جلوی پیشرفت آن را گرفته است (۷ و ۸). در فرآیندهای التهابی، ترشح MIF در نورون های مغزی افزایش می یابد و به دنبال لیپوپلی ساکاریدهای درون سیسترنی، به درون مایع مغزی- نخاعی آزاد می شود (۹). بنابراین، این احتمال وجود دارد که این فاکتور در پاسخ مغز به فاکتورهای التهابی یا تروما نقش داشته باشد.

در مطالعات جدیدتر، MIF در انواع دیگری از سلول‌ها و بافت‌ها نیز شناسایی شده است. این سایتوکاین به‌طور پیش‌ساخته در اوروتلیوم انسانی وجود دارد. در مدل‌های حیوانی التهاب مثانه، مانند سیستمیت باکتریال نشان داده شده است که بروز MIF در مثانه افزایش یافته و از مثانه به عنوان یک کمپلکس با وزن مولکولی بالا آزاد می‌شود (۱۰-۱۲). مطالعات دیگری نیز نشان داده‌اند که اوروتلیوم یک منبع غنی از پیش‌سازهای MIF است (۱۳ و ۱۴).

در تنها مطالعه مشابه با مطالعه حاضر، Meyer-Siegler همکاران با استفاده از روش ELISA، سطح MIF را در ادرار ۱۴ بیمار بزرگسال مبتلا به عفونت ادراری با سطح آن در ۱۶ شاهد غیرمبتلا به عفونت ادراری مقایسه کردند و نتیجه گرفتند که مقدار MIF ادرار در بیماران مبتلا به سیستمیت باکتریال افزایش می‌یابد (۱۱). در این مطالعه تنها بیماران مبتلا به عفونت تحتانی سیستم ادراری مورد بررسی قرار گرفتند و قضاوتی درباره‌ی بیماران مبتلا به پیلونفریت انجام نشد.

از سویی دیگر، در بیماران مبتلا به پیلونفریت، پاسخ التهابی که مسئول ریشه‌کنی باکتری است، عامل آسیب اولیه به بافت کلیه و به دنبال آن اسکارهای کلیوی ناشی از پیلونفریت نیز می‌باشد. این پاسخ التهابی ناشی از پیلونفریت، شامل فعال‌سازی کمپلمان، گرانولوسیت و ایمنی سلولی است. در حالی که هنوز نقش ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها در مقاومت بر علیه پیلونفریت در انسان به‌طور کامل شناخته نشده است (۲).

با توجه به اطلاعات به‌دست آمده، هیچ مطالعه‌ای درباره‌ی نقش ماکروفاژها و MIF در پیلونفریت حاد به ویژه در کودکان انجام نشده است. مطالعه حاضر نخستین بار سطح

MIF ادرار را در بیماران مبتلا به پیلونفریت حاد، مبتلایان به سیستمیت حاد و گروه کنترل مقایسه کرده و نشان داد که نسبت MIF/Cr ادرار در سیستمیت حاد افزایش نمی‌یابد؛ که این یافته با نتیجه‌ی مطالعه‌ی Meyer-Siegler در بزرگسالان مغایر است. از سویی دیگر، افزایش نسبت MIF/Cr ادرار در بیماران مبتلا به پیلونفریت حاد در مطالعه‌ی حاضر قابل توجه بود و نشان داده شد که نسبت ادراری MIF/Cr آزمون حساسی برای افتراق بین سیستمیت و پیلونفریت حاد است و مقادیر شاخص $5/39 \text{ pg}/\mu\text{mol creatinine}$ و $4/90 \text{ pg}/\mu\text{mol creatinine}$ به ترتیب می‌توانند جهت تفکیک پیلونفریت حاد از شرایط نرمال و سیستمیت حاد مورد نظر باشند.

نتیجه‌گیری

از آنجایی که تأخیر در تشخیص عفونت دستگاه ادراری فوقانی می‌تواند با به‌جای گذاشتن اسکارهای کلیوی و تخریب تدریجی بافت کلیه منجر به نارسایی کلیه و در نهایت استفاده از دیالیز و کلیه پیوندی برای کودکان شود، تشخیص زودهنگام پیلونفریت از اهمیت بالایی برخوردار است که نتایج مطالعه حاضر می‌تواند راه‌گشای پژوهش‌های آینده در این زمینه باشد. به نظر می‌رسد نسبت ادراری MIF/Cr می‌تواند به عنوان شاخصی مهم در تشخیص به موقع پیلونفریت حاد و به ویژه در افتراق عفونت دستگاه ادراری فوقانی از تحتانی در فاز حاد بیماری به‌کار رود؛ تا با مداخله‌ی سریع‌تر و به موقع درمانی از آسیب‌های بافت کلیه جلوگیری نمود. هرچند انجام مطالعات تکمیلی در این راستا با حجم نمونه بالاتر ضروری به نظر می‌رسد.

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.