

Sigara'nın Serum Lipidleri Üzerindeki Etkisi

Asuman H. GÜLER*
Sevgi TUNÇBİLEK**
Hacı ÖZMEN***
Kemal ÖZKAN****

ÖZET

Bu çalışmada atheroskleroz (As) ve koroner arter hastalıkları (KAH)nda primer risk faktörlerinden olan sigaranın, diğer bir primer risk faktörü olan serum lipidleri üzerindeki etkisi incelendi. Sigara içenlerde (n = 17 olgu), içmeyenlere (n = 60 olgu) kıyasla trigliserit (TG), total kolesterol (TK), düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-K) de artış, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) de ise belirgin azalma gözlemlendi.

Sonuçta sigaranın endotel hücrelerinde harabiyete ve göreceli olarak hiperlipidemi'ye yol açarak As olayını hızlandırdığı fikrine varıldı.

SUMMARY

Effect of Smoking on Serum Lipids

In this study the effects of smoking on serum lipids, which are primary risk factors in atherosclerosis (As) and coronary artery disease (CAD) are investigated. In contrast the increases in triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), we observed a marked decrease in high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in smokers (n = 17) compared to non-smokers (n = 60).

In conclusion, we got the idea that smoking giving rise to injury in the endothelial cells and relative hyperlipidemia accelerated the process of As.

Koroner kalp hastalığı (angina pectoris, myokard enfarktüsü, akut kardiak ölüm), serebrovasküler yetmezlik (apopleksi) ve periferel arteriyel oklusiv hastalıklar

* Yard. Doç. Dr. U. Üniv. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı.

** Uzm.; Bursa Devlet Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı.

*** Araş. Gör. Dr.; U. Üniv. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı.

**** Prof. Dr.; U. Üniv. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı.

(intermittan kladikasyon, gangren) yıllar boyu asemptomatik olarak gelişen atherosklerotik vasküler stenoz sonucu ortaya çıkarlar¹.

Koroner riski değerlendirilirken primer risk faktörleri (hiperkolesterolemi, nikotin kullanımı, hipertansiyon) ve sekonder risk faktörleri (diabetes mellitus, obesite, fiziksel aktivite eksikliği) arasında kesin ayırım yapılmalıdır. Çünkü primer risk faktörleri bir başlarına atherosklerotik vasküler hastalığa ait klinik komplikasyonları oluşturabilirler. Oysa sekonder risk faktörleri ancak birkaç faktör bir arada etkiyerek klinik komplikasyonlara yol açarlar. Ayrıca klinik bulguların ortaya çıkışında bireysel risk faktörlerinin etkisi de unutulmamalıdır. Kişideki risk faktörleri arttıkça kardiyovasküler hastalık insidansı da artar.

Atherosklerotik vasküler hastalığın orijininin "multifaktöryel" bir esasa bağlanması epidemiyolojik araştırma sonuçlarına dayanmaktadır. Hiperkolesterolemi ile atheroskleroz arasındaki ilişki hem epidemiyolojik çalışmalar sonucu hem de hayvan deneyleri ve klinik bulgular sonucu kesin olarak gösterilmiştir. Koroner kalp hastalığının patogeneğinde kolesterol'ün mutlak rolünden artık şüphe edilemez. Diğer primer risk faktörlerinden biri olan sigaranın da atheroskleroz oluşumundaki etkisi kesinlikle gösterilmiştir^{2,3}.

Hem sigara hem de kolesterol'ün atheroskleroz oluşumunda birincil etkileri endotel hücreleri üzerine olmaktadır. Her iki faktör de endotel hücre harabiyetini ve ölümünü artırır. Endotel bütünlüğünün sağlanması için endotel hücrelerinde replikasyon artar. Çeşitli hücrelerde replikasyon ve proliferasyonun artışı ise atheroskleroz'da gözlenen önemli olaylardır⁴.

Normalde aorta endotelinde spontan hücre harabiyeti ve ölüm hızı ve bunun sonucu meydana gelen replikasyon hızı çok düşüktür (24 saatte yaklaşık % 0.2). Şayet endotel herhangi bir sitotoksik ajana maruz bırakılırsa (Ör.: Gram (-) basil endotoksini veya sigara dumanı) hücrelerde harabiyet derecesi ve aynı anda hücre replikasyon hızı % 3'e kadar çıkmaktadır⁵. Replikasyonun da aynı anda artması endotel bütünlüğünü sağlar. Ama böyle defektlerde subendotel de kısmen açığa çıkar, bu da yüzeyde trombositlerin agregasyonunu ve adhere olmuş monositlerin arter dokusu içine infiltrasyonunu indükleyebilir. Bu bölgelerde lipoprotein alımı da artmıştır. Doku içinde makrofaj haline dönüşen monositlerin ise atherosklerotik plak oluşumunda (köpük hücreleri) çok önemli etkileri söz konusudur⁶.

Hiperkolesterolemide de sağlam endotel hücrelerinin bariyer fonksiyonu bozulur. Çünkü artmış kolesterol endotel hücreleri plazma zarının kolesterolle yüklenmesine, bu da sonuçta zar yapısının ve bazal hücre işlevlerinin bozulması demektir⁷.

Sigaranın endoteldeki sitotoksik etkisine ilaveten kaynaklarda sigaranın bazı lipid fraksiyonlarının sentezini de etkilediği belirtilmektedir⁸. Sigara içenlerde özellikle LDL-K sentezinin artması ve HDL-K sentezinin azalması ile zaten bozulmuş olan arter cidarında atherosklerotik plak gelişimi de hızlanacaktır.

Biz de bu çalışmamızda koroner arter hastalığında primer risk faktörlerinden olan sigaranın, diğer bir risk faktörü olan serum lipidleri üzerindeki etkisini inceleyerek, atherosklerotik plak oluşumunda bunların birbirleriyle ilişkilerini irdelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamıza U. Üniv. Tıp Fak., Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Bi-

yokimya Poliklinik laboratuvarına başvuran erişkin yaştaki hastalar arasından rastgele seçilen toplam 77 olgu katıldı. Bu olgulardan 12-14 saat açlığı takiben kuru tüplere yaklaşık 10'ar ml venöz kan alındı. Aynı gün, taze serumlarda total lipid (TL), TK, TG, HDL-K miktar belirtimi ve lipoprotein elektroforezi yapıldı. LDL-K miktarları ise HDL-K, TK ve lipoprotein elektroforezi değerlerinden yararlanılarak kantitatif olarak hesaplandı⁹.

Deneyler bittikten sonra olgular sigara içip içmediklerine göre iki gruba ayrıldı. Hergün on tane ve üzerinde sigara içenler birinci grubu (n = 17), hiç sigara kullanmayanlar ise kontrol grubunu (n = 60) oluşturdu. Günde birkaç tane sigara içen olgular araştırma kapsamına alınmadı. Sonra sigara içen ve içmeyen bu iki grupta çalışılan parametreler istatistiksel yöntemlerle kıyaslandı.

BULGULAR

Bu çalışma sigara içenler (n = 17) ve sigara içmeyenler (n = 60) olmak üzere toplam 77 olguda gerçekleştirildi. Araştırma kapsamına alınan olguların yaş, kilo, boy ortalama değerleri ve dağılımları her iki grupta da birbirine yakındı. Aralarında istatistiksel yöntemlerle önemli bir fark gözlenmedi (Tablo: I, II).

Tablo: I
Olguların Yaş, Kilo, Boy Ortalama Değerleri

Gruplar	Ölçülen Parametreler					
	Yaş $\bar{x} \pm SS$	Yaş Sınırı	Kilo (Kg) $\bar{x} \pm SS$	Kilo Sın. (Kg)	Boy (cm) $\bar{x} \pm SS$	Boy Sın. (cm)
Genel n = 77	39.6 \pm 16.6	21 - 80	65.3 \pm 14.5	36 - 93	162.8 \pm 8.4	141 - 181
Sigara içen n = 17	42.2 \pm 15.3	24 - 67	68.9 \pm 12.3	45 - 93	165.4 \pm 8.2	150 - 181
Sigara içmeyen n = 60	39.2 \pm 17	21 - 80	64.3 \pm 15	36 - 90	162 \pm 8.4	141 - 181

n: Olguların sayısı, SS: Standart sapma.

Tablo: II
Sigara İçen ve İçmeyen Gruplarda Yaş, Kilo, Boy Ortalama Değerlerinin Gruplararası Karşılaştırılması

Ölçülen Parametreler	GRUPLAR		
	Sigara (+) n = 17 $\bar{x} \pm SH$	Sigara (-) n = 60 $\bar{x} \pm SH$	P
Yaş	42.2 \pm 3.7	39.2 \pm 2.2	A. D.
Kilo (Kg)	68.9 \pm 2.9	64.3 \pm 1.9	A. D.
Boy (cm)	165.4 \pm 1.9	162 \pm 1.1	< 0.01

A.D.: Anlamli değil, SH: Standart hata.

Sigara içen grupta saptanan TL ortalama değerleri ($x \pm SH$) % 780.5 ± 87.2 mg ile sigara içmeyen kontrol grubu değerleri (% 751.1 ± 26.1 mg) arasında anlamlı bir fark yoktu. Ama TG değerlerinin sigara içen grupta oldukça yükseldiği ($p < 0.02$), TK'ün ise çok önemli derecede ($p < 0.001$) arttığı saptandı (Tablo: III).

Gruplarda kolesterol profilini çıkardığımızda sigara içen grupta kontrol grubuna kıyasla LDL-K değerlerinde önemli derecede yükselme gözlenirken HDL-K de çok anlamlı miktarda azalma saptandı. VLDL-K de ise herhangi bir değişim görülmedi (Tablo: IV).

Tablo IV'de görüldüğü gibi, sigara içen grupta Lp-K oranlarında, atheroskleroz riskini artırıcı yönde değişimler olduğu gözlemlendi. En belirgin fark VLDL-K/HDL-K ve LDL-K/HDL-K oranlarında saptandı. Birincisi 0.25'ten 0.3'e yükselirken, ikincisinde oranın 2.25'ten 3'e çıktığı görüldü.

Tablo: III
Sigara İçen ve İçmeyen Gruplarda Bazı Genel Lipid Değerlerinin Dağılımı ve Kıyaslanmaları

Ölçülen Değerler	GRUPLAR		
	Sigara (-) n = 60 $\bar{x} \pm SH$	Sigara (+) n = 17 $\bar{x} \pm SH$	P
TL (% mg)	751.1 \pm 26.1	780.5 \pm 27.2	A. D.
TG (% mg)	137.7 \pm 13.4	160.5 \pm 10.3	< 0.02
TK (% mg)	200.8 \pm 5.2	218.1 \pm 5.6	< 0.001

TL: Total lipid, TG: Trigliserit, TK: Total kolesterol.

Tablo: IV
Sigara İçen ve İçmeyen Gruplarda Kolesterol Profili Değerleri ve Bazı Lipoprotein-Kolesterol (Lp-K) Fraksiyonlarının Birbirlerine Oranları

Ölçülen Değerler	GRUPLAR		
	Sigara (-) n = 60 $\bar{x} \pm SH$	Sigara (+) n = 17 $\bar{x} \pm SH$	P
TK (% mg)	200.8 \pm 5.2	218.1 \pm 5.6	< 0.001
VLDL-K (% mg)	13.4 \pm 1.4	13.8 \pm 0.6	A. D.
LDL-K (% mg)	122.1 \pm 9.5	139.5 \pm 6.3	< 0.01
HDL-K (% mg)	54.3 \pm 2.3	46.8 \pm 2.1	< 0.001
VLDL-K/TK	0.07	0.06	—
LDL-K/TK	0.61	0.64	—
HDL-K/TK	0.27	0.21	—
VLDL-K/HDL-K	0.25	0.3	—
LDL-K/HDL-K	2.25	3	—

Lipoprotein elektroforezi fraksiyonlarının gruplarda dağılımı ve gruplar arası önemlilik derecelerine göre sigara içen grupta, kontrol grubuna kıyasla pre- β - Lp fraksiyonunda önemli derecede artış olduğu görüldü. α - Lp fraksiyonundaki değişim ise ters yönde ama gene istatistiksel yöntemlerle belirlendiğine göre çok anlamlı idi ($p > 0.001$) (Tablo: V). İki grup arasında β - Lp fraksiyonlarında belirgin bir fark görülmemesine rağmen β / α ve $\beta + \text{pre } \beta / \alpha$ - Lp oranlarının sigara içen grupta yüksek bulunması önemli bir bulguydu.

Tablo: V
Sigara İçen ve İçmeyen Gruplarda Lp-Elektroforezi Değerlerinin Dağılımı ve Gruplararası Kıyaslanmaları

Lp Elektroforezi Fraksiyonları	GRUPLAR		
	Sigara (-) n = 60 x \pm SH	Sigara (+) n = 17 x \pm SH	P
α (%)	42.2 \pm 1.4	42.9 \pm 1.9	A. D.
pre β (%)	26.9 \pm 1.5	33.2 \pm 2.0	< 0.001
β (%)	30.9 \pm 0.8	23.9 \pm 0.9	> 0.001
β / α	1.36	1.80	
pre β / α	0.87	1.39	
$\beta + \text{pre } \beta / \alpha$	2.24	3.18	

TARTIŞMA

Araştırmamızda sigara içen (n = 17) ve içmeyen (n = 60) iki grup arasında lipid metabolizmasında gözlenen farklılıklar değerlendirildi. Sigara içen ve içmeyen toplam 77 olguda yaş, kilo, boy ortalama değerleri birbirine oldukça yakındı ve gruplar arası fark yoktu (Tablo: I, II).

Sigara içenlerde, sigara içmeyen kontrol grubuna kıyasla TG ortalama değerlerinde az önemli ($p < 0.02$) bir yükseklik görüldü. TK değerleri ise sigara içen grupta kontrollere kıyasla çok anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.001$) (Tablo: III).

Çeşitli kaynaklarda sigaranın lipidler üzerindeki etkisine ait verilen sonuçlar çelişkilidir. Bazı araştırmalarda sigara ile lipidler arasında herhangi bir korrelasyon saptanamamıştır⁸. Ama genellikle belirtilen sigaranın serbest yağ asitleri (SYA) üzerindeki etkisidir. Sigara ile kandaki SYA düzeyi arasında pozitif korrelasyon saptanmıştır¹⁰. Burada etki nikotinin "sempato-meduller sistem"i aktive etmesi ile meydana gelir. Bu aktivasyon sonucu artan adrenalin ve noradrenalin'in lipolitik etkileri sonucu kanda SYA'leri artar. Daha önceden verilen insulin nikotinin bu etkisini bloke ederken kahve (kafein) nin etkisini bloke edememiştir. Bunun sebebi adipoz hücre zarındaki "adenilat siklaz" sisteminde farklı bölgelere etki nedeniyledir. Şöyle ki; tütün hem ganglionik uyarı, hem de suprarenal uyarı sonucu katekolaminleri artırarak lipolize yol açar. Kana verilen katekolaminler adipoz hücre zarlarında adenil sik-

lazı aktive ederek 3'-5' AMP oluşumunu artırırılar. cAMP de "trigliserid lipaz"ı aktive eder. Kafein ise nükleotid 3'-5'-fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek lipolizi artırmaktadır. Bu enzimin etkisi ile 3'-5'-AMP den 5' AMP oluşumu, diğer bir deyişle cAMP yıkımı önlenmiş olur. İnsulin katekolaminlerin adenilsiklaz aktivitesini artırıcı etkilerini bloke ettiği için, nikotinin lipolitik etkisini bloke etmektedir. Ama kafeinin lipolitik etki mekanizması farklı olduğundan insulün etki etmez. İnsulünle elde edilen bu bulgular sigaranın gerçekten katekolaminler üzerinden lipoliz ve SYA lerini artırdığını göstermiştir¹¹. Lipolizin artması bir yerde TG yıkımının arttığını gösterir. Bu da bizim, sigara için grupta TG lerin neden kolesterol kadar çok fazla yükselmediğini açıklayabilir.

Gene bazı araştırmalarda nikotin alımı ile özellikle kolesterol sentezinde artış olduğu belirtilmiştir¹². Kolesterol artışı, atheroskleroz ve atherosklerotik plak oluşumunda rol alan en büyük etkenlerdendir. Çünkü atherosklerotik plak yapısında bulunan çeşitli hücrelerde (makrofaj, düz kas ve endotel hücreleri) serbest kolesterol hücre içinde çok arttığı için kolesterol esterleşme hızı da son derece artar¹³.

Lipoproteine bağlı kolesterol esterleri (LDL-K) makrofaja "receptor-mediated endocytosis" yoluyla girdikten sonra hücre içinde önce lizozomlara verilir. Burada serbestleşen kolesterol sitoplazmaya girer. Sitoplazmada serbest halde bulunan kolesterolün bir kısmı hemen itrah edilir. Arta kalan fazla kolesterol ise asil-CoA: kolesterol asil transferaz (ACAT) enzimi ile tekrar esterleştirilerek, sitoplazma içinde kolesterol ester damlacıkları halinde depolanır.

Makrofaj hücresinden kolesterol itrahi ortamda kolesterol alıcılarının (akseptör) bulunmasına bağlıdır. Bugün için bilinen en önemli kolesterol alıcısı HDL'dir. HDL serbest kolesterol'ü damar duvarındaki hücre zarlarından alarak, bunları kendi üzerinde lesitin: kolesterol asil transferaz (LCAT) enzimi yardımıyla esterleştirir. HDL makrofaj plazma zarındaki serbest kolesterolü aldıkça, hücre içinden zara serbest kolesterol transferi olur. Böylece hücre içinde kolesterol esterlerinin birikimi ve köpük hücre oluşumu da önlenir.

Sigaranın HDL'yi azaltıcı etkisi klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Ama etki mekanizması henüz tam açık değildir. Apo E sentezinde azalma, alıcı HDL yapımının azalmasına yol açabilir. Sigaranın sitotoksik etkisiyle hücre solunumu ve protein sentezinde bir bozukluk, bu sonucu doğurabilir. Ama bazı hayvan deneylerinde, sigara dumanının asetat'tan lipid sentezini artırdığı saptanmıştır. Bunun sebebi tütünün lipolitik etkisi sonucu bol miktarda meydana gelen SYA'leri olabilir. Artan SYA leri hem lipid sentezini hem de kolesterol esterleşmesini artırıcı yönde etki edebilirler (substrat olarak).

Bizim araştırmamızda da gözlediğimiz gibi VLDL-K de anlamlı bir artışın olmayışı ama LDL-K artışı ve HDL-K'de önemli derecede görülen azalma bir yerde lipid metabolizmasında oluşan bozukluğu göstermektedir. Şöyle ki, sigara içenlerde VLDL-K katabolizması normal ama IDL'den, LDL oluşumu yeterli olmamaktadır. LDL nin atherosklerotik plaktaki çeşitli hücre reseptörlerine bağlanarak metabolize olması da hızlanmış olmasına rağmen yeterli olmayabilir. Lipoprotein elektroforezinde gördüğümüz pre β -fraksiyonundaki artış da bunu destekler. LDL'nin tam katabolize olamaması sonucu artan LDL, ise β fraksiyonunda artışa yol açar. α -Lipoprotein fraksiyonundaki azalma ise HDL-K deki azalma ile orantılıdır (Tablo: IV, V).

Sigara 1- Endotel hücrelerinde hasara yol açarak, 2- Makrofajların yerleşimi ve HDL'nin azalması, 3- Kolesterol sentezini artırdığı için atheroskleroz olayını hızlandırmaktadır¹⁴. Bir yerde göreceli olarak hiperlipidemi meydana getirmiş olur. Ama esas etki endotel hücreindeki hasardır¹⁵. Belki kısa süreli sigara içimi hemen atherosklerozaya yol açmaz. Ama yıllar boyu nikotinin etkisiyle devamlı adrenalin deşarjı altında kalan organizmada (aynen stres olayında olduğu gibi) damarlarda zaman içinde kronik değişimlerin meydana gelmesi beklenen bir sonuçtur. Atheroskleroz plakları da işte bu kronik süreç sonucunda gelişirler.

Sonuç olarak sigara endotel, lipidler ve diğer faktörler üzerine olan zararlı etkileri ile atheroskleroz olayını belki başlatan ama hızlandırıcı etkisi mutlak olan bir faktördür, diyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. ASSMAN, G.: Lipoproteins and apolipoproteins in the prediction of coronary artery disease. *Acta Med. Scand.*, Suppl., 715: 67-77, 1986.
2. LEVY, R.I.: Primary prevention of coronary heart disease by lowering lipids, results and implications. *Am. Heart J.*, 110: 1116-22, 1985.
3. ROSS, R.: The pathogenesis of atherosclerosis-an update, *N. Engl. J. Med.*, 314: 488-500, 1986.
4. HANSSON, G.K., BONDJERS, G.: Endothelial proliferation and atherogenesis in rabbits with moderate hypercholesterolemia. *Artery*, 7: 316-29, 1980.
5. HANSSON, G.K., CHAO, S., SCHWARTZ, S.M., REIDY, M.A.: Aortic endothelial cell death and replication in normal and lipopolysaccharide-treated rats. *Am. J. Pathol.*, 121: 123-7, 1985.
6. GERRITY, R.G., GOSS, J.A., SOBY, L.: Control of monocyte recruitment by chemotactic factors in lesion-prone areas of swine aorta. *Arteriosclerosis*, 5: 55-66, 1985.
7. PAPAHDJOPOULOS, O.: Cholesterol and cell membrane function: a hypothesis concerning the etiology of atherosclerosis. *J. Theor. Biol.*, 43: 329-41, 1974.
8. LARSON, P.S., SILVETTE, H.: Tobacco, experimental and clinical studies. Suppl. III. Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1975, pp. 212-218.
9. WIELAND, H., SEIDEL, D.: Quantitative lipoprotein electrophoresis. *Inn. Med.*, 5: 290-300, 1978.
10. KERSHBAUM, A., OSADA, H., PAPPAJOHN, D.J., BELLET, S.: Effect of nicotine on the mobilization of free fatty acids from adipose tissue in vitro. *Experientia*, 25: 128, 1969.
11. ALVAREZ, J.P., CLAMAGIRAND, C.P., ALONSO, J.M., MARTIN, A.V.: Action of tobacco on Lipolysis and its modification by insulin. *Experientia*, 28: 1453-4, 1972.
12. KUPKE, I.R.: Biosynthesis of lipids in perfused dog aorta and coronary artery. III. Incorporation of (2-¹⁴C) acetate into sterols and uptake of (³H) cholesterol in three aortic layers and in coronary artery of normal and hyperlipidemic dogs and under the influence of nicotine. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 4: 255-68, 1972.

13. BROWN, M.S., GOLDSTEIN, J.L.: Lipoprotein metabolism in the macrophage: Implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. *Ann. Rev. Biochem.*, 52: 223-61, 1983.
14. BYLOCK, A., BONDJERS, G., JANSSON, I., HANSSON, H.A.: Surface ultrastructure of human arteries with special reference to the effects of smoking. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 87: 201-9, 1979.
15. HANSSON, G.K., BONDJERS, G.: Endothelial dysfunction and injury in atherosclerosis. *Acta Med. Scand.*, Suppl., 715: 11-7, 1986.

Yard. Doç. Dr. Asuman H. GÜLER

Uludağ Univ. Tıp Fakültesi

Biyokimya Anabilim Dalı

Görikle / BURSA