

—Derleme—

ÜREMİ VE İMMÜN SİSTEM

Dr. Kuddusi CENGİZ*

Üremili hastaların tedavilerindeki ilerlemeler, immünclojik inceleme yöntemlerindeki gelişmeler, üremili vakaların immün sistemlerini yeni bir yaklaşım ile incelenmesini sağlamıştır. Bu durum halen güncel araştırma alanlarından olup, çalışmalar, yoğun bir biçimde ve çeşitli boyutlarda devam etmektedir.

Üreminin immün sistemi inhibe ettiği insan ve deney hayvanlarında gösterilmiştir (32,35,37,43). İmmün sistemdeki bozukluk hem in vitro (9,19,37) hem in vivo (8,18) çalışmalarla ortaya konulmuştur. Üremili hastalarda yüksek oranda enfeksiyona meyil (27), çeşitli antijen mitojenlere karşı cevapsız cilt testleri (7,8,43) ve son yıllarda bildirilen yüksek kanser insidansı (1,6,12,22,23) üremideki immün yetersizliğin klinik yönünü göstermektedir.

Hücreyel ve hümcoral immüniteden sorumlu olan lenfoid sistem hastalığın ilerlemesi ile daha fazla etkilenmekte, son dönem böbrek hastalarında genel lenfoid doku atrofisinin oluştuğu ve atrofiye uğrayan lenfoid dokuda immün sistem etkinliğinin azaldığı gösterilmiştir (10,44). Üremili hastaların lenf nodlarında genişlemiş sinüzoidler, eritrofagositik histiositler görülmüş, plazma hücreleri ile sekonder folliküllerin olmadığı dikkati çekmiştir (3,43). Üremi oluşturulan farelerde önemli derecede retikülo endotelial sistem fonksiyon bozuklukları da gözlenmiştir (16).

* Öndokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bölümü Öğretim Üyesi

Üremili hastalarda hücrel immünite ile ilgili cilt testlerinden, kandida, streptokinaz-streptodornaz (SK-SD), kabakulak, PPD, Histoplazmin, Koksodimikodin gibi antijenlere ve fitohemaglutinin (PHA) gibi mitojenlere gecikmiş hipersensitivite cevabında bozukluk olduğu gösterilmiştir (8,18,43).

Çeşitli çalışmalarla akut ve kronik böbrek yetmezliklerinde mutlak lenfopeni olduğu gösterilmiştir (14,26,39,43). Lenfositlerdeki azalmanın büyük kısmı T lenfositlerinde olmakla beraber B lenfositlerinde de olduğu gösterilmiştir (42,43). Üremili hastaların lenfositleri, timusdan elde edilen, timozin hormonu ile inkübe edildiğinde, T lenfositlerinin arttığı bildirilmiştir (14), bu durumdan da timus atrofisi ve timozin hormon eksikliğinin sorumlu tutulabileceği bildirilmiştir (10).

Bir mitojen olan PHA ile in vitro lenfosit kültüründe transformasyona uğrayan lenfosit oranı üremili hastalarda normal kişilere oranla daha düşük bulunmuştur (11,17-19,29,31,36,43). Bu düşüklükte çeşitli unsurlar rol oynamaktadır.

Bunlar,

- 1 — PHA reseptörlerinde bir defekt,
- 2 — Hücre yüzeyindeki reseptörlerin yoğunluğunda bir düşüklük,
- 3 — Serumdaki inhibitör faktörler,
- 4 — Süpresör veya inhibitör lenfositlerin varlığı,
- 5 — T lenfositlerin oranında ve sayısında özel bir azalma izlenebilir.

Üremili hastalarda lenfositlerin PHA'ya cevabı bir kaç araştırmaya göre normal (19), bazılarında göre de (11,18,29,32,37) azalmış olduğu bildirilmiştir. Owen ve arkadaşları (34) üremili hastaların serumlarında artmış miktarda T_{H1} , T_{H2} ve L_2 gibi T lenfositlerine özgü antijenlerin varlığını göstermişlerdir. Yine çoğu araştırmacılar üremik serum veya plazmanın, üremili hastaların lenfositlerinin PHA'ya cevabını azaltan ve lenfosit blastogenezisini inhibe eden, inhibitör maddelere sahip olduğunu bildirmişlerdir (18,19,32,37).

Üremi geliştirilen hayvanlarda hücre proliferasyonunun ve fonksiyonlarının bozulduğu, hücre gelişim hızının yavaşladığı ve yeni DNA sentez edebilen hücre sayılarının azaldığı gösterilmiştir (24,26).

Bu gibi deney materyallerinde granülasyon doku formasyonu azalmış ve yara iyileşmesinin geciktiği gösterilmiştir (8,24,37). Yine üremili hastalarda cilt greftlerinin normal kişilerdekinden daha uzun zaman kalabildiği gözlenmiştir (24,26,30,35,43). Bir kaç çalışmada hastaların dolaşımlarında serbest DNA ve antinükleer antikor (ANA) (33), düz kas antikorları (antismooth muscle antibody), antimitokondriyal ve otolenfositotoksik antikorlar (40), kriyoglobulinler (Cryoglobulins) (25) ve karsinoembriyolojik antijen (4) düzeyleri yüksek bulunmuştur.

Uzun zamandan beri yapılan yoğun çalışmalara rağmen, üremili hastalarda immün yetersizlikten sorumlu üremik toksinler tam olarak aydınlatılmamış, çeşitli maddeler sorumlu tutulmuştur. Hastaların serum, idrar ve beyin omurilik sıvılarında metilguanidin (Methylguanidine), guanidinosüksinik asit (guanidino succinic acid) (13,15,20,41), fenoller ve aromatik aminler artmış olarak bulunmuştur (28,38,39,41,43). Metil guanidin ve guanidinosüksinik asit, PHA ile uyarılmış lenfositlerde lenfosit transformasyonunu ve fonksiyonlarını bozmakta (15,39,41) ve greftin konakçıya karşı reaksiyonunu azalttığı bildirilmiştir (8,30). Aynı şekilde siklik AMP (cyclic AMP) seviyeleri artmış ve dibutirik siklik AMP (dibutyryl cyclic AMP)'nin in vitro lenfosit transformasyonuna yapmış olduğu inhibitör etki bazı üremili hastalarda, normal kişilerden daha fazla bulunmuştur (16). Bundan başka bazı durumlarda üremili hastaların serumlarındaki hiperozmolarite durumları, plazma sodyum, potasyum ve kalsiyum konsantrasyonundaki değişiklikler PHA ile uyarılmış lenfositlerde in vitro lenfosit blastogenezisini azalttığı gösterilmiştir (15).

Üremili hastalarda lenfosit fonksiyon bozukluklarında, timus hormonu (timozin) (14), vitamin B₆, B₁₂ ve folik asit eksikliğinin (10) yanı sıra plazma kortikosteroidlerinin artması (21,44) ve fazla kan transfüzyonlarına bağlı olarak oluşan antilökosit antikorlarının mevcudiyeti (34) suçlandırılmıştır.

Üremili hastaların serumlarında bazı maddelerin artması veya azalması lenfosit fonksiyon bozukluklarına yol açabilirken, lenfosit fonksiyonlarını bozan ve immün yetersizlik oluşturabilen toksik maddelerin hemodiyalizle yok edilebileceği (32), bazılarına göre de tamamen ortadan kaldırılamıyacağı (2,9,19,29-31) bildirilmiştir.

Üremi immün sistem üzerine önemli derecede baskılayıcı etkiye sahiptir. Bu etkinin renal transplantasyondan sonra, greftin sürekliliği için yüksek doz immünosüpressif tedavi alan hastalardan daha fazla olduğu bildirilmiştir (35,43).

K A Y N A K L A R

1. Advisory Committee to the Renal Transplant Registry. : The 13 th report of the human renal transplant registry. *Transplant. Proc.* 9: 9, 1977.
2. Birkeland, S.A. : Uremia as a state of immune deficiency. *Scand. J. Immunol.*, 5: 107, 1976.
3. Black, M.M., De Chabon, A. : Reactivity of lymph nodes in azotemic patients. *Am. J. Clin Pathol.* 41: 503, 1964.
4. Brandstetter, R.D., Graziano, V.A., Wade, M.J., Saal, S.D. : Carcinoembryonic antigen elevation in renal failure. *Ann. Intern. Med.*, 91: 867, 1979.
5. Briggs, W.A. : Effect of cyclic nucleotides on on mitogen: responsiveness of lymphocytes from patients undergoing dialysis. *Am. J. Med.*, 65: 12, 1978.
6. Bryan, F.A. : Seventh Annual Progress Report. The National Dialysis Registry, Research Triangle Institute, Report Ak-7-7-1387, 1975.
7. Coulson, A.S., and Chalmers, D.G. : Response of human blood lymphocytes to tuberculin PPD'in tissue culture. *Immunology.*, 12: 417, 1967.
8. Damocin, G.J., Couch, N.P., and Murray, J.E. : Prolonged survival of skin homografts in uremic patients, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 64: 967, 1957.
9. Daniels, J.C., Sakai, H., Remmers, A.R., Sarles, H.W., Fish, J.C., Cobb, E.K., Levin, W.C., and Ritzmann, S.E. : In vitro reactivity of human lymphocytes in chronic uremia: analysis and interpretation. *Clin. Exp. Immunol.*, 8: 213, 1971.
10. Dobbstein, H. : Immune system in uremia: *Nephron.*, 17: 409, 1976.
11. Elves, M.W., Israels, M.C.G., Collinge, M. : An assesment of the mixed leucocyte reaction in renal failure. *Lancet.*, 1: 682, 1966.
12. Fayemi, A.O., and Ali, M. : Malignant neoplasms in longterm hemodialysis patients. *J. Med. Soc. N.J.*, 76 (7): 479, 1979.
13. Giovannetti, S., Balestri, P.L., Barsatti, G. : Methylguanidine in uremia. *Arch. Intern. Med.*, 131: 709, 1973.
14. Harris, J., Sengar, D., Rashid, A., Hyslop ,D., Green, L., and Goldstein, A.L. : Immunodeficiency in chronic uremia. *Transplantation.*, 20: 176, 1975.
15. Harwick, H.J., Kalmanson, G.M., Guze, L.B. : Effect of renal physicochemical milieu on stimulation of human lymphocytes by phytohemagglutinin. *Nephron.*, 23: 293, 1978.
16. Hoffsten, P.E., Swerdlin, A., Bartell, M. : Reticuloendothelial and mesangial function in murine immune complex glomerulonephritis. *Kidney Int.*, 15: 144, 1979.

17. Holdsworth, R.S., Fitzgerald, C.S., and Atkins, R.C. : The effect of maintenance dialysis on lymphocyte function. *Clin. Exp. Immunol.*, 33: 95, 1978.
18. Huber, H., Pastner, D., Dittrich, R., and Braunsteiner, H. : In vitro reactivity of human lymphocytes in uremia—a comparison with the impairment of delayed hypersensitivity. *Clin. Exp. Immunol.*, 5: 75, 1969.
19. Kasakura, S., and Lowenstein, L. : The effect of uremic blood on mixed leukocyte reactions and on cultures of leukocytes with phytohemagglutinin. *Transplantation.*, 5: 283, 1967.
20. Ludwig, G.D., Senesky, D., Bluemle, L.W.J., Elkinton, J.R., Indols in uremia: Identification by countercurrent distribution and paper chromatography. *Amer. J. Clin. Nutr.*, 21: 436, 1968.
21. Maher, J.H., Freeman, R.B., Schreiner, G.E. : Hemodialysis for chronic renal failure: II. Biochemical and clinical aspects. *Ann Intern Med.*, 62: 535, 1965.
22. Matas, A.J., Simmons, R.L., Kjellstrand, C.M., Buselmeier, T.J., and Najarian, J.S. : Increased incidence of malignancy during chronic renal failure. *Lancet.*, 1: 883, 1975.
23. Matas, A.J., Simmons, R.L., Kjellstrand, C.M., Buselmeier, T.J., Johnson, T.L., and Najarian, J.S. : Increased incidence of malignancy in uremic patients and its significance to transplantation. *Transplantn. Proc.* 9: 1137, 1977.
24. McDermott, F.T., Galbraith, A.J., and Corlett, R.J. : Inhibition of cell proliferation in renal failure and its significance to the uremic syndrome: A review. *Scot. Med. J.*, 20: 317, 1970.
25. McPhaul, J.J. : Cryoglobulinemia in renal disease. *Clin. Res.*, 24: 49, 1976.
26. Merrill, J.P., Hampers, C.L. : Uremia. *New England Journal of Medicine.*, 282: 953, 1970.
27. Montgomerie, J.Z., Kalmanson, G.M., Guze, L.B. : Renal failure and infection. *Medicine.*, 47: 1, 1968.
28. Morgan, R.E., and Morgan J.M.: Plasma levels of aromatic amines in renal failure: *Metabolism.*, 15: 479, 1966.
29. Nakhla, L.S., Goggin, M.J. : Lymphocyte transformation in chronic renal failure. *Immunology.*, 24: 229, 1973.
30. Navarro, J., Touraine, J.L., Corre, C., Traeger, J. : Prolongation of skin allograft survival and inhibition of graft versus host reaction in rodents treated with «middle molecules» *Cell Immunol.*, 31: 349, 1977.
31. Nelson, D.S., and Penrose, J.M. : Macromolecular inhibitor of lymphocyte transformation in serum from patients with chronic renal failure. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. (Pt. 2).*, 51: 259, 1973.

32. Newberry, W.M., and Sanford, J.P. : Defective cellular immunity in renal failure: depression of reactivity of lymphocytes to phytohemagglutinin by renal failure serum. *J. Clin. Invest.*, 50: 1262, 1971.
33. Nolph, K.D., Ghods, A.J., Sharp, G.C., Siemsen, A.W. : Antibodies to nuclear antigens in patients with renal failure. *J. Lab. Clin. Med.*, 91: 559, 1978.
34. Owen, F.L., Bernier, G.M., Fanger, M.V. : Studies on the human T-lymphocyte population: V. Isolation of T-lymphocyte antigens from human renal failure serum. *Immunochemistry.*, 13: 129, 1976.
35. Quadracci, L.J., Ringden, O., Kraymonski, M. : The effect of uremia and transplantation on lymphocyte subpopulations. *Kidney Int.*, 10: 179, 1976.
36. Sengar, D.P.S., Rashid, A., and Harris, J.E. : In Vitro reactivity of lymphocytes obtained from uremic patients by haemodialysis. *Clin. Exp. Immunol.*, 21: 298, 1975.
37. Silk, M.R. : The effect of uremic plasma on lymphocyte transformation. *Invest. Urol.*, 5: 195, 1967.
38. Simenhoff, M.L. : Metabolism and toxicity of aliphatic amines. *Kidney Int.* 7: 314, 1975.
39. Tauraine, J.L., Tauraine, F., Revillard, J.P., Brochier, J., and Traeger, J. : T-lymphocytes and serum inhibitors of cell-mediated immunity in renal insufficiency. *Nephron.*, 14: 195, 1975.
40. Ting, A., Morris, P.J. : Reactivity of autolymphocytotoxic antibodies from dialysis patients with lymphocytes from chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients. *Transplantation.*, 25: 31, 1978.
41. Traeger, J., Tauraine, J.L., Corre, C., Traeger, J. : Prolongation of skin allograft survival and inhibition of graft versus host reactions in rodents treated with «middle molecules» *Cell Immunol.*, 31: 349, 1977.
42. Wendy, E., Rafeal, H., Castero, U.M., Freeman, R.B. : Deficiency of T and B lymphocytes in uremic subjects and partial improvement with maintenance hemodialysis. *Nephron.*, 20: 182, 1978.
43. Wenge, B., Hellström, K. : Volatile phenols in serum of uremic patients. *Clin. Sci.*, 43: 493, 1972.
44. Willardson, D.G., Englert, E., Brown, H. : 17 - Hydroxycorticosteroid metabolism in uremia. *Clin. Res. Proc.*, 3: 137, 1955.