

Lipoproteinler ve Aterosklerozis

Yavuz TAGA*
Mustafa YURTKURAN**

ÖZET

Uygar dünyada aterosklerozis, komplikasyonları olan iskemik kalp hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklar ile en önemli ölüm nedenlerinden birisidir. Bu derlemede aterosklerozisin oluşumunda lipoproteinlerin oynadığı rol ele alınmıştır.

SUMMARY

Lipoproteins and Atherosclerosis

Atherosclerotic complications, ischemic heart disease and cerebro-vascular diseases are the major causes of death in the civilised world. In this study, the role played by the lipoproteins in the formation of atherosclerosis has been reviewed.

Aterosklerozis, komplikasyonları olan iskemik kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalıklar ile uygar dünyada yaşayan tüm insanlarda en önemli ölüm nedenlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır¹. Aterosklerozis temelde daha yaygın bir hastalık olan arteriosklerozisin nodüler bir tipidir.

Arteriosklerozis yaşlanmayla direkt olarak ilişkili jeneralize, involüsyonel bir olgudur. Arterlerdeki elastik lifler yavaş yavaş kaybolur ve damarların media ve intima tabakalarında kalınlaşma ve endürasyonlar oluşur. Bu durumda damarlar kalınlaşır, sertleşir, kıvrımlar meydana gelir ve yüksek pulsatil basınçlara karşı dirençleri düşer. Arteriosklerozis, zayıflamış arterlerde hemorajiler ve dilatasyonlar (anevrizma oluşumu) görülen yaygın bir hastalıktır².

* Yard.Doç.Dr.; Biyokimya Doktoru, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı, Uludağ Üniv. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

** Yard.Doç.Dr.; İç Hastalıkları ve Nefroloji Uzmanı, Uludağ Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

Buna karşılık aterosklerozis, aorta ve büyük - orta çaptaki arterlerde lumene doğru nodüler lezyonların oluştuğu lokalize bir hastalıktır. Lezyonlar, lipitler, düz kas hücreleri, amorf bağ dokusu ve hücrel artıklardan oluşmuş, beyaz, sarı-gri plaklar halindedir. Bu nekrotik çekirdeğin üzerinde üzeri endotel hücreleri ile kaplı yoğun bir kollajen tabaka mevcuttur. Bu nodüler lezyonlar, kolesterolün kristaller oluşturması, fibrin kolajen ve kalsiyum'un giderek birikmesi ile hücrel dejenerasyona yol açarlar. Aterom plakları, genelde büyük ve orta arterlerde görülmekle beraber, özellikle diabetik hastalarda küçük arterlere de yayılabilirler².

Aterosklerotik plaklar,

- 1- Yavaş yavaş damar lumenini tıkararak,
- 2- Plaktan başlayan bir trombüle ani tıkanmalara yol açarak,
- 3- Lezyonda oluşacak ülserasyonlarda, trombositlerin katılmasıyla emboli oluşturarak,
- 4- Bütünlüğü bozulmuş damarda anevrizma oluşturarak, komplikasyonlara neden olurlar²⁻⁴.

Ateroskleroziste bazı yapısal ve çevresel faktörlerin hastalığın insidansı ile yakın ilişki gösterdiği saptanmıştır. Bu "risk faktörleri" şu şekilde sınıflandırılabilir²:

1- Değiştirilemeyen risk faktörleri:

- genetik eğilim
- cinsiyet
- yaş

2- Elimine edilebilecek risk faktörleri:

- sigara
- hareketsizlik
- oral kontraseptifler

3- Kontrol edilebilecek risk faktörleri:

- hipertansiyon
- hiperlipidemi
- emosyonel stres
- diabetes mellitus
- obesite

Son 30 senedir dünyada yapılan sayısız çalışma dolaşımdaki yüksek lipit düzeyleri ile, aterosklerotik hastalıkların morbidite ve mortalitesi arasında yakın ilişki olduğunu göstermektedir⁵.

Hiperlipidemi ile aorta'nın, koroner arterlerin ve alt ekstremitte arterlerinin aterosklerozu arasında çarpıcı bir korelasyon mevcuttur (Buna benzemeyen bir şekilde hipertansiyon ise serebral ve renal arterlerin aterosklerozunda önemli bir risk faktörüdür). 50 yaşın altında myokart enfarktüsü geçirenlerin yaklaşık yarısında, bir tip hiperlipidemi'ye rastlanmaktadır. % 300 mg'in üzerinde serum kolesterolü olan kişilerde % 200 mg'in altında olanlara kıyasla 4 kat fazla koroner arter hastalığı görülmektedir².

Pratikte sadece serum kolesterol ve trigliserit düzeylerini ölçerek hiperlipidemik hastalıkların % 95'ini teşhis etmek mümkündür. Bu durumlar şöyle özetlenebilir^{2, 5, 6}.

- 1- Yüksek kolesterol, normal trigliseritler (tip II a)
- 2- Yüksek trigliseritler, normal veya hafif yüksek kolesterol (tip IV)
- 3- Yüksek kolesterol ve yüksek trigliseritler (tip II b).

Bunlar dışında kalan hiperlipidemi durumları oldukça nadirdir. Tanınmaları için de lipit elektroforezi veya ultrasentrifugasyon gibi yöntemler gerekir.

Fredrickson tarafından yapılan sınıflamaya göre hiperlipidemiler 1'den 5'e kadar 5 tip halinde sınıflandırılırlar^{5,6} (Tablo I).

Tablo: I
Hiperlipidemi Sendromları

Hiperlipidemi tipi	Artan lipoprotein fraksiyonu	Artan lipit tipi	Görülme sıklığı	Aterojenik riski
I	Şilomikronlar	Eksojen trigliseritler	% 1	hafif
II a	Beta lipoprotein (LDL)	Kolesterol	% 10-15	çok yüksek
II b	pre-beta ve beta lipoproteinler (VLDL, LDL)	trigliseritler kolesterol	% 22-25	çok yüksek
III	beta- ve atipik prebeta lipoproteinler (LDL atipik VLDL)	Kolesterol, trigliseritler	% 1-5	çok yüksek
IV	pre-beta lipoproteinler (VLDL)	trigliseritler	% 50-60	yüksek
V	pre-beta (VLDL) lipoproteinler ve şilomikronlar	trigliseritler	% 1-5	hafif

Aterosklerozis ile lipoproteinlerin ilişkisi:

Ateroskleroziste, ateroskleroz plakları içinde lipit depolanması, olayın erken bir fazıdır ve burada depolanan kolesterol plazma lipoproteinlerinden gelmektedir. Aterosklerozisin ortaya çıkması için arter duvarına gelen kolesterolün arter duvarından ayrılan kolesterolden daha fazla olması lazımdır.

Hayvan modelleri kullanılarak yapılan çalışmalarda, hayvanlarda aterosklerozis geliştirebilmek için bunları yüksek kolesterolü ve yağlı diyetle 6 ay ile 2 sene arasında beslemek gerekmektedir⁷. Hayvanlarda çok yüksek düzeyde kolesterol ve yağlı diyet verilerek geliştirilen aterosklerozis'in insanda oluşması için ise en az 20-40 yıllık bir süre gerekir.

Bununla beraber, lipoproteinlerdeki minimal değişikliklerin bile bu olayı hızlandıracağı bir gerçektir. Yüksek yağlı ve kolesterolü diyet alan normal insanların lipoproteinlerinde görülen değişiklikler aşağıdaki gibi özetlenebilir⁷⁻¹⁰. Bu kişilerde HDL'de bir değişme görülür. Tipik HDL (yani apoprotein E içermeyen HDL) azalırken apo-E'li HDL de artış gözlenir. Apo E'li HDL aynı zamanda HDL_c olarak da bilinir. Buradaki 'c' sembolü, kolesterol yüklenmesinden sonra belirginleşen

HDL sınıfını göstermektedir. Kolesterolle yüklenen kişilerde ve deney hayvanlarında, ayrıca LDL düzeylerinde bir artış ve 1.006 gm/ml'den daha düşük yoğunlukta, kolesterolden zengin ve elektroforezde beta elektroforetik bölgesine uyan bir lipoprotein görülür. Bu yeni lipoproteine β -VLDL denir. Bilindiği gibi normalde elektroforezde pre- β bölgesinde görülen ve yoğunluğu 1.006'dan düşük lipoprotein VLDL'dir.

Aterosklerozis ve LDL:

Lipid fazlalığı görülen bozukluklar içinde hiperkolesterolemi, en uzun çalışılmış ve en iyi anlaşılmış olanıdır. Yüksek serum kolesterol düzeyi görülen kişilerin % 20'sinde iyi tanımlanmış bir genetik bozukluk mevcuttur². Bu hastalarda fibroblast doku kültürü ile yapılan çalışmalar sonucu, bozukluğun LDL'nin hücre yüzeyine bağlanmasında olduğu anlaşılmıştır. Bu hastaların bütün dokularında apo-B ve E reseptörleri ya tamamen eksiktir (homozigot), ya da azalmıştır (heterozigot)^{8.12.13}.

Yüksek LDL düzeylerinin aterosklerozis ile ilişkili olduğu eskiden beri bilinmektedir. Ailesel hiperkolesterolemisi (veya tip IIA hiperlipidemisi veya primer hiperkolesterolemisi) olan hastalardan homozigot olanlar hayatlarının ilk 20 yılı içinde koroner arter hastalığından ölürlür. Heterozigot olanların ise % 85'i 60 yaşına gelmeden bir myokart enfarktüsü geçirir¹².

Yıllardır sürdürülen sayısız çalışmalara rağmen LDL'nin nasıl ateroskleroz oluşturduğu henüz tam olarak anlaşılmamıştır^{8.12.13}. Yüksek LDL düzeylerinin sonucu olarak LDL'nin arter duvarında makrofaj, monosit veya düz kas hücreleri tarafından alındığı ve bu hücrelerin aterom plaklarına oturarak aterosklerozisi oluşturduğu postüle edilmektedir. Bununla beraber LDL'nin nasıl olup ta bu hücrelere girebildiği pek açık değildir. Bir hipoteze göre arter duvarındaki hasar yanında, trombositlerin lipit peroksidasyonu sonucu, malondialdehit diye bir madde oluşmakta ve bu madde LDL partiküllerinin makrofaj'lara girişini kolaylaştırmaktadır.

Aterosklerotik lezyonlarda, LDL ve apoprotein - B'ye fazlaca rastlanmaktadır. Ayrıca LDL, doku kültüründe arter düz kas hücrelerinin büyümesini uyarmaktadır. Bu nedenle, LDL'nin aterosklerozis ile bir ilişkisinin de, LDL'nin aterosklerotik lezyonların büyümesini kolaylaştırarak olduğu yolunda bir görüş belirmiştir¹⁴.

Aterosklerozis ve beta - VLDL:

Kolesterol yüklenmesiyle oluşan hiperkolesterolemi ve hızlandırılmış aterosklerozis'te, kolesterol esterlerinden zengin, elektroforezde beta bölgesinde hareket eden ve 1.006 gm/ml'den daha az yoğun olan bir lipoprotein (beta-VLDL) ortaya çıkar¹⁵. Maymun, Köpek ve tavşanlarda yapılan çalışmalarda, kolesterol indüklemesiyle oluşan β -VLDL'nin makrofajların kolesterol-ester içeriğini 20-160 kat arttırabildiği gösterilmiştir¹⁶. Bu gözlem sonucunda makrofaj, aterosklerotik lezyondaki köpük hüresinin öncülü olarak ve β -VLDL de aterojenik bir potansiyeli olan bir lipoprotein olarak dikkati çekmiştir. Aterom plaklarındaki lipit yüklü köpük hücrelerinin ya düz kas hücrelerinden ya da monosit-makrofaj hücrelerinden oluştuğu düşünülmektedir⁴. β -VLDL makrofajları kolesterol esterleriyle doldurarak aynen aterom plaklarındaki köpük hücrelerine benzer bir şekle dönüştürmektedir. Başka hiçbir lipoprotein tipi, benzer bir etki meydana getirmemektedir^{8.16}.

Aterosklerozis ve HDL:

Epidemiyolojik çalışmalar koroner arter hastalığı ile HDL düzeyleri arasında negatif bir korelasyon göstermektedir. Diğer bir deyişle düşük HDL'li kişiler daha yüksek koroner arter hastalığı riski taşımaktadırlar^{1 7}.

HDL lipoproteini, değişik alt gruplara ayrılan heterojen bir sınıftır. Genel ultrasantrifüj yöntemleri ile HDL, HDL₂ (yoğunluğu 1.063 - 1.125 olan) ve HDL₃ (yoğunluğu 1.125 - 1.210 olan) alt gruplarına ayrılır. Ayrıca yoğunluğu 1.063 - 1.125 olan kısım Lp (a) lipoproteini diye bilinen ve B apoproteinini içerdiği için LDL'ye benzeyen fakat kendine özgü antijenik determinantlar da taşıyan bir diğer lipoprotein içerir. HDL'nin diğer bir grubu ise, A-I, A-II ve C apoproteinlerinden başka bir de diğerlerinden bulunmayan E apoproteinini içerir. Şu ana kadar bilinen alt gruplara ayırma yöntemlerinin hiçbiri, tüm HDL gruplarını birbirinden kesin ve net olarak ayırma özelliğine sahip değildir⁸. Heparin-sepharose afinite kromatografisi esasına dayanan bir yöntem HDL'yi metabolik olarak 2 ayrı alt gruba ve Lp (a) ya ayırır. Bu metabolik alt gruplardan birisi E apoproteini içerir ve heparin-sepharose'a bağlanır. İkinci metabolik alt birim, heparin-sepharose'a bağlanmaz ve net bir şekilde ayrılabilir⁸. Apo E'li HDL, fibroblastların, düz kasların, adrenal korteksin karaciğerin ve diğer bazı dokuların apo B, E reseptörlerine bağlanabilir. Buna karşılık apo E içermeyen HDL (veya tipik HDL veya HDL₂ ve HDL₃) plazmadaki HDL'nin büyük bir kısmını oluşturur. Apo-E içermeyen HDL karaciğer ve karaciğer dışı dokularda apo B, E veya apo-E reseptörlerine bağlanmaz. Apo-E'li HDL, apo-E'siz HDL'ye göre daha büyüktür ve % 30 oranında daha fazla kolesterol içerir. Bu HDL gruplarının, muhtemelen birbirinden tamamen farklı yapılar olmaktan ziyade, birbirlerine geçiş halinde bir spektrum meydana getirmeleri olasılığı vardır. Yani küçük ve kolesterolden fakir apo-E'siz tipik HDL, dokulardan kolesterol aldıkça büyür, E apoproteinini kazanır ve apo-E'li HDL (HDL₁, HDL_C) şekline dönüşür⁸.

Bugüne kadar incelenen bütün türlerde, kolesterolden zengin beslenmeyi takiben, apo-E'li HDL düzeyinde bir artış gözlenmiştir. Plazma kolesterol düzeyi yükseldikçe HDL_C'de kolesterol esterleri yönünden zenginleşir ve tüm kimyasal içeriğinin % 40-50'si kolesterol esteri haline gelebilir. Kolesterol ester içeriği arttıkça HDL, E apoproteini yönünden de zenginleşir, A-I apoproteini yönünden ise fakirleşir. HDL_C'de tıpkı LDL'deki gibi, merkezi bir kolesterol esteri çekirdeğinin bulunduğu tesbit edilmiştir. Dolayısıyla HDL'nin, dokulardan kolesterol aldıkça, bunu LCAT aracılığıyla esterleştirdiği ve merkezi çekirdeğine depoladığı düşünülmektedir^{4, 8, 11, 15}.

Apo-E'li HDL'nin en önemli işlevlerinden biri, kolesterolün, vücuttan itrahi için hepatositlere iletilmesidir^{8, 11}. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, E apoproteininin lipoproteinlerin karaciğer reseptörleri tarafından tanınmasında majör determinant olduğunu göstermektedir. HDL_C işaretli olarak verildiği zaman, 20 dakika içinde % 90 kadar karaciğer aracılığıyla alınmaktadır. Bu olayın reseptöre bağımlı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca in vitro çalışmalarda LCAT yetmezliği olan hastalardan alınan lipoproteinlerin, ortama eksojen LCAT katıldığı zaman kolesterol esterlerinden zengin HDL oluşturduğu saptanmıştır⁸.

HDL düzeyleri ile koroner arter hastalığı arasındaki negatif korelasyon birey-
lere kadar uzatıldığı zaman, düşük HDL kolesterol düzeyinin HDL'nin miktarındaki
azalmayı gösterdiği açıktır.

Dolayısıyla, azalmış HDL, kolesterolün arter duvarı da dahil olmak üzere do-
kuların alınmasını daha az oranda başarabilecek; bir diğer deyişle aterosklerozis'in
oluşmasını daha az engelleyebilecektir⁸.

KAYNAKLAR

1. FREDRICKSON, D.S.: Atherosclerosis and Other Forms of Arteriosclerosis. In: Harrison's Principles of Internal Medicine (ed. Wintrobe, M.M., Thorn, G. W., Adams, R.D., Bennett, J.L., Braunwald, E., Isselbacher, K.J.) KogaKusha Co., Tokyo, 1971, p. 1239-1252.
2. PHILLIS, R.E.: Atherosclerosis, In: Cardiovascular Therapy: A Systematic Approach. Vol: I, W.B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, 1979, p. 317-430.
3. MAHLEY, R.W.; NELSON, A.W., FERRANS, V.J.: Thrombosis in association with atherosclerosis induced by dietary perturbations in dogs. Science, 192: 1139-1141, 1976.
4. ROSS, R., GLOMSET, A.J.: The pathogenesis of atherosclerosis. N Eng J Med, 295: 369-377 ve 420-425, 1976.
5. HAVEL, R.J.: Classification of hyperlipidemias. Ann Rev Med, 28: 195-208, 1977.
6. FREDRICKSON, D.S.: A physicians guide ta hyperlipidemia. Mod Cocepts Cardiovasc Dis, 41: 31-44, 1972.
7. MAHLEY, R.W.: Dietary Fat, Cholesterol and Accelerated Atherosclerosis. In: Atherosclerosis Reviews (Ed. Paoletti, R., Gotto, A.M.) Raven Press, New-York, 1979, p. 1-34.
8. MAHLEY, R.W.: Atherogenic Hyperlipoproteinemia. In: Symposium on Lipid Disorders. The Medical Clinics of North America. (Ed. Havel, R.J.), Vol: 66 (2), W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1982, p. 375-402.
9. MAHLEY, R.W.: The role of dietary fat and cholesterol in atherosclerosis and lipoprotein metabolism. West J Med, 134: 34-42, 1981.
10. MAHLEY, R.W.: Cellular and molecular biology of lipoprotein metabolism in atherosclerosis. Diabetes, 30 (Suppl.): 60-65, 1981.
11. TAGA, Y., YURTKURAN, M.: Fiziolojik Lipoprotein Metabolizması. Ulu-
dağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'ne yayınlanmak üzere sunuldu.
12. GOLDSTEIN, J.L., BROWN, M.S.: The LDL Receptor Defect in Familial Hypercholesterolemia. Implications for pathogenesis and therapy. In: Sympo-
sium on Lipid Disorders. The Medical Clinics of North America (ed. Havel, R. J.), W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1982, p. 335-362.
13. GOLDSTEIN, J.L., BROWN, M.S.: The Low Density Lipoprotein pathway and its relation to Atherosclerosis. Ann Rev Biochem, 46: 897-930, 1977.

14. FISCHER-DZOGA, K., WISSLER, R.W.: Stimulation of proliferation in stationary primary cultures of monkey aortic smooth cells. *Atherosclerosis*, 24: 515-532, 1976.
15. MISTRY, P., NICOLL, A., NIEHAUS, C.: Cholesterol feeding revisited, *Circulation*, 54: II-178-196, 1976.
16. GOLDSTEIN, J.L., HO, Y.K., BROWN, M.S.: Cholesteryl ester accumulation in macrophages resulting from receptor-mediated uptake and degradation of hypercholesterolemic canine beta-VLDL. *J Biol Chem*, 245: 1839-1848, 1980.
17. HEISS, G., JOHNSON, N.J., REILAND, S.: The epidemiology of plazma high density lipoprotein cholesterol level. *Circulation*, 62: 116-136, 1980.
18. WEISGRABER, K.H., MAHLEY, R.W.: Subfractionation of human high density lipoproteins by heparin-sepharose affinity chromatography. *J Lipid Res*, 21: 316-325, 1980.

Yard.Doç.Dr. Yavuz TAGA
U.Ü. Tıp Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi
BURSA

Beim YIGTER

SUMMARY

The Importance of Surgical Treatment of Vascular Valve Disease

The importance of surgical treatment of vascular valve disease is discussed. The results of a study of 100 patients with aortic valve disease are presented. The study shows that surgical treatment is the most effective method of treatment. The results of the study are discussed in detail. The study shows that surgical treatment is the most effective method of treatment. The results of the study are discussed in detail. The study shows that surgical treatment is the most effective method of treatment. The results of the study are discussed in detail.