

Hemodiyaliz süresince, diyaliz membranlarının trombosit fonksiyonlarına ve kompleman aktivasyonuna etkileri

Mediha BARAN¹, A.Mithal BOZDAYI², Gül Sevim SAYDAM³,
İzak DALVA³, Klara DALVA³, Selahattin ÇETİN³

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi (TIIHY), *1 Hemodiyaliz Ünitesi, ²Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü,
³Üroloji Kliniği, ANKARA

Bu çalışmada hemodiyalizde /adlanılan, cuprophan (Cu) ve polysulfon (PS) membranları, kompleman ve trombosit aktivasyonuna olan etkileri açısından karşılaştırıldı. Çalışmaya, her iki membranın kullanıldığı onar hastalık iki grup alındı. Hemodiyaliz öncesi ve hemodiyaliz 15., 90., 180., 240. dk'larında, tromboksan B2 (TxB2), C3c, C4 plazma düzeyleri belirlendi. Sonuçlar; cuprophan membranının, TxB2'yi polysulfon membrana göre daha fazla aktive ettiğini gösterdi (P<0.05). Değişik diyaliz membranlarının biyokompatibilitelerinin değerlendirilmesinde TxB2'nin plazma düzeyinin belirlenmesinin yararlı olduğu kabul edildi. Bu açıdan, polysulfon membranının alternatif bir membran olabileceği düşünüldü. {Türk Tıp Araştırma 1992, 10(1): 34-37}

Anahtar Kelimeler: Cuprophan, Polysulfon, Biyokompatibilite, Hemodiyaliz, Tromboksan B2

Hemodiyaliz süresince, ekstrakorperal dolaşıma giren kan, değişik yabancı yüzeylerle etkileşir. Kan hücrelerinin en çok ilişkide bulunduğu yüzey diyaliz membranlarıdır. Kan-membran etkileşimi sonucunda, pek çok biyolojik sistem aktive olur. Bunlar arasında kompleman sistemi ve trombosit aktivasyonu en belirgin olanıdır (1,2,3). Alternatif yolla gerçekleşen kompleman aktivasyonu, nötropeniye, anaflaktik reaksiyonlara, hipotansiyona ve hipoksemiye neden olabilirken, trombosit aktivasyonu da, trombosit ve kanamalarla neden olabilir (4). Kompleman sistemi aktivasyonu özellikle, diyaliz membran yapısıyla ilişki göstermektedir. Trombositlerin diyaliz membranlarıyla olan etkileşimleri sonucunda, trombositler membran yüzeylerine yapışır ve birikirler (5). Akilve olmuş trombositlerin alfa granüllerindeki PF4 (platelet faktör 4), B-TG (B β -thromboglobulin) gibi maddeler ve tromboksan A2 ortamına sekrete edilirler (6,7,8). Bunların sonucunda mikroagregatlar oluşur. Yapılan son çalışmalar, trombosit etkileşimlerinin diyaliz membranlarıyla

yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (7-9). Heparin, hemodiyaliz süresince anlitrombotik ajan olarak kullanılmasına rağmen, bazı araştırmacılar, heparinin kendisinin aktivasyona neden olduğunu ileri sürmüşlerdir (10). Yapılan çalışmalarda, sağlıklı kişilere heparin uygulamasının trombosit agregasyonunu uyardığını belirlemişler, bu aktivasyonun azaltılması için, heparin ile birlikte anlitrombosit ajanlar ve yalnız başına antiagregan ajanlar kullanmışlardır (11,12).

Bu çalışmada, hemodiyalizde çok sık kullanılan, polisakkarid yapıda, sellülozun kimyasal bir analogu olan cuprophan membran ile yeni jenerasyon sentetik polysulfon membranını, biyolojik sistem aktivasyonları açısından karşılaştırmayı amaçladık.

MATERYEL VE METOD

Çalışmaya 20 hasta alındı. 10 hastada cuprophan membranı, 10 hastada polysulfon membranı kullanıldı. Birinci gruptaki hastaların (7 erkek ve 3 kadın) yaş ortalaması 36 \pm 6, ikinci gruptaki hastaların (9 erkek ve bir kadın) yaş ortalaması 50 \pm 5 idi. Hastalar, ortalama 2 yıldır ve haftada 2-3 kez diyalize giriyorlardı. Çalışmaya alınan hastaların diabetes mellituslu olmamalarına ve son üç hafta

Geliş Tarihi: 13.11.1991

Kabul Tarihi: 20.12.1991

Yazışma Adresi: A.Milhat BOZDAYI
Tirebolu Sok. 46/18

Yukarı Ayrancı - ANKARA

içerisinde siklooksijenaz inhibisyonu yapabilecek bir ilaç almamalarına dikkat edildi.

Çalışmada iki tip diyaliz membranı kullanıldı, (cuprophan membran; Kavvasumi, Rcnake 10 k ve polysulfon membran; Fresenius, Hcmoflow F6Ü).

Kan numuneleri, cuprophan için, 0., 15., 90., 240. dk.'larda, polysulfon membran için 0., 15., 90., 180. dk.'larda alındı. TxB2 için kan, 0.9 ml. EDTA ve 0.1. 0.04 ml. indometasin içeren, buz banyosunda bekletilmekte olan tüplere alındı ve hemen 4°C'de, 1500xG'de santrifüj edildi. Plazmalar, C2 Etliyi Amprep (RPN+ 1903) (Amersham, UK) kolonlarıyla ekstrakte edildikten sonra çalışma zamanına kadar -70°C'de saklandı (13). Daha sonra radioimmunoassay (RIA) uygulandı. Kit olarak, [125 I] TxB2 (Amersham, UK) kullanıldı. Sonuçlar, ICN Biomedicals Isomedic Automatic Gamma-Counter ile ölçüldü. Trombosit için EDTA'lı tüplere alınan kan, Coulter Counter (Coulter Electronics, Inc., Florida) ile değerlendirildi. C3c, C4 analizleri serumda, Bch-rign turbidimetre cihazı ile turbidimetri prensibi ile yapıldı.

Tüm istatistik çalışmalarında paired Student t testi uygulandı.

SONUÇLAR

Cuprophan membran ile yapılan çalışmalarda sonuçlar; 0., 15., 90., 240. dk. larda sırasıyla, TxB2

için, 82 ± 16 pg/ml, 74 ± 11 pg/ml, 76 ± 17 pg/ml, 104 ± 22 pg/ml idi. 15. ve 90. dk.'larda bazal düzeyde saptanan TxB2 değerinde, 240. dk.'da anlamlı bir yükselik bulundu ($p < 0.05$) (Şekil 1).

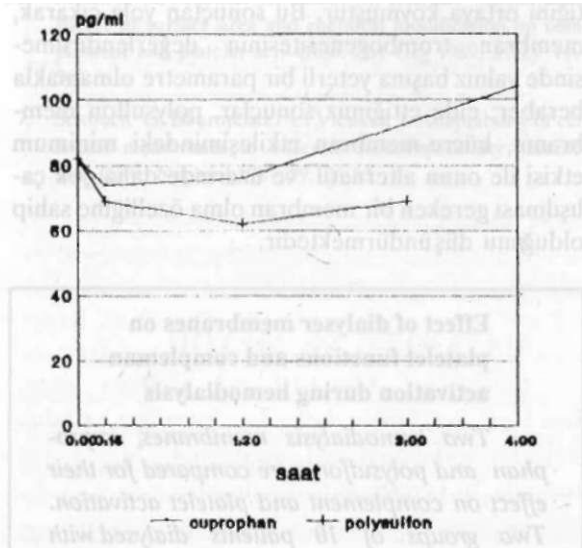
C3c için; 39 ± 10 mg/dl, 40 ± 14 mg/dl, 23 ± 13 mg/dl ve 38 ± 6 mg/dl değerleri bulundu. Hemodiyaliz süresince, sonuçlar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Şekil 2).

C4 için; 23 ± 10 mg/dl, 23 ± 10 mg/dl, 23 ± 13 mg/dl, 26 ± 8 mg/dl'lik değerler elde edildi. Bu değerler de bazal düzeylerini korumaktaydılar ve anlamlı bir farklılık göstermiyorlardı (Şekil 3).

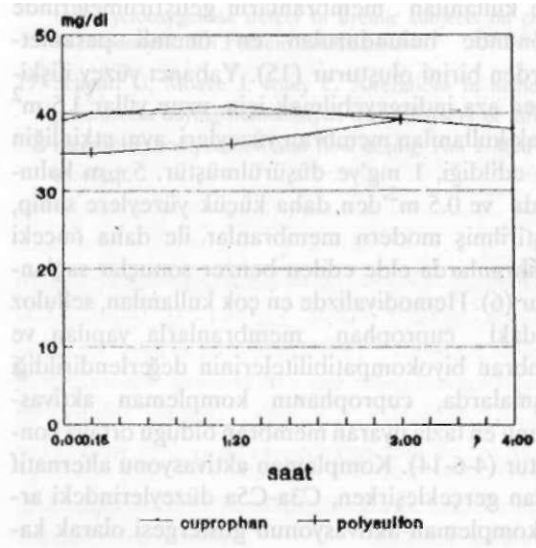
Trombosit sayımları; $197 \pm 66 \times 1000$, $174 \pm 78 \times 1000$, $191 \pm 30 \times 1000$, $222 \pm 75 \times 1000$ idi. 15. dk.'da anlamlı bir düşüş gösteren trombosit sayısı ($p < 0.05$), daha sonra artmaklardı (Tablo 4). Polysulfon ile yapılan çalışmalarda, 0., 15., 90., 180. dk.'larda sonuçlar; TxB2 için, 82 ± 16 pg/ml, 69 ± 26 pg/ml, 62 ± 17 pg/ml, 72 ± 15 pg/ml idi.*Bu sonuçlara göre 90.dk.'da anlamlı bir düşüş **olmaktaydı** ($P < 0.05$) (Sekili).

C3c için, 35 ± 11 mg/dl, 35 ± 9 mg/dl, 36 ± 12 mg/dl, 39 ± 14 mg/dl idi. 180. dk.'da C3 düzeyi, bazal düzeye göre biraz artmış olarak değerlendirildi ($P < 0.10$) (Şekil 2).

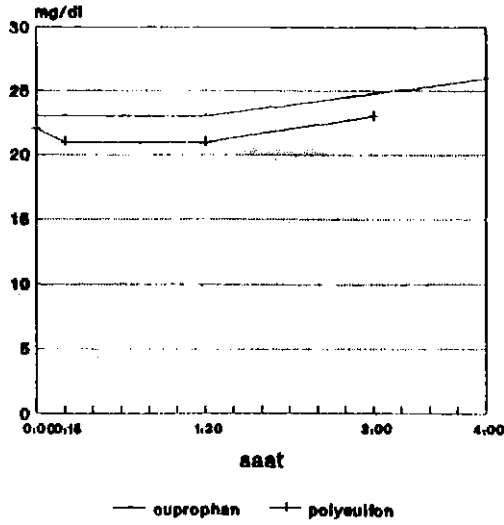
C4 için, 22 ± 8 mg/dl, 21 ± 11 mg/dl, 21 ± 8 mg/dl, 23 ± 10 mg/dl idi. Sonuçlar arasında anlamlı bir farklılık yoktu (Şekil 3). Trombosit sayımları ise,



Şekil 1. TxB2 plazma konsantrasyonu.



Şekil 2. C3c serum konsantrasyonu.



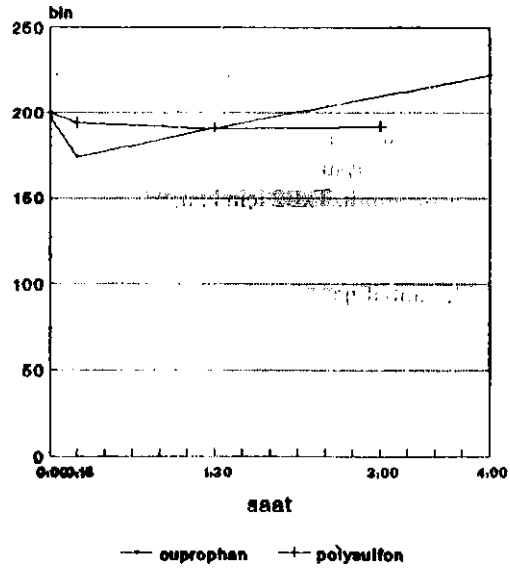
Şekil 3. C4 serum konsantrasyonu.

200±54x1000, 194±48x1000, 191±67x1000, 192±45x1000 idi (Şekil 4).

TARTIŞMA

Hemodiyaliz süresince kanın ekstrakorporeal dolaşıma girmesi, kan hücrelerinin ve diğer biyolojik sistemlerin aktivasyonuna neden olur (14). Bu etkileşimin neden olduğu aktivasyonlar, hemodiyalizde kullanılan membranların geliştirilmelerinde gözönünde bulundurulmuş en önemli parametrelerden birini oluşturur (15). Yabancı yüzey ilişkisini en aza indirgeyebilmek için, uzun yıllar 1.5 m² olarak kullanılan membran yüzeyleri, aynı etkinliğin elde edildiği, 1 mg/ye düşürülmüştür. 5 µm kalınlığında ve 0.5 m²'den daha küçük yüzeylere sahip, geliştirilmiş modern membranlar ile daha önceki membranlarda elde edilen benzer sonuçlar sağlanmıştır (6). Hemodiyalizde en çok kullanılan, selüloz yapıdaki cuprophan membranlarla yapılan ve membran biyokompatibilitelerinin değerlendirildiği çalışmalarda, cuprophanın kompleman aktivasyonunu en fazla uyaran membran olduğu ortaya konmuştur (4-6-14). Kompleman aktivasyonu alternatif yoldan gerçekleşirken, C3a-C5a düzeylerindeki artış, kompleman aktivasyonunun göstergesi olarak kabul edilmiştir (16).

Bu çalışmada, her iki membranda saptadığımız C3c, C4 düzeylerinde, zamanlar arasında anlamlı bir



Şekil 4. Trombosit sayısı.

farklılık görülmemiş, kompleman aktivasyonunun göstergesi ve bir biyokompatibilite parametresi olarak değerlendirilemeyeceği kabul edilmiştir.

Membran biyokompatibilitesi değerlendirilmelerinde ana parametrelerden biri olarak kabul edilen TxB2'nin (17,18,19) her iki membrandaki ölçümleri, cuprophan membranının TxB2 salınımını artırdığını, polysulfon membranda ise bazal düzeyde seyrettiğini ortaya koymuştur. Bu sonuçtan yola çıkarak, membran trombogenesisinin değerlendirilmesinde yalnız başına yeterli bir parametre olmamakla beraber; elde ettiğimiz sonuçlar, polysulfon membranın, hücre-membran etkileşimindeki minimum etkisi ile onun alternatif ve üzerinde daha çok çalışılması gereken bir membran olma özelliğine sahip olduğunu düşündürmektedir.

Effect of dialyser membranes on platelet functions and compleman activation during hemodialysis

Two hemodialysis membranes, cuprophan and polysulfon were compared for their effect on complement and platelet activation. Two groups of 10 patients dialysed with each type of membranes entered the study. We evaluated the plasma levels of TxB2,

C3c, and C4 before hemodialysis and 15', 90', 180', 240' during hemodialysis. The results showed that cuprophane membrane activated TxB2 more than polysulfon membrane. It has been accepted that measuring of the TxB2 may be useful to compare the biocompatibility of dialyser membranes and polysulfon membrane may be an alternative way.

[*Turk J Med Res 1992, 10(1): 34-37J*

Key Words: Cuprophane, Polysulfon, Biocompatibility, Hemodialysis, Thromboxan B2

KAYNAKLAR

1. Cheung AK, Henderson LW. Effect of complement activation by hemodialysis membranes. *Am J Nephrol* 1986; 6:81-9.
2. Klinkmann H, Falcnhagen D, Courtney JM. Biometrics and biocompatibility in hemodialysis. *Contr Nephrol* 1987; 55:231-49.
3. Knudsen F, Dyerberg J. Platelets and antitrombin III in uraemia: the acute effect of haemodialysis. *Scand J Clin Lab Invest* 1985;45:341-7.
4. Moll S, Mocrlose P, Reber G. Comparison of two hemodialysis membranes, polyacilonitile and cellulose acetate on complement and coagulation systems. *Int J Art Org* 1990; 13:273-9.
5. Hakim RM, Fearon DT, Lazarus JM. Biocompatibility of dialysis membranes: Effects of chronic complement activation. *Kid Int* 1984; 26:94-100.
6. Mahiout A, Meinhol H, Kessel M. Dialyser membranes; Effect of surface area and chemical modification on complement and platelet activation. *Art Org* 1989; 11(2): 149-54.
7. Senbuch G, Baurmeister U, Vienken J. Adaptability of cellulosic membranes to different biocompatibility parameters. *Contr Nephrol* 1987; 59:126-33.
8. Schultze G, Wagner K, Neumayar H. Effects of dialyser membranes on in vitro generation of eicosonoids. *Int J Art Org* 1987; 10:275-8.
9. Bosch T, Schmidt B, Blumemstein M. Thiombogenicity markers in clinical and ex vivo assesment of membrane biocompatibility. *Contr Nephrol* 1987; 59:90-2.
10. Wetson MS. Prostacyclin in hemodialysis and charcoal haemoperfusion. *Contr Nephrol* 1983; 36:68-72.
11. Canaud B, Mion C, Arujo A. Prostacyclin (Epoprostenol) as the sole antithrombotic agent in postdilutional hemofiltration. *Nephron* 1988; 48:206-12.
12. Grekas D, Alivannis P, Karamouzis M. Piracetam as a potent inhibitor of plasma thromboxane B2 during hemodialysis. *Nephron* 1989; 52:372-3.
13. Powell WS. Rapid extraction of Arachidonic Acid metabolites from biological samples using octadecylsilyl silica. *Meth Enzym* 1982; 86:467-77.
14. Hakim RM, Schäfer A. Hemodialysis-Associated platelet activation and thrombocytopenia. *Am J Med* 1985; 78:575-80.
15. Mahiout A, Jones A, Schultze G. Eicosonoid release as laboratory indicator of biocompatibility. *Art Org* 1989; 13 (3): 251-4.
16. Amato M, Salvador M, Bergesio F. Aspect of biocompatibility of two different dialysis membranes; cuprophane and polysulfon. *Art Kid Dial* 1988; 11 (3): 175-80.
17. Minno G, Martinez J, Mar-Lee M. Platelet dysfunction in uremia. *Am J Med* 1985; 79:552-9.
18. Bloom A, Greaves M, Preston FE. Evidence against a platelet cyclooxygenase defect in uremic subjects on chronic haemodialysis. *Bri J Haem* 1986; 62:143-9.
19. Schmitt G, Moake J, Rudy C. Alterations in hemostatic parameters during hemodialysis with dialysers of different membrane composition and flow dosing. *Am J Med* 1987; 83:411-8.