

# HEMODİYALİZ MEMBRANLARININ BİYOKOMPATİBİLİTESİ

## BIOCOMPATIBILITY OF HEMODIALYSIS MEMBRANES

Dr. Ayla San

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı.ERZURUM

### GİRİŞ

Biyokompatibilite; bir malzeme, alet veya sistemin konakçıda klinik olarak önemli bir reaksiyona yol açmaksızın uygulanabilmesidir.

Hemodiyalizde kullanılan materyalin biyolojik uyumu yüksek olmalıdır. Hemodiyaliz (HD) esnasında kanın yabancı yüzeyle teması bir kısım reaksiyonları başlatır. Bunlar arasında; kompleman aktivasyonu, koagülasyon ve kinin sisteminin aktivasyonu ve kan hücrelerinin aktivasyonu sayılabilir. Bu reaksiyonların şiddeti kullanılan membranın yapısına göre değişmektedir. Bu yüzden biyokompatibilitesi yüksek sentetik membranlar üretilmiştir. Sentetik membranların selülozik membranlara göre daha az kompleman aktivasyonu, lökopeni ve trombosit aktivasyonuna neden olduğu bildirilmektedir.

Ancak hemodiyalizde biyolojik uygunsuzluk sadece kullanılan membrana bağlı olmayıp; kan setleri, sterilizasyonda kullanılan maddeler, reuse işlemi ve diyalizata ait faktörler de bu reaksiyonlardan sorumludur. HD'de biyokompatibilite üzerine etkili unsurlar **Tablo I**'de görülmektedir.

**Tablo I.** Hemodiyalizde biyokompatibilite üzerine etkili faktörler

Dializer	- Membran materyali - Kan akımının geometrisi - Geçirgenlik katsayısı
Dializer unsurları	- Kan setleri - Vasküler access aygıtları
Sterilizasyon	- Etilen oksit - Buhar - Gamma radyasyon
Rezidüel materyal Reuse	- Ftalat - Otomatik/Manuel - Sayısı - Antiseptikler
Diyalizat	- Asetat/Bikarbonat - Suyun kalitesi - Bakteri yel kontaminasyon

Biyolojik uyumda kullanılan membranın materyali (kimyasal yapısı) en önemli unsur olup, materyalin cinsine göre mevcut dializ membranları şu şekilde sınıflandırılabilir (**Tablo II**).

Release reaksiyonlarını başlatmada kompleman aktivasyonunun önemi konusunda şüphe yoktur. HD sırasında özellikle alternatif kompleman yolu aktive olmaktadır.

Küçük yüzey alanlı membranların kullanılması ve antikoagülanlar kompleman aktivasyonunu azaltmaktadır. AN-69 gibi permeabilitesi yüksek membranların; aktive kompleman faktörlerini uzaklaştırarak (C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub> gibi) veya adsorbe ederek kompleman artışını sınırladığı ve bu nedenle daha az reaksiyona neden olduğu bildirilmektedir.

**Tablo II.** Membran materyaline göre diyalizerlerin sınıflaması

Grup	Membran
Selülozik	-Selofan • Kuprofan
Modifiye selülozik	• Selüloz asetat (SA) • Selüloz triasetat (STA) - Hemofan
Sentetik	• Poliacrilonitrile (PAN) • Polisulfon (PS) - Polyamide (PA) Polymetilmetakrilat (PMMA) Polivinil alkol Polikarbonat

Aktive olmuş kompleman kan hücrelerinden değişik mediatörlerin açığa çıkmasına neden olmakta; bu da birçok klinik belirtiye yol açmaktadır. Hücrelerden açığa çıkan mediatörler, etkileri ve bunlara bağlı klinik bulgular **Tablo III**'te görülmektedir.

**Tablo HI.** Hücrelerden açığa çıkan mediatörler ve etkileri

Hedef	Mediatörler	Etkileri	Klinik
Mast hücreleri	Histamin	Vasküler permeabilite artışı	First use send.
Bazofiller	Lökotrienler	Düz kas kontraksiyonu	Pulmoner ödem Periferik ödem Hipoksemi
Nötrofiller	Lökotrienler	B2 mikroglobulin açığa çıkması	Değişmiş immü-nite Doku hasan
	ROS-	B2 mikroglobulin polimeri zasyonu	
	Proteazlar	Adezyon reseptörlerinin upregülasyonu	
Trombositler	PAF	Trombosit aktivasyonu	Trombositopeni Kanama anormal. Pıhtılaşma
	Tromboksan. Prostagland.	Agregasyon Degranülasyon Koagülasyon	
Monositler	IL-1.TNF	Multipl	Multipl

Selülozik ve sentetik membranların değişik özellikleri bakımından karşılaştırması **Tablo IV**'te görülmektedir.

Değişik membranların yüzey potansiyelleri **Tablo V**'te görülmektedir.

**Tablo IV.** Selülozik ve sentetik membranların değişik özellikler yönünden karşılaştırılması

Membran	Yük
Kuprofan	0
Polyamide	0
Selüloz asetat	-3.4
PAN	-153.9

Hemodiyaliz sırasında kompleman aktivasyonu sonucu monosit ve makrofajlardan açığa çıkan interlökin-1 düzeyi de bu reaksiyonların oluşumunda rol oynamaktadır. İnterlökin-1 düzeyi ve hemodiyaliz ilişkisi **Tablo VI**'da görülmektedir.

### B2-MİKROGLOBULİN (B2-MG) İNDÜKSİYONU VE AMİLOİDOZ OLUŞUMU

Hemodiyaliz sırasında B2-MG indüksiyonu da biyoinkompabilitenin bir markeri olarak kullanılmaktadır. 62-MG indüksiyonu düşük ve B2-MG eliminasyonu yüksek membranlar tercih edilmelidir.

**Tablo VI.** Yüzey potansiyeli bakımından membranlar

IL-1'in Biyolojik Etkileri Diyalizle ilişkili Fenomenler

10-100 ng/kg	- Ateş - Uyuklama - İştahsızlık - Miyalji, artralji	- Ateş - Uyuklama - İştahsızlık - Miyalji, artralji
>300 ng/kg	- Hipotansiyon - VSMC (vasküler düz kas hücre) proliferasyonu - PDGF (trombosit kaynaklı büyüme faktörü) stimülasyonu - Aterosklerotik plak	- Hipotansiyon - Aterosklerozun hızlanması
	Kollajenaz sentezi Osteoblast aktivasyonu Fosfolipaz-A2 ve Siklooksijenaz için mRNA	Kemik ve eklem hastalığı
	Albumin gen ekspresyonunun supresyonu	Hipoalbuminemi
	Adale proteolizisi Negatif nitrojen balansı	Adale kaybı

• Selülozik membranlar mononükleer hücrelerden B2-MG'in sentezi, salınımı ve transkripsiyonunu artırır.

• Selülozik membranlar 62-MG'in polimerizasyonuna yol açan serbest oksijen radikal ve proteazların açığa çıkmasına neden olur.

• Low-flux selülozik membranlar 62-MG'in ne adsorbsiyonuna ne de filtrasyonla temizlenmesine yol açmazlar.

• Biyokompatibl membranlar rezidüel renal fonksiyonun korunması için elverişlidirler.

### DİYALİZER REAKSİYONLARI VE KİNİNLER

Diyalizer reaksiyonların oluşumunda açığa çıkan kininlerin de büyük rolü vardır,

• PAN gibi yüzey alanı negatif yüklü membranlar Hageman faktör ve kallikrein/bradikinin yolunu aktive ederler.

• ACE-inhibitörleri bradikininlerin yıkımını sağlayan kininaz enzimini inhibe ederler.

• Yüksek bradikinin seviyeleri şiddetli anafaktik reaksiyonlara ve kardiyovasküler kollapsa neden olabilir.

• ACE-inhibitörü kullanan ve PAN membranla diyalize alınan hastalar yüksek risk altındadırlar.

• Diyalizlerin reuse'u keza böyle reaksiyonlara yol açabilirler.

Biyokompatibilitesi yüksek membranlar düşük trombojenisiteye sahip olmalı ve protein adsorbsiyonu olmamalıdır. Ayrıca endotoksin retansiyonu yüksek olmalı ve dolayısı ile tümör nekrotize edici faktör (TNF) indüksiyonu düşük olmalıdır.

## TROMBOJENİZİTE

• Diyalizer içinde pıhtılaşma bioincompatibilitenin en önemli klinik parametrelerinden birisidir.

### Trombojenizite ve trombosit aktivasyonunda rol oynayan faktörler

- Membranın şekil ve kimyasal yapısı, yüzey yükü ve serbest enerjisi.
- Trombosit ve endotel hücreleri arasındaki etkileşimler.

### Trombojeni/.iteyi karakterize eden klinik parametreler

- Rezidüel kan volümü
- Heparin tüketimi
- Trombosit sayısı ve aktivasyonu

### Laboratuvar parametreler

Trombosit aktivasyonunun ölçütü olanlar:

- Tromboxan üretimi (TXA<sub>2</sub>, TX<sub>62</sub>)
- Trombosit faktör 4 artışı
- β-tromboglobulin artışı

Koagülasyon aktivasyonu için:

- Fibrinopeptid A (FPA)

Bu parametreler esas olarak verilen heparinin miktarı ile ilişkilidir.

Kan setleri ve iğneler pıhtılaşmayı kullanan membrandan daha etkin bir şekilde aktive ederler.

Tromboz oluşumunda (trombogenesis) Hageman faktör aktivasyonu ve trombosit aktivasyonu rol oynamaktadır. Değişik diyalizlerin trombojenisitesi **Tablo VII'de** gösterilmektedir.

»

### Selülozik membranlar

• Selülozik membranların trombojenitesi düşüktür. Selülozik kapiller membranlar ile özellikle de kuprofan

plate membranlar ile heparinsiz diyaliz bile uygulanabilir.

### Tablo Vn. Trombogenesis (Tromboz oluşumu) ve membranlar

- Hageman faktörün aktivasyonu  
maximum : PAN  
orta derece : Kuprofan, S A  
minimum : PMMA
- Trombosit adezyonu ve aktivasyonu  
maximum : Kuprofan  
orta derece : PMMA, Polikarbonat  
minimum : Hemofan

• Selülozik membranlar kullanıldığı zaman trombosit sayısı başlangıç değerinin % 90'ının altına asla düşmez.

• Selülozik membranların (kuprofan, hemofan ve selüloz asetat) sentetik membranlara göre daha düşük Trombosit Faktör-4 (TF4) salımına yol açtığı gösterilmiştir.

• Selülozik membranlarda Tromboxan B2 (TXB2) oluşumu sentetiklerden (örneğin, PMMA membran-dan) daha düşüktür.

Diyaliz hipoksemisi de bioincompatibilitenin bir komponentidir. Kuprofan membran polisulfandan daha fazla hipoksemiye neden olduğu bildirilmektedir.

## DİYALİZER REAKSİYONLARI

Hemodiyaliz süresince görülebilen aşırı duyarlılık (hipersensitivite) reaksiyonları genel olarak şu şekilde sınıflandırılmaktadır (**Tablo VIII**).

Yeni diyalizlerin ilk kullanımı sırasında görülen reaksiyonlara önceleri: "*First use send*" denilmekte idi. Ancak bu reaksiyonların daha sonraki diyalizlerde de görülebilmesi nedeni ile bugün bu reaksiyonlara genel olarak "*diyalizer reaksiyonları*" denilmektedir.

Diyalizer reaksiyonları Tip I (Tip A) ve Tip II (Tip B) reaksiyonlar olarak ikiye ayrılmaktadır.

Tablo Vm. Hipersensitivite reaksiyonlarının genel klinik sınıflandırılması

Derece	Deri	GIS	Solunum	Kardiyovasküler
Hafif	Kaşıntı Ürtiker Flushing			
Orta	Kaşıntı Ürtiker	Bulantı	Dispne	Taşikardi (>20 dk) Hipotansiyon (>0 mmHg sistolik) Şok
Şiddetli	Kaşıntı Ürtiker Flushing	Kusma ishal	Bronkospazm Siyanoz Laringeal ödem	
Letal	Kaşıntı Ürtiker Kızartı	ishal Kusma	Solunum arrest:i	Kardiyak arrest

## I - TıP A (ANAFLAKTOİD) DİYALİZER REAKSİYONLARI

### Başlangıç

20 dakika içinde, genellikle ilk 5 dakikada, sıklıkla kan akımının başlatılmasından hemen sonra ortaya çıkar. Çok şiddetli olabilir ve ölümlü sonuçlanabilir. Bu reaksiyonların oluşumunda; etilen oksit gazı, membran materyali ve diyalizatla ilgili faktörler (asetat, endotoxin kontaminasyonu) suçlanmaktadır.

### Semptomlar

- Tüm vücutta veya fistülün olduğu kolda yanma
- Nefes darlığı, astım bronşiole
- Ateş, titreme, septisemi
- Angio ödem veya laringeal ödem
- Boğazda şişme, taşikardi
- Ürtiker, deride kızarma, kaşıntı
- Bulantı, kusma, ishal
- Abdominal kramplar
- Burun akıntısı, göz yaşarması, öksürük

### Kolaylaştırıcı Sebepler

- Atopi
- Yüksek serum IgE düzeyi, eozinofili
- ACE-inhibitör kullanımı

### Etvoloji

#### ETO-hipersensitivitesi

AN-69 membranla ilişkili  
ACE inhibitörleri  
Reuse  
Kontamine diyalizat  
Asetat  
Azide  
İşlenmemiş selülozik membran

### Mekanizma

ETO-insan serum albümin kompleksine karşı oluşmuş **IgE**  
Artmış bradikinin oluşumu  
Kininlerin degradasyonunda azalma  
Bilinmiyor  
Bilinmiyor  
Adenozin/tromboxan  
Azid'in toksik etkileri  
Kompleman aktivasyonu, tromboxan

### Acil Tedavi

- Diyalizi hemen durdurmak
- Kanı geri vermemek
- Epinefrin, antihistaminikler, steroid
- Gerekliğinde solunum desteği

### Önleme (korunma)

- Kullanımdan önce diyalizerin serum fizyolojikle yıkanması
- ACE inhibitörü tedavisini kesmeyi düşünmek
- Şayet AN-69 membran neden olarak düşünülüyorsa membranı değiştirmek
- Şayet neden olarak ETO gazı düşünülüyorsa Gamma-radyasyonla sterilizasyona geçmek
- Reuse-işleminde kullanılan sudaki endotoxin düzeylerini kontrol etmek
- Şayet neden olarak ETO ve AN-69 düşünülüyor ve şahıs atopik ise asetattan bikarbonata ve/veya selülozik membranlardan kompleman aküvasyonuna yol açmayan membranlara geçmeyi gözönünde bulundurmak.

## II- TİP B REAKSİYONLARI

Nonspesifik olup genellikle Tip A reaksiyonlarından daha hafiftir. Primer semptom göğüs ve sırt ağrısıdır. Kaşıntı, ürtiker ve kramplar da görülebilir. Genellikle diyalizin 20-40. dakikasından sonra başlar, diyalize devam edilebilir ve 1 saat sonra semptomlar düzelenir. Reuse işlemi Tip B reaksiyonlarını azaltabilir.

## KAYNAKLAR

1. Ceung AK. Complement activation as index of hemodialysis membrane biocompatibility: the choice of methods and assays. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9 (Suppl): 96-10.
2. Salem M, Ivanovich PT, Ing TS, Daugirdas JT. Adverse effects of dialyzer manifesting during the dialysis session. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9 (Suppl): 127-137.
3. Vienken J, Baurmeister U (eds). *Membranes for dialysis: Contributions to biocompatibility*. AKZO 1989.
4. Preira B. Membrane biocompatibility in Hemodialysis: Scientific basis of nephrology: from bench to bedside /second annual course). February 14-19 Boston-USA, 1995.
5. Deppisch R, Ritz E, Hansen GM, Schols M, Rauterberg EW. Bioincompatibility perspectives in 1993. *Kidney Int* 1994; 44: 77-84.
6. Hakim RM. Clinical implications of hemodialysis membrane biocompatibility. *Kidney Int* 1993; 44: 484-494.