

# Aorta-Koroner Bypass Sonrası Lipoprotein (a) Değişimi<sup>#</sup>

İslam KAKLIKKAYA\*, Ramis ÖZDEMİR\*, Asım ÖREM\*\*, Mehmet ÜNAL\*\*\*, Bingür SÖNMEZ\*\*\*, Fahri ÖZCAN\*

\* K.T. Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim dalı, Trabzon

\*\* K.T. Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Trabzon

\*\*\* Florence Nightingale Hastanesi, İstanbul

Lipoprotein (a) [Lp(a)] gerek aterojenik gerekse trombojenik özelliğinden dolayı koroner arter hastalığı gelişiminde önemli bir yer tutar. Lp(a)'nın Kardiopulmoner bypass (KPB) altında yapılan koroner bypass ameliyatı sonrası değişimi araştırmak amacıyla 20 erkek hastada preoperatif ve postoperatif 1., 2., 4., 10. günlerde plazma Lp(a), total kolesterol, trigliserid, Apolipoprotein A1 (Apo A1), Apolipoprotein B (Apo B), kreatin kinaz (CK), kreatin kinaz myokardial band (CK-MB) düzeyleri tayin edildi. Lp(a) KPB öncesi değere göre postoperatif 1.günde bariz bir azalma gösterirken, 2., 4. ve 10. günlerde ise kademeli artışlarla preoperatif değere yaklaştı. Diğer lipid parametrelerinde ise daha belirgin bir düşme gözlemlendi. Sadece trigliserid düzeyi 4. günden sonra belirgin bir artış gösterdi.

Sonuç olarak KPB sonrası ilk 10 günlük dönemde gözlenen Lp(a) ve lipid düzeylerindeki düşme akut restenoz olayları için avantajlı bir gelişim olduğu görülmektedir. Fakat bireyler arasında oldukça farklı plazma Lp(a) düzeyleri mevcut olduğundan yüksek Lp(a) düzeyine sahip kimselerde bu dönemde dahi riskin yüksek olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

**Anahtar sözcükler:** Lipoprotein a, koroner bypass, kardiopulmoner bypass

GKDC Dergisi 1999; 7: 205-209

## Transient Changes of Serum Lipoprotein (a) After Coronary Artery Bypass Surgery

Lipoprotein (a) [Lp(a)] has an important role in the pathogenesis of coronary artery disease because of its thrombogenic and atherogenic properties. Study group was consisted of 20 male patients. Plasma Lp(a), total cholesterol, trigliserid, apo A1, apo B, creatin kinase (CK), creatin kinase myocardial band (CK-MB), levels of the patients were measured before and after 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup>, 4<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> days of the cardiopulmonary bypass (CPB). The levels of Lp(a) decreased obviously at the 1<sup>st</sup> day comparing to the preoperative days. Then, low Lp(a) levels gradually reached to the preoperative levels at the 2<sup>nd</sup>, 4<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> days of the postoperative period. It was observed that the other lipid parameters decreased significantly, only trigliserid levels increased obviously at the 4<sup>th</sup> postoperative day of the CPB operation.

It was concluded that the decrease in Lp(a) and lipid levels in the first 10 days of the CPB operation seems to play advantageous role for acute re-stenosis process of coronary vessels. But since plasma Lp(a) levels differs widely among the patients, it must be kept in mind that, the patients with high Lp(a) levels possess high risk within the first 10 postoperative days.

**Key words:** Lipoprotein a, Coronary bypass, cardiopulmonary bypass

## Giriş

KPB'da etkilenen sistemlerden biri de kandaki lipid ve lipoprotein düzeyleridir. Plazmada lipidlerin çoğu lipoproteinler tarafından taşınır. Lipoproteinler ve bunlarla ilgili proteinler yani apoproteinler aterosklerotik kalp hastalıklarının sebebini anlamak için geniş olarak araştırılmıştır. Sağlıklı lipid metabolizması için lipoprotein

sentez ve sekresyonu, taşınması, değişimi (modifikasyonu) ve klirensinin dengeli olması gerekir. Son çalışmalarda klasik lipoproteinlere ilaveten yeni bir lipoprotein olan Lp(a) tanımlanmıştır. Lp(a), Düşük dansiteli Lipoproteine (LDL) benzeyen lipoprotein partikülüdür ve fibrinolizis oluşmasını engellemede rol aldığı gösterilmiştir (1).

Plazma lipid, lipoprotein ve apolipoprotein seviyelerinin majör cerrahi müdahaleden sonra azalma gösterdiği bilinmektedir (2). Yapılan çalışmalarda KPB sırasında kan lipid düzeylerinin önemli ölçüde değiştiği ortaya konulmuştur (5). Ameliyatı takiben önemli düşüşler olup, müteakip zamanlarda ise trigliserid başta olmak üzere yükselmeler gözlenir. Buradaki düşüşün nedenlerinin başında KPB sonrası oluşan hemodilüsyon sorumlu tutulur. Ayrıca doku onarımı için de lipidlerin kullanımı söz konusu olabilir. Lp(a) koroner arter hastalığı için bağımsız risk faktörü olduğundan, seviyesinin artması ayrı bir öneme sahiptir. Literatürde bu konu açık bir şekilde ortaya konulmamıştır.

Bu amaçla KPB ile koroner bypass ameliyatı yaptığımız 20 hastada ameliyat öncesi ve sonrası dönemlerde kan numuneleri alınarak plazma lipid, lipoprotein, Lp(a) değerlendirildi.

### **Materyal ve Metod**

Çalışmamızda Florence Nightingale Hastanesi'ne koroner bypass operasyonu için başvuran, yaşları 45-70 arasında değişen 20 erkek hasta alındı. Hastaların yapılan fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri sonucu koroner arter problemleri dışında başka bir hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Hastaların hiçbiri lipid düşürücü tedavi almıyordu.

Genel anestezi öncesi indüksiyonda Thiopental, Fentanyl ve Vecuronium bromide kullanıldı. Anesteziye nitrousoksit veya isoflorane ile devam edildi. Tüm hastalara radial arter, santral venöz kateteri ve idrar sondası yerleştirildi. Vücut ısısı özofagus ve rektal yola yerleştirilen ısı probu ile izlendi. KPB rutinde kullanıldığı şekilde uygulandı. Kalp-akciğer makinası olarak COBE roller pompa kullanıldı (COBE Laboratories, Inc., Colorado, USA). Dideco 703 Adult Hollow fibre oksijenatörü (Dideco, 41037 Mirandola (MO), Italy) kullanıldı. Non pulsatif flow ile perfüzyon sağlandı. 37 °C'de 2.6 litre/dk/m<sup>2</sup> olacak şekilde perfüzyona başlandı, orta derecede hipotermi ile flow 1.6 litre/dk/m<sup>2</sup>

olacak şekilde devam edildi. Pompaya prime solüsyonu olarak 1000 ml izotonik sodyum klorür, 500 ml laktatlı ringer ilave edildi. Ayrıca 7500 ünite heparin, 1 gr geniş spektrumlu antibiyotik ilave edildi. Ameliyat öncesi hematokrit %35 ve altında olan hastalarda pompaya ilave olarak 1 ünite kan alındı. 5 mg/kg olacak şekilde heparin yapıldıktan sonra KPB'ya geçildi. Ameliyat sırasında hematokrit %25-30 arasında tutuldu. Kristaloit kardiopleji solüsyonu ile kalp durdurulduktan sonra kan kardioplejisi ile ameliyata devam edildi. Topikal hipotermi uygulanmadı. Ameliyat süresince kan gazları ile asit-baz dengesi rutin olarak kontrol edildi.

Kan örnekler operasyondan 1 gün önce, post operatif 1, 2, 4 ve 10. günlerde alındı. 10 ml antikoagülsüz kan alınıp serumları -70 °C'de saklandı. EDTA (1 mg/ml)'lı 2 ml kan örneği alınıp CBC analizi için otomatik kan sayım cihazında (Coulter Max M) ölçümler gerçekleştirildi.

Toplanan numuneler aynı günde çözülerek tüm analizler gerçekleştirildi. Spesifik proteinlerden Apo A1, ApoB düzeyleri immünonefolometrik yöntemle Array 360 system, Beckman nefelometresi ve orijinal Beckman reaktifleri kullanılarak günlük kalite ve kontrolü takiben aynı anda tayin edildi.

Serum Lp(a) enzim düzeyleri enzim-linked immünosorbent ölçüm sistemi ile değerlendirildi. Ölçüm için gerekli malzemeleri Tinzelize Lp(a) kitiyle ticari olarak satın alındı. Elde edilen veriler aritmetik ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir.

### **Bulgular**

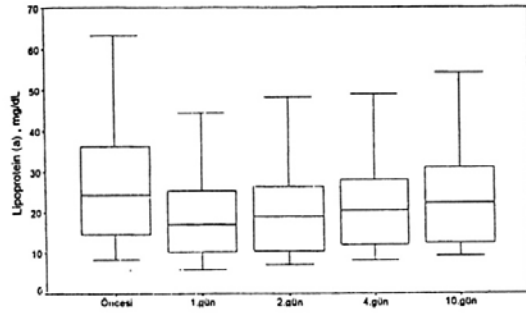
Postoperatif hiçbir hastamızda cerrahi komplikasyon, enfeksiyon ve klinik olarak belirgin bir hemoliz bulgusu yoktu.

Preoperatif ve postoperatif 1, 2, 4 ve 10. günlerde ölçülen lipid, Lp(a) düzeyleri Tablo 1'de verildi. Tüm değerler aritmetik ortalama ± standart sapma olarak verildi.

**Tablo 1.** KPB öncesi ve sonrası çeşitli dönemlerdeki hematokrit, serum Lp(a), lipid ve apoprotein düzeyleri.

Zaman	Htc (%)	Lp(a)	mg/dL			
			Total kolesterol	Trigliserid	ApoA1	ApoB
KPB öncesi	43±2.1	25±15	222±53	154±93	85±13	134±28
KPB sonrası						
1. gün	30±3.2	18±11	117±32	75±30	65±12	63±17
2. gün	32±2.9	19±12	129±36	134±35	59±11	73±16
4. gün	33±3.3	21±12	165±37	233±154	62±28	122±30
10. gün	35±3.0	23±13	194±46	218±87	85±41	127±35

Lp(a) düzeyleri postoperatif 1. gün önemli bir azalma gösterip, bunu 2, 4 ve 10. günlerde anlamlı derecede artma izlemiştir. Fakat bu yükselme 10. günde, preoperatif değerinde altında kalmıştır (Şekil 1).



**Şekil 1.** KPB öncesi ve sonrası çeşitli dönemlerdeki serum Lp(a) düzeylerindeki değişiklikler.

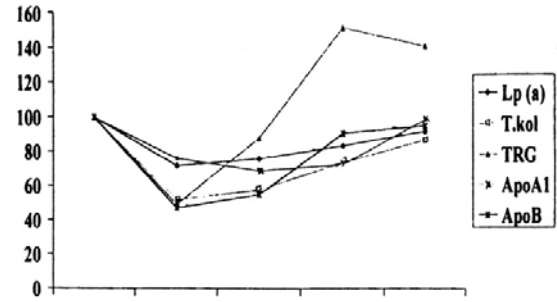
Kardiak enzimlerden CK ve CKMB düzeyleri KPB'ı takiben ilk 2 günde en yüksek değişiklik gösterip bazal değerine yaklaşık 20 katı civarında bir artma gösterdiler. KPB'ın 10. gününde ise bazal değerine yaklaşık 2 katı düzeylerine kadar indiler (Tablo 2).

**Tablo 2.** KPB öncesi ve sonrası serum enzim düzeyleri (U/L).

Zaman	CK	CKMB
KPB öncesi	61±58	1.3±1.6
KPB sonrası		
1. gün	1064±573	16.3±12.9
2. gün	1106±601	15.6±14.8
4. gün	513±285	6.7±4.6
10. gün	134±181	2.0±1.2

Lipid ve lipoprotein düzeylerinde gözlenen % değişikliğin grafiği Şekil 2'de görülmektedir.

Trigliserid düzeyleri beş ölçüm zamanı arasında oldukça farklılık gösterdi.



**Şekil 2.** KPB öncesi ve sonrası dönemlerde serum lipid düzeyi yüzde değişiklikleri.

## Tartışma

Literatür bilgilerine göre Lp(a) koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür (6,15). Çalışma grubumuzdaki hastaların plazma Lp(a) düzeyleri sağlıklı kişilere göre oldukça yüksek idi. Daha önce yapılan çalışmalarda Lp(a)'nın akut myokard infarktüsünü ve cerrahi operasyonu takiben ilk birkaç gün içinde en yüksek peak değerine ulaşarak (%100 artma), 30. gün civarında bazal düzeye geldiği görülmektedir (2,3,4).

Çalışmamızda serum Lp(a) düzeylerinde KPB öncesi düzeyine göre 1. günde %28'lik bir azalış, postoperatif 2, 4 ve 10. günde ise kademeli artışlar gözlenerek bazal düzeyin alt sınırına yaklaşmıştır. Bu bulgular yukarıdaki literatür bulguları ile bir çelişki göstermektedir. Fakat KPB diğer cerrahi girişimleri göre önemli bir farklılık arzeder. Bu işlem sırasında prime

solüsyonu kullanılmakta ve bir hemodilüsyon işlemi gerçekleştirilmektedir. Bu dilüsyon hematokrit değerinde düşmeyi de birlikte getirir. Dilüsyon faktörünü gözönünde tutup, Lp(a) değerini tekrar değerlendirdiğimizde sırasıyla birinci günde 23.4, ikinci günde 23.9, dördüncü günde 25.9 ve onuncu günde 27.3mg/dl düzeyinde görülmektedir.

Bu değerlere göre sistemde Lp(a)'nın ya sentez hızında bir azalma ya da katabolizma veya eliminasyonda bir artış söz konusu olabilir. Finlasyon ve arkadaşları kalp ve akciğer makinasındaki yabancı yüzeyde temas sonucu serum albumin ve diğer proteinlerin denatüre olduğunu bildirmişlerdir (5,7). Lp(a)'nın da böyle bir yüzeyle temasıyla agrage ve denatüre olması muhtemel bir mekanizmadır. Son yıllarda koroner, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık riski yüksek olan hastalarda, ekstrakorporal düşük dansiteli lipoprotein presipitasyon (HELP) prosedürüyle kısa sürede belirgin bir lipid düşürücü tedavi uygulanmaktadır (8,9,10). Bu şekilde tek bir tedavi ile plazma apo B içeren lipoproteinlerde %67'lik belirgin bir azalma gözlenmiştir. Plazma Lp(a) düzeyinde de %47'lik bir azalma tespit edilmiştir. Bu düşük dansiteli lipoprotein-K (LDL-K) için %71, Yüksek Dansiteli Lipoprotein-K (HDL-K) için %15 olarak gözlenmiştir. Ayrıca plazma total kolesterol düzeyini %5, trigliserid düzeyi de %39 oranında azaldığı tespit edilmiştir (8).

Yukarıda bahsedilen HELP sistemi, açık kalp cerrahisi sırasında uygulanandan çok farklı bir amaçla kullanılmasına rağmen, uygulanan sistemin benzerliği ve her iki sistemde belirgin yabancı yüzeylerle temas ve belirli oranda heparin kullanılması ve KPB sırasında hemodilüsyon yapılması nedeniyle Lp(a) beklediğimiz daha belirgin artış maskelendiği inancındayız.

Sgoutos ve arkadaşları hemodilüsyonu gözönünde bulundurmalarına rağmen KPB'ın ilk dakikalarında olmak üzere plazma Lp(a) düzeylerinde 1 ve 1.5. saatte en yüksek (%100) artış; 1, 2 ve 3. günlerde ise kademeli hafif bir azalış tespit etmişlerdir (5).

Bu bulgulara göre Sgoutas ve arkadaşlarının gözlediği bir-iki saatlik dönemdeki ani artış, hemodilüsyon ve membranal yüzeydeki muhtemel agregasyonlar da gözönünde tutulduğunda beklenmedik bir sonuç olarak görülmektedir (5).

Lp(a)'nın aterojenik özelliğinin yanında diğer bir önemli etkisi de fibrinolizisi azaltarak trombojenik bir davranış sergilemesidir (11). Cushing koroner rebypass cerrahisi geçiren hasta popülasyonunu çalışmıştır. Cushing, ven greft dokusundaki apolipoprotein (a)'yı greft süresi, makroskopik ve ışık mikroskobu patolojisi ve apolipoprotein (a)'nın plazma seviyesi ile karşılaştırmıştır. Cushing ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda koroner bypass cerrahisinde kullanılan safen venlerin re-stenozu sonucu biriken materyallerde yüksek Lp(a) gözlenmiştir (12).

Bu nedenle plazma Lp(a) düzeyleri özellikle koroner bypass sırasında kullanılan damarlarda restenoz açısından dikkate alınmalıdır ve Lp(a) düzeyi çok yüksek olan hastalarda uygun önlemler alınmalıdır. Fakat bu çalışma sonucunda elde ettiğimiz bilgilere göre koroner bypass sonrası ilk 10 günlük dönemde hastaların Lp(a) düzeyleri ilk günlerde daha bariz olmak üzere azaldığı ve bazal düzeyi geçmediğidir. Böylece açık kalp cerrahisi sırasında HELP tedavisine benzer bir kan-lipid parametre değişikliğini izlemekteyiz.

Çalışmalarımızda değerlendirdiğimiz diğer lipid parametrelerinden total kolestrol, trigliserid, Apo A1 ve ApoB düzeylerindeki değişiklikler daha önceki literatür bilgisi ile uyumluluk göstermektedir (5,7,13). Trigliserid hariç diğer lipid parametreleri KPB öncesi düzeye 10. günde çok yaklaşırken, trigliserid 4.günde KPB öncesi değerine göre %51 bir artış göstermiştir ve 10. günde bu artış %39 düzeylerinde kalmıştır. Trigliserid düzeyinde gözlenen bu belirgin değişiklikler muhtemelen cerrahi stres sırasında gözlenen hormonal regülasyondan kaynaklanmaktadır.

Doku injurisi interlökin-1 ve tümör nekrosis faktör gibi sitokinleri, glukagon, kortizon, katekolaminler ve insülin salınımını uyarır ve

artırır. Hepatik lipogenez stimüle edilir. İnsülin normal durumun aksine stres durumunda insüline bağlı dokularda glukoz kullanımını azaltır ve glukozu beyin gibi hayati ehemmiyeti olan dokulara yönlendirir. İnsülin bu etkisini yağ dokusunda da gösterir ve trigliserid sentezi azalırken katekolaminlerin etkisi ile depo trigliseridler hidroliz olarak yağ asitleri ile gliserole dönüşür. Karaciğere gelen yağ asitlerinin  $\beta$  oksidasyonu azaltıp artmış lipogenez nedeni ile trigliseridlere dönüştürülerek şimokron şeklinde dolaşıma salınır. Böylece özellikle kas gibi dokuların enerji ihtiyacını glukozdan yağ asitlerine doğru yönlendirilmeye çalışır (14). Mevcut bu mekanizmalarla trigliserid düzeylerinde gözlenen belirgin değişikliği açıklamak mümkün olabilir.

Çalışmalarımızda plazma Lp(a) düzeylerini açık kalp cerrahisi sonrasında çeşitli faktörlere bağlı olarak azaldığını ve yaklaşık 10 günde dönem sonunda bazal düzeye geldiğini gözledik. Tespit ettiğimiz bu bulgular literatürdeki bulgulardan farklılık göstermektedir ve bu konuya yeni bir bakış getireceği inancındayız.

## Kaynaklar

1. Halvorsen S, Skjonsberg OH, Berg K, Ruyter R, Godal HC: Does Lp(a) lipoprotein inhibit the fibrinolytic system? *Thromb Res* 1992; 68: 223-32.
2. Maeda S, Abe A, Seishima M, Makino K, Noma A, Kawede M: Transient changes of serum lipoprotein (a) as acute phase protein. *Atherosclerosis* 1989; 78: 145-50.
3. Stubbe I, Gustafson A, Nilsson-Ehle P. Alterations in plasma proteins and lipoproteins in acute myocardial infarction: effects on activation of lipoprotein lipase. *Scand J Clin Lab Invest* 1982; 42: 437-44.

---

**Yazışma adresi:** Yrd. Doç. Dr. İslam Kakkıkkaya  
K.T.Ü. lojmanları  
30/13 61080 Trabzon  
Tel: 0-462-325 30 11-5506  
Faks: 0462 325 28 21

---

4. Kawade M, Maieda S, Abe A, Yamashior M. Alterations in plasma Lp(a) lipoprotein and acute phase proteins after surgical operation. *Clin Chem* 1984; 30: 941-1.
5. Sgoutas DS, Lattouf OM, Finlayson DC, Clark RV: Paradoxical response of plasma lipoprotein (a) in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Atherosclerosis* 1992; 97: 29-36.
6. örem A, Dğer O, Kulan K, Önder E, Kıran E, Uzunosmanođlu D: Evaluation of Lipoprotein (a) Lp(a) as a risk factor for coronary artery disease in Turkish population. *Clin Biochem* 1995; 28: 171-3.
7. Finlayson DC, Zaidan, Hunter RL, Check I, Levy JH: Serum protein changes during cardiopulmonar bypass: Implications for host defence. *Perfusion* 1990; 5: 101-4.
8. Koren E, Armstrong VW, Mueller G, et al: Apolipoprotein A-1 and apolipoprotein B containing lipoprotein particles in coronary patients treated with extracorporeal low density lipoprotein precipitation (HELP). *Atherosclerosis* 1992; 95: 157-70.
9. Walzl M, Lechner P, Walzl B, Lechner H, Cesnik H: First experiences with the heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation in the treatment of critical limb ischemia: A new therapotica approach? *Haemostasis* 1993; 23: 237-43.
10. Walzl M, Lechner H, Walzl B, Schied G: Improved neurological recovery of cerebral infarctions after plasmapheretic reduction of lipids and fibrinogen. *Stroke* 1993; 23: 237-43.
11. Smith B, Crosbie L: Does lipoprotein (a) Lp(a) complete with plasminogen in human atherosclerotic lesions and thrombi? *Atherosclerosis* 1991; 89: 127-36.
12. Cshing GL, Gaubatz JW, Nava ML et al: Quantitation and localization of apolipoproteins (a) and B in coronary artery bypass vein grafts resected at reoperation. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 593-603.
13. Werner M, Cohen G. Changes in serum proteins in the immediate postoperative period. *Clin sci* 1969; 36: 173-184.
14. StryerL: *Biochemistry*. New York, WH Freeman & Company, p.283, 1988.
15. Jauhiainen M, Koskinen P, Ehnholm C, et al: Lipoprotein (a) and coronary heart disease risk a nested case-control study of the Helsinki Heart Study participants. *Atherosclerosis* 1991; 89: 59-