

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

صادق هاشمی نسب (***(M.D.))

عطیه مخلوق (+***(M.D.))

علیرضا رفیعی (*M.D.)

فرشیده عابدیان (*****(M.Sc.))

عارف حسینیان امیری (*****(M.D.))

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 اباحت توكسین‌های اورمیک (Uremic toxins) در این بیماران است. سلول‌های T کمکی نوع Th1 و Th2، الگوی سیتوکاینی (Cytokine) خاص تولید می‌نمایند که بر اساس آن می‌توان 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)، 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 γ -IFN با روش ELISA ساندویچی اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: یافته‌های این مطالعه یانگر اختلاف معنی دار در سطح پلاسمایی IL-13 و γ -IFN بین بیماران و افراد سالم می‌باشد. به طوری که سطح پلاسمایی IL-13 در بیماران همودیالیزی نسبت به افراد کنترل و بیماران CRF افزایش معنی دار نشان داد ($P=0.001$). غلظت پلاسمایی IL-13 در بیماران همودیالیزی، CRF و افراد شاهد به ترتیب 13.7 ± 3.9 pg/ml، 13.7 ± 3.4 و 6.7 ± 3.4 بود در حالی که سطح سرمی γ -IFN در بیماران CRF به طور معنی داری بیشتر از بیماران تحت همودیالیز و افراد سالم می‌باشد (به ترتیب 12.5 ± 8.9 ، 17.4 ± 8.78 ، 38.8 ± 18.8 pg/ml). حال آن‌که بین بیماران دیالیزی و افراد سالم اختلاف معنی داری مشاهده نشد ($P>0.05$). همچنین سطح سرمی IL-13 ارتباط مستقیمی با دوره دیالیز نشان داد ($P=0.03$ ، $r=0.4$).

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 γ -IFN مشخص می‌شود و بنابراین به نظر می‌رسد این عدم توازن پاسخ‌ها نقش به سزایی در بروز اختلالات سیستم ایمنی این بیماران داشته باشد.

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

E-mail : makhlogh@gmail.com

+ مولف مسئول: دکتر عطیه مخلوق-ساری، بیمارستان امام خمینی، بخش داخلی، گروه نفرولوژی

* 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 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: ۹۷/۱۰/۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۶/۲/۷ تاریخ تصویب: ۸۷/۲/۱۸

مقدمه

ترشح سیتوکاینی به دو دسته لنفوسیت‌های T کمکی نوع یک (Th1) و لنفوسیت‌های T کمکی نوع دو (Th2) تقسیم می‌نمایند. سلول‌های T کمکی نوع یک (Th1) سیتوکاین‌های اینتلرولوکین دو (IL-2)، اینترفرون گاما (IFN- γ) و فاکتور نکروز دهنده تومور بتا (TNF- β) را ترشح می‌نمایند که عمدتاً در اینمی سلولی دخالت دارند. در حالی که سلول‌های Th2 قادر به تولید سیتوکاین‌های IL-13، IL-10، IL-5، IL-4 می‌باشند^(۸) که در فازهای مختلف فعال‌سازی سلول B و واکنش‌های آлерژیک نقش دارند. این که 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 به ترتیب به عنوان نماینده پاسخ‌های Th1 و Th2 در مراحل مختلف بیماری مزمن کلیه ارزیابی شد.

مواد و روش‌ها

جمعیت تحت مطالعه

جمعیت مورد مطالعه 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) مراجعت 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 اینم، بیماری‌های قلبی و عروقی (نظری 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

سیستم ایمنی در بیماران دیالیزی، پاسخ‌های اینمی 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 اینمی 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، می‌تواند ناشی از وضعیت اورمی در این دسته از بیماران باشد که موجب اختلال در سیستم دفاعی آنها گشته است^(۲). به طوری که 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 لنفوسیت‌های CD4 به CD8 و کاهش 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 در حالتی از فعالیت مزمن سیستم ایمنی به سر می‌برند. فعالیت سیستم ایمنی در این بیماران شامل فعالیت مزمن لنفوسیت‌های T و مونوکیت‌ها می‌شود^(۶). در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه فعالیت سلول‌های T، بسته به نوع آن، منجر به تولید سیتوکاین‌های^۱ 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

1. Cytokine

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 $P < 0.05$ از نظر آماری معنی دار 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 $۵۱/۰۳ \pm ۱۳/۰$ ، $۵۸/۱۳ \pm ۱۳/۵$ و $۵۳/۶۷ \pm ۱۵/۴$ سال می باشد. تمامی جمعیت مورد مطالعه دارای نتیجه منفی در آزمایش CRP¹ بودند. خصوصیات بالینی افراد تحت مطالعه در جدول شماره ۱ آورده شده است. در تمام بیماران غلظت سرمی آلبومین و هماتوکریت کاهش در حالی که غلظت کراتینین به طور چشمگیری نسبت به گروه شاهد افزایش یافته است.

میزان تولید IL-13 و IFN- γ در بیماران با نارسایی مزمن کلیه میانگین تولید IL-13 در بیماران تحت همودیالیز، مبتلایان به CRF و افراد شاهد به ترتیب $۱۳/۷ \pm ۳/۹$ pg/ml همان طور که در نمودار شماره ۱ دیده می شود، سطح سرمی IL-13 در بین گروه های تحت مطالعه متفاوت است. به طوری که میزان تولید IL-13 در بیماران تحت همودیالیز به طور معنی داری از مبتلایان به نارسایی مزمن کلیه و افراد سالم بیشتر است (به ترتیب $P = 0.001$ و $P = 0.001$). غلظت IL-13 در بیماران CRF گرچه بیشتر از افراد سالم است ولی این اختلاف از نظر آماری معنی داری نمی باشد ($P = 0.11$).

دریافت می نمودند. 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 غشا های کوپرافان و محلول های استاندارد دیالیز انجام گردید. نحوه اجرای این تحقیق در کمیته منطقه ای اخلاق در پژوهش های علوم پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران به تصویب رسیده است.

نمونه گیری

نمونه های خون در افراد تحت همودیالیز نیم ساعت قبل از شروع اولین همودیالیز در هفته از طریق فیستول وریدی - شریانی اخذ گردید. سرم نمونه های 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 0°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)² با استفاده از کیت های ELISA³ اختصاصی (Bender Medsystem Viena, Austria) دستورالعمل شرکت تولید کننده و با استفاده از دستگاه خواننده الیزا مدل ELX800 اندازه گیری شد. حد شناسایی این کیت ها برای IL-13 و IFN- γ به ترتیب $1/5$ pg/ml و 1 pg/ml دوتایی مورد سنجش قرار گرفتند.

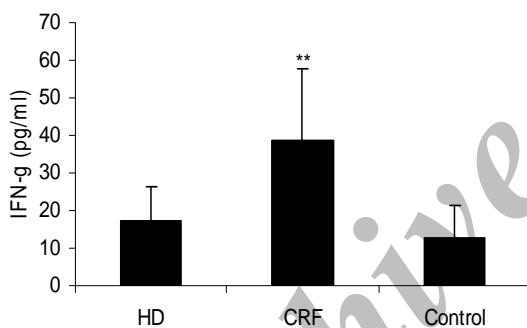
آنالیز آماری

نتایج به صورت میانگین داده ها \pm انحراف معیار ارایه گردید و با نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۱ مورد ارزیابی قرار گرفت. برای مقایسه میانگین متغیرها در گروه های مورد مطالعه از آزمون ANOVA یک طرفه استفاده شد. برای تعیین اختلاف بین گروه ها از تست

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

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

P-value	کنترل سالم	نارسایی مزمن کلیه (CRF)	همودیالیز (HD)	
.۰۰۷	۵۱/۰۳±۱۳/۰۳	۵۳/۶۷±۱۵/۰۴	۵۸/۱۳±۱۳/۵	سن (سال)
.۰۳	۲۸/۳۲	۱۵/۱۵	۱۹/۱۱	جنس (مرد/زن)
.۰۰۱	۰/۸۲±۰/۱۲	۳/۸±۰/۱۷۴	۷/۱۵±۲/۷	کراتینین سرم (mg/ml)
.۰۰۳	۵/۸±۰/۲۴	۵/۱±۰/۷	۴/۳۷±۰/۷	آلبومن سرم (g/dl)
.۰۰۸	۳۵/۲±۷/۳	۱۱۴/۴۷±۵۰/۹	۱۱۵/۱±۳۲/۰۴	اوره (mg/dl)
.۰۰۴	۴۱/۸۵±۷/۵۷	۳۴/۵۱±۴/۴۱	۲۹/۴۸±۴/۸	هماتوکریت (%)
<.۰۰۱	۲۳/۸±۱۱/۶	۳۵/۹±۲۱/۹	۵۱/۸±۳۳/۵	ESR (mm/h)
.۰۴	۳/۱۴±۱/۳۳	۲/۱۸±۱/۰۷	۲/۰۳±۰/۸۲	لیفوسیت ($\times 10^3/\text{ml}$)
.۰۲۵	۷/۱۵±۱/۳۹	۷/۹۵±۲/۴۷	۷/۱۷±۲/۱۴	گلبولهای سفید ($\times 10^3/\text{ml}$)
	-	-	۳۲/۶۳±۲۶/۱۳	دوره همودیالیز (ماه)
	-	-	۳/۹۲±۰/۲۶	مدت همودیالیز (ساعت)
	-	-	۲/۸۷±۰/۴۳	دفعات دیالیز در هفته



نمودار شماره ۲: سطح سرمی IFN- γ در بیماران دیالیزی، مبتلایان به نارسایی مزمن کلیه و افراد سالم. این نمودار نشان دهنده افزایش معنی دار تولید γ IFN در بیماران CRF در مقایسه با بیماران تحت دیالیز و افراد شاهد می باشد ($P=0/۰۰۱$).

سطح سرمی IFN- γ در بیماران دیالیزی، مبتلایان به CRF و افراد شاهد به ترتیب $۳۸/۸±۱۸/۸$ ، $۱۷/۴±۸/۷۸$ و $۱۲/۵±۸/۹$ 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 ($P<0/۰۰۰۱$). در حالی که سطح سرمی این سیتوکاینین بین افراد سالم و گروه بیماران دیالیزی اختلاف معنی داری نداشت ($P=0/۳۵۲$).

تأثیر دوره دیالیز بر سطح سرمی $IFN-\gamma$ و $IL-13$

به منظور ارزیابی تأثیر مدت دیالیز بر سطح خونی $IFN-\gamma$ و $IL-13$ ، 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

نمودار شماره ۱: سطح سرمی $IL-13$ در بیماران دیالیزی و مبتلایان به نارسایی مزمن کلیه و افراد سالم. همان طور که دیده می شود میزان $IL-13$ در بیماران دیالیزی از بیماران CRF و افراد سالم بیشتر می باشد ($P=0/۰۰۱$).

تحت همودیالیز و در گروه بیماران با نارسایی مزمن کلیه
نیز اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (به ترتیب $P=0.98$
 $P=0.305$).

ارتباط بین غلظت پلاسمایی IL-13 و γ IFN 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 از پارامترهای اساسی با غلظت پلاسمایی IL-13 و γ IFN 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 ($t=0.4$, $P=0.35$) و به طور معکوس با هماتوکریت ($t=-0.4$, $P=0.004$) دارد. اگرچه این ارتباط با شدت کمتر در بیماران مبتلا به γ IFN مشاهده شد ($t=0.38$, $P=0.04$), بین سطح سرمی IL-13 و پارامترهای بالینی بیماران دیالیزی ارتباط قابل توجه مشاهده نشد.

به ترتیب: $10/5 \pm 1/3$, $23/9 \pm 7/7$ و $76/5 \pm 26/9$ 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 ($P>0.05$).

تأثیر بیماری زمینه‌ای ابتلا به نارسایی مزمن کلیه بر غلظت سرمی γ IFN و IL-13

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 معنی‌داری نداشت (به ترتیب $P=0.11$, $P=0.25$). مقایسه سطح سرمی γ IFN با توجه به بیماری زمینه‌ای در گروه بیماران

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

P-value	همودیالیز طولانی مدت (<48 ماه)	همودیالیز میان مدت (۱۲-۴۸ ماه)	همودیالیز کوتاه مدت (<12 ماه)	دوره دیالیز (pg/ml) IL-13	سیتوکاین (pg/ml) γ IFN
0.342	۱۷/۴۲±۱/۶۲	۱۳/۱۵±۳/۴۱	۱۱/۰۲±۵/۶۴		
0.403	۱۶/۹۲±۷/۴	۱۸/۲±۹/۳	۱۴/۱±۹/۹		

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

P-value	سایر علل	فشار خون	دیابت ملیتوس	علل زمینه‌ای	
				گروه تحت همودیالیز	گروه
0.11	۱۴/۱±۴/۸۲	۱۵/۴±۲/۵۴	۱۱/۷۳±۳/۵	IL-13 (pg/ml)	
0.25	۱۹/۲۵±۷/۵	۱۳/۶±۱۰/۲۳	۱۹/۳۴±۰/۸	IFN- γ (pg/ml)	
0.98	۶/۸±۳/۴	۶/۵±۳/۸	۶/۸۵±۳/۵	CRF	
0.305	۴۲/۷±۱۶/۵	۴۲/۶±۱۹/۴	۳۱/۲۴±۱۹/۸	IL-13 (pg/ml)	
				IFN- γ (pg/ml)	

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

IFN-γ (همبستگی یا τ)	IL-13 (همبستگی یا τ)	$\pm SD$	
-0/1	-0/09	58/13±13/5	سن (سال)
-0/17	-0/4*	32/63±26/13	مدت دیالیز (ماه)
-0/18	-0/24	7/5±2/7	کراتینین سرم (mg/ml)
-0/01	-0/21	4/37±0/7	آلبومن (g/dl)
-0/18	-0/2	115/1±32/04	اوره (mg/dl)
-0/151	-0/4 **	29/48±4/8	هماتوکریت (%)
-0/27	-0/27	23/8±11/6	(mm/h) ESR
-0/34	-0/24	2/03±0/82	لوفوسیت ($\times 10^3/ml$)
-0/183	-0/08	7/17±2/14	گلوبولهای سفید ($\times 10^3/ml$)

* و ** به ترتیب نشان دهنده ارتباط معنی دار در سطح $P=0/004$ و $P=0/025$.

بحث

نشانگر افزایش نسبت لوفوسیت‌های Th1 به Th2 در این بیماران است. نتایج مطالعات قبلی در این باره متناقض می‌باشند، به طوری که برخی نشان داده‌اند بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه عمدتاً پاسخ‌های نوع Th1 را نشان می‌دهند^(۹)، در حالی که سایر مطالعات بیانگر غالیت داشتن پاسخ‌های Th2 در این بیماران می‌باشد^(۱۰، ۱۱). نتایج مطالعه ما نشان داد گرچه فعالیت مزمن سیستم ایمنی در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه دیده می‌شود ولی کینتیک^۱ پاسخ ایمنی در مراحل مختلف این بیماری متفاوت است. به طوری که در بیماران CRF بدون دیالیز افزایش غلظت پلاسمایی IFN-γ همراه با کاهش سطح سرمی IL-13 نشان دهنده فعالیت بیشتر لوفوسیت‌های 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^(۱۲، ۱۳). به طوری که غلظت سیتوکاین‌های پیش التهابی نظریه TNF-α، IL-6 و IL-18 در بیماران دیالیزی

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 لوفوسیت‌ها فعال گشته‌اند، به طوری که درصد زیادی از این سلول‌ها به طور خود بخودی سیتوکاین‌های T و Th2 را تولید نمودند که 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 از نظر آماری معنی داری نبود. افزایش تولید IL-13 و کاهش غلظت پلاسمایی IFN-γ در بیماران دیالیزی

1. Kinetic

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 لنفوسيت‌های غالب (لنفوسيت‌های Th2) می‌شود که به افزایش تولید IL-13 می‌انجامد. این یافته با نتایج سایر محققین هم راستا 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 اینمی 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 طور نسبی برقرار می‌گردد(۲۰). در این مطالعه ارتباطی بین سطح سرمی IL-13 و IFN- γ با دوره بیماری مشاهده شد، شاید کمی تعداد بیماران تحت همودیالیز کوتاه مدت و طولانی مدت عامل اصلی محدود کننده 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 و افزایش 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.

در بیماران CRF بیشتر از افراد سالم گزارش شده است(۱۴). نتایج تحقیق حاضر نشان داد که 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 تقریباً 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(۱۵،۱۶).

بنابراین می‌توان تصور نمود که فعال شدن مزمن سلول‌های T و مونوپلیت‌های بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه در اثر وضعیت اورمی حاکم در این بیماری IFN- γ که در ابتدا با تولید سیتوکاین‌های نوع Th1 نظیر Th2 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 لنفوسيت‌های 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 لنفوسيت‌های Th1 این بیماران به فرآیند

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* 2001; 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. Martí' n-Malo A, Carracedo J, Ramí' 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

- 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, Ramirez R, Martín-Malo A, Rodriguez 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-1 β in Patients on Maintenance Hemodialysis. *Cell Mol Immunol* 2006; 3(2): 151-154.