

اختلالات ایمنی و واکنش‌ها در بیماران دیالیزی

دکتر عفت رازقی^۱

عفونت یک علت اصلی مرگ و میر و عوارض در بیماران دیالیزی می‌باشد بطوریکه بعد از بیماری‌های قلبی و عروقی دومین علت مرگ و میر این بیماران است. عامل حساسیت بالای بیماران دیالیزی به عفونت نقص ایمنی است که سالها است بعنوان شاخصی اورمی شناخته شده است. در حقیقت ۵۰ سال قبل Dammin و همکارانش بقاء طولانی و غیر طبیعی گرفت پوست را در بیماران ESRD گزارش کردند و علت این امر را اختلال ایمنی دانستند، مطالعات بعدی نیز اختلال شدید هر دو ایمنی هومورال و سلولی را نشان دادند. از نظر کلینیکی بیماران ESRD علاوه بر عفونت‌های باکتریال و ویرال انسیدانس غیر طبیعی و بالایی از بیماری‌های اتوایمیون و نئوپلاسم دارند همچنین به واکنش‌های ازدیاد حساسیت تاخیری به آنتی ژنهای معمول آنژی پوستی دارند و به واکنش‌های دربردارنده آنتی ژنهای وابسته به سلول T مثل وپروس آنفلانزا و هپاتیت B پاسخ ضعیف می‌دهند. چندین فرضیه در مورد اختلال ایمنی بیماران دیالیزی مطرح شده است در این میان تعدادی از فاکتورهای عمل کننده در طول محور ایمنی هومورال و سلولی را موثر می‌دانند. یک یافته گیج کننده در بعضی مطالعات این بوده که نقص ایمنی بطور پارادوکس همزمان با فعالیت بیشتر سلول‌هایی که از نظر ایمنی طبیعی هستند بوده است و این وضعیت فعالیت تاثیر کلینیکی در بیشتر عوارض طولانی مدت همراه با دیالیز مثل آرتروپاتی بتادومیکروگلوبولین و عوارض قلبی عروقی آترواسکلروتیک دارد. یافته جالب دیگر این است که اختلال ایمنی مدتها قبل از شروع دیالیز در بیماران نارسایی مزمن کلیه وجود دارد و خودش فعالیت فاگوسیتیک سلول را بیشتر تحریک می‌کند و یک وضعیت التهابی مزمن را که بطور غالب با استرس اکسیداتیو و پاتولوژی وابسته به آن همراه است ایجاد

۱- فوق تخصص نفرولوژی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

می‌کند ضمن اینکه خود پروسجور دیالیز بدلیل ممبرانهای ناسازگار و دیالیزیت می‌تواند ریسک فاکتور اضافی التهاب باشد.

در کنار نقص ایمنی سوء تغذیه، کمبود زینک و آهن اضافی رشد و پاتوژنیسیته باکتری‌ها را زیاد می‌کنند و با تغییر پاسخ ایمنی سلولی به تشدید نقص ایمنی در بیماران همودیالیزی کمک می‌کند. در کل بنظر می‌رسد توکسینهای اورمیک موجود در گردش خون بیش از هر عاملی با اهمیت باشند.

اختلال تنظیم سیستم ایمنی در ESRD

علی‌رغم مطالعات وسیع علت اختلال ایمنی بیماران اورمیک هنوز نامشخص است. نشانه‌های نقص عملکرد سیستم ایمنی بطور همزمان با نشانه‌های فنوتیپی فعالیت سیستم ایمنی وجود دارند.

لنفوسیت‌های T

T-lymphocyte deficiency, T

ایمونولوژیست‌ها مدت‌ها راجع به سلول T، منشاء نقص ایمنی در اورمی تحقیق کرده‌اند. کاهش تعداد سلولهای T همراه با کاهش طول عمرشان ممکن است در اختلال سلول T در ESRD در حدی که ترجیحاً یک رده CD4+ یا CD8+ را متأثر کند نقش داشته باشند همچنین اختلال پاسخ پرولیفراتیو سلول T به آنتی بادی منوکلونال علیه CD3 گزارش شده است انکوباسیون ۲۴ ساعته با سرم اورمیک تراکم TCR/CD3 رسپتور را در سلولهای T CD4 کاهش داد و این فرضیه را که کاهش پاسخ سلول T به آنتی ژنها در اورمی ناشی از کاهش کمپلکس TCR/CD3 رسپتور در محیط اورمیک است را حمایت کرد.

بیان (expression) variable (V) beta chaine (TCR), T cell receptor (TCR). که در تولرانس، اتوایمونیتهی و پاسخ به عوامل خارجی جایگاه خاصی دارد در بیماران همودیالیزی بررسی شده افزایش قابل توجه سلولهای TCRVB6.7, T مثبت و کاهش بارز TCRVB8 گزارش شد.

از میان سایر سلولهایی که به اختلال سلول T کمک می‌کنند منوسیت‌ها را می‌توان نام برد این اثر یا مستقیم بدلیل اختلال آماده سازی آنتی ژن و عرضه تغییر یافته به سلول T

توسط منوسیت است یا بطور غیر مستقیم متعاقب اختلال در انتقال پیامهای کوآستیمولیتوری است. اثبات اینکه فعالیت سلول T در تحریک‌های وابسته به منوسیت (شامل همه آنتی ژنها، بیشتر میتوژنها و آنتی بادی ضد CD3) مهار شده بود ولی تحریک‌های مستقل از منوسیت (آنتی بادی CD2) مهار نشده بود قویاً این احتمال را که منوسیت به نقص سلول T کمک می‌کند حمایت کرد. مشاهدات بعدی نیز که پرولیفراسیون سلولی با اضافه کردن منوسیت طبیعی یا آنتی بادی ضد CD28 به حد طبیعی برگشت نقش غالب منوسیت‌ها را در اختلال سلول T تایید کرد. بحر حال بررسی نسبت CD4 به CD8 تغییر قابل توجهی را نشان نداد

ارزیابی دقیق عملکرد سلول T ثابت کرد که سلولهای T افراد اورمیک در پاسخ به بیشتر میتوژنها و لنفوسیت‌های آلوژنیک اختلال دارند.

این یافته‌ها با مشاهدات بعدی که بیان (اساساً لنفوسیتیک CD86) B7-2 مشخصاً کاهش یافته ولی بیان (اساساً لنفوسیتیک CD8) B7-1 و مولکول پیام دهنده اولیه (آنتی ژن کلاس II) در بیماران HD متاثر نشده است تائید شد. مشاهداتی که تغییر سلول T در حضور سرم اتولوگ مشخص تر بود و اینکه پلاسمای اورمیک پاسخ پرولیفراتیو سلول T نرمال را مشخصاً کاهش داد پیشنهاد کرد که توکسینهای اورمیک در گردش نقش قابل توجهی در نقص سلول T دارند و نهایتاً اثر ایمونوساپرسیو تزریق خون و آهن مطرح شده بطوریکه تجویز اریتروپوئتین پاسخهای سلول T را تصحیح کرده است.

اختلال تولید اینترفرون گاما (IFN γ) و اینترلوکین (IL2)

مکانیسم زمینه‌ای هر چه باشد نقص پرولیفراسیون سلولهای T با تولید کم و غیر طبیعی IFN γ , IL-2 همراه می‌باشد. اخیراً تنظیم بیان ژن IFN γ , IL2 در کشت سلول T مورد بررسی قرار گرفته و مشخص شده که در بیماران دیالیزی القاء پذیری (inducibility) ژن IL2 کاملاً از بین رفته و القا IFN γ mRNA نیز کاهش یافته است.

پیشنهاد شده احتمالاً افزایش مصرف IL2 با رسپتور خودش منجر به کاهش در دسترس بودن آن برای ایجاد پاسخ سلول T می‌شود و این اساس راهکارهای ایمونولوژیک در جهت تقویت اینترلوکین ۲ در بیماران اورمیک بود که به واکسن هپاتیت B پاسخ نمی‌دادند.

فعالیت لنفوسیت T, T-lymphocyte activation

شواهد فعالیت سلولهای T در بیماران دیالیزی بر اساس ازدیاد تعداد سلولهایی که آنتی ژن Tac یا رسپتور اینترلوکین دو (IL-2R) یعنی CD25 را بیان می‌کنند و تراکم بالاتر IL-2R در سطح سلول T و سطح سرمی افزایش یافته شکل محلول IL2R بود. هر دو هم تعداد سلولهای T که CD25+ هستند و هم سطح سرمی فرم محلول IL-2R از مراحل اولیه CRF افزایش می‌یابد و این افزایش با پیشرفت CRF بیشتر می‌شود و در بیماران دیالیزی به حداکثر می‌رسد. نقش ممبرانهای ناسازگار دیالیز نیز در تشدید فعالیت سلول T گزارش شده است.

گزارشات اخیر نیز نشان داده که بیان مارکرهای اولیه فعالیت سلول T (CD69) در بیماران ESRD افزایش یافته و ارتباط زیادی به مارکرهای آپوپتوزیس دارد.

عدم تعادل بین سیتوکینهای Th2, Th1

یک ایده مهم که در اواسط دهه ۱۹۸۰ بر اساس کار Mosmann و همکارانش داده شد این بود که سلولهای T که CD4+ هستند و کمک کننده پاسخهای سلولی و هومورال می‌باشند می‌توانند بر اساس سیتوکینهایی که تولید می‌کنند متمایز شوند به این ترتیب دو نوع سلول تولید کننده سیتوکین بنامهای Th2, Th1 ابتدا در موش و سپس در انسان مشخص شد.

سلولهای Th1 اینترلوکین ۲ و $IFN\gamma$ تولید می‌کنند و ترجیحاً در پاسخهای ایمنی سلولی از قبیل واکنشهای ازدیاد حساسیت تاخیری شرکت می‌کنند. سلولهای Th2 اینترلوکینهای (IL4, IL5, IL6, IL10-LL13) را تولید می‌کنند و در پرولیفراسیون، تمایز و تولید آنتی بادی توسط سلولهای B نقش دارند.

به این ترتیب $IFN\gamma$ تولید شده با Th1 پرولیفراسیون Th2 را مهار می‌کند و IL10 تولید شده با Th2 عملکرد Th1 را مهار می‌کند. IL12 تولید شده با منوسیت / ماکروفاژ در سوق دادن پاسخ به سمت Th2 مهم است در صورتیکه IL4 در زمان تحریک آنتی ژن برای شیفت تعادل به سمت Th2 ضروری است قطبی شدن پاسخهای اختصاصی به سمت Th1 یا Th2 با یک سری از شرایط پاتولوژیک همراه بوده است که شامل بیماریهای اتوایمون اختصاصی هر بافت با واسطه ایمنی سلولی و رد بافت برای Th1 و عفونت‌های انگلی،

بیماریهای اتوپیک، عفونت HIV و اتوایمیونیتی سیستمیک غیر اختصاصی برای Th2 می‌باشند.

Sester و همکارانش با مطالعه تعادل بین سیتوکینهای Th1 و Th2 برای اولین بار گزارش کردند که در بیماران دیالیزی فعالیت سلولهای T الگوی Th1 را تبعیت می‌کند و نشان دادند که انحنای پاسخهای سلول helper مرتبط با درصد بالاتر منوسیت‌هایی است که قادرند سیتوکینهای رشد دهنده Th1 مثل IL12 را ترشح کنند و به این ترتیب یک پل ارتباطی بین تولید زیاد از حد سیتوکینهای پروانفلاماتوری و عدم تعادل سلول T را فراهم می‌کنند در یک مطالعه نیز عدم تعادل سیتوکینهای Th1 به Th2 در بیماران که به واکسن HBV پاسخ نداده بودند در مقابل کسانی که پاسخ داده بودند دیده شد. بحر حال محققان دیگر قطبی شدن سلولهای T را به طرف Th2 با مشاهده ازدیاد پایه‌ای IL10 در بیماران همودیالیز مشاهده کردند.

لنفوسیت‌های B

نقص لنفوسیت‌های B

با وجودیکه سطح پلاسمائی IgA, IgM, IgG در بیماران ESRD معمولاً در محدوده طبیعی است ولی پاسخهای آنتی بادی اختصاصی سلول B هم در بدن و هم در آزمایشگاه بطور غیر طبیعی کاهش یافته است بنابراین پاسخ آنتی بادی به واکسنها در بیماران ESRD اختلال دارد.

فعالیت لنفوسیت B

انسیدانس اتوآنتی بادی‌ها در بیماران دیالیزی افزایش یافته همانطور که آنتی بادی IgE ضد اتیلن اکسید که برای استریل کردن وسایل دیالیز بکار می‌رود بیانگر حساسیت غیر طبیعی این بیماران است.

ازدیاد سطح پلاسمایی شکل محلول رسپتور FC (CD23) ایمونوگلوبولین IgE که بطور غالب روی سلول B فعال شده بیان می‌شود نیز بیانگر فعالیت سلول B است.

با توجه به اهمیت بیولوژیک CD23 محلول، تجمع تدریجی آن در طی پیشرفت CRF و قابلیت کو فاکتور بودن در فعالیت سلول T این سیتوکین جدید بعنوان یک missing lint در فعالیت سلول T در اورمی پیشنهاد شده است.

اختلال پاسخ به واکنشها

مطالعاتی که در مورد پاسخ واکنش علیه آنتی ژنهای مستقل از سلول T انجام شد نشان داد که تیتراژ آنتی بادی در بیماران اورمیک پایین تر از افراد عادی است و سریعتر هم کاهش می‌یابد این اختلال در مورد واکنش علیه آنتی ژنهای وابسته به سلول T مثل پنوموکوک، توکسوئیدتانوس و HBV حتی بارز تر است.

چندین عامل از قبیل سن، نارسایی کلیه، نقص ایمنی و روش تجویز در کاهش پاسخ واکنش نقش دارند. در افراد سالم ژنهای MHC که نقش اساسی در عرضه پپتیدهای آنتی ژنیک به سلول‌های ایمنی دارند پاسخهای ایمنی به HBV را تعدیل می‌کنند.

در بین کسانی که به آنتی ژن HBS پاسخ نمی‌دهند شیوع افزایش یافته آل‌های مختلف DR گزارش شده است. و توجه اختصاصی روی یک هاپلوتاایپ مغلوب، A1B8DR3 که در نقص پاسخ هومورال مرتبط با عدم کمک سلول T نقش دارد شده است.

گوناگونی ژنتیکی HLA در پاسخ واکنش HBS مجدداً در یک سری بیماران همودیالیزی بررسی شد و کاهش قابل توجه شیوع DR2 در عدم پاسخ دهنده‌ها دیده شد در حالیکه بر خلاف گزارشات قبلی شیوع DR3 نسبت به پاسخ دهنده‌ها بالاتر نبود نکته قابل توجه اینکه بر اساس گزارشات موجود تجویز اریتروپوئین عملکرد سلول B و تیتراژ آنتی بادی بعد از واکنش HBV را بهتر کرده است.

منوسیت‌ها

نقص منوسیت‌ها

شواهد مربوط به نقص منوسیت‌ها اولین بار توسط Ruiz و همکارانش گزارش شد آنها نشان دادند که عملکرد مرتبط با رسپتورهای FC منوسیت در بیماران همودیالیزی مشخصاً اختلال دارد. اگر چه بطور اختصاصی مطالعه نشده ولی اختلال فعالیت‌های فاگوسیتیک و باکتری‌سیدال منوسیت‌ها خیلی محتمل است.

اختلال تولید پیامهای کوآستیمولیتوری ضروری برای عرضه آنتی ژن به سلول T از طریق B7/CD28 شواهد بیشتری برای اختلال عملکرد منوسیتها در اورمی است اینکه این اختلال ناشی از نقص اولیه منوسیتهای اورمیک است یا ناشی از توکسینهای اختصاصی علیه منوسیتها نامعلوم است.

فعالیت منوسیت

این ایده منشاء گرفته از مطالعات اولیه‌ای بود که دیدند سطوح سیتوکینهای مشتق شده از منوسیت (LL1-TNF α , IL6) در اورمی بالاست و با اثبات حضور همزمان سطوح افزایش یافته neopterin که یک شاخص اختصاصی فعالیت منوسیتها است بیشتر تأیید شد.

بیان فنوتیپیک لیوپولی ساکارید لیگاند CD14 و چسبندگی مولکولهای CD16، TD49، CD50 در بیماران دیالیزی افزایش یافته که اینها شواهد فعالیت منوسیتها است. اخیراً دیده شده منوسیتهای CD16 $^{+}$, CD14 $^{+}$ که یک زیر گروه عرضه کننده آنتی ژن با فعالیت فاگوسیتی قوی هستند در بیماران دیالیزی زیاد هستند و با مامبرانهای ناسازگار مرتبط هستند.

نهایتاً مسئله مورد توجه گزارشات اخیر است که نشان داده میزان آپوپتوزیس در منوسیتهای بیماران ESRD افزایش دارد و مرتبط با درجه ناسازگاری مامبرانها است. همانطور که این مولفین ذکر کردند این پروسه ی پیری عامل اختلال پاسخ سلولی در استرسهای حاد می‌باشد و تا حدودی پاسخ ایمنی تغییر یافته در بیماران دیالیزی را توضیح می‌دهد.

عدم تعادل سیتوکینهای پروانفلاماتوری و مهار کننده‌های آنها

فرضیه IL1 در سال ۱۹۸۳ پیشنهاد شد و اساس آن مشاهداتی بود که هر دو علائم کلینیکی (تب و سایر پاسخهای حاد مشاهده شده در طی دیالیز) و محل عوارض در بیمارانی که طولانی مدت روی دیالیز هستند انعکاسی از اثرات سیستمیک و ارگانی IL1 است.

فاکتورهای متعدد مرتبط با دیاپیزی می‌توانند محرک تولید IL1 با منوسیت‌ها باشند. این فرضیه با چندین مطالعه که سطح پلاسمایی افزایش یافته IL-1B را در بیماران دیاپیزی نشان داد تأیید شد و شامل IL6, TNF- α نیز که بیشتر فعالیت‌های بیولوژیک شان با IL-1B مشترک است می‌شود.

IL-18 یک سیتوکین پروانفلاماتوری است که قادر است بیان تولید INF- α را القا کند و در دفاع میزبان علیه پاتوژنها نقش داشته باشد. ولی باید در بیماران اوری بررسی شود. در سطوح سلولی فعالیت وابسته به سلول IL-1 افزایش یافته همچنین با کشت منوسیت‌های بیماران دیاپیزی دیده شده که تولید سیتوکینهای پروانفلاماتوری بطور مداوم افزایش یافته است. همچنین چندین مطالعه نشان داد که دیاپیز بیان ژنهای IL-4, IL-1B, TNF α را در منوسیت‌های گردش خون القا می‌کند که تأیید بیشتری برای فعالیت منوسیت‌ها است.

اکنون ثابت شده است که اثرات بالقوه مضر سیتوکینهای پروانفلاماتوری مشتق شده از منوسیت‌ها با مهار کننده‌های اختصاصی که همزمان در پاسخ به عفونت و پروسه‌های التهابی ساخته می‌شود خنثی می‌شوند.

در این میان می‌توان به رسپتورهای محلول TNF (TNF-SR55, TNF75) که به TNF α باند می‌شوند و اثرات آنرا خنثی می‌کنند و آنتاگونیست‌های رسپتور IL1 که بطور رقابتی بدون تحریک پیام فعالیت به رسپتور IL-1 باند می‌شوند اشاره کرد.

افزایش سطح پلاسمایی رسپتور محلول TNF در بیماران ESRD گزارش شده است در یک مطالعه سطوح TNF-SR75, TNF-SRSS از مراحل اولیه نارسایی کلیه بالا بوده و با پیشرفت نارسایی کلیه بالاتر می‌رود و در طی پروسه ی دیاپیز این افزایش بیشتر می‌شود سطوح IL-1Ra نیز از مراحل اولیه اوری بالا بوده اما در طی نارسایی کلیه فقط افزایش متوسط می‌یابد ولی بر عکس رسپتور محلول TNF در طی دیاپیز کاهش می‌یابد.

نوتروفیل

نقصان نوتروفیل

Craddock و همکارانش در ۱۹۷۷ برای اولین بار نوتروپنی عمیق و گذرا را حین دیاپیز گزارش کردند. علت این عارضه تماس خون با مبرانهای سلولزی است که با تولید اجزا فعال

شده کمپلمان باعث تجمع نوتروفیل‌ها در ریه و نوتروپنی می‌شوند. بحر حال با تولید مامبران‌هایی که کمپلمان را فعال نمی‌کنند این عارضه کمتر شده است با توجه به حساسیت زیاد بیماران ESRD به عفونت مطالعات بیشتری روی عملکرد نوتروفیل‌ها انجام شد و دیدند که پاسخهای قابل انتظار مثل کموتاکس، فاگوسیتوز و فعالیت‌های باکتری‌سیدال در پاسخ پاتوژنها کم شده است.

با توجه به مکانیسم‌های زمینه‌ای کاهش رسپتورهای اپسونین (CR1,CR3) و رسپتورهای C5a بدنال فعال شدن با اجزا کمپلمان می‌تواند براحتی نقص پاسخهای نوتروفیل را توضیح دهد. سوء تغذیه و آهن اضافی هم به نقص نوتروفیل کمک می‌کنند نقص توکسین‌های اوری نیز در اختلال پاسخ‌های نوتروفیل بخوبی ثابت شده است که به موارد زیر می‌توان اشاره کرد

- ۱- P-Cresol تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن توسط نوتروفیل را مهار می‌کند
- ۲- GIP1 (پروتئین یک مهاری گرانولوست) چندین عملکرد نوتروفیل شامل کموتاکسی، برداشت گلوکز، متابولیسم اکسیداتیو و فاگوسیتوز را مهار می‌کند
- ۳- GIP11، شباهت زیادی به B2 میکروگلوبولین دارد متابولیسم اکسیداتیو نوتروفیل و برداشت دی اکس گلوکز را مهار می‌کند.
- ۴- یک پروتئین مهاری دگرانولاسیون (DPI1 or angiogenin) که بطور انتخابی آزاد شدن کلاژناز، ژلاتیناز و لاکتوفرین را مهار می‌کند ولی روی سایر عملکردهای نوتروفیل اثر ندارد.

فعالیت نوتروفیل

فعال شدن نوتروفیل که با اجزاء فعال شده کمپلمان تحریک می‌شود بخوبی در بیماران دیالیزی ثابت شده است که با تولید بارز رادیکال‌های آزاد اکسیژن و آنزیم‌های گرانولر مشهود است و منجر به بیان قابل توجه ادهیژن مولکول‌های CD45, CD54, CD11a, CD11b می‌شود. و انعکاسی از قابلیت مامبران‌های دیالیزی در فعال کردن اجزاء کمپلمان تا C5-C9 است و ممکن است بعنوان نشانه ناسازگاری مامبران استفاده شود. شواهد عدم تعادل پرواکسیدانها و آنتی اکسیدانها در بیماران همودیالیزی ثابت شده است تماس خون با مامبران‌های فعال کننده کمپلمان سبب تحریک نوتروفیل‌ها و تولید

ROS و اکسیدانهای کلرینه از طریق فعال کردن NADPH اکسیداز و مپلوپراکسیداز بترتیب می‌شود. و بر پتانسیل اجزاء پلاسما در جمع آوری ROS خصوصاً سیستم گلوکوتاتیون غلبه شده است همچنین نقص شدید در کو فاکتورهای آنزیمهای آنتی اکسیدان از قبیل زنیک یا منگنز (برای سوپراکسید دیسموتاز) و سلنیوم (برای گلوکوتاتیون پراکسیداز) و ویتامین‌های آنتی اکسیدان وجود دارد. در یک مطالعه اختلال گلوکوتاتیون از مراحل اولیه CRF دیده شده با پیشرفت نارسایی کلیه بیشتر می‌شود و در دیالیز به حداکثر مقدارش می‌رسد که منجر به کاهش شدید گلوکوتاتیون احیاء شده می‌شود.

تا کنون شواهد *invivo* استرس‌های اکسیداتیو بر اساس افزایش غلظت محصولات ناشی از پراکسیداسیون لیپید مثل مالون دی آلدئید (malondialdehyde) و غیره بوده است.

Advanced oxidation protein products (AOPPS) بعنوان واسطه‌های جدید التهاب

با بررسی پروتئین‌هایی که اکسیداتیولی تعدیل شدند (Oxidatively modified proteins) در بیماران اورمیک یک مارکر جدید اکسیداسیون پروتئین بنام AOPPS مشخص شد که از چندین جهت با AGES شباهت دارد.

در مطالعات جدیدتر مشخص شد که سطح پلاسمایی AOPP از مراحل اولیه CRF افزایش داشته و باید پیشرفت نارسایی کلیه بیشتر افزایش می‌یابد و با AGE پنتوزیدین (Pentosidine) و مارکرهای اکسیداسیون پروتئین ارتباط دارد در صورتیکه با مارکرهای پراکسیداسیون لیپید مرتبط نمی‌باشد همچنین ارتباط نزدیک با مارکرهای فعالیت منوسیت (نئوپترین، $TNF-\alpha$ و رسپتورهای محلول) دارد ولی با مارکرهای فعالیت سلول T (رسپتورهای محلول IL-2) یا فعالیت سلول B (CD23 محلول) ارتباط ندارد. در ترکیبات human serum albumin – AOPP (HAS-AOPP) فعالیت منوسیت را در یک الگوی وابسته به دوز همراه با درجه اکسیداسیون HAS-AOPP تحریک می‌کند.

در مجموع این یافته‌ها ADPP را بعنوان واسطه‌های بالقوه التهاب که بطور قابل توجه در فعالیت منوسیت نقش دارند پیشنهاد می‌کند چندین گزارش جدید اساساً از گروه Himmelfarb و همکارانش نیز اهمیت پروتئین‌های که بطور اکسیداتیو تعدیل شده اند را در وضعیت التهاب مزمن همراه با اوری گزارش کردند.

هیپونز دیگری که اکسیداسیون همراه با گلیکیشن glycation در تشکیل AGE نقش دارد پیشنهاد شده و منجر به ایده کربونیل استرس شده است.

آپوپتوزیس تشدید یافته

در سالهای اخیر چندین نشانه افزایش میزان آپوپتوزیس سلولهای T، منوسیت و نوتروفیل در بیماران HD گزارش شده است و به ناسازگاری و احتباس توکسینهای اورمی ارتباط داده شده.

بحر حال یک مطالعه اخیر روی سیستم لیگاند Fas/Fas، یک کلید تنظیم کننده مسیر آپوپتوتیک نشان داد که سطح سرمی Fas (CD95) محلول در بیماران با درجات مختلف نارسایی کلیه افزایش یافته است و پیشنهاد کرده که این می تواند آپوپتوزیس سلولها را کم کند.

در کل می توان نتیجه گرفت که اختلال سیستم ایمنی شامل مجموعه ای از هر دو نقصان و ازدیاد فعالیت در همه سلولها می باشد.

از نظر کلینیکی این پروسه دو گانه در هر دو ۱- ازدیاد حساسیت بیماران ESRR به عفونت و ۲- وضعیت التهابی مزمن مسئول برای سوء تغذیه، آمیلوئیدوز بتا دو میکروگلوبولین و تشدید آترواسکلروز نقش دارد.

واکسیناسیون

تامین سلامت کلی بیماران ESRD بعهده نفرولوژیست است و یک قسمت عمده آن بکار گیری روشهای پیشگیری شامل واکسیناسیون است

همانطور که قبلاً اشاره شد پاسخ بیماران ESRD به واکسیناسیون کاهش یافته است بنابراین در مقایسه با افراد طبیعی در پاسخ به واکسن تیترا آنتی بادی کمتر دارند و سطح آنتی بادی نیز سریعتر کاهش می یابد همچنین بنظر می رسد پاسخ به واکسن به درجه نارسایی کلیه تا به روش دیالیز ارتباط داشته باشد.

اگر چه راجع به تاثیر کفایت دیالیز در پاسخ به واکسن اطلاعات کمی وجود دارد ولی بر اساس شواهد غیر مستقیم بنظر می رسد افزایش دیالیز با افزایش پاسخ به واکسن همراه باشد.

در مجموع علی رغم شواهد کاهش اثر بخشی واکسن توصیه می‌شود بیماران ESRD علیه واکسنهای معمول واکسینه شوند. دفعات مورد نیاز واکسن در جدول یک نشان داده شد. ضمناً دوز واکسن برای تمام واکسنها جز هپاتیت B مشابه افراد طبیعی است.

واکسن ویروس هپاتیت B

بطور کلی راجع به مقرون به صرفه بودن واکسن هپاتیت B در بیماران ESRD اختلاف نظر وجود دارد.

مخالفت‌های اولیه برای واکسیناسیون روتین علیه هپاتیت B شامل موارد زیر بود.

۱- در مقایسه با افراد طبیعی که ۹۰٪ به واکسن پاسخ می‌دهند بیماران ESRD فقط ۶۰-۵۰ درصد پاسخ می‌دهند.

۲- میزان عفونت هپاتیت B خیلی کم است بطوریکه در سال ۲۰۰۲ انسیدانس عفونت هپاتیت B در همودیالیزی‌ها فقط ۱۲٪ درصد بود.

علی رغم این یافته‌ها بسیاری از پزشکان توصیه می‌کنند بیماران همودیالیز علیه هپاتیت B واکسینه شوند چرا که در یک مطالعه مورد شاهده مشاهده کردند خطر عفونت هپاتیت B در گروهی که واکسن گرفته بودند ۷۰ درصد در مقایسه با گروهی که واکسن نگرفته بودند پایین تر بود. همچنین طبق پیشنهاد CDC (Centers for disease control) هزینه واکسیناسیون، بدلیل کاهش احتیاج بررسی ماهانه آنتی ژن - آنتی بادی در پاسخ دهنده‌ها کم می‌شود به این دلایل در دهه‌های اخیر تعداد بیماران دیالیزی که واکسن هپاتیت B دریافت کرده اند بطور قابل توجهی افزایش یافته است. بعنوان مثال درصد بیماران دیالیزی که حداقل سه دوز واکسن گرفته اند از ۵/۴ درصد در سال ۱۹۸۲ به ۵۶ درصد در سال ۲۰۰۲ افزایش یافته است.

برای بهبود پاسخ به واکسن راهکارهای متعددی شامل ۱- دو برابر کردن دوز واکسن ۲- دادن دوز تقویتی در مواردی که تیترا آنتی بادی کم است ۳- افزایش پاسخ ایمنی با تغییر روش واکسیناسیون (داخل درمی بجای عضلانی) ۴- اضافه کردن محرکهای ایمنی و کمک کننده‌ها (adjuvants) (برای افزایش پاسخ ایمنی به واکسن هپاتیت B پیشنهاد شده است که موفقیت‌های متفاوتی داشته اند در این میان راهکارهای زیر در بهبود پاسخ آنتی بادی به واکسن هپاتیت B در بیماران ESRD موثر تر بوده است.

- ۱- دو برابر کردن دوز واکسن نسبت به افراد طبیعی (یعنی دوز 40µg در افراد ESRD)
 - ۲- تجویز واکسن در عضله دلتوئید
 - ۳- دادن دوز اضافی در بیماران ESRD [هپتاواکس (heptavax) 40µg عضلانی در ماههای ۰،۱،۲،۶ یا انگریکس (engerix) در ماههای ۰،۱،۲،۶]
 - ۴- واکسینه کردن بیماران HBSAb, HBsAg منفی به محض تشخیص نارسایی کلیه
* از آنجائیکه بعد از واکسن HBsAg ممکن است مثبت شود توصیه می‌شود در سه هفته اول واکسیناسیون تست HBsAg انجام نشود.
 - ۵- تکرار واکسیناسیون در بیمارانی که به واکسیناسیون اولیه پاسخ نداده اند (یعنی یک تا دو ماه بعد از تکمیل دوز اولیه واکسن تیتر آنتی بادی آنها کمتر یا مساوی ۱۰ است)
 - ۶- تجویز یک دوز منفرد تقویتی 40µg به بیمارانی که متعاقب پاسخ اولیه یا عفونت هپاتیت B تیتر آنتی بادی به کمتر یا مساوی ۱۰ در طول زمان کاهش یافته است. ولی دوز تقویتی در بیمارانی که از ابتدا تیتر آنتی بادی کمتر یا مساوی ۱۰ دارند بی اثر است.
- بحر حال با وجود در دسترس بودن واکسن هپاتیت B مهمترین عامل در جلوگیری از گسترش عفونت هپاتیت B بکارگیری روشهای پیشگیری جامع (universal precautions) می‌باشد.
- توصیه CDC ایزوله کردن بیماران HBSAg+ و عدم استفاده از داروهای مشترک (و یالهای هپارین مشترک) در بین بیماران دیالیزی است.

عفونت HIV

تاثیر واکسن هپاتیت B در بیماران دیالیزی با عفونت HIV کم نمی‌شود. لذا برای بیماران HIV مثبت هم باید واکسن هپاتیت B تجویز شود. در یک مطالعه کوهورت گذشته نگر در ۶۲ بیمار از ۱۱۶ بیمار HIV مثبت بعد از سه دوز واکسن تیتر مناسب آنتی بادی ایجاد شد که قابل مقایسه با بیماران دیالیزی HIV منفی بود و تقریباً ۷۰ درصد پاسخ دهنده‌ها تیتر محافظتی را تا ۶ ماه حفظ کردند. طبق توصیه انجمن بیماری‌های عفونی آمریکا کسانی که بعد از سه دوز استاندارد تیتر آنتی بادی زیر 10IU/L دارند باید دوز چهارم را دریافت کنند.

سایر واکنش‌ها

اگر چه اطلاعات راجع به پاسخ بیماران ESRD به واکنش‌های تتانوس، پنوموکوک، آنفلانزا، واریسلا و استافیلوکوک در مقایسه با واکنش‌های هیپاتیت B بسیار کمتر است ولی احتمالاً پاسخ به این واکنش‌ها نیز در بیماران نارسای کلیه (مشابه واکنش‌های هیپاتیت B) کمتر از افراد طبیعی است.

واکنش تتانوس

اطلاعات کم موجود در رابطه با واکنش تتانوس بیانگر این است که پاسخ در بیماران نارسای کلیه کمتر از افراد طبیعی است. در یک مطالعه کنترل شده آینده نگر پاسخ به واکنش تتانوس و هیپاتیت B در ۲۳ بیمار نارسای مزمن کلیه، ۲۷ بیمار دیالیزی، هفت بیمار پیوندی و ۱۵ فرد سالم بررسی شد پاسخ آنتی بادی بعد از سه دوز واکنش توکسوئید تتانوس در تمام بیماران سالم و ۶ بیمار از ۷ گیرنده پیوند ایجاد شد در صورتیکه میزان پاسخ در بیماران دیالیزی و نارسای مزمن کلیه کمتر بود.

پاسخ به واکنش تتانوس در بیمارانی که به واکنش‌های هیپاتیت B پاسخ داده بودند بیشتر بود که نشان دهنده اختلال کمتر سیستم ایمنی در بعضی از بیماران بود. بحر حال علی رغم کاهش پاسخ به واکنش تتانوس توصیه می‌شود بیماران دیالیزی این واکنش را دریافت نمایند.

واکنش پنوموکوک

پاسخ به واکنش پنوموکوک، خصوصاً حفظ تیتراژ مناسب آنتی بادی در بیماران نارسای کلیه کاهش یافته است. در یک مطالعه با تجویز واکنش پنوموکوک به ۴۴ بچه و بالغ جوان با نارسای مزمن کلیه در ۸۳ درصد پاسخ مناسب آنتی بادی در عرض ۴ هفته ایجاد شد (تیتراژ آنتی بادی بالای 200Iu حداقل افزایش چهار برابر در تیتراژ آنتی بادی بعد از واکنش). بحر حال تیتراژ فقط در ۶۸ و ۴۸ درصد بیماران بترتیب ۶ ماه و یکسال بعد از واکنش‌های سیستم ایمنی در حد بالای 200Iu باقی ماند.

واکسن آنفلانزا

در بیماران همودیالیزی مزمن پاسخ آنتی بادی به واکسن آنفلانزا همانند سایر واکسن‌ها است بعد از واکسن افزایش چهار برابر در تیتراژ آنتی بادی در ۵۰ تا ۹۰٪ بیماران دیده می‌شود این پاسخ بدون شباهت به سایر واکسن‌ها تفاوت قابل توجهی با گروه کنترل ندارد. در ایالات متحده میزان واکسیناسیون ۶۵ درصد است که مشخصاً احتمال بستری شدن و مرگ و میر را کم می‌کند بنابراین برای تمام بیماران واکسن آنفلانزا سالانه پیشنهاد می‌شود.

واکسن واریسلازوستر

راجع به واکسن واریسلازوستر در بیماران ESRD اطلاعاتی کمی وجود دارد. ولی بچه‌ها و بالغینی که منتظر پیوند هستند و تیتراژ آنتی بادی غیر قابل شناسایی دارند باید واکسینه شوند

واکسن استافیلوکوک اورنوس

با توجه به عوارض و مرگ و میر ناشی از عفونت استافیلوکوک اورنوس در بیماران ESRD اثر بخشی واکسن استافیلوکوک اورنوس در بیماران همودیالیزی بررسی شده است در یک مطالعه به ۱۸۰۴ بیمار بطور تصادفی یک تزریق عضلانی سالین یا واکسن که حاوی پلی ساکاریدهای کپسولی تیپ ۵ و ۸ بود تجویز شد بین هفته‌های ۳ و ۴ بعد از واکسن یک پاسخ محافظتی پایین در ۷۵ تا ۸۰ درصد بیماران ایجاد شد. که بطور قابل توجه در کاهش انسیدانس باکتری می موثر بود بحر حال ارزیابی‌های بعدی نشان داد واکسن موثر نیست.

در یک مطالعه پلاسبو کنترل فاز ۳ روی ۳۶۰۰ بیمار همودیالیزی نشان داده شد که تجویز واکسن هیچ کاهشی در میزان عفونت استافیلوکوکی تیپ‌های ۵ و ۸ ایجاد نکرد لذا تولید این واکسن ادامه نیافت.

جدول ۱: واکسیناسیون توصیه شده برای بیماران دیالیزی

واکسن	دفعات
آنفلانزا A و B	سالانه
تتانوس، دیفتری	هر ده سال بوستر
پنوموکوک	واکسیناسیون مجدد به تیترا آنتی بادی ارتباط دارد
هیپاتیت B	برنامه واکسیناسیون اولیه شامل یک توتال ۴ دوز و هر دوز ۲ برابر معمول. واکسیناسیون مجدد برای کسانی که پاسخ نداده اند توصیه می شود

References:

- 1- Leehey DJ, Cannon Py, Lentino JR. Infections: In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS: Handbook of dialysis, 4th ed, Philadelphia: lippincott Williams & wilkins, 2007: 542-570
- 2- Mailloux LU, et al. Mortality in dialysis patients: analysis of the causes of death. Am J Kidney Dis 1991;18:326-335.
- 3- The USRDS annual data report. Am J Kidney Dis 1997;30 [Suppl 1]: S107-S117.
- 4- USRDS. VI. Causes of death in ESRD. Am J Kidney Dis 1999;34:S87 -S94.
- 5- van Dijk PC, et al. Renal replacement therapy in Europe: the results of a collaborative effort by the ERA-EDT A registry and six national or regional registries. Nephrol Dial Transplant 2001;16:1120-1129.
- 6- Shinato T, et al. Report of the annual statistical survey of the Japanese Society for Dialysis Therapy in 1996. Kidney Int 1999;55:700-712.
- 7- Dammin GJ, et al. Prolonged survival of skin homografts in uremic patients. Ann N Y Acad Sci 1957;94:967-976.
- 8- Lindner A, et al. High incidence of neoplasia in uremic patients receiving long-term dialysis: cancer and long-term dialysis. Nephron 1981;27:292-296.
- 9- Kirkpatrick CH, et al. Immunologic studies in human organ transplantation: observation and characterization of suppressed cutaneous reactivity in uremia. J Exp Med 1964;119:727-742.
- 10- Cappel R, et al. Impaired humoral and cell-mediated immune responses in dialyzed patients after influenza vaccination. Nephron 1983;33:21-25.
- 11- Crosnier J, et al. Randomised placebo-controlled trial of hepatitis B surface antigen vaccine in french haemodialysis units.: haemodialysis patients. Lancet 1981;i:797-800.
- 12- Benhamou E, et al. Long-term results of hepatitis B vaccination in patients on dialysis. N Engl J Med 1986;314: 1710-1711.
- 13- Descamps-Latscha B. The immune system in end-stage renal disease. Curr Opin Nephrol Hypertens 1993;2:883-891.
- 14- Descamps-Latscha B, et al. Immunological and chronic inflammatory abnormalities in end-stage renal disease. In: Jacobs CMKC, et al., eds. Replacement of renal function by dialysis, 4th ed. Boston: Kluwer Academic, 1996.

- 15-Stenvinkel P, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int*1999;55:1899-1911.
- 16-Lawson JA, et al. Prevalence and prognostic significance of malnutrition in chronic renal insufficiency. *J Am Nutr* 2001;11:16-22.
- 17-Sunder-Plassmann G, et al. Pathobiology of the role of iron in infection. *Am J Kidney Dis* 1999;34:S25-S29.
- 18-Matrem WD, et al. Malnutrition, altered immune function, and the risk of infection in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1982;1:206-218.
- 19-Keown FA, et al. Ferroproteins and the immune response. *Lancet* 1984;i:44.
- 20-Vanholder R, et al. Uremic toxicity: present state of the art. *Int J Amf Organs* 2001;24:695-725.
- 21-Deenitchina SS, et al. Cellular immunity in hemodialysis patients: a quantitative analysis of immune cell subsets by flow cytometry. *Am J Nephrol*1995;15:57-5.
- 22-Descamps-Latscha B, et al. T cells and B cells in chronic renal failure. *Semin Nephrol*1996;16:183-191.
- 23-Meuer SC, et al. Selective blockade of the antigen-receptor-mediated pathway of T cell activation in patients with impaired primary immune responses. *J Clin Invest* 1987;80:743-749.
- 24-Stachowski J, et al. Does uremic environment down-regulate T cell activation via TCR/CD3 antigen receptor complex? *J Clin Lab Immunol*1991;36:15-21.
- 25-Anketsmit HJ, et al. Impaired T cell proliferation, increased soluble death-inducing receptors and activation-induced T cell death in patients undergoing haemodialysis. *Clin Exp Immunol*2001;125:142-148.
- 26-Sunder-Plassmann G, et al. T-cell selection and T-cell receptor variable beta-chain usage in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1992;37:252-259.
- 27-Gindt M, et al. T cell activation defect in hemodialysis patients: evidence for a role of the B7/CD28 pathway. *Kidney Int* 1993;44: 359-365.
- 28-Rodby, RA, Trenholme, GM. Vaccination of the dialysis patient. *Semin Dial* 1991; 4:102.
- 29-Dinitz-Pensy, M, Forrest, GN, Cross, AS, Hise, MK. The use of vaccines in adult patients with renal disease. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:997.
- 30-Kausz, A, Pahari, D. The value of vaccination in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2004; 17:9.
- 31-Dacko, C, Holley, JL. The influence of nutritional status, dialysis adequacy, and residual function on the response to hepatitis B vaccination in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 1996; 12:315.
- 32-Schwebke, J, Mujais, S. Vaccination in hemodialysis patients. *Int J Artif Organs* 1989; 12:481.
- 33-Stevens, CE, Alter, HJ, Taylor, PE, et al. Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis. Immunogenicity and efficacy. *N Engl J Med* 1984; 311:496.
- 34-Buti, M, Viladomiu, L, Jardi, R, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1992; 12: 144.
- 35-Seaworth, B, Drucker, J, Starling, J, et al. Hepatitis B vaccines in patients with chronic renal failure before dialysis. *J Infect Dis* 1988; 157:332.

- 36-Dukes, CS, Street, AC, Starling, JF, Hamilton, JD. Hepatitis B vaccination and booster in predialysis patients: A 4-year analysis. *Vaccine* 1993; 11:1229.
- 37-Daroza, G, Loewen, A, Djurdjev, O, Love, J. Stage of chronic kidney disease predicts seroconversion after hepatitis B immunization: Earlier is better. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:1184.
- 38-Finelli, L, Miller, JT, Tokars, JI, et al. National Surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2002. *Semin Dial* 2005; 18:52.
- 39-Moyer, LA, Alter, MJ, Favero, MS. Hemodialysis-associated hepatitis B: Revised recommendations for serologic screening. *Semin Dial* 1990; 3:201.
- 40-Miller, ER, Alter, MJ, Tokars, JI. Protective effect of hepatitis B vaccine in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:356.
- 41-Favero, MS, Alter, MJ. The reemergence of hepatitis B virus infection in hemodialysis centers. *Semin Dial* 1996; 9:373.
- 42-Rangel, MC, Coronado, VG, Euler, GL, Strikas, RA. Vaccine recommendations for patients on chronic dialysis. *Semin Dial* 2000; 13: 101.
- 43-Marangi, AL, Giordano, R, Montanaro, A, et al. Hepatitis B virus infection in chronic uremia: Long-term follow-up of a two-step integrated protocol of vaccination. *Am J Kidney Dis* 1994; 23:537.
- 44-Donati, O, Gastaldi, L. Controlled trial of thymopentin in hemodialysis patients who failed to respond to hepatitis B vaccination. *Nephron* 1988; 50: 133.