

PLAZMA KÜÇÜK YOĞUN LDL KOLESTEROLÜN PERKÜTAN TRANSLUMİNAL KORONER ANJİOPLASTİ (PTCA) SONRASI GELİŞEN RESTENOZDAKİ KLİNİK ÖNEMİ

Muammer YÜCEL¹, Gülsevım SAYDAM¹, Ali Rıza ERBAY², Yahya EFE¹, Emine KÜTÜK²

THE CLINICAL IMPORTANCE OF SMALL DENSE LDL CHOLESTEROL IN RESTENOSIS DEVELOPMENT AFTER PERCUTANEOUS TRANSLUMINAL CORONARY ANGIOPLASTY (PTCA)

Summary: Low density lipoprotein (LDL) particles are heterogeneous because of their size, density, composition and physicochemical properties. LDL density has a direct correlation with atherogeneity. The density and particle size of the LDL subfractions has been reported to be closely related with plasma triglyceride levels. Despite there are a lot of studies attributed to the relationship of LDL cholesterol levels and coronary artery disease (CAD), it has been known that a relatively high proportion of normal level of patients with CAD have plasma LDL cholesterol. The studies investigating the relationship between LDL density and the increased cardiovascular risk, have shown that the level of small dense LDL cholesterol have been found increased in patients possessing a high risk for premature CAD. If restenosis development after angioplasty is considered as an accelerated atherosclerotic event CAD risk factors may also be valid during restenosis process. In our study, 30 patients with restenosis develop after PTCA which was proven with angiography and 33 control cases with PTCA who have no complaints were enrolled. In those patients cholesterol levels were measured both in LDL fractions and in small dense LDL subfractions obtained by sequential flotation ultracentrifugation (SFU) technique. In restenosis developed group plasma small dense LDL cholesterol levels were $32,50 \pm 10,07$ mg/dL whereas in no restenosis group it was $28,73 \pm 10,93$ mg/dL and the difference was statistically insignificant ($p=0,161$). Total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglyceride and apo B concentrations and total/HDL cholesterol and small dense LDL cholesterol/ LDL cholesterol ratios have not been found statistically significant between the restenosis developed and no restenosis group. There were no significant correlation between the triglyceride and HDL cholesterol concentrations in spite of a significant relationship between the small dense LDL cholesterol and LDL cholesterol, total cholesterol, apo B concentrations and total/HDL cholesterol ratios in all restenosis developed cases and no restenosis cases. To conclude; small dense LDL cholesterol level was not a significant parameter in restenosis development in our study. LDL cholesterol, total cholesterol, triglyceride, apo B concentrations which have been accepted as risk factors for CAD and systemic diseases such as DM, hypertension were not effective in restenosis development but family history and smoking were effective in restenosis development for CAD. It is observed that small dense LDL cholesterol, LDL cholesterol and total cholesterol were not related with the number of arteries occluded and duration of restenosis. Small dense LDL cholesterol was found significant in restenosis development in those with no family history. A significant correlation between b blocker usage and restenosis were established. It was found that small dense LDL cholesterol was related with total cholesterol, LDL cholesterol and apo B concentrations and total/HDL cholesterol ratios.

Key Words: PTCA, restenosis, small dense LDL cholesterol

Özet: Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) partikülleri büyüklük, dansite, bileşim ve fizikokimyasal özellikleri nedeniyle heterojendir. LDL dansitesi ateroskleroz ile direkt bir korelasyon göstermektedir. LDL subfraksiyonlarının dansitesi ve partikül

¹ Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Biyokimya Bölümü, Ankara

² Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara



büyükluğu plazma trigliserit seviyeleri ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir. LDL kolesterol seviyeleri ve koroner arter hastalığı (KAH) arasındaki ilişkiye yönelik birçok çalışma olmasına rağmen, KAH olan hastaların relatif olarak yüksek bir oranının normal aralıkta plazma LDL kolesterol seviyelerine sahip olduğu bilinmektedir. LDL dansitesi ve artmış kardiyovasküler risk arasındaki ilişkiye yönelik yapılan çalışmalarda prematür KAH için yüksek riske sahip olan hastalarda küçük yoğun LDL kolesterol düzeyinin fazla olduğu bulunmuştur. Anjiyoplasti sonrasında gelişen restenoz, hızlanmış bir aterosklerotik olay olarak düşünülürse KAH risk faktörleri restenoz süreci içinde geçerli olabilir. Çalışmamızda perkutan transluminal koroner anjiyoplasti (PTCA) sonrası restenoz geliştiği anjiyografi ile kanıtlanmış 30 hasta ve daha önce PTCA yapılmış, herhangi bir şikayeti olmayan ve anjiyografi yapılmasına gerek görülmeyen 33 kontrol olgusunda LDL fraksiyonu ve daha sonra küçük yoğun LDL subfraksiyonu "sequential flotasyon" ultrasantrifugasyonu yöntemi ile elde edilerek kolesterol düzeyleri ölçüldü. Plazma küçük yoğun LDL kolesterol düzeyi restenoz gelişen grupta 32.50 ± 10.07 mg/dL ve restenoz gelişmeyen grupta 28.73 ± 10.93 mg/dL olarak bulundu. Restenoz gelişen ve restenoz gelişmeyen gruplarda bu değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p= 0.161$). Bunun yanı sıra restenoz gelişen ve restenoz gelişmeyen gruplar arasında total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit ve apo B konsantrasyonları ile total/HDL kolesterol ve küçük yoğun LDL kolesterol/LDL kolesterol oranları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Restenoz gelişen ve restenoz gelişmeyen tüm olgularda küçük yoğun LDL kolesterol konsantrasyonları ile LDL kolesterol, total kolesterol, apo B konsantrasyonları ve total/HDL kolesterol oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmasına rağmen trigliserit ve HDL kolesterol konsantrasyonları ile anlamlı bir korelasyon bulunmadı. Yaptığımız çalışmada küçük yoğun LDL kolesterolün restenoz gelişiminde anlamlı bulunmadığı sonucuna varıldı. KAH için risk faktörü olarak kabul edilen LDL kolesterol, total kolesterol, trigliserit, apo B konsantrasyonları ile DM, hipertansiyon gibi parametrelerin restenoz gelişiminde etkili olmadığı ancak aile öyküsünün ve sigara kullanımının restenoz gelişiminde etkili olduğu saptandı. Küçük yoğun LDL kolesterol, LDL kolesterol ve total kolesterolün tutulan damar sayısı ve restenoz süresi ile ilişkili olmadığı gözlemlendi. KAH için aile öyküsü bulunmayanlarda küçük yoğun LDL kolesterolün restenoz gelişimde anlamlı olduğu saptandı. b bloker kullanımı ile restenoz arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulundu. Küçük yoğun LDL kolesterolün; total kolesterol, LDL kolesterol ve apo B konsantrasyonları ve total/HDL kolesterol oranı ile ilişkili olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: PTCA, restenoz, küçükyoğun LDL kolesterol

GİRİŞ

Düşük yoğunluklu lipoprotein (Low Density Lipoprotein, LDL) kolesterol seviyeleri ve Koroner Arter Hastalığı (KAH) arasındaki ilişkiye yönelik birçok çalışma olmasına rağmen, KAH olan hastaların relatif olarak yüksek bir oranının normal aralıkta plazma LDL kolesterol seviyelerine sahip olduğu bilinmektedir (1).

LDL partikülleri büyüklük, dansite, bileşim ve fizikokimyasal özellikleri nedeniyle heterojendir (1). Son zamanlarda LDL partikülleri iki sebepten dolayı daha fazla dikkat çekmiştir. Birincisi, LDL dansitesi aterojenite ile direk bir korelasyon göstermektedir (2). İkinci olarak LDL subfraksiyonlarının yüzde dağılımı dinamik olarak plazma trigliseritleri ile lipoproteinler arasındaki değişime bağlı bulunmaktadır (3).

Genellikle araştırmacılar tarafından LDL subfraksiyonları dansitelerine göre küçük-yoğun LDL (LDL III, d 1.044-1.063 g/mL) ve daha büyük daha az yoğun LDL (LDL I, d 1.019-1.034 g/mL ve LDL II, d 1.034-1.044 g/mL) olarak sınıflandırılmaktadır (4,5). Yapılan çalışmalarda küçük-yoğun LDL subfraksiyonunun koroner arter hastalığı (KAH) ile ilişkisi belirlenmiştir (6-9). Bu ilişkinin belirlendiği çalışmalarda genellikle subfraksiyonlama işlemi için referans yöntem olarak dansite gradient ultrasantrifugasyon yöntemi kullanılmıştır (4,5,10).

LDL dansitesi ve artmış kardiyovasküler risk arasındaki ilişkiye yönelik yapılan çalışmalarda prematür KAH için yüksek riske sahip olan hastalarda küçük yoğun LDL kolesterol düzeyinin fazla olduğu bulunmuştur (2). Ayrıca yapılan St

Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS) çalışmasında, küçük yoğun LDL kolesterol düzeyi ile azalan koroner arter segment çapı arasında anlamlı (ve bağımsız) bir ilişki bulunmuştur (11).

Çalışmamızda, ultrasantrifugasyon tekniğini kullanarak küçük yoğun LDL kolesterol düzeyini ölçmeyi ve bu düzeyin perkutan transluminal koroner anjiyoplasti (PTCA) sonrası gelişen restenozdaki önemini, bunun yanı sıra küçük yoğun LDL kolesterolün ateroskleroz için risk faktörü olarak kabul edilen parametrelerle ilişkisini ve bu parametrelerin restenoz üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Hasta ve kontrol grupları: Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniğine kontrol amacıyla veya şikayetleri nedeniyle başvuran, böbrek, karaciğer veya kanser gibi sistemik hastalıkları bulunmayan, daha önce başarılı PTCA olmuş, yaşları 54 – 70 ($62 \pm 4,5$) arasında değişen 7 kadın ve yaşları 41 – 80 ($58 \pm 9,4$) arasında değişen 56 erkekten oluşan 63 kişi çalışmaya alındı. Hasta grubumuzu efor testi sonucunda anjiyografi yapılmasına karar verilmiş ve anjiyografi sonucunda restenoz tanısı konmuş 30 hasta (29 erkek, 1 kadın) ve kontrol grubumuzu daha önce PTCA yapılmış ve takip eden rutin kontrolleri sırasında herhangi bir şikayeti olmayan ve tekrar anjiyografi yapılmasına gerek görülmeyen 33 olgu (27 erkek, 6 kadın) oluşturdu. 30 kişilik hasta grubumuzun yaş ortalaması $58 \pm 9,5$ ve 33 kişilik kontrol grubumuzun ki ise $57 \pm 9,5$ idi.

Çalışma grubumuzda aile öyküsü, anne – babadan en az biri ve /veya bir kardeşte KAH' na veya myokard infarktüsüne ait eski bir hikaye varsa pozitif olarak kabul edildi. Hipertansiyon ve Diabetes Mellitus (DM) hastanede tanı konmuş ve medikasyon öyküsü olan olgularda pozitif olarak kabul edildi. Sigara kullanımı yönünden halen kullanan veya

sigarayı bırakalı en fazla bir yıl olanlar pozitif olarak kabul edildi.

Kan örnekleri: Bütün kan örnekleri en az 12 saatlik açlıktan sonra sabah saatlerinde oturur pozisyonda brakial venlerden minimal venöz staz ile kuru Vacutainer tüplere alındı. Kan alımından 30 dakika sonra örnekler $3000 \times g$ ' de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Trigliserit, total kolesterol, HDL kolesterol ve apo B ölçümleri yapıldıktan sonra ayrılan serumlar lipoproteinlerin fraksiyonlanması ve LDL'nin subfraksiyonlanması için $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' de dondurularak çalışma zamanına kadar saklandı (12).

Kullanılan cihazlar: Lipoproteinlerin major fraksiyonlarına ve LDL' nin subfraksiyonlarına ayrılması işlemi laboratuvarımızda bulunan Sorvall marka RP 80 AT rotora sahip RC-M 120 EX model (Dupont Company Wilmington Delaware, USA) mikroultrasantrifüj ile yapıldı. Kolesterol, trigliserit, HDL-kolesterol ve apo B analizleri Hitachi 911 otoanalizöründe yapıldı.

Çalışılan Yöntemler:

Lipid profili ve apo B ölçümü: Serum kolesterol, trigliserit, HDL-kolesterol ve apo B düzeyleri çalışma günü çözülen serumlarda Hitachi 911 otoanalizöründe çalışıldı.

Kolesterol: Randox firmasının enzimatik - endpoint test kiti kullanıldı.

Trigliserit: Boehringer Mannheim Systems firmasının enzimatik-kolorimetrik test kiti kullanıldı.

HDL – Kolesterol: Randox firmasının enzimatik-kolorimetrik test kiti kullanıldı.

Apolipoprotein B: Boehringer-Mannheim System firmasının immunoturbidimetrik test kiti kullanıldı.

Lipoproteinlerin ultrasantrifugasyonla ayrılması: Lipoproteinlerin major fraksiyonları "sequential flotasyon" ultrasantrifugasyonu tekniği ile elde edildi (13). Hazırlık aşamasında Havel' in metoduna göre



Tablo 1: Tuz çözeltilerinin hazırlanması

Stok Tuz çözeltisi d _s = 1.346 g/mL	22,95 g. NaCl	53,1 g. KBr	Total volüm; 150 mL
d= 1.006 g/mL (d ₁)	99,7 mL izotonik NaCl	0,30 mL d _s	Total volüm 100 mL
d= 1.019 g/mL (d ₂)	47,95 mL izotonik NaCl	2,05 mL d _s	Total volüm 50 mL
d= 1.063 g/mL (d ₃)	41,5 mL izotonik NaCl	8,5 mL d _s	Total volüm 50 mL
d= 1.210 g/mL (d ₄)	4,0 mL izotonik NaCl	6,0 mL d _s	Total volüm 10 mL
d= 1.340 g/mL (d ₅)	1,4 mL izotonik NaCl	78,6 mL d _s	Total volüm 80 mL

Tablo 2: Hasta (restenoz gelişen) ve kontrol (restenoz gelişmeyen) grupları arasında küçük yoğun LDL kolesterol ve diğer parametrelerin karşılaştırılmaları.

	Restenoz (+) (n=30) x ± SD	Restenoz (-) (n=33) x ± SD	t	p
Küçük yoğun LDL-K (mg/dL)	32,50 ± 10,07	28,73 ± 10,93	1,420	0,161
LDL kolesterol* (mg/dL)	96,00 ± 20,66	89,09 ± 25,00	1,189	0,239
Total kolesterol (mg/dL)	195,07 ± 32,15	188,67 ± 32,76	0,781	0,438
HDL kolesterol (mg/dL)	33,43 ± 7,13	35,48 ± 7,49	1,111	0,271
Total/HDL-K	6,01 ± 1,28	5,49 ± 1,23	1,626	0,109
Trigliserit (mg/dL)	165,53 ± 78,47	158,85 ± 140,73	0,230	0,819
Apo B (mg/dL)	98,93 ± 16,43	100,67 ± 18,88	0,387	0,700
Küçük yoğun LDL K/LDL-K*	0,35 ± 0,09	0,32 ± 0,08	1,142	0,258

*LDL fraksiyonundaki kolesterol konsantrasyonu.

Tablo 3: Küçük yoğun LDL kolesterol ve diğer parametrelerin restenoz gelişen hasta grubunda restenoz süresi üzerine etkileri.

	Restenoz Süresi			χ ²	p
	9. aydan önce n= 8	9-24 ay arası n= 4	24. aydan sonra n= 18		
	Mean rank	Mean rank	Mean rank		
Küçük-yoğun LDL kol.	16,81	13,63	15,33	0,367	0,832
LDL kolesterol	12,63	9,88	18,03	3,977	0,137
Total kolesterol	13,31	15,50	16,47	0,714	0,700

solid NaCl ve KBr kullanarak d= 1.346 g/mL olan stok tuz çözeltisi hazırladık (14). Stok tuz çözeltisinin hazırlanmasından sonra lipoproteinlerin izolasyonunda kullanılacak değişik dansitedeki tuz solüsyonlarını tablo 1'de gösterilen volümlerde hazırladık.

Hazırlanan tuz solüsyonları kahverengi şişelerin içinde +4°C' de saklandı (15). Tuz solüsyonları kullanım aşamasında en az yarım saat önce +4°C'

den çıkarıldı ve oda ısısında manyetik karıştırıcıda bekletildi. Her kullanım öncesinde tuz solüsyonları tartılarak dansiteleri kontrol edildi.

VLDL izolasyon aşamasında, kalın duvarlı polikarbonat santrifüj tüpü içine 400 mL serum ve 600 mL yoğunluğu 1.006 g/mL olan (d1) tuz solüsyonundan eklendi. Böylece final volümü 1 mL' e dansitesi 1.006 g/mL olan alikvat elde edildi. Bu alikvat (401.000 x g), 15°C' de, 2 saat 10 dakika (akselasyon 4, deselasyon 9) santrifüj edildi (13). Çalışma sonunda LDL, LDL ve HDL' nin bulunduğu 600 mL' lik infranatan aspire edildi ve temiz polikarbonat santrifüj tüpüne aktarıldı.

IDL izolasyon aşamasında, önceki santrifugasyon aşamasından elde edilen yoğunluğu 1.006 g/mL olan 600 mL' lik infranatanı yoğunluğu 1.019 g/mL' ye ayarlamak için 1.340 g/mL

olan (d5) tuz solüsyonundan 24,3 mL ve yoğunluğu 1.019 g/mL olan (d2) tuz solüsyonundan 375,7 mL eklenerek final volümü 1 mL' ye getirildi. Bu alikvat (401.000 xg), 15°C' de, 2 saat 10 dakika (acc 4, dec 9) santrifüj edildi. Santrifugasyon işleminden sonra LDL ve HDL'yi içeren 600 mL'lik infranatan Hamilton şırıngası ile tüpün dibine inilerek aspire edildi ve temiz bir başka polikarbonat santrifüj tüpüne aktarıldı.

Tablo 4: Aile öyküsü negatif olan hasta ve kontrol olgularında küçük yoğun LDL kolesterol, LDL kolesterol ve total kolesterol konsantrasyonlarının karşılaştırılmaları.

	Restenoz gelişen (n=19)	Restenoz gelişmeyen (n=29)	t	p
	x ± SD	x ± SD		
Küçük-yoğun LDL kolesterol (mg/dL)	34,84 ± 11,35	28,21 ± 10,85	2,035	0,048
LDL kolesterol (mg/dL)	98,26 ± 21,59	86,69 ± 25,40	1,635	0,109
Total kolesterol (mg/dL)	199,79 ± 34,50	187,90 ± 34,88	1,160	0,252

Tablo 5: Restenoz gelişen ve restenoz gelişmeyen tüm olgularda β bloker ilaç kullanımı yönünden küçük yoğun LDL kolesterol, LDL kolesterol ve total kolesterol konsantrasyonlarının karşılaştırılmaları.

	β bloker (+) n= 10 x ± SD	β bloker (-) n= 53 x ± SD	t	p
Küçük-yoğun LDL kol. (mg/dL)	35,50 ± 11,34	29,65 ± 10,08	0,857	0,349
LDL kol. (mg/dL)	98,80 ± 20,99	91,19 ± 23,47	1,103	0,279
Total kol. (mg/dL)	198,0 ± 31,68	190,26 ± 32,58	0,915	0,368

LDL izolasyon aşamasında, LDL ve HDL' yi içeren 600 mL' lik aliyatı yoğunluğu 1.063 g/mL' ye ayarlamak için 1.340 g/mL olan (d5) tuz solüsyonundan 95,3 mL ve yoğunluğu 1.063 g/mL olan (d3) tuz solüsyonundan 304,2 mL eklendi. Böylece final volüm yine 1 mL' ye getirildi (13). 15°C' de, (401.000 xg), 2 saat 43 dakika (acc 4, dec 9) ultrasantrifugasyondan sonra LDL fraksiyonunu elde edildi. Kolesterol ve trigliserit tayinleri yapıldıktan sonra subfraksiyonlama işleminde kullanılmak üzere -20°C' de saklandı (12). Bu şekilde ölçülen LDL kolesterol, IDL kolesterolü içermeyeceğinden Friedewald formülü ile hesaplanan LDL kolesterol konsantrasyonundan daha düşük çıkar. Lipoproteinlerin fraksiyonlama işlemi tamamlandıktan sonra rastgele bir kontrol olgusunun lipoprotein fraksiyonları lipoprotein elektroforezi ile kontrol edildi. Agaroz jel elektroforezi ile fraksiyonlama işleminde fraksiyonların birbirini kontamine etmediğini gördük.

LDL' nin subfraksiyonlanması:

Subfraksiyonlama işlemi SFU metodu kullanılarak

yapıldı (16). Dansiteyi ayarlamak için gereken tuz solüsyonu Havel' in metodu kullanılarak hazırlandı (14). Daha önceden hazırlanan d= 1.340 g/mL yoğunluğundaki tuz solüsyonu (d5) ve 0,15 M NaCl solüsyonu kullanılarak yoğunluğu 1.044 g/mL olan yeni bir tuz çözeltisi elde edildi.

LDL fraksiyonlanmasından elde edilen 400 mL' lik 1.063 g/mL yoğunluğundaki LDL fraksiyonunun dansitesi 1.044 g/mL' ye getirilerek subfraksiyonlama işlemi yapıldı. Yeni hazırlanan ve d= 1.044 g/mL olan tuz çözeltisinden 405 mL ve d= 1.005 g/mL' lik izotonik NaCl solüsyonundan 195 mL, 400 mL' lik LDL aliyatına eklenerek final volümü 1 mL' ye getirildi. Elde edilen bu aliyata 4 saat, (401.000 x g), 23°C' de (acc 4, dec 9) ultrasantrifugasyon uygulandı. Santrifugasyon bitiminde Hamilton şırıngası ile tüpün dibine nazikçe inilerek 600 mL' lik LDL III subfraksiyonunu (küçük yoğun LDL) içeren infranatan aspire edildi. Kolesterol ve trigliserit tayinleri yapıldı ve 1,5' lik düzeltme faktörü kullanılarak sonuçlar kaydedildi. Düzeltme faktörünü 200 mL' lik tuz solüsyonu ile LDL III fraksiyonunun dilüsyonu nedeniyle kullandık (ultrasantrifugasyon işlemine 400 mL' lik aliyatla başlayıp 600 mL' lik infranatanat elde ettik).

Kullanılan İstatistiksel Yöntemler: Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde "SPSS For Windows" istatistik programı kullanıldı. Gruplar arasında parametrelerin homojen dağılım gösterip göstermediğine Levene' testi ile bakıldı. Homojen dağılım gösteren parametreler için bağımsız Student t testi ve homojen dağılım göstermeyen parametreler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Küçük yoğun LDL kolesterol ile diğer parametreler arasındaki ilişki için Pearson r korelasyonu kullanıldı.



BULGULAR

Restenoz gelişen hasta grubu ve restenoz gelişmeyen kontrol grubunun küçük yoğun LDL kolesterol, LDL kolesterol, total kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit ve apo B konsantrasyonları ile total/HDL kolesterol ve küçük yoğun LDL kolesterol/LDL kolesterol oranlarının ortalama, standart sapma ve grupların student t testi ile karşılaştırılmalarından elde edilen p değerleri tablo 2'de gösterilmiştir. Bu parametrelerin student t testi ile karşılaştırılmalarından önce varyansların homojen olup olmadığına Levene testi ile bakıldı. Bütün parametreler homojen dağılım gösteriyordu. Bu nedenle student's t-testi kullanıldı. Küçük yoğun LDL kolesterol, LDL kolesterol, total kolesterol ve trigliserit konsantrasyonları restenoz gelişen grupta restenoz gelişmeyen gruba göre daha yüksek bulundu. Restenoz gelişen ve restenoz gelişmeyen gruplardaki bu farklılıkların hiçbiri istatistiksel anlam taşıyordu ($p > 0.05$). Restenoz gelişen ve restenoz gelişmeyen gruplar arasında apo B konsantrasyonları açısından fark yoktu ($p > 0.05$). Total/HDL kolesterol oranı ve LDL içindeki küçük-yoğun LDL' nin (LDL III) yüzdesi restenoz gelişen grupta restenoz gelişmeyen gruba göre daha yüksek idi. Fakat bu farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Çalışma grubumuzda yaş ve BMI restenoz gelişen ve restenoz gelişmeyen gruplar arasında Student's t-testi ile yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla 59 ± 10 ' a karşılık 57 ± 10 ve 27 ± 3 ' e karşılık 28 ± 4 , $p > 0.05$).

Yaptığımız çalışmada restenoz gelişen ve restenoz gelişmeyen gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel bir farklılık bulunmadı (restenoz gelişen grupta 29 erkek ve 1 kadın, restenoz gelişmeyen grupta 27 erkek ve 6 kadın, $p > 0.05$). Elde edilen p değeri göz önüne alındığında ($p = 0.068$) çalışılan olgu sayısı arttırılırsa cinsiyet açısından aradaki farkın istatistiksel olarak anlam kazanacağı düşünülebilir, bununla birlikte restenoz gelişen grupta restenoz gelişmeyen gruba göre erkek cinsiyet oranı daha

fazlaydı (% 96.7' ye karşılık % 81.8, $p > 0.05$) (Fisher kesin ki - kare testi)

Restenoz gelişen hasta grubunda hipertansiyonu olan 11 olgu ve hipertansiyon saptanmayan 19 olgu mevcutken, buna karşılık restenoz gelişmeyen kontrol grubunda hipertansiyonu olan 16 ve hipertansiyon saptanmayan 17 olgu yer almaktaydı. Restenoz gelişen ve restenoz gelişmeyen çalışma gruplarımızda hipertansiyon yönünden istatistiksel bir fark bulunmadı ($c^2 = 0.896$, $p > 0.05$). Restenoz gelişmeyen gruptaki hipertansiyonlu olgu yüzdesi restenoz gelişen gruba göre daha yüksek idi (% 48.5' e karşılık % 36.7).

Restenoz gelişen ve restenoz gelişmeyen çalışma gruplarımızda DM yönünden incelendiğinde istatistiksel bir fark olmadığı görüldü ($c^2 = 0.164$, $p > 0.05$). Hipertansiyonda olduğu gibi restenoz gelişmeyen grupta DM' lu olgu yüzdesi restenoz gelişen gruba göre daha yüksek idi. Hasta grubunda 6 olguda DM saptanırken 24 olguda DM mevcut değildi, buna karşılık kontrol grubunda 8 olguda DM saptanırken 25 olguda DM mevcut değildi (% 24.2' ye karşılık % 20.0).

Çalışmamızda restenoz gelişen ve restenoz gelişmeyen gruplarda KAH yönünden aile öyküsünün etkisini incelediğimizde restenoz gelişen olgulardaki pozitif aile öyküsü yüzdesi restenoz gelişmeyenlere göre daha yüksek bulundu. Restenoz gelişen hasta grubunda 11 olguda aile öyküsü pozitif ve 19 olguda aile öyküsü saptanmadı, buna karşılık restenoz gelişmeyen kontrol grubunda 4 olguda aile öyküsü pozitifken 29 olguda aile öyküsü saptanmadı (% 36.7' ye karşılık % 12.1). Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($c^2 = 5.219$, $p \leq 0.05$).

Çalışma grubumuzda restenoz gelişen ve restenoz gelişmeyen olgular sigara kullanımı yönünden incelendiğinde restenoz gelişen grupta sigara kullanımı restenoz gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha yüksek idi. Restenoz gelişen hasta grubunda 9 olguda sigara kullanımı mevcutken 21 olgu sigara kullanmamaktaydı, buna karşılık restenoz

gelişmeyen kontrol grubunda sigara kullanan 2 olgu ve sigara kullanmayan 31 olgu yer almaktaydı (% 30.0' a karşılık % 6.1, $\chi^2 = 6.249$, $p \leq 0.05$). Bu sonuç KAH için major risk faktörlerinden biri olan sigaranın, DM ve hipertansiyonun aksine PTCA sonrası restenoz için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Hasta grubumuzda küçük yoğun LDL kolesterol, LDL kolesterol, total kolesterol restenoz süresi ile ilişkisi Kruskal Wallis varyans analiz testi ile karşılaştırılmasından elde edilen χ^2 ve p değerleri tablo 3' de gösterilmiştir, bu üç parametrenin restenoz gelişme süresi üzerine etkisi olmadığı görülmektedir.

Restenoz gelişen hasta grubunda ve restenoz gelişmeyen kontrol grubunda KAH yönünden negatif aile öyküsünün küçük yoğun LDL kolesterol, LDL kolesterol ve total kolesterol konsantrasyonları ile ilişkisine student's t-testi ile bakıldı (Tablo 4). Aile öyküsü bulunmayan, restenoz gelişen (n= 19) ve restenoz gelişmeyen (n= 29) olgularda küçük-yoğun LDL kolesterol, LDL kolesterol ve total kolesterol konsantrasyonlarını incelediğimizde aile öyküsü negatif olan restenoz gelişen olgularda restenoz gelişmeyenlere göre bu üç parametre daha yüksek bulundu. LDL kolesterol ve total kolesteroldeki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla 199.7 ± 34.5 mg/dL' ye karşılık 187.9 ± 34.8 mg/dL, $p > 0.05$ ve 98.2 ± 21.5 mg/dL' ye karşılık 86.6 ± 25.4 mg/dL, $p > 0.05$) fakat küçük-yoğun LDL kolesteroldeki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu (34.8 ± 11.3 mg/dL' ye karşılık 28.2 ± 10.8 mg/dL, $p \leq 0.05$). Burada aile öyküsü ekarte edildiğinde küçük-yoğun LDL kolesterolün restenoz gelişmesinde önemli bir risk faktörü olduğu düşünülebilir.

Restenoz gelişen ve restenoz gelişmeyen olgularımız b bloker kullanımı yönünden incelendiğinde restenoz gelişen grupta b bloker kullanan olgu yüzdesi restenoz gelişmeyen gruba göre daha yüksekti. Restenoz gelişen hasta grubunda

8 olgu b bloker kullanmaktayken 22 olgu b bloker kullanmamaktaydı, buna karşılık restenoz gelişmeyen kontrol grubunda 2 olgu b bloker kullanırken 31 olgu b bloker kullanmamaktaydı (% 26.7' ye karşılık % 6.1) ve bu yüksekliğin Fisher kesin ki - kare testi ile istatistiksel anlam taşıdığı görüldü ($p < 0.05$).

Restenoz gelişen ve restenoz gelişmeyen tüm olgularda b bloker ilaçların kullanımının küçük yoğun LDL kolesterol, LDL kolesterol ve total kolesterol konsantrasyonları üzerine etkileri student's t-testi ile karşılaştırıldı. Restenoz gelişen ve restenoz gelişmeyen tüm çalışma grubumuzda küçük-yoğun LDL kolesterol b bloker ilaç kullanan olgularda (n= 10) kullanmayan olgulara (n= 53) göre daha yüksek konsantrasyonda bulundu (35.5 ± 11.3 mg/dL' ye karşılık 29.5 ± 10.3 mg/dL) fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Aynı şekilde LDL kolesterol ve total kolesterolde de bir miktar yükseklik olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ($p > 0.05$). (Tablo 5).

Tablo 6: Restenoz gelişen ve gelişmeyen tüm olgularda küçük-yoğun LDL kolesterol ile diğer parametreler arasındaki korelasyon.

	Küçük yoğun LDL kolesterol	
	r	p
Total kolesterol	0,541	< 0,01
LDL kolesterol	0,626	< 0,01
HDL kolesterol	0,014	0,911
Total/HDL kolesterol	0,375	< 0,01
Trigliserit	0,142	0,268
Apo B	0,538	< 0,01

Son olarak restenoz gelişen ve restenoz gelişmeyen bütün olgularda küçük-yoğun LDL kolesterol konsantrasyonları ve diğer lipid parametreleri ile Pearson korelasyon analizine ait r ve p değerleri tablo 6' da gösterilmiştir. Çalışmamızda küçük-yoğun LDL kolesterol ile trigliserit arasında pozitif yönde zayıf ve önemsiz ilişki bulundu ($r = 0.142$, $p > 0.05$). Buna karşılık küçük yoğun LDL kolesterol ile apo B arasında pozitif yönde kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulundu ($r = 0.538$, $p^3 0.01$). Ayrıca çalışmamızda LDL III



kolesterol ile LDL kolesterol arasında ($r= 0.626, p< 0.01$) ve total kolesterol arasında ($r= 0.541, p<0.01$) kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulundu. Küçük-yoğun LDL kolesterol ile HDL kolesterol arasında herhangi bir ilişki bulunmadı ($r= 0.014, p> 0.05$). Bununla birlikte küçük-yoğun LDL kolesterol ile total/HDL kolesterol oranı arasında pozitif yönde kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulundu ($r= 0.375, p< 0.01$).

TARTIŞMA

Perkutan transluminal koroner anjiyoplasti' den (PTCA) 6 ay ya da daha uzun bir süre sonra hastaların bir bölümünde koroner darlığın yeniden oluşması ve genellikle ikinci bir girişime gereksinim duyulması önemli bir klinik problem olmaya devam etmektedir (17). Yapılan bir çalışmada başarılı PTCA sonrasında olguların % 45' inde restenoz geliştiği bildirilmiştir (18). Bu durum başarılı PTCA' nın etkinliğini sınırlamaktadır. Restenoz gelişimi muhtemelen balonun yol açtığı intimal hasara karşı gelişen cevaba bağlı olduğu ileri sürülmektedir (19).

Lipoprotein metabolizmasındaki bozuklukların restenozun gelişimine ne derecede katkıda bulunduğu tartışma konusudur. Yapılan bazı çalışmalarda araştırmacılar serum lipid seviyeleri ve restenoz arasında korelasyon bulamamıştır (20-22). Bununla birlikte restenoz gelişiminin anjiyografik olarak kanıtlandığı birkaç çalışmada düşük HDL kolesterol, yüksek LDL kolesterol ve trigliserit seviyelerinin PTCA sonrası restenozun artmış bir riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (23,24)

Epidemiyolojik, patolojik ve deneysel çalışmalar serum total kolesterolünün ateroskleroz ve iskemik kalp hastalığında (İKH) önemli bir faktör olduğunu göstermiştir. Ayrıca, MR-FIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) çalışması serum total kolesterol ve İKH' dan ölüm arasında sürekli kurvelineer ilişki olduğunu bildirmiştir (25). Anjiyoplasti sonrasında gelişen restenoz, hızlanmış bir aterosklerotik olay olarak düşünülürse KAH risk faktörleri restenoz

süreci içinde geçerlidir (22). Yapılan çalışmalarda küçük yoğun LDL kolesterol konsantrasyonları ile KAH arasında büyük bir ilişki olduğu ve koroner arter lümen çapının anlamlı olarak azalması ile korele olduğu bulunmuştur (7).

Restenozis ve serum lipid seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların çoğunda araştırmacılar istatistiksel bir anlam elde edememişlerdir. Andonis ve arkadaşları (22) 2753 hastayı kapsayan geniş bir çalışma topluluğunda yaptıkları araştırmada serum kolesterol seviyeleri ile restenozis arasında bir ilişki bulamamışlardır. Shah ve Amin (24) düşük HDL kolesterol ve restenozis arasında güçlü bir ilişki bulmuşlardır. Bu çalışma 68 olgu üzerinde yapılmış ve takip anjiyografi, oranı sadece % 37 olarak bildirilmiştir. Reis ve arkadaşlarının (23) 186 olgu üzerinde yaptıkları bir çalışmada yüksek trigliserit seviyeleri ve yüksek total/HDL kolesterol oranının PTCA sonrası artmış restenozis riski ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Buna karşılık Johansson ve arkadaşları (26) 157 hastanın oluşturduğu bir grupta serum lipid seviyeleri ve restenoz arasında hiçbir ilişki bulamamıştır.

Çalışmalar arasındaki farklılıkların birkaç nedeni vardır. 1) Genellikle az sayıda hastanın kullanıldığı retrospektif çalışmaların yapılması, 2) Hemen hemen bütün anjiyogramların gözle değerlendirilmesi (çalışmalar anjiyografi yorumlarının kişiler arasında geniş farklılıklar gösterdiğini bildirmiştir) ve takip anjiyografi oranları oldukça düşük olması, 3) Sonucu ve en önemlisi de çalışmalardaki restenoz tanımlarındaki farklılıklardır (22). Andonis ve arkadaşları (22) hiperkolesteroleminin restenoz için önemli bir risk faktörü olmadığını göstermişlerdir. İlave olarak anjiyoplasti yapılan olgularda PTCA öncesi serum kolesterolü ve 6 aylık takip esnasındaki ortalama kolesterol seviyesi arasında ya da takip esnasındaki kolesterol seviyelerindeki değişiklik ve restenozis arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermişlerdir. Bu çalışma aterosklerozis için bir risk faktörü olan total kolesterolün PTCA sonrası

restenoz için bir risk faktörü olmadığını doğrulamıştır. Roth ve arkadaşları (20) 134 olgudan oluşan bir çalışma grubu üzerinde yaptıkları çalışmada, restenoz gelişen (n= 95) ve restenoz gelişmeyen (n= 39) olgular arasında total kolesterol (207 ± 41 mg/dL' ye karşılık 202 ± 43 mg/dL), LDL kolesterol (134 ± 29 mg/dL' ye karşılık 132 ± 31 mg/dL), HDL kolesterol (39 ± 9 mg/dL' ye karşılık 37 ± 8 mg/dL) ve trigliserit (175 ± 77 mg/dL' ye karşılık 172 ± 64 mg/dL) konsantrasyonları arasında fark bulamamışlardır.

Bizim çalışmamızda küçük yoğun LDL kolesterol, LDL kolesterol, total kolesterol ve trigliserit konsantrasyonları restenoz gelişen grupta restenoz gelişmeyen gruba göre daha yüksek bulundu. HDL kolesterol restenoz gelişen grupta restenoz gelişmeyen gruba göre daha düşük olarak ölçüldü. Restenoz gelişen ve restenoz gelişmeyen gruplardaki bu farklılıkların hiçbiri istatistiksel anlam taşımıyordu ($p > 0.05$). Restenoz gelişen ve restenoz gelişmeyen gruplar arasında apo B konsantrasyonları açısından fark yoktu. Total/HDL kolesterol oranı ve LDL içindeki küçük yoğun LDL' nin (LDL III) yüzdesi restenoz gelişen grupta restenoz gelişmeyen gruba göre daha yüksek idi. Fakat bu farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p > 0.05$). Daha önce yapılmış, küçük yoğun LDL kolesterolün PTCA sonrası restenoz gelişimi üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Fakat total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserit konsantrasyonlarındaki farklılıklar Roth ve arkadaşlarının (20) elde ettiği sonuçlarla uyumlu bulundu. Çalışmamızda restenoz gelişen ve restenoz gelişmeyen olgular arasındaki istatistiksel anlam taşımayan konsantrasyon farklılıkları daha fazla bulundu. Roth ve arkadaşlarının (20) yaptığı çalışmada restenoz gelişen olguların yaş ortalaması, restenoz gelişmeyen olgulardan daha düşüktü (54 ± 10 ' a karşılık 56 ± 10). BMI için tam tersi bir durum söz konusuydu (26 ± 3 ' e karşılık 25 ± 4) fakat bu farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Bu

çalışmada olguların çoğunluğunu erkekler oluşturuyordu ve restenoz gelişen olguların % 89' u, restenoz gelişmeyen olguların % 79' u erkek idi. BMI her iki grupta benzer idi. Restenoz gelişen grupta % 15, restenoz gelişmeyen grupta ise % 14 DM olgusu vardı ($p > 0.05$). Sigara kullanımı her iki grupta benzer idi (% 61' e karşılık %66, $p > 0.05$).

Çalışma grubumuzda yaş ve BMI restenoz gelişen ve restenoz gelişmeyen gruplar arasında farklı değildi ve bu sonuçlar yapılan diğer çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu bulunmuştur (20, 22).

Yaptığımız çalışmada restenoz gelişen ve restenoz gelişmeyen gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel bir farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). Bununla birlikte restenoz gelişen grupta restenoz gelişmeyen gruba göre erkek cinsiyet oranı daha fazlaydı (% 96.7' ye karşılık % 81.8). Elde edilen p değeri göz önüne alındığında ($p = 0.068$) çalışılan olgu sayısı arttırılırsa cinsiyet açısından aradaki farkın istatistiksel anlam kazanacağı düşünülebilir. Bu bulgu Roth ve arkadaşlarının (20) bulgusu ile de uyumludur.

Restenoz gelişen ve restenoz gelişmeyen çalışma gruplarımızda hipertansiyon yönünden istatistiksel bir fark bulunmadı ($c^2 = 0.896$, $p > 0.05$). Restenoz gelişmeyen gruptaki hipertansiyonlu olgu yüzdesi restenoz gelişen gruba göre daha yüksek idi (% 48.5' e karşılık % 36.7).

Restenoz gelişen ve restenoz gelişmeyen çalışma gruplarımızda DM yönünden incelendiğinde istatistiksel bir fark olmadığı görüldü ($c^2 = 0.164$, $p > 0.05$). Hipertansiyonda olduğu gibi restenoz gelişmeyen grupta DM' lu olgu yüzdesi restenoz gelişen gruba göre daha yüksek idi (% 24.2' ye karşılık % 20.0).

Yaptığımız çalışmada restenoz gelişen ve restenoz gelişmeyen gruplarımız arasındaki istatistiksel anlam taşımayan bu farklılıklar Roth ve arkadaşlarının (20) çalışması ile uyumlu bulunmuştur.



Çalışmamızda restenoz gelişen ve restenoz gelişmeyen gruplarda KAH yönünden aile öyküsünün etkisini incelediğimizde restenoz gelişen olgulardaki pozitif aile öyküsü yüzdesi restenoz gelişmeyenlere göre daha yüksek bulundu. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı idi. Yaptığımız araştırmada KAH açısından aile öyküsünün PTCA sonrası gelişen restenozdaki etkisine yönelik bir çalışmaya rastlamadık. KAH açısından pozitif aile öyküsünün, PTCA yapılmış hastalarda hangi mekanizmalarla restenoz eğilim yarattığı geniş çaplı prospektif çalışmalarla netlik kazanabilir.

Çalışma grubumuzda restenoz gelişen ve restenoz gelişmeyen olgular sigara kullanımı yönünden incelendiğinde restenoz gelişen grupta sigara kullanımı restenoz gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha yüksek idi. Bu sonuç KAH için major risk faktörlerinden biri olan sigaranın, DM ve hipertansiyonun aksine PTCA sonrası restenoz için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Restenoz gelişen grupta küçük yoğun LDL kolesterol, LDL kolesterol ve total kolesterolün restenoz gelişme süresi üzerine etkisi olup olmadığına Kruskal Wallis Varyans analizi ile bakıldı ve bu üç parametrenin restenoz gelişme süresi üzerine etkisi olmadığı görüldü ($p > 0.05$). Bu sonuçlar yapılan diğer çalışmaların sonuçları ile uyumlu bulundu (20,22). Restenoz gelişme süresinin, lipid parametrelerinden ziyade anjiyoplastiye bağlı endotel kaybı, trombüs oluşumu ve intimal proliferasyon gibi damar lümenindeki lokal olaylara bağlı olduğu söylenmektedir (17).

Restenoz gelişen ve restenoz gelişmeyen olgularımız b bloker kullanımı yönünden incelendiğinde restenoz gelişen grupta b bloker kullanan olgu yüzdesi restenoz gelişmeyen gruba göre daha yüksekti ve bu yüksekliğin Fisher kesin ki - kare testi ile istatistiksel anlam taşıdığı görüldü ($p = 0.028$). b blokerlerin lipid profili üzerine olumsuz

etkileri vardır ve bu olumsuz etkilerinden biri de küçük yoğun LDL kolesterol konsantrasyonunu arttırması ve partikül boyutunu küçültmesidir (16).

Restenoz gelişen ve restenoz gelişmeyen tüm çalışma grubumuzda küçük-yoğun LDL kolesterol b bloker ilaç kullanan olgularda ($n=10$) kullanmayan olgulara ($n=53$) göre daha yüksek konsantrasyonda bulundu fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

Yapılan pek çok çalışmada küçük yoğun LDL subfraksiyonu ile plazma trigliserit konsantrasyonları arasında güçlü ve pozitif yönde bir korelasyon bulunmuştur (4,5,7,9,27,28). Bizim çalışmamızda küçük yoğun LDL kolesterol ile trigliserit arasında pozitif yönde zayıf ve önemsiz ilişki bulundu ($r = 0.142$, $p > 0.05$). Aynı zamanda yapılan çalışmalarda küçük yoğun LDL partiküllerinin çapı ile trigliserit konsantrasyonları arasında ters korelasyon bulunduğu yayınlanmıştır (7,9,28). Biz çalışmamızda ultrasantrifugasyon yöntemi ile kantitatif olarak küçük yoğun LDL kolesterolün analizini yaptık. Plazma trigliserit düzeyi LDL partiküllerinin yapısı ve kompozisyonunu belirleyen önemli faktörlerden biridir fakat LDL III boyutunu etkileyen başka faktörlerde vardır. Austin ve Krauss yaptıkları bir çalışmada her ne kadar trigliserit konsantrasyonlarının LDL partikülünün yapısı ve bileşimini etkileyen önemli bir faktör olsa da tek başına küçük yoğun LDL partikül fazlalığını açıklamadığını ve olayın genetik boyutunu vurgulamışlardır (29). Benzer bulguların yayınlandığı çalışmalarda küçük yoğun LDL kolesterol düzeyi yüksekliğinin trigliserit konsantrasyonunun fazlalığı ve HDL kolesterol konsantrasyonunun düşüklüğü gibi serum lipoprotein ve lipid seviyelerindeki belirgin değişikliklere ilave pek çok genetik ve çevresel faktörlerle beraber olduğu gösterilmiştir (28).

Yapılan bir çalışmada küçük yoğun LDL partiküllerinin çapını etkileyen en önemli faktörün

apo B düzeyi olduğu yayınlanmıştır (28). Bizim çalışmamızda küçük yoğun LDL kolesterol ile apo B arasında pozitif yönde kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulundu ($r=0.538$, $p<0.01$).

Kazumi ve arkadaşları (28) yaptıkları bir çalışmada küçük yoğun LDL subfraksiyonu ile LDL kolesterol ve total kolesterol arasında pozitif yönde, HDL kolesterol ile negatif yönde zayıf korelasyonlar yayınlamışlardır. Bizim çalışmamızda LDL III kolesterol ile LDL kolesterol arasında ($r=0.626$, $p<0.01$) ve total kolesterol arasında ($r=0.541$, $p<0.01$) kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulundu. Küçük-yoğun LDL kolesterol ile HDL kolesterol arasında herhangi bir ilişki bulunmadı ($r=0.014$, $p>0.05$). Bununla birlikte küçük-yoğun LDL kolesterol ile total/HDL kolesterol oranı arasında pozitif yönde kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulundu ($r=0.375$, $p<0.01$).

Yaptığımız çalışmada küçük yoğun LDL kolesterolün restenoz gelişiminde anlamlı bulunmadığı sonucuna varıldı. KAH için risk faktörü olarak kabul edilen LDL kolesterol, total kolesterol, trigliserit, apo B konsantrasyonları ile DM, hipertansiyon gibi parametrelerin restenoz gelişiminde etkili olmadığı ancak aile öyküsünün ve sigara kullanımının restenoz gelişiminde etkili olduğu saptandı. Küçük yoğun LDL kolesterol, LDL kolesterol ve total kolesterolün tutulan damar sayısı ve restenoz süresi ile ilişkili olmadığı gözlemlendi. KAH için aile öyküsü bulunmayanlarda küçük yoğun LDL kolesterolün restenoz gelişimde anlamlı olduğu saptandı. b bloker kullanımı ile restenoz arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulundu. Küçük yoğun LDL kolesterolün; total kolesterol, LDL kolesterol ve apo B konsantrasyonları ve total/HDL kolesterol oranı ile ilişkili olduğu saptandı.

KAYNAKLAR

1. Lamarche, B., Tchernof, A., Moorjani, S., Cantin, B., Dagenais, G. R., Lupien, P. J., Després, J. P.

(1997). Small, dense Low Density Lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. *Circulation* 95: 69 – 75.

2. Austin, M.A., Breslow, J.L., Hennekens, C.H. (1988). Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 260: 1917 – 21.
3. Hokanson, J., Austin, M. (1993). Plasma triglycerides and coronary risk. A meta-analysis. *Circulation* 88: 1 – 510.
4. Griffin, B. A., Caslake, M. J., Yip, B., Tait, G. W., Packard, C. J., Shepherd, J. (1990). Rapid isolation of low density lipoprotein (LDL) subfractions from plasma by density gradient ultracentrifugation. *Atherosclerosis*, 83: 59 – 67.
5. Griffin, B. A., Freeman, D. J., Tait G. W., Thomson, J., Caslake, M. J., Packard, C. J., Shepherd, J. (1994). Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. *Atherosclerosis*. 106: 241 – 253.
6. Austin, M. A., Hokanson, J. E. (1994) Epidemiology of triglycerides, small dense LDL, and lipoprotein(a) as risk factors for Coronary Heart Disease. *Medical Clinics of North America*. 78: 99 – 115.
7. Packard, C. J. (1996). LDL subfractions and atherogenicity: an hypothesis from the University of Glasgow. *Current Medical Research and Opinion*. 13: 379 – 390.
8. Mykkänen, L., Kuusisto, J., Haffner, S. M., Laakso, M., Austin M. A. (1999). LDL size and risk of Coronary Heart Disease in Elderly Men and Women. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*. 19: 2742 – 2748.
9. Lamarche, B., Lemieux, I., Després, J. P. (1999). The small dense LDL phenotype and the risk of Coronary Heart Disease: epidemiology, pathophysiology and therapeutic aspects. *Diabetes and Metabolism*. 25: 199 – 211.
10. Krauss, R.M., Burke, D.J. (1981). Identification of multiple subclasses of plasma lipoproteins in normal humans. *J. Lipid Res*. 23: 97.
11. Watts, G.F., Lewis, B., Brunt, J.N.H. (1992). Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine in the St Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Lancet* 339: 563 - 9
12. Evans, K., Mitcheson, J., Laker, M. F. (1995). Effect of storage at 4 °C and – 20 °C on lipid, lipoprotein,



- and apolipoprotein concentrations. *Clin Chem*, 41: 392 – 396.
13. Brousseau, T., Clavey, V., Bard, J.M., Fruchart, J.C. (1993) Sequential ultracentrifugation micromethod for separation of serum lipoproteins and assays of lipids, apolipoproteins, and lipoprotein particles. *Clin Chem*, 39; 6: 960 – 964.
 14. Havel, J.R., Eder, H.A., Bragdon, J.H. (1955) The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *J Clin Invest*, 34: 1345 – 1353.
 15. Schumaker, N. V., Puppione, D. L. (1986) Sequential Flotation Ultracentrifugation. *Methods Enzymol*, 128: 155 – 170.
 16. Farish, E., Spowart, K., Barnes, J. F., Fletcher, C. D., Calder, A., Brown, A., Hart, D. M. (1996). Effects of postmenopausal replacement therapy on lipoproteins including lipoprotein(a) and LDL subfractions. *Atherosclerosis*, 126: 77 – 84.
 17. Deligönül, U. (1999) Koroner anjiyoplasti sonrası restenozda yeni yönelimler. *Türk Kardiyol Dern Arş*, 27: 44 – 55.
 18. Kuntz, R.E., Gibson, C.M., Nobuyoshi, M., Baim D.S. (1993) Generalized model of restenosis after conventional balloon angioplasty, stenting and directional atherectomy. *J Am Coll Cardiol*, 21: 15 – 25.
 19. Potkin, B.N., Roberts, W.C. (1988) Effects of coronary angioplasty on atherosclerotic plaques and relation of plaque composition and arterial size to outcome. *Am J Cardiol* 62: 41 – 50.
 20. Roth, A., Yemima, E., Keren, G., Sheps, D., Kerbel, S. (1994) Serum lipids and restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol*, 73: 1154 – 1158.
 21. Foley, J.B., Younger, K., Foley, D., Kinsella, A., Crean, P.A. (1992) Lipids and fatty acids and their relationship to restenosis. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 25: 25 – 50.
 22. Violaris, A.G., Melkert, R. (1994) Influence of serum cholesterol and cholesterol subfractions on restenosis after successful coronary angioplasty. *Circulation*, 90: 2267 – 2279.
 23. Reis, G.J., Kuntz, R.E., Silverman, D.I., Pasternak, R.C. (1991) Effects of serum lipid levels on restenosis after coronary angioplasty. *Am J Cardiol*, 68: 1431 – 1435.
 24. Shah, P.K., Amin, J. (1992) Low high density lipoprotein level is associated with increased restenosis rate after coronary angioplasty. *Circulation*, 85: 1279 – 1285.
 25. 25.Martin, M.J., Hulley, S.B., Browner, W.S., Kuller, L.H. (1986) Serum cholesterol, blood pressure, and mortality; implications from a cohort of 361,662 men. *Lancet*, 2: 933 – 936.
 26. 26.Johnson, D.A., Hinohara, T., Selmon, M.R. Braden L.J. (1990) Primary peripheral artery stenoses and restenoses excised by transluminal atherectomy: a histopathological study. *J Am Coll Cardiol*, 15: 419 – 425.
 27. 27.Caslake, M. J., Packard, C. J. (1993) Fenofibrat and metabolic heterogeneity in hypercholesterolaemia. *Arterioscler Thromb*, 13: 702–11.
 28. 28.Kazumi, T., Kawaguchi, A., Hozumi, T., Nagao, M., Iwahashi, M., Hayakwa, M., (1999) Low density lipoprotein particle diameter in young, nonobese, normolipidemic Japanese men. *Atherosclerosis*, 142: 113 – 119.
 29. 29.Austin, M.A., Krauss, R.M. (1986) Genetic control of LDL subclasses. *The Lancet* 13: 592 – 4.