

Aterotrombotik İnmeli Hastalarda Lipoprotein(a) Düzeylerinin İnfarkt Büyüklüğü ve Prognozla İlişkisi

Uzm. Dr. Kemal Demirkırcan
Şişli Etfal Hastanesi Nöroloji Kliniği, İstanbul

Uzm. Dr. Dilek Necioğlu
Şişli Etfal Hastanesi Nöroloji Kliniği, İstanbul

Uzm. Dr. Altan Yalçiner
Düzen Laboratuvarı, İstanbul

Doç. Dr. Hulki Forta
Şişli Etfal Hastanesi Nöroloji Kliniği, İstanbul

İletişim:
Dilek Necioğlu Örken
Emirhan cd. No:41/12
Dikilitaş/İstanbul
orkenada@superonline.com

Aterotrombotik İnmeli Hastalarda Lipoprotein(a) Düzeylerinin İnfarkt Büyüklüğü ve Prognozla İlişkisi

ÖZET Amaç: Aterotrombotik beyin infarktı saptanan hastalarda plazma Lipoprotein(a) [Lp(a)] düzeyleriyle, infarkt büyüklüğü ve prognoz arasındaki bağlantıların araştırılması.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza 1998-1999 yıllarında servisimize yatarak tedavi gören 21 hasta ve 22 kontrol grubu olmak üzere 43 vaka alınmıştır. Hasta grubunun yaş dağılımı 32-80, yaş ortalaması 63.61 ± 11.17 ; kontrol grubunun yaş dağılımı 50-65, yaş ortalaması 58.86 ± 4.5 idi. Hasta grubumuzu atrial fibrilasyonu olmayan aterotrombotik orta serebral arter infarktı saptanan vakalar oluşturdu. İnme şiddeti ve prognoz Barthell skalaıyla değerlendirildi. Tüm hastalara 1. hafta ve

2. ayda serum Lp(a) değerleri bakıldı. Kranial görüntüleme gözlendi infarkt büyük, orta ve küçük olarak sınıflandırıldı.

Bulgular: Hasta grubunda birinci hafta ve ikinci ayda bakılan serum Lp(a) değerleri sırasıyla 29.33 ± 26.18 mg/dl; 22.57 ± 14.61 mg/dl, kontrol grubunda 26.55 ± 28.76 mg/dl saptandı. 1. hafta ve 2. ay Lp(a) değerleriyle akut ve kronik dönem Barthell skorları arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Kranial görüntüleme saptanan infarkt büyüklüğü ile her iki Lp(a) değerleri karşılaştırıldı. 1. hafta ve 2. ay Lp(a) değerleriyle görüntüleme bulguları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Sonuç olarak aterotrombotik inmeli nispeten küçük bir hasta grubuyla yaptığımız bu çalışmada, serum Lp(a) değerlerinin kranial görüntüleme bulguları ve prognozla ilişkisinin olmadığı sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: Aterotrombotik inme, infarkt büyüklüğü, lipoprotein (a), prognoz

The Relationship Between the Lipoprotein(a) Levels and Infarct Volume and Prognosis in Atherothrombotic Stroke Patients

ABSTRACT Objective: The aim of this study was to evaluate the association of the plasma Lipoprotein (a) [Lp(a)] levels with the infarct volume and prognosis in patients with atherothrombotic cerebral infarction.

Methods: The study was performed on 21 stroke patient who had been treated in the neurology clinic in the years 1998-1999 and 22 controls. The age range of the patients and control groups were 32-80 ($63,61 \pm 11,17$) and 50-65 ($58,86 \pm 4,5$) respectively. The patient group consisted of the cases with atherothrombotic middle cerebral artery infarction without atrial fibrillation. The severity of the stroke and prognosis were evaluated with Barthell scale.

The plasma Lp(a) levels examined were measured in the first week and in the second month in all patients. The infarcts detected by cranial imaging were classified as small, medium and large.

Results: Plasma Lp(a) levels were $29,33 \pm 26,18$ mg/dl and $22,57 \pm 14,61$ mg/dl in the first week and second month respectively for the patient group. The control group had mean Lp(a) level of $26,55 \pm 28,79$ mg/dl. There were no correlations between Lp(a) levels and Barthell scale scores neither in acute nor in chronic periods. Comparing the infarct volumes with Lp(a) levels we could not find statistically significant correlation for the first week and second month.

Conclusion: We could not find any correlation between lipoprotein (a) levels and cranial imaging findings and prognosis in this study that we performed in relatively small number of patients with atherothrombotic cerebral infarct.

Key Words: Atherothrombotic cerebral infarct, infarct volume, lipoprotein (a), prognosis.

GİRİŞ

Lipoprotein (a) [Lp (a)] ilk olarak 1963 yılında Berg ve arkadaşları tarafından tanımlandı.^{2,3,7,9} Lp (a) plazminojen homoloğu apoprotein (a)'ya disülfid bağıyla bağlanmış, apolipoprotein B 100 (LDL ile ilişkili protein) grubu taşıyan lipoprotein parçacığdır.² Lp(a)'nın yapısal ve metabolik karakteristiği bu lipoprotein partikülünün hem aterojenik, hem de trombotik etkisi olmasını sağlamaktadır.^{2,13,15} Lp(a) plazminojene olan benzerliğinden dolayı aterosklerotik özelliğe sahiptir.⁹ Lp(a)'nın yüksek konsantrasyonları, plazminojenin endotelial ve mononükleer hücrelere, trombositlere bağlanmasını azaltır.¹ İn vitro deneyler Lp(a)'nın fibrinolitik kaskatın bir çok basamağını etkilediğini göstermiştir.³

Lp(a) tanımlandığından bu yana koroner ve serebrovasküler ateroskleroz ile ilişkili bulunmuştur.⁹ Framingham çalışmasıyla Lp(a)'nın kadınlarda koroner kalp hastalığı için risk faktörü olduğu ilk kez gösterilirken, ayrıca Lp(a) düzeyi ile serebrovasküler hastalık ve kladikasyon intermitans arasındaki ilişki prospektif olarak gösterilmiştir.¹ İskemik inme hastalarında belirgin yüksek Lp(a) değerleri bildirilmiştir.^{6,8,11,17} Ancak az da olsa bunun aksini iddia eden çalışmalar vardır.^{10,17}

Biz bu çalışmamızda akut aterosklerotik orta serebral arter infarktı saptanan hastalarda serum Lp(a) değerlerinin infarkt büyüklüğü ve prognoz ile ilişkisini araştırdık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza 1998-1999 yıllarında Şişli Etfal Hastanesi Nöroloji Kliniği'ne yatarak tedavi gören ve orta serebral arter infarktı olan 21 hasta alındı. Hasta grubu ilk kez inme geçiren aterosklerotik inmeli hastalardan oluşturuldu. Aterosklerotik inme tanısı kardioembolik nedenlerin dışlanmasıyla konuldu. EKG'de atrial fibrilasyon gözlenen ve transtorasik eko-kardiografide major emboli kaynağı bulunan hastalar çalışmadan çıkarıldı.¹⁹ Tüm hastalara karotis-vertebral doppler yapıldı. Lp(a)'nın

sadece inmeyle ilişkisi araştırıldığı için klinik olarak gösterilebilir periferik arter hastalığı olan hastalar çalışmadan dışlandı. Çalışmaya alınan hastaların tümüne kranial bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) yapıldı. Kan şekeri, üre, kreatinin, kan lipidleri, SGOT, SGPT, GGT, ALP, hemogram, VDRL bakıldı. EKG çekildi.

Kontrol grubu hastanemizin çeşitli polikliniklerine başvurarak laboratuara sevk edilen 22 sağlıklı kişiden oluşmaktadır. Kontrol grubunda geçirilmiş SVH öyküsü veya klinik muayene bulgusu, geçirilmiş miyokard infarktüsü, periferik arter hastalığı, bilinen karaciğer, böbrek, tiroid hastalığı veya neoplazi saptanması, Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi saptanması, hidroksimetil glutaril CoA redüktaz inhibitörü, stanozalol veya niyasin kullanıyor olmak ve günde 10 adetten fazla sigara içmek dışlama kriterleri olarak kabul edildi. Bu tanımlamaya uyan, 50-65 yaşları arasındaki vakalar kontrol grubu olarak belirlendi. Kontrol grubuna alınan hastalara yukarıda sayılan kan biyokimyası, hemogram, VDRL, Lp(a) tayini yapıldı.

SVH şiddeti ve prognoz, Barthell skalasıyla 1. hafta ve 2. ayda değerlendirildi. Hasta grubundakilerin tümünde 1. hafta ve 2. ayda serum Lp(a) değerleri bakıldı.

Kranial görüntülemede gözlenen infarkt orta serebral arterin kök sulama alanına uyuyorsa "büyük", iki divizyondan birinin sulama alanına uyuyorsa "orta", küçük dalların sulama alanına uyuyorsa "küçük" olarak sınıflandırıldı.

Serum Lp(a) değerleri 12 saatlik açlık sonrası kuru tüpe alınan kanda aynı gün, Cobas Miras cihazında Unimate 3 LPA Lipoprotein (a) (ROCHE) kiti kullanılarak immunoturbidometrik yöntemle, otoanalizatörle elde edildi. Kullanılan kitin internal CV'si kontrol 30 mg/dl için %3 idi.

İstatistiksel yöntem olarak student t testi, chi-square test ve spearman's rho korelasyon testleri kullanıldı.

SONUÇLAR

Hasta grubunu oluşturan 32-80 yaşları arasındaki 21 hastanın yaş ortalaması 63.61 ± 11.17 , kontrol grubumuzu oluşturan 50-65 yaşları arasındaki 22 vakanın yaş ortalaması 58.86 ± 4.5 idi. Hasta grubunda birinci hafta ve ikinci ayda bakılan serum Lp(a) değerleri sırasıyla 29.33 ± 26.18 mg/dl; 22.57 ± 14.61 mg/dl, kontrol grubunda 26.55 ± 28.76 mg/dl saptandı. Kontrol grubu ile hasta grubunun her iki Lp(a) değerleri ve hasta grubunda 1. ve 2. ayda bakılan serum Lp(a) değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1).

Tablo 1. Kontrol ve hasta grubunda Lp(a) değerleri

Lp(a)	N	Ortalama	SS	p*	p**
1 Hafta	21	29.33	26.18	0.743	0.092
2. Ay	21	22.57	14.61	0.573	
Kontrol	22	26.55	28.76		

* Kontrol ve Hasta grupları Lp(a) değerlerinin istatistiksel karşılaştırması
** Hasta grubu Lp(a) değerlerinin istatistiksel karşılaştırması

Hasta grubunda 1. hafta Barthel ortalaması 6.38 ± 5.12 , 2. ay ortalaması 15.23 ± 4.7 idi. 1. hafta Lp(a) değerleriyle akut ve kronik dönem Barthell skorları arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Benzer olarak 2. ay Lp(a) değerleriyle akut ve kronik dönem Barthell skorları arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 2). Her hasta için iki Barthell skoru arasındaki fark göz önüne alınarak yapılan istatistiksel çalışmada da Lp(a) değerleriyle ilişki saptanmadı.

Tablo 2. Barthell skorlarıyla Lp(a) ilişkisi

Değişkenler	R	p
Lp(a)1 - Barthell 1	0.163	0.48
Lp(a)1 - Barthell 2	0.005	0.98
Lp(a)2 - Barthell 1	0.344	0.127
Lp(a)2 - Barthell 2	0.323	0.153

Spearman's rho korelasyon testi

Kranial görüntülemelerde saptanan infarkt büyüklüğü ile her iki Lp(a) değerleri karşılaştırıldı. Orta serebral arter kök oklüzyonu saptanan 5 hastada 1. hafta ve 2. aydaki Lp(a) değerleri sırasıyla 38 ± 31.75 mg/dl ve 28.6 ± 21.09 mg/dl; alt veya üst divizyon infarkt saptanan 7 hastada sırasıyla 16.54 ± 10.73 mg/dl, 15.28 ± 7.69 mg/dl; dal infarkt saptanan 9 hastada ise sırasıyla 34.46 ± 30.06 mg/dl ve 24.88 ± 13.86 mg/dl idi. Divizyon infarkt saptanan hastalardaki Lp(a) değerleri diğer iki gruba göre daha düşük olarak görünmekle birlikte istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. 1. hafta ve 2. ay Lp(a) değerleriyle görüntüleme bulguları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 3. Görüntüleme bulgularının Lp(a) değerleriyle karşılaştırılması

Görüntüleme		Lp (a)	
		1 Hafta	2. Ay
Büyük	Ortalama	38 ± 31.7	28.6 ± 21.09
	N	5	5
Orta	Ortalama	16.54 ± 10.73	15.28 ± 7.69
	N	7	7
Küçük	Ortalama	34.46 ± 30.06	24 ± 13.86
	N	9	9
Chi-Square		1.127	1.203
P		0.569	0.568

TARTIŞMA

Lp(a) ilk kez Berg tarafından insan plazmasında b-lipoproteinin genetik varyantı olarak tanımlandı.^{2,3,7,9} Lp(a) serum düzeyleri genetik olarak kalıtılır ve yaş, cinsiyet, beslenme veya çevresel faktörlerden minimal etkilenir.^{6,9}

İlk kez Murai serebral arter infarktlı Japon hastalarda, büyük damar oklüzyonu olan grupta yüksek Lp(a) değerleri saptarken, lakü-

ner infarkt olan grupta bu ilişkiyi saptamadıklarını bildirdi.¹⁴ Zenker 40-65 yaşları arasındaki (ortalama yaş 53.6±9.7) 46 hastada yaptığı çalışmada inmeli hasta grubunda Lp(a) değerlerini yüksek saptadı. Yine aynı çalışmada karotid arterlerin ultrasonografik derecelendirme skoruyla Lp(a) arasında istatistiksel anlamlı ilişki bildirdi.⁶ Her ne kadar Lp(a) değerlerinin yaştan sınırlı olarak etkilendiği bildirilmekteyse de Nagayama ve ark. aterotrombotik inmeli hasta grubunda 60 yaşın altındaki hastalarda Lp(a) değerlerini anlamlı yüksek saptarken, 60 üzerindeki hasta grubunda fark saptamadılar.¹⁶ Rhoads ve ark'ı miyokard infarktüsü erkek hastalarda yaptıkları çalışmada miyokard infarktüsü olan 60 yaş altındaki hastalarda Lp(a) değerlerini kontrol grubuna oranla yüksek saptarken, 70 yaş üzerindeki hastalarda anlamlı fark saptamadılar.¹⁸ Jürgens ve Költringer iskemik inmeli hastalarda yaptıkları çalışmada Lp(a) değerlerinin 30-60 yaş arasındaki küçük bir alt grupta kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu bildirdiler.⁸ Yukarıda sayılan çalışmalarla karşılaştırıldığında, bizim hasta popülasyonumuzun yaş ortalamaları oldukça yüksektir. Biz, aterotrombotik inmeli hasta grubumuzda serum Lp(a) değerlerini yüksek saptamayışımızın nedeninin çalışmalar arasındaki yaş farkı olduğu kanısındayız. Kontrol grubu ile karşılaştırmanın yapıldığı bu iki çalışmadan ilkinde, kontrol grubu koroner kalp hastalığı olmayan kişilerden seçilirken,¹⁸ diğerinde rastgele seçilen tamamen sağlıklı bireylerden oluşmuştur.⁸ Bizim kontrol grubumuz da tamamen sağlıklı bireylerden seçilmiştir. Kontrol grubunun, hasta grubu ile benzer risk faktörleri olan kişilerden oluşturulması, Lp(a) ile ilgili sonuçları değiştirebilir. Ancak bizim çalışmamızda hasta grubunda Lp(a) değerlerinin yüksek bulunmaması nedeni ile, kontrol grubunun sağlıklı bireylerden seçilmiş olması sonucu değiştirmemiştir.

Petro-Bodet ve ark.'ları kardiyembolik inmeli hastaları dışlayarak, iskemik inmeli hastalarda yaptıkları çalışmada laküner ve aterotrombotik inmeli hasta gruplarını kontrol grubunun Lp(a) değerleriyle ayrı ayrı karşılaştır-

dıklarında istatistiksel anlamlı fark saptamadılar.¹⁰ Hasta kabul ve çalışma kriterleri bizim çalışmamıza oldukça benzeyen bu çalışmada elde edilen sonuçlar bizim çalışmamızda ortaya çıkan sonuçlarla uyumludur. Shintani ve ark.'ları iskemik inmeli hastaları içine alan çalışmalarında Lp(a) değerlerini kontrol grubuna oranla yüksek saptadılar.⁴ Büyük damar hastalığı olan grupta Lp(a) değerleri yüksek saptanırken, atrial fibrilasyonu olan hastalar dışlanarak yapılan istatistiksel çalışmada anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızın prognozla ilişkili kısmında serum Lp(a) değerinin inme şiddeti ve kısa dönem prognozla ilişkili olmadığı sonucuna vardık. Kooten ve ark.'ları modifiye Rankin skalası kullanarak 2.5±1.2 yıl takipli 151 hastada yaptıkları prospektif çalışmada serum Lp(a) düzeylerinin kardiyovasküler risk profili, inme şiddeti ve prognozla ilişkisini araştırdılar. Serum Lp(a) değerleriyle inme şiddeti ve prognoz arasında ilişki saptamadıklarını bildirdiler. Çalışma sonucunda Lp(a)'nın prognostik faktör olmadığı sonucuna vardılar.⁵

Woo ve ark.'ları tüm inme tiplerini içine alan prospektif çalışmada serum lipidlerinin akut dönem ve 3 aylık dönemdeki etkilerini araştırdılar. Hastalara akut dönemde Glasgow koma skalası uygulanmış, üçüncü ayda yaşayan ve ölen hastalar belirlenmiştir. Akut dönem skoru < 10 olan ve ölen hastalarda kolesterol, LDL, VLDL ve Apo B konsantrasyonları anlamlı olarak düşük saptanırken, Lp(a) değerleriyle akut dönem ve üçüncü aydaki prognoz arasında ilişki saptamadılar.¹²

Görüntüleme bulgularımızın birinci hafta ve ikinci aydaki serum Lp(a) değerleriyle karşılaştırılmasıyla istatistiksel anlamlı birliktelik saptamadık. Kooten ve ark.'larının çalışmasında BT bulguları kortikal infarkt, kortikal border-zone infarkt, büyük subkortikal infarkt, laküner infarkt ve posterior fossa infarkt olarak sınıflandırıldı. Tüm gruplar ayrı değerlendirildiğinde hiçbir infarkt türünde Lp(a) ile birliktelik saptamadıklarını bildirdiler.

Sonuç olarak aterotrombotik inmeli, nispeten küçük bir hasta grubuyla yaptığımız bu çalışmada, serum Lp(a) değerlerinin aterotrombotik inmeli hasta grubunda belirleyici marker olmadığı, Lp(a) değerlerinin kranial görünüleme bulguları ve prognozla ilişkisinin olmadığı sonucuna vardık.

KAYNAKLAR

1. Andrew G. Bostom, David R. Gagnon. A prospective investigation of elevated lipoprotein (a) detected by electrophoresis and cardiovascular disease in women. *Circulation*. 1994;90:1688-1695.
2. Angelo M. Scanu, Gunther M. Fless. Lipoprotein (a) heterogeneity and biological relevance. *J. Clin. Invest.* 1990;85:1709-1715.
3. Ernst J. Schaefer, Stefania Lamon-Fava. Lipoprotein (a) levels and risk of coronary heart disease in men. *JAMA*. 1994;271:999-1003.
4. F. Krempler, G. M. Kostner. Studies on the role of specific cell surface receptors in the removal of lipoprotein (a) in man. *J. Clin. Invest.* 1983;71:1431-1441.
5. Fop van Kooten, Johannes van Krimpen. Lipoprotein (a) in patients with acute cerebral ischemia. *Stroke*. 1996;27:1231-1235.
6. Gerald Zenker, Peter Költringer. Lipoprotein (a) as a strong indicator for cerebrovascular disease. *Stroke*. 1986;17(5):942-945.
7. Gosta H. Dahlen, John R. Guyton. Association of levels of lipoprotein (a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation*. 1986;74(4):758-765.
8. Günther Jürgens, Peter Költringer. Lipoprotein (a) in ischemic cerebro-vascular disease: A new approach to the assesment of risk for stroke. *Neurology*. 1987;37:513-515.
9. Jacques Genest, Jennifer L. Jenner. Prevalence of lipoprotein (a) [Lp(a)] excess in coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 1991;67:1039-1045.
10. J. Petro Bodet, Mariano Senti. Lipoprotein and apolipoprotein profile in men with ischemic stroke. *Stroke*. 1992;23:1556-1562.
11. J. Woo, E. Lau. Hypertension, lipoprotein (a), and apolipoprotein A-I as risk factors for stroke in the chinese. *Stroke*. 1991;22:203-208.
12. J. Woo, C.W.K. Lam. Acute and long-term changes in serum lipids after acute stroke. *Stroke*. 1990;21:1407-1411.
13. M. John Chapman, T. Huby. Lipoprotein (a): implication in atherotrombosis. *Atherosclerosis*. 1994; 110 (Suppl):69-75.
14. Murai A. Miyahara T. Lp(a) lipoprotein as a risk factor for coronary heart disease and cerebral infarction. *Atherosclerosis*. 1986;59:199-204.
15. Lindsey A. Miles, Gunther M. Fless. A potential basis for the thrombotic risks associated with lipoprotein (a). *Nature*. 1989;339:301-302.
16. Masao Nagayama, Yukita Shinohara. Lipoprotein(a) and ischemic cerebrovascular disease in young adults. *Stroke*. 1994;25:74-78.
17. Paul M. Ridker, Meir J. Stampfer. Plasma concentration of lipoprotein(a) and the risk of future stroke. *JAMA*. 1995;273:1269-1273.
18. RhoadsGG, Dahlen G, Berg K. Lp(a) lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction. *JAMA*. 1986;256:2540-2544.
19. William M Feinberg, Gregory W Albers, J.M. Barnett. Guidelines for the management of Transient Ischemic Attacks. *Stroke*. 1994;25:1320-1335.

