

Diyaliz Fistül Trombozlarının Perkütan Tedavisinde Kullanılacak Trombolitik İlaç Dozu Nasıl Belirlenmeli?

How Should the Thrombolytic Drug Dose to be Used in The Percutaneous Treatment of Dialysis Fistula Thrombosis Be Determined?

Mustafa Özdemir, Mehmet Ali Durmuş

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Mustafa Özdemir

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

T: +90 507 703 90 40

E-mail: drmstfrd@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 21.08.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 14.12.2023

Çevrimiçi / Online: 30.12.2023

Orcid ve Mail Adresleri

Mustafa Özdemir <https://orcid.org/0000-0002-1934-5346>

Mehmet Ali Durmuş <https://orcid.org/0009-0008-8181-5987>

Cite this article/Atf:

Özdemir M, Durmuş MA. Diyaliz Fistül Trombozlarının Perkütan Tedavisinde Kullanılacak Trombolitik İlaç Dozu Nasıl Belirlenmeli?

Sakarya Med J 2023;13(4): 537-542 10.31832/smj.1347210

Öz

Amaç	Diyaliz fistül trombozlarının perkütan tedavisinde kullanılan standart doz ile tromboze segment uzunluğuna göre ayarlanan doz yaklaşımlarının başarısını karşılaştırmak amaçlandı.
Yöntem ve Gereçler	Çalışmaya merkezimizde fistül trombozu nedeniyle anjiyoplasti yapılan 42 hasta dahil edildi. Hastaların 24'ü erkek (%57,10), 18'i kadın (%42,90) hastaydı. 21 hastaya (%50) standart 5 mg dozda, 21 hastaya ise (%50) tromboze segmentin uzunluğuna göre cm'ye 1 mg olacak şekilde değişen dozlarda (ortanca 7 mg, 4-10 mg arası) trombolitik ajan ultrason eşliğinde kontrollü bir şekilde enjekte edildi. Sonrasında uygun boyut ve uzunlukta balon kateterler yardımıyla anjiyoplasti yapıldı.
Bulgular	İki grup arasında yaş ($p=0,633$), cinsiyet ($p=0,674$), tromboze segment uzunluğu ($p=0,484$), tromboz süresi ($p=0,911$), primer ($p=0,618$) ve sekonder ($p=0,608$) açıklık ile teknik ($p=0,145$) ve klinik ($p=0,145$) başarı bakımından anlamlı farklılık saptanmadı.
Sonuç	Diyaliz fistül trombozlarının perkütan tedavisinde kullanılan standart doz ile tromboze segment uzunluğuna göre ayarlanan doz yaklaşımları arasında teknik ve klinik başarı ile açıklık anlamında farklılık saptanmamıştır.
Anahtar Kelimeler	diyaliz, fistül, trombolitik, anjiyoplasti

Abstract

Introduction	It was aimed to compare the success of the standard dose used in the percutaneous treatment of dialysis fistula thrombosis with the dose approaches adjusted according to the thrombosed segment length.
Materials and Methods	Forty-two patients who underwent angioplasty due to fistula thrombosis in our center were included in the study. Of the patients, 24 (57.10%) were male, and 18 (42.90%) were female. A standard 5 mg thrombolytic agent dose was injected under ultrasound guidance in 21 patients (50%). 21 patients (50%) were injected with thrombolytic agents at varying doses (median 7 mg, 4-10 mg) per cm, depending on the length of the thrombosed segment. Afterward, angioplasty was performed with the help of balloon catheters of appropriate size and length.
Results	There was no significant difference between the two groups in terms of age ($p=0,633$), gender ($p=0,674$), length of the thrombosed segment ($p=0,484$), duration of thrombosis ($p=0,911$), primary ($p=0,618$), and secondary ($p=0,608$), patency, and technical ($p=0,145$) and clinical ($p=0,145$) success.
Conclusion	There was no difference between the standard dose used in the percutaneous treatment of dialysis fistula thrombosis and the dose approaches adjusted according to the thrombosed segment length in terms of technical and clinical success and patency.
Keywords	dialysis, fistula, thrombolytic, angioplasty



GİRİŞ

Son dönem böbrek yetmezliği, artan yaşam süresi ile birlikte her geçen gün daha sık karşılaştığımız bir hastalık olup tedavi seçenekleri kısıtlıdır. Böbrek nakli, hemodiyaliz ve periton diyalizi temel tedavi yöntemlerini oluşturmaktadır. Nakil şansı olmayan hastaların çoğu bu süreç içerisinde hemodiyalize bağımlı olarak yaşamına devam eder. Hemodiyaliz için sürekli kullanılacak sağlıklı vasküler erişime ihtiyaç vardır.

Sürekli vasküler erişim arteriyovenöz fistül (AVF) veya diyaliz kateterleri ile sağlanmaktadır. AV fistüller tünelli diyaliz kateterleri ile karşılaştırıldığında daha uzun ömürlü ve daha güvenli damar yolu sağlamaktadır. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) 2019 kılavuzuna göre hemodiyaliz tedavisi alan tüm hastalara öncelikle AV fistül önerilmektedir.¹ En çok tercih edilen ve sıklıkla kullanılan fistül yerleşimi, el bileği düzeyinde radial arter ve sefalik ven arasındadır.²

Fistülde erken veya geç dönemde tromboz gelişimi sık görülen komplikasyonlardan olup endovasküler yöntem ile tedavi edilebilir. Fistül trombozlarının tedavisinde perkütan yolla trombolitik ilaç verilmesi ve sonrasında endovasküler tedavi son yıllarda giderek daha yaygın kullanılan başarılı ve komplikasyon oranı düşük bir yöntemdir.³

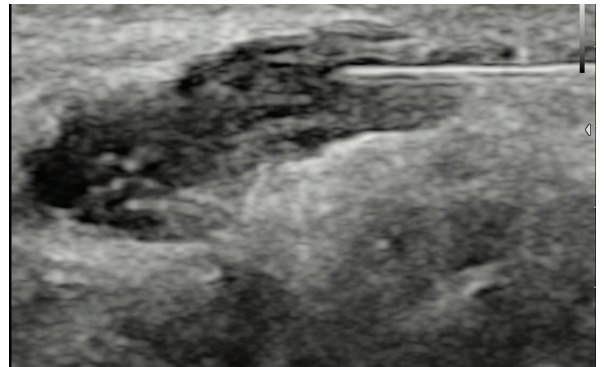
Bu çalışmadaki amacımız, diyaliz fistül trombozlarının perkütan tedavisinde kullanılan standart doz ile tromboze segment uzunluğuna göre ayarlanan doz yaklaşımlarının başarısını karşılaştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma öncesi Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındı (04.04.2020-71522473/050.01.04/118). Çalışmaya Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Radyoloji Ünitesi'ne fistül disfonksiyonu nedeniyle başvuran hastalar dahil edildi. En fazla 1 hafta önce gelişmiş fistül trombozu saptanan hastalar öncelikle ultra-

sonografi (US) ile değerlendirildi ve tromboze segment uzunluğu 10 cm'den az olan hastalara lyse and wait tedavisi planlandı.

Cilt sterilizasyonu sonrası tromboze segmente proksimalinden başlayarak pıhtının tamamını içerecek şekilde, ultrasonografi kılavuzluğunda gerekirse çok defa, 27 G dental iğne ile perkütan (Resim 1) Alteplaz (Actilyse, Boehringer-Ingelheim) kontrollü bir şekilde pıhtı içerisine homojen dağılacak şekilde enjekte edildi (Resim 2). Üzerine hafif bası yapılarak kanama engellendi. 21 hastaya (%50) standart 5 mg dozda, 21 hastaya ise (%50) tromboze segmentin uzunluğuna göre cm'ye 1 mg olacak şekilde değişen dozlarda (ortanca 7 mg, 4-10 mg arası) Alteplaz kullanıldı.

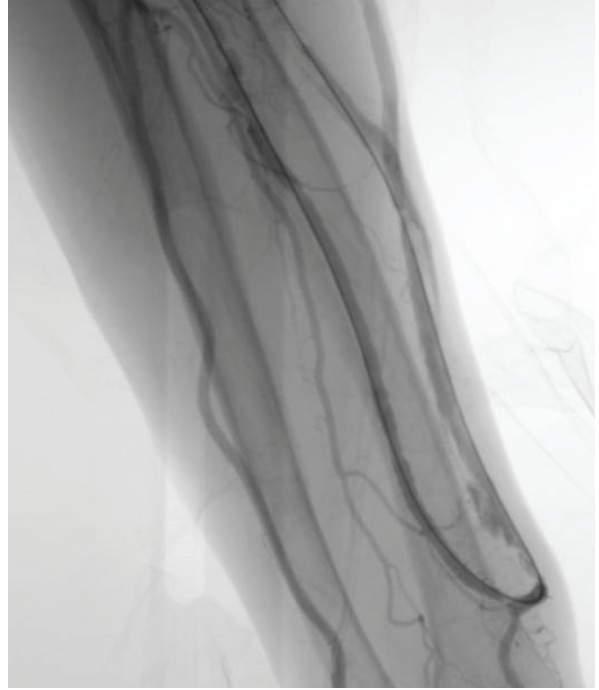
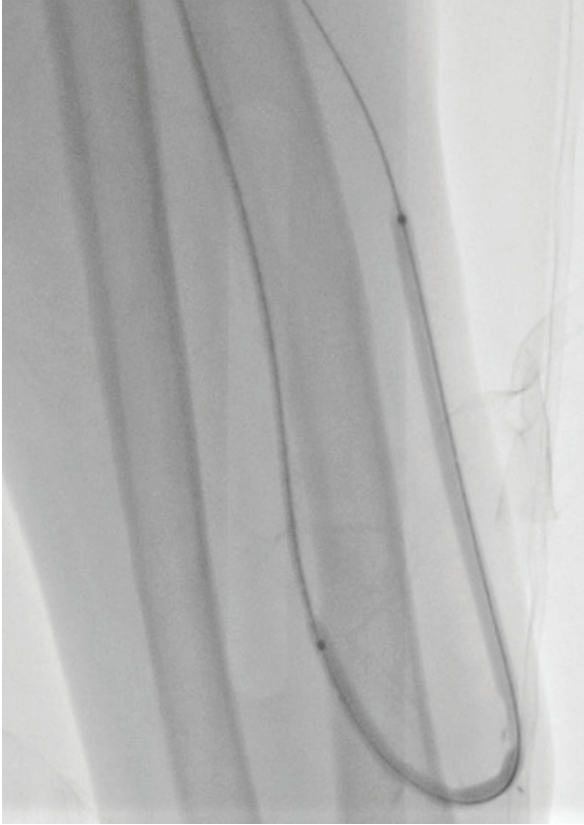


Teknik başarı, fistülde tam rekanalizasyon veya damar çapının %30'undan daha az rezidüel stenoz olarak tanımlandı. Klinik başarı, hastanın işlemden sonra fistül ile etkili bir şekilde diyalize girmesi (en az 300 ml/dk kan akışı) olarak belirlendi.

Hastalara eş zamanlı olarak 0,50 mg/kg dozunda, 40 mg (0,40 ml) enoksaparin (Enox, Atabay, Türkiye) subkutan uygulanarak 6-12 saat sonra hastalar anjiyografi ünitesine alındı.

Öncelikle hastalar doppler US ile değerlendirildi. Kan akımı başladıysa efferent venden retrograd yöne 16-G kanül

yerleştirildi. Besleyici artere bası uygulanmasıyla arteryel akım azaltılarak fistülografi yapıldı. Ardından basısız üst ekstremitte venografisi elde olundu. Efferent ven veya anastomoz bileşkesinde darlık varsa, kanül içinden ilerletilen telin üzerine 6-French (6F) radyal kılıf yerleştirildi. Efferent venin kraniyal bölümünde 3 hastada (%7,10) darlık vardı. Bu hastalarda kanül çıkarılarak antegrad yöne doğru 6-F radyal kılıf yerleştirildi. Stenotik segment 0.035 inç tel ile geçildi. Daha sonra darlık olan segmente damar çapına uygun çap ve uzunlukta balon kateterler seçilerek anjiyoplasti yapıldı (Resim 3 ve 4). Hastaların tamamında anjiyoplasti sonrası açıklık sağlandı.



İşlem sonrası 12. ay hasta kontrole çağrıldı ve hastaya Doppler US ile takip değerlendirmesi yapıldı. Buna göre birinci yıl primer ve sekonder açıklık değerlendirilmesi yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 24'ü erkek (%57,10), 18'i kadın (%42,90) 42 hasta dâhil edildi. Hastaların yaş ortalaması 60,6±9,2 idi. Standart doz uygulanan grup ile tromboze segment uzunluğuna göre doz uygulanan grup arasında yaş, cinsiyet, tromboze segment uzunluğu, tromboz süresi açısından anlamlı farklılık yoktu. Tromboze segment uzunlukları standart doz uygulanan grupta ortalama 6 cm (2-8 cm arasında), tromboze segment uzunluğuna göre doz uygulanan grupta ortalama 7 cm (2-9 cm arası) olarak ölçülmüş olup gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Gruplar arasında tromboz sürelerine bakıldığında standart grupta ortalama 3 gün (1-5 gün arası), tromboze segmente göre doz ayarlanan grupta 2 gün (1-4 gün arası) olup grupların tromboz süreleri arasında anlamlı fark yoktu.

Hastaların hiçbirinde işlem sebebiyle majör ya da minör komplikasyon gelişmedi. 27 G iğne kullanılması ve giriş yapılan her bir noktaya işlemin hemen sonrasında yeterli bası uygulanması ve direkt olarak tromboze segmente girilmesi nedeniyle majör kanama komplikasyonu olmadı.

İşlem sonrası teknik ve klinik başarı ile primer ve sekonder açıklık oranlarında da iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 1).

İstatistiksel analiz için MedCalc (ver. 12, Ostend, Belçika) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama olarak verildi. Normal dağılıma sahip sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem testi, Kolmogorov-Smirnov testine göre normal dağılıma uymayan veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Primer patensiyi değerlendirmek için Kaplan-Meier analizi kullanıldı. P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 1: Standart doz uygulanan grup ile tromboze segment uzunluğuna göre doz uygulanan grubun karşılaştırılması.

	Standart Doz Uygulanan Grup (n=21)	Tromboze Segment Uzunluğuna Göre Doz Uygulanan Grup (n=21)	p
Yaş	61,3±8,7	59,9±9,9	0,633
Cinsiyet (E/K)	13/8	11/10	0,674
Tromboze segment uzunluğu (cm)	6	7	0,484
Tromboz süresi (gün)	3	2	0,911
Teknik başarı (%)	95,1	90,5	0,145
Klinik başarı (%)	95,1	90,5	0,145
Primer açıklık (%)	68,2	72,7	0,618
Sekonder açıklık (%)	72,7	77,3	0,608

TARTIŞMA

Çalışmamızın en önemli bulgusu, standart doz uygulanan grup ile tromboze segment uzunluğuna göre doz uygulanan grup arasında teknik ve klinik başarı ile primer ve sekonder açıklık açısından anlamlı fark olamamasıdır. "Lyse and wait" tekniğinde verilecek olan ilaç dozu konusunda farklı görüşler vardır. Yapılan çalışmaların bir kısmında tromboze segment uzunluğuna göre doz ayarlanması yapılırken bir kısmında standart doz kullanılmıştır.⁴ Regus ve ark. yaptığı çalışmada 1-9 mg değişen dozlarda rTPA ile heparini, 19-22 G venflon ile 2-40 saat infüzyon tedavisi ardından aspirasyon temelli lümen açıklığı sağlamışlardır.⁵ Literatürde litik ajanların dozunun belirlenmesi üzerine veya değişken dozları standart doz ile karşılaştırmayı amaçlayan bir yayın bulunmamaktadır. Bu anlamda çalışmamız ilk olma özelliğini taşımaktadır.

Diyaliz fistül trombozlarının perkütan tedavisinde en sık kullanılan yöntem "Lyse and wait" tekniğidir.

İlk kez Cynamon ve ark. tarafından; ürokinaz ve alptep-laz ajanları kullanarak gerçekleştirilmiştir.⁶ Öte yandan diyaliz fistül trombozlarının tedavisi spesifik cihazlar ile anjiyografik temelli aspirasyonlu veya aspirasyonsuz şekil-

de yapılabilir.⁷ Kitrou ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada 241 vakalı “Lyse and wait” ve sonrasında balon trombektomi tedavisinin klinik başarı oranı %96,26 olarak gösterildi. Çalışmamızdan farklı olarak yazarlar rTPA’yı intraduser yardımıyla vermişlerdir.⁸ Çalışmamızda ise intraduserden çok daha ince olan dental iğne kullanılarak olası kanama komplikasyonunun süresini minimize etme ve maliyeti düşürmek amaçlanmıştır. Vashchenko ve ark. tarafından yapılan çalışmada “Lyse and wait” tekniği, mekanik trombektomi ile karşılaştırıldığında başarı oranları benzer olmakla birlikte “Lyse and wait” tekniğinin maliyet açısından daha uygun olduğu gösterilmiştir.⁹ Ayrıca trombolitik bir ajanın doğrudan trombüs içine uygulanması, ilaç dozunun düşük tutulması sonucu sistemik maruziyeti en aza indirmeyi sağlar. Bu nedenle potansiyel olarak daha güvenli olabilir.¹⁰

Trombolitik ajan seçiminde alteplaza ek olarak ürokinaz da bir seçenektir ancak çalışmamızda yalnızca alteplaz kullanılmıştır. Literatürde bahsedilen 2 ajanı karşılaştırılan çalışmalarda alteplazın ürokinaz kadar etkin olduğu ve maliyetinin daha uygun olduğu vurgulanmıştır¹¹. Ek olarak ürokinaz ile infüzyon tedavisi yapılmadığından etkinliğinin azaldığı ve daha geç etki oluşturduğunun bildirilmesi de alteplazı ön plana çıkarmaktadır.¹²

Diğer yandan çalışmamızın kısıtlayıcı yönlerinden biri, 10 cm ve altı uzunluklarda kullanılan trombolitik dozunun standart tedavi dozuna çok yakın olmasıdır. Literatürde “Lyse and wait” tekniği için 10 cm ve altı uzunluklarda tromboze segmenti olan hastalar seçildiği için çalışmamıza 10 cm’nin üzerindeki tromboze segmenti olan hastalar dahil edilmemiştir. Tromboze fistül hastalarında özellikle fistülün venöz komponentinde dilate-anevrizmal segmentlere sıklıkla rastlanır dolayısıyla, tromboze segmentteki trombüs yükü sadece uzunluğa bağlı değil, damar çapına da bağlıdır. Çap değişkeninin değerlendirilmesi için hacim hesabı yapılması gerekli olması ve bunun da US ile gerçekleştirilememesi nedeniyle yalnızca uzunluğa bakılarak hastalar gruplandırılmıştır. Bu durum da çalışma-

mızın bir diğer kısıtlayıcı yönünü oluşturmaktadır. Ayrıca karşılaştırılan iki gruba birbirine yakın dozların verilmiş olması da çalışmaya ait sonuçların benzer çıkmasının bir sebebi olabilir ve çalışmanın bir kısıtlılığıdır.

Öte yandan Yılmazsoy ve ark. yaptığı çalışmada AV fistül- lere ek olarak, “Lyse and wait” prosedürü AV greftlere de uygulanmıştır. Teknik başarı %98,7 olarak belirtilmiştir. Yazarlar, “Lyse and wait” prosedürü ile endovasküler tedavi uygulanan tromboze AV fistüllerinin primer açıklık oranının AV greftlerine oranla daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.¹³

Sonuç olarak diyaliz fistül trombozlarının perkütan tedavisinde kullanılan standart doz ile tromboze segment uzunluğuna göre ayarlanan doz yaklaşımları arasında teknik ve klinik başarı ile açıklık anlamında farklılık saptanmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Çalışma için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındı (04.04.2020-71522473/050.01.04/118).

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedir.

Yazarlar makalenin araştırma ve yazım aşamasında herhangi maddi destek almamıştır.

Yazar Katkıları

Mustafa Özdemir: Veri Toplama, Analiz, Literatür tarama, Yazım

Mehmet Ali Durmuş: Veri Toplama, İstatistik, Yazım kısımlarında katkı sağlamışlardır.

Kaynaklar

1. Charmaine E. Lok, Thomas S. Huber, Timmy Lee, Surendra Shenoy, Alexander S. Yevzlin, Kenneth Abreo et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. *American Journal of Kidney Diseases*. 2020;75(4):S1-S164.
2. Agarwal AK, Haddad NJ, Vachharajani TJ, Asif A. Innovations in vascular access for hemodialysis. *Kidney International*. 2019;95(5):1053-63
3. Kitrou P, Papisotiriou M, Katsanos K, Karnabatidis D, Goumenos DS, Papachristou. Recent developments in endovascular interventions to sustain vascular access patency in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019;34(12):1994-2001.
4. Ates OF, Taydas O. Modified lyse and wait technique for the treatment of dialysis fistula thrombosis: Percutaneous thrombolytic therapy with a 27-G dental needle. *Seminars in Dialysis*. 2022;35(6):522-7.
5. Regus S, Lang W, Heinz M, Rother U, Meyer A, Almasi-Sperling V, et al. Time-extended local rtPA infiltration for acutely thrombosed hemodialysis fistulas. *Hemodial Int*. 2018;22(1):31-36. doi:10.1111/hdi.12528
6. Cynamon J, Lakritz PS, Wahl SI, Bakal CW, Sprayregen S. Hemodialysis graft declothing: description of the "lyse and wait" technique. *J Vasc Interv Radiol*. 1997;8(5):825-829.
7. Kitrou PM, Katsanos K, Papadimitos P, Spiliopoulos S, Karnabatidis D. A survival guide for endovascular declothing in dialysis access: procedures, devices, and a statistical analysis of 3,000 cases. *Expert Rev Med Devices*. 2018;15(4):283-291. doi:10.1080/17434440.2018.1454311
8. Kitrou PM, Papadimitos P, Spiliopoulos S, Christeas N, Katsanos K, Karnabatidis D. Lyse-Assisted Balloon (LAB) Thrombectomy: A Declothing Technique for the Treatment of Thrombosed Arteriovenous Dialysis Grafts. 5-Year Experience of 241 Endovascular Procedures. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018;41(2):245-252. doi:10.1007/s00270-017-1813-z
9. Natalia Vashchenko, Asher Korzets, Chaim Neiman, Gil N. Bachar, Yaacov Ori, Alexander Belenky et al. Retrospective Comparison of Mechanical Percutaneous Thrombectomy of Hemodialysis Arteriovenous Grafts With the Arrow-Trerotola Device and the Lyse and Wait Technique. *American Journal of Roentgenology*. 2010;194(6):1626-9.
10. Farsad K, Baljendra S. Kapoor, Nicholas Fidelman, Thomas R. Cain, Drew M. Caplin, Jens Eldrup-Jorgensen, et al. ACR Appropriateness Criteria® Radiologic Management of Iliofemoral Venous Thrombosis. *Journal of the American College of Radiology*. 2020;17(5):S255-S264.
11. Tan RY, Pang SC, Teh SP, Lee KG, Chong TT, Gogna A et al. Comparison of alteplase and urokinase for pharmacomechanical thrombolysis of clotted hemodialysis access. *J Vasc Access*. 2019;20(5):501-506. doi:10.1177/1129729818819735
12. Samama M, Nguyen G, Desnoyers P, Lourenco D.M, Fretault J, Horellou MH, et al. Comparison of thrombolytic, fibrinolytic, and fibrinogenolytic properties of tissue plasminogen activator, streptokinase, single-chain urokinase, high molecular weight and low molecular weight urokinase in human plasma in vitro. *Fundam Clin Pharmacol*. 1988;2(6):509-523. doi:10.1111/j.1472-8206.1988.tb00652.x
13. Yilmazsoy Y, Ozyer U. Long-term results of endovascular treatment for arteriovenous dialysis access thrombosis in 143 patients: A single center experience. *J Vasc Access*. 2019;20(5):545-552. doi:10.1177/1129729819865808