

KLİNİK ARAŞTIRMA**ESANSİYEL HİPERTANSİYONLU HASTALARDA
LİPOPROTEİN (a) DÜZEYLERİ****LIPOPROTEIN (a) LEVELS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION**

Işıl ÇOKER
Ayfer ÇOLAK
Hakan TURKON
Ömür YILDIZ
Aybike Günaslan HASTÜRK
İsmail KARADEMİRCİ

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı esansiyel hipertansiyonlu hastalarda lipoprotein (a) düzeylerini ölçerek, esansiyel hipertansiyon ile lipoprotein (a) düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamıza 2006-2007 yılları arasında Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi dahiliye polikliniğine başvuran 128 hasta alındı. Çalışma grubumuzu, bu olgulardan esansiyel hipertansiyon tanısı alan 82 (43K, 39E; 30-67 yaş arasında) kişi oluşturdu. Kontrol grubumuz ise 26'sı kadın ve 20'si erkek olmak üzere 46 kişi (30-59 yaş arasında) idi. Serum lipoprotein (a) düzeyleri, Roche Moduler P 800 otoanalizöründe Dialab marka (GmbH Austria) kitler kullanılarak immünotürbidimetrik yöntemle ölçüldü. Serum total kolesterol, trigliserid, HDL düzeyi ölçümleri Roche Moduler P 800 otoanalizöründe Roche Diagnostic kitleri kullanılarak enzimatik yöntem ile ölçüldü. Sonuçların değerlendirilmesinde bağımsız örnek student-t testi kullanıldı, SPSS 11.0 programı ile istatistiği yapıldı.

BULGULAR: Esansiyel hipertansiyon grubunda lipoprotein (a) ortalaması 18.5 mg/dL, kontrol grubunda lipoprotein (a) ortalaması 17.4 mg/dL bulunmuştur ($p=0.778$).

SONUÇ: Çalışmamızda, arter duvarlarında ateroskleroz eğilimi arttırdığı bilinen ve koroner kalp hastalıklarında risk faktörü olarak kabul edilen lipoprotein(a)'nın, izole hipertansiyon hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yükselmediğini saptadık.

Anahtar Sözcükler: Ateroskleroz, Esansiyel Hipertansiyon, Lipoprotein (a)

SUMMARY

AIM: The aim of this study is to measure the lipoprotein (a) levels in the essential hypertension patients and to evaluate the correlation of essential hypertension and lipoprotein (a) levels.

MATERIAL AND METHOD: 128 patients submitted to the clinic of internal medicine in Tepecik Teaching and Research Hospital have been included in our study. 82 of them were diagnosed as essential hypertension, 43 were females and 39 were males with an age range of 30-67. 46 individuals have been included in the control group, 26 were females and 20 were males with an age range of 30-59. Serum lipoprotein(a) levels have been measured with immunoturbidimetric method. Dialab (GmbH Austria) kits have been used in the Roche Moduler P 800 autoanalyzer for the evaluation. Total cholesterol,

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı, 35120, İzmir
 (Uz. Dr. I. Çoker, Lab. Sorumlusu, Uz. Dr. A. Çolak (Başasistan), Uz. Dr. İ. Karademirci, Uz. Dr. H. Turkon,
 Uz. Dr. Ö. Yıldız, Uz. Dr. A. G. Hastürk)
 Yazışma: Uz. Dr. I. Çoker

trigliceride, HDL levels have been measured with the enzymatic method. Roche Diagnostic kits have been utilized in the Roche Modular P 800 autoanalyzer for the evaluation. All statistical tests were performed using the SPS 11.0 data analysis program. Data were analyzed using student t-test.

FINDINGS: Lipoprotein (a) levels were found as 18.5 mg/dL in the patient with essential hypertension group, while 17.4 mg/dL in the control group ($p=0.778$).

CONCLUSION: In the current study, there was no significant increase identified in the lipoprotein (a) levels of the isolated essential hypertension patients comparing with the control group.

Key words: Lipoprotein (a), Essential Hypertension, Atherosclerosis

GİRİŞ

Esansiyel hipertansiyon kardiyovasküler hastalıklar için başlıca risk faktörlerinden biri olup, hedef organ hasarına neden olan hastalıklar listesinde de ilk sıralarda yer almaktadır (1). Esansiyel hipertansiyon, beyin, kalp ve böbrek patolojileri için risk artışına sebep olan ve nedeni bilinmeyen kan basıncı artışı olarak tanımlanabilir. Hipertansif kardiyovasküler hastalık seyrinde, erken dönemlerde sol ventrikül hipertrofisi, mikroalbuminüri ve kognitif disfonksiyon gibi gizli hedef organ hasarları oluşmaktadır. Bununla birlikte genellikle inme, kalp krizi, böbrek yetmezliği ve demans gibi ölümcül durumlar, uzun süre kontrol altına alınmamış hipertansiflerde görülmektedir (2). Kan basıncındaki artış endotelin geçirgenliğini, lipoproteinlerin damar duvarından subendotele geçişini ve oksidasyonunu arttırmaktadır. Okside LDL'ler, subendotele geçişi artan monositlerin makrofaja dönüşümüne ve köpük hücre oluşturmaya neden olarak ateroskleroza başlatır. İşlevsel olarak bozulan endotel ve damar düz kas hücrelerinden vasküler fonksiyonlara etkili maddeler, büyüme faktörleri ve sitokinler salgılanır (3). Şişmanlık ile ortaya çıkan ve kan basıncı artışına sıklıkla eşlik eden dislipidemi, prokoagülan özellikli Lipoprotein(a) artışı vasküler bozulmayı hızlandırır. Bireyler arasında farklı özellik gösteren bu bozukluklar, yaşam şeklinin değiştirilmesi ile yavaşlatılabilmekte, hatta erken evrede geriye döndürülebilmektedir (4,5,6).

Lipoprotein (a), trigliseridlerden bağımsız olarak karaciğerde üretilen kolesterolden zengin, yaş ve beslenmeden etkilenmeyen, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ile bir glikoprotein olan apo(a)'nın apoB-100'e disülfid köprüleriyle bağlanmasıyla oluşan bir lipoprotein kompleksidir. Lipoprotein(a)'nın proaterojenik ve protrombotik mekanizma ile ateroskleroza neden olduğunu düşünülmektedir. Apolipoprotein(a) geni, plazma lipoprotein(a) konsantrasyonunu kontrol eden

major gen olup 6. kromozomda plazminojen geni ile bitişik konumu nedeniyle, fibrinolitik bir enzim olan plazminojene yapısal olarak benzerlik gösterir (7). Lipoprotein (a), plazminojenin doku plazminojen aktivatörü (t-PA) tarafından aktivasyonunu baskılamaktadır. Bu etkilerine ek olarak lipoprotein(a)'nın arter duvarında aterosklerotik plakta depolandığı gösterilmiştir. Arteriyel hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı etiyopatogenezi, genetik olarak yatkın kişilerdeki klinik seyir ve tedaviye yanıtı belirleyen birçok dış etkenin etkileşimini içerir (8). Kardiyovasküler risk faktörlerinin rolü konusunda halen çözümlenmemiş ve aydınlatılmamış konulardan biri de Lipoprotein(a)'dır.

Çalışmamızın amacı, esansiyel hipertansiyon ile lipoprotein(a) düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 2006-2007 yılları arasında Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi dahiliye polikliniğine başvuran 128 hasta, onayları alınarak dahil edildi. Sekonder hipertansiyon nedenleri dışlanarak, bilinen kronik bir hastalığı olmayan ve antihipertansif ilaçlar dışında ilaç kullanmayan, en az bir senedir esansiyel hipertansiyon tanılı hastalar çalışma grubunu oluşturdu. Kontrol grubu olarak herhangi bir sistemik hastalık öyküsü olmayan, ilaç kullanmayan ve bir ay içinde herhangi bir aktif infeksiyon geçirmemiş sağlıklı bireyler alındı.

Çalışma grubu 82 esansiyel hipertansiyonlu hastadan, kontrol grubu ise 46 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Tüm hastaların tansiyon değerleri, 5 dakika istirahat sonrası her iki koldan 30 dakika ara ile iki kez ölçüm yapılarak kaydedildi. Kan örnekleri oniki saatlik açlık sonrası sabah 08-10 saatleri arasında, 15 dakika dinlenmenin ardından, oturur pozisyonda sol kol antekubital bölgeden alındı. Kan örnekleri antikoagülan içermeyen jelli tüplere alındı ve 4000 rpm'de 5 dakika

santrüftij edilerek serumları ayrıştırıldı. Aynı gün içerisinde örneklerin serum lipoprotein(a) düzeyleri, Roche Modular P 800 otoanalizöründe Dialab marka (GmbH Austria) kitler kullanılarak immunotürbimetric yöntemle, serum total kolesterol, trigliserid, HDL düzeyi ölçümleri Roche Modular P 800 otoanalizöründe Roche Tanı kitleri kullanılarak enzimatik metod ile ölçüldü. LDL kolesterol, *Friedewald Formülü* [LDL kolesterol = Total kolesterol - (HDL kolesterol + Trigliserid/5)] kullanılarak belirlendi. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 11.0 programı kullanıldı. Gruplar arasındaki farklılık, parametrik veriler için Student t testi, cinsiyetler arasındaki farklılık için χ^2 kullanılarak değerlendirildi. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan esansiyel hipertansiyonlu 82 hastanın 43'ü kadın 39'u erkekti ve yaş ortalaması 48.6 ± 7.9 idi. 46 kişilik kontrol grubunun ise 26'sı kadın ve 20'si erkek sağlıklı bireyden oluşturuldu ve yaş ortalaması 44.7 ± 7.0 idi. Her iki grubun kadın - erkek oranı ve yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark saptanmadı; sırasıyla $p=0.21$, $p=0.08$ idi.

Çalışma grubunda lipoprotein(a) ortalaması 18.56 ± 5.53 mg/dL, kontrol grubunda ise lipoprotein (a) ortalaması 17.48 ± 4.42 mg/dL bulunmuştur ($p=0.77$). Çalışma ve kontrol grubunda ölçülen diğer lipid ve lipoprotein verileri Tablo 1'de belirtilmiştir. Her iki grup arasında kan lipid ve lipoprotein parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışmaya alınan olguların demografik verileri ve lipid profilleri

	Hipertansif Olgular (s:82)	Kontrol (s:46)	P
Yaş	48.6 ± 7.9	44.7 ± 7.0	0.08
Cinsiyet (kadın/erkek)	43/39	26/20	0.21
Lipoprotein (a) (mg/dl)	18.5 ± 5.5	17.4 ± 4.4	0.77
T. kolesterol (mg/dl)	198.9 ± 32.0	188.6 ± 27.2	0.26
Trigliserit (mg/dL)	159.9 ± 83.3	138.9 ± 65.1	0.19
LDL (mg/dL)	132.0 ± 27.7	133.0 ± 28.1	0.86
HDL (mg/dL)	44.2 ± 10.1	44.9 ± 11.8	0.73

Değerler ortalama \pm SD olarak verilmiştir.

İstatistiksel olarak $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

TARTIŞMA

Esansiyel hipertansiyondaki morbidite ve mortaliteden sorumlu olan organ komplikasyonları, aterosklerozla oluşur. Arter duvarındaki aterosklerotik değişiklikler yaşamın ilk on yılında başlamaktadır (9,10). Esansiyel hipertansiyonlularda, kan basıncı yüksekliğinin süresi ve şiddetinin yanı sıra genetik yatkınlık, hasta yaşı, hipertansiyon süresi, beslenme ve aktiviteyi içeren yaşam şekli, vasküler bozulmada önemli rol oynamaktadırlar (11,12,13).

Günümüzde kardiyovasküler hastalık için; sigara içimi, vücut kitle indeksi, bel çevresi, alkol kullanımı, diyabet, total ve HDL kolesterol oranı, bilinen klasik belirteçler olarak sayılırken; karotis intima-medya kalınlığı, HbA1c, apolipoproteinB: apolipoproteinA-1 oranı, lipoprotein (a), plasma fibrinojen ve idrar albumin: kreatinin oranı yeni belirteçler olarak kullanılmaktadır (14,15,16). Genetik yatkınlıkla ilişkili olan ve hipertansiyona sıklıkla eşlik eden şişmanlık (17) ve dislipidemi (18), prokoagülan özellikteki Lp (a) artışı (6,19), hipertansiyonda intra-renal vazokonstriksiyonla atılımı azalmış ürik asit yüksekliği (20) ile sigara içimi (21) kardiyovasküler hastalık oluşumunda bağımsız risk faktörleridir.

Hipertansiyonda Lipoprotein (a)'nın rolü ile ilgili hipotezler, aterosklerotik hasar patogenezi konusunda yeni ve ilgi çekici alanlar doğmasına neden olmuştur. Birçok klinik ve deneysel çalışmalar, Lipoprotein (a)'nın aterojenik ve trombojenik potansiyeli nedeniyle kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir (22,23).

Çalışmamızda, arter duvarlarında ateroskleroza eğilimi arttırdığı bilinen ve koroner kalp hastalıklarında risk faktörü olarak kabul edilen lipoprotein(a) nın, izole hipertansiyon hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yükselmediğini saptadık. Aynı şekilde diğer lipid değerleri açısından, total kolesterol ve trigliserid düzeylerinde hipertansif grupta kontrol grubuna göre yükseklik saptadıysak da, istatistiki yünden anlamlı bir fark bulunmamıştır. LDL ve HDL kolesterol açısından ise hiçbir fark bulunmamıştır.

Bizim bulgularımızla uyumlu olan çalışmalar literatürde bulunmaktadır, bunlardan esansiyel hipertansiyonlu hastalarda lipoprotein (a) seviyeleri ve apolipoprotein(a) fenotiplerinin koroner kalp hastalığı ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada, koroner kalp

hastalığı olan kişilerde lipoprotein (a) seviyeleri ve apolipoprotein (a) polimorfizmi açısından, hipertansif olan ve olmayan kişilerde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Lipoprotein (a) ve apolipoprotein (a) izoformların, her hipertansif hastanın koroner kalp hastalığı risk durumunu değerlendirmek için diğer risk faktörleri ile birlikte ele alınması gerektiği sonucuna varılmıştır (24). Başka bir çalışmada da, arteriyel hipertansiyonu olan veya olmayan kişilerde Lipoprotein (a) seviyelerinde farklılık olmadığını saptamışlardır (25). Flesch M. ve arkadaşları esansiyel hipertansiyonlu, belirgin aterosklerozu olmayan hastalarda serum apoB, LDL, VLDL, trigliserid düzeylerinde anlamlı düzeyde fark saptarken, serum lipoprotein (a), total kolesterol ve HDL düzeylerinde fark olmadığını saptamışlardır (26).

İlaç tedavisi almayan ve organ hasarı olmayan esansiyel hipertansiyonlu hastalarda yapılan bir çalışmada, kontrol grubuna göre plazma lipoprotein (a) düzeylerinin yüksek olduğu ($Lp(a) > 30\text{mg/dl}$) saptanmış olup, normal aralıkta olmasına rağmen daha yüksek lipoprotein (a) konsantrasyonlarının ateroskleroz için bağımsız risk faktörü olabileceği ve esansiyel hipertansiyonlu hastalarda kardiyovasküler hastalıkların insidansında artışa neden olabileceği bildirilmiştir (27). Antonicelli ve arkadaşları ise lipoprotein(a) seviyeleri ile gece arteriyel sistolik ve diastolik basınçları arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır. Lipoprotein(a) ve oksidatif stresin esansiyel hipertansiyonda rol alabileceğini göstermişlerdir (28).

Sonuç olarak, biz çalışmamızda izole hipertansif hastalar ve kontrol grubu arasında lipoprotein(a) ve diğer lipid değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık. Ayrıca her iki grupta lipoprotein(a) düzeyleri ve diğer lipid ölçütleri arasında da herhangi bir ilişki bulunmadı. Esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda $Lp(a)$ 'nın önemini vurgulamak ve esansiyel hipertansiyonun erken evrelerde belirlenmesinde yararlı bir belirteç olabildiğini söyleyebilmek için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- Bhavani BA, Padma T, Sastry B, Reddy NK. Plasma Lipoprotein (a) levels in patients with untreated essential hypertension. *Indian J Hum Genet* 2003; 9: 65-8.
- Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet* 2007; 370: 591-603.
- Ballermann BJ, Dardik A, Eng E, Liu A. Shear stress and the endothelium. *Kidney Int Suppl* 1998; 67: S100-8.
- Krauss RM, Winston M, Fletcher BJ, Grundy SM. Obesity: impact on cardiovascular disease. *Circulation* 1998;98:1472-6.
- Harjai KJ. Potential new cardiovascular risk factors: left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein(a), triglycerides, oxidative stress, and fibrinogen. *Ann Intern Med* 1999; 131: 376-86.
- Luscher TF. Heterogeneity of endothelial dysfunction in hypertension. *Eur Heart J* 1992; 13 Suppl D: 50-5.
- Catena C,Novello M,Lapenna R,Baroselli S,Colussi G,Nadalini E, et al.New risk factors for atherosclerosis in hypertension: focus on the prothrombotic state and lipoprotein(a).*J.Hypertens* 2005 Sep.23(9):1617-31
- Jelakovic B, Laganovic M, Kuzmanic D. [Lipoprotein(a)--a mysterious factor in atherogenesis]. *Lijec Vjesn* 2002;124: 366-71.
- Strong JP. Atherosclerotic lesions. Natural history, risk factors, and topography. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116: 1268-75.
- Sen S, Yilmaz ME, Ustundag S, Azcan SN. Endothelial and vascular dysfunction in essential hypertension without target organ damage. *Official J Turkish Soc Nephrol* 2001; 10 (1): 57-62.
- Massy ZA, Keane WF. Pathogenesis of atherosclerosis. *Semin Nephrol*. 1996;16:12-20.
- Weir MR, Maibach EW, Bakris GL, Black HR, Chawla P, Messerli FH, et al. Implications of a health lifestyle and medication analysis for improving hypertension control. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 481-90.
- Turner ST, Boerwinkle E. Genetics of hypertension, target-organ complications, and response to therapy. *Circulation* 2000; 102: IV40-5
- Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events. *Circulation* 2008 Sep 2; 118 (10): 993-1001.
- Cobble M, Bale B. Carotid intima-media thickness: knowledge and application to everyday practice. *Postgrad Med*. 2010 Jan; 122 (1): 10-8.
- Kizer JR, Krauser DG, Rodeheffer RJ, Burnett JC Jr, Okin PM, Roman MJ, et al. Prognostic value of multiple biomarkers in American Indians free of clinically overt cardiovascular disease (from the Strong Heart Study). *Am J Cardiol*. 2009 Jul 15; 104 (2): 247-53
- Reisin E, Messerli FH. Obesity-related hypertension. Mechanism, cardiovascular risks, and heredity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995; 4: 67-71.
- Galle J, Öchslen M, Schollmeyer P, Wanner C. Oxidized lipoproteins inhibit endothelium-dependent vasodilation. Effects of pressure and high-density lipoprotein. *Hypertension* 1994; 23: 556-64.
- Bini A, Fenoglio JJ Jr, Mesa-Tejada R, Kudryk B, Kaplan KL. Identification and distribution of fibrinogen, fibrin and

- fibrinogen degradation products in atherosclerosis. Use of monoclonal antibodies. *Arteriosclerosis* 1989 Jan-Feb; 9 (1): 109-21.
20. Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim Y-G, Suga S, Fago AB. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1999; 33: 225-34.
21. Remuzzi G, Cigarette smoking and renal function impairment. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 807-13.
22. Ađořton-Coldea L, Rusu LD, Zdrenghea D, Rusu ML, Pop D, Crăciun A, et al. Lipoprotein (a) and lipid and non-lipid risk factors in coronaries risk assessment. *Rom J Intern Med.* 2008; 46 (2): 137-44.
23. Zlatohlávek L, Zídková K, Vrablík M, Haas T, Prusíková M, Svobodová H, et al. Lipoprotein (a) and its position among other risk factors of atherosclerosis. *Physiol Res.* 2008; 57 (5): 777-83.
24. Gazzaruso C, Buscaglia P, Garzaniti A, Falcone C, Mariotti S, Savino S, et al. Association of lipoprotein(a) levels and apolipoprotein(a) phenotypes with coronary heart disease in patients with essential hypertension. *J Hypertens.* 1997; 15: 227-35.
25. Nikitin YP, Tikhonov AV, Grigorieva IN. Plasma lipoprotein(a) levels and Apo(a) isoforms in native population of Chukotka with and without arterial hypertension. *Int. J. Circumpolar Health* 2001Apr. 60 (2): 216-21
26. Flesch M, Sachinidis A, Ko YD, Kraft K, Vetter H. Plasma lipids and lipoproteins and essential hypertension. *Clin. Investig.* 1994 Dec. 72 (12): 944-50.
27. Catalano M, Perilli E, Carzaniga G, Colombo F, Carotta M, Andreoni S. Lp(a) in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 83-9.
28. Antonicelli R, Testa R, Bonfigli AR, Sirolla C, Pieri C, Marra M, et al. Relationship between lipoprotein (a) levels, oxidative stress, and blood pressure levels in patients with essential hypertension. *Clin.Exp.Med.* 2001 Sep; 1 (3): 145-50.

İLETİŐİM

Uz. Dr. I. Çoker
Klinik Biyokimya Uzmanı
İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Biyokimya Laboratuvarı
Gediz Caddesi, Yeniřehir, 35120, İzmir, Türkiye
Tel: 0-232-4696969
Faks: 0-232-4330756
E-posta: cokeri@hotmail.com

Başvuru : 21.12.2009

Kabul : 23.02.2010