

## Hemodiyaliz Hastalarında Antikardiyolipin Antikor Prevalansı

Yusuf Oğuz\*, Fatih Bulucu\*\*, Abdülgaffar Vural\*\*\*, Ali İnal\*\*\*\*, Fikri Kocabalkan\*

**ÖZET.** Antikardiyolipin antikorlar (AKA) klinik olarak hiperkoagülabilité ile ilişkili olan otoantikorlardır. İmmünyüpresyon ve otoimmünite gibi immünolojik anormallikler son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda sıklıkla bulunur ve bu hastalarda trombotik olaylardan kaynaklanan kardiyovasküler komplikasyonlar en sık ölüm nedenlerindedir. Bu çalışmanın amacı hemodiyaliz ile tedavi edilen son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda AKA sıklığını araştırmaktır. Çalışmaya 27 hemodiyaliz hastası alındı. Hastaların serum kreatinin düzeylerinin ortalaması  $11.4 \pm 2.5$  mg/dl idi. Hastaların yaşlarının ortalaması  $41.0 \pm 16.5$  yıl ve hemodiyaliz tedavisinde buldukları sürenin ortalaması ise  $25.5 \pm 29.6$  ay idi. Kontrol grubu 21 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu. Kontrol grubunun yaş ortalaması  $47.3 \pm 11.3$  yıl ve serum kreatinin düzeylerinin ortalaması ise  $0.88 \pm 0.15$  mg/dl idi. IgG ve IgM AKA varlığı her iki grupta bir ELISA kiti ile araştırıldı. Hasta grubunda IgG ve IgM AKA pozitifliği sıklığı aynı oranda (% 11.1) idi. Kontrol grubunda sadece bir bireyde (% 4.8) IgG AKA pozitif iken kontrollerin hiçbirinde IgM AKA pozitif değildi. İki grup IgG ve IgM AKA prevalansları açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı istatistikî farklılığa rastlanamadı. Sonuç olarak, AKA sıklığının hemodiyaliz hastalarında normal bireylerinkinden farklı olmayıp, hemodiyaliz AKA gelişimine katkıda bulunmamaktadır.

**Anahtar Kelimeler.** Hemodiyaliz .Antikardiyolipin antikorlar.

### Prevalence of Anticardiolipin Antibodies in Hemodialysis Patients

**SUMMARY.** Anticardiolipin antibodies (ACA) are autoantibodies clinically associated with hypercoagulability. Immunological abnormalities such as immunosuppression and autoimmunity are frequently found and cardiovascular complications including thrombotic episodes are major causes of death in end stage renal disease (ESRD) patients. The aim of the present study was to investigate the prevalence of ACA in ESRD patients treated with hemodialysis. Twenty-seven hemodialysis patients were included into the study. The mean of their serum creatinine levels was  $11.4 \pm 2.5$  mg/dl. The means of their ages and their hemodialysis durations were  $41.0 \pm 16.5$  years and  $25.5 \pm 29.6$  months, respectively. The control group was consisted of 21 healthy subjects. The mean age of controls was  $47.3 \pm 11.3$  years and the mean of their serum creatinine levels was  $0.88 \pm 0.15$  mg/dl. IgG and IgM classes of ACA were detected with an ELISA kit in the both of the groups. The positivity prevalences of IgG and IgM ACAs were the same (% 11.1) in the patient group. In the control group only one subject (% 4.8) was positive for IgG ACA and none of them had IgM ACA. When the both groups were no statistically significant difference between the two groups. In conclusion, the prevalences of IgG and IgM ACAs in hemodialysis patients are not different from those of normal subjects and it seems that hemodialysis has no contribution to the development of ACAs.

**Key Words.** Hemodialysis .Anticardiolipin antibodies.

Antikardiyolipin antikorlar (AKA) ve lupus antikoagulan (LA) arteriyel ve venöz trombozlar, nörolojik hastalıklar, trombositopeni ve tekrarlayan düşüklerle ilişkili, negatif yüklü fosfolipidlere karşı oluşan otoantikorlardır<sup>1,2,3</sup>. AKA sistemik lupus eritematozuslu (SLE) hastalarda sık olarak bulunmakla birlikte çeşitli enfeksiyonlarda, malignitelerde ve diğer bazı durumlarda da oluşabilir veya primer antifosfolipid sendromunda görülebilir, sağlıklı popülasyonda ise nadiren bulunur<sup>4,5,6</sup>. Son dönem böbrek hastalığı

olarak bulunur. Garcia-Martin ve arkadaşları<sup>2</sup> hemodiyaliz hastalarından oluşan bir popülasyonda IgG AKA prevalansını % 31, LA prevalansını ise % 22 bulmuşlardır. Quereda ve arkadaşları ise hemodiyaliz popülasyonlarında LA prevalansını % 30 olarak saptamışlardır<sup>8</sup>. Hemodiyaliz hastalarında IgG ve IgM AKA ile LA prevalanslarını araştıran Philips ve arkadaşları ise<sup>9</sup> IgG AKA prevalansını % 4.8, IgM AKA prevalansını % 16.7 bulmuşlar, LA pozitifliğine rastlamadıklarını bildirmişlerdir. Sunduğumuz çalış-

\* Dr.; Ankara Mevki Asker Hastahanesi

\*\* Dr.; GATA İç Hastalıkları Bilim Dalı

\*\*\* Dr.; GATA Nefroloji Bilim Dalı

\*\*\*\* Dr.; GATA İmmünoloji Bilim Dalı

mada hemodiyaliz hastalarından oluşan bir populasyonda IgG ve IgM AKA prevalansını saptamak amaçlanmıştır.

### Gereç ve Yöntem

Yirmi yedi (19 erkek ve 8 kadın) son dönem böbrek yetmezlikli hemodiyaliz hastası çalışmaya alındı. Serum kreatinin düzeylerin ortalaması  $11.4 \pm 2.5$  mg/dl (8.0 ila 6.2 arasında) idi. Hastaların yaşlarının ortalaması  $41.0 \pm 16.5$  yıl (21 ila 68 arasında) ve hemodiyaliz tedavisinde buldukları sürenin ortalaması ise  $25.5 \pm 29.6$  ay (1 ila 108 arasında) idi. Hastaların hiçbirinde SLE ya da herhangi bir otoimmün hastalık bulunmamaktaydı. Kontrol grubu 21 sağlıklı gönüllüden (11 erkek ve 10 kadın) oluşturuldu. Kontrol grubunun yaş ortalaması  $47.3 \pm 11.3$  yıl (31 ila 66 arasında) ve serum kreatinin düzeylerinin ortalaması ise  $0.88 \pm 0.15$  mg/dl (0.6 ila 1.2 arasında) idi. Hasta ve kontrol grubunun serum kreatinin düzeyleri Technicon RA-1000 otoanalizörü ile belirlendi. Aka pozitifliğini belirlemek için hemodiyaliz hastalarından diyaliz öncesinde, kontrollerden ise sabah saatlerinde 10 ml kan örneği alınarak serumları ayrıldı ve çalışma zamanına kadar  $-20^{\circ}$  C'de bekletildi. Her iki grupta IgA ve IgM AKA varlığı kalitatif bir ELIZA kiti (Clark Laboratories, Inc.) kullanılarak araştırıldı. Sonuçlar GPL (IgA tipi AKA) ünitesi ve MPL (IgM tipi AKA) ünitesi olarak belirlendi. Hastalarda ve kontrollerde IgG AKA 12 GPL ünitesinden ve IgM AKA 13 MPL ünitesinden büyük bulunduğu pozitif kabul edildi. IgG AKA için 10-12 GPL ünitesi arasındaki değerler şüpheli, 10 GPL ünitesinden küçük sonuçlar negatif olarak değerlendirildi. IgM Aka açısından ise 12-13 MPL ünitesinden küçük değerleri olanlar negatif olarak sınıflandırıldı. Çalışmada belirtilen ortalama değerler, aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. Grupların IgG ve IgM AKA prevalansları yüzde (%) olarak ifade edildi. İki grubun IgG ve IgM AKA prevalansları açısından farklı olup olmadıkları Fisher kesin ki-kare testi ile araştırıldı.  $P < 0.05$  bulunmasının anlamlı olacağı kabul edildi.

### Bulgular

Hastaların ve kontrol gruplarına ait AKA pozitifliği prevalansları Tablo -I'de görülmektedir.

**Tablo: I-** Hasta ve kontrol gruplarında Aka pozitifliği prevalansları

	Hastalar (n=27)	Kontroller (n=21)	p değeri
IgG AKA pozitifliği	3 (% 11.1)	1 (% 4.8)	0.621*
IgM AKA pozitifliği	3 (%11.1)	0 (% 0.0)	0.246*

\* İstatistikî olarak anlamsız

Hasta grubunda 3 hastada (% 11.1) IgG AKA pozitif saptanırken yine 3 hastada (% 11.1) IgM Aka

pozitifliği saptandı. Kontrol grubunda sadece bir kişide (% 4.8) IgG Aka pozitif saptanırken kontrol grubundaki diğer olgularda IgG AKA negatif idi. Kontrol grubundaki hastaların hiç biri IgM AKA açısından pozitif değildi. Hasta ve kontrol grupları IgG AKA prevalansları bakımından farklı gözükmese rağmen (hasta grubunda % 11.1 ve kontrollerde % 4.8) iki grup Fisher kesin ki-kare testi ile değerlendirildiğinde gruplar arasında IgG AKA prevalansları arasında istatistikî olarak anlamlı farklılık olmadığı ( $p = 0.621$ ) saptandı. Benzer şekilde her iki grubun IgM AKA pozitifliği prevalansı (Hasta grubunda % 11.1 ve kontrollerde % 0.0) bakımından istatistikî olarak anlamlı farklılık göstermediği belirlendi ( $p = 0.246$ ).

### Tartışma

Çalışmamızın amacı hemodiyaliz tedavisi görmekte olan son dönem kronik böbrek yetmezlikli hastalardaki AKA prevalansını saptamaktır. Normal bireylerde, kullanılan yöntemle ve pozitiflik için belirlenmiş olan sınır değerlere bağlı olarak AKA prevalansı % 0-7 arasında değişmektedir<sup>6,10,11,12</sup>. Renal replasman tedavisi almayan nefropatili hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada AKA pozitifliği (IgG ve IgM) kronik glomerulonefritlerde % 5, akut nefropatilerde % 30, immün olmayan nefropatili olanlarda ise % 3 oranında saptanmıştır<sup>13</sup>. Son dönem böbrek yetmezliği olup konservatif tedavi olan hastalarda yapılan bir çalışmada IgG AKA pozitifliği prevalansı % 18 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada hemodiyalizdeki hastalar arasında IgG AKA % 31 oranında pozitif bulunmuştur<sup>2</sup>. Dördü sürekli ayaktan peritoneal diyaliz tedavisi görmekte olan 60 stabl diyaliz hastasında yapılan bir çalışmada ise IgG AKA prevalansı % 10 olarak saptanmıştır<sup>3</sup>. Hemodiyaliz hastalarında IgG ve IgM Aka prevalansının çalışıldığı Philips ve arkadaşlarının çalışmasında<sup>9</sup> IgG AKA pozitifliği prevalansı % 16.7 arasında bulunmuştur. Çalışmamızda hemodiyaliz hastalarında gerek IgG gerekse IgM AKA pozitifliği prevalansı % 11.1 oranında bulunmuştur. IgG AKA açısından değerlendirildiğinde, Garcia-Martin ve arkadaşlarının çalışmasındaki % 31'lik IgG AKA pozitifliği oranının gerek sunduğumuz çalışmalardan gerekse diğer çalışmalardakinden<sup>3,9</sup> yüksek olduğu görülmektedir. Çalışmamızda saptadığımız % 11.1'lik IgM AKA pozitifliği oranı literatürde ulaşabildiğimiz, hemodiyaliz hastalarında yapılmış, IgM AKA prevalansının araştırıldığı tek çalışmadaki<sup>5</sup> % 16.7'lik orana yakın gözükmektedir. Kontrol grubumuzda IgG AKA için % 4.8 ve IgM AKA için % 0.0 olan pozitiflik prevalanslarının bu otoantikolar için hasta grubunda saptadıklarımızdakilerden farklı olmaması hemodiyalizin AKA oluşumuna katkıda bulunmadığını düşündürmektedir.

Son dönem böbrek hastalığı olanlarda serebral ve myokardial damarlarda oluşan trombozlara bağlı olarak ölümlerin oluşmasının yanısıra<sup>7</sup> hemodiyaliz hastalarında arteriovenöz greftin trombozları da

gözlenmektedir<sup>14</sup>. Hemodiyaliz tedavisindeki hastalarda ve antifosfolipid antikorların varlığı ile ilişkilendirilen tekrarlayan arteriovenöz graft trombozları olduğu bildirilmiştir<sup>15</sup>. Söz konusu makalede sunulan iki olgunun sistemik lupus eritematosuslu olması hemodiyaliz tedavisinden önce de bu hastalarda antifosfolipid antikorlarının var olması olasılığı nedeniyle hemodiyalizin bu otoantikörlerin oluşumuna katkıda bulunmadığını akla getirmektedir. Ayrıca, bir merkezde bir yıl müddetle takip edilen AKA ya da LA pozitif diyaliz hastalarında bu otoantikörleri olmayan hastalara göre daha yüksek ölüm, trombotik olay ya da fistül tamiri oranları saptanmadığı bildirilmiştir<sup>3</sup>. Bu da hemodiyaliz hastalarında antifosfolipid antikorlar pozitif olsa da trombotik eğilimlerin artışına yol açmadığı düşüncesini getirmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamız verileri hemodiyaliz tedavisinin antifosfolipid antikorların gelişimine yol açtığını desteklemektedir. Çalışmamız AKA pozitif hemodiyaliz hastalarının trombotik olgulara eğiliminin artıp artmadığını saptamaya yönelik olarak düzenlenmediğinden antifosfolipid antikorların hemodiyaliz hastalarındaki Klinik önemi hakkında bir sonuca gidilmesi mümkün olmayıp, bu konunun açıklığa kavuşturulması için uzun süreli takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Fatih BULUCU

Ataç sokak 52/14

Tel : 0312 431 09 38 (Ev)

0312 325 12 11/4005 (İş)

Fax: 0312 323 49 23

06420 Kızılay-ANKARA

### Kaynaklar

1. Harris EV: Antiphospholipid antibodies Br J Haematol 1990; 74: 1-9.
2. Garcia-Martin F, De Arriba G, Carrascosa T et al: Antivardiolipin antibodies and lupus anticoagulant in end stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 1991; 6: 543-547.

3. Chew SL, Lins RL, Daelemans R et al: Are antiphospholipid antibodies clinically relevant in dialysis patients Nephrol Dial Transplant 1992; 14: 1134-1198.
4. Asherson RA, Khamesta MA, Ardi-ros J et al: The 'primary' antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. Medicine 1989; 68: 366-374.
5. Santiano MB, Cossermelli W, Tuma MF et al.: Anticardiolipin antibodies in patients with infectious diseases. Clin Rheumatol 1989; 23-28.
6. Love PE, Santero SA: Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus and non SLE disorders. Ann Intern Med 1990; 112: 682-698.
7. Bruner FP, Brynger H, Ehrich JHH, et al: Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, XIX, 1988, Nephrol Dial Transplant, 1988; 4 (Suppl 4): 5-40.
8. Quereda C, Pardo A, Lamas S, et al: Lupus like in vitro anticoagulant activity in end stage renal disease. Nephron 1988; 49: 39-44.
9. Philips AO, Jones HW, Hembly H, et al: Prevalence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in haemodialysis patients. Nephron 1993; 65: 350-353.
10. Manoussakis MN, Gharavi AE, Drosos AA, et al: Anticardiolipin antibodies in unselected autoimmune rheumatic disease patients. Clin Immunol Immunopathol, 1987; 44: 287-303.
11. Asherson RA, Zulman J, Hughes GR: Pulmonary thromboembolism associated with procinamide-induced lupus-syndrome and anticardiolipin antibodies. Ann Rheum Dis 1989; 48: 232-235.
12. Vaarala O, Palouze T, Kleemola M, et al: Anticardiolipin response in acute infections. Clin Immunol Immunopathol 1986; 41: 8-15.
13. Quereda C, Otero GG, Pardo A, et al: Prevalence of antiphospholipid antibodies in nephropathies not due to systemic lupus erythematosus. Am J Kidney Diseases 1994; 23: 555-516.
14. Schawb SJ. Hemodialysis vascular access. Eds; Jacobson HR, Stiker GE, Klahr S. The Principles and Practice of Nephrology, second edition, St Louise USA, Mosby, 1995, pp: 683-690.
15. Prieto LN, Wadi NS: Frequent hemodialysis graft thrombosis: Association with antiphospholipid antibodies. Am J Kidney Diseases 1994; 23: 587-590.

Dr. Anzures-Rivero İçerik Hastanesi  
Dr. GATA İç Hastalıkları Bilim Dalı  
Dr. GATA Nefroloji Bilim Dalı  
Dr. GATA Nefroloji Bilim Dalı