

HEMODİYALİZ HASTALARINDA STANDART HEPARİN İLE DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLIL HEPARİNİN KAN LİPİD DÜZEYLERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF THE EFFECT OF MOLECULAR WEIGHT HEPARIN (LMWH) AND UNFRACTIONATED HEPARIN (UFH) ON PLASMA LIPOPROTEINS IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS PATIENTS

Dr. Mustafa Cirit, Dr. Ali Keskin*, Dr. Erdal Karaca**, Dr. Yurdaer Sermez*,
Dr. Filiz Büyükköçeci***, Dr. Ali Başçı

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İZMİR

* Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, DENİZLİ

** Alsancak Devlet Hastanesi Nefroloji Uzmanı, İZMİR

*** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İZMİR

ÖZET

Hemodiyaliz uygulanan hastalarda kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm oranı oldukça yüksektir. Bunun nedenlerinden birisi de kronik böbrek yetmezliği ile birlikte bulunan lipid metabolizması bozukluğudur. Bu çalışmada hemodiyaliz hastalarında standart heparin (UFH) ile düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH)'in kan lipid düzeylerine etkileri araştırıldı. 20 aydan uzun süredir UFH ile hemodiyaliz uygulanmakta olan 10 hastaya 6 ay süreyle LMWH verilerken, çalışmaya başlanmadan önceki bazal lipid profilleri ile 6 ay sonunda elde edilen değerler karşılaştırıldı. Bundan sonra tekrar 6 ay daha UFH tedavisine geri dönülerek kontrol değerleri oluşturuldu. LMWH tedavisi sırasında total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid düzeylerinde anlamlı düşüş, HDL-kolesterolde ise artış tespit edildi. Tekrar standart heparin tedavisine başlandıktan sonra lipid profilleri başlangıç değerlerine geri döndü. Bu sonuçlara göre hemodiyalizde antikoagülasyon için standart heparin yerine LMWH'in uzun süre kullanımının kardiyovasküler risk faktörlerini azaltabileceğini söyleyebiliriz.

SUMMARY

Patients undergoing maintenance hemodialysis therapy have increased mortality due to cardiovascular disease. One possible etiologic factor for this increased mortality are the lipid abnormalities associated with chronic renal failure. In this study the effects of low molecular weight heparin (LMWH) and conventional unfractionated heparin (UFH) on plasma lipids were investigated in hemodialysis patients. In a group of 10 patients who had been on chronic hemodialysis for longer than 20 months, UFH was replaced by LMWH for 6 months. Baseline values of lipoprotein profile prior to the intervention were compared with results obtained after 6 months of LMWH. Control values were obtained 6 months after switching back to conventional heparin. During the LMWH treatment total cholesterol, LDL-cholesterol and triglyceride levels decreased significantly. This coincided with a significant increase in HDL-cholesterol. After switching back again to conventional heparin, the lipoprotein parameters returned to starting values. We conclude that the long-term use of LMWH instead of conventional heparin for anticoagulation during dialysis may contribute to a reduction of the cardiovascular risk factor of hemodialysis patients.

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz, heparin, lipidler.

Key Words: Hemodialysis, heparin, lipids.

GİRİŞ

Son dönem böbrek hastalarında en önemli ölüm sebeplerinden birisi de kardiyovasküler hastalıklardır. Bu hastalarda lipid bozukluğunun ateroskleroza kesin katkısını söylemek, ateroskleroz için risk oluşturduğu iyi

bilinen hipertansiyon, bozulmuş glikoz metabolizması, diyabet, ileri yaş ve sigara gibi diğer faktörlerin aynı zamanda bulunması nedeniyle güçtür (1). Ancak non-üremik popülasyonda aterosklerozda düşer LDL seviyesine rağmen, bununla ilgili Apo (B) ve Lp (a) lipoproteinlerinin seviyelerinin arttığı ve Lp (a)'nın aterosk-

lerozlu vakalarda ateroskleroz bulunmayanlara göre iki kat yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda da yüksek trigliserid seviyesi ile düşük HDL seviyelerinin koroner arter hastalıkları insidensini arttırdığı gösterilmiştir (1,2,3).

Son dönem böbrek hastalarında predominant lipid anormalliklerinin hipertrigliseridemi ve HDL-kolesterol seviyesi düşüklüğü olduğu birçok yayında bildirilirken kolesterol ve trigliserid seviyelerinde bozukluk olmasa bile kalitatif lipid anormalliklerinin de olabileceği son zamanlarda yapılmış çalışmalarda bildirilmiştir (1,3,4,5).

Standart heparinin (UFH) hemodiyalizin gelişimindeki rolü çok büyüktür. Ancak UFH'den kimyasal ya da enzimatik depolimerizasyon yoluyla elde edilen düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH)'lerin, düşük dozlarda biyo yararlanımının daha yüksek olması, yarı ömrünün uzunluğu ve laboratuvar yoluyla izleme gereksinimi olmaksızın sabit dozların uygulanabilmesi gibi üstünlükleri nedeniyle hemodiyalizde antikoagülan olarak kullanılmaları giderek yaygınlaşmaktadır (6,7).

Heparinin güçlü bir antikoagülasyon sağlayan etkisinin yanısıra plazma lipolitik aktivitesini artırıcı özelliği de vardır (8). Bu çalışmada hemodiyaliz (HD) tedavisindeki kronik böbrek yetmezlikli (KBY) hastalarda antikoagülan amaçla kullanılan LMWH ve UFH'in kan lipid düzeylerine etkilerini araştırdık.

MATERYAL VE METOD

Kronik böbrek yetmezlikli HD tedavisi gören 10 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalar 20 ile 102 (ortalama 68 ± 28) aydır, haftada 2-3 x 4-5 saat hollow-fiber asetat HD tedavisi görüyordu. Yaşları 16-56 (ortalama 40 ± 14) arasında değişen 5'i kadın 5'i erkek bu 10 hastaya ait bilgiler **Tablo I'de** özetlenmiştir. Başlangıçtan itibaren 5000 + 2500 ünite dozunda standart heparin kullanılmakta olan bu hastalara, bu dönemdeki (1. dönem) lipid profilleri çıkarıldıktan sonra 6 ay süre ile 0.6 mi tek doz LMWH (Fraxiparine-Sanofi Pharma 15000 AXa ICU) uygulandı (2. dönem). Bu dönemdeki lipid profilleri de çıkarılarak 1. dönemle kıyaslandı. LMWH kullanılan 6 aydan sonra tekrar UFH tedavisine geri dönülerek (3. dönem), 6. ay sonunda lipid profilleri yeniden tespit edildi. Çalışma süresince hastalara lipid profiline etkili olabilecek B bloker ve antilipidemik ilaçlar verilmedi, sadece eritropoietin, calsitriol, demir preparatı ve kalsiyum karbonat toz içeren ve

Tablo I'de gösterilen ilaçlar kullanıldı.

Lipid profilini çıkarmak için hastalardan yağsız yemek sonrası en az 12 saatlik açlık periyodunu takiben, HD öncesi düz kas alınarak total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid düzeyleri ölçüldü. Total kolesterol ve trigliserid Hitachi 704-705 oto analizöründe Chimica Diagnostica enzimatik kalorimetrik kitleri kullanılarak bakıldı. HDL fosfatungistik asit magnezyum klorid presipitasyon tekniği kullanılarak; LDL-kolesterol konsantrasyonu, trigliserid, total kolesterol ve HDL-kolesterol kullanılarak De Long formülü ile hesaplandı [LDL= Total kolesterol-(HDL+Tri/5)]. Tüm sonuçlar mg/dl cinsindedi. İstatistiki değerlendirme minitab paket programında Wilcoxon rank testi kullanılarak yapıldı.

Tablo I. Çalışmaya alınan hastaların bazı özellikleri

Adı Soyadı	Yaş Cins	Primer hast.	HD		İlave hast.	Kullan. ilaçlar		
			süresi (ay)	HD Seansı				
1	FD	K	16	KN	87	3x3s/hf	HH	ACEI
2	FU	K	33	KPN	97	3x4s/hf	-	-
3	HA	K	24	VÜR	54	2x4s/hf	*	Famotidin
4	MB	E	38	DM	32	2x4 z/hf	DM	NPH insülin
5	NK	K	50	7	20	2x4s/hf	-	-
6	EI	E	33	VÜR	102	2x5 s/hf	SH	Calcitriol
7	IG	E	55	?	67	3x4s/hf	GIS+ASKH	
8	MS	E	39	7	92	2x5 s/hf	ASKH	Iso.mon.
9	SD	K	55	PBH	70	3x4 s/hf	Sek.hiper.	Calcitriol
10	YB	E	56	PBH	55	2x5 s/hf	-	-
Ort.			40+14			68±28		

HH: Hipertansiyon hipervolemi, DM: D.mellitus, *: 6 ay önce GIS kanaması, SH: Sekonder hiperparatiroidi, Sek.hiper: Sekonder hiperparatiroidi, PBH: Polikistik böbrek hastalığı, VÜR: Vezikouretral reflü. KGN: Kronik glomerulonefrit, KPN: Kronik pyelonefrit, ASKH: Atherosklerotik kalp hastalığı, ACEI: Angiotensin konverting enzim inhibitörü

BULGULAR

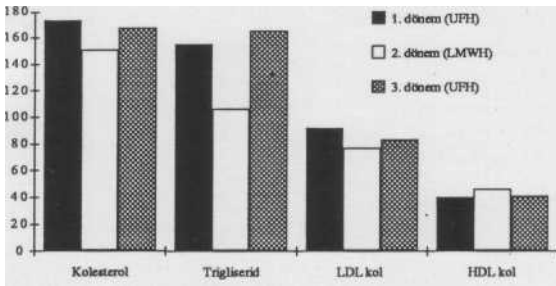
UFH tedavisi uygulanan 1. dönemde 174 ± 33 mg/dl olan ortalama total kolesterol seviyeleri, LMWH verilen 2. dönemde 151 ± 31 mg/dl'ye düşmüş ve aradaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$). Tekrar UFH tedavisine geçirilmesiyle kolesterol düzeyi 168 ± 28 mg/dl'ya yükselmiş, ancak bu artış anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Ortalama LDL-kolesterol değerleri 2. dönemde 92 ± 23 mg/dl'den 77 ± 19 mg/dl'ye düşmüş ($p<0.01$), 3. dönemde ise yeniden 83 ± 20 mg/dl'ye yükselmiş ancak 2. ve 3. dönemler

arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). HDL kolesterol düzeyi ise 2. dönemde 40 ± 6.4 mg/dl'den 46 ± 7 mg/dl'ye yükselmiş ($p<0.05$), 3. dönemde tekrar 41 ± 6 mg/dl'ye düşmüştür ($p<0.05$).

UFH kullanılan 1. dönem trigliserid ortalama değerleri ile, LMWH kullanılan 2. dönem sonundaki ortalama trigliserid değerleri arasında oldukça anlamlı azalma tespit edilmiştir (155 ± 53 'ten 106 ± 46 , $p<0.01$). Tekrar UFH tedavisine geçilmesiyle bu düşüş ortadan kalkmış ve trigliserid değerleri tekrar eski düzeyine yükselmiştir. 2. ve 3. dönem arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (106 ± 46 'dan 166 ± 63 , $p<0.01$). Lipid profilinde meydana gelen değişiklikler **Tablo II** ve **Grafik 1**'de toplu halde gösterilmiştir.

Tablo II. Birinci, ikinci ve üçüncü dönemde elde edilen ortalama lipid düzeyleri [(*): $p<0.05$]

	Total kolesterol	LDL kolesterol	HDL kolesterol	Trigliserid
1.dönem(UFH)	174 + 33	92 ± 23	40 ± 6.4	155 ± 53
2. dönem(LMWH)	151 ± 31*	77 ± 19*	46 ± 7*	106 ± 46*
3. dönem(UFH)	168 + 28	83 ± 20	41 ± 6*	166 ± 63*



Grafik 1. Birinci, ikinci ve üçüncü dönemde meydana gelen lipid değişiklikleri

TARTIŞMA

Hemodiyaliz hastalarında ileri yaş, erkek cinsiyet, hemodiyaliz başlangıcından önce aterosklerozun varlığı, artmış total kolesterol, anormal sol ventrikül duvar hareketleri ve düşük alkalin fosfataz değerlerinin koroner arter hastalığı için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (10). Hipertansiyonun kontrolünün ise bu hastalarda kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azalttığı bildirilmiştir (11). Sigara içimi, obezite, diyabet ve egzersiz kapasitesinin azlığı gibi diğer aterosklerotik faktörlerde bu hasta grubu için önem taşır (11). Kronik böbrek

yetmezliğinde hemodiyalize bağlı olarak yaşam süreleri uzadıkça ateroskleroz insidensinde ve aterosklerotik sebeplere bağlı olarak mortalite hızında artış görülmüştür (12).

Böbrek hastalarında lipoprotein anormallikleri azalan renal fonksiyona bağlı olarak yavaş yavaş oluşur. Kreatinin klirensi % 50-60 ml/dk altına düştüğünde rutin laboratuvar teknikleri ile lipoprotein anormallikleri gösterilebilir. Azalan böbrek fonksiyonu ile paralel olarak VLDL artar ve HDL düşüşü buna eşlik eder. Total kolesterol seviyesi genelde normaldir (2). KBY ve HD'deki lipoprotein anormalliklerinin nedeni lipoprotein katabolizmasının bozulmasıdır. Birçok araştırmacı hepatik trigliserid lipaz (HTGL) ve lipoprotein lipaz (LPL)'in üremide azaldığını göstermiştir (2,8,9). Ayrıca VLDL ve şilomikronlar plazmada tamamen metabolize olmayıp birikirler. Bu kalıntı partiküller makrofajlara yüksek afinite gösterir ve hücre içinde birikerek makrofajların köpük hücrelerine dönüşmesine neden olurlar. VLDL ve şilomikronların LDL'ye tam olmayan dönüşümü neticesinde, plazma LDL konsantrasyonu düşer, düşük LDL seviyesine rağmen LDL ile ilgili iki lipoprotein olan Apo B ve Lp (a) seviyeleri yükselir (11).

Bu çalışmada, rastgele seçilmiş sigara içmeyen, obez olmayan, biri hipertansif, biri diyabetli, ikisinde HD tedavisi sonrası ortaya çıkmış ASKH, ikisinde sekonder hiperparatroidi bulunan beşi kadın beşi erkek on hastaya, 6 ay boyunca LMWH verilmesi sonrası total kolesterol ve trigliserid seviyelerinde anlamlı bir düşüş tesbit ettik. Buna karşılık, UFH tedavisine geri döndüğünde yeniden trigliserid ve total kolesterol düzeylerinin eski düzeylerine yükseldiğini gördük. Çalışmamızda ayrıca LMWH'nin LDL-kolesterolü de anlamlı olarak düşürdüğünü ve HDL değerlerinde ise artış meydana getirdiğini, son 6 aylık periodda UFH kullanımı ile HDL'nin tekrar azaldığını gördük. UFH tedavisiyle tekrar eski değerlerin elde edilmesi, LMWH tedavi sırasında elde edilen olumlu bulguların, diyet değişikliklerine ya da uzun sürede lipid metabolizmasını etkileyebilecek diğer faktörlere bağlı olmadığını, bu etkinin bizzat LMWH'ne bağlı olduğunu göstermektedir.

UFH ve LMWH'nin hemodiyalizde uzun süre kullanımının lipid metabolizmasına etkilerini araştıran değişik çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Schraeder bir yıl süren ve UFH-LMWH'in HD hastalarında lipid profiline etkisini araştırdığı çalışmasında, UFH'nin trigliserid ve total kolesterol seviyesini arttırdı.

dığını (8), Deuber 4 yıl süren çalışmasında LMWH'nin total kolesterol ve trigliseridde anlamlı bir düşüş oluşturduğunu saptadı (13). Schmitt ise 6 aylık LMWH verdiği 22 hastalık çalışmasında trigliserid ve kolesterolde anlamlı düşüş buldu (14). Buna karşılık Colland ve ark. LMWH ile total kolesterol ve LDL-kolesterolde hiç bir değişiklik görülmediğini bildirdiler (15). Deuber'in yapdığı çalışmada LMWH tedavisiyle HDL-kolesterol artış görülürken, Schmit HDL'de hiç bir değişiklik oluşmadığını bildirdi (8,14).

Heparinin plazma lipolitik aktivitesini stimüle edici etkisi uzun zamandır bilinmektedir. Kapillerlerin duvarında ve karaciğer dışındaki yumuşak dokularda mevcut olan LPL, endotel hücrelerin yüzeyine muhtemelen heparan sülfat yoluyla bağlanır. Heparin LPL enzimini bağlamak için heparan ile yarışır, LPL ile kompleks oluşturarak onu serbestleştirir. Plazmada LPL'nin hem aktivitesini hem de konsantrasyonunu artırır (8). LMWH'nin bu etkisi, UFH'den daha düşüktür. UFH'nin lipolitik etkisi daha fazla olduğu halde, neden LMWH'nin trigliserid ve kolesterolü düşürdüğü, UFH'nin ise buna ters etki yaptığı tam olarak anlaşılammıştır. Bu konuda yapılan açıklamalardan birisi de UFH'nin kronik kullanımı sonucu LPL'nin sürekli plazmaya salınmasıyla, vücutta bu enzimin tükenebileceği, bu nedenle üremide zaten var olan hipertrigliserideminin yoğun hemodiyaliz tedavisiyle daha da artacağı şeklindedir (8).

LMWH'nin hemodiyalizde uzun süre kullanımı ile total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliseridde düşüş meydana getirmesi, buna karşılık ateroskleroz riski yönünden koruyucu kabul edilen HDL-kolesterolde ise artış meydana getirmesi, kronik böbrek yetmezliklerinde görülen lipid bozukluklarını düzeltici olumlu etkisinin standart heparine kıyasla daha fazla olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, hemodiyalize giren KBY hastalarında hipertrigliseridemiden kaçınmak ve sıklıkla eş zamanda bulunan hiperkolesterolemiye ek katkıda bulunmamak için diyet tedavisi (2), egzersiz (16), high-flux hemodiyaliz (17), E vitamini tedavisi (18)'nin yanında ve daha önemli olarak hemodiyalizde antikoagülasyon için LMWH kullanılmasının, lipid profiline olumlu etkisiyle kardiyovasküler hastalık mortalite ve jnorbiditesini azaltıcı katkıda bulunabileceğini söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Guljarro C, Keane WF. Lipid abnormalities and Changes in plasma proteins in glomerular diseases and chronic renal failure. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 1993; 2: 372-379.
2. Kasiske BL, Keane WF. Causes, consequences and treatment of hyperlipidemia in patients with renal disease. *Second Annual Spring Nephrology Meeting of The NKF, April 22-25 Chicago, 1993*
3. Attmen PO, Alaupovic P. Lipid abnormalities in chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 1991; 31: 16-23.
4. Attmen PO, Alaupovic P. Lipid and apolipoprotein profiles of uremic dyslipoproteinemia: relation to renal function and dialysis 1991; 57: 403-410.
5. Anderson S, Garcia DL, Brenner BM. Renal and systemic manifestations of glomerular disease. In: (Brenner BM, Rector FC, (eds). *The Kidney* WB Saunders Company , Philadelphia; 1991, p. 1854.
6. Cosmi B, Hirs J. Low molecular weight heparins. *Current Opinion in Cardiology* 1994; 9: 612-618.
7. Keskin A, Cirit M, Karaca E, Başçı A, Büyükköçeci F. Hemodiyalizde düşük molekül ağırlıklı heparin ile standart heparinin karşılaştırılması. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi* 1994; 3: 171-175.
8. Schrader J, Anderson LO, Armstrong VW, et al. Lipolytic effect of heparin and low molecular weight heparin and their importance in hemodialysis. *Semin Thromb Haemost* 1990; 16: 41-45.
9. Chan MK, Persaud J, Varghese Z, Moorhead JF. Pathogenic roles of post heparin lipases in lipid abnormalities in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1984; 25:812-818.
10. Rostand SG, Kirk KA, Rutsky EA. Dialysis-Associated ischemic heart disease: Insights from coronary angiography. *Kidney Int* 1984; 25: 653-659.
11. Charney DI, Walton DF, Cheung AK. Atherosclerosis in chronic renal failure. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 1993; 2: 876-882.
12. Lindler A, Charra B, Donald JS, Belding HS. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *New Eng J Med* 1974; 13: 697-700.
13. Deuber HJ, Schulz W. Reduced lipid concentrations during four years of dialysis with low molecular weight heparin. *Kidney Int* 1991; 40: 496-500.
14. Schimtt Y, Schneider H. LMWH. Influence on blood lipids in patients on chronic haemodialysis. *Nephro Dial Transplant* 1993; 8: 438-442.
15. Colland TH, Guelpa G, Riesen W, Robert D. Effect on the lipid metabolism of conventional heparin treatment and low molecular weight heparin in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1987; 32: 433-438.
16. Goldberg AP, Hagberg JM, Delmer JA. Metabolic effects of exercise training in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1980; 18: 754-761.
17. Josephson MA, Fellner SK, Dasgupta A. Improved lipid profiles on patients undergoing high-flux hemodialysis. *Am J Kid Dis* 1992; 4: 361-366.
18. Hamazaki T, Nakazawa R, Tateno S, et al. Effects of fish oil rich in eicosapentaenoic acid on serum lipid in hyperlipidemic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1984; 26: 81-84.