

Aterosklerozlu Kişilerde Lipoprotein Düzeyleri ve von Willebrand Faktör Değerlerinin İncelenmesi

Kadir KAYMAK¹, Fazilet DEMİRKOL², M.Tunaya KALKAN³, Gülsen AKTUĞLU⁴

ÖZET

EKG ve gözdibi bulguları ile aterosklerozu belirlenmiş olan 23 hastanın serum lipit fraksiyonları ile aynı yaş grubunda ateroskleroz yönünden sağlıklı 17 kişinin serum lipit fraksiyonları (colesterol, triglycerit, HDL, LDL, VLDL) ve plazma vWF düzeyleri arasında anlamlı farklar bulundu.

Aterosklerozlu hastalarda HDL düzeyi azalmış, LDL ve VLDL düzeyleri artmıştır. Aterosklerozlu grupta kolesterol ve triglycerit düzeyleri kontrol grubundakine oranla yüksek değerlerde bulunmuştur. vWF aterosklerozlu hastalarda artmıştır. Aterosklerozlu hastalarda sistolik kan basıncı artarken diastolik kan basıncı değişmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Ateroskleroz, von Willebrand faktörü, serum lipit fraksiyonu

SUMMARY

A STUDY ON LIPOPROTEIN LEVELS AND VALUES OF VON WILLEBRAND FACTOR IN ATHEROSCLEROTIC PEOPLE

We found significant differences between serum lipid fractions of 23 patients diagnosed as atherosclerotic with ECG and fundus examinations and serum lipid fractions (cholesterol, triglyceride, HDL, LDL, VLDL) of 17 people in the same age group and free from atherosclerosis and plasma vWF levels. We observed that atherosclerotic people had a high systolic pressure but couldn't find any significant difference between their diastolic pressure levels.

It is seen that the parameters we used contributed to hypercoagulability in the patients who had general atherosclerosis but no acute thrombus and that thrombus formation in those people would be easier.

Key Words: Atherosclerosis, von Willebrand factor (vWF), serum lipid fractions

Ateroskleroz, arter duvarının sertleşmesi anlamında kullanılan bir terimdir (1). Lipit toplanması aterom plaqının oluşumunu, fibröz değişiklikler de sklerozu meydana getirirler. Aterom ve skleroz damar duvarında oluşan ve sıkılıkla görülen bir lezyondur. Ateroskleroz oluşum mekanizmasına göre kısmi ya da sistemik bütün damarları tutabilen bir hastalıktır (2). Bugün kabul edilen bir varsayıma göre, endotelial yaraianmalar bölgesel trombosit aktivitesini artırmakta ve aynı bölgede lipit-kolesterol yığılmasını sağlamaktadır. Lipoproteinler trombosit agregasyonunu ve endotel

hücre hasarını kolaylaştırmaktadır (3). Plazma lipitleri ve HDL dışındaki lipoproteinlerin düzeylerindeki yükseklik ateroskleroz habercisi olarak kabul edilebilmektedir.

Plazmatik bir faktör olan von Willebrand faktör (vWF) ile FVIII (AHG) kompleks halinde bulunmaktadır. Multimerik glukoprotein olan vWF trombositler ve vasküler duvarla kompleks oluşturmada rol oynamaktadır (4). vWF eksikse damar aşırı tıhripli olduğunda bile, subendoteliumda trombositlerin yapışmasında (adezyon) azalma olduğu gösterilmiştir.

¹ Doç.Dr., T.Ü. Tıp Fak. Fizyoloji Anabilim Dalı, EDİRNE

² Biyolog, Cerrahpaşa Tıp Fak. İç Has. ABD, Hematoloji Bilim Dalı, İSTANBUL

³ Doç.Dr., Cerrahpaşa Tıp Fak. Biyofizik Anabilim Dalı, İSTANBUL

⁴ Prof.Dr., Cerrahpaşa Tıp Fak. İç Has. ABD, Hematoloji Bilim Dalı, İSTANBUL

TABLO I. Aterosklerozlu ve kontrol grubunun demografik değeri

	Aterosklerozlu grup		Kontrol grubu	
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
Sayı	12	11	7	10
Yaş	48.86±9.85	47.91±8.74	42.82±7.57	41.86±11.57
Kilo	73.17±10.45	65.34±8.23	72.37±9.71	62.56±7.73

Endotelyal hücrelerde, plazmada ve trombosit α -granüllerinde bulunan vWF subendotelyal tabaka'da trombosit adezyonunun oluşumuna katkıda bulunur. vWF'nün hem eksikliği hem de fazlalığı ateroskleroz gelişimi açısından önemli bir faktördür.

İşte bu nedenlerle bu çalışmada aterosklerozlu ve normal kişilerde lipoprotein düzeyleri ve vWF değerlerinin ateroskleroz oluşumuna katkılarının incelenmesini amaçladık.

MATERIAL VE METOD

Çalışmamıza klinik ve laboratuvar bulguları ile ateroskleroz tanısı konmuş 11 kadın, 12 erkek olmak üzere 23 hastayı aldık. Aterosklerozlu grup ile aynı yaşlarda, ateroskleroz olmayan 10 kadın ve 7 erkektenden oluşan 17 kişiyi kontrol grubu olarak kabul ettik. Her iki gruptaki kişilerde ateroskleroz olup olmadığı gözdiği muayenesi ile kan basıncı ölçümü ve kardiyolojik muayeneleri başvurdukları kliniklerce belirlendi. Ayrıca her iki gruptaki kişilerin laboratuvar kriterlerinden kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, VLDL ve glukoz düzeyleri ölçüldü.

Hasta ve kontrol grubundan kanlar sabahları aç karına ve belli saatlerde alındı. Kan örneklerinin alınında dencyin gereğine göre antikoagulan olarak % 3.8'lik sodyum sitrat kullanıldı. Kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, VLDL ve glukoz tayinleri enzimatik kolorimetrik yöntemle çalışıldı. vWF eliza (enzim-immunassay) yöntemiyle çalışıldı. Aterosklerozlu grupta, özellikle antikoagulan, antiagregan, antiagresiv ve antilipidemik ilaç kullanmayan hastalar çalışmaya alındı.

Hasta ve kontrol grubunun değerleri Student-t testiyle karşılaştırıldı.

BULGULAR

Araştırmamıza alınmış olan ateroskleroz tanısı konmuş 23 hastanın ve 17 kişilik kontrol grubunun demografik değerleri Tablo I'de verilmiştir. Bu verilerin karşılaştırılmasında istatistiksel açıdan farklılık bulunamamıştır.

TABLO II. Aterosklerozlu ve kontrol grubunun sistolik ve diastolik kan basıncıları

	Aterosklerozlu grup	Kontrol grubu
Sistolik basınç	136.52±29.33	116.47±16.93
Diastolik basınç	83.91±14.46	77.94±12.38

Gözdibi muayeneleri sonucunda hasta grubun 18'inde aterosklerotik yapı belirlendi. Bu grubun EKG'lerinde ise koroner yetmezlik ve iskemi bulguları tespit edildi. Kontrol grubunu oluşturan 17 kişinin ise gözdibi bulguları ile EKG'lerinde ateroskleroz yönünden bir özellik görülmeli.

Ayrıca sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri Tablo II ve Şekil I'de verilmiştir. Hasta ve kontrol grubunda sistolik kan basıncı istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterirken, diastolik kan basıncı anlamlı bir fark göstermedi.

Aterosklerozlu ve kontrol grubunda lipit ve lipoprotein düzeyleri karşılaştırıldığında aterosklerotik grupta kolesterolün, trigliseritlerin, LDL ve VLDL'nin anlamlı olarak arttığı; buna karşın HDL'nin anlamlı olarak azaldığı belirlendi. vWF'nün de aterosklerotik grupta anlamlı olarak arttığını gözledik. Bu laboratuvar bulgularına ait değerler ve aralarındaki değişimlerin anlamlılık sınırları Şekil II-IV ve Tablo III'de verilmiştir.

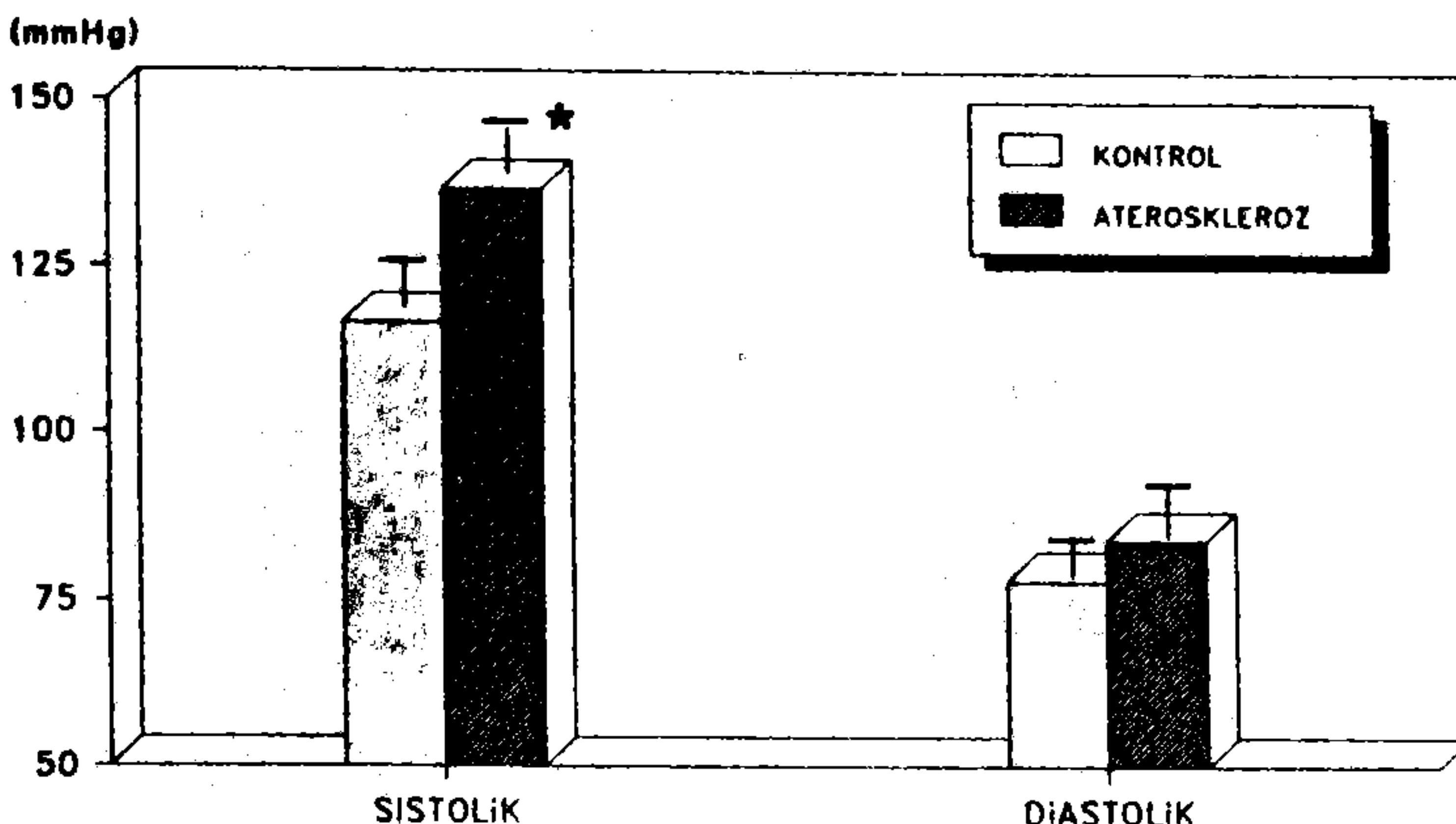
TARTIŞMA

Ateroskleroz, arterlerin özellikle intima ve mediasında fokal kalınlaşma ile karakterizedir. Aterosklerotik lezyonların genişliği besinlerle alınan yağıdan, serum lipitlerinden, hipertansiyondan ve diyetten etkilenir. Aterosklerotik lezyonların gelişmesinde rol oynayanlar ise plazma proteinleri, lipoproteinler ve kanın şekilli elemanlarıdır. Endotel zedelenmesi plazma proteinlerinin (lipoproteinler dahil) subendotelyuma geçmesine yol açar, ayrıca trombositlerin birikmesine ve düz kas hücrelerinin proliferasyonunu sağlayan faktörler salgılamalarına yol açar. Böylece tekrarlayan damar duvari zedelenmesinin intimada kalınlaşmaya ve skleroz oluşumuna katkıda bulunduğu görüşü ortaya çıkmıştır.

Tablo III. Aterosklerozlu ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları ($p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.001$)

	Aterosklerozlu grup	Kontrol grubu
HDL	50.43±10.64	53.88±11.00
LDL	127.70±46.32	119.18±32.98
VLDL	34.35±12.87	32.88±14.21
Kolesterol	235.61±51.51	182.41±31.51
Trigliserit	176.22±72.26	98.94±32.20
Glukoz (mg)	97.13±23.06	92.16±10.13
vWF (%)	139.67±71.12	75.82±32.58

ATEROSKLEROZLU KİŞİLERDE LİPOPROTEİN DÜZEYLERİ VE VON WILLEBRAND FAKTOR



ŞEKİL I. Aterosklerozlu ve kontrol gruplarında sistolik ve diastolik kan basıncının karşılaştırılması ($p^* < 0.05$)

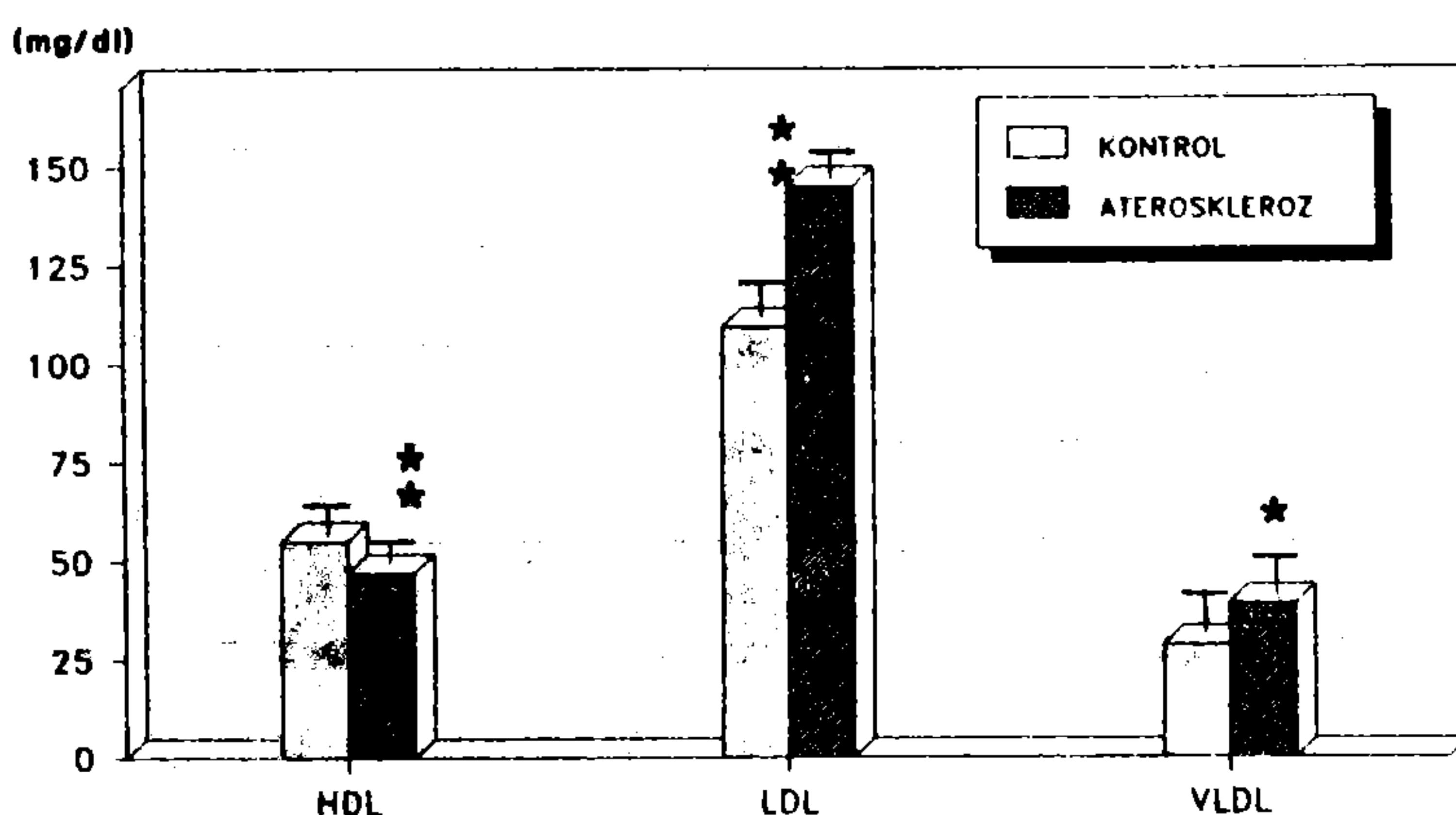
Lipoproteinlerden LDL ve VLDL fraksiyonlarındaki kolesterolinin aterojenik olduğu kabul edilmekle beraber bu lipoproteinlerin damar duvarının bozulmasına neden oldukları açılığa kavuşmamıştır (4). HDL'nin koruyucu etkisinin en az LDL'nin aterojenik etkisi kadar güçlü olduğu bilinmektedir (5). Aterosklerozlu kişiler sağlıklılara göre daha düşük HDL-kolesterol, daha yüksek LDL-kolesterol düzeylerine sahiptirler (5). Düşük plazma LDL düzeyleri ile koroner kalp hastalığı (KKH) gelişimi arasında nedensel bir ilişki olduğunu düşündüren pek çok kanıt vardır. Triglyceritten zengin lipoproteinler aterojenik olabilir, bunun da ötesinde triglycerit düzeyleri birkaç pihtilaşma faktöründe yükselmeye, fibrinolitik aktivitede düşmeye neden olur, bu da zaman içinde aterosklerotik süreçte katkıda bulunabilir. Triglyceritlerin KKH için bağımsız bir risk etmeni olduğu gösterilememiştir (4). Triglycerit, HDL metabolizmasının ayarlanması sırasında önemli rol oynamaktadır (4).

Aterosklerozda lipoprotein düzeyinin yüksekliği literatürde bildirilmiştir (4,5). Bunlardan HDL

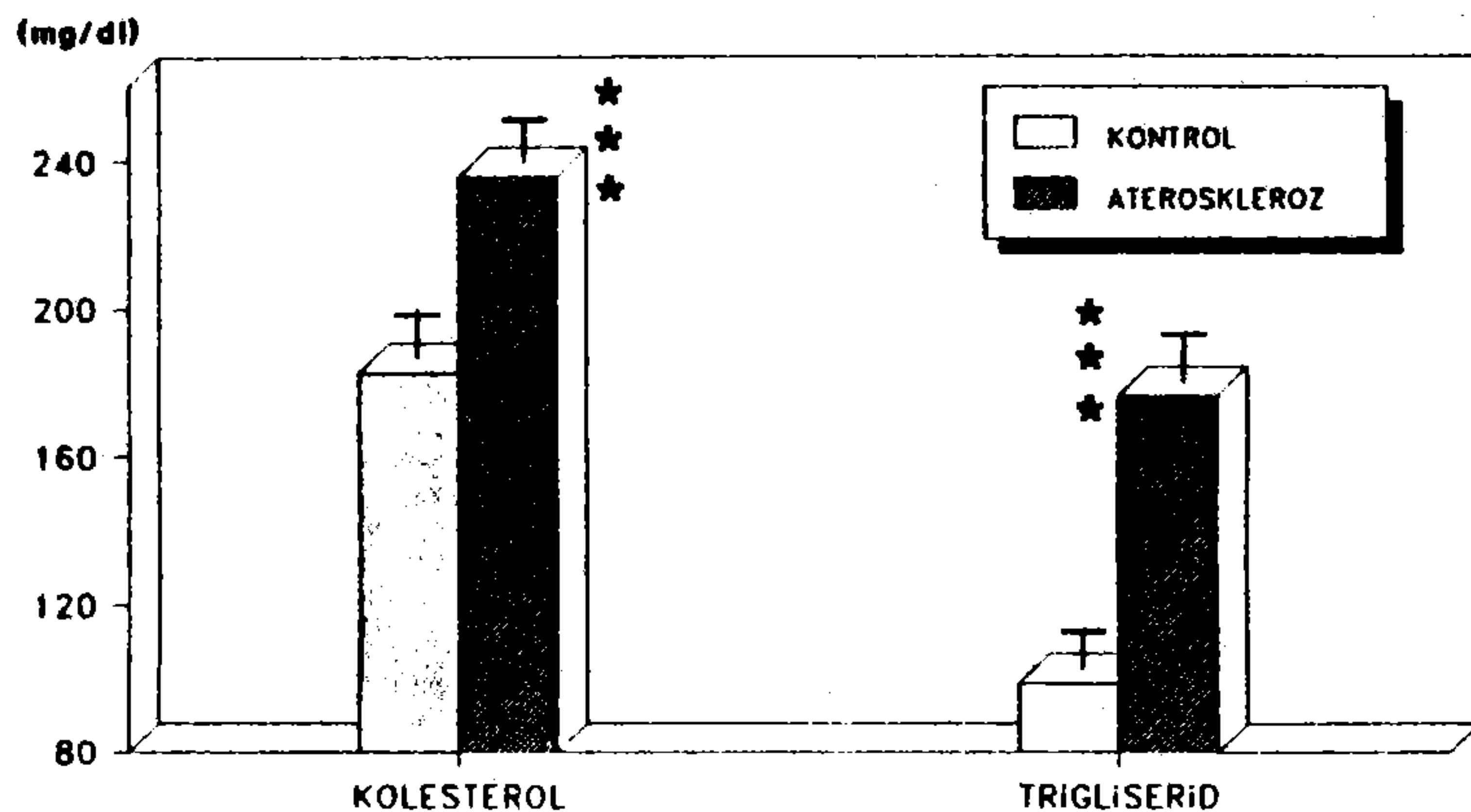
antiaterosklerotik; LDL ve VLDL aterosklerotik etkili lipoproteinlerdir (5). Biz de yaptığımız çalışmamızda aterosklerozlu olgularda HDL'nin anlamlı olarak düşük; LDL ve VLDL'nin yüksük olduğunu belirledik.

Kolesterol ve triglycerit düzeylerindeki yüksekliğin ateroskleroz için çok önemli bir risk faktörü olduğu uzun yıllardan beri bilinmektedir (3,6). Biz de yaptığımız çalışmada kolesterol ve triglycerit düzeylerinin aterosklerozlu ve kontrol grupları açısından anlamlı farklarının olduğunu gördük.

Hipertansiyon ateroskleroz bakımından her yaşta önemli bir risk faktördür (7). Hipertansiyon aterom plakları üzerinde trombus oluşumuna katkıda bulunarak doku nekrozlarına neden olduğu gibi, organize olarak aterom plaqının da büyümeyesine yol açmaktadır (7,8). Hipertansiyon endotel hücresinin işlevinin bozulmasına yol açarak ateroskleroze neden olabilir (8). Yaptığımız çalışmada sistolik kan basınçları yönünden aterosklerozlu grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulmakla birlikte, diastolik kan basınçları bakımından anlamlı fark gözlemedi.



ŞEKİL II. Aterosklerozlu ve kontrol gruplarında HDL, LDL, VLDL değerlerinin karşılaştırılması ($p^{**} < 0.01$, $p^* < 0.05$)

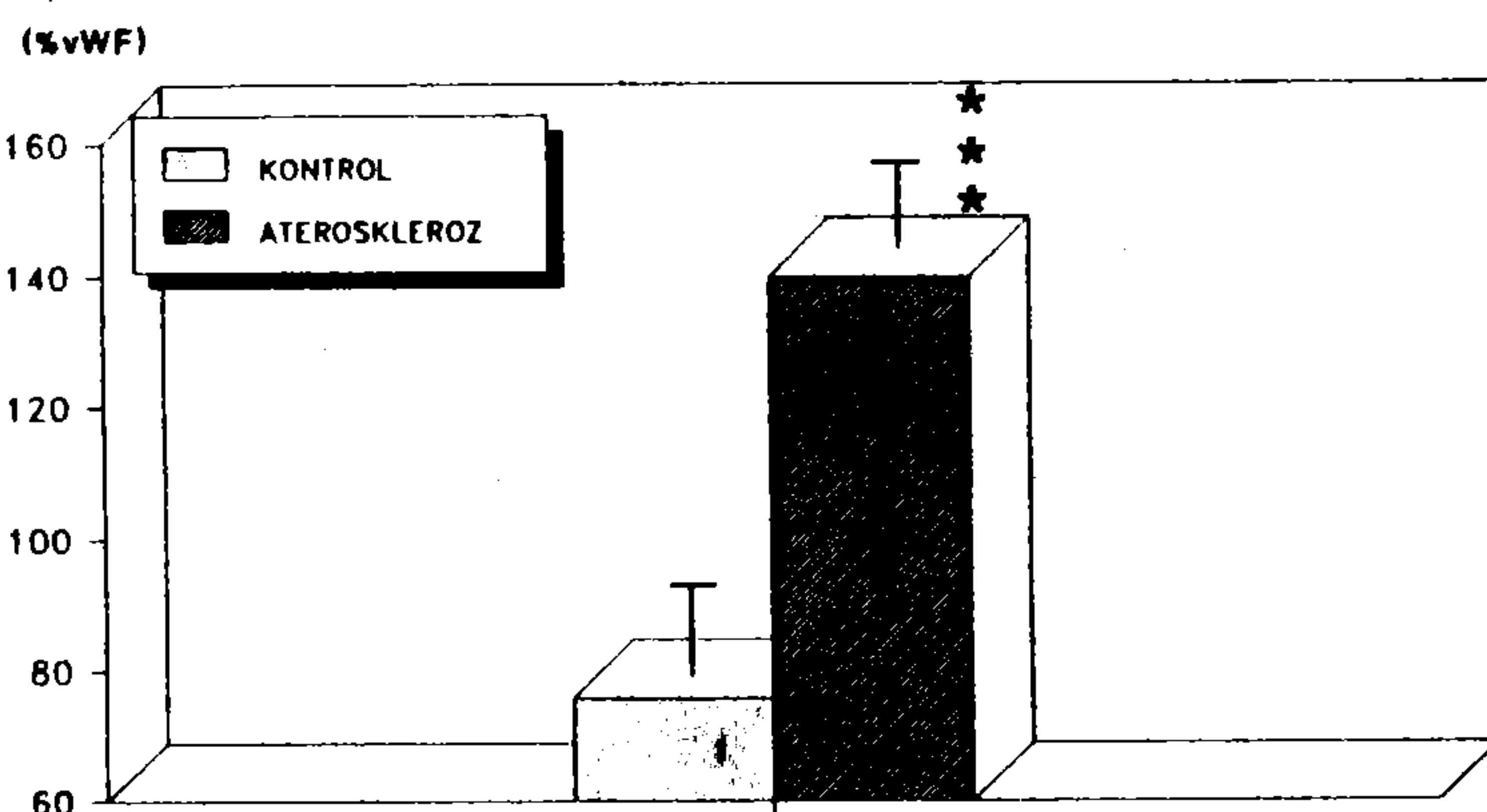


ŞEKİL III. Aterosklerozlu ve kontrol gruplarında kolesterol ve trigliserit değerlerinin karşılaştırılması ($p^{***}<0.001$)

Aterosklerozda vWF değerinin artmış olduğu literatürde bildirilmiştir (9,10,11,12). Büyük bir multimerik glukoprotein olan vWF vasküler endotelyuma trombositlerin yapışması için aracılık etmektedir (11). Miyokart enfarktüsü ve arteriyel tromboembolizm anemnezi olan hastalarda vWF'nın plazma konsantrasyonunun artmış olduğu gösterilmiştir (11,12). Yaptığımız çalışmada vWF değerlerinde aterosklerozlu

grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulduk.

Sonuç olarak akut trombusu olmayan ve genel kapsamlı ateroskleroz içinde olan bu hastalarda çalıştığımız parametrelerin hiperkoagulabiliteye katkısı olduğunu ve trombus oluşumunun da bu kişilerde daha kolay olacağı görülmektedir.



ŞEKİL IV. Aterosklerozlu ve kontrol gruplarında %vWF değerlerinin karşılaştırılması ($p^{***}<0.001$)

KAYNAKLAR

- Yla-Hertua S: Development of atherosclerotic plaques. *Acta Med Scan (Suppl)* 70:7-14, 1985.
- Weksler BB, Nachman RL: Platelets and atherosclerosis. *Am J Med* 71:331-333, 1981.
- Lipid disorders in diabetes symposium "Triglycerides role in DM and atherosclerosis". *J Cardiovasc Pharm* 16: 9, 1990.
- Steinberg D: Lipoproteins and the pathogenesis of atherosclerosis. *Circulation* 76(3):508-514, 1987.
- Kannel WB: High density lipoproteins, epidemiologic profile and risk of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 52: 98-102, 1983.
- Triglycerit, yüksek dansiteli lipoprotein ve koroner hastalığı. *Jama* 269:505-510, 1993.
- Kaplan NM: Treatment of hypertension drug therapy. Ed.Kaplan NM. Clinical Hypertension 5th Edition. Williams and Wilkins Baltimore S:188-204, 1990.
- Johansson BB: Vascular mechanism in hypertensive cerebrovascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol Suppl* 19(3):1115 1992.
- Hong SI, Weinstein MJ and Moake JL: von Willebrand factor multimer forms produced by human endothelial cells. *Blood* 62(1):296, 1983.
- Trombosis and Haemostasis. FK Schattauer Verlagsgesellschaft mbH (Stuttgart), 70(1):11-118, 1993.
- Willam F, Penny MD, Mark Weinstein PhD, Edwin W, Salzman MD and Antony Ware MD: Correlation circulating von Willebrand factor levels with cardiovascular hemodynamics. *Circulation* 83:1630-36, 1991.
- Mossard JM, Weisel ML, Cazenave JP, Grunbaum L, Drawin T Kieny JR, Roulli G, Bareiss P, Sacrez A: Relation of an increase in von Willebrand factor in the blood, acute myocardial angina and coronary thrombosis. *Arch Mal Coeur* 82:1813-18, 1989.