

SİGARA KULLANIMININ KAN LİPİT FRAKSİYONLARI İLE İLİŞKİSİ

Dr. Ülkü ERGENE (x)
Dr. Necip ALP (xx)
Dr. Oktay ERGENE (x)
Dr. Yusuf BAHADIR (xxx)

Ö Z E T :

Sigara kullanımının kan lipid fraksiyonlarını değiştirip değiştirmediği ve tüketilen günlük sigara sayısı ile kan lipid fraksiyonları arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemeyi amaçlayan bu çalışma, sağlıklı 20'şer kişiden oluşturulan 5 grup üzerinde yapıldı.

Çalışma kapsamına alınan gruplar arasında kolesterol ve total lipid yönünden anlamlı farklılıklar tesbit edilemedi. Buna karşılık yapılan lipoprotein elektroforezinde sigara kullananlarda, kullanmayanlara göre alfa fraksiyonunda anlamlı düşüş, prebeta ve beta fraksiyonlarında ise artış tesbit edildi.

Sigara kullanan vakalar kendi aralarında değerlendirildiğinde günde 20 adetten fazla sigara kullananların, 10 taneden az ve 10-20 tane sigara kullananlara göre alfa değerlerinin daha düşük, buna karşılık prebeta ve beta değerlerinin daha yüksek olduğu belirlendi.

Çalışma sonuçları bize, sigaranın atherogeneze rolü olabileceğini düşündürdü.

G İ R İ Ş

Tütün kullanımının yaklaşık 400 yıllık bir geçmişi olmakla beraber, bu alışkanlığın yol açtığı büyük tıbbi ve ekonomik sorunlar en belirgin olarak 20. yüzyılda ortaya çıkmıştır (1,2) Sigara kullanımının koroner kalp hastalığına nasıl yol açtığı bugünkü bilgilerimizle tam olarak bilinmiyorsa da, epidemiyolojik çalışmalar si-

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. İç Hastalıkları Uzmanı.

(xx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. İç Hastalıkları Öğretim Üyesi Doç.Dr.

(xxx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. İç Ha t. Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr.

garanın koroner kalp hastalığı için bir risk faktörü olduğunu kesin ortaya koymuştur. (3-6) Bu çalışmalarda sigara kullanımının özellikle 65 yaş altında kardiyovasküler mortaliteyi iki katına çıkardığı bildirilmektedir (7).

Son yıllarda bazı araştırmacılar yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) ile sigara kullanımı arasında zıt bir ilişki olduğunu (5,9) ve yüksek HDL seviyelerinin atheroskleroz için koruyucu olabileceğini ileri sürmüşlerdir. (5)

Biz bu çalışmamızda, sigara kullanımı ile HDL seviyeleri arasında daha önce bazı araştırmacılar tarafından ortaya konan ilişkinin kullanılan sigara sayısı ile ilişkili olup olmadığını araştırmaya çalıştık.

MATERYAL VE METOD

Eylül 1984 ile Şubat 1985 tarihleri arasındaki 6 aylık sürede Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastahanesi İç Hastalıkları Polikliniğine baş vuran ve yapılan fizik muayene ve tetkiklerde kendilerinde lipoprotein kompozisyonunu etkileyecek bir hastalık olmadığı belirlenen ve günlük sigara tüketimleri farklı olan bir grup vaka çalışma kapsamına alındı. Bu vakaların emziren anne olmamalarına, gebe olmamalarına) oral kontraseptif kullanmamalarına, alkol kullanmıyor olmalarına, kilo kaybetmek için diyet uyguluyor olmamalarına ve şişman olmamalarına dikkat edildi.

Sigara kullanan vaka grubunun kolesterol, total lipid ve lipoprotein elektroforezi değerleriyle karşılaştırılmak üzere aynı il sınırları içinde yaşayan, yaşları vakalarımızın yaşlarına yakın ve herhangi bir yakınmaları olmayan, yapılan fizik muayene ve tetkiklerinde kendilerinde hastalık olmadığı saptanan özel bir diyet uygulamayan ve hiç sigara kullanmamış 20 sağlam şahıs kontrol vakası olarak alındı.

Sigara kullanan vakalar; günde 0-10 adet (ortalama 9,75 sigara), 10-20 adet sigara (ortalama 19,1 sigara) ve günde 20 sigaradan fazla (ortalama 37 sigara) kullananlar olmak üzere üç gruba ayrıldı ve her bir grupta 20 vaka olacak şekilde seçildi.

Sigara kullanan ve hiç kullanmamış gruba ek olarak en az 6 ay önce sigara kullanımını bırakmış olanlardan 20 vakalık bir diğer grup oluşturuldu. Diğer grupların seçiminde dikkat edilen hususlara bu grupta da dikkat edildi.

Total lipid, kolesterol ve lipoprotein elektroforezi için alınan kan örnekleri en az 12 saatlik bir açlık süresinden sonra kol venasından alındı ve örnekler ilk 48 saat için de çalışıldı.

Total kolesterol Bloor metoduyla (10), total lipid Kunkel metoduyla (12), çalışıldı. Lipoprotein elektroforezi, Helena laboratuvarlarının Zıp Zone lipoprotein elektroforezi metodu ile yapıldı (12,13),

BULGULAR

Çalışmamızı sigara kullanan, hiç sigara kullanmamış olan ve daha önce sigara kullanıp bırakan toplam 100 vaka üzerinde yürüttük. Vakaların 87'si erkek (% 87) ve 13'ü kadındı (% 13). Vakaların en küçüğü 24, en büyüğü 65 yaşlarında olup yay ortalaması 43,3 idi.

Lipoprotein elektroforezinde 23 vakada serbest yağ asidi, alfa, prebeta, beta olmak üzere, dört fraksiyon; buna karşılık 77 vakada alfa, prebeta ve beta olmak üzere üç fraksiyon elde edildi. Sigara kullananlara (günde 0-10, 10-20 ve 20 taneden fazla sigara içenlerin tümü), hiç sigara kullanmamış olanlara ve daha önce sigara kullanıp bırakmış olanlara ait alfa, beta ve prebeta ile kolesterol ve total lipid ortalama değerleri tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Sigara kullanan, kullanmayan ve sigara kullanımını bırakmış olanlara ait ortalama alfa, beta, prebeta, kolesterol ve total lipid değerleri.

Gruplar	Alfa %	Beta %	Prebeta %	Kolesterol % mg	Total lipid % mg
Sigara kullananlar	14.19± 7.13	56.83± 11.67	25.11± 8.59	193.00± 37.76	585.10± 117.63
Hiç sigara kullanmamış olanlar	26.82± 7.59	48.59± 9.58	22.12± 6.52	180.7± 27.78	561.67± 132.51
Sigara kullanımını bırakmış olanlar	20.69± 7.27	52.29± 8.07	25.03± 9.63	176.15± 34.14	553.90± 88.51

Tablodan da görülebileceği gibi sigara içmeyen vakaların alfa değeri ortalaması % 26.82, sigara içenlerin % 14,19 ve sigarayı bırakanların 20,69 dır.

Sigara içmeyen vakalarla, içen vakalar arasında alfa değerleri yönünden anlamlı fark bulundu ($t= 6,75$ ve $p< 0,01$). Ayrıca gerek sigara içenlerle sigarayı bırakanların arasında ($t= 3,42$ ve $p< 0,01$). gerekse sigara içmeyenlerle sigarayı bırakanların alfa değerleri arasında ($t= 2,69$ ve $p< 0,05$) anlamlı fark tesbit edildi.

Sigara içmeyenlerin beta değerleri ortalaması % 48,59, sigara içenlerin % 56,83 ve sigarayı bırakanların % 52,29 dır. Anlaşılabileceği gibi sigara içenlerin beta değerleri önemli ölçüde artmakta ve içmeyenlere göre istatistiki yönden farklılık göstermektedir. ($t= 3,15$ ve $p< 0,01$). Fakat sigarayı bırakanların beta değerleri tekrar önemli ölçüde düşmektedir ki, içmeyenlerle sigarayı bırakanların beta değerleri arasında önemli bir fark görülmemektedir. ($t= 1,11$ ve $p< 0,05$).

Prebeta ortalama değerleri sigara içmeyenlerin % 22,12, sigara içenlerde % 25,11 ve sigarayı bırakanlarda % 25,03 olarak belirlenmiştir. Görüldüğü gibi sigara içenlerde prebeta değerleri içmeyenlere ve sigarayı bırakanlara göre % olarak yüksek ise de istatistiki yönden anlamlı farklılık tesbit edilememiştir.

Kolesterol değrleri ve total lipid ortalamaları sırasıyla sigara içmeyenlerde 176,15 % mgr, 553,90 % mgr; sigara içenlerde 193,00 % mgr ve 585,10 % mgr; sigarayı bırakanlarda 180,70 % mgr ve 561, 67 % mgr olarak tesbit edilmiştir. Her ne kadar sigara içenlerin-kolesterol değeri % 7 oranında bir fazlalık görülmüşse de sigarayı bırakanlarda tekrar eski düzeye doğru düşüş gözlenmektedir. Ancak her üç grup vakasının kolesterol ve total lipid değeri arasında istatistik yönden anlamlı bir fark görülmemiştir. ($t < 2.0$ ve $p < 0.05$).

Sigara içen vakaların günde içtikleri sigara sayısına göre de alfa, beta ve prebeta değeri araştırıldı. Bu değeri tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2: Günde 0-10, 10-20 ve 20 taneden fazla sigara kullananlara ait alfa, beta ve prebeta ortalama değeri.

Gruplar	Alfa %	Beta %	Prebeta %
0-10 adet içen	21.44±7.07	49.60±9.82	23.97±7.09
10-20 adet içen	13.71±5.08	58.00±01.051	24.55±7.25
20 taneden çok içen	9.57±3.40	63.20±8.53	28.30±8.60

Günde 10 taneye kadar sigara içenlerin alfa drerleri ortalaması % 21,44 iken, 10-20 adet sigara kullanan grubun % 13,71 ve günde 20 den fazla sigara kullananların % 9,57 olarak bulunmuştur. Uygulanan istatistik testlerde üç grup vakasının değeri arasında istatistik anlamda fark bulunmuştur ($t < 2$, $p < 9.05$).

Değişik sayılarda sigara içen-üç grup vakasının beta değeri sırasıyla % 49.60 % 58,0 ve % 63,20 dir. Anlaşılağı gibi içilen sigara sayısı arttıkça beta değeri yükselmektedir. İstatistik olarak günlük 0-10 sigara içenlerde, 10-20 ve daha çok sigara içenler arasında beta değeri yönünden anlamlı bir fark bulunmuş, ($t < 2$ ve $p < 0.05$) fakat günde 10-20 sigara içenlerde 20 den çok sigara içenler arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

TARTIŞMA

Son yıllarda sigara kullanımının plazma lipidlerini ve lipoproteinlerini olumsuz yönde etkilediğinin anlaşılması ve bunun sigara kullanımı ile hızlanmış ateroskleroz ilişkisinin izah edilmesinde yeni bir patogenetik mekanizma olarak ileri sürülmesi bu konuda bir çok araştırmanın yapılmasına yol açtı. Bununla beraber sigara kullanımı ile plazma lipid ve lipoproteinleri arasındaki ilişkiyi konu alan, günümüze kadar yapılmış mevcut çalışmalar yetersiz ve çelişkili sonuçlar ortaya koydular. Yapılan çalışmaların çoğunda plazma kolesterol seviyeleri sigara kullananlarda yüksek bulunduğ halde, bazı çalışmaların düşük olarak tesbit edildi. (1), Sigara kullanımının lipoprotein kompozisyonu üzerine olan etkileri ve bu etkinin günlük sigara tüketiminin miktarı ile olan ilişkisi ise oldukça az sayıda araştırmaya konu oldu.

Hulley ve arkadaşlarına-(8) ait olan çalışmada sigara kullanımı, alkol tüketimi ve diyet alışkanlıklarının HDL kolesterol düzeyine olan etkisi araştırmış olup çalışma hepsi erkek olan 301 kişi üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmada kullanılan günlük alkol miktarı ve diyet değişikliği de lipoprotein düzeylerine etkili olduğundan sigaranın sonuçlar üzerindeki etkisinin payını kestirmek mümkün değildir. Ancak günlük sigara tüketimleri azaltılan grupta HDL kolesterol miktarının yükseldiği bildirilmektedir. Buna karşılık kontrol grubunda hiçbir değişiklik meydana gelmemiştir.

Benzer bir çalışma da Marrison (15) ve arkadaşlarına aittir. Bu çalışmada yaşları 12-19 arasındaki kişilerde sigara, alkol ve oral kontroseptiflerin lipid ve lipoproteinler üzerine olan etkileri incelenmiştir. Dokuzyüz altmışiki çocuk üzerinde yapılan bir araştırmada sigara kullananların HDL kolesterol düzeyleri ortalama olarak 6,1 mgr/dl daha düşük ve LDL kolesterol düzeyleri ise 4,1 mgr/dl daha yüksek bulunmuş olup bunun istatistik olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızdaki yaş ortalamasının 42 olması nedeniyle bu iki çalışmayı karşılaştırmak doğru olmasa da sigara kullanımının çocuklarda, hemen hemen erişkinlerdekine benzer etkisinin olduğunu göstermesi bakımından ilginçtir.

Helden ve arkadaşları (16) yaptıkları bir çalışmada, sigara ve kahve kullanımının birlikte serum lipoproteinleri üzerine olan etkisini incelemiştir. Üçyüz altmış bir vakalık seride sigara kullanımının HDL ve LDL düzeylerini belirgin şekilde etkilediği görülmektedir. Bu çalışmada sigara kullanımının HDL kolesterol miktarını % 36 oranında düşürdüğü, LDL kolesterolü de % 10 kadar artırdığı bildirilmektedir.

Rogers (17) ve arkadaşlarının aynı konuda bir hayvan deneyleri olduğu görüyor. Onsekiz tanesi kontrol olmak üzere 36 maymun üzerinde (papo cynocop-halus) yapılan bu çalışmada günde 45 sigara eşdeğerinde sigara dumanı inhale etmesi temin edilen maymunlarda 14 ay sonunda yapılan lipid ve lipoprotein ölçümlerinin deney öncesi değerlere göre değiştiği bildirilmektedir. HDL kolesterol miktarı azalırken, VLDL $\pm$ LDL kolesterol miktarlarının belirgin şekilde yükseldiği bildirilmektedir. Ayrıca total kolesterol miktarının da sigara kullandırılanlarda daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Özetlerini vermeye çalıştığımız araştırmalar genel olarak sigara kullanımının lipoprotein fraksiyonları üzerine olan etkilerini ortaya koyuyorsa da spesifik olarak kullanılan sigara miktarının lipoprotein fraksiyonları üzerine olan etkilerini araştırmamışlardır.

Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarda olduğu gibi sigara kullanan vakalarda HDL fraksiyonunun temsil eden alfa değerleri sigara kullanmayanlara göre % 40 oranında düşük bulunmuş, buna karşılık LDL fraksiyonunu temsil eden beta ve VLDL fraksiyonunu temsil eden prebeta değerleri daha yüksek olmuştur. Lite-

ratürdeki çalışmalarda olduğu gibi bu değişiklikler istatistik yönden anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Hatta bizim çalışmamızdaki değişiklikler çalışmaların bir çoğundan daha anlamlı idi.

Kolesterol ve total lipid değerleri de literatürdeki bilgilerle uyumlu olup sigara içenlerde içmeyenlere göre daha yüksektir. Anca bulgularda da belirtildiği gibi bu yükseklik anlamlı bulunmamıştır.

Criqui (19) ile Brischetto (15) ve arkadaşların ait olan 2 çalışmada kullanılan günlük sigara miktarlarının lipoprotein fraksiyonları üzerine olan etkisi incelenmiştir.

Criqui ve arkadaşlarına ait olan çalışma 2663 erkek ve 2553 kadın üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmada vakalar günde 20 sigaranın üstünde kullananlar ile sigara kullanmayanlar olarak 2 grup oluşturularak incelenmiştir. HDL kolesterol miktarı günde 20 taneden fazla sigara kullananlarda sigara kullanmayanlara göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. ($p < 0.01$). Bizim çalışmamızda sigara kullanmayanların alfa değeri ortalaması % 26,82, günde 20 taneden fazla sigara kullananların ortalaması ise % 9,57 dir. Metodlar farklı olmakla beraber her iki çalışmada HDL seviyelerinde düşüş tesbit edilmiş, ancak bizim çalışmamızda fark çok daha belirgin olarak bulunmuştur.

Literatürde lipoprotein fraksiyonları ile günlük sigara tüketimi arasındaki ilişkiyi en ayrıntılı biçimde inceleyen çalışma Brischetto ve arkadaşlarına ait olandır (14). Bu çalışmadaki vaka sayısı 450, ortalama yaş 36 olup çalışma sigara kullanmayanlar, sigarayı bırakmış olanlar ve çeşitli miktarlarda sigara kullananlar 3 grup olmak üzere; 5 grup üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmadaki değerler birçok yönden çalışmanın sonuçları ile uyumluluk göstermektedir.

Bizim çalışmamızda kolesterol sigara kullananlarda % 93 mgr; kullanmayanlarda ise % 176 mgr dir ki bu çalışmadaki karşıtı olan % 197 mgr ve % 191 mgr lık değerlerle uyum göstermektedir.

Total lipid yönünden sigara içenlerdeki % 585 mgr lık değer içmeyenlerdeki % 534 lık değere göre hafif bir yükseklik olduğu izlenimini veriyorsa da istatistik yönden anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda HDL düzeyleri sigara kullanan gruba kullanmayan grup arasında oldukça belirgin farklılık göstermektedir. Ayrıca sigara kullanan gruba, daha önce sigara kullanıp bırakmış olan grup arasında da istatistik yönünden anlamlı farklılık tesbit edilmiştir. Sigarayı bırakanlarda sigara içen gruba göre alfa değerlerinde oldukça belirgin bir artışın gözlenmesi; belirli bir süre sonra; sigarayı bırakanların sigara kullanmayanlarla hemen hemen aynı lipoprotein kompozisyonuna sahip olabileceği izlenimini vermektedir.

Yaptığımız çalışmada alfa değerleri bakımından 01-0, 10-20 ve 20 taneden fazla sigara kullanan gruplar arasında belirgin farklılıklar mevcuttur ve bu farklar is-

tatistik olarak anlamlıdır. Günde 0-10 adet sigara kullanan grubun alfa değeri ortalaması hemen hemen sigara kullanımını bırakmış grup ile aynı düzeydedir. Bu bakımdan günde 10 taneye kadar sigara kullanımının lipoprotein kompozisyonu çok belirgin şekilde etkilemediği sonucuna varılabilir.

LDL fraksiyonu için bizim çalışmamızda sigara kullananlarla sigara kullanmayanlar arasında istatistik olarak anlamlı bir fark tesbit edilirken sigarayı bırakanlarla sigara içenler arasında anlamlı bir farklılık tesbit edilmemiştir. Ayrıca günde 0-10 adet sigara kullanan grupla diğer iki grup arasında beta fraksiyonu yönünden anlamlı bir fark bulunurken, 20 taneden fazla sigara içenlerle günde 10-20 adet sigara kullananlar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Prebeta fraksiyonunda ise, gruplar arasında farklılıklar olmakla beraber istatistik anlamlılık tesbit edilememiştir.

THE RELATION OF CIGARETTE CONSUMPTION WITH THE LİPİD FRACTIONS

SUMMARY: This study, was carried out on 5 groups, each included 20 healthy persons. It aimed to determine whether cigarette smoking change the blood lipid fractions or not and if there is any relation between the amount of cigarette consumed daily and the fractions of them.

It was determined significantly differences between the groups included in the study as regards cholesterol and total lipids. But the contrary in the examination of lipoprotein electrophoresis, in the cases consumed cigarettes the alfa fractions were determined to be less than in the group of nonsmokers and reverse conditions was found in the examination of prebeta and beta lipoproteins.

When the cigarette smokers were evaluated among them, it was determined that the concentrations of the alfa fractions were lower and the prebeta and beta fractions were higher in the cigarette smokers group over 20 per day than in the groups smoking less than 10 per day and between 10 and 20 cigarettes.

In accordance to the results of this study, it was considered that cigarette had a role in atherogenesis.

KAYNAKLAR

1. Harrison, J.R., et al: Principles of internal medicine. 10th Ed, Tokyo, P: 1302, 1983.
2. Luce, B.R., Schweitzer, S.D.: Smoking and alcohol abuse. A comparison of their economic consequences N Engl J. Med. 298: 569, 1978.
2. Kannel, W.B., Update on the role of cigarette smoking in coronary artery disease AM Heart J. 1981: 101: 319-328.

4. Freilman, G.D., Dales, L.G., Vry, H.K.: Mortality in middle aged smokers and nonsmokers N.sngl. j. Med, 300: 213, 1979.
5. Gordon, T., Castelli, W.P., Kannel, W.B.: High-density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study Am. J. Med. 62: 707, 1977.
6. Braunwald, E. Md.: Heart diseases. A textbook of Cardiovascular Medicine V.B. Saunders Company. Philadelphia-London-Toronto, 1980. Pİ 1273.
7. Wilhelmsson, C., Vedin, J.A., Elmfeldt, D., Tibblin, G. and Wilhelmsen, L.: Smoking and myocardial interction Lancet 1: 415, 1975.
8. Hilley, S.B., Cohen, R.R., Widdowson, G.: Plasma high-density lipoprotein cholesterol level. Inflience o frisk fctor intervention JAMA 238: 2269, 1977.
9. Williams, P., Robinson, D., Bailey, A.: High-density lipoprotein and coronary risk factors in normal wuen. Lanc t 1: 72, 1979.
10. Atcsagungi, M.: Klinik laboratuvar ve araştırma metodları S: 292 Güzel İstanbul Matbaası, Ankara, 1962.
11. Aras, K., Evşen, G.: Klinik biyokimya, Ankara Üni. Diş Hek. Fak. Yayını sayı 2, S: 145-295. A.Ü. Basımevi Ankara 1974.
12. Zıp Zone Serum Lipoprotein elctroforezis procedue. Helena Laboratories P.O. Box 752 B. coument, Texas 7704, P: 7-20.
13. Özgüven, Ö.: Normal yetiştinlerde serum lipoprotein fraksiyonları Ege Üni. Tıp Fak. Mec. 10 (4): 459-463, 1971.
14. Cherly, S., William, E.C., Sonja, L.C. and Joseph D.M.: Plazma lipid and lipoproteir profiles of ciagarette smokares from randomly selected families. Au. J. Cardiol 1983, 52: 575-680.
15. Morrison, j.A., Kelly, K. et al.: Cigarette smoking alcohol intake, oral contracep)enies: relationsships to mipids and lipoproteins in adolescent school children Metabolism 1979; 28: 1166-1170.
16. Hayden, S. Heiss, G., Mengelod, C., Tyroler, H.A., Hanes, C.G., Bartel, A.G., Cooper, G.: The combined effects of smoking and coffe edrinkings on LDL and LDL cholesterol Circulation 1979: 60: 22-25.
17. Regers, W.R., Bass, R.L., Johnsan, D.E. et al.: Atherosklerosisrelated responses to cigarette smoking in the baboon, Circulation 61: 6, 1188, 1980.
18. Criavi, M.H., Wallace, R.B., Heiss, B.G., et al.: Cigarette smoking and plasma high-density lipoprotein cholesterol Circulation 62 (suppl IV): 70, 1980.