

## **Behçet Hastalarında Trombotik ve Aterosklerotik Risk Faktörü Açısından Plazma Lipoprotein (a) Seviyeleri**

Başak COŞKUN<sup>a,1</sup>, Yunus SARAL<sup>1</sup>, Ahmet GÖDEKMERDAN<sup>2</sup>, Arzu ATASEVEN<sup>1</sup>, Naci COŞKUN<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı,

<sup>2</sup> İmmünoloji Anabilim Dalı ve

<sup>3</sup> Kardiyoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ

### **ÖZET**

**Amaç:** Trombotik ve aterosklerotik komplikasyonlara eğilim ve hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla Behçet hastaları ve kontrol grubundaki olgularda lipoprotein (a) (Lp(a)) plazma düzeyleri araştırıldı.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışma grubu 40 Behçet hastasından ( 25 aktif, 15 inaktif ), kontrol grubu 30 sağlıklı kişiden oluşturuldu. Bir hastada aktif, üç hastada geçirilmiş trombotik komplikasyon mevcuttu.

**Bulgular:** Behçet hastalarında plazma Lp(a) ve diğer akut faz reaktanlarının düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Aynı parametreler aktif BH olan grupta inaktif BH olan gruba göre de yüksek bulunmuştur. Trombotik komplikasyon olan ve olmayan hastalarda, ölçülen parametreler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

**Sonuç:** Aktif ve inaktif BH grupları arasında plazma Lp(a) seviyesi farkının anlamlılığı nedeniyle Lp(a)'nın yüksek düzeyinin hastalık aktivitesi için bir risk faktörü olabileceğini düşünmekteyiz. Lp(a) koroner arter hastalığı için bilinen bir risk faktörü olması ile de BH' larında aterosklerotik zemini oluşturmak açısından suçlanabilmektedir. Lp(a)'nın trombogenik rolünün gösterilmesi için daha geniş hasta gruplarında yapılan çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz. ©2004, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

**Anahtar kelimeler:** Behçet hastalığı, lipoprotein (a)

### **ABSTRACT**

#### **Plasma Levels of Lipoprotein (a) in Behcet's Disease as a Risk Factor of Thrombotic and Atherosclerotic**

**Objective:** Plasma levels of lipoprotein (a) (Lp(a)) were investigated in patients with Behcet's disease and controls in order to asses its role in thrombotic and atherosclerotic complications of this disease and of disease activity.

**Material and Methods:** The study included 40 patients with Behcet's disease, 30 healthy volunteers. One of the patient had active and three of them had a history of thrombotic complications.

**Results:** Plasma Lp(a) and other acute phase reactant levels were significantly higher in the study group than in the controls. There was no difference between the groups with and without thrombotic complications for any of these measurements.

**Conclusions:** Plasma Lp(a) levels were significantly higher in the active patients than inactive patients, it might be a risk factor of disease activity in Behcet's disease. Lp(a) is an important risk factor for development of coronary artery disease. However, further studies are needed to show the thrombogenic role of Lp(a). ©2004, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi.

**Key words:** Behcet's disease, lipoprotein (a)

**B**ehçet Hastalığı (BH) nedeni bilinmeyen, kronik, tekrarlayan, sistemik, inflammatuar bir hastalıktır (1). 1937 yılında Hulusi Behçet rekurren orogenital ülserasyon ve uveitle karakterize olan hastalığı ilk kez tanımlamıştır (2). Hastalığın diğer belirtileri artrit, tromboflebit, nörolojik tutulum ve deri lezyonları şeklindedir (3). Vasküler tutulum BH'nın seyri sırasında major komplikasyon sebeplerinden birisidir ve hastaların %30'unda görülür (4,5). Vasküler olaylar anevrizmalar, arteryel ve venöz okluzyonlar gibi fatal komplikasyonları içerebilir (6). Patogenetik mekanizma olarak alta yatan trombotik yatkınlık söz konusu olsa da neden tam olarak bilinmiyor (5). Lipoprotein (a) (Lp (a)) kolesterolden zengin bir plazma lipoproteinini olup koroner arter hastalığı ve

strok gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (3). Lp(a) aterojenik ve trombotik aktiviteye sahiptir (7,8). Lp (a)'nın defektif fibrinolizdeki olası rolü nedeniyle, Behçet hastalarında plazma Lp(a) düzeylerinin ölçümü muhtemel trombotik olayların gelişimi hakkında bilgi vermek için faydalıdır (7). Çalışmamızın amacı BH'de Lp(a) seviyeleri ile hastalık aktivitesi, diğer akut faz reaktanları, paterji testi ve cinsiyet farkları arasındaki ilişkiyi araştırmak ve Lp (a)'nın trombotik ve aterotik komplikasyonlar için uyarıcı bir faktör olup olmadığını belirlemektir.

### **GEREÇ ve YÖNTEM**

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesine başvuran aktif ve inaktif Behçet hastalığı olan kişiler çalışmaya alındı. Behçet hastalığı

<sup>a</sup> Yazışma Adresi: Dr. Başak Coşkun, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, 23119 ELAZIĞ  
Tel: 0424 237 00 00 / 1772 Fax: 0 424 233 35 56 e-mail: basakcc@hotmail.com

tanısı “Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu” kriterlerine dayanarak konuldu. Hastalık aktivitesi oral aft, genital ülser, üveit, vaskülit gibi fizik muayene bulguları ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C reaktif protein (CRP) verilerine göre değerlendirildi. 12 saatlik açlığı takiben tüm hastaların ve sağlıklı kontrollerin lipoprotein (a), CRP ve ESR düzeyleri ölçüldü. Hastalara aynı zamanda paterji testi yapıp 24 ve 48 saat sonra uygulama alanında steril püstül oluşan grup (+), oluşmayan grup (-) olarak değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmeler SPSS programı kullanılarak Mann-Whitney U testi ile yapıldı.

## BULGULAR

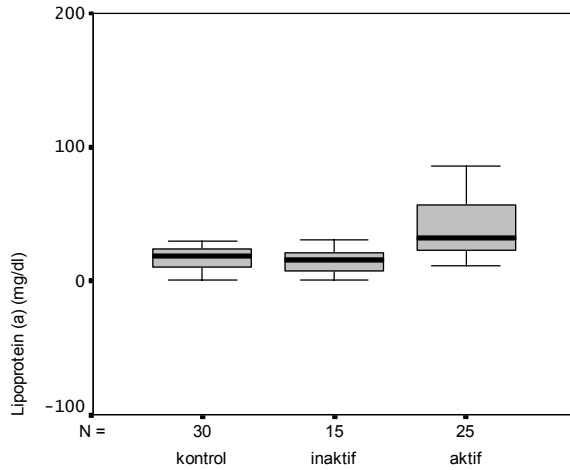
Çalışmaya “Ekim 2001- Haziran 2002 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Dermatoloji polikliniklerine müracaat eden 25’i aktif 15’i inaktif toplam 40 Behçet hastası ve 30 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu alındı.” Behçet hastalarının 23’ü erkek 17’si kadın yaş ortalaması 33.3±12.02 iken, kontrol grubunun 15’i erkek 15’i kadın, yaş ortalaması 32.0±13.30 yıl idi. Biri aktif diğeri inaktif iki hastada geçirilmiş yüzeysel tromboflebit, bir aktif hastada orsipedidimit, bir aktif hastada ise derin ven trombozu mevcuttu. Her iki grupta plazma Lp (a), CRP, ESR ve paterji testi sonuçları saptandı. Lp(a) ve diğer akut faz reaktanlarında istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı ( p<0.001 ) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Aktif (Grup I) ve inaktif (Grup II) Behçet hastalarının cinsiyetlerinin dağılımı, akut faz reaktanları, paterji pozitifliği ve bu değerlerin istatistiksel sonuçları.

	Kontrol	Grup I	Grup II
Cinsiyet (♂/♀)	15/15	7/8	16/9
LPA	17.8±6	15.2±9.1**	47.6±40.3**
CRP	3.4±0.5	3.6±2.1**	32.6±41.7**
ESR	8.4±5.4	11±7**	42±27.5**
Paterji pozitifliği	0/30	1/15	5/25

\*:Grup I ile Grup II arasında P değeri:<0.01

\*\* Grup I ile Grup II arasında P değeri:<0.001



**Şekil 1.** Kontrol, aktif (Grup I) ve inaktif (Grup II) Behçet Hastalarında Lp(a) düzeylerinin istatistiksel dağılımı

## TARTIŞMA

Behçet Hastalığı, kronik tekrarlayan orogenital ülser, üveit yanında birçok sistem tutulumu ve vasküler patolojilerin görüldüğü nedeni bilinmeyen bir hastalıktır (5). Vaskülitin temelde hiperkoagülabilité veya tromboza eğilime sekonder endotel harabiyeti sonucu olduğu düşünülmektedir (4). Vakaların %30’unda vasküler tutulum gözlenmektedir (5). Bunlar rekürren flebitler, arteriyel ve venöz trombotik olaylar, anevrizma oluşumu gibi vasküler lezyonları kapsamaktadır. Ayrıca hastalıkta koroner arter hastalığı, erken yaşta miyokardial infarktüs ve anjina gibi kardiyak patolojiler de artmış sıklıkta gözlenmektedir (9).

Lp(a) ilk defa 1963 yılında Kare Berg tarafından tanımlanmıştır. Lp(a) iki farklı komponentten oluşmaktadır; ilk komponenti LDL’ye çok benzeyen karbonhidrattan zengin ve yüksek hidrofilik protein içeren apoprotein A (apo (a)) parçası, diğer kısım ise apo (a)’ ya disülfid bağları ile bağlanmış apoprotein B (apo B)-100 parçasıdır. Lp (a)’nın dansitesi 1.050 ile 1.100 kg/L aralığındadır (10).

Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) grubu tarafından yüksek serum Lp(a) düzeyi erken (46 yaş altında) miyokard enfarktüsü için bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (11). ApoB-100 parçası çok yüksek proteoglikan ve elastin affinitesi nedeniyle arter duvarında Lp (a)’nın birikmesine neden olarak ateroskleroz gelişimini uyarır (12). Bu genetik özellik nedeniyle Lp(a) ‘nın yüksek kan düzeyinin düşürülmesinde diğer kan lipitlerinden farklı olarak diet, egzersiz ve antilipidemikler yetersiz kalmaktadır (7). Bir akut faz reaktanı olan Lp (a)’nın BH’ nın aktif döneminde arttığı bunun hastalık aktivasyonundan çok trombotik olaylara eğilimi gösterdiği bildirilmiştir. Yüksek serum Lp(a) düzeyi ile koroner arter hastalığı (KAH) arasında mutlak bir ilişki bulunmaktadır (5). Lp(a) serebrovasküler olaylar için de bir risk faktörüdür. Bu etkisi fibrinolizisi inhibe edip fibrin oluşumunu artırması ile açıklanabilir, özellikle zemininde insuline bağlı diabet ve diabetik nefropatisi olanlarda Lp (a)’ ya bağlı serebral iskemik atak riski artmaktadır (13). Lp(a) düzeyi diğer lipidlerin düzeylerinden ve diyetten etkilenmez, ancak yaşlanma ile birlikte ve menapoz sonrası hafif artar (14). Serum Lp(a) düzeyi genetik olarak belirlenmiştir ve yaşa bağlı olarak değişmez. Yapılan araştırmalarda Lp(a) düzeyi genellikle 25 mg/dl’nin altında bulunmuştur. Bu nedenle 30 mg/dl üst sınır kabul edilir (15). Lp(a) serum düzeyi 30 mg/dl’nin üstüne çıktığında (KAH) ve venöz tromboz oluşumu için risk oluşturmaktadır (10,15).

Çalışmamızda aktif BH grubunda Lp(a) değeri 30 mg/dl’nin üzerinde olup, inaktif BH olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0.001). Trombotik komplikasyonu olan ve olmayan hastalarda, ölçülen parametreler arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Bu konuda yapılmış Orem ve arkadaşları (1) ile Erem ve arkadaşlarının (3) yaptığı iki çalışmada bizim bulgularımızı destekler niteliktedir.

Sonuç olarak BH’ lerinde yüksek Lp(a) düzeyinin diğer akut faz reaktanları ile korele olarak artması, Lp (a)’nın hastalık aktivasyonu için risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Yüksek Lp(a) düzeyinin aterotik ve trombotik komplikasyon gelişiminde risk faktörü olduğunun gösterilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğu kanısındayız.

**KAYNAKLAR**

1. Orem A, Efe H, Deger O, et al. Relationship between lipid peroxidation and disease activity in patients with Behcet's disease. *J Dermatol Sci* 1997;16:11-16.
2. Jorizzo JZ. Behçet's Disease. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Auston KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB eds. *Dermatology in Medicine* 5th ed. New York: Mc Graw Hill Company, 1999: 2023-2033
3. Erem C, Uslu T, Deger O, Tosun M. Increased plasma lipoprotein (a) concentrations in Behçet's disease and its relation to vascular events. *B Med Assoc* 2000;84:208-210.
4. Kiraz S, Ertenli I, Oztürk MA, et al. Patological haemostasis and prothrombotic state in Behçet's disease. *Thromb Res* 2002 15;105:125-133.
5. Tursen U, Ulubas B, Irfan Kaya T, Pekdemirt H, İkizoğlu G. Cardiac complications in Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:651-653.
6. Orem A, Deger O, Memis O, et al. Lp(a) lipoprotein levels as a predictor of risk for thrombogenic events in patients with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 1995;54:726-729.
7. Orem A, Deger O, Cimsit G, et al. Plasma lipoprotein (a) and its relationship with disease activity in patients with Behçet's disease. *Eur J Clin Biochem* 1995;33:473-478.
8. Marcovina SM, Levine DM, Lippi G. Lipoprotein (a): structure, measurement and clinical significance. In: Rifai N, Warnick GR eds. *Laboratory Measurement of Lipids, Lipoproteins and Apolipoproteins*. Washington: AACC press, 1994: 235-265.
9. Sandkamp M, Funke H, Schulte H, Konler E, Assmann G. Lipoprotein (a) is an independent risk factor for myocardial infarction at a young age. *Clin Chem*, 1990; 36:20-23.
10. Grundy SM. Role of Low-Density Lipoprotein in Atherogenesis and Development of coronary heart disease. *Clin Chem*, 1995; 41:139-146.
11. Loscalzo J. Lipoprotein (a) A unique risk factor for atherothrombotic disease. *Arteriosclerosis*, 1990; 10: 672-679.
12. Millionis HJ, Winder AF, Mikhailids DP. Lipoprotein (a) and stroke. *J Clin Patho*, 2000;53:487-496.
13. Yazıcı H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behçet's syndrome. Maddison Pj, Isenberg DA, Woop, Glass DN (editors). *Oxford Textbook of Rheumatology*. 2. Baskı, Oxford: Oxford University Press, 1998:1394-1402.
14. Yurdakul S, Tüzün Y, Mat MC, Özyazgan Y, Yazıcı H. Behçet sendromu. Tüzün Y, Katogyan A, Aydemir EH, Baransü O (editörler). *Dermatoloji*. 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1994:393-399.
15. Barnes CG, Yazıcı H. Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38:1171-1174.

*Kabul Tarihi: 15.12.2004*