

Hemodiyaliz Hastalarında Standart Heparin Yerine Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (Deltaparin) Kullanımının Serum Lipid Profiline Etkisi

Dr. Ender YURDSEVER (1), Dr. İdris KALKAN (1), Dr. Savaş TUNA (1),
Dr. Muharrem COŞKUN (1), Dr. Cengiz KONUKSAL (2), Dr. Naim KESKİN (3),
Dr. Hale KIZDANOĞLU (4), Dr. Mine BESLER (1)

ÖZET

Bu çalışmada antikoagülasyon için standart heparin kullanılan hemodiyaliz hastalarında, bunun yerine düşük molekül ağırlıklı heparin (deltaparin) kullanımının serum total kolesterol, trigliserid, lipoprotein (a), HDL, LDL, VLDL-kolesterole olan etkilerini araştırmayı amaçladık. Düzenli bikarbonatlı hemodiyaliz tedavisi gören ve antikoagülasyon için standart heparin kullanılan kronik böbrek yetmezlikli 38 hasta ve sağlıklı normal popülasyondan oluşan 15 olgu çalışmaya alındı. I. Gruptaki hastalara 6 ay süreyle deltaparin hemodiyaliz başlangıcında hasta kilosuyla orantılı olarak toplam 2500-5000 IU IV uygulandı. II. Gruptaki hastalara pıhtılaşma durumuna göre ve hasta kilosuyla orantılı olarak hemodiyaliz başlangıcında ve hemodiyaliz süresince toplam 2500-5000 IU IV olarak standart heparin uygulandı. Tedavi öncesinde ve sonrasında hastaların serum total kolesterol, trigliserid, lipoprotein(a), HDL, LDL, VLDL-kolesterol düzeyleri bakıldı. Standart heparin yerine deltaparin kullanımı Lipoprotein(a), HDL, LDL-kolesterol düzeylerinde anlamlı bir değişiklik yapmamış, aterosjenik olduğu bilinen total kolesterol, VLDL-kolesterol ve trigliserid düzeylerini ise anlamlı olarak düşürmüştür. Bu nedenle hemodiyaliz hastalarında antikoagülasyon için standart heparin yerine düşük molekül ağırlıklı heparinler daha sık kullanılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz, Standart heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin, serum lipidleri.

SUMMARY

Effects Of Standard Versus Low-Moleculer-Weight Heparin (Deltaparin) On Lipid Profile In Hemodialysis Patients

In this study, we investigated effects of low-moleculer-weight heparin(deltaparin) versus standart heparin, which was given for anticoagulation, on serum total cholesterol, triglyceride, lipoprotein(a), HDL, LDL, VLDL-cholesterol in hemodialysis patients. It has been constructed on 38 patients taking bicarbonated hemodialysis due to choronic renal failure while given standart heparin for anticoagulation and 15 healthy persons. In group I (23 patients), deltaparin was given at the beginning of hemodialysis for six months long (according to body weight total 2500-5000 IU IV). In group II (15 patients) standart heparin was given at the beginning and during hemodialysis (total 2500-5000 IU IV). Before and after treatment serum total cholesterol, triglyceride, lipoprotein(a), HDL, LDL, VLDL- cholesterol levels were obtained. Using deltaparin versus standart heparin did not change significantly the levels of lipoprotein(a), HDL, LDL-cholesterol. But it decreased significantly the levels of total cholesterol, triglyceride, VLDL-cholesterol, which have been known as aterogenic. For this reason we advice using low-moleculer-weight heparin more frequently than standard heparin for anticoagulation in hemodialysis patients.

Key Words: Hemodialysis, standard heparin and low-moleculer-weight heparin, serum lipids.

GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliğinde(KBY), sinir sistemi, hematoloji, gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, pulmoner sistem gibi birçok sistemler ayrıca sıvı-elektrolit dengesi etkilenmekte, ayrıca lipid metabolizması bozukluğu neticesinde aterosklerozun

SSK İstanbul Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları ve Allerji Uzmanı (1), Şefi (3), Asistanı (4), Enjeksiyon Hastalıkları Uzmanı (2).

normal insanlara göre daha genç yaşta görülmesine neden olmaktadır (1, 2, 4). Üremik hastalarda belirgin bir hipertrigliseridemi, HDL-kolesterol düşüklüğü, LDL-kolesterol ve VLDL-kolesterol yüksekliliği, normal / yüksek total kolesterol düzeyleri saptanmaktadır. Bunlar hemodiyaliz ile düzeltilmemektedir. Üremideki esas defekt şüphesiz ki lipoprotein yıkımının yetersizliğidir. Trigliserid klirensi ve plazma trigliserid metabolizmasında iki anahtar enzim olan lipoprotein lipaz ve hepatik trigliserid lipaz enzim aktiviteleri glomerül filtrasyon hızının azalmasıyla doğru orantılı olarak azalmıştır (3-6).

Hemodiyaliz, KBY olan hastalarda ekstrakorporeal bir tedavi şeklidir. Ekstrakorporeal dolaşım sırasında hastanın kanı intravenöz kateterler, tüpler ve membranlarla karşılaşınca pıhtılaşma faktörleri ve trombositler aktive olur. Bunu engellemek için hemodiyaliz sırasında antikoagülasyon uygulanır. Antikoagülasyon için en sık standart heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparinler kullanılmaktadır. Heparin, dokuya bağlanmış lipoprotein lipazın salınmasına neden olur. Bu lipoprotein lipaz şilomikronların trigliseridlerini ve kapiller endotel hücrelerine bağlanmış LDL-kolesterol'ü hidrolize eder. Bu olay yemek sonrasındaki bulanık-lipemik plazmanın temizlenmesini sağlar. Bunun sonucunda plazmanın serbest yağ asidi konsantrasyonu yükselir. Düşük molekül ağırlıklı heparinler standart heparine göre dolaşımdaki lipazlara daha az etkilidir (8-11).

Bu çalışmada, antikoagülasyon için standart heparin kullanılan hemodiyaliz hastalarına bunun yerine düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımının serum kolesterol, trigliserid, lipoprotein(a), HDL, LDL, VLDL-kolesterolle olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Düzenli bikarbonatlı hemodiyaliz tedavisi gören ve antikoagülasyon için standart heparin kullanılan kronik böbrek yetmezlikli 38 hasta ve sağlıklı normal popülasyondan 15 olgu çalışmaya alındı. Bu çalışmaya diabetes mellitus ve kronik karaciğer hastalığı olanlar dahil edilmedi.

1. Gruptaki 23 hastaya 6 ay süreyle düşük molekül ağırlıklı heparinlerden delparin hemodiyaliz başlangıcında hasta kilosuyla orantılı olarak toplam 2500-5000 IU IV uygulandı.

2. Gruptaki 15 hastaya pıhtılaşma durumuna göre ve hasta kilosuyla orantılı olarak hemodiyaliz başlangıcında ve hemodiyaliz süresince toplam 2500-5000 IU IV olarak standart heparin uygulandı.

1. ve 2. gruptaki hastaların tedavi öncesi ve tedavi

sonrası serum lipoprotein(a), total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL-kolesterol düzeylerine bakıldı, ayrıca sağlıklı kontrol grubu 15 olgunun lipoprotein(a) düzeyleri, hemodiyaliz hastalarının lipoprotein(a) düzeyleri ile karşılaştırıldı.

Lipoprotein(a) mikroELİSA yöntemi ile ölçüldü.

Veriler EP INFO 6.04 istatistik paket programına girilerek değerlendirildi. Karşılaştırmalarda student's, eşlendirilmiş dizilerde t-testi ve varyans analizi kullanıldı. $P < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılan (delparin) 1. Gruptaki hastalarda ve standart heparin kullanılan 2. Gruptaki hastalarda tedavi sonrasında lipoprotein(a) düzeylerinde tedavi öncesine göre anlamlı bir değişiklik saptanmadı (Tablo 1).

Düşük molekül ağırlıklı heparin (delparin) kullanılan hasta grubunda tedavi sonrasında serum trigliserid düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düştü. ($P < 0,01$) Standart heparin kullanılan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($P > 0,05$) (Tablo 1).

Delparin kullanılan hasta grubunda total kolesterol, istatistiksel olarak anlamlı derecede düşmüştür ($P < 0,05$). Standart heparin grubunda ise farklılık yoktur ($P < 0,05$) (Tablo 1).

LDL ve HDL kolesterol düzeylerinde her iki hasta grubunda da tedavi öncesi ve sonrasında HDL ve LDL kolesterol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($P < 0,05$) (Tablo 1).

Delparin grubunda VLDL kolesterol düzeyleri tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı derecede düşmüştür ($P < 0,001$) (Tablo 1).

TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda lipid metabolizması bozukluğu önemli bir sorun oluşturmaktadır ve pek çok nedene bağlı gelişmektedir. Lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz eksikliği, glikoz intoleransı ve insulin rezistansı, L-karnitin yetersizliği, hiperparatroidi en önemli nedenlerdir (12).

Lipid metabolizması bozukluğu; koroner arter hastalığı ve ateroskleroz için önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır (12).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda; genellikle yüksek trigliserid, yüksek/normal total kolesterol, düşük HDL kolesterol, yüksek VLDL kolesterol ve normal/yüksek LDL-kolesterol düzeyleri

	Deltaparin Kullanılan Hasta Grubu		Standart Heparin Kullanılan Hasta Grubu	
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma
Lipoprotein(a) Tdv. öncesi	392.7391	223.7536	338.6667	225.0335
Lipoprotein(a) Tdv. sonrası	326.3913	193.8176	322.4000	224.6838
P değeri	1.924	.067	.481	.638
Trigliserid Tdv. öncesi	221.9130	93.1494	152.2667	44.6534
Trigliserid Tdv. sonrası	166.0870	89.8088	180.7333	48.0423
P değeri	5.283	.000	-2.002	.065
Total kolesterol Tdv. öncesi	175.1739	42.5491	170.8000	33.3471
Total kolesterol Tdv. sonrası	159.2174	40.1565	183.000	35.5407
P değeri	2.923	.008	-2.039	.061
HDL kolesterol Tdv. öncesi	30.0435	7.7956	33.6000	7.2289
HDL kolesterol Tdv. sonrası	31.3043	4.9491	33.6000	5.8285
P değeri	-1.364	.186	-	-
LDL kolesterol Tdv. öncesi	92.6000	24.0622	107.1333	33.7022
LDL kolesterol Tdv. sonrası	91.0000	19.4503	112.0667	32.3032
P değeri	.441	.664	-1.238	.236
VLDL kol. Tdv. öncesi	38.5500	10.3032	30.0667	8.8598
VLDL kol. Tdv. sonrası	27.5000	8.7449	35.8667	9.5309
P değeri	5.367	.000	-2.055	.059

Tablo 1: Hasta gruplarının lipid değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması ve istatistiki anlamı.

Lipoprotein(a) mg/dl	Olgu Sayısı	Ortalama	Standart Sapma
Deltaparin Grubu	23	392,7391	223,7536
Heparin Grubu	15	338,6667	225,0335
Kontrol Grubu	15	30,1333	23,1451
P		,000	

Tablo 2: Hemodiyaliz hastaları ile sağlıklı normal kişilerin serum lipoprotein düzeylerinin karşılaştırılması.

görülmektedir(5).

Son yıllarda aterogenez yönünden önemi giderek artan bir diğer molekül de lipoprotein (a) dır. Lipoprotein (a) düzeyi kronik böbrek yetmezlikli hastalara normal sağlıklı popülasyona göre daha yüksek olmaktadır (13).

Biz, yaptığımız çalışmada kronik böbrek yetmezliği nedeniyle düzenli hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda, normal sağlıklı popülasyona göre lipoprotein (a) düzeylerini oldukça yüksek saptadık. Bu

hastalara hemodiyaliz sırasında antikoagülasyon amacıyla standart heparin yerine düşük molekül ağırlıklı heparin kullandığımızda lipoprotein (a) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptamadık. Hafner SM ve ark. 1992 yılında yaptıkları bir çalışmada serum lipoprotein (a) düzeylerinin kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yükseldiğini gösterdiler (14). Benzer çalışmalar yapan De Lima JJ ve ark. ile Randoussi A. ve ark. serum lipoprotein (a) düzeylerini, kronik böbrek yetmezliği olan hemodiyaliz hastalarında yüksek saptadılar (15, 16). Sapripanti A ve arkadaşları 1997 yılında yaptıkları bir çalışmada da düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımının serum lipoprotein (a) düzeylerini etkilemediğini gösterdiler (17). Literatür bilgileri bizim yaptığımız çalışmalar ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Y. Schmitt ve H. Schneider yaptıkları çalışmada kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz uygulanan hastalara standart heparin yerine düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımının, serum total kolesterol, trigliserid, VLDL-kolesterol düzeylerini 6 ay sonunda anlamlı derecede düşürdüğünü gösterdiler (18).

Elisof MS ve arkadaşları da benzer bir çalışmada

standart heparin yerine düşük molekül ağırlıklı heparin kullandıkları hemodiyaliz hastalarında trigliserid, total kolesterol ve Apo B düzeylerinin anlamlı derecede düştüğünü gösterdiler (19). Biz de yaptığımız çalışmada 6 ay süre ile standart heparin yerine düşük molekül ağırlıklı heparin kullandığımız hemodiyaliz hastalarında serum trigliserid, total kolesterol ve VLDL-kolesterol düzeylerinin anlamlı derecede düştüğünü bulduk.

Çalışmamızda ayrıca HDL ve LDL-kolesterol düzeylerini düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımının etkilemediğini saptadık. Bununla ilgili pek çalışmaya rastlayamadık, ancak HDL-kolesterol düzeyleri genetik, yaş, cins, ırk, beslenme alışkanlığı, spor yapma gibi bir çok faktöre bağlı olup yapılan tedavilerle düzeylerinin pek değişmediği bilinmektedir. LDL-kolesterol düzeylerinin total kolesterol düzeylerindeki düşmeye paralel olarak düşmesini bekleyebilirdik, ancak biz total kolesterol düzeylerinin düşmesini VLDL-kolesterol düzeylerinin düşmesine paralel olarak düştüğü şeklinde yorumladık. Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin serum trigliseridlerine daha çok etki ettiği sonucuna vardık.

E. Persson ve ark. düşük molekül ağırlıklı heparinlerin lipolitik aktivitelerini değerlendirdikleri bir çalışmada, düşük molekül ağırlıklı heparin infuzyonu sonrasında lipoprotein lipaz aktivitesinin standart heparine göre daha az olduğunu gösterdiler (20). Bunun sonucunda şilomikronlardan daha az serbest yağ asitleri ortaya çıkmaktadır.

Antikoagulan ajanlar damar endotelinden ne kadar lipoprotein lipaz salınımına neden olursa, lipid metabolizmasında klinik olarak o kadar dezavantaj oluşturmaktadırlar (20).

Sonuç olarak, hemen hemen tüm sistemleri etkileyen, koroner arter hastalığı ve aterosklerozun daha genç yaşta görüldüğü kronik böbrek yetmezlikli hemodiyaliz hastalarında, antikoagülasyon amacıyla standart heparin yerine düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılması, aterojenik olduğu bilinen total kolesterol, VLDL-kolesterol, trigliserid düzeylerini anlamlı derecede düşürdüğünden bu riski bir miktar azalttığı düşünülebilir. Bu nedenle, hemodiyaliz hastalarında antikoagülasyon için standart heparin yerine düşük molekül ağırlıklı heparinler daha sık kullanılmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- **Brener BM, Lazarus J.M.** Chronic Renal Failure: Harrison's Principles of Internal Medicine, 12 th edition. 1991; 1151-1156.
- 2- **Saulo K.** Chronic Renal Failure: Management, The Lancet 1991; 338: 423-427.
- 3- **Steward C, Davidson AM, Grunfeld JP, Kerr D, Ritz E.** The patient with chronic Renal Failure: Section 9. Oxford Textbook of Clinical Nephrology, Oxford Medical Publications 1992; 1447-1396.
- 4- **Van Stone J.C.** Systemic Manifestations of Chronic Renal Failure: Dialysis and the Treatment of Renal Incufficiency. Von Stone John C.M.D. &runce& Stratton. New York London 1983; 1-43.
- 5- **Atman P.O, Samuelsen O, Alavpoviç P.** Lipid metabolism and renal disease. American Journal of Kidney Diseases 1993; 21-373-392.
- 6- **Bierman EL and Glomcet.** Disorders of lipid metabolism Williams Textbook of Endocrinology, (Ed) Wilson JD and Foster DW. 8 th edition WB Saunders Company, Philadelphia, 1992; 1367-1395.
- 7- **Kayaalp O.** Klinik Farmakoloji 6. Baskı 1992; 1394-1418.
- 8- **Myent NB.** Cholesterol Metabolism. LDL and LDL receptor. Academic press San Diego (1990).
- 9- **Morniere, P., et al** LMWH in chronic hemodialysis. A dose finding study. Blood purit 1989; 7: 301.
- 10- **Schwab, S.J. et al.** Hemodialysis without antikoagulation. One year prospective trial in hospitalized patient at risk for bleeding Am J Med. 1987; 83: 405.
- 11- **Akizawa, T. et al.** Comparative clinical tail of regional antikoagulation for hemodialysis. J Am Coc Nephrol 1992; 3: 1156 - 62.
- 12- **Wanner C; Frommherz K; Hörl WH.** Hyperlipoproteinemia in chronic renal failure: pathophysiology and therapeutic aspects. Department of Medicine; University Hospital of Freiburg, FRG. Cardiology 1991; 78: 3(202-217).
- 13- **Okura Y, Saku K, Hirata K, Liu R.** Serum lipoprotien (a) levels in maintenance hemodialysis patients. Nephron 1993; 65:1, 46-50.
- 14- **Haffner SM, Gruber KK, Aldrete G Jr. Morates PA Stern MP, Tuttle KR.** Department of Medicine, University of Texas Healt, Science Center, San Antonio 7828-7873.
- 15- **Kandovssi A, Cachera C;** pagniez D plasma level op Lp(a) is high in predialysis or hemodialysis. Kidney Int 1992; 42:2, 424-5.
- 16- **De Lima JJ, Maranhao RC.** Early elevation of lipoprotein (a) levels in chronic renal Insufficiency. Ren Fail 1997; 19:1, 145-54.
- 17- **Low-moleculer-weight heparin and lipoprotein (a) in patients with chronic renal failure (letter) Sagripanty A., Cozza V., Barsotti G.** Nephron, 1997; 76:1, 123-4.

- 18- Y Schinm'tt and Scheneider LMWH:** Influence on blood lipids. In patients on chronic hemodialysis Nephrol Dial Transplant 1993; 8: 438-442.
- 19- Elisaf MS, Garmanes NP, Balraktari HT, Pappas MB.** Effects of conventional vs. low-molekuler-weight heparin on lipid profile in hemodialysis patients. Am J Nephrol, 1997; 17:2, 153-7.
- 20- E. Persson, J, Nordenstrom:** Lipolytic and anticoagulant activities of a low moleculer weight fragment of heparin... European journal of Clinical inventigations 1985; 15: 215-220.
-