

Hemodiyalizde Biyouyumluluk

Biocompatibility in Hemodialysis

Suat Ünver, Enes Murat Atasoyu, T. Rifki Evrenkaya

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Nefroloji Servisi, İstanbul

ÖZET

Hemodiyalizde kan-membran teması ile tetiklenen bir dizi biyolojik yanıt; hipersensitivite reaksiyonları, hızlanmış ateroskleroz, diyalizle ilişkili amiloidoz, rezüdüel renal fonksiyonların daha hızlı kaybı gibi erken ve geç dönem olumsuz etkilerle sonuçlanmaktadır. Bu olumsuz etkiler geçmişten günümüze membran biyouyumluluğundaki arayışların temelini oluşturmuştur. Alternatif yoldan kompleman aktivasyonu, kan membran temasını takiben ilk 15 dakika içinde maksimuma ulaşırken bu süreç içerisindeki C3a düzeylerindeki artış dikkat çekici bulunmuştur. Ekstrakorporeal tedavi esnasında membranların plazma proteinlerini, lökositleri, trombositleri, koagülasyon ve kompleman sistemlerinin enzimatik kaskadlarını aktive etme kapasitelerini minimize etmeyi amaçlayan arayışlar, günümüzde biyouyumluluğu yüksek membran üretimini ve kullanımını yaygınlaştırmıştır. Sentetik membran kullanılan kronik hemodiyaliz hastalarında selülozik membran kullanan hastalara kıyasla yüksek biyouyumluluğun sağladığı avantajlar doğrultusunda nedene özgü mortalite ve hospitalizasyon oranları daha düşük düzeydedir. Membran biyouyumluluğu ile serum albümin düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda da biyouyumluluğun önemi vurgulanmaktadır. Biyouyumsuz membranlar ayrıca $\beta 2$ mikroglobülin sentezinde artışa neden olmakta, bu hasta grubunda $\beta 2$ mikroglobülin aracılıklı komplikasyonlara daha sık rastlanmaktadır. E vitamini ile kaplanmış modifiye selülozik membranların, granülosit fonksiyonlarını düzelttiği ve oksidatif stresi azalttığı bildirilmiştir. Günümüzde daha yüksek biyouyumluluk elde edebilmek amacıyla çalışmalar, E vitamini kaplı sentetik membran üretimi üzerine yoğunlaşmıştır. Reuse'un biyouyumluluk üzerine etkisini araştıran çalışmalarda ise E vitamini kaplı membranlarda reuse'un azalmış kardiyovasküler olaylarla ilişkili olan; nötrofillerde süperoksit anyon üretiminde, total kolesterol, LDL, oksitlenmiş LDL ve malondialdehid düzeylerinde azalmaya, HDL kolesterol düzeylerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir.

Anahtar sözcükler: hemodiyaliz, biyouyumluluk, diyaliz membranları

ABSTRACT

A series of biological responses triggered by blood-membrane contact in hemodialysis are the result of many early and late adverse effects such as hypersensitivity, accelerated atherosclerosis, dialysis-related amyloidosis, more rapid loss of residual renal function. These adverse effects constituted the rationale of searching for membrane biocompatibility in the past and today. Whereas alternative pathway complement fixation reached to a maximum within the first 15 minutes following blood-membrane contact, the increase of C3a levels during this period was found interesting. Searches aiming to minimize the capacities of membranes to activate plasma proteins, leucocytes, platelets enzymatic cascades in the coagulation and complement systems during extracorporeal treatment have led widespread use and production of membranes with higher biocompatibility today. In the context of advantages of higher biocompatibility, cause-specific mortality and hospitalization rates are lower in chronic hemodialysis patients when synthetic membrane compared to cellulosic membrane is used. The importance of biocompatibility is also emphasized in trials investigating the relationship between membrane biocompatibility and serum albumin levels. Bioincompatible membranes also cause an increase in $\beta 2$ microglobulin synthesis and $\beta 2$ microglobulin mediated complications are more frequent in this group of patients. It is reported that modified cellulosic membranes covered with vitamin E improve granulocyte function and reduce oxidative stress. Current research is focused on the production of synthetic membranes covered with vitamin E. In studies investigating the effect of reuse on biocompatibility, the reuse of vitamin E covered membranes was shown to cause a reduction of superoxide anion production in neutrophils, decreased levels of total cholesterol, LDL, oxidized LDL and malonyldialdehyde and increased levels of HDL cholesterol which is associated with a decreased cardiovascular event rate.

Keywords: hemodialysis, biocompatibility, dialysis membranes

2007;16 (2) 39-45

Yazışma adresi: Uz. Dr. Suat Ünver
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
Nefroloji Servisi 81327 Kadıköy, İstanbul
Tel: 0 (216) 346 26 00/2444 - 0 (216) 542 20 20/2444
Faks: 0 (216) 348 78 80
E-posta: suatunver@yahoo.com

Hemodiyalizde Biyouyumluluk

Hemodiyalizdeki biyouyumluluk, kanın ekstrakorporeal dolaşım sürecinde diyaliz ekipmanları ile teması sonunda ortaya çıkan etkileşimlerin tümüdür. Bu ekipmanlar içinde hemodiyaliz tedavisinin performansının en önemli belirleyicisi hemodiyaliz membranlarıdır. Buna karşın intradiyalitik biyolojik yanıtın ana sorumlusu da yine bu membranların ne-

Tablo I. Günümüzde kullanılan başlıca membran tipleri**Modifiye olmamış selülozik olanlar**

- Rejenere selüloz
- Cuprofan (Cuproammonium selüloz)
- Cuproammonium rayon
- SCE (Cuproammonium saponifiye ester)

Modifiye edilmiş selülozik olanlar

- Cellulose asetat
- Cellulose diasetat
- Cellulose triasetat

Kaplanmış selüloz

- Polietilen glikol kaplı rejenere selüloz
- E vitamini kaplı rejenere selüloz (Excebrane)

Semisentetik olanlar

- Hemophan
- SMC (Synthetically Modified Cellulose)

Sentetik olanlar

- Polisulfon
- PMMA (polimetilmetakrilat)
- Polyamide
- Polikarbonat
- Polietilen polivinil alkol (EVAL)
- Polyethersulfone
- PAN (poliakrilonitril)
- Metalil sülfonat ile kopolimerize PAN (AN 69)

den olduğu bir dizi enzimatik reaksiyonlardır. Günümüzde diyalizör içeriğinde kullanılan farklı membran tipleri bulunmaktadır (Tablo I).

Kan-membran teması ile tetiklenen kompleman ve monosit-granülosit aktivasyonu ile ortaya çıkan akut ve kronik biyolojik yanıt; hipersensitivite reaksiyonları, hızlanmış ateroskleroz, diyalizle ilişkili amiloidoz, rezidüel renal fonksiyonların daha hızlı kaybı gibi erken ve geç dönem hasta sağkalımı üzerinde olumsuz etkilere sahiptir. Diyaliz tedavisinin ilk saati içinde gözlenen kaşıntı, ürtiker, solunum sıkıntısı, göğüs ağrısı, anjiyoödem, hipotansiyon, kolaps, solunum aresti gibi akut reaksiyonlar ile anemi, malnütrisyon, ateroskleroz, immünolojik bozukluklar gibi kronik süreçte karşılaşılan sorunlar geçmişten günümüze membran biyoyoumluluğundaki arayışların temelini oluşturmuştur. Ekstrakorporeal tedavi esnasında membranların plazma proteinlerini, lökositleri, trombositleri, koagülasyon ve komp-

leman sistemlerinin enzimatik kaskadlarını aktive etme kapasitelerini minimize etmeyi amaçlayan arayışlar, günümüzde biyoyoumluluğu yüksek membran üretimini ve kullanımını yaygınlaştırmıştır. Membranlar selülozik ve sentetik olmak üzere iki başlıkta incelenecektir.

Selülozik Membranlar

1970'li yıllarda en yaygın olarak kullanılan hemodiyaliz membranları büyük molekül ağırlıklı solütlerin klirenslerinin düşük olduğu rejenere selülozdan kupromonyum işlemleriyle yapılmış cuprofan membranlardı. Yapısı, kompleman aktivasyonuna neden olan serbest hidroksil gruplarını bir araya getiren anhidroglukozdan oluşmaktadır. Farklı diyaliz membranları içinde kompleman sistemini en fazla aktive eden membranlar selülozik membranlardır. Lökositlere ait fagositik fonksiyonlar bu membranlarla yapılan diyaliz esnasında baskılanmaktadır. Selülozik membranların avantajı ucuz ve reuse'a elverişli olmalarıdır. Yüzeyindeki hidroksil gruplarının sayılarının azalmasıyla elde edilen modifiye selüloz membranların kompleman aktivasyon kapasiteleri daha düşük olmaları nedeniyle daha biyoyoumludur (1). Modifikasyonun derecesine göre selüloz asetat, diasetat, triasetat formları üretilmiştir. Rejenere selülozik membranlardan daha hidrofobik yapıdadır ve daha geniş por çapına sahiptir.

İkinci selülozik modifikasyon ile üretilen kupromonyum membran olan hemofan, biyoyoumluluğu artırmak için geliştirilmiş ilk diyalizördür. Daha geniş por çapı sayesinde bu membranlarla yapılan diyalizde orta molekül ağırlıklı solütlerin klirensi artmış olup daha yüksek ultrafiltrasyon hızları elde edilmiştir. Koagülasyon kaskadını daha belirgin olarak aktive etmesi membranın önemli dezavantajını oluşturmakta, kullanımından önce heparinle yıkanması önerilmektedir.

Zaman içinde biyoyoumluluğu artırmak amacıyla E vitamini kaplı selülozik membranlar geliştirilmiştir (2). Antioksidanların düzeylerini artırma yeteneği olan bu membranların C3a'yı sentetik membranlardan daha az tetiklediği bilinmektedir. Bunlar oksidatif strese en az neden olan membranlar olup mononükleer hücre apoptoz oranları düşüktür. Eritrositer lipidlerin oksidatif yıkım hızlarını azaltmaktadırlar ve serbest oksijen radikallerinin salınımını tetiklemezler. Bir deneysel çalışmada, E vitaminiyle modifiye edilmiş selülozla kan teması sonrası sentetik membranlara göre daha az hemoliz gözlenmiştir

(3). Günümüzde daha yüksek biyouyumluluk elde edebilmek amacıyla E vitamini kaplı sentetik membran üretimi üzerine araştırmalar sürmektedir (4).

Sentetik Membranlar

Hidrofobik yapıda olup simetrik ya da asimetrik özelliğe sahip hidroksil grubu bulunmayan anizotropik membranlardır. Geniş por çapları nedeniyle yüksek solüt klirensine sahiptirler. Aynı zamanda yüksek biyouyumlu yapıları ve kompleman düzenleyici proteinlere bağlanma yetenekleri sayesinde kompleman yolunu ya da başka hücresel elemanları aktive etme kapasiteleri oldukça düşüktür. Kalın yapıları ve hidrofobik yüzeyleri, pirojenleri ve plazma proteinlerini (membran yüzeyini kaplayan proteinler) adsorbe avantajı sağladıkları için iyi bir bariyer görevi görmektedir (5).

İlk yüksek akımlı diyalizörlerde kullanılan kopolimer yapıdaki sentetik membran poliakrilonitril (PAN), çok iyi difüzyon ve konveksiyon yeteneğine sahiptir. Anafilatoksinleri bağladıkları için kompleman aktivasyonu ve intradiyalitik lökopeni yapma kapasiteleri ihmal edilebilir düzeydedir. $\beta 2$ mikroglobülini adsorbe etme özelliği sayesinde serum $\beta 2$ mikroglobülin düzeylerinde azalma gözlenmiştir. PAN yapısındaki diyalizörlerle yapılan diyalizin en büyük dezavantajı ise beraberinde ACEİ kullanılması halinde bradikinin aracılıklı anafilaktik reaksiyon oluşma riskindeki anlamlı artıştır. Negatif yüke sahip bu membran ile yapılan hemodiyalizin ilk dakikalarda (genellikle 10-20 dakika içinde) bradikinin yapımı indüklenmekte, ACEİ kullanımıyla da yıkımı azalmaktadır. Serum bradikinin düzeylerinin aşırı artışı hipersensitivite reaksiyonlarının tetiklenmesiyle sonuçlanmaktadır. Bu nedenle negatif yük-

lü membranlar ile ACEİ'nin bir arada kullanımından kaçınılmalıdır.

Yine yüksek difüzyon ve konveksiyon yeteneği olan, hemodiyaliz esnasında granülositleri neredeyse hiç aktive etmeyen, yüksek biyouyumluluk avantajına sahip sentetik membranlardan biri olan polisülfonun ise ACEİ ile herhangi bir etkileşimi yoktur (6).

Diğer bir sentetik membran olan polyamid büyük hidrolik geçirgenliğe sahip, bakteriyel endotoksinleri bağlayıcı adsorptif yeteneği olan, yüksek akımlı asimetrik membranlardır. Biyouyumlu ve ılımlı trombojenisiteye sahip süngersi yapısı sayesinde yüksek difüzyon ve konveksiyon yetenekleri bulunmaktadır. Günümüzde ultra saflıktaki su üretiminde de kullanılmaktadır.

Asimetrik yapıda bir hidrofilik membran olan Polimetilmetakrilat (PMMA), hidrojel olup büyük miktarda su içermekte, yapısını oluşturan kılcal lifler ise jelifikasyon ve suyun substitüsyonuyla üretilmektedir. Yüksek miktarda C3a bağlama kapasiteleri sayesinde iyi düzeyde biyouyumluluğu olan bu membranların ilave olarak $\beta 2$ -mikroglobülini adsorbe etme yetenekleri vardır.

Hidrofilik, simetrik, sentetik bir membran olan Etilen Vinil Alkol (EVAL) ise, etilen ve vinil asetatın ardışık polimerizasyonu ile üretilmektedir. Sentetik bir membran olmasına karşın yapısı selülozik membranlara benzemektedir ve sadece düşük akımlı hemodiyaliz için kullanılmaktadır. Bu membran ile yapılan diyalizde büyük molekül ağırlıklı solütlerin klirensi daha iyi olmakla birlikte, düşük molekül ağırlıklı solütlerin klirensi daha düşüktür. Membranla kan temasının düşük olması ve azalmış koagülasyon aktivasyonu sayesinde heparinsiz hemodiyaliz yapılacak olan hastalarda tercih nedenidir.

Tablo II. Membranlara ait kompleman aktivasyonu ve lökopeni oranları (1)

%Lökosit (en alçak nokta)		Kompleman C3a-ng/ml (en yüksek nokta)
-66	Kuprofan ETO ile sterilize edilmiş	7039
-60	Kuprofan buharla sterilize edilmiş	4667
-41	Polikarbonat	1577
-52	Etilvinilalkol kopolimer (EVAL)	3785
-20	Hemofan	2252
-10	Polisülfon	1205
-8	PMMA	814
-10	AN69 Düz	415
-10	AN69HF	230

Kompleman ve Sitokin Aktivasyonu

Kompleman proteinleriyle hemodiyaliz membranına ait özel kimyasal yapılar arasındaki direkt etkileşim, alternatif yoldan anafilatoksinler ve membran atak kompleks aracılığıyla kompleman sisteminin aktivasyonuna neden olmaktadır.

Anafilatoksinlerden C3a düşük molekül ağırlığı sayesinde yüksek akımlı diyalizörlerden rahatlıkla geçebilmektedir. Diğer anafilatoksin olan C5a'nın lökositlere olan aktivitesi daha fazla bulunmuştur (7). Kompleman aktivasyonu, kan membran temasını takiben ilk 15 dakika içinde maksimuma ulaşırken ilerleyen dakikalarda aktivasyon şiddeti giderek azalmaktadır. İlk 15 dakikanın sonunda C3a düzeyindeki artış dikkat çekici bulunmuştur.

Kompleman aktivasyonuna neden olan membranlar kompleman inhibitörü olarak bilinen proteinlerden (H faktörü ve I faktörü) korunabilme yeteneklerine sahiptirler. Alternatif kompleman yolunun devamlılığını sağlayan D faktörü ise böbrek yetmezliğinin derecesiyle orantılı olarak dolaşımda birikime uğramaktadır. PAN ve PMMA, D faktörünü bağlayarak enzimatik olarak inaktif hale getirme yetenekleri yüksek membranlardır. Kompleman aktivasyonu, fagositik yanıtı akut ve kronik süreçte basımlanmaktadır.

Kompleman aktivasyonunun IL-1 ve TNF α transkripsiyonu ile sonuçlandığı bildirilmiştir (8). IL-1 kronik hemodiyaliz programındaki hastaların mononükleer hücrelerinde bulunmaktadır. Monositlerin kompleman hücreleri için spesifik reseptörlerinin bulunduğu, selülozik membranların bu reseptörleri aktive ederek sitokin ürettiği bilinmektedir. Selülozik membranlarla diyaliz gören hastalarda diyaliz öncesi yüksek tesbit edilen IL-1 ve TNF α düzeylerinin intradiyalitik süreçte de arttığı gösterilmiştir (6). Buna karşı biyouyumlu membranlarda sitokin genleri aktive olmamaktadır (9). Mononükleer hücreler tarafından üretilen sitokinler hücre aracılıklı sitotoksositeye neden olmaktadır. Selülozik membranlar mononükleer hücre aracılıklı IL-12 üretimini indüklemektedir. E vitaminiyle kaplanmış membranlarda IL-6 üretiminin daha düşük düzeylerde olduğu gözlenmiştir (10).

Koagülasyon Sistemi ve Hücresel Elemanların Aktivasyonu

Kan yabancı yüzeyle temas ettiğinde plazma proteinlerinin adsorbe olmasıyla trombositler adezyona uğrar. Negatif yüklü yüzeyler intrinsek koagülasyon

yolunun aktivasyonuna neden olmaktadır. Bu süreç protrombinin trombine dönüşümü ile sonuçlanır. Bütün membranlarda trombin-antitrombin kompleksinde artış olmakla birlikte, en yüksek değerler PAN membranlarının kullanılması esnasında gözlenmiştir. Koagülasyon sisteminin aktivasyonu, buna bir tepki olarak fibrinolitik sistemin aktivasyonu ile dengelenir. Bu süreçte doku plazminojen aktivatörü düzeyleri artarken, doku plazminojen aktivatörü inhibitörünün plazma konsantrasyonları azalmakta, böylece kısmen de olsa diyalizördeki pıhtılaşma önlenmeye çalışılmaktadır. Buna rağmen ekstrakorporeal tedavi sürecinde heparin kullanma zorunluluğu mevcuttur. Polisülfon membran ile hemodiyaliz esnasında düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılması daha düşük trombin-antitrombin kompleksi ve fibrinopeptid A düzeylerine neden olmaktadır (11).

Hemodiyaliz tedavisinin ilk dakikalarında geçici bir nötrojeni gözlenmektedir. Lökopeni ile kompleman aktivasyonu arasında anlamlı bir ilişki söz konusudur. Membran biyouyumluluğu arttıkça, kompleman aktivasyonundaki azalma ile birlikte intradiyalitik lökopeni oranları da azalmaktadır. İntradiyalitik lökopeni ve kompleman aktivasyonu diyaliz membranının polimerik yapısına bağlıdır (Tablo II).

Kompleman aktivasyonu fagositik yanıtta da anlamlı bir baskılanmaya neden olmaktadır. Uzun dönemde ortaya çıkan granülosit disfonksiyonu hastalardaki infeksiyona olan yatkınlığı açıklayabilmektedir. Son yıllarda kullanımı artan E vitamini ile kaplanmış modifiye selülozik membranların, granülosit fonksiyonlarını düzelttiği ve oksidatif stresi azalttığı bildirilmiştir (12). Hemodiyaliz esnasında aktive olan nötrofillerin degranülasyonu hücre içi kalsiyum miktarı ile ilişkilidir. Kalsiyum kanal blokerleri ya da sitratla rejyonel antikoagülasyon kalsiyum deplesyonuna yol açmakta, buna bağlı olarak da nötrofillerin degranülasyonunu azaltmaktadır. Nötrofiller için kemotaktik faktör olan IL-8, nötrofil degranülasyonunun diğer bir uyarandır. PMMA diyalizörler plazmadaki IL-8 düzeylerini anlamlı biçimde artırmaktadır (13). Üremik hastalarda gözlenen nötrofil apoptoz nedenlerinden biri de kullanılan membran tipidir. Selülozik membranlarda daha yüksek apoptoz oranları rapor edilmiştir (14).

Kan membran teması ile birlikte aktive olan hücrelerden biri de trombositlerdir. Trombositler intradiyalitik süreçte gözlenen trombotik olayların başlıca sorumlularıdır. Temas sonrası gerçekleşen trombosit agregasyonu ile birlikte salınımına uğrayan trom-

boksan A2 ve adenozin difosfat, koagülasyonu ve agregasyonu daha da artırır.

Heparini nötralize edebilme yeteneği olan PF4 ve diyaliz hastalarında bazal düzeyleri artmış bulunan β -tromboglobülin trombosit aktivasyonunun intraselüler spesifik belirteçleridir. Kuprofan kullanımında daha belirgin olmakla birlikte polisülfon ve selüloz triasesatta serum düzeyleri artmıştır. Trombosit agregasyonunun diğer bir belirteci de glikoprotein IIb/IIIa'dır ve hemodiyaliz esnasında belirgin trombosit-lökosit ko-agregasyonuna neden olur. Trombositler aktive olduklarında hücre yüzeyinde P-selektin eksprese edilmektedir. Kuprofan ile diyaliz P-selektin, glikoprotein IIb/IIIa ve β -tromboglobülin düzeylerinde artışa neden olurken, sentetik membranlar ve hemofan kullanımı bu parametrelerde değişikliğe neden olmamaktadır (15,16).

Trombosit aktivasyonu ile birlikte prokoagülan aktiviteye sahip mikropartiküller salınmakta ve bunlar sayesinde trombin üretimi hızlanmaktadır. Üremide gözlenen ortalama trombosit hacmindeki artış da koroner arter hastalığı için yüksek risk faktörüdür. Üremideki diğer bir sorun da trombosit disfonksiyonu ve trombopoezdeki bozulmadır. Trombosit sayıları hemodiyalizde geçen süre ile orantılı olarak megakaryopoezi yavaşlatan ve diyalizle uzaklaştırılmayan bir üremik toksin sayesinde azalmaktadır. Bir otoimmün fenomenin de periferik trombosit yıkımını indükleyerek trombosit sayısındaki azalmaya katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Trombositle bağlantılı IG G yüksekliği HCV'li hastalarda daha belirgin olmakla birlikte, hemodiyaliz popülasyonunun %42'sinde pozitif bulunmuştur (17).

Kanın diyalizörden geçmesinden sonra trombosit-nötrofil ve trombosit-monosit ko-agregatlarında artış olmakta, bu da ateroskleroza hızlandırarak hemodiyaliz hastalarındaki artmış kardiyovasküler olaylarla ilişkilendirilmektedir. Ko-agregatlardaki artış kuprofan membranlarla yapılan hemodiyalizde daha belirgindir.

Osmotik frajilitedeki artış, hücre malonildialdehid ve kolesterol içeriği eritrosit membranlarındaki değişimlerin belirteçleridir. Eritrosit malonildialdehid içeriği ve osmotik frajilitedeki akut ve kronik değişimler, selüloz asetat veya PAN ile diyaliz uygulanan hastalarda kuprofan diyalizörlere göre daha az belirgindir (18). Kolesterol içeriğinin düşük olması osmotik frajilitenin azalmasına neden olmaktadır. Suda çözünen bir lipid peroksidasyon ürünü olan malonildialdehid, oksidatif stresin bir göstergesi

olup kuprofan ve hemofan kullanımı esnasında artışa uğrarken, E vitamini kaplı selülozik membran ve PAN kullanımıyla düzeyleri azalmaktadır.

Akut Reaksiyonlar

Ekstrakorporeal tedavi esnasında anafilaktik (Tip A) ve nonspesifik (Tip B) olmak üzere iki tip reaksiyon tanımlanmıştır. Tip A reaksiyonlar genellikle diyalizörün ilk kullanımı esnasında ve çoğunlukla diyalizin ilk dakikaları içinde gözlenmektedir. Kaşıntı, ürtiker, burun akıntısı gibi hafif belirtilerin yanı sıra, tüm vücutta sıcaklık artışı, nefes darlığı, kardiyak arrest, hatta ölümle sonuçlanan ciddi reaksiyonlarla kendini gösterebilir. 1980'li yıllarda etilen oksidle yapılan sterilizasyon sonrası diyalizörde birikime uğrayan etilen oksidin neden olduğu şiddetli reaksiyonlara daha sık rastlanmakla birlikte, günümüzde diyalizör yapısındaki değişikliklere paralel olarak bu tür reaksiyonlara nadiren rastlanmaktadır. PAN diyalizör ile tedavi esnasında kullanılan ACE inhibitörlerinin bradikinin aracılıklı oluşturduğu akut reaksiyonlar da A tipi reaksiyonlardır. Yüksek akımlı diyalizör kullanımının olumsuz tarafı, kontamine solüsyonların hastalarda daha kolay endotoksemi yaratarak akut reaksiyonlara neden olmalarıdır. Bir başka akut reaksiyon nedeni ise reuse için kullanılan formaldehit ya da glutealdehitin neden olduğu reaksiyonlardır. Tip A reaksiyonlarda başlıca tedavi yaklaşımı diyalizin durdurulması ve setlerdeki kanın hastaya verilmemesidir. Reaksiyonun şiddetine göre antihistaminik, steroid hatta adrenalin uygulaması gerekebilmektedir. Önleme stratejileri arasında; diyalizörlerin kullanım öncesi yıkanması, etilen okside bağlı olduğu düşünülen vakalarda sonraki diyaliz uygulamalarında ışıyı ya da buharla sterilize edilmiş diyalizörlerin tercih edilmesi, PAN diyalizörle diyaliz yapılan hastalarda ACE inhibitörlerinden kaçınılması sayılabilir.

Nonspesifik tip B reaksiyonlarda ise göğüs ağrısı ya da buna eşlik eden sırt ağrısı yakınmaları vardır. Şiddeti daha hafiftir. Diyalizin ilk dakikalarından itibaren başlayan, etiolojisi bilinmeyen bu tip reaksiyonlarda diğer göğüs ağrısı nedenleri dışlandıktan sonra oksijen desteği verilebilir. Diyalizin durdurulmasına gerek yoktur. Diyalizörün kullanım öncesi yıkanması ve reuse uygulaması B tipi reaksiyonların sıklığını azaltabilir.

Biyouyumluluk ve β 2 Mikroglobülin

Nükleuslu hücre yüzeyindeki HLA sınıf I antijenlerin ekspresyonunda rol alan β 2 mikroglobülin, 11.8

kDa molekül ağırlığında, sentez hızı 2-4 mg/kg/gün olan ve 2.5 saatlik bir yarı ömre sahip bir proteindir. Atılımının %95 böbrekler aracılığıyla olması nedeniyle böbrek yetmezliğinde birikime uğramaktadır. Artmış serum düzeyleri makrofaj aracılıklı inflamasyonu, proinflamatuvar sitokin üretim ve salınımını indüklemektedir. Son dönem böbrek yetmezliğindeki hastalarda başlıca klinik sonuçları karpal tünel sendromu, artropati ve patolojik kemik kırıklarına neden olan kemik kistleridir. Biyoyumsuz membranlar ayrıca $\beta 2$ mikroglobülin sentezinde artışa neden olmaktadır. Hemodiyaliz tedavisi esnasındaki hedeflerden biri de $\beta 2$ mikroglobülin klirensini artırmaya yönelik çalışmalar olmuştur. Kuprofanın ve düşük akım hızlı biyoyumlu membranların da $\beta 2$ mikroglobülin klirensleri düşüktür. Üretimi azaltırken klirensi artırmanın yolu yüksek akımlı biyoyumlu membranları tercih etmektir. Uzun süreli E vit kaplı membran kullanımının da serum $\beta 2$ mikroglobülin düzeylerini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca PAN ve PMMA'nın $\beta 2$ mikroglobülini etkin olarak adsorbe ettiği bilinmektedir. Serum $\beta 2$ mikroglobülin düzeylerini azaltmaya yönelik bir başka yaklaşım da 8-10 saatlik günlük noktörmal hemodiyalizdir. Ultra saflıkta diyalizat kullanımı da serum $\beta 2$ mikroglobülin düzeylerinde azalmaya neden olmaktadır (19).

Biyoyumluluk ve Ateroskleroz

Hemodiyaliz hastalarında yüksek koroner, serebral ve periferik vasküler hastalık insidansındaki önemli risk faktörlerinden biri de artmış okside LDL düzeylerinin eşlik ettiği hiperlipidemidir. Polisülfon ile diyaliz gören hastalarda ortalama trigliserid konsantrasyonlarının 126'dan 81 mg/dL'ye indiği, HDL kolesterolün % 27 arttığı görülmüştür (20). Bu sonuç artmış lipoprotein lipaz aktivitesi ve hepatik trigliserid lipaz aktivitesiyle ilişkilendirilmiştir. Akım hızının artması da lipoprotein lipazı inhibe eden bir üremik toksinin uzaklaştırılmasına katkı sağlamaktadır.

Biyoyumluluk ve Serum Albümin Düzeyi

Kronik hemodiyaliz hastalarında hipotalbümine mi ile artmış mortalite oranları arasındaki sıkı ilişki yıllardan beri bilinmektedir. Membran biyoyumluluğu ile serum albümin düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda biyoyumluluğun önemi vurgulanmıştır (8). Kupramonyum membranlarıyla diyaliz uygulanan hipotalbümine mi hastalarda üç aylık polisülfon kullanımı sonrası albümin düzeyle-

ri istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde yükselmiştir (21). Başka bir çalışmada sentetik olarak modifiye edilmiş selülozik membranlarla 6 aylık diyalizden sonra serum albümin düzeyleri kuprofan membranlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükselmiştir (22). Sentetik membranlardan polisülfon ile etilen vinil alkol kullanımları arasında serum albümin düzeyleri üzerine anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (23). Ayrıca kullanılan diyaliz membran tipi, diyaliz dozu ve PCR arasındaki ilişkiyi de olumlu etkilemektedir. Yüksek akımlı biyoyumlu membran kullanılan hastalarda PCR, aynı diyaliz dozunda düşük akımlı biyoyumlu olmayan membran kullanılan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur.

Biyoyumluluk ve Mortalite

Sentetik membran kullanılan kronik hemodiyaliz hastalarında selülozik membran kullanan hastalara kıyasla nedene özgü mortalite ve hospitalizasyon oranları daha düşük bulunmuştur (24). Bu sonuç akım hızı ve membran biyoyumluluğundaki artışla ilişkilendirilmiştir. Ancak, kuprofan membranlarıyla yapılan hemodiyaliz esnasında orta büyüklükteki molekül ağırlığına sahip üremik toksinlerin düşük klirensine rağmen, Tassin'de Charra ve arkadaşları haftada 24 saat uygulanan diyaliz sonucunda mükemmel sağkalım oranları elde etmişlerdir (25). Başka bir çalışmada, sadece polisülfon kullanılan hastalarda %86'ya ulaşan 5 yıllık sağkalım rapor edilmiştir (26). Yüksek akımlı polisülfon kullanımındaki mortalite oranları düşük akımlı polisülfon kullanımına kıyasla daha düşük mortalite oranlarıyla birliktedir. Buna karşılık membran tipinin mortalite üzerinde etkisinin olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Son dönemlerde, bakteriyel ve endotoksin ile kontaminasyonun neden olduğu kronik inflamatuvar stresin yarattığı morbid ve mortal komplikasyonlardan korunmak amacıyla ultrapür diyalizat kullanımının önemi vurgulanmaktadır (27).

Reuse ve Biyoyumluluk

Modifiye olmamış selülozik membranlarda reuse, plazma proteinlerinin membrana fiksasyonu nedeniyle membrana bağlı kompleman aktivasyonunun derecesini ve intradiyalitik lökopeniyi azaltmaktadır (28). Bu avantaj reuse için diyalizörün tekrar hazırlanması sürecinde, protein örtüyü membrandan uzaklaştıran çamaşır suyunun kullanılması duru-

munda kaybolur (29). E vitamini kaplı membranlarda reuse; nötrofillerde süperoksid anyon üretiminde, total kolesterol, LDL, oksitlenmiş LDL ve malondialdehid düzeylerinde azalmaya, HDL kolesterol düzeylerinde artışa neden olur. Mevcut değişiklikler azalmış kardiyovasküler olaylarla ilişkilendirilmektedir. Modifiye olmamış selüloz diyalizörlerde reuse'un, serum albümin düzeylerini anlamlı derecede artırdığı gözlenmiştir (30).

Kaynaklar

1. Shalldoh S, Vienken J. Biocompatibility: is it a relevant consideration for today's haemodialysis? *Int J Artif Organs* 1996; 19:201-214
2. Pertosa G, Grandaliano G, Soccio M, et al. Vitamin E-modified filters modulate Jun N-terminal kinase activation in peripheral blood mononuclear cells. *Kidney Int* 2002;62:602-610.
3. Sasaki M, Honoya N, Saruhashi M. Vitamin E modified cellulose membrane. *Artif Organs* 2000;24:779-789.
4. Sasaki M. Development of vitamin E-modified polysulfone membrane dialyzers. *J Artif Organs* 2006;9(1):50-60.
5. Lonnemann G. Chronic inflammation in hemodialysis: the role of contaminated dialysate. *Blood Purif* 2000;18:214-223.
6. Sabine Schmaldienst, Walter H Hörl. Biocompatibility. *Clinical Dialysis*; Chapter 5, McGraw-Hill, 2005,101-125.
7. Masaki T, Gilson J, Leyboldt K, Cheung AK. Effect of permeability on indices of hemodialysis membrane biocompatibility. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1176-1181.
8. Roccatello D, Mazzucco G, Coppo R. Functional Changes of monocytes due to dialysis membranes. *Kidney Int* 1989;35: 622-635.
9. Schindler R, Linnenweber S, Schulze M, et al. Gene expression of interleukin-1b during hemodialysis. *Kidney Int* 1993;43:712-721.
10. Girmdt M, Heisel O, Köhler H. Influence of dialysis with polyamide vs haemophan hemodialyzers on monokines and complement activation during a 4-month long-term study. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:676-682.
11. Stefoni S, Cianciolo G, Donati G, et al. Standard heparin versus low-molecular-weight heparin. A medium-term comparison in hemodialysis. *Nephron* 2002;92:589-600.
12. Satoh M, Yamasaki Y, Nagake Y, et al. Oxidative stress is reduced by the long-term use of vitamin E-coated dialysis filters. *Kidney Int* 2001;59:1943-1950.
13. Niwa T, Miyazaki T, Sato M, et al. Interleukin 8 and biocompatibility of dialysis membranes. *Am J Nephrol* 1995;15:181-185.
14. Martin-Malo A, Carrecedo J, Ramirez R, et al. Effect of uremia and dialysis modality on mononuclear cell apoptosis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:936-942.
15. Cases A, Reverter JC, Escolar G, et al. In vivo evaluation of platelet activation by different cellulosic membranes. *Artif Organs* 1997;21:330-334.
16. Kawabata K, Nakai S, Miwa M, et al. Platelet GPIIb/IIIa is activated and platelet-leukocyte coaggregates formed in vivo during hemodialysis. *Nephron* 2002;90:391-400.
17. Kuwana M, Kaburaki J, Ikeda Y. Autoreactive T cells to platelet GPIIb-IIIa in immune thrombocytopenic purpura. Role in production of anti-platelet autoantibody. *J Clin Invest* 1998;102:1393-1402.
18. Sevillano G, Rodriguez-Puyol M, Martos R, et al. Cellulose acetate membrane improves some aspects of red blood cell function in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5:497-499.
19. Furuya R, Kumagai H, Takahashi M, Sano K, Hishida A. Ultrapure dialysate reduces plasma levels of beta2-microglobulin and pentosidine in hemodialysis patients. *Blood Purif* 2005; 23(4):311-6. Epub 2005 Jun 23.
20. Seres DS, Strain GW, Hashim SA, et al. Improvement of plasma lipoprotein profiles during high-flux dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1409-1415.
21. Tayeb JS, Provencano R, El-Ghoroury M, et al. Effect of biocompatibility of hemodialysis membranes on serum albumin levels. *Am J Kidney Dis* 2000;35:606-610.
22. Memoli B, Minutolo R, Bisesti V, et al. Changes of serum albumin and C-reactive protein are related to changes of interleukin-6 release by peripheral blood mononuclear cells in hemodialysis patients treated with different membranes. *Am J Kidney Dis* 2002;39:266-273.
23. Atasoyu EM, Evrenkaya TR, Unver S, Tulbek MY. Which are more effective: ethylene vinyl alcohol or polysulfone dialyzers? *Dialysis Transplantation* 2004; 33:504-508.
24. Hornberger JC, Chernew M, Petersen J, Garber AM. A multivariate analysis of mortality and hospital admission with high-flux dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1227-1237.
25. Charra B, Calemard E, Ruffent M, et al. Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int* 1992;41:1286-1291.
26. Woods HF, Nandakumar M. Improved outcome for hemodialysis patients treated with high-flux membranes. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:36-42.
27. Bommer J, Jaber BL. Ultrapure dialysate: facts and myths. *Semin Dial* 2006 Mar-Apr;19(2):115-9.
28. Hakim RM, Lowrie EG. Effect of dialyzer reuse on leukopenia, hypoxemia and total hemolytic complement system. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1980;26:159.
29. Pizziconi VB, et al. Factors affecting complement activation and neutropenia during dialysis using cuprophane membranes. *ASAIO J* 1984;7 (2):64.
30. Leavey SF, Strawderman RL, Young EW, et al. Cross-sectional and longitudinal predictors of serum albumin in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000;58:2119-2128.