

Genç yaşta akut miyokard infarktüsü geçiren erkek hastalarda serum apolipoprotein A-1 ve apolipoprotein B-100 düzeylerinin belirlenmesi

Dr. Ö. Faruk ÇİÇEKÇİBAŞI, Dr. Selahattin ERİKÇİ, Dr. Can Polat EYİĞÜN, Dr. Bayram KOÇ, Dr. Yavuz BAYKAL, Dr. Kenan SAĞLAM, Dr. Fikri KOCABALKAN,

GATA İç Hastalıkları Bilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalları, Ankara

ÖZET

Son yıllarda, koroner arter hastalığının en büyük sebeplerinden biri olan aterosklerozisin etyolojisinde apoproteinlerin önemi gittikçe artmaktadır. Çalışmamızda, akut miyokard infarktüsü 47 hastanın serum Apo A-1, Apo B-100 düzeyleri çalışıldı ve Apo A-1/Apo B-100 oranları belirlendi. Herhangi bir sistemik hastalığı olmayan ve herhangi bir ilaç almayan 45 yaşın altındaki hastalar çalışmaya dahil edildi. Ayrıca, şişmanlık, hipertansiyon, alkol alışkanlığı ve sigara içiciliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Sekiz hastanın serum kolesterol düzeyi 200-240 mg/dl ve 11 hastanın serum trigliserid düzeyi 150-250 mg/dl arasında iken, diğer hastalar normal lipid ve yüksek dansiteli lipoprotein düzeylerine sahiptiler. Hasta grubunda ortalama serum Apo A-1 düzeyi 0.9917 ± 0.3548 ve kontrol grubunda 1.2210 ± 0.3731 idi. Ortalama serum Apo B-100 düzeyi hasta grubunda 1.6762 ± 0.7344 ve kontrol grubunda 1.3565 ± 0.4407 idi. Apo A-1/Apo B-100 oranı hasta grubunda 0.6854 ± 0.3410 ve kontrol grubunda 0.9604 ± 0.3310 idi. Sonuçlarımız diğer çalışmaların sonuçları ile paralellik göstermektedir. Apo A-1/Apo B-100 oranı bilinen koroner risk faktörü olmayan genç erkek hastalarda KAH'nın iyi bir belirleyicisi olabilir. Ancak, kesin sonuçlar çıkarabilmek için geniş ölçekli ve uzun-süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: **Apolipoprotein A-1, B-100, akut miyokard infarktüsü**

KORONER arter hastalığı (KAH) gelişmiş ülkelerde ölümlerin önde gelen sebebidir. A.B.D'nde tüm ölüm sebeplerinin %35'ini, tüm kalp hastalıklarının %65'ini oluşturmaktadır (1).

KAH'nın en büyük nedeni aterosklerozdur. Aterojenik süreç çeşitli faktörlerin etkisiyle zaman içinde hızlanarak veya yavaşlayarak ilerler ve arteriyel kan akımını azaltır. KAH'nın ilk belirtisi ani ölüm olabileceğinden, erken tanımlanması ve önlem alınması esastır.

Aterosklerozda risk faktörlerinden lipidlerin, özellikle de kolesterolün yeri ve önemi anlaşılmış, tüm

Summary: The determination of sera levels of apolipoprotein A-1 and apolipoprotein B-100 in young adult patients with acute myocard infarction

In recent years, the importance of apolipoproteins have increased in the etiology of atherosclerosis a major cause of CAD. In our study, the sera levels of Apo A-1, Apo B-100 in 47 patients with AMI were studied and the ratio of Apo A-1/Apo B-100 were determined. The patients under 45 years, who did not have any systemic diseases and did not take any medicine, were included in the study. Additionally, the patients who had obesity, hypertension, alcohol consumption and smoking cigarette were excluded from the study. While the sera cholesterol levels of 8 patients were from 200 to 240 mg/dl and the sera triglyceride levels of 11 patients from 150 to 250 mg/dl, other patients had normal lipid and high density lipoprotein levels. The mean sera level of Apo A-1 was 0.9917 ± 0.3548 in patients and 1.2210 ± 0.3731 in control group. The mean sera level of Apo B-100 was 1.6762 ± 0.7344 in patients and 1.3565 ± 0.4407 in control group. The ratio of Apo A-1/Apo B-100 was 0.6854 ± 0.3410 and 0.9604 ± 0.3310 in control group. Our data were parallel to the results of other studies. It is concluded that Apo A-1/Apo B-100 may be a good predictor of CAD in young male patients without coronary risk factors. However, the large-scale and long-term prospective studies are needed in order to draw definitive conclusions.

Key words: Apolipoprotein A-1, B-100, acute myocard infarction

parametreler detaylı olarak incelenmiştir. Bu arada lipoproteinlerin önemi de ortaya konmuştur.

Son yıllarda ise KAH riskinin bir göstergesi olarak apolipoproteinlerin, özellikle de apo A-1 ve apo B'nin saptanması büyük önem kazanmaktadır. Apoproteinlerin konsantrasyonu, plazmada bulunan partiküllerin sayısı için lipoprotein kompozisyonundaki değişikliklerden etkilenen lipoprotein kolesterol ölçümüne göre daha iyi bir indeks olduğundan bu yaklaşım mantıklıdır. Ancak KAH riski ve lipoprotein düzeyleri arasındaki ilişki ile ilgili epidemiyolojik bilgilerin çoğu lipid ölçümlerin üzerine dayanmakta ve apolipoproteinlerin KAH habercisi olarak değerlendirilmesine

Tablo Hasta ve kontrol grubunun toplu sonuçları

Parametre	Hasta grubu ortalaması	Kontrol grubu ortalaması	P
Apo A-1(g/l)	0.9917±0.3548	1.2210±0.3731	0.002
Apo B-100(g/l)	1.3565±0.04407	1.3565±0.04407	0.033
Apo A-1/Apo B-100	0.9604±0.3310	0.9604±0.3310	0.001

ilişkin prospektif bilgi bulunmamaktadır. Apolipoproteinlerin ölçümlerinin daha yaygın kabulünü engelleyen diğer nedenler, yöntemlerin çeşitliliği, sonuçların çeşitli laboratuvarlarda farklı elde edilmesi ve yöntemlerin standardizasyonundaki zorluklardır (2,3). Ancak bu problemler çözüldüğünde apolipoprotein kantitasyonu en azından hızlı ve kolay olarak belirlemede KAH riskinin belirlenmesinde önemli rol oynayacaktır.

Öte yandan uygun immunokimyasal yöntemlerin çok sayıda örneğe uygulanması da bir avantajdır (3).

Bu çalışmada, genç yaşta akut miyokard infarktüsü geçiren erkek hastalarda, sözü edilen apolipoproteinlerin serum düzeyleri gösterilerek, KAH riskini erken olarak belirlemede uygun bir parametre olup olmadığı araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için vakalar koroner yoğun bakım ünitelerine akut miyokard infarktüsü (AMI) nedeniyle yatırılan, 45 yaş ve altındaki erkek hastalar arasından seçildi.

AMI tanısı, anamnez, EKG ve Kreatin fosfo kinaz enziminin miyokard bandındaki yükselme bulgularından en az ikisinin pozitif olması ile konuldu.

Lipid profilini etkileyebilecek sistemik hastalığı (diabetes mellitus, hipotiroidi, hipertiroidi, surrenal hastalıkları, nefrotik sendrom, böbrek yetmezliği) olanlar ve ilaç (steroidler, antilipemik ajanlar, diüretikler, beta blokerler) kullananlar çalışmaya alınmadı. Risk faktörlerinden hipertansiyonu olanlar, obez olduğuna ağırlık $\geq$ (boy-100)X1.20 formülüyle karar verilenler, serum total kolesterolü 240 mg/dl'den, trigliseridi 250 mg/dl'den yüksek olanlar ve HDL kolesterolü 35 mg/dl'den düşük olanlar çalışma dışı bırakıldı. Günde 5 adetten fazla sigara içenler, günde 50 gramdan ve haftada 150 gramdan fazla alkol kullananlar da çalışmaya alınmadı.

Kontrol grubu olarak yukarıda belirtilen şartlara uygun 47 sağlıklı erkek seçildi.

AMI'nü takip eden ilk üç gün içinde hastalardan 12 saatlik açlık sonrası, sabah saatlerinde venöz kan örnekleri alındı. Kontrol grubundan da 12 saat açlık sonrası sabah saatlerinde kan alındı. Dakikada 3000 devir ile santrifuj edilerek ayrılan

serumlar -27°C de dondurularak saklandı.

Serumlarda apo A-1 ve apo B-100 düzeyleri GATA immunoloji laboratuvarında Behring Nephelometer 100 adlı cihazda nephelometric immunoassay yöntemiyle, total kolesterol ve trigliserid enzimatik yöntemle, HDL kolesterol çöktürme yöntemiyle saptandı.

Gruplara ait veriler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirtildi. Grupların karşılaştırılmalarında student's *t* testi kullanıldı. Hipotezlerin kontrolünde anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alındı.

BULGULAR

İstatistiksel analize tutulan 47 hastanın yaşları 25-45 arasında, ortalama=36.98±4.66, kontrol grubunun ise 26-45 arasında ortalama=35.40±4.50 olarak belirlendi.

Hasta grubunda bulunan beş vakanın birinci dereceden akrabalarında 60 yaşından önce KAH öyküsü mevcuttu.

Hasta grubunda kolesterol seviyesi 200-240 mg/dl arasında değişen 8 vaka belirlenirken, trigliserid seviyesi 150-250 mg/dl arasında değişen 11 vaka tesbit edildi. Geriye kalan 28 hastanın ve kontrol grubunun lipid profili normal sınırlar içindeydi.

Hasta grubunda Apo A-1 seviyesi en düşük 0.27 g/l, en yüksek 1.60 g/l, ortalama= 0.9917±0.3548 g/l olarak ölçüldü. Kontrol grubunda ise en düşük 0.41 g/l, en yüksek 2.00 g/l ortalama= 1.2210±0.3731 g/l olarak ölçüldü. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0.05$) (Tablo).

Hasta grubunda apo B-100 seviyesi en düşük 0.54 g/l, en yüksek 2.99 g/l ortalama=1.6762±0.7344 g/l olarak ölçüldü. Kontrol grubunda ise apo B-100 değerleri en yüksek 0.81 g/l, en yüksek 2.94 g/l ortalama=1.3565±0.4407 g/l olarak ölçüldü. Hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$) (Tablo).

Hasta grubunda apo A-1/apo B-100 oranı en düşük 0.246, en yüksek 1.7000, ortalama= 0.6854±0.3410 olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda ise aynı oran en düşük 0.247, en yüksek 1.694, ortalama=0.9604±0.3310 olarak bulunmuştur. Bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Tablo).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Jones ve arkadaşlarının ateroskleroz gelişiminde risk faktörü olarak lipoproteinlere dikkat çekmesinden beri yapılan çalışmalar, dislipoproteinemi-lerin ateroskleroz risk faktörleri arasındaki önemi gün geçtikçe ön plana çıkarmaktadır.

Serum lipidleri arasında en çok suçlanan serum

kolesterolü olmuş, trigliseridler ve fosfolipidler ise daha masum bulunmuşlardır. İskemik kalp hastalığı için serum kolesterolü yaygın risk faktörü olarak kabul görmüş ve serum LDL kolesterolü ile HDL kolesterolü en iyi parametre olarak öne sürülmüştür (4). Son zamanlarda HDL2, HDL3 apo A-1 ve apo B-100'ün daha önemli risk faktörleri olduğu öne sürülmüştür (5).

KAH riskinin tesbitinde serum apolipoprotein seviyelerinin kliniksel kullanımı nispeten yeni olmasına rağmen büyük ümitler vadetmektedir. Serum Apo A-1 ve apo B-100 düzeyleri, apo A-1/apo B-100 oranı koroner arter hastalığı angiografik olarak tesbit edilen hastalarda kolesterol değerlerine göre daha iyi neticeler vermektedir (6-10).

Koroner arter hastalığı olanlar bu hastalığı olmayanlarla kıyaslandığında serum apolipoprotein A-1 seviyeleri düşük, apolipoprotein B-100 seviyeleri yüksektir. Apolipoproteinler geleneksel lipoprotein seviye tespitlerinden daha hassas ve spesifik-

tir (11-17). İskemik kalp hastalıklarını tanımlamada apo A-1/apo B-100 oranının apo A-1 ve apo B-100'un tek tek ölçülmesinden daha iyi bir gösterge olduğu bildirilmiştir (14,18-20).

Ateroskleroz gelişmesi için bilinen risk faktörlerini en aza indirdiğimiz çalışmamızda, serum Apo A-1 düzeylerini düşük, serum Apo B-100 düzeylerini ise yüksek bulduk. Apo A-1/Apo B-100 oranındaki azalma da istatistiksel olarak anlamlıydı. Sonuçlarımız daha önceki çalışmalarla paralellik göstermektedir.

Koroner arter hastalığı riskinin erken olarak belirlenmesinde serum Apo A-1, Apo B-100 düzeylerinin ve Apo A-1/Apo B-100 oranının uygun parametreler olduğuna inanıyoruz. Ancak KAH riskinin tayininde Apolipoproteinlerin düzeylerinin belirlenmesinin lipoprotein düzeylerinin belirlenmesinden daha değerli olduğuna karar verebilmek için büyük ölçekli ve uzun süreli çalışmaların yapılması daha uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Mahley, R.W.: Aterogenezin Hücresele ve Moleküler biyolojisi. Kolesterol Taşınması ve Lipoprotein Metabolizması (Derleyen) Gökdemir A., Palaoğlu, K. E. New Jersey, Merc. Co. 1993, 1-150.
2. Stein, A.E.: Lipids, Lipoproteins And Apolipoproteins. Fundamentals of Clin. Chem. 3 the Edision. Ph. W.B. Saunders Co., 1987: 448-481.
3. Thompson, G.R.: Hyperlipidemia (Derleyen) Tamuğur, E. İstanbul, Uycan Yayınları. A.Ş. 1991, 1-99.
4. Wilson P.W., Garrison, R.J., Castelli, W.P., Feinleib, M., Mc numara P.M., Kannel, W.B.: Prevalance of Coronary Heart Disease In The Framingham of Spring Study: Rol of Lipoprotein Acite Myocardial Infarction Suvivors With Normal HDL Cholesterol Athersclerosis 1986; 59: 37-42.
5. Rosse, R.: The Pathogenesis Of Atherosclerosis. A Textbook Of Cardiovasculer medicine. Phl., W.B. Saunders Co., 1988; 1153-1185.
6. Maciejko, J.J., Holmes, D.R., Kottke, B.A.: Apolipoprotein A-I As A Marker Of Angiographically Assessed Coronary Artery Disease. The New Eng. J. Med., 1983; 309: 385-389.
7. Naito, H.K.: The Association Of Serum Lipids, Lipoproteins And Apolipoproteins with Coronary Artery Disease Assessed By Corornay Arteriography. Annals N.Y. Ac. Sci., 1985; 454: 230-238.
8. Sniderman, A., Shapiro, S., Marpole, D., Skinner, B., Teng, B., Kniterovich, P.O.: Association Of Coroner Atherosclerosis With Hyperapobetalipoproteinemia (Increased Protein But Normal Cholesterol Levels in Human Plasma Low Dansity Lipoproteins). Proc. Natl. Acad. Sci., 1980; 77: 604-608.
9. Kottke B.A., Zinsmeister, A.R., Holmes, D.R., Kneller, R.W.: Apolipoproteins And Coronary Artery Disease. Mayo Clin. Proc. 1986;61: 313-320.
10. Sedlis, S.P., schechtman, K.B., Lundbrook, P.A., Sobel, E.B., Schonfeld, G.: Plasma Apoproteins and the Severity of Coronary Artery Disease. Circulation, 1986; 73: 978-986.
11. Albers, J.J., Cheung, M.C., Hazzard, W.R.: High Dansity Lipoproteins in Myocardial Infarction Survivors. Metobolism, 1978; 27: 479-485.
12. Riesen, W.P., Mordanini, R.C.: Abnormal Apo A and Apo B Levels in Patient With Atherosclerotic Vaskuler lesions. In Latent Dyslipoproteinemia and Atherosclerosis, (eds) Gennes, J.L., Polonowski, J., Paoletti, R. New York, Raven Press. 1984; 247-253.
13. Riesen, W.P., Mordanini, R.C.: Apoproteins and Lipids as Discriminators of Severity of Coronary Heart Disease. Atherosclerosis, 1980; 37: 157-162.
14. Avagaro, P., Cazzalato, G., Bittolo, G., Quinci, GB.: Are lipoproteins Batter Discriminators Then Lipids For Atherosclerosis. Lancet, 1979; 28: 901-903.
15. Franzen. J., Fex. G.: Low Serum Apolipoprotein A-I in Acute Myocardial Infarction Survivors with Normal HDL Cholesterol. Athoresclerosis, 1986; 59: 37-42.
16. Durrington, P.N., Hunt., L., Ishola, M., Kane, J., Stephens, W.P.: Serum Apolipoproteins AI and B and Lipoproteins in Middle Aged Men With and Withoud Previous Myocardial Infaction. Br. Heart J. 1986; 56: 206-212.
17. Al-Muhtaseb, N., Hayat, N., Al-Khafaji, M.: Lipoproteins and Apolipoproteins in Young Male Survivors of Myocardial Infarction. Atherosclerosis, 1989; 77: 131-138.
18. Özkan M., Dokumacı, B., Töre, H.F., Uzbay., İ.T., Erbil, K., Uyan, C., Işık, E. Pektaş., O.: Koroner Angiografi ile Hastalığı Kanıtlanmış Olguların Serum Lipid, Lipoprotein ve Apolipoproteinleri Arasındaki İlişki. GATA Bülteni, 1991; 33: 779-784.
19. Özer, E.M.: Koroner Arter Hastalığı Riskinin Saptanmasında Lipoprotein (a), Apqolipoprotein A.I ve B-100'in Önemi, Dirim, 1994; 69: 5-10.
20. De Backer, G., Rosseneu, M., Deslypere JP.: Discriminative Value of Lipids and Apoproteins in Coronary Heart Disease, Atherosclerosos, 1982; 42: 197-203.