

Diyalizde Komplikasyonların Önlenmesinde Malzeme Seçiminin Önemi

Uzman Hemşire
Emine DANE

Sunu Akışı

- HD Tanım, Uygulamsı, Prensipleri ve Membranlar
- Membran Biyouyumsuzluđuna Bağlı Akut Reaksiyonlar
- Membran Biyouyumsuzluđuna Bağlı Yan Etkiler
- Arařtırmalarla Biyouyumluluk
- Sonuç

Hemodiyaliz

- Kanda birikime uğramış maddelerin,
- Yarı geçirgen bir membran aracılığıyla
- Diyaliz solüsyonuna geçmesi
- Bu maddelerin diyaliz solüsyonu ile vücuttan uzaklaştırılması
- Kanda eksik olan maddelerin diyaliz solüsyonu aracılığıyla kana geçmesi prensibine dayanan bir tedavi yöntemidir.

Hemodiyaliz Uygulamasında

İki devre söz konusudur

1. Kan (hasta, damar yolu, diyaliz seti, diyaliz membranı ve hemodiyaliz cihazı)
2. Diyalizat (HD cihazı içinde işlenmiş su ile karışan konsantre)

Diyaliz membranı içerisinde kan 300-500 mL/dk

Diyalizat 500-800 mL/dk hızla zıt yönlü olarak hareket eder.

Hemodiyaliz Solüt ve Sıvı Transportu

HD işleminde hasta kanı sağlıklı bir insanın kanına en yakın fizyolojik değerlere ulaştırılması hedeflenir.

- Diffüzyon
- Ultrafiltrasyon
- Konveksiyon
- Absorbsiyon

HD Membranda Transport

- **Difüzyon;** Küçük molekül ağırlıklı toksinlerin geçişi membranın her iki tarafındaki solüt konsantrasyon gradiyentine bağlıdır.
- **Konveksiyon;** Özellikle büyük moleküllerin geçişinde rol oynayan, kompartmanlar arasındaki basınç farklılığı ve solütlerin membran duvarına çarpma sıklığına bağlı solüt geçirgenliğidir. Suyu geçirme kapasitesi ve yapısına bağlı olarak değişir.
- **Ultrafiltrasyon;** Membranın iki tarafında bulunan kompartmanlardaki basınç farkı solütlerin geçirgenliğini etkiler.
- **Absorsiyon;** Genellikle sentetik membranların yüzeyinin içerdiği pozitif ve negatif yüklere bağlı olarak ilaçlar, kan proteinleri ve üremik toksinlerin tutulmasıdır.

Membran Yapısına Göre Diyalizörler

- **Hollow Fiber:** Kan akımı ve solüt transport kapasitesi yüksek, üretim maliyeti düşük, intraluminal kan akımı olan ortalama 10,000 adet hollow fiberden oluşmuş diyalizörlerdir.
- **Paralel Plate:** Kan, üst üste konmuş membranların arasından dolaşır. Membran tabakaları arasından bir kan, bir diyaliz solüsyonu geçer. Bu tip diyalizörler günümüzde pek tercih edilmemektedir.

Membran Materyaline Göre Diyalizörler

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 (Excebtane)
Semisentetik olanlar	Hemophan SMC (Synthetically Modified Cellulose)
Sentetik olanlar	Polisulfon PMMA (Polimetilmetakrilat) Polymide Polikarbonat Polietilen polivinil alkol (EVAL) Polyethersulfone PAN (Poliakrilonitril) Metalil sülfonat ile kopolimerize PAN (AN 69)

Diyaliz Membranlarının Çeşitli Parametrelere Etkileri

Membran	Lökosit	C3a	Trombo sit Akt	FXII Akt.	PMN Degran	PMN Fonk	NKM fonk	β_2 Mic
Kuprofan	↓↓↓	↑↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↓↓	↓↓↓	↑
Kuprofan (Reuse)	↓↓	↑↑						↑, →
Sellüloz Asetat	↓↓	↑↑			↑↑	↓↓	↓↓	
Hemofan	↓	↑	↑	↑	↑			↑
PAN	→	↑	↑	↑	↑			↓
Polisülfon	↓	↑			↑	↓		↓

Polimorfonükleer (PMN), Degranülasyon (Degran), Fonksiyon Fonk), Natürel Killer (katil) Hücre (NKH),

Membran Materyaline Göre Diyalizörler

- 1) Sellülozik Membranlar:** İşlenmiş pamuktan elde edilir. Birçok serbest hidroksil grubu içerirler
- 2) Modifiye edilmiş selülozik olanlar(İşlenmiş Sellüloz):** Sellüloz membranların yüzeyinde çok sayıda serbest hidroksil gurubu bulunur. Sellüloz diasetat ve triasetat'da serbest hidroksil guruplarına bu maddeler bağlanmıştır. Bu tip membranlarda kompleman aktivasyonu daha az olur.
- 3) Kaplanmış selüloz Membranlar:** Sıvılaştırılmış sellüloza sentetik bir materyal (bir tersiyer amino bileşiği) katılır. Böylece membran yüzeyi değiştirilmiş ve membranın biyouyumluluğu artırılmış olur. Bu membran piyasada hemofan adı ile bulunur. Bu tip membranların kullanılmadan önce negatif yüklü membran yapısının heparin ile doyurulması gerektiği unutulmamalıdır.

Membran Materyaline Göre Diyalizörler:

- 4) **Sentetik Membranlar:** Bu tip membranlar biyouyumlulukları en yüksek olan membranlardır. Komplemanı diğer membranlara göre daha az aktive ederler. PAN membranların (AN69) kinin yapımını uyardığı, bu nedenle ACE inhibitörleri ile birlikte kullanımlarının tehlikeli anafilaktik reaksiyonlara yol açabileceği unutulmamalıdır.
- 5) **Biyoaktif Membranlar:** Diyalizde artmış oksidatif stresi sınırlandırmak amacı ile E vitamini kaplı diyalizörlerdir.. Serbest oksijen radikal oluşumunun sınırlanması için anti-oksidatif etkili pek çok enzim ve maddenin gerekliliği düşünülürse sadece E vitamin varlığının yetersiz olacağı açıktır.

Membranın Etkinlik ve Akım Özellikleri

- **Yüksek etkinlikli (high-efficiency) diyalizör:** Esasında geniş yüzey alanı nedeniyle üre temizleme yeteneği yüksek olan diyalizerdir.
- **Yüksek akımlı (high-flux) diyalizör:** Geniş porlara sahip olduğu için β_2 mikroglobulin gibi büyük moleküllere karşı geçirgen olan diyalizörlerdir. Bu diyalizörlerin suya karşı geçirgenlikleri de fazladır.

Membran Biyouyumsuzluđuna Bağlı Akut Reaksiyonlar

Tip A

- Kaşıntı, ürtiker, Burun akıntısı, yüzde kızarma,
- Aksırma, hırıltılı solunum,
- Abdominal kramplar, diyare,
- Baş ağrısı, sırt ve göğüs ağrısı,
- Bulantı, kusma, öksürük
- Ateş ve titreme
- Nefes darlığı
- Kardiyak arest
- Ölüm

Tip B

- Göğüs ve sırt ağrısı,
- Dispne,
- Bulantı, kusma
- Hipotansiyon.
- Anaflaksi oldukça nadir.

Diğer Reaksiyonlar

- Görme ve duyma kaybı,
- Konjüktvit,
- Baş ağrısı,
- Konfüzyon,
- Korneal opasifikasyon
- Kardiyak arrest

Daugirdas JT, Ing TS. First use reactions during hemodialysis. A definition of subtypes. Kidney Int Suppl 1988

Hutter JC, Kuehnert MJ, Wallis RR, Lucas AD. Acute onset of decreased vision and hearing traced to hemodialysis treatment with aged dialyzers. JAMA 2000

Membran Biyouyumsuzluđuna Bağlı Yan Etkiler

HD biyouyumluluk kan ve HD ekipmanlarının çeşitli bileşenleri arasındaki etkileşimlerinin sonucudur. HD işlemi sırasında kan ile yabancı maddelerin teması kullanılan membranın özelliğine göre değişen derecelerde

- Kompleman aktivasyonu,
- Kinin sistemi
- Kan elementlerinde reaksiyonlar ortaya çıkar.

Kompleman Aktivasyonu

- Kemotaksis,
- Enzim degranülasyonu,
- Histamin,
- Lökotrien ve interlökin salımı,
- Süperoksit yapımı klinik olarak anafilaksi,
- Pulmoner fonksiyon bozukluğu (düz kas kontraksiyonu),
- Hemodinamik değişiklikler,
- Lökopeni

Kinin Sistemi

Anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörü alan hastalarda PAN membranlar

- Anafilaktoid reaksiyon
- Kallikrein-bradikin yolunu aktive etmekte,
- ACE inhibitörleri ise bradikininlerin yıkımında rol alan kininaz enzimini inhibe etmektedir ve yüksek bradikinin düzeyleri anafilaksiye yol açmaktadır.

Kan Elemanları

- Kan yabancı yüzeylerle temas ettiğinde, plazma proteinleri adsorbe olur.
- Mast hücrelerinden histamin ve bazofillerden lökotrien salınımı, bronkokonsriksiyon ve vazodilatasyona,
- Nötröfillerden salınan lökotrien β_2 microglobulin açığa çıkmasına, proteazlar doku hasarına, PAF(**trombosit** aktive edici faktör) trombosit aktivasyonu endotel hasarına
- Trombositlerden tromboksan ve prostaglandin salınımı trombositopeni ve pıhtılaşmaya neden olur.
- Monosit ve makrofajlardan interlökin-1 salınımı ateş, uyuklama, iştahsızlık, miyalji gibi semptomlara yol açabilir.
- Daha yüksek düzeylerdeki interlökin hipotansiyon, hızlı ateroskleroz, kemik ve eklem hastalığı, adale kaybı, hipoalbüminemi oluşturabilir.

Biyouyumlu membran tanımı;

- Biyouyumluluk, bir biyomalzemenin vücut dokularına fiziksel, kimyasal, biyolojik uyumu ve vücudun mekanik davranışına sağladığı optimum uyumdur.
- Biyouyumluluk, malzemenin vücuda uygun cevap verebilme özelliğidir.
- Kullanıldığında hastada en az inflamatuvar yanıt oluşturan membran
- Biyomalzeme ise; biyouyumluluğa sahip malzeme

Biyomalzeme Seçiminin Önemi

- Toksik ve kanserojen özellikte olmaması,
- Mekanik dayanımlarının yeterli olması,
- Vücutta meydana gelen reaksiyonların dışında reaksiyonlara sebep olmaması
- Alerjik reaksiyonlara neden olmamaları,
- Zehirli ürünler salgılamamaları,
- Kolay şekillendirilebilir olmaları
- Sterilizasyon işlemlerinde özelliklerini bozmamaları
- Korozyona uğramaması gerekmektedir.

Biyouyumlu Membranın Kısa ve Uzun Dönem Faydaları

Biyouyumlu membranın kısa dönem faydaları

- Maksimum tedavi etkinliği
- Minimum kan kaybı
- İlave EPO ihtiyacı olmaması
- İlave sarf malzeme kullanımına ihtiyaç kalmaması

Biyouyumlu membranın uzun dönem faydaları

- Daha az enfeksiyon
- Daha iyi beslenme durumu
- RRF daha uzun süre korunması
- Azalmış mortalite ve morbidite

Biyouyumluluk ve β_2 microglobulin

- Nükleuslu hücre yüzeyindeki HLA antijenlerin ekspresyonunda rol alan
- 11800 dalton molekül ağırlığında
- Sentez hızı 2-4 mg/kg/gün olan
- 2.5 saatlik bir yarı ömre sahip bir proteindir.
- Atılımın %95 böbrekler

Artmış serum düzeyleri makrofaj aracılıklı inflamasyonu ve proinflamatuvar sitokin üretim ve salınımını indüklemektedir.

SDBY hastalarında;

- Karpal tünel sendromu
- Artropati
- Patolojik kemik kırıkları neden olan kemik kistleri

Biyouyumluluk ve β_2 microglobulin

- Kuprofan ve düşük akım hızlı biyouyumlu membranların β_2 microglobulin klirensi düşüktür.
- Üretimi azaltırken klirensi artırmanın yolu yüksek akımlı biyouyumlu membran tercih edilmesidir.
- Uzun süreli E vit kaplı membran kullanımı β_2 microglobulin düzeylerinde anlamlı azalmaya,
- 8-10 saatlik günlük noktürnal HD ve ultra saflıkta diyalizat kullanımı β_2 microglobulin düzeyinde azalmaya neden olmaktadır.

İleri Glukolizasyon Son Ürünleri (AGE)

- KBY hastalarında proteinlerin enzimatik olmayan geri dönüşsüz değişimi söz konusudur.
- Oksidatif stres artışı ve klirensteki azalma AGE birikimine neden olur.
- Van ve ark. Selülozik veya düşük geçirgenlikli membranlarla diyaliz uygulana hastalarda DÖ pentozidinin arttığını,
- Stein ve ark AGE peptitlerinin yüksek geçirgenlikli PS membranlarıyla %62 azaltırken, süper geçirgenlikli PS membranla % 80 azalttığını bildirmişlerdir.

Van Y persele de Strihou C. Are biocompatible membranes superior for hemodialysis therapy?Kidney Int 1997;52:101-104.

Stein G,Franke S, Mahiout A, et al. Influence of daliysis modalities on serum AGE levels in end-stage renal disease patients. Nephrol Dial Transplant 2001;16:999-1008.

Biyouyumluluk ve Ateroskleroz

- Yüksek koroner, serebral ve periferik vasküler hastalık insidansı yüksektir.
- Risk faktörlerinden biri artmış okside LDL düzeylerinin eşlik ettiği hiperlipidemidir.
- Lipoproteinlerin makrofajlar ile fagositozu sonucu aterosklerotik lezyon gelişmesinin temel aşamasıdır.
- Konishi ve ark, PMMA ve kuprofan diyalizör karşılaştırma araştırmasında periferik kan monositlerinde yakalayıcı gen ekspresyonunun arttığını bildirmişlerdir.

Biyouyumluluk ve Ateroskleroz

- Seres ve ark, PS diyalizör ile yaptıkları araştırmada ortalama trigliserid kon. 126'dan 81 mg/dL inerken, HDL kolesterolde % 27'lik arttığını bildirmişlerdir.
- Ayrıca Seres ve ark, artmış lipoprotein lipaz aktivitesi ve hepatik trigliserid lipaz aktivitesiyle ilişkilendirilmiş olduğunu bildirmişlerdir.
- Tsuruka ve ark. E vit. hemodiyalizör ile HD hastalarında kardiyovasküler olayların insidansını azaltmada faydalı olabileceği sonucuna varmışlardır.
- Ingram ve ark. Yüksek ağırlıklı molekülleri için klirensi iyi olan membranlar ve yüksek geçirgenlikli diyalizörler plazma proteinlerinde ve lipoproteinlerde yararlı değişimlerle bağlantılı olduğunu

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

Tsuruka S, Kawaguchi A, Nishiki K, et al. Vitamin E-boded homodiyalyzer improves neutrophil function and oxidative stress in patients with end-stage renal failure. Am J Kidney Dis 2002;39:127-133.

Ingram AJ, Parbtani A, Churchill DN. Effects of two low-flux cellulose acetate dialysers on plasma lipids and lipoproteins- a crossover trail. Nephrol Dial Transplant 1998;13:1452-1457

Biyouyumluluk ve Serum Albümin Düzeyi

Kronik HD hastalarında; Hipoalbüminemi ile artmış mortalite oranları arasında sıkı bir ilişki vardır.

- Jukaku ve ark, serum albümin düzeylerinin membran biyouyumluluğu önemini,
- Tayeb ve ark, kupramonyum membran ile diyaliz uygulanan hipoalbünemik hastalarda 3 aylık polisülfon kullanımı sonrası albümin düzeylerinde istatistiksel olarak yükselme olduğunu,

Jukaku S, Tayeb MD, Robert Provenzano MD, et al. Effect of biocompatibility of hemodialysis membranes on serum albumin levels. Am J Kidney Dis. 2000;35:606-10.

Tayeb JS, Provenzano R, El-ghoroury M, et al. Effect of biocompatibility of hemodialysis membranes on serum albumin levels, Am J Kidney Dis 2000;35:606-610

Biyouyumluluk ve Serum Albümin Düzeyi

- Memoli ve ark, sentetik membranlarla serum albümin düzeylerinin kuprofam membranlara kıyaslandığında yükseklediğini,
- Atasoyu ve ark, sentetik, polisülfon ile etil vinil alkol kullanımı albümin düzeylerinde anlamlı farklılık olduğunu,
- Diyaliz membran tipi, diyaliz dozu ve polimeraz zincirleme tepkimesi (PCR) arasındaki ilişkiyi de olumlu etkilediğini bildirmişlerdir.

Memoli B, Minutolo R, Bisesti V, et all. Changes of serum albumin and C-reactive protein are related to changes of interleukin-6 release by peripheral blood mononuclear cell in Hemodialysis patients treated with different membranes. Am J Kidney Dis 2002;39:266-273

Atasoyu EM, Evrenkaya TR, Unver S, Tulbek MY: Which are more effective: ethylen vinyl alcohol or polysulfone dialyzers? Dialysis Transplantation 2004;33:504-508

Biyouyumluluk ve Mortalite

- Hornberger ve ark, sentetik membran mortalite ve morbidite oranlarının daha düşük olduğunu,
- Charra ve ark, haftada 24 saat uygulanan diyaliz mükemmel sağkalım oranlarını ,
- Woods ve ark, sadece polisülfon kullanan %86'ya ulaşan 5 yıllık sağkalımı,
- Bommer ve ark, ultrapür diyalizat kullanımı, son dönemlerde bakteriyel ve endotoksin ile kontaminasyonu nedeni kronik inflamatuvar stresin yarattığı morbit ve mortal komplikasyonlarından koruduğunu bildirmişlerdir.

Hornberger JC, Chernew M, Petersen J, Garber AM: A multiivariate analysis of mortality and hospital admission with high-flux dialysis. J Am Soc Nephrol 1993;3:1227-1237.

Charra B, Calemasrd E, Ruffend M, et al. Survival as an index of adequacy of dialysis. Kidney Int 1992;41:1286-1291

Woods HF, Nandakumar M. Improved outcome for hemodialysis patients treated with high-flux membranes. Nephrol Dial Transplant 2000;15:36-42

Bommer J, Jaber BL. Ultrapure dialysate: facts and myths. Semin Dial 2006 Mar-Apr;19(2):119-9

Biyouyumluluk ve Reuse

- Hakim ve ark, modifiye olmamış selülozik membranlarda reuse plazma proteinlerinin membrana fiksasyonu nedeniyle kompleman aktivasyonunu ve intradiyalitik lökopeniyi azaltığını,
- Pizziconi, bu avantajın reuse için diyalizörün tekrar hazırlanması sürecinde, protein örtüyü membrandan uzaklaştıran çamaşır suyunun kullanılması durumunda kaybolacağını bildirmişlerdir.

Hakim RM, Lowrie EG. Effect of dialyzer reuse on leukopenia, hypoxemia and total hemoytic complement system. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1980;26:159.

Pizziconi VB,et al. Factors affecting complement activation and neutropenia during dialysis using cuprophane membranes. ASAIO J 1984;7(2):64

Biyouyumluluk ve Reuse

- Leavey ve ark, E vitamini kaplı membranlarda reuse'un;
- Nötrofillerde süperoksit anyon üretiminde,
- Total kolesterolde,
- LDL kolesterode,
- Oksitlenmiş LDL ve Malonildialdehid düzeylerinde azalma
- HDL kolesterol düzeylerinde artış olduğu sonucunu bildirmişlerdir.

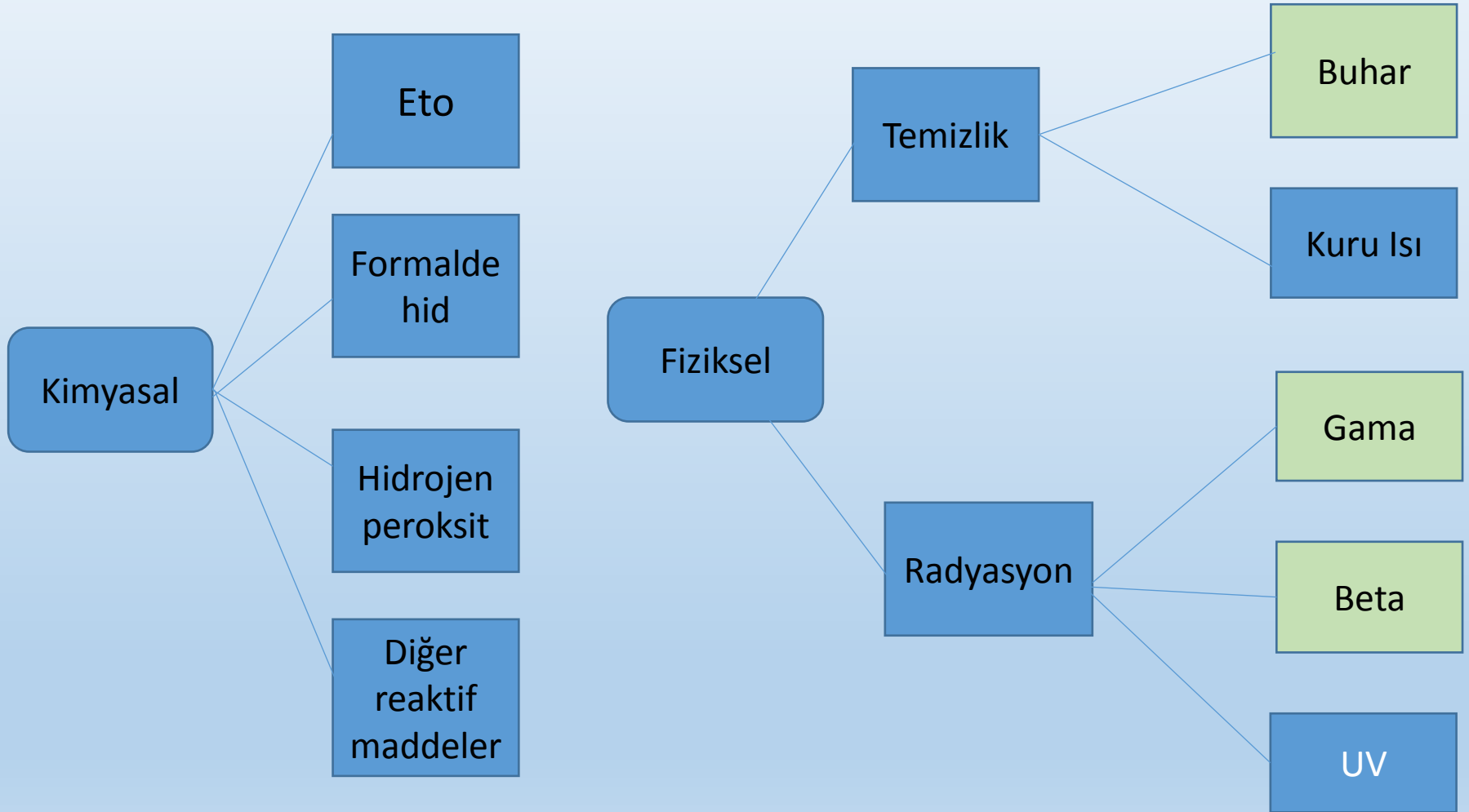
Biyouyumluluk ve Rezidüel Renal Fonksiyon

- McKane ve ark, HD biyouyumlu membran ve ultra saflıkta su kullanımıyla CAPD'de olduğu gibi RRF uzun süre koruduğu,
- Hartmann ve ark, PS membran ile HD uygulanan hastalarda RRF selülozik membranlara göre daha iyi idame etmesi, daha yüksek Kt/V ve hematokrit değerlerine sahip olduğunu bildirmişlerdir.

McKane W, Chandna SM, Tattersall JE, et al. Identical decline of residual renal function in high-flux biocompatible hemodialysis and CAPD. *Kidney Int* 2002;61:256-265.

Hartmann J, Fricke H, Schiffel H. Biocompatible membranes preserve residual renal function in patients undergoing regular hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1997;30:366-373

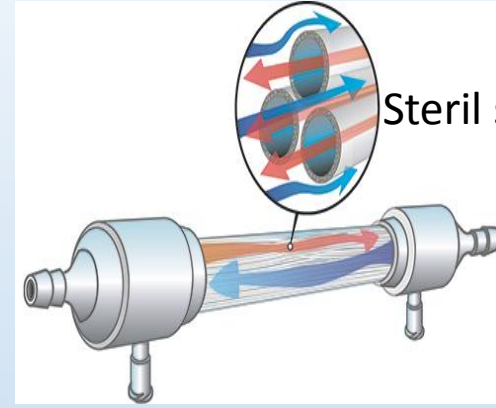
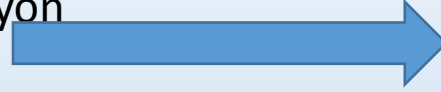
Biyouyumluluk ve Sterilizasyon



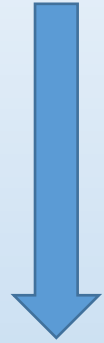
Biyouyumluluk ve Sterilizasyon



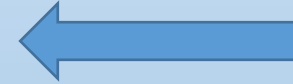
Sıcak su buharıyla
sterilizasyon



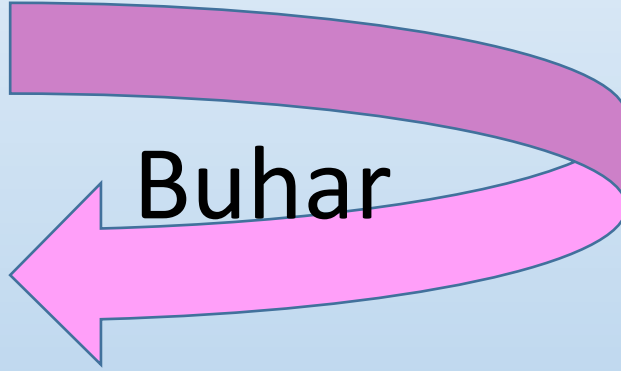
Steril su ile yıkama



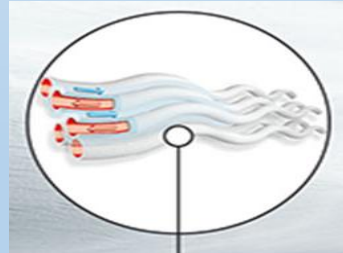
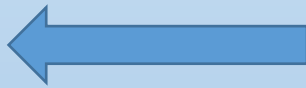
Bütünlük testi-steril
Hava ve su kullanılarak



Steril hava ile kurutma



Buhar



Giriş ve çıkış portlarının
kapatılması



Muller TF, Seitz M, Eckle I, Lange H, Kolb G. Biocompatibility differences with respect to the dialyzer sterilization method. Nephron 1998;78:139-42.

Woolston J. Irradiation of medical devices. Med Device Technol 1990;1:25-31.

Sonuç

Biyoyumu düşük membranların;

- Protein yıkımına yol açtığı,
- Lökosit fonksiyonları ve immüniteyi azaltarak infeksiyon yol açtığı
- Kalan RRF daha hızlı bozulmasına neden olduğu
- Diyaliz sırasında anlamlı akut ve uzun dönemli konak yanıtlarının hasta sağkalımı üzerinde olumsuz etkilere
- Hipersensitivite reaksiyonlarına
- Diyaliz ilişkili amiloidoza
- Lipidolojik bozukluklara

Sonuç

Hemodiyalizde hedef;

- Hastaların diyaliz yeterliliğini sağlaması,
- Böbrek yetmezliğine ve diyalize eşlik eden azalmış yaşam kalitesinin yükseltilmesi
- Artmış morbidite ve mortalitenin azaltılması
- HD akut ve kronik komplikasyonlarını önlemek için BİYOUYUMLU malzeme kullanımına dikkat etmek gerekir.

Sonuç

- Orta ve düşük molekül ağırlıklı üremik toksin uzaklaştırma kapasitesi fazla olan
- Diyalizde yeterli UF sağlama kapasitesine sahip
- Hd işleminin olumsuz metabolik ve hemodinamik etkilerini azaltan
- Diyalizde yaşamsal solütlerin kaybı az
- Düşük kan hacmine sahip
- Ekonomik
- Biyouyumlu materyalden yapılmış diyaliz uygulanmasıdır.