

CAPD TEDAVİSİNİN TROMBOSİT FONKSİYONLARINA ETKİSİ

Oktay Karatan*

Kronik böbrek yetmezliğinden ileri gelen üremide kardiyovasküler, sinir, sindirim, endokrin ve hematopoetik sistemlerle ilgili bozukluklardan oluşan belirtiler görülür (7). Hematopoetik sistemde anemi ve kanama eğilimi gözlenen en belirgin bulgulardanır. Anemiye eklenen bir kanama hastaların kısa sürede kaybedilmesine yol açabilir.

Üremide kanamaya yol açabilen trombosit fonksiyon bozukluklarının (8,21,25) periton diyalizi, kısmen de hemodiyalizle düzelebildiği gösterilmiştir (18,21).

Bu çalışmada ülkemizde henüz çoğu merkezlerde uygulanmayan CAPD (Continuous Ambulatory Peritoneal dialysis - Sürekli Ayaktan Periton diyalizi) tedavisinin trombosit agregasyonlarına ve henüz literatürde rastlayamadığımız trombosit faktör-3 aktivitesine etkisinin incelenmesi planlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalında Ekim 1985 - Haziran 1988 tarihleri arasında CAPD tedavisi gören 73 hastanın 24'ünde uygulandı yaş ortalamaları 41.75 ± 2.93 olan hastaların 18'i erkek 6'sı kadındı. CAPD tedavisine başlamadan önce hastaların üçünde burun ve gastroentestinal kanama, üçünde burun kanaması, altısında CAPD uygulaması başlangıcında kateterin (Tenckhoff) konulmasını izleyerek diyalizatta uzun süre devam eden makroskobik kanama mevcuttu.

Hastalara CAPD tedavisi uygulanmadan önce ADP (Adenosin difosfat) ve Adrenalinle (Epinefrin) oluşturulan trombosit agregasyonu ve trombosit faktör-3 aktivitesi tayini yapıldı. Bu testler CAPD başlama tarihinden bir ay sonra tekrar edildi.

Normal 16 gönüllüden yapılan trombosit agregasyonları (ADP ve adrenalin ile oluşturulmuş) kontrol grubumuzda yer almıştır.

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi.

Trombosit aggregasyonu :

Youdim'in (29) tanımladığı yöntemde ufak değişiklik yapılarak trombositten zengin ve fakir plazma elde edildi. Buna göre 1 ml. 0.129M sodyum sitratlı çözelti üzerine 9 ml. kan, brakıyal venden silikolu iğnelerle plastik tüplere alındı. Tüpler 200 g.de 10 dk. santrifüje edildi. Üstteki kısım plastik pipet kullanılarak ayrı plastik tüplere aktarıldı. Böylece trombositten zengin plazma elde edildi. Plastik tüpte geri kârı kalan kan örnekleri 2000 g. de 20 dk. yeniden santrifüje edildi, üstte kalan kısım aynı şekilde plastik tüplere aktarılaraq trombositten fakir plazma elde edildi. Trombositten zengin plazmada trombosit sayısını yapılarak trombosit sayısı mm^3 de 150.000 olacak şekilde trombositten fakir plazma ile dilüe edildi.

Trombosit aggregasyonu Chrono-Log Dual Channel Aggregometer kullanılarak yapıldı. Aggrege edici madde olarak ADP 2×10^{-4} mol/lit. (Sigma diagnostics catalog no : 885-3), epinefrin 1×10^{-4} mol/lit. (Sigma diagnostics catalog no 885-5) kullanıldı.

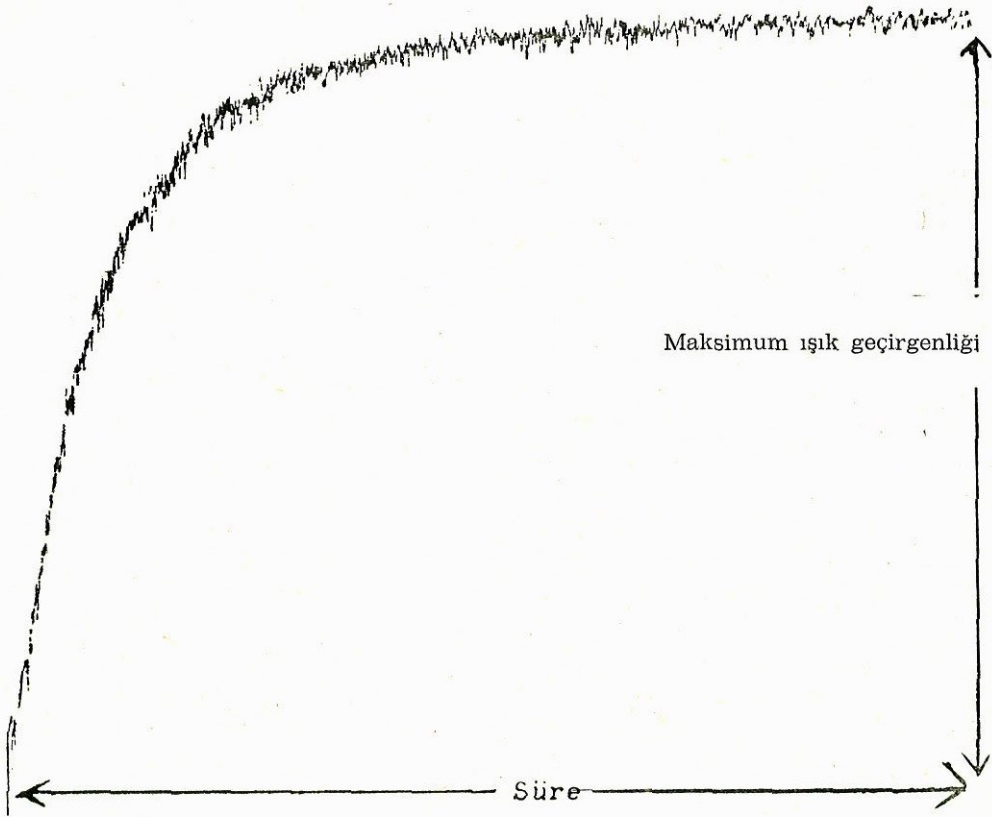
Aggregometre önce trombositten fakir plazma ile % 100'e ayarlandıktan sonra küvetine 0.9 ml. trombositten zengin plazma konarak ışık geçirgenliği sıfıra getirildi. Trombositten zengin plazma üzerine 0.1 ml. ADP solusyonu otomatik pipet yardımı ile ilave edildi. Bu işlem adrenalın içinde aynen uygulandı. Işık geçirgenliğinde oluşan değişimler yazdırıcı ile dakikada 1 inci hızla 5 dk. kaydedildi. ADP ve adrenalınle oluşturulan agregasyonlar maksimum ışık geçirgenliği yüzdesine göre değerlendirildi (Şekil 1).

Trombosit faktör-3 aktivitesi tayini :

Trombositten zengin plazma ile uygun bir uyarıcının (kaolin) karşılaştırılmasına dayanır (14,28). Hasta ve normal kişiden trombositten zengin ve fakir plazma hazırlanır. Trombositten zengin plazmalarda trombosit sayımı yapılarak kendi fakir plazmaları ile hasta ve normalin trombosit sayıları eşitlendikten sonra bunlardan aşağıdaki karışımlar oluşturulur :

- 1 — Hastanın trombositten zengin plazması
Normalin trombositten fakir plazması
- 2 — Normal trombositten zengin plazması
Hastanın trombositten fakir plazması

Bu karışımların herbirine 0.2 ml. kaolin süspansiyonu (4 gr. kaolin 100 ml. 0.85 lik sodyum klorür içinde) eklenir. Bu karışımlar 37 C° de su banyosunda 20 dk. bekletilir. Her karışıma 0.2 ml. kalsiyum



Şekil 1 : ADP ile oluşturulmuş normal aggregasyon örneği

klorür (3.9 gr. anhidrkalsiyum klorür tozu ile 0.035 M. CaCl_2 solusyonu) ilave edilerek kronometre çalıştırılır, pıhtılaşma zamanı gözlenir (kaolin'in pıhtılaşmaya başladığı an).

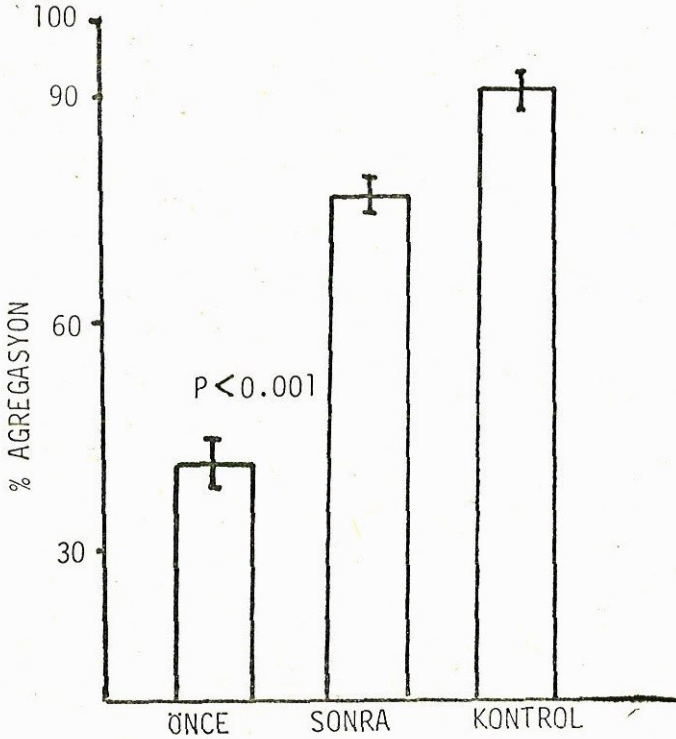
Testin yorumu, birinci karışımın pıhtılaşma zamanının ikinci karışımın pıhtılaşma zamanına göre 5 dk. veya daha uzunsa trombosit faktör-3 te kusur olduğu esasına dayanır.

İstatistiki değerlendirmelerde T testinden (independent ve paired) yararlanılmıştır.

BULGULAR

CAPD tedavisinden önce ve sonra ADP ve adrenalinle oluşturulmuş trombosit aggregasyonlarının değerleri kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak şekil 2 ve 3 te, tedaviden önce ve sonraki trombosit

faktör-3 aktiviteleri (kaolin zaman farkları) şekil 4 te gösterilmiştir. Şekil 5 ve 6 da CAPD tedavisinden sonra ADP ve adrenalinle oluşturulan aggregasyon değerlerinin trombosit faktör-3 ile ilişkilerini gösteren regresyon eğrileri görülmektedir



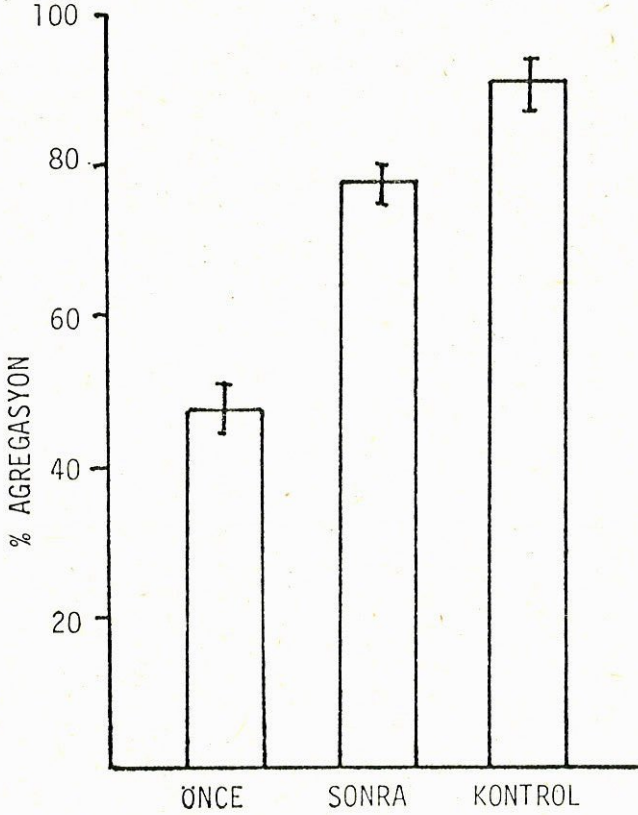
Şekil 2 : CAPD tedavisinden önce ve sonra ADP ile oluşturulmuş trombosit agregasyonu değerleri

TARTIŞMA

Üremideki kanama eğilimi 1907 den beri bilinmektedir (18). Bazı üremik hastalarda V. ve VII koagülasyon faktörleri eksiklikleri görülür ise de (11) trombosit anormallikleri belli başlı koagülasyon defektlerini kapsar (22).

Üremide trombosit aggregasyon kusurları çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (1,4,6,8,17,21,24).

Bu çalışmada da CAPD tedavisine başlamadan evvel hastalarımızın adrenalin ve ADP ile oluşturulmuş trombosit aggregasyonları nor-



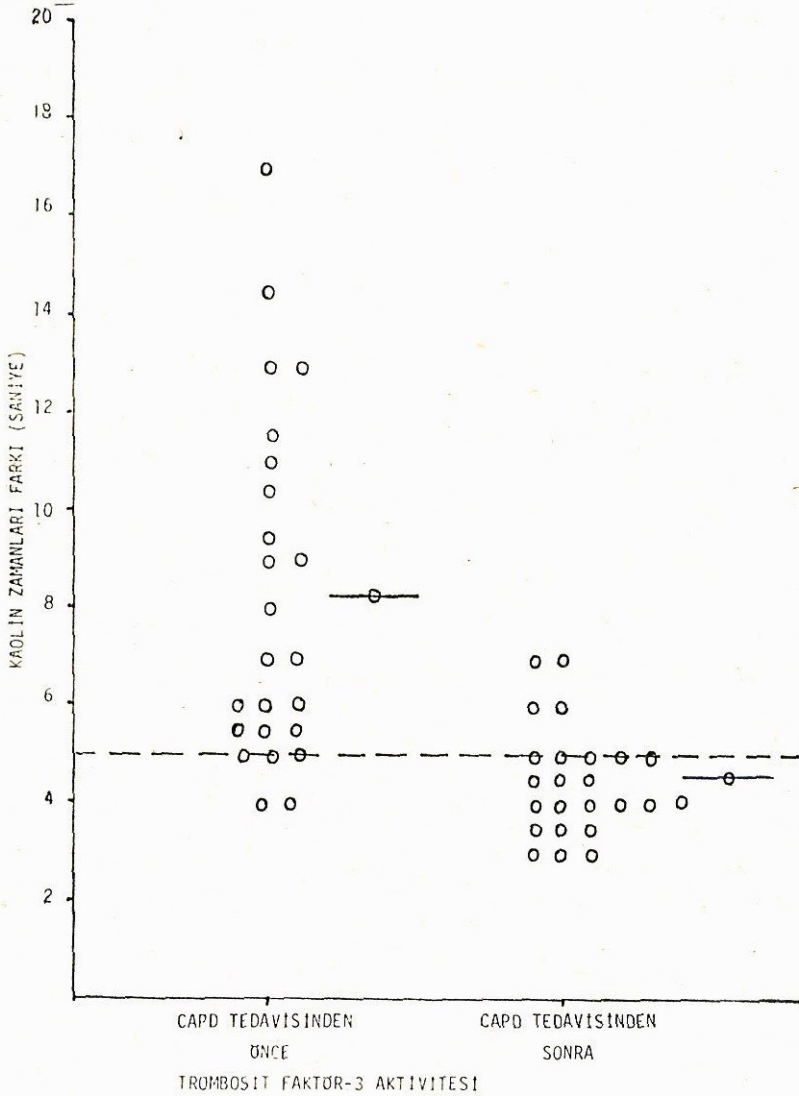
Şekil 3 : CAPD tedavisinden önce ve sonra adrenalile oluşturulmuş trombosit aggreasyonu değerleri

mal grupta yer alan 16 gönüllünün aynı değerleri ile karşılaştırıldığı zaman anlamlı düşüklükler saptanmıştır $p < 0.001$ (Şekil 3-4).

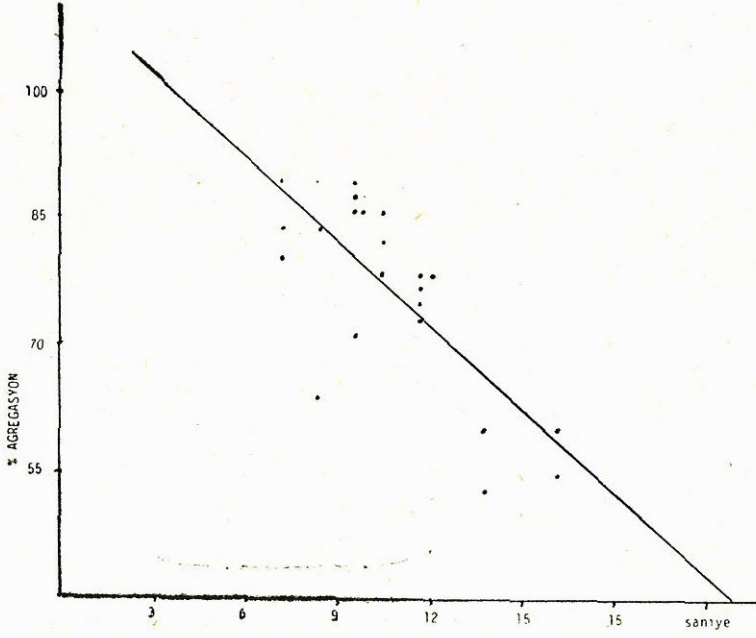
Üremide trombositlerin ADP ve kollagen gibi maddelerle aggre-gasyonlarından sonra salgılanarak pıhtı teşekkül hızını artıran trom-bosit faktör-3 (14) aktivasyonu da bozulur (2,15,24). Hastalarımızda CAPD tedavisi öncesinde saptanan trombosit faktör-3 bozuklukları şekil 4 de açıkça görülmektedir.

Üremide vücutta biriktiği bilinen guanidinosuksinik asit, fenol, fenolik asit, hidroksifenil asetik asit gibi maddelerin trombosit aggre-gasyonunu bozduğu ileri sürülmüştür (16,25,30). Ancak son çalışma-

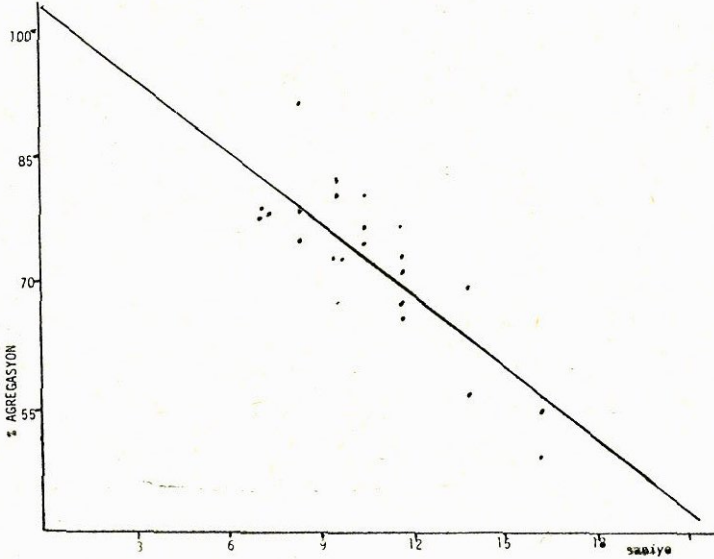
larda, üremide biriktiği öne sürülen orta molekül ağırlıklı maddelerin (middle molecules) (9,10) trombosit fonksiyon bozukluklarından sorumlu olduğunu göstermesi bakımından önem kazanmaktadır (3,12). CAPD tedavisindeki hastalarda orta molekül ağırlıklı maddelerin hemodiyaliz uygulanan hastalara nazaran daha az bulunduğu bilinmektedir (9).



Şekil 4 : CAPD tedavisinden önce ve sonra trombosit faktör-3 aktiviteleri



Şekil 5 : CAPD tedavisinden sonra ADP ile oluşturulmuş trombosit agregasyonu ile trombosit faktör-3 arasındaki ilişki



Şekil 6 : CAPD tedavisinden sonra adrenalin ile oluşturulmuş trombosit agregasyonu ile trombosit faktör-3 arasındaki ilişki

Hastalarımıza uygulanan CAPD tedavisinden bir ay sonra yapılan trombosit aggregasyonlarında tedavi öncesine göre çok anlamlı derecede düzelme görülmüştür $p < 0.001$ (Şekil 3-4). Trombosit faktör-3 deki düzelme şekil 4 de görülmektedir $p < 0.001$. Tedavi sonrası, hasta grubunun ADP ve adrenalinle oluşturulmuş trombosit aggregasyonları ile trombosit faktör-3 arasındaki ters yönlü bir ilişki (şekil 5-6) Hardisty ve Hutton'un çalışmaları ile uyumludur (13).

Periton diyalizi ile trombosit aggregasyon bozukluklarının düzelmesi tam olmasına karşın hemodiyaliz tedavisinde bu düzelme kısmidir (2,19,20,21). Ancak yapılan bir çalışmada, hemodiyaliz hastalarında antiaggregan tedaviyi gerektirecek şekilde trombosit aggregasyonlarında bir artma olduğu belirtilmektedir (27). Üremik kanamalı hastalara CAPD tedavisi uygulamaya başlanmasından sonra bu hastalarda kısa bir sürede knamaların durduğu gözlemekteyiz.

Geçici periton diyalizi veya hemodiyalizden sonra kısa sürede trombosit faktör-3 aktivitesinde düzelme görüldüğü bildirilmektedir (19,20,23,24). Bulgularımız diğer çalışmalarla uyumludur.

Buna karşın yapılan bazı çalışmalarda CAPD uygulanan hastalarda hiperkoagulabilite ve trombosit hiperaktivitesi olduğu ve bundan dolayı bu hastalara antiaggregan tedavi uygulanmasının gerekebileceği ileri sürülmektedir (5,26).

ÖZET

Son dönem böbrek yetmezlikli 24 hastanın, CAPD tedavisi uygulanmadan önce ve uygulamadan 1 ay sonra ADP ve adrenalinle oluşturulmuş trombosit aggregasyonları ve trombosit faktör-3 aktiviteleri tayin edildi.

Hasta grubun tedaviden önceki ADP ve adrenalinli aggregasyon değerleri, kontrol grubunun aynı değerleri ile mukayesesinde anlamlı derecede düşüktü ($p < 0.001$).

CAPD tedavisinden sonra ADP ve adrenalinle oluşturulan aggregasyon değerlerindeki artış tedavi öncesine göre anlamlı idi ($p < 0.001$). Tedavi öncesi bozuk olan trombosit faktör-3 aktiviteleri tedaviden sonra anlamlı olarak düzeldi ($p < 0.001$).

SUMMARY

The effect of CAPD in platelet functions

Adenosine diphosphate (ADP) and epinephrine induced platelet aggregations and platelet factor-3 availability were studied in twenty-four patients with end stage renal failure prior to and one month later CAPD.

ADP and epinephrine induced aggregation functions were significantly lower ($p < 0.001$) than controls in the patients group prior to CAPD the increase in ADP and epinephrine induced platelet aggregations were found to be significant with CAPD ($p < 0.001$).

Impaired platelet factor-3 availability prior to therapy were improved after CAPD.

KAYNAKLAR

1. Akman N., Ulutin ON. : Üremilerde trombosit fonksiyonları üzerinde in vivo ve in vitro bir çalışma Cerrahpaşa Tıp Bülteni. 3 : 105, 1969.
2. Anagoston A., Kurtzman NA. : Hematological Consequences of renal failure. The Kidney (Brenner BM., Rector J. FC. Ed.) 5 : 1631-1656, 1986.
3. Bazilinski N., Shaykh M., Dunea G., Mamdani B., Patel A., Czappek E., Ahmed S. : Inhibition of platelet function by uremic middle Molecules. Nephron 40 : 423, 1985.
4. Berkarda B. : Böbrek yetmezliğinde hemostaz bozuklukları. Hematoloji (İstanbul), 1 : 174, 1970.
5. Bertoli M., Gasparotton ML., Vertolli U., Ruffatti., Landro D.D., Romagnoli GP. : Does hypercoagulability exist in CAPD patient Periton. Dialys. Bull. 4 : 237, 1984.
6. Balard HS., Marcus AJ. : Primary and secondary platelet aggregation in uremia Scand. J Haemet. 9 : 198, 1972.
7. Bushinsky D.A. : Systemic Consequences of Chronic Renal Failure Clinical Nephrology (Levine SA., ed) W.B. Saunders Company, philadelphia, 1987, s. 278-292.
8. Castaldi PA., Rozenberg MC. Stewart JH. : The bleeding disorder of uremia, of uremia, a qualitative platelet defect. Lancet 11 : 66, 1966.
9. Chapman GV., Ward RA., Farrell PC. : Separation and quantification of the middle molecules in uremia. Kidney int. 17 : 82, 1980.
10. Contreras R., Later R., Navarro J., Touraime JL., Fregria AM., Traeger J. : Molecules in the middle molecular weight range. Critical review of methods of separation from fluids of uremic patients. Nephron 32 : 193, 1982.
11. Donner L., Neuwirtova : The hemostatic defect of acute and chronic uremia Thromb Diath Haemoirh 5 : 319, 1960.
12. Gallice P., Fournier N., Crevat A., Saingra S., Frayssinet R., Murisasco., Sicardi F. : In vitro inhibition of platelet aggregation by uremic middle molecules. Bio-medecine 33 : 185, 1980.

13. Hardisty RM., Huton RA. : Platelet Aggregation and availability of platelet factor-3 Brit. J. Haemat. 12 : 764, 1966.
14. Hardisty RM., Huton RA. : The kaolin Clotting time of platelet rich plasma : A test of platelet factor-3 availability. Brit. J Haemat. 11 : 258, 1965.
15. Horowitz HI., Cohen BD., Martin P., Papayonou MF. : Defective ADP. induced platelet factor-3 activation in uremia. Blood, 30 : 331, 1967.
16. Horowitz H., Stein IM., Cohen BD., White JG. : Further studies on the platelet inhibiting effect of guanidinosuccinic acid and role in uremic bleeding Amer. J. Med., 49 : 336, 1970.
17. Karatan O., Tutkak H., Eymir Atilla : Kronik böbrek yetmezliğinde trombosit fonksiyonları. Ankara Tıp Bülteni. 4 : 265, 1982.
18. Lindsay RM. : Practical use of anticoagulants : Replacement of renal function by dialysis (Drukker W., Parsons FM., Maher JF ed.) Martinus Nighoff Publishers, 1983, s. 213.
19. Lindsay RM., Fricson M., Koens F., Linton AL., Oreopoulos DG., de Weber GA. : Platelet function in patients on long term peritoneal dialysis clin Nephrol 6 : 335, 1976.
20. Lindsay RM., Moorthy AV., Koens F., Linton AL. : Platelet function in dialyzed non dialyzed patients with chronic renal failure Clin. Nephrol. 4 : 52, 1975.
21. Nenci GG., Berrettini M., Agnelli. G., Parise P., Buoncristiani U., Ballatori E : Effect of peritoneal dialysis, haemodialysis and kidney transplantation on blood platelet function 1. platelet aggregation by ADP and epinephrine. Nephron 23 : 287, 1979.
22. Rabien SF : Uremic bleeding. Proc. Hemost Thromb 1 : 233, 1972.
23. Rabiner SF., Drake RF. : Platelet function as an indicator of adequate dialysis. Kidney int. (Suppl.) 2 : 144. 1975.
24. Rabiner SF., Hrodek O. : Platelet factor-3 in normal subjects and patients with renal failure J Clin Invest. 47 : 901, 1968.
25. Rabier SF., Molnias F. : The role of phenol and phenolic acids on defective platelet aggregation of patients with renal failure. Amer. J. Med. 49 : 346, 1970.
26. Sabo RS., Bartoli F., Castro RA. : In vivo Platelet Hyperreactivity, another Risk Factor for patients under Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. Nephron 29 : 228, 1988.
27. Viener A., Aviram OS., Brook JG. : Enhanced in vitro platelet Aggregation in Hemodialysis Patients. Nephron 43 : 139, 1986.
28. William WJ., Beutler E., Ersley., Rundles R. : Hematology M., Graw Hill book company, 1972 5. 1201-1207.
29. Youdim BMH. : Preparation of human platelets. Ciba Foundation Symposium 39 (New series), 5. 405-406, 1976.
30. Zweifler AJ., Sanbar Inhibition of platelet adhesiveness and aggregation by benzyl alcohol and phenol. Thrombos Diath. Haemorrh. 21 : 362, 1969.