

## Preoperatif Nötrofil/Lenfosit Oranının Erken Dönem Arterio-Venöz Fistül Başarısındaki Prognotik Önemi

### *Prognostic Significance of The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Early Postoperative Arteriovenous Fistula Success*

Mustafa Cüneyt Çiçek<sup>1</sup>, Ömer Faruk Çiçek<sup>2</sup>, Turgut Özkan<sup>3</sup>, Ali Ümit Yener<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Konya Numune Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Konya.

<sup>2</sup> Dr. Sami Ulus Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara.

<sup>3</sup> Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD., Çanakkale.

#### Özet

Kronik böbrek hastaları hemodiyaliz için, en az komplikasyonla en uzun süre açık kalabilen kalıcı arteriyovenöz fistüllere (AVF) gereksinim duyarlar. Pek çok çalışmada AVF'lerin erken dönem cerrahi revizyon gerektiren başarısızlığında inflamasyonun önemi vurgulanmaktadır. Bu çalışmada, inflamasyonun önemli göstergelerinden olan nötrofil/lenfosit oranının AVF'nin erken dönem başarısındaki önemini araştırdık. Çalışmaya, üç merkezde Mart 2013-Şubat 2014 tarihleri arasında arteriyovenöz fistül operasyonu uygulanan ve erken dönem (ilk 48 saat) AVF başarısı retrospektif olarak incelenen 80 hasta dahil edildi. Hastaların başvuru esnasında alınan rutin hemogram sonuçlarına göre inflamasyonun önemli bir göstergesi olan nötrofil lenfosit oranı hesaplandı. Erken dönem AVF başarısı ile nötrofil/lenfosit oranı arasındaki ilişki incelendi. Postoperatif erken dönemde aynı cerrahi teknik kullanılarak yapılan operasyon ile 75 (93.7%) hastaya açılan AVF başarılıyken 5 (6.3%) hastada AVF çalışmadı. AVF başarısız olan gruptaki hastalarda hastaneye başvuru sırasındaki nötrofil/lenfosit oranı AVF başarılı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (sırasıyla, NLR:11.3±5.6 ve 7.8±3.8, p=0.02). AVF açılacak hastaların perioperatif dönemdeki inflamasyonun düzeyi ile AVF'nin başarısı arasında bir ilişki vardır ve bu ilişki tedavi ve prognoz tayininde yol gösterici olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Arteriyovenöz fistül, tromboz, nötrofil, lenfosit, inflamasyon.

#### Abstract

Chronic kidney patients require the best long-term patency with minimal complications for arteriovenous fistulas (AVF). Many studies emphasize inflammation in the early failure of AVF. We aimed to investigate the importance of neutrophil lymphocyte ratio (NLR) – an important marker of inflammation – in early term arteriovenous fistula success. 80 patients who were operated for creation of AVF between March 2013-February 2014 were included in this study. Data about AVF success of these patients in early postoperative period (first 48 hours) were collected from patient files retrospectively. NLR was calculated from admission complete blood count values. Association between NLR and early AVF success was examined. All patients were operated with the same surgical technique: 75 (93.7%) were successful and AVF failure was observed in 5 (6.3%) patients. Admission NLR was found to be significantly higher in the patient with AVF failure than in patients with a successful AVF (NLR:11.3±5.6 ve 7.8±3.8, p=0.02, respectively). There is an association between AVF success and the the grade of inflammation in preoperative period. This relationship might be helpful in the determination of treatment and prognosis.

**Keywords:** Arteriovenous fistula, thrombosis, neutrophil, lymphocyte, inflammation

#### Giriş

Günümüzde kronik böbrek yetmezliği (KBY) ile takip edilen hastalarda en iyi tedavi yöntemi böbrek naklidir. Fakat bu hastaların büyük bir çoğunluğu yaşamlarını donör yetersizliği nedeniyle hemodiyalize bağımlı olarak sürdürmektedirler. Arteriyovenöz fistül ameliyatları hastaların hemodiyalizden en iyi şekilde yararlanabilmesi ve aynı zamanda yaşam kalitesi ile konforunun artması için böbrek nakline kadarki geçen süreçte ilk tercih edilen yöntem olmaktadır [1]. Kronik böbrek hastaları hemodiyaliz için,

en az komplikasyonla en uzun süre açık kalabilen kalıcı arteriyovenöz fistüllere (AVF) gereksinim duyarlar. Aksi takdirde vasküler erişim amaçlı kullanılan AVF'lerin başarısızlığı KBY hastalarının mortalitesini ve hastane bakım maliyetlerini artırmaktadır [2,3]. Arteriyovenöz fistül operasyonları sonrası erken ve geç dönemde en sık görülen komplikasyon fistül trombozudur (%3-%14.5) [4].

Sorumlu yazar / Corresponding Author: Ömer Faruk Çiçek

Adres: Dr. Sami Ulus Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara.

E-posta: farux@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 11.08.2014

Kabul Tarihi / Accepted: 05.09.2014

Yapılan pek çok çalışmada AVF'lerin erken dönem cerrahi revizyonunu gerektiren başarısızlığında tromboz ile inflamasyon arasındaki ilişkinin önemi doğrudan ya da dolaylı olarak vurgulanmaktadır [5,6]. Hemogram parametrelerinden elde edilen nötrofil lenfosit oranı (NLR) son dönemlerde inflamatuvar belirteçlerin yeni bir ifadesi olarak bir çok hastalıkta araştırılmıştır. İnflamatuvar sürecin bilinen rolü nedeniyle bu parametreler vasküler hastalıklarda da incelenmektedir [7]. Bu çalışmada, inflamasyonun önemli göstergelerinden olan nötrofil/lenfosit oranının AVF'nin erken dönem başarısındaki önemini araştırdık.

### Gereç ve Yöntem

Çalışmaya üç ayrı Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği'nde Mart 2013-Şubat 2014 tarihleri arasında AVF operasyonu uygulanan ve erken dönem (ilk 48 saat) AVF başarısı retrospektif olarak incelenen 80 hasta (59 (73.7%) erkek, 21 (26.3%) kadın; ortalama yaş 52.4 (26-76) yıl) dahil edildi. Hastalar iki gruba ayrıldı; belirtilen periyotta fistülde oklüzyon gelişmeyen 75 (93.7%) hasta (56 (74.7%) erkek, 19 (25.3%) kadın; ortalama yaş 52.2±11.4 yıl) grup 1'i; belirtilen periyotta fistülde tromboz nedeni ile akut oklüzyon gelişen ve bu yüzden revizyona alınan 5 (6.3%) hasta (3 (60%) erkek, 2 (40%) kadın; ortalama yaş 55.8±5.4 yıl) ise grup 2'yi oluşturdu. Hastaların başvuru esnasında alınan rutin hemogram sonuçlarına göre inflamasyonun önemli bir göstergesi olan nötrofil lenfosit oranı, aynı kan örneğindeki mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplandı. Erken dönem AVF başarısı ile nötrofil/lenfosit oranı arasındaki ilişki incelendi.

### Cerrahi teknik

Hastalar preoperatif olarak değerlendirilerek öncelikle dominant olmayan üst ekstremitte tercih edildi. Olguların 2 hafta önceden AVF uygulanacak üst ekstremitesi korumaya alınıp, damarsal girişim yapılmaması için uyarıldı. Operasyon planlanan ekstremitede tüm olgular için arteriyel ve venöz vasküler yapılar ameliyat öncesi renkli Doppler ile değerlendirilerek hastalar operasyona alındı. Damar çapının  $\geq 2$  mm olması normal olarak değerlendirildi. Hastalardan ameliyat öncesi bilgilendirilmiş onam formları alındı. Hastaların tümüne işlem öncesi tek doz sefazolin sodyum antibiyotik profilaksisi intravenöz olarak uygulandı. Bupivakain ile lokal anestezi gerçekleştirildi. Tüm

anastomozlar 7/0 poliprolen dikiş ile uç-yan olacak şekilde yapıldı.

### İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) programı ile yapıldı. Çalışmada kullanılan değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogrov-Smirnov testi ile incelendi. Kantitatif değerler ki-kare (çapraz tablolar) testi ile, sürekli değişkenlerin karşılaştırılması ise Student-t testi ve Mann-Whitney U testi ile yapıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Hastaların preoperatif özellikleri Tablo-1'de özetlenmiştir.

**Tablo 1.** Hastaların preoperatif özellikleri.

	Grup 1 (n=75)	Grup 2 (n=5)	P değeri
Yaş	52.2±11.4	55.8±5.4	0.49
Erkek cinsiyet	56 (74.7%)	3 (60%)	0.47
Hipertansiyon	24 (32%)	2 (40%)	0.71
Hiperlipidemi	33 (44%)	3 (60%)	0.49
Diyabetes mellitus	39 (52%)	3 (60%)	0.73
Koroner arter hastalığı	21 (28%)	2 (40%)	0.57
Radial arter çapı (mm)	2.39±0.18	2.34±0.11	0.48
Sefalik ven çapı (mm)	2.44±0.22	2.24±0.1	0.06

Postoperatif erken dönemde aynı cerrahi teknik kullanılarak yapılan operasyon ile 75 (93.7%) hastaya açılan AVF başarılıyken 5 (6.3%) hastada AVF çalışmadı. Başarılı olunamayan hastaların hepsinde AVF trombozuna bağlı oklüzyon mevcuttu. AVF başarısız olan gruptaki hastalarda hastaneye başvuru sırasındaki nötrofil/lenfosit oranı AVF başarılı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (sırasıyla, NLR:11.3±5.6 ve 7.8±3.8,  $p=0.02$ ) (Tablo 2).

Preoperatif CRP değeri AVF başarısız grupta AVF başarılı gruba göre istatistiksel olarak yüksekti (sırasıyla, CRP: 16.1±1.7 ve 7.6±4.7,  $p < 0.001$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2.** AVF başarılı ve başarısız grupların preoperatif CRP değerleri.

	Grup1 (n=75)	Grup 2 (n=5)	P değeri
CRP mg/L	7.6±4.7	16.1±1.7	$p < 0.001$
NLR	11.3±5.6	7.8±3.8	0.02
Postoperatif tril varlığı	67 (89.3%)	2 (40%)	0.002

Her iki grup karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı varlığı, radial arter çapı ve sefalik ven çapı parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmezken (sırasıyla,  $p=0.49$ ;  $p=0.47$ ;  $p=0.71$ ;  $p=0.49$ ;  $p=0.73$ ;  $p=0.57$ ;  $p=0.48$  ve  $p=0.06$ ), CRP, NLR ve ameliyat sonrası tril varlığı parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla,  $p<0.001$ ;  $p=0.02$  ve  $p=0.002$ ) (Tablo 1 ve 2).

70 (87.5%) hastaya ilk kez fistül açılırken, 10 hastaya (12.5%) daha önce en az bir kere fistül açılmıştır. 75 (93.7%) hastanın sol üst ekstremitesine, 5 (6.3%) hastanın ise sağ üst ekstremitesine girişim yapılmıştır.

Postoperatif oklüzyon gelişen 5 hastanın 4'ünde ikinci ameliyatta, 1 hastada ise üçüncü ameliyatta başarılı AVF açıldı.

### Tartışma

Arteriyovenöz fistül operasyonları sonrası erken dönemde; tromboz, hematoma, hemoraji, enfeksiyon gibi lokal komplikasyonlar nedeniyle hospitalizasyon ve cerrahi revizyon gerekliliği olabilmektedir [2,3,8]. Erken ve geç dönemde en sık görülen AVF komplikasyonu ise fistül trombozudur (%3-%14.5) [4]. Bizim hastalarımızda da en sık görülen komplikasyon fistül trombozu idi.

Arteriyel ve venöz vasküler trombozun inflamatuvar cevap ile ilişkisi önemlidir. İnflamatuvar hücreler adezyon molekülleri, sitokinler ve prokoagulan mikro partiküller ile olaylar silsilesi şeklinde bağlıdır. AVF'nin en sık komplikasyonu olan trombozdan korunma ve akut tedavisinde trombogenesis ve trombüs rezolusyonunun temel markerlarının iyi anlaşılması son derece önemlidir.

KBY hastaları ile ilgili yapılan araştırmaların yanı sıra gerek koroner arter hastalığı gerekse derin ven trombozu olan hastalar üzerinde yapılan araştırmalarda inflamasyon ile tromboz arasındaki ilişkinin önemi ortaya konulmuştur [9-12]. Kanada'da hemodiyaliz hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada AVF trombozunda hipoalbumineminin güçlü bir belirteç olabileceği gösterilmiştir [5]. Üremik hastalar üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise hipoalbumineminin sadece malnutrisyonun bir indikatörü olmadığı aynı zamanda inflamasyonun

bir sonucu olarak oluşabileceği gösterilmiştir [13]. Öte yandan Kaygin ve ark. [14] yaptıkları 386 hasta içeren bir çalışmada AVF başarısının preoperatif inflamasyon belirteçleri ile olan ilişkisi ortaya konmuştur. Tüm bu araştırmalar bize inflamasyonun erken dönem AVF trombozunda rolü olabileceğini gösteriyor.

Literatürde KBY hastaları ile yapılan bir çok çalışmada inflamatuvar belirteçler (intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), Interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), tümör nekroz factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve C- reaktif protein (CRP)) ile tromboz arasındaki ilişki gösterilmesine rağmen, bizim çalışmamız NLR'nin akut fistül trombozu ile ilişkisini araştıran bu türdeki ilk çalışma olma özelliğindedir [15]. Bu çalışmada biz erken dönem AVF başarısızlığındaki inflamatuvar süreçte NLR'nin rolünün araştırdık. Çalışmamızda araştırılan inflamasyon belirteçlerinden olan nötrofil ve lenfosit oranı (NLR), tromboze AVF hastalarında (grup 2) inflamatuvar cevap oluşturmamasından dolayı yüksek bulunmuş ve AVF başarılı grupla karşılaştırması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.02$ ).

Tam kan sayımı ve lökosit düzeyi ile alt gruplarının analizi her hastaya uygulanabilecek, hızlı, ucuz ve güvenilir bir laboratuvar yöntemidir. AVF açılan KBY'li hastaların komplikasyon gelişimi açısından hangisinin daha fazla risk altında olduğunun tahmin edilmesi ve bu hastalara daha uygun tedavi ve girişim planlanabilmesi açısından önem taşımaktadır.

CRP insanlarda, enfeksiyon, inflamasyon ve doku zedelenmesine yanıt olarak akut ve hızlı yükselen major bir akut faz reaktanıdır. CRP'deki yükseliş ve düşüşler inflamatuvar aktivitenin şiddetine göre geçişir. CRP nonspesifik bir laboratuvar bulgusudur. Enfeksiyon, doku zedelenmesi ve inflamasyonun çeşitli şekillerinde hepatik yapımı tetiklenmektedir. CRP, vasküler hastalık progresyonunda çeşitli şekillerde etkili olmaktadır. CRP, kronik kararlı koroner kalp hastalığı ve akut koroner sendromu bulunan hastalarda inflamasyonun duyarlı bir göstergesi olarak kullanılmaktadır [16]. CRP'nin ayrıca vazodilatör ve trombosit agregasyonunu azaltan prostosiklinler üzerine negatif etkisi vardır. Bu CRP'nin koagülasyon mekanizmalarındaki rolünü de gösterir [16]. AVF nin başarısı ile inflamasyon arasındaki ilişkide CRP'nin etkisi literatürde yeterince tartışılmakla birlikte bizim çalışmamızda AVF başarı-

sız grupta yüksek bulunması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Çalışmamızda, fistül açılan KBY hastalarında hemogram parametrelerinden olan nötrofil ve lenfosit oranını kullanarak akut fistül trombozu hakkında öngörü elde edilip edilemeyeceğini ve/veya akut tromboze oklüzyon atağının inflamatuvar belirteçlerden olan NLR ile ilişkisi olup olmadığını değerlendirdik. Sonuçlarımız istatis-

tiksel olarak anlamlı idi. Elde edilen veriler ışığında, AVF açılacak hastaların perioperatif dönemdeki inflamasyonunun düzeyi ile AVF'nin başarısı arasında bir ilişki vardır ve bu ilişki tedavi ve prognoz tayininde yol gösterici olabilir. Ancak daha çok hasta sayısı içeren, randomize, kontrollü, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Jenkins AM, Buist TA, Glover SD. Medium-term follow-up of forty autogenous vein and forty polytetrafluoroethylene (Gore-Tex) grafts for vascular access. *Surgery* 1980;88:667-672.
2. Feldman HI, Held PJ, Hutchinson JT, Stoiber E, Hartigan MF, Berlin JA. Hemodialysis vascular access morbidity in the United States. *Kidney Int* 1993;43:1091-1096.
3. U.S. Renal Data System: X. The cost effectiveness of alternative types of vascular access and the economic cost of ESRD. *Am J Kidney Dis* 1995;26:140-156.
4. Wolowczyk L, Williams AJ, Donovan KL, Gibbons CP. The snuffbox arteriovenous fistula for vascular Access. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19:70-76.
5. Churchill DN, Taylor DW, Cook RJ, et al. Canadian Hemodialysis Morbidity Study. *Am J Kidney Dis* 1992;19:214-234.
6. Stenvinkel P, Heimburger O, Paultre F, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;55:1899-1911.
7. Tasoglu İ, Turak O, Nazli Y, et al. Preoperative Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Saphenous Vein Graft Patency After Coronary Artery Bypass Grafting. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013 Apr 10 [Epub ahead of print].
8. Vogel KM, Martino MA, O'Brien SP, Kerstein MD. Complications of lower extremity arteriovenous grafts in patients with end stage renal disease. *South Med J* 2000;93:593-595.
9. Libby P. The molecular bases of the acute coronary syndrome. *Circulation* 1995;99:1726-1732.
10. Lee R, Libby P. The unstable atheroma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1859-1867.
11. Roumen-Klappe EM, Heijer MD, Van Uum SHM, et al. Inflammatory response in the acute phase of deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2002;35:701-706.
12. Tsai AW, Cushman M, Rosmond WD, et al. Coagulation factors, inflammation markers, and venous thromboembolism: The longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE). *Am J Med* 2002;113:636-642.
13. Kaysen GA, Don BR. Factors that affect albumin concentration in dialysis patients and their relationship to vascular disease. *Kidney Int Suppl* 2003;84:S94-97.
14. Kaygin MA, Halici U, Aydin A, et al. The relationship between arteriovenous fistula success and inflammation. *Ren Fail* 2013;35:1085-1088.
15. Chang CJ, Ko YS, Ko PJ, et al. Thrombosed arteriovenous fistula for hemodialysis access is characterized by a marked inflammatory activity. *Kidney Int* 2005;68:1312-1319.
16. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrences in stability. *Circulation* 1999; 99: 855-860.