

## LDL-kolesterol ve apolipoprotein B'nin total varyasyonu/ Türk halkında yeni gelişen koroner hastalık öngördürücüsü olarak serum apolipoprotein B düzeyi LDL-kolesterolden üstün

*Total variation of LDL-cholesterol and apolipoprotein B/ Serum apolipoprotein B is superior to LDL-cholesterol level in predicting incident coronary disease among Turks*

Sayın Editör,

Onat ve ark. derginizin Haziran 2007 sayısında, Türk halkında yeni gelişen koroner hastalık öngördürücüsü olarak serum apolipoprotein B düzeylerinin düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) -kolesterolden daha iyi sonuç verdiğini bildirmişler (1). Bu çalışmada iki önemli noktanın yeniden değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyim. Birinci nokta, yazarlar LDL-kolesterolün aksine apolipoprotein B düzeylerinin doğru ölçülebilmesi için analiz öncesi hastaların aç olmasının gerekli olmadığını iddia etmişler (doğru değil) ve ikinci önemli nokta da yazarlar LDL-kolesterol ve apolipoprotein B'nin varyasyonlarını değerlendirmemişler.

Klinik laboratuvarlarda elde edilen test sonuçları kesin değerler olmayıp belli oranlarda değişen varyasyonlara sahiptir. Tüm hastaların test sonuçları üç önemli faktörden dolayı değişiklik gösterebilmektedir. Bu faktörler pre-analitik, analitik ve biyolojik faktörlerdir (2). Pre-analitik faktörler arasında hemoliz, yüksek bilirubin düzeyleri, hastanın kullandığı ilaçlar ve özellikle lipemi oldukça önemlidir.

Test sonuçlarının lipemiden etkilenmesini önlemek için hastaların kan vermeden önce mutlaka aç olmaları gerekir ve çok az sayıda metot dışında bu kural apolipoprotein B ve LDL-kolesterol dâhil tüm biyokimyasal metotlar için geçerlidir. Yazarlar çalışmalarında apolipoprotein B ölçümü için hastaların aç olmasının gerekli olmadığını iddia etmişler ve doğru olmayan bu iddialarını apolipoprotein B'yi radyoimmünoassay (RIA) metodu ile ölçen bir çalışmaya dayandırmışlar (3). Klinik laboratuvar uygulamalarında diğer metotların aksine RIA ile ölçülen test sayıları son dere düşüktür. Günümüzde apolipoprotein B ölçümü için genellikle immünotürbidimetrik veya immünonefelometrik metotlar kullanılmaktadır ve bu metotlar lipemiden etkilenmektedir. College of American Pathologists'in (CAP) eksternal kalite kontrol verilerine göre, programlarına dahil Amerika'daki tüm laboratuvarlar apolipoprotein A-I ve apolipoprotein B'yi immünotürbidimetrik veya immünonefelometrik metotlarından biriyle ölçmektedirler. Yazarlar da apolipoprotein B'yi immünonefelometrik metotla ölçmüşler; fakat verdikleri referans makalesinde apolipoprotein B RIA ile ölçülmüştür. Bu iki metot tamamiyle farklıdır. Üretici firmaların (Olympus, Japonya; Dade Behring, Almanya) testlerle ilgili uyarıları ve laboratuvarlardaki deneyimlerimize göre de lipemi, apolipoprotein B ölçümü dahil tüm testler için bir interferans kaynağı olup test sonuçları üzerindeki olumsuz etkisi ihmal edilemez. Sonuç olarak apolipoprotein B ölçümü için kan alınmadan önce hastanın aç olması gerekli olup diğer biyokimyasal testlerde olduğu gibi apolipoprotein B'nin de lipemik olmayan serumlarda ölçülmesi gerekir.

Biyolojik varyasyonun iki temel bileşeni bulunmaktadır (birey içi ve bireyler arası) ve test sonuçlarının doğru değerlendirilmesinde önemli bir faktördür. Herhangi bir testin birey içi biyolojik varyasyonunun bireyler arası biyolojik varyasyona oranı o testin bireysellik indeksi (Bİ) ola-

rak kabul edilir. Düşük Bİ değeri testin bireysel yönünün fazla olduğunu, buna karşılık yüksek Bİ değerinin de testin bireyselliğinin düşük olduğunu gösterir. Bireysellik, popülasyona dayalı referans değerlerinin kullanılmasında, uygun testlerin seçiminde ve laboratuvar sonuçlarının yorumlanmasında, ilgili testler üzerinde önemli etkiye sahiptir (2). Seçilen testin Bİ değeri yüksek olduğu zaman (özellikle >1.4) popülasyona dayalı referans değerlerini kullanmalıyız buna karşılık Bİ değeri düşük olduğu zaman (özellikle <0.6) popülasyona dayalı referans değerleri yerine hastanın önceki değerlerini kullanmalıyız (2). Çok sayıda biyokimyasal testin bireyselliği yüksek olduğu için bazı hastaların test sonuçları anormal olduğu halde referans aralıkta bulunabilir (2). Hastalıkların önceden belirlenmesi veya latent ve sub-klinik hastalıkların tespit edilmesi veya herhangi bir hastalık için tarama ve takip amacıyla yapılan popülasyon bazlı çalışmalarda bireyselliği yüksek olan testlerin seçimi uygun değildir. Eğer bireyselliği yüksek olan bir test seçilmişse bu durumda bireyselliği azaltmak için popülasyona ait test sonuçlarının yaş, cins ve varsa diğer özelliklerine göre alt gruplara ayrılması gerekir.

Apolipoprotein B ve LDL-kolesterolün Bİ değeri <0.6'dır (~0.3). Çünkü bu testlerin bireyler arası biyolojik varyasyon değerleri birey içi değerlere göre oldukça yüksektir. Bu durumda bireylerin test sonuçları tüm referans aralığına yayılmadığı için çalışma grubu içinde alt gruplar oluşturmak zorundayız. Bu problemin aşılabilmesi için günlük rutin laboratuvar uygulamalarında apolipoprotein B için yaşa göre 9 alt grup oluşturuyoruz ve her bir alt grubu da cinsle göre 2 alt gruba ayırıyoruz. Benzer şekilde LDL-kolesterol için yaşa göre 14 alt grup oluşturup, her bir alt grubu da cinsle göre 2 alt gruba ayırıyoruz (4). Oysa yazarlar yaptıkları çalışmada verilerini sadece 3 alt gruba ve her bir alt grubu da cinsle göre iki alt gruba ayırmışlar. Apolipoprotein B ve LDL-kolesterol için böyle bir sınıflandırma eksik olup verilerin doğru karşılaştırılması için yeterli olmamaktadır.

Diğer önemli bir nokta da yazarlar yaptıkları araştırmada Friedewald denklemini kullanarak serum LDL-kolesterol düzeyini hesaplamışlar. Çok iyi ve düzenli bir kalite kontrol programı uygulanmadığı sürece serum LDL-kolesterol düzeylerinin belirlenmesinde Friedewald denkleminin özellikle araştırma amacıyla kullanılmamasının uygun olmadığı; LDL-kolesterol düzeylerinin biyokimyasal metotlarla ölçülmesinin daha doğru olduğunu düşünmekteyim (5). Friedewald denklemi ile ilgili çok sayıda problem bulunduğu yazarların LDL-kolesterol düzeylerini hesaplama yerine ölçmeleri daha doğru olurdu. Her şeyden önce, günlük laboratuvar uygulamalarında Friedewald denkleminin güvenilirliği maalesef kontrol edilmemektedir; bunun yerine sadece denklemi oluşturan bileşenlerin güvenilirliği kontrol edilmektedir (5).

$LDL\text{-Kolesterol} = [Total\ Kolesterol - HDL\text{-Kolesterol} - (Trigliserid/5)]$

Görüldüğü gibi Friedewald denkleminin 3 farklı bileşeni bulunmaktadır: Total kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserit. Bu bileşenlerin her birisinin kendisine ait pre-analitik, analitik ve biyolojik varyasyonları bulunmaktadır. Bu varyasyonlar hesapla elde edilen LDL kolesterolün total varyasyonunu artırarak test sonuçlarının güvenilirliğini azaltmaktadır (5). Serum trigliserit düzeyi >400 mg/dL olduğu zaman Friedewald denklemini kullanmıyoruz. Burada vurgulanması gereken ve genellikle gözden kaçan önemli bir nokta serum trigliserit düzeyinin <400 mg/dL olduğu zaman bile Friedewald denklemini güvenle kullanamayız. Serum trigliserit düzeyi ~400 mg/dl olduğu zaman diğer tüm varyasyonlar ihmal edilse bile LDL-kolesterol sonuçlarında yaklaşık %10 gibi bir sapma görülebilmektedir. Bu sapma çok yüksek olup test sonuçlarının güvenilirliğini azaltmaktadır. Bu nedenle Friedewald denklemini özellikle araştırma amacıyla kullanmak zorunda olduğumuz zaman, denklemin total varyasyonunu hesaplamalı ve daha da önemlisi serum trigliserit düzeyinin 400mg/dl değil 200mg/dl'den daha düşük olduğuna dikkat etmeliyiz. Sonuç olarak LDL-kolesterol metabolizmasıyla ilgili yapılan araştır-

malarda, tüm bileşenleriyle birlikte sıkı bir şekilde kontrol edilmediği sürece, Friedewald denklemini kullanmanın doğru olmadığını düşünmekteyim (5).

**Abdurrahman Coşkun**  
**Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi,**  
**Biyokimya Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye**

### Kaynaklar

1. Onat A, Özhan H, Can G, Hergenç G, Karabulut A, Albayrak S. Serum apolipoprotein B is superior to LDL-cholesterol level in predicting incident coronary disease among Turks. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007; 7: 128-33.
2. Fraser CG. Biological variation: from principles to practice. AACC press; 2001.
3. Kottke BA, Zinsmeister AR, Holmes DR, Kneller RW, Hallaway BJ, Mao SJ. Apolipoproteins and coronary artery disease. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 313-20.
4. Roberts WL, McMillian GA, Burtis CA, Bruns DE. Reference information for the clinical laboratory. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. St. Louis, MO: Elsevier Saunders; 2006. p. 2251-318.
5. Coşkun A. The reliability of calculated laboratory results. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 880-2.

**Yazışma Adresi:** Dr. Abdurrahman Coşkun, Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye  
Gsm: 0539 285 62 20 E-posta: coskun2002@gmail.com

### Yazarın yanıtı

Sayın Editör,

Kanda apolipoprotein B düzeyinin, daha önce birçok başka popülasyonda gösterildiği gibi, halkımızda da gelecekteki koroner kalp hastalığını düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) -kolesterol düzeyinden daha iyi öngördürdüğüne ilişkin çalışmamıza karşı, biyokimya açısından bazı eleştiriler getiren "editöre mektup" dikkat çekici. Altını çizdiğimiz hususlar arasında, meslektaşımızın hatalı olduğunu düşündüğü iki noktadan biri, apolipoprotein B ölçümünde aç karnına alınma gereksiniminin olmamasını, ikincisi anılan iki değişkenin varyasyon katsayısını ilgilendiriyor.

Açlık durumu dislipidemili bireylerde serumun lipemik olmayacağını garantilemez; bu nedenle de lipemik görünen kanda apolipoprotein tayini yapılmadı. Her ne kadar lipemik serumun ölçümünde her iki değişkenin bir miktar etkilendiği bilirse de, tokluk kanında asıl trigliseridler %20 veya daha fazla yükseldiğinden, LDL-kolesterol değerinin hesaplanması güvenilir olmaz; buna karşılık, apolipoprotein B ölçümü 9-12 saatlik açlık ihtiyacı aramaksızın anlamlı şekilde etkilenmeden sağlıklı ölçüme izin verir (1) ve makalemizde atf yapıldığı gibi, binlerce kişiye içeren prospektif epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmış, güvenilirliği haklı eleştiriye maruz kalmamıştır.

İki bin yılında belirlenen apolipoprotein ölçümlerimizin bir bölümü Ankara Düzen Laboratuvarı'nda nefelometrik yöntemle validasyona tabi tutularak ayarlanmış (2), 2001'den itibaren İstanbul'da merkezi olarak nefelometrik yöntemle tayine bağlı kalınmıştır. Gündelik ve günler arası varyasyon katsayıları apolipoprotein B için sırasıyla %2.3 ile %4.1 çıkmıştır (3). Friedewald denkleminde göre LDL-kolesterol seviyesinin hesaplanmasına ilişkin dikkat edilmesi gerektiği önerilen hususlar, genel bilgi içerisinde olup makalede de değinilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalarda LDL-kolesterol düzeyinin hesaplanması yerine mutlaka direkt ölçülmesi gerektiği, yurtdışı araştırmaların büyük çoğunluğundaki gerçeğe uymamaktadır. Bu parametre genel tıp uygulamasında halen hesaplandığından, makalemizden çıkan sonuçlar genel pratik için geçerliliğini korur. Üstelik, trigliseridin <400 mg/dl olduğu değerlerde, direkt homojen yöntemi, hesaplamayla elde edilen değere göre avantajlı bulmayan ciddi çalışma da mevcuttur (4). TEKHARF çalışmasında 2006 yılında anılan düzey direkt ölçülmüştür.

İncelediğimiz toplam popülasyonu 6 katmana ayırmanın yeterli olmadığı, 18 katmana bölerek incelemenin gerektiği görüşüne karşılık, okuyucuyu ilgili çalışmadaki anlamlı ve tutarlı sonuçlara yönlendirmek isteriz.

**Altan Onat, Gülay Hergenç\***  
**Emekli Profesör, İstanbul Üniversitesi,**  
**Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye**  
**\*Yıldız Teknik Üniversitesi Biyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye**

### Kaynaklar

1. Marcovina S, Packard C. Measurement and meaning of apolipoprotein A-1 and apolipoprotein B plasma levels. *J Intern Med* 2006; 259: 437-46.
2. Onat A. TEKHARF taramalarının yöntemi ve kohortları. In: Onat A, editör. *Yüzyıl Dönümünde Türk Erişkinlerinde Koroner Risk Haritası ve Koroner Kalp Hastalığı*. İstanbul: ARGOS İletişim; 2001. s.12.
3. Onat A, Can G, Hergenç G, Yazıcı M, Karabulut A, Albayrak S. Serum apolipoprotein B predicts dyslipidemia, metabolic syndrome and, in women, hypertension, diabetes, independent of markers of central obesity and inflammation. *Int J Obes* 2007; 31: 1119-25.
4. Miller WG, Waymack PP, Anderson FP, Ethridge SF. Performance of four homogeneous direct methods for LDL-cholesterol. *Clin Chem* 2002; 48: 489-98.

## Sol ana koroner arterin sağ sinus Valsalva'dan çıktığı koroner anomali

*The anomalous origin of the left coronary artery from the right aortic sinus of Valsalva*

Sayın Editör,

Derginizde yayınlanmış olan Sayın Refiker ve arkadaşlarının orijinal görüntü sunumunu (1) okudum. Koroner çıkış ve seyir anomalileri nadir olmayan durumlar olmasına rağmen bazı tiplerine daha az sıklıkta rastlanmaktadır. Az görülen tiplerinden biri de sol koroner sistemin tümüyle (sol ön inen (LAD) + sirkümlfleks (Cx)) sağ sinus Valsalva (RSV)'dan çıktığı tiptir. Bu tip anomalinin sıklığı iki ayrı büyük seride %0.003 (2) ve 0.017 (3) olarak rapor edilmiştir.

Yazarların söz konusu orijinal görüntü ile sundukları vakada, RSV'den, ve de sağ koroner arter (RCA) ile aynı ostiyumdan ayrılan koroner damarın video görüntüleri ve verilen şekiller dikkatle incelenecek olursa, bu damarın sol ana koroner arter (LMCA) değil LAD olduğu anlaşılmaktadır. Her ne kadar Şekil 1'de Cx olarak adlandırılan damarın seyri Cx'in beklenen seyri ile uyuşsa da, bu pozda (sol anterior oblik) benzer seyir gösteren LAD diyagonal dallarından kesin olarak ayırımı mümkün değildir. Öte yandan sağ anterior oblik görüntüye (Şekil 2) bakıldığında, Cx olarak adlandırılan bu damarın Cx'in seyretmesi gereken atriyoventriküler olukta seyretmediği, LAD'den diyagonal dal olarak ayrılıp yine ona uygun seyir gösterdiği şüphe bırakmayacak şekilde anlaşılmaktadır. Zaten yazarların beklenen anatomiyi şematize ettikleri Resim 1-a incelenirse sağ anterior oblik pozisyonda Cx'in beklenen seyri orada görülmektedir. Fakat Şekil 2'de Cx olarak adlandırılan damarın seyrinin Resim 1-a'dakinden oldukça farklı olduğu, ve bu damarın LAD diyagonal dalı olduğu anlaşılmaktadır.

Sirkümlfleks koroner arter ise, yazarların ifadesine göre sol sinus Valsalva'dan çıkmadığı buraya yapılan enjeksiyonda görülmüş olmakla birlikte, ek anomali olacak şekilde, tespit edilememiş olan bir başka noktadan çıkıyor olabilir. Yapılacak aortografi bu durumu değerlendirmede yardımcı olabilir. Cx arterin görüntülenememesine yönelik alternatif bir açıklama ise önceki raporlarda da tanımlanmış olan (3) bu damarın doğuştan yokluğu olabilir. Şekil 1'de görülen haliyle RCA'nın posterior desandan ve posterolateral dalına ek olarak, Cx alanının önemli bir kısmını kanlandığı anlaşılan bir de lateral ventrikül dalını veriyor olması, Cx arterin yokluğu olasılığının düşük olmadığını düşündürmektedir.