

## ارزش تشخیصی IL8 در مقایسه با CRP و ESR در تشخیص عفونت های باکتریال در کودکان سرطانی مبتلا به تب و نوتروپنی

فرزانه فرزانه فر\*<sup>۱</sup>، سعیده پرورش<sup>۲</sup>، زهرا فرهمندی نیا<sup>۳</sup>، افشین صرافی نژاد<sup>۴</sup>، نوید قرایی<sup>۵</sup>

- (۱) گروه بیماری های کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران  
 (۲) گروه نفرولوژی کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران  
 (۳) گروه انکولوژی کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران  
 (۴) مرکز تحقیقات انفورماتیک پزشکی، پژوهشکده آینده پژوهی در سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران  
 (۵) دانشکده پزشکی، دانشگاه شهید بهشتی تهران، تهران، ایران

تاریخ پذیرش: ۹۵/۱۰/۲۶

تاریخ دریافت: ۹۵/۶/۲۰

### چکیده

**مقدمه:** عفونت عامل عمده بیماری و مرگ و میر در کودکان سرطانی مبتلا به تب و نوتروپنی می باشد. تشخیص سریع عفونت های باکتریال و شروع آنتی بیوتیک از بروز عوارضی مانند سپسیس و مرگ جلوگیری می کند. پژوهش حاضر با هدف بررسی ارزش تشخیصی میزان IL8 در مقایسه با ESR و CRP در تشخیص عفونت های باکتریال انجام شده است.

**مواد و روش ها:** در این مطالعه مقطعی، ۴۸ کودک مبتلا به سرطان (۱۸ نفر دختر و ۳۰ نفر پسر با میانگین سنی ۵۷،۱۷ ماه) که با تب بالای ۳۸/۵ در سال ۹۳ به بیمارستان افضلی پور کرمان مراجعه کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. پلاسمای بیماران در زمان پذیرش و ۴۸ ساعت بعد، برای تعیین سطح سرمی IL8، ESR، CRP گرفته شد. نمونه خونی که جهت انجام تست IL8 گرفته می شد، سانتریفیوژ و سرم آن جدا گردید، سپس نمونه ها را در دمای -۷۰ فریز کرده و طی مدت ۱۳ ماه نمونه گیری تکمیل شد و نمونه ها با کیت Human IL-8/NAP-1 Platinum ساخت کشور USA به روش ELISA مورد سنجش قرار گرفتند. بیماران به دو گروه دارای و فاقد عفونت باکتریال تقسیم بندی شدند. از آزمون Independent sample T test و نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ جهت تحلیل آماری استفاده گردید.

**یافته های پژوهش:** از ۴۸ کودک مورد مطالعه ۱۸ نفر دختر (۳۷،۵ درصد) و ۳۰ نفر پسر (۶۲،۵ درصد) بودند. میانگین سنی بیماران ۵۷،۱۷ ماه بود. از ۴۸ بیمار ۹ مورد عفونت باکتریال به صورت ۴ مورد باکتری می، ۳ مورد پنومونی و ۲ مورد عفونت دستگاه ادراری داشتند و بقیه، عفونت غیر باکتریال داشتند. با توجه به داده های به دست آمده، بیش ترین مقادیر حساسیت و ویژگی متعلق به مارکر IL8 به میزان ۱۰۰ و کم ترین مقدار حساسیت مربوط به مارکر ESR به میزان ۶۶/۷ و کم ترین مقدار ویژگی مربوط به مارکر CRP به میزان ۸۴/ بود.

**واژه های کلیدی:** اینترلوکین ۸، عفونت باکتریال، نوتروپنیک تب دار

\*نویسنده مسئول: گروه بیماری های کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

Email: Dr\_farzanfar1418@yahoo.com

Copyright © 2017 Journal of Ilam University of Medical Science. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution international 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) which permits copy and redistribute the material, in any medium or format, provided the original work is properly cited.

## مقدمه

عفونت یک عامل عمده بیماری و مرگ و میر در بیماران سرطانی می باشد. تب ممکن است از علائم اولیه یک عفونت تهدید کننده حیات خصوصاً در دوره های نوتروپنی باشد. وقوع تب تقریباً در یک سوم دوره های نوتروپنی در کودکانی که تحت شیمی درمانی هستند یا تحت عمل پیوند سلول های بنیادی مغز استخوان قرار گرفته اند اتفاق می افتد (۱). ممکن است تب در این بیماران به علت دیگر عوامل مانند عفونت های ویرال، عفونت های قارچی، موکوزیت، داروها و تزریق فرآورده های خونی باشد که همه موارد نیازمند تزریق آنتی بیوتیکی نمی باشد. هنوز به طور کلی روش خاصی که بتوان بین بیماران مبتلا تب و نوتروپنی که در معرض ریسک بالای عفونت باکتریال و نیاز به آنتی بیوتیک دارند و کسانی که بدون نیاز به آنتی بیوتیک بهبود می یابند افتراق دهد وجود ندارد (۱۲).

از آن جایی که بیماران نوتروپنیک قادر به پاسخ های التهابی مناسب نیستند، لذا عفونت های جدی ممکن است خود را با کوچک ترین علائم نشان دهند. در این بیماران تب اغلب تنها نشانه عفونت می باشد، عفونت در بیماران نوتروپنیک به سرعت پیشرفت میکند و ممکن است منجر به کاهش فشار خون و سایر عوارض تهدید کننده حیات گردد. بنا بر این مهم است که بیماران نوتروپنی را شناسایی کرده و با درمان آنتی بیوتیکی متداول، از پیشرفت به سمت سپسیس و مرگ جلوگیری شود (۲). تشخیص اولیه باکتری می و عفونت های باکتریال می تواند نجات دهنده زندگی باشد، اما از آن جایی که نتایج کشت خون معمولاً تا 48 ساعت از زمان نمونه گیری آماده نمی شود، بنابراین تشخیص سریع تر عفونت به وسیله بیو مارکر ها منجر به شروع به موقع آنتی بیوتیک های وسیع الطیف و اثرات سودمند برای بیمار می گردد (۳).

در دهه های گذشته، بسیاری از مطالعات به بررسی عوامل خطر برای ارزیابی خطر ابتلا به باکتری می یا عفونت باکتریایی شدید در طول دوره های نوتروپنی

تب دار، مانند کاتتر ورید مرکزی، عود بدخیمی، بیماری های هم زمان، افت فشار خون و بررسی بیو مارکر ها پرداخته اند (۴،۵،۶). بیش ترین بیو مارکری که برای تشخیص مورد استفاده قرار گرفته سطح سرمی پروتئین واکنشی C (CRP) بوده است، اما متأسفانه سطح CRP تا ۲۴ الی ۴۸ ساعت پس از آغاز التهاب به طور قابل توجهی افزایش نمی یابد و ارزش پیشگویی کنندگی آن پایین می باشد (۷). اینترلوکین ۸ (IL8) یک سایتو کینی با خاصیت کمو تاکتیکی قوی برای نوتروفیل ها می باشد که از مونوسیت ها، سلول های اندو تلیال و بسیاری از سلول های دیگر در پاسخ به اینترلوکین ۱ (IL1) و فاکتور نکروز توموری (TNF) ترشح می شود (۸). سطح سرمی اینترلوکین نسبت به سطح سرمی پروتئین واکنشی C (CRP) زودتر افزایش می یابد و حتی ممکن است در هنگام عفونت قبل از آغاز تب بالا رود (۹،۱۰). اینترلوکین ۸ طی 3-4 هفته بعد از التهاب به سطح طبیعی بر می گردد. از جمله فاکتور های دیگری که جهت بررسی عفونت به کار می رود سرعت رسوب گلبول های قرمز (ESR) است. ESR نشان دهنده میزان رسوب گلبول های قرمز خون طی یک دوره یک ساعته و یک تست هماتو لوژیکی غیر اختصاصی التهابی می باشد. سرعت رسوب گلبول های قرمز (ESR) ( به وسیله تعادل بین فاکتور های پیش رسوبی مخصوصاً فیبرینوژن و فاکتور های ضد رسوب مانند بار های منفی موجود بر روی گلبول های قرمز به وجود می آید، هنگامی که یک پروسه التهابی به وجود می آید، فیبرینوژن موجود در خون باعث رسوب گلبول های قرمز می شود.

ESR در نتیجه عفونت، بدخیمی و سندروم نفروتیک افزایش می یابد، میزان آن با افزایش سن به طور قابل توجهی بالا رفته و این میزان به طور خفیفی در زنان بیش از مردان و کودکان می باشد (۱۲).

علی رغم این که CRP به عنوان یک مارکر برای تشخیص عفونت های باکتریال به کار گرفته می شود، اما معایبی مانند تاخیر در زمان به حداکثر رسیدن غلظت سرمی و داشتن حساسیت کم می باشد و از آن جایی که ESR نیز حساسیت کمی دارد، پژوهش حاضر

رسیدند که سطح سرمی موارد ذکر شده در نتیجه باکتری می گرم منفی بیش تر از گرم مثبت نسبت به گروه کنترل بوده است، اما سطح سرمی  $TNF-\alpha$  و  $\beta$  IL-1 در موارد اپی زود های تب و گروه کنترل یکسان بود. آن ها دریافتند که سطح سرمی IL 2 Receptor، IL6، IL8 در مقایسه با سطح سرمی  $TNF-\alpha$  و  $\beta$  IL-1 ارزش پیش بینی کننده عفونت و نوع عفونت را خواهد داشت (۱۴).

Hodge چندین سایتو کین را در سال ۲۰۰۶ در کودکانی که با تب ناشی از نوترو پنی مراجعه کردند را، تعیین کرد و به این نتیجه رسید که IL 5 و IL 8 در عفونت هایی که کشت مثبت هستند افزایش می یابد (۱۵). در مطالعه ای که توسط Lehrnbecher و همکاران، در سال ۲۰۰۰ انجام شد، IL 6 و IL 8 از پارامتر های مفید در زمان پذیرش بیمارانی که با کانسر و تب ناشی از نوترو پنی مراجعه کردند می باشد. هم چنین سطح سرمی IL 6 و IL 8 در بیمارانی که باکتری می در نتیجه ارگانیزم های گرم منفی یا عفونت های قارچی دارند نسبت به بیمارانی که اپی زود های تب بدون منبع قابل تشخیص عفونی دارند بیش تر می باشد (۱۶). هدف اصلی این پژوهش بررسی ارزش تشخیصی میزان سرمی IL 8 در مقایسه با میزان سرمی ESR و CRP در تشخیص عفونت های باکتریال در کودکان سرطانی مبتلا به تب و نوتر وپنی می باشد.

### مواد و روش ها

در این مطالعه، پس از اخذ رضایت از والدین بیمار، ۴۸ کودک مراجعه کننده به بخش انکو لوژی بیمارستان افضلی پور کرمان در سال ۹۳ که تب دار (درجه حرارت بالای ۳۸/۵ داشتند) بودند، تحت بررسی قرار گرفتند. با توجه به این که بالاتر بودن ESR، CRP، IL 8 در زمان آغاز تب نسبت به ۴۸ ساعت بعد از شروع تب در سایر مطالعات تأیید شده بود و محدودیت نمونه گذاری در کیت ها (۹۶ نمونه در هر کیت)، از تعریف مجدد گروه سالم به عنوان گروه کنترل صرف نظر گردید و حجم نمونه ۴۸ در نظر گرفته شد و بیمارانی که نوترو پنیک بودند ولی تب نداشتند و بیمارانی که تحت پیوند مغز استخوان قرار

با هدف بررسی ارزش تشخیصی میزان IL 8 در مقایسه با ESR و CRP در تشخیص عفونت های باکتریال در کودکان مبتلا به سرطان که با تب و نوترو پنی به بیمارستان افضلی پور کرمان مراجعه کرده بودند، انجام پذیرفت. تا کنون مطالعه ی داخلی و خارجی با بررسی هم زمان سه بیومارکر ESR، CRP و IL 8 در تشخیص عفونت های باکتریال انجام نشده است. البته در مطالعات خارجی مارکر های دیگری مانند پروکلکسی تونین، IL 6، IL 10، TNF و ... ارزیابی شده اند (۱۶-۱۳). از آنجایی که در مطالعات انجام شده حساسیت و ویژگی اینترلوکین ۸ در مقایسه با ESR و CRP در تشخیص عفونت های باکتریال نسبت به IL 6، IL 10 و TNF در مقایسه با ESR و CRP بیش تری داشته است در این مطالعه سه مارکر ESR، CRP و IL 8 استفاده شده است (۹، ۷).

Strychjewski ترکیب پرو کلکسیتونین ( Procalcitonin ) و IL 8 را به عنوان مارکر تشخیصی عفونت باکتریال در تب ناشی از نوترو پنی در اطفال در سال ۲۰۰۵ معرفی کرد +IL 8 در بیمارانی که عفونت باکتریال دارند نسبت به بیمارانی که بدون عفونت باکتریال هستند بالاتر می باشد. اما هیچ تفاوت قابل توجهی بین مقدار IL 6 در بیمارانی که عفونت باکتریال دارند نسبت به بیمارانی که بدون عفونت باکتریال هستند وجود ندارد (۹). در مطالعه ای که توسط Karin و همکاران در سال ۲۰۱۱ انجام شد به این نتیجه رسیدند که سطح سرمی IL 8 و پرو کلکسیتونین در مقایسه با سطح سرمی ESR و CRP در حضور تب ناشی از نوترو پنی به میزان بیشتری افزایش می یابد و IL 8 در مقایسه با CRP مارکر حساس تری برای تشخیص عفونت های باکتریال به شمار می رود (۱۳). در سال ۲۰۰۱ Murat soker و همکاران، سطح سرمی اینتر لوکین ۱ (  $\beta$  IL 1 )، گیرنده اینتر لوکین ۲ ( IL 2 Receptor )، IL 8، اینتر لوکین ۶ ( IL 6 ) و  $TNF-\alpha$  را در ۴۸ اپی زود تب در ۳۳ کودک بیماری که با تب و نوتر وپنی مراجعه کرده بودند را بررسی کردند و به این نتیجه رسیدند که سطح سرمی IL 2 Receptor، IL 8، IL 6 به طور قابل توجهی بالا تر از گروه کنترل بود، آن ها به این نتیجه

بر منحنی ROC (Receiver Operating Characteristics) استفاده شد و پس از تعیین نقطه Cut-Off از روی نمودار و تعیین حساسیت و ویژگی برای آن نقطه، با استفاده از جدول مختصات نمودار یا Coordinate of Curve مقدار حساسیت و ویژگی مربوط به نقطه Cut-Off تطبیق و مقدار عددی نقطه Cut-Off مشخص شد. سپس متغیرهای جدیدی برای گروه بندی بر اساس مقدار Cut-Off ساخته و به عنوان تست مثبت یا منفی در نظر گرفته شدند که با استفاده از آنالیز جداول متقاطع، مقادیر حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی مربوط به سه تست تشخیصی در زمان پذیرش، مشخص گردید. کلیه تحلیل ها در سطح اطمینان آماری ۹۵ درصد انجام شده و P Value کم تر از 0.05 از نظر آماری معنی دار منظور گردید.

### یافته های پژوهش

در این مطالعه تعداد ۴۸ کودک بیمار مبتلا به نوترو پنی تب دار سرطانی مورد بررسی قرار گرفتند. دامنه میانگین سنی از ۱۱ ماهه تا ۱۴ ساله بود. اطلاعات دمو گرافیک بیماران در جدول شماره ۱ آورده شده است. ۱۸ نفر (۳۷/۷) درصد دختر و ۳۰ نفر (۶۲/۲) درصد پسر بودند. بر اساس نتایج به دست آمده ارتباط معنی داری بین میانگین سن بیماران و مدت ابتلا به بیماری سرطان در دو گروه باکتریال و غیر باکتریال وجود ندارد (جدول شماره ۲). بر اساس پرسشنامه تهیه شده شایع ترین بدخیمی لوسمی لنفو بلاستیک حاد (ALL) در ۳۷ نفر (۷۷٪)، لنفوم در ۵ نفر (۱۰٪)، لوسمی میلو سیتیک حاد (AML) در ۳ نفر (۶٪)، نورو بلاستوم در ۲ نفر (۴٪)، استئو سارکوم در یک بیمار (۲٪) بود. از ۴۸ بیمار ۹ مورد عفونت باکتریال به صورت باکتری، پنومونی، عفونت ادراری داشتند و بقیه عفونت غیر باکتریال داشتند. تمامی شاخص های آزمایشگاهی مانند CRP، ESR و IL8 در دو گروه عفونت باکتریال و غیر باکتریال از نظر آماری تفاوت معنی داری داشتند، به طوری که در ۹ کودک مبتلا به عفونت باکتریال، در کلیه آزمایش ها به مراتب بیشتر از

گرفته بودند از این مطالعه حذف شدند. بیماری بدخیمی در کودکان، قبلا به روش های استاندارد تشخیص داده شده بود و تحت درمان استاندارد قرار گرفته بودند. تب با بررسی کلینیکی مشخص شد و اگر درجه حرارت بدن بیش از ۳۸/۵ درجه سانتی گراد بود، به عنوان کودک مبتلا به تب تلقی می شد. در صورتی که در CBC انجام شده، ANC (میزان مطلق نوتروفیل) کم تر از ۱۵۰۰ بود به عنوان نوترو پنی تلقی می شدند و در صورتی که بیمار دو معیار ذکر شده را داشت، وارد مطالعه می شد. برای تمامی بیماران در زمان پذیرش و هم چنین ۴۸ ساعت بعد از پذیرش نمونه خون برای انجام تست های IL8، CRP، ESR انجام شد. در کلیه بیماران به منظور تشخیص عفونت باکتریال به روش استاندارد (کشت)، نمونه خون به مقدار ۵ سی سی و نمونه ادرار جهت کشت ادرار گرفته شد و در صورت داشتن علائم تنفسی، گرافی ریه انجام می شد. نمونه خونی که جهت انجام تست IL8 گرفته می شد، سانتریفیوژ شد و سرم آن جدا گردید، سپس نمونه ها را در دمای -۷۰ فریز کرده و طی مدت ۱۳ ماه نمونه گیری تکمیل شد و نمونه ها با کیت-Human IL-8/Platinum NAP-1 ساخت کشور USA به روش ELISA که از شرکت نیما پویس تهران تهیه شده بودند، مورد سنجش قرار گرفتند.

پرسشنامه بر اساس سن، جنس، بدخیمی زمینه ای، مدت زمان ابتلا به بیماری، مقادیر سرمی IL8، CRP، ESR تهیه گردید. برای تمام بیماران معاینه کامل انجام شد، با توجه به جواب کشت خون و کشت ادرار و شواهد رادیو لوژیک، بیماران به دو گروه عفونت باکتریال و عفونت غیر باکتریال تقسیم بندی شدند. برای تحلیل نتایج این طرح از نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ استفاده شد. کلیه داده ها وارد کامپیوتر و کد گذاری شدند. برای مقایسه بین میانگین مقادیر تست های آزمایشگاهی بین دو گروه جنس و بین دو گروه عفونت باکتریال و غیر باکتریال، از آزمون t مستقل (Independent Samples t Test) استفاده شد. برای تعیین حساسیت و ویژگی تست های تشخیصی، با در نظر گرفتن متغیر نوع عفونت به عنوان پیامد و هر یک از تست ها به عنوان متغیر آزمون، از روش آنالیز مبتنی

گروه غیر باکتریال بود، هم چنین در ابتدای پذیرش، این مقادیر بالا تر از ۴۸ ساعت بعد از پذیرش و دریافت آنتی بیوتیک بودند. داده های مربوط به مقادیر میانگین CRP، ESR و IL8 در ابتدای پذیرش و هم چنین ۴۸ ساعت بعد از پذیرش در جدول شماره ۳ خلاصه شده است. حساسیت و ویژگی IL8 در مقایسه با ESR و

گروه غیر باکتریال بود، هم چنین در ابتدای پذیرش، این مقادیر بالا تر از ۴۸ ساعت بعد از پذیرش و دریافت آنتی بیوتیک بودند. داده های مربوط به مقادیر میانگین CRP، ESR و IL8 در ابتدای پذیرش و هم چنین ۴۸ ساعت بعد از پذیرش در جدول شماره ۳ خلاصه شده است. حساسیت و ویژگی IL8 در مقایسه با ESR و

جدول ۱- میانگین سنی بیماران و میانگین مدت زمان ابتلا به بیماری سرطان برحسب ماه

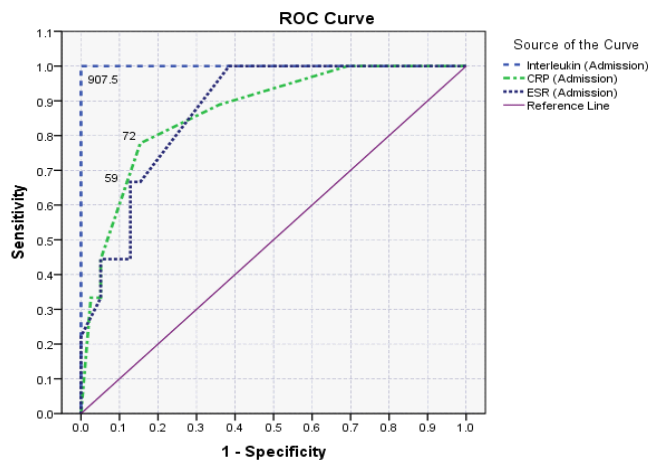
انحراف معیار	میانگین	بیشترین	کمترین	سن بیماران (ماه)
۳۷/۹	۵۷/۱۷	۱۶۸	۱۱	مدت زمان ابتلا به بیماری سرطان (ماه)
۲۱/۳	۱۷/۴۳	۹۶	۱	

جدول ۲- میانگین سن بیماران و مدت ابتلا به بیماران در دو گروه مبتلا به عفونت باکتریال و غیرباکتریال

P Value	عفونت				سن بیماران (ماه)
	باکتریال		غیرباکتریال		
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	
.۰/۰۷	۷۷/۳	۴۹/۷	۵۲/۵	۳۳/۸	مدت زمان ابتلا به بیماری سرطان (ماه)
.۰/۵۵	۵۰	۳۱/۲	۴۰	۲۰/۲	

جدول ۳: مقایسه میانگین مقادیر آزمایش های مختلف برای کودکان دو گروه مبتلا به عفونت باکتریال و غیر باکتریال.

P value	عفونت				
	باکتریال		غیر باکتریال		
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	
<0.001	1711/3	784/8	206/5	194/1	Interleukin (پذیرش)
<0.001	738/9	523/1	109/5	93/4	Interleukin (۴۸ ساعت بعد از پذیرش)
<0.001	117/3	62/9	41/2	43/3	CRP (پذیرش)
<0.002	45/8	21/1	21	18/2	CRP (۴۸ ساعت بعد از پذیرش)
<0.001	74/4	25/9	42	20/4	ESR (پذیرش)
<0.002	46/9	14/4	26/7	15/3	ESR (۴۸ ساعت بعد از پذیرش)



نمودار ۱: مقایسه سه تست تشخیصی با استفاده از منحنی ROC برای تعیین حساسیت و ویژگی در تشخیص وجود عفونت باکتریال در کودکان نوترو پنیک تب دار

جدول ۴: مقایسه شاخص های کیفی تست های مورد بررسی برای تشخیص عفونت باکتریال در کودکان نوتروپنیک تب دار

تست آزمایشگاهی	مساحت زیر نمودار AUC (95% CI)	مقدار بحرانی Cut-Off	حساسیت Sensitivity	ویژگی Specificity	ارزش اخباری مثبت PPV	ارزش اخباری منفی NPV
IL8	۱/۰۰ (۱/۰۰ تا ۱/۰۰)	۹۰۷/۵	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰
CRP	۰/۸۶۹ (۰/۷۴۵ تا ۰/۹۹۳)	۷۲	۷۷/۸	۸۴/۶	۵۳/۸	۹۴/۳
ESR	۰/۸۷۳ (۰/۷۶۹ تا ۰/۹۷۸)	۵۹	۶۶/۷	۸۷/۲	۵۴/۵	۹۱/۹

### بحث و نتیجه گیری

مطالعات مختلف نشان داده اند که ابتلا به عفونت در بیماران سرطانی افزایش می یابد (۱۱). در بیماران سرطانی مبتلا به تب و نوتروپنی نیاز به مارکر هایی هست که تعیین کند کدام یک از بیماران در معرض ریسک عفونت های باکتریال هستند و نیاز به آنتی بیوتیک دارند و کدامیک از بیماران بدون دریافت آنتی بیوتیک بهبود می یابد. بسیاری از مطالعات مارکر های بیوشیمیایی برای تشخیص عفونت های باکتریال را در بیماران سرطانی بررسی کرده اند، هم چنین مارکر ها در بیماران بزرگسال و بیماران غیر نوتروپنیک بررسی شده اند (۱۲). در تعدادی از مطالعات نشان داده شده است که کودکان مبتلا به تب و نوتروپنی قادر به تولید مارکر های التهابی مانند IL8 و CRP می باشند که مشابه یافته های حاصله از پژوهش حاضر نیز می باشد (۱۳). مارکر CRP که در مطالعات به طور گسترده اندازه گیری شده است نیز در این مطالعه نشان داده شده است که ابزار ضعیفی برای تشخیص عفونت باکتریال نسبت به دیگر علل تب در بیماران نوتروپنیک تب دار می باشد. این مارکر از نظر آماری دارای حساسیت و ویژگی کمی نسبت به مارکر IL8 می باشد. نتایج این مطالعه نشان داده اند که مارکر IL8 با حساسیت و ویژگی ۱۰۰ درصدی در مقایسه با ESR و CRP ابزار مناسب تری در تشخیص عفونت های باکتریال در کودکان سرطانی مبتلا به تب و نوتروپنی می باشد.

حساسیت ۱۰۰ درصدی IL8 در مطالعه حاضر، مشابه با مطالعه نیچ هوس می باشد اما کارین و مورات سوکر در مطالعه خود به حساسیت ۹۰ درصدی رسیدند که با نتایج مطالعه ما به دلیل تفاوت در تعداد نمونه ها، بیماری های زمینه ای، مدت ابتلا به بدخیمی و تفاوت کیت IL8 شرکت های مختلف متفاوت بود.

هم چنین مطالعه حاضر ثابت کرد که مارکر IL8 از مارکر هایی می باشد که در عفونت باکتریال میزان آن افزایش می یابد که با نتایج مطالعات (استریج و سکی، کارین، سوکر، هوج و لهرنچر هم خوانی دارد. (۹،۱۳-۱۶). دامنه میانگین سنی از ۱۱ ماهه تا ۱۴ ساله بود و میانگین سن بیماران بر حسب ماه ۵۷/۱۷ با انحراف معیار ۳۷/۹ بود. ۱۸ نفر (۳۷/۵) درصد دختر و ۳۰ نفر (۶۲/۵) درصد پسر بودند، ولی در مطالعات استریج و سکی، میانگین سنی بیماران ۸۵ ماه و کارین، ۹۶ ماه بود. میانگین سنی بیماران در مطالعه مورات سوکر، ۷۰ ماه، هوج، ۵۰ و لهرنچر ۸۰ ماه بود که تفاوت به دلیل رنج سنی بیماران شرکت داده شده در مطالعه بوده است (۱۳-۱۶).

میزان ابتلا به باکتری می در این مطالعه ۸ درصد بود که تفاوت قابل توجهی با مطالعه استریج و سکی به میزان ۲۸ درصد، مطالعه کارین، ۱۳ درصد، مطالعه مورات سوکر به میزان ۱۴ درصد و مطالعه لرنچر به میزان ۱۶ درصد داشت که می تواند ناشی از نمونه گیری نادرست یا مصرف آنتی بیوتیک قبل از نمونه گیری در پژوهش حاضر و هم چنین تفاوت در تعداد نمونه ها، بدخیمی زمینه ای باشد.

در پژوهش حاضر نشان داده شده که از ۴۸ بیمار، ۴ مورد باکتری می (کلبسیلا پنومونیه و ایشریشیا کولای)، ۳ مورد پنومونی و ۲ مورد عفونت دستگاه ادراری (ایشریشیا کولای) وجود داشت که برخلاف مطالعات (استریج و سکی، کارین، سوکر، هوج و لهرنچر از نظر نوع ابتلا به عفونت باکتریال بودند که می تواند ناشی از تفاوت در تعداد نمونه های مطالعه، مدت زمان بیماری، بدخیمی زمینه ای، سابقه بستری های اخیر بیمار می باشد. در بررسی میانگین سن بیماران دو گروه مبتلا به عفونت باکتریال و غیر باکتریال مشاهده شد که سن کودکان گروه باکتریال به طور متوسط ۷۷/۳

حساسیت و ویژگی ۱۰۰ درصد نسبت به ESR و CRP مارکر التهابی مناسب تری برای تشخیص زود رس عفونت باکتریال در بیماران نوترو پنی تب دار باشد و این مارکر می‌تواند ابزار مناسبی برای ارزیابی بیمارانی که در معرض خطر بالای عفونت هستند و کاندید دریافت آنتی بیوتیک های تزریقی هستند، باشد. با توجه به نیاز به تشخیص سریع عفونت های باکتریال جدی در بیماران سرطانی و تجویز آنتی بیوتیک های وسیع الطیف نیاز به مطالعات بیش تری برای بررسی مارکر هایی با دسترسی آسان، هزینه کم تر و حساسیت و ویژگی بالا در تشخیص عفونت های باکتریال در بیماران تب دار نوترو پنی می‌باشد.

### سپاسگزاری

بدینوسیله از زحمات فراوان سرکار خانم دکتر سعیده پرورش، سرکار خانم دکتر زهرا فرهمندی نیا و جناب آقای دکتر افشین صرافی نژاد و آقای نوید قرایی تشکر و قدردانی می‌شود.

### References

1. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2007; 45:1296-303.
2. Freifeld A, Bow E, Sepkowitz K, Boek M, Ito J. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 56-93.
3. George E, Vidya M, Amita G. Biomarker of sepsis a review with special attention to India. *J Clin Pathol* 2014; 30:1020-30.
4. Klaassen R, Goodman T, Pham B. Low-risk prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 2000; 18:1012-9.
5. Santolaya M, Alvarez A, Becker A. Prospective, Multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer and

ماه با انحراف معیار (۴۹/۷) و سن گروه غیر باکتریال ۵۲/۵ ماه و انحراف معیار (۳۳/۸) بود که علی رغم تفاوت نسبتاً زیاد بین دو گروه، این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود ( $P=0/07$ ). این مقایسه در مورد میانگین مدت ابتلا به بیماری نیز صورت گرفت که دو گروه از نظر آماری تفاوت معنی دار نداشتند ( $P=0/55$ ).

تمامی شاخص های آزمایشگاهی مانند CRP, ESR و IL8 در دو گروه عفونت باکتریال و غیر باکتریال از نظر آماری تفاوت معنی داری داشتند، مقدار بحرانی 907.5pg/ml برای IL8 در بدو پذیرش بر اساس نمودار ROC، حساسیت و ویژگی برابر با ۱۰۰ درصد نشان داد که می‌تواند نشان دهنده یک معیار تشخیصی دقیق و قطعی برای بیماران با عفونت باکتریال باشد. هم چنین دو متغیر CRP و ESR به ترتیب با مقادیر بحرانی 72mg/lit و 59mm/h, سطح زیر منحنی حدود ۸۷ درصد داشت که نسبت به IL8 مقادیر حساسیت و ویژگی کم تری داشتند. با توجه به شیوع بالای عفونت های باکتریال در بیماران نوترو پنی تب دار به نظر می‌رسد IL8 با داشتن

- neutropenia and fever. *J Clin Oncol* 2001; 19:3415-21.
6. Ammann R, Bodmer N, Hirt A, Niggli F, Nadal D, Simon A, et al. Predicting adverse events in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia. *J Clin Oncol* 2010; 28:2008-14.
  7. Prat C, Sancho J, Dominguez J, Xicoy B, Gimenez M. Evaluation of procalcitonin and neopterin and C-reactive protein and IL-6 and IL-8 as a diagnostic marker of infection in patients with febrile neutropenia. *J Leuke Lymph* 2008; 49: 1752-61.
  8. Mukaida N. Interleukin-8 an expanding universe beyond neutrophil chemotaxis and activation. *Int J Hematol* 2000; 72: 391-8.
  9. Stryjewski G, Nysten E, Bell M, Richard H, Becker L. Interleukin-6 and interleukin-8 and a rapid and sensitive assay for calcitonin precursors for the determination of bacterial sepsis in febrile neutropenic children. *Pediatr Crit Care* 2005; 6:129-35.
  10. Lindemann A, Tamm I, Tanodi K, Mertelsmann R. Interleukin-8 serum levels for early detection of infectious episodes in

- neutropenic patients. *J Infect Dis* 1995; 172:610-15.
- 11.Liu S , Ren J , Xia Q , Wu X , Han G. Preliminary case-control study to evaluate diagnostic values of c-reactive protein and erythrocyte sedimentation Rate in differentiating active crohns disease from intestinal lymphoma intestinal Tuberculosis and Behcets syndrome. *Am J Med Sci* 2013; 17: 73-85.
- 12.Siemons L ,Vonke H, Klooster P, Van P, Glass C. How age and sex affect the erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in early rheumatoid arthritis.*BMC Musculoskelet Dis* 2014;15:368-373.
- 13.Karin G , Miedema E , Eveline S , Michel J , Willem A . The diagnostic value of CRP and IL-8 and PCT and sTREM-1 in the detection of bacterial infections in pediatric oncology patients with febrile neutropenia. *J Support Care Cancer* 2011 ;19:1593-600.
- 14.Soker M, Çolpan L, Ece A, Devecioglu C, Haspolat H. Serum levels of interleukin-1 beta and soluble interleukin 2 receptors and interleukin-6 and interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha. *J Med Oncol* 2001;18:51-7.
- 15.Hodge G , Osborn M , Nairn J , Tapp H , Kirby M . Rapid simultaneous measurement of multiple cytokines in childhood oncology patients with febrile neutropenia. *British J Haematol*2006; 132:247-56.
- 16.Lehrbecher T, Venzon D, Haas M, Chanock S , Kuhl J. Assessment of measuring circulating levels of interleukin-6, interleukin-8, C-reactive protein, soluble Fc gamma receptor type III, and mannose-binding protein in febrile children with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2000;29:414-9
- 17.Oude N, Kamps W, Daenen S. Feasibility of withholding antibiotics in selected febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23:7437-44.



## The Diagnostic Value of IL8 Compared with CRP , ESR in the Detection of Bacterial Infections in Pediatric Oncology Patients with Febrile Neutropenia

Farzanfar F <sup>\*1</sup>, Parvaresh S <sup>2</sup>, Farahmandinia Z <sup>3</sup>, Sarafinejad A <sup>4</sup>, Gharaei N <sup>5</sup>

(Received: September 10, 2016

Accepted: January 15, 2017)

### Abstract

**Introduction:** Infectious complications in pediatric oncology patients are a major cause of morbidity and mortality. Early detection of bacterial infection and prescription of antibiotics prevented from complication such as sepsis and death. The present study aimed to evaluate the diagnostic value of IL8 compared with ESR and CRP in the detection of bacterial infection is done.

**Materials & methods:** In this study , 48 children with cancer (18 were females and 30 males with a mean age 57.17 months) with high grade fever 38.5 in 2014 referring to Afzalipur hospital in Kerman, were examine. Plasma was obtained from pediatric oncology patients at the reception time with febrile neutropenia and 48 h later . Blood samples were taken for testing IL8 , centrifuged and the serum was isolated. The samples were frozen at -70 over a period of 13 months and samples of the Keith Human IL-8 / NAP-1 Platinum made in USA were measured using an ELISA assay. The patients were classified as having or not having a bacterial infection .Serum levels of IL8, ESR, CRP were measured in both

groups and Independent sample T-test and SPSS version 22 were used for statistical analysis.

**Findings:** From 48 children, 18 (37.5%) were females and 30 (62.5%) were males. Overall mean age was 57.17 months. From 48 patients , 9 cases had bacterial infection including 4 cases bacteremia, 3 cases pneumonia and 2 cases UTI and others had non-bacteria. Data showed that the highest amount of sensitivity and specificity marker belonging to IL8 is 100, the lowest amount of sensitivity attribute ESR marker is 66.7 and the lowest amount of specificity attribute CRP marker is 84.6.

**Discussion & conclusions:** IL-8 is the most useful marker for the early detection of bacterial infections , compared with CRP , ESR and this marker can be a useful tool for evaluating patients who are at the high risk of infection and candidate for intravenous antibiotics.

**Keywords:** Interleukin 8, Bacterial infection, Febrile neutropenia

1. Dept of Pediatric, Faculty of Medicine, Kerman Medical Sciences University, Kerman, Iran

2. Dept of Pediatric Nephrology, Faculty of Medicine, Kerman Medical Sciences University, Kerman, Iran

3. Dept of Pediatric Oncology, Faculty of Medicine , Kerman Medical Sciences University, Kerman, Iran

4. Medical Informatics Research center , Institute for Futures Studies in Health , Kerman Medical Sciences University , Kerman , Iran

5. Faculty of Medicine , Shahid Beheshti Medical Sciences University , Tehran , Iran

\*Corresponding author Email: Dr\_farzanfar1418@yahoo.com

