

Serebrovasküler Hastalıklarda Glasgow Koma Puanı ile Lipoprotein (a) İlişkisi

Dr. Atilla İlhan¹, Dr. Zekeriya Alioğlu², Dr. Mustafa Adanır², Dr. Mehmet Özmenoğlu²,
Dr. Asım Örem³

Bu çalışmada, klinik ve radyolojik incelemelerle serebrovasküler hastalık (SVH) tanısı alarak kliniğimizde izlenen 246 olguda lipoprotein (a) [Lp (a)]değerleri ve başvuru anındaki Glasgow koma puanı (GKP) arasındaki ilişki araştırıldı.

Son yıllarda, plazminojenle yakın benzerliği olan ve aterojenik potansiyeli bulunan Lp (a) ile ilgili olarak pek çok çalışma yapılmıştır. Biz bu çalışmada inme sonrası akut dönemde serum Lp (a) düzeyleri ile GKP arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını ve prognoz tahmininde değerli olmadığını gözledik. [Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1996;3(2):89-92]

Anahtar Kelimeler: Lipoprotein (a), serebrovasküler hastalık, Glasgow koma puanı

The relation of serum Lp (a) levels and Glasgow coma score in cerebrovascular disease

In this study, we analyzed the relationship of serum lipoprotein (a) levels and initial Glasgow coma score (GCS) of 246 patients with cerebrovascular disease (CVD).

The correlation between atherosclerosis and serum lipids are well known. This condition has been clearly demonstrated in coronary artery disease but no correlation could be found in CVD. In recent years, many studies were reported that Lp (a) is closely similar to plasminogen and has atherogenic potential.

In this study, we observed that there is no statistically difference between serum Lp (a) levels and GCS at the post-stroke period. We also observed that serum Lp (a) levels are not valuable for predicting the outcome in patients with stroke. [Journal of Turgut Özal Medical Center 1996;3(2):89-92]

Key Words: Lipoprotein (a), cerebrovascular disease, Glasgow coma score

Koroner kalp hastalıkları ve periferik damar hastalıkları ile serum lipid parametreleri arasında çarpıcı bir ilişki bulunmasına karşılık, serebrovasküler hastalık (SVO) gelişiminde dislipoproteinemi yönünden çok sayıda birbiriyle çelişkili çalışma rapor edilmiştir (1-4). Son yıllarda ateroskleroz için risk faktörü olan lipoproteinler arasına yeni bir lipoprotein daha katılmıştır. Bu ilk kez Kare Berg tarafından 1963 yılında tanımlanan Lp (a)'dır. Özellikle Lp (a)'nın plazminojen ile

çarpıcı şekilde benzerlik göstermesi ve plazminojenle yarışmaya girerek tromboza eğilimi arttırması araştırmacıların yoğun ilgi odağı haline gelmesine neden olmuştur. Serum Lp (a) düzeyleri hayat boyu önemli değişiklik göstermemekle birlikte, kişiler arasında 100 kata varan farklılıklar bildirilmiştir (5). Lp (a) düzeyleri genetik olarak belirlenmektedir ve yaş, cinsiyet, diyet, kolesterol ya da trigliserid düzeylerinden etkilenmemektedir (6,7). Serum Lp (a) düzeylerinin >30 mg/dL olması

¹ İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nöroloji Anabilim Dalı, Malatya

² Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Trabzon

³ Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Trabzon

Bu çalışma XXXI. Nöroloji Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

halinde ateroskleroz riskinin çok daha belirgin olarak arttığı bildirilmiştir (8).

Biz bu çalışmada, son yıllarda SVO'larda önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilen serum Lp (a) düzeyleri ile prognoz arasında ilişki olup olmadığını araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma K.T.Ü. Tıp Fakültesi Nöroloji Servisine Ocak 1992-Mart 1994 döneminde SVO tanısı ile yatışı yapılan toplam 246 olguda yapıldı. Olguların 104'ü erkek, 142'si kadındı. (Erkek yaş ortalaması = 54.05±15.38, Kadın yaş ortalaması = 53.80±17.76, Genel yaş ortalaması = 53.91±6.67). Olguların 79'u intraserebral hemoraji (Yaş ortalaması = 50.20±15.90), 23'ü geçici iskemik atak (GİA) (Yaş ortalaması = 48.66±15.20), 17'si subaraknoid kanama (SAK) (Yaş ortalaması = 52.65±10.71), 127'si serebral infarkt idi (Yaş ortalaması = 58.17±17.79).

Olgulara SVO tanısı nörolojik muayene ve bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ile konuldu. İskemik SVO'lar lezyonun oluş biçimi ve kronolojisi bakımından; yerleşmiş (tam) inme ve geçici iskemik atak (GİA) olarak gruplandırıldı. İntrakranial kanamalar ise SAK ve intraserebral hemoraji olarak kendi içinde 2 gruba ayrıldı. GİA tanısı; ani başlayan, genellikle 5-15 dakika süren ve 24 saat içinde tamamen düzelen, geçici fokal nörolojik defisitler için kullanıldı (9). Bu olguların BBT'leri normaldi ya da laküner infarkt mevcuttu. 6 saatten daha kısa bir sürede nörolojik tablonun tam olarak yerleştiği, BBT'de büyük arter tıkanması olan ve progresyon göstermeyen olgular ise tamamlanmış inme olarak adlandırıldı. BBT incelemesinde intraparaknoidal kanamayla uyumlu görüntü elde edilen olgular intraserebral hemoraji olarak adlandırılırken subaraknoid mesafede kanamayla uyumlu görüntüye sahip olanlar ya da beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde hemoraji saptanan olgular SAK olarak değerlendirildi. Tüm olgularda BBT incelemesi hastalığın ilk 48 saati içerisinde yapıldı.

Olguların ilk yapılan nörolojik muayenesindeki Glasgow koma puanlaması (GKP) 'na göre; GKP≤10 ve GKP>10 olanlar olarak 2 gruba ayrıldı. Prognozlarına göre ise olgular sekelsiz olarak

iyileşenler, sekelli olarak taburcu edilenler ve ölümle sonuçlananlar olarak gruplandırıldı.

Tüm olgularda rutin klinik laboratuvar tetkiklerinden tam kan sayımı, tam idrar analizi, elektrokardiyografi (EKG) ve biyokimyasal analizlerden glukoz, kan üre azotu (BUN), kreatinin, total protein, albumin, total kolesterol, trigliserid (TG), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), total bilirubin, direkt bilirubin, aspartat amino transferaz (AST=SGOT), alanin amino transferaz (ALT=SGPT), laktat dehidrogenaz (LDH), alkalin fosfataz (ALP), gama glutamil transpeptidaz (GGT), amilaz, Na, K ve Cl seviyeleri tesbit edilmiştir.

Kan örnekleri bir gecelik açlık dönemini takiben brakial venden, antikoagülsüz tüplere alındı. 20 dakikalık oda sıcaklığında inkübasyondan sonra +4°C, 2800 rpm'de 15 dakika santrifüjlemeyle serumlar elde edildi. Bu numuneler Lp (a) analizi için -70°C'deki derin dondurucuda saklandı. Günümüzde Lp (a) ölçümü için henüz standart bir yöntem yoktur. Lp (a) ölçümünde birçok metodlar kullanılmaktadır. Bu metodlar arasında en hassas olanı RİA ve ELİSA yöntemleridir. RİA'nın radyoaktif olması ve sürekli kontrol gerektirmesinden dolayı ELİSA yöntemi daha çok tercih edilmektedir (10). Piyasada da bu yöntemle çalışan ticari kitler daha yaygındır. Literatürdeki çalışmaların da çoğunun Tint Elize (Biopool) ile yapılması ve hastanemizdeki cihazların buna uygun olması nedeniyle biz de bu kiti seçtik.

Olgulardan kronik böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, akut koroner arter hastalığı, diyabet, hiperlipidemi, hiperürisemi, malignansi, vasküler hastalık veya vasküler endoteli etkileyebilecek bir major hastalık ve dissemine intravasküler koagülasyon komplikasyonu bulunanlar öykü ve laboratuvar tetkiklerden yararlanılarak çalışma dışı bırakıldı. Olguların hiçbirisi serum Lp (a) düzeylerine etki ettiği bilinen nikotinik asid, neomisin, stanozolol, N-asetil sistein, beta bloker veya östrojen preparatı almıyordu (11).

Çalışma sonuçlarının istatistiksel analizleri, kompütörde SPSS programı kullanılarak yapıldı. Lp(a) dağılımı oldukça dağınık olması nedeniyle Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi.

SONUÇLAR

Olgularda Lp (a) dağılımı oldukça dağınıklık göstermektedir. En düşük Lp (a) değeri 1.4 mg/dL olarak bulunurken en yüksek değer 127 mg/dL idi. Ortalama Lp (a) değerleri Tablo 1'de görülmektedir. SVO alt grupları ile bölgemizde sağlıklı bireylerde saptanan Lp (a) düzeyleri (21 mg/dL) arasında istatistiksel karşılaştırma yapıldı (12). Serum Lp (a) değerleri hemorajik karakterli SVO'lar (intraserebral hemoraji ve SAK) ile anlamlı bir farklılık göstermezken, iskemik kökenli SVO'larda (serebral infarkt ve GİA) ve genel SVO olgularında oldukça anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$).

GKP değerleri ≤ 10 olan olgular ile >10 olanlar arasında, sekelsiz ve sekelli iyileşenler ya da ölümlü sonuçlananlar arasında Lp (a) değerleri açısından istatistiksel farklılık saptanmadı (Tablo 1).

TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan çalışmalarda özellikle iskemik SVO'lar ile serum Lp (a) düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu ve genetik olarak yüksek serum Lp (a) düzeylerine yatkın olanların serebral ateroskleroza eğilimli olduğu bildirilmiştir (13-17).

Pedro-Botet ve ark. yüksek Lp (a) düzeylerinin normal kolesterol ve TG düzeylerinde bile iskemik

inme için major risk faktörü olduğunu bildirmektedirler (18). Zenker ve ark.'nın çalışmasında SVO'lu olguların serum lipid düzeyleri, miyokard enfarktüsü (MI) ve kontrol gruplarınınki ile karşılaştırılmıştır. SVO ve kontrol grupları arasında yapılan karşılaştırmada, yüksek Lp (a) düzeylerinin diğer serum lipid ve lipoproteinleri arasında SVO için tek ve en önemli risk faktörü olduğu ve karotis arter stenozunun derecesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu sonuç Lp (a) yüksekliğinin serebrovasküler yetmezliğin bir göstergesi olabileceğini ortaya koymaktadır (14).

Költringer ve ark. iskemik SVO ve kontrol gruplarında yaptıkları çalışmada serum Lp (a) düzeylerinin iskemik SVO grubunda belirgin olarak yüksek olduğunu bildirmektedirler. Yüksekliğin özellikle 30-60 yaş grupları arasında çok daha belirgin olduğu ve Lp (a)'nın 20 mg/dL gibi düşük konsantrasyonlarda bile risk faktörü olduğu gözlenmiştir (16).

Nomura ve Yamamura hiperkolesterolemi olmaksızın yüksek Lp (a) sı olan olgularda serebral damarlardaki darlıkların anjiyografik olarak daha ciddi olduğunu göstermişlerdir (19). Woo ve ark. 304 kontrol ve 304 SVO'lu olguda yaptıkları çalışmada serebral infarkt ve intraserebral hemoraji grubunda Lp (a) düzeylerini yüksek bulurken, laküner infarktılılarda belirgin bir farklılık gözlememişlerdir. Lp (a) düzeyleri ≥ 49.7 mg/dL olanlarda inme riskinin 4.6 kat arttığını bildirmişlerdir (20).

Tüm bu çalışmalarda ve bizim çalışmamızda da olduğu gibi özellikle iskemik karakterli SVO'larda serum Lp (a) düzeyleri sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak yükseklik göstermektedir. SVO'larda prognoz ile Lp (a) düzeyleri arasında ilişkiye yönelik yalnızca bir çalışma bildirilmiştir (20). Bu çalışmada da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı gözlenmiştir.

Sonuç olarak; serum Lp (a) düzeyi yüksekliği artmış SVO riskiyle birlikte olmasına karşılık, prognozla ilgili varsayımlarda önemli görünmemektedir.

Tablo 1. Genel SVO ve alt gruplarında serum Lp (a) düzeyleri.

	Lp (a) (mg/dL)	p
Serebral İnfarkt (n=127)	41.95±27.10	<0.001
GİA (n=23)	42.86±35.41	<0.001
İntraserebral Hemoraji (n=79)	28.69±27.99	>0.05
SAK (n=17)	30.75±30.71	>0.05
Genel SVO (n=246)	37.25±29.69	<0.001

Tablo 2. Serum Lp (a) düzeylerinin olguların GKP değerleri ve prognozlara göre dağılımı.

	Lp (a) (mg/dL)	p
GKP ≤ 10 (n=51)	36.20±28.05	>0.05
GKP >10 (n=95)	37.49±30.11	>0.05
Sekelsiz (n=39)	36.82±33.30	>0.05
Sekelli (n=140)	37.02±28.03	>0.05
Ölüm (n=67)	38.75±27.55	>0.05

KAYNAKLAR

1. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, Abbott RD, Kalousian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. JAMA 1986; 256:2835-8.
2. Miller GJ, Miller NE. Plasma high-density lipoprotein concentration and development of ischemic heart disease. Lancet 1975;1:16-9.
3. Gordon T, Castelli WP, Hjorland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoproteins as a protective factor against coronary heart disease. Am J Med 1977;61:707-16.
4. Senti M, Pedro-Botet J, Nogues X, Rubies-Prat J, Vidal Barraquer F. Lipoprotein profile in men with peripheral vascular disease: Role of intermediate density lipoproteins and apoprotein E phenotypes. Circulation 1992;85:30-6.
5. Utermann G. The mysteries of lipoprotein (a). Science 1989; 246:904-10.
6. Albers JJ, Wahl P, Hazzard WR. Quantitative genetic studies of the human plasma Lp (a) lipoprotein. Biochem Genet 1974;4:475-86.
7. Harrie NR, Schultz JS. Studies of Lp-lipoprotein as a quantitative genetic tract. Proc Natl Acad Sci USA 1970; 66:99-103.
8. Scanu AM, Lawn RM, Berg K: Lipoprotein (a) and atherosclerosis. Ann Int Med 1991;15:209-18.
9. Ertekin C: Nöroloji'de fizyopatoloji ve tedavi. Bilgehan yayınları, İzmir, 1987:627-30.
10. Maximilian K. A new "capture" immunoassay for human Lp (a) lipoprotein (ELISA). DAI 1989;51:152-5.
11. MBewu AD, Durrington PN. Lipoprotein (a): Structure, properties and atherogenesis. Atherosclerosis 1990; 85:1-14.
12. Örem A, Değer O, Önder E, et. al. Distribution of serum lipoprotein (a) concentrations in a healthy Turkish population. Ann Clin Biochem 1994;31:343-6.
13. Kostner GM, Avogaro P, Cazzolato G, Marth E, Bittolobon G, Quinci GB. Lipoprotein Lp (a) and the risk for myocardial infarction. Atherosclerosis 1987;38:51-61.
14. Zenker G, Költringer P, Bone G, Niederkorn K, Pfeiffer K, Jürgens G. Lipoprotein(a) as a strong indicator for cerebrovascular disease. Stroke 1986;17:942-5.
15. Murai A, Miyahara T, Fujimoto N, Matsuda M, Kameyema M. Lp(a) lipoprotein as a risk factor for coronary heart disease and cerebral infarction. Atherosclerosis 1986; 59:199-204.
16. Költringer P, Jürgens GA. A dominant role of lipoprtein (a) in the investigation and evaluation of parameters inducing the development of cervical atherosclerosis. Atherosclerosis 1985; 58:187-91.
17. Nagayama M, Shinohara Y, Nagayama T: Lipoprotein (a) and ischemic cerebrovascular disease in young adults. Stroke 1994; 25:74-8.
18. Pedro-Botet J, Senti M, Nogues X, Rubies-Prat J, Roguer, J,D'Olhaberriague L. Lipoprotein and apolipoprotein profile in men with ischemic stroke. Stroke 1992; 23:1556-62.
19. Nomura S, Yamamura T. Lipoprotein (a) (in Japanese). Metab Dis 1991; 28:265-74.
20. Woo J, Lam CWK, Kay R, Wong HY. Acute and long-term changes in serum lipids after acute stroke. Stroke 1990; 21:1407-11.

Yazışma adresi:

Uz.Dr. Atilla İLHAN
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji ABD Öğretim Görevlisi
44100 MALATYA