

KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLI HASTALARDA DİYALİZ TEDAVİSİ VE REKOMBİNANT HUMAN ERİTROPOİETİNİN LÖKOSİT KEMOTAKSİSİ VE SPONTAN MIGRASYONU ÜZERİNE ETKİSİ

THE EFFECT OF DIALYSIS THERAPY AND RECOMBINANT HUMAN ERYTHROPOIETIN ON LEUKOCYTE CHEMOTAXIS AND SPONTANEOUS MIGRATION IN

PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

Dr. M. Tuğrul Sezer, Dr. Feridun Çiftçi*, Dr. F. Fevzi Ersoy, Dr. Olcay Yeğin**,

Dr. Gültekin Süle\manlar, Dr. Gülsen Yakupoğlu

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim, İç Hastalıkları* Anabilim ve İmmünoloji** Bilim Dalları-ANTALYA

ÖZET

Primer konak savunmasında önemli olan nötrofil kemotaksis ve fagositozunun KBY'de bozulduğu bilinmektedir. Rekombinant insan eritropoietini (rEPO)'nin lökosit fagositozunu düzelttiği daha önce saptanmıştır. Ancak, nötrofillerin kemotaksis ve spontan migrasyonu üzerine rEPO'nun etkisi ile ilgili veriler yetersizdir. Bu nedenle, hem KBY hastalarında diyalizin nötrofil kemotaksisi ve spontan migrasyonu üzerine, hem de rEPO'nun diyaliz hastalarında nötrofil fonksiyonları üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla bu çalışmayı yaptık.

On hemodiyaliz (HD; 1. grup), 12 süreklili ayaktan periton diyalizi (SAPD; 2. grup) hastası ve 7 kişi de konservatif tedavi uygulanan prediyalitik hasta (3. grup) olmak üzere toplam 29 KBY hastası çalışmaya alındı. Ayrıca 10 sağlıklı, gönüllü kişi kontrol grubu (4. grup) olarak alındı. Nötrofil kemotaksisi ve spontan migrasyonu Boyden-chamber yöntemi ile değerlendirildi. Hemoglobini 8.5 g/dl'nin altında olan birinci gruptan altı ve 2. gruptan üç olmak üzere toplam dokuz hastaya (5. grup) rEPO 100ü/kg/haftada 3 gün, sc, 30 gün uygulandı. Beşinci grupta 1., 7. ve 30. günlerde nötrofil kemotaksisi ve spontan migrasyonu tekrar çalışıldı.

Kemotaksis 2. grupta 3. gruba göre ($p=0.03$), 1. ve 2. grupta ise 4. gruba göre anlamlı şekilde ($p=0.0009$, $p=0.0002$) daha düşüktü. Spontan migrasyon 1. ve 2. grupta 4. gruba göre anlamlı olarak ($p=0.04$, $p=0.01$) düşüktü. Beşinci grupta kemotaksis 7.gün l.güne göre ($p=0.01$), 30.gün ise bazal ve l.güne göre anlamlı şekilde ($p=0.02$, $p=0.02$) daha yüksekti.

Bu çalışmanın sonuçları, SAPD hastalarında nötrofil fonksiyonlarının prediyalitik hastalara göre, hem HD hem de SAPD hastalarında ise sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede bozuk olduğunu ve rEPO tedavisi ile bunların kısmen düzeldiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik böbrek yetmezliği, diyaliz, kemotaksis, spontan migrasyon, eritropoietin.

SUMMARY

It is known that neutrophil chemotaxis and phagocytosis which are very important in primary host defense are damaged in chronic renal failure (CRF) patients. It has been shown that recombinant human erythropoietin (rEPO) corrects leukocyte phagocytosis. But, there is not enough data in the literature about the effect of rEPO on neutrophil chemotaxis and spontaneous migration. For the reason, we have designed this study to assess the effect of rEPO on neutrophil functions in dialysis patients.

Ten hemodialysis (HD, group 1), twelve continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD, group 2) and seven predialytic (group 3), totally 29 CRF patients enrolled in this study. In addition, ten healthy volunteers (group 4) were studied as a control group. Boyden-chamber method was used to assess neutrophil chemotaxis and spontaneous migration. Six HD, three CAPD, totally nine patients (group 5) who had hemoglobin < 8.5 g/dl were given rEPO 100 U/kg, three times a week, subcutaneously for 30 days. Neutrophil chemotaxis and spontaneous migration were investigated again on days 1, 7 and 30 in 5th group. Chemotactic activity was lower in group 2 compared to group 3 ($p=0.03$), and was also lower in groups 1 and 2 than in group 4 ($p=0.0009$, $p=0.0002$). Spontaneous migration was found lower in groups 1 and 2 than in group 4 ($p=0.04$, $p=0.01$). Chemotactic capacity was increased significantly on day 7 according to day 1 ($p=0.01$) and also day 30 compared to days 0 and 1 in group 5 ($p=0.02$, $p=0.03$). Spontaneous migration was higher on day 30 than days 0 and 1 in the last group ($p=0.02$, $p=0.02$)

In conclusion, these findings suggested that neutrophil functions are more destroyed in CAPD patients than in predialytic patients, and in HD and CAPD patients than in healthy individuals, and this defect was partially improved by rEPO use.

Key words: Chronic renal failure, dialysis, chemotaxis, spontaneous migration, erythropoietin.

Kronik böbrek yetmezlikli hastaların takibinde tekrarlayan infeksiyonlar major problemlerin başında gelir (1-6). Hemodiyaliz ya da SAPD uygulanan son evre KBY hastalarında da bakteriyel infeksiyon riski artmıştır (2, 4, 7). Konak savunmasında çok önemli olan nötrofillerin, kemotaksis ve fagositoz fonksiyonlarındaki bozukluklar, infeksiyonlara yatkınlığın önemli nedenlerindedir (8, 9). Yapılan çalışmalarda, HD ve SAPD tedavisi uygulanan son dönem KBY'li hastalarda nötrofillerin kemotaksis ve fagositoz fonksiyonlarının, konservatif (nondiyalitik) tedavi uygulananlara göre **da-ha** bozuk olduğu görülmüştür (2, 10, 11). Öte yandan, KBY hastalarında, üremik ortamdaki nötrofillerin kemotaksis ve fagositoz fonksiyonlarının azalmasından sorumlu olan ve HD tedavisi ile düzelen serum faktörlerinden bahsedilmektedir (12). Yapılan bir çalışmada, nötrofillerin sellüloz filtrelerden geçtikten sonra, **spontan** migrasyonunun deprese olduğu öne sürülmüştür (4). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, rEPO'nun renal anemiyi düzeltici etkisi yanında, immünregülatör etkisinin de olduğu, gösterilmiştir (13-17). Literatürde rEPO'in lökosit fagositoz, kemotaksis ve glikolitik fonksiyonlarına etkisi ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu nedenle, çalışmamızın amacı, KBY'li hastalarda diyaliz ve rEPO tedavisinin nötrofil kemotaksis ve spontan migrasyonu üzerine etkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya alınan 29 KBY'li hastanın 10 tanesi HD, 12 tanesi SAPD ve 7 tanesi konservatif tedavi altında idi. Hastaların 6'sı kadın, 23'ü erkekti ve yaşları **17-76** arasında değişiyordu (**Tablo 1**). Yaşları 25-55 arasında değişen 5'i kadın, 5'i erkek toplam 10 sağlıklı birey kontrol grubu olarak alındı. Lökosit fonksiyonlarını etkileyen ilaç ve alkol kullananlar ile aktif infeksiyonu olanlar çalışmaya alınmadı. Tüm hasta ve kontrol **grubunda**, bazal nötrofil kemotaksis ve spontan migrasyonu ölçümleri yapıldı. Hb düzeyi 8.5 g/dl'nin altında olan HD grubundan altı, SAPD grubundan üç toplam **dokuz** hastaya rEPO 100 ü/kg'dan haftada üç gün, 30 gün süre ile verildi.

rEPO tedavisi uyguladığımız hastalarda, tedavinin 1. 7. ve 30. günleri nötrofil kemotaksisi ve spontan migrasyonu diyalizden hemen önce kan alınarak çalışıldı. Nötrofil kemotaksis ölçümü Boyden-chamber metodu ile yapıldı. Kemoatraktan olarak ZAS (Zimozan Activated Serum) ve spontan migrasyon ölçümü için Medium 199 10X kullanıldı.

Tablo 1. Hastaların demografik verileri

	HD	SAPD	Prediyalitik
Olgu sayısı	10	12	7
Yaş	31.22±4.1	43.5±2.8	50.2±3.7
Cinsiyet (E/K)	9/1	8/4	6/1
Etiyoloji			
KGN	5	7	2
KPN	3	2	2
DM	-	2	1
HT	2	.	2
PBH	-	1	

KGN: Kronik glomerülonefrit, KPN: Kronik pyelonefrit, DM: Diabetik nefropati, HT: Hipertansif refrozkleroz, PBH: Polikistik böbrek hastalığı

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun her birinden heparinden geçirilmiş enjektöre 3 ml venöz kan alındı. İki ml NIM (Neutrophil Isolation Medium) solüsyonu koyduğumuz plastik tüpe, heparinli kanı yavaş yavaş ilave ettikten sonra 20 dakika santrifüj edildi. Santrifüjden sonra tüpün orta kısmında toplanan nötrofilden zengin tabaka ince, hassas pipetlerle alınarak başka bir tüpe aktarıldı. Bu hücreleri iki kez PBS (Phosphate Buffered Saline) ile yıkadıktan sonra birey ml medium 199 10X+9 ml su karışımından hücrenin üzerine birer ml eklendi.

Sonra her bir kişi için iki adet Boyden-chamber hazırlayıp, birinci Boyden-chamber'in altına 0.6 ml ZAS + Medium 199, ikinci Boyden-chamber'in altına sadece 0.6 ml medium 199 konuldu. Sonra her iki chamber'in üzerine hazırladığımız hücre solüsyonundan 0.5 ml ilave edildi. 37 C'de 45 dakika etüvde beklettikten sonra hematoksilen ile boyama işlemi yapıldı. Boyama yöntemimiz şu şekilde idi:

1. Mutlak alkol %99 5dk
2. Distile su 2dk
3. Hemotoksilen 1dk
4. Distile su 2dk
5. Çeşme suyu 10 dk
6. Alkol %70 2dk
7. Alkol %95 3dk
8. %20 Butanol
- %80 Etanol 5dk
9. Xylol 10 dk

Boyden-chamber'da kullandığımız filtre, nötro-

fillere geçirgen Sü!!! porlu sellüloz nitrat filtreydi. Boyama işlemi tamamlandıktan sonra, boyanmış filtreler lam üzerine konularak, üzerine immersion yağı ilave edildi ve mikroskopta 40X'lık okülerle nötrofillerin filtresinin üst kısmından alt kısmına yapmış olduğu hareketin yönü ölçüldü. Bu ölçüm ile, hem ZAS ile oluşturulan nötrofil kemotaksisi, hem de Medium ile yapılan spontan migrasyon hesaplandı.

Tablo 2. Tüm gruplardaki nötrofil kemotaksis ve spontan migrasyon değerleri

	HD	SAPD	Prediyalitik	Kontrol	rEPO			
					O.gün	1.gün	7.gün	30.gün
Kemotaksis	37±7.4	34.3±4.3	59.1±4.7	77.9±2.5	32.3±229	229.5+13	50+12	54.5±14
S. migrasyon	26.5+5.5	24.3±4.1	229.4+3.8	52.2±6	24.6±23	24.1+11	34.3±8	422.5+12

Bu ölçümler, ilk dört grupta bazal değerler olarak birer kez, 5. grupta ise rEPO tedavisinin uygulandığı 30 günlük sürede 0. 1.7. ve 30. günler olmak üzere dört kez yapıldı.

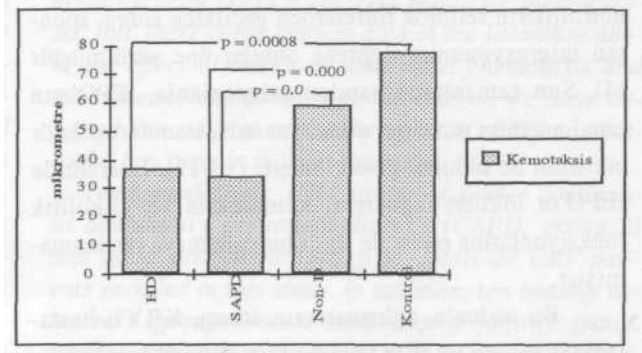
Kemoatraktan olarak kullandığımız ZAS şu şekilde hazırlandı. Sağlıklı AB Rh (+) üç kişiden kan alınıp, oda ısısında 20 dakika bekletilerek pıhtılaşması sağlandı. Sonra 1400 devirde 15 dk. santrifüj edilip, serumlar ayrılıp karıştırıldı. Birey mi serumu 5 mg zimozan A ilave edilip karıştırıldıktan sonra 37 C'da bir saat bekletildi. Sonra 2000 devirde 20 dk. santrifüj edildi. Zimozan çöktürüldükten sonra üst kısımdaki aktive serum 0.5ml'lik tüplere konularak -20 C'da bekletildi.

Bu çalışmadaki tanımlayıcı ve çözümleyici istatistikler, CRUNCH version 4 istatistik paket programı (Crunch Software Corporation, Ca ABD) ile yapıldı. Nümerik değerler aritmetik ortalama ± standart hata olarak ifade edildi. Alfa yanılığı düzeyi = 0.05 olarak kabul edildi. Parametrik test kullanım koşullarının sağlandığı durumlarda Student t testi ve varyans analizi kullanıldı. Sağlanmadığı durumlarda non-parametrik testlere (Mann-Whitney-U test, Chi-kare testi) başvuruldu. Nümerik değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson, kategorisel değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyonu ile analiz edildi.

BULGULAR

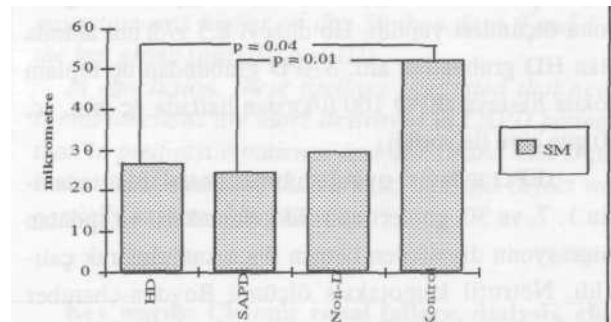
HD ve SAPD grubunun bazal kemotaksis değerleri (sırası ile 37+7.4, 34.3+4.3 **µm**) ile, prediyalitik grubun bazal kemotaksis değerleri (59.1+4.7 **µm**) karşılaştırıldığında sadece SAPD ve prediyalitik gruplar arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.03).

İlk üç grup kemotaksis değerleri, kontrol grubunun kemotaksis değerleri (77.9+2.5 **µm**) ile karşılaştırıldığında hem HD grubu, hem de SAPD grubunun kemotaksis değerleri ile, kontrol grubunun kemotaksis değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.0009, p=0.0002). Prediyalitik grup ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı. (Tablo 2, Şekil 1).



Şekil 1: Bazal kemotaksis değerleri

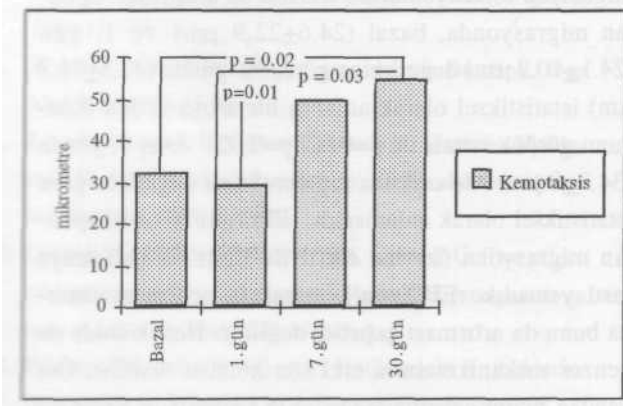
Nötrofil spontan migrasyon değerleri açısından ilk üç grup karşılaştırıldığında, 1. grup (26.5 + 5.5 **µm**) ve 2. grup (24.3+4.1 **µm**) ile, 3. grup (29.4+3.8 **µm**) arasındaki farklar, istatistiksel olarak anlamsız, kontrol grubu (52.2+6 **µm**) ile karşılaştırıldığında ise, 1. ve 2. grup ile kontrol grubu arasındaki farklar, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.04, p=0.01). Üçüncü grup ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (Şekil 2).



Şekil 2: Bazal spontan migrasyon değerleri

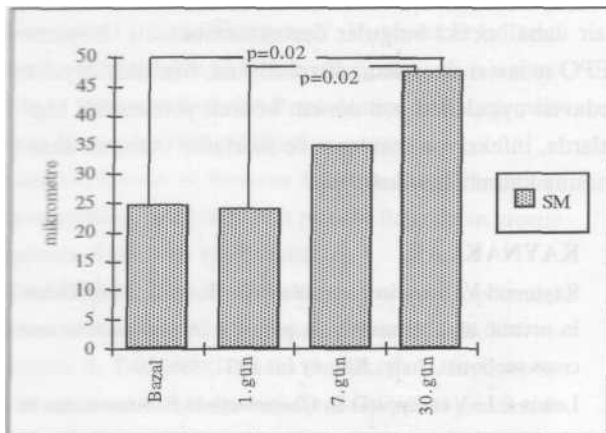
Bu veriler yalnızca SAPD uygulanan hastalarda, nötrofil kemotaksisinin prediyalitik hastalara göre daha fazla bozulduğunu göstermektedir. Ayrıca, HD ve SAPD gruplarında, hem nötrofil kemotaksisi hem de nötrofil spontan migrasyonunun sağlıklı kontrollardan daha düşük olduğu saptanmıştır.

rEPO tedavi grubu, nötrofil kemotaksisi açısından incelendiğinde, 30.gün değeri (54.5±13.6) ve 7. gün değeri (50±12) ile 1. gün değeri (29.5±12.9) arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu (p=0.03, p=0.01). Otuzuncu gün değeri ile, bazal kemotaksis değeri (32.3±29.8) arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p=0.02) (Şekil 3).



Şekil 3: rEPO tedavisinin nötrofil kemotaksisine etkisi

Beşinci grup, nötrofil spontan migrasyonu yönünden değerlendirildiğinde 30. gün (42.5±11.8) ile bazal (24.6±22.9), hem de 1. gün (24.1±10.9) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (p=0.02, p=0.02). Yedinci gün (34.3±8) ile bazal ve 1. gün değerleri arasında ise, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Şekil 4).



Şekil 4: rEPO'nun nötrofil spontan migrasyonuna etkisi

TARTIŞMA

KBY olan hastalarda inflamatuvar yanıtın azaldığı, nötrofillerin kemotaksis ve fagositoz fonksiyonlarında bozulmalar olduğu iyi bilinen özelliklerdir (2, 4, 5,18-22). Çalışmamızda, HD ve SAPD hastalarında bulunan nötrofil kemotaksis değerleri sağlıklı kontrol grubunda elde edilen değerlerden daha düşüktü (p=0.0009, p=0.0002). Bu sonuç şaşırtıcı değildir. Ayrıca SAPD grubundaki hastalarda elde edilen nötrofil kemotaksis değerleri, non-diyalitik gruptaki hastaların nötrofil kemotaksislerinden daha düşüktü (p=0.03). Daha önce yapılan çalışmalarda, HD ve SAPD tedavisi uygulanan son dönem KBY'li hastalarda nötrofillerin kemotaksis ve fagositoz fonksiyonlarının, pre-diyalitik dönemde olan hastalardakine göre daha bozuk olduğu görülmüştür (2, 10, 112). Bizim çalışmamızda ise, yalnızca SAPD tedavisindeki hastalarda nötrofil kemotaksisinin, konservatif tedavide olanlara göre daha fazla bozulduğu görüldü. Bu durum, HD hasta grubu açısından daha öncesi çalışmalarla çelişmektedir. Çalışmamızda HD ve non-diyalitik gruptaki nötrofil kemotaksileri arasında fark olmaması, belki de, son zamanlarda HD grubunda, daha biyoyumlu olan membranların kullanımı ile ilgili olabilir.

Araştırdığımız HD ve SAPD gruplarındaki nötrofil kemotaksileri arasında anlamlı fark olmamasına karşın, Huttunen ve ark.nın yaptığı çalışmada ise, SAPD hastalarında nötrofil kemotaksisi HD hastalarındakinden daha iyi bulunmuştur (7).

Öte yandan bir diğer çalışmada, KBY hastalarında, üremik ortamdaki nötrofillerin kemotaksis ve fagositoz fonksiyonlarının azalmasından sorumlu olan ve HD tedavisi ile düzelen serum faktörlerinden bahsedilmektedir (12).

Lökosit fonksiyonlarındaki azalmanın nedeni olarak, HD sırasında, diyaliz membranı ile plazmanın etkileşimi sonucu komplemanın aktive olmasına bağlı olarak C5a yapımının artması ve sonuçta lökosit C5a reseptör sayısının azalması, SAPD hastalarında ise peritoneal yoldan lökosit C5a reseptör kaybı öne sürülmektedir (2, 5, 22-24). Ayrıca, HD sırasında granülosit elastaz seviyesinde yükselme olduğu, bunun da nötrofil kemotaksisindeki azalmaya katkısının olduğu rapor edilmiştir (4). Çalışmamızda, kompleman yönünden değerlendirme yapılmamıştır.

Kronik HD tedavisinin serum cAMP ve cGMP düzeylerini yükselterek, orta çaplı moleküllerin heksoz monofosfat aktivitesini azalttığı (7, 24) ve HD tedavisinin serum folat, askorbat, çinko ve nikotinat düzeylerini

düşürerek (24, 25) nötrofil fonksiyonlarını bozduğu düşünülmektedir.

Son zamanlarda, HD sırasında, granülosit adezyon moleküllerinden MAC-1 (CD11b-CD18) reseptör artışı ve, LAM-1 reseptör azalışının, nötrofil adersansını bozduğu gösterilmiştir (26, 27). Bu moleküllerin gösterilmesi HD tedavisi ile, nötrofil adersansının bozulduğunu ileri süren çalışmaları (1,9) aydınlatmıştır. Bilindiği gibi nötrofil adersansı, kemotaksis fonksiyonunun ilk basamaklarındandır.

Bizim çalışmamızda, konservatif tedavi grubunda bulunan nötrofil kemotaksis ve spontan migrasyonu değerleri ile sağlıklı kontrol grubundaki bireylerde elde edilen sonuçlar arasında anlamlı bir fark yoktur. Bu bulgu, daha önce yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlarla çelişmektedir (4, 5, 7, 18-21). Fark olmamasının nedeni çalışılan hasta sayısı ile ilgili olabilir.

Yapılan çalışmalarda, KBY'nde lökosit fonksiyonlarındaki bozulmanın, orta moleküller olarak adlandırılan, orta büyüklükteki moleküllerin ve guanidin, putrescin, phenol, indol gibi üremik retansiyon ürünlerinin, lenfositlerin blastik dönüşümlerini süprese etme özelliklerine bağlı olduğu görülmüştür (5, 2*7). Ayrıca bu üremik toksinlerin nötrofil glikolizisini süprese ederek, fagositoz yeteneğini bozduğu düşünülmektedir (5, 7, 25, 27). Serum çinko düzeyindeki azalmanın da nötrofil fonksiyonlarını bozabileceği ileri sürülmüştür (28).

Çalışmamızda, HD ve SAPD grubunda bulunan nötrofil spontan migrasyonu değerleri kontrol grubundakinden daha düşüktü, ($p=0.04$, $p=0.01$). Daha önce yapılan bir çalışmada, sellüloz filtrelerin kullanıldığı HD esnasında, granülositlerin spontan migrasyonunun bozulduğu bildirilmiştir (4). Literatürde SAPD grubunda yapılmış nötrofil spontan migrasyonu ile ilgili çalışmaya rastlamadık.

Çalışmamızda, rEPO tedavisi uyguladığımız diyaliz hastalarının, nötrofil kemotaksislerindeki değişiklikler de araştırıldı. Tedavinin 30. gününde nötrofil kemotaksisinde (54.5 ± 13.6) tedavi öncesi (32.3 ± 29.8) ve 1. güne (29.5 ± 12.9) göre, istatistiksel açıdan oldukça anlamlı artış olduğunu gördük (p değerleri sırası ile, $p=0.02$, $p=0.02$). Bu artış 8. günden itibaren başladı ve 7. günde nötrofil kemotaksisinde (50 ± 12), 1. güne göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu görüldü. Daha önce rEPO'nun nötrofillerinin kemotaksisi üzerine etkisi ile ilgili yapılan bazı çalışmaların sonuçları bu bulgularla uyumludur (13, 14, 29). Öte yandan, rEPO tedavisi ile nötrofillerin fagositik aktivitesinin arttı-

ğını, buna karşın azalmış kemotaktik aktivitenin değişmediğini bildiren otörler de vardır (30).

rEPO'nun süpressör T hücre subpopulasyonunu azalttığı (14, 29), IL2 ve immunoglobulin yapımını artırdığı (13, 14) hepatit B aşısına antikor cevabını artırdığını gösteren çalışmalar (14), nötrofil kemotaksisini artırıcı etkinin mekanizmasını açıklamada yardımcı olabilir. rEPO uygulanan renal transplant hastalarında ilk üç haftada graft fonksiyonunun daha kötü gittiğine dair gözlem (31) de bu bulgunun klinik yansıması şeklinde yorumlanabilir.

Ayrıca, rEPO tedavisinin nötrofillerin spontan migrasyon fonksiyonlarına etkisini de araştırdık. Spontan migrasyonda, bazal (24.6 ± 22.9 um) ve 1. gün ($24.1 \pm 10.9 \mu^i$) değerlerine göre, 30. günde ($42.5 \pm 11.8 \mu m$) istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olduğunu gördük (sırası ile $p=0.02$, $p=0.02$). Artış 7. günde (34.3 ± 8 pan) başlamasına rağmen bazal değerlere göre istatistiksel olarak anlamsızdı. rEPO'nun nötrofil spontan migrasyonu üzerine etkisi ile ilgili bir çalışmaya rastlayamadık. rEPO'nun kemotaksisi artırması yanında bunu da artırması şaşırtıcı değildir. Her ikisinde de benzer mekanizmalarla etki söz konusu olabilir. Öte yandan bizim çalışmamızda, rEPO grubunun homojen olmaması, bu grupta yapılan değerlendirmelerden elde edilen sonuçları tartışmalı kılmaktadır.

Sonuç olarak, son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda, özellikle SAPD tedavisi uygulananlarda, nötrofil fonksiyonlarının prediyalitik hastalardakine göre daha bozuk olduğu, rEPO tedavisi ile aneminin düzelmesi yanında, nötrofillerin kemotaksis ve spontan migrasyon fonksiyonlarındaki bozuklukların da düzeldiği görülmektedir. Bu verilerle, rEPO'ün KBY'li hastalarda, immün sistem fonksiyonlarını düzenleyici etkisi olduğuna dair daha önceki bulgular desteklenmektedir. Böylece rEPO tedavisi ile, anemi düzeltilirken, özellikle diyaliz tedavisi uygulanan son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda, infeksiyon insidansı ve mortalite oranının azalmasına katkıda bulunabilir.

KAYNAKLAR

1. Raymond V, Severin R, Annemieke D, et al. Phagocytosis in uremic and hemodialysis patients. A prospective and cross sectional study. *Kidney Int* 1991; 39:320-7.
2. Lewis S L, Van Epps D E, Chenoweth D E. Alterations in chemotactic factor induced responses of neutrophils and monocytes from chronic dialysis patients. *Clin Nephrology* 1988;30:63-72.
3. Lewis S L, Van Epps D E. Neutrophil and monocyte alte-

- rations in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1987;9:331-95.
4. Pederson J O, Knudsen P, Jersild C. Acute effect of hemodialysis on neutrophil migration: Impact on humoral and cellular function. *Kidney Int* 1988;63 (suppl 2):S86-9.
 5. Van Holder R, Ringoir S. Polymorphonuclear cell function and infection in dialysis. *Kidney Int* 1992; 42 (suppl 3): 531-5.
 6. Tolkoff-Rubin N E, Rubin R H. Uremia and host defenses. *N Engl J Med* 1990: 322: 770-2.
 7. Huttenen K, Lampainen E, Silvennoinen-Kassinen S et al. The neutrophil function of uremic patients treated by hemodialysis or CAPD. *Scand J Urol Nephrol* 1984;18:167-72.
 - j Wandall J M. Neutrophilic granulocyte function. *Dan Med Bull* 1988;35:237-52.
 9. Lespier Dexter L E, Guerra C, Ojeda V, Martnez-Maldonado M. Granulocyte adherence in uremia and hemodialysis. *Nephron* 1979;24:64-8.
 10. Greene W H, Ray C, Mauen S M, Quire P G: The effect of hemodialysis on neutrophil chemotactic responsiveness. *J Lab Clin Med* 1976;88:971-4.
 11. Wierusz-Wysocka B, Wysocki H, Czanecki R, Siekierka H, Baczyk K, Wysocki K. Influence of hemodialysis on plasma chemotactic activity and the chemotactic responsiveness of polymorphonuclear neutrophils. *Artif Organs* 1983; 7:159-62.
 12. Pederson J O, Knudsen F, Nielsen A H, Grunnet N. The ability of uremic serum to induce neutrophil chemotaxis in relation to hemodialysis. *Blood Purif* 1987;5:24-8.
 13. Paczek L, Schaefer R M, Heidtand A. Improved function of B lymphocytes in dialysis patients treated by recombinant human erythropoietin. *Contrib Nephrol* 1990;87:38-41.
 14. Sennesaet J J, Van Der Niepen P, Verbeelen D L. Treatment with recombinant human erythropoietin increases antibody titers after hepatitis B vaccination in dialysis patients. *Kidney Int* 1991;40:121-8.
 15. Cases A, Escolar G, Reverter J C et al. Recombinant human erythropoietin improves platelet function in uremic patients. *Kidney Int* 1992;42:668-72.
 16. Kimball P M, Kerman R H. Erythropoietin: A potential immunomodulator? *Transplantation Proc* 1991;23:336.
 17. Kimata H, Yoshida A, Ishioka G, Mikawa H. Erythropoietin enhances immunoglobulin production and proliferation by human plasma cells in a serum-free medium. *Clin Immunol Immunopathol* 1991: 59: 495-501.
 18. Raska K, Raskova J, Shea S et al. T cell subsets and cellular immunity in end-stage renal disease. *Am J Med* 1988;75:734-40.
 19. Weissgarten J, Modai D, Cohen N et al. Induction of suppressor cells in normal lymphocytes by uremic serum. *Int Archs Allergy Immunol* 1986;81 :188-3.
 20. Ruiz P, Gomez F, Schreiber A D. Impaired function of macrophage Fc receptors in end-stage renal disease. *N Engl. J Med* 1990;322:717-22.
 21. Hoy W E, Cestero R V M, Freeman R B. Deficiency of T and B lymphocytes in uremic subjects and partial improvement with maintenance hemodialysis. *Nephron* 1978; 20:182-8.
 22. Jacobs A A , Ward R A, Wellhausen S R, Leish K R. Polymorphonuclear leukocyte function during hemodialysis: Relationship to complement activation. *Nephron* 1989; 52:119-24.
 23. Hakim R M. Clinical sequelae of complement activation in hemodialysis. *Clin Nephrology* 1986;26:9-12.
 24. Schauer S, Stein G, Suss J, Falkenhagen D, Linb W. Phagocytosis activity of polymorphonuclear cells of normal persons and dialysis patients is influenced by different dialysis membranes. *Nephrol Dial Transplant* 1991;3:35-40.
 25. Briggs W A, Pedersen M M, Mahajan S K et al. Lymphocyte and granulocyte function in zinc-treated and zinc-deficient hemodialysis patients. *Kidney Int* 1982;21:827-32.
 26. Spertini O, Luscinskas F W, Kansas G S et al. Leukocyte adhesion molecule-1 (LAM-1, L-selectin) interacts with an inducible endothelial cell ligand to support leukocyte adhesion. *J Immunol* 1991: 147:2565-73.
 27. Himmelfarb J, Zaoui P, Hakim R et al. Modulation of granulocyte LAM-1 and MAC-1 during dialysis-A prospective, randomized controlled trial. *Kidney Int* 1992;41:388-95.
 28. Snyderman R, Goetzl E J. Molecular and cellular mechanism of leukocyte chemotaxis. *Science* 1981;213:830-6.
 29. Pfaffl W, Gross H J, Neumeier D, Nattermann U, Samtleben W, Gurland H J. Lymphocyte subsets and delayed cutaneous hypersensitivity in hemodialysis patients receiving recombinant human erythropoietin. *Contrib Nephrol* 1988; 66:195;204.
 30. Sperschneider H, Neumann K, Ruffert K, Stein G. Influence of recombinant human erythropoietin therapy on in vivo chemotaxis and in vitro phagocytosis of polymorphonuclear cells of hemodialysis patients. *Blood Purif* 1996;14:157-64.
 31. Wahlberg J, Jacobson J, Odling B, Tufveson G, Wikstorm B. Haemodilution in renal transplantation in patients on erythropoietin. *Lancet* 1988;11:1418.