

DIGITAL BENZERİ İMMÜN REAKTİF MADDE (DLIS) : KURU AĞIRLIĞIN BELİRLENMESİNDE YENİ BİR UFUK MU ?

DIGITALIS-LIKE IMMUNOREACTIVE SUBSTANCE (DLIS) : A NEW HORIZON IN DETERMINING THE DRY WEIGHT ?

T.Rifla Evrenkaya*, Süleyman Altıntaş**, B.Yılmaz Cingözbay***, Enes Murat Atasoyu*,
Suat Ünver*, Kadir Avcı****, Ömer Yiğiner***, M.Yaşar Tülbek*

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi * Nefroloji Kliniği,
.İç Hastahklan Kliniği, * Kardiyoloji Kliniği, **** Biyokimya Laboratuvarı, İSTANBUL

ÖZET

Hemodiyaliz hastalarında kuru ağırlığın hatasız olarak ölçülmesi yaşamsal önem taşımaktadır. İntravasküler hipervolemi dijital benzeri immünreaktif madde (digitalis-like immunoreactive substance:DLIS) ve atrial natriüretik peptid (ANP) düzeylerini artırmaktadır. Endojen DLIS'in anti-digoksin antikoları ile verdiği çapraz reaksiyon nedeniyle, DLIS düzeyleri FPIA (floresan polarizasyon enzim immünassay) ve MEIA (mikropartikül enzim immünassay) yöntemleriyle belirlenmiştir. İncelemeye alınan 42 hemodiyaliz hastasının bazal DLIS-FPIA, DLIS-MEIA ve ANP düzeyleri kontrol grubundan (n:20) daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). DLIS-FPIA ve DLIS-MEIA arasındaki kuvvetli pozitif korelasyon ($r:0.894, p<0.001$), bu iki testin birbiri yerine kullanılabilirliğini düşündürmüştür. Tüm hemodiyaliz hastaları içinden konvansiyonel kriterlere göre hipervolemik olduğu saptanan 11 hastanın DLIS ve ANP düzeyleri, genel diyaliz popülasyonunun benzer parametrelerinden daha yüksek bulunmuştur. Üç aylık ultrafiltrasyon işleminin sonunda DLIS ve ANP düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı ve kontrol grubu değerlerine ulaştığı belirlenmiştir. DLIS ve ANP testlerinin kuru ağırlığı belirlemede yararlı olduğu ve ultrafiltrasyona alınan yanıtın değerlendirilmesinde tanısız değere sahip olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler : kuru ağırlık, hemodiyaliz, DLIS, ANP

GİRİŞ

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarının %90 'ında intravasküler sıvı retansiyonuna bağlı hipertansiyon gelişmekte ve ultrafiltrasyon (UF) uygulaması kronik hemodiyaliz (KHD) hastalarının % 60-70 'inde kan basıncını normal düzeylere indirebilmektedir (1). Sağ ve sol atrium basıncının artması ile atriyal miyositlerden salı-

SUMMARY

Perfect assessment of dry weight in hemodialysis patients has a vital importance. Intravascular hypervolemia increases the levels of digitalis-like immunoreactive substance (DLIS) and atrial natriuretic peptide (ANP). Since endogenous DLIS gives cross-reaction to anti-digoxin antibodies, the levels of DLIS were determined by two separate techniques, FPIA (fluorescence polarization enzyme immunoassay) and MEIA (microparticle enzyme immunoassay). The basal levels of DLIS-FPIA, DLIS-MEIA and ANP in forty-two hemodialysis patients were significantly higher compared to control (n:20) ($p<0.05$). The strong positive correlation between DLIS-FPIA and DLIS-MEIA ($r:0.894, p<0.001$) made us think that these two markers could be used interchangeably. Compared to the corresponding parameters of forty-two hemodialysis patients, DLIS and ANP levels of eleven patients, selected as hypervolemic by conventional criteria, were higher. After three months of ultrafiltration treatment, we determined that the levels of DLIS and ANP decreased significantly approaching control levels. We concluded that the tests of DLIS and ANP were useful to assess dry weight and to determine the intravascular volume response to ultrafiltration treatment.

Key Words : dry weight, hemodialysis, DLIS, ANP

nan, 3200 dalton ağırlığında, vasodilatör ve natriüretik özellikleri olan atrial natriüretik peptid (ANP) böbrekten su ve sodyum ekskresyonunu uyarır, damar duvarlarındaki düz kasları gevşeterek vazodilatasyona sebep olur. ANP'nin hemodiyaliz hastalarında artması ve sıvı hacminin uzaklaştırılmasıyla belirgin şekilde azalması, sıvı yüklenmesine bağlanmıştır (2,3) . Sodyum transportunu ve

Na-K-ATPase'yi inhibe ettiği öne sürülen digital benzeri immünreaktif maddenin (digitalis-like immunoreactive substance:DLIS) kronik renal yetmezlikli hastaların çoğunda, volüm genişlemesi nedeniyle aktivitesi artmakta, diyalizde plazma volümünün azaltılmasıyla DLIS düzeyi azalmaktadır. DLIS düzeylerinin saptanmasında, digoksin düzeylerinin belirlenmesinde kullanılan ticari kirlerden yararlanılmaktadır (4,5,6,7,8). Bu çalışmada düzenli hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastalarda DLIS ve ANP düzeyleriyle kuru ağırlık arasında bir ilişki bulunup bulunmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, en az bir aydır hemodiyaliz tedavisi görmekte olan 42 erişkin hasta (27 E, 15 K, yaş ortalaması : 52.45 ± 16.26 yıl, hemodiyaliz süresi : 58.16 ± 51.91 ay) ile kontrol grubunu oluşturan 20 sağlıklı birey (13 E, 7 K, yaş ortalaması: 50.88 ± 11.99 yıl) üzerinde yapılmıştır. Çalışmanın başlangıcında KHD hastalan ve kontrol grubuna, çalışmanın sonunda ise tüm KHD hastalan arasından belirlenen kustaşlara göre seçilen hipervolemik hasta grubuna benzer incelemeler yapılmıştır. Bir KHD hastasının hipervolemik olduğunu söyleyebilmek için aşağıdaki dört kriterden en az ikisine (%50) sahip olması önkoşul olarak kabul edilmiştir (**Tablo-1**).

Tüm hastaların biyokimyasal, klinik, radyolojik, ekokardiyografik parametreleri çalışılarak kaydedilmiş, toplanan serumlar çalışmanın sona erdiği zamana dek - 70 C'de saklanmış, DLIS (MEIA: mikropartikül enzim immünassay ve FPIA: floresan polarizasyon enzim immünassay yöntemleriyle) ve ANP düzeyleri saptanmıştır. DLIS ve ANP değerleri kontrol grubuna ait değerlerle karşılaştırılmıştır. **Tablo-1**'deki kriterlere göre, hangi hastaların hipervolemik olduğu belirlenmiştir. Hipervolemik hastaların diyaliz dozları ve UF miktarları üç ay boyunca artmıştır. Üçüncü ayın sonunda hipervolemik hastalara, çalışmanın başlangıcında yapılan tüm incelemeler yeniden yapılmıştır. Hastaların tedavi sonrası değerleri, tedavi öncesi değerleriyle karşılaştırılmıştır. MEIA ve FPIA yöntemleriyle belirlenen DLIS ve ANP değerleri ile KA göstergeleri arasındaki ilişkiye bakarak, DLIS ve ANP 'nin bir KA parametresi olarak kabul edilip edilemeyeceği incelenmiştir. Elde edilen değerler ortalama \pm SD (standart sapma) olarak sunulmuştur. İstatistiksel değerlendirmede, SPSS 8.0 For Windows istatistik programı kullanılmıştır. Değişkenler korelasyon testi (Pearson) ile karşılaştırılmış, grupların ortalama değerleri arasındaki farkların anlamlılığı "t-test" ve "Mann Whitney U-test" ile değerlendirilmiş ve tüm testlerde $p < 0.05$ değeri anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma başlangıcında DLIS-FPIA, DLIS-MEIA, ANP değerlerinin korelasyon ilişkisine bakıldığında ; DLIS-FPIA ile DLIS-MEIA değerleri arasında kuvvetli pozitif korelasyon ($r=0.894, p < 0.001$) saptanmıştır. ANP ile ne DLIS-FPIA ($r=0.11, p=0.945$), ne de DLIS-MEIA arasında korelasyon olmadığı belirlenmiştir ($r=-0.003, p=0.984$). Hasta grubu ile kontrol grubunun DLIS-FPIA ($p < 0.001$), DLIS-MEIA ($p < 0.001$) ve ANP ($p < 0.001$) ortalama değerleri arasında ileri düzeyde istatistiksel anlamlılık farkı saptanmıştır (**Tablo-2**). Benzer yaşa sahip sağlıklı kontrol grubuna göre ; genel hemodiyaliz popülasyonunun hipervolemik olduğu düşünülmektedir.

Hipervolemik olduğu saptanan 11 hastaya üç ay boyunca UF yapılmıştır. Hipervolemik hastaların DLIS ve ANP değerleri, hasta grubu ile karşılaştırıldığında; DLIS-FPIA değerinin %13.2, DLIS-MEIA değerinin %19, ANP değerinin ise %20.2 oranında daha yüksek olduğu görülmüştür (**Tablo-3**). Hipervolemik grupta DLIS-MEIA ile DLIS-FPIA ($r=0.909, p < 0.001$), DLIS-MEIA ile ANP ($r=0.864, p=0.001$), DLIS-FPIA ile ANP ($r=0.865, p=0.001$) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Üç aylık UF tedavisi sonrası DLIS-FPIA ile DLIS-MEIA ($r=0.898, p < 0.001$), DLIS-FPIA ile ANP ($r=0.783, p=0.004$), DLIS-MEIA ile ANP ($r=0.848, p=0.001$) arasındaki pozitif korelasyon ilişkisinin devam ettiği gözlenmiştir. Üç aylık UF işlemine DLIS-MEIA 'nın %34, DLIS-FPIA 'nın %16.6, ANP 'nin %49.5 oranında bir düşme ile yanıt verdiği gözlenmiştir (**Tablo-4**).

Hipervolemik hastalardan başlangıç döneminde (**Tablo-5**) ve UF dönemi sonrasında (**Tablo-6**) elde edilmiş olan DLIS ve ANP değerlerine ait ortalamalar, kontrol grubuna ait değerlerin ortalamalarıyla karşılaştırılmıştır. Hipervolemik hasta grubunun başlangıç DLIS-MEIA değerinin kontrol grubuna göre %66.6 daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Üç aylık tedavi süresi sonunda, hasta grubunun DLIS-MEIA düzeyi ile kontrol grubu ile arasındaki istatistiksel anlam farkının kaybolduğu saptanmıştır. Hipervolemik grubun başlangıç DLIS-FPIA değerinin kontrol grubuna göre %29.1 oranında daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Üç aylık UF tedavisi sonunda, hipervolemik grubun DLIS-FPIA düzeyi ile kontrol grubu arasındaki anlamlı farkın kaybolduğu gözlenmiştir. Hipervolemik grubun başlangıç ANP değerinin kontrole oranla %55.7 daha yüksek olduğu saptanmıştır . Üç aylık UF tedavisi sonunda hipervolemik grubun ANP değeri ile kontrol grubunun ANP değeri arasındaki anlam farkının kaybolduğu tespit edilmiştir.

Tablo-1: Hipervolemi Kriterleri

1. Kardiyotorasik indeks (KTİ) > 0.48
2. Sol atriyum çapı (LA) > 40 mm
3. İnterdiyolitik ağırlık artışı (İDAA) > vücut ağırlığının % 4.3 'ü
4. Ortalama arter basıncı (OAB) > 107 mmHg

Tablo-2: Tüm Hasta Giubu ile Kontrol Grubunun Arasındaki Karşılaştırma

PARAMETRE	HASTA GRUBU (n = 42)	KONTROL GRUBU (n = 20)	p DEĞERİ
DLIS(ng/ml) MEIA	0.42 ±0.22	0.24 ±0.06	< 0.001
FPIA	0.53 ±0.24	0.39 ±0.07	< 0.001
ANP (ng / mi)	2.67 ±1.81	1.42 ±0.22	< 0.001

Tablo-3: Tüm Grup ile Hipervolemik Gruptaki Hastalara Ait Değerlerin Karşılaştırılması

PARAMETRE	TÜM GRUP (n = 42)	HIPERVOLEMİK GRUP (n=11)	% DEĞİŞİM	P
DLIS FPIA	0.53 ±0.24	0.60 ±0.19	+13.2	0.188
(ng/ mi) MEIA	0.42 ±0.22	0.50 ±0.12	+19	0.067
ANP (ng / mi)	2.67 ±1.81	3.21 ±1.53	+20.2	< 0.001

Tablo-4: Hipervolemik Hastaların Başlangıç ve Tedavi Sonrası Değerleri Arasında Karşılaştırma

İNCELEME PARAMETRESİ	BAŞLANGIÇ DEĞERLERİ	TEDAVİ SONRASI DEĞERLERİ	P
DLIS (ng/mi) MEIA	0.50 ±0.12	0.33 ±0.16	0.000
FPIA	0.60 ±0.19	0.50 ±0.23	0.001
ANP(ng/ml)	3.21 ±1.52	1.62 ±1.02	0.000

TARTIŞMA VE SONUÇ

KHD hastalarında ekstraselüler sıvı volümünü DLIS ile ilişkilendiren dünya literatüründeki tek araştırma 1989

Tablo-5 : Hipervolemik Hastaların Başlangıç Değerlerinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması

İNCELEME PARAMETRESİ	HİPERVOLEMİK GRUP BAŞLANGIÇ (n = 11)	KONTROL GRUBU (n = 20)	p DEĞERİ
DLIS (ng / mi) MEIA	0.50 ±0.12	0.24 ±0.06	0.014
FPIA	0.60 ±0.19	0.39 ±0.07	0.031
ANP (ng / mi)	3.21 ±1.52	1.42 ±0.22	0.049

yılında Bisordi ve Holt 'un yapmış olduğu araştırmadır dikleri yanıt incelenmiştir. Tüm hasta grubuna göre, **Tablo-6:** Hipervolemik Hastaların Tedavi Sonrası Değerlerinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması

İNCELEME PARAMETRESİ	HİPERVOLEMİK GRUP TEDAVİ SONRASI (n = 11)	KONTROL GRUBU (n = 20)	p DEĞERİ
DLIS (ng/ml) MEIA	0.33 ±0.16	0.24 ±0.06	0.175
FPIA	0.50 ±0.23	0.39 ±0.07	0.158
ANP(ng/ml)	1.62 ±1.02	1.42 ±0.22	0.458

(9). Bu tarihten önce ve sonrasına ait KHD hastalarının intravasküler volümüyle UF işlemi sonucunda DLIS düzeylerinde oluşan değişimi inceleyen kapsamlı bir araştırmaya rastlanamamıştır. DLIS-MEIA ve DLIS-FPIA arasındaki kuvvetli pozitif korelasyona rağmen ANP ile aralarında bir korelasyon ilişkisinin olmayışı, genel diyaliz popülasyonunda ANP 'nin duyarlı olmayan bir gösterge olduğunu ortaya koymuştur. Bulgularımız DLIS'in intravasküler sıvı hacmini iyi yansıtan bir gösterge olduğunu destekleyen Bisordi ve ark.(9), Ahmad ve ark.'nın(10) çalışmaları ile uyumludur. MEIA yönteminin endojen DLIS düzeyleriyle FPIA yöntemine göre daha düşük oranda çapraz reaksiyon gösterdiği belirtilmiştir (11).Ancak, DLIS-FPIA ile DLIS-MEIA arasındaki kuvvetli pozitif korelasyon ($r=0.894$), bu iki testin birbiri yerine kullanılabilirliğini ortaya koymuştur. DLIS ve ANP'nin KHD hasta grubundaki değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgular benzer yaşa sahip sağlıklı kontrol grubuna göre, genel KHD popülasyonunun daha hipervolemik olduğunu düşündürmektedir.

Hipervolemi ölçütlerine uyan 11 hipervolemik hastaya (%26) üç ay boyunca yoğun UF işlemi uygulanmıştır.

Hastaların UF miktarları üçüncü ayın sonunda vücut ağırlıklarının %2.9 'undan %3.6 'sına (%26 'lık bir artış) çıkarılmıştır. Hipervolemik hasta grubunda ANP ve iki ayrı yöntemle belirlenen DLIS düzeylerinin UF işlemine ver-

hipervolemik grupta DLIS-FPIA %13.2, DLIS-MEIA % 19 oranında daha yüksek bulunmuştur ($p>0.05$). Hipervolemik grubun tedavi öncesi DLIS değerleriyle kontrol grubuna ait aynı değerler arasında anlamlı fark saptanmıştır. Her iki DLIS testiyle ANP arasında korelasyon ilişkisi araştırıldığında her parametrenin, diğer iki parametreyle kuvvetli pozitif korelasyon ilişkisi olduğu görülmüştür. Bu pozitif korelasyon ilişkisinin, tedavi sonrasında, her üç parametre normal değerlerine ulaştığında da sürdüğü dikkat çekmektedir. Üç aylık UF tedavisi sonrası elde edilen DLIS ve ANP değerleri ile kontrol grubunun benzer değerleri arasındaki istatistiksel anlam farkının kaybolduğu görülmüştür. Bu bulgular ANP ve DLIS 'in düşük düzeydeki hipervolemide dahi düzeylerini artırdıklarını, intravasküler sıvı hacmini yansıtan duyarlı parametreler olduğunu yansıtmaktadır. Çalışmada elde edilen verilerde, bir hemodiyaliz hastasına hipervolemi tanısı koymak için DLIS-MEIA > 0.42 ng/ml, DLIS-FPIA > 3.2 ng/ml olmalı ; kuru ağırlığa ulaştığını söyleyebilmek için DLIS-MEIA 0.24 - 0.33 ng/ml , DLIS-FPIA 0.39 - 0.50 ng/ml , ANP 1.42 - 1.62 ng/ml arasındaki değerlere inmelidir.

Çalışmada yer alan hasta sayısının azlığı, kuru ağırlık ve hipervolemi tespitinde kullanılacak DLIS testinin sayısal sınırlarını belirlemede bir sakınca olarak kabul edilebilir. Bu nedenle, daha kapsamlı ve daha fazla hasta içeren, çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır. Son bir dekad boyunca DLIS ile hemodiyaliz hastalarının

ilişkilendiren hiçbir yayına rastlanmamış olması dikkat çekicidir. Bu testin, hemodiyaliz uygulamasında hakettiği yeri ve ilgiyi kazanması en büyük beklentimizdir.

KAYNAKLAR

1. Huisman RM, DeBninin C, Klont D, Smit AJ : Relationship between blood pressure during hemodialysis and ambulatory blood pressure in between dialyses. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:1890-1894.
2. Leunissen KML, Kouw P, Kooman JP, Cheriex EC, DeVries PMJM, Donker AJM, Van Hoof JP: New techniques to determine fluid status in hemodialysed patients. *Kidney Int* 1993 ; 43:550-556.
3. Prins BA, Biesiada E, Levin ER : Natriuretic peptides and hypertension. *Curr Opin Nephrol* 1996;5:170-173.
4. Martinka E, Ocenasova A, Jonenistrakova L : Endogenous digoxin-like immunoactivity in subjects with diabetes mellitus and hypertension. *Am J Hypertens* 1998; **11:667-676**.
5. Schwartz A, Whitman K, Grupp G : Mechanism of action of digitalis is the Na-K ATPase. *Pharma Rec* 1982 ; 402:253-271.
6. Graves SW, Brown B, Valdes R : An endogenous digoxin-like substance in patients with renal impairment. *Ann Intern Med* 1983 ; 99:604-608.
7. Gruber KA, Whitaker JM, Buckalew VM: Endogenous digitalis-like substance in plasma of volume-expanded dogs. *Nature* 1980 ; 287 :743-745.
8. Gusdon JP, Buckalew VM, Hennesy JF : A digoxin-like immunoreactive substance in preeclampsia. *Am J Obstet Gynec* 1989; 150:83-85.
9. Bisordi JE, Holt S : Digitalis-like immunoreactive substances and extracellular fluid volume status in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1989 ; 13:396-403.
10. Ahmad S, Kenny M, Scribner BH: Hypertension and a digoxin-like substance in the plasma of dialysis patients : possible marker for a natriuretic hormone. *Clin Physiol Biochem* 1986; 4:210-216.
11. Dasgupta A, Trejo O : Suppression of total digoxin concentrations by digoxin-like immunoreactive substances in the MEIA digoxin assay. Elimination of negative interference by monitoring free digoxin concentrations. *Am J Clin Pathol* 1999; 111:406^10.