

## Hemodiyalize giren hastalarda diyaliz öncesi ve sonrası Antitrombin III değerleri \*

### *Before and after dialysis antithrombin III levels in patients on continuous hemodialysis.*

Fatma TURGAY, Şebnem CİĞERLİ, Bahar TÜRKMEN, Nezaket EREN

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biokimya ve Klinik Biokimya Laboratuvarı

#### ÖZET

**Amaç:** İleri dönem böbrek yetersizliğinde trombotik komplikasyonlar ve kanamaya eğilim bir arada görülür. Hemodiyaliz esnasında kanın suni yüzeylerle teması sonucunda trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu ile ekstrakorporeal pıhtılaşmanın meydana gelmesi güçlü bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Regüler hemodiyalize giren üremik hastalar tromboz komplikasyonları açısından büyük risk altındadır. Bu komplikasyonların oluşmasında düşük antitrombin III (AT III) seviyeleri de rol oynar. Kan pıhtılaşmasının majör doğal inhibitörü olan AT III'ün kalıtsal eksikliği venöz trombotik hastalıklarla birliktelik gösterir. Biz düzenli olarak hemodiyalize giren kronik böbrek yetersizliği hastalarında (koagülasyon aktivasyonunu incelemek için) diyalize girmeden hemen önce ve diyalizden hemen sonra fibrinojen, aPTT, protrombin zamanı ve AT III aktivitelerini tayin ettik.

**Gereç ve Yöntem:** Hasta grubu düzenli diyalize giren 50 kişi, kontrol grubu ise sağlıklı 20 kişiydi. AT III tayinleri kromojenik substrat yöntemi kullanılarak Boehringer Mannheim- Hitachi 717 otoanalizöründe çalışıldı.

**Bulgular:** Kontrol grubunda AT III aktivitesini ortalama  $103,8 \pm 8,85$  bulduk. Hasta grubunda; diyaliz öncesi AT III aktivitesini ortalama  $84,56 \pm 13,0$ , diyalizden sonra  $99 \pm 14,12$  olarak bulduk.

**Sonuç:** Hasta grubunda diyaliz öncesi AT III aktivitesi kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir şekilde düşüktür  $p: 0.000$  Diyaliz sonrası AT III aktivitesinde anlamlı bir artış kaydedilmiştir ( $p: 0.000$ ).

**Anahtar Kelimeler:** AT III, Hemodiyaliz, Kronik Böbrek Yetersizliği.

#### SUMMARY

**Objective:** Both bleeding tendency and thrombotic complications are seen together in advance renal failure. Because of the blood contacts on artificial surface during hemodialysis the activation of platelets and clotting factors lead to clot formation in the extracorporeal circuit and this still remains as a potential problem. Patients undergoing regular hemodialysis are subject to height risk of thrombotic complications. The low levels of antithrombin III play a role with the genesis of these complications. AT III is a major inhibitor of blood coagulation and hereditary deficiency is associated with venous thrombotic disease. We measured plasma AT III, fibrinogen, active partial thromboplastine time (aPTT) and protrombin time (PTT) in order to investigate the activation of coagulation before and after dialysis in patients with chronic renal failure undergoing regular hemodialysis.

**Study Design:** Patient group was 50 people and control group was 20 people. We determined AT III via chromogenic substrat method, by using Hitachi-717 otoanalyzer produced by Boehringer Mannheim.

**Results:** We found the mean value for AT III activity  $103,8 \pm 8,85$  in healthy controls. The mean values for AT III before dialysis and after dialysis were respectively  $84,56 \pm 13,0$  and  $99 \pm 14,12$  in patients with chronic renal failure.

**Conclusions:** As compared with the healthy controls, the patients with chronic renal failure had significantly lower ( $p: 0.000$ ) AT III activity before dialysis and significantly increased AT III activity after dialysis. ( $p: 0.000$ )

**Key Words:** AT III, Hemodialysis, Chronic Renal Failure

#### GİRİŞ

Kronik böbrek yetersizliği böbreğin itrah ve düzenleme fonksiyonlarında bozulmalara ve

#### Yazışma Adresi:

Fatma Turgay  
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Biokimya ve Klinik Biokimya Laboratuvarı, İST.  
Tel: (0212) 231 22 09 - 1691

\* 1999. Antalya XV. Ulusal Biokimya Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

yetersizliğe yol açan çok sayıda patolojik olayın neden olduğu klinik bir durumdur.

Böbrek yetersizliğinde pıhtılaşma mekanizmasındaki değişiklikler elbette karışıktır; anormal trombosit faaliyeti, vasküler prostasiklin salınımının artması, plazminojen aktivatörünün salınımının azalması ve faktör VIII-von Willebrand kompleksindeki anomalitelerle de ilgilidir. Tüm bu saydıklarımıza ilave olarak plazma antitrombin III seviyesinde de bir azalmanın görüldüğü bildirilmiştir (1, 2). Diyalize giren has-

talar trombotik komplikasyonlar bakımından risk altındadır. Diyaliz esnasında plazma AT III seviyelerindeki düşüklük bu komplikasyonların meydana çıkması ile birliktelik gösterir (3). Hatta konjenital AT III eksikliği bulunan hastalarda diyaliz esnasında yeterli dozda heparin uygulanmasına rağmen diyalize ara verilmesine neden olacak ekstrakorporal pıhtıların oluştuğu gözlenmiştir (4). AT III karaciğerin parankima hücreleri tarafından sentezlenen bir plazma proteindir ve kan pıhtılaşmasının serin proteazlarının ana fizyolojik inhibitörüdür(5). Tüm pıhtılaşma enzimleri serin proteazları olduğu için AT III tarafından inaktive olurlar. AT III; trombin ve faktör Xa'nın majör inhibitörü, aynı zamanda pıhtılaşma işlemi sırasında oluşan diğer serin proteazlarından faktör IXa, XIa, XIIa'nın da daha az derecede etkili inhibitörüdür. Aktivitesi heparin, endotel hücre proteoglikanı ve heparan sülfat mevcudiyetinde önemli ölçüde artırılan AT III, heparin bağlayan kısım ve aktif yani trombin bağlayan bölge olmak üzere iki ana kısım ihtiva eder. AT III, trombine 1/1 sityometri olarak kovalent kompleks şeklinde bağlanırken heparin katalitik etkisini bu reaksiyonda gösterir(6). Netice olarak irreversible Trombin-AT III kompleksi oluşur ki bu bileşik hiperkoagülasyon durumunun tespitinde önemli bir göstergedir(6, 7).

Literatürde diyalize giren hasta grubunda diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hemostaz değerleri konusunda çelişkiler vardır. Biz bu çalışmamızda hem bir kanama eğilimi hem de tromboembolizm riski altında olan diyaliz hastalarında, hemostatik sistemin önemli bir parametresi olan doğal antikoagülanlardan AT III ve diğer parametrelerin diyaliz öncesi ve sonrası değerlerini tespit edip literatürdeki çelişkili duruma ışık tutmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubumuz hastanemiz diyaliz ünitesine kronik böbrek yetersizliği nedeniyle başvuran 16-79 yaşları arasında, 28 kadın ile 22 erkek toplam 50 kişilik düzenli hemodiyaliz hastalarıydı. Hastalardan diyalize girmeden; heparinize edilmeden hemen önce ve diyaliz sonrası

1 kısım %3.8'lik trisodyum sitrat + 9 kısım kan oranında olmak üzere iki defa numune aldık. Kontrol grubumuz yaşları 19-49 arasında 13 kadın ile 7 erkek olmak üzere hiçbir sağlık problemi olmayan 20 kişiydi.

Fibrinojen, aPTT, protrombin zamanı Stago firmasının hazır reaktifleri kullanılarak ST4 koagülometresinde çalışıldı. AT III ölçümü Hitachi 717 otoanalizöründe Boehringer Mannheim firmasının kitleri kullanılarak tayin edildi. Burada kromojenik substrat kullanarak AT III aktivitelerini tayin ettik. Örnek plazma bilinen miktarda trombin ve heparin ile muamele edilerek inaktive AT III + heparin + trombin kompleksi oluşturulur. İnhibe olmadan kalan trombin miktarı, numune plazmanın AT III içeriği ile ters orantılıdır. İnhibe edilmeyen trombin, kromojenik substrat ile reaksiyona girerek amidolitik ayrılma ile p-nitroanilin oluşumuna yol açar. Numunenin AT III aktivitesi 405 nm.'deki absorpsiyon artışından hesaplanarak bulunur.

## BULGULAR

Kontrol grubumuzda protrombin zamanı  $13,18 \pm 0,71$  san., protrombin aktivitesi %  $86,15 \pm 7,83$ , aPTT  $29,65 \pm 2,1$  san., fibrinojen  $262 \pm 50,39$  mg/dl, AT III %  $103,8 \pm 8,85$  olarak bulunmuştur. Hasta grubunda diyaliz öncesi protrombin zamanı  $15,43 \pm 6,63$  san., protrombin aktivitesi %  $77,60 \pm 15,90$  aPTT  $42,23 \pm 5,8$  san., fibrinojen  $395 \pm 160$  mg/dl, AT III %  $84,56 \pm 13,0$  bulunmuştur. Aynı hastalar diyaliz sonrasında çalışıldığında protrombin zamanı  $13,76 \pm 1,19$  san, protrombin aktivitesi %  $84,19 \pm 12,79$ , aPTT  $45,06 \pm 18,31$  san., fibrinojen  $492 \pm 161$  mg/dl, ATIII %  $99,00 \pm 14,12$  olarak bulunmuştur. Hasta grubunda diyaliz öncesi ve sonrası fibrinojen değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi (p: 0.002, p: 0.000) Protrombin aktivitesi hasta grubunda diyalizden önce kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü (p: 0.0172), diyaliz sonrasında ise kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmedi (p: 0.6247). Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası aPTT değerleri, kontrol grubuna göre uzun-

**Tablo 1:** diyaliz öncesi ve sonrası hastalarda çalışılan parametrelerin kontroller ile karşılaştırılması

|                        | Fibrinojen mg/dl<br>mean±SD<br>(min-max) | Protrombin aktivite<br>mean±SD<br>(min-max) | aPTT saniye<br>mean±SD<br>(min-max) | AT III %<br>mean±SD<br>(min-max) |
|------------------------|--|---|-------------------------------------|----------------------------------|
| Kontrol (n=20)         | 262±50,39<br>(165-370)                   | 86.15±7.83<br>(73.8-100)                    | 29,65±2,10<br>(25,5-34,1)           | 103,8±8,85<br>(84,0-119)         |
| Diyaliz öncesi (n=50)  | 395±160<br>(100-800)                     | 77.60±15.90<br>(43.0-100)                   | 42,23±5,8<br>(29,0-120)             | 84,56±13,0<br>(44-113)           |
| p                      | 0,002                                    | 0.0172                                      | 0,000                               | 0,000                            |
| Diyaliz sonrası (n=50) | 492±161,0<br>(203-1000)                  | 84.19±12.79<br>(55.0-100)                   | 45,06±18,31<br>(19,7-100)           | 99±14,12<br>(63-128)             |
| p                      | 0,000                                    | 0,6247                                      | 0,000                               | 0,103                            |

du(p: 0.000). AT III aktiviteleri diyaliz öncesinde kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur(p: 0.000). Diyaliz sonrası AT III değerleri ile kontroller arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (p: 0.103) (Tablo 1).

Tüm parametreleri diyaliz öncesi ve sonrası ortalama değerleri açısından karşılaştırdığımızda; fibrinojen diyaliz sonrası anlamlı şekilde artmıştı (p: 0.000), protrombin aktivitesi diyaliz sonrası, öncesine göre daha yüksekti ve aradaki fark anlamlıydı (p: 0.000), diyaliz sonrası aPTT değerlerinde diyaliz öncesine göre hafif bir uzama görülmesine rağmen fark anlamlı değildi. (p: 0.18), diyaliz sonrası AT III aktivitesinde anlamlı bir artış bulunmuştur. (p: 0.000).

## TARTIŞMA

Böbrek yetersizliğinin ileri dönemlerinde kanamaya eğilim ve tromboembolizmin birlikte görülmesi hala nedeni tam olarak anlaşılmamış bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır.

Walker ve çalışma grubu hematoloji merkezlerinde yaptıkları araştırmada yaşları 17-65 arasında 9669 sağlıklı kişide AT III aktivitelerini tespit etmişler, ortalama değeri 105,6±12,1 IU/dl bulmuşlardır (8).

Maureen ve çalışma grubunun 45-65 yaşları arasında orta yaşlı kadın-erkek toplam 15800 kişide yaptıkları araştırmada AT III aktiviteleri anlamlı bir şekilde, kadınlarda erkeklerden daha yüksek, siyah ırkta beyaz ırktan daha yüksek

bulmuşlardır. Yine kadınlarda yaşlanma ile artma, erkeklerde yaşlanma ile birlikte AT III aktivitesinde azalma gözlenmiştir (9). Sigara içenlerde AT III aktivitesi % 4-4,5 daha yüksek bulunmuştur.

G. Dolan ise ortalama 38 yaşında 1381 kişilik toplulukta AT III konsantrasyonlarını tayin etmiş, erkeklerde kadınlardan daha yüksek bulunmuş, kadınlarda yaşlanma ile AT III seviyelerinin arttığını tespit etmişlerdir (10).

Bizim kontrol grubumuz yaşları 19-49 arasında değişen sağlıklı 20 kişiden oluşmuştur Biz AT III aktivitelerini kadınlarda erkeklerde daha yüksek bulduk.

Hong Kong Üniversitesi Kar Neng Lai ve çalışma grubu devamlı periton ve hemodiyaliz altındaki üremik hastalarda protein C, Proteir S, ve AT III seviyelerini tayin etmişler, AT II antijen miktarı ve aktivitesini regüler hemodiyalize giren hastalarda, periton diyalizi olanlardan ve normal sağlıklı kişilerden anlamlı bir şekilde düşük bulmuşlardır (1).

Flemming Knudsen yaptıkları çalışmada diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası AT III antijen ve aktivite değerlerinde farklı hemodiyaliz membranları kullansalar dahi bir değişiklik tespit edemediklerini bildirmişlerdir (11).

P. Toulon yaşları 20-60 arasında değişen ortalama 40,8 yaş civarında 77 sağlıklı kişide AT III aktivitesini % 82-122 olarak bulmuştur. Toulon'un çalışmasında kronik renal yetersizlik

nedeni ile hemodiyalize giren 82 hastada, diyaliz öncesi AT III aktiviteleri normal gruba göre düşük bulunmuş, diyaliz sonrası AT III aktivitelerinde anlamlı ve kesin bir artış görülmüştür(12).

California Üniversitesi Tıp Fakültesinde 32 kontrol ve 31 son dönem böbrek yetersizliği hastasında kan pıhtılaşma, fibrinolitik aktivite ve inhibitör proteinlerle ilgili bir araştırma yapılmıştır. Hemodiyaliz sonrasında fibrinojen değerlerinde anlamlı bir azalma tesbit etmişlerdir(13). AT III antijen miktarında bir değişiklik kaydedilmemiş fakat AT III aktivitelerini ve antijen miktarlarını hasta grubunda diyaliz öncesi, kontrol grubuna oranla düşük bulmuşlar, diyaliz sonrası AT III aktivitelerinde anlamlı bulunmayan bir artış tesbit etmişlerdir. Biz hasta grubunda fibrinojen değerlerini diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası kontrol grubuna göre yüksek bulduk. Diyaliz sonrası fibrinojen değerleri anlamlı şekilde yükselmiştir.

T. Motsua AT III eksikliğinde heparinin antikoagülan etkisinin yetersiz olduğunu, heparin kullanımının AT III tüketimini artırarak, AT III eksikliğini daha da şiddetlendirdiğini bildirmiş-

tir (4, 7). AT III konjenital ya da edinsel eksikliklerinde, travma, ameliyat, doğum ve hamilelikte görülen trombozu önlemek için, AT III aktivitesini % 80 ya da daha üst seviyeye tamamlamanın gerekli olduğunu belirtmiştir. Bu araştırmacıların heparinize ederek yaptıkları hemodiyaliz sonunda AT III aktivitesinde artış tespit edilmiştir.

Sonuç olarak kontrol değerlerimizi Maureen ve çalışma grubunun da tespit ettiği gibi kadınlarda erkeklerden daha yüksek bulduk. Biz California Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılan çalışmanın aksine diyaliz sonrası fibrinojen değerlerini öncesine göre düşük değil artmış bulduk. California Üniversitesi Tıp Fakültesi çalışmalarında, Kar Neng Lai ve çalışma grubu ve aynı zamanda Flemming Knudsen'nin çalışmaları sonucunda diyaliz öncesinde ve sonrasında AT III değerleri kontrollere göre düşük bulunmasına rağmen diyaliz sonrası değerlerde anlamlı bir artış bulunmamıştır, oysaki biz çalışmamızda, P. Toulon ve T. Motsua'nın çalışmalarında olduğu gibi, diyaliz sonrası AT III değerlerini öncesine göre anlamlı bir şekilde artmış bulduk (p: 0.000).

## KAYNAKLAR

1. Lai Neng Kar, Yin, A. Jane, Yuen, M. P., Patrick, Li. K. T. Philip: Protein C, Protein S and AT III levels in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis. *Nephron* 56: 271-276 (1990).
2. Sagripanti, A., Cupisti, A., Baicchi, U., Ferdeghini, M., Morelli, E., Barsotti, G. : Plasma parameters of the prothrombotic state in chronic uremia. *Nephron* 63: 273-278 (1993).
3. Lane, D. A., Ireland, H., Knight, I., Wolf, S., Kyle Curtis JR: The significance of fibrinojen derivatives in plasma in human renal failure. *Br. Hematol* 56: 251-260 (1984).
4. Menache Doris: Replacement therapy in patient with hereditary AT III deficiency. *Seminars in Hematology* Vol: 28, No: 1, January, pp. 31-38 (1991).
5. Sala, N., Fontcuberta, J., Rutillant, M. L. L. : New biological concepts on coagulation inhibitors. *Intensive Med.* 19: 53-57, (1993).
6. *Seminars in Hematology*. Vol: 28, No: 1 January (1991).
7. Matsuo, T., Yamada, T., Yamanashi, T., Kodama, K. : Choice of anticoagulant in congenital AT III deficient patient with chronic renal failure undergoing regular hemodialysis. *Clin. Lab. Haemat.* 11: 213-219 (1989).
8. Tait, R. C., Walker, D., Isabel, Islam, S. I. A. M., Mc Call, F. Conkie, J. A., Mitchell, R., Davidson, J. F. : Influence of demographic factors on AT III activity in a healthy population. *British Journal of Hematology* 84: 476-480 (1993).
9. Conlan, G., Maureen, Folsom, A. R., Finch, A., Davis, C. E., Marcucci, G., Sorlie, P., Wu, K. K. : Antithrombin III: Associations with age, race, sex and cardiovascular disease risk factors. *Thrombosis and Haemostasis*: June 29, pp: 551-556 (1994).
10. Dolan, G., Neal, K., Cooper, P., Brown, P., Preston, F. E. : Protein C, antithrombin III and plasminogen: effect of age, sex and blood groups. *British Journal of Haematology* 86: 798-803 (1994).
11. Knudsen Fleming, Sorenson, P. J., Nielsen, A. H., Dyerberg, J., Inhibitors of coagulation in terminal renal failure and during hemodialysis. *Nephron* 49: 335-336 (1998).
12. Toulon, P., Jacquot, C., Capron, L., Frydman, M. O., Vignon, D., Aiach, M. : Antitrombin III and heparin co factor II in patients with chronic renal failure undergoing regular hemodialysis. *Thrombosis and Haemostasis* 57: (3): 263-268 (1987).
13. Vaziri, N. D. M. D., Gonzales, E. C. M. D., Wang, J. M. D. Ph. D., Said, S. MD: Blood coagulation, fibrinolytic and inhibitory proteins in the end stage renal disease: effect of hemodialysis. *American Journal of Kidney Disease*, Vol: 23, No: 6, June, pp: 828-835 (1994).