

Strokta Risk Faktörü Olarak Proteinüri

Doç. Dr. Şerefür Öztürk

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

Uzm. Dr. Emel Ersöz

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

Uzm. Dr. Şenay Özbakır

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

İletişim:

Doç. Dr. Şerefür Öztürk

Atatürk Bulvarı 115/24 Bakanlıklar ANKARA

Telefon: 0312 3103030-3012

E-mail: şerefür@yahoo.com

Strokta Risk Faktörü Olarak Proteinüri

ÖZET Strok risk faktörlerinin belirlenmesi, strok önleme stratejilerinin temelini oluşturur. Son yıllarda proteinürinin de diğer risk faktörleriyle bağlantılı veya bağımsız olarak strok risk faktörü olabileceğini gösteren çalışmalar yayınlanmaktadır. Bu çalışmada, strok hastalarında proteinürinin risk faktörü olarak kontrollerle farklı olup olmadığını, diğer risk faktörleri ile ilişkisini, klinik gidiş ve prognozla bağlantısını araştırmayı amaçladık.

Akut strok tanısı ile kliniğe kabul edilen, proteinüriye neden olabilecek önceden bilinen hastalığı olmayan, diyabetik olmayan ve proteinüriye neden olabilecek ilaç almayan 80 hasta çalışmaya dahil edildi. İdrarda proteinüri düzeyini saptamak için ilk üç gün içinde 24 saatlik idrarda proteinüri düzeyi ölçüldü. Kontrol grubu 33 kişiden oluştu.

Çalışmada değerlendirilen 80 hasta ile 33 kontrol arasında yaş ortalamaları için farklılık bulunma-

dı. 24 saatlik idrarda proteinüri düzeyleri hasta grubunda (ort. $753,125 \pm 108,418$), kontrol grubundan ($79,060 \pm 34,019$) belirgin olarak yüksek bulundu ($p=0,012$). Sistolik kan basıncı hastalarda (ort. $159,250 \pm 13,395$), kontrollerden ($141,212 \pm 17,276$) yüksek bulundu ($p=0,04$). Benzer şekilde diyastolik kan basıncı hastalarda (ort. $90,687 \pm 14,181$), kontrollerden ($78,787 \pm 8,929$) anlamlı olarak yüksekti ($p=0,000$). Erkek ve kadın hastalarda proteinüri farklılık göstermedi. Lezyon tipine göre değerlendirildiğinde hemorajik stroklu hasta grubunda proteinüri düzeyi ($1115,625 \pm 303,76$), iskemik stroklu hasta grubundan ($393,589 \pm 193,28$) belirgin olarak yüksek bulundu ($p=0,033$).

Sonuç olarak proteinürinin özellikle hipertansif hastalarda, kolay elde edilebilen ve değiştirilebilir bir strok prediktörü olarak önemli olduğu düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Hemorajik strok, İskemik strok, Proteinüri, Risk faktörleri

Evaluating Proteinuria as A Risk Factor for Stroke

ABSTRACT Determining stroke risk factors constitutes the basis for the strategies for the prevention of strokes. Recent reports have been published showing that proteinuria could also a marker of vascular damage.

Our purpose in this study was to ascertain whether proteinuria in stroke patients had any different aspects from that in control group and to determine any possible relationship between proteinuria and other risk factors and its links to clinical manifestations and prognosis.

Admitted in our clinic with a diagnose of stroke, 80 patients, who did not have any previous renal, hepatic, hematologic, malign and infectious diseases which were likely to influence proteinuria status; and who did not have previous DM and events for latent diabetes; and who were not given any medication which might give way to proteinuria were taken into the study. In order to determine the level of proteinurea, samples of 24-hour urea were taken in the initial 3 days.

No difference could be attained regarding the average age between 80 patients and 33 controls taken into the study. Average level of proteinuria found in 24-hour urea in patients ($753,125 \pm 168,418$) was significantly higher than in controls ($78,060 \pm 34,019$) ($p=0,012$). Levels of serum albumin showed no difference between the two groups while serum globulin appeared to be raised in patients only ($p=0,010$). Systolic blood pressure in patients ($159,250 \pm 33,395$) was found higher than in controls ($141,212 \pm 17,276$) ($p=0,04$). Diastolic blood pressure in patients ($90,687 \pm 14,181$) turned out to be higher than in controls ($p=0,001$). Proteinuria in patients showed no difference between the male and the female. Levels of proteinuria were higher in patients with hemorrhagic stroke ($1115,625 \pm 303,76$), than in patients with ischemic stroke ($393,589 \pm 193,28$) ($p=0,033$).

As a conclusion, it was thought that proteinurea, especially in hypertensive patients, could be a predictor of stroke and that further studies should be launched for it is an easily attainable and changeable factor.

Keywords: Hemorrhagic stroke, Ischemic stroke, Proteinuria, Risk factors

GİRİŞ

Strok risk faktörlerinin belirlenmesi strok önleme stratejilerinin temelini oluşturur. Strok için en önemli risk faktörleri yaş, sigara, yüksek sistolik kan basıncı, diyabet, hiperglisemi, transient iskemik atak ve geçirilmiş strok hikayesidir.^{1,16,13} Son yıllarda proteiürinin de diğer risk faktörleriyle bağlantılı ve bağımsız olarak strok risk faktörü olabileceğini gösteren çalışmalar yayınlanmaktadır. Biz bu çalışmada strok hastalarında proteiürinin kontrollerle farklı olup olmadığını, diğer risk faktörleri ve lezyon özellikleri ile ilişkisini, klinik gidiş ve prognozla bağlantısını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Akut strok tanısı ile Mart 1999- Ekim 1999 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniğine kabul edilen 26 erkek, 54 kadından oluşan 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu da aynı dönemde nöroloji polikliniğine başvuran benzer yaş grubundaki bireylerden oluşturuldu.

Hastaların çalışmaya alınmama kriterleri olarak;

1. Önceden bilinen renal, hepatik, hematolojik, malign, enfeksiyöz hastalığının olması,
2. Diabetes mellitus öyküsü olması, latent diabeti düşündürecek yeni laboratuvar bulguları olması,
3. Proteiüriye neden olacak ilaç alıyor olması,
4. Üriner enfeksiyon,
5. Anormal protein tablosu oluşturan sistemik bir hastalık olması (multiple myelom), hipoproteinemi olması kabul edildi.

Kontrol grubu benzer yaş düzeyindeki 33 sağlıklı bireyden oluştu. Kontroller için de benzer dışlama kriterleri kullanıldı.

Bu çalışma için bütün hastalara tıbbi öykü kardiyak ve nörolojik muayene sonuçları, rutin hematolojik ve biokimyasal tetkikler, EKG, akciğer grafisi ve CT'yi içeren standart proto-

kol uygulandı. Ayrıca gerek duyulan hastalarda transtorasik ekokardiografi, protein C, protein S, antitrombin III düzeyi, antikardiolipin antikor, VDRL, protein elektroforezi, lipid elektroforezi ve kranial NMR tetkikleri yapıldı.

Hastalarda daha önceden tespit edilen strok risk faktörleri kaydedildi.

İdrarda proteiüri düzeyini saptamak üzere stroğun ilk üç günü içinde 24 saatlik idrarda protein düzeyi saptandı. Serum, albümin, globülin, kreatinin düzeyleri ölçüldü. İdrarda proteiüri Combur 10 Test S kiti kullanılarak fotometrik yöntemle Miditron Junior cihazında değerlendirildi.

Hastaların kranial CT'lerinde tesbit edilen lezyonların türü (hemorajik, iskemik, hemorajik infarkt) belirlendi. Lezyon lokalizasyonu (frontal, temporal, parietal, oksipital, serebellar, bazal ganglia, talamus, beyin sapı) saptandı. Lezyon boyutu, lezyonun en geniş görüldüğü kesitte en büyük en x en büyük yükseklik x kesit sayısı şeklinde hesaplandı.

Hastaların standart koşullarda sistolik ve diastolik kan basınçları kaydedildi.

Hastaların klinik durumlarını değerlendirmede şuur düzeyleri (açık, somnolans, stupor, koma) ekstremitte parezi dereceleri (0 = "plejik", 5 = "normal"), Rankin disabilite skorları (0 = "semptom yok", 1 = "önemli fonksiyon kaybı yok", 2 = "hafif disabilite" 3 = "orta derecede disabilite", 4 = "yardımsız oturamıyor", 5 = "yatağa bağımlı") değerlendirildi.

Proteiürinin prognozla ilişkisini değerlendirmek üzere hastalar 15 gün içinde exitus olup olmamalarına göre 2 gruba ayrıldılar.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde Student's t testi, Pearson korelasyon testi ve tanımlayıcı istatistik kullanıldı. p < 0,05 düzeyi anlamlı kabul edildi.

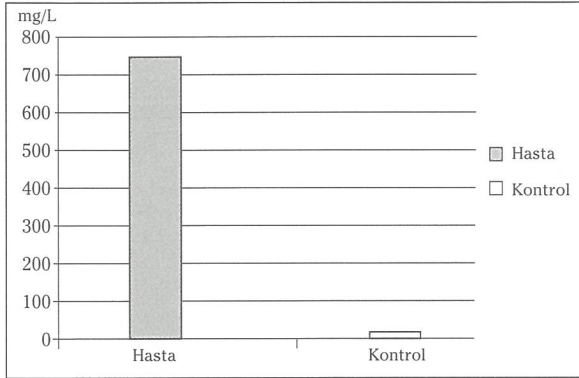
BULGULAR

Çalışmada değerlendirilen 80 hasta (yaş ort. 61.775 ± 11.921) ile 33 kontrol (ort 57.787 ± 5.829) arasında yaş ortalamaları için istatistiksel farklılık bulunmadı (p=0.070).

CT'de lezyon lokalizasyonlarının dağılımı %28 bazal ganglia, %18 parietal bölge, %18 ta-

lamik bölge, %1 frontal bölge, %1 oksipital bölge, %4 beyin sapı, %4 serebellum ve %26 multipl olarak tespit edildi.

24 saatlik idrarda proteinüri düzeyleri hasta grubunda (ort. 753.125 ± 168.418) kontrol grubundan (ort. 79.060 ± 34.019) belirgin olarak yüksek bulundu (p= 0.012) (Şekil 1).

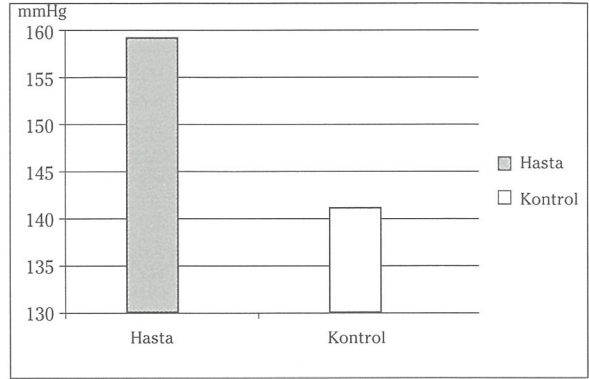


Şekil 1. Hasta ve kontrol grubunda proteinüri düzeyleri.

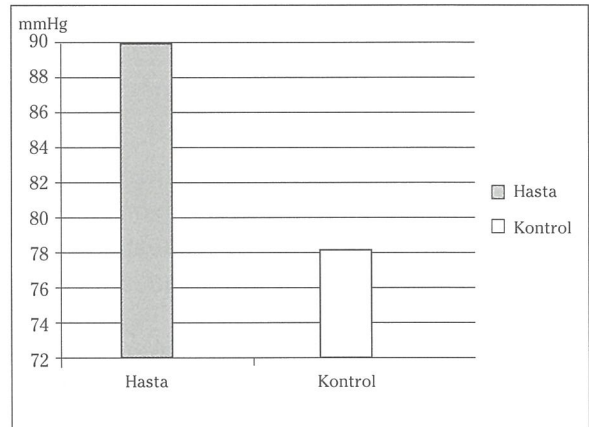
Albümin düzeyi (serumda) hasta grubunda (42.375 ± 5.420) kontrol grubundan (40.697 ± 2.543) farksızdı (p=0.092). Serum globülin seviyesi hasta grubunda (ort 30.562 ± 4.519), kontrol grubundan (33.818 ± 6.34) yüksekti (p=0.010). Serum kolesterol seviyesi hasta grubunda (ort. 211.587 ± 47.490), kontrol grubundan (ort. 260.878 ± 61.323) düşük bulundu (p=0.022). Kreatinin seviyesi hasta grubunda (ort. 104.978 ± 43.726) kontrol grubundan farksız (ort. 91.212 ± 17.832) bulundu (p=0.084). Serum üre seviyesi hasta grubunda (ort. 44.512 ± 17.767) kontrol grubundan (33,878 ± 9.181) farksız bulundu (p=0.001).

Sistolik kan basıncı hastalarda (ort. 159.250 ± 33.395) kontrol grubundan (ort. 141.212 ± 17.276) yüksekti (p=0.04) (Şekil 2). Diyastolik kan basıncı hastalarda (ort. 90.678 ± 14.181) kontrollerden yüksek (78.787 ± 8.929) (p=0.000) bulundu (Şekil 3).

Hasta grubunu cinsiyete göre gruplandırdığımızda; 26 erkek ve 54 kadın hastanın yaşı (p=0.553) farksızdı. Kadın ve erkek hastalar arasında 24 saatlik idrarda protein seviyesi,



Şekil 2. Hasta ve kontrol grubunda sistolik kan basıncı düzeyleri



Şekil 3. Hasta ve kontrol grubunda diyastolik kan basıncı düzeyleri

serumda albümin ve globülin seviyeleri, AKŞ düzeyleri farklılık göstermedi. Kreatinin, kolesterol ve üre düzeyleri ise farklı bulundu. Sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri iki cins arasında farklılık göstermedi.

Prognosa göre hastaları exitus olanlar ve olmayanlar olarak ayırıp değerlendirdiğimizde, hastaların yaşları, diyastolik kan basıncı düzeyleri, kolesterol, trigliserid düzeyleri, proteüni, kreatinin düzeyleri farklılık göstermedi.

Lezyon tipine göre hemorajik ve iskemik olarak iki alt gruba ayrılan hasta grubunda; diyastolik kan basıncı (p=0.000), sistolik kan basıncı (p=0.002), 24 saatlik idrarda proteinüri (0.033) ve Rankin skorları (p=0.057) farklı bulundu (Tablo 1).

Tablo 1. Hemorajik ve iskemik stroklu hasta gruplarında çeşitli parametreler.

Parametre	Lezyon Tipi	n	Ort ± sd	p
Diyastolik Kan Basıncı	Hemorajik	40	90.375 ± 12.505	0.001
	İskemik	39	84.871 ± 13.74	
Sistolik Kan Basıncı	Hemorajik	40	170.75 ± 32.827	0.002
	İskemik	39	147.435 ± 30.497	
24 Saatlik Proteinüri	Hemorajik	40	1115.625 ± 303.76	0.033
	İskemik	39	393.589 ± 98.379	
Rankin	Hemorajik	40	3.800 ± 1.24	0.057
	İskemik	39	4.282 ± 0.94	
Kreatinin	Hemorajik	40	104.500 ± 52.74	0.879
	İskemik	39	106.025 ± 33.253	

TARTIŞMA

Mikroalbuminüri veya proteinüri yüzyıllardır bilinen, ancak renal disfonksiyon dışında diğer sistemlerle ilişkisi ve prognostik önemi açısından son yıllarda tekrar gündemde olan bir konudur.

Mikroalbuminüri idrardaki albümin konsantrasyonunun 20 mg/L'nin üzerinde, ancak 200 mg/L'nin altında olması şeklinde tanımlanmıştır. Bu seviyenin üzerindeki değerler ise makro proteinüri olarak tanımlanır.¹² Proteinüri 300 yıldır bilinmektedir, ancak, minimal proteinürinin önemi hala belirsizdir. 24 saatte 150 mg'dan az günlük ekskresyon normal kabul edilmektedir.¹⁹

Geçmişte genel popülasyonda insidental proteinüri egzersiz, aşırı lordoz ve diğer fizyolojik fenomenlere bağlanmıştır. Bu tip proteinüriler postüral, ortostatik, asemptomatik, juvenil, siklik, fizyolojik, benign, intermitan, izole ve minimal şeklinde isimlendirilmiştir.¹⁹

Proteinüri son yıllara kadar diyabetli hastalarda morbidite ve mortalite belirlemede gösterge olarak yaygın olarak kullanılmış ve diyabetli hastalarda retinopati, sol ventrikül hipertrofisi, konjestif kalp yetersizliği ve periferik vasküler bozukluklarla birlikte görülme sıklığının yüksek olduğu bildirilmiştir.^{5,17,19} Proteinürinin yaygın olarak çalışıldığı durumlardan

biri de hipertansiyondur. Esansiyel benign ya da malign hipertansiyonlu hastalarda değişen derecelerde proteinüri bildirilmiştir.^{2,11,15} Hipertansiyonla birlikte retinopati ve sol ventriküler hipertrofisi olan hastalarda proteinüri daha sık gözlenmiştir.¹⁰

Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda mikroalbuminüri araştırılmasının yaygın vasküler hasarın erken göstergesi olarak kullanılacağı ileri sürülmüştür.^{7,9} Mikroalbuminürinin yaygın ateroskleroz belirtisi olabileceği yolunda görüşler destek kazanmaktadır.¹⁶ Hipertansiyonun proteinüri ile birlikte yaygın vasküler hasar nedeni olduğunu göstermek için yapılan bir çalışmada, stroğa yatkın hipertansif, proteinürili ratlarda artmış protein ekskresyonu, renal arterlerde nekrotik ve proliferatif değişikliklerle birlikte bulunmuş, renal arteriyoller değişikliklerle olan renal perfüzyon basıncında azalmanın, serebrovasküler lezyonların patojenezine de ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür.⁸

Proteinürinin insüline bağımlı olmayan diyabetes mellituslu strok hastalarında bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir.⁴ Proteinüri ve kardiyovasküler hastalık arasındaki birliktelik araştırmasında endotelial disfonksiyonun da ötesinde,⁷ albuminürinin von Willebrand faktör salınımını artırarak mikrotrombüs ve trombosit plakları oluşturarak, artmış intravasküler

koagülasyonla ilişkili olduğu ve bunu perfüzyon bozulmasının izlediği bildirilmiştir.^{3,9}

Prospektif bir çalışmada mikroalbuminüri- nin erkeklerde strok için bir risk faktörü olduğu bildirilmiş, kısıtlı bir vaka kontrol çalışmasında da mikroalbuminürinin strok riskini 13 kat arttırdığı gözlenmiştir.¹⁸

Bizim çalışmamızda strok hastalarımızda elde ettiğimiz proteinüri değerleri kontrol grubuna göre belirgin farklılık gösteriyordu. Daha önce bu konuda strok tipine göre subgruplara ayrılarak yapılmış çalışma bulamadık; ancak hastalarımız, proteinüri düzeyleri yönünden hemorajik ve iskemik strok olmalarına göre karşılaştırdığımızda hemorajik strok grubunda proteinürinin daha belirgin olduğunu tesbit ettik. Proteinürinin oluş mekanizmasına yol açan patolojinin hem hemorajik, hem de iskemik stroğa neden olabilecek endotelial hasar ve hemostatik bozukluğa neden olduğu bilindiğinden bu farklılığın hemorajik grupta sistolik ve diyastolik kan basınçlarının farklılığından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Hasta grubumuzu diyabetik olmayan hastalardan oluşturarak proteinürinin diyabet dışında diğer risk faktörleriyle birlikteliğini ve diyabeti olmayan hasta grubu ile kontrol grubunu karşılaştırmayı amaçladık. Hasta grubunda diyabete bağlı proteinüri ve endotelial hasar olmaksızın belirgin proteinüri saptadık. Hastalarımızın ortalama sistolik kan basınçları kontrol grubundan yüksekti. Aynı şekilde diyastolik kan basıncı için de kontrol grubundan belirgin farklılık saptandı. Sonuçlarımız hipertansif hastalarda tesbit edilen yüksek proteinüri insidansları ile uyumludur.^{2,10,15}

CT'de tesbit edilen lezyon tipi ile kan basıncı yükseklikleri arasındaki ilişki araştırıldığına, hem sistolik hem de diyastolik kan basınçlarının hemorajik strok grubunda belirgin olarak yüksek olduğu tesbit edildi. Bu gruplar arasında kreatinin ve albümin düzeyleri serumda farksız bulundu.

Proteinürinin prognostik gösterge olması durumunu araştıran çalışmalar özellikle mortalite riskini¹⁴ arttırması yönünde bulgular elde etmişlerdir. Proteinürinin retinopati, sol ventrikül hipertrofisi, iskemik kalp hastalığı,

periferik damar hastalığı gibi diğer aterosklerotik morbidite durumlarıyla birlikte prognoz ve mortaliteyi kötü yönde etkilediği bildirilmiştir.^{17,19} Hastalarımızda mortalite ile anlamlı bir ilişki bulamadık; ancak, exitus olan hastalarımızda sistolik kan basıncının ve lezyon boyutunun exitus olmayan hastalardan belirgin olarak yüksek olduğunu izledik. Proteinüri düzeyinin oluşturduğu vasküler hasarla korele olmayabileceği şeklindeki görüşlerle bu sonuçları yorumlayabiliriz.

Sonuç olarak proteinürinin strok risk faktörü olarak, diğer risk faktörlerine göre kolay ortaya çıkarılabilir ve değiştirilebilir bir risk faktörü olması dolayısıyla strok profilaksisinde önemli olabileceği düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Abuelo JG Proteinuria: Diagnostic principles and procedures. *Ann Int Med* 1983;98:186
2. Barrett-Connor E, Khaw K. Diabetes mellitus: On independent risk factor for stroke. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 116
3. Deckert T, Feldt Rasmussen B, Borch-Johnson K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno Hypothesis. *Diabetologia* 1989; 32: 219
4. Feldt-Rasmussen B. Increased transcapillary escape rate of albumin in type-I (insulin dependent) diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1986; 29: 282
5. Franke CL, de Jonge J, van Swieten JC, OG de Coul AAW, Van Gijn J. Intracerebral hematomas during anticoagulant treatment. *Stroke* 1990; 21: 726-30.
6. Kanel William B, Mier J, Stampfer. The prognostic significance of proteinuria: The Framingham Study. *Am. Heart J.* 1984; 108: 1347-1352
7. Knobl P, Schenthoner G, Schnack C, Pietschmann P, Griesmacher A. Thrombogenic factors are related to urinary albumin excretion in type I and type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 36: 1045-1050
8. Marduchowicz, G., Boner, Ben-Bassat, M. And Rosenfeld. Proteinuria in benign nephrosclerosis. *Arch Int Med* 1986; 146: 1513
9. Miettinen H, Haffner SM, Lehtos, Rönnemaa T, Pyörala K, Laakso M. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin dependent diabetic subjects. *Stroke* 1996; 27: 2033-9
10. Nagaoka A, Mitsuru K, Iwatsuka H. Effects of prostoglandin inhibitors on the onset of proteinuria and stroke in stroke-prone spontaneously hypertensive

- rats. Jpn J Pharmacol. 1981; 31: 125
11. NIH Bethesda MD. The 1984 report of the joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1984; 144: 1045
 12. Patrick AW, Leslie PJ, Clarke BF. The natural history and associations of microalbuminuria in type 2 diabetes during the first year after diagnosis. Diabetic Med 1990; 7: 902-908
 13. Pillay, V.K.G., Schwartz, F.D., R.M., and Kark. Proteinuria in malignant hypertension. Lancet ii 1968: 1263
 14. Romero FG, MD, Rodriguez-Maron M. Proteinuria in an independent risk factor for ischemic stroke in non-insulin-dependent DM. Stroke 1999; 30: 1787-91
 15. Sagar S, Rosangluaia, Kumari Sevita. Proteinuria in essential hypertension. Indian J Med Res 1991; 94: 50-54
 16. Tiu SC, Lee SS, Cheng MW. Comparison of six commercial techniques in the measurement of microalbuminuria in diabetic patients. Diabetes Care 1993; 16: 616-620.
 17. Tuomilehto J, Rastenyte D, Jousilahti P, Vartiainen E. Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke: prospective study of the middle-aged finnish population. Stroke 1996; 27: 210-215
 18. Woo J, Low E, Kay R. A case control study of some hematological and biochemical variables in acute stroke and their prognostic value. Neuroepidemiology 1990; 9: 315-320
 19. Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in nondiabetic subjects. Lancet 1988; II: 530-533