

مقایسه سطح IL_2 ، IL_6 و $TNF\alpha$ در دهنده‌های مرگ مغزی و افراد دهنده کلیه زنده به همراه بررسی ارتباط آن با عملکرد حاد کلیه پیوندی در بیماران گیرنده پیوند در بیمارستان نمازی شیراز در سال‌های ۸۹-۱۳۸۸

نویسندگان:

- مریم پاک‌فطرت^۱، جمشید روزبه^۲، نگار آذریپیرا^۳، فاطمه افتخاریان^۴، رضا صحرائی^۵
- ۱- مرکز تحقیقات کلیوی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
 ۲- مرکز تحقیقات کلیوی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
 ۳- مرکز تحقیقات پیوند اعضا، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
 ۴- بخش داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
 ۵- بخش بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

فصلنامه دانشگاه علوم پزشکی جهرم، دوره نهم، شماره دو، تابستان ۹۰

چکیده:

مقدمه: مرگ مغزی منجر به افزایش فعالیت سیتوکین‌ها می‌شود که می‌تواند موجب اختلال در عملکرد کلیه پیوندی شود. مطالعه حاضر با هدف بررسی سطح سیتوکین‌ها در افراد دهنده کلیه زنده و مرگ مغزی و ارتباط آن با عملکرد حاد کلیه پیوندی در گیرندگان پیوند انجام شد.

روش کار: این مطالعه مورد-شاهدی روی ۱۰۴ بیمار دریافت کننده کلیه از دهندگان مرگ مغزی و زنده انجام شد. سطح سیتوکین‌های سرم IL_2 (Interleukine 2)، IL_6 (Interleukine 6) و $TNF\alpha$ (Tumor necrosis factor α) دهندگان، قبل از پیوند و کراتینین سرم و برون ده ادراری در گیرندگان، بعد از عمل اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: ۶۳ مورد (۶۰/۶ درصد) کلیه‌ها از بیماران مرگ مغزی (گروه ۱) و بقیه از فرد زنده (گروه ۲) دریافت شده بود. روند تغییرات کراتینین و برون ده ادراری بین دو گروه در طی زمان مشابه بود و اختلاف معناداری نداشتند. سطح IL_2 ، IL_6 و $TNF\alpha$ قبل از پیوند در دهندگان مرگ مغزی بالاتر بود و بین سطح آن‌ها در دهندگان مرگ مغزی و زنده تفاوت معناداری داشت. سطح IL_6 قبل از پیوند در دهندگان افرادی که پیوندشان به طور حاد رد شده بود بالاتر بود و با میزان آن در دهندگان افرادی که پیوندشان رد نشده بود تفاوت معناداری داشت.

بحث و نتیجه‌گیری: سطح بالایی از سیتوکین‌ها در دهندگان مرگ مغزی قبل از پیوند وجود دارد که بالا بودن سطح IL_6 سرم با افزایش رد حاد پیوند کلیه در ارتباط است.

واژگان کلیدی: سیتوکین، پیوند، کلیه، مرگ مغزی

مقدمه:

کمپلکس‌های اختصاصی مولکول‌های MHC کلاس II متصل می‌شوند. در رد پیوند برخلاف پاسخ‌های ایمنولوژیک دیگر، دو گروه از دودمان‌های سلول‌های T درگیر هستند. لنفوسیت‌های T کمک کننده به آنتی ژن‌های کلاس II از راه تکثیر و رها سازی سیتوکین‌های پیش التهابی پاسخ می‌دهند که پاسخ تکثیری سلول‌های T کمکی و سیتوتوکسیک را افزایش می‌دهند. پیش سازهای لنفوسیت سیتوتوکسیک به طور اولیه به آنتی ژن‌های کلاس I پاسخ داده و به سلول‌های سیتوتوکسیک

معمولاً پیوند کلیه انسانی مؤثرترین درمان نارسایی مزمن پیشرفته کلیه است. پیوند در مقایسه با دیالیز در بیش تر بیماران باعث بهبود سبک زندگی و طولانی تر شدن عمر می‌شود. سیتوکین‌ها پلی پپتیدهای تولید شده توسط سیستم ایمنی هستند که در پاسخ به صدمه بافتی یا عفونت تولید می‌شوند و در تنظیم پاسخ‌های التهابی و ایمنی نقش دارند. رد پیوند به وسیله لنفوسیت‌های T کمک کننده دارای گیرنده‌های آنتی ژنی شروع می‌شود که به

مخصوص هر سیتوکین، ساخت شرکت DRJ آمریکا به روش الیزا انجام و نتایج در فرم های مخصوص ثبت شد. محدوده طبیعی IL_2 بین $0.1-100$ u/ml، IL_6 بین $0.5-50$ pg/ml و $TNF\alpha$ بین $12.4-46$ pg/ml در نظر گرفته شد.

گیرندگان پیوند پس از اتمام جراحی و دریافت کلیه به بخش مراقبت های ویژه پیوند اعضاء بیمارستان نمازی منتقل و تحت نظر قرار گرفتند. مقدار برون ده ادراری و میزان کراتینین سرم این بیماران به صورت روزانه تا زمان ترخیص از بیمارستان (یک هفته) اندازه گیری و توسط پرستاران بخش مراقبت های ویژه که آموزش لازم را دیده بودند در چک لیست طراحی شده ثبت شد. پس از بررسی بالینی بیماران، در افرادی که دچار افزایش کراتینین سرم و کاهش میزان برون ده ادراری بودند، برای تأیید رد حاد پیوند و یا عدم رد آن، سونوگرافی و بیوپسی کلیه انجام شد. پس از بررسی نمونه بیوپسی توسط پاتولوژیست، یافته ها در فرم های مخصوص ثبت شد.

برای تحلیل های آماری، تمامی داده های پژوهش وارد نرم افزار SPSS نسخه ۱۵ شدند. از آزمون های آماری کای مربع برای مقایسه نسبت جنسی بین دو گروه و همچنین مقایسه نسبت رد حاد پیوند و عدم رد پیوند در دو گروه استفاده شد. به علاوه از آزمون تی مستقل برای محاسبه میانگین سن و طول دوره دیالیز در دو گروه و از آزمون MANOVA با اندازه گیری های مکرر برای مقایسه سطح کراتینین سرم و همچنین برون ده ادراری در شش مقطع زمانی اندازه گیری استفاده شد. در ضمن برای مقایسه فاکتورهای IL_2 ، IL_6 ، $TNF\alpha$ بین دو گروه و همچنین در دو گروه مستقل رد حاد پیوند و عدم رد پیوند از آزمون مان ویتنی استفاده شد. مقدار P کم تر از 0.05 بعنوان سطح معناداری آماری در نظر گرفته شد.

یافته ها:

از تعداد 104 بیمار گیرنده کلیه، 66 نفر مرد (63.5%) و 38 نفر زن (36.5%) بودند. از این تعداد، 63 مورد (60.6%) کلیه را از بیماران مرگ مغزی (گروه یک) و 41 مورد (39.4%) درصد) از فرد زنده (گروه دو) دریافت کرده بودند. میانگین سنی گروه یک 33.58 ± 13.60 سال و میانگین سنی گروه دو 40.53 ± 12.98 سال بود (جدول ۱).

مؤثر بلوغ می یابند. سلول های سیتوتوکسیک مؤثر از راه تماس مستقیم و تجزیه سلول های هدف اهدا کننده موجب آسیب عضو می شوند [۱]. مرگ مغزی به خودی خود منجر به اختلال در هموستاز بدن و افزایش فعالیت سیتوکین ها می شود [۲-۴] که خود می تواند منجر به اختلال در عملکرد کلیه پیوندی در فرد گیرنده شود. سیتوکین ها پیش گو کنندگان زود هنگامی برای اختلال عملکرد کلیه پیوندی هستند [۵-۶].

در این مطالعه سطح سیتوکین ها در افراد دهنده کلیه دچار مرگ مغزی و داوطلبان زنده دهنده کلیه بررسی و مقایسه شد. به علاوه ارتباط سطح سیتوکین ها با عملکرد اولیه کلیه در گیرندگان پیوند در مدت زمان بستری در بیمارستان و همچنین موارد رد حاد پیوند بررسی شد.

روش کار:

تحقیق حاضر که یک مطالعه مورد-شاهدی بود روی 104 بیمار (66 نفر مرد و 38 نفر زن) گیرنده کلیه در بخش پیوند اعضاء بیمارستان نمازی شیراز در سال های $1388-89$ پس از اخذ اجازه از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شیراز و رضایت از بیماران و دهنندگان کلیه (داوطلب سالم و یا قیم قانونی فرد دچار مرگ مغزی) انجام شد. از بین 104 نفر اهداکننده کلیه، 63 مورد مرگ مغزی و 41 مورد داوطلب زنده با سن بین 5 تا 35 سال و کراتینین سرم کمتر از 2 بودند. تمام گیرندگان برای اولین مرتبه پیوند کلیه می شدند. زمان ایسکمی سرد دهنندگان کم تر از 24 ساعت بود. بیماران مرگ مغزی به شرط داشتن ضربان قلب وارد طرح شدند. دهنندگان زنده در معاینه فیزیکی وضعیت طبیعی داشتند و دارای همان گروه خونی اصلی ABO شخص گیرنده بودند. هیچ یک از بیماران دارای عفونت مزمن از قبیل ایدز، هپاتیت فعال، سل و یا بدخیمی نبودند. طبق هماهنگی با کارکنان اتاق عمل پیوند، از دهنندگان کلیه (شامل موارد مرگ مغزی و زنده) قبل از القاء بیهوشی و جدا کردن کلیه در اتاق عمل، یک نمونه خون لخته گرفته شد. خون گرفته شده بلافاصله به آزمایشگاه مرکز تحقیقات پیوند ارسال و با کمک متخصص آسیب شناسی و کارکنان آموزش دیده علوم آزمایشگاهی، سرم آن جدا و در یخچال با دمای -80 درجه برای اندازه گیری سطح IL_2 ، IL_6 و $TNF\alpha$ نگهداری شد. اندازه گیری ها به وسیله کیت های

جدول ۱: مشخصات دو گروه بیماران

P- value	گروه دو (گیرندگان کلیه از افراد زنده)	گروه یک (گیرندگان کلیه از افراد مرگ مغزی)	گروه	
			مرد	زن
۰.۵۵۸	۲۶ نفر (63.4%)	۴۰ نفر (63.5%)		جنس
۰.۵۵۸	۱۵ نفر (36.6%)	۲۳ نفر (39.6%)		
۰.۰۱۱	40.53 ± 12.98	33.58 ± 13.60		میانگین سن (سال)
۰.۰۳۳	13.56 ± 10.66	15.96 ± 13.73		میانگین مدت دیالیز (ماه)

نفر (۲۶ درصد) و بیماری های گلوومرولونفریت در ۱۶ نفر (۱۵/۴ درصد) از علل عمده ایجاد بیماری مزمن کلیه منجر به دریافت پیوند بود (جدول ۲).

بیماران هر دو گروه از نظر اختلال های منجر به نارسایی مزمن کلیه مورد بررسی قرار گرفتند که علت خاصی برای مشکلات کلیوی ۲۴ نفر (۲۳/۸ درصد) از آن ها یافت نشد. اما در بین علت های یافت شده برای بقیه افراد، پرفشاری خون در ۲۷

جدول ۲: توزیع درصد فراوانی بیماری های ایجاد کننده نارسایی کلیه در گیرندگان پیوند

بیماری	ناشناخته	پرفشاری خون	قندخون	سنگ کلیه	گلوومرولونفریت	بیماری پلی کیستیک کلیه	رفلاکس	RTA	بارتر
گروه ۱ (تعداد-درصد)	۱۵ (۲۳/۸٪)	۱۱ (۱۷/۵٪)	۱۳ (۲۰/۶٪)	۴ (۶/۳٪)	۱۲ (۱۹٪)	۲ (۳/۲٪)	۴ (۶/۳٪)	۱ (۱/۶٪)	۱ (۱/۶٪)
گروه ۲ (تعداد-درصد)	۹ (۲۲٪)	۱۶ (۳۹٪)	۲ (۴/۹٪)	۷ (۱۷/۱٪)	۴ (۹/۸٪)	۲ (۴/۹٪)	۰ (۰٪)	۰ (۰٪)	۱ (۲/۴٪)
مجموع	۲۴ (۳۱/۱٪)	۲۷ (۳۴٪)	۱۵ (۱۴/۴٪)	۱۱ (۱۰/۶٪)	۱۶ (۱۵/۴٪)	۴ (۳/۸٪)	۴ (۳/۸٪)	۱ (۱٪)	۲ (۱/۹٪)

سلولار (۸۵/۷ درصد) ، هومورال (۴/۸ درصد) و نکروز حاد کلیوی (۹/۵ درصد) بود.

آسیب شناسی های بیوپسی کلیه در این بیماران، دارای فراوانی سلولار (۸۵/۷ درصد)، هومورال (۴/۸ درصد) و نکروز حاد کلیوی (۹/۵ درصد) بود.

با استفاده از آزمون ناپارامتری مان-ویتنی و پس از اندازه گیری سیتوکین ها (IL₂، IL₆ و TNF α) از سرم افراد دهنده کلیه نتایج زیر به دست آمد:

سطح IL₆ و TNF α قبل از پیوند در دهنندگان مرگ مغزی بالاتر بود و از نظر آماری اختلاف معناداری با سطح آن ها در اهداکنندگان زنده مشاهده شد ($p=0/0001$). ولی میزان IL₂ در بین دو گروه اختلاف معناداری نداشت (جدول ۳).

بر اساس آزمون MANOVA با اندازه گیری های مکرر، روند تغییرات کراتینین و برون ده ادراری بعد از پیوند بین دو گروه در طول زمان مشابه بود و اختلاف معناداری بین آن ها مشاهده نشد ($p=0/13$). هرچند افراد گروه یک کراتینین سرم بالاتری بعد از عمل داشتند ولی میزان برون ده ادراری بین دو گروه اختلاف معناداری نداشت ($p=0/36$).

در افرادی که دچار افزایش کراتینین سرم و کاهش میزان برون ده ادراری بعد از پیوند کلیه شدند، با شک رد حاد پیوند، بیوپسی کلیه انجام شد. از مجموع ۱۰۴ مورد پیوند، ۲۱ نفر (۲۰/۲ درصد) شامل ۱۷ نفر در گروه یک (۷۱ درصد) و ۴ نفر (۲۹ درصد) در گروه ۲ دچار رد حاد پیوند شدند ($p=0/032$). آسیب شناسی های بیوپسی کلیه در این بیماران، دارای فراوانی

جدول ۳: میانگین و انحراف معیار سیتوکین های سرم دهنندگان کلیه (مرگ مغزی و زنده) و مقایسه آن ها در دو گروه

شاخص ها	IL ₆ (pg / ml)		IL ₂ (u/ml)		TNF α (pg / ml)	
	میانگین	انحراف معیار	P-value	میانگین	انحراف معیار	P-value
مرگ مغزی	۱۰۴/۲۰	۱۲۴۴/۷۴	۰/۴۶	۰/۴۱۶	۳۷/۲۲	۰/۰۰۰۱
زنده	۳۰/۵۶	۸/۹۳	۰/۳۳۹	۰/۳۸۲	۱۴/۳۴	۰/۰۰۰۱

به طور حاد رد نشده بود (۸۳ نفر) وجود داشت ($p=0/005$). اما در بین دو گروه میزان IL₂ ($p=0/207$) و TNF α ($p=0/085$) تفاوت معناداری نداشت (جدول ۴).

پس از بررسی سیتوکین ها در ۲۱ نفر رد حاد پیوند، مشاهده شد که سطح IL₆ سرم قبل از پیوند در دهنندگان افرادی که پیوند آن ها به طور حاد رد شده بود بالاتر بود و از نظر آماری تفاوت معناداری با میزان آن در دهنندگان افرادی که پیوند آن ها

جدول ۴: میانگین و انحراف معیار سیتوکین های سرم دهنندگان کلیه قبل از پیوند و مقایسه آن در گروه دهنندگان افراد رد پیوند شده و رد پیوند نشده

P-value	TNF α (pg/ml)		IL ₂ (u/ml)		IL ₆ (pg/ml)		دهندگان افراد رد پیوند نشده N=۸۳
	میانگین	انحراف معیار	P-value	میانگین	انحراف معیار	P-value	
۰/۰۸۵	۲۸/۸۱	۵۵/۸۵	۰/۲۰۷	۰/۲۸۵	۰/۳۳۸	۰/۰۰۵	۴۷۲/۹۸
	۲۶/۴۸	۲۱/۲۰		۰/۴۷۱	۰/۵۷۵		۱۳۱۰/۸

بحث و نتیجه گیری:

می دهد و نتیجه گیری کردند که سیتوکین ها در رد پیوند مؤثرند [۱۰].

سرکوب کردن IL₁₅، IL₇ و IL₂ با داروهای ضدالتهابی همچنین باعث پایداری بیش تر عضو پیوندی می شود. این مطلب در مطالعه ویلکس و همکاران به اثبات رسیده است [۶]. در همین راستا باربر و همکاران در مطالعه ای سطح بالای IL₆ در سرم گیرندگان عضو قبل از آغاز عمل جراحی و ارتباط آن با افزایش احتمال رد حاد پیوند را نشان دادند [۵].

در مورد جلوگیری از کاهش برون ده ادراری در بیماران پیوندی در تحقیق انجام شده توسط الجاندرو و همکاران مشخص شد یکی از علت های اصلی کاهش فیلتراسیون کلیه پیوندی به دنبال ایسکمی بافت آن، کاهش فشار مویرگی گلومرولی است که باعث انقباض عروق آوران و در نهایت انسداد توبول های کلیه پیوندی می شود. این مورد متأثر از آنتی بادی های آزاد شده در کلیه پیوندی و سیتوکین های موجود می باشد [۱۱].

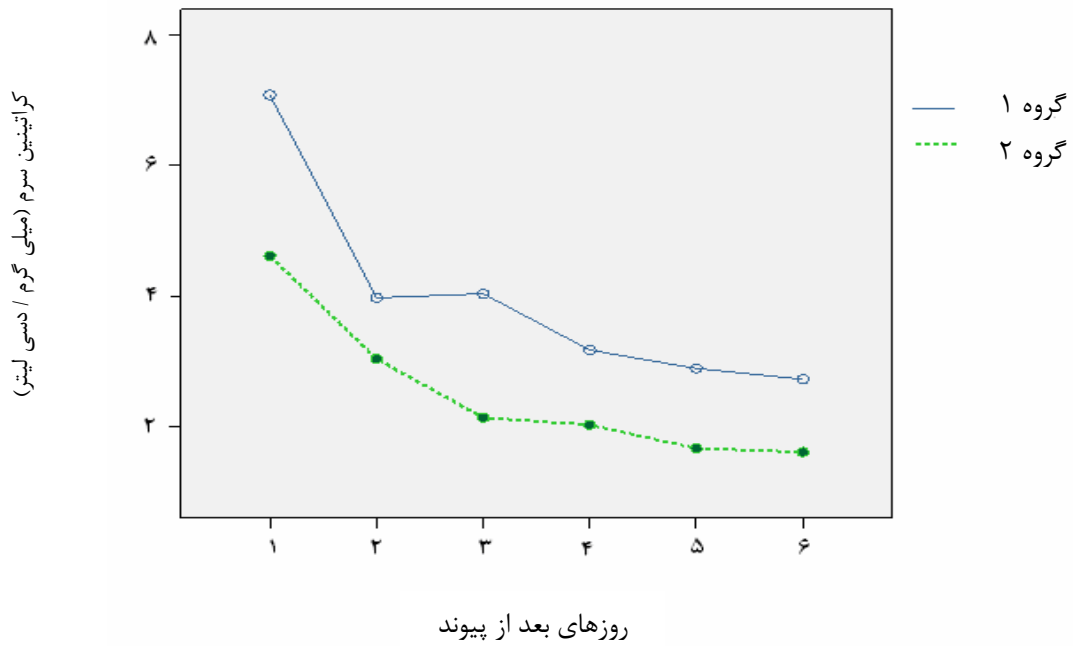
در مطالعات انجام شده توسط مورگان و همکاران [۱۲] و همچنین ونکاتسواران و همکاران [۱۳] نشان داده شد که در بیماران پیوند قلب و ریه، IL₂، IL₆، TNF α و CRP (C- reactive protein) دستخوش تغییراتی می شود و بالا بودن پروکلسیتونین و TNF α با پروگنوز بهتری همراه است. به طوری که درمان با استروئید در دهنده های عضو بر پیش آگهی گیرنده پیوند بی تأثیر است. این مورد با مطالعات ذکر شده اختلاف نظر دارد. در مقایسه نتایج تحقیق حاضر با مطالعات دیگر مشخص شد بین روند تغییرات برون ده ادراری در دو گروه مورد مطالعه (دریافت کنندگان کلیه از فرد زنده و فرد دچار مرگ مغزی) تفاوت معنادار نیست (نمودار ۲). همچنین بین تغییرات برون ده ادراری دو گروه و سطح سیتوکین ها نیز ارتباط معناداری وجود ندارد. در خصوص روند تغییرات کراتینین سرم گیرندگان، بعد از عمل که نمایانگر عملکرد کلیه پیوندی است نیز تفاوت معناداری بین دو گروه مشاهده نشد، هرچند که مقدار متوسط کراتینین سرم بعد از عمل در گروه دریافت کننده کلیه از فرد زنده (گروه دو) پائین تر از گروه دیگر بود (نمودار ۱). بین میانگین کراتینین روز ششم در گیرندگان از فرد مرگ مغزی (۲/۳ ± ۲/۷) و گیرندگان از فرد زنده (۱/۳ ± ۱/۶) اختلاف معناداری مشاهده شد (p=۰/۰۳۲). همچنین مشخص شد بین کراتینین سرم در روز ششم با سطح IL₂ و IL₆ در گیرندگان پیوند ارتباط مثبت (به ترتیب با p=۰/۰۴۱ و p=۰/۰۲۱) وجود دارد.

تحقیق حاضر نشان داد سطح بالایی از سیتوکین ها در دهندگان مرگ مغزی قبل از پیوند وجود دارد که فقط بالا بودن سطح IL₆ سرم با افزایش رد حاد پیوند کلیه مرتبط است. سیستم ایمنی از سیستم های مهم بدن انسان است که نقش حفاظتی برای وی دارد. سیتوکین ها پلی پپتیدهای تولید شده توسط سیستم ایمنی هستند که در پاسخ به صدمه بافتی، عفونت و در سایر واکنش ها ترشح می شوند و وظیفه مراقبت از بدن را بر عهده دارند. گروهی معتقدند برای موفقیت آمیز بودن عمل پیوند عضو به خصوص در مواردی که اهداکننده عضو، فرد دچار مرگ مغزی باشد ایجاد یک حالت متابولیک باثبات لازم است [۲]. در مطالعات انجام شده توسط تاکادا و همکاران مشخص شد در بیماران مرگ مغزی عملکرد سیستم اندوکراین دچار اختلال هایی می شود که در سرنوشت پیوند عضو مؤثر است [۷]. ساندر و همکاران و همچنین آمادو و همکاران در مطالعه نقش سیتوکین های خون در سرنوشت بیماران مرگ مغزی به این نتیجه رسیدند که سطح IL₆ در این دسته از بیماران به طور واضحی بالاتر می باشد [۸ و ۲]. از موارد دیگری که باعث افزایش سطح IL₆ در اهدا کنندگان عضو می شود می توان به نکروز بافتی اشاره کرد که در مطالعه ازاتو و همکاران ذکر شده است [۹].

استانگل و همکاران در مطالعه تأثیر مرگ مغزی روی آزاد شدن سیتوکین ها در دهندگان کلیه به این نتیجه دست یافت که به دلیل فعال شدن سلول های لنفاوی نوع T سطح بالایی از IL₆، TNF α و IL₈ سیستمیک در افراد دچار مرگ مغزی وجود دارد که روی کلیه پیوندی اثر می گذارد. همچنین مشخص شد که سطح بالای سیتوکین ها در اهدا کنندگان مرگ مغزی در مقایسه با داوطلبین زنده باعث رد حاد پیوند کلیه در آن ها شده است [۳].

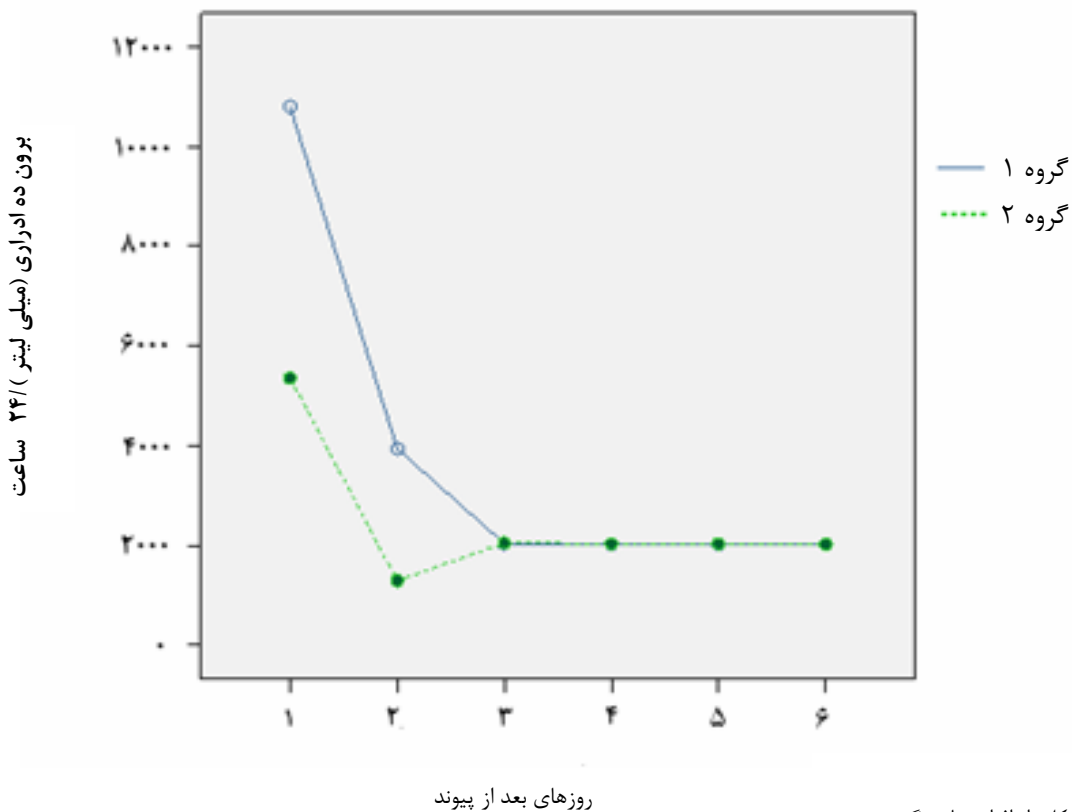
بوما و همکاران نیز در مطالعه ای مشابه مشخص کردند که کلیه دریافت شده از بیمار مرگ مغزی عمر کم تری نسبت به کلیه دریافت شده از بیمار زنده دارد. فرایند مرگ مغزی به دلیل تحریک سلول های التهابی، باعث افزایش سطح IL₆، IL₈، IL₁₀ و حتی مونوسیت ها شده که نتیجه آن، آغاز فرآیند تخریب سلولی و اختلال در عملکرد کلیه پیوندی است [۴].

کچ و همکاران در مطالعه ای روی عضوهای پیوندی نشان دادند که شروع درمان با داروهای ضد التهابی از قبیل متیل پردنیزولون در اهدا کنندگان عضو، بقاء عضو پیوندی را افزایش



گروه ۱: گیرندگان کلیه از افراد دچار مرگ مغزی
گروه ۲: گیرندگان کلیه از افراد زنده

نمودار ۱: روند تغییرات کراتینین سرم در طی زمان بعد از پیوند در گیرندگان کلیه



گروه ۱: گیرندگان کلیه از افراد دچار مرگ مغزی
گروه ۲: گیرندگان کلیه از افراد زنده

نمودار ۲: روند تغییرات برون ده ادراری در طی زمان بعد از پیوند

بین سیتوکین های مورد بررسی (IL₂، IL₆ و TNF α) فقط بالا بودن IL₆ سرم، قبل از پیوند با افزایش رد حاد پیوند کلیه مرتبط است. برای پیش گیری از افزایش میزان موارد رد پیوند، به کارگیری طرح ها و راه کارهای مناسب ضروری است. هدف از انجام پژوهش حاضر با توجه به تاثیر سطح سیتوکین ها در بیماران دچار مرگ مغزی روی بقاء کلیه پیوندی، اتخاذ تصمیمات درمانی مناسب از قبیل استفاده از داروهایی چون استروئید یا انواعی از anti-IL₆ در افراد دهنده کلیه دچار مرگ مغزی در راستای افزایش میزان بقاء کلیه پیوندی ضروری است. بدون شک در صورتی که در تحقیقات آتی، سطح سیتوکین ها در گیرندگان نیز بررسی شود نتایج کامل تری به دست می آید.

در مقایسه با تحقیقات انجام شده در خصوص اثر سیتوکین ها در رد حاد پیوند کلیه، مشخص شد که سطح سرمی IL₆ و TNF α قبل از پیوند در دهندگان مرگ مغزی بالاتر بوده و از نظر آماری تفاوت معناداری با سطح سرمی آن ها در اهداکننده های زنده وجود دارد. اما سطح IL₂ در بین دو گروه تفاوت معنی داری نداشت. رد حاد پیوند در گیرندگانی که از افراد مرگ مغزی کلیه دریافت کرده بودند بیش تر و سطح IL₆ نیز در دهندگان مذکور به وضوح بالاتر بود. از نظر آماری تفاوت معنادار فقط در میزان IL₆ بین دهندگان افرادی که پیوند آن ها رد شده بود و افرادی که پیوندشان رد نشده بود، مشاهده شد. به عبارت دیگر نتیجه ای که از مطالعه حاضر به دست می آید این است که از

References:

1. Sayegh MH, Turka LA. The role of T-cell costimulatory activation pathways in transplant rejection. *N Engl J Med* 1998 ; 338 (25) 1813 - 21
2. Amado JA, Lopez-Espadas F, Vazquez A, et al. Blood level of cytokines in brain-dead patients: Relationship with circulating hormones and acute phase reactant. *Metabolism* 1995; 44(6): 812-16
3. Stangl M, Zerkaulen T, Theodorakis J, et al. Influence of brain death on cytokine release in organ donors and renal transplant. *Transplant Proc* 2001;33 (1-2): 1284 -5.
4. Bouma HR, Ploeg RJ, Schuurs TA. Signal transduction pathway involved in brain-death induced renal injury. *Am J Transplant* 2009; 9(5): 989-97
5. Barber I, Yigif B, Isitmangil G, et al. Evaluation of pretransplant serum cytokine levels in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2008; 40 (1): 92 - 93.
6. Wilkes DS, Clavin H. Transplant-related immunosuppression: a review of immunosuppression and pulmonary infections. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2(5): 449-455.
7. Takada M, Toyama H, Takada T, et al. Augmentation of interleukin-10 in pancreatic islet af ter brain dead. *Transplant Proc* 2004 36 (1): 1534 - 36.
8. Sandra D, Robert S, Patric M, et al. A comprehensive assessment of cytokine response after sever pediatric brain injury. *Crit Care Med* 2005; 33(12): 105-10.
9. Ohzato H, Monden M, Yoshizaki K, et al. Systemic production of interleukin-6 following acute inflammation. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 197(3): 1556-62 .
10. Kotsch H. Methylprednisolone therapy in deceased donor reduces inflammation in the donor live and improves outcome after liver transplantation. *Ann Surg* 2009; 250(3): 502-5.
11. Alejandro V, Scandling JD, Sibley RK, et al. Mechanism of filtration failure during periischemic injury of the human kidney. *J Clin Invest* 1995; 95: 820-31.
12. Murugan R, Venkataraman R, Wahed AS, et al. Increased plasma interleukin-6 in donors is associated with lower recipient hospital-free survival after cadaveric organ transplantation. *Crit care Med* 2008; 36(6):1810 -16.
13. Venkateswaran RV, Dronavalli V, Lambert PA, et al. The proinflammatory Environment in potential Heart and lung donors: prevalence and impact of donor management and hormonal therapy. *Transplant* 2009 ; 88 (4) : 582 - 5.

Comparison of cytokine levels IL2, IL6, TNF α in brain death and living donors and its relationship with early renal graft function in the recipients in Shiraz Namazi Hospital in 2008-9

Pakfetrat M¹, Roozbeh J², Azarpira N³, Eftekharian F^{*4}, Sahraei R⁵

Received: 10/03/2010

Revised: 03/12/2011

Accepted: 04/09/2011

1. Nephrology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
2. Nephrology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
3. Transplantation Organ Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
4. Dept. of Internal Medicine, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
5. Dept. of anesthesiology, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Journal of Jahrom University of Medical Sciences Vol. 9, No. 2, Summer 2011

Abstract:

Introduction:

Brain death leads to increased activity of cytokine, which can lead to renal graft dysfunction in the recipient. This study aims at reviewing the cytokine levels in brain death donors and living ones and their relationship to early renal graft function in recipients.

Methods:

This case-control study was conducted on 104 patients who had received kidney transplant, from brain death and living donors. Serum levels of cytokines IL₂ (Interleukine2), IL₆ (Interleukine 6), TNF α (Tumor necrotizing factor α) in the donors before transplantation and serum creatinine levels and urine output after operation in the recipients were measured.

Results:

Of all the patients, 63 cases (60.6%) received kidney from brain death donors (group 1) and the rest from the living donors (group 2). The urine output and creatinine changes in the two groups were similar over time; no significant differences were found. There were high levels of IL₂, IL₆, and TNF α in brain death donors before transplantation and a statistically significant difference was observed between brain death and living donors. IL₆ levels before transplantation was higher in those who donated kidney to the group suffering from acute rejection and there was a significant difference between the groups not undergoing rejection.

Conclusion:

Based on the results, there are high levels of cytokines in brain death donors before transplantation. Among them, the serum level of IL₆ is associated with an increase in acute rejection in kidney transplantation.

Keywords: Cytokines, Transplantation, kidney, Brain Death

* Corresponding author, Email: eftekharf@sums.ac.ir