

مدل رگرسیونی برای پیش بینی افزایش سطح سرمی اینترکولین ۶ و ۱۰ در بیماران نارسایی انتهایی کلیه تحت همودیالیز مزمن

تاریخ دریافت: ۹۴/۸/۱۶ - تاریخ پذیرش: ۹۴/۱۰/۲۱

خلاصه

مقدمه

بیماری مزمن کلیه (CKD) یک اختلال پیشرونده کلیه است که بیش از ۳ ماه طول کشیده است. سطح بالای سایتوکاین‌هایی نظیر اینترلوکین ۶ (IL6) و اینترکولین ۱۰ (IL10) به عنوان فاکتورهای خطر مستقل برای موربیدیتی و مورتالیتی و بیماران CKD تعریف شده‌اند. هدف مطالعه ارزیابی فاکتورهای پیش بینی کننده سطح IL6 و IL10 در بیماران همودیالیزی بود

روش کار

در این مطالعه مقطعی، بیمارانی که در زمستان ۱۳۹۲ به مرکز دیالیز بیمارستان لقمان حکیم مراجعه می کردند به صورت رندوم انتخاب شدند. اطلاعات دموگرافیک و آزمایشاتی نظیر آلومین، کراتینین سرم، کلسیم، فسفر، شمارش سلولهای خونی، فریتین، پاراتورمون، اینترلوکین ۶، اینترلوکین ۱۰ و آنالیز گازهای خونی شریانی برای هر بیماری انجام شد. ارتباط بین اینترلوکینها و سطح بی کربنات ها و سایر متغیرها به وسیله نرم افزار SPSS ارزیابی شد و مدل رگرسیونی با متد stepwise برای IL6 و IL10 در بیماران همودیالیزی طراحی شد.

نتایج

۸۴ بیمار با میانگین سنی ۶۰/۹۸ سال و میانگین مدت دیالیز ۰۵/۳۵ ماه ارزیابی شدند. میانگین سطح سرمی IL6، ۶/۰۳۶ پیکوگرم/میلی لیتر و IL10، ۷/۴۶ پیکوگرم/میلی لیتر بود. پنج متغیر (pH، HCO3، IL10، دیابت) در مدل IL6 باقی ماندند (R2=۰/۸۱۳) پنج متغیر (pH، HCO3، IL6، دیابت) در مدل IL10 باقی ماندند. (R=۰/۸۴۶)

نتیجه گیری

بر طبق نتایج، سطح بی کربنات، pH و دیابت می توانند به عنوان فاکتور پروگنوستیک در نظر گرفته شوند. که سطح افزایش یافته IL6 و IL10 و مورتالیتی و موربیدیتی مرتبط با آن را متمایز می کنند.

کلمات کلیدی: اینترلوکین ۶، اینترلوکین ۱۰، بی کربنات، نارسایی انتهایی کلیه، همودیالیز
بی نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می باشد.

^۱ نرگس سادات زاهد*
^۲ ساغر چهرازی

۱- استادیار نفرولوژی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران
۲- متخصص داخلی، تهران، ایران

* تهران - بیمارستان لقمان حکیم، تهران، ایران
تلفن: ۹۸-۹۱۲۱۰۴۱۰۰۶
email: n2-zahed@yahoo.com

مقدمه

بیماری مزمن کلیه (CKD) یک اختلال پیشرونده کلیه است که بیش از ۳ ماه ادامه یابد و شامل فیلتراسیون گلوبولینی (GFR) کمتر از $1/1.73 \text{ m}^2/60 \text{ cc/min}$ یا سایر اختلالات پاتولوژیک در خون و ادرار می باشد. (۱-۴)

مهمترین علت مرگ و میر در بیماران CKD، بیماری قلبی عروقی است. حوادث قلبی عروقی ۹۰٪ علل مرگ و میر را در بیماران CKD شامل می شود که در حدود ۱۰-۲۰ برابر بیشتر از جمعیت نرمال است. التهاب مزمن نقش کلیدی در این حوادث دارد. نقش التهاب مزمن در سوء تغذیه، آترواسکلروز، حوادث قلبی عروقی و مرگ و میر قبلاً ثابت شده است (۵). همودیالیز می تواند بقای بیماران را افزایش دهد اما به نوبه خود به عنوان یک موقعیت التهابی تلقی می شود. (۶)

التهاب و آسیب بافتی سبب افزایش سطح مارکرهای التهابی از جمله سائتوکاین ها می شوند. IL6 یکی از این سائتوکاین هاست که مربوط به پاسخ های فاز حاد است. IL6 فاکتوری است که در نقش فعال کننده لنفوسیت های B جهت تولید آنتی بادی و هم به عنوان القاء کننده تولید فاکتورهای فاز حاد عمل می کند. (۷) IL10 فاکتوری است که ماکروفاژها را غیر فعال کرده و تولید سائتوکاین ها را کاهش می دهد (۸). سطح IL10 به طور مشخص در بیماران ESRD در مقایسه با جمعیت نرمال کنترل بالاتر است. همچنین سطح IL10 به طور بارزی در بیماران تحت همودیالیز مزمن در مقایسه با بیماران CKD که تا به حال دیالیز نشده اند بالاتر است. (۹)

در مطالعه ژانگ^۱ و همکاران IL6 به عنوان یک ریسک فاکتور بارز در بیماران CKD مطرح شده است. (۱۰) در مطالعه برون^۲ و همکاران سطح سرمی IL10 در بیماران تحت همودیالیز افزایش یافته است و همچنین رابطه بارزی بین مدت زمان دیالیز و سطح IL6 وجود دارد. (۱۱) در مطالعه چنگ^۳ و همکاران اسیدوز به عنوان ریسک فاکتور مستقل برای مرگ و میر و عوارض بیماران شناخته شده است و اسیدوز با افزایش سطح سرمی فاکتورهای پیش التهابی و ضد التهابی همراهی داشته است.

(۱۲-۱۵)، در حالی که برخی مطالعات هیچ رابطه ای بین اسیدوز و فاکتورهای التهابی و غیر التهابی ذکر نکرده اند. (۱۶-۱۷) مطالعات قبلی ارتباط مشخص بین سائتوکاین ها و مورتالتی و موربیدیته در بیماران همودیالیزی متذکر شده اند. (۲۵-۱۸). سطح IL6 و IL12 می تواند پروگنوز بیماران CKD را تعیین کند. اما این فاکتور به صورت معمول در این بیماران اندازه گیری نمی شوند که مهمترین علت هزینه بالای سنجش سائتوکاین هاست. این مطالعه جهت ارزیابی رابطه بین سطح سرمی IL6 و IL10 و سایر پارامترهای آزمایشگاهی و تظاهرات بالینی اجرا شد و یک مدل رگرسیونی طراحی شد تا سطح افزایش یابنده سائتوکاین ها را در بیماران CKD پیش بینی کند.

روش کار

در این مطالعه مقطعی تحلیلی بیماران ESRD^۴ تحت همودیالیز مزمن (بیشتر از ۳ ماه دیالیز می شوند و به دفعات ۳ بار در هفته) که در شرایط جسمانی پایداری بودند و به مرکز دیالیز بیمارستان لقمان حکیم مراجعه می کردند به عنوان جمعیت مطالعه انتخاب شدند.

معیارهای خروج از مطالعه، دریافت داروی ایمونوساپرسیو، انجام جراحی یا ابتلاء به بیماری عفونی در طی ۳ ماه گذشته، نمایه توده بدنی $\text{BMI} \leq 35 \text{ Kg/m}^2$ و دیالیز از طریق کاتتر شالدون بود. اطلاعات دموگرافیک، BMI، مدت دیالیز در برگه هر بیماری ثبت شد. آزمایشاتی نظیر شمارش سلولهای خونی (CBC)، پلاکت، کلیه، فسفر، پاراتورمون، فریتین، ترانسفرین، BUN، کراتینین، آلومین، CRP و آنالیز گازهای خونی شریانی و HCO_3 و سطح IL6 و IL12 برای همه بیماران قبل از دیالیز وسط هفته انجام شد و در برگه هر بیماری ثبت شد.

نمایه توده بدنی (BMI) از تقسیم وزن بر مجذور قد به متر به دست آمد. فشار خون سیستولی و دیاستولی توسط یک پرستار مجرب اندازه گیری شد و فشار خون سیستولی ≤ 140 و دیاستولی ≤ 90 به عنوان فشار خون بالا لحاظ شد. دیابت هم براساس گایدلاین ADA با قند ناشتای <126 یا قند راندوم بیشتر و مساوی

¹ Zhang² Brounet³ Change⁴ End-Stage Renal Disease

۲۰۰ مشخص شد.

سطح IL6 به روش الیزا و باکیت انسانی (Pharming, San Diego, Calif, USA) و سطح IL10 به روش الیزا و باکیت انسانی (Biolegend, San Diego, Calif, USA) اندازه گیری شد. سایر یافته های آزمایشگاهی باکیت (پارس آزمون، تهران، ایران) در آزمایشگاه مرکزی بیمارستان لقمان حکیم اندازه گیری شد.

این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشکده پزشکی دانشگاه شهید بهشتی قبول شد و تنها بیماران با شرایط پایداری که در سیردرمانی آنها وقفه ای ایجاد نمیشد وارد مطالعه شدند. اطلاعات بیماران محرمانه حفظ شد و هزینه اضافی در این تحقیق بر هیچکدام از بیماران تحمیل نشد. محققین این طرح در تمامی مراحل به اصول معاهده ی هلسینکی پایبند بودند.

اطلاعات به دست آمده از بیماران در نرم افزار آماری SPSS وارد شد. از تست کولموگراف اسمیرنوف برای چک کردن نرمال بودن متغیرها استفاده شد. متغیرهای کمی با کمک تست آماری تی مستقل و تست غیر پارامتریک معادلش را من ویتنی بین بیماران مرد و زن مقایسه شدند.

تست پیرسون و معادل غیر پارامتریک آن اسپیرمن برای ارزیابی رابطه بین متغیرهای کمی به کار رفتند. از تست فیشر و کای اسکوئر برای مقایسه توزیع متغیرهای کیفی بین دو گروه مختلف استفاده شد و P-value کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح بارز و مشخص لحاظ شد. مدل رگرسیون خطی برای IL6 و IL10 به وسیله متد Stepwise طراحی شد.

نتایج

۸۴ بیمار با میانگین سنی $60/98 \pm 13/26$ سال مورد ارزیابی قرار

گرفتند. (۳۶ مورد و ۴۸ زن). میانگین BMI $3/98 \text{ kg/m}^2 \pm$ $24/86$ بود و میانگین مدت دیالیز $24/86 \pm 3/98$ ماه بود. ۳۵ بیمار دیابت و ۳۱ بیمار فشار خون داشتند. هیچ تفاوت بارزی در اطلاعات دموگرافیک، مدت دیالیز و بیماری زمینه ای بین مردان و زنان وجود نداشت. ($p < 0/05$) (جدول ۱) میانگین هموگلوبین $1/32 \text{ mg/IL} \pm 11/11$ بود. سطح هموگلوبین به طور مشخصی در مردان بیشتر از زنان بود. ($p = 0/11$). میانگین تعداد گلبولهای سفید $1/5441 \pm 6925$ و میانگین تعداد پلاکت $1/115 \pm 192/02$ بود. میانگین سطح کلسیم $0/91 \text{ mg/dl} \pm 8/96$ و میانگین فسفر $1/26 \text{ mg/dL} \pm 5/92$ بود.

میانگین CRP $14/9 \text{ mg/dl} \pm 22/27$ و میانگین فریتین $190/4 \text{ ng/ml} \pm 318/96$ بود. در آنالیز گازهای خونی و میانگین pH، $7/28 \pm 0/105$ میانگین PCO2 خون وریدی $7/88 \text{ mmhg} \pm 36/25$ و میانگین بی کربنات خون وریدی $2/64 \text{ mmol/Lit} \pm 18/58$ بود. میانگین سطح IL6، $9/38 \pm 6/036$ و میانگین IL10، $31/93 \text{ pg/IL} \pm 17/46$ بود. هیچ تفاوت قابل توجهی در تعداد گلبولهای سفید، تعداد پلاکت، سطح کلسیم و فسفر و پاراتورمون و CRP و فریتین و آلومین و IL6 و IL10 بین مرد و زن وجود نداشت. ($p < 0/05$) (جدول ۲) سطح سرمی IL6:

میانگین سطح سرمی اینترکولین ۶ ارتباط قسمت با سطح سرمی CRP داشت. ($r = 0/219$ و $p = 0/045$) و ارتباط منفی و سطح بی کربنات خون وریدی ($r = -0/579$ و $p < 0/001$) و pH ($r = -0/507$ و $p < 0/001$) داشت. همچنین ارتباط مثبت بین سطح سرمی IL6 و IL10 وجود داشت. ($r = 0/436$ ، و $p < 0/001$). بین مدت دیالیز، BMI و میزان PCO2 با سطح سرمی IL6 هیچ ارتباطی وجود نداشت. ($p > 0/05$).

جدول ۱- مشخصات بیماران

تغییرات	مرد (تعداد: ۳۶)	زن (تعداد: ۴۸)	P Value
سن (سال)	44.88 ± 61.88	12.05 ± 60.52	۰,۷۱۹
نمایه توده بدنی (BMI) kg/m	3.72 ± 24.86	4.21 ± 24.87	۰,۹۹۱
مدت دیالیز (ماه)	25.65 ± 33.47	28.01 ± 36.22	۰,۶۵۵
دیابت	(۳۳,۳)۱۲	(۴۷,۹)۳۳	۰,۱۳۲
فشار خون	(۲۷,۸)۱۰	(۴۳,۸)۲۱	۰,۱۰۱

جدول ۲- یافته های آزمایشگاهی

P Value	مرد(تعداد:۳۶)	زن(تعداد:۴۸)	تغییرات
۰,۰۱۱	۱,۱۸±۱۱,۵۳	۱,۳۴±۱۰,۷۹	هموگلوبین(mg/dl)
۰,۵۰۷	۱۵۳۵,۱±۶۱۵۷,۱	۶۸۷۳,۲±۷۴۱۳,۶	گلبول سفید
۰,۴۴۶	۷۴,۸±۱۷۵,۷۸	۱۳۵,۹±۲۰۲,۸۵	تعداد پلاکت(۱۰۰۰)
۰,۷۰۶	۰,۹۱±۹,۰۱	۰,۹۲±۸,۹۳	کلسیم(mg/dl)
۰,۳۹۹	۱,۲۶±۵,۹۲	۱,۲۷±۵,۹۲	فسفر(mg/dl)
۰,۵۴۴	۳۱۵,۸±۲۹۷,۳	۲۴۹,۹±۲۵۹,۴	پاراتورمون(ng/l)
۰,۸۵۹	۱۲,۵±۲۱,۹۳	۱۶,۶±۲۲,۵۲	CRP(mg/dl)
۰,۸۰۸	۱۸۰,۱±۳۲۴,۷۷	۱۹۹,۵±۳۱۴,۶	فریتین(ng/dl)
۰,۲۴۸	۴۰,۵±۲۱۸,۳۱	۶۷,۸±۱۹۵,۶۸	ترانسفرین(mg/dl)
۰,۲۲۶	۰,۵۲±۴,۱۶	۰,۴۸±۴,۰۲	البومین(gr/dl)
۰,۲۸۲	۱۵,۲۹±۶۰,۶۳	۱۵,۳۶±۵۵,۱۷	BUN, mg/dL
۰,۲۳۳	۲,۶۱±۶,۹۸	۱,۵۸±۶,۱۶	کراتینین(mg/dl)
۰,۶۰۵	۰,۱۰۲±۷,۲۷	۰,۱۰۸±۷,۲۸	PH
۰,۵۷۸	۵,۱±۳۶,۸۸	۹,۴۲±۳۵,۸	PCO ₂ , mm Hg
۰,۱۵۱	۲,۱۲±۱۹,۰۴	۲,۹۴±۱۸,۲۴	بی گربنات(mmol/l)
۰,۵۹۹	۸,۶۳±۵,۴۲۲	۹,۹۷±۶,۴۹۷	اینترلوکین ۶(pg/dl)
۰,۱۷۲	۹,۹۷±۱۱,۹۵	۴۱,۰۵±۲۱,۶	اینترلوکین ۱۰(pg/dl)

۱۳ متغیر با روش Stepwise به مدل رگرسیونی اضافه شدند. R-square از ۰/۷۳۱ به ۰/۸۱۳ پس از ۴ مرحله افزایش یافت و ۵ متغیر در مدل باقی ماندند. مدل رگرسیون برای سطح سرمی IL6 در جدول ۳ نشان داده شده است.

۱۳ متغیر به روش Step Wise به مدل رگرسیونی اضافه شدند. R-square از ۰/۷۳۱ به ۰/۸۴۶ پس از ۶ مرحله افزایش یافت و ۵ متغیر در مدل باقی ماند. مدل رگرسیونی IL10 در جدول ۴ نشان داده شده است.

۱۳ متغیر با روش Stepwise به مدل رگرسیونی اضافه شدند. R-square از ۰/۷۳۱ به ۰/۸۱۳ پس از ۴ مرحله افزایش یافت و ۵ متغیر در مدل باقی ماندند. مدل رگرسیون برای سطح سرمی IL6 در جدول ۳ نشان داده شده است. سطح سرمی IL10 میانگین سطح سرمی IL10 ارتباط مثبت با سطح سرمی CRP داشت.

جدول ۳- مدل رگرسیونی برای سطح سرمی اینترلوکین ۶ در بیماران نارسایی انتهایی مزمن کلیه تحت همودیالیز مزمن

P Value	VIF Colinearity	Coefficients	تغییرات
۰,۰۰۱>	۱,۳۲۸	۰,۸۵۹	اینترلوکین ۱۰
۰,۲۱	۱,۸۷۷	-۰,۲۴۱	بی گربنات
۰,۱۸۲	۱,۳۹۲	-۰,۱۱۸	PH
۰,۰۳۶	۱,۰۶۹	-۰,۱۶۹	نمایه توده بدنی
۰,۰۴۱	۱,۱۴۵	۰,۱۵۹	دیابت
۰,۲۵۴	۱,۳۶۶	-۰,۱۰۵	سن
۰,۵۷۶	۱,۱۹۷	۰,۰۴۸	کلسیم
۰,۹۴۸	۱,۵۵۳	۰,۰۰۶	فسفر
۰,۹۵۸	۱,۲۸۸	-۰,۰۰۵	پاراتورمون
۰,۸۳۷	۱,۳۶۶	۰,۰۱۹	CRP
۰,۶۸۳	۱,۳۱۲	۰,۰۳۷	فریتین
۰,۶۴۴	۱,۵۲۹	-۰,۰۴۵	البومین
۰,۴۵۷	۱,۴۱۹	۰,۰۶۷	PCO ₂

جدول ۴- مدل رگرسیونی برای سطح سرمی اینترلوکین ۱۰ در بیماران نارسایی انتهایی کلیه تحت همودیالیز مزمن

P Value	VIF Colinearity	Coefficients	تغییرات	باقیمانده
<۰,۰۰۱	۱,۱۱۹	۰,۷۲۴	اینترلوکین ۶	
<۱/۰۰۱	۱,۵۲۲	۰,۳۸۷	بی کربنات	
۰,۸۹۶	۱,۴۳۳	-۰,۰۱۱	PH	
۰,۰۱۶	۱,۱۱۸	۰,۱۷۸	نمایه توده بدنی	
۰,۰۳۸	۱,۰۶۷	-۰,۱۴۸	دیابت	
۰,۳۸۶	۱,۴۲۰	۰,۰۷۲	سن	خارج شده از
۰,۳۸۷	۱,۱۸۷	-۰,۰۶۶	کلسیم	منزل
۰,۹۴۸	۱,۵۵۳	۰,۰۲۲	فسفر	
۰,۵۸۹	۱,۲۸۱	۰,۰۴۳	پاراتورمون	
۰,۸۹۶	۱,۳۶۷	-۰,۰۱۱	CRP	
۰,۵۹۶	۱,۳۱۳	۰,۰۴۲	فریتین	
۰,۹۷۵	۱,۶۳۶	۰,۰۰۳	البومین	
۰,۶۰۸	۱,۴۲۶	-۰,۰۴۳	PCO ₂	

بحث

مطالعه حاضر یک مدل رگرسیونی برای پیش بینی سطح افزایش یافته IL6 و IL10 و مرگ و میر و عوارض مربوطه را در بیماران تحت همودیالیز مزمن اظهار کرده است. این مطالعه بر اساس مطالعه متون تا دسامبر ۲۰۱۴ اولین مطالعه ای است که این مدل را طراحی کرده است.

در مطالعه کیم^۱ و همکاران آتیا^۲ و همکاران سطح سرمی IL10 به طور بارزی در بیماران ESRD در مقایسه با جمعیت سالم کنترل بیشتر بود. (۲۱ و ۹)

در مطالعه ژانگ و همکاران، IL6 یک ریسک فاکتور بارز برای بیماران CKD چه در مدل‌های انسانی و چه در مدل‌های هوشی بود. در مطالعه ما، سطح IL6 به طور بارزی در جمعیت CKD در مقایسه با جمعیت نرمال بیشتر بود.

پلی مورفسم بروز ژن IL6 با ESRD رابطه داشت و آلل G واضحاً در بیماران ESRD در مقایسه با جمعیت نرمال کنترل بیشتر بود. (۲۶)

متأسفانه مطالعه گروه کنترل سالم نداشت و این یکی از محدودیت‌های مطالعه است.

همودیالیز به نوبه خود به عنوان یک موقعیت انتهایی تلقی می‌شود (۲۷). IL10 می‌تواند به عنوان فاکتور ضد التهابی عمل

کند و تشریح فاکتورهای بیش التهابی را در بیماران تحت همودیالیز تنظیم کند. (۱۱) سطح سرمی IL10 در بیماران همودیالیزی به طور مشخصی مقایسه با بیماران قبل از شروع دیالیز بالاتر است (۹-۱۱). سطح سرمی IL10 به طور مشخصی با افزایش زمان دیالیز از زمان شروع دیالیز در مطالعه برون و همکاران افزایش یافت (۱۱). مطالعات برون و همکاران و بروزن^۳ و همکاران ارتباط بارزی بین IL6 و IL10 در بیماران ESRD تحت دیالیز متذکر شده است (۲۸). همچنین سطح سرمی IL6 در بیماران ESRD تحت دیالیز پریتونال در مقایسه با بیماران ESRD که هنوز دیالیز برایشان شروع نشده است، بالاتر بود. (۲۸)

ارتباط بین اسیدوز و موربیدیتی و مورتالیتی در بیماران CKD در یک مطالعه بزرگ کوهورت ارزیابی شده است. هم افزایش بی کربنات ($HCO_3 < 23$) و هم کاهش بی کربنات (>17) با افزایش مورتالیتی و موربیدیتی در بیماران CKD تحت همودیالیز رابطه داشت. (۱۶) در مطالعه جناری^۴ و همکاران سطح سرمی پایین بی کربنات قبل از دیالیز و همچنین سطح سرمی بالای بی کربنات قبل و بعد از دیالیز ریسک فاکتورهای مستقل برای مورتالیتی بودند (۲۹).

مطالعه Chang و همکاران نیز سطح سرمی پایین بی کربنات را

³ Brozan⁴ Gennari¹ Kim² Attia

سرمی بی کربنات، IL6 وجود نداشت. (۱۷) در مطالعه اوری^۳ و همکاران سطح فاکتور ضد التهابی IL10 و بیش التهابی IL6 به طور بارزی در بیماران همودیالیز مزمن و دارای اسیدوز در مقایسه با آنهایی که اسیدوز نداشتند پایین تر بود. (۱۸)

مطالعه حاضر مطالعات قبلی در مورد ارتباط بین IL6 و IL10 و اسیدوز در بیماران ESRD تحت همودیالیز کامل کرده است. مطالعات آینده می تواند سایر فاکتورهای بیش التهابی و ضد التهابی را در بیماران ESRD و رابطه آنها با اسیدوز و مورتالیتی و موربیدیتی را ارزیابی کند. مطالعات آینده همچنین می تواند بیماران ESRD تحت دیالیز پریتونال را با بیماران همودیالیزی مقایسه کند. و مقایسه بیماران قبل و بعد از پیوند کلیه می تواند در مطالعات آینده ارزیابی شود.

نتیجه گیری

اگرچه IL6 و IL10 می توانند پروگنوز را در بیماران CKD تعیین کنند ولی به طور معمول اندازه گیری نمی شوند که علت عمده قیمت بالای آنهاست.

سطح سرمی بی کربنات، pH، دیابت، IL6 و IL10 می توانند به عنوان فاکتور پروگنوستیک لحاظ شوند تا سطح افزایش یافته IL6 و IL10 و موربیدیتی و مورتالیتی مرتبط با التهاب را در بیماران CKD متمایز کنند. البته برای اثبات این ارتباط بررسی های بیشتری نیاز می باشد.

به عنوان یک ریسک فاکتور بارز برای مرگ و میر در طی ۴ سال آینده در بیماران همودیالیزی لحاظ کرده است (۱۲).

افزایش سطح سرمی IL6 در بیماران CKD با فشار خون بالا ارتباط دارد که به دلیل افزایش سطح آنژیو تانسین سرمی باشد. سطح IL6 و ICK در بیمارانی که پاسخ ضعیفی به اریتروپویتین می دهند افزایش می یابد (۲۰ و ۱۹) و در مطالعه Kikuchi و همکاران سطح سرمی IL6 به عنوان یک ریسک فاکتور مشخص برای سگته های خاموش مغزی لحاظ شده است. (۲۲)

ارتباط بین اسیدوز و سطح سرمی IL6 و IL10 در بیماران ESRD تحت همودیالیز مزمن در مطالعات عنوان نشده است. در مطالعه کوم^۱ و همکاران اسیدوز ناشی از HCL سبب افزایش سطح IL6 و IL10 در موشها شده است (۱۳). سطح سرمی IL6 و IL10 به طور بارزی در بیماران کتواسیدوز دیابتی افزایش می یابد، این ساتیوکاین ها همچنین با تشدید اسیدوز افزایش می یابند و پس از درمان اسیدوز کاهش می یابند (۱۴).

بر خلاف موارد مذکور هیچ ارتباطی بین سطح بی کربنات سرمی و سطح ساتیوکاین ها در بیماران همودیالیز مزمن وجود ندارد. (۱۶) و همچنین در مطالعه ون^۲ و همکاران هم هیچ رابطه مشخصی بین سطح

¹ Kellum

² Wann

³ ori

References:

1. ALK, YTA, JcJ. Definition and classification of chronic kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *kidney international*. 2005;67(6):2089-100
2. Levy AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Annals of internal medicine*. 2003;139(2):137-47
3. McClellan WM, Knight DF, Karo H, Brown WW. Early detection and treatment of renal disease in hospitalized diabetic and hypertensive patients: important difference between practice and published guidelines. *American journal of kidney disease*. 1997;29(3):368-75.
4. Kottgen A, Glazer NL, Dehghan A, Hwang S-J, Katz R, Li M, et al. Multiple loci associated with indices of renal function and chronic kidney disease. *Nature genetics*. 2009;41(6):712-7.
6. Rucker D, Tonelli M. Cardiovascular risk and management in chronic kidney disease. *Nature reviews nephrology*. 2009;5(5):287-96.
7. Iseki K, Lseki C, Takishita S. Relationship between predicted creatinine clearance and proteinuria and the risk of developing ESRD in Okinawa, Japan. *American Journal of Kidney Disease*. 2004;44(5):806-14.
8. Pendse S, Singh A, Zawada E. Initiation of dialysis in Handbook of Dialysis, Daugirdas, JT, Blake, PG, Ing, TS. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; 2007
9. Kim KW, Chung BH, Jeon EJ, Kim B-M, Choi BS, Park CW, et al. B cell-associated immune profiles in patients with end-stage renal disease (ESRD). *Experimental & molecular medicine*. 2012;44(8):465-72
10. Zhang W, Wang W, Yu H, Zhang Y, Dai Y, Ning C, et al. Interleukin 6 Underlies Angiotensin II-Induced Hypertension and Chronic Renal Damage. *Hypertension*. 2012;59(1):136-44
11. Brunet P, Capo C, Dellacasa grande J, Thirion X, Mege J-L, Berland Y. IL-10 synthesis and secretion by peripheral blood mononuclear cells in haemodialysis patients. *Nephrology dialysis transplantation*. 1998;13(7):1745-51
12. Chang TI, Oh HJ, Kang EW, Yoo T-H, Shin SK, Kang S-W, et al. A Low Serum Concentration as a Risk Factor for Mortality in Peritoneal Dialysis Patients. *PloS one*. 2013;8(12):e82912
13. Kellum JA, Song M, Almasri E. Hyperchloremic acidosis increases circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *CHEST Journal*. 2006;130(4):962-7.
14. Karavanaki K, Karanika E, Georga S, Bartzeliotou A, Tsouvalas M, Konstantopoulos I, et al. Cytokine response to diabetic ketoacidosis (DKA) in children with type 1 diabetes (T1DM). *Endocrine journal*. 2010;58(12):1045-53.
15. Karavanaki K, Karanika E, Georga S, Bartzeliotou A, Tsouvalas M, Konstantopoulos I, et al. Cytokine response to diabetic ketoacidosis (DKA) in children with type 1 diabetes (T1DM). *Endocrine journal*. 2010;58(12):1045-53.
16. Lin SH, Lin YF, Chin HM, Wu CC. Must metabolic acidosis be associated with malnutrition in haemodialysed patients? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002;17(11):2006-10.
17. Wann JG, Hsu Y-H, Yang C-C, Lin C-S, Tai DW, Chen J-S, et al. Neutrophils in acidotic haemodialysed patients have lower intracellular pH and inflamed state. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007;22(9):2613-22.
18. Ori Y, Bergman M, Bessler H, Zingerman B, Levy-Drummer RS, Gafter U, et al. Cytokine secretion and markers of inflammation in relation to acidosis among chronic hemodialysis patients. *Blood purification*. 2013;35(1-3):181-6.
19. Costa E, Lima M, Alves JM, Rocha S, Rocha-Pereira P, Castro E, et al. Inflammation, T-cell phenotype, and inflammatory cytokines in chronic kidney disease patients under hemodialysis and its relationship to resistance to recombinant human erythropoietin therapy. *Journal of clinical immunology*. 2008;28(3):268-75.
20. Costa E, Pereira BJ, Rocha-Pereira P, Rocha S, Reis F, Castro E, et al. Role of inflammatory markers and iron status in resistance to rhEPO therapy in hemodialysis patients. *American journal of nephrology*. 2008;28(4):677-83.
21. Attia FM, Tawfik GA, Kalil KA, Mossalam MF. Production of Interleukin-10 in serum and erythropoietin sensitivity in ESRD patients on hemodialysis. *International journal of laboratory hematology*. 2010;32(5):524-9.
22. Kikuchi H, Anan F, Kaneda K, Nawata T, Eshima N, Saikawa T, et al. Interleukin-6 and silent cerebral infarction in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *European Journal of Neurology*. 2011;18(4):625-30
23. Mu W, Ouyang X, Agarwal A, Zhang L, Long DA, Cruz PE, et al. IL-10 suppresses chemokines, inflammation, and fibrosis in a model of chronic renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005;16(12):3651-60.
24. Hasuike Y, Nonoguchi H, Ito K, Naka M, Kitamura R, Nanami M, et al. Interleukin-6 is a predictor of mortality in stable hemodialysis patients. *American journal of nephrology*. 2009;30(4):389-98.
25. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits-Filho R, Riella M, et al. IL-10, IL-6, and TNF- α : central factors in the altered cytokine network of uremia—the good, the bad, and the ugly. *Kidney international*. 2005;67(4):1216-33
26. Ryu J-H, Kim S-J. Interleukin-6-634 C/G and -174 G/C Polymorphisms in Korean Patients Undergoing Hemodialysis. *The Korean journal of internal medicine*. 2012;27(3):327-37.

27. 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. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004;19(5):1154-60
28. Borazan A, Ustün H, Ustundag Y, Aydemir S, Bayraktaroglu T, Sert M, et al. The effects of peritoneal dialysis and hemodialysis on serum tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, interleukin-10 and C-reactive-protein levels. *Mediators of inflammation*. 2004;13(3):201-4.
29. John Gennari F, editor *Very low and high predialysis serum bicarbonate levels are risk factors for mortality: what are the Appropriate Interventions?* Seminars in dialysis; 2010: WileyOnline Library.

*Original Article***A regression model for predicting increased level of serum interleukins 6 and 10 in end stage renal disease patients under chronic hemodialysis**

Received: Nov 7 2015- Accepted: Jan 11 2016

¹ Narges Sadat Zahed² Saghar Chehrizi*1-Assistant Professor of nephrology, , Shahid Beheshti University, Tehran, Iran**2-Internist, Loghman Hakim Hospital, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran*** Tehran, Loghman Hakim Hospital, Tehran, Iran,
Tel: -98+9121041006
Email: n2-zahed@yahoo.com***Abstract**

Introduction: Chronic kidney disease (CKD) is progressive kidney dysfunction for more than 3 months. High level of cytokines, including interleukin (IL)-6 and 10 are described as independent risk factors for morbidity and mortality in CKD patients. Current study was designed to evaluate factors predicting levels of IL-6 and 10 in end stage renal disease patients undergoing hemodialysis.

Methods: In this analytical cross-sectional, patients referring hemodialysis ward of Loghman e Hakim hospital in 2014 were randomly selected. Demographic data, laboratory data (albumin, creatinine, calcium, phosphorus, PTH, CRP, CBC, ferritin, interleukins 6 and 10 and arterial blood gas) were measured. Correlation between interleukins and serum bicarbonate and other variables were evaluated by SPSS software and the regression models were designed with stepwise method for IL-6 and 10 in chronic hemodialysis patients.

Results: Eighty four patients with mean age of 60.98 years and mean dialysis duration of 35.05 months were evaluated. The mean serum levels of IL-6 and 10 was 6.036 pg/ml and 17.46 pg/ml. Five variables (IL-10, HCO₃, PH, and diabetes) were remained in the IL-6 model (R²=0.813), and Five variables (IL-6, HCO₃, PH, and diabetes) were remained in the IL-10 model (R²=0.846).

Conclusion: According to results, arterial blood bicarbonate, PH, and diabetes could consider as a prognostic factor to differentiate increased levels of IL-6 and 10 and related morbidity and mortality.

Key words: End Stage Renal Disease, Hemodialysis, Interleukin-6, Interleukin-10, Bicarbonat

Acknowledgement: There is no conflict of interest.