

YÖRESEL REFERANS DEĞERLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR: SERUM TOTAL
KOLESTEROL, HDL-KOLESTEROL, LDL-KOLESTEROL DÜZEYLERİ

TAMUĞUR, E., TÖRE İ.R.

ÖZET: Bu çalışmada, 144 sağlıklı olgunun (73 erkek, 71 kadın) serum total kolesterol (TC), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-C) ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-C) konsantrasyonlarını ölçerek Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında kullanılacak referans değerlerini belirlemeyi amaçladık. Serum total kolesterol ortalama değerlerinin; kadın ve erkek alt gruplarında istatistiksel açıdan farklı olmadığı, ancak yaş ile beraber yükseldiği ve 60 yaş dolaylarında plato çizdiği görüldü. Kolesterol değerleri gibi, LDL-C ortalama değerlerinin de cinsiyet altgruplarında fark göstermediği, ancak yaş ile beraber yükseldiği ve 60 yaş dolaylarında plato çizdiği saptandı. Yaş ile değişmeyen HDL-C ortalama değerlerinin ise kadınlarda erkeklere göre anlamlı yüksek olduğu görüldü. Total kolesterol/yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (TC/HDL-C) oranı ortalama değerleri erkeklerde kadınlara göre daha yüksek bulundu. Ayrıca hem erkek hem de kadınlarda yaşın yükselmesi ile birlikte TC/HDL-C oranının da yükseldiği belirlendi. Bu çalışmadan elde edilen TC, HDL-C, LDL-C, TC/HDL-C ortalama değerlerinin, lipid metabolizma bozukluklarının sağlığında kullanılan kriter tablosundaki normal değerlere uyduğu saptandı.

ABSTRACT: Enis TAMUĞUR, İ.Ruhi TÖRE, Department of Biochemistry, Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine Studies on Local Reference Values: Serum Total Cholesterol, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol Values.

In this study, by measuring the serum levels of total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in 144 healthy subjects (73 male, 71 female), we aimed to determine the reference values of these parameters for the Biochemistry Laboratory of the Dokuz Eylül University Hospital. The difference between the mean values of serum total cholesterol were found to be statistically insignificant in the two sex subgroups, but rising with age and drawing a plateau over 60. Like cholesterol values, the mean values of LDL-cholesterol also, were found

Dr.Enis TAMUĞUR, Prof.Dr.İ.Ruhi TÖRE, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı.

Ancak genetik yapının, diyet alışkanlıklarının ve yaş ile cinsiyetin TC, HDL-C, LDL-C değerleri üzerindeki potansiyel etkisi dik-kate alındığında, yöresel referans değerlerinin saptanması zorunluluğu ortaya çıkar(7). Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı için yararlı olabilecek yöresel referans değerlerinin belirlenmesi amacı ile düzenlenmiştir.

MATERYAL METOD: İlk kez 1920'lerde Macheboeuf(8) tarafından tanımlanan lipoproteinlerin fraksiyone edilmesinde, başlangıçta amonyum sülfat kullanılmıştır. Goffman ve ark.(9), 1949'da aynı amaçla, ultrasantrifüjü kullandılar. Havel, Eder ve Bragdon(10) tarafından 1950'lerin ortasında uygulamaya sokulan preperatif ultrasantrifüj, daha sonraları lipo-proteinlerin tiplendirilmesinde kullanılan klasik bir yöntem durumuna geldi. 1960'larda ortaya atılan kağıt elektroforezi tekniği daha sonra gelsatüröli ve preperatif ultrasantrifüj ile beraber heparin manganez presipitasyonundan yararlanılarak lipoproteinlerin tiplenmesi sağlandı (11). Bu çalışmada, presipitasyon işleminden sonra çeşitli lipo-proteinlerin kolesterolü enzimatik yöntemle belirlendi.

Çalışmamızda, Fakültemiz öğrencileri ve çalışanları ile "cneck up" amacı ile hastanemize başvurup herhangi bir lipid metabolizma bozukluğu olmadığı saptanan, 144 bireyden (73 erkek, 71 kadın), sabah, 12-14 saatlik açlıktan sonra alınan kanlardan elde edilen serum örnekleri kullanıldı.

Serum total kolesterolü enzimatik yöntem ile saptandı(12). Serum LDL-kolesterol belirlenmesinde ise prensip, bir polimerler karışımı ile çöğün olarak çöktürülerek ayrılan LDL'nin trisodyum sitrat, sodyum klorid ile resolubilize edildikten sonra yapısındaki kolesterolün enzimatik yöntemle saptanmasına dayanmakta idi(12,13).

Serum HDL-kolesterol değeri, örnekteki VLDL, LDL ve şilomikronlar, Mg iyonları varlığında fosfotungstik asit ile presipite edildikten sonra, üst sıvıda kalan HDL'nin bileşimindeki kolesterolün, enzimatik olarak saptanması ile bulundu(12,14).

BULGULAR: Çalışılan kadın ve erkek olgular yaşlarına göre 4 gruba ayrıldı. 1. grupta 15-29 yaş, 2. grupta 30-44 yaş, 3. grupta 45-59 yaş ve 4. grupta 60 yaş ve yukarisındaki kişiler yer aldı. Serum total kolesterol ve LDL-kolesterolün yaşın ilerlemesi ile birlikte yükseldiği ancak 4. grupta plato çizdiği saptandı. Öte yandan yaşın yükselmesi ile HDL-kolesterol değerlerinde anlamlı bir değişiklik görülmezken, TC/HDL-C oranının ise 60 yaşına kadar yükseldiği ve 60 yaşından sonra plato çizdiği belirlendi (Tablo 2,3).

Çalışılan parametreler ile cinsiyet arasındaki ilişki incelen-diğinde ise; kadın ve erkeklerde, total kolesterol ve LDL-kolesterol

ortalama değerleri arasında anlamlı bir fark görülmezken ($p > 0.05$) kadınlarda erkeklere göre; HDL-kolesterol değerleri anlamlı yüksek ($p < 0.05$), TC/HDL-C oranı ise anlamlı düşük ($p < 0.05$) bulundu (Tablo 2,3).

Tablo 2. Erkek deneklerde serum TC, LDL-C, HDL-C değerleri ile TC/HDL-C oranları

Parametre	Yaş		\bar{x}	\bar{s}	Min	Max
	Grubu	n				
TC (mg/dl)	1	19	179.1	37.3	141	218
	2	20	199.2	23.3	172	224
	3	20	215.5	25.4	183	247
	4	14	190.6	38.1	152	230
LDL-C (mg/dl)	1	19	105.6	23.5	78	133
	2	20	123.9	16.5	100	141
	3	20	127.1	18.6	103	152
	4	14	117.5	21.1	91	144
HDL-C (mg/dl)	1	19	48.8	7.4	40	88
	2	20	45.6	3.5	41	53
	3	20	46.1	4.1	41	56
	4	14	45.2	5.0	40	54
TC/HDL-C	1	19	3.70	0.60	2.90	5.12
	2	20	4.40	0.40	2.48	4.87
	3	20	4.69	0.41	3.90	5.10
	4	14	4.19	0.41	3.23	4.67

Tablo 3. Kadın deneklerde serum TC, LDL-C, HDL-C değerleri ile TC/HDL-C oranları

Parametre	Yaş		\bar{x}	\bar{s}	Min	Max
	Grubu	n				
TC (mg/dl)	1	18	172.1	19.2	150	197
	2	20	192.3	18.1	172	220
	3	19	232.7	13.5	215	248
	4	14	227.1	7.6	218	234
LDL-C (mg/dl)	1	18	100.9	16.2	80	121
	2	20	118.8	19.5	96	140
	3	19	144.1	10.6	130	155
	4	14	136.8	7.1	120	144
HDL-C (mg/dl)	1	18	58.2	6.2	46	85
	2	20	56.5	5.4	47	74
	3	19	57.5	8.1	41	76
	4	14	58.2	5.3	50	87
TC/HDL-C	1	18	2.99	0.44	2.48	3.60
	2	20	3.30	0.73	2.39	4.14
	3	19	4.17	0.56	3.27	4.76
	4	14	4.16	0.50	3.60	4.76

TARTIŞMA: Çeşitli yayınlarda serum total kolesterol düzeylerinin yaş ile birlikte yükseldiği belirtilirken, ABD ve Batı Avrupa ülkelerinde yapılan geniş taramalarda serum total kolesterol düzeylerinin 60 yaşından sonra bir plato çizmeye başladığı, hatta düştüğü ileri sürülmüştür(2,12,13,14). Bu çalışmada da ilerleyen yaş ile birlikte serum total kolesterol düzeylerinin giderek yükseldiği ve 4.yaş grubunda düşmeye başladığı gözlenmiştir (Tablo 2.3). Serum kolesterol konsantrasyonuna cinsiyetin etkisi ise tartışmalıdır. Kimi yazarlara göre, genç yaşlarda erkeklerde, 40-50 yaşlarında ise kadınlarda serum kolesterol artışı daha hızlıdır(2,12,13). Ayrıca, 30-35 yaşlarında serum kolesterol düzeylerinin cinsiyete göre bir fark göstermediğini, 50-55 yaşlarında erkeklerde hızlı bir serum kolesterol yükselmesi olduğunu ve kadınlarda ise yükselmenin menapozdan sonra hızlandığını belirten bir görüş de vardır(15). Bu çalışmada, ortalama serum kolesterol değerleri 1. ve 2. yaş gruplarında erkeklerde, 3. ve 4. yaş grubunda, erkeklerde serum total kolesterol düzeylerinin ani bir düşme göstermesine karşın kadınlarda belirgin bir düşüşten çok, bir plato verdiği gözlenmiştir.

Kolesterolün plazmadaki başlıca taşıyıcısı LDL'dir. Bu nedenle kolesterol ile HDL-C değerlerinin paralellliği bu çalışmada da gözlenmiş ve kolesterol gibi LDL-C'nün de erkek ve kadınlardaki ortalama değerler arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). ABD de yapılan çalışmalarda, serum LDL-C'nün adolesan çağdan sonra yükselmeye başladığı ve yükselme eğiliminin 3 dekad kadar sürdüğü bildirilmiştir(7,16). B çalışmada da, serum LDL-C değerlerinin ilerleyen yaş ile beraber yükseldiği ve serum total kolesterol değerleri gibi 4. yaş grubunda plato çizdiği gözlenmiştir. Ayrıca hem erkeklerin tüm yaş gruplarında hem de total kolesterol değerlerine göre risk grubuna giren 3. ve 4. kadın yaş grupları ile birlikte tüm kadın yaş gruplarında, LDL-C değerlerinin, risk sınırının altında kalması dikkat çekicidir. B nedenle, sadece serum total kolesterol değerlerine göre kişiler sağlıklı veya riskli diye nitelenmenin yanlış olduğu görülmüştür.

Bu çalışmada erkek ve kadınlarda, tüm yaş grupları için ortalama serum HDL-C değerleri arasında anlamlı bir fark görülmediğinde ($p > 0.05$), serum HDL-C ile yaş arasında bir ilişki olmadığı yolunda görüşe(5) katılmak gerekmektedir. Erkeklerde 46.2 ± 7.0 mg/dl olarak saptanan ortalama serum HDL-C değerinin, kadınlarda 56.9 ± 13.1 mg/d bulunması ise, HDL-C ile cinsiyet arasındaki ilişkinin anlamlı olduğunu ($p < 0.05$) göstermektedir. Kadınlarda serum HDL-C'nün yüksekliği hormonların ve özellikle estradiol'un etkisi ile açıklanmay çalışılmaktadır(17). Kadın ve erkeklerde tüm yaş grupları için elde edilen ortalama serum HDL-C değerlerinin çeşitli kaynaklarda(18,19) verilen serum HDL-C referans değerlerine uyum göstermesi ve Tablo 1'de belirtilen risk sınırının dışında kalması anlamlıdır.

Total serum kolesterolünün hemen tamamı, LDL, VLDL ve HDL tarafından kanda taşındığı için, total kolesterol, VLDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve HDL-kolesterolün birbirine oranları lipid metabolizması bozukluğunda kullanılan önemli kriterlerdir. Bu çalışmada, TC/HDL-C oranı değerlendirilmiş ve bunun erkeklerde ilerleyen yaş ile beraber yükselme gösterip, 60 yaş ve sonrasında ise düşme eğiliminde olduğu saptanmıştır. Kadınlarda da yine ilerleyen yaş ile beraber TC/HDL-C oranı yükselirken, 60 yaş ve sonrasında yükselmenin durduğu gözlenmiştir. HDL-C'nün yaş ile ilişkisinin anlamlı olmadığı dikkate alındığında TC/HDL-C oranının yaş ile ilgili değişimlerinin serum total kolesterolüne bağlı olduğu ileri sürülebilir. Assman(14), TC/HDL-C oranının, hem yaş hem de cinsiyet ile ilgili olduğunu belirtmiştir. Bu çalışmada da TC/HDL-C oranı kadınlarda erkeklere göre düşük bulunmuş ve cinsiyet ile TC/HDL-C arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır ($p < 0.05$). Ortalama serum total kolesterol değerleri açısından genelde her iki cinsiyet arasında belirgin bir fark olmadığı dikkate alındığında, bu anlamlılık serum HDL-C'nün kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bulunmasına bağlanabilir. Tablo 1 gözönüne alındığında, bu çalışmada yer alan erkeklerin lipid metabolizması bozuklukları açısından TC/HDL-C oranlarına göre 30 yaşından itibaren risk taşıdıkları, ancak sağaltımın zorunlu olduğu 5.9 sınırının altında kaldıkları gözlenmiştir. Kadınlarda ise lipid metabolizması riski 3. yaş grubundan, yani 45 yaşından sonra başlamakta ancak yine mutlak sağaltım sınırının altında kalmaktadır.

En sık ölüm nedenlerinden biri olan koroner arter hastalığı ile lipidler arasındaki ilişki her geçen gün daha da belirginleşmektedir (23). Ancak lipid parametrelerinin cinsiyete, yaşa, yöreye ve kullanılan yöntemlere göre farklılıklar gösterebileceği düşünülünce "bu parametrelerin normal değerleri nedir?" sorusu ortaya çıkmaktadır. Bu soruyu yanıtlamak amacıyla yapılan bu çalışmadan elde edilen değerler, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarının kendi referans değerleri olarak kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Fredrickson, D.S. Levy, R.L. Lees, R.S.: Fat transport in lipoproteins: an integral approach to mechanisms and disorders. N Engl J Med 1967; 276: 34-43.
2. Levin, B.: Lipids, 281-311; Brown, SS, Mitchell, FL, Young DS eds. Chemical Diagnosis of Disease, Elsevier-North Holland Biomedical Press Amsterdam 1980; XVIII - 1384.
3. Colby, DS. Biochemistry: A Synopsis. Lange Medical Publications, California. 1985; 314.
4. Bilheimer, DW.: Lipoprotein fractions and receptors. Am J Cardiol 1986; 57: 7H-15 H.

5. Martin, M.J. Hulley, S.B. Browner, W.S. Kuller, L.H. Wentworth, D.: Serum cholesterol, blood pressure and mortality: implications from a cohort of 36662 men *Lancet* 1986; 2: 933-6.
6. Thompson, G.R.: Clinical consequences of hyperlipidaemia. *J.I. Metab Dis* 1988; 11: 18-28.
7. Levy, R.I.: Changing perspectives in the prevention of coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 1986; 57: 17G-26G.
8. Macheboeuf, MA.: Recherches sur les phosphoamino lipides et les steroïdes du serum et du plasma sanguines: I Entrainement des phospholipides, des sterols et des steroïdes par les diverses fractions au cours du fractionnement des proteïdes de serum. *Bull Soc Chim Biol* 1929; 11: 268-293.
9. Goffman, JW, Lindgren, FT, Elliot, H.: Ultracentrifugal studies of lipoproteins of human serum. *J Biol Chem* 1949; 179: 973-979. In Gotto, AM.: Classification and structure of lipoproteins. *Am J Cardiol* 1985; 56: 2J-4J.
10. Havel, RJ, Eder, HA, Bragdon, JH.: The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *J. Clin. Invest.* 1955; 34: 1345-1353. In Gotto, AM.: Classification and structure of lipoproteins. *Am J Cardiol* 1985; 56: 2J-4J.
11. Gotto, AM.: New directions in treatment of patients at risk of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1986; 57: 1G-2G.
12. Allain, CC, Poon, LS, Chan, CSG, Richmond, W, Fu, PC. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 1974; 20: 470.
13. Fruchart, JC.: Valeur des tests actuels d'exploration lipidique-structure, métabolisme et méthodes d'exploration des lipoproteins. *Revue Française des Laboratoires* 1982; 103: 7-17.
14. Burstein, M, Scholnick HR, Morfin, R. Rapid method for the isolation of lipoproteins from serum by precipitation with polyanions *J Lipid Res* 1970; 11: 583-598.
15. Tilkian, SM, Conover, MB, Tilkian, AG.: Clinical implications of Laboratory Tests. 2. bsk. The C.V. Mosby Company, Saint Louis-Toronto-Princeton 1979; 228.
16. Krupp, MA, Tierney, LM, Jawet, E, Roe, RL.: Physician's Handbook. 20.bsk. Lange Medical Publications 1982; 774.
17. Assman, G.: Lipid Metabolism and Atherosclerosis. F.K. Schattauer Verlag Stuttgart 1982; 175.
18. Brunner, D, Weisbort, J, Meshulam, N.: Relation of serum total cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol percentage to the incidence of definite coronary events: twenty-year follow-up to the Donolo-Tel Aviv Prospective Coronary Artery Disease Study *Am J Cardiol* 1987; 59: 1271-6.
19. Rifkind, BM, Segal, P.: Lipid Research Clinic's program reference values for hyperlipidemia and hypolipidemia. *JAMA*, 1983; 250: 1869.

20. Tikkanen, M.J. Kuusi, T. Nikkila, EA. Stenman, UH.: Variation of postheparin plasma hepatic lipase by menstrual cycle. *Metabolism* 1986; 35: 99-104.
21. Tietz, NW.: *Textbook of Clinical Chemistry* W.B. Saunders. Company, Philadelphia 1986; 1829.
22. Vural, S. Çetin, ET. Tuzlacı, U. Tağ, T.: *Klinik Teshiste Laboratuar*. Nurettin Uycan Cilt ve Basım Sanayii A.Ş. İstanbul 1986; 40-41.
23. McGill, H.C. Jr.: The pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Chem* 1988; 34/8: B33-B39.