

Anjiyografik ve Operatif Muayene ile Belirlenen Arterioskleroz Obliterans ile Bazı Ateroskleroz Risk Faktörlerinin İlişkisi

Y. Doç. Dr. Berrin ÇETİNARLAN, Prof. Dr. Baki KOMSUOĞLU, Dr. Zerrin UZUN,
Uz. Dr. Kaan KULAN, Doç. Dr. Fahri ÖZCAN

Karadeniz Teknik Üniv. Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi, Kardiyoloji ve Göğüs-Kalp-Damar Cerrahisi Bölümleri, Trabzon

ÖZET

Lipid ve lipoprotein seviyeleri ve diğer bazı risk faktörleri, anjiyografik ve operatif muayene ile obliteratif aterosklerotik arteriopati saptanan 35 hastada incelendi. 72 asemptomatik normal kişi kontrol grubu olarak seçildi. Serum kolesterol ve trigliserid ortalama düzeyleri kontrol grubunda sırasıyla 168 ± 31 mg/dl ve 144 ± 81 mg/dl iken hasta grubunda 191 ± 44 mg/dl ve 183 ± 76 mg/dl olarak bulundu ve iki gruptan elde edilen bu ortalama değerler arasındaki farkın istatistik olarak anlamlı olduğu görüldü. Kontrol ve hasta grubunda ortalama serum HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, Apo-A1, Apo-B düzeyleri arasında istatistik olarak anlamlı fark bulundu. Arterioskleroz obliterans saptanan hastaların % 77'si sigara içiyordu, % 37'si hipertansif, % 14'ü obes ve % 5.7'si diabetikti.

Serum HDL-kolesterol seviyeleri kontrol grubundaki sigara içenlerde içmeyenlere göre anlamlı şekilde daha düşüktü; bu, çoğu sigara içen arterioskleroz obliterans olan hastalarda azalmış HDL oranını açıklayabilir.

Anahtar kelimeler: Arterioskleroz obliterans, plazma lipoproteinleri, risk faktörleri

Ateroskleroz ve plazma lipidleri arasındaki yakın ilişkinin varlığını gösteren çalışmalar sürekli gelişmiş lipoproteinlerin yeni sınıfları tanınmış ve çalışmalar özellikle kolesterolün en önemli taşıyıcıları olan iki protein, LDL ve HDL, üzerinde yoğunlaşmıştır. Özellikle apolipoprotein B ve E'yi içeren düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) aterosklerozun daha hızlı, apoprotein A-I içeren yüksek dansiteli lipoproteinlerin (HDL) ise daha yavaş ilerlemesine neden olduğu gösterilmiştir (1,2). Ateroskleroz, sadece geç dönemde arteriyel kan akımında azalmaya yol açan arteriyel

duvar değişikliklerini içeren kronik bir süreçtir (3). Risk faktörlerinin erken dönemde saptanarak, aterosklerozun ilerlemesinin önlenmesi önem kazanmaktadır.

Koroner ve serebral ateroskleroz ile serum lipid düzeyleri arasındaki ilgiyi gösteren bir çok çalışma olmasına rağmen, aterosklerozun periferik lokalizasyonu ile lipid düzeyleri ve diğer bazı risk faktörleri arasındaki ilgiyi inceleyen çalışmalar daha sınırlıdır. Bu nedenle ve apolipoprotein seviyelerinin, periferik arter hastalığı için geleneksel lipid tayinlerine göre belki de daha iyi bir gösterge olabileceği de düşünülerek bu çalışma planlandı.

MATERYEL ve METOD

Ekim 1988 ve Ekim 1990 tarihleri arasında, Trabzon Farabi Hastanesine, klodikasyo intermittens, bacaklarda istirahatte ağrı yakınmaları ile başvuran hastalardan, anjiyografik ve operatif muayene ile alt ekstremitelerinde obliteratif aterosklerotik arteriopati tespit edilen 35 hasta (32 erkek, 3 kadın; ortalama yaşları 57 ± 8) çalışmaya alındı. Bu hastalar revaskülarizasyon operasyonuna adaydılar ve Fontain sınıflamasına göre klinik durumları devre III ila devre IV arasında değişiyordu.

Cerrahi işlemler bypass graft (polytetrafluoroethylene) ile yapıldı. Aorto-femoral bypass (18 hasta), femoro-popliteal bypass (6 hasta) ve aorto-femoral ve femoral-popliteal bypass (4 hasta) uygulandı. Hastaların 3'ü cerrahi işlem kabul etmedi ve 4 hastanın genel durumu uygun olmadığı için operasyona alınmadı.

26 hasta dışındaki diğer hastalar tedavi için diüretikler (2 hasta), beta-blokörler (1 hasta), nitratlar (6 hasta), kalsiyum kanal blokörleri (2 hasta) ve antiaritmik (1 hasta) ilaçlarından bir veya daha fazlasını alıyordu.

Kontrol grubu, Trabzon Farabi Hastanesi'ne gelen hastalardan rastgele seçilmiş 72 kişiden (58 erkek, 14 kadın; or-

talama yaşları 61±6) ibaretti ve hepsinin klinik ve ultrasonografik muayene ile periferik arteriosklerotik hastalığı olmadığı saptanmıştı. Lipid metabolizmasını etkileyebilen başka hastalıkları yoktu. Anjiyografik işlemden önce, lipid ve lipoprotein ölçümleri için açlık kan örnekleri (16 saatlik açlık) alındı.

İdeal vücut ağırlığını % 30 aşam kişiler obes olarak değerlendirildi. İdeal vücut ağırlığını hesaplamada Broca indeksi kullanıldı. Buna göre kişinin boyunun 1 metresi üzerindeki uzunluğun santim olarak ifadesi "ideal ağırlık" olarak belirlendi (Örneğin boyu 1.70 m olan bir kişinin ideal ağırlığı 70 kg'dır).

Serumda kolesterol ve lipoprotein fraksiyonları, serum trigliseridleri, kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz kullanarak enzimatik metod ile belirlendi (4,5). Açlık serumunda, heparin ve manganez ile Apo-B içeren lipoproteinlerin presipitasyonundan sonra HDL kolorimetrik enzimatik yöntemle, HDL kiti ile ölçüldü. VLDL, sodyum lauryl sulphate yöntemi ile serumdan ayrıldı (6,7). Apoprotein AI ve B partijen immüno-diffüzyon levhaları kullanılarak ölçüldü. Spesifik grup karşılaştırmaları için istatistik analizlerde, Student t testi ve kıkare analizi kullanıldı ve <0.05 olan p değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Arteriopatiye eşlik eden hastalık ve risk faktörleri Tablo 1'de gösterildi. 35 hastanın 5'i (% 14.3) obesdi, 2'sinin (% 5.7) diabeti, 13'ünün (% 37) sistemik hipertansiyonu vardı, 27'si (% 77.2) sigara içiyordu ve 3'ünün (% 8.6) koroner arter hastalığı aile öy-

küsü, 1'inin (% 2.8) aşırı alkol alımı öyküsü vardı. Hasta grubunda kontrol grubuna göre sigara içenlerin sayısı anlamlı olarak daha fazlaydı. Sistemik hipertansiyon yüzdesi de hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Diğer risk faktörleri açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Arteropatili hastaların 5'ine (% 14.3) serebrovasküler hastalık eşlik etmesine rağmen kontrol grubunda rastlanmadı.

Serum lipid düzeylerine göre hastaların ve kontrol grubundaki kişilerin dağılımı Tablo 2'de gösterildi. Sadece yüzdeler incelenerek bakıldığında iki grup arasında fark olduğu gözlenmektedir. Hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemili kişilerin yüzdesinin hasta grubunda daha yüksek olduğu, HDL-kolesterol ve Apo A1 düzeyleri normalin altında, LDL-kolesterol ve APO-B düzeyleri normalin üzerinde olan hasta yüzdesinin de hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Hastalarda ve kontrol grubunda serum lipid düzeyleri Tablo 3'de sıralandı. Arteriopatik hastalarda saptanan ortalama değerler ile kontrol grubundan elde edilen değerler arasında, bütün ölçümlerde anlamlı fark bulunmadı.

Sigara içiminin serum lipid düzeyleri üzerine etkisini tayin etmek için, kontrol grubunda sigara içen ve

Tablo 1. Obliteratif aterosklerotik arteriopatili hastalarda ve kontrol grubunda risk faktörleri ve eşlik eden hastalıklar

	Kontrol grubu		OAA'lı hastalar		p değeri
	n=72	%	n=35	%	
Cinsiyet					
Erkek	58	80.5	32	91.4	
Kadın	14	19.4	3	8.6	
Vasküler hastalık için risk faktörleri					
Obesite (>%30 fazla ağırlık)	2	2.8	5	14.3	
Sigara içimi: sigara içmeyenler	35	48.6	8	22.8	p<0.001
< 20 sigara/gün	16	22.2	16	45.7	p<0.001
> 20 sigara/gün	21	29.2	11	31.4	Anlamsız
Sistemik hipertansiyon	17	23.6	13	37.1	p<0.05
Diabetes mellitus	3	4.2	2	5.7	Anlamsız
Koroner kalp hastalığı aile öyküsü	8	11.1	3	8.6	Anlamsız
Aşırı alkol alımı	3	4.2	1	2.8	--
Eşlik eden diğer hastalıklar					
Kronik pulmoner hastalık	30	41.6	15	42.8	--
Ülser öyküsü	3	10.0	4	11.4	--
Renal hastalık	3	10.0	5	14.3	--
Şiddetli varis	3	10.0	2	5.7	--
Serebrovasküler hastalık	--	--	5	14.3	--
Hepatik hastalık	1	3.3	2	5.7	--

Tablo 2. Kontrol grubu ve hastaların serum lipid profillerine göre dağılım

	Risk sınır değeri	Kontrol grubu n=72	Arteriopatik hastalar n=35
Kolesterol (mg/dl)	> 250	4 (% 5.5)	6 (% 17.1)
Trigliseridler (mg/dl)	> 160	5 (% 11.1)	22 (% 62.8)
HDL-kolesterol (mg/dl)	< 35	25 (% 34.7)	19 (% 54.3)
LDL-kolesterol (mg/dl)	> 160	6 (% 8.3)	10 (% 28.6)
Apolipoprotein A-I	< 0.90	4 (% 5.5)	4 (% 11.4)
Apolipoprotein B	> 1.35	6 (% 8.3)	11 (% 31.4)
HDL-kolesterol: LDL-kolesterol (%)	< 20	10 (% 13.9)	16 (% 45.7)
HDL-kolesterol: total kolesterol (%)	< 14	6 (% 8.3)	14 (% 40)

Tablo 3. Kontrol grubu ve hastaların serum lipid ortalama düzeyleri

	Kontrol grubu	Arteriopatik hastalar n=35	p değeri
Kolesterol (mg/dl)	168±31	191±44	<0.01
Trigliseridler (mg/dl)	144±81	183±76	<0.05
HDL-kolesterol (mg/dl)	42±9	30±14	<0.02
LDL-kolesterol (mg/dl)	101±30	124±29	<0.05
Apolipoprotein A-I (g/l)	1.26±0.04	0.92±0.08	<0.05
Apolipoprotein B (g/l)	0.97±0.21	1.49±0.14	<0.001
HDL-kolesterol: LDL-kolesterol (%)	41±8	24±9	<0.01
HDL-kolesterol: total kolesterol (%)	25±3	15±6	<0.02

Tablo 4. Kontrol grubunda sigara içen ve içmeyen kişilerin ortalama serum lipid düzeyleri

	Sigara içmeyenler n=35	Sigara içenler n=37	p değeri
Kolesterol (mg/dl)	147±10	166±28	<0.01
Trigliserid (mg/dl)	118±55	174±51	<0.05
HDL-kolesterol (mg/dl)	48±3	36±3	<0.02

içmeyen kişilerin serum lipid değerleri karşılaştırıldı (Tablo 4). Serum kolesterol ve trigliserid seviyeleri sigara içenlerde içmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksekti. HDL-kolesterol seviyeleri de sigara içmeyen kişilerden daha düşüktü.

TARTIŞMA

Ateroskleroz ve onun majör şekli olan koroner ve periferik arter hastalığının multifaktöriyel etyolojiye sahip olduğu epidemiyolojik araştırma grupları ta-

rafından gösterilmiştir. Sigara içimi, hipertansiyon ve hiperlipidemi majör risk faktörleridir. Bu faktörlerden sadece birine, örneğin hiperlipidemiye sahip kişinin, periferik vasküler hastalık insidansında iki ila üç kat artış olduğu gösterilmiştir (8,9). Periferik vasküler hastalığı olan kişilerde, koroner kalp hastalığının aksine, en yaygın lipid bozukluğunun hipertrigliseridemi olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (10,11).

Bizim çalışmamızda da, bu çalışmaların sonuçlarına uygun olarak, arteriopatik hastaların % 17'sinde hiperkolesterolemi, % 62.8'inde hipertrigliseridemi saptanmıştır. Ortalama serum kolesterol ve trigliserid düzeyleri arteriopatik hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.01$ ve $p<0.05$).

Serum LDL-kolesterol seviyesindeki bir artış, koroner ateroskleroz riskini artırırken, serumda artmış HDL-kolesterol seviyeleri bu riski azaltır (12,13). Yapılan çalışmalarda (8,14), periferik vasküler hastalığı olan kişilerde de HDL-kolesterol seviyelerinin, HDL-kolesterol/LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol/total kolesterol oranlarının düşük olduğu gösterilmiştir.

Arber ve arkadaşları (15), HDL-kolesterol seviyesindeki azalmanın tek başına, alt ekstremitelerin aterosklerotik hastalığının ciddiyeti ile korele olduğunu ileri sürdüler. Fakat, bir diğer çalışma (1), HDL-kolesterol seviyesindeki azalmanın, periferik vasküler hastalığın varlığı ile bağıntılı, ancak hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olmadığını ortaya çıkardı.

Bizim çalışmamızda, arteriopatik hastaların % 28.6'ında normalin üzerinde serum LDL-kolesterol düzeyi bulunurken, % 54.3'ünde normalden düşük serum HDL-kolesterol düzeyi saptanmıştır. Arteriopatik hastalarda kontrol grubuna göre, ortalama serum HDL-kolesterol düzeyi anlamlı şekilde düşük ($p<0.02$), ortalama LDL-kolesterol düzeyi anlamlı şekilde yüksek ($p<0.05$) bulunmuştur. HDL-kolesterol oranları da, bizim çalışmamızda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, arteriopatik hastalarda anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0.01$ ve $p<0.02$).

Plazma HDL-kolesterol seviyesinin sigara içenlerde, içmeyenlerdekine göre daha düşük olduğu bilinir.

Sigara içiminin ateroskleroz gelişmesinde en büyük risk faktörlerinden biri olmasının nedeni, plazma HDL-kolesterol seviyesini düşürmesidir (16,17). Bizim çalışmamızda arteriopatik hastaların 27'si sigara içiyordu ve bu grubun 25'inde kolesterol seviyeleri yüksekti. Kontrol grubundaki sigara içenlerle içmeyenlerin ortalama serum HDL-kolesterol seviyelerinde de bu fark aşıkardı ($p<0.02$).

Koroner kalp hastalığı riskinde artma ile apolipoproteinlerin bozulmuş seviyeleri arasındaki ilişki vaka-kontrol çalışmalarında gösterilmiştir. Çalışmaların çoğunda apolipoprotein A-I seviyelerinde azalma ve apolipoprotein B seviyelerinde artma gözlenmiştir (18,19).

Bu çalışmanın sonuçlarına göre arteriopatik hastaların % 11.4'ünde serum Apo-A-I seviyeleri düşük, % 31.4'ünde ise serum Apo-B seviyeleri yüksektir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, arteriopatik hastalarda ortalama serum Apo-A-I düzeylerinin anlamlı şekilde düşük ($p<0.05$), Apo-B düzeylerinin de anlamlı şekilde yüksek olduğu ($p<0.001$) görüldü. Buna göre, plazma apolipoprotein seviyeleri, özellikle A-I ve B, arterioskleroz obliterans için, alışılmış lipid tayinlerine göre belki de daha iyi bir marker olabilir.

KAYNAKLAR

1. Bradby G, Valente AJ, Woltan KW: Serum high density lipoproteins in vascular disease. *Lancet* 11:1271, 1978
2. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T: Cholesterol in the prediction of atherosclerosis disease. *Ann Intern Med* 90:85, 1979
3. Olsson AG, Ruhn G, Erikson V: The effect of serum lipid regulation on the development of femoral atherosclerosis in hyperlipidaemia: a non-randomized controlled study. *J Int Med* 227:381, 1990

4. Allain CC, Poon LS, Cicely SGC, et al: Enzymatic determination of serum cholesterol. *Clin Chem* 20:470, 1974
5. Warnick GR, Albet JJ: A comprehensive evaluation of the heparin-manganese precipitation procedure for estimating high density lipoprotein cholesterol. *J Lip Res* 19:65, 1978
6. Karlin J, Juhn DJ, Scanu AM, et al: Measurement of apolipoprotein B by radioimmunoassay. *Eur J Clin Invest* 8:19, 1978
7. Karlin J, Juhn DJ, Starr JJ, et al: Measurement of human high-density lipoprotein A-I in serum by radioimmunoassay. *J Lipid Res* 17:30, 1976
8. Erickson U, Ericson M, Person R: On the relation between peripheral atherosclerosis and serum lipoproteins. *Ups J Med Sci* 84:95, 1979
9. Barndt R, Blankenhorn HD, Crawford DW: Prevalence of asymptomatic femoral artery atheromas in hyperlipoproteinemic patients. *Atherosclerosis* 20:253, 1974
10. Greenhalgh RA, Lewis B, Rosengarten D, et al: Serum lipids and lipoproteins in peripheral vascular disease. *Lancet* 2:947, 1971
11. Hughson WG, Mann JJ, Garrod A: Intermittent claudication prevalence and risk factors. *Br J Med* 1:1379, 1978
12. Miller NE, Thelle DS, Forde OH, Mjos OD: High-density lipoprotein and coronary heart disease: a prospective case control study. *Lancet* 1:965, 1986
13. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR: High-density lipoprotein as a protective factor against coronary artery disease. The Framingham Study. *Am J Med* 62:707, 1977
14. Trayner M, Mannarino E, Clyne CAC, Thompson GR: Serum lipids and high-density lipoprotein cholesterol in peripheral vascular disease. *Br J Surg* 67:497, 1980
15. Arber F, Dariali L, Monti M, et al: Intérès du dosage du HDL-cholesterol dans le bilan des artériopathies des membres inferieurs. *Schweiz Med Wochenschr* 111:1969, 1981
16. Garrison RJ, Kannel WB, Feinleib M, Castelli WP, McNamara PM, Padgett SJ: Cigarette smoking and HDL cholesterol. The Framingham offspring study. *Atherosclerosis* 30:17, 1978
17. Willian A, Robinson D, Bailey A: High density lipoprotein and coronary risk factors in normal men. *Lancet* 1:72, 1979
18. Avogaro P, Bietolo BJ, Cazzolato G, et al: Plasma level of apolipoprotein A-I and apolipoprotein B in human atherosclerosis. *Artery* 4:385, 1978
19. Kottke BA, Zinsmeister AR, Holmes DR, et al: Apolipoprotein and coronary artery disease. *Mayo Clin Proc* 61:313, 1986