

Nefrotik Sendromlu Hastalarda Antikardiyolipin Antikor Prevalansı

Fatih Bulucu^{*}, Yusuf Oğuz^{**}, Abdülgaffar Vural^{***}, Ali İnal^{****}, Fikri Kocabalkan^{*}

ÖZET. Antikardiyolipin antikorlar (AKA) klinik olarak hiperkoagülabilité ile ilişkili otoantikorlardır. Nefrotik sendrom bir hiperkoagülabilité durumu olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada, erişkin nefrotik hastalardaki hiperkoagülabilité durumuyla ilişkili olabilecek IgM ve IgG sınıfı AKA'nın prevalansının araştırılması amaçlandı. Çalışmaya 20 erişkin nefrotik sendromlu hasta alındı. Kontrol grubu 20 sağlıklı erkek gönüllüden oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubunda IgM ve IgG AKA varlığı bir semikantitatif ELISA kiti kullanılarak araştırıldı. Hem hasta hem de kontrol grubunda 1 hastada (% 5) IgM AKA pozitif saptandı. Nefrotik sendrom grubunda 3 olguda (% 15) IgG AKA pozitif bulunurken kontrollerin hiçbiri IgG AKA pozitifliği göstermedi. Hasta ve kontrol grupları gerek IgM AKA ($p=1.000$) gerekse IgG AKA ($p=0.230$) pozitifliği prevalansları bakımından istatistiki olarak anlamlı farklı bulunmadı. Sonuç olarak, veriler nefrotik sendromlularda görülen tromboembolik olaylara eğilimden antikardiyolipin antikorların sorumlu olmadığını telkin etmektedir.

Anahtar Kelimeler .Nefrotik sendrom .Antikardiyolipin antikorlar.

Prevalence of Anticardiolipin Antibodies in Patients With Nephrotic Syndrome

SUMMARY. Anticardiolipin antibodies (ACA) are autoantibodies clinically associated with hypercoagulability. Nephrotic syndrome is considered a hypercoagulable state. In the present study, the prevalances of IgG and IgM classes of anticardiolipin antibodies which may have a role in the hypercoagulable state of adult nephrotic patients were determined. Twenty adult male nephrotic syndrome patients were included into the study. The control group was consisted of 20 healthy men. The presence of IgM ve IgG classes of ACAs were determined by using a semiquantitative ELISA kit in the both groups. Only 1 patient (5 %) in each of the both groups was positive for IgM ACA. Three patients (15 %) were positive for IgG ACA in nephrotic syndrome group while none of the controls had for IgG ACA positivity. There was no statistically significant difference between the groups with respect to IgM ACA ($p=1.000$) and IgG ACA ($p=0.230$) prevalances. In conclusion, the data suggest that anticardiolipin antibodies are not responsible for thromboembolic tendency in nephrotic patients.

Key Words. Nephrotic syndrome .Anticardiolipin antibodies.

AKA ve lupus antikoagulan (LA) arteriyel ve venöz trombozlar, nörolojik hastalıklar, trombositopeni ve tekrarlayan düşüklerle ilişkili, negatif yüklü fosfolipidlere karşı oluşan otoantikorlardır^{1,2,3}. 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^{4,5,6}. Nefrotik sendromlu hastalarda tromboembolik atak insidensi % 6 ila % 44 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir ve bu durum hiperkoagülabilité durumunun varlığı ile izah edilmektedir⁷ Sunulan çalışmada,

erişkin nefrotik hastalardaki hiperkoagülabilité durumuyla ilişkili olabilecek IgM ve IgG sınıfı AKA'nın prevalansının araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Nefrotik sendromlu 20 erişkin erkek hasta çalışma grubuna alındı. Çalışma grubunun yaş ortalaması 30.9 ± 16.1 yıl (17 ila 75 arasında) olup serum kreatinin düzeylerinin ortalaması 1.02 ± 0.3 mg/dl (0.6 - 1.6 arasında) idi. Hastaların 24 saatlik idrarlarındaki ortalama protein miktarı 6.88 ± 4.62 g/gün (0.88 ila 15.58 arasında), serum total protein ve

^{*} Dr.; Ankara Mevki Asker Hastahanesi
^{**} Dr.; GATA İç Hastalıkları Bilim Dalı
^{***} Dr.; GATA Nefroloji Bilim Dalı
^{****} Dr.; GATA İmmünoloji Bilim Dalı

albümin düzeylerinin ortalamaları ise sırasıyla 4.94 ± 0.97 g/dl (3.10 ila 6.70 arasında) ve 2.35 ± 0.81 g/dl (0.8 ila 3.5 arasında) idi. Hastaların hiçbirinde SLE ya da bilinen bir başka otoimmün hastalık yoktu. Öndört hastaya perkütan böbrek biyopsisi ile histopatolojik tanı konmuştu (3 membranoproliferatif glomerulonefrit, 3 minimal değişiklik hastalığı, 3 fokal segmental glomeruloskleroz, 3 amiloidoz, 2 membranöz glomerulonefrit). Kontrol grubu 20 sağlıklı erkek gönüllüden oluşturuldu. Kontrol grubunun yaş ortalaması 27.2 ± 10.3 yıl (20 ila 51 arasında) ve serum kreatinin düzeylerinin ortalaması 0.87 ± 0.14 mg/dl (0.7 ila 1.2 arasında) idi. Kontrollerin hiçbirinde proteinüri yoktu. Kontrol grubunun serum total protein düzeylerinin ortalaması 6.65 ± 0.66 g/dl (4.70 ila 7.10 arasında) ve serum albümin düzeylerinin ortalaması 4.03 ± 0.44 g/dl (2.80 ila 4.70 arasında) idi. AKA pozitifliğini belirlemek için nefrotik sendromlu hastalardan ve kontrollerden sabah saatlerinde 10 ml kan örneği alınarak serumları ayrıldı ve çalışma zamanına kadar -20° C'de bekletildi. Hasta ve kontrol grubunda IgM ve IgG AKA varlığı bir semikantitatif ELISA kiti (REEADS Medical Product, Inc.) kullanılarak araştırıldı. Sonuçlar IgM AKA için MPL, IgG AKA için GPL ünitesi olarak belirlendi. Her iki grupta IgM AKA 11 MPL ünitesinden ve IgG AKA 23 GPL ünitesinden büyük bulunduğu pozitif kabul edildi. Grupların IgM ve IgG AKA prevalansları yüzde (%) olarak ifade edildi. Hastaların ve kontrollerin serum kreatinin, total protein ve serum albümin düzeyleri Technicon RA-1000 otoanalizörü ile belirlendi. Çalışmada belirtilen ortalama değerler, aritmetik ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Grupların IgG ve IgM AKA prevalansları açısından farklı olup olmadıkları Fisher kesin ki-kare testi ile araştırıldı, grupların yaş, serum kreatinin, serum total protein ve serum albümin düzeyleri açısından kıyaslanmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. $P < 0.05$ bulunduğu anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların ve kontrollerin yaşları ile serum kreatinin, serum total protein ve serum albümin düzeyleri Tablo -I'de kıyaslanmıştır. Hastalar ve kontroller yaş ($p=0.4017$) ve serum kreatinin düzeyleri ($p=0.1545$) bakımından farklılık göstermezken, serum total proteini ($p=0.0001$) ve serum albümin düzeyleri ($p<0.0001$) açısından anlamlı farklılığa sahipti.

Tablo: I- Hasta ve kontrollerin yaş, serum kreatinin, serum total protein ve serum albümin düzeyleri açısından kıyaslanması

| | Hastalar (n=20) | Kontroller (n=20) | p değeri |
|-----------------------------|-----------------|-------------------|----------|
| Yaş (yıl) | 30.9 ± 16.1 | 27.2 ± 10.3 | 0.4071 |
| Serum kreatinini (mg/dl) | 1.0 ± 0.3 | 0.87 ± 0.14 | 0.1545 |
| Serum total proteini (g/dl) | 4.94 ± 0.97 | 6.65 ± 0.66 | 0.0001* |
| Serum albümini (g/dl) | 2.35 ± 0.81 | 4.03 ± 0.44 | <0.0001* |

* İstatistiki olarak anlamlı

Hastalara ve kontrollere ait AKA pozitifliği prevalansları Tablo -II'de görülmektedir. Hem hasta hem de kontrol grubunda 1 hastada (% 5) IgM AKA pozitif saptandı. Nefrotik sendrom grubunda 3 olguda (% 15) IgG AKA pozitif bulunurken kontrollerin hiçbirisi IgG AKA pozitifliğine sahip değildi. Hasta ve kontrol grupları gerek IgM AKA ($p=1.000$) gerekse IgG AKA ($p=0.230$) pozitifliği prevalansları bakımından istatistiki olarak anlamlı farklılık göstermedi.

Tablo: II- Hastalara ve kontrollere ait AKA pozitifliği prevalansları

| | Hastalar (n=20) | Kontroller (n=20) | p değeri |
|----------------------|-----------------|-------------------|--------------|
| Ig M AKA pozitifliği | 1 (% 5) | 1 (% 5) | $p= 1.000^*$ |
| Ig G AKA pozitifliği | 3 (% 15) | 0 (% 0.0) | $p= 0.230^*$ |

* İstatistiki olarak anlamsız

Tartışma

Yazarlar tromboza eğilim olan durumları yüksek sıklıkta trombozla ilişkili durumlar olarak tanımlamaktadırlar. Trombofilik durumların iyi tanımlanmış spesifik nedenleri vardır: Antitrombin II eksikliği ve protein C ve S eksiklikleri kalıtsal trombofililere, antifosfolipid antikorlar ise akiz formlara örnek oluştururlar. Tromboza eğilimli diğer durumlar arasında malignite, inflamatuvar böbrek hastalığı, nefrotik sendrom, diyabet ve obezite sayılmaktadır⁸.

Nefrotik sendromlu kişilerde tromboembolik olay insidensi % 6 ila % 44 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir ve bu durum bazı hemostatik parametrelerin anormalliklerinin telkin ettiği bir hiperkoagülabilete durumu ile izah edilmektedir⁷. Nefrotik sendromda faktör V, VII ve VIII plazma düzeylerinin artışı, hiperfibrinogenemi, antitrombin III eksikliği, serbest protein S eksikliği, fibrinolitik anormallikler, platelet hiperaktivitesi ve trombositoz karşılaşılan hemostatik anormalliklerdir. Ayrıca SLE ya da diğer otoimmün hastalığı olan nefrotik sendrom hastalarında LA ve/veya AKA varlığı bir trombofilik durumla sonuçlanabilir⁹.

SLE'ye bağlı olmayan nefropatilerde antifosfolipid antikorların prevalansının araştırıldığı bir çalışmada¹⁰ 57 kronik glomerulonefrit olgusunda AKA prevalansı % 9 olarak bulunmuştur. Nefrotik sendromda hemostatik parametrelerin anormalliklerini inceleyen bir diğer çalışmada ise nefrotik sendromlu 36 hastanın hiçbirinde antifosfolipid antikorlara rastlanmamıştır⁷. Çalışmamızda 1 hastada (% 5) IgM AKA, 3 hastada (%15) ise IgG AKA pozitif bulunmuş olup toplam 4 olgu AKA pozitifdir.

Nefrotik sendroma yol açan primer glomerulonefritlerden AKA gelişimi ile ilgili belirli bir tip mevcut değildir. Quereda ve ark.'nın çalışmasında¹⁰ AKA pozitif saptanan 5 hastanın 3'ü ekstemembranöz

glomerülonefrit, 1'i fokal segmental hyalinozis 1'i ise hafif mezangial glomerülonefrit olgusu idi. Yakın zamanlarda yüksek titrede AKA pozitifliğinin eşlik ettiği nefrotik sendromla seyreden bir membran-opriferatif globerülonefrit olgusu bildirilmiştir¹¹. Çalışmamızda IgM AKA pozitif olgumuz fokal segmental glomeruloskleroz iken IgG AKA pozitif 3 olgumuzdan 1'i membranöz glomerüleneftir, 1'i amiloiddi ve diğer olgunun renal biyopsisi yapılmamıştı.

Nefrotik sendrom gelişmesiyle antifosfolipid antikorlarda azalma olduğu ve nefrotik sendromla sekonder antifosfolipid antikorlar arasında negatif bir ilişki olduğu bildirilmektedir. Perez-Vasquez ve ark.'nın çalışmasında¹² SLE'li nefrotik sendrom hastalarında serum IgG ve IgM antifosfolipid düzeyleri azalırken idrarda sadece IgG antifosfolipid antikorların saptanması nefrotik sendromda azalmış serum antifosfolipid düzeylerinden idrarla kaybın dışında artmış katabolizmanın ya da azalmış sentezinde sorumlu olabileceği düşüncesine yol açmıştır. Bu durum nefrotik sendromlu hastalardan oluşan çalışma grubumuzdaki IgG ve IgM AKA pozitiflik prevalanslarının kontrol grubunkilerden farklı olmayışını açıklayabilir.

Sonuç olarak, çalışmamız verileri nefrotik sendromlularda görülen tromboembolik olaylara eğilimden antikardiyolipin antikorların sorumlu olmadığını telkin etmektedir. Ancak, aynı tip primer glomerülopatinin neden olduğu nefrotik sendrom hastalarından oluşan gruplarda antifosfolipid antikorların sıklığını araştıracak çalışmalar bu otoantikorların gelişmesine eğilimli primer glomerülopati tiplerinin belirlenmesine katkıda bulunabilir.

Fatih BULUCU
Ataç sokak 52/14
Tel : 0312 431 09 38 (Ev)
0312 325 12 11/4005 (İş)
Fax : 0312 323 49 23
06420 Kızılay-ANKARA

Kaynaklar

1. Harris EV: Antiphospholipid antibodies Br J Haematol 1990; 74: 1-9.
2. 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.
3. Chew SL, Lins RL, Daelemans R et al: Are antiphospholipid antibodies clinically relevant in dialysis patients Nephrol Dial Transplant 1992; 14: 1134-1198.
4. Asherson RA, Khamesta MA, Ardi-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; 23-28.
6. Love PE, Santero SA: Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus and non SLE disorders. Ann Intern Med 1990; 112: 682-698.
7. Ruggeri M, Millan M, La Greca G, Castaman G, Rodeghiero F: Adult patients with nephrotic syndrome: really at high risk for deep venous thromboembolism? Report of a series and review of the literature. Haematologica 1993; 78 (6 Suppl2): 47-51.
8. Coccheri S, Palareti G: Pro-thrombotic states and their diagnosis. Ann Ital Med Int 1994; 9: 16-21.
9. Massry SG, Nostratola DV: Thromboembolic complications. In Textbook of Nephrology, Eds: Massry SG, Glasscock RJ, Baltimore, Williams & Wilkins, 1995; pp 690-694.
10. Quered C, Otero GG, Pardo A, et al: Prevalance of antiphospholipid antibodies in nephropaties not due to systemic lupus erythematosus. Am J Kidney Diseases 1994; 23: 555-561.
11. Hirayama A, Kikuchi H, Hibino T, Kobayashi M, Yamaguchi N, Iitsuka T, Ngase S, Aoyagi K, Shimokama T, Koyama A, Tojo S: A case of glomerulonephritis with singular high titer of anticardiolipin antibody. Nippon Jinzo Gakkai Shi 1998; 40: 54-59. (Abstract).
12. Perez - Vasquez ME, Cabiedes J, Cabral AR, Alarcon - Segovia D: Decrease in serum antiphospholipid antibody levels upon development of nephrotic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: relationship to urinary loss of IgG and other factors. Am J Med 1992; 92: 357-362.