

# AKTİF BEHÇET HASTALIĞI OLAN HASTALARDA LİPOPROTEİN (A) VE LİPİD PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Gürsoy DOĞAN \*  
Dr.Hamdi ÖZCAN \*  
Dr.Ersoy HAZNECİ \*  
Dr.Yasemin ORAM\*\*  
Dr.Yelda KARINCAOĞLU \*

*Behçet hastalığı, oral ve genital ülserler, deri bulguları ve göz belirtileriyle karakterize bir hastalıktır. Tekrarlayan tromboflebit ve tromboz da görülebilir. Lipoprotein(a), apolipoprotein (a) olarak adlandırılan glikoprotein yapısıyla LDL'ye benzeyen bir maddedir. Lipoprotein (a)'nın yapısal özellikleri potansiyel atherogenik ve trombogenik aktivite göstermesine neden olur. Ayrıca, diğer plazma lipid düzeyleri de atherogenezis ve trombogeneziste önemlidir. Bu çalışmada, aktif Behçet hastalığı ile lipoprotein (a) ve diğer lipidlerin ilişkisinin olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla aktif Behçet hastalığı olan 12 olgu ve sağlıklı 12 kişi çalışmaya alındı. Lipoprotein (a) ve total kolesterol yönünden hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Hasta grubunda HDL-C, LDL-C ve trigliserit düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Sonuç olarak, Behçet hastalığında plazma lipid düzeylerinde artma görülebilir ve bu artış vasküler komplikasyonların habercisi olabilir.*

**Anahtar kelimeler:** Behçet hastalığı, lipoprotein (a), HDL, LDL.

## **Evaluation of the lipoprotein (a) and other lipid parameters in patients with active Behçet's disease**

*Behçet's disease is characterized by recurrent ulcerations of the mouth, skin lesions, ocular manifestations and ulcers of the genitalia. Recurrent thrombophlebitis and thrombosis may occur in the disease. Lipoprotein (a) is a LDL-like particule with a large glycoprotein called apolipoprotein (a). The unique structural features of lipoprotein (a) give it the potential for atherogenic and thrombogenic activities. Plasma levels of other lipid parameters are important for atherogenesis and thrombosis, too. The aim of this study was to investigate the relationship between lipoprotein (a) and the others lipid parameters with active Behçet's disease. Twelve patients with active Behçet's disease and age-matched, healthy 12 persons were the subjects of this study. There were no statistically significant differences between patients and control groups for lipoprotein (a) and total cholesterol levels ( $p>0.05$ ). There were significant increase in HDL-C, LDL-C and triglycerides in patient group ( $p<0.05$ ). We concluded that plasma lipid levels may increase in Behçet's disease and this elevation may cause increased vascular complications.*

**Key words:** Behçet's disease, lipoprotein (a), HDL, LDL.

\* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dermatoloji AD  
MALATYA  
\*\* V.K.V. Amerikan Hastanesi  
Dermatoloji Kliniği\*  
İSTANBUL

**Yazışma Adresi:**  
Yrd.Doç.Dr.Gürsoy Doğan  
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dermatoloji AD, 44049  
MALATYA

Behçet hastalığı, etyolojisi bilinmeyen, kronik, tekrarlayan, inflamatuvar, multisistemik bir hastalıktır. İlk defa 1937 yılında Prof.Dr.Hulusi Behçet tarafından üveit, oral ve genital ülserasyon triadıyla tanımlanmış olmasına rağmen, hastalık eklemler, gastrointestinal, vasküler ve nörolojik sistemlerde de belirtiler oluşturabilir.<sup>1</sup> Behçet hastalığında bütün arter ve venler etkilenir. Venöz sistem en sık etkilenen vasküler lezyonlar olup, bunlar içerisinde de en sık görülen komplikasyon subkutanöz tromboflebittir. Bunun yanı sıra, ekstremitelerde ve gövde de derin ven trombozu, intrakranial venöz sinüs trombozu, sıklıkla yüzeysel tromboflebitle birlikte tespit edilebilir.<sup>2</sup> Hampton ve arkadaşları<sup>3</sup> Behçet hastalarında plazma fibrinojen konsantrasyonunu yüksek bulmalarına rağmen, Behçet hastalığında trombotik riskin temeli tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.<sup>1</sup> Koç ve arkadaşları<sup>4</sup> Türk Behçet hastalarında vasküler lezyon prevalansını %27.7 olarak bildirmişlerdir.

Lipoproteinler plazmada dolaşan, büyük taşıyıcı moleküllerdir. Başlıca işlevleri lipidlerin hücrelere taşınmasıdır. Lipidler organizmada hücrelerin temel yapı taşları olmalarının yanı sıra birçok enzimin ve hormonun sentezine katılırlar, bu nedenle yaşamsal öneme sahip bileşiklerdir. Lipoproteinler lipid taşınımı yanı sıra ateroskleroz gelişimi üzerinde de önemli etkilere sahiptir. LDL kolesterolde, trigliseridlerde, Lipoprotein (a)'da (Lp(a)) yükselme ve HDL seviyesinde düşme ateroskleroz gelişim riskini artırmaktadır. Lp (a) molekülü, bir LDL molekülünün yüzeyinde bulunan apo B 100 ile apo (a) olarak adlandırılan başka bir büyük moleküle bağlandığı bir yapıdır. Lp (a) molekülü ile koroner arter hastalığı ilişkisi uzun yıllardır bilinmektedir. Lp (a)'nın yapısında bulunan apo (a) molekülü yapısal olarak plazminojen molekülüne benzer ve fibrinoliz inhibitörüdür.<sup>5</sup>

Çalışmamızın amacı, aktif Behçet hastalığı olan hastalarda lipoprotein (a) ve lipid parametrelerinin değerlerini, normal sağlıklı kişilerle karşılaştırarak vasküler problemler için bir risk faktörü olup olmadığını belirlemektir.

## MATERYAL VE METOT

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji kliniğine başvuran aktif Behçet hastalığı olan kişiler çalışma kapsamına alındı. Behçet hastalığı tanısı "Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma grubu kriterlerine dayanarak konuldu.<sup>6</sup> Hastalık aktivitesi oral aftlar, genital ülserasyon, üveit ve vaskülit gibi fiziksel bulgularla ve eritrosit sedimentasyon hızı, polimorfonükleer lökosit sayısı, C-reaktif protein gibi laboratuvar verilerine göre değerlendirildi. Hastalarda ve kontrol gruplarında kan lipidlerini etkileyebilecek bir hastalığı veya ilaç kullanım öyküsü olan kişiler çalışma kapsamına alınmadı.

Yağdan fakir bir akşam yemeği sonrası, 12 saatlik bir açlığı takiben tam kan sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, C-Reaktif Protein, açlık kan şekeri, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, trigliserit, kolesterol, HDL, LDL ve Lipoprotein (a) ölçümleri yapıldı. LDL-K değerleri CHOD-PAP metodu ile hesaplanarak, HDL-K ise Sclavo Clinical Systems reagent ile enzimatik kolorimetrik yöntemle ölçüldü. Lipoprotein (a) ise, Behring Nephelometer 100 analizöründe Behring firmasına ait OQHL 11 N Latex Lp (a) Reagent kitleri ile nefelometrik metotla gerçekleştirildi.

İstatistiksel değerlendirmeler bilgisayar ortamında SPSS for Windows programı kullanılarak Mann-Whitney U testi ile yapıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya aktif Behçet hastalığı olan 12 kişi ve kontrol grubu olarak da yaş ve cinsiyet yönünden benzer sağlıklı 12 kişi alındı. Behçet hastalığı olan grubun dördü erkek, sekizi kadın, yaş ortalaması 33.0±8.6 iken, kontrol grubunun üçü erkek, dokuzu kadın, yaş ortalaması ise 31.6±5.6 olarak bulundu (yaş için p>0.05). Hiçbir hastada yüzeysel tromboflebit gibi trombotik komplikasyona rastanılmadı. Olgularda, bir hastada aort anevrizması hariç, vasküler bir klinik bulgu saptanmadı.

## Aktif Behçet Hastalığı Olan Hastalarda Lipoprotein (A) ve Lipid Parametrelerinin Değerlendirilmesi

**Tablo 1.** Behçet hastalığı olanlar ve kontrol grubunun lipid parametreleri ve istatistiksel sonuçları.

PARAMETRE	Hasta Grubu (X±SD)	Kontrol Grubu (X±SD)	P Değeri
Lipoprotein (a) (mg/dl)	26.06±20.03	22.83±6.61	p>0.05
Trigliserid (mg/dl)	163.08±62.57	103.08±40.69	p<0.05
Kolesterol (mg/dl)	189.00±25.89	172.83±42.93	p>0.05
HDL (mg/dl)	30.5±3.08	38.33±6.85	p=0.0045
LDL (mg/dl)	143.91±10.79	119.58±10.97	p=0.0002

X: aritmetik ortalama değerleri, SD: standart sapma

Her iki grupta da serum trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL ve Lipoprotein (a) düzeyleri saptandı ve Tablo 1'de özetlendi. Her iki grubun ortalama değerlerinin istatistiksel karşılaştırılmasında Lipoprotein (a) ve kolesterol'de anlamlı bir fark bulunmazken ( $p>0.05$ ), trigliserid, HDL ve LDL değerlerinde fark bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Behçet hastalığı olan kişilerde HDL değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında düşük saptanırken, LDL ve trigliserid değerlerinde artma tespit edilmiştir (Tablo 1).

### TARTIŞMA

Behçet hastalığı, etyopatogenetik olarak esasta pek çok sistemi tutan bir vaskülitir. Oral ve genital ülserler, deri bulguları, göz lezyonları hastalığın majör semptomlarıdır. Olguların %35-45'inde venöz veya arteriyal trombozlar, varisler, yüzeysel tromboflebit ve anevrizma oluşumu şeklinde vasküler lezyonlar bulunabilir. Histopatolojik olarak incelendiğinde olay sistemik bir vaskülitir.<sup>7-9</sup> Hastalığın çok çeşitli klinik bulgularının olmasının da sebebi, temel olayın vaskülit olması ile ilgilidir. Vaskülitin esasta endotel harabiyeti ve endotel fonksiyon bozukluklarına sekonder olarak geliştiği düşünülmektedir. Önemli bir endotel fonksiyonu olan fibrinolitik sistemin Behçet hastalarında kısmen bozuk (suprese) olabileceği şeklinde bulgular da farklı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir.<sup>10,11</sup>

Lipoprotein düzeyleri ateroskleroz gelişim riski üzerinde önemli bir yere sahiptir. Total kolesterol miktarı 180 mg/dl'nin üzerine çıktığı zaman, her mg/dl kolesterol artışı için koroner arter hastalığı riski artmaktadır. Fakat total kolesterol düzeyi çok anlamlı değildir. Çünkü, LDL

plazmadaki başlıca kolesterol taşıyıcı lipoproteindir. Plazmadaki toplam kolesterolün yaklaşık %70'i LDL'de bulunmaktadır. Bu nedenle, aterosklerozu tetikleyen en önemli mekanizmada bizzat LDL partikülünün kendisidir ve kardiyovasküler risk açısından da LDL kolesterol düzeyi referans alınmaktadır. Türk Kardiyoloji Derneğine göre total kolesterol düzeyi 200 mg/dl, LDL kolesterol düzeyi ise 130 mg/dl ve altında olmalıdır.<sup>5,12</sup> Örem ve arkadaşları<sup>13</sup> aktif Behçet hastalığı olan 45 hastada ortalama LDL-kolesterol düzeyini  $3.22\pm0.88$  olarak tespit etmişler ve kontrol grubuyla karşılaştırdıklarında istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu bildirmişlerdir ( $p<0.05$ ). Çalışmamızın LDL-kolesterol sonuçları bu çalışmanın sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Bununla birlikte, olgularımızın hiçbirinde trombotik komplikasyon saptamazken, Örem ve arkadaşları 6 hastada trombotik komplikasyon olduğunu bildirmişlerdir.

Serum HDL-kolesterol düzeyi ile koroner arter hastalığı arasında güçlü ve ters bir ilişki vardır. Bu ilişki çok düşükten yükseğe geniş bir HDL yelpazesi için geçerlidir. Hesaplara göre 1 mg/dl HDL azalması KAH riskinde %2-3'lük bir artış yapmaktadır. HDL çapı en küçük ve yoğunluğu en fazla olan lipoprotein partikülüdür. HDL'nin en önemli işlevi karaciğer dışı dokulardan, özellikle damar duvarından kolesterolü alarak diğer lipoproteinler aracılığı ile karaciğere göndermektir. Böylece bu dokularda fazla kolesterolün birikmesini önler. Bu işlevinden dolayı ateroskleroz gelişimini yavaşlatan, önleyen lipoprotein olarak kabul edilir.<sup>5,12</sup> Çalışmamızda hasta grubunda HDL-kolesterol seviyesinin, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulduk ( $p=0.0045$ ). Örem

ve arkadaşları da<sup>13</sup> benzer sonuçlar bildirmişlerdir.

Lipoprotein (a) LDL'nin bir varyantı olarak kabul edilmektedir. Lp (a)'nın lipid bileşimi LDL'ye benzemektedir. Her ikisi de bir molekül apolipoprotein B içerir. Lp (a) buna ilave olarak günümüzde apolipoprotein (a) olarak adlandırılan bir proteine sahiptir. Apo (a) molekül ağırlığı 514 kD olan yüksek oranda glikolize bir protein olup apolipoprotein B üzerinde bulunmaktadır. Muhtemelen disülfid köprüleri ile Apo-B'ye bağlıdır. Eriyebilir olan protein lipoprotein'in yüzeyinde yerleşiktir<sup>12</sup>

Yapılan araştırmalar Lp (a)'nın ateroskleroz için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Kan Lp (a) düzeyi yüksek olan bireylerde bu lipoprotein'in daima Apo-B ile birlikte damar duvarında özellikle aterom plaklarında biriktiği histopatolojik olarak gösterilmiştir. Apo (a) ve Apo-B'nin bulunduğu bölgelerde aynı zamanda fibrinde immunolojik olarak tespit edilmiştir. Apo (a)'nın arteriyal duvarda birikmesinin mekanizması apo (a)'nın plazminojen ile homolog olmasıyla izah edilmektedir. Plazminojen fibrine bağlanınca fibrinolizi başlatır ve serin proteazı olarak fibrini parçalar. Lp (a) plazminojenin fibrine bağlanmasını yarışmalı olarak endotel hücre yüzeyinde bulunan plazminojenin reseptörlerine bağlanarak inhibe eder. Lp (a)'nın proteaz aktivitesi olmadığından fibrinolizi durdurur.<sup>12</sup> Lp (a) düzeyi normal dağılım göstermez. Lp (a) serum düzeyi genetik olarak belirlenmiştir ve otozomal dominant geçiş gösterir. Lp (a) düzeyi diğer lipidlerin düzeylerinden ve diyetten etkilenmez, ancak yaşlanma ile birlikte ve menapoz sonrası hafif artar.<sup>5</sup> Serum Lp (a) düzeyi genetik olarak belirlenmiştir ve yaşa bağlı olarak değişmez. Yapılan araştırmalarda Lp (a) düzeyi çoğunlukla 25 mg/dl'nin altında bulunmuştur. Bu nedenle 30 mg/dl üst sınır kabul edilir.<sup>12</sup> Örem ve arkadaşları<sup>13</sup> 45 Behçet hastasında yaptıkları çalışmada Lp (a) değerini hasta grubunda

ortalama olarak 0.31±0.3 g/l, kontrol grubunda ise 0.19±0.1 g/l olarak saptamışlar ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir (p<0.05). Trombotik komplikasyon tespit edilenlerde (altı hasta) ise Lp (a) ortalama değeri 0.46 g/l olarak bulunmuştur. Bu hastalardan ikisinde Lp (a) değeri 30mg/dl altında idi. Çalışmamızda, hasta grubu Lp (a) ortalama değeri hem 30mg/dl'nin altında, hem de kontrol grubuyla karşılaştırıldığına istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Sonuçlarımız, hiçbir hastamızda trombotik komplikasyonun olmaması ile de uyumluluk göstermektedir.

Sonuç olarak, Behçet hastalığında, özellikle trombotik komplikasyon riski açısından hastalarda lipid parametrelerine bakılarak, gerekli önlemlerin alınması gerektiği kanaatindeyiz.

## KAYNAKLAR

1. Oram O, Oram Y, Yücel E. Behçet's Disease: etiology and pathogenesis. Journal of Turgut Özal Medical Center 1995;2:72-7.
2. Oram O, Oram Y, Yücel E. Behçet's disease: clinical features and treatment. Journal of Turgut Özal Medical Center 1995;2:78-85.
3. Hampton KK, Chamberlain MA, Menon DK, Davies JA. Coagulation and fibrinolytic activity in Behçet's disease. Thromb Haemostas 1991;66:292-4.
4. Koç Y, Güllü Y, Akpek G, Akpolat T, et al. Vasculer involvement in Behçet's disease. J Rheumatol 1992;19:402-10.
5. Korkmaz ME, Müderrisoğlu H. Kardiyovasküler risk faktörleri ve bir risk faktörü olarak hiperlipidemiler. In: Müderrisoğlu H, Korkmaz ME eds. Hiperlipidemi: Klinik Önemi ve Tedavi İlkeleri. Ankara 1997:39-62.
6. The International Study Group For Behçet's Disease. Evaluation of diagnostic ('classification') criteria in Behçet's disease-towards internationally agreed criteria. Br J Rheumatol 1992;31:299-308.
7. Bayraktar Y, Balkancı S, Dündar E, Kansu E, Telatar H. Involvement of the great vessels in Behçet's disease. In: O'Duffy DJ, Kökmen E eds. Behçet disease. Hong-Kong: Marcel-Deleker Inc. 1991:205-14.
8. Fukuda YI, Matsumata T, Uekusa T. Pathology of vascula Behçet's disease. In: O'Duffy DJ, Kökmen E eds. Behçet disease. Hong-Kong: Marcel-Deleker Inc. 1991;169-72.
9. Dündar S, Yazıcı H. Superior vena cava syndrome, Mayo Clinic Proceedings 1982;57:785.
10. Hampton KK, Chamberlain MA, Menon DK, Davies JA. Coagulation and fibrinolytic activity in Behçet's disease. Thrombosis and Haemostasis 1991;66:292-4.
11. Aitchison R, Chu P, Cater DR, Harris JR, Powell RJ. Defective fibrinolysis in Behçet's syndrome. Significance and possible mechanisms. Ann Rheum Dis 1989;48:590-3.
12. Adam B. Lipid, lipoprotein ve apolipoproteinlerin yapı ve işlevleri. In: Müderrisoğlu H, Korkmaz ME eds. Hiperlipidemi: Klinik Önemi ve Tedavi İlkeleri'nde. Ankara 1997:9-21.
13. Örem A, Değer O, Çimşit G, Karahan C, Akyol N, Yıldırım S. Plasma lipoprotein (a) and its relationship with activity in patients with Behçet's disease. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1995;33:473-8.