

Dr. Turali ERASLAN
Dr. Şerefur ÖZTÜRK
Dr. İsmet MELEK
Dr. Taşkın DUMAN
Dr. Şenay ÖZBAKIR

STROKTA RİSK FAKTÖRÜ OLARAK LİPİD PROFİLİ VE KLİNİK KORELASYON

LIPID PROFILE IN STROKE AS A RİSK FACTOR AND CLINICAL CORRELATION

ÖZET

Strokta lipid profili, apolipoproteinleri içeren ve içermeyen çalışmalarda risk faktörü olarak çeşitli strok tiplerinde araştırılmış ve strokta majör risk faktörleri olarak bildirilmiştir. Lipid profilinin cins, ırk, yaş ve çevresel faktörlerden etkilenmesi gözönüne alınarak, her toplumun strok risk faktörlerinin belirlenmesi açısından lipid ve lipoprotein profilinin bilinmesinin önemi vurgulanmıştır. Bu çalışma strok hastalarına ait lipid ve lipoprotein profilinin, benzer risk faktörlerini taşıyan kontrol grubu ile karşılaştırılması ve lipid profilinin klinik özelliklere yansımalarının değerlendirilmesi amacıyla planlandı. Akut strok döneminde kliniğimize kabul edilen 176 strok hastasına (131 iskemik, 45 hemorajik) ait lipid ve lipoprotein değerleri, benzer risk faktörlerine sahip 71 kişilik kontrol grubuna ait değerlerle karşılaştırıldı. Hasta grubunun yaş ortalaması (62,67±10,85) ife kontrol grubunun yaş ortalamaları (60,46±7,01) arasında fark yoktu. Hastaların Apo A-1 ve HDL -C düzeyleri kontrollerden farksız bulunurken, Apo-B (p=0,000), total kolesterol (p=0,000), LDL-C (P=0,001), VLDL-C (P=0,008) ve trigliserid (p=0,019) düzeyleri kontrollerden yüksek bulundu. Hastaların Toronto Strok Skalası ile Apo A-1 ve Apo B düzeyleri arasında yapılan değerlendirmede Apo B ile anlamlı korelasyon bulunurken (p=0,033), Apo A-1 ile korelasyon bulunmadı. Strok hastaları ile kontroller arasında oldukça farklı bir profilde izlenen lipid ve lipoproteinlerden Apo B nin Toronto skoru ile de korele bulunması Apo- B yüksekliğinin klinik profile de yakın ilişki ile yansıdığını düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Apolipoprotein A-1, Apolipoprotein B, Hemorajik Strok, iskemik Strok, Kolesterol, Lipid.

ABSTRACT

Lipid profile in stroke has been evaluated in different studies which included apolipoproteins and which did not include and lipids and lipoproteins has been suggested as major risk factors in various stroke types and subgroups. It has been stressed for the importance of knowing lipid and lipid profile of different populations because of influence of race, gender, age and environmental factors on lipid profile. This study was planned to compare lipid and lipoprotein profile of stroke patients with lipid profile of controls whose had similar risk factors, and reflection of lipid profile to clinical features. Lipid and lipoprotein values of 176 acute stroke patients who admitted to our department, compared with values of 71 control subjects who had similar risk factors. There was not significant difference between the mean age of 176 stroke patients (62.67±10.85) and the mean age of controls (60.42±7.01) (p=0.114). Apo A-1 and HDL -C levels were not different in stroke patients than in controls (p=0.008) whereas total cholesterol (p=0.000), LDL-C (p=0.001), VLDL-C (p=0.008) and triglycerid (p=0.019) were higher than controls. In the evaluation of Toronto Stroke Scale scores of the patients and Apo A-1 and Apo B values, there was a significant positive correlation between Apo B and Toronto Stroke Scale scores (p=0.033). No correlation was found for Apo A-1. Besides the different lipid and lipoprotein profile in stroke patients and controls, correlation of increased Apo B and Toronto Stroke Scale can suggest reflection of increased Apo B on clinical profile with a strong relation.

Key Words: Apolipoprotein A-1, Apolipoprotein B, Cholesterol, Hemorrhagic Stroke, Ischemic Stroke, Lipid.

Geliş: 15.03.1998

Kabul: 05.04.1998

Ankara Numune Hastanesi Nöroloji Kliniği-ANKARA

İletişim: Dr. Şerefur ÖZTÜRK Ankara Numune Hastanesi Nöroloji Kliniği-ANKARA
Tel: 312 3103030-3012 Fax: 312 3126876 e-mail: nur@anh.gov.tr

GİRİŞ

Strokta lipid profili, apolipoproteinleri içeren ve içermeyen çalışmalarda risk faktörü olarak çeşitli strok tiplerinde, subgruplarda araştırılmış ve strokta majör risk faktörlerinden biri olarak bildirilmiştir. Lipid profilinin cins, ırk, yaş ve toplumsal faktörlerden etkilenmesi gözönüne alınarak, her toplumun strok risk faktörlerinin belirlenmesi açısından lipid ve lipoprotein profilinin bilinmesinin önemi vurgulanmıştır. Plazma lipidleri ve bunların transportunda apolipoproteinlerin rolünün anlaşılması bu konuda önemli gelişmelerin başlangıcı olmuştur.

Bu çalışma, strok hastalarına ait lipid ve lipoprotein profilinin benzer risk faktörlerini taşıyan kontrol grubu ile karşılaştırılması ve lipid profilinin klinik özelliklere ve fonksiyonel duruma yansımalarının değerlendirilmesi amacıyla planlandı.

YÖNTEM VE GEREÇ

Bu çalışmada akut strok nedeniyle 1993-1996 Eylül tarihleri arasında kliniğimize kabul edilen poststrok ilk 48 saat içinde olan hastalar değerlendirildi. 176 strok hastası (131 iskemik, 45 hemorajik) çalışmaya alındı ve bütün hastalarda strok tiplendirilmesi klinik muayene ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile yapıldı. Geçici iskemik atak (GİA), subaraknoid kanama (SAK) ve malignite şüphesi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Serum lipidleri etkilenebileceğinden hepatik, renal, bilier hastalığı olanlar, hormonal ilaç tedavisi alanlar ve tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı (12). Her hasta için aile öyküsü, sigara ve alkol alışkanlığı, DM, kalp hastalığı ve daha önce serebrovasküler hastalık öyküsü kaydedildi. Benzer risk faktörlerine sahip, yaş uyumlu 71 kişilik kontrol grubunda da benzer ekсклюzyon kriterleri kullanıldı. Her hastanın stroku izleyen 48 saat içerisinde, 12 saatlik açlık sonrası alınan venöz kan örneğinde glukoz, elektrolitler, ürik asit, üre, kreatinin, total protein, albumin, globulin, KC fonksiyon testleri, SGOT, SGPT, LDH, total bilirubin, total lipid, total kolesterol, trigliseridler, HDL kolesterol, LDL kolesterol, VLDL kolesterol, Apolipoprotein A-I ve Apolipoprotein B düzeyleri çalışıldı.

Apolipoproteinlerin ölçümünde immuniturbidimetrik yöntem, diğer parametreler için enzimatik yöntem kullanıldı. Hastaların kognitif ve motor fonksiyonlarını değerlendirmek için Toronto Strok ölçeği kullanıldı (21).

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde student's t-testi, Pearson korelasyon testi kullanıldı, $p < 0,05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

131 iskemik, 45 hemorajik strok hastasının yaş ortalaması, (62,67±10,85) ile 71 kişilik kontrol grubunun yaş ortalaması (60,46± 7,01) arasında fark yoktu ($p:0,114$). Hasta ve kontrol grubunda kadın erkek dağılımı arasında fark yoktu (kontrol grubu: 38 kadın, 33 erkek, hasta grubu: 89 erkek, 87 kadın). Hastalardan 31'i diabetik 80'i kalp hastası 121'i hipertansifti. Hastaların Apo A-I ve HDL-C düzeyleri kontrollerden farksız bulunurken, Apo B ($p:0,000$), total kolesterol ($p: 0,000$), LDL-C ($p: 0,001$), VLDL-C ($p: 008$) ve

trigliserid düzeyleri kontrollerden yüksek bulundu (Tablo-1).

Strok grubunda lipid parametreleri ile apolipoproteinler arasındaki korelasyonlar araştırıldığında Apo A-I'in HDL ile pozitif korelasyon gösterdiği ($r: 0,166$ $p: 0,026$), total kolesterol, trigliserid, VLDL-C ile korelasyon göstermediği, Apo B'nin HDL ile negatif korelasyon gösterirken ($r: -0,529$ $p: 0,000$) total kolesterol ($r: 0,723$ $p: 0,000$), trigliseridler ($r: 0,448$ $p: 0,000$), VLDL-C ($r:0,366$ $p: 0,000$) ile pozitif korelasyon gösteriyordu.

Hastaların Toronto Strok Skalası ile Apo A-I ve Apo B düzeyleri arasında yapılan değerlendirmede Apo B ile anlamlı negatif korelasyon bulunurken ($p: 0,033$), Apo A-I ile korelasyon bulunmadı. Toronto Stroke Skalası ile HDL-C düzeyleri arasında pozitif ($P= 0,019$) korelasyon bulunurken, total kolesterol ($p= 0,019$), trigliserid ($p= 0,013$) ve yaş ile negatif korelasyon bulundu.

Tablo 1: Hasta ve strok grubunda lipid ve lipoprotein parametreleri

	Hasta Grubu (n=176)	Kontrol Grubu (n=71)	P değeri
APO A-I	120.84±36.71	121.43±21.40	>0.05
APO B	136.52±55.72	105.66±28.55	0.000
T-KOLESTEROL	227.68±60.99	191.43±41.19	0.000
HDL	46.41±9.84	48.95±7.6	0.008
LDL	142.80±64,12	115.39±48.19	0.001
VLDL	33.91±24.62	25.63±13.50	0.008
TRİGLİSERİD	155.12±85.73	128.29±67.55	0.023

TARTIŞMA

Serebrovasküler hastalıklarla serum lipidleri ve lipoproteinleri arasındaki ilişki koroner aterosklerozdaki kadar açık değildir. Bu konuda çalışmaların farklı verileri mevcuttur ve bunların, diğer risk faktörlerinin serum lipid ve lipoproteinleri arasındaki etkileşimi ile açıklanabileceği ve stroku alt grublarına ayırmak gerektiği ileri sürülmüştür (1). Serebral aterosklerozun bazı majör risk indikatörleri ile diğer ateroskleroz formlarından ayrı olduğu sonucuna varılmıştır (11). Lipid ve lipoproteinlerin ateroskleroz etyolojisindeki rolüyle ilişkili olarak lipoproteinlerin intakt veya hasarlı vasküler endotelden arteriel duvara geçebileceği ve aterosklerotik plaklara neden olabileceği bilinmektedir (19). Serum lipidleri veya spesifik lipid subfraksiyonları intrakranial ve ekstrakranial arterlerde küçük ve geniş intrakranial damarlarda farklı etkiye sahip olabilir (16).

Yüksek serum total kolesterol ve trigliserid konsantrasyonu bazı çalışmalarda strokla birlikte bulunmuştur (4,8,9,20,22), Bu çalışmaların yanısıra strok hastalarında total kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile karotid ateroskleroz arasında ilişki bulamayan çalışmalar da vardır (17). Zenker ve arkadaşları total kolesterol, HDL-C, trigliseridler, LDL-C, LDL/HDL-C için kontrollerle serebrovasküler hastalık grupları arasında fark bulmamışlardır (24). İlk gruptaki sonuçlarla uyumlu olarak, hastalarımızda total kolesterol, LDL-C, VLDL-C ve trigliserid düzeylerini kontrollerden yüksek bulduk. HDL-C düzeyi ise kontrollerden farksızdı. Serebral enfarktılı hastalarda HDL-C düzeyini

düşük bulan bir çalışmada Apo A-1 de düşük olarak izlenmiştir (22). Apo A-1 düzeyleri HDL ile belirgin pozitif korelasyon gösteriyordu. Diğer lipid parametreleri ile korelasyonunu izleyemediğimiz Apo A-1'in HDL ile birlikteliğinin en belirgin özelliği olduğunu düşündük.

Genetik faktörler protein tablosunu çevresel faktörlerden daha çok etkileyebileceğinden, stroka yatkınlığın belirlenmesinde genetik faktörlerin önemli rol oynayabileceği ve strok dağılımındaki irksal farklılıkları kısmen açıklayabileceği öne sürülmüştür (22). Bu nedenle lipoproteinlerin ateroskleroz için marker olduğu ve apolipoproteinler veya lipoproteinlerin protein komponentlerinin aterogenezisde lipid komponentten daha önemli olduğu vurgulanmıştır (2,22). Plazma lipoprotein düzeylerindeki değişmelerin ateroskleroz patogenezindeki rolü araştırılmış ve bu konuda ilgi Apolipoproteinler A-I, A-II ve Apolipoprotein B üzerinde yoğunlaşmıştır (10,14). Apolipoprotein B (Apo B), VLDL ve LDL nin majör yapısal apolipoproteinidir. Her lipoprotein partikülü için bir molekül Apo B molekülü olduğu ve böylece total serum Apo B seviyesinin saptanmasının sirkülasyondaki VLDL ve LDL partiküllerinin belirlenmesini sağladığı bildirilmiştir (3). Hastalarımızda ölçülen Apo B seviyeleri kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksekti. Apo B'nin HDL ile negatif bir korelasyon, diğer lipid parametreleri ile belirgin pozitif korelasyon gösterdiği izlendi.

Diğer önemli bir apolipoprotein A-I hem karaciğerde hem barsakta sentezlenir. Şilomikronların apolipoproteinlerinden biri olarak sekrete edilir. HDL kolesterolün koroner kalp hastalığı için riskte ters bir korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (15). Bu durumun kısmen HDL nin damar duvarından kolesterolü mobilize etme yeteneğine bağlanabileceği, Apo A-1'in bu mobilizasyona neden olan aktif faktör olabileceği ve Apo A-1 seviyesinin düşüklüğünün düşük kolesterol seviyesinden daha iyi bir gösterge olabileceği ileri sürülmüştür (7). Yine Apo A-1'in fibrinolizisi kontrollere göre 1.3-1.4 kat artırdığı bulunmuştur (18). Apo A-1 ve Apo A-2 insan endotel hücreleri tarafından sentezlenebilmektedir ve bu hücreler plazminojen aktivatörü de salgılayabilmektedir (6,13), bu iki sekresyon aktivitesinin sinerjistik role sahip olabileceği bildirilmiştir. Apo A-1'in protektif etkisi, son zamanlarda prostasiklin stabilizan faktör olarak tanımlanmasından dolayı, vasküler hasar bölgesinde platelet birikimine karşı hareketi ile bağlantılı olabilir (23).

Hasta grubunda Apo A-1 seviyesini kontrollerden farklı bulmadık. Apo A-1 seviyelerini iskemik serebrovasküler hastalıkta normal ve düşük bulan çalışmalarda vardır (22).

Daha önce yaptığımız çalışmada Apolipoprotein A-1 ve B nin diğer lipid parametreleri ile karşılaştırılmasında Apo B ile total lipid, total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol ve VLDL kolesterol arasında pozitif korelasyon varken, HDL ile korelasyon bulamamıştık. Apo A-1 ise total lipid, total kolesterol, LDL kolesterol ile negatif bir korelasyon göstermiş; trigliserid, HDL kolesterol, VLDL kolesterol ile korelasyon göstermemiştir (5).

Aterosklerozun şiddetiyle orantılı olarak fonksiyonel yetersizlik düzeyi de etkilenebileceğinden Apo A-I ile Apo

B nin Toronto Strok ölçeği ile ilişkisini araştırdığımızda Apo B ile anlamlı korelasyon bulunurken, Apo A-1 ile benzer bir korelasyon saptamadık.

Sonuç olarak lipid profilinin, strokta belirgin bir farklılık gösterdiği ve fonksiyonel dizabiltede rol oynadığı düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Adams RJ, Carroll RM, Nichols FT, et al. Plasma lipoproteins in cortical versus lacunar infarction. *Stroke* 1989; 20: 448-452
2. Avogaro P, Cazzolato G, Bon GB, Quinci GB. Are apolipoproteins better discriminators than lipids for atherosclerosis? *Lancet* 1979;1: 901-903
3. Botet JP, Senti M, Nogues X, et al. Lipoprotein and apolipoprotein profile in men with ischemic stroke. *Stroke* 1992; 23: 1556-1562.
4. Bradford MM, A rapid and sensitive method for quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Ann Biochem* 1976; 72: 248-254.
5. Duman T, Öztürk Ş, Gürçay S. Akut strokta lipid profili, Apolipoprotein A-1, Apolipoprotein B. *Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 1995; 2: 119-125.
6. Glueck CJ, Rorick MH, Schmerler M, et al. Hypofibrinolytic and atherogenic risk factors for stroke. *J Lab Clin Med* 1995; 125:319-325.
7. Grundy SM, Vega GL. Role of apolipoprotein levels in clinical practice. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1579-1582.
8. Iso H, Jacobs DR, Wertworth D, Neaton JD. Serum cholesterol levels and six years mortality from stroke in 350,977 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *N Engl J Med* 1989; 320: 904-910.
9. Jurgens G, Taddei - Peters WC, Koltringer P, et al. Lipoprotein (a) serum concentration and apolipoprotein (a) phenotype correlate with severity and presence of ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 1995;26: 1841-1848.
10. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Int Med* 1971; 1: 74-80.
11. Kostner GM, Marth E, Pfeiffer KP, Wege H. Apo lipoproteins AI, AII and HDL phospholipids but not APO-B are risk indicators for occlusive cerebrovascular disease, *Eur Neurol* 1986; 25; 346-354.
12. Kronenberg F, Steinmetz A, Kastner GM, Dieplinger H. Lipoprotein (a) in health and disease. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1996; 33: 495-543.
13. Loskutoff DJ, Edgington TS. Synthesis of a fibrinolytic activator and inhibitor by endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1977;74:3903-3907.
14. Miller GJ, Miller NE. Plasma high density lipoprotein concentration and development of ischemic heart disease. *Lancet* 1975; 1: 16-21.
15. Miller NE, Thelle DS, Forde OH, Mjos OD, The Tromso Heart Study: high-density lipoprotein and coronary heart disease: a prospective case-control study. *Lancet* 1977; 1; 965-968.
16. Prior M, Arosio E, Ferrari M, et al. Lipoprotein (a) and general risk factors in patients with angiographically assessed peripheral arterial disease. *Int Angiol* 1995; 4: 357-363.

17. Rössner S, Kjellin KG, Mettinger KL, Siden A, Söderström CE. Dyslipoproteinemia in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Atherosclerosis* 1978; 30: 199-209.
18. Soku K, Ahmad M, Greewalt PG, Kashyap ML. Activation of fibrinolysis by apolipoproteins of high density lipoproteins in man. *Thromb Research* 1985; 39:1-8.
19. St Clair RW, Randolph K, Jokinen MP, Clarkson TB, Barakat HA. Relationship of plasma lipoproteins and the monocyte macrophage system to atherosclerosis severity on cholesterol-fed pigeons. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 614-626.
20. Sztatowski TP, Peterson AV, Shimizu Y, et al. Serum cholesterol and other risk factors and cardiovascular disease in a Japanese cohort. *J Chronic Dis* 1984; 37: 569-584.
21. Cote R, Battista RN, Wolfson CM, Hachinski V. Stroke assessment scales guidelines for development, validation, and reliability assessment. *Can J Neurol Sci*. 1988; 15: 261-265.
22. Woo J, Lau E, Lam CWK et al. Hypertension, lipoprotein (a), and apolipoprotein A-1 as risk factors for stroke in the Chinese. *Stroke* 1991; 22: 203-208.
23. Yiu Y, Aoyama T, Morishita H, et al. Serum prostacyclin stabilizing factor is identical to apolipoprotein A-1 (ApoA-1). *J Clin Invest* 1988; 82: 803-807.
24. Zenker G, Költringer P, Bone G et al. Lipoprotein (a) as a strong indicator for cerebrovascular disease. *Stroke* 1986; 17: 65-68.