

Diyalize Başlanmamış Kronik Böbrek Yetmezliklilerde Antikardiyolipin Antikor Sıklığı

Dr. Fatih BULUCU¹, Dr. Abdülgaffar VURAL¹, Dr. Zeki YEŞİLOVA²,
Dr. Ali ŞENGÜL³, Dr. Müjdat YENİCESU¹, Dr. Yusuf OĞUZ²,
Dr. Kayser ÇAĞLAR¹

GATA, Nefroloji Bilim Dalı¹, İç Hastalıkları Anabilim Dalı², İmmünoloji Bilim Dalı³,
ANKARA

- ✓ Antikardiyolipin antikorlar klinikte hiperkoagülabilité ile ilişkili olan otoantikorlardır. İmmüsupresyon ve otoimmünite gibi immünolojik bozuklukların sık olarak bulunduğu ve kardiyovasküler olayların ilk sırada ölüm nedeni olduğu son dönem böbrek yetmezliğinde antikardiyolipin antikor sıklığı ile ilgili çalışmalar mevcut olmakla birlikte literatürün gözden geçirilmesinde bu otoantikorların henüz son döneme ulaşmamış ve diyaliz programına başlanmamış kronik böbrek yetmezlikli hastalardaki sıklığı hakkında bilgiye ulaşılammıştır. Sunulan çalışmanın amacı son döneme gelmemiş kronik böbrek yetmezlikli hastalardaki antikardiyolipin grubu otoantikorların sıklığını saptamaktır. Bu amaçla prediyaliz dönemindeki 23 hasta ve kontrol grubu olarak da 21 kişi çalışmaya alındı. IgG ve IgM sınıfı antikardiyolipin otoantikorların hasta grubundaki sıklıkları sırasıyla %21.7 ve %4.3 bulundu. Bu sıklık değerleri bu otoantikorların kontrol grubunda belirlenen sıklıkları (%4.8 IgG için ve %0 IgM için) ile karşılaştırıldığında (istatistiki değerlendirmede Fisher kesin ki-kare testi kullanıldı) istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanamadı (p=0.11 ve p=0.52). Sonuç olarak, henüz son döneme gelmemiş ve diyaliz programına başlanmamış kronik böbrek yetmezlikli hastalardaki antikardiyolipin antikor sıklığının normal popülasyondakinden farklı olmadığı kamsına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Antifosfolipid antikorlar, kronik böbrek yetmezliği

- ✓ **Anticardiolipin Antibodies in Nondialyzed Chronic Renal Failure Patients**
Anticardiolipin antibodies are autoantibodies clinically associated with hypercoagulability. Immunological abnormalities such as immunosuppression and autoimmunity are frequently found and cardiovascular complications are major causes of death in end stage renal failure patients. Although there are studies regarding of anticardiolipin antibodies in end stage renal failure patients, any study investigating the frequency of anticardiolipin antibodies in predialytic chronic renal failure patients could not be found in reviewing the literature. The present study was performed to determine the frequencies of anticardiolipin antibodies in nondialysed chronic renal failure patients. Twenty-three predialytic chronic renal failure patients were included into the study. The frequencies of IgG- and IgM anticardiolipin antibodies were 21.7 % and 4.3 %, respectively. When these frequency values compared (Fisher's exact chi-square test was used) to those of controls (4.8 % for IgG and 0 % for IgM classes) there was no statistically significant difference between the two groups (p=0.11 and p=0.52). In conclusion, nondialysed chronic renal failure patients have no difference from normal population with respect to anticardiolipin antibody frequency.

Key words: Antiphospholipid antibodies, chronic renal failure

GİRİŞ

Antikardiyolipin antikorlar (AKA) ve lupus antikoagülan (LA), arteriyel ve venöz trombozlar, nörolojik hastalıklar, trombositopeni ve tekrarlayan düşüklerle ilişkili antifosfolipid antikorlardır^(1,2). Antifosfolipid antikorlar (AFA) ise negatif yüklü fosfolipidlere karşı oluşan otoantikorlardır⁽³⁾. 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⁽⁴⁻⁶⁾. Son dönem böbrek hastalığı olanlarda ölüm nedenleri arasında kardiyovasküler komplikasyonlar ilk sırada yer almaktadır ve serebral ve miyokardiyal damarlarda oluşan trombozlar bu komplikasyonlar arasındadır⁽⁷⁾. Diğer taraftan, son dönem böbrek yetmezliklerinde immunsupresyon ve otoimmünite gibi bazı immünolojik anormallikler de sık olarak bulunur⁽³⁾. Diyaliz tedavisindeki son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda AKA sıklığı % 4.8 ile % 31 arasında bildirilmektedir^(2,3,8). Yine son dönem böbrek yetmezlikli olup, konservatif tedavi alan bir grup hastada ise AKA sıklığı %18 bulunmuştur⁽³⁾. Literatürün gözden geçirilmesinde son dönemde olmayan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda AKA sıklığına ait veriye ulaşılamamış olup bu çalışmanın amacı IgG- ve IgM- AKA'nın son dönemde olmayan kronik böbrek yetmezliklilerdeki sıklığını saptamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kasım 1996- Mayıs 1997 tarihleri arasında Gülhane Askeri Tıp Akademisi Nefroloji B.D. kliniği ve polikliniğinde yatırılarak veya ayaktan takip edilen, son dönemde olmayan kronik böbrek yetmezlikli 23 hasta (12 kadın ve 11 erkek) çalışma grubuna alındı. Çalışma grubunun yaş ortalaması

47.8±18.0 yıl (20 ila 84 arasında) olup serum kreatinin düzeylerinin ortalaması ise 3.29±1.35 mg/dl (1.6 ila 6.9 mg/dl aralığında) 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±11.3 yıl (31 ila 66 arasında) ve serum kreatinin düzeylerinin ortalaması 0.88±0.15 mg/dl (0.6 ila 1.2 mg/dl arasında) idi. Hasta ve kontrol grubunun serum kreatinin düzeyleri Technicon RA-1000 otanalizörü ile belirlendi. Her iki grupta IgG- ve IgM AKA varlığı kalitatif bir ELISA kiti (Clark Laboratories, Inc.) kullanılarak araştırıldı. Sonuçlar GPL ünitesi ve MPL değeri olarak belirlendi. Hastalarda ve kontrollerde IgG AKA 12 GPL ünitesinden ve IgM AKA 13 MPL değerinden büyük bulunduğunda pozitif kabul edildi. IgG AKA için 10-12 GPL ünitesi arası şüpheli, 10 GPL ünitesinden küçük sonuçlar negatif olarak değerlendirildi. IgM AKA açısından ise 12-13 MPL değerine sahip olanlar şüpheli, 12 MPL değerinden küçük değerleri olanlar negatif olarak sınıflandırıldı. Grupların IgG- ve IgM AKA sıklıkları yüzde (%) olarak ifade edildi. İki grubun IgG- ve IgM AKA sıklıkları açısından farklı olup olmadığı Fisher kesin ki-kare testi ile araştırıldı.

BULGULAR

Hasta grubunda 5 hastada (%21.7) IgG AKA pozitif saptanırken, bir hastada (%4.3) IgG AKA şüpheli pozitif, diğer hastalarda ise (%73.9) IgG AKA negatif bulundu. Kontrol grubunda IgG AKA bir kişide (%4.8) pozitif bulunurken, 4 kişide (%19.0) şüpheli pozitiflik saptandı. Kontrol grubundaki diğer olgular (%76.2) IgG AKA açısından negatifti. Hasta grubu IgM AKA açısından değerlendirildiğinde bir olguda (%4.3) pozitiflik saptanırken hiç bir olguda şüpheli pozitifliğe rastlanmadı. Hasta grubunda IgM AKA ne-

gatiflik oranı % 95.7 idi. Kontrol grubunda IgM AKA pozitifliğine ya da şüpheli pozitifliğine rastlanmadı. Hasta ve kontrol grupları IgG AKA sıklıklar bakımından farklı gözükmemesine rağmen (hasta grubunda %21.7 ve kontrollerde %4.8) Fisher kesin ki-kare testi ile değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık olmadığı ($p=0.11$) belirlendi. Benzer şekilde her iki grubun IgM AKA pozitifliği sıklığı birbirinden istatistiki olarak anlamlı bir farklılığa sahip değildi ($p=0.52$).

TARTIŞMA

AKA ve LA'nın negatif yüklü fosfolipidlere karşı oluşan IgG, IgM veya nadiren IgA sınıfı otoantikörler olduğu gösterilmiştir. Bu antikörler ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) ya da solid faz RIA (Radio Immuno Assay) ile saptanabilir^(1-3,9,10). LA pozitif olan hastaların büyük çoğunluğunda AKA pozitif bulunmuştur. LA ve AKA'nın klinik özellikleri aynıdır. Çeşitli çalışmalarda AKA negatif olmasına rağmen LA pozitif olan veya bu durumun tersi olan durumlar saptanmıştır^(11,12).

LA'nın genel popülasyonda görülme sıklığı spesifik olarak belirlenmemiştir fakat yaklaşık %1-2 olduğu kabul edilmektedir^(6,13). Normal kişilerde AKA sıklığının %0-7 arasında olduğu belirtilmektedir⁽¹³⁾. SLE ve diğer otoimmün hastalıklarda AFA karakteristik olarak bulunur. SLE olgularında LA sıklığı %7-83 arasında değişirken, AKA sıklığı %38 olarak bildirilmiştir^(12,13).

Son dönem böbrek yetmezliklilerde immunsupresyon ve otoimmünite gibi bazı immünolojik anormallikler sıklıkla bulunur⁽³⁾. Bu hastalarda yapılan bir çalışmada LA sıklığı %22 olarak bildirilmiştir⁽¹⁴⁾. Aynı çalışmada hemodiyaliz hastalarında LA sıklığı %30 ve yine son dönem böbrek hastalığı olup halen konservatif tedavide olan hastalarda %11 ola-

rak saptanmıştır. Garcia-Martin LA aktivitesini hemodiyaliz tedavisinde olan hastalarda %22, konservatif tedavide olan son dönem böbrek yetmezliklilerde %13.5 bulmuştur. IgG AKA sıklığını ise hemodiyaliz hastalarında %31, konservatif tedavide olanlarda %18 olarak belirlemiştir⁽³⁾. Bir başka çalışmada hemodiyaliz hastalarında IgG AKA sıklığı %4.8, IgM AKA sıklığı ise %16.7 bulunmuştur. Bu çalışmada LA pozitif hasta saptanmamıştır⁽⁸⁾. Diyaliz hastalarında AFA'nın klinik önemini araştıran bir çalışmada IgG AKA sıklığı %10, LA sıklığı %7 bulunmuştur⁽²⁾.

Diyalize başlanmamış kronik böbrek yetmezlikli hastalarda AKA pozitifliği sıklığını araştırdığımız çalışmamızda IgG AKA sıklığı %21.7, IgM AKA sıklığı ise %4.3 olarak görülmektedir. Hemodiyaliz hastalarında IgG AKA pozitifliği sıklığı %4.8-%31 arasında bildirilmiştir^(2,3,8) ve son dönem böbrek yetmezliği olup da halen konservatif tedavi almakta olan hastalarda bu oran %18 olarak⁽³⁾ bulunmuştur. Bu çalışmalardan birinde⁽²⁾ araştırmanın gerçekleştirildiği 60 hastadan oluşan grupta 4 hastaya sürekli ayaktan periton diyalizi uygulanmaktadır ve bu durumda olan hastalar gruptan çıkarıldığında geriye kalan ve tamamen hemodiyaliz hastalarından grupta çalışmada elde edilen %10 IgG AKA pozitifliği sonucunun ne ölçüde geçerli olduğuna ait veri belirtilmemiştir. Çalışmamızda saptadığımız IgG AKA sıklığının (%21.7) karşılaştırılabileceği son dönem girmemiş kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yapılmış benzer çalışmalara literatürde ulaşamamıştır. Sonucumuzu diyaliz programına henüz başlanmamış son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda %18 olarak saptanan IgG AKA sıklığı⁽³⁾ ile karşılaştırdığımızda iki çalışmanın sonuçları birbirine yakın görülmektedir. Her iki çalışmadaki hasta grupları hasta sayısı (22 ve 23), hasta yaşı (56±16 ve 47±18 yıl), cinsiyet dağılımı

(13 erkek, 9 kadın ve 11 erkek, 12 kadın) bakımından benzerlik gösterdiğinden, IgG AKA pozitifliği saptamada da aynı yöntem (ELISA) ve yakın değerler kullanıldığından elde edilen sonuçların birbirine yakın oluşunu diyalize başlanmamış kronik böbrek yetmezlikli hastalarda IgG AKA sıklığının hastalığın derecesinden etkilenmediği şeklinde yorumlamak mümkün olabilir. Diyaliz programına başlanmamış ve henüz son dönemde olmayan kronik böbrek yetmezlikli hastalardaki IgM AKA sıklığı ile ilgili çalışmalara da literatürde ulaşılamamış olup hemodiyaliz hastalarında ise bu otoantikörün sıklığı %16.7⁽⁸⁾ olarak bildirilmiştir. Bu nedenle diyaliz programına başlanmamış kronik böbrek yetmezlikli hastalardan oluşan bir grupta saptadığımız %4.3 oranındaki IgM AKA sıklığını benzer bir başka grubunki ile kıyaslama imkanı olmamakla birlikte hemodiyaliz hastalarında saptanan⁽⁸⁾ sıklığı (%16.7) göz önüne alındığında hemodiyalizin bu otoantikörün sıklığını artıran bir faktör olduğu söylenebilir. Ancak böyle bir yorumu yaparken IgM AKA'nın enfeksiyonlara bir cevap olarak sıklıkla bulunabildiğinin ve antifosfolipid sendromu özelliklerinin genellikle IgM AKA varlığına eşlik etmediğinin de⁽¹⁵⁾ akıldā tutulması gerekir,

SONUÇ

Sonuç olarak, son dönemde olmayan ve diyaliz programına başlanmamış kronik böbrek yetmezlikli hastalarda IgG ve IgM sınıfı AKA sıklığının normal populasyondaki sıklıklarından farklı olmadığı kanısına varılmıştır. Ancak tekrarlayan trombotik atakları olduğu saptanan üremik hastalarda özellikle IgG sınıfı olmak üzere AKA pozitifliği aranması ve bu otoantikörü pozitif hastaların hemodiyaliz programına başladıklarında arteriyovenöz fistül trombozu açısından daha yüksek risk taşıdıklarının

bilinmesi yararlı olacaktır.

Geliş tarihi : 24.02.1998

Yayına kabul tarihi : 09.06.1998

Yazışma adresi:

Dr. Fatih BULUCU

Ataç Sok. 51/16

Kızılay/ANKARA

KAYNAKLAR

1. Harris EN. Antiphospholipid antibodies, *Br J Haematol* 1990; 74: 1-9.
2. Chew SL, Lins RL, Daelemans R et al. Are antiphospholipid antibodies clinically relevant in dialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 1992; 14: 1194-1198.
3. Garcia-Martin F, De Arriba G, Carrascosa T et al. Anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant in end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 543-547.
4. Asherson RA, Khamasta MA, Ordi-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; 8: 23-28.
6. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus and non-SLE disorders. *Ann Intern Med* 1990; 112: 682-698.
7. Brunner FP, Brynger H, Ehrich JHH et al. Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, XIX, 1988, *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4 (Suppl 4): 5- 40.
8. Phillips AO, Jones HW, Hambley H et al. Prevalence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in haemodialysis patients, *Nephron* 1993; 65: 350-353.
9. Fric PG. Acquired circulating anticoagulants in systemic "collagen disease", autoimmune thromboplastin deficiency. *Blood* 1985; 10: 691-706.
10. Conley CL, Hartman RC. Hemorrhagic disorder

- caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1992; 31: 621-622.
- 11.** Triplett DA, Brandt JT et al. Laboratory diagnosis of lupus inhibitors, a comparison of the tissue thromboplastin inhibition, procedure with a new platelet neutralization procedure. *Am J Clin Pathol* 1983; 79: 677-682.
- 12.** Petri M, Rheinschmidt M, Whiting-O'Keefe Q et al. The frequency of lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1987; 106: 521-531.
- 13.** Quereda C, Otero G G, Pardo A et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies in nephropathies not due to systemic lupus erythematosus, *Am J Kidney Dis* 1994; 23(4): 555-561.
- 14.** Quereda C, Pardo A, Lamas S. Lupus-like in vitro anticoagulant activity in end-stage renal disease, *Nephron* 1988; 49: 39-44.
- 15.** Mackworth-Young C. Antiphospholipid antibodies: More than just a marker? *Immunol Today* 1990; 11: 60-65.