

## PERKÜTAN TRANSLUMİNAL KORONER ANJİOPLASTİ SONRASI RESTENOZ GELİŞEN HASTALARDA HDL VE HDL ALT GRUPLARININ ANALİZİ

Yahya EFE<sup>1</sup>, Gülsevım SAYDAM<sup>1</sup>, Ali Rıza ERBAY<sup>2</sup>, Fazla Atakan ERKAL<sup>1</sup>, Emine KÜTÜK<sup>2</sup>

### ANALYSIS OF HDL AND HDL SUBGROUPS IN PATIENTS WITH RESTENOSIS AFTER PERCUTAN TRANSLUMINAL CORONARY ANGIOPLASTY

**Summary:** The major problem that limits the long term effectiveness of PTCA which is widely used in the Coronary Artery Disease (CAD) treatment is occurrence of restenosis. At present, besides many biochemical parameters low HDL-C and Apo AI levels which is an independent and powerful risk factor to the early CAD occurrence after PTCA restenosis risk is under investigation. In our study, we have investigated HDL-C, HDL2-C and HDL3-C levels in 68 patients. 31 patients who suffered from restenosis after PTCA (30 male and a female) and 37 patients who have no restenosis. The HDL and subgroups are researched with ultracentrifugation method and cholesterol levels are also studied. In our study, HDL-C, HDL2-C, HDL3-C and Apo AI levels of the first group ranked as follows:  $33\pm6$  mg/dl,  $15\pm4$  mg/dl,  $17\pm3$  mg/dl and  $113\pm14$  mg/dl while the levels of the second group whom didn't have restenosis were as follows:  $35\pm8$  mg/dl,  $16\pm5$  mg/dl,  $18\pm4$  mg/dl and  $122\pm18$  mg/dl. In the statistical evaluation between these two groups, only the Apo AI level difference between two groups is found significant ( $p=0,036$ ), differences on HDL-C, HDL2-C and HDL3-C levels are evaluated as nonsignificant (the p value of those were as follows: 0,16, 0,26 and 0,27). The HDL-C levels in 20 of 31 patients having restenosis (65%) were  $\leq 35$  mg/dl while the HDL-C level in 11 patients (35%) were  $>35$  mg/dl. Statistically the difference between them ( $p=0,08$ ) is not significant. The Apo AI level of 21 patients (68%) having restenosis was  $<120$  mg/dl while the Apo AI level of 10 patients (32%) was  $\geq 120$  mg/dl. The difference is statistically significant ( $p=0,01$ ). The effect of HDL-C, HDL2-C, HDL3-C and Apo AI levels during restenosis occurrence process are studied with Cox regression analysis. The effects of HDL-C and Apo AI levels during this process found significant (the p value of those were as follows : 0,055, 0,007). The levels of HDL2-C ( $p=0,09$ ) and HDL3-C ( $p=0,13$ ) during the restenosis occurrence were statistically nonsignificant. In the statistical analysis of the total cholesterol and triglyceride levels and total/HDL-C degrees on the two groups, those having restenosis and those having no restenosis after PTCA restenosis occurrence risk and their affects on this process found nonsignificant. The results of our study, i) Although the low HDL-C level isn't statistically significant on the risk of restenosis after PTCA, it is observed that the low HDL-C level among restenosis patients is 2-4 times more than those who don't have restenosis. The low HDL-C level shortens restenosis occurrence process, within this context, low HDL-C levels may increase restenosis risk i) The HDL2-C and HDL3-C levels has no affect on risk, i) Low Apo AI levels increases restenosis risk as well as shortening the restenosis process.

**Key Words:** HDL-C, HDL2-C, HDL3-C, Apo AI, restenosis, PTCA

**Özet:** Koroner Arter Hastalığı (KAH) tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılan Perkütan Transluminal Koroner Anjiyoplasti (PTKA)' nin uzun süreli etkinliğini sınırlayan majör problem restenoz gelişimidir. Günümüzde, birçok biyokimyasal parametrenin yanı sıra erken KAH gelişiminde bağımsız ve güçlü bir risk faktörü olan düşük düzeydeki Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterolü (HDL-K) ve Apolipoprotein AI (Apo AI)' in PTKA sonrası restenoz riski üzerine etkileri araştırılmaktadır. Çalışmamızda, PTKA sonrası restenoz gelişen 31 hasta (30 erkek ve 1 kadın) ve restenoz gelişmeyen 37 hasta (30 erkek ve 7 kadın) olmak üzere toplam 68 hastada HDL-K, HDL2-K, HDL3-K, Apo AI, total kolesterol, trigliserid, total/HDL-K düzeyleri çalışıldı. Burada HDL ve alt grupları ultrasantrifüj yöntemi ile elde edildi ve kolesterol düzeyleri çalışıldı. Çalışmamızda HDL-K, HDL2-K, HDL3-K ve Apo AI seviyeleri restenoz gelişen grupta sırasıyla  $33\pm6$ ,  $15\pm4$ ,  $17\pm3$  ve  $113\pm14$  mg/dl iken restenoz gelişmeyen grupta sırasıyla  $35\pm8$ ,  $16\pm5$ ,  $18\pm4$  ve  $122\pm18$  mg/dl bulundu. Apo AI düzeyleri

1 Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Biyokimya Bölümü, Ankara

2 Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara



arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p=0,036$ ). HDL-K, HDL2-K, HDL3-K düzeyleri arasındaki fark anlamsız bulundu (sırasıyla  $p$  değerleri: 0,16, 0,26, 0,27). Restenoz gelişen hastaların 20' sinde (%65) HDL-K seviyeleri  $\leq 35$  mg/dl iken 11' inde (%35) HDL-K seviyeleri  $> 35$  mg/dl bulundu ( $p=0,08$ ). Ayrıca restenoz gelişen hastaların 21' inde (%68) Apo AI seviyeleri  $< 120$  mg/dl iken 10' unda (%32) Apo AI seviyeleri  $\geq 120$  mg/dl bulundu. Her iki grup arasında yapılan istatistiksel değerlendirme istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,01$ ). HDL-K, HDL2-K, HDL3-K ve Apo AI düzeylerinin restenoz gelişim süresi üzerine olan etkileri Cox regresyon analizi ile değerlendirildi. HDL-K ve Apo AI düzeylerinin restenoz gelişim süresi üzerine olan etkileri anlamlı bulundu (sırasıyla  $p$  değerleri; 0,055,  $< 0,01$ ). HDL2-K ve HDL3-K düzeylerinin restenoz gelişim süresi üzerine olan etkileri anlamsız bulundu (sırasıyla  $p$  değerleri; 0,009, 0,13). Total kolesterol, trigliserid, total/HDL-K düzeylerinin, restenoz gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında yapılan istatistiksel incelemede PTKA sonrası restenoz gelişim riski ve süresine etkileri anlamsız bulundu. Yaptığımız bu çalışmada, i) düşük HDL-K düzeylerinin PTKA sonrası restenoz riski üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunamamış olsa da, restenoz gelişen grupta restenoz gelişmeyen gruba oranla düşük HDL-K düzeyi olan hastaların sayısının 2,4 kat daha fazla bulunması ve düşük HDL-K düzeylerinin restenoz gelişim süresini kısaltmasına bağlı olarak HDL-K düzeylerinin restenoz riskini arttırabileceği, ii) HDL2-K ve HDL3-K düzeylerinin restenoz riski üzerine etkilerinin olmadığı, iii) Düşük Apo AI düzeylerinin hem restenoz riskini arttırdığı hem de restenoz süresini kısalttığı sonucuna vardık.

**Anahtar Kelimeler:** HDL-K, HDL2-K, HDL3-K, Apo AI, restenoz, PTKA

## GİRİŞ

Koroner Arter Hastalığı (KAH) tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılan Perkütan Transluminal Koroner Anjiyoplasti (PTKA)'nin uzun süreli etkinliğini sınırlayan majör problem restenoz gelişimidir (1). Restenoz gelişimine klinik, morfolojik, teknik ve biyokimyasal faktörlerin etkili olabileceği düşünülmektedir (2). Günümüzde, birçok biyokimyasal parametrenin yanı sıra erken KAH gelişiminde bağımsız ve güçlü bir risk faktörü olan düşük düzeydeki Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterolü (HDL-K) ve Apolipoprotein AI (Apo AI)' in PTKA sonrası restenoz riski üzerine etkileri araştırılmaktadır.

Biz bu çalışmamızda, PTKA sonrası gelişen restenozda HDL-K, HDL2-K, HDL3-K ve Apo AI düzeylerinin önemini araştırmak için, ultrasantrifügasyon tekniğini kullanarak HDL ve alt gruplarının ayrımını ve elde edilen bu fraksiyonlarda HDL-K, HDL2-K ve HDL3-K düzeylerinin ölçümünü amaçladık.

## MATERYAL VE METOD

Hasta grubunu, T.Y.İ.H Kardiyoloji Kliniğine başvuran ve daha öncesinde başarılı PTKA uygulanmış 68 hasta oluşturdu. Bu 68 hastanın 29'

unda (%43) klinik olarak restenoz (rekürren angina ve/veya pozitif efor testi) gelişti ve bu durum anjiyografi ile doğrulandı. Klinik olarak restenoz gelişmeyen 39 hastanın tamamına efor testi uygulandı. Bunlardan efor testi negatif çıkan hastalar restenoz olmayan grubu oluşturdu. Efor testi pozitif çıkan 5 hastaya (%13) anjiyografi uygulandı. Anjiyografi uygulanan hastaların 2' sinde (%25) restenoz gözlenirken 3 hastanın anjiyosu normal olarak değerlendirildi. Böylece restenoz gelişen hasta grubu 31, restenoz gelişmeyen hasta grubu ise 37 kişiden oluştu. Böbrek yetmezliği ve/veya karaciğer yetmezliği olan hastalar çalışma grubundan çıkarıldı.

Hastaların brakial venlerinden 12 saatlik açlıktan sonra sabah kuru 10 ml'lik vacutainer tüplere alınan kan numuneleri, yarım saat oda sıcaklığında bekletildikten sonra  $3000 \times g$ ' de 10 dakika santrifüj edilerek serumu ayrıştırıldı. Elde edilen serumda rutin biyokimya parametreleri (üre, kreatinin, ürik asit, SGOT, SGPT, GGT, total protein, total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL) aynı günde çalışıldıktan sonra ultrasantrifüj ile HDL ve alt gruplarının çalışılması için  $-200C^{\circ}$  de 20 gün saklandı.

Total kolesterol, trigliserid, Apo AI, SGOT,

SGPT, GGT, total protein, üre ve kreatinin 911 Hitachi otoanalizörü ile, HDL ve alt grup izolasyonu ise RP80 AT rotorlu Sorvall RC M120 EX ultrasentrifüjü (Dupont Company, Wilmington, Delaware 19898, USA) ile yapıldı.

#### Çalışılan Yöntemler:

##### Lipid Profili ve Apo A1 Ölçümü:

**Kolesterol:** Randox firmasının enzimatik-endpoint test kiti kullanıldı.

**Trigliserid:** Boehringer Mannheim Systems firmasının enzimatik kolorimetrik test kiti kullanıldı.

**LDL Kolesterol:** LDL-kolesterol Friedewald formülü ile hesaplandı. Bu formül 400 mg/dl trigliserid düzeyine kadar güvenilir olduğundan trigliserid düzeyleri daha yüksek çıkan vakalarda LDL kolesterol değerlendirmeye alınmadı.

LDL-Kolesterol = Kolesterol - (Trigliserid/5 + HDL-Kolesterol)

**Apolipoprotein AI:** Boehringer Mannheim System firmasının immünotürbidimetrik test kiti kullanıldı.

**HDL-Kolesterol:** İki metotla ölçüm yapılmıştır. İlki; randox firmasının enzimatik-kolorimetrik test kiti kullanıldı. Hitachi 911 otoanalizöründe çalışıldı. İkincisi ise, RP80 AT rotorlu Sorvall RC M120 EX ultrasentrifüj ile HDL ve HDL alt grupları izole edilmiş ve bunu takiben Hitachi 911' de kolesterol tayini yapılmıştır. HDL ve alt gruplarının izolasyonu için kullanılan yöntem sequential flotation ultrasentrifügasyon yöntemidir (3,4).

Serumların yoğunluğu konsantre tuz solüsyonu eklenerek artırıldı. Stok tuz solüsyonu (yoğunluğu: 1.340 g/ml) litrede 153 g NaCl ve 354 g KBr olacak şekilde hazırlandı (5). Bu tuzlar kullanılmadan önce iyice kurutuldu ve bir gece desikatörde bekletildi. Stok tuz solüsyonu hazırlandıktan sonra bu solüsyondan izotonik NaCl ile sulandırılarak, yoğunluğu 1,006 g/ml, 1,019 g/ml, 1,063 g/ml, 1,125

g/ml ve 1,21 g/ml lik çalışma solüsyonları hazırlandı. Solüsyonların yoğunlukları tartılarak ayarlandı. Sulandırma için Havel' in formülü kullanıldı (5).

$$A \times 1.005 + B \times 1.340 = (A + B) X$$

A: İzotonik NaCl' ün hacmi

1.005: İzotonik NaCl' ün yoğunluğu

B: Stok solüsyonun hacmi

1.340: Stok solüsyonun yoğunluğu

X: karışımın istenilen yoğunluğu

Benzer şekilde serum veya infranatana yoğunluğu bilinen bir tuz çözeltisi eklenerek istenen non-protein solvent yoğunluğu elde edildi.

$$A \times Y + B \times Z = (A + B) X$$

A: Serum veya infranatana hacmi

Y: Numune non-protein solvent yoğunluğu

B: Tuz solüsyonunun hacmi

Z: Tuz solüsyonunun yoğunluğu

X: Karışımın istenilen non-protein solvent yoğunluğu

Bu solüsyonların dansiteleri her çalışma öncesinde tartılarak doğrulandı. Her bir santrifügasyondan sonra supernatant Hamilton şırıngası ile alındı ve infranatant temiz bir tüpe alınarak diğer lipoproteinlerin kontaminasyonları engellendi (3).

**VLDL izolasyonu için;** Santrifüj tüpü içine 400 µl serum kondu. Üzeri 600 µl d=1,006 g/ml tuz solüsyonu ile kaplandı. Serumun non-protein solvent dansitesi 1,006 g/ml' ye getirildi. 3 saat 80.000 rpm' de 15 °C' de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası tüpün üst kısmındaki 400 µl' lik VLDL içeren aliquat 1 ml' lik eppendorf tüplere aktarıldı. Altta kalan 600 µl' lik infranatant ise temiz bir tüpe alındı (3).



**IDL izolasyonu** için; VLDL çalışmasından sonraki 600 µl' lik infranatan üzerine 24,3 µl d=1,340 g/ml' lik tuz solüsyonu ve 375,7 µl d=1,019 g/ml' lik tuz solüsyonu ekledik. Karışımın non-protein solvent dansitesi 1,019 g/ml oldu. Bu karışım 3 saat 80.000 rpm' de 15°C' de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası tüpün üstündeki 400 µl' lik IDL içeren aliquat 1 ml' lik eppendorf tüplere aktarıldı. Altta kalan 600 µl' lik infranatan ise temiz bir santrifüj tüpüne aktarıldı (3).

**LDL izolasyonu** için; IDL çalışmasından sonraki 600 µl' lik infranatan üzerine 95,3 µl d=1,340 g/ml' lik tuz solüsyonundan ve 304,7 µl d=1,063 g/ml' lik tuz solüsyonundan ekledik. Karışımın non-protein solvent dansitesi 1,063 g/ml' ye getirildi. 3 saat 15 dakika 15 °C' de 80.000 rpm' de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası tüpün üstündeki 400 µl' lik LDL içeren aliquat 1 ml' lik eppendorf tüplere aktarıldı. Altta kalan 600 µl' lik infranatan ise temiz bir santrifüj tüpüne aktarıldı (3).

**HDL izolasyonu** için; LDL çalışmasından sonraki 600 µl' lik infranatan üzerine 678,5 µl d=1,340 g/ml' lik tuz solüsyonu ve 21,5 µl' lik d=1,21 g/ml' lik tuz solüsyonu ekledik. Karışımın non-protein solvent dansitesi 1,21 g/ml' ye getirildi. Karışım iyice vortekslendikten sonra toplam volüm 1,3 ml olduğu için karışımın sadece 1 ml' si temiz bir tüpe aktarıldı. Bu karışım 4 saat 15°C' de 80.000 rpm' de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası tüpün üstündeki 400 µl' lik HDL içeren aliquat 1 ml' lik eppendorf tüplere aktarıldı. HDL-Kolesterol tayini yapılırken 1,3' lük düzeltme faktörü de hesaba katıldı (3).

**HDL alt grup izolasyonu** için; HDL fraksiyonunu elde ettikten sonra 300 µl' lik aliquat üzerine 717 µl d=1,063 g/ml' lik solüsyondan ve 283 µl d=1,125 g/ml' lik solüsyondan eklendikten sonra iyice vortekslendikten sonra bir ml alınarak temiz bir tüpe aktarılır. 4 saat 80.000 rpm' de 4°C' de santrifüj

edildi (4). Santrifüjasyonu sonrası 300 µl' lik HDL2 içeren üstteki aliquat ile 700 µl' lik HDL3 içeren alttaki aliquat 1 ml' lik eppendorf tüplere aktarıldı.

Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde "SPSS for Windows" istatistik programı kullanıldı. Tüm sonuçlar ortalama ± ortalama standart sapma olarak ifade edilmiştir. Ölçüm ile belirlenmiş parametrelerin değerlendirilmeleri Student t testi kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel olarak p <0,05 değeri anlamlı farklılık olarak kabul edildi. Levene's varyans testinde normal dağılım göstermeyen parametrelere (Trigliserid) nonparametrik Mann Whitney U testi uygulandı. Restenoz gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında seçilen parametrelerin kategorik olarak dağılımını görmek için Ki-kare testi uygulandı. Restenoz gelişim süresi ile diğer parametrelerin karşılaştırılmasında Cox regresyon analizi kullanıldı.

## BULGULAR

Restenoz gelişen ve gelişmeyen gruplar arasındaki biyokimyasal değişkenlerin ortalama ± SD değerleri ve Student t testi ile karşılaştırılmaları sonucu elde edilen p değerleri tablo 1' de gösterilmiştir.

**Tablo 1. Restenoz Gelişen ve Gelişmeyen Gruplar Arasındaki Biyokimyasal Değişkenler**

Değişkenler	Restenoz (-) n=37	Restenoz (+) n=31	p
HDL-K (mg/dl)	35±8	33±6	0,16
HDL2-K (mg/dl)	16±5	15±4	0,26
HDL3-K (mg/dl)	18±4	17±3	0,27
Apo AI (mg/dl)	122±18	113±14	0,036
Total kolesterol (mg/dl)	188±33	190±40	0,85
Trigliserid (mg/dl)	171±145	166±73	0,86
T.Kol/HDL-K	6±1	6±2	0,29
LDL-K (mg/dl)	120±25	121±33	0,84
LDL-K/HDL-K	4±1	4±1	0,27

**Tablo II.** Restenoz Gelişen ve Gelişmeyen Gruplardaki Biyokimyasal ve Klinik Kategorik Değişkenlerin Dağılımı ve Anlamlılık Düzeyleri

Değişkenler	Restenoz (-)		Restenoz (+)		RR * (%95 güven sınırı)	p
	n	%	n	%		
T. Kol >200 mg/dl	12	32	7	23	1 (0,2 - 2)	0,37
HDL-K ≤35 mg/dl	16	43	20	65	2,4 (1 - 6)	0,08
Apo AI <120 mg/dl	14	38	21	68	4 (1 - 9)	0,01
HDL-K ≤35 mg/dl + T.Kolesterol >200 mg/dl	4	11	5	16	2 (0,4 - 7)	0,51
Trigliserid >200 mg/dl	7	19	7	23	1 (0,4 - 4)	0,71
T. Kol/HDL-K >5	22	60	22	71	2 (1 - 5)	0,32
Sigara kullanımı	2	5	6	19	4 (1 - 23)	0,07
β bloker kullanımı	3	8	8	26	4 (1 - 16)	0,04

\* RR: Regresyon rate

**Tablo III.** Restenoz Gelişim Süresine Etkili Olabilecek Parametreler

Değişkenler	B	S.E.B	R.R	p
HDL-K (mg/dl)	- 0,05	0,03	0,95	0,055
HDL <sub>2</sub> -K (mg/dl)	-0,08	0,47	0,93	0,09
HDL <sub>3</sub> -K (mg/dl)	- 0,08	0,53	0,92	0,13
Apo AI (mg/dl)	- 0,03	0,01	0,97	<0,01
T.Kolesterol (mg/dl)	0,27	0,22	1,3	0,21
T.Kol/HDL-K	0,19	0,12	1,22	0,11
Erkek cinsiyet	1,67	1,02	5,30	0,10
β bloker kullanımı	0,97	0,42	2,63	0,02

B: Regresyon katsayısı, S.E.B.: Regresyon katsayısı standart hatası,

R.R: Regresyon rate

**Tablo IV.** Restenoz Gelişim Süresine Etkili Parametrelerin HDL-K ile Etkileşimleri

Değişkenler	B	S.E.B	R.R	p
Apo AI <120 mg/dl veya HDL-K ≤35 mg/dl	0,41	0,58	1,5	0,48
Apo AI <120 mg/dl Ve HDL-K ≤35 mg/dl	0,96	0,43	2,6	0,02
β bloker kullanımı (+) veya HDL-K ≤35 mg/dl	1,15	0,47	3,15	0,14
β bloker kullanımı (+) ve HDL-K ≤35 mg/dl	1,43	0,65	4,18	0,02

B: Regresyon katsayısı, S.E.B.: Regresyon katsayısı standart hatası,

R.R.: Regresyon rate

Restenoz gelişen ve gelişmeyen gruplar arasındaki biyokimyasal ve klinik kategorik değişkenlerin Ki-kare testi ile yapılan karşılaştırmaları sonucu elde edilen sonuçlar tablo 2' de gösterilmiştir.

Restenoz gelişim süresi ortalama olarak bizim çalışma grubumuzda 4±0,57 yıl olarak bulunmuştur. Seçilmiş olan biyokimyasal ve klinik değişkenlerin bu gelişim süresi üzerine olan etkileri Cox regresyon analizi ile değerlendirilmiş olup tablo 3' de gösterilmiştir.

Restenoz gelişim süresine etkili olan parametrelerin düşük HDL-K seviyeleri ile etkileşimleri Cox regresyon analizi ile değerlendirilmiş olup tablo 4' de gösterilmiştir.

β bloker kullanan ve kullanmayan gruplar arasındaki HDL-K ve alt gruplarının ortalama ± SD değerleri ve Student t testi ile elde edilen p değerleri tablo 5 de gösterilmiştir.

**Tablo V.** β bloker Kullananlarda HDL-K ve Alt gruplarının Ortalama±SD Değerleri

Değişkenler	β blokür (-) n= 57	β blokür (+) n=11	p
HDL-K (mg/dl)	35±7	30 ±6	0,06
HDL <sub>2</sub> -K (mg/dl)	16±4	14 ±3	0,25
HDL <sub>3</sub> -K (mg/dl)	18 ±4	16 ±4	0,11
T.Kolesterol (mg/dl)	198±42	200±54	0,50
T.Kol/HDL-K	5±2	6±2	0,23

## TARTIŞMA

Başarılı PTKA sonrası prosedürün uzun süreli etkinliğini kısıtlayan en önemli problem restenoz gelişimidir. Yapılan çalışmalarda, restenoz gelişimine klinik, morfolojik, teknik ve biyokimyasal faktörlerin etkili olabileceği gözlenmiştir (1). Bunu takiben yapılan bir çok çalışmada total kolesterol ve serum lipoproteinlerinin restenoz gelişimi üzerine olan etkileri çalışılmıştır.



1994 yılında Roth ve arkadaşlarının İsrail’de 134 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada klinik, biyokimyasal ve anjiyografik değişkenlerin restenoz gelişimi üzerine olan etkileri çalışılmıştır. HDL-K düzeyi  $\leq 40$  mg/dl olanlarda %79 oranında, HDL-K düzeyi  $>40$  mg/dl olanlarda ise %64 oranında restenoz geliştiği saptanmıştır ( $p=0,092$ ). Diğer biyokimyasal ve klinik parametrelerin restenoz gelişimi üzerine herhangi bir etkisi saptanmamıştır (6).

1994 yılında Violaris ve arkadaşları tarafından Hollanda’da 2753 hasta ve 3336 damarda yapılan bir çalışmada lipid profillerinin restenoz gelişim riskine etkileri araştırılmış, fakat araştırılan lipid profillerinin restenoz gelişimi üzerine etkileri gösterilememiştir (7).

Johansson ve arkadaşlarının 1991 yılında İsveç’de yaptıkları bir çalışmada başarılı PTKA uygulanan 161 hastanın lipid profilleri çalışılmıştır. Yapılan bu çalışmada erkeklerde düşük HDL-K seviyelerinin restenoz riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır ( $p < 0,05$ ) (8).

1991 yılında Reis ve arkadaşlarının Amerika’da 186 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada lipid profilleri çalışılmıştır. Bu çalışılan parametrelerden HDL-K seviyeleri ( $p < 0,05$ ) ve T.Kol/HDL-K seviyelerinin ( $p=0,021$ ) restenoz riski ile anlamlı bir ilişki gösterdiği saptanmıştır (9).

1992 yılında Shah ve Amin’ in yaptığı çalışmada, koroner arter hastalığı olan ve başarılı PTKA uygulanmış 68 hasta, ortalama 9 ay süreyle izlenmiş ve hastaların %41’ inde restenoz geliştiği saptanmıştır. Düşük HDL-K düzeyinin hem restenoz riski ( $p < 0,001$ ), hem de restenoz gelişim süresiyle ( $p=0,03$ ) güçlü ilişkisi olduğu bulunmuştur. Restenoz gelişenlerde HDL-K düzeyi ortalama 33 mg/dl, restenoz gelişmeyenlerde HDL-K ortalama 45 mg/dl saptanmıştır ( $p < 0,001$ ). Ayrıca, PTKA’ dan sonra HDL-K düzeyi  $\geq 40$  mg/dl olan hastalarda %17 oranında, HDL-K düzeyi  $< 40$  mg/dl olan hastalarda

ise %64 oranında restenoz gözlenmiştir. Risk yaklaşık olarak 4 kat daha az bulunmuştur ( $p < 0,002$ ) (10).

1995 yılında Dzavik ve arkadaşları tarafından Kanada’ da 100 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, HDL-K düzeyinin  $\leq 35$  mg/dl olması ya da olmamasının, koroner stenoz çapındaki değişiklikleri belirlediği bulunmuştur ( $p=0,048$ ) (11).

1994 yılında Ameli ve arkadaşlarının kolesterolle beslenen tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, bu tavşanlara Apo AI verildiğinde intimal proliferasyonun ve balon hasarı sonrası oluşan arteryel duvardaki makrofajlarda bulunan kolesterolün azaldığı gösterilmiştir (12).

1989 yılında Salenius ve arkadaşlarının 257 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada restenoz gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında Apo AI seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (13).

Bizim yaptığımız çalışmada, başarılı PTKA uygulamasından sonra restenoz gelişen gruptaki 20 (%65) hastada HDL-K düzeyi  $\leq 35$  mg/dl, 11 (%35) hastada HDL-K düzeyi  $> 35$  mg/dl bulundu ( $p=0,08$ ). Yine restenoz gelişen gruptaki 21 (%68) hastada Apo AI düzeyi  $< 120$  mg/dl, 10 (%32) hastada Apo AI düzeyi  $\geq 120$  mg/dl bulundu ( $p=0,01$ ). HDL2-K ve HDL3-K’ ün restenoz gelişen gruptaki ortalama $\pm$ SD değerleri sırasıyla  $15\pm 4$  ve  $17\pm 3$ ; restenoz gelişmeyen gruptaki ortalama $\pm$ SD değerleri sırasıyla  $16\pm 5$  ve  $18\pm 4$  bulundu ( $p > 0,05$ ). Restenoz süresine etkili olabilecek parametreler Cox regresyon analizi ile incelendi. Buna göre düşük Apo AI düzeylerinin ( $p < 0,01$ ), düşük HDL-K düzeylerinin ( $p=0,055$ ), sigara kullanımının ( $p < 0,01$ ) ve  $\beta$  bloker kullanımının ( $p=0,02$ ) restenoz gelişim süresini kısalttığı saptandı.

Yaptığımız çalışmada düşük HDL-K düzeylerinin restenoz riski üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi gösterilemedi. Bu sonuç, Roth ve Violaris’ in çalışmalarını ile benzerlik göstermektedir (6,7). Yine bizim çalışmamızda düşük HDL-K düzeylerinin

restenoz gelişme süresine etkisi olduğu gösterildi. Bu sonuç Shah ve Amin' in çalışmasına benzerlik göstermektedir (10). HDL2 ve HDL3 kolesterol içeriklerinin restenoz riski üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi gösterilemedi. Yapılan araştırmalarda bu konu ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır.

HDL-K düzeyi  $\leq 35$  mg/dl olanlar, HDL-K düzeyi  $>35$  mg/dl olanlara oranla 2,4 kat daha fazla restenoz gelişme riskine sahiptir ( $p=0,08$ ). Bu sonuç, HDL-K ile restenoz riski arasında anlamlı ilişki olduğunu gösteren çalışmaları desteklemektedir. Nitekim, Shah ve Amin' in yaptığı çalışmada HDL-K düzeyi  $\leq 40$  mg/dl olanlarda HDL-K düzeyi  $>40$  mg/dl olanlara oranla 4 kat daha fazla restenoz gözlenmesi de bunu kuvvetlendirmektedir (10). HDL ve alt gruplarının, restenoz gelişim riski ile istatistiksel olarak anlamlı olmamasının nedeni, hasta sayımızın yetersiz olmasına, seri lipid ölçümlerinin yapılmaması olmasına ve HDL2 ve HDL3 kolesterol içeriklerinin referans değerlerinin kesin belirlenmemiş olması nedeniyle kategorik çalışma yapılamamasına bağlı olabilir.

Düşük Apo AI düzeyleri ile restenoz gelişim riski ve restenoz gelişim süresi arasında anlamlı bir ilişki gösterildi. Bu sonuç, Ameli' nin çalışmaları ile benzerlik göstermektedir (12).

Bizim yaptığımız çalışmada, restenoz gelişen hastaların %26' sı  $\beta$  bloker kullanırken, restenoz gelişmeyen hastaların sadece %8' i  $\beta$  bloker kullanıyordu ( $p=0,04$ ). Dolayısıyla,  $\beta$  bloker kullanan hastalarda restenoz gelişme riski dört kat daha fazla bulundu. Bununla birlikte, Cox regresyon analizi ile,  $\beta$  bloker kullanımının restenoz süresini kısalttığı saptandı. Bu etkinin, HDL-K düzeyi  $\leq 35$  mg/dl olan hastalarda daha da belirgin olduğu gözlemlendi. Yaptığımız araştırmada  $\beta$  bloker kullanımının restenoz üzerine etkisi konusunda herhangi bir çalışmaya rastlamadık.

Yapılan bazı çalışmalarda  $\beta$  bloker kullanımının serum HDL-K düzeyini %10-20 oranında düşürdüğü

gösterilmiştir(14,15). Bizim çalışmamızda  $\beta$  bloker kullanan hastalarda HDL-K düzeylerinin %14 oranında düştüğü saptandı ( $p=0,06$ ). Bu sonuç önceki çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Koroner kalp hastalarında  $\beta$  bloker kullanımı mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır (16). Ancak, başarılı PTKA sonrası restenoz gelişim riski ve süresine olumsuz etkisi nedeniyle  $\beta$  bloker kullanılan hastalarda HDL-K takibi yapılmasının gerektiği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, HDL-K ve alt gruplarının restenoz üzerine etkisini araştırmak için yaptığımız bu çalışmada, restenoz gelişim riski üzerine etkisini incelediğimiz biyokimyasal parametrelerde serum Apo AI' in restenoz gelişim riski üzerine etkili olduğu, bu parametrelerin restenoz gelişim süresine etkinliğini incelediğimizde serum Apo AI düzeyi ve HDL-K düzeyinin birlikte düşük olduğu zaman, bu düzeyler birlikte düşük olmadığı duruma göre karşılaştırıldığında, restenoz gelişme süresini daha fazla etkilediği sonucuna varıldı.

#### KAYNAKLAR

1. Liu M.W., Roubin G.S., Spencer B. (1989) Restenosis after coronary angioplasty. *Circulation*. 79, 1374-1387
2. Leimgruber PP., Roubin GS., Hollman J., Cotsonis GA., Meier B., Douglas JS., King III SB., Gruentzig A. R. (1986) Restenosis after successful coronary angioplasty in patients with single-vessel disease. *Circulation* 73; 4: 710-717
3. Brousseau T., Clavely V., Bard J. M., Fruchart J. C. (1993) Sequential Micromethod for separation of serum lipoproteins, and lipoprotein particles. *Clin Chem* 39, 960-964
4. Eyre J., Hammett F. Miller NE. (1981) A micro-method for the rapid ultracentrifugal separation of human plasma high density lipoprotein subfractions, HDL2 and HDL3. *Clin Chim Acta*. 114, 225-231
5. Havel RJ., Eder HA., Bragdon JH. (1955) The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *J Clin Invest*. 34,1345-1353
6. Roth A., Eshchar Y., Keren G., Sheps D., Kerbel S., Laniado S., Miller HI., Rubinstein A., Frimerman



- A., Pardesa A et al. (1994) Serum lipids and restenosis after successful PTCA. Ichilov Magnesium Study Group. *Am J Cardiol.* 73, 1154-1158
7. Violaris AG., Melkert R., Serruys PW. (1994) Influence of serum cholesterol and cholesterol subfractions on restenosis after successful coronary angioplasty: a quantitative angiographic analysis of 3336 lesions. *Circulation.* 90, 2267-2279
  8. Johansson SR., Wilkund O., Karlsson T., Hjalmarson A, Emanuelsson H. (1991) Serum lipids and lipoproteins in relation to restenosis after PTCA. *Eur Heart J.* 12, 1020-1028
  9. Reis GJ., Kuntz RE., Silverman DI., Pasternak RC. (1991) Effects of serum lipid levels on restenosis after coronary angioplasty. *Am J Cardiol.* 68, 1431-1435
  10. Shah PK., Amin J. (1992) Low HDL level is associated with increased restenosis rate after coronary angioplasty. *Circulation.* 85, 1279-1285.
  11. Dzavik V., Teo K., Yokoyama S., Modi R., Dinwoodie A., Burton JR., Tymchak WJ., Montague T. J. (1995) Effect of serum lipid concentration on restenosis after successful de novo PTCA in patients with total cholesterol 160 to 240 mg/dl and triglycerides <350 mg/dl. *Am J Cardiol.* 75, 936-938
  12. Ameli S, Hultgardh-Nilsson A, Cercek B, Shah PK, Forrester JS, Ageland H, Nilsson J. (1994 Oct) Recombinant apolipoprotein A-I Milano reduces intimal thickening after balloon injury in hypercholesterolemic rabbits. *Circulation.* 90(4),1935-41
  13. Salenius JP, Haapanen A, Harju E, Jokela H, Riekkinen H. (1989) Late carotid restenosis: aetiologic factors for recurrent carotid artery stenosis during long-term follow-up. *Eur J Vasc Surg.* 3(3),271-7.
  14. Fogari R., Zoppi A., Corradi L., Preti P., Mugelli A., Luserdi P. (1999) Beta blockers effects on plasma lipids during prolonged treatment of hypertensive patients with hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol.* 33, 534-539
  15. Dimmitt SB., Williams PD., Croft KD., Beilin LJ. (1998) Effects of beta blockers on the concentration and oxidizability of plasma lipids. *Clin Sci.* 94, 573-578
  16. Stewart WC., Osterman J. (1998) Serum lipid physiology and the influence of glaucoma medications. *Surv Ophthalmol.* 43, 233-244.