

SEREBRAL INFARKT VE LIPOPROTEİNLER

GENÇ, A., TAMUĞUR, E., FADILOĞLU, M.

ÖZET: 35 iskemik strok olgusu ve 20 sağlıklı kontrol grubunda kan triglycerid, total kolesterol ve fraksiyonel lipoprotein (LDL-C ve HDL-C) düzeyleri ölçüldü. HDL-C düzeyleri total kolesterol HDL-C oranı hem erkekler hem de kadın hastalarda kontrol grubundan anamali olarak farklı bulunmuştur. Total kolesterol ve LDL-C konstantrasyonları kadın hastaların kontrol grubundan anamali olarak bulunmuştur. TG düzeyleri anamali ırkılık göstermeden. Çalışmanın sonuçlarında HDL-C ve total C/HDL-C oranının her iki sex'te de aterosklerotik hastalıklarda risk faktörleri olabileceğinin sonucuna varıldı.

ABSTRACT: 35 male and female patients with cerebral ischemic stroke and 20 healthy control subjects were examined. HDL-C levels and the ratio of TC/HDL-C were found statistically different both in male and female patients. Concentrations of total cholesterol and LDL-C were found to be significantly higher in female ischemic stroke patients than female healthy controls. It was concluded that, among this parameter studied, HDL-C and the ratio of TC/HDL-C can be used as the risk factors of ischemic disorders for both sexes.

Anahtar sözcükler: Serebral infarkt, Lipoprotein, ateroskleroz
Key words: Cerebral infarct, lipoprotein, atherosclerosis

GİRİŞ: Hiperlipidemi ile koroner arter hastalığı arasındaki önemli korelasyonun gösterilmesinden sonra(1,2,3,4,5,6), çalışmalar serebral infarkt oluşumunda hiperlipideminin katkısını ve aterosklerotik lipid belirleyicilerini arastırmaya yatkınlıktır. Yapılan uzun süreli ve geniş bir dizi çalışmada hiperlipidemi ile serebral infarkt arasında anamali ilişkiler rapor edilmiştir(7,8,9,10,11,12,13). Lipid metabolizmasını ve

Yard.Doç.Dr. Ahmet GENÇ, DEÜTF, Nöroloji Anabilim Dalı,

Yard.Doç.Dr. Meral FADILOĞLU, Dr.Enis TAMUĞUR, Biyokimya Anabilim Dalı

ateroskleroz oluşumun açıklayabilen yeni gelişmelerden sonra(14,15,16.. Ateroskleroz oluşum ve seyrini etkileyen en duyarlı risk faktörlerinin yada ateroskleroz belirleyicilerinin en duyarlı risk faktörlerinin yada ateroskleroz belirleyicilerinin saptanmasına yönelik çalışmalar hız kazanmıştır(12,13,18,19,20,21,22).

Bu çalışmada, cerebral infarktli hastalarda serum lipid ve lipoprotein fraksiyonlarını çalışarak lipid metabolizma bozukluğunun cerebral infarktla ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmaya 1987-1989 yılları arasında DEÜTF Nöroloji Servisinde yatırılan cerebral infarkt tanılı 35 hasta alındı. Olgularımızın 20'si erkek olup yaş ortalaması 61,2 (40-75); 15'i ise kadın olup yaş ortalaması 62,1 (40-75) idi. Kronik alkolizm, sigara gışmanlık, diyabet, hipertansiyon, karcinoller e嘈oreksiyon gibi lipid metabolizmasını etkileyebilecek ilaç ve özel diyet kullanımı ile cerebral emboli nedeni olabilecek kardiyak patolojisi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Iskemik strok tanısına nörolojik baki ve bilgisayarlı tomografi ile varıldı. Kontrol grubu olarak yaş ortalaması 59,8 (52-78) olan 10 erkek ve yaş ortalaması 60,3 (47-67) olan 10 sağlıklı kadın alındı. Kontrol grubunda da lipid metabolizmasını etkileyebilecek faktörler dışlandı.

Kan örnekleri 12-14 saatlik açılık sonrası kol venasından alındı. Total kolesterol(23) ve trigliserid(24) değerleri enzimatik olarak saptandı. Düşük dansiteli lipoprotein-Kolesterol (LDL-C) değerleri, bir polimerler karışımı ile ösgün olarak çöktürülerek ayrılan LDL'nin trisodyum sitrat-sodyum alorid çözeltisi ile resolubilize edildikten sonra yapısında bulunan kolesterolün enzimatik yöntemle belirlenmesi ile ölçüldü(25). Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-C) değerleri ise örnekteki VLDL, LDL ve şilometrikronları Mg^{2+} iyonları varlığında fosfatungstik asit ile çöktürüldükten sonra, üst sıvıda kalan HDL'nin hilesimindeki kolesterolün enzimatik olarak saptanması ile bulundu(26).

Sonuçlar erkek ve kadın hasta grubu ile erkek ve kadın kontrol grubu arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı (Mann Whitney U testi).

BULGULAR: Hastalar erkeklerle kontrol erkeklerin kan trigliserid, total kolesterol, LDL-kolesterol değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastalar grubunun total kolesterol, trigliserid ve LDL-kolesterol düzeyleri kontrol grubuna göre anamli farklılık göstermemiştir. HDL-kolesterol değerleri ise hasta grubunda anamli olarak daha düşük bulunmuştur.

Hasta kadın grubuya kontrol kadın grubunun trigliserid, total

kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ortalaması değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmiştir. Hasta kadınların trigliserid düzeyleri kontrollere göre daha yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Total kolesterol, LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol düzeyleri ise kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklılık göstermiştir($p < 0.05$). Erkek ve kadın hasta grubunda total kolesterol /HDL kolesterol oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur erkeklerde ($p < 0.05$, kadınlarda $p < 0.01$).

Tablo 1. Hasta erkekler ile kontrol erkekleri lipid reaksiyonlarının karşılaştırılması

	Hasta grubu (n:20)	Kontrol grubu (n:10)	Gruplar arası Önem kontrolü
Trigliserid	152.6 \pm 13.2	140.6 \pm 11.4	$p > 0.05$
T.Kolesterol	217.2 \pm 8.9	207.8 \pm 8.9	$p > 0.05$
LDL-C	119.4 \pm 6.4	1144 \pm 6.8	$p > 0.05$
HDL-C	40.7 \pm 2.3	48.4 \pm 1.9	$p < 0.05$
TC/HDL-C	5.5 \pm 0.31	4.3 \pm 0.19	$p < 0.05$

Tablo 2. Hasta kadınlarda kontrol kadınlarının karşılaştırılması

	Hasta grubu (n:15)	Kontrol grubu (n:10)	Gruplar arası Önem kontrolü
Trigliserid	133.7 \pm 11.8	124.2 \pm 10.6	$p > 0.05$
T.Kolesterol	252.4 \pm 20.2	216 \pm 9.1	$p < 0.05$
LDL-C	142.7 \pm 7.5	121.9 \pm 6.8	$p < 0.05$
HDL-C	47.3 \pm 3.82	56.4 \pm 3	$p < 0.05$
TC/HDL-C	5.76 \pm 0.44	3.9 \pm 0.21	$p < 0.05$

TARTIŞMA: Aterosklerotik plak oluşumunda, bazer ligine gelibilecek 2 süreç söz konusudur(15,16,17,28). Birincisi, plateletlerle endotel arasında oluşan etkileşim sonucu plateletlerden salinan "growth

factor'ın reseptörlere bağlanmasıyla hücre proliferasyonu, kollajen, elastik ve mukopolisakkarid sentezini artırmasıdır. Diğer süreç ise oluşan plakta lipid skümülesyonudur. Lipid depolanması, damar duvarındaki hücrelere lipid girişi ile katabolize olması arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olmaktadır.

Zilvermit ve ark.(29), triglyceridlerden çok zengin olan silomikronların (%98'i triglycerid) tüm lipoproteinler içinde en çok aterojen etkiye sahip olduğunu bildirmiştir. Öte yandan, Kanamori ve ark.(18) TG düzeyi ile kalp hastaları (ASH) arasında anlamlı korelasyon saptamamışlardır. Yine geniş serili bir başka çalışmada da, erkeklerde koroner arter hastalığından ölümler üzerine TG'lerin etkili olmadığı rapor edilmiştir(30). İsviçre'de yapılan bir diğer çalışmada ise hipertriglycerideriden myokard enfarktüsü için bir risk faktörü olduğu, ancak atheroskleroz için risk faktörü oluşturmadığı bildirilmiştir (29). McGill'e göre atheroskleroz gelişimi üzerine triglyceriderin etkisi henüz açığa kavuşmamıştır(17). Bizim çalışmamızda gerek erkeklerde ve gerekse kadın hastalarda ortalama TG değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır($p < 0.05$).

Serum kolesterol düzeyinin yükselmesinin arterioskleroza neden olduğu birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir(9,11,14,27,31). Ancak Framingham çalışmاسında total kolesterol ve koroner arter hastalığı arasındaki anlamlı ilişkinin her iki cinsde de 55 yaşından sonra zayıfladığı gözlenmiştir(14). 18 yıl süren Framingham çalışmасında, hiperlipidemi ile serebral infarkt arasında kadınlarda her yaşta anlamlı korelasyon saptanabilmesine karşın erkeklerde yalnızca 60 yaşın altında korelasyon varlığı gösterilebilmiştir(11). Yine bir başka çalışmada genç cerebrovasküler hastalarda serum kolesterolünün normal olmasıne karşın HDL-kolesterolünün düşük olduğu gösterilmiştir(9). Çalışmamızda, kadın hastalarda total kolesterol düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Erkek hastalarda ise anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu sonuçlar literatürle uyumlu bulunmaktadır.

Lipidler suda çözünmediklerinden taşınabilmeleri için proteinle bağlanmaları zorunludur. Bu kompleks lipoproteindir. Görevleri plazmada lipidleri taşıtmaktadır. Analitik ultrasantrifüjde 5 tip lipoprotein tanımlanmıştır. Bunlar, silomikronlar, çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), orta dansiteli lipoproteinler (IDL), düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) ve yüksek dansiteli lipoprotein(HDL)'lerdir. Vücuttaki toplam kolesterolün %93'ü hücre membranlarında, geri kalan %7'si ise plazmada bulunmaktadır ve arteriosklerozdan plazma kolesterolünün sorumlu olduğu bilinmektedir(32). Plazmadaki kolesterolün %60-70'ini taşımakta olan LDL bir kolesterol rezervuar olduğu kabul edilmektedir(33,34). Kolesterol, LDL ile periferik hücrelere taşınır ve

damar düz kas hücrelerin ve endotel hücrelerindeki spesifik LDL reseptörleriyle bağlanarak hücre içine girer(14,33). LDL'nin serumda yüksek degerde saptanmasının ateroskleroz gelişimi ile korelasyonu üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Bir çalışmada(35) kolesterol düşürücü tedavi sonucu, kolesteroldede %9'luk ve LDL-C'de %12'lük bir düşme saptanmıştır olup koroner arter hastalığının %19 oranında azlığı bildirilmiştir. Birçok çalışmadaコレsterol ya da LDL-C'nin yüksek saptanmasının ateroskleroz gelişiminde yeterli olup olmayacağı henüz açıklığa kavuşmamış değildir (0,5,7,17,). Bizim çalışmamızda da LDL-C değerleri, totalコレsterol değerleri gibi kadınlarda kontrollere göre anlamlı yükseliş; erkeklerde ise anlamsız olarak yüksek saptanmıştır.

Kolesterol hücrelerde hali b. düzeye ulaşlığında hücrelerden dışarıya taşınilır(tersコレsterol transportu). Bu taşınmadaコレol ve HDL görev almaktadır(14,15). Periferik hücre içindeki dinamikコレsterol ester sıklığı devam ederken oluşan serbestコレsterolün bağlanarak hücre membranından alınması, HDL yüzeyindeki spesifik apoproteinlerle (apoA₁) oluşmaktadır(15). HDL'nin tersコレsterol transportundaki bu önemi nedeniyle antiaterojenik etkiye sahip olduğunu söylemektedir(14,15,16).

Yapılan çalışmalarla ateroskleroz gelişiminde tersコレsterol düzeylerındaki değişim etkili olduğu görüşü geniş kabul görmüştür. Yapılan geniş serili çalışmalarla bu transportu sağlayan HDL düzeyi ile koroner arter hastalığı ve serebral enfarkt arasında ters ilişki olduğunu ilk açıklayan Miller ve Miller'dır(1). Bu yazarlara göre HDL'nin koruyucu etkisiコレsterolu periferden alınıp karaciğere taşıarak metabolize edilmesini ve böylece kandaコレsterol yiğilmasının önlenmesini olasından kaynaklanmaktadır. Gerek yaşlı kişilerde yapılan Framingham çalışmasında(2), gerekse gençlerde yapılan Tromso çalışmasında(1) HDL ile koroner arter hastalığı arasındaki ters ilişki bildirilmiştir. Daha sonra bu görüşü destekleyen birçok çalışma yayımlanmıştır(14,15,16,19,20,35). Framingham çalışmasında(2) HDL-C düzeyi 35mg/dl'den düşük olan erkeklerde normal kontrollere göre 4 kat, HDL-C'nin 45mg/dl'den düşük olan kadınlarda ise yine normal kontrollere göre 2 kat daha fazla koroner arter hastalığı geliştiği görülmüştür. Çalışmamızda, erkek ve kadın gruplarında HDL-C düzeyleri kontrol grublarına göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Erkek hastaların %'inde (%35) HDL-C düzeyleri 35mg/dl'nin altında saptanırken erkek kontrol grubunun hepsi HDL-C düzeyleri 40mg/dl'nin üzerindeydi. Kadın hastaların ise %'inde (%33'ünde) HDL-C düzeyi 45mg/dl'nin altında bulunmuştur ve bir kontrol olgusunda bu değerin altında HDL-C düzeyi elde edilmiştir. Literatürle uyumu olan bu sonuçlar serebral enfarkt gerisini ile HDL-C düşüklüğü arasındaki korelasyonu desteklemektedir. HDL-C düzeyi 35mg/dl'nin altında saptanan % erkek olgumuzun yalnızca birinde serum totalコレsterolü 268mg/dl düzeyinde olup diğerlerinde ise

210mg/dl'nin altında septanmıştır. Bu sonuçlarla, literatüre uygun olarak, kolesterol düzeyindeki yüksekliğin her zaman ateroskleroz için risk faktörü anlama taşımayacağı gibi, tersine düşük kolesterol düzeyleri de lipid metabolizmasının normal olduğu anlamında yorumlanması gerektiği görüşünü desteklemektedir.

HDL-C'nin düşüklüğünü ateroskleroz için bir risk taşıdığı kabul edilmekle birlikte, normal yada yüksek düzeyde olmasının ateroskleroz riskini ortadan kaldırıp kaldırılmayaceği tartışması gündeme gelmiş ve totalコレsterol/HDL-C oranının önemi araştırılmaya başlanmıştır (3,4,5,16,21). Holmes ve ark(3) yaptıkları çalışmada çalıṣılan tüm risk faktörleri ya da lipid markörleri arasında en anımlısının totalコレsterol/HDL-C olduğunu bildirmiştir. Yaari ve ark(4) da TC/HDL-C oranıyla ateroskleroz riski arasında aralarında çok iyi bir ayırmayıpossibleğini bildirmiştir. Castelli ve ark'(5) bu oranın tek başına yeterli bir ateroskleros belirleyicisi olduğunu öne sürmüştür. Buzim çalışmamızda da TC/HDL-C oranı erkek ve kadın hastalarımızda kontrollere göre istatistiksel olarak anımlı yüksek bulunmuştur($p < 0.05$, $p > 0.01$). Bu sonuçlarda literatüre uygun bulunmaktadır.

HDL yüzey apoproteinlerinin (apoA₁) serbestコレsterolun HDL'ye bağlanması saflığı bilinmektedir. Son yıllarda ateroskleroz gelişiminde apoA₁ ve daha az olarak da apoA₂ ve apoB düşüklüğünün önemi vurgulanmaktadır(13,22,37). Apolipoproteinlerin aterosklerozu belirleyen HDL-C, TC/HDL-C, totalコレsterol ve TG'lardan daha iyi bir belirleyici olduğu bildirilmiştir(1,15,37).

Sonuç olarak bulgularımızın literatür ışığında yapılan değerlendirilmesinde, lipid metabolism bozukluğunun serebrovasküler izlemik olgular için bir risk faktörü oluşturduğunu; normal TG ve totalコレsterol kan düzeylerine karsın aterosklerozun belirlenmesinde ve izlenmesinde HDL-C ve TC/HDL-C oranının daha iyi bir belirleyici olabileceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Holmes, Dr., Elveback, LR., Frye, RL., Kottke, BA., Ellefson, RD.: Association of risk factor variables and coronary artery disease documented with angiography. Circulation 1981; 63: 293.
2. Gordon, T., Castelli, WP., Hjortland, MC., Kannel, WB., Dawber, TR.: High-density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. Am J Med 1977; 67: 707-714.
3. Holmes, DR., Elveback, LE., Frye, RL., Kottke, BA., Ellefson, RD.: Association of risk factor variables and coronary artery disease documented with angiography. Circulation 1981; 63: 293.
4. Yaari, S., Associations of serum high density lipoprotein and total cholesterol with cardiovascular and cancer mortality in 7 year prospective study of 10.000 men. Lancet 1981; 1: 1011.

5. Castelli, WP., Abbott, RD., McNamara, PM.: Summary estimator of cholesterol used to predict coronary heart disease. *Circulation*, 1983; 67: 730.
6. Levy, R.S.: Cholesterol Lipoproteins, Apoproteins and Heart Disease. Present status and future prospects. *Clin Chem* 1981; 27/5: 653-662.
7. Jorgenson, FS., Dyerberg, J., Hjorne, N., Ewald, J.: Plasmid lipids and lipoprotein in young patients with brain infarction. *Acta Neural Scand* 1978; 57: 432-437.
8. Nubiola, AR., Masana, L., Andreu, S., Rubies, PJ.: High-density lipoprotein cholesterol in cerebrovascular disease. *Arch Neurol* 1981; 38: 468.
9. Roosner, S., Mettinger, K.L., Kycolin, KG., Sidan, A.: Normal Serum Cholesterol but Low HDL-Cholesterol concentration in young patients with ischemic cerebrovascular disease. *Lancets* 1978; 1: 591-592.
10. Murai, A., Tanaka, T., Mayahara, T., Namiyana, M.: Lipoprotein abnormalities in the pathogenesis of cerebral infarction and transient ischemic attack. *Stroke* 1981; 12: 167-172.
11. Weis, P.A., Kannel, W.B., Sorlie, P., and McNamara, A.: Asymptomatic carotid bruit and the risk of stroke. The Framingham Study *JAMA* 1981; 245: 1442-1445.
12. Ford, GS., Crouse, JR., III, Howard, G., Tobe, JF., Ball, MR., Frye, J.: The role of plasma Lipids in carotid bifurcation Atherosclerosis. *Neurology* 1985; 37: 301-303.
13. Postner, GM., et al.: Serum lipids and apolipoproteins as risk indicators for cerebrovascular disease (abstract). *Circulation* 1983; 68: 3: 171.
14. Thompson, GR.: A handbook of hyperlipidemia. Current science ltd. London, first ed. 1989; 71.
15. Roheim, PS.: Atherosclerosis and lipoprotein metabolism: Role of reverse Cholesterol Transport. *Am J Cardiol* 1986; 57: 3C-10C.
16. Kattke, BA.: Lipid markers for Atherosclerosis, *Am J Cardiol* 1986; 57: 11C-17C.
17. McGill, HC., Jr.: The pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Chem* 1988; 34/8 (3): 333.
18. Kanomori, K. et all.: Relationship between lipids and angiographically defined coronary artery disease in Japanese patients *Am Heart J* 1984; 107, 1207-11.
19. Cirigliano, DM., Mac SST Apolipoprotein A-I as a marker of angiographically assessed A-I as a marker of angiographically assessed coronary artery disease *N Eng J Med* 1983; 309: 385-9.
20. Passera, S., Ross, G., Nardini, M. et all.: Italian multicenter study of reversible cerebral ischemic attacks. Risk factors and cerebral atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1987; 63: 211-224.
21. Van Merode, T., Hick, P., Hocks, APG., Reneman, RS.: Serum HDL/tokal cholesterol ratio and blood pressure in asymptomatic atherosclerotic lesions of the cervical carotid arteries in men. *Stroke* 1985; 16:

- 34-38.
22. Giubile, F., D'Antona, R., Antonini, R., Lenzi, GL., Ricci, G., Fieschi, C.: Serum lipoprotein pattern variations in dementia and ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 1990; 81: 84-86.
 23. Allain, CC., Poon, LS., Chan, CSG., Richmond, W., Fu, PC.: Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 1974; 20: 470.
 24. Fossati, P., Prencipe, L.: Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clin Chem* 1982; 28: 2077-2080.
 25. Fruchart, JC.: Valeur des tests actuels d'exploration lipidique-structure, metabolisme et methodes d'exploration des lipoproteins. *Revue Francaise des Laboratoires* 1982; 103: 7-17.
 26. Burstein, M., Scholnick, HR., Morfin, R.: Rapid method for the isolation of lipoproteins from serum by precipitation with polyanions 3 *Lipid Res* 1970; 11: 583-598.
 27. Millihan, CH., McDowell, F., Earton, JD., Stroke, Lear-Febiger Philadelphia 1987; 71-75.
 28. Zilveromit, DB., et all.: Atherogenesis a postprandial phenomenon (review). *Circulation* 1979; 60: 473-85.
 29. Aberg, H., Lithell, H., Selinus, I., Hedstrand, H.: Serum triglycerides are a risk factor for myocardial infarction but not for angina pectoris. Results from a 10-year follow-up of Uppsala primary preventive study. *Atherosclerosis* 1985; 54: 89-97.
 30. Simons, RA.: Interrelations of lipids and lipoproteins with coronary artery disease mortality in 10 countries. *Am J Cardiol* 1986; 57: 56-106.
 31. Martin, MJ., Hulley, SB., Browner, WS., Kuller, CH., Went-worth D.: Serum cholesterol, blood pressure and mortality. Implications from a cohort of 361662 men. *Lancet* 1986; 2: 933-936.
 32. Bilheimer, DW.: Lipoprotein fractions and receptors: A Role for Probucol? *Am J Cardiol* 1986; 57: 7H-15H.
 33. Goldstein, JL., Brown, MS.: Lipoprotein receptors: genetic defense against atherosclerosis. *Clin Res* 1982; 30: 417-426.
 34. Levy, RI.: Charging perspectives in the Prevention of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1986; 57: 176-266.
 35. Gotto, A.M.: A symposium: New directions in treatment of patients at risk of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1986; 54(14): 16-26.
 36. Miller, NE., Thelle, DS., Forde, OH., Mjos, DP.: The Tromso heart study. High density lipoprotein and coronary heart disease. A prospective case control study. *Lancet* 1977; 1: 965-968.
 37. Kottke et all.: Assessment of apoprotein AI as a discriminator of coronary artery disease (abst) *Atherosclerosis* 1983; 3: 481 a.