

Hemodiyaliz Hastalarında Diyalizatın Mikrobiyolojik Niteliğinin Enflamasyon Belirteçleri Üzerine Etkisi

Inflammatory Markers in Hemodialysis Patients Effect of Dialysate Microbiological Properties

ÖZ

Hemodiyaliz tedavisi, son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda uzun dönemde morbidite ve mortaliteye neden olan malnütriyon, enflamasyon ve aterosklerozdan (MEA) oluşan geniş bir sendromun önemli bir parçası olan kronik enflamasyon ile birlikte. MEA sendromunun etiolojisinde birden çok sebep yer alsa da kullanılan diyalizat kökenli mikrobiyolojik bulaşmanın bu nedenler arasında önemli yer kapladığına inanılmaktadır. Bu inaniş diyalizat içindeki bakteriyel ürünlerin diyalizör membranını kolayca geçip, bağışıklık sisteminde görev yapan hücreleri uyarıp, enflamatuvar araçların salınımına neden olduğu kanıtına dayanmaktadır. Birçok araştırmada bakteriyel ürünlerin hem düşük akımlı hem de yüksek akımlı diyalizörleri geçip mononükleer hücreleri uyararak, bu hücrelere TNF- α , IL-6 ve IL-1 gibi sitokinleri salgılattığı gösterilmiştir.

Çalışmaya 21'i çalışma grubu, 21'i ise kontrol grubu oluşturmak üzere toplam 42 hemodiyaliz hastası alındı. Çalışma süresi 6 ay olarak belirlendi. Kronik enfeksiyon, enflamasyon ve malignansi durumları ile uzun süreli antibiyotik ve steroid kullanımı çalışma dışı bırakılma ölçütleri olarak kabul edildi. Daha önce geleneksel diyalizat kullanılan çalışma grubuna haftada 3 kez saf diyalizat ile düzenli hemodiyaliz tedavisi uygulandı. Kontrol grubundaki hastalar ise geleneksel diyalizatla aynı birimdeki diğer volüm kontrollü cihazlarla hemodiyalize devam ettiler.

Çalışma sonunda, standart diyalizatla hemodiyalize giren kontrol grubu hastaların başlangıca göre hsCRP ve IL-6 düzeyleri arasında anlamlı fark yok iken, saf diyalizatla hemodiyalize giren çalışma grubunda hsCRP ve IL-6 düzeyleri anlamlı olarak azalmıştı ($p<0.01$).

Sonuç olarak saf diyaliz, hemodiyaliz hastalarındaki enflamatuvar belirteçleri dolayısıyla kronik enflamatuvar durumu azaltmaktadır. Ancak bunun uzun dönem morbidite ve mortalite üzerine etkilerini görmek için daha uzun süreli ve daha fazla hasta sayılı çalışmalara gereksinim vardır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Hemodiyaliz, Enflamasyon, HsCRP, IL-6

ABSTRACT

Hemodialysis is associated with chronic inflammation, an important part of a wide syndrome spectrum consisting of malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA) associated with increased long-term morbidity and mortality in end-stage renal failure. Although the etiology of the MIA syndrome is multifactorial, microbiological contamination of the dialysate is believed to be an important factor. It has been demonstrated that bacterial products in the dialysate can easily pass through the dialyser membrane and cause the secretion of inflammatory mediators via the stimulation of the immune system. Bacterial products have been shown to pass both through low-flux and high-flux dialysers and cause the secretion of cytokines such as TNF- α , IL-6 and IL-1 by stimulating mononuclear cells.

Forty-two patients (21 each in the study and patient groups) who were undergoing hemodialysis were included in this study. The study period was 6 months. Exclusion criteria were as follows; chronic infection, inflammation, malignancy and long-term antibiotic and steroid usage. Regular hemodialysis with ultrapure dialysate 3 times a week was performed in the study group, in whom a conventional dialysate was used previously. Hemodialysis with a conventional dialysate was continued in the control group patients, using other volumetric-controlled machines in the same unit.

This study demonstrated that there was no significant difference between the beginning and end levels of hsCRP and IL-6 in the control group, in whom standard dialysate was used for hemodialysis. On the other hand, hsCRP and IL-6 levels were found to be significantly decreased in the study group who underwent hemodialysis with ultrapure dialysate ($p<0.01$).

In conclusion; ultrapure dialysis decreases the inflammatory markers and consequently chronic inflammatory process in hemodialysis patients. Larger and long-term clinical studies are still needed to identify the long term effects of ultrapure dialysate on morbidity and mortality.

KEY WORDS: Hemodialysis, Inflammation, HsCRP, IL-6

Tayfun EYİLETEN¹
Müjdat YENİCESU¹
Battal ALTUN²
Mustafa ÇAKAR²
Murat KARAMAN²
Seyid Ahmet AY²
Kayser ÇAĞLAR¹
Yusuf OĞUZ¹
Abdülgaffar VURAL¹
Mahmut İlker YILMAZ¹

- 1 Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
- 2 Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi : 26.06.2010

Kabul Tarihi : 27.07.2010

Yazışma Adresi:
Tayfun EYİLETEN
Gülhane Askeri Tıp Akademisi,
Nefroloji Bilim Dalı,
Ankara, Türkiye
Tel : 0 312 304 40 76
E-posta : teyiletan@hotmail.com

GİRİŞ

Özellikle son on yılda yapılan çalışmalarda, düzenli renal replasman tedavisi gören son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda uzun dönemdeki morbidite ile bu hastalarda hemodiyaliz uyardığı enflamasyon arasında bağlantı olduğu saptanmıştır. Renal replasman tedavisi, artmış sitokin uyarımının tetiklediği ve yükselmiş akut faz proteinleri ile kendini gösteren sistemik enflamatuvar cevap sendromu ile birliktedir. Kronik böbrek yetmezliğinde kreatinin klirensi ile enflamasyon göstergeleri olan C-reaktif protein (CRP) ve interlökin-6 (IL-6) düzeyleri arasında ters bir orantı saptanmıştır (1). Son zamanlarda bu konuda yapılan çalışmalarda, enflamasyonu değerlendirmek için düzeyini takip ettiğimiz CRP'nin sadece bir gösterge değil aynı zamanda ateroskleroz sürecine doğrudan katılan bir etken olduğu saptanmıştır (2). Proenflamatuvar sitokinlerin önemli araçları olduğu kronik enflamasyon, uzun dönemde ateroskleroz, amiloidoz, malnutrisyon, ve eritropoetin direnci gibi kronik komplikasyonlara neden olur (3-7).

Üremi ve buna bağlı metabolik komplikasyonlar kadar, diyaliz tedavisi sırasında kullanılan diyalizör ve diyalizatın uyumsuzluğu da sitokin düzeylerinde artışa neden olur. Biyo-uyumsuz diyalizörlerle yapılan hemodiyaliz, monosit-makrofaj sistemini kronik olarak uyararak sitokin salınmasına neden olur (8,9). Diğer yandan diyalizat içindeki endotoksinler ve diğer bakteri kökenli sitokin uyarıcı maddeler, hemodiyaliz sırasındaki sitokin salınımının önemli nedenlerindedir. Ters ozmoz ile hazırlanan rutin diyalizat ve bikarbonat konsantrisi mikrobiyolojik olarak kontamine olabilir. Bütünlüğü bozulmamış diyalizörler bakterilere karşı geçirgen değildir. Buna karşılık suda eriyebilir pirojenik bakteri ürünleri, hem düşük akımlı hem de yüksek akımlı diyalizörlerden geçerek monositlerin etkinleşmesine ve sitokin salınımına neden olabirler. Standart diyalizatların hemodiyaliz cihazına eklenmiş endotoksin tutan sentetik diyalizörlerden (filtreler) geçirilmesi ile anında oluşturulan saf diyalizatların kullanıma girmesi ile sitokin üretiminde azalma olduğu gösterilmiştir (10,11).

Enflamatuvar cevap ve beslenme durumu üzerine diyalizat nedenli sitokin uyarılmasının etkilerini görebilmek amacıyla farklı mikrobiyolojik standarttaki iki diyalizatın karşılaştırıldığı ileriye dönük bir çalışma düzenledik. Bu çalışmada, enflamatuvar durumu, duyarlı bir göstergesi olan yüksek duyarlı C-reaktif protein (hsCRP) ve yine enflamasyonun oluşumunda orkestra şefi rolü oynayan sitokin olan interlökin-6 düzeyleri aracılığıyla izledik.

Son yıllarda, diyalizatın mikrobiyolojik standartlarının yeterliliği konusunda ciddi tartışmalar yapılmaktadır. Avrupa Böbrek Cemiyeti (ERA) gibi bazı gruplar daha düşük bakteri ve endotoksin düzeyini amaçlamaktadır. Bu noktadan yola çıkarak en son olarak saf diyalizat kavramı geliştirilmiştir. Saf tanımı diyalizatın, mikrobiyolojik kontaminasyonunun 0,1 c.f.u./ml ve endotoksik kontaminasyonunun 0,03 IU/ml'den az olmasıdır (12). Saf diyalizat, standart kalitedeki diyalizattan bir kontrollü

ultrafiltrasyon basamağıyla hazırlanabilir. Bunun için ters ozmoz ve çoğu su sisteminde bulunan ultraviyole lambalardan çıkan su, diyaliz makinesine eklenmiş son bir filtreden geçirilmelidir. Bu filtreler, 1000 Da.'dan 0,1 μ m.'ye dek ulaşan rejeksiyon kapasitesine sahiptir.

Daha önce bu konuda yapılan çalışmaların büyük kısmı, sitokin uyarıcı maddelere geçirgenliği fazla biyo-uyumsuz selüloz kökenli diyalizörlerin kullanıldığı ya da geriye kaçışın (back-filtrasyon) yüksek olduğu dolayısıyla sitokin uyarımının fazla olduğu yüksek akım yöntemin kullanıldığı çalışmalardır. Bu çalışmanın önemi saf diyalizatın, geriye kaçışın (back-filtrasyon) daha az olduğu düşük akımlı yöntemle ve sitokin uyarıcı madde geçişine dirençli, emilim kapasitesi yüksek biyo-uyumlu diyalizörlerle hemodiyaliz uygulanan son dönem böbrek yetmezlikli olgulardaki etkinliği konusunda ilk kontrollü çalışmalardan biri olmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Nefroloji Bilim Dalı Hemodiyaliz Biriminde gerçekleştirildi. Çalışma ileri dönük, randomize ve kontrollü olarak planlandı. Hastalardan yazılı onam alındı. Çalışmaya, en az üç aydır son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle geleneksel diyalizatla hemodiyaliz tedavisine giren toplam 42 hasta (21 erkek, 21 kadın hasta) alındı. Bu hastaların 21'i 6 ay süresince saf diyalizatla hemodiyalize alınarak hasta grubunu oluştururken, diğer 21'i geleneksel diyalizatla hemodiyalize devam ederek kontrol grubunu oluşturdu. Hasta ve kontrol grubu oluştururken grupların yaş, cinsiyet, vücut-kitle indeksi, diyaliz yaşı, kan basıncı, diyaliz yeterliliği, parathormon düzeyi, kalsiyum-fosfor çarpımı, ACE inhibitörü ve statin gibi enflamasyon durumunu etkileyecek ilaç kullanımı ve damar yolu tipi açısından benzer olmasına dikkat edildi.

Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

Kronik enfeksiyon veya enflamasyonu olanlarla malignitesi olanlar çalışma dışı bırakıldı. Uzun süreli antibiyotik ve kortikosteroid kullanımı da çalışma dışı bırakılma ölçütü olarak kabul edildi.

Çalışma Kurgusu ve Tedavi Özellikleri

Çalışma öncesine dek geleneksel diyalizatla hemodiyalize giren hastalardan rasgele oluşturulan 21 hastalık çalışma grubuna, Nefroloji B.D. Hemodiyaliz Biriminde 2004 yılında hizmete giren, anında "on-line" saf diyalizat hazırlamak için yüksek akımlı polisülfon filtre (Diafilter 2004, Braun, Almanya) monte edilmiş 4 volum kontrollü cihazla (Braun Dialog 2004, Almanya) haftada 3 kez düzenli hemodiyaliz tedavisi uygulandı. Kontrol grubundaki hastalar ise, geleneksel diyalizatla aynı birimdeki diğer vücut kontrollü cihazlarla (Fresenius 4008 B ve Braun HD Secura) hemodiyalize devam ettiler. Tedavi süresi ortalama 4 saat olup tedavi süresince kan akım hızı 200-300 ml/dakika ve diyalizat akım hızı 500 ml/dakika idi. Diyalizör olarak

tek kullanımlık biyo-uygun sentetik polisülfon düşük akımlı membran (Asahi APS 13U Japonya) kullanıldı.

Çalışma ileriye dönük ve randomize olarak planlandı. Paralel gruplar ileriye dönük olarak karşılaştırıldı. Çalışma boyunca hastaların arteriyel kan basıncı, aynı birimde görevli diyaliz sertifikalı hekim tarafından takip edildi. Enflamasyon üzerine etkili olabilecek kuru ağırlık ve hidrasyon durumu fizik muayene (boyun venöz dolgunluğu vb.) ve telekardiyografik kalp gölgesi değerlendirilerek izlendi.

Çalışma Parametreleri

Çalışma parametreleri olarak sistemik enflamasyon belirteçleri olan hsCRP ve IL-6, beslenme durum parametresi olarak serum albumin düzeyi ve bakteri üremesini gösteren kültür ve endotoksin düzeyi incelendi.

Çalışma grubunun hemodiyaliz tedavisine girdiği saf diyalizat üreten cihazlardan alınan su örnekleri endotoksin düzeyi açısından, Ordu İlaç Fabrikasında bulunan kromojenik Limulus Ameobosit Liyazat (LAL) yöntemi ile değerlendirildi. Su örneklerinde endotoksin düzeyinin tespit düzeyi 0,03 IU ve üstü olacak şekilde belirlendi. Kültür için alınan 1 ml diyaliz sıvısı örneği pour-plate yöntemi ile tioglikolat ve triptikaz soy agarlarına 20°C ve 37°C'de 5 gün ekildi.

Kan örnekleri hematolojik parametreler için diyaliz öncesi alındı. Rutin biyokimyasal incelemeler (üre, kreatinin, albumin) otoanalizörlerle aylık olarak ölçülürken IL-6 ve hsCRP düzeylerine, çalışmanın başında ve sonunda (6. ay sonunda) bakıldı. IL-6 için hastalardan alınan kan örnekleri 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumlar çalışma gününe kadar -80°C'de korundu. Serumlar ELISA çalışmasını yapılacağı gün oda ısısında çözülür ve çalışma tamamlandı. IL-6, Biosource firmasının (Biosource International Inc. Flynn Road. Camarillo, CA 93012 ABD) "Hu IL-6 ELISA" kiti (Kat no: KHC 0061) kullanılarak çalışıldı. ELISA plakları EL 800x mikropalak okuyucusunda değerlendirildi.

Bu yöntemle serum IL-6 düzeyi için normalin üst sınırı olarak 12.5 pg/ml kabul edildi.

hsCRP ölçümü ise aşağıdaki protokolle gerçekleştirilmiştir:

1. Serum örnekleri örnek dilüsyon solüsyonu ile 1/101 oranında seyreltildi.
2. Kalibratör, kit kontrolleri ve serum örneklerinin 100 µl'si her bir mikropleyt kuyucuğuna damlatılarak 30 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi.
3. Üç kez yıkama yapıldı.
4. Her kuyucuğa 100 µl enzim konjugat (Peroxidase-labelled anti-CRP) konularak 30 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı.
5. Üç kez yıkama yapıldı.

6. Substrat solüsyonunun 100 µl'si ilave edilerek 15 dakika karanlıkta ve oda sıcaklığında bekletildi.
7. 100 µl durdurucu çözelti eklenerek reaksiyon durduruldu ve 450 nm dalga boyunda renk yoğunluğunun fotometrik ölçümü yapıldı.
8. Kalibratörlerin absorpsiyon değerleri kaydedilerek hazırlanan grafik ile serum örneklerinin miktarları mg/l olarak hesaplandı.

Serum hsCRP değerleri için önceki çalışmalar göz önünde bulundurularak 0,5 mg/dl ve altı normal olarak kabul edildi (13,14).

İstatistiksel Analiz

Sonuçlar aritmetik ortalama±standart sapma olarak belirtilmiştir. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Gruplar arasında 0. ve 6.ayda yapılan karşılaştırma eşleştirilmemiş student t-test ile yapılmıştır. Grup içinde çalışma başında ve sonundaki değişiklikleri karşılaştırma ise eşleştirilmiş t-test kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR

Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

Hasta ve kontrol grubunun çalışma başındaki demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo-I de gösterilmiştir. Hasta ve kontrol grubu, yaş, cinsiyet, vücut-kitle indeksi, diyaliz yaşı, kan basıncı, diyaliz yeterliliği, parathormon düzeyi, kalsiyum-fosfor çarpımı, ACE inhibitörü ve statin gibi enflamasyon durumunu etkileyecek ilaç kullanımı ve damar yolu tipi açısından benzerdi ve aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu.

Çalışma grubundaki hastalarda kronik böbrek yetmezliği nedeni olarak 5'inde diyabetes mellitus, 4'ünde kronik glomerülonefrit, 3'ünde nefrosklerozis, 1'inde polikistik böbrek hastalığı varken, 8'inin etiyojisi bilinmiyordu. Buna karşılık kontrol grubundaki hastalarda kronik böbrek yetmezliği nedeni olarak, 6'sında kronik glomerülonefrit, 5'inde diyabetes mellitus, 2'sinde nefrosklerozis, 2'sinde polikistik böbrek hastalığı vardı ve 6'sında neden bilinmiyordu (Tablo-II).

Diyalizat Suyunun Mikrobiyolojik Kalitesi

Saf diyalizat hazırlayan 4 makineden alınan su örneklerinde endotoksin saptanmadı (tespit düzeyi 0.03 IU/ml). Alınan tüm örneklerde bakteri sayısı 0,1 c.f.u./ml'nin altındaydı Böylece diyalizatın saf olduğu kanıtlandı. Geleneksel diyalizat kullanan makinelerden alınan örneklerin tümünde ise hafif derecede bir üreme oldu (20-170 cfu/ml). Bu makinelerden alınan diyalizatlarda üreme olduğundan dolayı endotoksin düzeyi çalışılmasına daha önceki çalışmalar göz önünde bulundurularak gerek görülmedi (13,14).

Diyalizat Su Kalitesinin Enflamasyon Göstergeleri Üzerine Etkisi

Çalışma başlangıcında her iki grupta, enflamasyon göstergeleri olan ortalama serum hsCRP ve IL-6 düzeyleri yüksek idi (Tablo 2). Geleneksel diyalizat kullanılan kontrol grubu hastalarının %76'sında hsCRP düzeyleri normalin (0,5 mg/dl) üzerindeyken bu oran saf diyalizat kullanılan hastalarda %72 idi. IL-6 düzeyleri de benzer şekilde başlangıçta her iki grupta sırasıyla % 77 ve %82 oranında normalin üst sınırından yüksekti.

Çalışma sonunda geleneksel diyalizat ile diyaliz yapılan kontrol grubunda hem hsCRP hem de IL-6 düzeyleri artış gözlenmesine karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p>0.05$)(Şekil 1-2). Ancak saf diyalizat kullanılan grupta hem hsCRP ($p<0.01$) hem de IL-6 ($p<0,01$) düzeyleri anlamlı olarak azalmıştır (Şekil 1,2). Enflamasyon belirteçleri olan hsCRP ve IL-6 düzeyleri saf diyaliz yapılan grupta geleneksel diyaliz yapılan gruba göre anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir.

Bu sonuçla hemodiyaliz tedavisi alan son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda, mortalite ve morbidite üzerine olumsuz etkisi gösterilmiş olan enflamasyonun, bu olumsuz etkilerinin, saf diyaliz yapılmasıyla birlikte anlamlı bir şekilde azaltılabileceğini göstermektedir.

Diyalizat Su Kalitesinin Beslenme Göstergeleri Üzerine Etkisi

Hem kontrol grubunda hem de çalışma grubunda beslenme göstergesi olarak kullanılan serum albumin düzeyi çalışma sonunda artmıştır. Ancak bu artış her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo II).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışma başlangıcında, çalışmanın planlanmasına göre iki grup arasındaki istatistiksel olarak anlamlı tek fark diyalizat sıvılarının mikrobiyolojik kalitesi idi. Geleneksel diyalizatla hemodiyalize giren kontrol grubu hastaların çalışma başında ve sonunda hsCRP düzeyleri arasında anlamlı fark yokken saf diyalizatla hemodiyalize giren çalışma grubunda çalışma sonunda hsCRP düzeyleri anlamlı olarak azalmıştı ($p<0,01$).

Diğer bir enflamasyon belirteci olarak kullanılan IL-6 düzeylerinde de benzer sonuçlar ortaya çıktı. Kontrol grubunda, çalışmanın başında ve sonunda IL-6 düzeyleri arasında anlamlı fark yokken çalışma grubunda 6. ay sonunda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlemlendi ($p<0.01$).

Çalışmamızda, beslenme durumunu değerlendirmek için kullanılan serum albumin düzeyleri ise çalışma sonunda hem kontrol grubunda hem de çalışma grubunda artmakla beraber bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir.

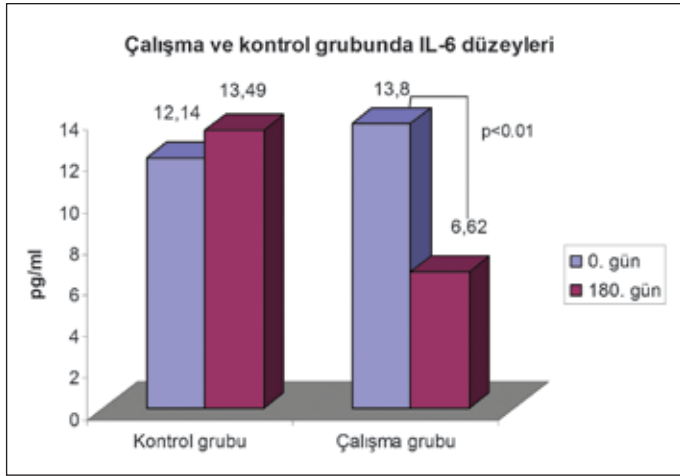
Tablo I: Çalışma başlangıcında hasta ve kontrol grubunun demografik ve laboratuvar özellikleri.

	Geleneksel diyaliz		Saf diyaliz	
Yaş (yıl)	50,1	± 15,3	53,2	± 18,3
Cinsiyet (K/E)	10/11		11/10	
VKİ (kg/m ²)	24,42	± 2,35	23,11	± 2,74
Diyaliz süresi(ay)	15 (3-36)		17 (4-49)	
Sistolik kan basıncı (mmHg)	134,6	± 11,1	132,4	± 9,1
Diastolik kan basıncı (mmHg)	82,3	± 5,3	84,6	± 6,2
Kt/V	1,19		1,23	
Hb	10,4	± 1,1	10,8	± 0,9
iPTH	144,7	± 89,3	137,2	± 77,6
Ca x P	48,8	± 5,6	46,4	± 4,9
ACE inhibitörleri	7		6	
Statin	4		5	
Arteriovenöz fistül	13		11	
Böbrek yetmezliği nedeni				
-Diyabetes Mellitus	5		5	
-Kronik Glomerülonefrit	6		4	
-Nefroskleroz	2		3	
-Polikistik böbrek	2		1	
-Nedeni Bilinmeyen	6		8	

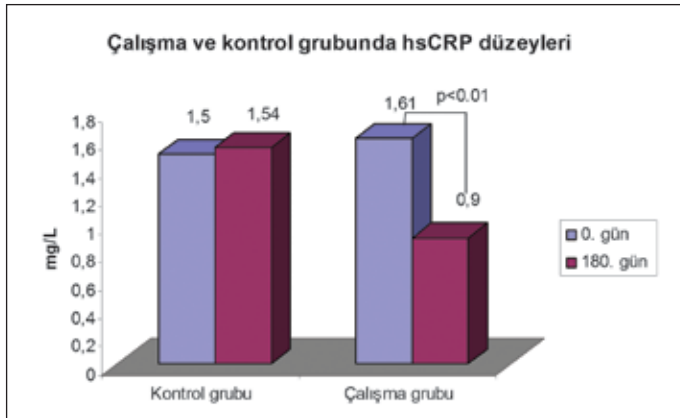
Tablo II. Çalışma ve kontrol grubunda, çalışma başlangıcında ve sonunda enflamasyon (IL-6, hsCRP) ve beslenme (albumin) göstergeleri.

	0. gün	180. gün	p
Serum albumin (g/dl)			
<i>Geleneksel diyaliz</i>	3,50 ± 0,61	3,57 ± 0,34	AD
<i>Saf diyaliz</i>	3,61 ± 0,55	3,84 ± 0,46	AD
hsCRP (mg/l)			
<i>Geleneksel diyaliz</i>	1,50 ± 0,89	1,54 ± 0,71	AD
<i>Saf diyaliz</i>	1,61 ± 2,41	0,90 ± 1,32	<0,01
IL 6 (pg/ml)			
<i>Geleneksel diyaliz</i>	12,14 ± 7,57	13,49 ± 7,27	AD
<i>Saf diyaliz</i>	13,80 ± 9,29	6,62 ± 5,76	<0,01

AD: Anlamlı değil.



Şekil 1. Çalışma ve kontrol grubuna ait interlökin-6 düzeylerinin karşılaştırılması.



Şekil 2. Çalışma ve kontrol grubuna ait hsCRP düzeylerinin karşılaştırılması.

Saf Diyalizat ve Kronik Enflamasyon

Kronik sistemik enflamasyonun, üremiye yalnızca eşlik etmediği aynı zamanda aralarında neden-sonuç bağlantısı olduğu artık yadsınamaz bir gerçektir. Takahashi ve ark, hemodiyaliz ve periton diyaliz hastalarında artmış monosit IL-6 mRNA salınımını ve yükselmiş IL-6 düzeylerini göstermişlerdir(15).

Böbrek işlevi bozukluğu olan hastalarda, diyaliz başlamadan önceki dönemlerde dahi enflamasyon bulguları ve artmış sitokin düzeyleri gözlenmiştir. Bolton ve ark. diyaliz ve diyaliz adayı olan hastalarda yaptıkları bir çoklu regresyon analizinde serum kreatinin düzeyinin IL-6 düzeyleri için tek belirleyici olduğunu saptamışlardır (15). IL-6'nın azalmış renal klirensi veya inaktivasyonu bu bulguların bir açıklaması olabilir. Kontrollere göre son dönem böbrek hastalarının idrarlarında daha az IL-6 reseptörüne rastlanmıştır (16). Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda artmış IL-6 düzeylerinin potansiyel nedenleri olarak böbrek işlev kaybı, üremi ve üreminin sıvı yüklenmesi, oksidatif stres, enfeksiyonlara yatkınlık gibi kaçınılmaz sonuçları ve diyalize bağlı etkenler sayılabilir (17).

Bazıları hastaya özgü olan özellikler, bazıları ise uygulanan tedavi tipine ve üremiye bağlı birçok faktör, hemodiyaliz hastalarında kronik, düşük dereceli bir enflamasyona neden olurlar (18). Lokal enflamasyon, akut faz yanıtı olarak tanımlanan sistemik değişiklikleri tetikler. Akut faz yanıtı, IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin karaciğerde protein sentezini arttırmalarını ifade eder. CRP ve Serum Amiloid A gibi akut faz proteinlerinin üretimi artarken albumin, transferrin gibi olumsuz akut faz proteinlerinin üretimi azalır. Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda kötü kan basıncı kontrolü ve sıvı yüklenmesi yanında diyaliz işlemine ait etkenlerin kendisi de enflamatuvar yanıtta dolayısıyla IL-6'da artışa neden olur. Biyoyumsuz diyalizörler, kontamine diyalizat ve geriye kaçış

(back-filtrasyon) gibi hemodiyalize bağlı birçok faktör IL-6 oluşumuna ve IL-6'nın artmış enflamatuvar etkisine neden olur. Bu faktörler arasında yer alan diyalizörün biyo-uyumluluğu ile kronik enflamasyon göstergeleri olan hsCRP ve IL-6 arasındaki ilişki birçok çalışmayla gösterilmiştir.

Son zamanlarda mercek altına alınan diğer bir tedaviye ait faktör de diyalizatin mikrobiyolojik saflığıdır. Diyalizattaki bakteriyel kontaminasyon kaynaklı küçük moleküler ağırlıklı pirojenlerin, hem düşük akımlı hem de yüksek akımlı diyalizörlerden geriye kaçabildiklerine (back-filtrasyon) ait yeterli kanıt vardır (19). Bu endo ve ekzotoksinler kompleman aktivasyonuna neden olmadan bile dolaşan mononükleer hücrelerin sitokin üretimini artırabilirler (10). Pseudomonas aeroginosa gibi diyalizatta sıklıkla bulunan bakterilerden köken alan sitokin uyarma etkisine sahip maddelerin %20-50'si, endotoksin ve lipit A içeren endotoksin parçacıklarından farklı olduğundan, bakteri ürünlerinin tümüne birden "sitokin uyaran maddeler" adı verilmektedir. Genelde polisülfon ve poliamid kökenli membranlar, emilim özelliklerinden dolayı sitokin uyaran maddelere karşı etkin bir engel teşkil ederler (20). Buna karşın selüloz kökenli membranlar daha zayıf bir bariyer oluşturur. Ancak bu genellemenin aksine bazı özel koşullarda, polisülfon kökenli membranlar da sitokin uyaran maddelere karşı oldukça geçirendir (20).

Schindler ve ark, 4-6 hafta boyunca saf diyalizat ve geleneksel diyalizat ile rasgele tedavi edilen 11 hastada, enflamasyonun hassas bir göstergesi olan IL-1 reseptör antagonistinin mononükleer hücre kısmını çalışmışlardır. Bu periyot boyunca birçok kez IL-1 reseptör antagonisti düzeyine bakılmış, saf diyalizat ile tedavi olanlarda IL-1 düzeyleri diyaliz öncesi dönemde anlamlı olarak düşük bulunmuştur (21).

Sitter ve Schiffli, saf diyalizat ile 12 aydır diyaliz olan hastalarda CRP ve IL-6 düzeylerinde anlamlı düşüş saptamışlardır (22,23). Standart diyalizat ile tedavi görenlerde ise aynı enflamasyon göstergelerinde değişiklik saptamamışlardır.

Spittle ve Ousepin de saf diyalizat ile tedaviye başladıktan sonra CRP ve IL-6 düzeylerinde anlamlı azalma saptamışlardır (24,25). Spittle bu azalmanın en çok tedavi öncesi yüksek seviyede CRP düzeyi olanlarda olduğunu gözlemiştir.

Diğer bazı araştırmacılar ise sitokin sentezi ve CRP seviyesinde anlamlı fark bulamamıştır (26,27). Ancak bu araştırmacıların yaptıkları çalışmalarda, kullandıkları geleneksel diyalizatlarda başlangıçtaki endotoksin düzeylerinin zaten düşük olduğu dikkat çekmektedir (<70 IU).

Bu konuda yapılan çalışmaların çoğu sitokin uyaran maddelere geçirenliği fazla biyo-uyumsuz selüloz kökenli diyalizörlerin kullanıldığı ya da geriye kaçışın (back-filtrasyon) dolayısıyla sitokin uyarımının fazla olduğu yüksek akımlı yöntemin kullanıldığı çalışmalardır (28). Literatürde saf diyalizatin, sitokin uyaran maddelere karşı geçirenliği çok

daha az olan biyo-uyumlu diyalizörlerle yapılan, geriye kaçışın yüksek akımlı yöntemle göre göreceli olarak az olduğu düşük akımlı yöntemle yapılan hemodiyaliz hastalarındaki etkinliği konusunda çalışmaya rastlanmamıştır. Bu yönden çalışmayla gösterilen enflamatuvar durumdaki gerileme önemlidir.

Saf Diyalizat ve Beslenme Durumu

Protein enerji malnutrisyonu, hemodiyaliz tedavisine devam eden son dönem böbrek yetmezlikli hastaların önemli bir bölümünde vardır (18). Üremik popülasyonda protein enerji malnutrisyonunun varlığının, mortalite ve morbidite konusunda güçlü bir önceden belirleyici olduğu gösterilmiştir. Son dönem böbrek yetmezlikli olgularda beslenme durumu göstermek için kullanılan göstergelerden çoğu kronik enflamasyondan etkilenir.

Schiffli ve ark. saf diyalizat kullanarak yüksek akımlı yöntemle hemodiyaliz uyguladıkları son dönem böbrek yetmezlikli olguların kuru ağırlığında, orta kol kas kitlesi genişliğinde ve serum albumin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptamışlardır (22). Aynı hasta grubunda on ikinci ay sonunda yani çalışma bitiminde, leptin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 düzeylerin de anlamlı artış gözlenmiştir.

Kleophas ve ark. yaptıkları geriye dönük bir çalışmada, on yılı aşkın süredir saf diyalizat ile tedavi edilen hastaların %82'sinde, serum albumin düzeylerini 4,0 g/dl'nin üzerinde bulmuşlardır (29). Halbuki geleneksel diyalizatla tedavi görenlerde bu oran %40 bulunmuştur. Yine 55 merkezde saf diyalizatla hemodiyalize giren yaklaşık 5000 hastanın ortalama serum albumin değerleri, geleneksel diyalizat kullanılan 80 merkezdeki yaklaşık 4000 hastanın ortalama serum albumin değerlerine göre yüksek bulunmuştur (30).

Çalışmamızda, saf diyalizat kullanan grupta tek beslenme göstergesi olarak bakılan serum albumin düzeylerinde ise enflamasyon durumdaki düzelmeye karşın anlamlı bir değişiklik saptanmamasının nedeni çalışma süresinin kısalığı (altı ay) olabilir.

Diyalizattaki bakteriyel kontaminasyona cevap olarak kanda oluşan sitokin üretimi, hemodiyaliz hastalarında kronik enflamasyona neden olmaktadır. Avrupa'da birçok ülkede saf diyalizat kullanımı tüm diyaliz modellerinde önerilmekle birlikte, emilim kapasiteleri sınırlı selülozik membranların kullanıldığı birimlerde şart koşulmaktadır. Günümüzde artmış diyalizat mikrobiyolojik kalitesinin, kronik enflamatuvar durumda düzelmeye dışında hedef hemoglobulin değerlerine ulaşmak için gerekli eritropoetin dozu, beslenmeye ilişkin göstergeler ve karpal tünel sendromu gibi uzun dönem komplikasyonlar üzerine olan olumlu etkileri konusunda birçok yayın vardır (31,32).

Çalışmamızın ve yukarıda adı geçen diğer ileriye dönük çalışmaların kısıtlılığı, enflamasyonun hemodiyaliz hasta topluluğunda sık görülmesi ve etiyolojisinde birçok etkenin yer almasıdır. Bunlar arasında damar yolu olarak kullanılan

greftlerden hastalardaki varolan dış enfeksiyonlarına kadar birçok neden sayılabilir. Diyalizatın mikrobiyolojik kontaminasyonunun, kronik enflamasyonun en önemli nedeni olduğu konusu tartışmalıdır çünkü uzun süre saf diyalizat ve biyo-uyumlu diyalizör kullanılan hastalarda CRP düzeyleri tamamıyla normale dönmemektedir. Diğer bir kısıtlayıcı faktör de bu çalışmalarda suyun mikrobiyolojik saflığının ölçüsü olarak sadece endotoksin düzeylerine bakılmasıdır. Halbuki bilindiği üzere sitokin uyaran maddelerin ancak yarısını endotoksinler oluşturur.

Bu konuda yapılan çalışmalardan, geriye dönük olanlarla kontrolsüz olanlar çıkarıldığında elde kalan ileriye dönük yapılan çalışmalarda ise, hasta sayısı ve çalışmanın yapıldığı merkez sayısı kısıtlı olup hasta takip süreleri kısadır. Bu nedenle saf diyalizat ile azaltıldığı gösterilen kronik enflamasyonun, orta ve uzun dönem sonuçlarını görmek amacıyla daha uzun süreli ve çok merkezli ileri dönük çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç olarak, saf diyalizat kullanımı maliyeti artırmakla birlikte hemodiyaliz hastalarında sıklıkla görülen mortalite ve morbiditenin nedeni olarak kabul edilen kronik enflamasyonun azaltılması için tercih edilebilir

KAYNAKLAR

1. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, Bianchi AM, Norpoth M, Metelli MR, Giovannini L, Tetta C, Palla R: C-reactive protein in patients with chronic renal diseases. *Ren Fail* 2001; 23: 551-562
2. Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, Fröhlich M, Koenig W, Waltenberger J, Fitzsimmons C, Hombach V: C-reactive protein frequently colonizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 1998; 18: 1386-1392
3. Combe C, Chauveau P, Laville M, Fouque D, Azar R, Cano N, Canaud B, Roth H, Leverve X, Aparicio M, French Study Group Nutrition in Dialysis: Influence of nutritional factors and hemodialysis adequacy on the survival of 1,610 french patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 81-88
4. Kalantar-Zadeh K, McAllister CJ, Lehn RS, Lee GH, Nissenson AR, Kopple JD: Effect of malnutrition-inflammation complex syndrome on EPO Hyporesponsiveness in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 761-773
5. Miyata T, Inagi R, Kurokawa K: Diagnosis, pathogenesis, and treatment of dialysis-related amyloidosis. *Miner Electrolyte Metab* 1999; 25:114-117
6. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J: Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA) syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:953-960
7. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, Jogestrand T: Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55:1899-1911
8. Dinarello CA, Lonnemann G, Bingel M, Koch KM, Shaldon S: Biological Consequences of monocyte activation during hemodialysis. *Contrib Nephrol* 1987; 59:1-9
9. Memoli B: Cytokine production in hemodialysis. *Blood Purif* 1999; 17:149-158
10. Lonnemann G: Should ultrapure dialysate be mandatory? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:55-59
11. Lonnemann G, Schindler R: Ultrafiltration using the polysulfone membrane to reduce the cytokine-inducing activity of contaminated dialysate. *Clin Nephrol* 1994; 42:37-43
12. Ward RA: Ultrapure Dialysate. *Seminars in Dialysis* 2004; 17: 489- 497
13. Ballou SP, Kuschner I: C-reactive protein and the acute phase response. *Ann Intern Med* 1992; 37:313-336
14. Baumann H, Richards C, Gauldie J: Interaction among hepatocyte-stimulating factors, interleukin-1 and glucocorticoids for regulation of acute phase plasma proteins in human hepatoma (HepG2) cells. *J Immunol* 1987; 139:4122-4128
15. Bolton CH, Downs LG, Victory JG, Dwight JF, Tomson CR, Mackness MI, Pinkney JH: Endothelial dysfunction in chronic renal failure: Roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1189-1197
16. Memoli B, Postiglione L, Cianciaruso B, Bisesti V, Cimmaruta C, Marzano L, Minutolo R, Cuomo V, Guida B, Andreucci M, Rossi G: Role of different dialysis membranes in the release of interleukin-6 soluble receptor in uremic patients. *Kidney Int* 2000; 58:417-424
17. Elhage R, Clamens S, Besnard S, Mallat Z, Tedgui A, Arnal J, Maret A, Bayard F: Involvement of interleukin-6 in atherosclerosis but not in the prevention of fatty streak formation by 17 β -estradiol in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis* 2001; 156: 315-320
18. Kaysen GA: The microinflammatory state in uremia: Causes and potential consequences. *J. Am Soc Nephrol* 2001; 12:1549- 1557
19. Schiff H, Lang SM, Stratakis D, Fischer R: Effect of ultrapure dialysis fluid loss of residual renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1814-1818
20. Lonnemann G, Behme TC, Lenzner B, Floege J, Schulze M, Colton CK, Koch KM, Shaldon S: Permeability of dialyser membranes to TNF- α inducing substances derived from water bacteria. *Kidney Int* 1992; 42:61-68
21. Schindler R, Krautzig S, Lufft V, Lonnemann G, Mahiout A, Marra MN, Shaldon S, Koch KM: Induction of interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist during contaminated in vitro dialysis with whole blood. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:101-108

22. Schiff H, Lang SM, Stratakis D, Fischer R: Effects of ultrapure dialysis fluid on nutritional status and inflammatory parameters. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1863-1869
23. Sitter T, Bergner A, Schiff H: Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1207-1211
24. Ouseph R, Jones S, Dhananjaya N, Ward RA: Use of ultrafiltered dialysate reduces inflammation in haemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:30A
25. Spittle MA: Chronic inflammation and water quality in hemodialysis patients. *Nephrol News Issues* 2001; 15:24-28
26. Lonnemann G: The quality of dialysate: An integrated approach. *Kidney Int* 2000; 58(suppl 76):119-122
27. Schouten WE, Grooteman MP, van Houte AJ, Schoorl M, van Limbeek J, Nubé MJ: Effects of dialyser and dialysate on acute phase reaction in clinical bicarbonate dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:379-384
28. Ureña P, Herbelin A, Zingraff J, Lair M, Man NK, Descamps-Latscha B, Drüeke T: Permeability of cellulosic and non-cellulosic membranes to endotoxin subunits and cytokine production during in-vitro haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7:16-28
29. Kleophas W, Haastert B, Backus G, Hilgers P, Westhoff A, van Endert G: Long-term experience with an ultrapure individual dialysis fluid with a batch type machine. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 3118- 3125
30. Young EW, Goodkin DA, Mapes DL, Port FK, Keen ML, Chen K, Maroni BL, Wolfe RA, Held PJ: The dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS): An international hemodialysis study. *Kidney Int* 2000; 57:S74-S81
31. Matsushashi N, Yoshioka T: Endotoxin free dialysate improves response to erythropoetin in hemodialysis. *Nephron* 2002; 92: 601- 604
32. Shemin D, Bostom AG, Laliberty P: Residual renal function and mortality risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:85-90