مجله علمي دانشگاه علوم پزشكي كردستان/ دوره دوازدهم/ زمستان ۱۳۸۶/ ۴۴-۴۰

ارزش پيشگويي سيتوكين‌هاي وابسته به لمفوسيت‌هاي T در رد حاد كليه پيوندي

دكتر علي غفاري مقدم[۱]، دكتر علي عيشي[۲]، دكتر عزت الله رحيمي[۳]، لعيا فخري[۴]
۱- فوق تخصص نفرولوژي، استاديار گروه داخلي دانشگاه علوم پزشكي ارومیه
۲- فوق تخصص هماتولوژي، استاديار گروه داخلي دانشگاه علوم پزشكي ارومیه
۳- دستيار سال سوم بيماريهاي داخلي، دانشگاه علوم پزشكي ارومیه (مؤلف مسؤول)
rahimi258@hatmail.com
۴- دانشجوي پزشكي دانشگاه علوم پزشكي ارومیه

چكيده

زمينه و هدف: رد حاد كليه پيوندي يكي از مهمترين عوارض بعد از پيوند كليه است كه تأثير بسزايي در عملكرد كليه دارد. اين مطالعه با هدف تعيين ارزش پيشگويي سيتوكين‌هاي وابسته به Th1 و Th2 با رد حاد كليه پيوندي انجام گرديد.

روش بررسي: در اين مطالعه كه به صورت مقطعي انجام شد. در ۶۰ بيمار پيوند كليه كه اهدا كننده زنده داشتند، سطح سرمي سيتوكين‌هاي وابسته به Th1 شامل IL2 و IFNγ و سيتوكين‌هاي وابسته به Th2 شامل IL4 و IL10 در روزهاي قبل از پيوند، روز هفتم و روز چهاردهم بعد از پيوند اندازه‌گيري شدند، روش اندازه‌گيري ELISA با كيتهاي Bender-med Germany بود. بيماران داروهاي ايمونوساپرسيو سيلكوسپورين، مايكوفنلات موفتيل و پردنيزولون دريافت مي‌كردند. رد حاد پيوند در بيست روز اول بعد از پيوند، با افزايش Cr بيشتر از ۵۰% پايه تعريف شد. داده‌ها با تست T مستقل و نرم افزار SPSS آناليز شد.

يافته‌ها: در بين ۶۰ بيمار ۴۰ نفر مرد بودند، ميانگين سني ۳۸/۸۲ سال، ۱۲ (۲۰%) مورد رد حاد پيوند رخ داد. ارتباط معناداري بين سطوح سرمي IL2، IL4، IL10، IFN γ در افرادي كه دچار رد حاد پيوند شده و آنها كه نشده بودند وجود نداشت.

نتيجه‌گيري: بر اساس نتايج اين مطالعه، به نظر نمي‌رسد سطوح سرمي سايتوكين‌هاي وابسته به Th1 و Th2 در رد حاد پيوند، نقش كاملاً مشخصي داشته باشند و نمي‌توان از آن به عنوان پيشگويي‌كننده رد حاد پيوند استفاده نمود.

كليد واژه‌ها: پيوند كليه، رد پيوند، لمفوسيتهاي T
وصول مقاله: ۸۶/۱/۱۵ اصلاح نهايي: ۸۶/۹/۱۱ پذيرش مقاله: ۸۶/۹/۲۱

مقدمه

رد حاد پيوند كليه يك عارضه جدي و مهم بعد از پيوند است و يك عامل مهم در ايجاد رد مزمن پيوند محسوب مي‌شود (۱). به نظر مي‌رسد كه اين پديده داراي يك زمينه ايمونولوژيك بوده و سيستم ايمني نقش اساسي دارد. نوزده سال قبل Mosmann و Coffman كلونهاي CD_4^+-Cell را در موش نشان دادند كه قادر به توليد سيتوكين‌هاي خاص بود (۲,۳). مطالعات انساني و حيواني نشان دادند سلولهايT helper به كلونهاي Th1 و Th2 تمايز پيدا مي‌كنند (۴).

اين موضوع باعث درك عميقي از چگونگي تعديل پاسخهاي ايمني گرديد سيتوكين‌هاي وابسته به Th1 شامل IL2، IL12، TNF-β و IFNγ و سيتوكين‌هاي وابسته به Th2 شامل IL4، IL5، IL6، IL10 و IL13 مي‌باشند (۲,۵).

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-17]

به طور کلي سيتوکين‌هاي وابسته به Th1 باعث ايجاد پاسخ ايمني سلولي و توليد IgG2α مي‌شوند، در صورتي که سيتوکين‌هاي وابسته به Th2 پاسخ ايمني هومورال و توليد IgE و IgG1 را تحريک مي‌کنند (۶). برخي سيتوکين‌هاي وابسته به Th1 و Th2 مي‌توانند توليد و عملکرد يکديگر را تحت الشعاع قرار دهند (۷).

عواملي مانند IL2 و IFNγ مي‌توانند سطوح سيتوکين‌هاي وابسته به Th2 را کاهش دهند، در صورتي که IL4 و IL10 باعث کاهش سطوح سيتوکين‌هاي وابسته به Th1 مي‌شوند. محققين متعددي ارتباط بين سيتوکين‌هاي وابسته به Th1 را با رد حاد پيوند و سيتوکين‌هاي وابسته به Th2 را با تحمل ايمني (Tolerance) نشان داده‌اند (۸,۹) و براي آنها ارزش پيشگويي در ايجاد رد حاد پيوند قائل شده‌اند.

با اين وجود مطالعات مختلف نتايج يکساني نداشته است در بعضي از اين بررسي‌ها سايتوکين‌هاي وابسته به لمفوسيتهاي T توانسته‌اند رد حاد پيوند را پيشگويي کنند در حاليکه در مطالعات ديگري نتوانسته‌اند آن را ثابت کنند (۱۰,۱۱). با توجه به اهميت پيوند کليه به عنوان درمان جايگزين نارسايي کليوي و نظر به هزينه‌هاي بسيار زيادي که براي پيوند کليه صرف مي‌شود به خصوص در کشور ما که پيوند در بيشتر موارد از افراد زنده دريافت مي‌شود، بنابراين لازم است رد حاد پيوند کليه به عنوان يک عامل اصلي از دست دادن کليه پيوندي مورد توجه باشد. اگر بتوان عواملي را که رد حاد پيوند را زودتر تشخيص دهند، شناسايي کرد مي‌توان کمک بزرگي به اداره بيماران پيوند کليه به خصوص در مراحل اوليه عمل نمود. اين مطالعه با هدف شناخت ارزش پيشگويي‌کننده سيتوکين‌هاي وابسته به Th1 و Th2 در رد حاد پيوند انجام شد.

روش بررسي

در اين مطالعه مقطعي، ۶۰ بيمار که براي اولين بار در طول سال ۱۳۸۳ و در بيمارستان امام خميني اروميه تحت عمل پيوند کليه قرار گرفتند وارد مطالعه شدند. اين بيماران از اهدا کننده زنده غريبه (غير فاميل) کليه پيوندي را دريافت نمودند.

رژيم ايمونوساپرسيو براي بيماران شامل سيلکوسپورين A (۶mg/Kg/d) (ساندیمون نئورال – نوار تيس)، ميا‌کوفنلات موفتيل (Roche) ۱ گرم دو بار در روز و پردنيزولون بود. در تمام بيماران تستهاي Panel – reactive antibody و Lymphocytotoxic cross match قبل از پيوند منفي بود. سطح سرمي سيتوکين‌هاي وابسته به Th1 شامل IL2 و IFNγ و سيتوکين‌هاي وابسته به Th2 شامل IL4 و IL10 در روزهاي قبل از پيوند، روز هفتم و روز چهاردهم بعد از پيوند اندازه‌گيري شد.

نمونه‌هاي خون (۵ سي‌سي بدون ماده ضد انعقاد) در زمانهاي ۲۴ ساعت قبل از پيوند و روزهاي هفتم و چهاردهم بعد از پيوند جمع‌آوري شدند و غلظت سرمي IL2 ، IFNγ، IL4 و IL10 به وسيله کيتهاي (Bender med , Germany

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-17]

به روش Enzyme- linked immunosorbent assay (ELISA) اندازه‌گیری شد. در این مطالعه سیستم HLA ارزیابی نشد.

رد حاد پیوند در بیست روز اول بعد از پیوند، با افزایش Cr بیشتر از ۵۰% پایه تعریف شد. همچنین برای تشخیص رد حاد پیوند از یافته‌های سونوگرافی، اسکن رادیوایزوتوپ، بیوپسی کلیه و اندازه‌گیری مقادیر پلاسمایی سیکلوسپورین استفاده شد. داده‌های مطالعه با استفاده از نرم افزار آماری SPSS و آزمون T مستقل تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها

بر اساس نتایج این مطالعه تعداد ۱۲ نفر از بیماران مورد مطالعه یعنی ۲۰ درصد دچار رد حاد پیوند شدند. جداول ۱ تا ۳ و شکل‌های ۱ و ۲ سطوح سرمی سیتوکین‌های وابسته به Th1 و Th2 را در دو گروه با و بدون رد حاد پیوند در قبل و بعد از پیوند نشان می‌دهند. این یافته‌ها نشان می‌دهند که سطح Th1 و Th2 در بیماران با و بدون رد پیوند تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند (p= 0.322).

همچنین ارتباط معناداری بین سطوح سرمی سیتوکین‌های وابسته به Th1 و Th2 در قبل و بعد از پیوند و ایجاد رد حاد پیوند در روزهای اولیه (۲۰ روز اول) بعد از پیوند وجود نداشت.

یافته‌های جدول ۱ نشان می‌دهد میانگین سطح سرمی سایتوکین‌های وابسته به لیمفوسیت T در دو گروه در زمان قبل از پیوند اختلاف آماری معنی‌داری نداشته است.

یافته‌های جدول ۲ نشان می‌دهد میانگین سطح سرمی سایتوکین‌های وابسته به لیمفوسیت T در دو گروه در روز هفتم بعد از پیوند اختلاف آماری معنی‌داری نداشته است.

یافته‌های جدول ۳ نشان می‌دهد میانگین سطح سرمی سایتوکینهای وابسته به لیمفوسیت T در دو گروه در روز چهاردهم بعد از پیوند اختلاف آماری معنی‌داری نداشته است.

جدول ۱: سطح سرمی سیتوکین‌ها در روز قبل از پیوند

	گروه رد حاد پیوند			گروه بدون رد حاد پیوند			P
	تعداد	میانگین	انحراف معیار	تعداد	میانگین	انحراف معیار	
IL-2 (pg/ml)	۱۲	۱۲/۶۴	۴/۵۷	۴۸	۱۵/۸۶	۴/۵۷	۰/۳۸
IL-4 (pg/ml)	۱۲	۲۰/۲۳	۶/۶۳	۴۸	۱۹/۳۵	۵/۴۴	۰/۴۳
IL-10 (pg/ml)	۱۲	۱۲/۹۸	۳/۳۲	۴۸	۱۴/۶۴	۴/۴۶	۰/۶۱
IFNγ (pg/ml)	۱۲	۱/۶۶	۰/۸۷	۴۸	۲/۱۴	۰/۹۴	۰/۱۰

جدول ۲: سطح سرمی سیتوکین ها در روز هفتم بعد از پیوند

	گروه رد حاد پیوند			گروه بدون رد حاد پیوند			P
	تعداد	میانگین	انحراف معیار	تعداد	میانگین	انحراف معیار	
IL-2 (pg/ml)	۱۲	۱۱/۲۳	۳/۲۴	۴۸	۱۴/۶۶	۴/۲۳	۰/۶۵
IL-4 (pg/ml)	۱۲	۲۴/۵۴	۷/۲۷	۴۸	۲۷/۷۴	۱۰/۴۳	۰/۴۶
IL-10 (pg/ml)	۱۲	۷/۵۵	۳/۵۱	۴۸	۹/۶۱	۳/۲۲	۰/۰۶
IFNγ (pg/ml)	۱۲	۱/۴۴	۰/۵۳	۴۸	۱/۴۵	۰/۲۴	۰/۴۱

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-17]

جدول ۳: سطح سرمي سيتوكين‌ها در روز چهاردهم بعد از پيوند

	گروه رد حاد پيوند			گروه بدون رد حاد پيوند			P
	تعداد	ميانگين	انحراف معيار	تعداد	ميانگين	انحراف معيار	
IL-2 (pg/ml)	۱۲	۹/۵۶	۲/۳۲	۴۸	۱۰/۷۳	۳/۱۴	۰/۴۴
IL-4 (pg/ml)	۱۲	۱۸/۴۵	۵/۱۳	۴۸	۱۷/۳۲	۴/۳۲	۰/۵۶
IL-10 (pg/ml)	۱۲	۱۰/۲۳	۴/۱۲	۴۸	۱۲/۲۱	۳/۶۵	۰/۴۳
IFNγ (pg/ml)	۱۲	۱/۲۷	۰/۳۶	۴۸	۱/۶۳	۰/۴۳	۰/۳۲

بحث

سلولهاي Th1 ، IL2 و IFNγ لمفوتوكسين توليد مي‌كنند. اين سيتوكين‌ها روند توليد سلولهاي T سيتوتوكسيك را تحريك مي‌كنند. سلولهاي T سيتوتوكسيك در پديده‌هاي ايمونولوژيك ازدياد حساسيت تأخيري و سيتوتوكسيسيتي سلولي وابسته به آنتي‌بادي نقش دارند، اين پديده‌ها مكانيسمهاي مؤثر مقابله‌كننده با پاتوژنهاي داخل سلولي و آلوگرافت مي‌باشند.

اين موضوع مطرح شده است كه ايجاد تولرانس (تحمل ايمني) نسبت به آلوگرافت ممكن است با تبديل سلولهاي TCD_4^+ به Th2 در ارتباط باشد و پديده رد پيوند در اثر تبديل سلولهاي TCD_4^+ به Th1 رخ دهد.

در اين حالت بايستي الگوي سيتوكين‌هاي وابسته به Th1 در زمان رد حاد پيوند در بافت كليه پيوندي يا پلاسما وجود داشته باشند و سيتوكين‌هاي وابسته به Th2 در اين حالت كاهش نشان دهند.

در اين مطالعه، ما سطوح سرمي وابسته به Th1 و Th2 را اندازه‌گيري و ارتباط آنها را با رد حاد پيوند بررسي كرده‌ايم. همانطور كه در قسمت نتايج آمده است در بين ۶۰ بيمار در ماه اول بعد از پيوند ۱۲ مورد (۲۰٪) رد حاد رخ داد. نتايج ما ارتباطي را بين سطوح سرمي سيتوكين‌هاي وابسته به Th1 و Th2 و رد حاد نشان نداد.

اين يافته با برخي نتايج قبلي متفاوت است. صادقي و همكاران نشان دادند در ۳۸ بيمار كه دچار رد حاد پيوند شده بودند سطح سرمي IFNγ قبل از رد پيوند افزايش يافت (۱۲) در يك مطالعه ديگر توسط Rostaing و همكارانش كه در ۱۴ كليه پيوندي انجام شد، آنها مشاهده كردند در گروهي كه دچار رد حاد پيوند شده بودند ميزان IL2 و IFNγ افزايش نشان مي‌داد (۱۳). اميز زرگر و همكارانش نشان دادند كه سيتوكين‌هاي وابسته به Th2 در بيماران بدون رد حاد پيوند در هفته دوم بعد از پيوند افزايش مي‌يابد (۱۰).

اما برخي محققان رابطه دقيقي بين سيتوكين‌هاي وابسته به Th2 و Th1 و رد حاد پيوند مشاهده نكردند (۱۴). Krams و همكاران افزايش IL4 را در كليه پيوندي دچار رد حاد نشان دادند (۱۵).

Tai و همكاران افزايش سيتوكين‌هاي Th1 و Th2 را به طور همزمان در پيوندهاي كليه بدون رد حاد نشان دادند (۱۶). Dallman و همكاران افزايش IL2 – IL4 و لمفوتوكسين را در آلوگرافتهاي دچار رد حاد نشان دادند (۵).

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-17]

نتيجه‌گيري

بر اساس نتايج اين مطالعه مي‌توان چنين نتيجه گرفت كه الگوي سرمي سيتوكين‌هاي وابسته به Th2 و Th1 در روزهاي اول بعد از پيوند كليه نمي‌تواند مشخص كند كه در كدام گيرندة كليه عملكرد كليه نرمال باقي مي‌ماند و كدام گيرنده كليه دچار رد حاد پيوند مي‌شود. لذا به نظر مي‌رسد استفاده از اين ستيوكين‌ها به منظور پيشگويي احتمال رد حاد پيوند در روزهاي اول بعد از پيوند كليه خالي از اشكال نخواهد بود.

تشكر و قدرداني

اين مطالعه با حمايت مالي معاونت پژوهشي دانشگاه علوم پزشكي ارومیه انجام شده است. نويسندگان مقاله تشكر و قدرداني خود را نسبت به شركت‌كنندگان در مطالعه و پرسنل محترم بخش پيوند بيمارستان امام خميني ارومیه كه در اجراي اين مطالعه همكاري داشته‌اند، ابراز مي‌دارند.

References

1. Tejani A, and Sullivan EK. The impact of acute rejection on chronic rejection: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. Pediatr Transplant 2000; 4: 107-111.
2. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA and Coffman RL. (2005) Two types of murine helper T cell clone I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. 1986 J Immunol; 175: 5-14.
3. Mosmann TR and Coffman RL. Th1 and Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. Annu Rev Immunol: 1989; 7: 145-173.
4. Romagnani S. Type 1 T helper and type 2 T helper cells: functions, regulation and role in protection and disease. Int J Clin Lab Res 1991; 21: 152-158.
5. Dallman M and Clark G. Cytokines and their receptors in transplantation. Curr Opin Immunol 1991; 3: 729-734.
6. Finkelman FD, Holmes J, Katona IM, Urban JF, JR Beckmann MP, Park LS, and et al. Lymphokine control of in vivo immunoglobulin isotype selection. Annu Rev Immunol 1990; 8: 303-333.
7. Seder RA and Paul WE. Acquisition of lymphokine-producing phenotype by CD4+ T cells. Annu Rev Immunol 1994; 12: 635-673.
8. Hancock WW, Sayegh MH, Kwok CA, Weiner HL and Carpenter CB. Oral, but not intravenous, alloantigen prevents accelerated allograft rejection by selective intragraft Th2 cell activation. Transplantation 1993; 55: 1112-1118
9. Kusaka S, Grailer AP, Fechner JH, JR and Burlingham W J Evidence for a possible Th2 bias in human renal transplant tolerance. Transplant Proc 1995; 27, 225-226.
10. Amirzargar A, Lessanpezeshki M, Fathi A, Amirzargar M, Khosravi F, Ansaripour B and Nikbin B. TH1/TH2 cytokine analysis in Iranian renal transplant recipients. Transplant Proc 2005; 37: 2985-2987.
11. Oliveira G, Xavier P, Murphy B, Neto S, Mendes A, Sayegh M and et al. Cytokine analysis of human renal allograft aspiration biopsy cultures supernatants predicts acute rejection. Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 417-422.
12. Sadeghi M, Daniel V, Weimer R, Wiesel M, Hergesell O and Opelz G. Pre-transplant Th1 and post-transplant Th2 cytokine patterns are associated with early acute rejection in renal transplant recipients. Clin Transplant 2003; 17: 151-157.
13. Rostaing L, Puyoo O, Tkaczuk J, Peres C, Rouzaud A, Cisterne JM, et al. Differences in Type 1 and Type 2 intracytoplasmic cytokines, detected by flow cytometry, according to immunosuppression (cyclosporine A vs. tacrolimus) in stable renal allograft recipients. Clin Transplant 1999; 13: 400-409.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-17]

14. Daniel V, Naujokat C, Sadeghi M, Wiesel M, Hergesell O and Opelz G. Association of circulating interleukin (IL-12 and IL-10) producing dendritic cells with time posttransplant, dose of immunosuppression, and plasma cytokines in renal transplant recipients. Transplantation 2005; 79: 1498-1506.
15. Krams SM, Falco DA, Villanueva JC, Rabkin J, Tomlanovich SJ, Vincenti F, and et al. Cytokine and T cell receptor gene expression at the site of allograft rejection. Transplantation 1992; 151-156.
16. Thai NL, Fu F, Qian S, Sun H, Gao L, Wang SC, and et al. Cytokine mRNA profiles in mouse orthotopic liver transplantation. Graft rejection is associated with augmented Th1 function. Transplantation 1995; 59: 274-281.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-17]