

ESANSİYEL AMİNOASİT UYGULAMASININ KRONİK HEMODİYALİZ HASTALARININ HÜCRESEL VE HUMORAL BAĞIŞIKLIĞI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

THE EFFECTS OF INTRAVENOUS ESSENTIAL AMINOACID ADMINISTRATION ON CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITIES OF CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS

T.Rıfka Evrenkaya, E.Murat Atasoyu, E.Gökhan Kandemir*, M. Yaşar Tülbek

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Nefroloji Kliniği

* Onkoloji Kliniği, ANKARA

ÖZET

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastaların hücresel ve humoral bağışıklık sistemlerinin baskılanmasından sorumlu tutulan faktörlerden birisi de esansiyel aminoasit (EAA) eksikliğidir. Bu hastalara her diyaliz seansında EAA solüsyonlarının intravenöz uygulanması ile bağışıklık sistemi işlevlerinde düzeltilmeler olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada yaşları 19-49 arasında (ort.yaş: 32 ± 8) olan 15 sağlıklı kişi (8E, 7K) ile yaşları 21-82 arasında (ort.yaş: 56 ± 13) olan 28 kronik hemodiyaliz hastasının (18E, 10K) bağışıklık sistemleri ve hastaların EAA replasman tedavisi sonrasında bağışık yanıtlarında ortaya çıkan değişiklikler serum total protein, albumin, total lökosit, granülosit, lenfosit, monosit sayıları ile periferik kan mononükleer hücre alt gruplarının sayılarının belirlenmesi (CD3, CD4, CD8, CD14, CD16/CD56, CD 19, CD25, CD38, CD45) ve CD4/ CD8 oranının saptanmasıyla araştırılmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, kronik hemodiyaliz hastalarının total protein ve albumin düzeylerinin azaldığı, hücresel ve humoral bağışık yanıtının baskı/andığı belirlenmiştir. Kronik hemodiyaliz hastalarına bir ay süreyle uygulanan EAA solüsyonlarının total protein düzeylerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı, albumin düzeylerini arttırdığı ve önceden baskılanmış olduğu belirlenen hücresel bağışıklık yanıtını düzeltirken, humoral bağışıklık yanıtı üzerine olumlu bir etki oluşturmadığı gözlenmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, parenteral olarak EAA uygulanmış olan kronik hemodiyaliz hastalarının total protein ve albumin düzeylerinin düşük kalmaya devam ettiği, total T lenfosit ve T-helper inducer hücre sayılarının fizyolojik sınırlara geldiği, diğer parametrelerin subnormal değerlerde kaldığı saptanmıştır. Araştırmamız EAA uygulamasının kronik hemodiyaliz hastalarında bağışıklık sistemini göreceli olarak düzelttiğimizi ortaya koymuştur.

SUMMARY

One of the factors responsible for suppression of cellular and humoral immune system is essential aminoacid (EAA) deficiency in the patients with end-stage renal disease (ESRD). It has been reported that the functions of the immune system are improved by administering EAA solutions intravenously to the patients in each dialysis session. The immune system of 15 healthy persons (8M, 7F) whose ages between 19-49 (mean age: 32 ± 8), 28 chronic hemodialysis patients (18M, 10F) whose ages between 21-82 (mean age: 56 ± 13) and the alterations occurred in the immune responses of the patients after EAA replacement were investigated by determining the levels of serum total protein and albumin, the counts of serum total leukocytes, granulocytes, lymphocytes, monocytes and peripheral blood mononuclear cell subpopulations (CD3, CD4, CD8, CD 14, CD16/CD56, CD19, CD25, CD38, CD45) and CD4/CD8 ratio. When compared to healthy control group, the levels of serum total protein and albumin decreased, cellular and humoral immune responses were suppressed in chronic hemodialysis patients. The solutions of EAA, administered to chronic hemodialysis patients in a month, did not cause significant alterations on serum total protein levels, increased serum albumin levels, improved the cellular immune response suppressed previously and did not cause any positive effect upon humoral immune response. When compared to control group, in chronic hemodialysis patients to whom administered parenteral EAA, total protein and albumin levels continued to be low, the counts of total T lymphocytes and T-helper inducer cells attained to the physiological limits and the other parameters remained subnormal. Our study demonstrated that EAA administration improved immune system relatively in chronic hemodialysis patients.

Anahtar Kelimeler : Hemodiyaliz, esansiyel aminoasit, hücresel bağışıklık, humoral bağışıklık

Key Words : Hemodialysis, essential aminoacids, cellular immunity, humoral immunity

GİRİŞ

Bağışıklık yanıtı hücrel ve humoral olmak üzere iki ayrı işlevsel olayın bir arada uyum içinde çalışması ile oluşur. Bağışıklık yanıtında rol oynayan hücrelerin üzerlerinde bulunan moleküler yapıdaki antijenler "clusters of differentiation" (CD) olarak adlandırılır ve hücrelerin tanınmalarında birer belirteç görevini üstlenirler (1) (Tablo-1).

Tablo 1: Bağışıklık hücrelerinin yüzeylerinde bulunan belirteçler

| BELİRTEÇ | BELİRTECİN ÖZELLİĞİ |
|-------------|--|
| CD3 | Tüm matür T hücrelerinde bulunur |
| CD4 | T-helper inducer hücrelerinde bulunur |
| CD8 | T-sitotoksik supresör hücrelerinde bulunur |
| CD14 | Granülosit, monosit ve makrofajlarda bulunur |
| CD 16- CD56 | Natural Killer (NK) hücrelerinde bulunur |
| CD19 | B hücrelerinde bulunur |
| CD25 | Aktive T ve B hücreleri ile makrofajlarda bulunur |
| CD38 | Aktive T hücreleri ile plazma hücrelerinde bulunur |
| CD45 | Tüm lökositlerde bulunur |

Bağışıklık yanıtında rol oynayan hücreler lenfositler, monosit/makrofajlar ve nötrofiller olmak üzere üç gruba ayrılırlar. Lenfositler B lenfositler, T lenfositler ve NK hücreler olmak üzere üç grupta incelenirler. B lenfositler humoral bağışık yanıtta rol oynayan, tüm lenfositlerin % 5-15'ini oluşturan, kemik iliğinde üretilen; antijenle karşılaştığında bir bölümü plazma hücrelerine ve bir bölümü de bellek hücrelerine dönüşen hücrelerdir. T lenfositler hücrel bağışıklık hücreleri olup ; tüm lenfositlerin %55-75'ini oluşturur ve T-helper inducer (CD4+) (% 55), T-sitotoksik supresör (CD8+)(% 40), bellek T hücrelerinden (% 5) meydana gelir. Antijen sunan hücrelerin sunduğu antijen ve salgıladığı IL-1 ile uyarılan CD4+ hücreler IL-2 salgılar ve CD4+ hücrelerin proliferasyonunu , bu hücrelerden salgılanan IL-2 ile B hücrelerinin olgunlaşmasını ve CD8+ hücrelerin sitokin salgılamalarını uyarırlar. Sitokinler antijenlere karşı organizmanın tepkilerini kontrol ve modüle ederler. Monositler kemik iliğinde üretilen, hücrel bağışık yanıtta rol alan, dokulara geçtiklerinde makrofaj adını alan hücrelerdir . Nötrofiller fagosite ettikleri antijenleri salgıladıkları lizozomal proteolitik enzimler ile denature

eden hücrelerdir (2,3). SDBY'de total lenfosit, B ve T lenfositlerin sayısı ve işlevlerinde, CD4+/CD8+ oranında azalma ile nötrofil ve makrofaj işlevlerinde bozukluk olduğu bildirilmiştir (4,5,6,7,8,9,10). SDBY'de bağışık yanıtın bozuk olmasından hipoproteinemi, EAA düzeyindeki düşüklük, eser elementler ile demir ve folat düzeyindeki düşüklük, L-karnitin eksikliği, sekonder hiperparatiroidizm, A vitamini eksikliği, esansiyel yağ asitlerindeki eksiklik, üremik toksinler suçlanmaktadır (9,11,12,13,14,15,16,17). Bu çalışmada 15 sağlıklı kişi ile 28 kronik böbrek yetmezlikli hastanın bağışıklık sistemi ve hastaların EAA replasman tedavisi sonrasında bağışık yanıtlarında ortaya çıkan değişikliklerin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma kronik hemodiyaliz tedavisi görmekte ve yaşları 21-82 arasında (ort.yaş: 56 ± 13) olan 28 kronik hemodiyaliz hastası (18E,10K) üzerinde gerçekleştirilmiştir. Hastaların hemodiyaliz tedavisi altında geçirdiği süre 19-88 ay arasında (ort.süre: 39±20 ay) olup, tüm hastaların hemodiyaliz işlemlerinde selülozik cuprophan membran (Renak-E, Kawasumi Lab İne, Tokyo, Japan), bikarbonat diyaliz solüsyonu kullanılmıştır. Hastalara çalışmaya süresi boyunca 1 gr/kg/gün protein içeren diyet uygulanmıştır. Kronik karaciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, çalışma sırasında aktif enfeksiyon, hipoglisemi ve hipofosfatemisi olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Hastalar çalışma süresince bağışık yanıtı etkileyebilecek bir ilaç ve oral EAA kullanmamıştır. Yaşları 19-49 arasında (ort.yaş : 32 ± 8) olan 15 sağlıklı kişi (8E,7K) kontrol grubu olarak seçilmiştir.

Kontrol grubu ve hastaların bağışıklık sistemleri ve hastaların EAA replasman tedavisi sonrasında bağışık yanıtlarında ortaya çıkan değişiklikler serum total protein, albumin, total lökosit, granülosit, lenfosit, monosit sayıları ile periferik kan mononükleer hücre alt gruplarının sayılarının belirlenmesi (CD3, CD4, CD8, CD14, CD16/ CD56, CD19, CD25, CD38, CD45) ve CD4/CD8 oranının saptanmasıyla araştırılmıştır. Kontrol grubundan bir kez, hastalardan EAA uygulamasının başlatılacağı ilk diyaliz seansından önce ve çalışmanın tamamlandığı dördüncü haftanın bitiminde olmak üzere iki kez kan alınarak, serum total protein ve albumin düzeyleriyle (Technicon RA-XT, USA) kan şekilli elemanlarının sayıları (Medonic CA 610, USA) belirlenmiştir. Periferik kan mononükleer hücre subpopulasyonlarının sayımı için alınmış olan kan Fikoll-Hypaque solüsyonu (Nycomed, Sweden) kullanılarak santrifüj edilmiş ve Fikoll'ün üzerinde biriken mononükleer hücreler "phosphate buffer saline" (PBS) ile iki kere santrifüj edilerek, hücre sayıları 1x10⁵ - 1x10⁶ / 10 µl olacak şekilde hazırlanmıştır. Bu

işlemleri takiben, üzerinde farklı CD antijenleri olan hücreler işaretlenmiştir. 100 µl mononükleer hücre süspansiyonu üzerine monoklonal pürifiye veya direkt işaretli monoklonal antikorlar konmuş, bu şekilde elde edilen solüsyon 30 dakika süre ile +4 °C de inkübe edilmiştir. İşlemden sonra elde edilen yeni solüsyon PBS ilave edilerek, +4 °C de 1.500 devir/dk. hızıyla 10 dakika boyunca santrifüj edilmiştir. Kullanılan monoklonal antikor pürifiye ise üzerine 1 µg/test- 1/50 dilüe anti-mouse IgG-FITC (fluorescein isothiocyanate) konulmuş ve +4 °C de 30 dakika süreyle inkübe edilmiştir. Bu şekilde gerek pürifiye, gerekse direkt işaretli monoklonal antikorlar ile CD antijenleri işaretlenmiş ve PBS ile +4 °C de 1.500 devir/dk. hızıyla 10 dakika boyunca yeniden santrifüj edilerek elde edilen solüsyon "Flow Cytometry" (FACScan, Becton Dickinson, USA) analizi için hazır hale getirilmiştir. Flow cytometry aygıtı ile belirlenen CD sonuçlarının sayısal değerleri bir bilgisayar programı aracılığıyla (FACScan Research Software, Becton Dickinson, USA) kantitatif hale getirilmiştir (1). CD45 tüm lökositlerin üzerinde bulunan ortak belirteç olduğu için, elde edilen sonuçların yüzdesi hesaplanırken CD45 global referans parametresi olarak kabul edilmiştir.

EAA'lerin hemodiyaliz sırasında kaybedilmeleri nedeniyle (3,35), hastalara dört hafta süreyle ve yalnız diyalize girdikleri günlerde, diyalizin son 90 dakikası içinde , içeriği Tablo-2'de belirtilen 250 ml hacmindeki EAA solüsyonu (Aminosteril KE Nephro, Fresenius, Türkiye) infüze edilmiştir.

Çalışmada elde edilmiş sonuçlar ortalamalar arasındaki farkın anlamlılığı (student's -t) testi kullanılarak karşılaştırılmış ve tüm veriler ortalama ± standart sapma olarak sunulmuştur.

Tablo 2: Kronik hemodiyaliz hastalarına uygulanan EAA solüsyonunun içeriği

| EAA Türü | MİKTARI (gr/250ml) |
|-------------|--------------------|
| İzolösin | 1.88 |
| Lösin | 2.845 |
| Lizin | 2.4075 |
| Metyonin | 1.6475 |
| Fenilalanin | 1.94 |
| Treonin | 1.695 |
| Triptolan | 0.7275 |
| Valin | 2.3825 |

BULGULAR

Kontrol grubu ile hastaların EAA replasman tedavisi öncesinde ve sonrasında serum total protein, albumin, total lökosit, granülosit, lenfosit, monosit sayıları, periferik kan mononükleer hücre alt gruplarına (CD3, CD4, CD8, CD14, CD16/ CD56, CD19, CD25, CD38, CD45) ait değerler ve CD4/CD8 oranları Tablo-3'de sunulmuştur.

Tablo-3 : Kontrol grubu ile hastaların EAA replasman tedavisi öncesinde ve sonrasında saptanan inceleme parametrelerine ait ortalama değerler.

| PARAMETRELER | KONTROL GRUBU | HASTA GRUBU | |
|------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | EAA ÖNCESİ | EAA SONRASI |
| Total protein (gr/dl) | 7.2 ±0.6 | 6.5 ±0.6 | 6.7 ±0.6 |
| Albumin (gr/dl) | 4.4 ±0.3 | 3.2 ±0.4 | 3.5 ±0.3 |
| Total lökosit (/ mm ³) | 7.926 ± 894 | 3460 ± 819 | 5750 ± 822 |
| Granülosit (%) | 58 ±4 | 67 ±8 | 65 ± 8 |
| Lenfosit (%) | 35 ±3 | 25 ±8 | 29 ± 8 |
| Monosit (%) | 4 ± 1 | 3 | 4 |
| CD3 * | 76 ±3 | 63 ± 11 | 71 ± 13 |
| CD4 * | 57 ±2 | 39 ±8 | 52 ± 14 |
| CD8 * | 33 ± 13 | 27 ±8 | 25 ± 10 |
| CD14 * | 5 ± 1 | 3 ± 1 | 4 ± 3 |
| CD16/CD56 * | 17 ± 2 | 11 ± 6 | 11 ± 7 |
| CD19 * | 12 ± 2 | 6 ± 3 | 6 ± 3 |
| CD25 * | 19 ± 2 | 8 ± 5 | 12 ± 7 |
| CD38 * | 30 ± 2 | 24 ± 10 | 23 ± 12 |
| CD4/CD8 * | 1.8690 ± 0.3649 | 1.6029 ± 0.7013 | 2.6631 ± 1.4576 |

(*) Tüm hastalarda pan-lökosit belirleyicisi olarak CD45 kullanılmış olup, değeri % 95'in üzerindedir. CD sonuçları sayılan tüm beyaz seri hücrelerinin % 'si olarak verilmiştir.

EAA uygulamasının belirgin bir yan etkisi santanmamıştır. Elde edilen verilerin istatistiksel karşılaştırmasına ait (kontrol ile EAA öncesi hasta grubuna ait ortalama değerlerin karşılaştırması, EAA öncesi ve sonrasında elde edilen hasta grubuna ait ortalama değerlerin karşılaştırması ve kontrol ile EAA sonrası hasta grubuna ait ortalama değerlerin karşılaştırması) sonuçların istatistiksel özeti Tablo-4'te sunulmuştur.

Bu çalışmada bir ay süreyle kronik hemodiyaliz hastalarına EAA uygulanmış olup, EAA uygulaması öncesinde hastalara ait total protein ve albumin düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve her iki parametreye ait değerlerin kontrole göre anlamlı oranda düşük olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$). Bu bulgu SDBY'de protein malnutrisyonu olduğunu belirlemiş olan ve Heidland ve Alvestrand'ın sonuçları ile uyumludur (23,24). EAA uygulaması sonrasında hastalara ait total protein ve albumin düzeyleri kontrol

Tablo-4 : Kontrol ile EAA öncesi hasta grubuna ait ortalama değerlerin karşılaştırması, EAA öncesi ve sonrasında elde edilen hasta grubuna ait ortalama değerlerin karşılaştırması ve kontrol ile EAA sonrası hasta grubuna ait ortalama değerlerin karşılaştırmasına ait sonuçların istatistiksel özeti.

| PARAMETRE | p DEĞERLERİ | | |
|---------------|--------------------|------------------------|---------------------|
| | Kontrol-EAA Öncesi | EAA Öncesi-EAA Sonrası | Kontrol-EAA Sonrası |
| Total protein | $p < 0.001$ | $p > 0.05$ | $p < 0.05$ |
| Albumin | $p < 0.001$ | $p < 0.05$ | $p < 0.001$ |
| Total lökosit | $p < 0.001$ | $p < 0.001$ | $p < 0.001$ |
| Granulosit | $p < 0.05$ | $p > 0.05$ | $p < 0.05$ |
| Lenfosit | $p < 0.001$ | $p < 0.05$ | $p < 0.05$ |
| Monosit | $p < 0.001$ | $p < 0.001$ | $p < 0.05$ |
| CD3 | $p < 0.001$ | $p < 0.05$ | $p > 0.05$ |
| CD4 | $p < 0.001$ | $p < 0.001$ | $p > 0.05$ |
| CD8 | $p < 0.05$ | $p > 0.05$ | $p < 0.05$ |
| CD14 | $p < 0.001$ | $p < 0.05$ | $p > 0.05$ |
| CD16/CD56 | $p < 0.05$ | $p > 0.05$ | $p < 0.05$ |
| CD19 | $p < 0.001$ | $p > 0.05$ | $p < 0.001$ |
| CD25 | $p < 0.001$ | $p < 0.05$ | $p < 0.05$ |
| CD38 | $p < 0.05$ | $p > 0.05$ | $p < 0.05$ |
| CD4/CD8 | $p < 0.05$ | $p < 0.001$ | $p < 0.05$ |

TARTIŞMA

Sağlıklı populasyon ile karşılaştırıldığında, SDBY hastalarında total, T ve B lenfosit sayılarında azalma ile nötrofil ve monosit/makrofaj fonksiyonlarında bozulma olduğu ortaya konmuştur (6,7,8,18,19,20,21,22). Kronik hemodiyaliz hastalarında protein-albumin-aminoasit paterni Kwashiorkor'a benzemektedir (23).Septisemiye eğilimi olan SDBY hastalarında EAA replasmanının yararı bildirilmiştir (6,8,24). Diyaliz esnasında yitirilen EAA'lerin yerine parenteral yoldan konulması önerilmektedir (9,24,25,26).

grubu ile karşılaştırılmış ve her iki parametreye ait değerlerin kontrole göre anlamlı oranda bulunan düşüklüğünü koruduğu saptanmıştır. Total protein ve albumine ait EAA öncesi ve sonrası ortalama değerler hasta grubunda karşılaştırıldığında; albumin düzeyinde anlamlı yükselme olduğu saptanırken ($p < 0.05$), total protein düzeyinin değişmediği ($p > 0.05$) belirlenmiştir. Viseral protein deposunu albumin yansıtmaktadır (3). Bu sonuç EAA replasmanının SDBY'de pozitif azot dengesi oluşturduğunu bildirmiş olan çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu bulunmuştur (15,23,24,25,26,27).

Deschamps-Latscha ve ark. ile Raskova ve ark. kronik hemodiyaliz hastalarının granulositlerinde nicel ve nitel bozukluklar olduğunu ortaya koymuştur (8,22). EAA uygulaması öncesinde hastalara ait total lökosit ve granulosit düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve her iki parametreye ait değerlerin kontrole göre anlamlı oranda düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p < 0.001$ ve $p < 0.05$). Bu bulgu anılan araştırmacıların sonuçları ile uyumlu bulunmuştur. Deschamps-Latscha ve ark. kronik hemodiyaliz hastalarının lenfosit ve monosit sayılarının düşük olduğunu, B lenfositlerin antijenik uyarıya subnormal yanıtlar verdiğini, CD3+ hücre sayısının azaldığını bildirmiştir (8). Raskova ve ark. total lenfosit sayısındaki azalmadan T ve B lenfositlerin birlikte sorumlu olduğunu ifade etmiştir (22). Beurain ve ark. kronik hemodiyaliz hastalarındaki IL-2 düzeyi düşüklüğünün T lenfositlerin nicel ve nitel bozukluğundan kaynaklandığını belirtmiştir (18). Kurz ve ark. SDBY hastalarında hücre ve humoral bağışıklık sisteminin birlikte baskılandığını bildirmiştir (20). Rabb ve ark. kronik hemodiyaliz hastalarının CD3+, CD7+, CD8+, CD25+ hücrelerinin azaldığını ve CD8+ hücrelerinin arttığını saptamıştır (21). Alexiewicz ve ark. kronik hemodiyaliz hastalarında in vitro olarak uygulanan IL-2'nin T hücre proliferasyonunu sağlayamadığını ve buna sekonder hiperparatiroidizme bağlı olarak T hücrelerinde artmış intraselüler kalsiyumun engel olduğunu ileri sürmüştür (11). Kontessis ve ark. kronik hemodiyaliz hastalarına diyaliz esnasında uyguladıkları EAA'nın bağışıklık yanıtı güçlendirdiğini tespit etmiştir (28). Bizim çalışmamızda EAA uygulandıktan sonra, EAA öncesine göre, hastaların total lökosit sayılarının anlamlı oranda yükseldiği ($p < 0.001$), granulosit sayısının değişmediği ($p > 0.05$) saptanmıştır. Bu bulgu Kontessis ve ark.'nın sonuçları ile uyumludur. EAA uygulaması sonrasında, kontrol ile karşılaştırıldığında, anılan parametre değerlerinin anlamlı derecede düşük olma durumunun devam ettiği gözlenmiştir.

Çalışmamızda EAA uygulaması sonrasında CD8+, CD16/CD56, CD19+, CD38+ hücre sayılarında saptanan değişim EAA öncesine göre anlamlı bulunmazken ($p > 0.05$); CD3+, CD4+, CD14+, CD25+ ve CD4+/CD8+ oranındaki artış anlamlı bulunmuştur. Lenfosit, monosit ve CD3+ için saptadığımız sonuçlar Kontessis ve ark.'nın bulgularına paralel iken, CD4+ ve CD8+ için saptadığımız artışlara aynı araştırmacının çalışmasında rastlanmamıştır (28). Yaptığımız çalışmada normal düzeyde bulunan CD4+/CD8+ oranı, bir kısım araştırmada da normal bulunmuştur (4,18,22). Çalışmamızda CD19+ ve CD38+ hücre sayılarında EAA uygulaması sonrasında değişiklik saptanmamış

olması ($p > 0.05$), bizleri EAA uygulamasının humoral bağışıklık üzerinde etkili olamadığı sonucuna ulaştırmıştır. B lenfositlerin EAA uygulamasına sayılarını arttırarak yanıt verdiğini ifade eden Kontessis ve ark.'nın bulguları ile çalışmamıza ait sonuç uyumlu bulunmamıştır.

Araştırmamızda CD8+ ve CD 19+ hücrelerin, yani B lenfosit ve plazma hücrelerinin EAA replasmanından etkilenmediği ve dolaylı olarak sitokin salgılanmasındaki IL-2 basamağındaki baskılanmayı EAA uygulamasının ortadan kaldıramadığı sonucuna varılmıştır. Bu indirekt bulgunun kronik hemodiyaliz hastalarında IL-2 düzeylerinin düşük olduğunu ifade eden Beurain ve ark.'nın sonuçlarıyla uyumlu olduğu düşünülmektedir (18).

EAA replasmanından kronik hemodiyaliz hastalarının bağışıklık yanıtlarının sağlıklı popülasyona göre ne oranda etkilendiğine bakıldığında ; CD3+, CD4+, CD14+ hücre sayıları dışındaki tüm parametreler için ortalamalar arasındaki istatistiksel farkların anlamlılıklarını korumaya devam ettiği görülmüştür. Bu bulgular, EAA uygulamasının hücre bağışıklık üzerinde olumlu etki gösterirken, humoral bağışıklığı etkilemediğini göstermiştir.

EAA uygulamasının total T lenfosit ve T-helper inducer hücre sayılarını fizyolojik düzeye çıkartabilmek dışında diğer parametreler üzerine anlamlı etkilerinin olmaması, bizleri EAA uygulamasının SDBY hastalarının bağışıklık yanıtları üzerinde yalnızca göreceli bir iyileştirme sağladığı sonucuna ulaştırmıştır.

KAYNAKLAR

1. Keren DF, Hanson CA, Hurtubise PE: The Method of Flow Cytometry. Flow Cytometry and Clinical Diagnosis. Chicago, Society of Clinical Pathologist's Press. 1994,80-91.
2. Dölen J: Hücre İmmünite. İmmünoloji. İstanbul, Sandoz Ürünleri AŞ. Yayınları. 1992, 25-33.
3. Müftüoğlu E, Bolaman Z, Bilgin O, Ertop S: İmmün Cevap. İmmünoloji. İzmir, Saray Medikal Yayıncılık. 1993, 11-27.
4. Charpenter B, Lang P, Martin B, Noury J, Mathew D: Depressed Polymorphonuclear Leukocyte Functions Associated with Normal Cytotoxic Functions of T and Natural Killer Cells During Chronic Hemodialysis. Clin. Nephrol. 1987, 27: 289-292.
5. Chatenoud L, Herbolin A, Beaurian G, Deschamps-Latscha B: Immune Deficiency of the Uremic Patients. Adv. Nephrol. 1990,19:259-274.
6. Deschamps-Latscha B, Herbelin A: Long-Term Dialysis and Cellular Immunity: A Critical Survey. Kidney Int. 1993, 43(suppl. 41): 135-142.

7. Deschamps-Latscha B, Herbelin A, Nguyen AT, Zingraff J, Jungers P, Chatenoud L: Immune System Dysregulation in Uremia. *Semin. Nephrol.* 1994, 14(3): 253-260.
8. Deschamps-Latscha B, Chatenoud L: Immunologic Disturbances in Uremia. *Textbook of Nephrology.* (Eds) Massry GS, Glassock RJ. Second Edition, Maryland. Williams and Wilkins Publications. 1995, 1482-1488.
9. Mitch WE, Walser M: Nutritional Therapy of the Uremic Patient. *The Kidney.* (Eds) Brenner BM, Rector FC. Fourth Edition, Philadelphia. WB Saunders Company. 1991,2205-2211.
10. Tsakalos ND, Heoharides THC, Hendter HD, Groffmeyer J, Dwyen JM, Whister RL, Askenase PW: Immune Defects in Chronic Renal impairment. Defective Regulation of Lymphocyte Response by Macrophages from Patients with Chronic Renal Impairment on Hemodialysis. *Clin. Exp. Immunol.* 1986,63: 218-227.
11. Alexiewicz JM, Gaciong Z, Klinger M, Israeli ML, Pitts TO, Massry SG: Evidence of Impairment T cell Function in Hemodialysis Patients; Potential Rol for Secondary Hyperparathyroidizm. *Am. J. Of Nephrol.* 1990,495-501.
12. Chandra RK: Nutrition and Immunity. *Clinical Immunity.* (Eds) Brostoff J, Scadding GK, Male D, Roitt IM. 2nd edition Part 25, Hong Kong, Gowen Medical Publications. 1992, 1-10.
13. Fiorini F, Patrone E, Castelluccio A: Nutritional Statua and Renal Insufficiency. *Arch. Italian. Urol. Nephrol. Androl.* 1992,64(4): 331-336.
14. Furst P: Amino Acid Metabolism in Uremia. *J. Am. Coll. Nutrition.* 1989,8 (4): 310-323.
15. Mitch WE, Junkowitz C, England BK: Mechanisms that Cause Protein and Amino Acid Catabolism in Uremia. *Am. J. Kidney. Dis.* 1993,21 (1): 81-96.
16. Oksa H, Ahonen K, Pasternac A, Marnela KM: Malnutrition in Hemodialysis Patients. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 1991,25(2): 157-161.
17. Roitt I, Brostoff J, Wale D: Cells Involved in Immune Responses. Part 2, Hong Kong, Mosby Corp. 1993, 2-20.
18. Beaurain G, Naret c, Marcon L, Grateau G, Druke T, Urena P, Nelson D, Bach JF, Chatenoud L: In vivo T Cell Preactivation in Chronic Uremic Hemodialyzed and Nonhemodilyzed Patients. *Kidney Int.* 1989, 36: 636-644
19. Kelly C: T Cell Function in Chronic Renal Failure and Dialysis. *Blood Purif.* 1994,(12): 36-41.
20. Kurz P, Köhler H, Meuer S, Hiitteroth T, Meyer zum Büschenfelde KH: Impaired Cellular Immune Responses in Chronic Renal Failure: Evidence for T Cell Defect. *Kidney Int.* 1986,29: 1209-1214.
21. Rabb H, Agosti SI, Pollard S, Bittle PA, Ramirez G: Activated and Regulatory T Lymphocyte Populations in Chronic Hemodialysis Patients. *American .I. Kidney Dis.* 1994,24:443-452.
22. Raskova J, Ghobrial I, Czerwinski DK, Shea SM, Eisinger RP, Raska K: B Cell Activation and Immunoregulation in End-Stage Renal Disease Patients Receiving Hemodialysis. *Arch. Intern. Med.* 1987,147: 89-93.
23. Heidland A, Kult J: Long-term Effecets of Essential Amino Acids Supplementation in Patients on Regular Dialysis Treatment. *Clin. Nephrol.* 1981,3: 234-240.
24. Alvestrand A: Nutritional Requirements of Dialysis Patients. *The Principles and Practice of Nephrology.* (Eds) Jacobson HR, Striker GE, Klahr S. Philadelphia. BC. Decker Incorp. 1991, 728-733.
25. Fröhling PT, Schmicker R, Vetter K, Kaschube I, Gotz H, Jacopian M, Klinkman H: Conservatif Treatment with Ketoacid and Amino Acid Supplemented Low-Protein Diets in Chronic Renal Failure. *American J. of Clin. Nutr.* 1980,33: 1667-1672.
26. Kopple .ID: Amino Acid Metabolism in Chronic Renal Failure. *Amino Acids Metabolism and Medical Application.* (Eds) Blackburn .IP, Young VR. Wright-PSG Incorp. 1983,451-471.
27. Acchiardo S, Moore L, Cockrel S: Effects of Essential Amino Acids on Chronic Hemodialysis Patients. *Trans. American Soc. Artif. Intern. Organs.* 1992,26: 608-613.
28. Kontessis S, Bossinakou I, Panayotou M, Bei M, Rappini P, Digenis GE, Papanтониou A, Grapsa I, Zerefos N: The Effect of Intra-dialytic Parenteral Nutrition on T-Lymphocyte Subpopulations in Haemodialysis Patients. *ERA-EDTA:1994,* 193.