

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE
HEMODİALİZE GİREN HASTALARDA ALFA-
TOKOFEROL'UN LİPİD METABOLİZMASINA
ETKİSİ**

Emine SUNAL

**Anadolu Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği Uyarınca
Biyokimya Anabilim Dalı'nda
DOKTORA TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.**

Danışman : Doç.Dr.Kural GÜLBAHAR

Mayıs - 1992

KABUL VE ONAY SAYFASI

Emine SUNAL'ın DOKTORA tezi olarak hazırladığı "Kronik Böbrek Yetmezliğinde Hemodialize Giren Hastalarda Alfa-Tokoferol'un Lipid Metabolizmasına Etkisi" başlıklı bu çalışma, jürimizce Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

22... / 05 / 1992

ÜYE : Prof. Dr. Nurten RENDA (imza)

ÜYE: Doç. Dr. Kunal GÜLBAHAR (imza)

ÜYE: Doç. Dr. Zerrin ERER (imza)

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
...22.05.1992... gün ve184/460..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

(imza)
Prof. Dr. Nurettin BAŞARAN
Enstitü Müdürü

ASLI GİBİDİR

25 1992



ÖZET

Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodialize giren hastalarda E vitamini etkisinin ne olabileceğinin araştırıldığı bu çalışmada, ayrıca serum apo A-I, apo B, total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, alfa-lipoprotein, beta-lipoprotein, prebeta-lipoprotein düzeylerine bakıldı.

Sağlıklı 14 kişinin oluşturduğu kontrol grubu ile 14 kişinin oluşturduğu hasta grubundan elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirilmesinde, hemodializ grubunda apo A-I, apo B, HDL-kolesterol, alfa-lipoprotein ve vitamin E düzeylerinin kontrol grubundan ileri düzeyde düşük ($p < 0,001$), trigliserid, VLDL-kolesterol ve prebeta-lipoprotein düzeylerinin ileri düzeyde yüksek ($p < 0,001$) olduğu, total kolesterol, LDL-kolesterol, beta-lipoprotein düzeyleri ile apo A-I/apo B oranının kontrol grubundan farksız ($p > 0,05$) olduğu görüldü.

Hemodializ grubunda E vitamini verilmesi sonrası apo A-I, apo B, alfa-lipoprotein, vitamin E düzeyleri, E vitamini verilmesi öncesi değerlerinden önemli düzeyde ($p < 0,01$), total kolesterol, HDL-kolesterol düzeyleri ise ileri düzeyde ($p < 0,001$) yüksek olduğu görüldü. Trigliserid, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, prebeta-lipoprotein, beta-lipoprotein değerlerinin ve apo A-I/apo B oranının E vitamini verilmesi sonrasında önemli olmadığı görüldü.

Hemodializ grubunda E vitamini verilmesi öncesinde tip IV hiperlipoproteinemi gösteren iki hastanın E vitamini verilmesi sonrasında normolipoproteinemi olduğu gözlenmiştir.

Kronik böbrek yetmezliğinde E vitamini verilmesi sonrası apo A-I, HDL-kolesterol ve alfa-lipoprotein düzeylerindeki yükselme nedeniyle, kardiovasküler hastalıkların gelişmesinin önlenmesinde veya geciktirilmesinde E vitamininin etkili olabileceği kanısındayız.

SUMMARY

In this study in which the effects of vitamin E could be on the patients who went through hemodialysis because of chronic renal failure, the levels of serum apo A-I, apo B, total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, VLDL-cholesterol, alpha-lipoprotein, beta-lipoprotein, prebeta-lipoprotein were checked, too.

In the statistical evaluation of the data gathered from the control group of 14 healthy people and the ill group of again 14 patients, it was observed that in the hemodialysis group apo A-I, apo-B, HDL-cholesterol, alpha-lipoprotein and vitamin E levels were far less than the control group ($p < 0,001$); the levels of triglyceride, VLDL-cholesterol and prebeta-lipoprotein were excessively much ($p < 0,001$); total cholesterol, LDL-cholesterol, beta-lipoprotein levels and the proportion of apo A-I and apo B were exactly the same as the control group ($p > 0,05$).

In the hemodialysis group, apo B, alpha-lipoprotein and vitamin E levels after giving vitamin E were significantly more ($p < 0,01$); total cholesterol, HDL-cholesterol levels, were much more ($p < 0,001$) than the ones before giving vitamin E. It was observed that the values of triglyceride, LDL-cholesterol, VLDL-cholesterol, prebeta-lipoprotein and beta-lipoprotein, and the proportion of apo A-I and apo B didn't show any important variation at all after giving vitamin E.

In the hemodialysis group, two patients who showed type IV hyperlipoprotein before giving vitamin E were observed to have normal lipoprotein after giving vitamin E.

So we believe that the increase in the levels of apo A-I, HDL-cholesterol and alpha-lipoprotein for people who have chronic renal failure after giving vitamin E could be effective in both preventing the cardiovascular diseases from developing and delaying them.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde her türlü yardımlarını esirgemeyen ve değerli bilgileriyle bana yön veren, sayın hocam Doç.Dr.Kural GÜLBAHAR'a, çalışmalarım süresince yakın ilgi, sonsuz destek ve güvenini daima hissettiren sayın hocam Prof.Dr.Mine ERDEN'e, Yrd.Doç.Dr.Ömer ÇOLAK'a, Doç.Dr.Zerrin EREN'e ve istatistik değerlendirmelerinde, yardımcı olan Prof.Dr.Kâzım ÖZDAMAR'a, Öğretim Görevlisi Setenay DİNÇER'e ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür etmekten mutluluk duyarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	iii
SUMMARY	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.1. Apoproteinler	5
2.2.1. Lipoprotein metabolizması	7
2.2.2. Hiperlipoproteinemiler	9
2.3.1. Kronik üremide lipid metabolizması	12
2.4.1. E vitamini	19
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	15
4. BULGULAR	16
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇ	30
KAYNAKLAR DİZİNİ	37
ÖZGEÇMİŞ	38

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Şilomikronda bulunan apoproteinlerin oranları	2
2.2. VLDL'de bulunan apoproteinlerin oranları	3
2.3. LDL'de bulunan apoproteinlerin oranları	4
2.4. HDL'de bulunan apoproteinlerin oranları	4
2.5. Normal lipoprotein elektroforez lipidogramı	10
2.6. Tip II _a ve II _b hiperlipoproteinemiler lipidogramları	10
2.7. Tip III hiperlipoproteinemi lipidogramı	11
2.8. Tip IV hiperlipoproteinemi lipidogramı	11
2.9. Tip V hiperlipoproteinemi lipidogramı	12
4.10. Kontrol ve hemodializ gruplarında biyokimyasal değişiklikler	25

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Kontrol grubunun kan biyokimyasal değişiklikleri	17
4.2. Hemodializ grubunun kan biyokimyasal değişiklikleri	18
4.3. Kontrol ve hemodializ gruplarında biyokimyasal değişikliklerin istatistik değerlendirilmesi	19
4.4. Hemodializ grubunun alfa-, prebeta-, beta-lipoprotein düzeyleri ve hiperlipoproteinemi tipleri	20
4.5. Kontrol grubunun alfa-, prebeta-, beta-lipoprotein düzeyleri ...	20
4.6. Hemodializ grubunda E vitamini verilmesi öncesi ve sonrası biyokimyasal değişikliklerin istatistik değerlendirilmesi	21
4.7. Hemodializ grubunda E vitamini verilmesi sonrası alfa-, prebeta-, lipoprotein düzeyleri	22
4.8. Kontrol grubu ile E vitamini verilmesi sonrası hemodializ grubunda biyokimyasal değişikliklerin istatistik değerlendirilmesi	23

1. GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliği nefronların fonksiyon yetersizliğine bağlı ve böbrek fonksiyonlarındaki azalma ile karakterize klinik bir tablodur (47). Kronik üremide metabolik bozukluklar arasında hiperlipideminin önemi, kardiovasküler hastalıkların oluşumunda bir çekince olmasıdır.

Bazı araştırmacılar hemodializ hastalarında görülen kardiovasküler hastalıklara bağlı ölüm sıklığını aterosklerozun gelişmesine bağlamışlar, diğer bazı araştırmacılar ise üremiden önce aterosklerotik hastalığı olan kişileri de çalışmalarına almaları nedeni ile ölüm sıklığının arttığını, hemodializin aterosklerozu geliştiren bir faktör olmadığını ileri sürmüşlerdir (1,39).

Hemodializ hastalarında hipertrigliseridemi yaygınlığının ve HDL-kolesterol konsantrasyonu düşüklüğünün ateroskleroz için çekince olduğu bilinmektedir (8,39).

Erken koroner hastalığı çekincesini göstermede düşük plazma apolipoprotein A-I ve yüksek apolipoprotein B düzeylerinin, LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol ölçümlerinden daha iyi bir gösterge olduğu, serum kolesterol ve trigliserid düzeyleri normal olan hastalarda apolipoprotein A-I ve apolipoprotein B düzeylerinin aterosklerotik kardiovasküler hastalık çekincesini gösterdiği bildirilmiştir (36,58).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda vitaminler ile ilgili çalışmaları içeren literatürlerde, ağır böbrek yetmezliğinde ve dializ hastalarında vitamin düzeylerinin düşüklüğünden söz edilmektedir (11,22). Vitamin değişiklikleri değişen metabolizma, diyet kısıtlaması, böbrek fonksiyonlarının yeterli olmaması gibi faktörlere bağlı olmasına rağmen bu görüşler tartışmalıdır (22).

E vitaminin hücrelerin ve hücre içi elementlerin peroksidatif hasardan korunmasında rol oynadığı, trombosit agregasyonunu önlediği ve kardiovasküler hastalıkların önlenmesinde faydalı bir etkisinin olduğu bilinmektedir (11). Çalışmalar HDL-kolesterolu düşük hastalarda E vitamini kullanılmasının gerekliliğini göstermiştir (46).

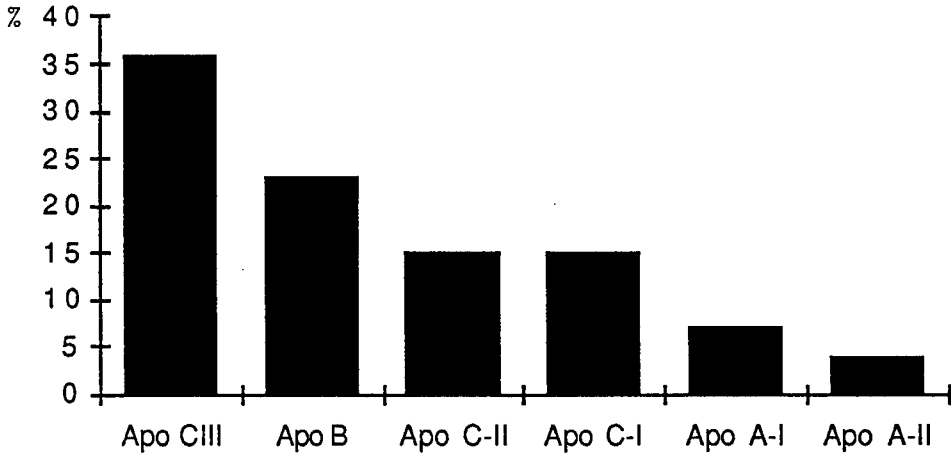
Bu çalışma, anılan literatür bilgilerinden yararlanılarak kardiovasküler hastalıklara neden olan lipoproteinlere E vitamini etkisinin hemodialize giren kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda araştırılmasını amaçlamıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Lipoproteinler, trigliserid ve kolestrol esterleri gibi non-polar lipidlerin plazmadaki taşıyıcılarıdır. Her lipoprotein partikülü non-polar nüve içerir; nüvede biriken ve değişik oranlarda trigliserid ve kolesterol esterleri içeren hidrofob lipid molekülleridir. Nüveyi çevreleyen polar yüzeysel tabakadaki fosfolipidler, lipoprotein partikülünün plazmada çözünmüş durumda kalmasını sağlar. Polar tabakada fosfolipidlerden başka, az miktarda esterleşmemiş kolesterolda bulunur. Lipoprotein partikülünde, apoprotein olarak adlandırılan spesifik proteinlerde vardır; bunlar lipidlere non-kovalent bağ ile bağlanmışlardır (41,44).

Plazmada lipoproteinler: nüvedeki non-polar lipidlerin yapısına, apoproteinlerin özelliklerine, yoğunluk farklılıklarına, elektroforetik davranışlarına göre sınıflandırılır (57).

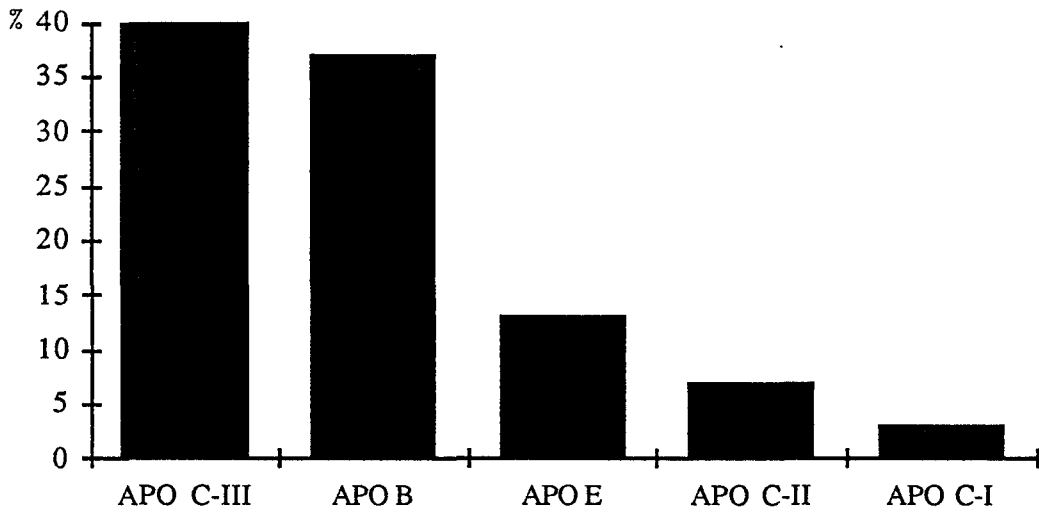
ŞİLOMİKRON



Şekil 2.1. Şilomikronda bulunan apoproteinlerin oranları

Ekzojen yağlar bağırsak epitel hücrelerinde silomikronlara dönüştürüldükten sonra emilirler. Temel lipidi olan trigliseridi bağırsaktan, karaciğer ve periferik hücelere taşırlar. Dansiteleri 1.006 g/ml'den az olup, elektroforetik hareketi başlangıçta kalır.

ÇOK DÜŞÜK DANSİTELİ LİPOPROTEİN (VLDL)



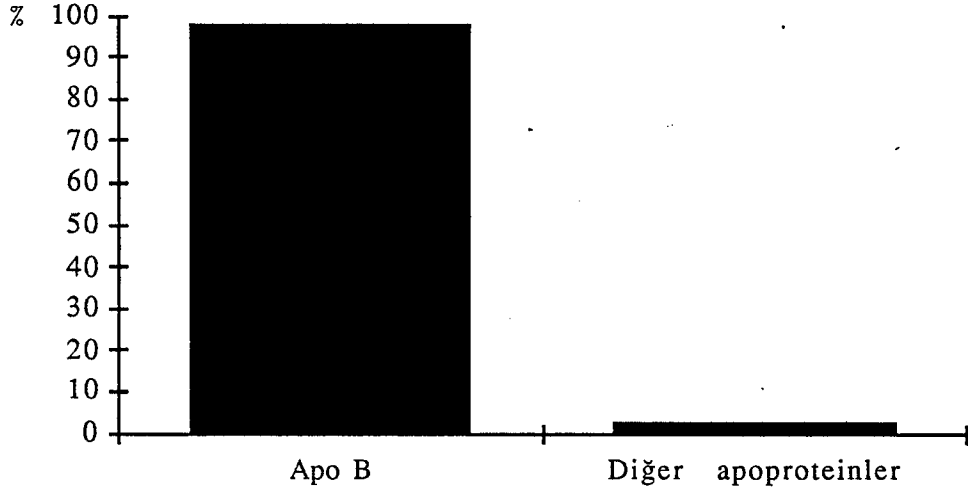
Şekil 2.2. VLDL'de bulunan apoproteinlerin oranları

Karaciğer ve kısmen de bağırsakta sentez edilir. Endojen trigliseridlerin taşıyıcılarıdır. Dansitesi 1.006 g/ml'dir. Elektroforezde prebeta motilitesi gösterir.

ARA DANSİTELİ LİPOPROTEİN (IDL)

Şilomikronların ve VLDL'nın metabolizmaları sırasında oluşan metabolik yan üründür. Kolesterolün karaciğere taşınmasını sağlar. Elektroforezde yavaş prebeta motilitesi gösterir.

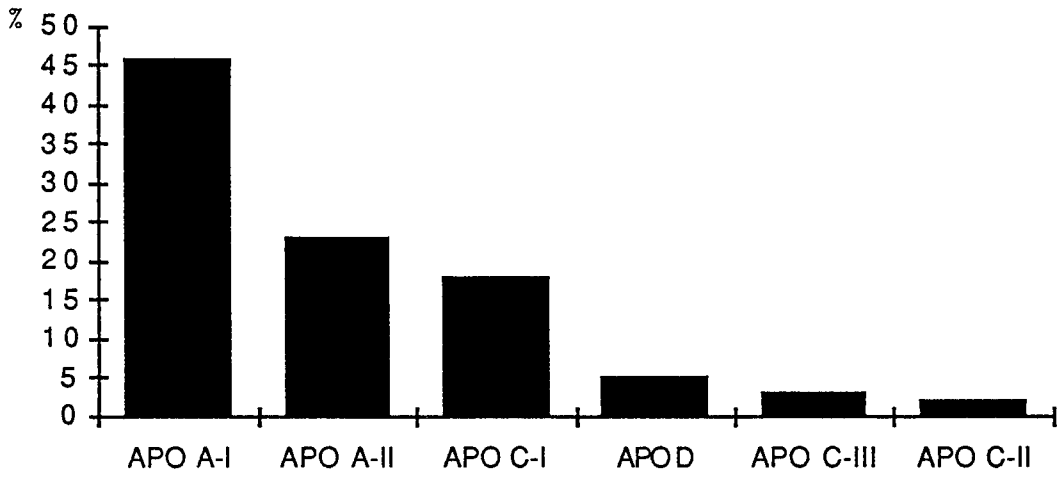
DÜŞÜK DANSİTELİ LİPOPROTEİN (LDL)



Şekil 2.3. LDL'de bulunan apoproteinlerin oranları

Kolesterolu ve fosfolipidleri periferik hücelere taşır. VLDL'nın katabolizması sırasında bir yan ürün olarak meydana gelir. Dansitesi 1.006-1.063 g/ml arasında değişir. Elektroforezde beta motilitesi gösterir.

YÜKSEK DANSİTELİ LİPOPROTEİN (HDL)



Şekil 2.4. HDL'de bulunan apoproteinlerin oranları

Kolesterolu preferik hücrelerden karaciğere ve steroid sentezi için endokrin organlara taşır. HDL, HDL₂ ve HDL₃ olarak iki alt gruba ayrılır. HDL₂ düzeyinin aterosklerozda düştüğü, HDL₃'ün değişmediği gösterilmiştir. Dansitesi 1.063-1.210 g/ml arasında değişir. Elektroforezde alfa motilitesi gösterir.

Lipoprotein konsantrasyonları erkeklerde VLDL, LDL hafif yüksek, IDL kadınlarla yaklaşık aynıdır. HDL kadınlarda hafif yüksektir (58).

2.1.1. Apoproteinler

Apoproteinler, doku reseptörlerine bağlanma ve lipid metabolizmasında görev alan bazı enzimlerin kofaktörleri olma özellikleri ile lipoproteinlerin metabolizmalarını düzenleyen glikoproteinlerdir (5,6,40,61).

Apoprotein A : HDL'nin temel proteindir. Şilomikronlarda az miktarda bulunur. Apo A-I, Apo A-II ve Apo A-IV olarak alt sınıflara ayrılmıştır.

Apo A-I : HDL apoproteininin yaklaşık %46'sıdır. Şilomikronlarda %7 oranında bulunur. Karaciğer ve ince bağırsakta sentez edilir. Lesitin kolesterol açil transferazın kofaktörüdür.

Apo A-II : HDL apoproteininin yaklaşık %23'dür. %4 oranında şilomikronlarda bulunur. Bağırsak ve karaciğerde sentez edilir. Fizyolojik önemi yeterli açıklık kazanamamıştır.

Apo A-IV : HDL'de, şilomikronlarda ve plazmada serbest olarak bulunur. Karaciğer ve ince bağırsakta sentez edilir. Lesitin kolesterol açil transferazın kofaktörüdür.

Apoprotein B : LDL'de yaklaşık %98, VLDL'de %37, şilomikronlarda %23 oranlarında bulunur. Apo B₄₈ ve Apo B₁₀₀ olarak iki izoformu vardır. Apo B₄₈ bağırsakta, Apo B₁₀₀ karaciğerde ve ince bağırsakta sentez edilir. Apo B nin fizyolojik fonksiyonu, LDL-reseptörleri tarafından tanınması ve LDL'nin periferik metabolizmasını düzenlemede görev almasıdır. Apo B düzeyi, ateroskleroz için LDL ve kolesterolden daha iyi bir göstergedir.

Apoprotein C : Düşük molekül ağırlıklı bir apoproteindir. Lipoproteinlerde değişik oranlarda bulunur. Beş izoformu vardır, en çok bilinenler Apo C-I, Apo C-II, ve Apo C-III dür. Karaciğerde sentez edilirler.

Apo C-I : Lipoprotein lipazın kofaktörüdür.

Apo C-II : Ekstrahepatik lipoprotein lipazın kofaktörüdür. Şilomikron ve VLDL nin hepatik reseptörlere bağlanmasını inhibe eder.

Apo C-III : Lipoprotein lipazın inhibitörüdür.

Apoprotein D : HDL'de yaklaşık %5 oranında bulunur. Karaciğerde sentez edilir. Kolesterol esterlerinin HDL ve diğer lipoproteinler arasında taşınmasını sağlar.

Apoprotein E : VLDL'de yaklaşık %13, HDL'de %1 oranında bulunur. Karaciğer, makrofaj, beyin, periferik doku hücrelerinde sentez edilir. LDL reseptörleri ve E reseptörleri tarafından tanınır. Kolesterolün periferik hücrelerden, karaciğere taşınmasında görev yapar.

2.2.1. Lipoprotein Metabolizması

Lipoproteinler bağırsak ve karaciğer hücrelerinde sentez edilerek, dolaşıma geçerler. Metabolizmaları ekzojen ve endojen olarak gerçekleşir.

Ekzojen Gerçekleşim

Diyetle günde alınan 100 g'dan fazla trigliserid ve yaklaşık 1 g kolesterolün taşınması lipoproteinlerle gerçekleşir. Bağırsak lümeninde pankreatik lipaz etkisiyle trigliseridler, kısmi gliseridlere ve yağ asitlerine dönüşür ve miselleri oluştururlar, bağırsak epitel hücrelerinden emilir ve burada trigliseridlere dönüşürler (17). Misellere emilen bir miktar kolesterol, acil kolesterol transferaz tarafından esterleştirilir, trigliseridlerle beraber şilomikron oluştururlar. Fosfolipidler, serbest kolesterol, apo B₄₈, A-I, A-II ve diğer proteinler yüzeysel tabakayı meydana getirirler. Oluşmuş şilomikronlar bağırsak lenf sisteminden genel dolaşıma geçerler, yağ dokusu ve iskelet kapillerine ulaşırlar. Şilomikronlarda bulunan apo C-II, kofaktör etkisiyle, lipoprotein lipazı aktive edilerek yağ asitleri ve monogliseritleri serbestleştirir. Yağ asitleri adipositlere veya kas hücrelerine girerler, bu hücrelerde oksitlenir veya trigliseridlere dönüşürler. Geri kalan yağ asitleri plazmaya geçer (44). Nüvesindeki trigliseridleri azalmış, kolesterol esterleri artmış şilomikronlar dolaşıma girerler. Diğer plazma lipoproteinlerinden apo B, C-III ve E apoproteinleri alarak karaciğere gider, burada apoprotein E'nin hepatosit yüzeyindeki reseptörlere bağlanması ile tutulur. Yüzeye bağlanmış partikül lizozomlardan endositosiz yolu ile hidroliz olurlar, kolesterol safraya geçerek oksitlenir ve safra asitleri biçiminde atılır veya lipoproteinler halinde plazmaya salgılanır (63).

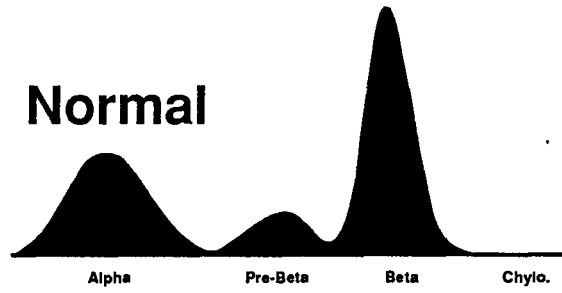
Endojen Gerçekleşim

Diyette fazla karbonhidrat bulunduğunda, karaciğerdeki trigliserid sentezi artar. Karaciğer, karbonhidratları yağ asitlerine dönüştürür, yağ asitlerini de gliserol ile esterleştirilerek trigliseridleri sentez eder. trigliseridleri çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL) olarak dolaşıma verir. VLDL'ler apo B₁₀₀ içerirler. VLDL partikülleri doku kapillerine taşınırlar, lipoprotein lipaz enzimi ile etkinleşirler, nüve trigliserid hidroliz olur, yağ asitleri, yağ dokusundaki trigliserid sentezi için kullanılır. Lipoprotein lipazın etkisiyle oluşan VLDL artıkları, ara dansiteli lipoproteinlerdir (IDL). VLDL artıklarının bir kısmı karaciğerde katabolize edilirler ve geriye kalan VLDL artıkları bir değişime daha uğrayarak trigliseridlerin hemen hepsi uzaklaştırılır (44). Bu dönüşüm sürecinde, apoprotein B dışındaki tüm apoproteinler partikülden uzaklaştırılır. Sonuçta VLDL artık partikülü, kolesterolden zengin düşük dansiteli LDL'e değişmiş olur. LDL'nin fonksiyonu ekstrahepatik parankim hücrelerine, lenfositlere, kas hücrelerine ve böbrek hücrelerine kolesterol sağlamaktır. Kolesterolden zengin lipoprotein molekülünde bulunan apo B, dokularda spesifik ve yüksek affiniteli reseptörler tarafından tanınır. Reseptörlere bağlanan LDL'ler endositosiz yolu ile lizozomlarda sindirilir. LDL nüvesindeki kolesterol esterleri, lizozomal bir asid lipaz tarafından hidrolize olurlar; serbestleşen kolesterolün bir kısmı sitazole girer ve hücre zarının sentezinde ve steroid hormon yapımında öncül olarak kullanılır (52). Hücre kendi kolesterol içeriğini feedback kontrol sistemi ile ayarlama yeteneğine sahiptir. Hücre içi serbest kolesterol, sentezin hızını sınırlayan enzimin (HMGCoA reduktaz) inhibisyonu ile endojen kolesterol yapımını baskı altına alır. LDL reseptör yolu, LDL'nin yıkılmasında başlıca yoldur, bir kısım LDL de, retikuloendotelial sistemdeki fagositik hücreler tarafından yıkılır (26,58).

Plazmaya salınan esterleşmemiş kolesterol yüksek dansiteli lipoproteine (HDL) bağlanır. HDL'ler iki tabakalı disk biçiminde partikül halinde karaciğerden salgılanır. Esterleşmemiş kolesterol bir yağ asidi ile birleşir. Bu esterleşme reaksiyonu plazmadaki lesitin kolesterol açıl transferaz enzimi tarafından katalize edilir. Kolesterol esteri nüve bölgesine girerken, disk biçimi, küresel biçimdeki bir partikül haline dönüşür. HDL molekülünün yüzeyinde oluşan kolesterol esterleri VLDL'e taşınır ve en sonunda LDL'de belirirler. Oluşan bu siklusla LDL, kolesterolu ekstrahepatik hücrelere verir ve kolesterol, HDL oluşumu ile ekstrahepatik hücrelerden LDL'e geri döner. Ekstrahepatik dokulardan salınan kolesterolun bir kısmı, karaciğere taşınır ve safraya salgılanır. Şilomikronların katabolizması sırasında yüzeysel lipidler, apo A-I ve apo A-II şilomikronlardan ayrılırken HDL oluşur. VLDL'in hidrolizi ile salınan fosfolipidler ve kolesterol de HDL yapımına katılırlar. Karaciğer ve bağırsaktan, HDL öncülü olarak henüz oluşmuş HDL'ler salgılanır; bunlarda kolesterol miktarı azdır ve periferik dokulardan kolesterol alabilirler; o nedenle HDL, kolesterolun periferik dokulardan karaciğere taşınması için önemlidir (60).

2.2.2. Hiperlipoproteinemiler

Fredrickson ve arkadaşları, lipid metabolizma bozukluklarında lipoproteinlerin elektroforetik görünüşlerine göre bir sınıflandırma önermişlerdir. Bu sınıflandırmada bir normal ve birbirinden ayrı beş patolojik tip göstermişlerdir. En az 12-14 saat aç kalmış kişilerde yapılan elektroforetik analizlerde, sağlıklı kişilerde alfa ve beta bantları ve çok hafif şekilde prebeta bantı görülmektedir (19,27,38,57).



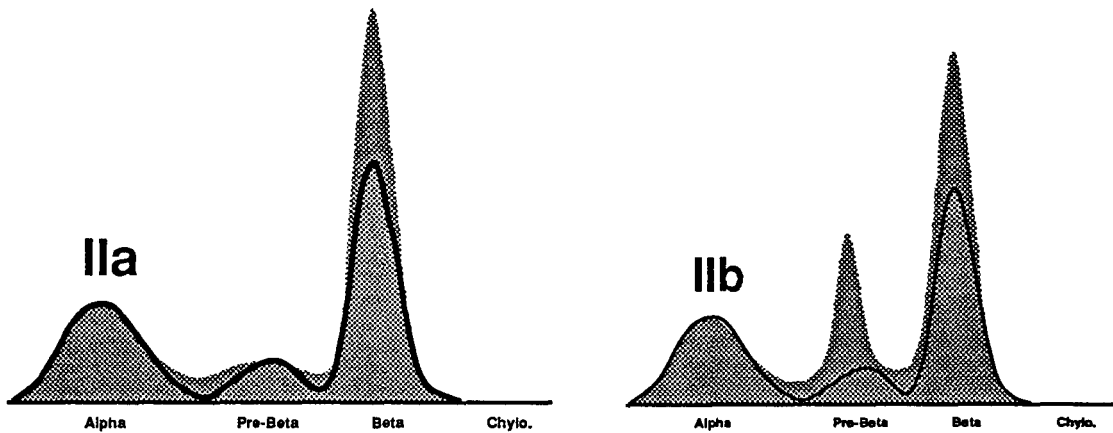
Şekil 2.5. Normal Lipoprotein Elektrozefrez Lipidogramı

TİP I HİPERLİPOPOTEİNEMİ

Tip I'de 12-14 saat açlıktan sonra şilomikron düzeyi artmıştır. Bu tip ekzojen hipertrigliseridemi nedeni, lipoprotein lipaz aktivitesindeki yetersizliktir. Nadir olan bu hiperlipidemi kalıtsaldır. Ateroskleroz oluşturma çekincesi azdır.

TİP II HİPERLİPOPOTEİNEMİ

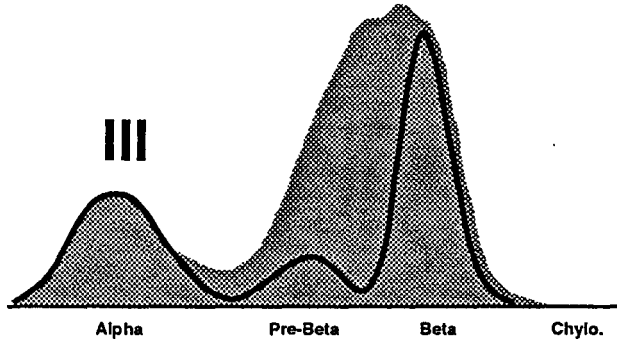
Elektrozefrezde artmış beta-lipoprotein bantı görülür. Tip II hiperlipoproteinemide plazmada kolesterol düzeyinde daha fazla, trigliserid düzeyinde ise az bir artma görülür. Son yıllarda Tip II'nin kolesterolu yüksek, trigliseridi normal Tip II_a ve her ikisinin düzeyinin arttığı Tip II_b tiplerine ayrılması öngörülmüştür.



Şekil 2.6. Tip II_a ve II_b hiperlipoproteinemiler Lipidogramları (Taramalı kısım fraksiyonlardaki artışı göstermektedir)

TIP III HİPERLİPOPROTEİNEMİ

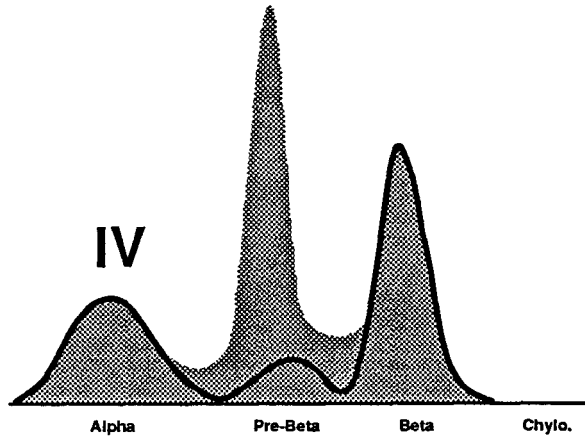
Elektroforezde beta-lipoprotein ve prebeta-lipoproteinden oluşan geniş bir bant gösterir. Tip III hiperlipoproteinemide kolesterol ve trigliserid düzeyleri yüksektir.



Şekil 2.7. Tip III hiperlipoproteinemi lipidogramı

TIP IV-HİPERLİPOPROTEİNEMİ

Elektroforezde prebeta-lipoprotein bantının artmasıyla belirlenir. Trigliserid düzeyinde artış fazladır.



Şekil 2.8. Tip IV hiperlipoproteinemi lipidogramı

Gerek oral, gerekse intravenöz yağ tolerans testleri ile periferik lipid klirensinde azalma, üremili hastaların çoğunda saptanmıştır. Post-heparin lipolitik aktivite, işaretli gliserol klirensi, ekzojen şilomikron verilerek yapılan intravenöz yağ tolerans testi gibi lipid klirensini gösteren testlerin üremili hastaların çoğunda anormal olduğu gösterilmiştir. Bu gözlemler lipid klirensinde azalmasının üremili hipertrigliseridemi patogenezinde en önemli faktör olduğunu düşündürmektedir (15).

Dialize girmeyen üremili hastalarda ve dializ tedavisi altında olan üremililerde trigliserid sentezini artıran ve trigliserid klirensini azaltan faktörler (28):

A. Trigliserid klirensinin azalması: 1) Lipoprotein lipaz aktivitesinin azalması a) insülin rezistansından dolayı lipoprotein lipaz sentezinin azalması, b) tekrarlanan heparinazyondan dolayı, salgılanabilen lipoprotein lipazın azalması, c) aktivatör konsantrasyonu düşüşü (düşük Apo CII/Apo CIII oranı), 2) Hepatik lipaz aktivitesinin azalması, 3) Lesitinkolesterol açıl transferaz aktivitesinin azalması: a) HDL düzeyinin azalması, b) aktivatör azalması, apo A-I azalması, c) enzim inhibitörü olan non-spesifik üremik toksinlerin varlığı, 4) Karnitin eksikliğinden dolayı serbest yağ asitlerin oksidasyonunda bozulma, 5) Hormonal faktörler.

B. Trigliserid yapımının artması: 1) Diyetle alınan karbonhidratlar, 2) Dializ sıvısındaki glukoz ve asetat, 3) Glukagon, büyüme hormonu konsantrasyonunun artması ve insülin rezistansından dolayı lipolizin artması, albumin bağlama kapasitesinin azalmasından dolayı serbest yağ asitlerinin hepatic yağ salınımının artması, 4) Hiperinsülinemi, 5) Serbest yağ asitlerinin beta oksidasyonunun azalması.

2.4.1. Vitamin E

Bitkilerde sentez edilen E vitamini hidroksi-6-kroman türevleridir, bunlar doğada yan zinciri doymuş olan tokoferoller halinde ya da yan zinciri

doymamış olan tokotrienoller'dir. Tokoferoller arasında en fazla biyolojik aktivite gösteren alfa-tokoferol olup, diğerleri beta,- gama,- lamda ve sigma tokoferoldur. Tokotrienoller çok az biyolojik aktivite gösterirler. Tokoferoller altı nolu karbon atomuna bağlı hidroksil grubundan dolayı stabil değildir, asetat türevine dönüştürülerek stabil hale getirilir. Ester türevi antioksidan aktivite göstermez, organizmada esterazlar tarafından hidroliz edilerek tokoferollere çevrilirler (48).

E vitaminin biyokimyasal fonksiyonu tam bir açıklığa kavuşturulmamış olmakla birlikte, en fazla üzerinde durulan özelliği antioksidan oluşudur (37). E vitamini *invivo* meydana gelen serbest radikalleri yakalayarak, onların dokulardaki doymamış lipidlerle meydana getireceği peroksidasyon reaksiyonlarından korur (46).

Moleküler çalışmalar, E vitamini molekülünün yan zincirinde bulunan 4 ve 8 nolu karbon atomları ile zarlara bağlı fosfolipidlerdeki araşidonik asidin stabil bir kompleks teşkil edebileceğini göstermiştir. Biyolojik membranların değişmez lipid komponenti olan E vitamininin yağda çözünebilirlik özelliği, bu vitaminin bilinen en önemli fonksiyonuyla doğrudan ilişkilidir. Membran lipidlerinin peroksidasyonunda inhibitor olarak davrandığı bilinen E vitamini kolesterole benzer şekilde biyolojik membranların komponentlerinin moleküler mobilitesini kısıtlayarak ya da potansiyel olarak toksik olan poliansature yağ asitlerini peroksidasyondan korurken, hem olmayan demiri içeren proteinlerin oksidasyonunu da önler.

Lipidlere bağlı araşidonik asitle kompleks teşkil ederek zarların yapısına giren E vitamini; hücre ve hücre zarlarında bulunan uzun zincirli doymamış yağ asitlerinin *invivo* ve oksidatif bozulmalarına engel olması, doymamış yağ asidi özellikle araşidonik asit içeren zarların geçirgenliklerini azaltması, zarlara bağlı fosfolipidlerin *invitro* fosfolipaz tarafından bozunmasını önlemesi gibi önemli özelliklere sahiptir (11).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma, Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hemodializ ünitesinde kronik böbrek yetmezliği nedeniyle dializ programına alınan 14 hastada yapıldı. Klinik yönden bir şikayeti olmayan 14 kişi kontrol grubunu oluşturdu. Onbeş gün süreyle oral vitamin E verilen hastalardan (300 mg/günde) uygulamanın başında ve sonunda kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinin bir kısmı EDTA'lı tüplere konuldu, dikkatle karıştırıldı, 2000xg de on dakika santrifüj edildi, plazma ağzı kapaklı özel tüplere konuldu. Alınan kan örneklerinin diğer kısmı 2000xg'de santrifüj edilerek serum elde edildi, serum kapaklı polystyrene tüplere konuldu. Plazma ve serum örnekleri derin soğutucuda korundu (-20 °C).

Plazma örneklerinde vitamin E, serum örneklerinde total lipid, total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, üre azotu, kreatinin, apo A-I, apo B miktar belirtileri ve lipoprotein elektroforez çalışmaları yapıldı.

Vitamin E miktar belirtiminde Hashim S.A'nın tarif ettiği yöntem uygulandı (29). Bu yöntemde demir III iyonları alfa-tokoferol etkisiyle redüklenerek demir II iyonlarına indirgenmektedir. Demir II iyonlarının 2,4,6-tripiridil-s-triazinle oluşturdukları renkli yapının ölçümü Coleman marka model 35 digital spektrofotometrede 600 nm dalga boyunda yapıldı. Apo A-I ve apo B düzeyleri, 340 nm dalga boyunda immunopresipitasyonun ölçülmesine dayanan (immunochemical assay of apolipoprotein A-I ve apolipoprotein B Orion Diagnostica) yöntem ile belirlendi (32). HDL-kolesterol sodyum fosfotungstat-Mg⁺² çöktürme yöntemi ile, total kolesterol miktar belirtimi Zak metodu ile, total lipid miktar belirtimi sülfosfovanillin yöntemi ile yapıldı (42,47,67). Trigliserid miktar belirtiminde Cromatest reaktifleri kullanıldı (62). LDL -ve VLDL- kolesterol düzeylerini belirlemede Friedewald formülünden yararlanıldı (20). Lipoprotein elektroforezinde sellüloz asetat plakları kullanıldı (30).

4. BULGULAR

Bu çalışmada, kronik böbrek yetmezliği nedeni ile dialize alınan 9'u kadın (%64.3) 5'i erkek (%35.7) 14 hasta hemodializ grubunu, 8'i kadın (%57.1) 6'sı erkek (%42.9) 14 sağlıklı kişi kontrol grubunu oluşturmuş olup, kan biyokimyasal değişiklikleri Tablo:1 ve 2'de verilmiştir. Hemodializ grubunun yaş ortalaması 44.79 ± 2.38 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 31.12 ± 1.59 yıl bulunmuştur.

Kontrol ve hemodializ gruplarında üre azotu ortalama değerleri 12.50 ± 0.70 ve 72.36 ± 2.43 mg/dl, kreatinin ortalama değerleri 1.02 ± 0.09 ve 6.26 ± 0.29 mg/dl'dir. Hastaların dializ süresi ortalama 42.64 ± 5.51 aydır.

Elde edilen Çizelge 4.1 ve 4.2'deki bulguların istatistik değerlendirilmesinde; kontrol grubuna göre, apo A-I, apo B, HDL-kolesterol, alfa-lipoprotein ve vitamin E düzeyleri ileri düzeyde düşük ($p < 0,001$), trigliserid, VLDL-kolesterol ve prebeta-lipoprotein düzeyleri ileri düzeyde yüksek ($p < 0,001$) bulunmuştur. Total kolesterol, LDL-kolesterol ve beta-lipoprotein düzeyleri kontrol grubundan farksızdır ($p > 0,05$)(Çizelge 4.3).

Apo A-I/apo B oranı, kontrol grubu (1.57 ± 0.04) ile hemodializ grubu ($2.54 \pm 0,13$) arasında farksızdır ($p > 0.05$).

Kontrol grubunu oluşturanların normal lipoproteinogramına karşılık, hemodializ grubunu oluşturan hastaların 7'sinin tip IV hiperlipoproteinemi, diğer 7'sinin normolipoproteinemi olduğu görülmüştür (Çizelge 4.4, 4.5).

ÇİZELGE 4.1. KONTROL GRUBUNUN KAN BİYOKİMYASAL DEĞİŞİKLİKLERİ

NO	Adı Soyadı	Yaş-Cinsiyet	Apo A-I (mg/dl)	Apo B (mg/dl)	Total kolesterol (mg/dl)	Trigliserit (mg/dl)	HDL-kolesterol (mg/dl)	LDL-kolesterol (mg/dl)	VLDL-kolesterol (mg/dl)	Vitamin E (mg/dl)
1	H.A.	30(K)	140	103	206	90	50	138	18	1.06
2	A.T.	41(E)	155	98	211.8	104	51	140	20.8	1.09
3	U.B.	28(K)	160	107	191	120	57	110	24	1.10
4	R.S.	45(K)	140	88	201	105	50	130	21	1.20
5	G.V.	25(K)	150	97	201	90	52	131	18	1.16
6	M.A.	27(E)	145	101	204.6	88	58	129	17.6	1.09
7	A.S.	34(K)	168	109	213	140	60	125	28	1.13
8	M.G.	30(K)	146	87	201.6	73	59	128	14.6	1.15
9	K.K.	28(E)	167	86	213	80	65	132	16	1.14
10	S.G.	24(K)	160	105	195	95	51	125	19	1.18
11	S.Ü.	27(E)	156	86	197	110	53	122	22	1.09
12	F.C.	32(K)	150	95	212.4	97	65	128	19.4	1.05
13	E.Ş.	31(E)	148	107	224.8	99	75	130	19.8	1.04
14	H.G.	35(E)	149	96	224.5	72	73	137	14.5	1.3

ÇİZELGE 4.2. HEMODİYALİZ GRUBUNUN KAN BİYOKİMYASAL DEĞİŞİKLİKLERİ

(A: E Vitamini Verilmesi Öncesi, B: E Vitamini Verilmesi Sonrası)

NO	Protokol NO	Adı Soyadı	Yaş-Cinsiyet		Apo A-I (mg/dl)	Apo B (mg/dl)	Total kolesterol (mg/dl)	Trigliserit (mg/dl)	HDL-kolesterol (mg/dl)	LDL-kolesterol (mg/dl)	VLDL-kolesterol (mg/dl)	Vitamin E (mg/dl)
1	222868	H.Y.	48(K)	A	135	50	273	265	25	195	53	1.0
				B	137	52	275.4	267	30	192	53.4	1.02
2	181108	Y.B.	30(E)	A	142	62	149	130	38	85	26	1.09
				B	143	65	155.6	128	45	85	25.6	1.09
3	226865	F.S.	35(K)	A	139	48	252	250	22	180	50	0.95
				B	140	48	257	210	29	186	42	0.98
4	157774	M.E.	42(E)	A	137	59	155	150	30	95	30	0.90
				B	140	61	160.4	157	35	94	31.4	0.95
5	243555	N.K.	45(K)	A	138	52	278	280	22	200	56	1.02
				B	143	54	294.6	283	40	198	56.6	1.05
6	196083	M.T.	57(E)	A	138	60	126	105	30	75	21	1.03
				B	138	60	133.6	109	37	75	21.8	1.09
7	196838	İ.Y.	58(K)	A	135	45	292	270	28	210	54	0.97
				B	136	47	305	270	41	210	54	1.0
8	202347	H.M.	37(E)	A	137	40	273	265	30	190	53	0.95
				B	137	41	282	208	45	195.4	41.6	0.95
9	282291	H.Ç.	60(K)	A	137	45	262	280	26	180	56	0.94
				B	141	45	281	280	47	178	56	1.08
10	209702	H.A.	50(K)	A	149	67	179	120	70	85	24	1.02
				B	149	67	184	130	72	86	26	1.07
11	225656	H.B.	42(E)	A	132	43	274	270	25	195	54	1.01
				B	131	50	282.4	272	35	193	54.4	1.01
12	00413	S.U.	41(K)	A	133	70	165	140	67	70	28	0.96
				B	134	73	169.8	149	69	71	29.8	1.02
13	239905	G.S.	39(K)	A	131	75	129	120	30	75	24	0.97
				B	135	75	136	120	40	72	24	1.01
14	247373	G.A.	43(K)	A	135	65	149	190	28	80	38	0.99
				B	136	69	153.4	192	40	75	38.4	1.03

ÇİZELGE 4.3. KONTROL VE HEMODİALİZ GRUPLARINDA BİYOKİMYASAL DEĞİŞİKLİKLERİN İSTATİSTİK DEĞERLENDİRİLMESİ

		Kontrol Grubu	Hemodializ Grubu
Apo A-I (mg/dl)	X ± SH ± SD	152.428 2.387 8.933	137.0 ^{xxx} 1.204 4.506
Apo B (mg/dl)	X ± SH ± SD	97.50 2.206 8.253	55.785 ^{xxx} 2.967 11.102
Total kolesterol (mg/dl)	X ± SH ± SD	206.907 2.729 10.210	210.928 17.428 65.211
Trigliserid (mg/dl)	X ± SH ± SD	97.357 4.881 18.261	202.50 ^{xxx} 19.099 71.461
HDL-kolesterol (mg/dl)	X ± SH ± SD	58.50 2.226 8.327	33.642 ^{xxx} 4.093 15.315
LDL-kolesterol (mg/dl)	X ± SH ± SD	128.928 1.996 7.468	136.785 15.747 58.920
VLDL-kolesterol (mg/dl)	X ± SH ± SD	19.478 0.973 3.642	40.50 ^{xxx} 3.820 14.292
Alfa-lipoprotein (mg/dl)	X ± SH ± SD	229.928 7.389 27.647	115.214 ^{xxx} 10.446 39.086
Prebeta-lipoprotein (mg/dl)	X ± SH ± SD	103.928 5.614 21.007	222.714 ^{xxx} 27.947 104.569
Beta-lipoprotein (mg/dl)	X ± SH ± SD	273.071 5.425 20.30	279.142 21.917 82.005
Vitamin E (mg/dl)	X ± SH ± SD	1.127 0.019 0.069	0.985 ^{xxx} 0.013 0.047
n = 14			(xxx) p<0,001

ÇİZELGE 4.4. HEMODİYALİZ GRUBUNUN ALFA-, PREBETA-, BETA-, LİPOPROTEİN DÜZEYLERİ VE HİPERLİPOPROTEİNEMİ TIPLERİ

NO	Total lipit (mg/dl)	Alfa-lipoprotein (mg/dl)	Prebeta-lipoprotein (mg/dl)	Beta-lipoprotein (mg/dl)	TİP
1	785	100	305	380	IV
2	488	98	180	210	N
3	680	80	290	310	IV
4	440	110	130	200	N
5	767	87	320	360	IV
6	438	93	140	205	N
7	736	88	340	308	IV
8	715	85	310	320	IV
9	774	89	335	350	IV
10	450	120	150	180	N
11	840	110	350	380	IV
12	548	180	118	250	N
13	503	183	120	200	N
14	503	190	130	183	N

ÇİZELGE 4.5. KONTROL GRUBUNUN ALFA-, PREBETA-, BETA-LİPOPROTEİN DÜZEYLERİ

NO	Total lipit (mg/dl)	Alfa-lipoprotein (mg/dl)	Prebeta-lipoprotein (mg/dl)	Beta-lipoprotein (mg/dl)
1	595	200	120	275
2	620	190	130	300
3	575	220	120	235
4	640	250	120	270
5	630	260	80	290
6	544	204	70	270
7	596	201	140	255
8	600	235	75	290
9	609	241	90	278
10	647	265	92	290
11	595	200	100	295
12	587	230	102	255
13	617	273	104	240
14	642	250	112	280

ÇİZELGE 4.6. HEMODİYALİZ GRUBUNDA E VİTAMİNİ VERİLMESİ ÖNCESİ VE SONRASI
BİYOKİMYASAL DEĞİŞİKLİKLERİN İSTATİSTİK DEĞERLENDİRİLMESİ

		HEMODİYALİZ GRUBU E VİTAMİNİ VERİLMESİ	
		öncesi	sonrası
Apo A-I (mg/dl)	X ± SH ± SD	137.0 1.204 4.506	138.571 ^{xx} 1.212 4.536
Apo B (mg/dl)	X ± SH ± SD	55.785 2.967 11.102	57.642 ^{xx} 2.938 10.994
Total kolesterol (mg/dl)	X ± SH ± SD	210.928 17.428 65.211	219.314 ^{xxx} 18.023 67.435
Trigliserid (mg/dl)	X ± SH ± SD	202.50 19.099 71.461	198.214 17.737 66.367
HDL-kolesterol (mg/dl)	X ± SH ± SD	33.642 4.093 15.315	43.214 ^{xxx} 3.397 12.711
LDL-kolesterol (mg/dl)	X ± SH ± SD	136.785 15.747 58.920	136.457 15.919 59.564
VLDL-kolesterol (mg/dl)	X ± SH ± SD	40.50 3.820 14.292	39.642 3.548 13.274
Alfa-lipoprotein (mg/dl)	X ± SH ± SD	115.214 10.446 39.086	121.785 ^{xx} 10.129 37.899
Prebeta-lipoprotein (mg/dl)	X ± SH ± SD	222.714 27.947 104.569	210.214 26.984 100.965
Beta-lipoprotein (mg/dl)	X ± SH ± SD	279.142 21.917 82.005	275.356 19.664 73.577
Vitamin E (mg/dl)	X ± SH ± SD	0.985 0.013 0.047	1.025 ^{xx} 0.013 0.047
n = 14			(xx) p<0,01 (xxx) p<0,001

ÇİZELGE 4.7. HEMODİYALİZ GRUBUNDA E VİTAMİNİ VERİLMESİ SONRASI
ALFA-, PREBETA-, BETA-LİPOPROTEİN DÜZEYLERİ VE
HİPERLİPOPROTEİNEMİ TİPLERİ

NO	Total lipit (mg/dl)	Alfa-lipoprotein (mg/dl)	Prebeta-lipoprotein (mg/dl)	Beta-lipoprotein (mg/dl)	TİP
1	792	110	300	382	IV
2	397	100	82	215	N
3	575	83	190	302	N
4	444	112	131	201	N
5	750	95	325	330	IV
6	437	99	138	200	N
7	784	114	350	320	IV
8	631	93	198	340	N
9	780	100	340	340	IV
10	470	120	160	190	N
11	838	112	356	370	IV
12	568	180	108	280	N
13	512	187	125	200	N
14	525	200	140	185	N

Hemodializ grubunda E vitamini verilmesi öncesi ile sonrası arasında apo A-I, apo B, alfa-lipoprotein, vitamin E değerleri önemli düzeyde düşük ($p<0,01$), total kolesterol, HDL-kolesterol değerleri ileri düzeyde düşük ($p<0,001$) bulunmuştur. Trigliserit, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, prebeta-lipoprotein, beta-lipoprotein değerleri farksızdır ($p>0,05$) (Çizelge 4.6). apo A-I/apo B oranları arasında önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Hemodializ grubunda E vitamini verilmesi öncesinde tip IV hiperlipoproteinemi gösteren iki hastanın E vitamini verilmesi sonrasında normolipoproteinemi olduğu görülmüştür (Çizelge 4.4, 4.7).

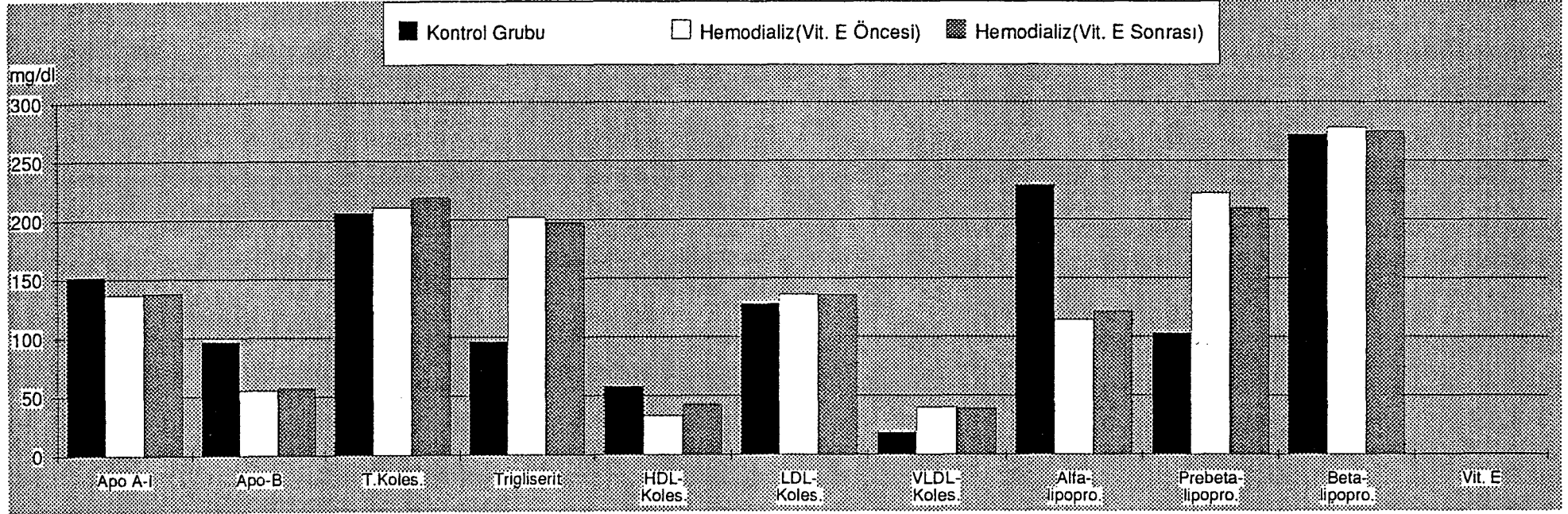
ÇİZELGE 4.8. KONTROL GRUBU İLE E VİTAMİNİ VERİLMESİ SONRASI
HEMODİALİZ GRUBUNDA BİYOKİMYASAL DEĞİŞİKLİKLERİN
İSTATİSTİK DEĞERLENDİRİLMESİ

		Kontrol Grubu	Hemodializ Grubu (Vit. E sonrası)
Apo A-I (mg/dl)	X ± SH ± SD	152.428 2.384 8.933	138.571 ^{xxx} 1.212 4.536
Apo B (mg/dl)	X ± SH ± SD	97.50 2.206 8.253	57.642 ^{xxx} 2.938 10.994
Total kolesterol (mg/dl)	X ± SH ± SD	206.907 2.729 10.210	219.314 18.023 67.435
Trigliserid (mg/dl)	X ± SH ± SD	97.357 4.881 18.261	198.214 ^{xxx} 17.734 66.367
HDL-kolesterol (mg/dl)	X ± SH ± SD	58.50 2.226 8.327	43.214 ^{xx} 3.397 12.711
LDL-kolesterol (mg/dl)	X ± SH ± SD	128.928 1.996 7.468	136.457 15.919 59.564
VLDL-kolesterol (mg/dl)	X ± SH ± SD	19.478 0.973 3.642	39.642 ^{xxx} 3.548 13.274
Alfa-lipoprotein (mg/dl)	X ± SH ± SD	229.928 7.389 27.647	121.785 ^{xxx} 10.129 37.899
Prebeta-lipoprotein (mg/dl)	X ± SH ± SD	103.928 5.614 21.007	210.214 ^{xxx} 26.984 100.965
Beta-lipoprotein (mg/dl)	X ± SH ± SD	273.071 5.425 20.30	275.356 19.664 73.577
Vitamin E (mg/dl)	X ± SH ± SD	1.127 0.019 0.069	1.025 ^{xxx} 0.013 0.047
n = 14			(xx) p<0,01 (xxx) p<0,001

E vitamini verilmesi sonrası hemodializ grubunda; apo A-I, apo B, alfa-lipoprotein, vitamin E değerleri kontrol grubundan ileri düzeyde düşük ($p<0,001$), HDL-kolesterol değeri önemli düzeyde düşük ($p<0,01$) bulunmuştur, trigliserid, VLDL-kolesterol prebeta-lipoprotein değerleri ileri düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Total kolesterol, LDL-kolesterol, beta-lipoprotein değerleri kontrol grubundan farksızdır ($p>0,05$) (Çizelge 4.8).

Hemodializ grubunda E vitamini verilmesi sonrası apo A-I/apo B oranı (2.48 ± 0.12) kontrol grubuna göre (1.57 ± 0.04) ileri düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Çalışmanın biyokimyasal değişikliklerinin sütun grafiği Şekil 4.10'da gösterilmiştir.



Şekil 4.10 Kontrol ve Hemodializ Gruplarında Biyokimyasal Değişiklikler

5. TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların dializle ve transplantasyonla yaşam sürelerinin uzatılması bu hastalarda meydana gelen metabolik bozuklukların incelenmesini gerektirmiştir.

Bagdade ve Huttuen, kronik üremili hastalar ile yaptıkları çalışmalarının sonucu olarak hipertrigliseridemi ve tip IV hiperlipoproteinemi görülme sıklığının yüksek olduğunu bildirmişlerdir (3,31).

Lipoproteinlipaz ve hepatiktrigliseridlipaz aktivitelerindeki azalma, apoprotein C-2 eksikliği, insüline karşı dayanıklılık, diyet farklılıkları, protein kısıtlaması, karbonhidrat ve yağların fazla alınması kronik üremililerde hipertrigliseridemi nedeni olarak bilinmektedir (28,34,49). Cramp, Balzano, Asayama yaptıkları çalışmalarda, kronik üremili hastalarda trigliserid düzeyinin arttığını göstermişlerdir (2,4,15). Çalışmada serum trigliserid düzeyi kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek olup ($p<0,001$), literatürdeki sonuçlar ile benzerlik göstermiştir.

Frank ve arkadaşları, dializ süresinin kronik üremililerde böbrek hasarının derecesi ile serum trigliserid ve kolesterol düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlar, serum lipid anomalilerinin kreatinin klirensinin 50 ml/dak'nın altına düştüğü zaman başladığını ve kreatinin klirensinin 10 ml/dak'ya düştüğünde serum trigliserid düzeylerinde belirgin yükselmeler olduğunu saptamışlar, hemodialize giren hastalarda ise hiperlipidemi yaygınlığının beş yıldan sonra azaldığı sonucuna varmışlardır (18). Ancak hemodialize devam süresi 42.64 ± 5.51 ay olan bu çalışmada iki hasta 5 yıldan fazla bir süreden beri hemodialize girmekteydi.

Hans ve arkadaşları yaptıkları araştırmada kolesterol ve LDL-kolesterol düzeylerinde anlamlı bir değişme saptamamışlardır (28). Lewis ve Gofmann kronik üremililerde serum LDL-kolesterol düzeylerini normalin üzerinde bulmuşlar, Gitlin ve arkadaşları normal veya düşük olabileceğini söylemişlerdir (23,24,41). Çalışmada LDL-kolesterol düzeyleri normal sınırlar içersindedir.

Doku hücrelerine değişik kaynaklardan gelen lipoproteinlerin lizozomda hidrolizi sonucu açığa çıkan serbest kolesterol, hücre membranından geçerek membranı doymuş hale getirir. HDL'de bulunan apo A-I'nin kolesterole aşırı ilgisi ve LCAT aktivatörü olması hücre membranındaki serbest kolesterolu esterleştirerek HDL'in lipid çekirdeğine taşınmasını sağlar. HDL'deki ester kolesterol VLDL veya karaciğere taşınarak metabolize edilir ve aterosklerotik plaktan uzaklaştırılır (7,9,17,26). Yapılan araştırmalarda hemodialize alınan kronik üremililerde LCAT aktivitesinde azalma olduğu bildirilmiştir (10,62). Çalışmada apo A-I düzeyinin kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunması ($p < 0,001$) bu görüşü desteklemektedir. HDL metabolizma bozukluğu düşük serum apo A-I konsantrasyonu ile ilgili olabilir. Lipoproteinlipaz aktivitesinin azalması kronik üremililerde HDL metabolizmasının bozulmasının diğer bir nedenidir, çünkü lipoproteinlipaz aktivitesi ile HDL konsantrasyonu arasında pozitif bir korelasyon vardır (9).

Trigliserid düzeyi normal olan hemodialize giren hastalarda HDL-kolesterol düzeyi normalin altında bulunmuştur (13,39). Bu sonuç hemodializ hastalarında düşük HDL düzeyinin hipertrigliseridemi ile ilgili olmadığını düşündürmektedir. Hemodializ hastalarında hipertrigliseridemini düşük apo B düzeyi ile ilgili olup olmadığı ise bilinmemektedir.

Nefrotik olmayan kronik üremililerde Wochas ve arkadaşları 100 hastanın 42'sinde, Brons ve arkadaşları 25 hastanın 13'ünde tip IV hiperlipoproteinemi tesbit etmişlerdir (8,65). Bizim 14 hastamızın 7'si tip IV hiperlipoproteinemi idi.

Hemodialize giren hastalarda hipertrigliseridemi ile birlikte veya hipertrigliseridemi olmaksızın düşük HDL-kolesterol ve yüksek LDL-kolesterol düzeylerinin erken koroner arter hastalığının oluşumunda bir çekince olduğu bilinmektedir (1,7,45). Son yıllarda düşük apo A-I ve yüksek apo B düzeylerinin, koroner arter hastalığını tanımada LDL-kolesterol ve HDL-kolesterolden daha iyi bir gösterge olduğu ileri sürülmektedir (33,36). Tanımlanmış koroner arter hastalığında kolesterol ve trigliserid düzeyleri

normal olduğu halde apo A-I düzeyinin daha düşük, apo B düzeyinin ise daha yüksek bulunduğu gösterilmiştir (1,33). Çalışmada apo A-I düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0,001$), apo A-I/apo B oranı, apo B düzeyindeki azalma nedeni ile kontrol grubundan farklı değildi ($p>0,05$). Apolipoproteinlerde yapılan bu çalışmalar dikkate alındığında, hemodialize giren hastalardaki düşük HDL düzeylerinin bu hastalarda ateroskleroz için bir çekince olduğundan söz etmek zorlaşmaktadır. Hemodializ grubunda azalmış HDL-kolesterol ve apo A-I düzeylerine rağmen apo B düzeyinde anlamlı bir artma bulunmadı.

Bu çalışmada hemodialize giren hastalarda serum alfa-tokoferol değerleri önemli düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Çalışmalar serum alfa-tokoferol düzeylerinin düşük, normal ya da yüksek olabileceğini göstermiştir (14,21,22). Bu değişkenliğin hastalara uygulanan diyetten kaynaklanabileceği olasılığı vardır. Yağlı diyet kısıtlanmasının düzenli yapılması durumunda alfa-tokoferol düzeyleri düşük düzeyde beklenir (56).

Kronik üremililerin yüksek düzeyde eritrosit malonildialdehit içeriğine sahip olduğu ve eritrosit membranında lipid peroksidasyonunun arttığı saptanmıştır (42,50,51,68). Bu peroksidasyon artışı fosfat pentoz yolundaki NADPH üretimi bozukluğuna bağlıdır (66). Aterosklerotik plak esas olarak lipid peroksitlerden oluşur (14,55). Serbest oksijen radikalleri oluşmasının eşlik ettiği bu biyokimyasal olaylar zincirini önleyen ve oluştuğunda nötralize eden en önemli faktör E vitamindir. Kronik üremililerdeki bu biyokimyasal reaksiyonlar E vitamini düzeyinin düşük konsantrasyonunda bulunmasının diğer bir nedenidir.

Kısa süreli yüksek doz vitamin E alımından sonra düşük HDL-kolesterolü kronik üremililerde, VLDL-kolesterol ve gliseridlerin azalması ile birlikte HDL-kolesterolde artma olduğu gösterilmiştir (59). E vitamininin önemli düzeyde prebetalipoproteinleri ve trigliseridleri azalttığı bildirilmiştir (11,46). E vitamini verilmesi öncesi ve sonrası grupları arasında VLDL-kolesterol ve prebeta-lipoprotein düzeyleri anlamlı bir fark göstermemiştir ($p>0,05$). Vitamin E verilmesi öncesi tip IV hiperlipopro-

teinemi gösteren iki hastanın vitamin E verilmesi sonrasında normolipoproteinemiye dönüştüğü gözlemlendi. Trigliserid düzeyi yüksek hastalarda yavaş cevap alınabilecek olması, daha yüksek dozda ve uzun süreli ilaç alınması gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmada hemodializ grubunda vitamin E verilmesi öncesi düzeylere göre, vitamin E verilmesi sonrası HDL-kolesterol, total kolesterol düzeyleri ileri düzeyde ($p<0,001$), alfa-lipoprotein önemli düzeyde ($p<0,01$) yüksek bulundu. Maurice ve arkadaşları da vitamin E verilmesi sonrası HDL-kolesterolde yükselme olduğunu bildirmişlerdir (46).

Hayvan deneyleri ile E vitamininin DNA sentezinde olası bir rolü olduğu gösterildi (11,33), son yıllarda yapılan araştırmalarda apo A-I geni ile deoksiribonükleik arasında bir ilişkinin bulunduğu gösterilmiştir (51). Bu çalışmanın apo A-I ve apo B'nin önemli düzeyde ($p<0,01$) E vitamini verilmesi sonrası yüksek bulunmasını açıklayabilir.

Vitamin E'nin etki mekanizmasını şu şekilde belirtebiliriz: HDL plaklarında bulunan serbest kolesterolün fibroblastlardan ve düz kas hücrelerinden salınmasını sağlayan membran fraksiyonlarında, LDL reseptör bazında hücre membran fraksiyonlarında, HDL plaklarında bulunan serbest kolesterolün LCAT tarafından esterleşmesinde etkili olduğu söylenebilir (46,59).

E vitamininin kolesterol fraksiyonlarının dağılımında HDL-kolesterolün yükselmesi lehinde bir etkiye sahip gibi görülmektedir. Ancak son çalışmaların bazılarında E vitamininin hemodializ hastalarında önemli lipid değişikliklerine neden olmadığına gösterilmesi aterosklerotik kalp hastalıklarının önlenmesindeki rolü hakkında kararsızlıklara yol açmıştır (11,46). Bu konudaki çelişkili bilgiler daha ileri çalışmalara gereksinim olduğunu ortaya koymaktadır.

6. SONUÇ

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda koroner arter hastalığına neden olan lipoproteinlere, E vitamininin etkisi incelendi.

Hemodializ grubunda E vitamini verilmesi sonrası HDL-kolesterol, alfa-lipoprotein, apo A-I düzeylerinin E vitamini verilmesi öncesi düzeylerinden anlamlı olarak yüksek bulunması kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda E vitamininin kardiovasküler hastalıklara karşı önleyici bir etken olduğu izlenimini vermektedir.

KAYNAKLAR

1. Andrew, P., Golberg, M.D., Herschel, R., Harter, M.D., Wolfgang, M.D., Kenneth, B., et al.: Racial difference in plasma high-density lipoproteins in patients receiving hemodialysis. *N. Engl. J. Med.*, 308: 1245-1251, 1983.
2. Asayama, K., Ito, H., Hakahara, C., Hasegawa, A., Kato, K.: Lipid profiles and lipase activities in children and adolescents with chronic renal failure treated conservatively with hemodialysis or transplantation. *Pediatr Res.*, 18: 783-790, 1984.
3. Bagdade, J.D., Porte, D., Bierman, E.L.: Hypertriglyceridemia: A metabolic consequence of chronic renal failure. *N Engl J Med.*, 269: 181-184, 1986.
4. Balzano, K., Krempler, F., Sandhofer, F.: Hepatic and extrahepatic triglycerid lipase activity in uremic patients on chronic hemodialysis. *Eur J Clin Invest.*, 8: 289-291, 1978.
5. Barbir, W.D., Trayner, I., Raber, V., Thomson, G.R.: High prevalence of hypertriglyceridemia and apolipoprotein abnormalities in coronary artery disease. *Br Heart J.*, 60: 397-403, 1988.
6. Boerwinkle, E., Utermann, G.: Simultaneous effect of the apolipoprotein E polymorphism on apolipoprotein E, apolipoprotein B, and cholesterol metabolism. *Am J Hum Genet.*, 42: 104-106, 1988.
7. Brewner, H.B., Gregg, R.E., Hoeg, J.M., Fojo, S.S.: Apolipoproteins and lipoproteins in human plasma: an overview. *Clin Chem.*, 34: 4-8, 1988.
8. Brons, M., Christense, N.C., Horder, M.: Hyperlipoproteinemia in patients with chronic renal failure. *Acta Med Scand.*, 192: 119-123, 1972.

9. Brown, M.S., Goldstein, J.L.: A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science.*, 237: 34-47, 1986.
10. Chan, M.K.: Lipid metabolism in renal failure. *Clin Biochem.*, 23: 61-64, 1990.
11. Chapkin, R.S., Haberstrah, B., Liu, T., et al.: Effect of vitamin E supplementation on serum and high-density lipoprotein-cholesterol in renal patients on maintenance hemodialysis. *Am J Clin Nutr.*, 38: 253-256, 1983.
12. Cheung, P., Chan, L.: Nucleotide sequence of cloned C DNA of human apolipoprotein A-I. *Nucleic Acide Res.*, II: 3703-3715, 1983.
13. Cianciarus, B., Memoli, B., Lus, G., et al.: Lipid abnormalities in patients with different degrees of chronic renal failure. *Contr Nephrol.*, 41: 438-440, 1984.
14. Costagliola, C., Romano, L., Sorice, P., D.Benedetto, A.: Anemia and chronic renal failure: The possible role of oxidative state of glutathion. *Nephron.*, 52: 11-14, 1989.
15. Cramp, D.G., Tickner, T.R., Beole, D.J., Moorhead, J.F., Wills, M.R.: Plasma triglyceride secretion and metabolism in chronic renal failure. *Clin Chim Acta.*, 76: 237-240, 1977.
16. Diane, W.M., James, R.H., Guy, M.C.: Low density lipoprotein cytotoxicity induced by free radical peroxidation of lipid. *Journal of Lipid Research.*, 24: 1070-1076, 1983.
17. Fielding, C.J.: The endothelium, tryglyceride-rich lipoproteins, and atherosclerosis: Insights from cell biology and lipid metabolism. *Diabetes.*, 30: 13-23, 1981.

18. Frank, W.M., Rao, T.K.S., Manis, T., et al.: Relationship of plasma lipids to renal function and length of time on maintenance hemodialysis. *Am J Clin.*, 31: 1886-1892, 1978.
19. Fredrickson, D.S.: Atherosclerosis and other forms of arteriosclerosis. Harrison's Principles of Internal Medicine. Wintrobe, M.M (ed). Mc Graw-Hill Kogakusha, Ltd., Tokyo, p. 1225, 1981.
20. Fried, W.T., et al.: Estimation of plasma low density lipoproteins cholesterol concentration without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.*, 18: 499-503, 1972.
21. Gallci-Taccone, M., Lubrano, R., Bandino, D., et al.: Discrepancies between serum and erythrocyte concentrations of vitamin E in hemodialysis patients: Role of HDL-bound fraction of vitamin E. *Artif Organs.*, 12: 379-381, 1988.
22. Gentile, M.G., Manna, G.M., Amica, G.D., Testolin, G., Porrini, M., Simonetti, P.: Vitamin nutrition in patients with chronic renal failure and dietary manipulation. *Contr Nephrol.*, 65: 43-50, 1988.
23. Gitlin, D., Cornuvel, D.G., Nokasoto, D., Oncley, J.L., Hugnes, W.L., Janeway, J.C.: Studies on the metabolism of plasma proteins in the nephrotic syndrom lipoproteins. *J Clin Invest.*, 37: 172-175, 1958.
24. Gofman, J.W., Rublin, I., Mc Ginley, J.F., Jones, H.B.: Hyperlipoproteinemia. *Am J Med.*, 17: 514-516, 1954.
25. Grundy, S.M.: Cholesterol and coronary heart disease: A new era. *Jama.*, 256: 2849-2853, 1986.

26. Grundy, S.M.: HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. *N Engl J Med.*, 19: 24-33, 1988.
27. Grundy, S.M.: Hyperlipoproteinemia. Conn's Current Therapy. Rakel, R.E (ed). W.B Saunders CO., 1986, pp. 1108-1136.
28. Hans, E.N., Lars, O., Lars, A.C.: Serum lipid and lipoprotein concentrations in chronic uremia. *Acta Med Scand.*, 200: 487-492, 1976.
29. Hashim, S.A., Schuttringer, G.R.: Rapid determination of tocopherol in macro and microquantities of plasma. *Am J Clin Nutr.*, 19: 137-145, 1966.
30. Helena Laboratories. 1530 Lindberg drive/p.o.box.752, beaumont, Texas 77704, USA.
31. Huttuen, J.D., Ellinboe, J., Pittman, R.C., Steinberg, D.: Partial purification and characterization of hormonesensitive lipase form rat adipose Tissue. *Biochim Biophys Acta.*, 218: 333, 1970.
32. Immunochemical assay of apolipoprotein A-I, apolipoprotein B, Orion Diagnostica, ESPO.
33. Joven, J., Rubies-Prat, E., Espinel, E., Chacon, P., Olmos, A., Masden, S.: Apoprotein A-I and high density lipoprotein subfractions in patients with chronic renal failure receiving hemodialysis. *Nephron.*, 40: 451-454, 1985.
34. Joven, J., Vilella, E., Costa, B., Turner, P.R., Richard, C., Masano, L.: Concentrations of lipids and apolipoproteins in patients with clinically well-controlled insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes. *Clin Chem.*, 35: 813-816, 1989.

35. Karathanasis, S.K., Zannis, V.I., Breslow, J.L.: Isolation and characterization of the human apolipoprotein A-I gene. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 80: 6147-6151, 1983.
36. Kottke, B.A., et al.: Apolipoproteins and coronary artery disease. *Maya Clin Proc.*, 61: 313-320, 1986.
37. Kuroda, M., Asaka, S., Tofuku, Y., Takeda, R.: Serum antioxidant activity in uremic patients. *Nephron.*, 41: 293-298, 1985.
38. Kwiterovich, P.O., Hyperapo, B.: A pleioropic phenotype characterized by dense low-density lipoproteins and associated with coronary artery diasease. *Clin Chem.*, 34: 71-77, 1988.
39. Laszlo, A., Nemeth, I., Joo, E., Havass, Z., Szenohradzski, P.: Changes of serum lipids and lipoproteins during haemodialysis treatment in dialysed chronic uraemic patients. *International Urology and Nephrology.*, 18: 563-470, 1986.
40. Lefevre, M., Ruheim, P.S.: Metabolism of apolipoprotein A-IV. *J Lipid Res.*, 6: 1603-1610, 1984.
41. Lewis, B.: Metabolism of the plasma lipoproteins. *Scientific Basic of Medicine Annual Reviews*, London Athlone Press., 1972, p. 119.
42. Lopes-Virella, L.I., Stone, P., Colwel, J.A.: Cholesterol determination in high-density lipoproteins separated by three different methods. *Clin Chem.*, 23: 882-883, 1977.
43. Lubrano, R., Taccone-Gallucci, M., Mazzarella, V., et al.: Relationship between red blood cell lipid peroxidation, plasma hemoglobin and red blood cell osmotic resistance before and after vitamin E supplementation in hemodialysis patients. *Artif Org.*, 10: 245-250, 1986.

44. Malloy, M.J., Kane, J.P.: Pathophysiology of hiperlipoproteinemia. Basic Clinical Pharmacology. Katzung, B.G. (ed). Lange Med. Publs Librairie du Liban, Lebanon. 1984, pp. 388-399.
45. Mann, J.I., et al.: Blood lipid concentrations and other cardiovascular risk factors. Distribution, prevalence and detection in Britain. *Br Med J.*, 296: 1702-1706, 1988.
46. Maurice, J.C., Gilles, M.P., Francoise, A.L., Lamberdiere, J.F., Colas, B., Jacques, P.S., Henry, N.N., Uri, G.: α -Tocopherol: Effect on plasma lipoproteins in hypercholesterolemic patients. *Israel J Med Sciences.*, 8: 869-872, 1987.
47. Özkan, K., Türkvan, M.: Klinik Biyokimya Laboratuvar El Kitabı. Bursa Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları No. 2, Seyhan Matbaası.
48. Portakal, S.: Besinler ile aldığımız E vitamin. *Doğa Bilim dergisi.*, 8: 273-278, 1984.
49. Ringoir, S., Schoots, A., Vanholder, R.: Uremic toxins. *Kidney Int.*, 33: 4-9, 1988.
50. Schmidtman, S., Baehr, R., Precht, K.: Free radicals induce increased lysis of red blood cells after haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.*, 5: 600-603, 1990.
51. Schmidtman, S., Precht, K., Bachr, R.: Singlet-oxygen-induced normal erythrocytes hemolysis before and after dialysis. XXVI th Congress of EDTA-ERA June 11-15, 1989, Goteborg (Abstracts p. 242).
52. Shaefer, E.J., Levy, R.L.: Pathogenesis and management of lipoprotein disorders. *N Engl J Med.*, 312: 1300-1310, 1985.

53. Shafer, E.J., McNamara, J.R., Genest, J., Ordavas, J.M.: Genetics and abnormalities in metabolism of lipoprotein. *Clin Chem.*, 38, 9-12, 1988.
54. Simons, L.A.: Interrelation of lipids and lipoproteins with coronary artery disease in 19 countries. *Am J Cardiol.*, 57: 5-10, 1986.
55. Stalter T.F.: Free radicals, Tissue damage and mechanism of protection. *Curr Opinion in Cordiol.*, 1: 664-669, 1986.
56. Stein, G., Schone, S., Sperschneider, H., et al.: Vitamin Status in patients with chronic renal failure. *Contrib Nephrol.*, 65: 33-42, 1988.
57. Sukyasyon, A.: Koroner sklerozundan korunmada hiperlipidemi. Tiplerine göre tedavi şeması. Geriatrik Kalp Hastalıkları ve Hipertansiyon. İ.Ü. Cerrahpaşa T.F. Yayınları, İstanbul, 1985 s. 203-207.
58. Sukyasyon, A.: Kardiovaskuler risk faktörleri ve kalp hastalıklarından korunma. Geriatrik Kalp Hastalıkları ve Hipertansiyon. İ.Ü. Cerrahpaşa T.F. Yayınları, İstanbul, 1985, s. 149-163.
59. Taccone-Gallucci, M., Lubrano, R., Bandino, T., et al.: Discrepancies between serum and erythrocyte concentrations of vitamin E in hemodialysis patients: Role of HDL-bound fraction of vitamin E. *Artif Org.*, 12: 379-381, 1989.
60. Tall, A.R., Abren, E., Shuman, J.: Separation of a plasma phospholipid transfer protein from cholesterol ester phospholipid exchange protein. *J.Biol Chem.*, 258: 2174-2180, 1983.
61. Teng, B., Sniderman, A.D., Soutar, A.K., Thompson, G.R.: Metabolic basic of hyperapobetalipoproteinemia: Turnover of apolipoprotein B in low density lipoprotein and its precursors and subfractions compared with normal and familial hypercholesterolemia. *J Clin Invest.*, 77: 663-672, 1986.

62. Triglycerid (Enzymatic-colorimetric method) 1989, Espana: Cromatest-Barcelona.
63. Vega, G.L., Grundy, S.M.: Mechanisms of primary hypercholesterolemia in humans. *Am Heart J.*, 113: 493-502, 1987.
64. Wills, M.R.: Effects of renal failure. *Clin Biochem.*, 23: 55-58, 1990.
65. Wochos, D.N., Anderson, C.F., Mitchell, J.C.: Serum lipids in chronic renal failure. *Maya Clin Proc.*, 151: 660-664, 1976.
66. Yawata, Y., Jacob, H.: Abnormal red cell metabolism in patients with chronic uremia: Nature of the effect and its resistance despite adequate hemodialysis. *Blood.*, 45: 231-239, 1987.
67. Yenson, M.: Klinik Biyokimya Laboratuvar Çalışmaları. Sulhi Garan Matbaası, İstanbul, 1977, s. 371.