پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره هجدهم شماره ۶۳ فروردین و اردیبهشت سال ۱۳۸۷ (۴۵-۳۷)

ارزیابی سطح سرمی پاسخ های Th1 و Th2 در بیماران مبتلا به مراحل مختلف بیماری مزمن کلیه

علیرضا رفیعی (M.D.) * **عطیه مخلوق** (M.D.)**+ **صادق هاشمی نسب** (M.D.)***
عارف حسینیان امیری(M.D.)**** **فرشیده عابدیان**(M.Sc.)*****

چکیده

سابقه و هدف: اختلالات سیستم ایمنی یکی از مشکلات اساسی بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه (CKD) می‌باشد که ناشی از عملکرد نامناسب کلیه‌ها و انباشت توکسین‌های اورمیک (Uremic toxins) در این بیماران است. سلول‌های T کمکی نوع Th1 و Th2، الگوی سیتوکاینی (Cytokine) خاص تولید می‌نمایند که بر اساس آن می توان نوع پاسخ‌های ایمنی را مشخص کرد. هدف از مطالعه حاضر تعیین سطح سیتوکاین‌های IFN-γ و IL-13 در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه می‌باشد. ارتباط بین سطح سرمی IFN-γ و IL-13 با تظاهرات بالینی بیماری نیز مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها : در این مطالعه مورد- شاهدی تعداد ۳۰ بیمار مبتلا به بیماری مزمن کلیه تحت همودیالیز (HD)، ۳۰ بیمار مبتلا به نارسایی مزمن کلیه (CRF) بدون نیاز به همودیالیز و ۶۰ فرد سالم مورد بررسی قرار گرفتند. عملکرد کلیه با اندازه‌گیری کراتینین سرم، اوره و آلبومین ارزیابی شد. سطح سرمی مولکول‌های IL-13 و IFN-γ با روش ELISA ساندویچی اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها : یافته های این مطالعه بیانگر اختلاف معنی دار در سطح پلاسمایی IL-13 و IFN-γ بین بیماران و افراد سالم می‌باشد. به طوری که سطح پلاسمایی IL-13 در بیماران همودیالیزی نسبت به افراد کنترل و بیماران CRF افزایش معنی‌دار نشان داد (P=۰/۰۰۱). غلظت پلاسمایی IL-13 در بیماران همودیالیزی، CRF و افراد شاهد به ترتیب pg/ml ۱۳/۷±۳/۹، ۶ /۷±۳/۴ و ۴/۵±۳/۳ بود در حالی که سطح سرمی IFN-γ در بیماران CRF به طور معنی‌داری بیشتر از بیماران تحت همودیالیز و افراد سالم می‌باشد (به ترتیب pg/ml ۱۸/۸±۳۸/۸، ۸/۷۸±۱۷/۴، ۸/۹±۱۲/۵). حال آن‌که بین بیماران دیالیزی و افراد سالم اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد(P<۰/۰۵). همچنین سطح سرمی IL-13 ارتباط مستقیمی با دوره دیالیز نشان داد (r=۰/۴، P=۰/۰۳).

استنتاج : در بیماران مبتلا به مراحل نهایی بیماری مزمن کلیه تحت همودیالیز تناسب پاسخ‌های Th1/Th2 به سمت Th2 تمایل دارد که با افزایش غلظت پلاسمایی IL-13 و کاهش IFN-γ مشخص می‌شود و بنابراین به نظر می‌رسد این عدم توازن پاسخ‌ها نقش به سزایی در بروز اختلالات سیستم ایمنی این بیماران داشته باشد.

واژه های کلیدی : بیماری مزمن کلیه، همودیالیز، IL-13 ، IFN-γ

+ **مولف مسئول : دکتر عطیه مخلوق- ساری، بیمارستان امام خمینی، بخش داخلی، گروه نفرولوژی** **E-mail : makhlogh@gmail.com**
* دانشیار ایمونولوژی، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
** استادیار نفرولوژی، گروه داخلی، بیمارستان امام خمینی، دانشکده پزشکی ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
*** دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
**** متخصص داخلی، بیمارستان امام خمینی، دانشکده پزشکی ساری، استادیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران
***** کارشناس ارشد ایمونولوژی، گروه ایمونولوژی و میکروب شناسی، دانشکده پزشکی ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
تاریخ دریافت : ۸۶/۱۰/۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۸۶/۲/۷ تاریخ تصویب: ۸۷/۲/۱۸

www.SID.ir

مقدمه

سیستم ایمنی در بیماران دیالیزی، پاسخ‌های ایمنی سلولی و هومورال، دچار اختلالات متعددی می‌شود. علی‌رغم پیشرفت‌های شگرفی که در سال‌های اخیر برای درمان جایگزین کلیه نارسا صورت گرفته است ولی پیشرفت چندانی در بهبود وضعیت ایمنی بیماران اورمیک انجام نشده است. به طوری که شیوع زیاد عفونت‌های باکتریایی و ویروسی و همین‌طور سرطان‌ها موید ناکارآمدی سیستم ایمنی این بیماران می‌باشد(۱). مطالعات نشان می‌دهند که شیوع زیاد مرگ و میر، بویژه مرگ و میر با علت قلبی و عروقی، می تواند ناشی از وضعیت اورمی در این دسته از بیماران باشد که موجب اختلال درسیستم دفاعی آنها گشته است(۲). به طوری‌که اختلالات سیستم ایمنی ممکن است ناشی از وضعیت اورمیک بوده یا پیآمد انجام دیالیز در این بیماران باشد(۳،۴). هرچند مکانیسم دقیق بروز این اختلالات سیستم ایمنی به خوبی مشخص نشده است(۴)، برخی مطالعات اختلال عملکرد نوتروفیل‌ها، کاهش تعداد لنفوسیت‌هایCD4 به CD8 وکاهش تعداد لنفوسیت‌های B را در این بیماران گزارش نموده‌اند(۵).

بیماران اورمیک هم دچار سرکوب سیستم ایمنی می‌باشند که آنها را مستعد ابتلا به عفونت‌ها می‌نماید، و هم درحالتی از فعالیت مزمن سیستم ایمنی به سر می‌برند. فعالیت سیستم ایمنی در این بیماران شامل فعالیت مزمن لنفوسیت‌های T و مونوسیت‌ها می‌شود(۶). در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه فعالیت سلولهای T، بسته به نوع آن، منجر به تولید سیتوکاین‌های[1] پیش التهابی و ضد التهابی می‌گردد. مطالعات نشان می‌دهند در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه فراوانی آپوپتوز سلول‌های پلی مورفونوکلئر و تک هسته‌ای از جمله لنفوسیت‌ها، زیاد می‌باشد(۷).

لنفوسیت‌های T کمکی (Th) را براساس الگوی ترشح سیتوکاینی به دو دسته لنفوسیت‌های T کمکی نوع یک (Th1) و لنفوسیت‌هایT کمکی نوع دو (Th2) تقسیم می نمایند. سلول‌های T کمکی نوع یک (Th1) سیتوکاین‌های اینترلوکین دو (IL-2)، اینترفرون گاما (IFN-γ) و فاکتور نکروز دهنده تومور بتا (TNF-β) را ترشح می‌نمایندکه عمدتا درایمنی سلولی دخالت دارند. در حالی‌که سلول‌های Th2 قادر به تولید سیتوکاین‌های IL-4، IL-5، IL-10، IL-13 می‌باشند(۸) که در فازهای مختلف فعال‌سازی سلول B و واکنش‌های آلرژیک نقش دارند. این‌که آیا در مبتلایان به بیماری مزمن کلیه نقص فعالیت سلول‌های Th1 یا Th2 غالب است بخوبی مشخص نشده است؛ به همین علت در مطالعه اخیر وضعیت تولید IFN-γ و IL-13 به‌ترتیب به عنوان نماینده پاسخ‌های Th1 و Th2 در مراحل مختلف بیماری مزمن کلیه ارزیابی شد.

مواد و روش ها

جمعیت تحت مطالعه

جمعیت موردمطالعه شامل ۳۰ بیمار مبتلا به نارسایی مزمن کلیه تحت همودیالیز (۱۱ مرد و ۱۹ زن)، ۳۰ بیمار مبتلا به نارسایی مزمن کلیه (۱۵ مرد و ۱۵ زن) مراجعه کننده به بخش داخلی بیمارستان‌های امام خمینی و فاطمه زهرا(س) ساری و ۶۰ فرد سالم (۳۲ مرد و ۲۸ زن) می‌باشد که از نظر سن و جنس مشابه با بیماران بودند. هیچ یک از افراد تحت مطالعه مبتلا به عفونت‌های حاد، بیماری‌های خود ایمن، بیماری‌های قلبی و عروقی (نظیر انفارکتوس میوکارد) یا بدخیمی نبودند. افراد شاهد از افرادی انتخاب شدند که در مصاحبه و معاینات بالینی و آزمایشات معمول طبی سالم بوده و فاقد اختلالات کلیوی بودند. در تمام بیماران CRF سطح کراتینین سرم بیشتر از ۲ mg/dl بوده و تنها درمان‌های نگهدارنده

1. Cytokine

Archive of SID
www.SID.ir

دریافت می‌نمودند. بیماران دیالیزی حداقل از ۶ ماه قبل از مطالعه تحت همودیالیز منظم ۲ تا ۳ بار در هفته قرار داشتند. دیالیز در این گروه به صورت خونی (همودیالیز) و با استفاده از سیستم مخزن مرکزی با غشاهای کوپرافان و محلول‌های استاندارد دیالیز انجام گردید. نحوه اجرای این تحقیق در کمیته منطقه‌ای اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران به تصویب رسیده است.

نمونه گیری

نمونه‌های خون در افراد تحت همودیالیز نیم ساعت قبل از شروع اولین همودیالیز در هفته از طریق فیستول وریدی- شریانی اخذ گردید. سرم نمونه‌های خون این بیماران و سایر افراد تحت مطالعه بعد از سانتریفوژ با سرعت ۱۴۵۰g به مدت ۱۰ دقیقه به دست آمد و تا انجام آزمایشات در $-80^{o}C$ نگهداری شد.

اندازه گیری سطح سرمی IL-13 و IFN-γ

سطح سرمی IL-13 و IFN-γ با استفاده از روش سنجش ایمنی به کمک آنزیم (EIA) [1] با استفاده از کیت‌های ELISA [2] اختصاصی (Bender Medsystem Viena, Austria) و براساس دستورالعمل شرکت تولید کننده و با استفاده از دستگاه خواننده الیزا مدل ELX800 اندازه‌گیری شد. حد شناسایی این کیت‌ها برای IL-13 و IFN-γ به ترتیب ۱/۵ pg/ml و ۱ pg/ml بود. تمام نمونه به صورت دوتایی مورد سنجش قرار گرفتند.

آنالیز آماری

نتایج به صورت میانگین داده‌ها ± انحراف معیار ارایه گردید و با نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۱ مورد ارزیابی قرار گرفت. برای مقایسه میانگین متغیرها در گروه‌های مورد مطالعه از آزمون ANOVA یک طرفه استفاده شد. برای تعیین اختلاف بین گروه‌ها از تست Tukey-Kramer test استفاده شد. برای تعیین همبستگی بین متغیرها از رگرسیون خطی پیرسون استفاده گردید. اختلافات بیشتر از ۹۵ درصد دامنه اطمینان در تمام آزمایشات با مقدار P<۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در این مطالعه ۳۰ بیمار مبتلا به نارسایی مزمن کلیه تحت همودیالیز، ۳۰ بیمار مبتلا به نارسایی مزمن کلیه و ۶۰ فرد بالغ سالم مورد ارزیابی قرار گرفتند. میانگین سن بیماران دیالیزی، بیماران CRF و افراد شاهد به ترتیب ۱۳/۵±۵۸/۱۳ ، ۱۵/۴±۵۳/۶۷ و ۱۳/۰۳±۵۱/۰۳ سال می‌باشد. تمامی جمعیت مورد مطالعه دارای نتیجه منفی در آزمایش CRP [3] بودند. خصوصیات بالینی افراد تحت مطالعه در جدول شماره ۱ آورده شده است. در تمام بیماران غلظت سرمی آلبومین وهماتوکریت کاهش در حالی که غلظت کراتینین به طور چشمگیری نسبت به گروه شاهد افزایش یافته است.

میزان تولید IL-13 و IFN-γ دربیماران با نارسایی مزمن کلیه

میانگین تولید IL-13 در بیماران تحت همودیالیز، مبتلایان به CRF و افراد شاهد به ترتیب ۳/۹ pg/ml ±۱۳/۷، ۳/۴ ± ۶/۷ و ۳/۳±۴/۵ می‌باشد. همان‌طور که در نمودار شماره ۱ دیده می‌شود، سطح سرمی IL-13 در بین گروه‌های تحت مطالعه متفاوت می‌باشد. به طوری که میزان تولید IL-13 در بیماران تحت همودیالیز به طور معنی‌داری از مبتلایان به نارسایی مزمن کلیه و افراد سالم بیشتر است (به ترتیب P=۰/۰۰۱ و P<۰/۰۰۰۱). غلظت IL-13 در بیماران CRF گرچه بیشتر از افراد سالم است ولی این اختلاف از نظر آماری معنی داری نمی‌باشد (P=۰/۱۱).

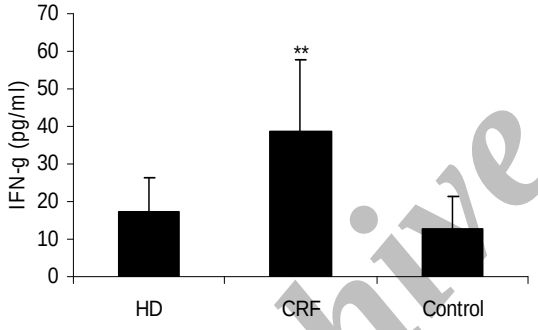
1. electroimmunoassay
2. enzyme-linked immuno-electro-diffusion assay
3. C-reactive protein

Archive of SID
www.SID.ir

جدول شماره ۱ : خصوصیات بالینی بیماران تحت همودیالیز، مبتلایان به نارسایی مزمن کلیه و افراد سالم

	همودیالیز (HD)	نارسایی مزمن کلیه (CRF)	کنترل سالم	P-value
سن (سال)	۵۸/۱۳±۱۳/۵	۵۳/۶۷±۱۵/۰۴	۵۱/۰۳±۱۳/۰۳	۰/۰۷
جنس (مرد/ زن)	۱۹/۱۱	۱۵/۱۵	۲۸/۳۲	۰/۳
کراتینین سرم (mg/ml)	۷/۱۵±۲/۷	۳/۸±/۱/۷۴	۰/۸۲±۰/۱۲	۰/۰۰۱
آلبومین سرم (g/dl)	۴/۳۷±۰/۷	۵/۱±۰/۷	۵/۸±۰/۲۴	۰/۰۳
اوره (mg/dl)	۱۱۵/۱±۳۲/۰۴	۱۱۴/۴۷±۵۰/۹	۳۵/۲±۷/۳	۰/۰۰۸
هماتوکریت (%)	۲۹/۴۸±۴/۸	۳۴/۵۱±۴/۴۱	۴۱/۸۵±۷/۵۷	۰/۰۴
ESR (mm/h)	۵۱/۸±۳۳/۵	۳۵/۹±۲۱/۹	۲۳/۸±۱۱/۶	<۰/۰۰۱
لنفوسیت ($\times ۱۰^{۳}$/ml)	۲/۰۳±۰/۸۲	۲/۱۸±۱/۰۷	۳/۱۴±۱/۳۳	۰/۴
گلبولهای سفید ($\times ۱۰^{۳}$/ml)	۷/۱۷±۲/۱۴	۷/۹۵±۲/۴۷	۷/۱۵±۱/۳۹	۰/۲۵
دوره همودیالیز (ماه)	۳۲/۶۳±۲۶/۱۳	–	–	
مدت همودیالیز (ساعت)	۳/۹۲±۰/۲۶	–	–	
دفعات دیالیز در هفته	۲/۸۷±۰/۴۳	–	–	

سطح سرمی IFN-γ در بیماران دیالیزی، مبتلایان به CRF و افراد شاهد به ترتیب ۸/۷۸±۱۷/۴، ۱۸/۸±۳۸/۸ و ۸/۹±۱۲/۵ پیکوگرم در میلی لیتر است. در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه میزان تولید IFN-γ (نمودار شماره ۲) به طور چشمگیری بیشتر از بیماران دیالیزی و افراد شاهد است (P<۰/۰۰۰۱). در حالی‌که سطح سرمی این سیتوکاین بین افراد سالم و گروه بیماران دیالیزی اختلاف معنی‌داری نداشت (P=۰/۳۵۲).



نمودار شماره ۲ : سطح سرمی IFN-γ در بیماران دیالیزی و مبتلایان به نارسایی مزمن کلیه و افراد سالم. این نمودار نشان دهنده افزایش معنی‌دار تولید IFN-γ در بیماران CRF در مقایسه با بیماران تحت دیالیز و افراد شاهد می باشد (P=۰/۰۰۱).

نمودار شماره ۱ : سطح سرمی IL-13 در بیماران دیالیزی و مبتلایان به نارسایی مزمن کلیه و افراد سالم. همان‌طور که دیده می‌شود میزان IL-13 در بیماران دیالیزی از بیماران CRF و افراد سالم بیشتر می‌باشد (P=۰/۰۰۱).

تاثیر دوره دیالیز بر سطح سرمی IL-13 و IFN-γ

به منظور ارزیابی تاثیر مدت دیالیز بر سطح خونی IL-13 و IFN-γ ، بیماران همودیالیزی بر اساس دوره دیالیز به سه گروه طبقه بندی شدند. بیماران تحت همودیالیز کوتاه مدت (۴ نفر)، همودیالیز میان مدت (۲۰ نفر) و ۶ بیمار نیز تحت همودیالیز طولانی مدت (میانگین دوره دیالیز از آغاز همودیالیز در این سه گروه

Archive of SID

www.SID.ir

به ترتیب: ۱/۳± ۱۰/۵، ۷/۷±۲۳/۹ و ۲۶/۹± ۷۶/۵ ماه) قرار گرفتند. همان‌طور که در جدول شماره ۲ نشان داده شده است، اختلاف معنی‌داری بین غلظت پلاسمایی این سیتوکاین‌ها با دوره انجام همودیالیز مشاهده نشد (P>۰/۰۵).

تاثیربیماری زمینه‌ای ابتلا به نارسایی مزمن کلیه بر غلظت سرمی ***IL-13*** *و* ***IFN-γ***

برای مشخص شدن ارتباط بین علل ابتلا به بیماری مزمن کلیه و سطح سرمی سیتوکاین‌های فوق، بیماران دیالیزی و CRF براساس علل زمینه‌ای ابتلا به نارسایی مزمن کلیه به سه زیر گروه ۱۰ تایی طبقه‌بندی شدند. غلظت سرمی IL-13 در هر گروه از بیماران بر اساس علل اولیه نارسایی مزمن کلیه مقایسه گردید. همان‌طور که در جدول شماره ۳ نشان آمده است، غلظت سرمی IL-13 در بیماران همودیالیزی و CRF با علت اولیه دیابت ملیتوس، فشار خون و سایر علل اختلاف معنی داری نداشت (به‌ترتیبP=۰/۱۱، P=۰/۲۵). مقایسه سطح سرمیIFN-γ باتوجه به بیماری زمینه‌ای درگروه بیماران تحت همودیالیز و درگروه بیماران با نارسایی مزمن کلیه نیز اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (به ترتیب P=۰/۹۸ و P=۰/۳۰۵).

ارتباط بین غلظت پلاسمایی IL-13 و IFN-γ با خصوصیات بالینی بیماران دیالیزی

به منظور مشخص نمودن عوامل تاثیرگذار در بروز اختلالات سیستم ایمنی بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه تحت همودیالیز، ارتباط برخی ازپارامترهای اساسی باغلظت پلاسمایی IL-13 وIFN-γ با استفاده از رگرسیون خطی پیرسون بررسی شد. همان طور که در جدول شماره ۴ مشاهده می‌شود سطح سرمی IL-13 ارتباط معنی‌داری با مدت دیالیز (r=۰/۴، P=۰/۰۳۵) و به طور معکوس با هماتوکریت(r=۰/۴-، P=۰/۰۰۴) دارد. اگرچه این ارتباط با شدت کمتر در بیماران مبتلا به CRF نیز مشاهده شد(r=۰/۳۸، P=۰/۰۴)، بین سطح سرمی IFN-γ و پارامترهای بالینی بیماران دیالیزی ارتباط قابل توجه مشاهده نشد.

جدول شماره ۲: تاثیر دوره همودیالیز بر سطح سرمی IL-13 و IFN-γ.

دوره دیالیز / سیتوکاین	همودیالیز کوتاه مدت (۱۲> ماه)	همودیالیز میان مدت (۴۸-۱۲ ماه)	همودیالیز طولانی مدت (۴۸< ماه)	P-value
IL-13 (pg/ml)	۱۱/۰۲±۵/۶۴	۱۳/۱۵±۳/۴۱	۱۷/۴۲±۱/۶۲	۰/۳۴۲
IFN-γ (pg/ml)	۱۴/۱±۹/۹	۱۸/۲±۹/۳	۱۶/۹۲±۷/۴	۰/۴۰۳

جدول شماره ۳: مقایسه سطح سرمی IL-13 و IFN-γ در بیماران تحت همودیالیز و مبتلایان به نارسایی مزمن کلیه با توجه به علل زمینه ای ابتلاء

گروه / علل زمینه ای	دیابت ملیتوس	فشار خون	سایر علل	P-value
گروه تحت همودیالیز				
IL-13 (pg/ml)	۱۱/۷۳±۳/۵	۱۵/۴±۲/۵۴	۱۴/۱±۴/۸۲	۰/۱۱
IFN-γ (pg/ml)	۱۹/۳۴±۰/۸	۱۳/۶±۱۰/۲۳	۱۹/۲۵±۷/۵	۰/۲۵
گروه CRF				
IL-13 (pg/ml)	۶/۸۵±۳/۵	۶/۵±۳/۸	۶/۸±۳/۴	۰/۹۸
IFN-γ (pg/ml)	۳۱/۲۴±۱۹/۸	۴۲/۶±۱۹/۴	۴۲/۷±۱۶/۵	۰/۳۰۵

Archive of SID

www.SID.ir

جدول شماره ۴ : ارتباط بین سطح سرمی IL-13 و IFN-γ با برخی از پارامترهای بالینی بیماران تحت همودیالیز

	SD ± میانگین	IL-13 (همبستگی یا r)	IFN-γ (همبستگی یا r)
سن (سال)	۵۸/۱۳±۱۳/۵	-۰/۰۹	۰/۱
مدت دیالیز (ماه)	۳۲/۶۳±۲۶/۱۳	۰/۴ *	- ۰/۱۷
کراتینین سرم (mg/ml)	۷/۵±۲/۷	۰/۲۴	-۰/۱۸
آلبومین (g/dl)	۴/۳۷±۰/۷	۰/۰۲۱	- ۰/۰۱
اوره (mg/dl)	۱۱۵/۱±۳۲/۰۴	۰/۲	-۰ /۱۸
هماتوکریت (%)	۲۹/۴۸±۴/۸	-۰/۴ **	۰/۱۵۱
ESR (mm/h)	۲۳/۸±۱۱/۶	-۰/۲۷	۰/۲۷
لنفوسیت ($\times ۱۰^{۳}$/ml)	۲/۰۳±۰/۸۲	۰/۲۴	۰/۳۴
گلبولهای سفید ($\times ۱۰^{۳}$/ml)	۷/۱۷±۲/۱۴	۰/۰۸	۰/۱۸۳

* و ** به ترتیب نشان دهنده ارتباط معنی دار در سطح P=۰/۰۳۵، P=۰/۰۰۴.

بحث

در این مطالعه سطح سرمی سیتوکاین‌های IFN-γ و IL-13 در بیماران مبتلا به مراحل مختلف بیماری مزمن کلیه (مبتلایان به اختلال مزمن کلیه و بیماران دیالیزی) مورد بررسی قرار گرفت تا بتوان مکانیسم‌هایی که منجر به اختلال پاسخ‌های دفاعی در این بیماران می‌شود را تعیین نمود. نتایج این مطالعه نشان داد که در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه نسبت به افراد شاهد، درصد زیادی از لنفوسیت‌ها فعال گشته‌اند، به طوری‌که درصد زیادی از این سلول‌ها به‌طور خود بخودی سیتوکاین‌های Th1 و Th2 را تولید نمودندکه نتیجه فعالیت سلول‌های T در اثر وضعیت اورمی در این بیماران است. این یافته با مطالعات دیگر هم راستا می‌باشد که وجود حالتی از فعالیت مزمن سیستم ایمنی را در این بیماران نشان داده‌اند(۹).

در بیماران دیالیزی سطح سرمی IL-13 به مراتب بیشتر از بیماران CRF و افراد شاهد می‌باشد اگرچه غلظت پلاسمایی این مولکول در مبتلایان به نارسایی مزمن کلیه نسبت به افراد شاهد بیشتر می‌باشد ولی این تفاوت ازنظرآماری معنی‌داری نبود. افزایش تولیدIL-13 و کاهش غلظت پلاسمایی IFN-γ در بیماران دیالیزی نشانگر افزایش نسبت لنفوسیت‌هایTh2 به Th1 در این بیماران است. نتایج مطالعات قبلی در این باره متناقض می‌باشند، به طوری‌که برخی نشان داده‌اند بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه عمدتا پاسخ‌های نوع Th1 را نشان می‌دهند(۹)، در حالی که سایر مطالعات بیانگر غالبیت داشتن پاسخ‌های Th2 در این بیماران می‌باشد(۱۱،۱۰). نتایج مطالعه ما نشان داد گرچه فعالیت مزمن سیستم ایمنی در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه دیده می‌شود ولی کینتیک[1] پاسخ ایمنی درمراحل مختلف این بیماری متفاوت است. به طوری‌که در بیماران CRF بدون دیالیز افزایش غلظت پلاسمایی IFN-γ همراه با کاهش سطح سرمی IL-13 نشان دهنده فعالیت بیشتر لنفوسیت‌های Th1 است و سپس با شدت گرفتن اورمی، پاسخ‌های ایمنی منجر به غلبه پاسخ‌های نوع Th2 در بیماران دیالیزی می‌شود که با کاهش شدید IFN-γ همراه با افزایش سطح سرمی IL-13 مشخص می‌شود. سایر مطالعات نیز وجود التهاب مزمن را در نارسایی مزمن کلیه نشان داده‌اند(۱۳،۱۲). به طوری که غلظت سیتوکاین‌های پیش التهابی نظیرTNF-α ، IL-6 وIL-18

1. Kinetic

Archive of SID
www.SID.ir

دربیماران CRF بیشتر از افرادسالم گزارش شده است(۱۴).

نتایج تحقیق حاضر نشان دادکه سطح سرمی IL-13 در بیماران تحت همودیالیز به مراتب بیشتر از بیماران مبتلا به CRF و افراد سالم می‌باشد. همچنین غلظت این مولکول در سرم بیماران CRF تقریبا بیشتر از افراد سالم دیده شد. این یافته نشان می‌دهد میزان تولید IL-13 که موید فعالیت سلول‌های Th2 می‌باشد، یک پدیده مرتبط با دوره بیماری است؛ به طوری که سطح سرمی این سیتوکاین در بیماران مبتلا به CRF که کلیرانس کلیه بالاتر از ۱۰ میلی‌لیتر در دقیقه داشته‌اند از افراد شاهد بیشتر می‌باشد. این گرایش افزایشی در تولید IL-13 در بیماران تحت دیالیز بخوبی وجود ارتباط مستقیم معنی‌دار بین سطح سرمی این سیتوکاین و دوره دیالیز را نشان داد. همچنین وجود ارتباط معکوس بین سطح سرمی IL-13 و هماتوکریت در مطالعه ما با یافته‌های سایر محققین هماهنگ می‌باشد که نشان داده‌اند در بیماران دیالیزی که پاسخ مطلوبی به درمان با اریتروپویتین نداشتند سطح سیتوکاین‌های ضد التهابی نظیر IL-10 بالا می‌باشد(۶،۱۵).

بنابراین می‌توان تصور نمود که فعال شدن مزمن سلول‌های T و مونوسیت‌های بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه در اثر وضعیت اورمی حاکم در این بیماری که در ابتدا با تولید سیتوکاین‌های نوع Th1 نظیر IFN-γ همراه است خود به طور پیش رونده منجر به سنتز و آزاد شدن رسپتورها و سیتوکاین‌های نوع Th2 می‌گردد که بیانگر قطبیت یافتن پاسخ‌های نوع Th2 در مراحل نهایی نارسایی مزمن کلیه است.

Alvarez-lara و همکاران (۲۰۰۴) نشان داده‌اند نسبت لنفوسیت‌های Th1 در مقایسه با سلول‌های Th2 در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه (CKD) کاهش می‌یابد(۱۶). کاهش تعداد سلول‌های Th1 ناشی از افزایش حساسیت لنفوسیت‌های Th1 این بیماران به فرآیند آپوپتوز است که با بیان کم ژن ضد آپوپتوزی BCL2 و افزایش آپوپتوز از مسیر واکنش Fas و لیگاند Fas بروز می‌کند(۱۷). بنابراین غلبه پاسخ‌های Th2 نسبت به Th1 در اثر شرایط اورمی این بیماران منجر به التهاب مزمنی می‌گردد که باعث افزایش لنفوسیت‌های غالب (لنفوسیت‌های Th2) می‌شود که به افزایش تولید IL-13 می‌انجامد. این یافته با نتایج سایر محققین هم‌راستا می‌باشد که نشان دادند افزایش سطح سرمی CD30 می‌تواند شاخصی برای پیش‌بینی میزان رد پیوند کلیه باشد(۱۸).

شیوع زیاد سرطان و توبرکلوزیس در طی مرحله اولیه همودیالیز ناشی از وضعیت نامناسب تغذیه و کاهش شدید ایمنی سلولی در این بیماران است(۱۹) که عمدتاً ناشی از قطبیت یافتن پاسخ‌های Th2 در این مرحله است ولی با انجام درمان بتدریج توازن Th1 به Th2 به طور نسبی برقرار می‌گردد(۲۰). در این مطالعه ارتباطی بین سطح سرمی IL-13 و IFN-γ با دوره بیماری مشاهده نشد، شاید کمی تعداد بیماران تحت همودیالیز کوتاه مدت و طولانی مدت عامل اصلی محدودکننده در این زمینه باشد. به طوری که بیماران تحت همودیالیز کوتاه مدت یا طولانی مدت تنها درصد بسیار کمی از بیماران دیالیزی را شامل می‌شدند.

در مجموع، می‌توان گفت که در بیماران مبتلا به مراحل نهایی بیماری مزمن کلیه تحت همودیالیز توازن پاسخ‌های Th1/Th2 به سمت Th2 تمایل می‌یابد که با کاهش سطح سرمی IFN-γ وافزایش سطح IL-13 مشخص می‌شود. به نظر می‌رسد این عدم توازن نقش به سزایی در بروز اختلالات سیستم ایمنی این بیماران داشته باشد.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل نتایج پایان‌نامه‌ی صادق هاشمی نصب دانشجوی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران می‌باشد.

Archive of SID

www.SID.ir

References

1. Bloembergen WE, Port FK. Epidemiological perspective on infections in chronic dialysis patients. ***Adv Renal Replace Th*** 1996; 3(3): 201-207.
2. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). ***Nephrol Dial Transpl*** 200l; 15(7): 953-960.
3. Beaurain G, Naret C, Marcon L, Grateau G, Drüeke T, Urena P, Nelson DL, Bach JF, Chatenoud L: In vivo T cell preactivation in chronic uremic hemodialyzed and non-hemodialyzed patients. ***Kidney Int*** 1989; 36(4): 636-644.
4. Donati D, Degiannis D, Combates N, Raskova J, Raska K JR. Effects of hemodialysis on activation of lymphocytes: Analysis by an in vitro dialysis model. ***J Am Soc Nephrol*** 1992; 2(10): 1490-1497.
5. Cendroglo M, Jaber BL, Balakrishnan VS, Perianayagam M, King AJ, Pereira BJ. Neutrophil apoptosis and dysfunction in uremia. ***J Am Soc Nephrol*** 1999; 10(1): 93-100.
6. Macdougall IC. Could anti-inflammatory cytokine therapy improve poor treatment outcomes in dialysis patients?. ***Nephrol Dial Transpl*** 2004; 19 [Suppl]: v73-78.
7. Martı´ n-Malo A, Carracedo J, Ramı´ rez R et al. Effect of uremia and dialysis m odality on mononuclear cell apoptosis. ***J Am Soc Nephrol*** 2000; 11(15): 936-942.
8. Mosmann T.R., Sad S. The expanding universe of T cell subsets: Th1, Th2 and more. ***Immunol Today*** 1996; 17(3): 138-146.
9. Sester U, Sester M, Hauk M, Kaul H, Ko¨ hler H, Girndt M.T-cell activation follows Th1 rather than Th2 pattern in hemodialysis patients. ***Nephrol Dial Transpl*** 2000; 15(8): 1217-1223.
10. Libetta C, Rampino T, Dal Canton A. Polarisation of T-helper lymphocytes toward the Th2 phenotype in uremic patients. ***Am J Kidney Dis*** 2001; 38(2): 286-295.
11. Yokoyama T, Nitta K, Futatsuyama K et al. Identification of T helper cell subsets in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. ***Nephron*** 2001; 89(2): 215-218.
12. Knerr K, Futh R, Hemsen P, Mohne W, Heinig A, Kleophas W, Scherbaum WA, Martin S. Chronic inflammation and hemodialysis reduce immune competence of peripheral blood leukocytes in end-stage renal failure patients. ***Cytokine*** 2005; 30(3): 132-138.
13. Amore A,Coppo R. Immunological basis of inflammation in dialysis. ***Nephrol Dial Transpl*** 2002; 17(Suppl. 8): 16-24.
14. Chiang CK, Hsu SP, Pai MF, Peng YS, Ho TI, Liu SH, Hung KY, Tsai TJ, Hsieh

Archive of SID

www.SID.ir

BS. Plasma interleukin-18 levels in chronic renal failure and continuous ambulatory peritoneal dialysis. ***Blood Purificat*** 2005; 23(2): 144-148.

15. Macdougall IC. Could anti-inflammatory cytokine therapy improve poor treatment outcomes in dialysis patients?. ***Nephrol Dial Transpl*** 2004; 19 [suppl 5]:v73-v78.
16. Alvarez-Lara MA, Carracedo J, Ramırez R, Martın-Malo A, Rodrıguez M, Madueno JA, Aljama P. The imbalance in the ratio of Th1 and Th2 helper lymphocytes in uraemia is mediated by an increased apoptosis of Th1 subset. ***Nephrol Dial Transpl*** 2004; 19(12): 3084-3090.
17. Meier P, Spertini F, Blanc E, Burnier M. Oxidized low-density lipoproteins activate CD4+ T cell apoptosis in patients with end-stage renal disease through Fas engagement. ***J Am Soc Nephrol*** 2007; 18(1): 331-342.
18. Wang D, Wu GJ, Wu WZ, Yang SL, Chen JH, Wang H, Lin WH, Wang QH, Zeng ZX, Tan JM. Pre- and post-transplant monitoring of soluble CD30 levels as predictor of acute renal allograft rejection. ***Transpl Immunol*** 2007; 17(4): 278-282.
19. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Buccianti G, Lowenfels AB, Wolfe RA, Jones E, Disney APS, Briggs D, McCredie M, Boyle P: Cancer in patients on dialysis for endstage renal disease: An international collaborative study. ***Lancet*** 1999; 354(9173): 93-99.
20. Rysz J, Banach M, Cialkowska-Rysz A, Stolarek R, Barylski M, Drozdz J, Okonski P. Blood Serum Levels of IL-2, IL-6, IL-8, TNF-α and IL-1β in Patients on Maintenance Hemodialysis. ***Cell Mol Immunol*** 2006; 3(2): 151-154.

Archive of SID

www.SID.ir