

HEMODİYALİZ HASTALARINDA TOTAL LENFOSİT, CD4, CD8 VE CD4/CD8 ORANINA DEĞİŞİK FAKTÖRLERİN ETKİLERİ

THE EFFECTS OF VARIOUS FACTORS ON TOTAL LYMPHOCYTE, CD4, CD8 LYMPHOCYTE AND CD4/CD8 RATIO IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Dr. A. Koşar, Dr. M. Dalmaz, Dr. M. Yeksan, Dr. A.Z. Şengil*, Dr. S. Duman**

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Mikrobiyoloji* ve Histoloji** Anabilim Dalı, KONYA

ÖZET

Total lenfosit, CD4, CD8 lenfosit, CD4:CD8 oranını, hemodiyaliz hastalarında diyaliz membranı tipi, eritropoieün ve kalsitriol kullanımının etkilediği bildirilmektedir. Bu çalışmada 10 sağlıklı gönüllü ve 36 hemodiyaliz hastası dahil edildi. Hastalar haftada 2 veya 3 kez 4 saat süre ile polisulfon membranlı diyalize giriyorlardı. Tüm hastalara 0.25 µg/gün kalsitriol, 2 g/gün kalsiyum ve diğer rutin kronik böbrek yetmezliği ilaçları veriliyordu. Kan örnekleri diyaliz öncesi alındı. Total lenfosit sayımı Technicon HI 873 ile yapıldı. CD4 ve CD8 immunfluoresan tekniği ile sayıldı. Sonuçlar AppsIMinitab bilgisayar istatistik programı ile değerlendirildi. Hemodiyaliz hastalarında total lenfosit, CD4, CD8 ve CD4:CD8 oranı kontrol grubuna göre daha düşüktü ($p<0.01$). Total lenfosit, CD4, CD8 ve CD4:CD8 oranı ile yaş, cinsiyet, eritropoieün kullanımı, ağırlık, karaciğer fonksiyon testleri, diyaliz süresi, kortizol, total testosteron ve DHEA-S arasında anlamlı korelasyon yoktu. Anti-HCV pozitif hastalarda anti-HCV negatif hastalara göre istatistiki olarak CD8 yüksek, CD4:CD8 oranı ise düşüktü ($p<0.01$).

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz, total lenfosit, CD4, CD8 lenfosit, CD4:CD8 oranı

GİRİŞ

Hasta ve sağlıklı kişilerde lenfosit subtiplerinin sayısı bakteriyel, viral, parazitik, fungal enfeksiyonlar ve analiz yöntemlerinden etkilenmektedir (1). Biyolojik

SUMMARY

It is shown that rHu-EPO and calcitriol treatment and type of dialysis membrane effect total lymphocyte CD4, CD8 lymphocyte counts and CD4:CD8 ratio in hemodialysis patients (HP). The aim of this study was investigate the effect of different factors on these cell populations in hemodialysis patients. 10 healthy individuals and 36 HP were included in this study. Patients were dialysed 4 hours twice or three times weekly with polysulphone membrane. All patients were given calcitriol (0.25 microgram/day), calcium (2 gram/day) and other medications as required. Blood samples were taken before each dialysis session. Total lymphocytes count was performed using Technicon HI 873. CD4, CD8 lymphocytes was measured by IF A. Data were analysed by minitab computer statistic programs (t test, correlation tests). Total lymphocytes, CD4, CD8 lymphocytes and CD4:CD8 ratio of IIP were those of the control group. There was no correlation between total lymphocytes, CD4, CD8 lymphocytes, CD4:CD8 ratio and age, sex, use of rHu-EPO, weight, liver function, time on dialysis and DHEA-S in HP. Total lymphocytes, CD4, CD8 lymphocytes and CD4:CD8 ratios were high in HP with serum creatinine levels lower than 7 mg/dl. Although this increase was not significant. Increase in CD8 and decrease in CD4:CD8 ratio were significant in anti HCV positive HP.

Key Words: Hemodialysis, Total lymphocytes, CD4, CD8 lymphocytes, CD4:CD8 ratio.

faktörlerin etkisi analitik yöntemlerin etkisinden daha önemlidir. Lenfosit subtiplerinin sayısı gün içi ritmisite gösterir. Gün içi değişim oranı % 13'tür. CD4 ve CD8 oranında ise önemli değişiklik olmaz (2). Bundan başka yaş, cinsiyet, etnik orijin, zidovidin, scfalosporinler,

kanser ilaçları, nikotin, adrenal ve gonadal steroidler, lenfosit antikörleri ve splenektomi gibi değişik faktörlerin de lenfosit subtiplerini etkilediği bildirilmiştir (1).

Diyaliz hastalarında rölatif bir lenfopeni bulunmaktadır (3). Diyaliz hastalarında 1 yıl diyalize girdikten sonra total lenfosit sayısında azalma olmakta ancak CD4:CD8 oranı ise önemli derecede değişmemektedir (4). Yaşlı hemodiyaliz hastalarında ise kontrol grubuna göre CD4:CD8 oranında azalma olduğu bildirilmiştir (4). Fiziksel ve psikolojik streslerden sonra bu hücrelerin sayısında geçici değişiklikler olabilmektedir. Stres sonucu artan noradrenalin CD8 sayısını artırmakta, buna bağlı olarak CD4:CD8 oranı azalmaktadır (1). Diyaliz hem fiziksel hem de psikolojik strese neden olmaktadır. Bazı araştırmalarda diyaliz filtreleri, eritropoietin ve kalsitriol kullanımının bu hücrelerin sayısını etkilediği bildirilmiştir (5,6,7,8).

Bu çalışmamızda cinsiyet, yaş, ağırlık, diyaliz süresi, kreatinin seviyesi, karaciğer fonksiyon testleri, eritropoietin kullanımı, seks steroidleri ve kortizolün bu hücreler üzerine olan etkilerini araştırdık.

MATERYAL VE METOD

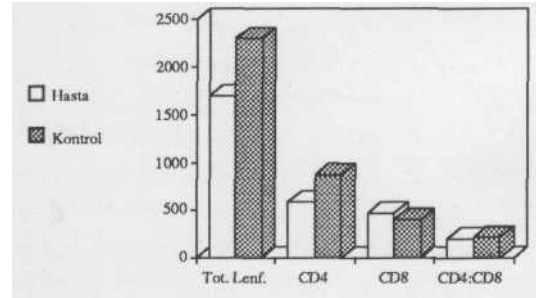
Araştırmaya 10 sağlıklı gönüllü (5 erkek, 5 kadın, yaş ortalaması 32.7 ± 4 yıl) ve 36 hemodiyaliz hastası (22 erkek, yaş ortalaması 35.2 ± 2.5 yıl) dahil edildi. Hastalar düzenli olarak haftada 2 veya 3 kez polisulfon membranlı diyalize giriyorlardı. Hastalar 6-108 ay arasında değişen sürelerden beri diyalize giriyorlardı. Tüm hastalar günde 2 gram kalsiyum, $0.25 \mu\text{g}$ kalsitriol ve diğer rutin kronik böbrek yetmezliği ilaçlarını alıyorlardı. İmmünsüpresif tedavi gören hasta yoktu. Tüm hastalarda HBsAg ve anti-HBs, CMV IgM negatifti. Fakat hastaların 17 tanesinde anti-HCV pozitifliği. Medikal tedaviye dirençli hiperparatiroidisi olan hastalar araştırmaya dahil edilmedi. Hastalara ait özellikler **Tablo I**'de verilmiştir. Kan örnekleri diyaliz öncesi alındı. Total lökosit, total lenfosit sayımları SÜ Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvarı'nda Technicon HI 873 cihazı ile yapıldı. Hbs Ag, anti-HBs, anti-HCV ELISA metodu ile ölçüldü (Wellkozyme anti-HBs, anti-HCV kiti kullanıldı). Serum kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, Technicon RA-XT cihazı ile ölçüldü. Kortizol, total testosteron, serbest testosteron Radioimmunoassay (RIA). CD4, CD8 lenfosit immunofluoresan metodu (İFA) ile sayıldı. Çalışmada SÜ Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Bilim Dalı'na ait Olympus PM 10 AD floresans ve foto ataçmanlı immün-

luoresans mikroskop kullanılarak, monoklonal antikor + floresin işaretli immünohistokimyasal metoduyla boyanan CD4 ve CD8 lenfositlerinin oranları yüzde olarak belirlendi. Dairesel bağlanma gösteren hücreler sayılarak, sitoplazmadan ziyade membran boyanmasına dikkat edildi.

Sonuçlar Apps/Minitap istatistik programı ile bilgisayarda Student t testi ve korelasyon analizleri değerlendirildi.

BULGULAR

Hemodiyaliz hastalarında ortalama total lenfosit sayısı $1692 \pm 392/\text{mm}^3$, CD4 sayısı $582 \pm 95/\text{mm}^3$, CD8 sayısı $470 \pm 44/\text{mm}^3$ ve CD4:CD8 oranı $1.72 \pm 0.09/\text{mm}^3$ idi. Kontrol grubunda total lenfosit sayısı $2304 \pm 206/\text{mm}^3$, CD4 sayısı $873 \pm 273/\text{mm}^3$, CD8 sayısı $470 \pm 44/\text{mm}^3$ ve CD4:CD8 oranı 2.02 ± 0.11 idi. Hemodiyaliz hastalarında total lenfosit, CD4 ve CD8 lenfosit sayısı ve CD4:CD8 oranı kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı derecede düşüktü ($p < 0.001$). Hasta ve kontrol grubunda total lenfosit, CD4, CD8 lenfosit ve CD4:CD8 oranı **Grafik I**'de verilmiştir.

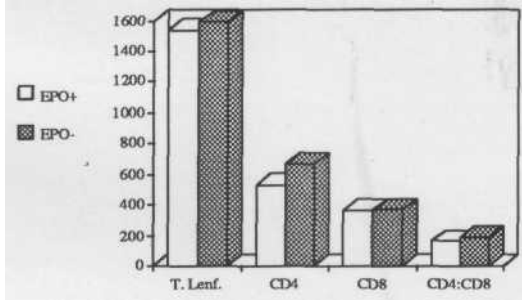


Grafik I. Hasta ve kontrol grubuna ait lenfosit değerleri grafikte verilmiştir. CD4 : CD8 oranı grafikte diğer değerler büyük rakam olduğu için 100 ile çarpılmıştır.

Bizim çalışmamızda kadın hastalarımızda total lenfosit CD4, CD8 lenfosit ve CD4:CD8 oranı sırasıyla şu şekilde idi; $1654 \pm 111/\text{mm}^3$, $636 \pm 28/\text{mm}^3$, $425 \pm 40/\text{mm}^3$ ve 1.69 ± 0.86 . Erkeklerde bu hücreler sırasıyla $1674 \pm 185/\text{mm}^3$, $426 \pm 91/\text{mm}^3$, $345 \pm 41/\text{mm}^3$ ve 1.71 ± 0.91 . Hemodiyaliz hastalarında bu hücreler açısından kadın ve erkekler arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu.

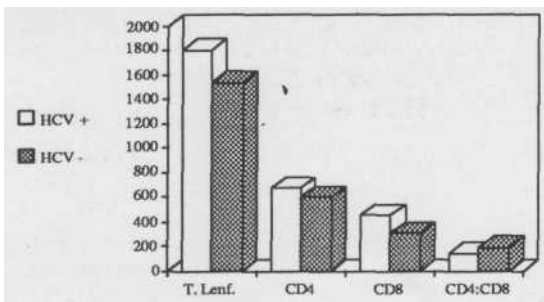
rHu-EPO (eritropoietin) kullanan hastalarda total lenfosit, CD4, CD8 lenfosit değerleri sırasıyla; $1537 \pm 121/\text{mm}^3$, $532 \pm 49/\text{mm}^3$ ve 1.64 ± 0.0 idi. rHu-EPO kullanmayan hastalarda bu hücreler sırasıyla $1591 \pm$

110/mm³, 664 ± 71/mm³, 368 ± 35/mm³ ve 1.89 ± 0.12. rHu-EPO kullanan ve kullanmayan hastalarda bu hücre popülasyonları açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu. **Grafik 2**'de eritropoietin kullanan ve kullanmayan hastalarda total lenfosit, CD4, CD8 lenfosit ve CD4:CD8 oranları verilmiştir.



Grafik 2. Eritropoietin alan ve almayan hastalarda lenfosit değerleri

Anti-HCV pozitif hastalarda total lenfosit, CD4, CD8 lenfosit ve CD4:CD8 oranı sırasıyla 1806 ± 137/mm³, 647 ± 85/mm³, 456 ± 40/mm³, 1.49 ± 0.12 idi. Anti-HCV negatif hastalarda bu hücreler sırasıyla 1539 ± 129/mm³, 600 ± 73/mm³, 311 ± 38/mm³ ve 1.923 ± 0.10 idi. Anti-HCV pozitif hastalarda CD8 sayısı yüksek ve CD4:CD8 ise düşüktü. İki grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı idi (p<0.01). **Grafik 3**'te anti-HCV pozitif ve negatif hastalarda total, CD4, CD8 lenfosit ve CD4:CD8 oranları verilmiştir.



Grafik 3. Anti-HCV pozitif ve negatif hastalarda total, CD4, CD8 lenfosit ve CD4:CD8 oranı

Serum kreatinin seviyesi diyaliz öncesi 7 mg/dl'nin altında olan hastalarda, total lenfosit, CD4, CD8 lenfosit ve CD4:CD8 oranı sırasıyla 1769 ± 126/mm³, 634 ± 58/mm³, 370 ± 39/mm³ ve 1.75 ± 0.11 idi. Kreatinin seviyesi 7 mg/dl'nin üstünde olan hastalarda bu hücreler sırasıyla 429 ± 150/mm³, 485 ± 59/mm³, 359 ± 55/mm³ ve 1.63 ± 0.12 idi. Serum kreatinin seviyesi 7 mg/dl'nin

üstünde olan hastalara göre daha yüksekti. Fakat bu fark istatistiki olarak anlamlı değildi.

Hastalarda serum kortizol seviyesi ortalama 9.90 ± 0.92 mg/dl, total testosteron seviyesi 11.3 ± 1.4 ng/ml, serbest testosteron seviyesi 383 ± 33 ng/ml, DHEA-S 101 ± 26 ng/dl idi. Kortizol, total testosteron, serbest testosteron ve DHEA-S ile bu hücreler arasında istatistiki olarak anlamlı bir korelasyon tesbit edilmedi.

Karaciğer fonksiyon testleri, diyaliz süresi, ağırlık ile lenfosit subtipleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir korelasyon yoktu.

TARTIŞMA

Birçok faktör CD4 ve CD8 sayısını etkilemektedir. Hastalarda ve normal kişilerde bakteriyel, viral, paraziter ve mantar infeksiyonları, analiz yöntemleri ve biyolojik faktörler T-lenfosit subtiplerinin sayısını etkilemektedir. Analiz yöntemlerinden en önemlisi çalışma ortamının ısısı, antikoagülan kullanımı ve kan alındıktan belli bir süre sonra sayımın yapılmasıdır. Analitik yöntemler yanında biyolojik yöntemler de etkili olmaktadır (1). Lenfosit sayıları haftadan haftaya % 13 oranında değişiklik göstermektedir. CD4 ve CD8 sayısı aydan aya değişiklik göstermektedir (2). Fakat bu değişiklikler CD4:CD8 oranını önemli derecede etkilememektedir (2).

Bu hücre tiplerini etkileyen önemli faktörler arasında; yaş, cinsiyet, etnik orjin, sirkadian ritim, fizyolojik ve psikolojik stresler, ilaçlar (zidovidine, sefalosporinler, kanser kemoterapötik ajanlar, nikotin, adrenal ve gonadal steroidler ve diyaliz hastalarında rHu-EPO, kalsitriol kullanımı) antilenfosit otoantikolar ve splenektomi bulunmaktadır (1,2,9,10,11,12).

Hemodiyaliz hastalarında total lenfosit sayısı normal insanlara göre daha düşüktür (3). Bizim çalışmamızda total lenfosit, CD4, CD8 sayısı ve CD4:CD8 oranı kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı derecede düşüktü (p<0.001). Birçok çalışmada bu hücre tipleri ile yaş arasında anlamlı ilişki olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır (9,10,11,12,13). Raska ve ark. son dönem böbrek hastalarında yaş ile orantılı olarak CD4 ve CD8 sayısında azalma olduğunu fakat CD4:CD8 oranında önemli değişiklik olmadığını tesbit etmişlerdir (4). Bizim çalışmamızda yaş ile bu hücreler arasında istatistiki olarak anlamlı bir korelasyon yoktu. Bu da muhtemelen hastalanımızdaki anti-HCV pozitifliğinin çok yüksek oranda olmasından kaynaklanmaktaydı.

Cinsiyetin CD4, CD8 ve CD4:CD8 oranına etki ettiğine dair yayınlar bulunmaktadır. Reichert ve ark. yaptıkları bir çalışmada CD4 ve CD4:CD8 oranını kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bulmuşlardır (13). CD8 sayısının cinsiyetten etkilenmediğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda kadınlarda CD4 sayısı erkeklere göre yüksekti ama bu istatistiki olarak anlamlı değildi. CD8 ve CD4:CD8 oranı açısından anlamlı fark yoktu.

rHu-EPO kullanımının lenfositler üzerine etkilerine ait yayınlar bulunmaktadır. Fernandez ve ark. eritropoietin kullanımının CD4, CD8 sayısında ve CD4:CD8 oranında değişikliğe neden olmadığını bildirmiştir (14). Baldev ve ark. 13 diyaliz hastasında rHu-EPO tedavisi ile lenfosit subtiplerinde önemli değişiklik olmadığını bildirmişlerdir (5). Bizim çalışmamızda da rHu-EPO kullanan ve kullanmayan hastalar arasında total lenfosit, CD4, CD8 ve CD4:CD8 oranında istatistiki olarak önemli bir değişiklik yoktu.

Hemodiyaliz hastaları sürekli olarak kan transfüzyonu yaptırılmaları, intravenöz veya intramusküler enjeksiyon yaptırılmaları ve diyalize girme nedeni ile normal insanlara göre enfeksiyonlarla karşılaşma riskleri daha fazladır. Transfüzyona bağlı viral enfeksiyonlar daha sık olarak görülmektedir. Bunlar arasında HBV, HCV, CMV, EBV, HIV ve diğer bazı hepatitlerin önemli transfüzyon kontaminantlarıdır (1,15). Hepatit C virüsü transfüzyon sonrası hepatitlerin % 90'ını oluşturmaktadır. Serolojik olarak kullanılan anti-HCV testleri popülasyondaki HCV sıklığı hakkında bilgi vermektedir (15,16). Viral enfeksiyonlarda immün sistem çok farklı şekillerde etkilenmektedir. Viral enfeksiyonlarda hem CD4 hem de CD8 rol almaktadır. CD4 B lenfositleri uyararak antikor sentezine neden olurken CD8 hem doğrudan virüse zarar verir, hem de virüs yanında virüsün infekte ettiği hücrelere zarar verirler (17). Viral enfeksiyonlarda enfeksiyon etkenine bağlı olarak CD4 ve CD8 sayısında önemli değişiklikler olduğu bildirilmiştir. Örneğin EBV enfeksiyonlarında CD8 yükselmekte, CMV enfeksiyonlarının akut döneminde ise CD4 sayısı azalmakta, CD8 sayısı artmaktadır. Kronik hepatit B taşıyıcılarında ise CD4 sayısı azalmaktadır (18). Anti-HCV pozitif hemodiyaliz hastalarında lenfositlerle ilgili yapılmış bir çalışmaya literatürde rastlayamadık. Bizim çalışmamızda 36 hastanın 17 tanesinde anti-HCV pozitifliği. Anti-HCV pozitif hastalarda total lenfosit sayısı kabul edilebilir normal sınırlar içinde olmasına rağmen CD8 sayısı yükselmiş ve CD4:CD8 oranı 1.5'in altına inmişti. CD4:

CD8 oranı normalde 2 civarında iken, 1.5'in altına inmesi önemli immün yetmezliğe neden olmakta ve bu hastanın prognozunu olumsuz yönde etkilemektedir.

Hemodiyaliz hastalarında başta kronik üremi, diyalize girme sıklığı, kullanılan membran tipi gibi birçok faktör hücresel ve humoral immün cevabı etkilemektedir (1,3,19,20,21). Biz de kronik üreminin bir göstergesi olan kreatinin yüksekliği ile lenfosit subtipleri arasındaki ilişkiyi inceledik. Kreatinin seviyesi 7 mg/dl'nin altında olanlarda CD4 sayısı daha yüksekti ama bu istatistiki olarak anlamlı değildi.

Hemodiyaliz hastalar için hem fiziksel hem de psikolojik strese neden olmaktadır. Stres ise kortizol seviyelerinin yükselmesine neden olmakta ve lenfosit sayısını da olumsuz yönde etkileyeceği düşünülebilir. Levi ve ark. yaptıkları bir çalışmada sağlıklı insanlarda testosteron ve kortizol ile lenfositlerin sirkadian ritmi ile lenfositlerin sirkadian ritmi arasındaki ilişkiyi incelemişler, ama gösterememişlerdir (11). Bizim çalışmamızda da kortizol ve testosteron seviyesi ile lenfosit subtipleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir korelasyon tesbit edilemedi. Bundan başka hastalarda lenfosit subtipleri ile diyaliz süresi, ağırlık ve karaciğer fonksiyon testleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir korelasyon yoktu.

Diyaliz hastalarında lenfosit subtiplerinin sayısını çok değişik faktörler etkilemektedir. Bazı konularda bizim sonuçlarımızın diğer araştırmacıların sonuçları ile çelişkiye düşmesinde en önemli faktör hastalarımızın büyük çoğunluğunda anti-HCV'nin pozitif olmasıdır. Bu yüzden hemodiyaliz hastalarında daha selektif gruplarda ayrıntılı çalışmaların yapılması gerekli olduğu kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Laurence J. T-Cell subsets in health, infectious disease, and idiopathic CD4 T lymphocytopenia. *Ann Intern Med* 1993;119:55-62.
2. Standland BE, Winkel P. Physiological variability of leukocytes in healthy subjects. In: Koepke JA, ed. *Differential Leucocyte Counting*. Skokie, Illinois: College of American Pathology 1978; 66: 159-162.
3. Ban M. The Kidney. In: *Hemopoietic system*. WB Saunders Company, Philadelphia 1991, pp: 2244-2251.
4. Raska K, Raskova J, Shea SM, Frankel RM. T cell subsets and cellular immunity in end-stage renal disease. *Am J Med* 1983; 75 (5): 734-740.

5. Baldev TL, Vazelou E, Naumova E, Ivanova R. Immunological investigation on hemodialysis patients treated with human erythropoietin. XXVIIth Congress of European Dialysis and Transplant. Association European Renal Association. September 5-8, 1990; Vienna, Austria, 236.
6. Robles NR, Dobiare E, Esparage FS. EPO effects on lymphocytic subpopulations and hemodialysis induced leukopenia. XXVIIth Congress of European Dialysis and Transplant. Association European Renal Association. September 5-8, 1990; Vienna, Austria, 256.
7. Nordio M, Ortoloni C, De Cecco Guarda G. T-lymphocytes behaviour in cuprophane vs. polyacrylonitrile dialysis. XXVIIth Congress of European Dialysis and Transplant. Association European Renal Association. September 5-8, 1990; Vienna, Austria, 154.
8. Angleni D, Carimi A, Guisti R, Mazotta L, Antonelli A. T-cell immunity variations after D3 I.V. in uremic patients secondary hyperparathyroidism. XXVIIth Congress of European Dialysis and Transplant. Association European Renal Association. September 15-18, 1993; Glasgow Scotland, 119.
9. Tollerud DJ, Clark JW, Brown LM, Neuland CY, Trost LK. The influence of age, race and gender peripheral blood mononuclear cell subsets in healthy. *J Clin Immunol* 1989; 9 (3): 214-222.
10. Tollerud DJ, Iltstad ST, Brown LM, Clark JW, Blattner W A. T cell subsets in healthy teenagers: Transition to the adult phenotype. *Clin Immunol Immunopathol* 1990; 56 (1): 88-96.
11. Levi FA, Canon C, Sulon J, Ponsart ED. Circadian rhythms in circulating T lymphocyte subtypes and plasma testosterone, total and free Cortisol in five healthy men. *Clin Exp Immunol* 1988; 71 (2): 329-335.
12. Negel JE, Chrest FJ, Pyle RS, Adler WH. Monoclonal antibody analysis of T lymphocyte subsets in young and aged adults. *Immunol Commun* 1983; 12 (2): 223-237.
13. Reichert T, De Bruyere M, Deneys V, Linden J. Lymphocyte subsets reference ranges in adult Caucasians. *Clin Immunol Immunopathol* 1991; 60 (2): 190-208.
14. Fernandez A, Molero T, Mataix R, Perdomo M, Veqa N. Lymphocyte subsets in bone marrow and blood samples in patients with rHu-EPO. XXVIIth Congress of European Dialysis and Transplant. Association European Renal Association. September 15-18, 1993; Glasgow-Scotland, 244.
15. Mitwalli A, Mohaya SL, Wakeel JE, Rotimi V, Zaben AL. Hepatitis C in chronic renal failure patients. *J Nephrol* 1992; 12: 288-291.
16. Fiunstone SM, Kapikan AZ, Purchel RH. Transfusion associated hepatitis not due to hepatitis A or B. *N Engl J Med* 1975; 292: 767-770.
17. Sprent J, Webb SR. Function and specificity of T cell subsets in the mouse. *Adv Immunol* 1987; 41: 39-133.
18. Thomas HC, Brown D, Routhier G, Kung PC, Sherlock S. Inducer and suppressor T cells in hepatitis B virus induced liver disease. *Hepatology* 1982; 2 (2): 202-204.
19. Urina P, Herbelin A, Zingraf J. Permeability of celulosic and non-celulosic membranes to endotoxin subunits and cytokine production during in vitro hemodialysis. *Nephron Dial Transplant* 1992; 7 (1): 16-28.
20. Tetta C, Fidello T, Licata C. Prediction of TNF-alpha in patients on hemodiafiltration. *Nephron* 1992; 61 (2): 135-138.
21. Ryan J, Beyon H, Rees AJ. Evaluation of in vitro production of TNF by monocytes in hemodialysis patients. *Blood Purif* 1991; 3 (3): 142-147.