

Ailevi hiperkolesterolemi hastalarında lipid aferezin lipid profili ve hs-CRP üzerine etkileri

Fatma Köksal¹, Buğra Özkan², Özcan Örsçelik², Selçuk Ayhan³,
Emrah Yeşil¹, Ahmet Çelik², İsmail Türkay Özcan²

¹Mersin Toros Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Mersin

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD. Mersin

³Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Adıyaman

Öz

Amaç: Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) dünya çapında, mortalite ve morbiditenin majör nedeni olma yolunda gittikçe artan bir rol üstlenmektedir. Böylesine önemli bir sağlık sorununda, son derece yüksek maliyetle yürütülebilen tedavi çalışmalarına ek olarak primer ve sekonder korunma çalışmalarına ağırlık verilmesi gereği açıktır. Dislipidemi, koroner arter hastalığını (KAH) öngören düzeltilebilir önemli bir risk faktördür. Dünyada altı adet LDL aferez yöntemi vardır. Fakat daha önce kaskad filtrasyon yönteminin inflamatuvar süreç üzerine etkilerini gösteren geniş kapsamlı bir çalışma yoktur. **Yöntem:** Hiperlipidemik hastalarda düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) aferez yöntemi olan çift filtrasyon plazmaferezi (DFPP) ve kaskad filtrasyonunun; lipid profili ve yüksek-duyarlıklı CRP (hs-CRP), üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlı yapılmış olan çalışmamıza kardiyoloji polikliniğine başvurmuş aktif enfeksiyonu olmayan 12 hiperlipidemik hasta alındı, her hastaya 6 seans olmak üzere toplam 72 seans aferez uygulandı. **Bulgular:** Hiperlipidemik hastalarda aferez sonrası lipid ve hs-CRP değerleri aferez öncesine göre değerlendirildi. Aferez sonrası değerlendirilen lipid ve hs-CRP düzeyleri aferez öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. **Sonuç:** Bulgularımız, maksimum diyet ve ilaç tedavisine yanıt alınamayan hiperlipidemik hastalarda lipid aferezinin; KAH tedavisinde primer ve sekonder korumada LDL kolesterol düzeyini etkin olarak düşürdüğünden mortalite ve morbiditede etkili olabileceğini desteklemektedir. Ayrıca azaltılan hs-CRP düzeylerinin aterosklerotik lezyon için olumlu katkı sağlayacağı düşünülmüştür. Hiperlipidemik hastalarda kaskad filtrasyon tekniği ile yapılan lipid aferezinin lipid düzeyi ve hs-CRP üzerindeki etkilerinin klinik sonuçları çalışmamıza göre son derece olumlu gibi görünse de, daha geniş kapsamlı, uzun süreli ve yüksek hasta sayısı ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Lipid aferezi, ailesel hiperkolesterolemi, yüksek duyarlıklı C reaktif protein

Yazının geliş tarihi:05.07.2017

Yazının kabul tarihi: 05.10.2017

Sorumlu Yazar: Özcan Örsçelik, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD. Mersin.

Tel: 0 530 4322474, **E-posta:** ozcanorscelik@yahoo.com

The effects of lipid aphaeresis on lipid profile and hs-CRP in patients with familial hypercholesterolemia

Aim: The increasing role of mortality and morbidity in cardiovascular diseases are increasing worldwide. Cardiovascular diseases are worldwide considered as the major factor of mortality and morbidity. Primary and secondary conservative precautions must be clearly taken adequate consideration, nearer to the therapies that have high cost. Dislipidemia, is a predictor, important and improvable risk factor of coronary vascular disease (CVD). In the world there are 6 LDL apheresis methods, but there is no wideranging study about cascade filtration's affect on inflammatory process. **Methods:** In our study, in hyperlipidemic patients, the affect of double filtration plasmapheresis (DFPP) cascade filtration which is an apheresis process of LDL, on lipid profile, and high sensity CRP (hs-CRP) were investigated. Twelve hyperlipidemic patients with no active infection who referred to cardiology clinic were taken to study and 72 sessions were applied. **Results:** In hyperlipidemic patients, lipid and hs-CRP levels were assesed after apheresis. Lipid and hs-CRP levels were statistically significantly lowered after apheresis. **Conclusion:** Our findings support that lipid apheresis has a positive affect on mortality and morbidity in CVD treatment as because it reduces LDL cholesterol levels affectively in terms of primary and secondary conservative precaution in hyperlipidemic patients who cannot be managed with maximum diet programs and drugs. Furthermore, lowered hs-CRP levels have positive affect on atherosclerotic lesions. Even that it looks like clinical outcomes of lipid apheresis that is done by cascade filtration method are good, more and wide - ranged studies with bigger populations and long term studies should be performed.

Keywords: Lipid apheresis, familial hypercholesterolemia, highly sensitive C reactive protein

Giriş

Kardiyovasküler hastalıklar endüstrilemiş ülkelerde morbidite ve mortalitenin başta gelen nedenidir. Dünya çapındaki tüm ölümlerin %30'unun kardiyovasküler nedenlere bağlı olduğu tahmin edilmektedir. Dislipidemi, Koroner arter hastalığı (KAH) için düzeltilebilen önemli bir risk faktördür. Total kolesterol veya LDL kolesterol seviyesiyle KAH riski arasında güçlü, bağımsız, sürekli ve yüksek bir ilişki vardır. Bu ilişki kadınlar ve erkeklerle tüm yaş gruplarında açıkça gösterilmiştir.¹

Hiperlipidemi tedavisi; yaşam tarzı değişikliği, maksimum ve tolere edilebilir statin tedavisi ve/veya kombine ezetimib, niacin, safra asit ekstreleri ve bunlara rağmen hedef LDL düzeylerine ulaşılamayan medikal tedaviye ek olarak hastalarda LDL aferezi içermektedir.²

hs-CRP insanlarda, enfeksiyon ve doku zedelenmesine yanıt olarak akut ve hızlı yükselen majör bir akut faz reaktanıdır. Yapılan klinik çalışmalar inflamasyonun aterosklerozun hem başlangıcında, hem de

progresyonunda önemli olduğunu, ayrıca kararlı bir aterosklerotik lezyonun kararsız bir plağa dönüşümünde de rol oynadığını göstermektedir.³

Amerikan Kalp LDL aferez çalışma grubunun gerçekleştirdiği gözden geçirmede, altı çalışmanın sonucunda LDL kolesterol seviyelerinde ortalama azalma sadece diyet alan grupta %7.5 diyet ve medikal tedavi alan grupta %35, diyet, medikal tedavi ve lipid aferezi uygulanan grupta %53 olarak bulunmuştur. Lipid aferez yöntemi ile tedavi edilen hiperlipidemik hastalarda yapılan, hs-CRP düzeylerinin de değerlendirildiği bir çalışmada hs-CRP, tedavi sonrasında başlangıç seviyelerine göre önemli derecede azalmış ve hs-CRP'deki bu azalmanın aterosklerozun stabilizasyonuna katkıda bulunacağı sonucuna varılmıştır.⁴

Lipid aferezi terimi ilk olarak Stoffel ve arkadaşları tarafından kullanıldı ve apolipoprotein B (ApoB) içeren lipoproteinlerin immunoabsorpsiyon kullanılarak seçici kaldırılması olarak tanımlandı.⁵ Güncel olarak tüm dünyada yaygın altı lipid aferez sistemi

kullanılmaktadır. Bunlar Double filtrasyon/Kaskad filtrasyon plazmaferezi (DFPP)yöntemi, immunoadsorbsiyon yöntemi, lipoprotein (a)-aferezi, heparin bağımlı ekstrakorporeal LDL presipitasyonu, dekstran sülfat-selüloz adsorbsiyonu ve lipoproteinlerin tam kandan direk adsorbsiyonu yöntemleridir. Bu aferez yöntemlerinin tümü LDL-K'ü düşürmede benzer olmakla beraber bizim çalışmamızda merkezimizdeki cihaza uygun olan double filtrasyon plazmaferezi (DFPP) ve kaskad filtrasyon tekniklerini kullandık. Bizim kullandığımız tekniklerin inflamatuvar süreç üzerine etkisi önceki çalışmalarda incelenmemiştir. Biz bu çalışmamızda hiperlipidemik hastalarda kaskad filtrasyonun lipid profili ve hs-CRP üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

Yöntem

Bu çalışmaya kardiyoloji polikliniğine başvurmuş, yüksek risk grubundaki; optimal ilaç tedavisi ve diyete rağmen LDL kolesterol ≥ 200 mg/dl olan 12 hasta dahil edilmiştir. Çalışmamıza katılan her hastaya 6 seans olmak üzere toplamda 72 seans lipid aferezi uygulanmıştır. Yüksek risk grubu; KAH veya karotis, periferik damar hastalığı, aort anevrizması, diabetes mellitus (DM) gibi KAH eşdeğeri başka bir aterosklerotik damar hastalığı, olarak belirlenmiştir. Hepatik, nörolojik, endokrin ve diğer ek major sistemik hastalıkları (malignite, böbrek yetersizliği, karaciğer hastalığı v.s.) olanlar, akut/kronik inflamatuvar veya infeksiyöz hastalığı bulunanlar, lipid metabolizmasını etkileyen ilaç kullanımı (steroid, tiroid hormonu, immunsupresif) olanlar, alkol kullanımı öyküsü olanlar ve bilgilendirmiş onam formunu imzalamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamız için etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya alınan tüm olgularda tam bir öykü ve fizik inceleme yapıldı. Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, ek hastalık, ilaç kullanımı açısından sorgulandı ve bulgular kaydedildi. Bireyler hafif giysilerle, açken tartıldı. Boy ve kiloları tespit edilerek vücut kitle indeksi; boyun metre cinsinden karesine oranlanması ile (ağırlık/boy², kg/m²) elde edildi. Hastalar 15 dakika

dinlendirildi daha sonra, oturur pozisyonda, sağ koldan en az 3 dakika arayla, Erka marka tansiyon ölçüm cihazıyla 2 kez tansiyon ölçümü yapıldı. Sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basınçlarının (DKB) ortalaması alındı. Çalışmaya alınan tüm olgulardan bir gece açlığı takiben (8 saat) sabah istirahat halinde biyokimyasal tetkikler, koagülasyon, seroloji ve tam kan sayımları için venöz kan örnekleri alındı. Çalışmaya dâhil edilen tüm olgularda, tam kan sayımı, total protein, albumin, fibrinojen, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K), trigliserid (TRG), Demir, Ferritin, hs-CRP, protrombin zaman testi (PTZ), Uluslararası Normalized Ratio (INR), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), Immunglobulin (Ig) G,M,A bakıldı. Tam kan sayımı; Siemens XD2000i cihazında flowsitometrik yöntem ile çalışıldı. Total protein ve albumin kolorimetrik yöntemle, HDL-K ve LDL-K homojen kolorimetrik enzim tekniği ile total kolesterol ve trigliserit (TRG) enzimatik kolorimetrik yöntem ile çalışıldı. hs-CRP turbidimetrik test, demir ferrozine yöntem, ferritin kemiluminisans metod ile çalışıldı. Bu biyokimyasal parametreler Cobas Integra 800 (Roche) cihazında çalışıldı. Fibrinojen modifiye clauss metodu ile Cobas B121 (Roche) cihazında çalışıldı. Koagülasyon parametreleri Siemens BCP/XP cihazında çalışıldı. Immunglobulin G,A,M Nefolometrik yöntem ile BN ProSpec (Siemens) cihazında çalışıldı. Aynı parametreler tüm hastalarda lipid aferez sonrası da çalışıldı.

Lipid aferez metodu olarak; Double Filtrasyon Plazmaferezi (DFPP) ve Kaskad filtrasyon uygulandı. Tüm DFPP seansları Plasauto Σ sistemi (Plasauto Σ Cihazı, Asahi Kasei Medical Co. Ltd. Tokyo, Japonya) ile yapıldı. Öncelikle sistemde plazmayı kanın hücresel elemanlarından ayırmak için yüzey alanı 0,5 m², membranı ise polietilen olan bir plazma ayırıcı filtre (Plasmaflo OP-05W(L), Asahi Kasei Medical Co., Ltd., Tokyo, Japonya) kullanıldı. Ayrılan plazmadan lipitleri uzaklaştırmak için yüzey alanı 2,0 m², membranı ise etilen vinil alkol kopolimeri bir plazma komponent separatörü (Cascadeflo EC-50W(L), Asahi

Kasei Medical Co., Ltd., Tokyo, Japonya) kullanıldı.

Kaskad filtrasyon tekniğinde öncelikle plazmayı kanın hücresel elemanlarından santrifüj yöntemiyle ayırmak için bir aferez cihazı (Cobe Spectra, Lakewood, CO, USA) kullanıldı. Aferez cihazından santrifüj metoduyla ayrılan plazma lipitlerinden arındırılmak üzere ikinci bir cihaza (INFOMED, CF 100, Genova-Switzerland) gönderildi. Bu aşamada DFPP işlemleriyle ortak olacak şekilde, plazmadan lipitleri uzaklaştırmak için ikinci cihaza takılan yüzey alanı 2,0m², membranı ise etilen vinil alkol kopolimeri bir plazma komponent separatörü (Cascadeflo EC-50W(L), Asahi Kasei Medical Co. Ltd., Tokyo, Japonya) kullanıldı.

Yapılan karşılaştırmalarda sürekli (sayısal ölçüm) değişken özelliği taşıyan biyokimyasal ölçümler için ortalama ve standart sapma değerleri verildi. Standart sapmanın ortalamaya göre yüksek olduğu ölçümler için ise medyan değerleri verildi. Kodlanarak oluşturulan kategorik yapıdaki veriler için frekans ve oranlar verildi. Gruplar arasında biyokimyasal değerler açısından yapılan karşılaştırmalarda, öncelikle verilerin normal dağılıma uygunluğu Independent sample t testi ile kontrol edildi. İki grup karşılaştırmalarında, normal dağılıma uyan sürekli veriler için anlamlılık testi olarak paired sample t testi kullanıldı. İki grup karşılaştırmalarında, normal dağılıma uymayan sürekli tipteki veriler için anlamlılık testi olarak Willcoxon testi kullanıldı. p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza alınan hastaların temel ve klinik özellikleri tablo 1'de verilmiştir. Çalışmamıza alınan 12 hastanın 7'si kadın (%58,3) ve 5'i erkekti (%41,7). Hastaların 5'inde (%41,7) KAH ve hipertansiyon (HT) vardı. Hastaların 3'ünde (%25) DM mevcuttu. Hastaların tamamında ailesel hiperlipidemi öyküsü vardı.

Tablo 1. Hasta grubu temel ve klinik özellikleri

	Hasta grubu (n=12)
Yaş (yıl)	37.9 ± 12.95
Boy (cm)	167.3 ± 9.08
Kilo (kg)	72.7 ± 15.68
Cinsiyet (K/E)	7 (58.3%) / 5 (41.7%)
KAH	5 (% 41.7)
HT	5 (% 41.7)
Tip II DM	3 (%25)

Çalışmaya alınan hastaların aferez öncesi ve sonrası lipid profili tablo 2'de verilmiştir. Total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol düzeylerinde aferez öncesi ile sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (sırasıyla p= 0.017; 0.019; 0.002). Trigliserid düzeylerindeki değişim ise anlamlı değildir (p=0,154). Çalışmaya alınan hastaların aferez öncesi ve aferez sonrası değerlendirilen medyan hs-CRP düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.002).

Tablo 2. Aferez öncesi ve sonrası lipid profilleri

	Aferez öncesi	Aferez Sonrası	p
Total kolesterol(mg/dl)	482.8 ± 130.80	171.8 ± 46.42	0.017
TRG(mg/dl)	137.2 ± 82.19	79.9 ± 32.45	0.154
HDL-K(mg/dl)	44.1 ± 9.96	34.3 ± 12.25	0.002
LDL-K(mg/dl)	411.5 ± 141.26	121.5 ± 30.14	0.019

Hastaların aferez öncesi ve sonrası ortalama hemoglobin (Hgb) konsantrasyonları karşılaştırıldığında Hgb

düzeylerinde 13,5'den 13,0'a bir düşme olduğu ve bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (p=0,025). Hgb düzeylerinde olduğu gibi ferritin düzeylerinde de aferez sonrasında anlamlı bir düşüş izlenmiştir (p=0,02). Aferez sonrasında albumin ve protein düzeylerinde de bir miktar düşme izlenmiştir. Hastalarda aferez öncesi ortalama albumin (4,4±0,34g/dl) ile aferez sonrası ortalama albumin (3,7±0,4134g/dl) değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Hastalarda aferez öncesi medyan protein (7,0134g/dl) ile aferez sonrası medyan protein (5,6434g/dl) değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,002) (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta grubunun laboratuvar değerleri

	Aferez Öncesi	Aferez Sonrası	p
WBC (x10 ³ /μL)	7863.8 ± 1805.77	8797.5 ± 2633.26	0.205
Hgb (g/dl)	13.5 ± 1.42	13.0 ± 1.49	0.035
Protein (g/dl)	7.01	5.64	0.002
Albumin (g/dl)	4.4 ± 0.34	3.7 ± 0.41	<0.001
Ferritin (ug/dl)	54.6	36.15	0.002
Hs-CRP (mg/L)	2.02	0.95	0.002

Tartışma

Lipid aferezinin lipid profili ve hs-CRP düzeyi üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlı yapılmış olan çalışmamızda, lipid aferezi sonrası serum lipid düzeyleri ve hs-CRP düzeyleri, lipid aferezi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Koroner arter hastalığından primer ve sekonder korumada her ne kadar lipid aferezi ile ilgili çalışmalar olsa da halen bu konuda bir fikir birliği sağlanmamıştır. ^{4,6,7} Ek olarak inflamasyonun en önemli göstergelerinden hs-CRP'nin lipid

aferezi ile ilişkisi tartışmalıdır. Kroon ve arkadaşları tarafından LDL-K aferezi ve lipid düşürücü ilaçları içeren bir çalışma yapılmıştır. Diyetle lipid düzeyi düzelmeyen, herhangi bir lipid düşürücü ilaç almayan, total kolesterol ve TRG düzeyleri yüksek olan ve ağır KAH olan hastalar randomize olarak sadece simvastatin alanlar ya da simvastatine ilave her iki haftada bir LDL-K aferezi yapılanlar olarak ayrılmıştır. LDL kolesterolün 2 yılın sonunda LDL-K aferezi grubunda sadece ilaç alan gruba göre anlamlı şekilde daha fazla düştüğü ifade edilmektedir. Bizim çalışmamızda da LDL-K oranlarında benzer şekilde düşme izlenmiştir. Ortalama Lp(a)'nın sadece simvastatin alan grupta bir miktar artarken, LDL-K aferez grubunda ise azaldığı ifade edilmiştir. Çalışmanın anjiyografik sonlanım noktalarının ortalama segment çapındaki ve minimum obstrüksiyon çapındaki değişimler olduğu ifade edilmiştir. İki yıl sonra her iki grupta stenozun ortalama yüzdesinin azalma eğilimi gösterdiği, ancak farklılık gözlenmediği ifade edilmektedir. İlaç grubu ile karşılaştırıldığında, LDL-K aferezi grubunda daha fazla minör lezyon kaybınaek olarak LDL-K aferezi grubunda ilaç grubuna kıyasla efor testi sırasında ST segment çökmesinde bir iyileşme gözlenmiştir. Araştırmacılar bu bulgulara göre her iki tedavinin aterosklerotik ilerlemeyi durdurduğunu düşünmüş bununla birlikte LDL-K aferezinin daha fazla fonksiyonel iyileşmeyi arttırdığı şeklinde yorum yapmışlardır. Fonksiyonel değişimin anjiyografik değişimlerin öncesinde olabileceği varsayımında bulunmuşlardır.⁶ Thompson ve HEART-UK LDL-K aferezi çalışma grubu, 2006 yılından önce yayınlanan tıbbi literatürlerin bir derlemesini yapmıştır. Metaanaliz sonuçlarında, LDL-K'de ortalama azalmaların ilaç tedavisi ve LDL-K aferezinin kombine edildiği grupta tek başına diyet ve diyet+ilaç kombinasyonu yapılan gruplara göre anlamlı olarak daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da hastalara ilaç tedavisi ve LDL-K aferezi kombine olarak uygulandı. Matsuzaki ve arkadaşları, LDL-K aferezi ve lipid düşürücü ilaçları kullanarak agresif lipid düşürülmesinin hiperlipidemik hastalarda

koroner aterosklerotik plakların gerilemesine neden olup olmayacağını değerlendirmiştir. LDL-K düzeyleri 130–230 mg /dL olan ve 6 aydan fazla lipid düşürücü ilaçlar ve diyet alan koroner arter hastalığı olan 19 hasta çalışmaya almışlardır. Tüm hastalara LDL-K aferezi önerilmiştir. 19 hastanın 12'si ilaç tedavisine ek olarak bir yıl boyunca her iki haftada bir LDL-K aferezine alınmıştır. Kolesterol ve LDL-K sadece ilaç alan grupta değişmemiş, ancak LDL-K aferezi grubunda anlamlı olarak azalmıştır. Koroner anjiyografi ve intravasküler ultrasonografi başlangıçta ve bir yılın sonunda yapılmıştır. Minimal lümen çapı ve plak alanı LDL-K aferezi grubunda belirgin iyileşmiş, ancak sadece ilaç alan grupta lümen çapı değişmemiş ya da plak alanı artmıştır.⁸ Mabuchi ve arkadaşları KAH'ı olan hiperlipidemik hastalarda, LDL-K düşürücü ilaç alan ve LDL-K düşürücü ilaçlara ilave LDL-K aferezi yapılan benzer özellikte hastalarda lipid düşürücü tedavilerin etkinliğini değerlendirmişlerdir. LDL kolesterolde azalma; yalnız ilaç alanlarda %28, ilaçlara ilave LDL-K aferezi yapılanlarda ise %58 bulunmuştur. Koroner olay oranı ise LDL-K aferez grubunda daha düşük olarak kaydedilmiştir. Araştırmacılar, LDL-K aferezin hiperlipidemik hastaların KAH tedavisinde etkili olduğu sonucuna varmışlardır.⁹ Çalışmamızda; LDL-K aferezi sonrası değerlendirilen lipid profilleri literatürdeki bu bilgilerle uyumlu olarak, aferez öncesi değerlere göre anlamlı düşük saptandı. Yukarıda belirtilen çalışmalar ışığında ilaç ve diyet tedavisine ek olarak uzun süreli LDL-K aferezinin KAH'nın primer ve sekonder korumasında kolesterol seviyesine etkili olduğu düşünüldü.

Ateroskleroz patogeneğinde hs-CRP'nin rol aldığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir.^{10,11} Ancak bu veriler çelişkilidir ve kesinleşmiş net bir fikir birliği henüz yoktur.¹² Jupiter çalışması hs-CRP ve LDL-K'ün daha aşağı seviyelere çekilmesinin klinik sonuçları noktalarında azalmaya neden olduğunu göstermiştir.¹³ Puntoni ve arkadaşları hiperlipidemik hastalarda kontrol grubuna göre hs-CRP'yi yüksek bulmuştur. Ancak bu hs-CRP yüksekliğinin klinik anlamı gösterilememiştir.¹⁴ Kojima ve arkadaşları HELP tekniği ile yaptığı LDL-K

aferez çalışmasında hs-CRP'de önemli bir azalma bulmuşlardır.¹⁵ Bu bulgu Kobayashi ve arkadaşları tarafından periferik arter hastalarında lipoprotein (a) aferezi ile gerçekleştirilen LDL-K aferez çalışmasında desteklenmiştir.^{16,17} Kaskad filtrasyon tekniğinde hs-CRP düzeylerinin ilk olarak değerlendirildiği bizim çalışmamız ve farklı tekniklerle gerçekleştirilen diğer çalışmalarda da ateroskleroza yatkın bireylerde, inflamatuvar sürecin belirteci hs-CRP önemli düzeyde düşük bulunmuştur. Ancak sayısal olarak istatistiksel anlamlı azalan hs-CRP'nin aterosklerotik süreçteki klinik önemi hala net olarak bilinmemektedir.

Çalışmalar göstermiştir ki; lipid aferez teknikleri serumda diğer istenmeyen azalmalara sebep olabilir. Bunlar protein, albümin, immunglobinler gibi büyük moleküllü proteinlerdir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı azalan bu sayısal değerler, serum normal sınır değerleri arasındadır. Kaskad filtrasyon kullanılarak gerçekleştirilen diğer bir çalışmada serum total proteininde ve albumininde bir miktar düşüş gözlenmiştir.¹⁸ Ancak bu düşüşlerin sonucunda herhangi bir enfeksiyon, ödem veya ek zarar gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda total protein, albumin, LDL-K aferezi sonrası, öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azaldı. Ancak aferez sonrası ölçülen değerler normal serum sınır aralığındaydı. Hastalarımızın takibinde bu azalmalara bağlı herhangi bir komplikasyon izlenmedi. Bu düşüşler, LDL-K aferezin olumsuz, ancak klinik önemli olmayan değişimleri olarak değerlendirildi. Klinik gözlemler anemiye neden başka bir sebep olmadan LDL-K aferez ile tedavi edilen hiperlipidemik hastalarda demir eksikliği anemisi olduğunu göstermiştir.¹⁹ Bizim çalışmamıza alınan hastaların aferez öncesi ve sonrası hemoglobin değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Ancak aferez sonrası hemogram değeri normal dağılım aralığında tespit edildi. Ek olarak çalışmamızda LDL-K aferez sonrası, LDL-K aferez öncesine göre medyan ferritin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi. Bir çalışmada tek LDL-K aferez seansı ile ferritin düzeylerinde anlamlı düşüş gözlenmiştir.¹⁹ Eisenhauer ve

arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da aferez süresince ferritinde azalma izlenmiştir.²⁰ Başlangıç hemoglobin seviyeleri normal referans aralıkta olan, anemiye sebep başka ek nedeni olmayan hastalarımızın hepsine koruma amaçlı oral demir preparatı verildi. Çalışmamızda LDL-K aferez uygulanan hastalarımızın üçünde hipotansiyon gözlemlendi. İki hastamızda semptomatik olmayan bradikardi ve bir hastamızda bulantı izlendi. Bambauer ve arkadaşları tüm aferez tekniklerini içeren 4330 LDL-K aferez işlemlerinin derlemesini yapmışlardır. Bu derlemede %10,9'luk bir yan etki oranı görülmüştür. İncelenen farklı sistemler arasında yan etki tipi ve sıklığı arasında farklılık görülmemiştir. Yan etkilerin çoğunluğu hafif olarak gözlenmiştir. En sık görülen yan etkiler tedavi sonrası kanama, kusma, hipoglisemi, hipotansiyon, allerjik reaksiyon, olarak saptamıştır.²¹

Sonuç

Hiperlipidemi tedavisi, yaşam tarzı değişikliği, maksimum ve tolere edilebilir statin tedavisi ile kombine ezetimib, niasin, safra asit ekstrelerine rağmen hedef LDL-K düzeylerine ulaşamayan hastalarda LDL-K aferezini içermektedir. Çalışmamızda hiperlipidemik hastalarda kaskad filtrasyon tekniği ile gerçekleştirilen LDL-K aferez tedavisinin, lipid düzeyini etkin şekilde düşürdüğü sonucuna varılmıştır. Lipid düzeylerindeki bu azalma ve bunun devamlılığının KAH'nın ilerlemesini ve kötü sonuçları azaltacağı kanısına ulaşılmıştır. Bizim çalışmamızda LDL-K aferezi sonrası hs-CRP düzeyleri LDL-K aferez öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Bu azalan hs-CRP düzeylerinin LDL-K aferezi ile ilişkili lipid profilinde iyileşmenin yanı sıra aterosklerozun stabilizasyonuna katkıda bulunabilecek bir süreç olabileceği ek çalışmalarla incelenmeli ve desteklenmelidir.

Kısıtlılıklar

Bölgemizde lipid aferez yöntemi ilk olarak bizim çalışmamız ile başlatılmıştır. Bundan dolayı hasta sayımız yetersizdir.

Ayrıca ailesel hiperlipidemi tanısı laboratuvar ve genetik çalışmalar ile konulmaktadır ancak ülkemizde genetik çalışmalar yapılmamaktadır, ailesel hiperlipidemi tanısı aile hikayesi ve laboratuvar bulguları ile desteklenmektedir.

Kaynaklar

1. Chen Z, Peto R, Collins R, MacMahon S, Lu J, Li W. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. *BMJ* 1991; 303: 276-282.
2. Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM. Management of familial hypercholesterolemia in adult patients: Recommendations from the national lipid association expert panel on familial hypercholesterolemia. *Journal of clinical lipidology* 2011;5(3): 38-45.
3. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-809.
4. Libby P. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135.
5. Stoffel W, Borberg H, Greve V. Application of specific extracorporeal removal of low density lipoprotein in familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 1981;2:1005-1007.
6. Kron AA, Aengevaeren WRM, van de Werf T, Uijen GJ, Reiber JH, Brusckhe AV, Stalenhoef AF. LDL-apheresis atherosclerosis regression study (LAARS), effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996;93:1826-1835.
7. Thompson GR. LDL Apheresis Working Group. Recommendation for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2008;198:247-255.
8. Matsuzaki M, Hiramori K, Imaizumi T, Kitabatake A, Hishida H, Nomura M, Fujii T, Sakuma I, Fukami K, Honda T, Ogawa H, Yamagishi M. Intravascular ultrasound evaluation of coronary plaque regression by low density lipoprotein apheresis in familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:220-227.
9. Mabuchi H, Koizumi J, Shimzu M, Kajinami K, Miyamoto S, Ueda K, Takegoshi T. Long-

- term efficacy of lowdensity lipoprotein-aferesis in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 1998;82(12):1489-1495.
10. Kuper H, Nicholson A, Kivimaki M., Aitsi-Selmi A, Cavalleri G, Deanfield JE, Heuschmann P, Jouven X, Malyutina S, Mayosi BM, Sans S, Thomsen T, Wittteman JC, Hingorani AD, Lawlor DA, Hemingway H. Evaluating the causal relevance of diverse risk markers: Horizontal systematic review. *BMJ* 2009;339:4265.
11. Verma S, Szmitko PE, Yeh ET. C-reactive protein: structure affects function. *Circulation* 2004;109:1914-1917.
12. Anand SS, Yusuf S. C-reactive protein is a by stander of cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2010;31:2092-2096.
13. Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM JR, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-2207.
14. Puntoni M, Sbrana F, Bigazzi F, Minichilli F, Ferdeghini E, Sampietro T. Myeloperoxidase modulation by LDL apheresis in familial hypercholesterolemia. *Lipids Health Dis* 2011;10:185.
15. Kojima S, Shida M, Yokoyama H. Changes in C-reactive protein plasma levels during low-density lipoprotein apheresis. *Ther Apher Dial* 2003;7:431-434.
16. Kobayashi S, Moriya H, Maesato K, Okamoto K, Ohtake T. LDL apheresis improves peripheral arterial occlusive disease with an implication for anti-inflammatory effects. *J Clin Apher* 2005;20: 239.
17. Kobayashi S, Oka M, Moriya H, Maesato K, Okamoto K, Ohtake T. LDL-apheresis reduces pselectin, crp and fibrinogen, possible important implications for improving atherosclerosis. *Ther Apher Dial* 2006;10:219-223.
18. Barbagallo CM, Averna MR, Di Marco T, Spano L, Scafidi V, Marino G, Camemi AR, Notarbartolo A. Effectiveness of cascade filtration plasmapheresis in two patients affected by familial hypercholesterolemia. *J Clin Apher* 1995;10:96-100.
19. Bramlage CP, Armstrong VW, Zapf A, Bramlage P, Mueller GA, Koziolok MJ. Low-density lipoprotein apheresis decreases ferritin, transferrin and vitamin B12, which may cause anemia in serially treated patients. *Ther Apher Dial* 2010;14(2):136-142.
20. Eisenhauer T, Armstrong VW, Wieland H, Fuchs C, Scheler F, Seidel D. Selective removal of low density lipoproteins by precipitation at low pH: first clinical application of the HELP system. *Klin Wochenschr* 1987;65:161-168.
21. Bambuer R, Schiel R, Latza R. Low density lipoprotein apheresis: An overview. *Ther Apher Dial* 2003; 7: 382-390.