

Farklı Sellülozik Membranların Hemodiyaliz Hastalarında Proinflamatuvar Sitokinler Üzerine Akut Etkisi

THE ACUTE EFFECT OF DIFFERENT CELLULOSIC MEMBRANES ON PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Mahmut YAVUZ*, Alpaslan ERSOY**, Barbaros ORAL***, Mustafa GÜLLÜLÜ*, İsmail ASLANHAN**, Kamil DİLEK*, Mustafa YURTKURAN*

* Prof.Dr., Uludağ Üniversitesi Nefroloji BD,

** Uz.Dr. Uludağ Üniversitesi Nefroloji BD,

*** Yrd.Doç.Dr., Uludağ Üniversitesi İmmunoloji BD, BURSA

Özet

Amaç: İnterlökin-1 β (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinler, hemodiyaliz hastalarında bazı komplikasyonların ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir. Diyaliz tedavisi sonrası sitokin üretiminin biyouyumsuz membranlarla arttığı fakat biyouyumlu membranlarla etkilenmediği bildirilmektedir. Bu çalışmada farklı sellülozik membranların tek bir diyaliz seansında proinflamatuvar sitokin düzeyleri üzerine etkilerinin biyouyumlulukta ki rol oynayıp oynamadığı araştırıldı.

Materyel ve Metod: Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hemodiyaliz Ünitesi'nde takip edilen 47 hemodiyaliz hastası dahil edildi ve yaş, cins ve diyaliz süreleri dikkate alınarak 3 gruba ayrıldılar. Grup I'deki 15 hastaya triasetat (CTA), Grup II'deki 16 hastaya hemofan (H) ve Grup III'deki 16 hastaya kupramonyum (CU) membran ile 4 saat hemodiyaliz yapıldı. Diyaliz seansından hemen önce ve sonra, IL-1 β , TNF α , IL-6, C3c ve C4 düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Diyaliz sonrası CTA grubunda IL-1 β (0.10 \pm 0.3'dan 1.83 \pm 1.4'e), H grubunda IL-1 β ve TNF- α (sırasıyla, 0.04 \pm 0.1'den 0.64 \pm 0.9'a ve 11.2 \pm 6.6'dan 27.4 \pm 12.3'e) ve CU grubunda IL-6 ve TNF- α (sırasıyla, 2.4 \pm 4.5'den 1.39 \pm 3.0'e ve 18.1 \pm 13.2'den 40.3 \pm 25'e) düzeylerindeki değişiklikler diyaliz öncesi ile karşılaştırıldığında anlamlı bulundu. Grupların prediyaliz sitokin seviyeleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Diyaliz sonrası her üç grupta sitokin düzeylerinde oluşan yüzde değişiklikler birbirleriyle karşılaştırıldığında, IL-6 düzeyleri CU grubunda CTA ve H gruplarına göre anlamlı azalırken, IL-1 β düzeyleri CTA grubunda diğer gruplara göre anlamlı arttı. TNF- α düzeylerindeki yüzde değişiklikler arasında fark gözlenmedi. CTA ve CU C3c ve C4 düzeylerini, H ise sadece C4 düzeylerini anlamlı arttırdılar. Ayrıca her üç grubun C3c ve C4 düzeylerindeki yüzde değişiklikler arasında da anlamlı bir farklılık yoktu.

Sonuç: Farklı sellülozik membranların hemodiyaliz seansı sırasında sitokin üretimi üzerine etkilerinin farklı olduğu; bundan dolayı bu membranların biyouyumlulukları arasında da farklılık olabileceği kanaatine vardık.

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz, Sellülozik membranlar, Sitokin üretimi

T Klin Tıp Bilimleri 2001, 21:192-196

Geliş Tarihi: 07.08.2000

Yazışma Adresi: Dr.Mahmut YAVUZ
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji BD, 16059, Görükle, BURSA

Summary

Purpose: The proinflammatory cytokines such as interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) can contribute to the appearance of some complications in haemodialysis patients. It has been reported that cytokine production after dialysis treatment increase with bioincompatible membranes but is unaffected with the bio-compatible membranes. In this study we aim to investigate whether the effects of different cellulosic membranes on proinflammatory cytokine production in one dialysis session play a role in the biocompatibility.

Materials and Methods: Forty-seven haemodialysis patients who were being followed up in Uludağ University Medical Faculty Hemodialysis Unit were included into this study and they were divided into three groups regarding age, sex and dialysis hours. 15 patients in group-I had 4 hours of haemodialysis with triacetate, 16 patients in group-II with hemophan and 16 patients in group-III with cuprammonium membrane. IL-1 β , TNF α , IL-6, C3c and C4 levels were measured before and after the dialysis in one session. Statistical analysis was performed with nonparametric tests.

Result: After the dialysis, the changes in IL-1 β levels of CTA group (from 0.10 \pm 0.3 to 1.83 \pm 1.4), IL-1 β and TNF- α levels of H group (from 0.04 \pm 0.1 to 0.64 \pm 0.9 and from 11.2 \pm 6.6 to 27.4 \pm 12.3, respectively), and IL-6 and TNF- α levels in CU group (from 2.4 \pm 4.5 to 1.39 \pm 3.0 and from 18.1 \pm 13.2 to 40.3 \pm 25, respectively) were significant when compared with the values before dialysis. There was no significant difference between predialysis cytokine levels among groups.

When the percentage changes in postdialysis cytokin levels in all three groups were compared with each other, while IL-6 levels of CU group were significantly decreasing according to those of CTA and H groups, IL-1 β levels of CTA significantly increased. No difference was observed between the percentage changes in TNF- α levels. CTA and CU increased C3c and C4 levels and H only increased C4 levels. In addition, there was no difference between the percentage changes in C3c and C4 levels of all three group.

Conclusion: We came to the conclusion that the effects of different cellulosic membranes on cytokine production were different during hemodialysis session and therefore, there could also be difference between the biocompatibilities of these membranes.

Key Words: Hemodialysis, Cellulosic membranes, Cytokine production

T Klin J Med Sci 2001, 21:192-196

Sitokinler polipeptid ailesinde yer alan ve inflamatuvar uyarılar sonucunda başlıca monositler olmak üzere pek çok hücre tarafından salınan, 10-25 kDa molekül ağırlıklı maddelerdir (1). Son yıllarda inflamatuvar durumlarda akut faz cevabıyla sitokinlerin ilişkisi üzerine ilgi artmıştır (2). IL-1 β hipotansiyon ve ateş, IL-6 ateş, B ve mezangial hücre proliferasyonu, TNF- α ise hipotansiyon, ateş ve lökopeni oluşmasında rol oynamaktadırlar (3-5). Özellikle interlökin-1 β (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin diyaliz hastalarında görülen çeşitli reaksiyonlarda rol oynayabileceği ve mortalite ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (6,7).

Biyouyumluluk; bir malzeme, alet veya sistemin konakçıda klinik olarak önemli bir reaksiyona yol açmaksızın uygulanabilmesidir. Bu nedenle hemodiyalizde kullanılan diyalizerlerin biyolojik uyumu yüksek olmalıdır. Çünkü hemodiyaliz sırasında kanın membran yüzeyi ile teması, kompleman ve kan hücrelerinin aktivasyonuna ve sitokinlerin salınımında artışa yol açabilmektedir (8). Biyoyumluğun farklı yönleri, membranla olan temastan farklı şekilde etkilenebilir. Biyoyumsuz membranların kompleman aktivasyonuna ve sitokinlerde artışa yol açtıkları gösterilmiştir (9-11). Biyoyumlu membranlarda ise sitokinlerin salgılanmasının daha az ya da hiç olmadığı bildirilmektedir (12). Sentetik membranlar sellüloz tabanlı membranlardan daha biyoyumlu kabul edilmektedirler. Rejenere sellülozdan yapılan membranlar biyoyumlu olmadıkları gerekçeyle eleştirilirken, modifiye edilmiş sellülozik membranların daha biyoyumlu oldukları bildirilmektedir (13,14). Literatürde genellikle sentetik ve sellülozik membranların sitokinler üzerine etkileri karşılaştırılmıştır. Bu nedenle, bu çalışmada farklı yapısal özelliklere sahip üç sellülozik hemodiyaliz membranının tek bir hemodiyaliz seansında proinflamatuvar sitokinler olan IL-1 β , IL-6 ve TNF- α ve kompleman düzeyleri üzerine akut etkisini araştırılarak, bu membranların biyoyumluluklarının karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Uludağ Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Hemodiyaliz Ünitesinde son dönem böbrek yetmezliği tanısı ile kronik hemodiyaliz tedavisi gören 47 stabil hemodiyaliz hastasında yapıldı. İmmun statusu etkileyebilecek tüm faktörler elimine edilmeye çalışıldı. Bu nedenle diabetes mellitusu, kronik karaciğer hastalığı, malignitesi, enfeksiyon ve kollajen doku hastalığı olanlar, sigara kullananlar ve son 6 ay içinde kan transfüzyonu yapılanlar çalışmaya alınmadı. Çalışma döneminde hiç bir hasta immün sistemi etkilediği bilinen ilaç (immunosupresif veya antiinflamatuvar) kullanılmıyordu.

Hastaların hepsine haftada 3 kez 4 saat süreyle kuprofan diyalizer (RE-10H, Kawasumi Laboratories, Tokyo, Japonya) ile 38 mEq/lit asetat içeren diyalizat ve yaklaşık 500 ml/dak. arter kan akım hızı ile volüm kontrollü hemodiyaliz yapılmıyordu. Düşük molekül ağırlıklı bir heparin

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	GRUP-I (n=15)	GRUP-II (n=16)	GRUP-III (n=16)
Yaş, yıl	36.6 ± 18.2	33.0 ± 14.2	37.8 ± 15.0
Cinsiyet, E/K	8/7	5/11	9/7
BMI, kg/m ²	21.1 ± 4.3	21.3 ± 4.6	20.7 ± 3.5
Diyaliz yaşı, ay	78.4 ± 42.1	81.2 ± 29.8	74.0 ± 56.0
Üre, mg/dl	168.3 ± 41.5	177.2 ± 40.2	169.0 ± 33.3
Kreatinin, mg/dl	10.6 ± 2.6	11.3 ± 3.2	11.3 ± 2.2
Albumin, g/dl	4.0 ± 0.3	4.1 ± 0.3	4.0 ± 0.2
PTH, pg/ml	467 ± 320	486 ± 436	458 ± 336
Primer Hastalık			
Glomerulonefrit	2	4	4
Hipertansiyon	-	2	-
FSGS	1	-	1
Alport Sendromu	-	-	1
Pyelonefrit	6	4	1
Amiloidoz	1	-	-
Polikistik Böbrek H.	2	-	-
Oksalozis	2	-	-
Bilinmeyen	1	6	9
Diyalizer tipi	Sellüloz Triasetat	Hemofan	Kupramonyum

Tablo 2. Diyalizerlerin karakteristikleri

	SUREFLEX 110E * C101**	ME-10H**	
Kompozisyonu	Cellulose triacetate	Cupramonium	Hemophan
Yüzey alanı	1.1 m ²	1.0 m ²	1.0 m ²
Membran Kalınlığı	15 μ m	22 μ m	8 μ m
İç yüzey çapı	200 μ m	200 μ m	200 μ m
Sterilizasyon metodu	Gamma	Otoklav	Etilen oksid
Yapı	Kapiller	Kapiller	Kapiller

* Sureflex 110E GA, Nissso, Osaka, Japonya

** C101, Terumo, Tokyo, Japonya

*** ME-10H, Kawasumi, Tokyo, Japonya

olan fragmin heparinizasyon için kullanıldı. Vakaların hiçbirinin diyet alışkanlığı değiştirilmedi. Protein alımı ortalama 1-1.2 g/kg/VA idi. Serum fosfat düzeyi diyet ve kalsiyum karbonat ile kontrol edildi ve gerekirse hastalarda kalsitriol kullanıldı.

Hastalar yaş, cins ve diyaliz yaşları benzer 3 gruba ayrıldılar. Grup-I'deki 15 hastaya (8E, 7K) triasetat (CTA), grup-II'deki 16 hastaya (5E, 11K) hemofan (H) ve grup-III'deki 16 hastaya (9E, 7K) kupramonyum membran (CU) ile 4 saat süreyle tek bir hemodiyaliz seansı yapıldı. Her üç gruptaki hastaların ve diyaliz membranlarının karakteristikleri Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir. Grup-I'de 7, Grup-II'de 10 ve Grup-III'de 8 hasta eritropoietin tedavisi, Grup-I'de 9, Grup-II'de 9 ve Grup-III'de 10 hasta oral aktif D₃ vitamini alıyorlardı. Oranlar arasında anlamlı bir fark yoktu (p > 0.05).

Tablo 3. Her üç grubun IL-1 β , TNF-alfa ve IL-6 düzeyleri

	GRUP I (CTA)		GRUP II (H)		GRUP III (CU)	
	0. dak	240. dak	0. dak	240.dak	0. dak	240.dak
IL-1 β , pg/ml	0.10 \pm 0.3	1.83 \pm 1.4 ^a	0.04 \pm 0.1	0.64 \pm 0.9 ^b	0.23 \pm 0.8	0.52 \pm 0.9 ^c
IL-6, pg/ml	1.10 \pm 2.2	1.12 \pm 1.4	0.98 \pm 2.0	1.16 \pm 1.9	2.40 \pm 4.5	1.39 \pm 3.0
TNF- α , pg/ml	13.4 \pm 7.0	17.3 \pm 7.4	11.2 \pm 6.6	27.4 \pm 12.3	18.1 \pm 13.2	40.3 \pm 25

- a p<0.01, grup içi 0.dak ile karşılaştırıldı.
b p<0.05, grup içi 0.dak ile karşılaştırıldı.
c p<0.001 grup içi 0.dak ile karşılaştırıldı.

Hasta serumlarındaki C3c, C4 ve proinflatuar sitokin düzeyleri UÜTF Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmunoloji Laboratuvarı'nda ölçüldü. Bütün hastalarda hemen diyaliz öncesi (0.dak.) ve bitiminde (240.dak.) arterial kan setinden alınarak ayrılan serum örneklerindeki proinflatuar sitokin düzeyleri (IL-1 β , IL-6 ve TNF- α) ticari kantitatif enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) ile üretici firma (R&D Systems, Europe, İngiltere) tarafından önerilen protokole göre ölçüldü. Bu ELISA kitleri ile saptanabilir en düşük düzeyler; TNF- α için 5 pg/ml, IL-1 β için 1 pg/ml ve IL-6 için 0.70 pg/ml'nin altında olup; standart eğrilerin çizimi ve kantitatif değerlerin saptanmasında Cricket graph programı (CA-Software, İngiltere) kullanıldı. C3c ve C4 düzeyleri aynı serum örneklerinde kemiluminometrik metodla üretici firmanın (Behring, Almanya) önerdiği protokole göre ölçüldü.

İstatistiksel analiz; grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarda nonparametrik Mann Whitney u-testi ve Wilcoxon işaret testi ile yapıldı. Ayrıca, gruplardaki sitokin ve kompleman değerlerindeki yüzde değişiklikleri karşılaştırmak için her hastada diyaliz sonrası değer diyaliz öncesi değerden çıkarılıp, diyaliz öncesine bölündü ve elde edilen değerler Kruskal Wallis (one-way ANOVA) ile karşılaştırıldı. p < 0.05 değer anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Gruplar arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksleri, intakt parathormon, serum üre, kreatinin ve albumin seviyeleri açısından fark yoktu (p>0.05) (Tablo 1).

C3c ve C4 düzeyleri her üç membranla da yapılan diyaliz seansı öncesi ve sonrası ölçüldü. CTA grubunda C3c diyaliz öncesi 68.9 \pm 22.5 mg/dl'den diyaliz sonrası 81.2 \pm 28 mg/dl'ye (p<0.01), C4 27.3 \pm 9.3 mg/dl'den 30.2 \pm 9.9 mg/dl'ye (p<0.01); H grubunda C3c diyaliz öncesi 60.1 \pm 12.4 mg/dl'den diyaliz sonrası 62.7 \pm 13 mg/dl'ye (p>0.05), C4 25.6 \pm 7.3 mg/dl'den 30 \pm 11 mg/dl'ye (p<0.05) ve CU grubunda C3c diyaliz öncesi 67.6 \pm 15.4 mg/dl'den diyaliz sonrası 82.6 \pm 22 mg/dl'ye (p<0.001), C4 26.2 \pm 10.6 mg/dl'den 33.3 \pm 14.1 mg/dl'ye (p<0.01) yükseldiler. CTA ve CU C3c ve C4 düzeylerini, H ise sadece C4 düzeylerini anlamlı arttırdılar. Ayrıca her üç grubun C3c ve C4 düzey-

lerindeki yüzde değişiklikler arasında da anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05).

Her üç grubun da diyaliz sonrası IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeyleri diyaliz öncesi ile karşılaştırıldıkları zaman CTA grubunda IL-1 β , H grubunda IL-1 β ve TNF- α ve CU grubunda IL-6 ve TNF- α düzeylerindeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Her üç grubun da tedavi öncesi değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu (p>0.05) (Tablo 3). Diyaliz sonrası her üç grupta sitokin düzeylerinde oluşan yüzde değişiklikler birbirleriyle karşılaştırıldığında, IL-6 düzeyleri CU grubunda (-0.45 \pm 0.87) CTA (0.24 \pm 0.48) ve H (0.27 \pm 0.83) gruplarına göre anlamlı azalmıştı (sırasıyla p değerleri 0.0316 ve 0.0277). CTA ve H grupları arasında ise anlamlı bir fark yoktu. IL-1 β düzeylerindeki yüzde değişiklikler karşılaştırıldığında, CTA grubundaki (1.72 \pm 1.57) artış, CU (0.35 \pm 0.92) ve H (0.62 \pm 0.96) gruplarına göre anlamlı bulundu (sırasıyla, p değerleri 0.0106 ve 0.0452). CU ve H grupları arasında fark gözlenmedi. TNF- α düzeylerindeki yüzde değişiklik en fazla CU grubunda (9.38 \pm 27.6) artmasına karşın, H (6.07 \pm 10.58) ve CTA (0.75 \pm 1.48) gruplarıyla karşılaştırıldığında istatistiki anlama ulaşmadı.

Diyaliz seansları sırasında hastalarda klinik olarak herhangi bir komplikasyon (bulantı, hipotansiyon, kaşıntı, miyalji, ateş, halsizlik vb.) gözlenmedi.

Tartışma

Bu çalışmada üç farklı selülözik membranın, selülöz triasetat (modifiye edilmiş selülözik), hemofan (sentetik olarak modifiye edilmiş selülözik) ve kupramonyum (modifiye edilmemiş rejenere selülözik) membranların hemodiyaliz hastalarında tek bir diyaliz seansında IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeyleri üzerine akut etkileri araştırıldı.

Hemodiyaliz membranları komplemanı alternatif yoldan aktive ederler. Aktive olmuş kompleman kan hücrelerinden değişik mediatörlerin açığa çıkmasına neden olmaktadır (12). Bu reaksiyonların şiddeti kullanılan membranın yapısına göre değişmektedir. Biyouyumluluğun göstergesi olan kompleman sisteminin C3a ve C5a gibi bileşenleri düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir. Sellülözik membranlarda C3a üretimi düşük olmasına rağmen adsorbsiyon ihmal edilecek kadar azdır (15). Sentetik

membranlarda ise C3a üretimi fazla olmasına rağmen bunların tamamına yakınının hızlı adsorbsiyon sonucu atıldıkları gösterilmiştir (16). Klinikte hemofan membranların sellülöz triasetat membranlara göre komplemanı daha az aktive ettikleri gösterilmiştir (17). Hemodiyaliz sırasında polyamide, polisulfon, polyacrylonitrile (PAN) ve polimetilmetakrilat gibi membranlar da C3a konsantrasyonunda artışa yol açarlar. PAN membranlarda C3a'nın düşük düzeylerde olması daha az oluşturulmasından değil membran yüzeyine adsorbe olmasından kaynaklanmaktadır (12).

Hemodiyaliz uygulamalarının erken dönemlerinde biyoyumsuzluğun nedenleri üzerindeki çalışmalar daha çok trombojenetik ve toksik materyaller üzerinde yoğunlaşmıştır. Günümüzde ise bu mekanizmada asıl rolün sitokinler tarafından oynadığı düşünülmektedir (15). Hemodiyalizde sitokinlerin üretimine neden olan mekanizmalar; diyaliz membranı ile periferel kan mononükleer hücrelerinin direkt teması, hemodiyaliz esnasında oluşan kompleman fraksiyonları ve LPS (lipopolisakarid) ile kontamine diyalizattır (16). Hemodiyalizde oluşan sitokinlerin akut etkileri; ateş, hipotansiyon ve baş ağrısı, kronik etkileri ise diyaliz ilişkili amiloidoz, malnutrisyon (kas protein katabolizması), enfeksiyonlara direncin bozulması ve renal osteodistrofidir (2,6,7,16). Çalışmamızda, diyaliz sırasında her üç membranla da hastalarda klinik olarak ateş, hipotansiyon gibi bir komplikasyon gözlemedik. Bu nedenle de muhtemel sitokin üretiminin akut klinik etkileri yorumlanamadı.

Diyaliz materyalinin doğal yapısının hemodiyaliz sırasında direkt ve kompleman aracılığı ile indirekt olarak sitokin üretiminde önemli bir rol oynadığı görülmektedir (16). Betz ve ark. (17), CU membranın kompleman yokluğunda da monositlerde IL-1 ekspresyonunu uyardığını göstermişlerdir. Öte yandan, sellülozik membranların komplemanları aktive ettiği ve böylece IL-1 yapımına neden oldukları bildirilmiştir (18). Pertosa ve ark. (19), kuprofan membran ile IL-6 gen ekspresyonunun arttığını gözlemişlerdir. Bir başka çalışmada da kuprofan ve polimetilmetakrilat membranların 16 diyaliz hastasında diyaliz öncesi ve sonrası TNF- α düzeyleri üzerine etkisini incelediklerinde CU ile %18.3 ve polimetilmetakrilat membran ile sadece %2.4 TNF- α artışı saptamışlardır (20). Buna karşın, Gyhsen ve ark. (21) 40 hemodiyaliz hastasında kuprofan ve 31'inde PAN membran ile diyaliz öncesi ve sonrası TNF- α düzeylerinin benzer olarak arttığını ortaya koymuşlardır.

Sellüloz esaslı membranlarda yapılan modifikasyonlar sonucunda, bilinen biyoyumluluk parametrelerinin çoğunda düzelme bildirilmiştir (13,14,22). Yukarıdaki çalışmalar, genellikle sellülozik membranlar ile sentetik membranların proinflamatuvar sitokinler üzerine etkinliğinin karşılaştırıldığını göstermektedir. Çalışmamızda ise farklı olarak, sellüloz esaslı üç membranın etkinlikleri birbirleriyle karşılaştırıldı. CTA ve CU C3c ve C4 düzeylerini, H ise sadece C4 düzeylerini anlamlı arttırdılar. Fakat, grupların C3c ve C4 düzeylerine etkileri arasında fark bula-

madık. CTA ve H membranlarla IL-1 β düzeylerinde oluşan yüzde artışlar CU grubundaki yüzde azalmaya göre anlamlıydı. IL-6 düzeyleri ise sadece CTA membran ile diğer gruplara göre daha anlamlı arttı. Kullanılan diyalizat ve nutrisyonun önemli göstergelerinden biri olan serum albumin düzeyleri açısından üç grup arasında bir fark yoktu. Modifiye edilmemiş, modifiye edilmiş ve sentetik olarak modifiye edilmiş 3 farklı sellülozik membranın proinflamatuvar sitokinler (IL-1 β ve TNF- α) üzerine akut etkilerindeki bu farklılık, klinik olarak biyoyumlulukta bir fark anlamına gelebilir. Monositler, IL-10 ve transforming growth faktör- β (TGF β) gibi araşidonik asid veya sitokin supresif mediyatörler salgılayarak baskılayıcı bir aktivite de gösterebilirler. Mege ve ark. (23), CTA ve PAN membranların kontrol grubuna göre IL-6 ve TGF β 1 salınımını, ayrıca PAN membranın TNF- α salınımını da arttırdığını bulmuşlardır. PAN ile IL-6 artışı, CTA ile TGF β 1 artışı diğerine göre daha fazla olmuştur. Çalışmamızda sadece IL-1 β ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokin düzeyleri yönünden membranlar arasında farklılık gözlemedik. Mege'nin araştırmasının aksine, PAN gibi sentetik bir membran kullanmadık ve supresif sitokin düzeylerini değerlendirmedik. Çalışmamız Mege ve ark.'nın çalışması ile aynı paralellikte olmamakla birlikte her ikisinde de değişik membranların sitokinler üzerine etkilerinde gözlenen farklılıklar membranların supresif ve inflamatuvar sitokinler arasındaki dengeyi spesifik olarak etkilemeleri ile açıklanabilir.

Sonuç olarak, farklı sellülozik membranlar farklı sitokinlerin üretimini artırabilirler. Bu artış membranların biyoyumsuzluklarında farklılıklara yol açabilir. Ancak bu sonuçların daha geniş serilerde doğrulanmasına ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Vilcek J, Le J. Immunology of cytokines: an introduction. In: Thomson A, ed. The Cytokine Handbook. San Diego: Academic Press. 1991: 1-17.
2. Dinarello CA, Mier JW. Current concepts: lymphokines. N Engl J Med 1987; 317: 940-5.
3. Memoli B, Libetta C, Rampino T, Canton AD, Conte G, Scala G, Ruocco RM, Andreucci VE. Hemodialysis related induction of interleukin-6 production by peripheral blood mononuclear cells. Kidney Int 1992; 42: 320-6.
4. Bentler B, Cerami A. Cathectin is more than a tumor necrosis factor. N Engl J Med 1987; 316: 379-85.
5. Le J, Vilcek J. Tumor necrosis factor and interleukin-1: cytokines with multiple overlapping biological activities. Lab Invest 1987; 56: 234-48.
6. Dinarello CA. Cytokines agents provocateurs in hemodialysis?. Kidney Int 1992; 41: 683-94.
7. Kimmel PL, Philips TM, Simmens SJ, Peterson RA, Weihs KL, Alleyne S, Cruz I, Yanovski JA, Veis JH. Immunologic function and survival in hemodialysis patients. Kidney Int 1998; 54(1): 236-44.
8. San A. Hemodiyaliz membranlarının biyokompatibilitesi. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon dergisi 1995; 3: 126-130.
9. Herbelin A, Nguyen AT, Zingraff J, Urena P, Descamp-Latscha B. Influence of uremia and hemodialysis on circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor alfa. Kidney Int 1990; 37: 116-25.

10. Luger A, Kovarik J, Stummvoll HK, Urbanska A, Luger TA. Blood-membrane interaction in hemodialysis leads to increased cytokine production. *Kidney Int* 1987; 32: 84-8.
11. Teta C, Camussi G, Turello E, Salomone M, Aimo G, Priolo G, Segoloni G, Vercellone A. Production of cytokines during hemodialysis. *Blood Purif* 1990; 8: 337-46.
12. Higuchi T, Kuno T, Takahashi S, Kanmatouse K. Influence of dialysis membranes on interleukin-1b and interleukin-1 receptor antagonist production by peripheral blood mononuclear cells. *Artificial organs* 1997; 21(4): 265-71.
13. Bosch T, Schmidt B, Samtleben W, Gurland H. Biocompatibility and clinical performance of a new modified cellulosic membrane. *Clin Nephrol* 1986; 26(suppl): 22-9.
14. Falkenhagen D, Bosch T, Brown G, Schmidt B, Holtz M, Baurmeibter U, Gurland H, Klinkmann H. A clinical study on different cellulosic membranes. *Nephrol Dial Transplant* 1987; 2: 537-45.
15. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood* 1989; 74(1): 1-10.
16. Gesualdo L, Pertosa G, Grandaliano G, Schena PF. Cytokines and Bioincompatibility. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1622-26.
17. Betz M, Haensch Gm, Rauterberg EW, Bommer J, Ritz E. Cuprammonium membranes stimulate interleukin-1 release and arachidonic acid metabolism in monocytes in the absence of complement. *Kidney Int* 1988; 34: 67-73.
18. Schindler R, Lonneman G, Shaldon S, Koch KM, Dinarello CA. Transcription, not synthesis, of interleukin 1 and tumor necrosis factor by complement. *Kidney Int* 1990; 37: 85-93.
19. Pertosa G, Gesualdo L, Tarantino EA, Ranieri E, Bottalico D, Schena FP. Influence of hemodialysis on interleukin-6 production and gene expression by peripheral blood mononuclear cells. *Kidney Int* 1993; 43(suppl 39): 149-53.
20. Allan H, Sklar MD, Donald H, Newman N, Hendrickson T, Dreisbach AW. Postdialysis fatigue: lack of effect of a biocompatible membrane. *Am J Kidney Dis* 1998; 31(6): 1007-10.
21. Ghysen J, De plaen JF, Ypesele V. The effect of membrane characteristics on tumour necrosis factor kinetics during hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 270-4.
22. Schafer R, Huber L, Gilge U, Bausewein K, Vienken J, Heidland A. Clinical evaluation of a new high flux cellulose acetate membrane. *Int J Artif Organs* 1989; 12: 85-90.
23. Mege J-L, Capo C, Purgus R, Olmer M. Monocyte production of transforming growth factor- β in long-term hemodialysis: modulation by hemodialysis membranes. *Am J Kidney Dis* 1996; 28(39): 395-9.