

سطح سرمی IL-6 و عوامل مرتبط با آن در بیماران تحت همودیالیز

چکیده

زمینه و هدف: میزان مرگ سالانه در بیماران مرحله نهایی بیماری کلیه (ESRD) بالاتر از حد انتظار است و شواهد اخیر التهاب را به عنوان علت آن مطرح می‌کند. التهاب مزمن یک تظاهر شایع در ESRD می‌باشد که خطر آترواسکلروز و سوء تغذیه و بیماری عروق محیطی را افزایش می‌دهد. سطوح افزایش یافته IL-6 پیش‌بینی‌کننده مورتالیتی و موربیدیتی قلبی-عروقی در افراد نرمال و بیماران ESRD است. هدف از انجام این مطالعه تعیین سطح سرمی IL-6 و عوامل مرتبط با آن در بیماران تحت همودیالیز مزمن در بیمارستان امام خمینی است که می‌تواند الگویی از جامعه ایران باشد. با شناسایی عوامل دخیل در سطوح سرمی IL-6 و تعیین بیماران High Risk امکان انجام مداخلات درمانی فراهم شده تا میزان مرگ کاهش یابد و پروگنوز بیماران بهبود یابد. **روش بررسی:** در این مطالعه ۴۲ نفر از بیماران بخش دیالیز بیمارستان امام خمینی که تحت همودیالیز مزمن قرار داشتند، انتخاب شدند و سطح سرمی IL-6 در دو نوبت به فاصله سه ماه با روش ELISA در این بیماران اندازه‌گیری شد و به طور همزمان آنالیز نمونه خون برای LDL, HDL, Chol, PTH, PH, Urea, Uric Acid و HCO₃ و TG و P, Ca, TIBC, Ferritin, Alb, Hb, WBC, CPR با آزمایشگاهی ۶/۳۵±۴/۴۷ pg/ml بود (حداقل ۰/۵۵ و حداکثر ۱۸/۲۵) که مقدار نرمال IL-6، pg/ml براساس استاندارد کیت آزمایشگاهی ۱/۳±۳/۲pg/ml می‌باشد. **نتیجه‌گیری:** در ۵۲٪ بیماران IL-6 سرم بالاتر از نرمال بود. سطح سرمی IL-6 با WBC, TIBC, Ferritin, CRP رابطه معنی‌دار داشت و در بیماران هیپرتانسیون به طور معنی‌داری بالاتر بود (p<۰/۰۵).

کلمات کلیدی: IL-6، همودیالیز، التهاب

سپیده سیفی^۱
آبنوس مختاری^{۲*}

۱- گروه نفرولوژی
۲- گروه داخلی

بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* نویسنده مسئول، تهران انتهای بلوار کشاورز، بیمارستان امام خمینی
تلفن: ۸۸۲۶۰۰۱۰
email: Abnoos.Mokhtari@Gmail.com

مقدمه

میزان مرگ و ناتوانی (Mortality and morbidity) در بیماران مرحله نهایی نارسایی کلیه (ESRD) به طور قابل توجهی بالاتر از انتظار است. میزان مرگ سالانه ناشی از بیماری قلبی-عروقی در افراد میانسال دیالیزی ۹٪ می‌باشد که ۱۰ تا ۲۰ برابر جمعیت عادی است، گرچه ریسک فاکتورهای کلاسیک بیماری‌های قلبی-عروقی در این بیماران شایع‌تر است، اما برای توجیه میزان بالای مرگ در آنها کافی نمی‌باشد. امروزه مشخص شده است که التهاب سیستمیک نقش کلیدی در این مسأله دارد.^۱ التهاب مزمن یک تظاهر شایع در بیماران ESRD است. تخمین زده می‌شود که ۳۰ تا ۵۰ درصد بیماران ESRD شواهد سرولوژیک پاسخ التهابی فعال را دارند. نقش التهاب مزمن در سوء تغذیه، پاتوژنز ضایعات

آترواسکلروتیک جدار عروق و بیماری قلبی-عروقی و مورتالیتی و موربیدیتی طولانی مدت اثبات شده است.^۲ علت التهاب در بیماران دیالیزی کاملاً شناخته شده نمی‌باشد. مطالعات جدید نشان داد که سطح سیتوکین‌های Proinflammatory در بیماران تحت دیالیز خونی هشت تا ۱۰ برابر بیشتر از افراد کنترل سالم است.^۳ اطلاعات موجود نشان می‌دهد که در این میان IL-6 نقش کلیدی را در این حوادث بر عهده دارد. IL-6 روند التهاب را در بیماران اورمیک با فعال کردن و تکثیر لنفوسیت‌ها تمایز سلول‌های B فراخوانی لکوسیت‌ها و القاء تولید Acute Phase Protein در کبد را موجب می‌شود.^۴ علل افزایش IL-6 در بیماران ESRD عبارتند از: علل کلیوی و علل غیر کلیوی. علل کلیوی شامل: ۱- از دست رفتن عملکرد کلیوی، که محتمل‌ترین توجیه آن که کاهش کلیترانس سیتوکین‌ها می‌باشد.^۴ از

این مطالعه مقدمه تحقیقات بعدی خواهد بود تا با اصلاح عوامل دخیل و کاهش IL-6 سیکل معیوب التهاب، سوء تغذیه و آترواسکلروز (MIA) را در بیماران شکست با افزایش بقاء همراه شد.

روش بررسی

در یک مطالعه مقطعی (Cross-Sectional) کلیه بیماران تحت دیالیز خونی مزمن مرکز دیالیز بیمارستان امام خمینی تهران در سال ۱۳۸۴ که حداقل سه ماه تحت درمان جایگزینی با دیالیز خونی مزمن قرار داشتند، مورد بررسی قرار گرفتند. حجم نمونه چهل نفر محاسبه شد. ابتدا بر اساس شرح حال، معاینه و مندرجات پرونده بیمارانی که سابقه سکته مغزی و قلبی و (TIA) Transient Ischemic Attack، بیماری‌های عروق محیطی، بدخیمی، سیروز کبدی، COPD، هپاتیت فعال، نارسایی قلبی، بیماری‌های اتوایمون، مصرف کورتیکواستروئید، داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی و (NSAID) و استاتین و مثبت بودن مارکرهای ویروسی، هپاتیت و HIV و استفاده از کاتترهای موقت جهت انجام دیالیز خونی را داشتند، حذف شدند. قبل از هر مرحله نمونه‌گیری در صورتی که بیمار ناپایدار (Unstable) بود یا علائم عفونت و سابقه بستری و عفونت در طی یک‌ماه اخیر را داشت، نمونه‌گیری از وی به مدت یک‌ماه به تأخیر افکنده شد تا عواملی را که ممکن است اثر مخدوش کننده‌ای بر سطح سرمی اینترلوکین شش داشته باشد به حداقل رسانده شود. نمونه خون از ۴۲ نفر از بیماران که حائز شرایط شرکت در طرح بودند و تمایل برای انجام آن را داشتند، گرفته شد. آنالیز نمونه خون برای CRP، آلبومین، Total Iron Binding Capacity (TIBC)، فریتین، کلسیم، فسفر، PTH، WBC، هموگلوبین و تری‌گلیسیرید، کلسترول، LDL، HDL، اسید اوریک، اوره، PH و بی‌کربنات انجام شد. سطح سرمی اینترلوکین شش (IL-6) نیز با روش ELISA توسط کیت آزمایشگاهی Bender Med System Human IL-6 ELISA، BMS۲۱۳/۲ شرکت ساخت اتریش انجام شد. حداقل میزان اندازه‌گیری شده IL-6 توسط کیت ۰/۹۲ pg/ml و ضریب تغییرات Intra-assay ۳/۴ درصد و Inter assay ۵/۲ درصد بود. سن و قد و وزن خشک بیماران ثبت شد و سه ماه بعد مجدداً آزمایشات فوق تکرار شد و بیماران به مدت یک‌سال پی‌گیری شدند. این پژوهش با در نظر گرفتن اصول بیانیه هلسینکی و چک لیست اخلاق در پژوهش ارائه شده توسط معاونت

سوی دیگر سیتوکین‌ها به پروتئین‌ها باند می‌شوند و در اورمی تغییرات میزان باند شدن پروتئین‌ها سبب تغییر در جزء فعال IL-6 می‌شود. ۲- اورمی و عوارض آن: استرس اکسیداتیو، افزایش بار مایعات، استعداد به عفونت، تجمع Advanced Glycation End Products (AGES) ۳- علل وابسته به دیالیز: الف- Bioincompatibility: برخی از غشاهای همودیالیز مانند کوپرفان و Unmodified Cellulose dialyzer membrane از طریق فعال‌سازی مسیر آلترناتیو کمپلمان تولید IL-6 را سبب می‌شوند. ب- آلودگی محلول دیالیز (Unpure dialysate) القاء فعالیت لکوسیت‌ها به دلیل ناخالصی‌ها و آلودگی‌های محلول دیالیز عفونت محل فیستول یا گرافت ۶-۷ علل غیرکلیدی: سن بالا، نتایج متضادی درباره اثر سن بر تولید IL-6 به دست آمده است و هنوز اثر آن ثابت نشده است. افزایش فشار خون، اخیراً رابطه درجه‌بندی شده بین سطح پلاسمایی ICAM-1 و IL-6 و با هیپرتانسیون در افراد ظاهراً سالم مشاهده شده است. براساس این تجربه و شیوع بالای هیپرتانسیون در بیماران ESRD می‌توان انتظار داشت که کنترل ضعیف فشار خون فاکتور دیگری در افزایش IL-6 باشد. CHF، مسئول اتلاف و افزایش IL-6 و افزایش مورتالیتی در بیماران ESRD است. افزایش توده چربی بدن و افزایش مقاومت به انسولین، عفونت‌های مزمن از جمله ۶ لامیدیا پنومونیا هم نقش دارد ۸-۱۰ مطالعات ثابت کرده‌اند که غلظت IL-6 در گردش موریبیدی قلبی-عروقی و مورتالیتی کلی را نه تنها در بیماران کلیوی بلکه در بیماران غیرکلیوی و افراد مسن سالم پیش‌بینی می‌کند و نقش تأثیرگذار IL-6 در بیماران با دیالیز صفاقی و بیماران تحت همودیالیز مشابه است. ۱۰-۱۱ بر اساس جستجوی ما در بانک‌های اطلاعاتی مطالعه‌ای در جهت ارزیابی وضعیت سیتوکین پیش التهابی IL-6 در بیماران دیالیزی در ایران انجام نشده است. هدف از این مطالعه تعیین سطح سرمی IL-6 در بیماران تحت همودیالیز مزمن در بیمارستان امام خمینی به عنوان عضو کوچکی از جامعه ایرانی و حتی الامکان عوامل دخیل در سطح سرمی آن و نیز تعیین ارتباط بین سطح سرمی IL-6 و CRP در بیماران می‌باشد. از سوی دیگر می‌توان بیماران را براساس سطح سرمی IL-6 به دو گروه پرخطر و کم خطر تقسیم کرد. پی‌گیری‌های دقیق‌تر با فاصله زمانی کوتاه‌تر برای گروه پرخطر ترتیب داد و از این طریق با اقدامات تشخیصی و درمانی زودرس گام مؤثری در جهت کاهش مورتالیتی و موریبیدی و هزینه‌های بستری برداشت.

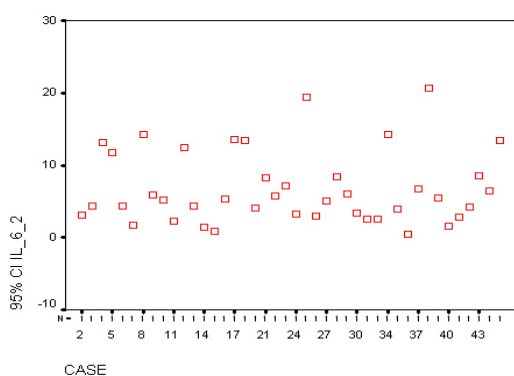
بودند. سطح سرمی IL-6 در گروه $۸/۳۹ \pm ۵/۲۸$ pg/ml و در گروه فاقد فشارخون $۴/۴۹ \pm ۲/۴۷$ pg/ml بود که براساس نتایج به دست آمده از آزمون آماری Independent Sample t-test اختلاف مشاهده شده در دو گروه مبتلا و غیر مبتلا به فشارخون از نظر میانگین سطح سرمی IL-6 با هیپرتانسیون معنی داری بوده است. ($p=۰/۰۰۶$).

Mean difference: $۳/۸۹۹$ CI/۹۵ $۱/۲۳۹-۶/۵۵۹$ درصد ۲۸/۵ بیمار سابقه ابتلاء به دیابت داشتند. سطح سرمی IL-6 در بیماران دیابتیک $۶/۵۰ \pm ۴/۰۸$ pg/ml و در بیماران بدون دیابت $۶/۲۸ \pm ۴/۶۸$ pg/ml می باشد و رابطه معنی داری بین سطح سرمی IL-6 و دیابت مشاهده نشد ($p=۰/۸۸$). میانگین طول مدت دیالیز در بیماران ۵۲/۳ ماه بود. حداقل $۳/۵$ و حداکثر ۱۶۶ ماه بود. رابطه ای بین سطح سرمی IL-6 و طول مدت دیالیز مشاهده نشد ($p=۰/۲۸$). میانگین CRP در بیماران $۶/۸۱ \pm ۸/۴$ mg/l می باشد (حداقل $۰/۲$ و حداکثر $۳۵/۵$). سطح سرمی IL-6 با CRP به طور چشمگیری رابطه داشت ($p<۰/۰۰۱$). میانگین آلبومین سرم در بیماران مورد پژوهش $۴/۳۹ \pm ۰/۳۱$ است و رابطه ای بین سطح سرمی IL-6 و آلبومین مشاهده نشد. در تحقیق حاضر رابطه ای بین سطح سرمی IL-6 و لیپیدهای سرم مشاهده نشد. همچنین ارتباط بین میانگین IL-6 سرم با کلسیم و فسفر و PTH از نظر آماری معنی دار نبود (در تمام موارد) ($p<۰/۰۰۵$). متوسط هموگلوبین در بیماران ESRD $۹/۷۳ \pm ۱/۷$ g/dl بود (حداقل $۵/۳$ g/dl و حداکثر $۱۳/۴$). رابطه معنی داری بین سطح سرمی IL-6 و هموگلوبین وجود نداشت ($p=۰/۹۹۳$). میانگین TIBC در این گروه $۳۱۶ \pm ۳۸/۷$ mg/dl، میانگین Ferritin $۸۶۷/۷۸ \pm ۶۵۷/۳$ mg/dl، و رابطه معنی داری بین TIBC و فریتین سرم و IL-6 مشاهده شد.

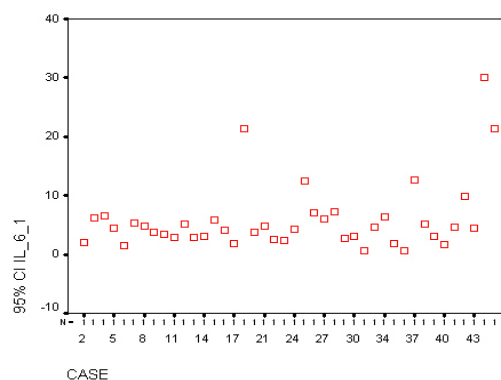
محترم پژوهشی دانشگاه تهران انجام شده است. فرم رضایت کتبی از بیمار جهت خون گیری و انجام آزمایش گرفته می شود. هزینه آزمایش به بیمار تحمیل نمی شود. اسرار بیمار محرمانه می ماند. بعد از جمع آوری اطلاعات و ثبت آنها در پرسشنامه برای محاسبه داده ها از نرم افزار SPSS ویراست ۱۱/۵ استفاده شد. در قسمت توصیف داده های کمی از میانگین و انحراف معیار و حداقل و حداکثر و برای داده های کیفی از جداول فراوانی و نمودارها استفاده شد. برای مقایسه میانگین داده های کمی از Independent Sample t-test و برای میانگین داده های کمی از Pearson's bivariate correlation Coefficients استفاده شد. موارد $p<۰/۰۵$ معنی دار تلقی شد.

یافته ها

در مطالعه حاضر میانگین سطح سرمی IL-6 در بیماران تحت همودیالیز نگهدارنده $۶/۳۵ \pm ۴/۴۷$ pg/ml به دست آمد که با در نظر گرفتن مقدار نرمال کیت $۱/۳ \pm ۳/۲$ pg/ml سطح این سیتوکین در بیماران تحت همودیالیز مزمن چهار تا شش برابر افراد سالم می باشد. از بیماران شرکت کننده در تحقیق ۶۶/۷ درصد بیماران مرد و ۳۳/۳ درصد زن بودند. میانگین سطح سرمی IL-6 در مردان $۵/۸۸ \pm ۴/۲$ pg/ml و در زنان $۷/۲۸ \pm ۴/۸۲$ pg/ml بود، اما رابطه ای بین سطح سرمی IL-6 و جنس بیماران مشاهده نشد. میانگین سنی بیماران $۵۰/۵۸$ سال بود (حداقل ۲۰ و حداکثر ۸۴ سال). سطح سرمی IL-6 با سن بیماران رابطه نداشت. میانگین BMI بیماران $۲۳/۵۱$ kg/m² بود. رابطه معنی داری بین BMI بیماران و سطح سرمی IL-6 مشاهده نشد ($p>۰/۰۵$). ۴۷/۶۱ درصد بیماران مورد پژوهش مبتلا به فشارخون



نمودار - ۲: پراکنندگی سطح سرمی IL-6 در نوبت دوم بیماران مورد مطالعه



نمودار - ۱: پراکنندگی سطح سرمی IL-6 در نوبت اول بیماران مورد مطالعه

جدول-۱: پراکندگی میانگین غلظت سرمی IL-6 در بیماران مورد مطالعه

میانگین سطح سرمی IL-6	فراوانی مطلق	فراوانی نسبی
> ۴/۵	۲۰	۴۷/۶
۸-۴/۵	۱۲	۲۸/۶
۱۲-۸	۵	۱۱/۹
< ۱۲	۵	۱۱/۹
جمع	۴۲	۱۰۰

ما سطح سرمی IL-6 با سن ($p=0/123$)، جنس ($p=0/368$) و BMI ($p=0/503$) بیماران رابطه نداشت که مشابه اکثر مطالعات قبل از جمله مطالعات ^۱Kaizu و ^۲Stenvinkle سطح سرمی IL-6، WBC، Ferritin، CRP، TIBC، رابطه معنی دار داشت و سطح سرمی IL-6 در بیماران هیپرتانسیون به طور معنی داری بالاتر بود ($p<0/05$). در مطالعات معدودی از جمله کلاترزاده که رابطه بین سطح سرمی IL-6 و سن معنی دار بود، گرچه میانگین سنی بیماران مشابه بیماران در تحقیق حاضر بود اما شرایط پاتولوژیک همراه (از جمله بیماری قلبی-عروقی، فشارخون و افزایش توده چربی بدن، بدخیمی و غیره) بررسی نشده بود. ^۳Stenvinkle هم در سال ۲۰۰۲ پیشنهاد کرد علت رابطه مشاهده شده بین IL-6 و سن در مطالعات قدیمی تر شیوع بیشتر بیماری‌های زمینه‌ای (از جمله بیماری قلبی-عروقی)، CVA، فشارخون، افزایش توده چربی و غیره) است که منجر به افزایش اینترلوکین شش می‌شوند.^{۱۱،۱۲،۱۳،۱۴} تحقیق حاضر سطح سرمی IL-6 در بیماران با فشارخون بالاتر بود و رابطه چشمگیری بین این دو متغیر مشاهده شد ($p=0/006$). در مطالعه ^{۱۵}Kaizu نیز بین سطح سرمی IL-6 و فشار خون دیاستولیک در بیماران رابطه معنی دار مشاهده شد و در یک بررسی جدید یک رابطه Significant و درجه‌بندی شده بین فشارخون و سطح پلاسمایی ICAM-1 و IL-6 در افراد ظاهراً سالم مشاهده شده است. براساس این یافته و شیوع بالای بیماری فشارخون در بیماران ESRD قابل انتظار است که کنترل ضعیف فشارخون عامل مؤثری در افزایش سطح سرمی اینترلوکین شش باشد که نتایج مطالعه ما نیز از این فرضیه حمایت می‌کند. در بررسی ما رابطه‌ای بین ابتلاء به دیابت و سطح سرمی IL-6 مشاهده نشد ($p=0/88$) که مطابق با یافته‌های کلیه مطالعات قبلی بود.^{۱۱،۱۲،۱۳} همچنین رابطه بین سطح سرمی IL-6 و طول مدت دیالیز برحسب ماه معنی دار نبود ($p=0/268$) که در سایر مطالعات مورد پژوهش هم چنین رابطه‌ای مشاهده نشده است.^{۱۲،۱۳} میانگین CRP در بیماران $6/81 \pm 8/48 \text{ mg/l}$ بود که در مطالعه کلاترزاده^{۱۱} میانگین CRP $6/42 \pm 9/79 \text{ mg/l}$ و در مطالعه ^{۱۴}Filho $6/9 \text{ mg/l}$ گزارش شد و در مطالعه ^{۱۵}Panichi $6/2 \text{ mg/l}$ گزارش شد که مشابه یافته‌ای مطالعه حاضر می‌باشد. در مطالعه حاضر همانند مطالعات ^{۱۶}Panichi، ^{۱۷}Lara B. Puijma، ^{۱۸}Pecoits Filho، رابطه بین IL-6، CRP معنی دار بود ($p<0/001$). چون IL-6 در ابتدای آشکار حاد منجر به سنتز acute

$p=0/016$ برای TIBC، $p=0/005$ برای فریتین حداقل تعداد گلبول‌های سفید در بیماران ۳۰۰۰ و حداکثر ۹۲۵۰ با میانگین ۵۸۵۹. تعداد گلبول‌های سفید با سطح سرمی IL-6 به طور معنی داری ارتباط داشت ($p<0/001$). بین معیارهای کفایت دیالیز (KT/V و URR) و PH و بی‌کربنات و اسید اوریک و میانگین سطح سرمی IL-6 رابطه‌ای مشاهده نشد. در طی دوره ۱۲ ماهه فالوپ، هشت بیمار (۱۹٪) (بیماران) یک نوبت بستری، دو بیمار (۴/۸٪) (بیماران) دو نوبت بستری و یک بیمار چهار نوبت بستری داشت. ۳۱ نفر از بیماران هم هیچ مورد بستری نداشتند. در بیمارانی که سابقه بستری نداشتند میانگین IL-6 $6/1 \pm 4$ ، در بیماران با یک نوبت بستری میانگین IL-6 $7/1 \pm 6/21 \text{ pg/ml}$ و در بیماران با دو نوبت بستری $8/07 \pm 6/89$ بود. در کل سطح سرمی IL-6 در بیمارانی که سابقه بستری نداشتند $6/13 \pm 4$ و در بیمارانی که سابقه بستری نداشتند $6/96 \pm 5/75 \text{ pg/ml}$ بود. رابطه معنی داری بین سطح سرمی IL-6 و بستری در بیماران مشاهده نشد ($p=0/60$). چهار بیمار در طی این مدت فوت کردند. میانگین سطح سرمی IL-6 در بیمارانی که فوت کردند $7/43 \pm 3/95$ و در سایر بیماران $6/23 \pm 4/5 \text{ pg/ml}$ بود. اما رابطه‌ای بین میانگین IL-6 سرم و موارد مرگ مشاهده نشد ($p=0/615$).

بحث

در مطالعه حاضر ۴۲ بیمار که تحت همودیالیز مزمن قرار داشتند مورد بررسی قرار گرفتند که در ۵۲٪ بیماران مورد بررسی سطح سرمی IL-6 بالاتر از محدوده نرمال قرار داشت. در بیماران میانگین سطح سرمی IL-6 $6/35 \pm 4/47 \text{ pg/ml}$ بود. (نرمال کیست $1/3 \pm 3/2 \text{ pg/ml}$) که چهار تا شش برابر افراد سالم می‌باشد. در گزارشات قبلی هم افزایش سیتوکین‌های پیش التهابی به میزان هشت تا ۱۰ برابر افراد سالم در بیماران ESRD مشاهده شده بود.^۳ در مطالعه

رابطه‌ای مشاهده نشد. گرچه التهاب نقش مهمی در آئمی بیماران دیالیز دارد. در پژوهش حاضر به دلیل عدم رعایت یک رژیم درمانی ثابت و مداوم اریتروپویتین و آهن و تغییرات غیرقابل پیش‌بینی در دسترسی به دارو امکان بررسی رابطه بین سطح IL-6 سرم و هموگلوبین و نسبت EPO/HCT میسر نشد. در بیماران دیالیزی اختلالات لیپیدی که مرگ را پیش‌بینی می‌کند شامل کاهش HDL، افزایش تری‌گلیسیرید، افزایش نسبت تری‌گلیسیرید به HDL است.^{۲۶} Bologa در مطالعه‌ای نشان داد که کلسترول کل با مورتالیته رابطه معکوس دارد.^{۱۶} زیرا برخلاف بیماران فاقد نارسایی کلیه کاهش کلسترول در بیماران دیالیزی نشانه وجود سوءتغذیه و وضعیت کارکردی ضعیف‌تر است. همچنین این یافته نشان می‌دهد تغییرات کیفی در ترکیب لیپیدها یا اندوتلیوم از سطح کلی پلاسمایی آنها مهم تر است.^{۲۷} Filho^{۲۸} نشان داد افزایش IL-6 با کاهش HDL و توتال کلسترول همراهی دارد. در تحقیق حاضر رابطه‌ای بین IL-6 و کلسترول (p=۰/۲۱۳)، تری‌گلیسیرید (p=۰/۷۱) و LDL (p=۰/۹۷) و HDL (p=۰/۴۱۷) مشاهده نشد. در مطالعه Kaizu^{۲۹} همچنین رابطه‌ای مشاهده نشد. افزایش گلوبول‌های سفید با افزایش مرگ قلبی-عروقی در مردان مسن همراهی دارد. همچنین در کل مرگ ناشی از انفارکتوس میوکارد در بیماران با لکوسیتوز بیشتر می‌باشد.^{۱۷} لکوسیتوز به خصوص افزایش نوتروفیل‌ها یک biomarker شناخته شده آترواسکلروز است. در مطالعه Reddan^{۳۰} افزایش تعداد گلوبول‌های سفید با مقادیر کمتر آلبومین و ترانسفرین و مقادیر بالاتر فریتین ارتباط داشت.^{۱۸} با توجه به اثر IL-6 در تکثیر و تمایز سلول‌های T و القاء تمایز سلول‌های B و فعال کردن آنها و فراخوانی لکوسیت‌ها، افزایش تعداد گلوبول‌های سفید یک پیامد قابل انتظار افزایش IL-6 می‌باشد. در مطالعه حاضر نیز رابطه معنی‌داری بین سطح سرمی IL-6 و گلوبول‌های سفید مشاهده شد (p=۰/۰۰۱). نکته جالب توجه این است که یافته این مطالعه تأییدی بر نتایج اخیر مطالعه Dialysis Outcome and Practice Pattern Study (DOPPS) است که نشان داد افزایش تعداد گلوبول‌های سفید در بیماران همودیالیز مورتالیته را پیش‌بینی می‌کند.^{۳۱} در تحقیق حاضر همانند سایر مطالعاتی که قبلاً مورد بحث قرار گرفت رابطه معنی‌داری بین سطح سرمی و IL-6 با کلسیم (p=۰/۸۱) و فسفر (p=۰/۳۶۷) و هورمون پاراتیروئید (p=۰/۳۹۱) و معیارهای کفایت دیالیز KT/V (p=۰/۴۳) و URR

phase reactant قرار دارد. بنابراین رابطه مستقیم بین IL-6 و CRP قابل پیش‌بینی بوده و در مطالعات متعددی ثابت شده است. در اغلب بررسی‌های مشابه بین سطح سرمی IL-6 و Alb رابطه معنی‌داری مشاهده شده بود، اما در مطالعه ما چنین رابطه‌ای مشاهده نشد. با توجه به اینکه اثر التهاب در کاهش سنتز آلبومین ترانسفرین، پرآلبومین و بروز سوءتغذیه ثابت شده است و در مطالعات متعددی رابطه مستقیم CRP و IL-6 با آلبومین نشان داده شده است.^{۱۳، ۳۲} اما در تحقیق حاضر و مطالعه Kaizu^{۳۱} چنین رابطه‌ای مشاهده نشد (p=۰/۵۵۹). علت عدم مشاهده چنین رابطه‌ای در تحقیق حاضر بالاتر بودن میانگین آلبومین در مطالعه ما در مقایسه با مطالعات مشابه می‌باشد و دامنه تغییرات آلبومین در اکثر بیماران بسیار کم بود. کلاترزاده^{۱۱} در لس آنجلس نیز گزارش کرد میزان تغییرات آلبومین در بیماران با سوءتغذیه خفیف تا متوسط بسیار اندک است و آلبومین سرم ایندکس دقیق و حساسی در ارزیابی وضعیت تغذیه نمی‌باشد. مقادیر سرمی ترانسفرین در ارزیابی تغذیه بر سایر روش‌های متداول ارجح است. التهاب منجر به کاهش سنتز ترانسفرین می‌شود و Total Iron Binding Capacity (TIBC) به صورت خطی با مقادیر ترانسفرین رابطه مستقیم دارد. در مطالعه‌ای که توسط دکتر کلاترزاده^{۱۱} انجام شد نشان داده شد که TIBC قویاً با وضعیت تغذیه‌ای ارتباط مستقیم دارد و سطح پلاسمایی CRP با TIBC ارتباط دارد که در این مطالعه، ما نیز چنین رابطه‌ای را بین IL-6 سرم و TIBC مشاهده کردیم (p=۰/۰۴). شاید بتوان عنوان کرد که ایندکس حساس‌تری نسبت به آلبومین در ارزیابی اثرات التهاب بر وضعیت تغذیه می‌باشد. در مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۴ رابطه معنی‌داری بین CRP و فریتین گزارش شد^{۱۱} در تحقیق حاضر هم سطح سرمی IL-6 با فریتین رابطه معنی‌داری داشت (p=۰/۰۰۵). چون فریتین از جمله مارکرها و اکنش مرحله حاد می‌باشد و IL-6 در ابتدای این آبشار قرار دارد. افزایش IL-6 منجر به افزایش فریتین CRP می‌شود و مقادیر سرمی فریتین در محدوده بین ۲۰۰ تا ۲۰۰۰ mg/dl کمتر با ذخایر آهن مرتبط بوده و بیشتر متأثر از اثرات التهاب می‌باشد. اثر التهاب بر فریتین هنگامی ظاهر می‌شود که ذخایر آهن کافی باشد و می‌توان نتیجه گرفت که در صورت رعایت یک رژیم درمانی ثابت برای آهن افزایش فریتین متأثر از اثرات التهاب می‌باشد.^{۱۳، ۳۳} در پژوهش حاضر رابطه بین IL-6 و هموگلوبین معنی‌دار نبود (p=۰/۹۹۳) که در مطالعه Kaizu^{۳۱} نیز چنین

بالا تر و TIBC پایین تر همراهی دارد. بعد از آنالیز آماری فرمول زیر برای پیش بینی IL-6 به دست آمد. $IL-6 = 13.79 + 0.32 \text{ CRP} - 0.03 * \text{TIBC}$. براساس مطالعه حاضر در بیش از نیمی از بیماران ESRD که تحت دیالیز خونی مزمن قرار داشتند در غیاب هرگونه علائم بالینی التهاب، سطح IL-6 افزایش داشت که نشان دهنده شیوع بالای التهاب (inflammation) و عوارض بیشتر و افزایش میزان مورتالیتی کلی و مورتالیتی قلبی و عروقی خواهد بود.

بنابراین برای بهبود outcome بیماران همودیالیزی توجه ویژه پزشکان به خصوص نفرولوژیست‌ها باید متوجه کشف علل التهاب تحت بالینی و درمان‌های بالقوه آن گردد. انجام مطالعه مشابهی در چند مرکز همودیالیز با حجم نمونه بیشتر برای بررسی سطح سرمی IL-6 و عوامل مرتبط با آن پیشنهاد می‌شود و مقایسه آن با سطح سرمی IL-6 در بیمارانی که تحت دیالیز صفاقی قرار دارند و یک گروه کنترل از افراد سالم بر دقت یافته‌ها خواهد افزود. با افزایش مدت زمان فالوآپ امکان بررسی اثر سطوح بالای IL-6 در افزایش دفعات بستری و مرگ ممکن خواهد شد.

($p = 0.153$) و PH ($p = 0.474$) بی‌کربنات خون مشاهده نشد. ما هم چنین رابطه‌ای بین سطح سرمی IL-6 و اسید اوریک سرم و ($p = 0.254$) و سابقه قلبی پیوند کلیه نیافتیم و ($p = 0.937$) که در مطالعاتی که مورد پژوهش قرار گرفتند بررسی اثر این متغیرها بر سطح سرمی IL-6 انجام نشده است. در مطالعه حاضر افزایش دفعات بستری با سطح بالاتر بر IL-6 در بیماران همراهی داشت، اما رابطه بین سطح سرمی IL-6 و موارد بستری و موارد فوت مشاهده نشد ($p = 0.600$) برای موارد بستری، ($p = 0.65$) برای موارد فوت. به نظر می‌رسد به دلیل تعداد کم موارد فوت و بستری و کم بودن تعداد کل بیماران و مدت کوتاه فالوآپ امکان یافتن چنین رابطه‌ای بین میانگین سطح سرمی IL-6 و موارد بستری و فوت ممکن نشد. عوامل مرتبط با سطح سرمی IL-6 در مطالعه ما بر اساس univariate model عبارتند از: ($p < 0.001$) CRP، ($p = 0.016$) TIBC، فریتین ($p = 0.005$)، ($p < 0.001$) WBC، فشارخون ($p = 0.006$). برای حذف متغیرهای مخدوش کننده از Multi-variated regression model استفاده شد. که پس از حذف متغیرهای مخدوش کننده سطح سرمی IL-6 با CRP

References

- Pecoits-Filho R, Stenvinkel P, Wang AY, Heimbürger O, Lindholm B. Chronic inflammation in peritoneal dialysis: the search for the holy grail? *Perit Dial Int* 2004; 24: 327-39.
- Pupim LB, Himmelfarb J, McMonagle E, Shyr Y, Ikizler TA. Influence of initiation of maintenance hemodialysis on biomarkers of inflammation and oxidative stress. *Kidney Int* 2004; 65: 2371-9.
- Kaysen GA, Eiserich JP. Characteristics and effects of inflammation in end-stage renal disease. *Semin Dial* 2003 16: 438-46.
- Jacobs P, Glorieux G, Vanholder R. Interleukin/cytokine profiles in haemodialysis and in continuous peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 Suppl 5: 41-5.
- Reddan DN, Klassen PS, Szczech LA, Coladonato JA, O'Shea S, Owen WF Jr, et al. White blood cells as a novel mortality predictor in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1167-73.
- Pecoits-Filho R, Lindholm B, Axelsson J, Stenvinkel P. Update on interleukin-6 and its role in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1042-5.
- Kaizu Y, Kimura M, Yoneyama T, Miyaji K, Hibi I, Kumagai H. Interleukin-6 may mediate malnutrition in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 93-100.
- Kalantar-Zadeh K, Don BR, Rodriguez RA, Humphreys MH. Serum ferritin is a marker of morbidity and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 564-72.
- Stenvinkel P, Barany P, Heimbürger O, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Mortality, malnutrition, and atherosclerosis in ESRD: what is the role of interleukin-6? *Kidney Int Suppl* 2002; 80: 103-8.
- McCarty MF. Interleukin-6 as a central mediator of cardiovascular risk associated with chronic inflammation, smoking, diabetes, and visceral obesity: down-regulation with essential fatty acids, ethanol and pentoxifylline. *Med Hypotheses* 1999; 52: 465-77.
- Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Humphreys MH, Block G. Comparing outcome predictability of markers of malnutrition-inflammation complex syndrome in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1507-19.
- Bender MedSystem. Human IL-6 ELISA Guide. Available from: [http://www.bendermedsystems.com]. In list of all products of the product format: ELISA.
- Kalantar-Zadeh K, Rodriguez RA, Humphreys MH. Association between serum ferritin and measures of inflammation, nutrition and iron in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 141-9.
- Panichi V, Maggiore U, Taccola D, Migliori M, Rizza GM, Consani C, et al. Interleukin-6 is a stronger predictor of total and cardiovascular mortality than C-reactive protein in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1154-60.
- Kalantar-Zadeh K, Don BR, Rodriguez RA, Humphreys MH. Serum ferritin is a marker of morbidity and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 564-72.
- Bologa RM, Levine DM, Parker TS, Cheigh JS, Serur D, Stenzel KH, et al. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 107-14.
- Kalantar-Zadeh K, Don BR, Rodriguez RA, Humphreys MH. Serum ferritin is a marker of morbidity and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 564-72.
- Reddan DN, Klassen PS, Szczech LA, Coladonato JA, O'Shea S, Owen WF Jr, et al. White blood cells as a novel mortality predictor in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1167-73.
- Stenvinkel P. Malnutrition and chronic inflammation as risk factors for cardiovascular disease in chronic renal failure. *Blood Purif* 2001; 19: 143-51.

Serum IL-6 level and associated factors: hemodialysis patients

Seifi S.¹
Abnoos mokhtari*²

1- Department of Nephrology
2- Department of Internal
Medicin

Imam Khomeini Hospital,
Tehran University of Medical
Sciences.

Abstract

Background: The annual amount of mortality in ESRD exceeds the expectation and represents the recent evidences of the inflammation as its etiology. The etiology of inflammation is not clearly known. Chronic inflammation is a dominant occurrence of ESRD which increases the risk of atherosclerosis, malnutrition and peripheral vascular disease. Inflammatory responses are orchestrated by cytokines. Some of the proinflammatory cytokines like IL-6 have a crucial role in this phenomenon. The IL-6 and its receptor activity is up regulated in ESRD patients and the increased level of IL-6 predicts cardiovascular mortality and morbidity in normal and CRF patients. This study devotes itself to determining the serum level of IL-6 and factors affecting it in patients undergoing chronic hemodialysis in Imam Khomeini Hospital which can represent the Iranian Society. By identifying factors affecting the serum level of IL-6 and high-risk patients we can provide treatment possibilities, a decrease in mortality and an improvement in its prognosis.

Methods: In this study 42 patients in Imam Dialysis Center were chosen and their serum IL-6 levels were measured at 2 times at three month interval and at the same time blood sample analysis were done for the following: Alb CPR, Ca, P, PTH, TIBC, Ferritin, TG, Chol, LDL, HDL, Uric Acid, Hb, WBC and urea.

Results: The mean serum level of IL-6 in hemodialysis patients was 6.35 ± 4.47 pg/ml (minimum: 0.55, maximum: 18.25) with the normal range of 1.3 ± 3.2 pg/ml.

Conclusions: The IL-6 level was higher than normal range in the 52% of the patients. The serum IL-6 level had a significant correlations with CPR, Ferritin, TIBC, WBC and their serum IL-6 level was significantly higher in patients with hypertension, but no significant correlation was observed between other parameters and IL-6.

Key words: Hemodialysis, IL-6, inflammation

*Corresponding author: Imam
Khomeini Hospital, Keshavarz
Blvd., Tehran.
Tel: +98-21-88260010
email:
Abnoos.Mokhtari@Gmail.com