



ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg.
2020; 34 (3): 199 - 202
http://www.fusabil.org

Özgür CAN^{1, a}
Günel BİLEK^{2, b}

¹ Bitlis Tatvan Devlet Hastanesi,
Nefroloji Kliniği,
Bitlis, TÜRKİYE

² İzmir Demokrasi Üniversitesi,
İşletme Bölümü,
İzmir, TÜRKİYE

^a ORCID: 0000-0001-8720-1400

^b ORCID: 0000-0001-6417-7129

Standart Heparin ve Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin Kullanılan Hemodiyaliz Hastalarının Karşılaştırılması

Amaç: Tedavilerinde standart heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanılan hemodiyaliz hastalarının karşılaştırılarak iki tedavi seçeneğinin klinik ve laboratuvar sonuçları açısından değerlendirilmesi planlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışma ile standart heparin kullanılan 20 hasta ile DMAH kullanılan 48 hemodiyaliz hastası karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşları 58.13±14.43 yıldır ve %48.53'ü erkektir. Ortalama diyaliz süreleri 5.07±4.01 yıldır ve %51.47'sinde diyabetik nefropati mevcuttur. İki grup karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, primer böbrek hastalığı, diyaliz süresi, düşük yoğunluklu lipoprotein, yüksek yoğunluklu lipoprotein, total kolesterol, trigliserid, hemoglobin, ferritin, parathormon, kalsiyum, fosfor seviyeleri, üre azalma oranı, Kt/V, tedavide kullanılan eritropoetin ve intravenöz demir miktarı, hospitalizasyon ve mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (P≥0.05). Standart heparin kullanılan hastaların toplam demir bağlama kapasitesi (P:0.00), serum demir (P:0.01) ve potasyum (P:0.01) seviyeleri DMAH kullanan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek, transferin saturasyonu (P:0.04) ve C-reaktif protein (P:0.00) seviyesi ise anlamlı olarak daha düşüktü.

Sonuç: Standart heparin kullanılan hastalarda serum demir ve potasyum seviyeleri, DMAH kullanılan hastalarda ise transferin saturasyonu ve serum C-reaktif protein seviyesi anlamlı olarak daha yüksekti. Lipid parametreleri, hemoglobin, diyaliz yeterliliği göstergeleri ve kemik mineral parametreleri açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: C-reaktif protein, düşük molekül ağırlıklı heparin, hemodiyaliz, standart heparin, serum demiri

Comparison of Hemodialysis Patients Treated with Standard Heparin and Low Molecular Weight Heparin

Objective: The aim of this study was to compare the patients treated with standard heparin and low molecular weight heparin (LMWH) in terms of clinical and laboratory parameters.

Materials and Methods: In this retrospective study, 20 patients treated with standard heparin were compared to 48 patients treated with LMWH.

Results: The mean age of the patients was 58.13±14.43 years and 48.53% were male. The mean dialysis vintage was 5.07±4.01 years and the percentage of patients with diabetic nephropathy was 51.47%. There was no statistically significant difference between two groups in terms of age, gender, primary kidney disease, dialysis vintage, serum ferritin, low-density lipoprotein, high-density lipoprotein, total cholesterol, triglyceride, hemoglobin, ferritin, parathormone, calcium, phosphorus levels, urea reduction rate, Kt/V, doses of erythropoietin and intravenous iron used, hospitalization and mortality (P≥0.05). Patients treated with standard heparin had significantly higher total iron-binding capacity (P:0.00), serum iron (P:0.01) and potassium levels (P:0.01) and significantly lower transferrin saturation (P:0.04) and C-reactive protein (P:0.00) level when compared to patients treated with LMWH.

Conclusion: Patients treated with standard heparin had significantly higher serum iron and potassium levels and significantly lower transferrin saturation and C-reactive protein level when compared to patients treated with LMWH. No statistically significant difference was detected in terms of lipid parameters, hemoglobin, dialysis adequacy and bone mineral parameters.

Key Words: C-reactive protein, hemodialysis, low molecular weight heparin, standard heparin, serum iron

Geliş Tarihi : 14.06.2020
Kabul Tarihi : 18.09.2020

Yazışma Adresi Correspondence

Özgür CAN
Bitlis Tatvan Devlet Hastanesi,
Nefroloji Kliniği,
Bitlis - TÜRKİYE

canozgur62@hotmail.com

Giriş

Antikoagülasyon diyaliz tedavisinin önemli bileşenlerinden biridir. Ekstrakorporeal sistemde tromboz ve bunun sonucunda gelişebilecek diyaliz yetersizliği antikoagülasyon ile engellenebilir (1). Antikoagülasyon amacıyla tedavide standart ve düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) sıklıkla tercih edilir. İki tedavi seçeneğinin birbirinden farklı avantaj ve dezavantajları mevcuttur (2-6). Kuzey Amerika'da standart heparin daha fazla kullanılmaktadır. Avrupa iyi klinik uygulamaları kılavuzunda ise hemodiyaliz hastaları için DMAH kullanımı önerilmektedir (7). Standart heparin hepatic

veya renal yolla vücuttan atılırken DMAH sadece renal yolla atılır ve yüksek dozlarda kullanılan DMAH biyoakümülyasyona neden olarak kanama riskini arttırabilir (8). Standart heparin kullanımı ile DMAH'a göre daha fazla olmak üzere lipid profilinde olumsuz yönde değişim, osteoporoz ve heparin ilişkili trombositopeni riski mevcuttur (9).

Bu çalışma ile Dođu Anadolu Bölgesi Bitlis İli diyaliz hastalarında antikoagülyasyon tercihinin hastalardaki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı. Bu amaçla standart heparin ve DMAH kullanılan hastalar karşılaştırılarak iki tedavi seçeneğinin klinik etkileri ve laboratuvar sonuçları değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem

Çalışma için Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan onay alınmıştır (15.11.2018 ve 2018/16). Hemodiyaliz tedavisi uygulanan 68 hasta değerlendirmeye alındı. Hastalardan Nisan 2017 ve Mart 2018 tarihleri arasında her ay hafta ortası diyaliz öncesi kan örneği alındı. Tetkik sonuçlarının 12 ay ortalamaları ile analiz yapıldı. Cinsiyet, yaş, kullanılan ilaçlar, diyaliz süresi, primer böbrek yetersizliği nedeni, bütün nedenlere bağlı mortalite ve hospitalizasyon verileri yanı sıra kan akım hızı, kullanılan diyalizör yüzey alanı, Kt/V, üre azalma oranı (URR), tedavide kullanılan eritropoetin (EPO) ve intravenöz (İV) demir miktarı analize dahil edildi. Hastalarda gelişmiş kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar, operasyon, kemik kırığı öyküsü değerlendirilmeye alındı. Üç aydan kısa süre diyaliz tedavisi uygulanan, 18 yaşından küçük, düzensiz diyalize giren hastalar çalışmadan dışlandı. Statin, fenofibrat, warfarin etken maddeli ilaçları kullanan, kanser, böbrek nakli öyküsü olan hastalar ile DMAH ve standart heparin tedavileri arasında geçiş yapılmış hastalar da çalışmadan dışlandı. Toplamda 140 hastadan 72'si çalışmaya dahil edilmedi ve 68 hastanın verileri ile değerlendirme yapıldı.

Hastalarda kullanılan EPO preparatları epoetin alfa ve zetaydı. EPO tedavisi hemodiyaliz seanslarında İV olarak uygulandı. Kullanılan İV demir, demir sükrözüdü.

İstatistiksel analiz için istatistiksel yazılım R kullanıldı. Verinin dağılımını göstermek için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, frekans ve yüzde) kullanıldı. Normal dağılılan iki değerşkenin ortalamalarının birbirinden farklı olup olmadığını test etmek için Bağımsız Örneklem t-testi, kullanıldı. Kategorik değerşkenler arasındaki ilişkiyi test etmek için Ki-Kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi 0.05 olarak alındı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 68 hastanın ortalama yaşları 58.13±14.43 yıld ve %48.53'ü erkekti. Ortalama diyaliz süreleri 5.07±4.01 yıld ve %51.47'sinde diyabetik nefropati mevcuttu. Tablo 1'de hastaların demografik ve klinik özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 2'de Standart heparin ve DMAH kullanılan hastaların karşılaştırmaları gösterilmiştir. İki grup arasında yaş, cinsiyet, primer böbrek hastalığı, diyaliz

süresi, ferritin, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), total kolesterol, trigliserit, hemoglobin, parathormon (PTH), kalsiyum, fosfor seviyeleri, URR, Kt/V, tedavide kullanılan EPO ve İV demir dozları, hospitalizasyon ve mortalite açısından istatistiki anlamlı farklılık saptanmadı (P≥0.05). Standart heparin kullanılan hastalarda DMAH kullanan hastalara göre total demir bağlama kapasitesi (TDBK) (P:0.00), serum demiri (P:0.01) ve potasyum seviyesi (P:0.01) anlamlı olarak daha yüksek, transferin satürasyon (P:0.04) ve C-reaktif protein (CRP) seviyesi (P:0.00) ise anlamlı olarak daha düşüktü.

Çalışma süresince hastalarda beklenin dışında kan kaybı gözlenmedi. Operasyon, kardiyovasküler ve serebrovasküler olay yaşanmadı. Çalışma süresince DMAH kullanılan bir hastada femur kırığı gelişti. Takipleri süresince, standart heparin kullanılan 20 hastanın 12'sinde, DMAH kullanılan 48 hastanın 18'inde en az bir defa trombositopeni gelişti. Standart heparin kullanılan hastalarda 100 hasta ayında 10 defa, DMAH kullanılan hastalarda 100 hasta ayında 19 defa trombositopeni gelişti. İki hasta grubunda trombositopeni gelişen hasta sayısı (P:1) ve sıklığı (P:0.15) açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Parametre	Sonuç
Yaş (yıl, ort ± SS)	58.13 ± 14.43
Cinsiyet (erkek, %)	48.53
Diyaliz süresi (yıl, ort ± SS)	5.07 ± 4.01
Primer böbrek hastalığı (%)	
Diyabetik nefropati	51.47
Hipertansif nefropati	17.65
Glomerülonefrit	8.82
Nefrolithiazis	4.41
Polikistik böbrek hastalığı	4.41
Diđer	13.24
Total kolesterol (mg/dL, ort ± SS)	154.47 ± 27.44
LDL (mg/dL, ort ± SS)	81.25 ± 22.08
HDL (mg/dL, ort ± SS)	40.43 ± 7.46
Trigliserit (mg/dL, ort ± SS)	165.99 ± 66.71
Hemoglobin (g/dL, ort ± SS)	11.45 ± 1.2
Serum demiri (µg/L, ort ± SS)	75.79 ± 23.34
Transferrin Satürasyonu (ort ± SS)	0.29 ± 0.07
Ferritin (ug/L, ort ± SS)	564.46 ± 136.52
CRP (mg/L, ort ± SS)	12.96 ± 11.14
Potasyum (mmol/L, ort ± SS)	5.06 ± 0.46
Kt/V ≥ 1.2 (%)	97.06
Kt/V (ort ± SS)	1.60 ± 0.57
Parathormon (pg/mL, ort ± SS)	462.04 ± 284.45
EPO dozu (IU/hafta, ort + SS)	4243.70 ± 2792.93
Demir dozu (mg/ay, ort + SS)	269.33 ± 177.06
Hospitalizasyon (%)	19.12
Mortalite (%)	7.35

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, CRP: C-reaktif protein, EPO: Eritropoetin

Tablo 2. Standart heparin ve DMAH kullanılan hastaların karşılaştırılmaları

Parametreler	Standart Heparin (N=20)	DMAH (N=48)	P
Yaş (yıl, ort ± SS)	56.10 ± 13.10	58.98 ± 15.00	0.43 ¹
Cinsiyet (erkek, n)	13	20	0.22 ²
Diyabetik nefropati (n)	9	32	0.16 ²
Diyaliz süresi (yıl, ort ± SS)	6.91 ± 5.36	4.31 ± 3.05	0.06 ¹
Hemoglobin (g/dL, ort ± SS)	11.32 ± 1.04	11.50 ± 1.27	0.55 ¹
Serum demiri (µg/L, ort ± SS)	89.24 ± 28.58	70.17 ± 18.37	0.01 ¹
TDBK (ug/dL, ort ± SS)	315.17 ± 137.22	178.11 ± 62.79	0.00 ^{1*}
Transferrin Satürasyonu (ort ± SS)	0.26 ± 0.07	0.30 ± 0.06	0.04 ^{1*}
Ferritin (ug/L, ort ± SS)	550.79 ± 150.44	570.16 ± 131.55	0.62
Potasyum (mmol/L, ort ± SS)	5.28 ± 0.39	4.97 ± 0.46	0.01 ^{1*}
Total kolesterol (mg/dL, ort ± SS)	151.09 ± 28.32	155.87 ± 27.23	0.52 ¹
LDL (mg/dL, ort ± SS)	77.89 ± 25.04	82.66 ± 20.83	0.45 ¹
HDL (mg/dL, ort ± SS)	42.19 ± 7.60	36.69 ± 7.35	0.22 ¹
Trigliserid (mg/dL, ort ± SS)	151.83 ± 50.40	171.89 ± 72.08	0.20 ¹
Parathormon (pg/mL, ort ± SS)	431.12 ± 289.41	474.284 ± 284.44	0.57 ¹
Fosfor (mg/dL, ort ± SS)	4.68 ± 0.65	4.86 ± 0.93	0.35 ¹
CRP (mg/L, ort ± SS)	7.77 ± 5.85	15.12 ± 12.12	0.00 ^{1*}
Kt/V (ort ± SS)	1.79 ± 0.99	1.52 ± 0.20	0.24 ¹
URR (ort ± SS)	72.73 ± 2.52	72.23 ± 4.78	0.57 ¹
Demir dozu (mg/ay, ort ± SS)	266.55 ± 168.80	270.49 ± 182.11	0.93 ¹
EPO dozu (IU/ay, ort ± SS)	3911.41 ± 2463.91	4382.15 ± 2932.42	0.50 ¹
Hospitalizasyon (n)	4	9	0.17 ¹
Mortalite (n)	2	3	0.65 ²

1: Bağımsız örneklem t-testi 2: Ki-Kare Testi, *: 0.05 seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık, TDBK: Toplam demir bağlama kapasitesi, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, CRP: C-reaktif protein, URR: Üre azalma oranı, EPO: Eritropoetin

Tartışma

Diyaliz hastalarında serum LDL ve total kolesterol seviyelerinin düşük veya normal, serum HDL seviyesinin düşük ve trigliserit seviyesinin ise yüksek olduğu dislipidemi çoğunlukla gözlemlenir (10). Heparin kullanımı ve üremiye sekonder azalan endotelial lipoprotein lipaz, hipertrigliseritemi gelişimine ve sonuçta kardiyovasküler morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır (11-13). Tedavide standart heparin ve DMAH kullanılan hastalarda yapılan çalışmalarda DMAH ile lipid profili üzerine olumlu olduğu kadar (14) nötral veya olumsuz etkiler de saptanmıştır (15, 16). Lazrak ve ark. (17)'nin yaptıkları bir meta-analizde DMAH kullanılan hastalarda standart heparin kullanılan hastalara göre serum total kolesterol ve trigliserit seviyelerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu, yine DMAH kullanılan hasta grubunda LDL seviyesinin de düşük olduğu saptandı; ancak sonuç istatistiki olarak anlamlı değildi. Bu çalışmada ise gruplar arasında lipid parametreleri açısından istatistiki anlamlı farklılık saptanmadı.

Heparin aldosteron sentataz supresyonu ve aldosteron reseptörleri üzerindeki etkisiyle hiperkalemiye neden olmaktadır (18). Standart heparin ve DMAH tedavilerinin değerlendirildiği çapraz bir çalışmada standart heparinin DMAH'a göre serum potasyum seviyesinde anlamlı olarak daha fazla yüksekliğe sebep olduğu saptanmıştır (19). Jahromi ve ark. (6) randomize kontrollü bir çalışma ile DMAH kullanılan hastalarda üçüncü haftada serum potasyum seviyesinin başlangıç

seviyesine göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu gösterdiler. Bu çalışmada da benzer olarak standart heparin kullanılan hastalar DMAH kullanılan hastalar ile karşılaştırıldıklarında standart heparin kullanılan hastalarda serum potasyum seviyesi anlamlı olarak daha yüksekti.

Poli ve ark. (20) yapmış oldukları bir çalışmada, standart heparinin serum hepsidin ve CRP seviyelerinde DMAH' a göre anlamlı düşüşe neden olduğunu gösterdiler. Poli ve ark. (20) çalışmasında serum hepsidin seviyesinin azalmasının bir sonucu olarak standart heparin kolunda DMAH ile tedavi edilen hastalara göre serum demirinde daha fazla artış gözlemlenmiştir. Bu çalışmada standart heparin kullanılan hastalarda serum demiri DMAH kullanan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti ve CRP seviyesi anlamlı olarak daha düşüktü. Ancak bu çalışmada transferin satürasyonu standart heparin kullanılan hastalarda DMAH kullanılan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşüktü.

İki hasta grubu karşılaştırıldığında serum kalsiyum, fosfor, PTH seviyeleri ve trombositopeni gelişen hasta sayısı ve sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışma süresince iki hasta grubunda operasyon, kardiyovasküler ve serebrovasküler olay yaşanmadı. Sadece DMAH kullanan bir hastada femur kırığı gelişti.

Çalışmanın en önemli limitasyonları hasta sayısının az olması ve retrospektif bir çalışma olmasıdır.

Sonuç olarak, standart heparin kullanılan hastalarda TDBK, serum demir ve potasyum seviyeleri, DMAH kullanılan hastalarda ise transferin satürasyonu ve serum CRP seviyesi anlamlı olarak daha yüksekti. Lipid parametreleri, hemoglobin, diyaliz yeterliliği göstergeleri ve kemik mineral parametreleri açısından iki grup arasında istatistiki anlamlı farklılık saptanmadı. Standart heparinin serum CRP ve demir seviyeleri

üzerindeki olumlu etkileri düşünülüp daha ucuz olması dikkate alındığında standart heparinin DMAH tedavisine tercih edilmesi daha uygun olabilir.

Teşekkür

Verileri toplamamızda yardımcı olan Bitlis İl ve ilçe hemodiyaliz merkezleri personellerine teşekkür ederiz.

Kaynaklar

- Shen JI, Winkelmayer WC. Use and safety of unfractionated heparin for anticoagulation during maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 473-486.
- Hottelart C, Achard JM, Moriniere P, et al. Heparin induced hyperkalemia in chronic hemodialysis patients: Comparison of low molecular weight and unfractionated heparin. *Artif Organs* 1998; 22: 614-617.
- Näsström B, Olivecrona G, Olivecrona T, Stegmayr BG. Lipoprotein lipase during heparin infusion: Lower activity in hemodialysis patients. *Scand J Clin Lab Investig* 2003; 63: 45-54.
- Lai KN, Ho K, Cheung RC, et al. Effect of low molecular weight heparin on bone metabolism and hyperlipidemia in patients on maintenance hemodialysis. *Int J Artif Organs* 2001; 24: 447-455.
- Lord H, Jean N, Dumont M, Kassis J, Leblanc M. Comparison between tinzaparin and standard heparin for chronic hemodialysis in a Canadian center. *Am J Nephrol* 2002; 22: 58-66.
- Jahromi SE, Mahmoodi MS, Behrooz F, Roozbeh J, Emamghoreishi F. Effect of switching unfractionated heparin to low-molecular-weight heparin on serum potassium in hemodialysis patients. *Iran J Kidney Dis* 2014; 8: 475-480.
- Section V. Chronic intermittent haemodialysis and prevention of clotting in the extracorporeal system. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 63-71.
- Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*. 2001; 119: 64-94.
- Davenport A. Review article: Low-molecular-weight heparin as an alternative anticoagulant to unfractionated heparin for routine outpatient haemodialysis treatments. *Nephrology* 2009; 14: 455-461.
- Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1246-1261.
- Savdie E, Gibson JC, Crawford GA, Simons LA, Mahony JF. Impaired plasma triglyceride clearance as a feature of both uremic and posttransplant triglyceridemia. *Kidney Int* 1980; 18: 774-782.
- Nasstrom B, Stegmayr B, Gupta J, Olivecrona G, Olivecrona T. A single bolus of a low molecular weight heparin to patients on haemodialysis depletes lipoprotein lipase stores and retards triglyceride clearing. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1172-1179.
- Cheung AK. Is lipid control necessary in hemodialysis patients? *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 95-101.
- Elisaf MS, Germanos NP, Bairaktari HT, et al. Effects of conventional vs. low-molecular-weight heparin on lipid profile in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1997; 17: 153-157.
- Saltissi D, Morgan C, Westhuyzen J, Healy H. Comparison of low-molecular-weight heparin (enoxaparin sodium) and standard unfractionated heparin for haemodialysis anticoagulation. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2698-2703.
- Kronenberg F, König P, Lhotta K, Steinmetz A, Dieplinger H. Low molecular weight heparin does not necessarily reduce lipids and lipoproteins in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1995; 43: 399-404.
- Lazrak HH, René É, Elftouh N, Leblanc M, Lafrance JP. Safety of low-molecular-weight heparin compared to unfractionated heparin in hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2017; 18: 187.
- Oster JR, Singer I, Fishman LM. Heparin-induced aldosterone suppression and hyperkalemia. *Am J Med* 1995; 98: 575-586.
- Hottelart C, Achard JM, Moriniere P, et al. Heparin-induced hyperkalemia in chronic hemodialysis patients: Comparison of low molecular weight and unfractionated heparin. *Artif Organs* 1998; 22: 614-617.
- Poli M, Girelli D, Camprostrini N, et al. Heparin: A potent inhibitor of hepcidin expression in vitro and in vivo. *Blood* 2011; 117: 997-1004.