

DÜZENLİ HEMODİYALİZ TEDAVİSİ GÖREN KRONİK RENAL YETMEZLİKLİ OLGULARDA HEMOSTATİK PARAMETRELERDEKİ DEĞİŞMELER

Işık TÜRKALP¹, Aliye KARABULUT², Didem ÖZKAZANÇ³

Düzenli hemodiyaliz tedavisi gören kronik renal yetmezlikli (KRY) hastalarda, hemostatik parametrelerdeki değişimleri ve hemodiyaliz tedavisinin bu parametreler üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla, 20 sağlıklı olguda ve kuprofan (CP) membranlarıyla düzenli hemodiyaliz tedavisi gören 20 KRY'li olguda çalışılmıştır. Hemodiyaliz tedavisinin etkilerinin gösterilebilmesi amacıyla da, çalışma grubundaki hastalar hemodiyaliz seansı öncesi ve sonrasında kan örnekleri alınarak incelenmiştir. Tüm gruplarda trombosit sayısı, protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (PTT), fibrinojen, fibrin-fibrinojen yıkım ürünleri (FDP), antitrombin III (AT III), D-dimer düzeyleri ve rutin parametreler tayin edilmiştir. Sağlıklı kontrol grubu ile diyaliz öncesindeki çalışma grubu karşılaştırıldığında, KRY'li grupta trombosit sayısı kontrol grubuna göre anlamlı azalmış, PT anlamlı uzamış, fibrinojen düzeyleri anlamlı artmış, AT III aktivitesi anlamlı azalmış, D-Dimer düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı artmış olarak saptanmıştır. PTT her iki grupta da normal sınırlarda bulunmuştur. Diyaliz öncesi ve sonrasındaki değerler incelendiğinde, hemodiyaliz sonrasında hemostatik parametrelerde anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada saptadığımız AT III aktivitesindeki azalma ve fibrinojen konsantrasyonlarındaki artma bu olgularda hiperkoagülasyon geliştiğini ve FDP-D-Dimer konsantrasyonlarındaki artış ise hiperkoagülasyona sekonder olarak fibrinolitik sistemin aktive olduğunu ortaya koymuştur. AT III ve D-Dimer bir hemodiyaliz seansı ile değişmediğinden, bu parametrelerin uzun süreli hemodiyaliz tedavisi gören KRY'li hastalarda koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerin aktivasyonlarının izlenmesinde kullanılabilmesi kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Antitrombin III (AT III), D-Dimer, kronik renal yetmezlik, hemodiyaliz

ALTERATIONS IN HAEMOSTATIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE ON REGULAR HEMODIALYSIS TREATMENT

In order to investigate the changes of haemostatic parameters and the effects of regular hemodialysis in the patients with chronic renal failure (CRF) we studied in 20 healthy controls and in 20 patients with CRF undergoing regular hemodialysis with cuprophan (CP) membrane. To show the effects of hemodialysis we investigated blood samples of working group before and after hemodialysis. In all groups we determined AT III, D-dimer, platelets, fibrinogen, FDP, PT, PTT and routine parameters. In working group before dialysis platelets were lower than controls and fibrinogen levels were higher and AT III levels were lower and D-dimer levels were higher and PT was longer, PTT was found in the normal ranges in each group. There were no established differences between haemostatic parameters before and after dialysis. Decrease of AT III activity and increase of fibrinogen concentration in the patients with CRF undergoing regular hemodialysis treatment that we established in this study showed the developing of hypercoagulation in this cases, and increase of FDP-D-dimer concentrations showed the activation of fibrinolytic system secondary of hypercoagulation. Because of AT III and D-dimer don't change with one hemodialysis session we concluded that AT III and D-dimer might be used to observe the activations of coagulation and fibrinolytic system in the patients with CRF on long-term hemodialysis.

Keywords: Antithrombin III (AT III), D-dimer, chronic renal failure (CRF), hemodialysis

Glomerüler filtrasyon hızında ilerleyici ve irreversibl azalma ve üremi ile tanımlanan kronik renal yetmezlikteki (KRY) hemostatik değişimler komplekstir. KRY'de hem kanama eğilimi hem de trombotik komplikasyonlar bir aradadır¹. KRY hastalarının hemorajik komplikasyonlara aday olması primer olarak üremik trombosit disfonksiyonuna ve hemodiyalizde kullanılan antikoagülan tedaviye bağlıdır. Fistül, subklavian ven, koroner arter, serebral ven, retinal ven trombozu ve priapizm gibi trombotik komplikasyon riski de mevcuttur². Düzenli hemodiyaliz gören KRY hastalarında protrombotik durum geliştiği, doğal antikoagülanların rolleri ve fibrinolitik sistem aktivasyonları henüz araştırma aşamasındadır³⁻⁵.

Bu çalışmanın amacı, düzenli hemodiyaliz tedavisi gören KRY'li hastalarda hemostatik parametrelerdeki (trombosit sayısı, protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (PTT), fibrinojen, antitrombin III (AT III), fibrin yıkım ürünleri (FDP)-D-Dimer) değişikliklerin saptanması ve hemodiyaliz tedavisinin etkilerinin gösterilebilmesidir. Bunun için kontrol grubu olarak hiç ilaç kullanmayan 20 sağlıklı olgu seçilmiştir. Çalışma grubu kuprofan (CP)

membranlarıyla haftada 3 gün, ortalama 10-12 saat, düzenli hemodiyaliz tedavisi gören 20 KRY'li kişiden oluşturulmuştur. Çalışma grubunda ayrıca hemodiyaliz öncesinde ve sonrasında kan örnekleri alınarak değerlendirme yapılmıştır. Tüm gruplarda hemostatik parametrelere ilaveten kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, ürik asit, total protein, albumin, sodyum, potasyum, kalsiyum düzeyleri de tayin edilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kontrol grubu: Bilinen karaciğer (KC), renal veya koagülopati hastalığı olmayan ve ilaç kullanmayan sağlıklı kişiler arasından rastgele örnekleme yöntemiyle seçildi. Kontrol grubunu oluşturan olgularda yaş ortalaması 33±7.6 idi. Olguların 12'si kadın, 8'i erkek olguları.

Çalışma grubu: Hemodiyaliz servisinde haftada 3 gün sürekli hemodiyaliz tedavisi gören farklı etiyolojik nedenli KRY hastalarından rastgele örnekleme yöntemiyle seçildi. Çalışma grubunu oluşturan olgularda yaş ortalaması 42±20.7 idi. Olguların 9'u kadın, 11'i erkek olguları (Tablo I).

¹Diamed Diyaliz Merkezi, ²Tekirdağ Devlet Hastanesi, ³Haydarpaşa Numune Hastanesi



Kan örnekleri: Diyaliz hastalarında diyaliz seansı hemen öncesinde ve sonrasında diyaliz girişinden, kontrol grubunda ise uygun damarlardan alınmıştır. Aylık rutin kontrol için glikoz, BUN, kreatinin, ürik asit, AST, ALT, ALP, GGT, LDH, total protein, albumin, total kolesterol, trigliserid, kalsiyum, fosfor, sodyum, potasyum ve klor çalışılmak üzere herhangi bir antikoagülan içermeyen tüpler kullanılmıştır. Koagülasyon testleri için (PT, aPTT, Fibrinojen, FDP, AT III ve D-Dimer) %3.8 sodyum sitrat içeren (kan/sitrat : 9/1) 2 ayrı tüpe kan örnekleri alınarak PT, aPTT, fibrinojen hemen çalışılmış diğer kan örneklerinin plazması dondurularak tayin zama nına kadar saklanmıştır. Tam kan sayımı için kan örnekleri EDTA içeren tüplere alınıp hemen çalışılmıştır.

Antitrombin III tayini: Boehringer Mannheim firmasının AT III kiti kullanılarak Hitachi 717 otoanalizöründe çalışıldı. Dondurulmuş plazmalar çalışma öncesinde çözülerek 37°C'de 15 dakika bekletildikten sonra iyice karıştırılarak tayin yapıldı.

D-Dimer tayini: İmmunoturbidimetrik X oligomer ve D-Dimer fibrin yıkım ürünlerinin tayini Boehringer Mannheim firmasının Tina-quant D-Dimer kitiyle Hitachi 717 otoanalizörüyle çalışıldı. Dondurulmuş plazmalar çözülerek 15 dakika 37°C'de bekletildikten sonra iyice karıştırılarak çalışıldı.

Tablo I. KRY'li olgularda hemodiyaliz öncesi parametreler

No.	Yaş / Cins	Renal Ety.	Hepatit Marker HBs/HCV	Heparin doz/ml	Tri.	Kol.	T.Prot g/dl	Alb g/dl	BUN mg/dl	Kreatinin mg/dl	Plt. x1000	PT sn-%	PTTT sn	Fibrinojen mg/dl	FDP µgr/dl	AT III %	D-Dimer µgr/ml
1	43, K	GN	(-) (-)	0.3	194	236	8.2	3.9	126	15.42	185	14.8-77	39.6	408	>5	88	0.78
2	51, E	DNP	(-) (-)	0.6	215	270	6	3.3	100	10.37	196	12.6-95	38.9	436	>5	75	0.58
3	13, K	GN	(-) (-)	0.3	72	153	6.3	3.4	76	7.5	143	15.2-74	30.4	327	>5	77	1.66
4	65, K	GN	(-) (-)	0.3	218	275	7.4	3.8	73	10.09	236	14.3-80	36.6	580	>20	74	1.68
5	65, E	DNP	HBs+	0.3	185	286	6.5	3.1	98	1.65	122	13.7-85	33.9	363	>5	84	0.63
6	38, E	DNP	(-) (-)	0.3	194	212	6.5	3.9	89	13.36	154	14.0-83	28.7	398	>20	75	3.33
7	70, K	GN	(-) (-)	0.5	205	294	6.9	3.7	86	9.75	124	12.6-95	33.8	342	>5	59	0.98
8	38, E	DNP	(-) (-)	0.3	191	310	8.1	3.8	65	10.49	245	15.1-75	35.9	459	>20	33	4.55
9	65, E	DNP	(-) (-)	0.3	196	215	6.8	3.1	76	8.45	98	13.6-86	27.3	340	>5	66	0.75
10	36, K	NS	(-) (-)	0.3	188	245	8.3	3.9	98	10.75	179	13.2-89	35.1	340	>5	77	0.83
11	15, E	GN	(-) (-)	0.3	69	137	6.6	3.8	99	8.83	125	12.3-98	35.9	361	>5	71	0.87
12	47, E	GN	HBs+	0.3	137	191	8	4.1	129	13.21	116	13.3-88	37.4	423	>5	69	0.6
13	15, K	GN	(-) (-)	0.5	36	148	6.2	3.9	113	10.97	85	13.6-86	31	244	>5	79	1.09
14	42, K	DNP	(-) (-)	0.3	270	347	6.75	3.5	87	8.57	170	3.8-84	29.9	399	>20	5	3.63
15	30, E	NS	(-) (-)	0.3	175	224	7	4.1	118	12.45	186	13.5-87	35.7	264	>5	76	1.25
16	50, E	DNP	(-) (-)	0.5	246	305	6.1	2.6	145	11.97	81	20.6-51	41	390	>5	2	1.79
17	13, K	GN	(-) (-)	0.3	38	125	7.1	4.2	114	13.08	86	14.8-77	37.9	346	>5	32	1.67
18	20, K	GN	(-) (-)	0.3	72	153	6.9	4.4	122	15.75	89	13.3-88	40.8	446	>5	19	0.97
19	83, E	DNP	(-) (-)	0.5	193	205	7	3.3	143	9.35	244	13.3-88	40.6	597	>20	1	2.66
20	52, E	DNP	(-) (-)	0.3	236	318	7.5	4.3	104	6.18	246	13.7-85	33.6	316	>20	67	2.77

Renal Ety.: Renal etyoloji, DN: Diabetik nefropati, GN: Glomerülonefrit, N.S.: Nefrotik sendrom, HBV: Hepatit B virüsü, Kol.: Kolesterol, tri.: trigliserid Plt.: trombosit

FDP tayini: Semikantitatif FDP tayini, Diagnostica Stago firmasının kitiyle manuel olarak çalışıldı.

PT ve aPTT tayini: Diagnostica Stago firmasının kitiyle elektromekanik olarak ST4 cihazında tayin edildi.

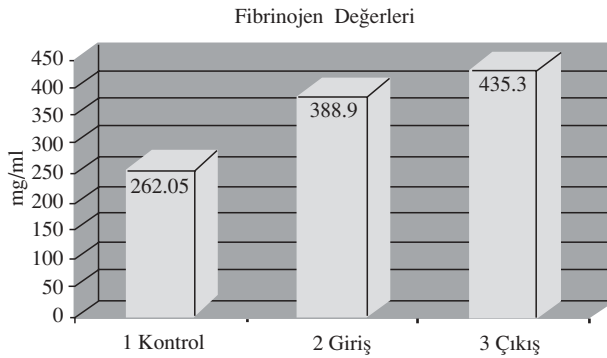
İstatistiksel analizler: Tek yönlü varyans analizi, Bonferroni t-testi ve Pearson lineer regresyon ve korelasyon analizleri kullanıldı.

BULGULAR

Bu çalışmada 20 kişilik sağlıklı kontrol grubunda ortalama AT III değeri %95.15±8.55, ortalama D-Dimer değeri 0.22±0.06 µg/ml, fibrinojen 262±39.86, trombosit sayısı 308±47.3, aPTT 34.53±2.51 sn. olarak saptandı. KRY'li sürekli hemodiyaliz tedavisi gören 20 kişilik çalışma grubunda diyaliz öncesi BUN ortalama değeri 103±22.94 mg/dl, kreatinin 10.91±2.50 mg/dl ve ürik asit 7.19±1.25 mg/dl iken, trombosit değeri 155.5±57.3x1000, AT III değeri %56.45±29.29, D-Dimer 1.65±1.15 µg/ml, aPTT 35.2±4.12 sn olarak bulundu.

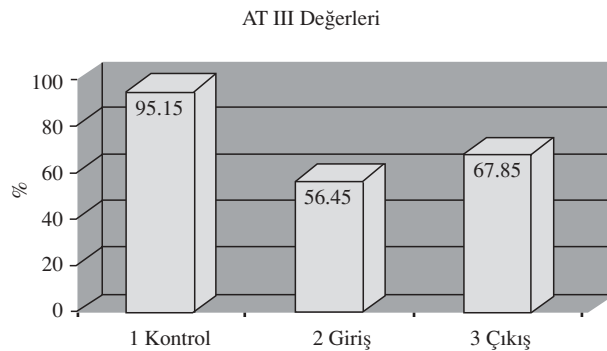
KRY'li hastalarda hemodiyaliz sonrasında BUN 41.05±11.74 mg/dl, kreatinin 5.41±1.45 mg/dl, ürik asit 2.88±0.52 mg/dl düzeylerine düştüğünde, ortalama trombosit sayısı 175.4±12.83x1000, AT III ortalama değeri %67.85±22.51, D-Dimer ortalama değeri 1.9±1.12 µg/ml, aPTT 47.67±2.98 olarak bulundu (Tablo I).

Kontrol grubu ile diyaliz öncesinde sürekli hemodiyaliz tedavisi gören KRY'li hastalar karşılaştırıldığında, kontrol grubunda trombosit sayısı ortalama $308.3 \pm 47.3 \times 1000$, KRY'li grupta ise ortalama değer $155 \pm 57.38 \times 1000$ 'dir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p \leq 0.05$) (Tablo II). Yine her iki grupta rutin koagülasyon testlerinden protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) değerlendirildiğinde, PT saniye cinsinden KRY'li grupta kontrol grubuna göre uzamış, % aktivite incelemesinde ise aktivite azalması istatistiksel olarak anlamlı tespit edilirken ($p \leq 0.05$); aPTT her iki grupta belirgin farklılık göstermemiş ve normal sınırlarda bulunmuştur ($p > 0.05$) (Tablo II). Plazma fibrinojen düzeyleri $244-597$ mg/dl arasında değişen KRY'li grup, kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı yükselme görülmüş ($p \leq 0.05$), ortalama değerleri 388 ± 88.24 mg/dl olarak bulunmuştur (Tablo II) (Grafik 1).



Grafik 1. Fibrinojen değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

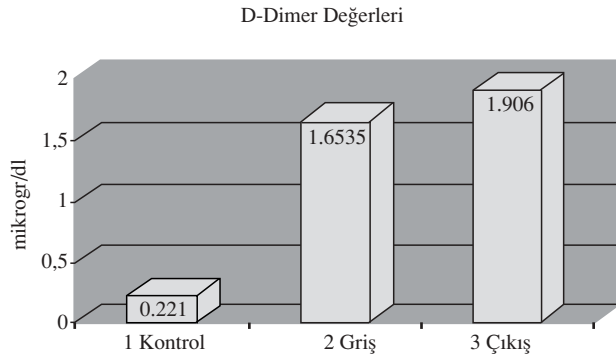
Doğal antikoagülan AT III açısından bakıldığında, kontrol grubunda 95.15 ± 8.55 olan ortalama AT III aktivitesi, KRY'li grupta diyaliz öncesinde 56.45 ± 29.29 bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı aktivite azalması saptanmıştır ($p \leq 0.05$) (Tablo II) (Grafik 2).



Grafik 2. AT III değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

Fibrinoliz parametrelerinden FDP, lateks agglutinasyonu çalışılarak kontrol grubundaki kişilerin hepsinde < 5 $\mu\text{g/dl}$ bulunarak (-) olduğu tespit edilmiştir. KRY'li grupta diyaliz

öncesi 9 hastada < 5 $\mu\text{g/dl}$ (-), 5 hastada $\geq 5 - < 20$ $\mu\text{g/dl}$ (+) ve 6 hastada ise ≥ 20 $\mu\text{g/dl}$ (+) bulunmuştur. Fibrinolizin daha hassas göstergesi olan D-Dimer tayininde ise KRY'li grupta, D-Dimer ortalama değeri 1.65 ± 1.15 $\mu\text{g/dl}$ bulunup, ortalama değeri 0.22 ± 0.06 $\mu\text{g/dl}$ olan kontrol grubuna göre belirgin artış istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir ($p \leq 0.05$) (Tablo II) (Grafik 3).



Grafik 3. D-Dimer değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

Hemostatik sistem parametreleri dışındaki diğer rutin testlerde, KRY'li hastalarda diyaliz öncesi BUN, kreatinin, ürik asit ve potasyum değerlerinde kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artışlar ($p \leq 0.05$) saptanırken; sodyum ve total protein değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$). Bununla birlikte kalsiyum ve albumin konsantrasyonlarında, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir ($p \leq 0.05$).

Tablo II. KRY'li olgularda hemodiyaliz öncesi hemostatik parametrelerin kontrol grubuyla istatistiksel açıdan karşılaştırılması

		Tromb. X1000	PT sn-%	APTT sn	Fibrinojen mg/dl	AT III %	D-Dimer $\mu\text{g/ml}$
Kontrol	Ortalama	308.3	11.98-99	34.53	262.05	95.15	0.22
	SD	47.3	0.41-1.74	2.51	39.86	8.55	0.06
Çalışma grubu	Ortalama	155.5	14.07-83.5	35.2	388.95	56.45	1.65
	SD	57.38	1.74-10.02	4.12	88.24	29.29	1.15
P		< 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

KRY'li çalışma grubunun BUN ve kreatinin konsantrasyonları arasında zayıf-orta dereceli bir ilişki saptanmıştır ($r=0.468$) (Tablo III). Bunun yanı sıra kreatinin ile trombosit sayısı, fibrinojen konsantrasyonu, AT III aktivitesi ve D-Dimer konsantrasyonu arasındaki korelasyon katsayıları değerlendirildiğinde, sadece kreatinin ve trombosit sayısı arasında (-) yönde zayıf-orta dereceli ilişki ($r=-0.34$) tespit edilirken, kreatinin ile diğer parametreler arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır (Tablo III).



Bu grupta, BUN değerleri ile aynı parametrelerin ilişkisi araştırıldığında ise yalnızca BUN ile AT III ve BUN ile D-Dimer konsantrasyonları arasında (-) yönde zayıf-orta dereceli bir korelasyon gösterilmiştir (sırasıyla $r=-0.327$, $r=-0.279$) (Tablo III). Hemostatik parametrelerden AT III aktivitesi ile fibrinojen konsantrasyonu ($r=-0.13$) ve D-Dimer ile fibrinojen konsantrasyonu ($r=0.08$) arasında korelasyon saptanamazken, AT III aktivitesi ile D-Dimer konsantrasyonu arasında zayıf-orta dereceli (-) yönde bir ilişki söz konusudur ($r=-0.45$) (Tablo III).

Tablo III. Çalışma grubunda diyaliz öncesi parametrelerin Pearson korelasyon katsayıları

n=20	r	Korelasyon
BUN-kreatinin	0.468	Zayıf - orta
Kreatinin-trombosit	-0.34	Zayıf - orta
Kreatinin-fibrinojen	-0.3	-
Kreatinin-AT III	0.09	-
Kreatinin-D-Dimer	-0.2	-
BUN-trombosit	-0.22	-
BUN-fibrinojen	0.06	-
BUN-AT III	-0.327	Zayıf - orta
BUN-D-Dimer	-0.279	Zayıf - orta
AT III-fibrinojen	-0.13	-
AT III-D-Dimer	-0.45	Zayıf - orta
Fibrinojen-D-Dimer	0.08	-

Hemodiyaliz etkilerinin gösterilmesi amacıyla diyaliz öncesi ve sonrası parametreler karşılaştırıldığında, diyaliz öncesinde ortalama $155\pm 57.38 \times 1000$ olan trombosit sayısında diyaliz çıkışı hafif bir artış ($175\pm 12.83 \times 1000$) söz konusu olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo IV). Koagülasyon parametrelerinden protrombin zamanında (PT), hemodiyaliz öncesi ve sonrası değerlerde istatistiksel açıdan anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo IV). Oysa aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ortalama 35.2 ± 4.12 sn'den 47.67 ± 13.34 sn'ye artmış ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir ($p\leq 0.05$) (Tablo IV). Plazma fibrinojen konsantrasyonlarında, ATIII aktivitesinde ve D-Dimer konsantrasyonlarında hemodiyaliz sonrası artış görülse de istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo IV). Oysa FDP, hemodiyaliz çıkışında bir hasta dışında tüm hastalarda artmış ve 6 olguda >20 $\mu\text{g}/\text{dl}$ olarak tespit edilmiştir. Diğer biyokimyasal parametrelerden BUN, kreatinin, ürik asit, potasyum konsantrasyonlarında belirgin azalma görülürken ($p\leq 0.05$), sodyum konsantrasyonunda istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Bununla birlikte total protein, albumin ve kalsiyum konsantrasyonlarında belirgin artışlar tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p\leq 0.05$).

Tablo IV. KRY'li olgularda hemodiyaliz öncesi ve sonrası hemostatik parametrelerin istatistiksel açıdan değerlendirilmesi

		Tromb. X1000	PT sn-%	APTT sn	Fibrinojen mg/dl	AT III %	D-Dimer $\mu\text{g}/\text{ml}$
Diyaliz öncesi	Ortalama	155.5	14.07-83.5	35.2	388.95	56.45	1.65
	SD	57.38	1.74-10.02	4.12	88.24	29.29	1.15
Diyaliz sonrası	Ortalama	175.4	14.39-80.2	47.67	435.3	67.85	1.91
	SD	12.83	1.02-6.65	13.34	104.9	22.51	1.12
P		>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05

Diyaliz sonrasındaki hemokonsantrasyonun AT III üzerindeki etkisini gösterebilmek amacıyla total protein artışının AT III ile orantısızlığı değerlendirildiğinde de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$), fakat kontrol grubuna göre diyaliz öncesi ve sonrasındaki oranlarda azalma anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo V).

Tablo V. Tüm gruplarda AT III aktivitesinin total protein konsantrasyonuna oranının istatistiksel değerlendirilmesi

n=20	Kontrol	Diyaliz öncesi	Diyaliz sonrası
Ortalama	12.02	8.21	8.63
SD	1.64	4.45	2.94
SEM	0.37	0.99	0.66
P		<0.05	>0.05

TARTIŞMA

Üremik hastalarda hemostatik sistem değişiklikleri komplekstir ve kanama eğilimi ile trombotik komplikasyonlar birlikte görülebilir¹. Purpura, müköz membran kanamaları, gastrointestinal kanamalar yanında, subklavian ven, koroner arterler, serebral ve retinal damarlarda gelişen trombozlar KRY'li hastalardaki önemli mortalite sebepleri arasında sayılmaktadır. Damar hasarı patogeneğinde hipertansiyon, dislipidemi, sekonder hiperparatiroidizm yanında hemostatik sistem değişikliklerinin de rol oynadığı ileri sürülmektedir³. Bununla birlikte, renal hastalıklarda görülen hemostatik değişimler konusunda bir çok çalışma bulunmasına rağmen, bu testlerin etkinliği ve tanıda ya da izlenmesindeki değerleri halen tartışmalıdır⁵.

Üremik trombosit disfonksiyonu trombositopeni, üre, guanidosüksinik asit, orta moleküllü maddeler, fenoller ve fenolik asit gibi biriken metabolitlerin etkilerine ve ilaçlara bağlı trombosit kalitesindeki bozukluklara bağlı olarak gelişebilir³. Diyaliz uygulanmayan KRY'li hastalarda, serum kreatinin seviyesi 6 mg/dl'yi aştığında trombosit adezyonu ve ADP ile oluşan trombosit agregasyonunun bozulduğu bildirilmektedir⁶. Buna karşın



Selçuk ve ark.⁷, diyaliz uygulanmayan 48 KRY'li hasta üzerinde kanama zamanı, trombosit adezyonu ve ADP, epinefrin, kollajen ve rictocetin ile trombosit agregasyonlarını değerlendirdiklerinde, trombosit fonksiyonlarından sadece agregasyonun sağlıklı kontrollere göre azaldığını, trombosit adezyonu ve agregasyonunun renal yetmezliğin derecesi ve serum BUN, kreatinin seviyelerine bağlı olmadan bozulduğunu göstermişlerdir. Anormal trombosit fonksiyonu yanında artmış vasküler prostasiklin salınımı FVIII-vWF kompleksindeki anormallikler, trombosit ömründe kısalma, trombositlerin aşırı aktivasyonu sonucu β tromboglobulin, serotonin artışı çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir^{1,3,8,9}.

Trombositopeninin nadir olduğu bildirilmiş ise de Sagripanti ve ark.³ konservatif tedavi gören 21 ve düzenli hemodiyaliz tedavisi gören 22 KRY'li hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, trombosit sayısının sağlıklı kontrollere oranla belirgin olarak azaldığını tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da kontrol grubunda $308 \pm 47.3 \times 1000$ olan trombosit sayısı, sürekli hemodiyaliz tedavisi gören KRY'li hastalarda $155.5 \pm 57.38 \times 1000$ 'e düşmüş ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Diyaliz öncesi ve sonrasında trombosit sayısı ile serum BUN değerleri arasında korelasyon saptanamazken ($r = -0.22$ ve $r = 0.25$), trombosit sayısı ile kreatinin konsantrasyonları arasında zayıf-orta derecede korelasyon saptanmıştır ($r = -0.34$ ve $r = 0.34$). Trombosit sayısındaki azalma, trombosit aşırı yıkımı ile yetersiz üretimi nedeniyle gelişebilir^{3,10}. Ayrıca, hemodiyaliz de belirgin trombosit aktivasyonu ve kaybı yaratan bir faktör olarak rol oynamaktadır. Hem diyalizör dizaynı ve membran içeriği, hem de membran kan etkileşiminden dolayı farklı etkiler söz konusu olmaktadır^{3,11}. Biz çalışmamızda membran farklılıklarının etkisini ortadan kaldırabilmek amacıyla, sadece CP membran ile diyalize giren hastaları değerlendirdik.

Koagülasyon faktörleri özellikle Vit. K bağımlı olanlar (II, VII, IX, X) ve FV, KRY'de, hepatik yetmezliğe veya Vit. K eksikliğine bağlı olarak azalma eğilimindedir⁶. Bazı çalışmaların sonuçları ise bununla tezat oluşturmakta ve KRY'de ve hemodiyaliz ile koagülasyon aktivasyonu olup bazı faktör proteinlerin (I, V, IX, XIII) artışları bildirilmektedir^{2,12,13}. Sagripanti'nin çalışmasında, rutin koagülasyon testlerinde (PT, PTT) konservatif ve hemodiyaliz tedavisindeki hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna göre bir değişiklik saptanmamış ve normal sınırlarda sonuçlar tespit edilmiştir³. Bizim çalışmamızda ise PTT değerleri, diyaliz öncesi grupta normal sınırlarda bulunduğu halde, PT değerleri diyaliz öncesi grupta (14.07 ± 1.74 sn) kontrol grubuna (11.98 ± 0.41 sn) oranla uzun ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Hemodiyaliz sonrasındaki değerlendirmede ise PT'de giriş değerlerine göre bir değişiklik bulunmazken, aPTT (muhtemelen heparin antikoagülasyonu sebebiyle) 35.2 ± 4.12 sn'den 47.67 ± 13.34 sn'ye uzamıştır.

Fibrinojen konsantrasyonları Vaziri² ve Sagripanti'nin³ çalışmalarında KRY'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre belirgin yüksek ve hemodiyaliz sonrasında da önceki değerlerine oranla belirgin düşük bulunmuştur. Biz de bu çalışmada, fibrinojen konsantrasyonlarının KRY'li olgularda sağlıklı kontrollere göre arttığını (388.95 ± 88.24 mg/dl) ve bu artışın anlamlı olduğunu saptadık ($p < 0.05$). Oysa bu araştırmalara tezat olarak, hemodiyaliz sonrasında öncesine göre fibrinojen konsantrasyonlarında az ve anlamlı olmayan artış (435.3 ± 104.9 mg/dl) ($p > 0.05$) saptadık. Hiperfibrinojenemi, genel popülasyonda iskemik kalp hastalığının risk faktörü olarak kabul edilmektedir. KRY'li hastalarda lipid bozuklukları, hipertansiyon, insülin direnci, vasküler kalsifikasyon gibi kardiovasküler hastalık risk faktörlerinin yanında, hiperfibrinojeneminin rolü de bunlara eşlik edebilir. Fibrinojen konsantrasyonlarının bu hastalarda artış mekanizması açıklığa kavuşturulamamıştır. Buna rağmen, fibrinojen yıkım ürünlerinin dolaşımdaki monositlerde hepatosit-büyüme faktörünün yapımını arttırarak, fibrinojen sentezini arttırdığı gösterilmiştir¹⁴.

Baumgartner-Parzer ve ark.¹⁵ sağlıklı kişilerde yaptıkları hemodiyaliz ile CP ve PA membranlarını karşılaştırmışlar ve kullanılan PA membranlarından elde ettikleri eluatlarda yüksek albümin ve fibrinojen konsantrasyon kalıntıları bulmuşlardır. Bu da bizim istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da mevcut artmış fibrinojen düzeylerinin sebebinin, CP membran yapısı olabileceğini akla getirmektedir. Vaziri'nin² diyaliz sonrasında fibrinojen konsantrasyonlarını azalmış bulması, hem CP hem de PA membranıyla diyaliz gören hastalarda çalışmış olmasına bağlanabilir. Yine diyaliz sonrasındaki hemokonsantrasyonun etkisi de bizim çalışmamızdaki anlamlı olmayan artışın sebepleri arasında sayılabilir. Fakat fibrinojen konsantrasyonlarıyla total protein ve albumin konsantrasyonlarındaki değişiklikler arasında korelasyon saptanmaması bu olasılığı uzaklaştırmaktadır (sırasıyla $r = 0.24$ ve $r = -0.24$).

Üremide gelişen protrombotik eğilimden dolayı koagülasyon inhibitörleri yeni çalışmalarda incelenmektedir. Bu inhibitörlerden etkin olan AT III ile ilgili literatürde çelişkili sonuçlar mevcuttur^{4,16}. AT III seviyelerinin azalmasının trombotik komplikasyon gelişiminde rol oynayabileceği varsayımıyla KRY'li hastalarda da seviyelerinin belirlendiği çalışmalar oldukça fazla olmasına rağmen, kesin bir sonuç üzerinde kullanılamamıştır. Bu çelişkili sonuçların sebepleri, kullanılan metotların farklılıklarından olabileceği gibi bu tip doğal antikoagülanların immünolojik ve fonksiyonel aktivitelerinin farklı olmasına da bağlanabilir⁴. Bazı araştırmacılar KRY'li hastalarda artmış AT III düzeyleri^{16,17} tespit ederken, bazıları değişmediğini¹⁸⁻²⁰ diğerleri ise AT III'ün azaldığını^{1,2,4,21-23} bildirmektedirler. AT III, heparin için kofaktör rolü oynadığından heparin kullanımının AT III düzeyleri üzerindeki etkilerinin sonuçları da çelişkilidir¹⁶.



Marciniak²⁴, heparin ile AT III'ün azaldığını göstermiştir. Düzenli hemodiyaliz gören hastaların, diyaliz esnasında uygulanan antikoagülasyon etkisiyle AT III seviyelerinin azalabileceğini öne süren Brandt ve ark.¹⁹ sonuçları, bizim gibi diğer araştırmacıların^{4,18} sonuçlarıyla da tezat oluşturmaktadır.

Heparin dozunun standardize edilmesi de hastaların mevcut problemlerinden dolayı zor olacağından ve gereksinim değişebileceğinden¹⁸, bizim çalışmamızda mümkün olduğunca aynı veya yakın doz (min 0.3, maks 0.6 ml) düşük molekül ağırlıklı heparin (fraksiparin) uygulanan hastalar seçildi. Yaptığımız bu çalışmada, KRY'li düzenli hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda, diyaliz öncesi AT III aktivitesi (%56.45±29.29), sağlıklı kontrollere (%95.15±8.55) göre düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05). Hemodiyaliz sonrasında ise öncesine oranla hafif bir artış (%67.85±22.51) tespit edilse de istatistiksel açıdan anlamlı değildir (p>0.05). Bu sonuçlar Vaziri² ve Lai'nin⁴ bulgularıyla uyumlu olduğu halde, Jorgensen¹⁶ ve Toulon'un¹⁸ çalışmalarındaki artmış sonuçlara tezat oluşturmaktadır. Jorgensen¹⁶, hemodiyaliz sonrası AT III artışının sebebinin hemokonsantrasyon olabileceğini öne sürmüştür. Toulon¹⁸ ise bu etkiyi ortadan kaldırabilmek amacıyla AT III / total protein oranı değerlendirdiğinde, AT III seviyelerinin azaldığını saptamıştır. Bu çalışmada, AT II I / total protein oranı değerlendirildiğinde, giriş ve çıkış değerlerinin oranlar açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermediği ortaya çıkmıştır (p>0.05). Yine bu çalışmamızda, hemodiyaliz öncesi ve sonrasındaki AT III aktivitesi ile serum BUN ve kreatinin konsantrasyonları arasında korelasyon saptanmamıştır (r>0.25).

AT III gibi diğer doğal antikoagülanlardan protein C ve S, TFPI, PIC değerleri de bir çok çalışmada incelenmiş ve literatürlerde farklı sonuçlar bildirilmiştir^{1-4,25}. Serumdaki fibrin ya da fibrinojen yıkım ürünleri (FDP), intravasküler fibrin oluşumu ve bu fibrinin yıkım göstergesi olarak kullanılmaktadır²⁶. D-Dimer fragmanları, Ca⁺² varlığında plazmin tarafından oluşturulan spesifik son ürünlerden biridir. Bir çok yüksek molekül ağırlıklı fragmanların yapısal bileşeni olduğundan, D-Dimer plazmadaki total çapraz bağlı fragmanların ölçümünde yararlıdır²⁷. Fibrinojen yıkım ürünlerini değil, fibrin yıkım ürünlerini gösterir. Hem koagülasyon hem de fibrinolitik sistem aktivasyonunun göstergesidir³. Renal hastalıkların patofizyolojisinde, koagülasyon ve fibrinolitik sistem bozukluklarının rolü de vardır⁵. KRY'de böbrek fonksiyonlarındaki ilerleyici azalmanın, non-immünolojik mekanizmalarla ve fokal glomerüler skleroz ile oluştuğu düşünülmektedir. Böbrek hastalıklarında serum ve idrarda fibrinojen / fibrin yıkım ürünleri bulunur.

Sagripanti³ ve Vaziri² KRY'li hastalarda, sağlıklı kontrollere oranla belirgin yüksek D-Dimer konsantrasyonlarını göstermişlerdir. Biz de bu çalışmamızda sağlıklı kontrol grubuna (0.22±0.15µg/ml) göre, düzenli hemodiyaliz tedavisindeki olgularda diyaliz öncesi D-Dimer konsantrasyonunun (1.65±0.58µg/ml) istatistiksel olarak anlamlı artmış olduğunu gösterdik (p<0.05). Fakat Vaziri ve Ireland'ın çalışmalarındaki gibi diyaliz sonrasında hafif bir artış (1.90±0.98 µg/ml) olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Diyaliz öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında D-Dimer'in değişmemesinin nedeni, fibrinolitik sistemin aktivasyonu için gereken uzun zamanın olmayışı olabilir. Gordge ve ark.²⁶ ise böbrek hastalıklarında fragman E ve D-Dimer ile ilgili yaptıkları çalışmada, ARY ve KRY'de artmış D-Dimer konsantrasyonlarının sebebinin artmış yapım ve yıkımdan kaynaklandığını, böbrek fonksiyonlarıyla ilişkili olmadığını ve bu nedenle hemostaz araştırmalarında kullanılabileceğini göstermiştir. Oysa Fragman E'nin, renal fonksiyon ile ilişkisi nedeniyle arttığını da ortaya koymuşlardır. Rat çalışmalarında da, D-Dimer'in KC'den elimine olduğu ve molekül ağırlığı fazla olduğunda glomerülden çok az filtre olduğu bulunmuştur²⁷. Shibata ve ark.⁵ ise yeni geliştirdikleri metotla, monoklonal antikor (D-D E72) kullanılarak yapılan üriner FDP D-Dimer tayininin, renal hastalıklarda koagülasyon ve fibrinolitik sistem anormalliklerinin göstergesi olabileceğini bildirmişlerdir Bu çalışmada, KRY'li hastalarda diyaliz öncesinde lateks aglütinasyonu yapıldığı FDP testinin sonuçlarını 9 hastada <5 µg/dl, 5 hastada >5 µg/dl ve 6 hastada >20 µg/dl olarak saptadık. Diyaliz sonrasında FDP tüm hastalarda artmış, 14 hastada >5 µg/dl ve 6 hastada >20 µg/dl olarak bulundu.

Bu çalışmada elde edilen veriler sonucunda, CP membranlarıyla hemodiyaliz tedavisi gören KRY'li hastalarda AT III aktivitesinin azalması ve fibrinojen konsantrasyonların artması bu hastalarda hiperkoagülasyon geliştiğini ve bununla birlikte FDP-D-Dimer konsantrasyonlarındaki artış ise hiperkoagülasyona sekonder olarak gelişen fibrinolitik aktivasyonunu gösterebilir. KRY'li hastalardaki protrombotik eğilimin sebebi AT III aktivitesinin azalması olabilir. Hemodiyaliz ise üremide biriken metabolitlerin temizlenmesinde rol almaktadır. KRY'li hastalarda, AT III ve D-Dimer tek hemodiyaliz tedavisi ile değişmediğinden, bu parametreler uzun süreli hemodiyaliz tedavisi uygulanan KRY'li hastalarda koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerin aktivasyonlarının izlenmesinde kullanılabilir.



KAYNAKLAR

1. Knudsen F, Sornesen PJ, Nilesen AH, Dyerberg J. Inhibitors of coagulation in terminal renal failure and during hemodialysis. *Nephron* 1988; 49: 335-6.
2. Vaziri ND, Gonzales EC, Wang J, Said S. Blood coagulation, fibrinolytic and inhibitory proteins in end-stage renal disease: Effect of hemodialysis. *American J Kidney Dis* 1998; 123(6): 828-35.
3. Sagripanti A, Cupisti A, Baicchi U, Ferdeghini M, Morelli E, Barsotti G. Plasma parameters of prothrombotic state in chronic uremia. *Nephron* 1993; 63: 273-8.
4. Lai KN, Yin JA, Yuen PMP, Li PKT. Protein C, Protein S and Antithrombin III levels in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis. *Nephron* 1990; 56: 271-6.
5. Shibata T, Magari Y, Kamberi P, Ishu T. Significance of urinary fibrin/fibrinogen degradation products (FDP) D-Dimer measured by a highly sensitive ELISA method with a new monoclonal antibody (D-DE72) in various renal diseases. *Clin Nephrology* 1995; 44(2): 91-5.
6. Gaffney PJ, Edgell T, Creighton-Kempsford LJ, Wheeler S and Tarelli E. Fibrin degradation product (FnDP) assays: Analysis of standardization issues and target antigens in plasma. *Br J Haematology* 1995; 90: 187-94.
7. Selçuk YN, Tonbul Z, Şanlı A. Diyaliz uygulanmayan üremik hastalarda trombosit fonksiyonları üreminin derecesine bağlı olarak değişiyor mu? *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi* 1996; 6(1): 42-8.
8. Turney JH, Woods HF, Fewell MR, Weston MJ. Factor VIII complex in uremia and effects of haemodialysis. *Br Med J* 1981; 282: 1653-5.
9. Knudsen F, Dyerberg J. Platelets and antithrombin III in uremia: The acute effect of haemodialysis. *Scand J Clin Lab Invest* 1985; 45: 341-7.
10. George CRP, Slichter SJ, Quadracci LJ, Striker GE, Harker LA. A kinetic evaluation of hemostasis in renal disease. *N Eng J Med* 1974; 291: 111-5.
11. Schmitt WG, Moake JL, Rudy CK, Vicks SL, Hamburger RJ. Alterations in hemostatic parameters during hemodialysis with dialysers of different membrane composition and flow design. *The American J Med* 1987; 83: 411-8.
12. Tomura S, Nkamura Y, Deguchi F, Ando R, Chida Y, Marumo F. Coagulation and fibrinolysis in patients with chronic renal failure undergoing conservative treatment. *Thromb Res* 1991; 64(1): 81-90.
13. Sultan Y, London GM, Goldfarb B, Toulon P, Marchais SJ. Activation of platelets, coagulation and fibrinolysis in patients on long term hemodialysis: Influence of cuprophane and polyacrylonitrile membranes. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5(5): 362-8.
14. Baumann H, Onarato V, Gaudie J, Jahreis GP. Distinct sets of acute phase plasma proteins are stimulated by separate human hepatocyte-stimulating factors and monokines in rat hepatoma cells. *J Biol Chem* 1987; 262: 9756-68.
15. Sabina M, Baumgartner P, Ulrich TS, Mannhalter C. Possible clinical effects of the interaction of hemodialysis membranes with adhesion proteins. *Kidney International* 1995; 47: 1115-20.
16. Jorgensen KA, Stoffersen E. Antithrombin III in uremia. *Scand J Urol Nephrol* 1979; 13: 299-303.
17. Jorgensen M, Eriksen OH, Tranebjerg L. Plasma antithrombin III concentration in patients on regular hemodialysis treatment. *Nephron* 1985; 40: 22-4.
18. Toulon P, Jacquot C, Capron L, Frydman O, Vignon D, Alach M. Antithrombin III and heparin cofactor II in patients with chronic renal failure undergoing regular hemodialysis. *Thromb Haem* 1987; 57(3): 263-8.
19. Brandz P, Jespersen J, Sorensen LH. Antithrombin III and platelets in hemodialysis patient. *Nephron* 1981; 28: 1-3.
20. Turney JH, Fewell M, Williams LC, Dodd N, Weston MJ. Paradoxical behavior of antithrombin III during hemodialysis and its prevention with prostacyclin. *Clin Nephrol* 1982; 17: 31-5.
21. Woo KT, Wei SS, Lee EWC, Lau YK, Lim JC. Effects of hemodialysis and peritoneal dialysis on antithrombin III and platelets. *Nephron* 1985; 40: 25-8.
22. Knudsen F, Dyerberg J. Platelets and antithrombin III in uremia; the acute effect of hemodialysis. *Scand J Clin Lab Invest* 1985; 45: 341-7.
23. Lai K, Yin JA, Yuen PMP, Li PKT. Effect of hemodialysis on protein C, protein S and antithrombin levels. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 38-42.
24. Marciniak E, Gockerman JP. Heparin-induced decrease in antithrombin III. *Lancet* 1977; I: 581-4.
25. Schulz E, Ruchitzka F, Lueders S, Heydenbluth R, Schrader J, Müller GA. Effects of endothelia on hemodynamics, prostaglandins, blood coagulation and renal function. *Kidney International* 1995; 47: 795-801.
26. Gordge MP, Faint RW, Rylance PB, Ireland H. Plasma D Dimer: A useful Marker of Ibrin Breakdown in Renal Failure. *Thromb Haem* 1989; 61(3): 522-5.
27. Pizzo SV, Pasqua JJ. The clearance of human fibrinogen fragments D1, D2, D3 and fibrin fragment D1 dimer in mice. *Biochim Biophys Act* 1982; 718: 177-84.