

FİSTÜL TROMBOZU GELİŞMİŞ OLAN HEMODİYALİZ HASTALARINDA ANTİKARDİYOLİPİN ANTİKORLARIN KLİNİK ÖNEMİ

CLINICAL IMPORTANCE OF ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES IN HEMODIALYSIS PATIENTS WITH VASCULAR ACCESS THROMBOSIS

Ali Rıza Odabaş, Ramazan Çetinkaya, Yılmaz Selçuk

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, ERZURUM

ÖZET

Sistemik lupus eritematozus ve bir çok kollajen doku hastalığında, infeksiyonlarda, malignitelerde ve çeşitli ilaçların kullanımında pozitif olabilen anti kardiyolipin antikorların (AKA) varlığında tekrarlayıcı trombozlara sık rastlanılmaktadır. Arteriyovenöz fistül (AVF) trombozlarının, hastaneye yatış nedenleri arasında önemli bir yer tuttuğu son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda AKA'ların arttığına ilişkin yayınlar bulunmaktadır. Son dönem böbrek yetmezlikli hastalardan geç dönemde AVF trombozı gelişmiş 17 (10 erkek, 7 kadın) ve AVF trombozu gelişmemiş 18 (10 erkek, 8 kadın) hastada AKA'ların varlığı araştırıldı. Bulgular Fisher exact x testi ile yorumlandı. Tromboz gelişmiş olan hastalardan birisinde (%5.8), tromboz gelişmemiş hastalardan ikisinde (%11.1) AKA pozitifliği vardı. Aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.603$). Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda total olarak üç hastada AKA pozitifliği varken, kontrol grubunda AKA pozitifliğine rastlanmadı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.293$) Sonuç olarak fistül trombozu gelişmiş hemodiyaliz hastalarında AKA varlığında artış tesbit edilmemiştir.

Anahtar kelimeler: Antikardiyolipin antikorlar, vasküler giriş yolu trombozu, son dönem böbrek hastalığı

GİRİŞ

Kronik hemodiyaliz programındaki hastalarda, hastaneye yatış sebepleri arasında kalıcı damar yolu problemleri önemli bir morbidite nedeni olarak hala güncelliğini sürdürmektedir (1-3). Bu hastalarda sık olarak gelişen arteriyovenöz greft ve fistül trombozu erken ve geç dönemde oluşmaktadır. Erken dönemde

SUMMARY

Antiphospholipid antibodies can cause recurrent thrombotic attacks in some patients. Antiphospholipid antibodies are detected in patients with autoimmune disease especially systemic lupus erythematosus, infectious, malignant and drug-induced disorders. Vascular access-related complications are an important cause of morbidity. Antiphospholipid antibodies have been involved in thrombosis, and have been reported to be present in a high proportion of patients with chronic renal failure

We studied the prevalence of anticardiolipin antibodies and vascular access thrombosis among patients undergoing haemodialysis. ACA were measured in 18 patients (10 man, 8 women) have no Vascular access thrombosis and 17 patients (10 women, 7 man) have recurrent Vascular access thrombosis. ACA was measured by a ELISA method. ACL Ig G was found as positive in 2 patients (%11.1) with have no vascular access thrombosis and was detected in one patient (%5.8) with vascular access thrombosis. ACL Ig M were found to be negative in all patients. Consequently, we concluded that no increase was detected in ACA existence in hemodialysis patients who developed thrombosis.

Key words: Antiphospholipid antibodies, vascular access thrombosis, end stage renal disease

oluşan trombozlar daha çok cerrahi teknikten kaynaklanan faktörlere bağlıdır. Geç dönemde oluşan trombozlar ise fistül içindeki akımın yetersiz olması, hipotansif süreçler, hiperkoagülabilité ve dehidratasyona bağlı olarak gelişir (3-5). Hiperkoagülabilité nedenleri arasında protein C ve S eksikliği, hiperhomosisteinemi, AKA'lar suçlanmaktadır (4). Hemodiyalize devam

etmekte olan son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda AKA'ların arttığına ilişkin yayınlar bulunmaktadır (2,3).

Başta sistemik lupus eritematozus olmak üzere bir çok kollajen doku hastalığında, infeksiyonlarda, malignitelerde ve çeşitli ilaçların kullanımında pozitif olabilen AKA'ların varlığında tekrarlayıcı trombozlara sık rastlanılmaktadır (2,3,5).

Çalışmamızda arteriyovenöz fistül trombozu gelişen kronik hemodiyaliz hastalarında AKA'ların tromboz gelişiminde rollerinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya daha önce fistül trombozu gelişmemiş yaş ortalamaları $42,88 \pm 17,36$ (14-65) yıl olan 18 (10 erkek, 8 bayan) ve fistül trombozu gelişmiş yaş ortalamaları $44,23 \pm 18,66$ (15-69) yıl olan 17 (10 kadın, 7 erkek) kronik hemodiyaliz hastası alındı. Ortalama diyaliz süreleri $35,28 \pm 4,68$ (12-65) aydı. Hastaların tümünde tromboz gelişimi geç dönemde olup fistül açıldıktan sonra tromboz gelişimi arasındaki süre $18,5 \pm 8,2$ (8-36) ay olarak bulundu. Çalışmaya alınan tüm hastaların diyaliz süreleri bir yılın üzerindeydi. Periferik damar hastalığı ve diabetes mellitusu olan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Ayrıca çalışma kapsamındaki hastaların son dönem böbrek yetersizliğinin etiyojisi sistematik lupus eritematozus (SLE) başta olmak üzere kollajen doku hastalıkları bulunmamaktaydı. Kontrol grubu 20 (14 kadın, 6 erkek) sağlıklı gönüllüden oluşturuldu. Kontrol grubunun yaş ortalaması $43,75 \pm 14,78$ (14-68) idi. AKA'lar için kan biyokimya tüplerine alındı ve santrifüj edilerek serumu ayrıldı. Elde edilen serum, antikoagulan içermeyen cam tüplere toplandı ve çalışma yapılabildiği kadar -30°C 'de saklandı. Çalışma için The Trinity Biotech Çaptia Çardiolipin Ig M ve Ig G kitleri kullanıldı. AKA'ların IgG ve IgM izotipleri enzyme-linked immunosorbent assay yöntemi ile tayin edildi. Standartlara göre kalibrasyon yapılan sonuçlar internasyonal ünite (IgG AKA için GPL, IgM için MPL) olarak gösterildi. Laboratuvarımızda normal kan vericilerden elde edilen sonuçlar değerlendirildikten sonra, IgG izotipi için 12 GPL üniteden yüksek, IgM izotipi için 13 MPL üniteden yüksek değerler pozitif olarak kabul edildi. Daha düşük titredeki değerler anlamsız olarak kabul edildi. Fistül trombozu gelişmiş hastalardan 4'ünde, fistül trombozu gelişmemiş hastalardan 5'inde anti HGV pozitifliği. Ancak anti HGV pozitif hastaların hiç birinde AKA pozitifliğine rastlanmadı. Kontrol grubunda hiçbir hastada Anti HCV pozitifliği yoktu. Verilerin istatistiksel yorumu için Fisher Exact χ^2 testi kullanıldı.

BULGULAR

Kronik hemodiyaliz programında bulunan ve hiç tromboz gelişmemiş hasta grubunda iki hastada antikardiyolipin IgG pozitif bulunurken, fistül trombozu gelişmiş hasta grubunda bir hastada antikardiyolipin IgG pozitif olarak bulundu. Kontrol grubunda pozitiflik saptanmadı. Antikardiyolipin IgM her üç grupta da negatif bulundu.

Kronik hemodiyaliz programında bulunan fistül trombozu gelişen ve gelişmeyen hasta grupları arasında AKA pozitifliği bakımından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p=0,603$).

Çalışmaya alınan toplam 35 hasta ile kontrol grubu karşılaştırıldığında hemodiyaliz tedavisine devam etmekte grupta toplam üç hastada AKA pozitifliği varken sağlıklı kontrol grubunda AKA pozitifliğine rastlanmadı. Aralarında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p=0,293$).

TARTIŞMA

Kronik hemodiyaliz programındaki hastalarda, oluşan kalıcı damar yolu problemleri önemli bir morbidite nedeni olarak hala güncelliğini sürdürmektedir (1-3).

Arteriyovenöz fistüllerde tromboz, erken ve geç dönemde oluşmaktadır. Erken dönemde oluşan trombozlar daha çok cerrahi teknikten kaynaklanan faktörlere bağlıdır. Geç dönemde oluşan trombozlar ise fistül içindeki akımın yetersiz olması, hipotansiyon süreçler, hiperkoagülabilité ve dehidratasyona bağlı olarak gelişir (3-5).

Kronik böbrek yetmezliğinde hiperkoagülabilité yaratan nedenler bir çok çalışmaya konu olmuştur. Son yıllarda hiperkoagülabilité nedenleri arasında antikardiyolipin antikörlerinin de rol oynadığı ileri sürülmektedir (1-7).

Fabrizi ve arkadaşlarının yaptıkları karşılaştırmalı bir çalışmada sağlıklı kan vericilerinin hiç birisinde AKA'lar pozitif bulunmazken hemodiyalize girmekte olan 180 tane kronik böbrek yetmezlikli hastadan 16'sında (%8,8) AKA pozitifliğine rastlanmıştır (1). Yine bu çalışmada lupus antikoagulanı bakılan 180 hemodiyaliz hastası arasında 4 hastada lupus antikoagulanı pozitif olduğu kaydedilmektedir. Lupus antikoagulanı pozitif olan hastalardan sadece birisinde fistül trombozu olduğu kaydedilmektedir. Bu makalede de yazarlar son dönem böbrek yetersizlikli hastalarda AKA sıklığının sağlıklı kontrol gruba göre hafif artmış olduğunu ancak fistül trombozu açısından klinik öneminin olmadığını vurgulamaktadırlar.

Sallam ve arkadaşlarının yapmış oldukları başka bir çalışmada hemodiyalize devam etmekte olan çocuklarda hem Ig M hemde Ig G AKA'ların arttığı bildirilmektedir. Aynı zamanda antikorların pozitif olarak bulunduğu bu hastalarda tekrarlayan fistül trombozu olduğu rapor edilmektedir (3).

Prakash ve arkadaşları kalıcı damar giriş yolu olarak fistül bulunan hastaların % 6'sında IgG AKA pozitifliğine rastladıklarını belirtmektedirler. AKA pozitifliğinin grefti olan hastalarda daha fazla olduğu, ve bu hastalarda tekrarlayan trombozlara daha çok rastlandığı ifade edilmektedir (2). Ancak bu makalede de AKA pozitifliğine sahip hasta sayısı yüksek oranda bulunmamakta ayrıca fistül trombozuna neden olabilecek diğer nedenler de araştırılmamış bulunmaktadır.

Literatürde kronik böbrek yetmezlikli hastalarda AKA'larının görülme oranı ile fistül trombozu arasında farklı sonuçlarla karşılaşmak mümkündür. Sitter ve arkadaşları bu antikorların kronik böbrek hastalığının bir sonucu değil hastalıkla birlikte görülen bir epifenomen olduğunu ifade etmektedirler (5). Kronik hemodiyaliz programındaki hastalarda AKA'ların titrelerindeki artış yanında bu antikorların varlığına bir çok hastalıkta ve normal popülasyonda da rastlanabileceği bildirilmektedir. Nitekim Kızıldağ donörleri ve öğrencilerden oluşan 377 sağlam kişide yapılan bir çalışmada IgG AKA'lar %5.3, igM AKA'lar %4.8 oranında pozitif olarak bulunmuştur (6). Sağlıklı kişilerin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise 65 yaş üzerindeki yaşlı bireylerde AKA pozitifliği gençlere göre daha yüksek olarak bulunmuş ve anti nükleer antikor pozitifliği ile korelasyon saptanmıştır. Bu hastaların hiç birisinde tromboz öyküsü tesbit edilememiştir (7).

Başta C hepatiti olmak üzere bir çok infeksiyon hastalığı ve malignitede de AKA'ların pozitifliğine rastlanılmaktadır. Hemodiyalize girmekte olan hastalarda HCV infeksiyonu normal popülasyona göre çok daha sıktır. Literatürde bildirilen AKA pozitif hastalarda bu antikor titrelerindeki artışın bir nedeni de HCV infeksiyonu olabilir (8).

Bizim vaka sayımız az olmakla birlikte fistül trombozu gelişmiş olan hastalarda AKA pozitifliğinde artış olmadığını tesbit ettik. Bilindiği üzere AKA'lar başta SLE olmak üzere kollajen doku hastalıklarının seyri sırasında, bir çok infeksiyon hastalığında ve neoplastik hastalıklarda pozitif olarak bulunabilmektedir (9). Ayrıca sağlıklı kontrol grubunda da bu antikorların pozitifliğine azımsanmayacak ölçüde rastlandığı rapor edilmektedir (6,7). Yukarıda bahsedilen Sallam ve arkadaşlarının hemodiyalize devam etmekte olan çocuklarda AKA pozitifliğinin artmış olduğu bildirilmesine rağmen kontrol grubu olarak alınan

toplam 10 tane sağlıklı çocuk sayısının az olduğunu vurgulamak gerekir. Fistül trombozu gelişmiş olan bu hastalarda fistül trombozu gelişimini kolaylaştırabilecek hipotansiyon gelişimi, Protein S, Protein C ve homosistein düzeylerinde olabilecek değişiklikler belirtilmemektedir (1). Yine yukarıda bahsedilen Fabrizi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada AKA pozitifliğinin hemodiyaliz hastaları arasında %8.8 olduğunu vurgulamalarına karşılık sadece bir hastada fistül trombozu geliştiği bildirilmektedir. Bununla birlikte yukarıda da belirtildiği üzere sağlıklı kontrol gruplarında AKA sıklığı % 5 dolaylarındadır (7).

Sonuç olarak fistül trombozu gelişen kronik hemodiyaliz programındaki hastalarda AKA pozitifliğinde artış tesbit edilmemiştir. AKA pozitifliği bir çok hastalıkta bulunabilir. AVF trombozu gelişmesi ile AKA pozitifliği arasındaki ilişkinin açığa çıkarılabilmesi açısından daha geniş vaka serilerine ve daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Fabrizi F, Sangiorgio R, Pontoriero G, Corti M, Tentem F. Antiphospholipid (aPL) antibodies in end-stage renal disease. *J Nephrol* 1999;12:89-94.
2. Prakash R, Miller CC, Suki WN. Anticardiolipin antibody in patients on maintenance hemodialysis and its association with recurrent arteriovenous graft thrombosis. *Am J Kidney Dis* 1995;26:347-52.
3. Sallam S, Wafa E, el-Gayar A, Sobh M, Salama O. Anticardiolipin antibodies in children on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:1292-94.
4. Manns BJ, Burgess ED, Parsons HG, Schaefer JP, Hyndman ME, Scott-Douglas NW. Hyperhomocysteinemia, anticardiolipin antibody status, and risk for vascular access thrombosis in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999 ;55:315-20.
5. Sitter T, Schiffel H. Anticardiolipin antibodies in patients on regular hemodialysis: an epiphenomenon? *Nephron* 1993;64:655-56.
6. Jones JV, Eastwood BJ, Jones E, James H, Mansour M. Antiphospholipid antibodies in a healthy population: methods for estimating the distribution. *J Rheumatol* 1995;22:55-61.
7. Fields RA, Toubbeh H, Searles RP, Bankhurst AD. The prevalence of anticardiolipin antibodies in healthy elderly population and its association with antinuclear antibodies. *J Rheumatol* 1989;16:623-25.
8. Munoz-Rodriguez FJ, Tassies D, Font J, Reverter JC, Cervera R. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with antiphospholipid syndrome. *J Hepatol* 1999;30:770-733.
9. Buchanan RR, Wardlaw JR, Riglar AG, Littlejohn GO, Miller MH. Antiphospholipid antibodies in the connective tissue diseases: their relation to the antiphospholipid syndrome and forme fruste disease. *J Rheumatol* 1989;16:757-61.