

Συνθετικές μεμβράνες αιμοκάθαρσης: το παράδειγμα της πολυακρυλονιτρίλης

Ι. Γριβέας¹
Δ. Παπαδοπούλου²

Περίληψη

Η πολυακρυλονιτρίλη (AN69) ανήκει μαζί με την πολυσουλφόνη και την πολυαμίδη στην ίδια ομάδα συνθετικών μεμβρανών. Τα υλικά που τη συνθέτουν δημιουργούν μια “αφρώδη κατασκευή” (foam-like structure). Η AN69 έχει αυξημένη πολικότητα, γεγονός που της προσδίδει μεγάλη ικανότητα απορρόφησης πρωτεϊνών και πολύ χαμηλό βαθμό κρυσταλλικότητας σε αντίθεση με την κυτταρίνη που φαίνεται να έχει μεγαλύτερο. Είναι η μεμβράνη με το μεγαλύτερο αριθμό ιοντικών ομάδων, δε δημιουργεί καθόλου δεσμούς υδρογόνου, ενώ συγκαταλέγεται μεταξύ των μεμβρανών με εκσεσημασμένη υδροφοβία. Αν και είναι δύσκολη η κατάταξη των μεμβρανών με βάση τη βιοσυμβατότητά τους και χρησιμοποιώντας ως δείκτη το βαθμό ενεργοποίησης του συμπληρώματος και την παροδική λευκοπενία, μπορούμε να συμπεριλάβουμε την AN69 στις μεμβράνες χαμηλής ενεργοποίησης συμπληρώματος. Σύμφωνα με την International Cooperative Biocompatibility Study, η AN69 και η τριοξεική κυτταρίνη έχουν την καλύτερη απόδοση μετά την πολυσουλφόνη. Αν και οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί τόσο της φαγοκυττάρωσης, όσο και της αναπνευστικής έκρηξης, δεν είναι πλήρως κατανοητοί, φαίνεται ότι η αιμοκάθαρση (ΑΜΚ) με AN69 δεν επηρεάζει δυσμενώς τη φαγοκυτταρική ικανότητα του οργανισμού. Τα αποτελέσματα μεγάλων μελετών, ακόμα και του NIH, έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα, γεγονός που κάνει δύσκολη την ακριβή συσχέτιση των μεμβρανών αιμοκάθαρσης με τη νοσηρότητα και τη θνητότητα των ασθενών σε πρόγραμμα περιοδικής αιμοκάθαρσης.

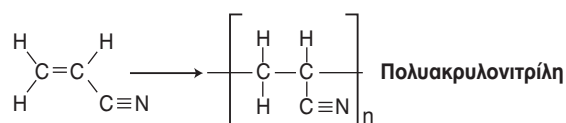
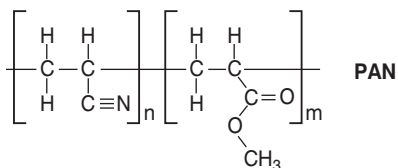
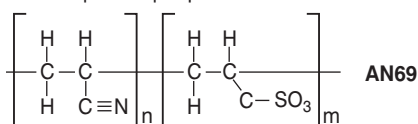
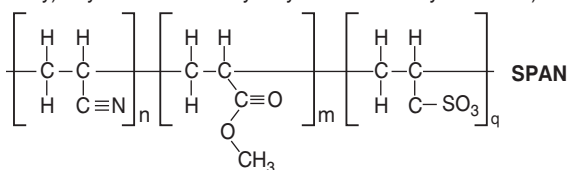
Λέξεις κλειδιά: αναπνευστική έκρηξη, απόδοση μεμβράνης, βιοσυμβατότητα, πολυακρυλονιτρίλη.

Εισαγωγή

Στις αρχές της δεκαετίας του 1940, κατασκευάστηκε από τους Kolff και Berk μεμβράνη ΑΜΚ από αναγεννημένη κυτταρίνη, η οποία ήταν μια απλή εμπορική πλαστική θήκη για συσκευασία κρέατος¹. Έκτοτε, έχει συντελεσθεί μεγάλη πρόοδος στο υλικό των μεμβρανών αιμοκάθαρσης. Η AN69 είναι η πρώτη συνθετική μεμβράνη, που παρουσιάστηκε από τους Rhone-Poulenc στις αρχές της δεκαετίας του 1970. Πρόκειται για ένα συμπολυμερές από ακρυλονιτρίλη και άλας του σουλφονικού οξέος (Σχ. 1). Η πολυσουλφόνη και η πολυαμίδη παρουσιάστηκαν ως υλικά μεμβρανών

¹ Νεφρολογικό Τμήμα, 417 ΝΙΜΤΣ, Αθήνα

² Νεφρολογικό τμήμα, Γ.Ν. “Παπαγεωργίου”, Θεσσαλονίκη

**Συμπολυμερή Πολυακρυλονιτρίλης**Μεθυλομεθακρυλική
ΠολυακρυλονιτρίληΜεθαλλοσουλφονική
ΠολυακρυλονιτρίληΜεθυλομεθακρυλική - μεθαλλοσουλφονική πολυακρυλονιτρίλη
Polyacrylonitrile-co-methylacrylate-co-methyl allyl sulfonate)*Σχ. 1. Τα συμπολυμερή της πολυακρυλονιτρίλης.*

ΑΜΚ πολύ αργότερα, στα τέλη της δεκαετίας του 1970.

Μορφολογία – Δομή

Η AN69 ανήκει, μαζί με την πολυσουλφονή και την πολυαμιδίη, στην ίδια ομάδα συνθετικών

μεμβρανών – προέρχονται από ομάδες πετροχημικών – και για την αξιοποίησή τους σε διάφορες μορφές εφαρμόζονται θερμοπλαστικές τεχνικές (Πίν. 1). Το πολυμερές της μεμβράνης είναι υδρόφοβο και λιπόφιλο. Τα υλικά που τη συνθέτουν δημιουργούν μια “αφρώδη κατασκευή” (foam-like structure), με διακριτές και ξεχωριστές περιοχές νερού και πολυμερούς. Μορφολογικά, η μεμβράνη αποτελείται από δύο στρώματα: το εξωτερικό που αποτελεί μια λεπτή, μοριακά ξεχωριστή επιφάνεια και το εσωτερικό που αποτελεί ένα παχύ υπόστρωμα του εξωτερικού στρώματος. Στην εξωτερική επιφάνεια, συναντούμε πολύ μικρούς πόρους, που απομακρύνουν τα λευκώματα, ενώ στο εσωτερικό στρώμα, διακρίνουμε μεγαλύτερους πόρους που αυξάνουν το ρυθμό υπερδιήθησης και τη διάχυση ουσιών μεσαίου μοριακού βάρους. Το εσωτερικό στρώμα χρησιμοποιείται επίσης για μηχανική υποστήριξη. Η παραπάνω δομική κατασκευή έχει ανοσολογικά “αδρανή χαρακτήρα”, γεγονός που περιορίζει στο ελάχιστο την ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Οι μεγάλοι πόροι της μεμβράνης, πέρα από τα πλεονεκτήματά τους, είναι πιθανώς υπεύθυνοι για τη μετακίνηση υγρού του διαλύματος στο αίμα του ασθενούς, με κίνδυνο μεταφοράς με αυτό τον τρόπο διαφόρων τοξικών παραγόντων. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό και ως “backfiltration” (ανάστροφη διήθηση)^{2,3}.

Με βάση τη χημική δομή του πολυμερούς, οι συνθετικές μεμβράνες χωρίζονται σε δύο κατηγορίες: α) με αλυσίδα υδρογονανθράκων και β) ετεροχρωματικές (πολυμερή με άλλα άτομα στη θέση του άνθρακα). Στην πρώτη κατηγορία

Πίνακας 1. Γνωστά είδη μεμβρανών αιμοκάθαρσης

Όνομασία (Αποστείρωση)	Όγκος (ml)	Επιφάνεια (m ²)	Πάχος (μ)	UF (ml/mmHg/h)
1. Αιμοφάνη (GFS-PLUS 16) Ατμός	95	1,7	8	9,4
2. Κουπροφάνη/Βιταμίνη E (CLC15NL) Ατμός	90	1,5	22	7,1
3. Τριοξεική κυτταρίνη (SUPERFLUX 170G) γ ακτινοβολία/ETO	105	1,7	15	11,8
4. PMMA B3-1,3A γ ακτινοβολία	76	1,3	20	8,8
5. AN69 (FILTRAL 16 HF) γ ακτινοβολία/ETO	122	1,7	50	48

ανήκει η AN69 όπως και το πολυμεθυλομεθακρυλικό (PMMA) και ένα πολυμερές της ακρυλονιτριλίου το PAN. Από πλευράς μορφολογίας, η AN69 είναι ασύμμετρη μεμβράνη (η άλλη κατηγορία είναι οι συμμετρικές μεμβράνες). Πρακτικά αυτό σημαίνει, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ότι έχει ένα λεπτό και πυκνό στρώμα από πόρους πολύ μικρού μεγέθους προς την εσωτερική πλευρά, το δε υπόλοιπο της μεμβράνης εμφανίζει μεγαλύτερο αριθμό και μέγεθος πόρων. Η δημιουργία ασύμμετρης ή μη μεμβράνης είναι αποτέλεσμα του βαθμού ιζηματοποίησης και σταθεροποίησης του πολυμερούς της⁴.

Φυσικοχημικές ιδιότητες

Όλες οι μεμβράνες AMK αλληλεπιδρούν, σε μικρότερο ή μεγαλύτερο βαθμό, με τα συστατικά του αίματος του ασθενούς. Όταν η μεμβράνη έρθει σε επαφή με το αίμα, προσροφούνται αρχικά επάνω της πρωτεΐνες, ακολουθεί προσκόλληση κυττάρων και έπεται η ενεργοποίησή τους. Το φαινόμενο της προσρόφησης πρωτεϊνών στη μεμβράνη είναι αρκετά πολύπλοκο και όχι πλήρως κατανοητό. Υπάρχουν 3 δυνάμεις που καθορίζουν το βαθμό αλληλεπίδρασης των πρωτεϊνών με συμπαγείς επιφάνειες: α) ηλεκτροστατικές, β) υδροφοβικές και γ) δυνάμεις που καθορίζονται από τους δεσμούς υδρογόνου (αναπτύσσονται όταν άτομα H+ δρουν ως γέφυρα σύνδεσης δύο ηλεκτροαρνητικών ατόμων)^{3,4}. Η προσρόφηση των πρωτεϊνών μπορεί να έχει χαρακτήρα συνεργικό ή και ανταγωνιστικό, ανάλογα με τον τύπο του λευκόματος. Ο βαθμός προσρόφησης αλλάζει με το χρόνο επαφής, ενώ η μεταφορά ουσιών μέσω διήθησης προάγει την προσρόφηση πρωτεϊνών στη μεμβράνη AMK. Η αλληλουχία των αμινοξέων μιας πρωτεΐνης έχει πολικές και ιοντικές ομάδες διαφορετικών βαθμών αλληλεπίδρασης με το πολυμερές της μεμβράνης. Το πολυμερές, που έχει πολικές ομάδες, δημιουργεί δεσμούς υδρογόνου με τις πρωτεΐνες, ενώ αυτό που έχει ιοντικές ομάδες δημιουργεί ηλεκτροστατικούς δεσμούς με αυτές. Το επικρατούν φορτίο στην επιφάνεια μιας μεμβράνης AMK είναι συνισταμένη των παραπάνω δυνάμεων μεταξύ των διαφόρων ομάδων και μεταβάλλεται κάθε φορά με το βαθμό προσρόφησης πρωτεϊνών. Επίσης, φαίνεται ότι εξαρτάται από την υπάρχουσα ελεύθερη ενέργεια στην επιφάνεια των μεμβρανών, η οποία συσχετίζεται κατά πολλούς με το βαθμό κρυσταλλικότητάς της.

Υπενθυμίζεται ότι το κρυσταλλοειδές σώμα έχει υψηλή ελεύθερη ενέργεια επιφανείας, ενώ το άμορφο χαμηλή³.

Η AN69 έχει αυξημένη πολικότητα, γεγονός που της προσδίδει μεγάλη ικανότητα προσρόφησης πρωτεϊνών. Ειδικότερα, η AN69 έχει πολύ χαμηλό βαθμό κρυσταλλικότητας σε αντίθεση με την κυτταρίνη που φαίνεται ότι έχει μεγαλύτερο. Είναι η μεμβράνη με το μεγαλύτερο αριθμό ιοντικών ομάδων, δε δημιουργεί καθόλου δεσμούς υδρογόνου, ενώ συγκαταλέγεται μεταξύ των μεμβρανών με αυξημένη πολικότητα και εκσεσημασμένη υδροφοβία^{3,4}.

Παράδειγμα των παραπάνω χαρακτηριστικών της AN69 είναι η απορρόφηση της β2 μικροσφαιρίνης, μιας ουσίας μικρού μοριακού βάρους, η οποία συσχετίζεται με την αμυλοειδωση της αιμοκάθαρσης. Η AN69 είναι η δεύτερη μεμβράνη (μετά το PMMA) με τη μεγαλύτερη ικανότητα προσρόφησης της β2 μικροσφαιρίνης⁵.

Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος, μέσω της εναλλακτικής οδού από το υλικό της μεμβράνης AMK, έχει συσχετισθεί με την κλινική έκβαση των ασθενών υπό AMK. Η οδός αυτή ενεργοποιείται όταν το C3 διασπάται σε C3a και C3b⁶. Μελέτες έχουν δείξει στοιχεία διασπασμένου C3 στην επιφάνεια μεμβράνης AN69. Στα ευρήματα αυτά θα πρέπει να είμαστε επιφυλακτικοί γιατί η ενεργοποίηση του συμπληρώματος διαπιστώνεται με τη μέτρηση της αναφυλατοξίνης C3a, για την οποία η AN69 έχει μεγάλη προσροφητική ικανότητα⁶⁻⁸.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η αλληλεπίδραση με την ερυθροποιητίνη. Η AN69 συνδέεται 30 φορές περισσότερο με την ερυθροποιητίνη από ότι η κουπροφάνη. Η αυξημένη αυτή προσροφητική ικανότητα φαίνεται να αποδίδεται στον υδροφοβικό χαρακτήρα της μεμβράνης και στην “τραχύτητα” της επιφανείας της^{9,10}. Το εύρημα αυτό αποκτά ιδιαίτερη σημασία αν αναλογισθούμε το κλινικό όφελος από τη χορήγηση ερυθροποιητίνης στους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου και αναιμία, ενώ το φάσμα των επιδράσεών του στην κλινική εικόνα του ασθενούς δεν έχει μελετηθεί εκτενώς.

Βιοσυμβατότητα και απόδοση

Κάθε μεμβράνη χαρακτηρίζεται από την απόδοσή της, την ικανότητά της δηλαδή να απομακρύνει ουραιμικές τοξίνες και υγρά από το πλά-

σμα χωρίς την απώλεια απαραίτητων ουσιών, και από την βιοσυμβατότητά της, δηλαδή την ικανότητά της να προκαλεί τις λιγότερες δυνατές ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις με στοιχεία του αίματος. Είναι προφανές ότι, η ιδανική μεμβράνη ΑΜΚ έχει υψηλή απόδοση και πολύ καλή βιοσυμβατότητα¹¹.

Η αξιολόγηση της βιοσυμβατότητας γίνεται με τον προσδιορισμό των ακόλουθων παραμέτρων: της ενεργοποίηση του συμπληρώματος, των λευκών αιμοσφαιρίων, του μηχανισμού πήξης, των αιμοπεταλίων, των μονοκυττάρων και των λεμφοκυττάρων. Η εκτίμηση της απόδοσης γίνεται συνήθως με τον βαθμό απομάκρυνσης της β2-μικροσφαιρίνης¹².

Κατά την ΑΜΚ, η ενεργοποίηση του συμπληρώματος επιτελείται κυρίως μέσω της εναλλακτικής οδού. Η ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού αρχίζει από το C3. Η σύνδεση του τελευταίου με τις υδροξυλικές ομάδες της μεμβράνης δημιουργεί εστερικούς δεσμούς και σχηματίζει μια θέση πολλαπλής ενεργοποίησης και ενίσχυσης των βημάτων της εναλλακτικής οδού. Ειδικότερα, αξιολογούνται η ενεργοποίηση, η μεταφορά και η απορρόφηση του συμπληρώματος, ενώ μετρείται το C3a στο πλάσμα ή/και στο υγρό αιμοκάθαρσης. Έχει δειχθεί ότι, σε σύγκριση με την κουπροφάνη, η AN69 ενεργοποιεί περισσότερο το σύστημα του συμπληρώματος¹³. Το εύρημα αυτό οφείλεται στη σύνδεση του βασικού πεπτιδίου C3a με τις σουλφονικές ομάδες της AN69. Ωστόσο, η παρατήρηση αυτή δε συμφωνεί με άλλες μελέτες που συγκρίνουν όλες τις μεμβράνες για μεγάλο χρονικό διάστημα (έως 3 χρόνια)¹⁴. Φαίνεται ότι η AN69 ενεργοποιεί λιγότερο από όλες τις μεμβράνες, συνθετικές και μη, το σύστημα του συμπληρώματος. Η παρατήρηση αυτή συνδέεται με τον υδρόφοβο χαρακτήρα της μεμβράνης (η AN69 είναι η δεύτερη πιο υδρόφοβη μεμβράνη μετά την πολυσουλφόνη), που προκαλεί παράλληλα συγκόλληση των αιμοπεταλίων, σε αντίθεση με τις υδρόφιλες μεμβράνες, που ενεργοποιούν περισσότερο την οδό του συμπληρώματος αλλά προκαλούν αμελητέα συγκόλληση των αιμοπεταλίων. Για το παραπάνω φαινόμενο έχει αναφερθεί *in vitro* αλλά έχει αμφισβητηθεί *in vivo* ο ρόλος των αναφυλατοξινών C3a και C5a. Αντίθετα, ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF) φαίνεται να έχει πιο βαρύνοντα ρόλο¹⁵.

Η παροδική λευκοπενία, η οποία εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, θεωρεί-

ται αρνητικός δείκτης βιοσυμβατότητας. Κατά την ενεργοποίηση των λευκών αιμοσφαιρίων, εκκρίνονται μικροβιοστατικά σωματίδια (λακτοφερρίνη), πρωτεολυτικά ένζυμα (ελαστάση, κολλαγενάση), λευκοτριένες, ο παράγοντας PAF καθώς και δραστικές μορφές οξυγόνου, που συμμετέχουν στην κυτταρική βλάβη προκαλώντας λειτουργικές αλλοιώσεις της μεμβράνης των μιτοχονδρίων, υπεροξειδωση των λιπιδίων των λυσοσωμάτων, αιμόλυση των ερυθροκυττάρων και τοξική προσβολή από χημικές ουσίες. Αρχικά, χρησιμοποιώντας AN69 δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική λευκοπενία. Αξιολογώντας επιμερώς τους παραπάνω δείκτες, η AN69 έχει καλύτερη βιοσυμβατότητα σε σύγκριση με την κουπροφάνη και το PMMA και παρόμοια με την πολυσουλφόνη^{16,17}.

Ανεπιθύμητες μεταβολές στα μόρια προσκόλλησης των λευκοκυττάρων και στις πρωτεάσες που απελευθερώνονται από τα λευκοκύτταρα παρατηρούνται πολύ περισσότερο στην κουπροφάνη από ότι στην AN69¹⁸. Τα παραπάνω ευρήματα είναι αποτέλεσμα μελετών τόσο *in vitro*, όσο και *in vivo*. Η κλινική σημασία των παραπάνω επεκτείνεται και σε εδάφη πέρα της βιοσυμβατότητας της μεμβράνης. Συγκεκριμένα, έχει αναφερθεί το “άσθμα της αιμοκάθαρσης” (dialysis-triggered asthma), του οποίου οι κρίσεις δύσπνοιας έχουν αποδοθεί στην αναιμία, στην υπερωδάτωση, στην καρδιαγγειακή νόσο και στην αρρυθμία υπέρταση¹⁶⁻¹⁸. Το γεγονός ότι η παραπάνω κλινική οντότητα αντιμετωπίζεται επιτυχώς χρησιμοποιώντας μεμβράνη AN69, καταδεικνύει ότι πιθανώς να οφείλεται στην επανειλημμένη παγίδευση των λευκών αιμοσφαιρίων στην πνευμονική κυκλοφορία, που παρατηρείται με άλλες λιγότερο βιοσυμβατές μεμβράνες.

Αν και είναι δύσκολη η κατάταξη των μεμβρανών με βάση την βιοσυμβατότητά τους και χρησιμοποιώντας ως δείκτη το βαθμό ενεργοποίησης του συμπληρώματος και την παροδική λευκοπενία μπορούμε να διακρίνουμε 3 ομάδες: α) μεμβράνες υψηλής ενεργοποίησης του συμπληρώματος (κουπροφάνη), β) μεμβράνες ενδιάμεσης ενεργοποίησης του συμπληρώματος (αιμοφάνη, οξεική κυτταρίνη) και γ) μεμβράνες χαμηλής ενεργοποίησης συμπληρώματος (AN69, τριοξεική κυτταρίνη)¹⁹. Η κατάταξη αυτή της AN69 συσχετίζεται με τα χαμηλά μετρήσιμα επίπεδα C3a που μολονότι το ακριβές αίτιο παραμένει άγνωστο, η προσρόφηση στοιχείων του συμπληρώ-

ματος επάνω στη μεμβράνη είναι η πιθανότερη εξήγηση¹⁹.

Η μέθοδος με την οποία αποστειρώνονται οι μεμβράνες (ΕΤΟ, ακτινοβολία, θερμότητα), μπορεί να πυροδοτήσει μηχανισμούς που επηρεάζουν την κλινική βιολογία της ΑΜΚ. Οι μηχανισμοί αυτοί μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις ομάδες: α) πρόκληση αναφυλακτοειδών αντιδράσεων, β) ενεργοποίηση των έμμορφων στοιχείων του αίματος και γ) παραγωγή χημικών προϊόντων αποδόμησης της μεμβράνης. Καμία από τις μεθόδους αποστείρωσης δε στερείται ανεπιθύμητων βιοχημικών αντιδράσεων, οι οποίες σπάνια είναι σοβαρές. Μπορούν να προληφθούν με το αρχικό “πλύσιμο” των φίλτρων τουλάχιστον με 2 λίτρα φυσιολογικού ορού. Τελικά η μέθοδος αποστείρωσης δε φαίνεται να επηρεάζει μακροπρόθεσμα τη βιοσυμβατότητα της μεμβράνης εκτιμώντας την είτε με το συμπλήρωμα, είτε με το βαθμό της λευκοπενίας¹⁶.

Τα τελευταία χρόνια, ο ρόλος των κυτταροκινών κερδίζει όλο και περισσότερο το ενδιαφέρον των ερευνητών σε σχέση με την αλληλεπίδραση της μεμβράνης ΑΜΚ με το αίμα του ασθενούς. Υπάρχει μια σειρά μηχανισμών που ευθύνονται για την παραγωγή IL-1 από μονοκύτταρα¹³ μεταξύ των οποίων, η ενεργοποίηση του συμπληρώματος έχει κυρίαρχο ρόλο. Μετρώντας την IL-1β (που μαζί με τον TNF-α είναι οι πιο συχνά μετρούμενες κυτταροκίνες) δε διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ AN69 και άλλων μεμβρανών²⁰. Γενικά, τα δεδομένα σχετικά με την παραγωγή των κυτταροκινών και τη σχέση τους με τη βιοσυμβατότητα της μεμβράνης είναι σε πολλές περιπτώσεις αμφιλεγόμενα. Τα τελευταία χρόνια επιχειρείται να αξιολογηθεί ο ρόλος των μονοκυττάρων του αίματος στην παραγωγή των κυτταροκινών²¹. Για την ακρίβεια, ο τύπος της μεμβράνης ορίζει την ισορροπία μεταξύ κυτταροκινών που προάγουν την φλεγμονή και αυτών που προάγουν την “ανοσοκαταστολή”. Στην AN69, η παραγωγή TGF-β1 και TGF-β2 είναι μικρότερη από άλλες μεμβράνες και, μ’ αυτόν τον τρόπο, περιορίζεται η “ανοσοκαταστολή” που προκαλούν τα μονοκύτταρα με την παραγωγή κυτταροκινών²². Παράλληλα, έχει υποστηριχθεί ότι η AN69 δεν αυξάνει τα επίπεδα της IL-8, αφού από την μία την προσροφά και από την άλλη δεν ενεργοποιεί τα μονοκύτταρα που την παράγουν²³.

Είναι γνωστή η αναφυκτοειδής αντίδραση με

μεμβράνη AN69, που παρατηρείται σε ασθενείς υπό ΑΜΚ που λαμβάνουν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (α-MEA). Λιγότερο γνωστή είναι όμως η σχέση του παραπάνω φαινομένου με την ενδογενή οδό της πήξης. Συγκεκριμένα, η AN69, ως αρνητικά φορτισμένη μεμβράνη, έχει την ιδιότητα να ενεργοποιεί τον παράγοντα XII της πήξης. Ο ενεργοποιημένος αυτός παράγοντας διευκολύνει τη μετατροπή της προκαλικρεΐνης σε καλικρεΐνη, που με τη σειρά της βοηθάει στην παραγωγή της βραδυκινίνης από το κινινογόνο. Η δράση των ενζύμων της κινινάσης, που κανονικά διευκολύνουν την αποδομή της βραδυκινίνης, αναστέλλεται από τους α-MEA. Μ’ αυτόν τον τρόπο, αυξάνεται η συγκέντρωση της βραδυκινίνης και προκαλούνται αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις²⁴. Έχει όμως αναφερθεί το παραπάνω φαινόμενο και σε ασθενείς που δεν ελάμβαναν α-MEA²⁵.

Η απόδοση της AN69 έχει μελετηθεί συγκριτικά με άλλες μεμβράνες και έχει βρεθεί ικανοποιητική. Έτσι, σύμφωνα με την International Cooperative Biocompatibility Study, η AN69 και η τριοξεική κυτταρίνη έχουν την καλύτερη απόδοση μετά την πολυσουλφόνη²⁶.

Κάθαρση πρωτεϊνών μικρού μοριακού βάρους

Η απόδοση μιας μεμβράνης, και ιδιαίτερα μιας μεμβράνης υψηλής διαπερατότητας, όπως η AN69, ισορροπεί ανάμεσα σε δύο παραμέτρους:

Α) Την ικανότητα της να ομοιάζει με το φυσιολογικό νεφρό στην κάθαρση πρωτεϊνών μικρού μοριακού βάρους. Με βάση το μοριακό τους βάρος, τη χημική τους δομή και το ηλεκτρικό τους φορτίο, οι πρωτεΐνες του πλάσματος με μοριακό βάρος μικρότερο από 65.000 D διηθούνται φυσιολογικά από το σπείραμα. Με την προοδευτική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, οι πρωτεΐνες με τα παραπάνω χαρακτηριστικά (π.χ. β2-μικροσφαιρίνη, λυσοζύμη κ.ά.) συσσωρεύονται στον οργανισμό και πρέπει να απομακρυνθούν. Οι πρωτεΐνες αυτές δεν καθαίρονται εύκολα με τη συμβατική μεμβράνη της κουπροφάνης, που έχει διαχωριστικό όριο (cut-off point) κάθαρσης 400-3.000 D. Η AN69 συγκαταλέγεται στις μεμβράνες υψηλής διαβατότητας (μεμβράνες με υψηλό συντελεστή υπερδιήθησης για μικρού μοριακού βάρους πρωτεϊνικά κλάσματα και υψηλής υπερδιήθησης) και επιτυγχάνει πολύ καλή

κάθαρση των πρωτεϊνών αυτών, όπως αναφέρθηκε παραπάνω.

Β) Την ικανότητά της να συγκρατεί τα λευκώματα. Η αύξηση του συντελεστή υπερδιήθησης της AN69 επιτυγχάνεται με την αύξηση του μεγέθους των πόρων της. Η παραπάνω αύξηση δεν πρέπει να ξεπερνά το όριο πέρα από το οποίο απομακρύνονται από το αίμα ουσίες απαραίτητες, όπως η τρανσφερρίνη και η αλβουμίνη. Υπολογίζεται ότι σε μία συνεδρία AMK με AN69, χάνονται 0,3-1 g λευκωματίνης ανά 20 L υγρού υποκατάστασης. Μελέτες σε περιορισμένο αριθμό ασθενών και με μικρή χρονική διάρκεια (μέχρι 6 μήνες), δεν αναφέρουν ιδιαίτερες παρενέργειες στο θεραπευτικό προφίλ των ασθενών με μεμβράνες τύπου AN69.

Οι παραπάνω παρατηρήσεις, και προς τις δύο κατευθύνσεις, δίνουν μια γενική εικόνα της απόδοσης της μεμβράνης, χωρίς να οδηγούν σε οριστικά συμπεράσματα. Και αυτό γιατί τα *in vitro* ευρήματα διαφέρουν σημαντικά από τα *in vivo* για πολλούς λόγους. Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά κάθε πρωτεΐνης επηρεάζουν τη διαπερατότητα της μεμβράνης, ιδιαίτερα για λευκώματα μοριακού βάρους μεγαλύτερου από 5.000 D. Η μέθοδος AMK (π.χ. αιμοδιαδιήθηση) και η επιφάνεια της μεμβράνης που χρησιμοποιείται μεταβάλλουν την υπερδιήθηση. Τέλος, πολλά ευρήματα είναι αντικρουόμενα σε διάφορες μελέτες. Από την μία έχει αναφερθεί ότι η AN69 έχει συντελεστή υπερδιήθησης στην β2-μικροσφαιρίνη $0,01 \pm 0,006^{27}$, ενώ από την άλλη πιο πρόσφατες έρευνες δείχνουν κάθαρση της β2-μικροσφαιρίνης σε ποσοστό 32-35%²⁸.

Διαταραχές των αερίων αίματος στην AMK με AN69

Κατά τη διάρκεια μιας συνεδρίας AMK, ένας αριθμός μεταβολών παρατηρείται στα αέρια αίματος του ασθενούς. Κάποιες απ' αυτές είναι στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος γιατί θεωρείται ότι έχουν να κάνουν με τα χαρακτηριστικά της μεμβράνης AMK που επηρεάζουν τη νοσηρότητα και τη θνητότητα των ασθενών. Μία τέτοια διαταραχή είναι η υποξία ή αλλιώς η πτώση του pO_2 κατά τη διάρκεια της συνεδρίας, φαινόμενο που περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1977²⁹. Το εύρος της πτώσης είναι 5-20%, είναι έντονη στην αρχή της συνεδρίας, όπως και η λευκοπενία, και

αποκαθίσταται μετά το τέλος της συνεδρίας. Τα αίτια του φαινομένου φαίνεται να είναι πολυπαράγοντικά, αλλά η στάση των λευκών αιμοσφαιρίων στην πνευμονική κυκλοφορία και η ενεργοποίηση του συμπληρώματος έχουν κυρίαρχο ρόλο^{19,30}.

Χρησιμοποιώντας AN69, η πτώση του pO_2 παραμένει στατιστικά σημαντική μόνο για τα πρώτα 15 min της συνεδρίας σε αντίθεση με άλλες λιγότερο βιοσυμβατές μεμβράνες, όπου η πτώση είναι παρατεταμένη. Οι διακυμάνσεις του pCO_2 δεν είναι στατιστικά σημαντικές στη συνεδρία με AN69, όπως συμβαίνει και στις περισσότερες μεμβράνες. Η ικανότητα διάχυσης του CO μειώνεται κατά τη διάρκεια της συνεδρίας με AN69 αλλά σε μικρότερο βαθμό και για μικρότερο χρονικό διάστημα απ' ότι με την κουπροφάνη. Το γεγονός αυτό περιορίζει τις αγγειακές αντιστάσεις στην πνευμονική κυκλοφορία και την υποξία¹⁹. Οι διακυμάνσεις είναι ακόμα μικρότερες κατά τη συνεδρία με πολυσουλφόνη.

Οι παραπάνω αλλαγές συσχετίζονται με το μικρό βαθμό λευκοπενίας που παρατηρείται με την AN69. Το φαινόμενο αποκτά ιδιαίτερη κλινική σημασία για τους ασθενείς με βεβαρμένο καρδιαγγειακό ιστορικό. Παράλληλα, οι μικρές αλλαγές των αερίων αίματος επιβραδύνουν την εξέλιξη της περιοριστικού τύπου αναπνευστικής ανεπάρκειας λόγω της AMK, ενώ "ξεκουράζουν" τη μεμβράνη ανταλλαγής αερίων από την παρατεταμένη παγίδευση λευκών αιμοσφαιρίων σ' αυτή^{30,31}.

Κύτταρα φυσικοί φονείς (natural killer cells, NK) και AMK με AN69

Τα NK κύτταρα αποτελούν το βασικό μηχανισμό της φυσικής ανοσίας έναντι βακτηριδίων και ιών. Τα ενδοκυττάρια βακτηρίδια ενεργοποιούν τα NK κύτταρα, είτε άμεσα, είτε έμμεσα με τη μεσολάβηση της IL-12, που παράγεται από τα μακροφάγα. Επιπλέον, η IL-12, σε συνέργεια με τον TNF- α , επάγει την παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων INF- γ από τα NK κύτταρα, συμβάλλοντας έτσι καθοριστικά στον έλεγχο ορισμένων λοιμώξεων³². Έχει παρατηρηθεί αύξηση των NK κυττάρων των ουραιμικών ασθενών σε σχέση με τους υγιείς (στατιστικά σημαντική στην AMK) με ταυτόχρονα μειωμένη κυτταροκτόνο δραστηριότητα^{33,34}. Το εύρημα αυτό απαντάται σε πολύ μικρότερο

βαθμό σε ασθενείς υπό AMK με μεμβράνη AN69³⁵.

Φαγοκυττάρωση και αναπνευστική έκρηξη

Αναφερθήκαμε στην παροδική λευκοπενία και στη συσχέτισή της με την ενεργοποίηση του συστήματος του συμπληρώματος κατά την επαφή του αίματος του ασθενούς με τη μεμβράνη αιμοκάθαρσης. Πολλές μελέτες έχουν εστιάσει το ενδιαφέρον τους στην παθοφυσιολογία της κινητικής των πολυμορφοκυττάρων κατά τη διάρκεια μιας συνεδρίας αιμοκάθαρσης³⁶. Παράλληλα, η βιοσυμβατότητα των μεμβρανών AMK μελετάται και από άλλες οπτικές γωνίες. Τα τελευταία χρόνια, έχει γίνει σημαντική πρόοδος στη μελέτη της φαγοκυττάρωσης, της ικανότητας δηλαδή του κυττάρου να προσλαμβάνει και να παγιδεύει το βακτηρίδιο και της αναπνευστικής έκρηξης, της ικανότητάς του δηλαδή να το φονεύει, μετρώντας την κατανάλωση οξυγόνου που απαιτείται για αυτό το έργο^{37,38}. Έχουν γίνει πολλές μελέτες σε διάφορες μεμβράνες και με ποικίλλες μεθοδολογίες που είχαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Σταχυολογώντας τις σημαντικότερες από αυτές που έχουν ήδη γίνει, οφείλουμε να αναφερθούμε στους Coratelli et al³⁹, που το 1986 μελέτησαν τη φαγοκυτταρική ικανότητα των λευκών αιμοσφαιρίων κάτω από την επίδραση τριών διαφορετικών μεμβρανών AMK (κουπροφάνη, αναγεννημένη κυτταρίνη, πολυακρυλονιτρίλη). Ενώ αρχικά παρατηρήθηκε μία πτώση της φαγοκυτταρικής ικανότητας (από 49% σε 20% στην κουπροφάνη, από 57% σε 25% στην αναγεννημένη κυτταρίνη και από 51% σε 48% στην πολυακρυλονιτρίλη), αυτή δε διατηρήθηκε για πολύ, αφού οι τιμές της φαγοκυτταρικής δραστηριότητας επανήλθαν στα αρχικά τους επίπεδα λίγα λεπτά μετά την έναρξη της συνεδρίας. Παρομοίως, οι Vanholder et al.⁴⁰, το 1992, συγκρίνοντας τη φαγοκυτταρική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της AMK με διαφορετικές μεμβράνες (κουπροφάνη, αιμοφάνη, AN69, PMMA, πολυσουλφόνη), δε διαπίστωσαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών. Ειδικότερα, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη βασική δραστηριότητα των φαγοκυττάρων ανάλογα με τη μεμβράνη AMK αλλά ούτε και στο βαθμό ενεργοποίησής τους, μετά από διέγερση με λοιμώδη παράγοντα. Οι παραπάνω παρατηρήσεις μπορεί να ερμηνεύονται από την ύπαρξη ενός πιο ε-

κλεκτικού μηχανισμού φαγοκυττάρωσης. Είναι πέραν πάσης αμφιβολίας ότι οι μεμβράνες διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τη βιοσυμβατότητά τους. Από την άλλη, δεν έχουν συγκριθεί ούτε όλες οι παράμετροι βιοσυμβατότητας ούτε όλες οι μεμβράνες μεταξύ τους. Ένα τρίτο πρόβλημα είναι ότι τα ευρήματα κάποιων μελετών *in vitro* δε μπορούν να μας δεσμεύσουν για αντίστοιχα ευρήματα *in vivo*^{41,42}.

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί τόσο της φαγοκυττάρωσης όσο και της αναπνευστικής έκρηξης δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Αν και είναι ίσως πρώιμο για οριστικά συμπεράσματα, φαίνεται ότι η AMK με AN69 δεν επηρεάζει δυσμενώς τη φαγοκυτταρική ικανότητα του οργανισμού^{40,43-45}.

Συσχέτιση μεμβρανών AMK με νοσηρότητα και θνητότητα ασθενών

Οι δημοσιευμένες μελέτες που αφορούν την επίδραση διαφόρων μεμβρανών αιμοκάθαρσης στη νοσηρότητα και στη θνητότητα είναι περιορισμένες. Επιπλέον, λείπουν οι τυχαίοποιημένες, προοπτικές μελέτες, ενώ αυτές που υπάρχουν είναι οι περισσότερες αναδρομικές και συγκρίνουν τα αποτελέσματα διαφορετικών χρονικών περιόδων, όπου πολλές παράμετροι, όπως το είδος της μεμβράνης, ο τύπος των μηχανημάτων, η χρήση ερυθροποιητίνης κ.ά. είχαν αλλάξει, και έτσι τα συμπεράσματα τους είναι δύσκολο να αξιολογηθούν. Το έργο αυτό γίνεται ακόμα πιο δύσκολο αν συγκριθούν και εκτιμηθούν καρδιαγγειακά συμβάματα, λοιμώξεις, θρόμβη κ.ά.

Είναι γνωστό ότι η καλή θρόψη συσχετίζεται με καλύτερη επιβίωση των ασθενών. Έχει αναφερθεί ότι η πρόσληψη πρωτεϊνών αυξάνει όταν ο ασθενής αλλάξει τη μεμβράνη αιμοκάθαρσης από κυτταρίνη (κουπροφάνη) σε συνθετική (AN69). Μία πιθανή εξήγηση είναι η απομάκρυνση υψηλού μοριακού βάρους ουραιμικών τοξινών, με αποτέλεσμα τη βελτίωση της γενικής κατάστασης των ασθενών και επομένως, την αύξηση της όρεξης. Επιπλέον, η συνεδρία με μεμβράνη κυτταρίνης προάγει τον καταβολισμό και οδηγεί σε υποσιτισμό^{46,47}.

Οι Charnard et al.⁴⁸, συγκρίνοντας δύο ομάδες ασθενών που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση για μεγάλα χρονικά διαστήματα με μεμβράνες κουπροφάνης και πολυακρυλονιτρίλης αντίστοιχα, διαπίστωσαν περισσότερες ημέρες νοσηλείας στην ομάδα της κουπροφάνης (6 ημέρες/ασθενή/έτος) σε σχέση με την ομάδα της πολυακρυλονιτρί-

λης (2 ημέρες/ασθενή/ έτος). Παράλληλα, σε μελέτη με 638 ασθενείς και 4 συγκρινόμενες μεμβράνες (κουπροφάνη, οξεική κυτταρίνη, πολυσουλφόνη, AN69), δε διαπιστώθηκε καμία διαφορά στη θνητότητα⁴⁹. Σε άλλη αναδρομική μελέτη, σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση με διαφορετικές μεμβράνες, φάνηκε μικρότερη επίπτωση αμυλοείδωσης στους ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση με AN69⁵⁰. Οι Bonomini et al.⁵¹ μελέτησαν αναδρομικά 122 ασθενείς, από το 1963 μέχρι το 1993, που ήταν σε πρόγραμμα περιοδικής αιμοκάθαρσης είτε με μεμβράνες κυτταρίνης, είτε με συνθετικές. Στην παραπάνω μελέτη, δε διαπιστώθηκε διαφορά στην επιβίωση μεταξύ των ομάδων με τις διαφορετικές μεμβράνες. Τέλος, τα αποτελέσματα μεγάλων μελετών, ακόμα και του NIH, έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα, γεγονός που κάνει δύσκολη την ακριβή συσχέτιση των μεμβρανών αιμοκάθαρσης με τη νοσηρότητα και τη θνητότητα των ασθενών σε πρόγραμμα περιοδικής αιμοκάθαρσης⁵².

Οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ONA) και AMK με AN69

Η πρόγνωση της ONA συνεχίζει να παραμένει πτωχή παρά την βελτίωση των τεχνικών υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας και την εξέλιξη των τεχνικών υποστήριξης των βαρέων πασχόντων⁵³. Η θνητότητα των ασθενών με ONA παραμένει πάνω από 50% και οφείλεται κυρίως στην υποκείμενη νόσο και στις επιπλοκές της, παρά στην νεφρική ανεπάρκεια⁵⁴. Κατά καιρούς, έχουν προταθεί διάφοροι κακοί προγνωστικοί παράγοντες για την ONA, όπως η μεγάλη ηλικία, η υπόταση, η καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια κ.ά. Τα τελευταία χρόνια, δύο ακόμη παράγοντες που συσχετίζονται με τη νοσηρότητα και τη θνητότητα ασθενών με ONA παρουσιάστηκαν στην βιβλιογραφία: Η δόση της AMK και η βιοσυμβατότητα της μεθόδου⁵⁵. Και οι δύο παράγοντες συσχετίζονται ποικιλοτρόπως με τη μεμβράνη που χρησιμοποιείται για την υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας. Στη διαλείπουσα AMK, η κάθαρση ουσιών μικρού μοριακού βάρους εξαρτάται κυρίως από την ροή του αίματος, ακόμα και όταν χρησιμοποιούνται μεμβράνες υψηλής απόδοσης, όπως η AN69. Στις συνεχείς μεθόδους, η κάθαρση μικρομοριακών ουσιών εξαρτάται μόνον από τους ρυθμούς ροής του χρησιμοποιούμενου διαλύματος. Αντίθετα, η κάθαρση των ουσιών μέσου μο-

ριακού βάρους εξαρτάται από την ικανότητα της μεμβράνης για συναπαγωγή ουσιών, άσχετα από την εφαρμοζόμενη μέθοδο υποκατάστασης. Λείπουν σήμερα τα στοιχεία που συσχετίζουν τη δόση της AMK με την επιβίωση των ασθενών. Πιθανώς η AN69, ως μεμβράνη υψηλής απόδοσης με μεγάλους πόρους, παράλληλα με τη χρήση μεγάλων διαμεμβρανικών ροών να συμβάλλει σε κάποιο βαθμό στην καλύτερη επιβίωση ασθενών με σήψη και ONA. Αυτό απαιτεί χρόνο για να αποδειχθεί παρά τα ελπιδοφόρα αποτελέσματα ορισμένων ερευνητικών ομάδων⁵⁶. Έτσι υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η μεμβράνη επηρεάζει ευμενώς την επιβίωση των ασθενών με ONA, μειώνοντας τις ημέρες νοσηλείας, επιταχύνοντας την αποκατάσταση της διούρησης και περιορίζοντας τον αριθμό των συνεδριών αιμοκάθαρσης^{57,58}.

Επίδραση της πολυακρυλονατρίλης στην οστική νόσο

Η οστική νόσος στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο συσχετίζεται με μια σειρά από παράγοντες, όπως ο μεταβολισμός του ασβεστίου, του φωσφόρου, ή έλλειψη της βιταμίνης D, η υπερφόρτωση με αλουμίνιο κ.ά. Όμως στη νεφρική οστεοδυστροφία φαίνεται να εμπλέκεται και η διαδικασία της αιμοκάθαρσης και ιδιαίτερα ο τύπος της χρησιμοποιούμενης μεμβράνης⁵⁹. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι περιορισμένα, φαίνεται όμως πως η AN69 σε σύγκριση με την κουπροφάνη, δεν επηρεάζει ευνοϊκά την τιμή της παραθορμόνης, της οστεοκαλσίνης και της αλκαλικής φωσφατάσης. Από την άλλη, σε ασθενείς υπό AMK με AN69, μετά από επαναληπτικές βιοψίες οστού, διαπιστώθηκε ελάττωση της οστεοκλαστικής και της οστεοβλαστικής επιφάνειας⁵⁹. Φαίνεται, επομένως, ότι η χρήση της AN69 έχει κάποια ευεργετικά αποτελέσματα στην οστική νόσο. Οι μελέτες, όμως, είναι περιορισμένες και ο αριθμός των ασθενών μικρός για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

Συμπερασματικά, η μεμβράνη του φίλτρου AMK είναι το σπουδαιότερο στοιχείο που επηρεάζει με ακρίβεια την τελική έκβαση της όλης θεραπευτικής προσπάθειας. Η AN69 θα μπορούσε να αποτελέσει επιλογή λόγω της υψηλής απόδοσης και της πολύ καλής βιοσυμβατότητας που εμφανίζει κατά την κλινική της εφαρμογή. Η ιδανική βέβαια μεμβράνη AMK δεν είναι ίδια για όλους

τους ασθενείς. Είναι και αυτή “φάρμακο”, η χορήγηση του οποίου ακολουθεί τους κανόνες της κλασικής συνταγογράφησης: “Η σωστή δραστική ουσία, σε ορθή δόση, για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, με απόλυτες ενδείξεις και περιορισμένες έως καθόλου παρενέργειες”.

Summary

I. Griveas, D. Papadopoulou. Synthetic haemodialysis membranes: the polyacrylonitrile example. *Helveta Nephrol* 2008; 20 (3): 182-192.

AN69 belongs with polysulfone and polyamide to synthetic polymers. Its construction is based on a foam-like structure. AN69 has increased polarity and decreased density of crystalline. It has the biggest ionic group, without any hydrogen bonds and scanner hydrophobia. Although it is quite difficult to characterize membranes according to their biocompatibility, AN69 seems to be one of the best. According to International Cooperative Biocompatibility Study AN69 has the best performance after polysulfone. On the basis of phagocytizing ability and respiratory burst AN69 has no adverse effects. In spite of great progress in haemodialysis technology, the use of synthetic membranes as AN69 do not seem to correlate with better features concerning hospitalization and mortality.

Key words: *biocompatibility, dialyzer performance, polyacrylonitrile, respiratory burst.*

Βιβλιογραφία

1. Kolff WJ, Berk HT. De kunstmatige nier, een dialysator met groot oppervalk. *Ned Tjdschr Geneesk* 1943; 87: 1684-1688.
2. Streicher E, Shneider H. The development of a polysulfone membrane. In: Streicher E, Seyffart G, eds. *High Permeable Membranes*. Contrib Nephrol. Basel: Karger, 1985; 46: 1-13.
3. Goehl H, Buck R, Strathmann H. Basic features of polyamide membranes. In: Shaldon S, Koch KM, eds: *Polyamide-The evolution of a Renal Therapy*. Contrib Nephrol. Basel: Karger, 1992; 96: 1-25.
4. Gohl H, Konstantin P. Membranes and filters for hemofiltration. In: Henderson LW, Quellhorst EA, Baldamus CA, Lysaght MJ, eds. *Hemofiltration*. Berlin: Springer-Verlag, 1986: 41-58.
5. Takesawa S, Ohashi H, Hidai H, Sakai K. Effects of membrane structure on removal of low molecular weight proteins. *Artif Organs* 1987; 11: 495-497.
6. Colton CK. Analysis of membranes processes for blood purification. *Blood Purif* 1987; 5: 202-251.
7. Cornelius RM, Brash JL. Identification of proteins adsorbed to hemodialyzer membranes from heparinized plasma. *J Biomater Sci Polym Ed* 1993; 4: 291-304.
8. Colton CK. The interleukin hypothesis: a quantitative assessment. *Kidney Int* 1988; 33: 27-29.
9. Cheung AK, Hohnholt M, Leyboldt JK, DeSpain M. Hemodialysis membrane biocompatibility: the case of erythropoietin. *Blood Purif* 1991; 9: 153-163.
10. Bowry S, Vienken J. Comparison of blood biocompatibility during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 377-379.
11. Cheung AK. Interactions between plasma proteins and hemodialysis membranes. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1993; 22: 417-437.
12. Berland Y, Brunet P, Dussol P. Ultrafiltration and depurative parameters. In: Bonomini V, Berland Y, eds. *Dialysis Membranes: Structures and Predictions*. Contrib Nephrol. Basel: Karger, 1995; 113: 45-59.
13. Cheung AK, Parker CJ, Wilcox LA, Janatova J. Activation of complement by hemodialysis membranes: polyacrylonitrile binds more C3a than cuprophan. *Kidney Int* 1990; 37: 1055-1059.
14. Collins DM, Lambert MB, Tannenbaum JS, Oliverio M, Schwab SJ. Tolerance of hemodialysis: a randomized prospective trial of high-flux versus conventional high-efficiency hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 148-154.
15. Siroli V, Ballone E, Amoroso L, et al. Leukocyte adhesion molecules and leukocyte platelet interactions during hemodialysis: effects of different synthetic membranes. *Int J Artif Organs* 1999; 22: 536-542.
16. Horl WH, Reigel W, Steinhauer HB, et al. Granulocyte activation during hemodialysis. *Clin Nephrol* 1986; 26: 30-34.
17. Horl WH, Reigel W, Schollmeyer P. Plasma levels of main granulocyte components in patients dialyzed with polycarbonate and cuprofan membranes. *Nephron* 1987; 45: 272-276.
18. Himmelfard J, Zaoui P, Hakim R. Modulation of granulocyte LAM-1 and MAC-1 during dialysis: a prospective randomized controlled trial. *Kidney Int* 1992; 41: 388-395.
19. Burhop KE, Johnson RJ, Simpson J, Chenoweth DE, Borgia J. Biocompatibility of hemodialysis membranes: evaluation in an ovine model. *J Lab Clin Med* 1992; 121: 276-293.
20. Herbelin A, Nguyen AT, Zingraff J, Urena P, Descamps-Latscha B. Influence of uremia and hemodialysis on circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor. *Kidney Int* 1990; 37: 116-125.
21. Zaoui P, Hakim R. The effects of the dialysis membrane on cytokine release. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1711-1718.
22. Mege JL, 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: 395-399.
23. Toshimitsu N, Takashi M, Motoyoshi S, et al. Interleukin--8 and biocompatibility of dialysis membranes. *Am J Nephrol* 1995; 15: 181-185.

24. *Hakim RM*. Clinical implications of hemodialysis membrane biocompatibility. *Kidney Int* 1993; 44: 484-494.
25. *Verresen L, Fink E, Lemke HD, Vanrenterghem Y*. Bradykinin is a mediator of anaphylactoid reactions during hemodialysis with AN69 membranes. *Kidney Int* 1994; 45: 1497-1503.
26. *Wehle B, Bergstrom J, Kishimoto T, Lantz B, Levin N, Klinkmann H*. β 2-microglobulin and granulocyte elastase. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 20-24.
27. *Rockel A, Abdelhamid S, Fliegel P, Walb D*. Elimination of low molecular weight proteins with high flux membranes. *Contrib Nephrol* 1985; 46: 69-74.
28. *Jindal KK, McDougall J, Woods B, Nowakowski L, Goldstein MB*. A study of the basic principles determining the performance of several high-flux dialyzers. *Am J Kidney Dis* 1989; 14: 507-511.
29. *Aurigemma NM, Feldman NT, Gottlieb M, Ingram RH, Lazarus JM, Lowrie EG*. Arterial oxygenation during hemodialysis. *N Engl J Med* 1977; 297: 871-873.
30. *Chenoweth DE, Cheung AK, Henderson LW*. Anaphylatoxin formation during hemodialysis: effects of different dialyzer membranes. *Kidney Int* 1983; 24: 764-769.
31. *Hakim RM, Lowrie EG*. Hemodialysis-associated neutropenia and hypoxemia: the effect of dialyzer membrane materials. *Nephron* 1982; 32: 32-39.
32. *Whiteside TL, Herberman RB*. The role of natural killer cells in human disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1989; 53: 1-23.
33. *Saoinji K, Ohsaka A*. Expansion of CD4+CD16+ blood monocytes in patients with chronic renal failure undergoing dialysis: possible involvement of macrophage colony-stimulating factor. *Acta Haematol* 2001; 105: 21-26.
34. *Saoinji K, Hamada T, Higurashi H, et al*. Plasma macrophage colony-stimulating factor, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and granulocyte colony-stimulating factor levels in CAPD patients. *Rinsho Byori* 1997; 45: 493-497.
35. *Gascon A, Orfao A, Lerma J, et al*. Antigen phenotype and cytotoxic activity of natural killer cells in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 373-379.
36. *Schouten WE, Grooteman MP, Schoorl M, Van Houte AJ, Nube MJ*. Monocyte activation in peripheral blood and dialyser eluates: phenotypic profile and cytokine release. *Nephron* 2002; 91: 646-653.
37. *Lehmann AK, Halstensen A*. Phagocytosis: measurement by flow cytometry. *J Immunol Methods* 2000; 243: 229-242.
38. *Hirabashi Y, Koboyashi T, Nishikawa A, et al*. Oxidative metabolism and phagocytosis of polymorphonuclear leukocytes in patients with chronic renal failure. *Nephron* 1988; 49: 305-312.
39. *Coratelli P, Rizzi R, Schena A, Pavone V, Specchia G, Liso V*. Neutrophil function during hemodialysis: effects of three different membranes: In: Smedy LC, Jorstad S, Wilderoe TE, eds *Proceedings of the International Symposium on Immune and Metabolic Aspects of Therapeutic Blood Purification Systems*. Basel: Karger, 1986: 137-143.
40. *Vanholder R, Landschoot V, Waterloo MA, Delanghe J, Van Maele G, Ringoir S*. Phagocyte metabolic activity during hemodialysis with different dialyzers not affecting the number of circulating phagocytes. *Int J Organs Artif* 1992; 15: 89-92.
41. *Smedy LC, Wilderoe TE, Balstad T, et al*. Biocompatibility aspects of cellophane, cellulose-acetate, polyacrylonitrile, polysulphone and polycarbonate hemodialyzers. *Blood Purif* 1986; 4: 93-101.
42. *Lespier-Dexter LE, Guerra C, Ojeda W, et al*. Granulocyte adherence in uremia and hemodialysis. *Nephron* 1979; 24: 64-68.
43. *Gastaldello K, Husson C, Wens R, Vanherweghem JL, Tielemans C*. Role of complement and platelet-activating factor in the stimulation of phagocytosis and reactive oxygen species production during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1638-1646.
44. *Griveas I, Visvardis G, Sakellariou G, et al*. Biocompatibility study based on differential sequestration kinetics of CD14+CD16+ blood monocyte subsets with different dialyzers. *Ren Fail* 2006; 28: 493-499.
45. *Griveas I, Visvardis G, Fleva A, et al*. Comparative analysis of immunophenotypic abnormalities in cellular immunity of uremic patients undergoing either hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ren Fail* 2005; 27: 279-282.
46. *Gutierrez A, Bergstrom J, Alvestrand A*. Protein catabolism in sham hemodialysis: the effect of different membranes. *Clin Nephrol* 1992; 38: 20-29.
47. *Lim VS, Bier DM, Flanigan M, Sym-Ping ST*. The effect of hemodialysis on protein metabolism. A leukine kinetic study. *J Clin Invest* 1993; 91: 2429-2436.
48. *Chanard J, Brunois IP, Melin JP, Lavaud S, Toupance O*. Long term results of dialysis therapy with a highly permeable membrane. *Artif Organs* 1982; 6: 261-266.
49. *Locatelli F, Hannedouche T, Jacobson S, et al*. The effect of membrane permeability on ESRD: design of a prospective randomised multicentre trial. *J Nephrol* 1999; 12: 85-88.
50. *Van Ypersele de Strihou C, Jaboul M, Malghem J, Maldague B, Jamart J*. Effect of dialysis membrane and patient's age on signs of dialysis related amyloidosis. The Working Party on Dialysis Amyloidosis. *Kidney Int* 1991; 39: 1012-1019.
51. *Bonomini V, Coli L, Feliciangeli G, Nanni Costa A, Scolaro MP*. Long term comparative evaluation of synthetic and cellulosic membranes in dialysis. *Int J Artif Organs* 1994; 17: 392-398.
52. *Locatelli F*. Influence of membranes on morbidity. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 2: 116-120.
53. *Druml W*. Prognosis of acute renal failure. *Nephron* 1996; 73: 8-15.
54. *Thadhani R, Pascual M, Bonvertre JV*. Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1448-1460.
55. *Gastaldello K, Melot C, Kahn RJ, et al*. Comparison of cellulose diacetate and polysulfone membranes in the outcome of acute renal failure. A prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (Suppl. 2): 108-111.

56. *Ponikvar JB, Rus RR, Kenda RB, et al.* Low-flux versus high-flux synthetic dialysis membrane in acute renal failure: prospective randomized study. *Artif Organs* 2001; 25: 946-950.
57. *Jaber BL, Lau J, Schmid CH, et al.* Effect of biocompatibility of hemodialysis membranes on mortality in acute renal failure: a meta analysis. *Clin Nephrol* 2002; 57: 274-282.
58. *Ανάσης Π.* Η κλινική εφαρμογή των μεμβρανών αιμοκάθαρσης Στο: *Ανάσης Π, εκδ. Μεμβάνες Αιμοκάθαρσης.* Αθήνα: Concert-Dialysis Living, 2005: 175-188.
59. *Ferreira A, Ghazali A, Galvao J, et al.* Effects of type of dialysis membrane on bone in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1230-1238.

* Παρελήφθη στις 7/5/2007

Έγινε αποδεκτή μετά από τροποποιήσεις στις 4/12/2007.

Αλληλογραφία:

Ι. Γριβέας

Νεφρολογικό Τμήμα 417 ΝΙΜΤΣ

Γορτυνίας 12

152 38, Πάτημα Χαλανδρίου, Αθήνα

Τηλ: 6932 379323

e-mail: giannisgriv@hotmail.com