

2-1-1998

Abnormal host defense mechanisms in chronic renal failure

S. Chansritrakul

K. Ruxrungthum

S. Eiam-Ong

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal>



Part of the [Medicine and Health Sciences Commons](#)

Recommended Citation

Chansritrakul, S.; Ruxrungthum, K.; and Eiam-Ong, S. (1998) "Abnormal host defense mechanisms in chronic renal failure," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 42: Iss. 2, Article 7.

DOI: 10.58837/CHULA.CMJ.42.2.7

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal/vol42/iss2/7>

This Modern Medicine is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

ความผิดปกติของกลไกการป้องกันโรค ในภาวะไตวายเรื้อรัง



สมชัย จันทะศรีตระกูล*

เกียรติ รัชชธรรม* สมชาย เอี่ยมอ่อง*

Chansritrakul S, Ruxrungthum K, Eiam-Ong S. Abnormal host defense mechanisms in chronic renal failure. Chula Med J 1998 Feb; 42(2) : 127-38

Non-specific mechanisms of normal systemic host defense include phagocytosis and complement whereas the specific ones consist of cell-mediated and humoral-mediated immune responses (CMIR and HMIR respectively). It appears that immune dysfunction in patients with chronic renal failure could occur in every component of the host defense mechanisms. The etiologies of such defects are multifactorial and include uremic toxins, iron overload, increased cytosolic calcium, anemia, malnutrition, drug treatment, and blood-membrane reaction.

Key words : *Chronic Renal failure, Phagocytosis, Complement, Cell-mediated immune responses, Humoral-mediated immune responses.*

Reprint request : Chansritrakul S, Department of Medicine, Faculty of Medicine,
Chulalongkorn University, Bangkok 10330 Thailand.

Received for publication. December 10, 1997.



สฤษฎ์ จันทรศรีตระกูล, เกียรติ รัชรุ่งธรรม, สมชาย เอี่ยมอ่อง. ความผิดปกติของกลไกการป้องกันโรคในภาวะไตวายเรื้อรัง. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2541 ก.พ; 42(2):127-38

การป้องกันโรคของทั้งระบบร่างกายประกอบด้วย 2 กลไกใหญ่ๆ คือ กลไกไม่จำเพาะ (ได้แก่ phagocytosis และ complement) และกลไกจำเพาะ [ได้แก่ cell-mediated และ humoral-mediated immune responses (CMIR และ HMIR ตามลำดับ)] ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังอาจเกิดความผิดปกติได้ทุกๆส่วนของระบบป้องกันโรค สาเหตุของความผิดปกติเหล่านี้มีหลายประการ ได้แก่ สาร uremic toxins, ภาวะเหล็กสะสมเกินขนาดในร่างกาย, ระดับแคลเซียมในเซลล์เพิ่มขึ้น, ภาวะซีด, ภาวะขาดอาหาร, ยา, และปฏิกิริยาระหว่างเลือดกับเมมเบรน

ในยุคก่อนที่จะมีการทำ dialysis ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังจะเสียชีวิตจากภาวะปริมาตรน้ำเกิน (volume overload), pulmonary edema และ hyperkalemia ถือว่าภาวะเหล่านี้เป็นข้อแทรกซ้อนชนิดไม่ติดเชื้อ (non infectious complication) ที่สำคัญของภาวะไตวายเรื้อรัง ในปัจจุบันมีการทำ dialysis เป็นที่แพร่หลาย ทำให้ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมีชีวิตยืนยาวขึ้นเนื่องจากภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวได้รับการแก้ไขโดยการทำการ dialysis แต่กลับพบว่าผู้ป่วยไตวายเรื้อรังส่วนใหญ่เสียชีวิตจากการติดเชื้อ (infection) เป็นสาเหตุที่สำคัญ แม้จะมีอุบัติการณ์การตรวจพบร่องลงมาจากภาวะแทรกซ้อนระบบหัวใจหลอดเลือด (cardiovascular complication) ก็ตาม จะเห็นได้ว่าการทำการ dialysis ซึ่งเป็นหนทางการรักษาแบบดั้งเดิม (conservative) ที่ดีที่สุดสำหรับผู้ป่วยไตวายเรื้อรังก็ไม่อาจแก้ไขความผิดปกติทั้งหมดในผู้ป่วยได้ นอกจากนี้ผู้ป่วยยังอาจจะต้องเผชิญกับปัญหาอันเกี่ยวเนื่องจากการทำการ dialysis เองด้วย

อันที่จริงแล้วถือว่าผู้ป่วยไตวายเรื้อรังเป็นผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immunocompromised host) กลุ่มหนึ่ง มีหลักฐานหลายอย่างทางคลินิกและทางห้องปฏิบัติการที่บ่งบอกว่ามีความบกพร่องเกี่ยวกับภูมิคุ้มกัน เช่น

ก. อุบัติการณ์ของการติดเชื้อสูงขึ้นกว่าคนธรรมดา การติดเชื้อที่พบเป็นได้ทั้งเชื้อแบคทีเรีย (Staphylococcus aureus, Escherichia coli) เชื้อไวรัส (hepatitis B virus, hepatitis C virus) และเชื้อวัณโรค (tuberculosis) นอกจากนี้ภายหลังการติดเชื้อ hepatitis B virus แล้วผู้ป่วยก็ไม่สามารถกำจัดเชื้อโรคได้ดี ทำให้เกิดพาหะ (chronic carrier state) ได้ร้อยละ 30 เทียบกับคนปกติซึ่งพบเพียงร้อยละ 5 เท่านั้น

ข. พบอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งสูงขึ้น⁽¹⁾

ค. การสร้างภูมิคุ้มกันจาก active vaccination เช่น Influenza vaccine, Hepatitis B vaccine ได้ผลสำเร็จที่ต่ำและอยู่ได้ในระยะสั้น⁽²⁾

ง. ลดความรุนแรงของ autoimmune disease เช่น ผู้ป่วย SLE (systemic lupus erythematosus) เมื่อเกิดมีไตวายเรื้อรังร่วมด้วย ความรุนแรงของโรคจะลดลงหรือโรคเข้าสู่ระยะสงบ

จ. เกิด skin anergy ลดปฏิกิริยาที่เกิดจาก hypersensitivity type IV

อาจตรวจพบภาวะภูมิคุ้มกันที่บกพร่องนี้ได้แม้ในภาวะไตวายเรื้อรังระยะเริ่มต้น ความผิดปกตินี้เกิดจากความบกพร่องของ phagocytosis, cell mediated immune response (CMIR), humoral immune response (HIR), ระบบคอมพลีเมนต์ (complement system) โดยที่ความผิดปกตินั้นอาจเกิดจากภาวะไตวายเองหรือเกิดจากสาเหตุอื่น เช่น การทำการ dialysis, ภาวะทุพโภชนาการ (malnutrition) และการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drug) ซึ่งมีผลต่อทั้งอัตราความพิการและการเสียชีวิต (morbidity และ mortality) ของผู้ป่วย

1. ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันส่วนต่าง ๆ ในภาวะไตวาย

1.1 Phagocytosis

phagocytosis เป็นกระบวนการสำคัญในการทำลายเชื้อโรคของระบบภูมิคุ้มกันโดยการกิน (ingestion) ต่อมาฆ่า (killing) เชื้อโรคภายในเซลล์ของ phagocytic leukocyte ได้แก่ Neutrophil (Polymorphonuclear cell, PMN) ขบวนการ phagocytosis ประกอบด้วย

1. การจับหรือการเคลื่อนของ PMN ไปยังจุดที่มีการติดเชื้อ เรียกขั้นตอนนี้ว่า chemotaxis

2. การเขมือบกินเชื้อโรคเข้าสู่ phagocytic cells เรียกขั้นตอนนี้ว่า phagocytosis

3. การย่อยสลายเชื้อโรคที่เขมือบกินเข้าไปใน PMN เรียกขั้นตอนนี้ว่าการย่อย (digestion) โดยอาศัยเอนไซม์ (lysosome และ elastase) และอนุพันธ์อิสระของออกซิเจน (oxygen free radical เช่น hydrogen peroxide, superoxide, hypochlorite)

ในผู้ป่วย acute หรือ chronic non dialyzed uremia อาจพบว่ามีภาวะ granulocytosis ทั้งชนิดสมบูรณ์หรือสัมพัทธ์ (absolute หรือ relative) ทั้งนี้ อาจเป็นจากระดับพลาสมา cortisol หรือ colony stimulating factor เพิ่มขึ้น ความผิดปกติของรูปร่างของ PMN ที่ตรวจพบได้คือ hypersegmentation นอกจากนี้ยังพบว่า PMN สามารถยึดตัวบนแผ่นแก้วได้มากขึ้น, มีการเพิ่มของ cytoplasmic process, intracellular granule, vacuole, lysosomal enzyme และ cytokine เช่น cathepsin D เป็นต้น

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมีความผิดปกติของหน้าที่ของ PMN หลายขั้นตอนตั้งแต่ adherence, chemotaxis, phagocytosis และ bacterial killing โดยพบว่าการตอบสนองโดยการเกิดการอักเสบ (inflammatory response) ลดลง เมื่อทดสอบด้วยการฉีดแอนติเจนเข้าใต้ผิวหนัง (intradermal Ag injection) เช่น crystalline monosodium glutamate ความผิดปกติที่พบส่วนใหญ่จะอยู่ในขั้นตอนของการเคลื่อนที่แบบไร้ทิศทาง (random motility) และ chemotaxis โดยเชื่อว่าอาจจะเป็นผลจากปัจจัยภายในเซลล์ (intrinsic cellular factor) และปัจจัยในซีรัม [serum factor เช่น C_{5f} (C_5 chemotactic fragment), C_{3f} และ BF (bacterial factor) ซึ่งเป็น chemotactic factor ที่ตรวจพบในผู้ป่วย uremia] ในขณะที่ตรวจพบความผิดปกติในขั้นตอนของ phagocytosis ได้น้อยกว่า ผลการ

ศึกษาส่วนใหญ่มักจะไม่พบความผิดปกติของ phagocytosis เช่น การตอบสนองต่อ NBTD (nitroblue tetrazolium dye) test และ opsonization ของ Staphylococcus aureus และ Candida albican แต่จะมีความผิดปกติของ bactericidal activity⁽³⁾

1.2 Humoral-mediated immune response (HMIR)

พบว่าผู้ป่วยไตวายเรื้อรังและฉับพลันมีระดับของ B lymphocyte ต่ำ แม้ว่าจะมีระดับของพลาสมา IgG, IgM, IgA อยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่ก็พบความผิดปกติในการสร้างแอนติบอดี (Antibody) แต่ละชนิด เช่น ความผิดปกติในการสร้างโดยเฉพาะ IgA, IgG ซึ่งมากกว่า IgM มีการตอบสนองหลังการกระตุ้นด้วยแอนติเจน (Antigen) ต่างๆ น้อยกว่าปกติ ระดับแอนติบอดีที่ได้จากการกระตุ้นจะต่ำกว่าปกติ ตัวอย่างที่เห็นได้ชัด เช่น เมื่อให้การกระตุ้นระบบคุ้มกันแบบกระทำ (active immunization) ด้วย influenza vaccine หรือ hepatitis B vaccine จะได้ระดับภูมิคุ้มกันต่ำกว่าคนปกติมาก จะต้องใช้แอนติเจนที่ไปกระตุ้นปริมาณสูงกว่าปกติ และยังพบว่าระดับแอนติบอดีจะลดต่ำลงได้เร็วกว่าปกติ จึงมีความจำเป็นที่ต้องให้วัคซีนซ้ำ (booster) บ่อยกว่าธรรมดา มีหลักฐานการพบ low affinity Fc receptor ของ IgE (CD.23) ซึ่งอยู่ในลักษณะที่ละลายได้ (soluble form) ในพลาสมาของผู้ป่วยไตวายทั้งที่ ได้รับและไม่ได้รับการรักษาด้วยวิธี hemodialysis เป็นการบ่งชี้ว่า B lymphocyte อยู่ในสภาพถูกกระตุ้น (activated state) โดยปกติการทำงานของ B lymphocyte จะต้องอาศัย T lymphocyte และมี cytokine เป็นตัวเชื่อม ปัจจุบันมีความเชื่อว่าแม้ผู้ป่วยไตวายจะมี B lymphocyte ที่อยู่ในสภาพถูกกระตุ้น แต่การสร้างแอนติบอดีกลับมีระดับต่ำกว่าปกติ

เชื่อว่าความผิดปกติอาจเป็นผลจาก uremic

toxin ทำให้ตัวเชื่อมโยงระหว่าง T lymphocyte, cytokine และ B lymphocyte ผิดปกติไป ส่งผลให้ B lymphocyte ไม่สามารถสร้างแอนติบอดีเมื่อถูกกระตุ้นด้วยแอนติเจนได้เหมือนปกติ

ผู้ป่วย hemodialysis อาจมี autoantibody ต่อ nuclear antigen ซึ่งเกิดจากเซลล์ที่ถูกจับไว้ที่เมมเบรนของ dialyzer นอกจากนี้ยังพบ IgE antibody ต่อ ethylene oxide ซึ่งเป็นสารที่ใช้กำจัดเชื้อโรคใน dialyzer จากโรงงานผู้ผลิตและมีตกค้างเข้าสู่ร่างกายระหว่างทำ hemodialysis

2.3 Cell-mediated immune response

CMIR)

ผู้ป่วย ESRD มีความผิดปกติของ CMIR ที่เกี่ยวข้องกับ T cell มีหลักฐานคือการตรวจพบ cutaneous anergy, การอยู่รอดของกราฟที่ยาวนาน (prolong graft survival), เพิ่มอุบัติการณ์ติดเชื้อไวรัส เช่น ภายหลังติดเชื้อ hepatitis B virus จะเกิดภาวะพาหะโรคอย่างเรื้อรัง (chronic carrier) สูง พบอุบัติการณ์ของการติดเชื้อภายในเซลล์ (intracellular infection) กับมะเร็ง (malignancy) มากขึ้น

พบระดับของ T cell ต่ำลงทั้ง CD4 [หรือ helper cell แบ่ง helper T cell ได้เป็น 2 กลุ่มคือ Th-1 cell เป็นเซลล์ที่ผลิต Interleukin-2 (IL-2) และ Interferon- γ (γ -IFN) ซึ่งเกี่ยวข้องกับ delayed type hypersensitivity และ Th-2 cell เป็นเซลล์ที่ผลิต IL-4, IL-5 และ IL-10 ซึ่งเกี่ยวข้องกับ humoral immunity]] และ CD8 (suppressor cell) ทำให้อัตราส่วนระหว่าง CD4 กับ CD8 ไม่มีการเปลี่ยนแปลง⁽⁴⁾ พบว่ามีการเพิ่มของ suppressor activity

ในด้านหน้าที่ของ T cell พบว่ามีการลดลงของการตอบสนองในการแบ่งตัว (proliferative

response) ต่อ mitogen หรือ pathogen, mixed lymphocyte culture และ T cell-dependent B cell differentiation⁽⁵⁾ การศึกษาพบปริมาณ TCR1/CD3 receptor ที่ผิวของ CD4-T lymphocyte ต่ำกว่าปกติ พบ ICAM-1 ซึ่งเป็น adhesion molecule ที่ผิวของเซลล์ลดลงทำให้การยึดเกาะของ CD4-T lymphocyte ด้วย extracellular matrix protein ลดลง และพบการสร้างของ IL-2 และ IFN- γ ของ T-lymphocyte ลดลง⁽⁶⁾

พบว่าผู้ป่วย ESRD มี T-lymphocyte อยู่ในสภาพถูกกระตุ้น (activation state) สามารถตรวจพบ P55 receptors สำหรับ IL-2 เรียกว่า IL-2R (receptor) หรือ CD25 ที่ผิวของเซลล์จำนวนมากผิดปกติ และยังพบ soluble IL-2R ปริมาณสูงในพลาสมา⁽⁷⁾ เชื่อว่าเกิดจากการหลุดลอกของตัวรับนี้จากผิวของเซลล์เข้าสู่ในเลือด พบว่า IL-2R ในพลาสมามีค่าสูงผิดปกติตั้งแต่ระยะแรกของการเกิดไตวายเรื้อรัง และจะเพิ่มมากขึ้นตามลำดับตาม glomerular filtration rate (GFR) ที่ลดลง ตรวจพบมากขึ้นอีกครั้งภายหลังการรักษาด้วย hemodialysis โดยเฉพาะในกรณีใช้เมมเบรนที่กระตุ้นคอมพลีเมนต์ (complement activating membrane) มีผู้อธิบายสาเหตุที่ T cell ซึ่งอยู่ในสภาพถูกกระตุ้นแต่กลับทำหน้าที่บกพร่องเกี่ยวกับภูมิคุ้มกัน อาจเกิดจากความผิดปกติของ

1) หน้าที่ของ T cell receptor พบว่าปฏิกิริยาระหว่าง IL-2R กับ IL-2 ผิดปกติไป ได้มีการศึกษาเพื่อยืนยันคำอธิบายนี้โดยการเติม IL-2 ลงไปใน T lymphocytes ของผู้ป่วย hemodialysis ผลพบว่าการตอบสนองของ T lymphocyte ต่อ mitogen กลับมาเป็นปกติ และยังพบว่าการทำงานของ CD3/antigen receptor T-cell complex ลดลงอีกด้วย

2) monocyte dependent stimulation ใน

ขั้นตอนของ Ag presentation

1.4 ระบบคอมพลีเมนต์ (Complement system)

ในผู้ป่วย ESRD จะมีระดับของ factor D เพิ่มขึ้นเนื่องจากการขจัดทางไต (renal clearance) ลดลง การทำ hemodialysis ไม่สามารถจะขจัด factor D ออกไปได้ factor D ที่เพิ่มขึ้นร่วมกับการลดลงของระดับ protein S ซึ่งเป็นตัวยับยั้งคอมพลีเมนต์ส่วนที่อยู่ท้ายๆของระบบ (terminal complement pathway) จะเสริมผลการกระตุ้นคอมพลีเมนต์จากปฏิกิริยาระหว่างเลือดและเมมเบรน (blood-membrane interaction) โดยเฉพาะ bioincompatible membrane ในขณะที่ทำ hemodialysis พบว่าระดับ C5b-9 (membrane attack complex) สูงขึ้นด้วย

2. กลไกการเกิดภาวะระบบภูมิคุ้มกันผิดปกติในภาวะไตวาย (Mechanism of immune dysfunction of uremia)

เป็นที่ยอมรับกันว่า uremic toxin เป็นกลไกสำคัญที่ทำให้ภูมิคุ้มกันบกพร่องนอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่นๆเข้ามาเกี่ยวข้องอีก เช่น ภาวะทุพโภชนา (malnutrition) ซึ่งตรวจพบได้บ่อยในผู้ป่วย ESRD การเปลี่ยนแปลงทาง เมตาบอลิซึมอื่น เช่น iron overload ความผิดปกติเกี่ยวกับโรคพื้นฐานเดิมของผู้ป่วย เช่น diabetic mellitus, liver cirrhosis, cancer, SLE การใช้ยา immunosuppressive drug, steroid หรือ antibiotic ซึ่งจะกดภูมิคุ้มกันให้มีความบกพร่องมากขึ้น หรือเกิดการติดเชื้อซ้ำเติม (superimposed infection) เมื่อได้รับการรักษาด้วยวิธี hemodialysis หรือ CAPD ก็จะมีปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อเพิ่มขึ้น ได้แก่ vascular access, peritonitis, การติดเชื้อที่ตำแหน่งเปิดออกของสาย Tenckoff's catheter (exit site infection) และการติดเชื้อในช่องทางเดินของสาย Tenckoff's catheter

(tunnel infection) ตามลำดับ

1. Uremic toxin

ตั้งแต่ ค.ศ.1980 Ringor⁽⁹⁾ และคณะได้รายงานถึงผลของ uremic toxin ในเลือดผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง มีผลต่อประสิทธิภาพในการทำงานของเม็ดเลือดขาวในด้านการทำลายเชื้อโรค ต่อมาผู้ป่วยพยายามศึกษาค้นคว้าหาว่าสารใดใน uremic toxin ที่อาจมีบทบาทในการกดภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

ก. urea มีผู้ทดลองเลี้ยง monocyte ในสภาพที่มีสาร urea ในปริมาณความเข้มข้นที่สูงคล้ายในเลือดของผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง พบว่าจะยับยั้งการสร้างสาร superoxide ใน monocyte แต่ก็มีบางรายงานที่ให้ความเห็นแย้ง

ข. phosphate มีรายงานพบว่า ระดับ phosphate ในเลือดมีความสัมพันธ์กับ phagocytosis ของ leukocytes โดยพบว่าในระดับ phosphate ในเลือดที่สูงยังทำให้ phagocytic activity ลดลงมาก แต่ก็มีผู้แย้งว่าตัว phosphate เองไม่ใช่ตัวการสำคัญ แต่ตัว uremic toxin ในเลือดนั้นเป็นตัวต้นเหตุเนื่องด้วยระดับของ phosphate ในเลือดที่สูงนั้นเป็นผลพวงจาก uremic toxin ที่สูงอยู่ในเลือด ทำให้ phosphate สูงตามไปด้วย

ค. phenol และ phenolic acid ออกฤทธิ์ยับยั้ง idionation activity ของ myeloperoxidase, glucose utilization และ chemiluminescence production ใน granulocyte

ง. P-cresol มีฤทธิ์กดการทำงานของ whole blood respiratory burst ของ neutrophil

จ. polyamine, spermine และ spermidine มีฤทธิ์กดการเคลื่อนที่ (locomotion) ของ neutrophil

ฉ. Gaunidino compounds มีผลต่อการตอบสนองต่อตัวกระตุ้นของ B cell นอกจากนี้ยังมีผลต่อ helper T cell

ข. molecular peptide ขนาดใหญ่บางชนิด

เช่น

- 1) Granulocyte inhibitory proteins I, II (GIP) มีคุณสมบัติยับยั้ง chemotaxis, การนำพากลูโคส (glucose uptake), oxidative metabolism และ intracellular killing
- 2) Degranulation inhibiting protein I, II (DIP) มีคุณสมบัติยับยั้ง degranulation⁽¹⁰⁾
- 3) Immunoglobulin light chains มีคุณสมบัติยับยั้งการนำพากลูโคสและ chemotaxis ทำให้ประสิทธิภาพในการทำลายเชื้อโรคของ PMN ลดลง

ข. parathyroid hormone (PTH) ทำให้เกิดความผิดปกติเกี่ยวกับ phagocytosis, chemiluminescence production ของ PMN โดย PTH จะเพิ่ม cytosolic calcium ทำให้ไมโทคอนเดรีย (mitochondria) ทำงานผิดปกติและลดการสร้าง ATP

มีหลักฐานซึ่งสนับสนุนว่า PTH เป็นสาเหตุของความผิดปกติของ T cell โดยมีรายงานผู้ป่วย primary hyperparathyroidism 3 ราย ซึ่งมี total T cell, อัตราส่วนระหว่าง CD4⁺ และ CD8⁺ ลดลงโดยที่ฤทธิ์ในการกดภูมิคุ้มกัน (suppressor activity) เพิ่มขึ้น และมี lectin-stimulated lymphocyte transformation ลดลง ความผิดปกติเหล่านี้กลับเป็นปกติได้เมื่อได้รับการตัดต่อมพาราไทรอยด์ (parathyroidectomy) จากการศึกษาในห้องทดลองพบว่า PTH สามารถยับยั้งการสร้าง E-rosette ได้ในทางคลินิกพบว่าผู้ป่วย hyperparathyroidism จะมีอุบัติการณ์ของ malignancy, paraproteinemia และ monoclonal gammopathy สูงกว่าปกติ

PTH มีผลต่อ T cell โดยยับยั้งการตอบสนองโดยการสร้างบลาสต์เซลล์ (blastogenic response) ของ lymphocyte ต่อ PHA และยับยั้งขบวนการ lectin-induced lymphocyte transformation โดยผ่านทาง

IL-2 ในบางครั้งกลับพบว่า PTH มีผลกระตุ้นขบวนการ PHA-induced lymphocyte proliferation โดยผ่านทาง การเพิ่ม cytosolic Ca²⁺ ซึ่งไม่ขึ้นกับการสร้าง IL-2 และโดยการผ่านทางการกระตุ้น PTH-PTH receptor ซึ่งกระตุ้นการสร้าง adenylyl cyclase หรือมีการหมุนเวียน phospholipid ผลของ PTH ดังกล่าวจะเกิดขึ้นในระยะฉับพลัน แต่ผลการยับยั้ง lymphocyte proliferation จะเกิดขึ้นในระยะยาว ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการที่มีการปรับตัวลดลง (down regulation) ของ PTH receptor และการเปลี่ยนแปลงของเมตาบอลิซึมของ phospholipid ของเซลล์เมมเบรน⁽¹¹⁾

ในปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันว่า uremic toxin ในผู้ป่วยไตวายเป็นตัวการสำคัญต่อการทำงานที่ผิดปกติไปของเม็ดเลือดขาว แต่ไม่สามารถบ่งบอกได้ชัดเจนว่าเป็นสารตัวใด เชื่อว่าอาจเป็นผลรวมของสารหลายตัวใน uremic toxin ที่มีฤทธิ์ร่วมกัน สารเหล่านี้น่าจะเป็น uremic toxin ที่มีขนาดของโมเลกุลที่มีขนาดใหญ่กว่า urea และ creatinine

2. Iron overload

ในผู้ป่วยที่มี ESRD จะมีความผิดปกติเกี่ยวกับเมตาบอลิซึมของเหล็ก (iron metabolism) ในร่างกาย มักจะพบการสะสมของเหล็กในร่างกายมากผิดปกติ เชื่อว่ามีกลไกจากการรับประทานยาที่เป็นธาตุเหล็กมากเกินไปเกินความจำเป็นและจากการรับเลือด สามารถวินิจฉัยภาวะนี้ได้จากระดับ ferritin ในเลือดที่มีค่าสูงมากผิดปกติ ภาวะเหล็กเกิน (iron overload) จะทำให้ภูมิคุ้มกันต่ำลงกว่าปกติ โดยพบว่าประสิทธิภาพของ phagocytosis และการฆ่า (killing activity) ของ PMN จะต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีค่า ferritin ในซีรัมอยู่ในเกณฑ์ปกติ ผู้ป่วยที่มี ferritin ในซีรัมสูงกว่า 1000 ไมโครกรัม/ลิตร จะมีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อในเลือดสูงเป็น 3 เท่าของผู้ป่วย⁽¹²⁾ ที่มี ferritin ในซีรัมน้อยกว่าระดับดังกล่าว

เนื่องจากเหล็กเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเติบโตของแบคทีเรีย และทำให้เกิดความผิดปกติของ phagocytosis โดยมีผลทางตรงต่อเมมเบรนของ neutrophil และมีผลทางอ้อมทำให้มีการสร้าง H_2O_2 ลดลงเนื่องจากถูกเปลี่ยนแปลงเป็น H_2O และมีการยับยั้งเอ็นไซม์ myeloperoxidase ทำให้การตอบสนอง phagocytosis ลดลงในขณะเดียวกันจะมีการสร้างสารออกซิเจนอิสระมากขึ้นโดยเฉพาะกลุ่ม hydroxyl ซึ่งจะมีพิษต่อเซลล์ของตัวเอง (autotoxicity) การศึกษาในห้องทดลองพบว่า การตอบสนอง phagocytosis ต่อ opsonized zymosan จะลดลง

ปัจจุบันทางการแพทย์สามารถผลิต recombinant human erythropoietin (rHu EPO) มาให้ทดแทนในผู้ป่วยที่มีภาวะซีดทำให้ลดอุบัติการณ์ภาวะเหล็กเกินจากการให้เลือด นอกจากนี้ rHu EPO ยังจะนำธาตุเหล็กที่สะสมในร่างกายมาผลิตฮีโมโกลบินให้ลดระดับ ferritin ในซีรัมได้ด้วย มีผู้สงสัยว่าตัว rHu EPO อาจมีกลไกเฉพาะที่ทำให้ภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย ESRD ดีขึ้นเอง นอกเหนือจากการแก้ไขภาวะซีดในระยะหลังได้มีการใช้ยา desferoxamine ซึ่งเป็นตัวจับเหล็ก (iron chelator) เพื่อรักษาภาวะเหล็กเกินแต่พบว่าอุบัติการณ์ของ mucormycosis เพิ่มขึ้นอย่างมากจากการใช้ยา desferoxamine

3. Increased cytosolic calcium

พบความผิดปกติของหน้าที่ของ PMN หลายขั้นตอน ส่วนหนึ่งเกิดจาก PTH ซึ่งเกิดขึ้นเนื่องจากมีภาวะ secondary hyperparathyroidism PTH จะทำให้มีการเพิ่มของ cytosolic Ca^{2+} (Ca_i^{2+}) และลดการนำพากลูโคสโดยพบว่ามีการเพิ่มของ cytosolic Ca^{2+} ใน pancreatic islet cell, thymocyte, cardiac myocyte, hepatic cell, adipocyte, kidney cell และ osteoblast เมื่อให้เซลล์เหล่านี้เผชิญกับ PTH ผลจาก

การเพิ่ม cytosolic Ca^{2+} จะทำให้มีการลดลงของ ATP-ase activity, มีการเปลี่ยนแปลงของปริมาณ phospholipid ของเซลล์เมมเบรนซึ่งมีผลต่อ membrane fluidity, permeability ต่อไอออน, มีการยับยั้ง mitochondrial oxidation และลดการสร้าง ATP จากการศึกษาในผู้ป่วย hemodialysis ก็พบว่า PMN ของผู้ป่วยมี cytosolic Ca^{2+} เพิ่มขึ้นด้วย เชื่อว่าเป็นผลจาก dialyzer membrane ที่ใช้

สามารถแก้ไขหน้าที่ของ PMN ที่ผิดปกตินี้ดีขึ้นได้ด้วยการควบคุมให้ระดับ cytosolic Ca^{2+} อยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยการทำ parathyroidectomy หรือให้การรักษาด้วย calcium channel blocker หรือ 1,25 dihydroxyvitamin $D_3^{(13)}$ เพื่อทำให้ระดับ PTH ลดลงสู่ค่าปกติ พบว่าขบวนการ respiratory burst และ oxygen consumption กลับมาเป็นปกติได้

4. Renal anemia

สาเหตุหลักของภาวะซีดที่เกิดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังนั้นมาจากการขาด erythropoietin ภาวะซีดจะมีผลทำให้ปริมาณออกซิเจนที่ไปเลี้ยงเนื้อเยื่อและเซลล์ต่างๆลดลง ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายก็ได้รับผลกระทบทำให้ประสิทธิภาพในการป้องกันเชื้อโรคและการทำลายเชื้อโรคลดลง มีอัตราการติดเชื้อสูงขึ้น มีการศึกษาพบว่า PMN จะมีการใช้น้ำตาลในเซลล์ลดต่ำลงในภาวะซีดซึ่งบ่งบอกถึงเมตาบอลิซึมที่ผิดปกติใน PMN ทำให้ phagocytosis และการทำลายเชื้อโรคลดประสิทธิภาพลง แก้ไขภาวะซีดโดยการรักษาด้วย rHu EPO⁽¹⁴⁾ พบว่าจะทำให้การทำงานของ PMN ดีขึ้นตามระดับของฮีมาโตคริตที่เพิ่มขึ้น แต่จะดีขึ้นแบบช้าๆภายใน 1 เดือน ในกรณีกลับกันการให้เลือดเพื่อแก้ไขภาวะซีดอย่างรวดเร็ว พบว่าประสิทธิภาพของ PMN และภูมิคุ้มกันอื่นๆจะไม่ดีขึ้นดังในกรณีที่ใช้ rHu EPO แม้จะมีระดับฮีมาโตคริตที่เท่ากัน ด้วยเหตุนี้จึงมีผู้สรุปว่า

rHu EPO ที่ให้ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังอาจมีผลบางอย่าง โดยตัวมันเองในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่ตกต่ำลงให้ดีขึ้น โดยไม่เกี่ยวกับภาวะซีดที่ได้แก้ไข นอกจากนี้ยังทำให้ การตอบสนองต่อการฉีดวัคซีน, การสร้างและหลั่ง cytokine และ immunoglobulin ดีขึ้นด้วย

5. Malnutrition

สาเหตุของ Protein calories malnutrition เกิดจาก

1) เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน จากภาวะ uremia

2) การรับประทานอาหารไม่เพียงพอทั้งปริมาณ โปรตีนและจำนวนพลังงาน เช่น ในกรณีผู้ป่วย dialysis จะต้องรับประทานอาหารโปรตีน ≥ 1 กรัม/กก./วัน โดยจะแตกต่างจากภาวะก่อนทำ dialysis ที่จำกัดอาหาร โปรตีนเพียง 0.6 กรัม/กก./วัน นอกจากนี้พลังงานที่ได้ จากอาหารควร ≥ 35 กิโลแคลอรี/กก./วัน

3) ความผิดปกติเกี่ยวกับโปรตีนเมตาบอลิซึม เช่น ภาวะ acidosis ทำให้มีการนำโปรตีนในกล้ามเนื้อ มาใช้มากขึ้น, มีสารที่ยับยั้งฤทธิ์ของ insulin (insulin antagonist) ในการทำให้เกิดการสร้าง (anabolism) ขึ้นในร่างกาย, มีการสูญเสีย amino acid ในเลือดออกไปกับน้ำ dialysate ประมาณ 5-9 กรัมต่อวัน, ในผู้ป่วย ที่ทำ hemodialysis จะมีการหลั่ง inflammatory mediator มากมาย อันเนื่องจากปฏิกิริยาระหว่างเลือด และ dialyzer membrane ผลทำให้เกิด proteolysis ใน ร่างกาย

ภาวะ protein calorie malnutrition มีผลต่อ ระบบภูมิคุ้มกันโดยทำให้เกิด thymic atrophy, มีการ ลดลงของ small lymphocyte และพบ poorly formed Hassall's corpuscle, peripheral และ visceral lymph node atrophy, มีการลดจำนวนและขนาดของ

follicle และเซลล์ใน paracortical area ความผิดปกติ จะเกิดกับ T cell มากกว่า B cell T cell จะมีจำนวน ลดลง มีความผิดปกติของหน้าที่ T cell โดยพบว่าการ ตอบสนองการแบ่งตัวต่อ PHA และ Con-A ลดลง แต่ การตอบสนองต่อ pokeweed ซึ่งขึ้นอยู่กับหน้าที่ของ B cell มากกว่ายังคงปกติ พบว่าความไว (sensitization) ต่อ DNCB ลดลง และมีการลดลงของปฏิกิริยา delayed cutaneous reactivity ต่อ microbial และ protein Ag ในขณะที่ B cell ยังสามารถสร้าง immunoglobulin เพื่อเป็นการตอบสนองต่อการติดเชื้อได้ค่อนข้างปกติ แต่การตอบสนองต่อวัคซีนไวรัส (viral vaccine) เช่น HBV, influenza และ polio ลดลง ระดับของ complement ในซีรัมในผู้ป่วยจะลดลง ยกเว้น C_4 จะกลับมา เป็นปกติหลังจากได้อาหารทดแทน

นอกจากนี้ภาวะขาดวิตามินและสารที่มีปริมาณ ต่ำ (trace elements) ก็มีบทบาทสำคัญที่ก่อให้เกิดภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น การขาด folic acid ทำให้เกิด ความบกพร่องใน humoral immunity, การขาดธาตุ สังกะสีและวิตามินซี ทำให้เกิดความบกพร่องใน CMIR, การขาด pyridoxine ทำให้เกิดความบกพร่อง ทั้ง HMIR และ CMIR, การขาด $1,25(OH)_2$ vitamin D_3 ก็ทำให้ monocyte และ macrophage ทำงานลดลง โดยพบตัวรับของ vitamin D_3 ที่ผิวของเซลล์เหล่านี้ เชื่อว่าวิตามินนี้ทำหน้าที่คล้าย cytokine ชนิดหนึ่ง

6. Drug treatment

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังอาจได้รับยาที่มีฤทธิ์ไปเสริม ความบกพร่องของภูมิคุ้มกัน เช่น steroid, immuno-suppressive drug, antibiotic ที่ออกฤทธิ์กว้าง ครอบคลุมทั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบทำให้ เชื้อโรคที่ไม่ก่อโรค (normal flora) ถูกทำลายและเกิด การรุกรานของเชื้อแบคทีเรียอื่นได้ง่าย นอกจากนี้ยังมี ยาอีกตัวที่ปัจจุบันเริ่มใช้กันมากขึ้นในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

คือ deferoxamine ซึ่งออกฤทธิ์เป็น Iron chelator การใช้ยาตัวนี้จะเพิ่มอุบัติการณ์ของ mucormycosis เนื่องจากยานี้มีผลลดความสามารถของระบบภูมิคุ้มกันในเลือดในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อราตระกูล Rhizopus ยานี้จะไปจับเหล็กกลายเป็น deferoxamine-iron complex (feroxamine) Rhizopus จะใช้สารประกอบที่เกิดขึ้นนี้เป็นแหล่งอาหารทำให้เจริญเติบโตเร็ว ร่างกายขับสารเหล่านี้ออกทางไต เมื่อมีไตวายเรื้อรังร่างกายจึงขับสารนี้ได้น้อย และเลือดคั่งในร่างกายนานกว่าปกติทำให้ Rhizopus นำ complex นี้ไปใช้เป็นอาหารได้อย่างอุดมสมบูรณ์

7. Blood-membrane reaction

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการรักษาด้วย hemodialysis อาจเกิดอาการแทรกซ้อนอันเกิดจากเลือดของผู้ป่วยทำปฏิกิริยากับ membrane ของ dialyzer เรียกว่า bioincompatibility ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น เช่น hypoxemia, dialyzer reaction type A หรือ B, ภาวะทุพโภชนาการ, amyloidosis และการติดเชื้อ การที่มีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อสูงขึ้นแสดงว่า bioincompatibility นี้ ส่งผลให้ภูมิคุ้มกันบกพร่อง จัด dialyzer membrane ชนิด cuprophane, cellulose acetate และ cellulose diacetate เป็น bioincompatible membrane ทำให้เกิดการกระตุ้นเม็ดเลือดขาวและคอมพลีเมนต์อย่างมาก ผลประการหลังจะกระตุ้นให้ PMN หลั่ง lysozyme, oxygen free radical¹⁵ และยังทำให้เกิดภาวะ neutropenia อันเป็นผลจากการจับกลุ่มของเม็ดเลือดขาว (leukoagglutination) และถูกจับติดเข้าอยู่ในปอด การกระตุ้นช้าบ่อยๆในระหว่างการทำ hemodialysis ทุกครั้งจะทำให้ neutrophil อ่อนล้า สมรรถภาพในการดักจับและทำลายเชื้อโรคลดลงได้ นอกจากนี้ยังพบมีการกระตุ้นของ monocyte ทำให้มีการสร้างและหลั่ง cytokine ออกมามากระหว่างทำ hemodialysis

มีผลทำให้ภูมิคุ้มกันบกพร่องด้วย มีหลักฐานที่สนับสนุนว่าเกิดการอักเสบ (inflammatory process) ขึ้นคือพบสาร serum amyloid A (SAA) ซึ่งเป็นสารที่ทำหน้าที่เป็น acute phase proteins ในเลือดเพิ่มขึ้น

3. การเปรียบเทียบผลของ peritoneal dialysis และ hemodialysis ต่อระบบภูมิคุ้มกัน

โดยทั่วไปแล้ว ผู้ป่วย CAPD (chronic ambulatory peritoneal dialysis) จะมี CMIR ตีกว่าผู้ป่วย hemodialysis แม้ว่าจะพบภาวะจำนวน lymphocyte ในเลือดต่ำอย่างสมบูรณ์ (absolute lymphopenia) ได้เช่นเดียวกับผู้ป่วย hemodialysis แต่ก็อาจจะมีจำนวนของ lymphocyte เพิ่มขึ้นมาได้หลังจากทำ CAPD เป็นเวลานานหลายเดือน⁽¹⁶⁾ ทั้งนี้อาจจะอธิบายจากการที่ CAPD สามารถกำจัด middle molecule มากกว่าการทำ hemodialysis โดยวิธีดั้งเดิม

CAPD มีผลกระทบต่อระบบภูมิคุ้มกันเฉพาะที่เด่นชัดมากกว่า hemodialysis เนื่องจากการที่มีสาย catheter ติดอยู่ที่หน้าท้องตลอดเวลาซึ่งเป็นช่องทางที่สำคัญของการปนเปื้อนแบคทีเรีย (bacterial contamination) นอกจากนี้การแลกเปลี่ยนน้ำยาเข้าออกจากช่องท้องจะทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของ intraperitoneal environment

peritoneal macrophage เป็นเซลล์ที่สำคัญในการต่อสู้กับการติดเชื้อที่ peritoneum ตามปกติจะต้องมีปริมาณ peritoneal macrophage อย่างน้อย 10^6 ตัว/มล. จึงจะเพียงพอที่จะยับยั้งการเติบโตของแบคทีเรียได้ ผลจากการแลกเปลี่ยนน้ำยาจะทำให้สูญเสีย immunoglobulin และ macrophage 30-40 ล้านตัวต่อวันทางน้ำยา dialysate ทำให้น้ำยา dialysate ภายในช่องท้องมี macrophage เหลือประมาณ 1×10^4 ถึง 5×10^4 ตัว/มล. ซึ่งไม่เพียงพอที่จะยับยั้งการติดเชื้อได้ นอก

จากนี้ยังมีสาร uremic toxin, กลูโคส, การเปลี่ยนแปลงของ pH และ osmolality ซึ่งมีอันตรายต่อ PMN และ lymphocyte การศึกษาพบว่าน้ำยา peritoneal dialysate จากผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมีฤทธิ์ยับยั้งการรวมตัว E-rosette ของ lymphocyte ได้⁽¹⁶⁾ นอกจากนี้การเสีย IgG และ C₃ ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ opsonin ทำให้ opsonization เสียไปด้วยซึ่งมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ S. epidermidis

ส่วนใหญ่ของการศึกษาหน้าที่ peritoneal phagocytic cell พบว่า phagocytic activity ต่อ bacteria เช่น S. aureus, S. epidermidis และ E. Coli ไม่แตกต่างจากปกติ แต่มีความผิดปกติของกระบวนการ oxidative metabolism โดยพบว่ามีการใช้ออกซิเจน (oxygen consumption) มากกว่าปกติ แต่การตอบสนองต่อ PMA และ zymosan ลดลง มีการหลั่ง myeloperoxidase และสร้าง superoxide ลดลงแต่ถ้ากระตุ้นด้วย PMA จะมีการสร้าง superoxide ได้ตามปกติ

การศึกษาหน้าที่ของเม็ดโลหิตขาวในกระแสโลหิตของผู้ป่วย CAPD พบว่า chemotactic factor, chemotaxis และ chemotactic factor-mediated functional response เหมือนกับผู้ป่วย hemodialysis ทั้ง PMN และ monocyte มี C_{5a} receptor ลดลง เชื่อว่าอาจเกิดจากการกระตุ้นคอมพลีเมนต์โดยสาย catheter หรือน้ำยา dialysate solution, C_{5a} receptor ซึ่งมีระดับต่ำอยู่แล้วในภาวะไตวายเรื้อรังมีการปรับตัวลดลง, ความไวลดลง, immature monocyte ซึ่งถูกสร้างขึ้นมาทดแทนเซลล์ที่เสียไป, การแลกเปลี่ยนน้ำยาเข้าออกจากช่องท้อง

พบว่าการตอบสนอง chemotactic factor-mediated function ที่เกิดตามมาก็มีความผิดปกติโดยการสร้าง superoxide, H₂O₂ และการหลั่ง myelopero-

xidase ลดลงเมื่อกระตุ้นโดย C_{5a} และ fMLP แต่ถ้ากระตุ้นโดย PMA ไม่แตกต่างจากปกติ

ในส่วนของ phagocytosis ยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่การฆ่าแบคทีเรีย (bacterial killing) ผิดปกติ พบว่าหลังจากทำ CAPD แล้ว ขบวนการ phagocytosis ในผู้ป่วยบางรายจะกลับเป็นปกติได้⁽¹⁷⁾

ในด้านหน้าที่ของ T cell พบว่าการตอบสนองโดยการแบ่งตัว (proliferative response) ต่อ mitogen (PHA, Con-A) ในผู้ป่วย CAPD ต่ำกว่า hemodialysis และเกือบดีเท่ากับในคนปกติ⁽¹⁸⁾ ผลการศึกษาการตอบสนอง mixed lymphocyte พบว่าต่ำกว่าคนปกติเล็กน้อย และยังพบว่าการทดสอบปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันได้ผิวหนังต่อแอนติเจน เช่น PPD, DNCB มีการตอบสนองดีขึ้นเมื่อเทียบกับ hemodialysis นอกจากนี้ผู้ป่วยหลังทำ CAPD จะมีการสร้าง IL-2 ได้เป็นปกติ และมีระดับ γ -IFN สูงขึ้น

อ้างอิง

1. Port FK, Ragheb NE, Schvartz AG, Hanthorne VM. Neoplasm in dialysis patient : a population-based study. Am J Kidney Dis 1989 Aug; 14 (2): 119-23
2. Kohler H, Arnold W, Renschin G, Dormeyer HH, Meyer zum Buschenfelde KH. Active hepatitis B vaccination of dialysis patients and medical staff. Kidney Int 1984 Jan ; 25 (1): 124-8
3. Iida T, Umezawa K, Tanaka K, Koga K, Nakazawa H, Satoh T. Polymorphonuclear cells in chronic hemodialysis patients have intact phagocytic and impaired bactericidal activities. Nephron 1997; 75(1): 41-7

4. Descamps-Latscha B, Chatenoud L. T cells and B cells in chronic renal failure. *Semin Nephrol* 1996 May; 16(3): 183-91
5. Kurz P, Kohler H, Meuer S, Hutteroth T, Meyer zum Buschenfelde KH. Impaired cellular immune response in chronic renal failure : evidence for a T cell defect. *Kidney Int* 1986 Jun; 29(6):1209-14
6. Gerez L, Madar L, Shkolnik T, Kristal B, Arad G, Reshef A, Steinberger A, Ketzinel M. Regulation of interleukin-2 and interferon gamma gene expression in renal failure. *Kidney Int* 1991 Aug; 40(2):266-72
7. Walz G, Kunzendorf U, Josimovic-Alasevic O, Preuschoff L, Schwarz A, Keller Fasmus G, Offermann G. Soluble interleukin-2 receptor and tissue polypeptide antigen serum concentration in end-stage renal disease. *Nephron* 1990; 56(2):157-61
8. Beanrain G, Naret C, Marcoon L, Grateau G, Drueke T, Urena P, Nelson DL, Bach JF. In vivo T cell preactivation in chronic uremic hemodialyzed and non dialyzed patients. *Kidney Int* 1989 Oct; 36(4): 636-44
9. Ringoir S, Schoots A, Vanholder R. Uremic toxins. *Kidney Int* 1988; Suppl 24:S4-S9
10. Haag-Weber M, Mai B, Cohen G, Horl WH. GIP and DIP : a new view of uremic toxicity. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9(4): 346-7
11. Klinger M, Alexiewicz JM, Linker-Israeli M, Pitts TO, Gaciong Z, Fadda GZ. Effect of parathyroid hormone on human T cell activation. *Kidney Int* 1990 Jun; 37(6): 1543-51
12. Boelaert JR, Daneel RF, Schurgers ML, Matthys EG, Gordts BZ, Vanlanduyt HW. Iron overload in hemodialysis patient increases the risk of bacteremia : a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5(2): 130-4
13. Cohen G, Haag-Weber M, Horl WH. Immune dysfunction in uremia. *Kidney Int* 1997 Nov; 62: S79-S82
14. Veys N, Vanholder R, Ringoir S. Correction of deficient phagocytosis during erythropoietin (EPO) treatment in maintenance hemodialysis patient. *Am J Kidney Dis* 1992 Apr; 19(4): 358-63
15. Hakim RM. Clinical implications of hemodialysis membrane biocompatibility. *Kidney Int* 1993 Sep; 44(3): 484-94
16. Giagrande A, Cantu P, Limido A, de Francesco D, Malacrida V. Continuous ambulatory peritoneal dialysis and cellular immunity. *Proc Eur Dial Trans Assoc* 1982; 19:372-9
17. Porter C, Burden RP, Morgan AG, Daniels I, Fletcher J. Impaired polymorphonuclear neutrophil function in end-stage renal failure and its correction by continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1995; 71(2): 133-7
18. Langhoff E, Ladefoged J. Improved lymphocyte transformation in vitro of patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Proc Eur Dial Trans Assoc* 1983; 20:230-5