

Bir Kronik Böbrek Yetmezliği Hastasında Akiz Antitrombün III Eksikliğine Bağlı Erken Arteriovenöz Fistül Trombozu (Olgu Sunumu)

Harun ARBATLI*, Ergun DEMİRİSOY*, Cevahir HABERAL**, Seher KEBAPÇIOĞLU***, Aydın KARGI**, Ertan ONURSAL**

* Koşuyolu Kalp ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul

*** PTT İstanbul Hastanesi, İstanbul

ÖZET

Düzenli olarak hemodializ uygulanan kronik böbrek yetmezliği hastalarında arteriovenöz fistül (AVF) trombozu, morbiditeyi arttıran önemli bir komplikasyondur. Beş kez AVF operasyonu uygulanan ve son dört operasyon sonrasında heparine cevapsızlık nedeniyle erken dönemde AVF'de tromboz gelişen kronik böbrek yetmezliği hastası İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'na sevk edildi. Hasta hiperkoagulabilite yönünden araştırıldı. Hematolojik tetkiklerinde Antitrombin III (AT III) düzeyi normalin %40'ı (N= %80 - %120) düzeyinde bulundu. Yeni bir AVF operasyonu öncesinde AT III konsantratinin intravenöz infüzyonu ile defisit giderildi. Lokal anestezi ile sol kolda daha önce yapılan radiosefalik AVF seviyesinin proksimaline yeni bir AVF operasyonu yapıldı. Operasyon sırasında heparinli serumun lokal intraluminal kullanılması ile efektif antikoagülasyon sağlandı. Postoperatif erken dönemde ve onsekiz aylık takibi boyunca AVF bölgesinde tromboz komplikasyonu görülmedi.

SUMMARY

Early Arteriovenous Fistula Thrombosis due to Acquired Antithrombin III Deficiency in a Patient with Chronic Renal Failure

Arteriovenous fistula (AVF) thrombosis is an important complication which increases the morbidity in patients with chronic renal failure undergoing regular hemodialysis. The patient with chronic renal failure that subjected to AVF operation for five times and experienced early thrombosis due to unresponsiveness to heparin in the last four procedures was referred to the Department of the Thoracic and Cardiovascular Surgery in İstanbul University, Faculty of Medicine. He was investigated for hypercoagulability state. Haematologic studies revealed that the Antithrombin III (AT III) level was 40% of normal (Normal range=80%-120%). The deficit was completed with the intravenous infusion of AT III concentrate before the next AVF operation. A new AVF was reconstructed proximal to the former radiocephalic AVF on the left forearm with local anesthesia. Effective anticoagulation was obtained by using local intraluminal heparinized saline. No thrombotic complication was occurred at the AVF site early postoperatively and a follow up period of eighteen months.

GİRİŞ

Renal hastalıklarda trombotik ve hemorajik komplikasyonlar sık karşılaşılan durumlardır. Böbrek yetmezliklerinde görülen hemoraji eğilimi primer olarak üremiye bağlı trombosit fonksiyonlarının bozulması nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Yeterli dializ uygulanan hastalarda üremiye bağlı kanama eğilimi artık sorun olmamaktadır. Günümüzde böbrek yetmezliği hastalarında trombotik komplikasyonlar ön plana geçmiştir.

Örneğin nefrotik sendromlu hastalarda görülen trombotik komplikasyonlar, akut renal yetmezlikte görülen intravasküler koagülasyon gelişimi, dializ sırasında heparinizasyona rağmen ekstrakorporeal sistemin trombozu bu komplikasyonlar arasında sayılabilir.

OLGU

55 yaşında erkek hasta 1982 yılından beri İstanbul PTT Hastanesi'nde Tip II Diabetes Mellitus ve akciğer tüberkülozu nedeniyle

aralıklı olarak yatırıldı ve tedavi gördü. 1985'te, 1988'de ve son olarak da 1990 yılın-
da sırasıyla 1 yıl, 9 ay ve 28 ay süreyle reaktif
eksüdatif tüberküloz nedeniyle antitüberküloz
tedavi uygulandı. 1992 Mayıs ayında
konjestif kalp yetmezliği, diabetik nefropati-
ve bağlı üremi, diabetik retinopati (Grade II-
III), INH kullanımına bağlı toksik hepatit ve
yaygın kronik dermatit nedeniyle PTT Has-
tanesi Dahiliye kliniğine yatırıldı. Diabete
bağlı glomerüloskleroz (Kimmel-Stiehl-
Wilson sendromu) ve kreatinin klirensinde
giderek azalma nedeniyle hastaya hemodia-
liz endikasyonu kondu. İlk önce sağ radiose-
falik AVF açıldı ve yaklaşık 1 yıl süresince
bu yolla dializ programı sürdürüldü. Bu fis-
tülün trombozu sebebiyle tekrar AVF ope-
rasyonu uygulandı. Ancak bu operasyonla
birlikte toplam dört kez AVF operasyonu
sonrası vasküler lümen kalitelerinin çok kö-
tü olmamasına ve son iki operasyon sırasın-
da sistemik heparinizasyon yapılmasına rağ-
men erken dönemde intralümenal tromboz
gelişti. Hasta ileri tetkik ve gerekli dializ yo-
lu için İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Kalp ve
Damar Cerrahi Anabilim Dalı'na sevk edildi.
Hasta da muhtemelen subklinik olarak geçi-
rilmiş Hepatit B Virüs infeksiyonuna bağlı
HBsAg pozitifliği vardı. SGOT: 274 IU/L,
SGPT:254 IU/L, Alkalen fosfataz:583 IU/L
idi. Hastada kronik karaciğer hastalığı da
bulunduğu ve koagülasyon faktörlerinin
sentezinde uyumsuzluk olabileceği düşünö-
lerek İç Hastalıkları Hematoloji Ünitesi ile
konsulte edildi. Hiperkoagülabilitate yönün-
den araştırılan hastanın hematolojik labora-
tuar değerlerinin taranmasında plazma An-
titrombin III düzeyi normalin %40'ı düzeyin-
de bulundu. AT III düzeyindeki düşüklük,
geçirilmiş toksik hepatit ve HBV infeksiyo-
nu sonrası gelişen kronik karaciğer hastalığı-
nın sonucunda AT III sentezinin azalmış ol-
masına bağlandı. Hastada AT III infüzyonu
ile defisit giderilmesi kararlaştırıldı. Ope-
rasyondan 8 saat önce intravenöz AT III so-
lasyonu infüze edildi. Lokal anestezi altın-
da sol ön kolda önceki AVF operasyonu in-
sizyonunun proksimalinden longitudinal in-
sizyon ile radial arter ve sefalik ven prepare
edildi. Arter cıdarında yer yer kalsifikasyon
vardı, ancak arter lümeni düzgün yapıday-
dı. Sefalik ven distal ucu radial artere 6/0

propilen suture materyali ve kontinü teknik
ile uç-yan tarzda anastomoze edildi. Radial
arter ve sefalik vendeki klempler kaldırıldı-
ğında anastomoz hattında ve sefalik ven
üzerinde proksimale doğru yayılan sistolo-
diastolik trıl palpe edildi. Postoperatif taki-
binde altı ay ara ile iki kez AT III replasmanı
yapılan hastada 18. ayda halen AVF'nün dia-
liz yolu olarak kullanılabildiği belirlendi.

TARTIŞMA

Koagülasyon mekanizmasının doğal inhi-
bitör faktörleri arasında Alfa-1 antitripsin,
Alfa-2 makroglobulin ve AT III sayılabilir.
Heparin kofaktör de denilen AT III, karaci-
ğer parenkim hücreleri tarafından sentezle-
nen 65000 Dalton ağırlığında bir plazma
proteinidir. Plazmadaki normal konsantras-
yonu 300 mcg/ml.'dir (1). AT III düşük bir
hızla bağlanarak trombinin inaktive eder. Fa-
kat heparinin ortamda bulunması ile bu re-
aksiyon büyük ölçüde hızlanır. AT III'ün ay-
rıca Faktör IXa, Xa, XIa ve XIIa'yı da inhibe
edici özelliği vardır.

AT III eksikliği tromboembolik kompli-
kasyon riskini arttıran konjenital ya da akiz
formu olan bir koagülasyon bozukluğudur.
Konjenital AT III eksikliği ilk kez 1965 yılın-
da Egeberg tarafından tanımlanmıştır (2).
Daha sonra Konjenital AT III eksikliği konu-
sundaki çalışmalar ilerlemiş ve bu hematolo-
jik bozukluğun çeşitli subgrupları olduğu
saptanmıştır. Konjenital AT III eksikliğinin
normal popülasyonda %0.02-0.05 oranında
bulunduğu bildirilmektedir (3). Gebelik, do-
ğum kontrol hapı kullanımı ve çeşitli cerrahi
operasyonlar ile bu defisit belirgin hale gele-
rek trombo-embolik komplikasyonlara se-
bep olabilmektedir (4,5).

Konjenital AT III Eksikliği:

Tip 1: Kantitatif ya da klasik AT III eksik-
liğidir.

Tip 1a: Heparin afinitesi normaldir.

Tip 1b: Heparin afinitesi anormaldir.

Tip 2: Kalitatif ya da fonksiyonel AT III
eksikliğidir.

Tip 2a: Multifonksiyonel bozukluklardır
("AT III Budapest", "AT III Chicago", "AT III
Tokyo").

Tip 2b: İzole serin proteazların inaktivasyonunda bozukluk vardır ("AT III Aalborg", "AT III Vicenza", "AT III Milano").

Tip 2c: Heparin bağlanmasında izole bozukluk vardır ("AT III Paris", "AT III Basel", "AT III Toyama").

Akiz AT III eksikliği ise klinikte oldukça nadir saptanabilen bir patalojidir. AT III sentezinin azalması, renal ya da gastrointestinal yoldan AT III kaybı ya da AT III tüketiminin artmasına bağlıdır.

Akiz AT III eksikliği görülen klinik durumlar (6):

Azalmış AT III sentezi:

- 1- Karbontetraklorür entoksikasyonu
- 2-Amantia (bir tür mantar) entoksikasyonu
- 3-Hepatik koma
- 4-Fulminan hepatit
- 5-Karaciğer sirozu
- 6-Dekompanse Wilson hastalığı
- 7-Oral kontraseptif tedavi
- 8-Peripartum fazı

AT III tüketiminin artması:

- 1-Yaygın damar içi koagülasyon
- 2-ARDS
- 3-Akut renal yetmezlik
- 4-Renal transplantasyon sonrası rejeksiyon epizodu
- 5-Hemodializ
- 6-Kardiopulmoner bypass
- 7-Politravma
- 8-Peritonit ve reoperasyonlar
- 9-Yanık
- 10-Metastaz yapmış malin tümörler
- 11-Akut lösemi
- 12-Tropikal Malarya
- 13-Heparin tedavisi

AT III kaybı:

- 1-Nefrotik sendrom
- 2-Plazmaferez
- 3-Eksüdatif enteropatiler

Hepatit geçirmekte olan hastalarda AT

III seviyeleri üzerine yapılan çalışmalarda hastalığın seyri boyunca Hepatit A hastalarının plazma AT III seviyelerinde önemli bir değişiklik görülmediği, ancak Hepatit B ve Hepatit C infeksiyonları sırasında AT III seviyesinin düştüğü saptanmıştır (5,7). Özellikle kronik persistan hepatit, kronik aktif hepatit ve karaciğer sirozu geliştiği durumlarda AT III eksikliğinin daha da arttığı ve hiperkoagülasyon eğilimi yönünden bu hastaların takibinin önemi üzerinde durulmuştur (9,10). Uzun süre periton dializi ya da hemodializ yapılan kronik renal yetmezlikli hastalarda plazma AT III seviyelerinin belirlenmesinde düşüğü ve buna bağlı olarak trombotik komplikasyonlara sık rastlandığı bildirilmiştir (11).

Dialize bağımlı hastalarda hepatit gelişme riskinin normal popülasyona göre daha yüksek olduğu göz önüne alındığında bu hastalarda AT III eksikliğine bağlı hiperkoagülabilité özellikle araştırılması gereken bir durumdur. Bu patolojik durumun önceden belirlenmesi bir çok trombotik komplikasyonun önlenmesinde yardımcı olacaktır. Dializ yolu için açılan arteriovenöz fistülün erken trombozu, eğer izah edecek cerrahi teknik bir kusur yok ise, AT III eksikliğine bağlı hiperkoagülabilité durumunu akla getirmeli ve yeni bir cerrahi girişim öncesinde gerekiyor ise eksiklik giderilmelidir. Bu yaklaşımın hasta morbiditesini azaltacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

- 1- Lewis JL, Salzman EW; Antithrombotic therapy, Rutherford RB (ed) Vascular Surgery, Philadelphia, Saunders, 1989 pp 288-290.
- 2- Egeberg O; Inherited Antithrombin III deficiency causing thrombophilia. Thrombosis and Diathesis Haemorrhagica 13:516-530, 1965.
- 3- Halal F, Quenneville G, Laurin S, Loulou G; Clinical and genetic aspects of Antithrombin III deficiency. Am J Med Gen, 14:737-750, 1983.
- 4- Hellgren M, Hägnevik K, Robbe H, et al; Severe acquired Antithrombin III deficiency in relation to hepatic and renal insufficiency and intrauterine fetal death in late pregnancy. Gynecol Obstet Invest 16:107-108, 1983.
- 5- Buller HR, Cate JWT; Acquired Antithrombin III deficiency: Laboratory diagnosis, incidence, clinical implications, and treatment with Antithrombin III concentrate. Am J Med 87:(suppl 3B) 44-48, 1989.
- 6- Köstering H; Antithrombin III, Grundlagen, Diagnostik, Klinische Bedeutung und Therapie. Schattauer Verlag Stuttgart 1984.
- 7- Sas G, Peto I, Banghegyi D, Blasko G, Domjan J;

- Heterogeneity of the "classical" Antithrombin III deficiency. Thrombosis and Haemostasis, 43:133-136, 1980.
- Köstering H, Wraase R, Merten HA, Wieding J, Hartmann H; Zur Therapie mit oralen Antikoagulantien bei Patienten mit Lebererkrankungen S. 111-143. Leber bluttgerinnung und Haemostase Editiones "Roche", 1984.
- Knot E, Cate JWT, Drijfhout HR; Antithrombin III metabolism in patients with liver disease. J Clin Pathol, 37:523-530.
- Tada K, Akamatsu K, Konno T; Importance of measuring plasma Thrombin-Antithrombin III complex when using Antithrombin III concentra-

- te therapy in fulminant hepatic failure. Scan J Gastroenterol 26:1188-1192, 1991.
- 11- Toulon P, Jacquot C, Capron L; Antithrombin III and heparin cofactor II in patients with chronic renal failure undergoing regular hemodialysis. Thrombosis and Haemostasis 57(3):263-268, 1987.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Harun ARBATLI

Koşuyolu Kalp ve Araştırma Hastanesi

Kadıköy-İSTANBUL