

# ارزیابی اینترلوکین شش در تشخیص زود هنگام سپسیس نوزادی در مقایسه با CRP

دکتر مینو ادیب\*، دکتر فخری نوایی\*\*، زهرا بخشبانی\*\*\*، فرشته صاحب فصول\*\*\*\*،  
دکتر اکبر توکلی\*\*\*\*\*، وجیهه استادی\*\*\*

## چکیده

**هدف.** تشخیص زودرس سپسیس نوزادی جهت درمان موفقیت آمیز آن ضروری می باشد. کشت خون، استاندارد طلایی بدین منظور است. اما نتایج کشت خون تا ۴۸-۷۲ ساعت بعد از نمونه گیری قابل دسترسی نیست. بنابراین اندازه گیری مارکری مانند اینترلوکین شش که نقش اساسی در القای تولید CRP در کبد دارد در صورتی که سریعتر از CRP قابل تشخیص باشد می تواند در تشخیص زود هنگام سپسیس نوزادی کمک مؤثری نماید.

**روش ها.** در این مطالعه توصیفی مقطعی، از ۵۰ نوزاد مشکوک به عفونت بستری در بیمارستان و ۱۰ نوزاد سالم خونگیری شد. براساس نتایج کشت خون و تست های آزمایشگاهی بیماران در دو گروه مختلف قرار گرفتند. گروه اول: ۱۹ نوزاد با کشت خون مثبت و واجد علائم سپسیس، گروه دوم: ۳۱ نوزاد با کشت خون منفی اما واجد الی ۳ علامت سپسیس، گروه سوم: ۱۰ نوزاد سالم و فاقد علائم سپسیس. بر روی تمام نمونه ها آزمایش CRP با متد نفلومتری و بررسی IL-6 با روش ELISA صورت گرفت.

**نتایج.** میانگین مقدار CRP، ۲۲/۱۸ میلی گرم در لیتر در گروه اول محاسبه گردید، که سطح آن نسبت به دو گروه دیگر قابل توجه بود ( $P=0/005$ ). حساسیت ۵۷ درصد و ویژگی ۱۰۰ درصد برای CRP در تشخیص سپسیس نوزادی بدست آمد.

میانگین مقدار IL-6 در گروه اول ۱۱۷/۴۹ پیکوگرم در میلی لیتر محاسبه شد، که سطح آن نسبت به دو گروه دیگر قابل توجه بود ( $P=0/001$ ). حساسیت و ویژگی IL-6 جهت تشخیص سپسیس نوزادی به ترتیب ۷۸٪ و ۹۵٪ بدست آمد.

**نتیجه گیری.** اندازه گیری IL-6 در مقایسه با CRP جهت تشخیص سپسیس نوزادی به ویژه پیش از بروز کامل علائم سپسیس و طی ۲۴ ساعت اول بروز عفونت مفیدتر می باشد. به طور کلی می توان چنین بیان کرد که اندازه گیری IL-6 در کنار تست هائی مانند CRP می تواند تست ایده آلی جهت تشخیص سپسیس نوزادی باشد.

**واژه های کلیدی.** اینتر لوکین شش، سپسیس نوزادی، CRP، کشت خون.

## مقدمه

سپسیس نوزادی یکی از عوامل اصلی مرگ و میر در نوزادان خصوصاً در نوزادان نارس با وزن پایین می باشد (۱). شیوع سپسیس ۱۰-۱ مورد در هر ۱۰۰۰ تولد زنده است ولی مرگ و میر ناشی از آن ۵۰-۱۰٪ گزارش شده است (۲). علائم بالینی سپسیس

\* استاد گروه ایمنی شناسی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

\*\* دانشیار گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

\*\*\* کارشناس ارشد گروه ایمنی شناسی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

\*\*\*\* مربی گروه ایمنی شناسی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

\*\*\*\*\* دانشیار گروه باکتری و ویروس شناسی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

نویسنده رابط: Email: adib@med.mui.ac.ir

تاریخ وصول: ۸۵/۲/۱۳

تصحیح نهائی: ۸۵/۷/۸

پذیرش مقاله: ۸۵/۷/۱۲

هستند که بوسیله ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها در پاسخ به تحریکات آنتی‌ژنی و یا محصولات حاصل از التهاب ایجاد می‌شوند (۸، ۹). مطالعات قبل نشان داده‌اند که غلظت سایتوکین‌های پیش التهابی، اینترلوکین شش (IL-6) و اینترلوکین هشت (IL-8) و مولکولهای چسبان در گردش خون (ICAM-1) در سپسیس انسانی افزایش می‌یابد (۹). IL-6 سایتوکینی است که نقش اساسی در القای تولید CRP در کبد دارد. IL-6 یک مدیاتور اولیه اصلی در پاسخ التهابی میزبان به عفونت می‌باشد و غلظت آن بلافاصله بعد از باکتری می‌رسد، در حالیکه غلظت CRP چندین ساعت بعد (۷۲-۱۲) افزایش می‌یابد (۱۰)، هدف از این تحقیق بررسی میزان IL-6 در تشخیص سریع سپسیس نوزادی و مقایسه حساسیت و ویژگی آن با CRP می‌باشد.

### مواد و روشها

این تحقیق یک مطالعه توصیفی-تحلیلی است. در این مطالعه از ۵۰ نوزاد مشکوک به سپسیس که در سال ۱۳۸۴ در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادی (NICU) بیمارستانهای شهید بهشتی و الزهرا(س) اصفهان و بیمارستان فاطمه الزهرا(س) نجف‌آباد پذیرش گردیده و پزشک متخصص دستور آزمایشات روتین برای تشخیص سستی سمی داده بود، خونگیری انجام شد. ضمناً همزمان از ۱۰ نوزاد سالم که برای آزمایش بررسی مقدار بیلی‌روبین به بیمارستان‌های مذکور مراجعه کرده بودند نمونه‌گیری صورت گرفت. مقدار ۰/۵ میلی‌لیتر از سرم این نوزادان بعد از جداسازی برای اندازه‌گیری IL-6 و CRP در فریزر منفی ۷۰ درجه نگهداری و بقیه خون نوزاد برای انجام کشت خون، CBC و دیگر تستها به آزمایشگاه فرستاده شد. بعد از آماده شدن جواب کشت خون و بررسی و پیگیری علائم کلینیکی نوزادان، آنها در سه گروه دسته‌بندی شدند. گروه اول: نوزادانی که کشت خون آنها مثبت بود و بیش از دو علامت

نوزادی غیراختصاصی است و ممکن است با یکسری از اختلالات غیر عفونی مثل سندرم آسپیراسیون و سندرم دیسترس تنفسی اشتباه شود (۲، ۳). تشخیص سریع و زودهنگام این بیماری می‌تواند به کاهش مرگ‌ومیر ناشی از سپتیمی در نوزادان کمک نماید (۳).

استاندارد طلایی برای تشخیص سپسیس نوزادی جداسازی میکروارگانیزم ایجاد کننده آن توسط کشت خون است (۴) اما از آنجایی که نتیجه کشت خون پس از ۲۴ الی ۷۲ ساعت از نمونه‌گیری به اطلاع پزشک می‌رسد، در نتیجه بسیاری از پزشکان، نوزادان مشکوک به سپسیس و در معرض خطر را تحت درمان آنتی‌بیوتیکی قرار می‌دهند تا نتایج حاصل از آزمایشات مختلف وجود سپسیس را رد یا تأیید کند. همچنین اغلب نتایج کشت در موارد پنومونی و مننژیت منفی است (۴، ۵).

این عمل علاوه بر اینکه اثرات جانبی داروهای آنتی‌بیوتیکی را به همراه دارد، مستلزم بستری شدن طولانی مدت در بیمارستان و افزایش هزینه درمان می‌باشد. از طرف دیگر آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده بسیار گران است و مصرف بی‌رویه آنها می‌تواند مقاومت دارویی را به دنبال داشته باشد (۳، ۵، ۶).

از اینرو برای تشخیص سریعتر سپسیس تستی مورد نیاز است که حساسیت و ویژگی بالایی داشته باشد و بتواند سریعتر از کشت خون پزشک را در تشخیص و درمان نوزاد کمک نماید. پزشکان برای تشخیص سپسیس نوزادی علاوه بر کشت خون، آزمایشات نظیر پروتئین فاز حاد C-Reactive Protein (CRP) و شمارش سلولهای خون (CBC) را انجام می‌دهند که این تستها از حساسیت و ویژگی بالایی برخوردار نیستند خصوصاً CRP که در مراحل اولیه بیماری حساسیت کمتری دارد (۶، ۷). آنالیز مدیاتورهای ایمنولوژیک ممکن است به تشخیص قطعی و به موقع سپسیس کمک کند. اندازه‌گیری سایتوکینها به عنوان مارکرهای سپسیس در سالهای اخیر مورد توجه قرار گرفته است. سایتوکینها پیام رسانهای پلی‌پپتیدی با وزن مولکولی پائین

ایمنی ایجاد شده در مقابل نور لیزر دستگاه قرار می‌گیرند. شدت تفرق نور لیزر که با دستگاه اندازه‌گیری می‌شود با غلظت CRP در نمونه متناسب است.

اندازه‌گیری IL-6 به روش ELISA: میزان IL-6 بوسیله کیت ELISA تهیه شده از شرکت Bender Med System با استفاده از روش Capture-Sandwich اندازه‌گیری گردید و از میکروپلیت‌های پوشیده شده از مونوکلونال آنتی‌بادی علیه IL-6 استفاده شد. ابتدا  $50 \mu\text{l}$  از سرم هر بیمار با  $50 \mu\text{l}$  بافر مخصوص (Assay buffer) به هر چاهک اضافه کرده، از استاندارد نیز رقت‌های سریال تهیه شد و به چاهک‌های مربوط اضافه گردید.  $50 \mu\text{l}$  آنتی اینترلوکین ۶ مونوکلونال که با بیوتین کوئزوگه شده، به همه چاهکها افزوده شد. پس از ۲ ساعت انکوباسیون در حرارت اتاق روی روتاتور و چهار بار شستشو،  $100 \mu\text{l}$  Streptavidin-HRP به همه چاهک‌ها اضافه شده و بعد از یک ساعت انکوباسیون در حرارت اتاق و چهار بار شستشو  $100 \mu\text{l}$  از محلول TMB Substrate به درون چاهک‌ها ریخته شد. پس از ۱۵ دقیقه واکنش با محلول stopping متوقف شده و محتویات پلیت با ELISA reader در طول موج‌های ۴۵۰ و ۶۲۰ خوانده شد و پس از رسم منحنی استاندارد، غلظت IL-6 از روی منحنی محاسبه گردید.

برای انجام کشت خون از محیط کشت دی فازیگ استفاده شد. ۳-۱ میلی‌لیتر خون به محیط کشت اضافه و مدت ۵ روز در انکوباتور ۳۵ درجه قرار گرفت و سپس روزانه محیطها از نظر کدورت و رشد باکتری مورد بررسی قرار می‌گرفت در صورت رشد باکتری، محیط‌های تخصصی برای پاساژ استفاده می‌گردید تا نوع باکتری مشخص گردد. پس از جمع‌آوری داده‌ها، از نرم‌افزار SPSS و آزمون t استفاده گردید.

### نتایج

مشخصات کلی ۶۰ نوزاد مورد مطالعه در جدول شماره ۱ آمده

کلینیکی سپسیس داشتند (۱۹ نوزاد). گروه دوم: نوزادانی که کشت خون آنها منفی بود و بیش از نیمی از آنها نارس (۱۷ از ۳۱ نوزاد) واجد دو الی سه علامت کلینیکی سپسیس بودند (۳۱ مورد). گروه سوم: نوزادان سالم که فقط برای اندازه‌گیری بیلی‌روبین مراجعه کرده و فاقد هرگونه علامت بیماری بودند (۱۰ نوزاد). معیارهای کلینیکی که سپسیس کلینیکال را مورد تأیید قرار می‌داد (sepsis criteria)، عبارتند از:

I- ریسک فاکتورهای مادری: تب مادر، استفاده از مشروبات الکلی، پاره شدن زودرس کیسه آب مادر (بیشتر از ۲۴ ساعت)، کوریوآمیونیت و عفونت ادراری مادر (۸).

II- ریسک فاکتورهای نوزادی که عبارتند از وزن کم نوزاد حین تولد (کمتر از ۲۵۰۰ گرم) و تولد نارس نوزاد (کمتر از ۳۷ هفته) (۸).

III- علائم و نشانه‌های سپسیس شامل بی‌اشتهائی و بی‌حالی، عدم ثبات درجه حرارت (تب - هیپوترمی)، زردی، آپنه، دیسترس تنفسی، تاکیکاردی، تاکی پنه، سیانوز، استفراغ (۸، ۱۴).

نوزادانی که دو تا سه علامت سپتی‌سمی، به همراه یکی از ریسک فاکتورهای مادری و یک مورد از ریسک فاکتورهای نوزادی ذکر شده در بالا را داشتند برای سپسیس غربال‌گری می‌شدند.

اندازه‌گیری CRP به روش نفلومتری: ابتدا تمامی نمونه‌های مشکوک و کنترل سالم توسط محلول رقیق کننده مخصوص نفلومتری (nephelometry sample diluent) به نسبت ۱/۴۰ رقیق گردید. مقدار  $20 \mu\text{l}$  از هر نمونه سرم را با یک هم‌زن مغناطیسی (stiring bar) در یک کووت ریخته و در مخزن کووت دستگاه نفلومتری قرار گرفت و سپس مقدار  $400 \mu\text{l}$  از بافر مخصوص CRP (CRP Buffer) و  $40 \mu\text{l}$  CRP reagent به کووت اضافه و هم‌زمان کووت بداخل مخزن دستگاه فشار داده شد. در این واکنش CRP موجود در سرم با آنتی‌بادی موجود در میکروپارتیکل‌های پلی‌استیرینی (polystyrene microparticle) کمپلکس آنتی‌ژن و آنتی‌بادی تشکیل می‌دهد و کمپلکس‌های

مطالعه را نشان میدهد. خط افقی میزان cut-off value=10mg/ml می باشد در گروه ۱ (بیمار) ۴۴٪ موارد، در گروه دوم (مشکوک) ۶۷٪ و در گروه سوم ۱۰۰٪ موارد میزان CRP کمتر از ۱۰mg/ml بود. در گروه نوزادان با سپسیس اثبات شده از ۱۹ نوزاد ۸ نوزاد در اولین نمونه گیری (۲۴ ساعت اول) مقدار CRP کمتر از ۳۰/۳۷۹mg/L بود در حالیکه از این ۸ نوزاد، ۷ مورد میزان IL-6 بالاتر از ۳۰ pg/ml داشتند.

حساسیت و ویژگی CRP در تشخیص سپسیس نوزادی به ترتیب ۵۷ و ۱۰۰ درصد محاسبه گردید.

غلظت IL-6 در سه گروه اندازه گیری شد که مقادیر آن در جدول شماره ۲ آمده است. سطح IL-6 به طور معنی داری در نوزادان گروه اول و در گروه دوم بیشتر از گروه سوم بدست آمد (P Value < ۰/۰۵). در هیستوگرام ۲ محور عمودی میزان IL-6 و محور افقی سه گروه را نشان میدهد. خط افقی نشان دهنده میزان Cut-off Value=30pg/ml می باشد. در گروه اول (بیمار) ۲۱٪ موارد در گروه دوم (مشکوک) ۴۸٪ موارد و در گروه کنترل ۱۰۰٪ موارد میزان IL-6 تر از ۳۰ pg/ml بود.

برای IL-6 به منظور تعیین همه موارد مثبت واقعی (حساسیت بالا) و بدست آوردن نتایج منفی واقعی (ویژگی بالا) نقطه Cut-off در نظر گرفته شد. نقطه Cut-off اپتیمم برای IL-6 ۳۰pg/ml حاصل گردید. ویژگی ۹۵ درصد، حساسیت ۷۸ درصد، ارزش پیشگوئی مثبت ۱۰۰ درصد و ارزش پیشگوئی منفی ۸۷ درصد برای IL-6 در تشخیص سپسیس نوزادی بدست آمد. از ۱۹ نوزاد مبتلا به سپسیس، در ۴ نوزاد میزان IL-6 کمتر از ۳۰pg/ml بود در صورتیکه میزان CRP آنان بسیار بالا و قابل ملاحظه بود.

است. که شامل میانگین سن حاملگی، وزن نوزاد، سن نوزاد و ضریب آپگار و میزان لکوسیت نوزاد می باشد. در گروه اول از ۱۹ نوزاد دچار سپتی سمی ۱۳ نوزاد مبتلا به سپسیس زودرس و فقط ۶ نوزاد دچار سپسیس دیررس بودند. همچنین این جدول نشان می دهد که بین وزن نوزادان و سن حاملگی در گروههای مختلف اختلاف معنی داری مشاهده شده است ولی بین نوزادان از نظر سن نوزادی و ضریب آپگار آنها اختلاف معنی داری وجود نداشته است.

فراوان ترین پاتوژن جدا شده در سپتی سمی زودرس استافیلوکوک کواگولاز منفی و در نوع دیررس استافیلوکوک آرتروس بود. در گروه اول ۵ نوزاد بعد از بستری شدن به علت وارد شدن به مرحله شوک سپتیک فوت شدند در حالیکه در گروه دوم ۳ نوزاد فوت شدند. در گروه اول بی حالی و شیر نخوردن و ناله بارزترین علائم کلینیکی نوزادان در زمان بستری بود. از ۱۹ نوزاد در این گروه مادران ۴ نوزاد ریسک فاکتور پاره شدن زودرس کیسه آب را داشتند.

در مورد شمارش گلبولهای سفید، لکوپنی در دو مورد از نوزادان مبتلا به سپتی سمی مشاهده شد. میانگین لکوسیت در گروه اول ۱۱۴۰۷ بدست آمد که از دو گروه دیگر بیشتر اما قابل توجه نمی باشد (P > ۰/۰۵).

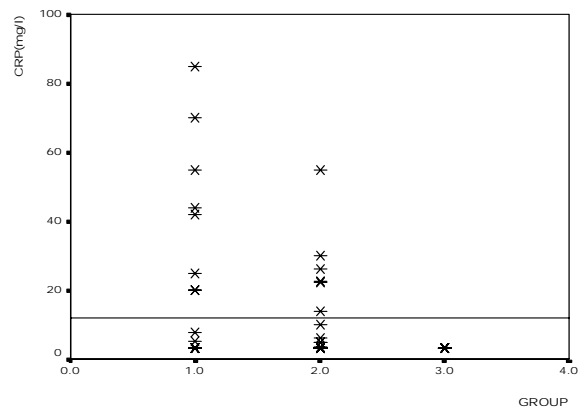
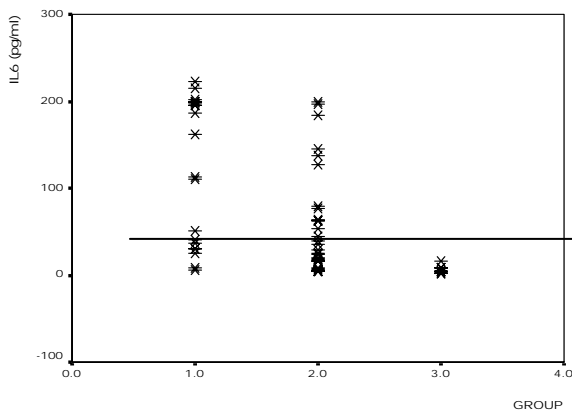
اندازه گیری CRP در بدو ورود نوزاد به بخش NICU و قبل از درمان انجام شد. میانگین CRP در سه گروه مورد مطالعه در جدول شماره ۲ مشاهده می شود. مقدار CRP در گروه اول و دوم به طور معنی داری از گروه سوم بیشتر بود (P < ۰/۰۵). در هیستوگرام ۱ محور عمودی میزان CRP و محور افقی سه گروه مورد

جدول شماره ۱. مشخصات جمعیت مورد مطالعه همراه با میانگین لکوسیت (میانگین  $\pm$  انحراف از میانگین) در سه گروه مورد مطالعه

P value	گروه سوم (۱۰ نفر)	گروه دوم (۳۱ نفر)	گروه اول (۱۹ نفر)	گروه / متغیر
—	۶/۴	۱۱/۲۰	۹/۱۰	پسر / دختر
۰/۰۴	۳۸ $\pm$ ۱/۷	۳۴/۰۴ $\pm$ ۳/۵۷	۳۶/۸۶ $\pm$ ۴/۳۴	سن حاملگی (هفته)
۰/۰۰۲	۲۹۴ $\pm$ ۴۳۶	۲۱۶۴/۳۳ $\pm$ ۶۱۷/۰۸	۲۳۴۶/۳۷ $\pm$ ۸۵۲/۰۲	وزن نوزاد (گرم)
۰/۹۸۲	۵/۹ $\pm$ ۳/۴۱	۶/۳۰ $\pm$ ۱۱/۲۷	۵/۷۳ $\pm$ ۵/۶۰	سن نوزاد (روز)
۰/۱۸۹	۸/۵	۶/۴۶	۷/۸	**ضریب آپگار (دقیقه اول)
۰/۱۵۷	۹/۴	۸/۳۴	۹/۳۱	ضریب آپگار (دقیقه پنجم)

جدول شماره ۲. سطح IL-6 و CRP (میانگین  $\pm$  انحراف از میانگین) در سه گروه مورد مطالعه

P value	گروه سوم (۱۰ نفر)	گروه دوم (۳۱ نفر)	گروه اول (۱۹ نفر)	گروه / مارکر
۰/۰۰۱	۶/۲۴ $\pm$ ۴/۰۶	۶۱/۵۶ $\pm$ ۶۰/۶۵	۱۱۷/۴۹ $\pm$ ۸۳/۱۵	میانگین IL-6 (pg/ml)
۰/۰۰۵	۳/۳ $\pm$ ۱/۲	۸/۶۶ $\pm$ ۶/۶۲	۲۲/۱۸ $\pm$ ۲۱/۶۰	میانگین CRP (mg/L)
۰/۳۵۹	۸۱۳۳ $\pm$ ۲۵۲۹	۱۰۷۵۳ $\pm$ ۵۸۸۱	۱۱۴۰۷ $\pm$ ۶۱/۴۱	میزان لکوسیت (mm <sup>3</sup> )



هیستوگرام شماره ۲. مقایسه IL-6 در سه گروه مورد مطالعه

هیستوگرام شماره ۱. مقایسه غلظت CRP در سه گروه ۱ و ۲ و ۳

**بحث**

اگر یک مارکر قابل اعتماد برای شناسایی عفونت و یا نتیجه قابل دسترسی قبل یا بعد از شروع اولین علائم سپتی سمی وجود داشته باشد، درمان نوزادان مشکوک به سپتی سمی آسان خواهد بود. امروزه CRP مارکری است که برای تشخیص سپسیس به صورت روتین بررسی می‌شود، اما CRP مارکر زودرس قابل اعتماد عفونت نمی‌باشد (۱۲).

نتایج مطالعه ما، مشابه با نتایج مطالعات قبل نشان داد که سطح CRP در بدو ورود نوزاد به بخش NICU و بخصوص در ۱۲ ساعت اولیه بروز علائم سپسیس پایین می‌باشد. در مطالعه حاضر ویژگی ۱۰۰٪ و حساسیت ۵۷٪ برای CRP بدست آمد. در مطالعه انجام شده توسط Messer J و همکارانش ویژگی و حساسیت ۹۶٪ و ۴۵٪ به ترتیب برای CRP بدست آمد (۱۲). در پژوهش Santana R.C و همکارانش ویژگی ۹۲٪ و حساسیت ۸۰٪ برای CRP ذکر شده بود. همچنین مطالعه ما مشابه مطالعات قبلی بیان کردند که شمارش افتراقی گلبول‌های سفید تستی است حساس ولی اختصاصی نمی‌باشد (۱۳).

ارزیابی سایتوکین‌ها به عنوان مارکرهای سپسیس از مدتها قبل آغاز شده است. اخیراً Silveira و همکارانش گزارش کرده‌اند که IL-6 و TNF- $\alpha$  می‌توانند کاندیدای احتمالی برای استفاده، در تشخیص سریع سپسیس نوزادی باشند (۱۴).

IL-6 یک سایتوکین اصلی است که پاسخ استرس ایجاد شده بوسیله عفونت و آسیب بافتی را میانجیگری می‌کند. در جمعیت نوزادان پاسخ IL-6 در طول ۴۸ ساعت اولیه زندگی به خوبی شناخته نشده است (۴). نخستین بار Miller بیان کرد در نوزادانی که مبتلا به عفونت پیش و پس از تولد بوده‌اند میزان IL-6 بند ناف در مقایسه با نوزادان سالم افزایش داشته است (۱۵). در مطالعه انجام شده توسط lehrnbealer و همکاران IL-6 در ۲۴ تا ۴۸ ساعت اولیه زندگی در نوزادان دچار سپسیس زودرس نسبت به نوزادان سالم افزایش یافته است (۱۶). در تحقیق حاضر ویژگی

و حساسیت به ترتیب ۹۵٪ و ۷۸٪ برای IL-6 حاصل شد در حالیکه Messer و همکاران ویژگی ۹۰٪ و حساسیت ۸۳٪ و Santana ویژگی ۸۰٪ و حساسیت ۶۱٪ (در مقایسه با CRP با حساسیت ۸۰٪ و ویژگی ۹۲٪) را در شناسایی زود هنگام عفونت نوزادی بدست آورده بودند (۱۲، ۱۳). در مطالعه Buck مشابه مطالعه ما حساسیت و ویژگی ۷۳٪ و ۷۸٪ به ترتیب برای IL-6 مقایسه با CRP با حساسیت و ویژگی ۵۸٪ و ۷۵٪ بدست آورده‌اند (۱۰). همانگونه که در نتایج ذکر شد در ۴ نوزاد با کشت خون مثبت، میزان IL-6 پایین ولی مقدار CRP افزایش داشت و نمونه‌گیری از این نوزادان ۲۴ ساعت پس از بروز شواهد کلینیکی صورت گرفته بود. که اهمیت زمان نمونه‌گیری را نشان می‌داد. غلظت IL-6 ۲۴ ساعت پس از عفونت به حد طبیعی خود باز می‌گردد. پس اگر این سایتوکین دیرتر از زمان یاد شده اندازه‌گیری شود مارکر مناسبی نخواهد بود زیرا نیمه عمر IL-6 پایین است و این کوتاه بودن نیمه عمر IL-6 می‌تواند از اتصال آن به پروتئین‌های اختصاصی پلازما، تجمع و برداشتن سریع آن توسط کبد و یا مهار این سایتوکین توسط سایتوکین‌های دیگر باشد (۱۰).

از آنجایی که از ۱۷ نوزاد نارس متولد شده در گروه دوم ۶ نوزاد میزان IL-6 بالا داشتند در صورتیکه کشت خون آنها منفی بود و بعداً اعلام کامل سپسیس را نشان دادند، بنابراین می‌توان از نوزادان نارس مشکوک به سپتی سمی با IL-6 بالا مراقبت کرده و آنان را قبل از این که علائم کامل کلینیکی سپسیس را نشان دهند، درمان نمود. به عبارت دیگر میتوان از این طریق از تجویز غیر ضروری آنتی‌بیوتیک و ماندن نوزادانی که میزان IL-6 پایین دارند در بخش NICU جلوگیری کرد. که این یافته با نتایج Bhartiya و همکارانش مطابقت می‌کند (۸).

**نتیجه‌گیری**

پیشنهاد می‌شود که IL-6 در تشخیص سپسیس نوزادی به

خصوص قبل از بروز کامل علائم کلینیکی و طی ۲۴ ساعت اول ورود نوزاد به بخش نسبت به CRP مارکر مفیدتری می باشد. IL-6 طی ۲۴ ساعت اول کاهش می یابد درست زمانی که CRP افزایش می یابد (۱۲ تا ۷۲ ساعت).

براساس نتایج حاصل از این پژوهش و مطالعات مشابه می توان بیان کرد که اندازه گیری IL-6 در کنار تست هائی مانند CRP می تواند تستی مناسبی جهت تشخیص سپسیس نوزادی باشد.

## منابع

1. Klein JO, Marcy SM. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO, editors. Infectious diseases of the fetus and newborn infants. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2001. p. 943-998.
2. Gaini SH, Koldkjaer OG, Pedersen C, Pedersen SS. Procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis. *Critical Care*. 2006; 10: 1-10.
3. Nupponen I, Andersson S, Jarvenpaa AL, Kautiainen H, Repo H. Neutrophil CD11b expression and circulating Interleukin-8 as diagnostic markers for early-onset neonatal Sepsis. *Pediatr*. 2001, 108(1):1-6.
4. Panero A, Pacifico L, Rossi N, Mancuso G, Stegagno M, Chiesa C. Interleukin 6 in neonates with early and late onset infection. *Pediatr Infect Dis J*. 1997, 16: 370-5.
5. Magudumana MO, Ballot DE, Cooper PA, Trusler J, Cory BJ, Viljoen E, et al. Serial Interleukin 6 measurements in the early diagnosis of neonatal sepsis. *J Trop Pediatr*. 2000, ;46: 267-271.
6. Weinschenk NP, Farina A, Bianchi DW. Premature infants respond to early and late onset sepsis with Leukocyte activation. *The J Pediatr*. 2004, 137: 345-50.
7. Dollner H, Vatten L, Austgulen R. Early diagnostic markers for neonatal sepsis: Comparing C-reactive protein, interleukin-6, soluble tumour necrosis factor receptors and soluble adhesion molecules. *J Clin Epid*. 2001, 54: 1251-1257
8. Bhartiya D, Kapadia Ch, Sanghvi K, Singh H, Kelkar R, Merchant R. Preliminary studies on IL-6 levels in healthy and septic indian neonates. *Indian Pediatrics*. 2000, 37: 1361-1367.
9. Kimberly MH. Neoteric physiologic and immunologic methods for assessing early-onset neonatal sepsis. *J perinatal & neonatal nursing*. 2002, 13(4): 50-66.
10. Buck C, Bundschu J, Gallati H, Bartmann P, Pohlandt F. Interleukin-6: a sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection. *Pediatrics* 1994, 93: 54-8.
11. Procianoy RS, Silveira RC. The role of sample collection timing on interleukin-6 levels in early-onset neonatal sepsis. *J Pediatr (Rio J)*. 2004, 80: 407-10.
12. Messer J, Eyer D, Donato L, Gallati H, Matis J, Simeoni U. Evaluation of interleukin-6 and soluble receptors of tumor necrosis factor for early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr*. 1996, 129: 574-80.
13. Santana RC, Garcia-munoz. F, Reyes D, Gonzalez G, Dominguez C, Domenech E. Role of cytokines (interleukin-1 $\beta$ , 6, 8, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and soluble receptor of interleukin-2) and C-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr*. 2003, 92: 221-227.
14. Silveira RC, Procianoy RS. Evaluation of interleukin-6, tumor necrosis factor-a and interleukin-1 $\beta$  for early diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr*. 1999, 88: 647-50.
15. Miller LC, Isa S, LoPreste GI. Neonatal interleukin-1- beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor: cord blood levels and cellular production. *J Pediatr*. 1990, 117: 961-5.
16. Lehrnbecher T, Schrod L, Kraus DI. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor in cord blood in the diagnosis of early onset sepsis in neonates. *Acta Paediatr*. 1995, 4: 806-8.