

ممبران‌ها و واکنش به آنها در همودیالیز

دکتر سید سیف‌اله بلادی موسوی^۱

یکی از مباحث مهم در همودیالیز، انواع ممبران (غشاء) صافی‌های همودیالیز و سازگار بودن (Biocompatible) و یا ناسازگار بودن (Bioincompatible) این ممبرانها با بدن می‌باشد که در این مبحث در این رابطه و در رابطه با واکنش‌ها و مکانیسمهای بیوشیمیایی که بدن با تماس خون با این ممبرانها ایجاد می‌گردد و پیامدهای کلینیکی ناشی از آن بحث خواهد شد.

انواع ممبرانهای همودیالیز

در حال حاضر ۴ نوع عمده ممبرانهای دیالیز وجود دارند که شامل:

۱- سلولزی (Cellulose)

۲- سلولزی‌های جایگزین شده (Substituted cellulose)

۳- سلولزی صناعی (Cellulosynthetic)

۴- صناعی (Synthetic)

الف) ممبرانهای سلولزی

ممبرانهای سلولزی که از آنها با نامهای مختلفی از قبیل سلولز تولید مجدد شده (Regenerated cellulose)، کوپرامونیوم سلولز (کوپروفان Cuprophane)، کوپرامونیوم رایون و Saponifide cellulose ester نیز نام برده می‌شود، اساس پلی ساکارییدی داشته و از کتان فرایند یافته تشکیل می‌گردند.

از این غشاءها که دارای زنجیره‌هایی از حلقه‌های گلوکوزان ((Glucosan rings) بوده و

۱- فوق تخصص نفرولوژی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی اهواز

بنیان‌های هیدروکسیل آزاد فراوان دارند به عنوان غشاء‌های ناسازگار با بدن (Bioincompatible) یاد می‌گردد چرا که بدن‌بال عبور خون از این صافی‌ها، این بنیان‌های هیدروکسیل، باعث فعال شدن مسیر فرعی کمپلمان و در نتیجه فعال شدن نوتروفیلها و تجمع آنها در گردش خون ریوی و انفیلتره شدن به دیگر ارگانها می‌گردد. با این وجود در تکنیکهای استفاده مجدد (Reuse) از صافی‌های سلولزی، در صورتیکه صافی در معرض بلیچ قرار نگرفته باشد پروتئینها موجود در پلاسما، سطح این بنیان‌های آزاد را پوشانده و باعث کمتر فعال شدن سیستم کمپلمان و افزایش سازگاری آنها می‌گردد.

از دیگر خصوصیات صافی‌های سلولزی که معمولاً وجود دارد Low Flux بودن آنهاست به این معنا که نفوذ پذیری آنها نسبت به آب پائین بوده و ضریب اولترا فیلتریشن آنها کمتر از ۱۰ سی سی در ساعت به ازای هر میلی متر جیوه اختلاف فشار در دو سمت غشاء می‌باشد.

در حال حاضر از ممبران‌های سلولزی که شایعترین ممبران‌های مورد استفاده در گذشته بوده است کمتر استفاده شده و بر اساس آمار ارائه شده توسط United States Renal Data System (USRDS)، تنها ۲۰٪ ممبران‌های همودیالیز در ایالات متحده از نوع سلولزی می‌باشد.

(ب) ممبران‌های سلولزی جایگزین شده (Substituted Cellulose)

در این صافی‌ها سطح پلیمرهای سلولزی که حاوی بنیان‌های هیدروکسیل است بوسیله واکنش‌های شیمیایی با مواد دیگری جایگزین می‌گردد. شایعترین نوع این غشاءها، استات سلولزی می‌باشد که در آن استات جایگزین ۸۰٪ بنیان‌های هیدروکسیل می‌شود.

این نوع صافی‌ها طیف وسیعی از Biocompatibility دارند و بعضی از آنها از قبیل سلولزی استات نسبتاً Bioincompatible و بعضی دیگر از قبیل سلولزی تری استات قویاً Biocompatible می‌باشند.

همچنان که در رابطه با صافی‌های سلولزی غیر جایگزین شده نیز گفته شد میزان Biocompatibility این صافی‌ها نیز با استفاده از تکنیکهای استفاده مجدد (Reuse) که در آنها از بلیچ استفاده نشده باشد افزایش می‌یابد.

ج) ممبرانهای سلولزی صناعی (Cellulosynthetic):

برای ساختن این صافی‌ها، مواد صناعی از قبیل ترکیبات آمینی به سلولز مایع شده (Liquefied) اضافه می‌گردد و در نتیجه سطح صافی تغییر کرده و قدرت سازش با بدن به شکل قابل توجهی افزایش می‌یابد. به عنوان مثال در صافی هموفان که از این گروه محسوب می‌گردد دی اتیل آمینواتیل Diethylaminoethyl (DEAE) به سلولز مایع شده اضافه شده است و اگر چه با این اضافه شدن، فقط یک درصد از بنیانهای هیدروکسیل بوسیله ترکیبات (DEAE) جایگزین می‌گردد اما بصورت قابل توجهی فعال شدن سیستم کمپلمان کاهش می‌یابد.

میزان نفوذپذیری به آب ممبرانهای سلولزی جایگزین شده و سلولزی صناعی متغیر بوده و بعضی Low flux و بعضی High flux می‌باشند.

بطور کلی به صافی High flux می‌گویند که ضریب اولترافیلتریشن آن بیشتر از ۲۰-۱۰ سی سی در ساعت به ازای هر میلیتر جیوه اختلاف فشار در دو سمت غشاء باشد.

د): ممبرانهای صناعی (Synthetic)

ممبرانهای صناعی که غیر سلولزی می‌باشند نفوذپذیری به آب بالاتر و سازگاری با بدن بیشتری نسبت به هر سه نوع صافی‌های سلولزی گفته شده در بالا دارند.

در حال حاضر انواع مختلفی از این صافی‌ها در دسترس می‌باشد که شامل پلی آکریلونیتریل (PAN)، پلی‌سولفون، پلی‌کربنات، پلی‌آمید و پلی‌متیل مت‌اکریلات (PMMA) می‌باشد و میزان نفوذپذیری آنها نیز از Low flux تا High flux متغیر است.

واکنشهای ناشی از تماس خون با ممبرانهای همودیالیز

هنگامیکه خون در طی همودیالیز در معرض ممبران صافی قرار می‌گیرد، اجزاء هومورال و سلولار خون واکنش‌های مختلفی به ممبران می‌دهند که از جمله آنها فعال شدن سیستم کمپلمان از مسیر فرعی است و حداکثر فعال شدن این سیستم هنگامی صورت می‌گیرد که از غشاء کوپروفان استفاده شده باشد.

به نظر می‌رسد که بنیانهای هیدروکسیل موجود بر روی سطح ممبران کوپروفان باعث تسریع در رسوب C3b شده و بدنبال آن با همراهی فاکتورهای B و D مسیر فرعی کمپلمان فعال می‌گردد.

فعال شدن سیستم کمپلمان در عرض ۱۵ دقیقه از شروع همودیالیز به حداکثر رسیده و تا ۹۰ دقیقه بعد از شروع همودیالیز ادامه و طی ساعتهای بعدی همودیالیز کاهش می‌یابد.

مکانیسم کاهش فعالیت سیستم کمپلمان در ساعتهای بعدی همودیالیز بصورت دقیق معلوم نشده است اما به نظر می‌رسد پوشیده شدن سطح ممبران توسط پروتئینهایی از قبیل فیبرین، آلبومین و... در آن دخالت داشته باشد. همانگونه که گفته شد همین مکانیسم نیز به عنوان علت کاهش فعال شدن سیستم کمپلمان در استفاده مجدد (Reuse) از ممبرانهای سلولزی مطرح شده است.

لازم به ذکر است که اگر در تکنیکهای Reuse از بلیچ استفاده شده باشد این پروتئینها از روی سطح ممبران برداشته شده و در آن صورت فایده استفاده مجدد در کاهش فعال نمودن سیستم کمپلمان دیده نمی‌شود.

همچنین بیمارانیکه با صافی‌های High flux همودیالیز می‌شوند سطح سرمی فاکتور D پایین تری نسبت به بیمارانیکه با صافی‌ها Low flux همودیالیز می‌شوند دارند که بدلیل افزایش کلیرانس فاکتور D که یک پروتئین با اندازه مولکولی کوچک است می‌باشد و همین باعث می‌شود که بعضی از صافی‌های صناعی High flux سازگاری بیشتری با بدن داشته باشند و به عنوان مثال اگر چه ممبرانهای پلی سولفون High flux و Low flux هر دو جنس یکسانی دارند اما در مجموع فعال شدن سیستم کمپلمان با صافی‌های Low flux به مراتب بیشتر از صافی‌های High flux می‌باشد.

به طور کلی بدنبال فعال شدن سیستم کمپلمان موارد زیر رخ می‌دهد.

۱- تولید و آزاد سازی آنافیلاتوکسین‌ها (C3a و C5a) : آنافیلاتوکسین‌ها باعث انقباض عضلات صاف عروق، افزایش نفوذپذیری عروق و آزادسازی هیستامین از ماست سل‌ها می‌گردد.

۲- تشکیل **membrane attack complex (C5b-9)**: در گذشته اهمیت تشکیل این کمپلکس بدنال فعال شدن سیستم کمپلمان در طی همودیالیز کمتر شناخته شده بود اما مطالعات اخیر بر اهمیت آن اشاره دارد.

یکی از پیامدهای تشکیل کمپلس (C5b-9)، فعال کردن نوتروفیلها و سلولهای مونونوکلر (مونوسیتها) بدنال تماس با ممبران صافی می‌باشد.

همچنین تشکیل این کمپلس در کاهش سریع فانکش باقیمانده کلیه (Residual renal function)، و کاهش طول عمر گلبولهای قرمز خون (RBC) در بیمارانیکه با صافی‌های ناسازگار با بدن همودیالیز می‌شوند موثر دانسته شده است.

۳- **فعال شدن اجزاء سلولی**: نوتروفیلها، مونوسیتها، لنفوسیتها، RBCها و پلاکتها همگی بدنال تماس با ممبران تحت تأثیر قرار می‌گیرند و این علاوه بر تاثیری است که این سلولها بدنال فعال شدن سیستم کمپلمان پیدا می‌نمایند.

فعال شدن نوترونیلها باعث آزاد سازی پروتئینازها و سایر آنزیمهای داخل سلولی، رادیکالهای آزاد اکسیژن، لکوترینها و فاکتور فعال کننده پلاکت می‌گردد.

فعال شدن مونوسیتها نیز باعث تولید مونوکینها (Monokine) از قبیل اینترلوکین یک (IL-1) & TNF (Tumor necrosis factor) می‌گردد. و فعال شدن پلاکتها باعث آزاد سازی ترومبوکسان می‌شود.

همگی این فاکتورها ممکن است در پروسه Bioincompatibility تأثیر داشته باشند. اگر چه خصوصیات ذاتی ممبران کوپروفان به گونه‌ای است که این ممبران ممکن است بصورت مستقیم باعث فعال شدن سلولها و تولید فاکتورهای فوق از قبیل اینترلوکین یک گردد اما به نظر می‌رسد که افزایش تولید این فاکتورها بیشتر توسط اجزاء سیستم کمپلمان از قبیل C5a و C5b-9 باشد.

اینترلوکین یک (IL-1) دارای عملکردهای مختلفی است که بعضی از آنها علائم و نشانه‌های زیر مرتبط با هموریالیز را توجیه می‌نماید.

- تب در هنگام همودیالیز (از طریق تولید پروستاگلاندین E2)

- علائم CNS مثل سر درد (از طریق تولید پروستاگلاندین E2)

- بی‌اشتهایی

- افزایش کاتابولیسم بافتی

- کاهش فشار خون (از طریق تولید پروستاگلیندین)
- افزایش استعداد به عفونت

اهمیت استفاده از ممبرانهای سازگار با بدن (BCM) Biocompatible memberan در کلیتیک

- **نارسایی حاد کلیه (ARF):** مطالعات انجام شده در حیوانات آزمایشگاهی که ARF داشته اند نشان داده است که همودیالیز با ممبرانهای کوپروفان می تواند باعث انفیلتره شدن نوتروفیلها در کلیه و سایر ارگانها و تاخیر در فاز ری کوری ARF شود. ممکن است چنین یافته هایی در انسان نیز رخ دهد چنانچه در بعضی از مطالعات آینده نگر کنترل شده نشان داده شده است که استفاده از صافی های BCM نسبت به ممبرانهای کوپروفان ناسازگار با بدن در ARF باعث سوری وال بیشتر و شروع زودتر فاز ری کوری ARF می گردد.

با این وجود بعضی از مطالعات دیگر نتوانسته اند چنین تفاوتی در سوری وال بیمارانیکه با ممبرانهای مختلف همودیالیز می شوند را نشان دهند.

نارسایی مزمن کلیه (CRF): در حاضر مطالعه آینده نگر کنترل شده ای وجود ندارد که نشان داده باشد که استفاده از صافی های با خصوصیت BCM در بیمارانیکه بطور مزمن تحت همودیالیز هستند باعث مورتالیتی و موریبیدیتی کمتری نسبت به صافی های BICM می شود اما با این وجود مطالعات غیر کنترل شده از وجود این احتمال حکایت می نماید به عنوان مثال در یک گزارش که سوری وال بیماران همودیالیزی مرکزی که صافی های آنها از ممبرانهای سلولزی به ممبرانهای پلی سولفون High flux سازگار با بدن (BCM) تغییر یافته را مقایسه کرده است، میزان مورتالیتی سالانه با استفاده از ممبرانهای پلی سولفون بصورت قابل توجهی کمتر از هنگام استفاده از ممبرانهای سلولزی بوده و میزان بستری شدن بدلیل عفونت در بیمارستان نیز دو برابر در هنگام استفاده از صافی های ناسازگار (BICM) بیشتر بوده است.

همین گزارشها باعث شده است که بیشتر نفرولوژیستها، استفاده از صافی های سلولزی تغییر یافته و یا صناعی را بر صافی های سلولزی ترجیح دهند.

کاتابولیسم پروتئین : سوء تغذیه با کاهش سوروی وال بیماران همودیالیزی ارتباط دارد و در بعضی از مطالعات اشاره شده است که Biocompatibility ممبران می تواند وضعیت تغذیه ای این بیماران را تحت تاثیر قرار دهد.

همچنین گزارش شده است که ممکن است آزاد سازی سیتوکینها از نوتروفیلها و مونوسیتها ی فعال شده بدنال تماس با ممبرانهای ناسازگار (BICM)، باعث افزایش کاتابولیسم پروتئینها گردد.

عفونتها : در بیماران اورمیک استعداد به عفونت افزایش می یابد که بخشی از آن بدلیل اختلال در عملکرد نوتروفیلهاست و ممکن است ممبران همودیالیز نیز نقشی در این افزایش استعداد بازی نماید و به عنوان مثال در یک مطالعه که بر روی هزار بیمار همودیالیزی قبل و بعد از تغییر ممبران همودیالیز از سلولزی به ممبرانهای پلی سولفون انجام شده نشان داده است که میزان بروز عفونت در این بیماران هنگام استفاده از ممبرانهای پلی سولفون به نصف کاهش یافته است.

همچنین شواهدی وجود دارد که تعداد و فانکشن لنفوسیتها در بیماران دیالیز شده با BICM کاهش یافته و تبدیل ممبران دیالیز به ممبرانهای سازگار، باعث بهبود لنفوپنی و عملکرد آنها می گردد.

واکنشها به ممبران همودیالیز

شامل طیف گسترده ای از علائم شدید از قبیل واکنشهای آنافیلاکتیک تا موارد خفیف با علل ناشناخته می گردد. در گذشته این واکنشها تحت عنوان First use syndrome دسته بندی می شدند، چرا که عمده این واکنشها به هنگام همودیالیز با صافی که برای اولین بار استفاده می شد مشاهده می گردید البته واکنشهای مشابهی نیز ممکن است با مصرف صافی های چندبار استفاده شده (Reuse) دیده شود.

بطور کلی این واکنشها به دو گروه عمده نوع آنافیلاکتیک یا تیپ A و نوع غیر اختصاصی یا تیپ B تقسیم می شوند.

واکنشهای تیپ A (نوع آنافیلاکتیک)

تخمین زده شده است که میزان بروز این واکنشها تقریباً ۴ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰

جلسه همودیالیز است. این واکنشها معمولاً در اولین دقایق شروع همودیالیز و بلافاصله بعد از بازگشت خون از لوله‌های همودیالیز به بیمار بروز می‌نماید ولی با این وجود گاهی نیز وقوع آن تا نیم ساعت بعد از شروع دیالیز به تأخیر می‌افتد.

علائم واکنش‌های تیپ A ممکن است خفیف، شدید و یا خیلی شدید باشد و موارد خفیف آن شامل خارش، احساس سوخته شدن در محل فیستول، کهیر، قرمز شدن (flushing)، سرفه، خس خس سینه، ویز، کرامپهای شکمی، اسهال، سردرد، درد قفسه سینه Chest pain و درد در ناحیه کمر، تهوع، استفراغ و تب و لرز است و در موارد شدیدتر تنگی نفس، احساس تهدید حیات، کاهش فشار خون، ایست قلبی و مرگ بروز خواهد کرد.

بیمارانیکه سابقه آلرژی و ائوزینوفیلی دارند به این نوع از واکنش‌ها حساستر می‌باشند و واکنش‌های خیلی شدید نسبت به دیالیز در بیمارانیکه ائوزینوفیلی خیلی بالایی دارند گزارش شده است که به نظر می‌رسد بدلیل تخریب ناگهانی ائوزینوفیلها و آزاد شدن برونکو کنستریکتورها و... باشد.

اتیولوژی

واکنش‌های تیپ A عمدتاً بدلیل مواد خارج شده از صافی بدنبال شستشوی آن و یا بدلیل آلودگی با پپتیدهای باکتری‌ها ایجاد می‌گردد.

اتیلن اکساید : یکی از علل کلاسیک واکنش‌های تیپ A اتیلن اکساید است. اتیلن اکساید در استریل نمودن اکثر صافی‌های Hollow fiber در اواخر دهه ۱۹۸۰ استفاده می‌شد.

واکنش به اتیلن اکساید عمدتاً در هنگام اولین استفاده از صافی خصوصاً هنگامیکه صافی قبل از استفاده بصورت ناکافی شسته شده بود ایجاد می‌گردید و سطح سرمی آنتی بادی IgE بر علیه اتیلن اکساید در خیلی از بیماران، خصوصاً آنهائیکه نوع شدید این واکنشها در آنها رخ می‌داد مشاهده می‌شد و در بعضی از بیماران هنگامیکه با صافی‌های بدون اتیلن اکساید همودیالیز می‌شدند علائم آلرژیک خفیفتر بروز می‌نمود.

اگر چه اکثر واکنش‌های ناشی از اتیلن اکساید در صافی‌های با ممبران‌های سلولزی غیر جایگزین شده گزارش شده است اما عقیده فعلی بر آن است که غشاء و سیستم کمپلمان نقشی در افزایش حساسیت (Hypersensitivity) به اتیلن اکساید ندارد.

اخیراً تولید کننده‌های صافی سعی زیادی در برداشت هرچه بیشتر اتیلن اکساید باقی مانده در صافی می‌نمایند و امروزه واکنش به اتیلن اکساید ناشایع می‌باشد.

ممبران AN69

میزان بروز واکنشهای آنافیلاکتیک در بیمارانی که با صافی‌های High flux ممبران AN69 دیالیز شده و از داروهای مهار کننده ACE استفاده می‌نمایند بیشتر گزارش شده است به عنوان مثال در یک گزارش میزان بروز واکنشهای آنافیلاکتیک در ۷۵٪ بیمارانی که با مهار کننده‌های ACE درمان شده و با ممبران AN69 دیالیز می‌شدند دیده شده (۴۱ نفر از ۷۲ بیمار) در حالیکه در هیچکدام از ۷۱ بیمار دیگری که از این داروها استفاده می‌نمودند ولی با ممبرانهای غیر از AN69 دیالیز می‌شدند دیده نشده است.

همچنین در گزارش دیگری فقط در ۲ نفر از ۵۱۹ بیمارانی که با ممبران AN69 دیالیز می‌شدند ولی از داروهای مهار کننده ACE استفاده نمی‌کردند چنین واکنشهایی بروز کرده است.

به نظر می‌رسد که سیستم برادی کینین در ایجاد این واکنشها نقش داشته باشد. بار منفی ممبران AN69 از طریق تغییراتی که در فاکتور هاگمن (فاکتور ۱۲) ایجاد می‌نماید باعث فعال شدن روند تولید برادی کینین می‌شود.

معمولاً افزایش تولید برادی کینین عارضه‌ای ایجاد نمی‌نماید مگر اینکه بیمار همزمان از داروهای مهار کننده ACE نیز استفاده کرده باشد.

آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) کینیناز بوده و مهار آن باعث پیشگیری از تجزیه برادی کینین و افزایش ۲۰ تا ۳۰ برابری آن می‌گردد و احتمال بروز واکنشهای آنافیلاکتیک نیز با چنین افزایش قابل توجهی در برادی کینین افزایش می‌یابد.

واکنشهای آنافیلاکتیک در بیمارانی که از داروهای مهار کننده گیرنده آنژیوتانسین (ARB)II استفاده کرده و با ممبران AN69 همودیالیز شده‌اند نیز گزارش شده است. با این وجود این داروها تاثیری در سطح برادی کینین ندارد و لذا مکانیسم دقیق آن مشخص نیست.

ممبرانهای AN69 در مقایسه با سایر ممبرانهای پلی اکریلونیتریل (PAN) ممبران AN69 کوپلمیری از PAN و سدیم متالیل سولفونات می باشد و در حال حاضر صافی‌هایی که ممبران آنها از PAN به همراه سایر کوپلیمرها تشکیل شده است وجود دارد. این ممبرانها نیز قویاً دارای بار منفی هستند اما مشخص نیست که به چه میزان چنین واکنشهای در هنگام استفاده از این ممبرانها (و ممبرانهای سلولزی که دارای بار خنثی هستند)، در بیمارانیکه داروهای مهار کننده ACE مصرف می نمایند، رخ می دهد.

آلوده شدن صافی با پپتیدهای باکتری‌ها

از دیگر مواردیکه واکنشهای تیپ A ممکن است رخ دهد استفاده از صافی‌های High flux با محلول دیالیز حاوی بی کربنات می باشد. بنظر می رسد در این مواقع علت بروز چنین واکنشهایی آلوده شدن صافی دیالیز با پپتیدهای باکتری‌ها و اندوتوکسین موجود در مایع دیالیز آلوده باشد.

چنین واکنشهایی به سرعت (در عرض دو دقیقه) پس از شروع همودیالیز رخ می دهند و تب و لرز نیز از علائم شایع چنین واکنشهایی می باشد و معمولاً درمان آن نیز تمیز و استریل نمودن بهتر ماشینهای دیالیز در فواصل بین جلسات همودیالیز است تا به این وسیله تعداد کولونی باکتری‌ها در محلول دیالیز کمتر شود.

استفاده مجدد از صافی

گروهی از واکنشهای تیپ A با صافی‌های استفاده مجدد شده دیده شده و ضد عفونی کردن ناکافی صافی در طی روند استفاده مجدد (Reuse) به عنوان علت آن فرض شده است اما در خیلی از موارد علت آن نامشخص می باشد.

بروز این واکنشها ارتباطی با نوع عامل ضد عفونی کننده صافی و یا روش استفاده مجدد که بصورت دستی و یا اتومات باشد نداشته است. همچنین ارتباطی بین نوع مایع همودیالیز (بی کربنات و یا استات) با بروز این واکنشها گزارش نشده است.

شواهدی وجود دارد که نشان می دهد در بعضی از موارد علت بروز واکنشهای تیپ A در استفاده مجدد (Reuse)، شستشوی کمپارتمان خونی صافی با بلیچ و یا پراکسید هیدروژن می باشد.

هپارین

هپارین می‌تواند باعث بروز واکنشهای تیپ A گردد و علائمی همچون کهیر، احتقان بینی، ویز و حتی آنافیلاکسی با هپارین گزارش شده است و لذا در مواردیکه بیمار نسبت به انواع مختلفی از صافی‌ها با روش‌های استریلیزاسیون متفاوت حساس بوده و احتمال آلودگی محلول دیالیز نیز رد شده باشد بهتر است همودیالیز بدون هپارین و یا با استفاده از سیترات بعنوان ضد انعقاد انجام گیرد. در این مواقع استفاده از هپارین‌های با وزن مولکولی کم (LMWH) جایگزین مناسبی نمی‌باشد چرا که LMWH با هپارین معمول، Cross- Reactivity داشته و ممکن است باعث واکنش آنافیلاکتیک گردد.

استات

استات نیز می‌تواند باعث بروز واکنشهای تیپ A گردد. متابولیزه شدن استات باعث آزاد شدن آدنوزین شده و آدنوزین می‌تواند باعث انقباض برونش و ایجاد تنگی نفس گردد.

سایر موارد

گزارشاتی وجود دارد که ممکن است فرمالدئید نیز با واکنشهای آنافیلاکتیک ارتباط داشته باشد. همچنین با توجه به استفاده از دستکش‌ها توسط پرسنل دیالیز، احتمال آلرژی نسبت به لاتکس نیز باید در تشخیص افتراقی علل واکنشهای تیپ A قرار گیرد.

درمان

باید بلافاصله بعد از بروز واکنشهای تیپ A، همودیالیز قطع شود و لوله‌های حاوی خون کلامپ شده و صافی و لوله‌ها بدون برگرداندن خون به بیمار دورانداخته شود. ممکن است نیاز به حمایت اورژانس قلبی ریوی باشد. سایر اقدامات براساس شدت علائم بیمار بوده و شامل تجویز آنتی هیستامین، استروئید، اپی نفرین و برونکودیلاتورها و یا داروهای منقبض کننده عروق می‌باشد.

پیشگیری

می‌توان با اقدامات زیر از بروز واکنشهای تیپ A پیشگیری نمود :

- شستن مناسب صافی‌ها قبل از استفاده جهت عاری شدن صافی از اتیلن اکساید و سایر آلرژن‌های احتمالی
 - استفاده از تکنیک‌های کافی جهت استریلیزاسیون ماشین‌های دیالیز
 - استفاده از صافی‌های استفاده شده (Reuse)
 - اجتناب از ممبران‌های PAN در بیمارانیکه با داروهای مهار کننده ACE درمان می‌شوند.
 - تعویض داروی ACEi مصرفی بیمار با یک ARB
 - استفاده از ممبران‌هایی که کمتر باعث فعال شدن سیستم کمپلمان می‌شوند.
- باید در بیمارانیکه سابقه واکنش نوع A با صافی‌هایی که با اتیلن اکساید استریلیزه شده است را دارند از استفاده مجدد از صافی‌هایی که با این ماده ضد عفونی شده اند اجتناب نمود.
- در حال حاضر تعداد زیادی از صافی‌هایی که با استفاده از اشعه گاما و بخار استریل می‌شوند در دسترس می‌باشند و می‌توان در بیماران حساس به اتیلن اکساید از آنها استفاده نمود در چنین مواقعی ضرورت استفاده از لوله‌های خونی که با موادی غیر از اتیلن اکساید استریل شده باشند ثابت نشده است.
- در رابطه با بیمارانیکه دچار علائم خفیف واکنش‌های تیپ A می‌شوند و علیرغم استفاده از صافی‌ها و لوله‌های عاری از اتیلن اکساید کماکان این علائم در آنها بروز می‌نماید می‌توان قبل از دیالیز از آنتی هیستامین و یا استروئید استفاده نمود.
- همچنین استفاده مجدد از صافی (Reuse) با بهره‌گیری از تکنیک‌های مناسب استریلیزاسیون می‌تواند از بروز بیشتر واکنش‌های تیپ A پیشگیری نماید. چرا که در این روشها سطح ممبران صافی با پروتئین‌های گرفته شده از پلاسما پوشیده می‌گردد.

واکنش‌های تیپ B

- واکنش‌های تیپ B بسیار شایعتر از واکنش‌های تیپ A هستند اما خوشبختانه شدت آنها کمتر می‌باشد.
- این واکنش‌ها در ۳ تا ۵٪ بیماران دیالیز شده با ممبران‌های سلولزی جدید (استفاده اول) ایجاد می‌شود. شایعترین علائم واکنش‌های تیپ B شامل درد سینه و پشت، تنگی

نفس، تهوع، استفراغ و کاهش فشار خون بوده و آنافیلاکسی بسیار نادر می‌باشد. برخلاف واکنش‌های تیپ A که در اولین لحظات شروع همودیالیز ایجاد می‌گردند، علائم واکنش‌های تیپ B بصورت تیپیک تاخیری بوده و ۱۵ تا ۳۰ دقیقه بعد از شروع همودیالیز و گاهی نیز دیرتر اتفاق می‌افتند. همچنین معمولاً علائم تیپ B بدنبال ادامه دیالیز بهبود یافته و نیاز به قطع همودیالیز نیست.

پاتوزنز

علت واکنش‌های تیپ B نامشخص است اما به نظر می‌رسد که این واکنش‌ها توسط سیستم کمپلمان ایجاد شود. همچنان که گفته شد بنیانهای هیدروکسیل موجود بر روی ممبرانهای صافی باعث فعال شدن مسیر فرعی کمپلمان، و بدنبال آن فعال شدن نوتروفیل‌ها و تجمع آنها در گردش خون ریوی می‌گردد. همچنین این تغییرات باعث نوتروپنی قابل توجه ولی گذرا می‌گردد که علت آن با توجه مطالعات حیوانی انجام شده، تجمع نوتروفیلها در گردش خون ریوی می‌باشد. میزان فعال شدن کمپلمان با افزایش Biocompatibility ممبران کاهش می‌یابد و میتوان ممبران‌های همودیالیز را براساس کاهش خصوصیات Biocompatibility آنها به ترتیب زیر فهرست نمود.

- ممبرانهای صناعی (بیشترین سازگاری)
- Reused cellulose
- سلولو سنتتیک (هموفان)
- سلولزهای جایگزین شده (سلولواستات)
- سلولز (کوپروفان) (کمترین سازگاری)

درمان

درمان واکنش‌های تیپ B عمدتاً حمایتی می‌باشد چرا که علائم آن بدنبال ادامه دیالیز برطرف می‌گردد.

پیشگیری

علائم واکنش‌های تیپ B را می‌توان با استفاده مجدد (Reuse) از صافی به حداقل رسانده و یا از آن پیشگیری نمود چرا که با استفاده مجدد از صافی میزان فعال شدن سیستم کمپلمان و لکوپنی، حدود ۹۰٪ کاهش می‌یابد که بدلیل پوشیده شدن بنیانهای هیدروکسیل آزاد توسط پروتئینهای پلازما است. همچنین در بعضی از موارد لازم است که صافی همودیالیز را از نوع BICM به صافی‌هایی که Biocompatibility بیشتری دارند تغییر داد تا بتوان از بروز علائم تیپ B پیشگیری نمود.

سایر واکنشها

در گزارشی که اخیراً منتشر شده است ۷ نفر از بیماران یکی از مراکز همودیالیز که از صافی‌های سلولز استات که تولید آنها به سالها قبل برمی‌گشت استفاده شده است دچار علائم غیر معمولی شدند که بطور متوسط ۷ تا ۲۴ ساعت بعد از دیالیز بروز نموده و شامل کاهش بینایی و شنوایی، کونژکتیویت، سردرد، Confusion، Corneal opacification و ایست قلبی بوده است.

علت بروز این واکنشها تجزیه سلولز استات ممبران در طول زمان گزارش شده است. تاریخ تولید صافی‌های مورد استفاده در این بیماران به ۱۱/۵ سال قبل می‌رسیده است. بنابراین لازم است که استوک ممبران‌های دیالیز بازبینی شده و از ممبران‌های تاریخ گذشته استفاده نشود. همچنین ضروری به نظر می‌رسد که تاریخ تولید همه صافی‌ها بر روی آنها قید گردد.

References

1. Ball AM, et al. Bradykinin (BK) metabolism in hemodialysis (HD): comparison of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) and angiotensin II receptor blockers (ARB). ASN Annual Meeting San Diego. J Am Soc Nephrol 2003 ; 14:712A.
2. Brunet, P, Jaber, K, Berland, Y, Baz, M. Anaphylactoid reactions during hemodialysis and hemofiltration: Role of associating AN69 membrane and angiotensin I-converting enzyme inhibitors. Am J Kidney Dis 1992; 19:444.

3. Canivet, E, Lavaud, S, Wong, T, et al. Cuprophane but not synthetic membrane induces increases in serum tumor necrosis factor-alpha levels during hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1994; 23:41.
4. Chenoweth, DE. Complement activation in extracorporeal circuits. *Ann N Y Acad Sci* 1987; 516:306.
5. Craddock, PR, Fehr, J, Dalmaso, AP, et al. Hemodialysis leukopenia. Pulmonary vascular leukostasis resulting from complement activation by dialyzer cellophane membranes. *J Clin Invest* 1977; 59:879.
6. Daugirdas JT, Ing TS. First – use reactions during hemodialysis : a definition of subtypes. *Kidney Int* 1988; 24:S37.
7. Degiannis, D, Czarnecki, M, Donati, D. Normal T-lymphocyte function in patients with end-stage renal disease hemodialyzed with high-flux polysulfone membranes. *Am J Nephrol* 1990; 10:276.
8. Grooteman, MP, Nube, MJ. Impact of the type of dialyser on the clinical outcome in chronic haemodialysis patients: does it really matter?. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:2965.
9. Gwinner W, et al. Life – threatening complications of extracorporeal treatment in patients with severe eosinophilia. *Int J Artif Organs* 2005 ; 28(12) : 1224-1227.
10. Hakim, RM, Breillatt, J, Lazarus, JM, Port, FK. Complement activation and hypersensitivity reactions to dialysis membranes. *N Engl J Med* 1984; 311:878.
11. Krieter DH, et al. Anaphylactoid reactions during hemodialysis in sheep are ACE inhibitor dose-dependent and mediated by bradykinin. *kidney Int* 1998;53: 1026 – 1035.
12. Kuwahara, T, Market, M, Wauters, JP. Biocompatibility aspects of dialyzer reprocessing: A comparison of 3 re-use methods and 3 membranes. *Clin Nephrol* 1989; 32:139.
13. Lemke, HD, Hudland, A, Schaefer, RM. Hypersensitivity reactions during hemodialysis: Role of the complement fragments and ethylene oxide antibodies. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5:264.
14. Lemke H-D, et al. Hypersensitivity reactions during haemodialysis: role of complement fragments and ethylene oxide antibodies. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5:264.
15. Locatelli F, et al. Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. The Italian cooperative Dialysis Study Group. *Kidney Int* 1996 ; 50 : 1293-1302.
16. Parker TF 3 rd, et al. Effect of the membrane biocompatibility on nutritional parameters in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996 ; 49:551- 556.
17. Parker, TF, Wingard, RL, Hasni, L, et al. Effect of membrane biocompatibility on nutritional parameters in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996; 49:551.
18. Parnes, EL, Shapiro, WB. Anaphylactoid reactions in hemodialysis patients treated with the AN69 dialyzer. *Kidney Int* 1991; 40:1148.
19. Pascual, M, Schifferli, JA, Pannatier, JG, Wauters, JP. Removal of complement factor D by adsorption on polymethylmethacrylate dialysis membranes. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8:1305.

20. Pascual, M, Steiger, G, Estreicher, J, et al. Metabolism of complement factor D in renal failure. *Kidney Int* 1988; 34:529.
21. Pegues DA, et al. Anaphylactoid reactions associated with reuse of hollow – fiber hemodialyzers and ACE inhibitors. *Kidney Int* 1992; 42 1232.
22. Schulman, G, Hakim, R, Arias, R, et al. Bradykinin generation by dialysis membranes: Possible role in anaphylactic reaction. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3:1563.
23. United States Renal Data System. *USRDS 2003 Annual Data Report*. US Department of Health and Human Services. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *Am J Kidney Dis* 2004; 41 (Suppl 2):S187.
24. Verresen, L, Fink, E, Lemke, HD, et al. Bradykinin is a mediator of anaphylactoid reactions during hemodialysis with AN69 membranes. *Kidney Int* 1994; 45:1497.