

LİPOPROTEİN (a) ve KALP HASTALIKLARINDAKİ ROLÜ

Lipoprotein (a), kolesterol taşınımını gerçekleştirmekte ve kan pıhtılarıyla bağlayarak kalp krizi riskinin artmasına neden olmaktadır. Bu protein ve diğer kan proteinleri arasındaki karşılaştırma, olayın niçin ve nasıl gerçekleştiği hakkında aydınlatıcı bilgi vermektedir.

Richard M. LAWN

Koroner kalp hastalığı, ateroskleroz (damar sertliği) yol açarak, ABD ve endüstriyelleşmiş pek çok Batılı ülkede ölüm nedenlerinin başında yer almaktadır. Ateroskleroz, arter (atar damar) çeperlerinde yağ atıklarının birikimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu birikimler, bazen artarak kan akışını, engelleyen pıhtı oluşumunu başlatırlar. Eğer, pıhtı kalbi besleyen koroner atardamarlardan birini tıkarsa, sonuç "miyokardiyal enfarktüs" veya kalp krizidir.

Günümüzde, ateroskleroz ve koroner kalp hastalığının nedenlerinden bazıları açıklanmıştır. Buna göre, yüksek kan basıncı, diyabet (şeker hastalığı), sigara ve diğer bazı faktörler, koroner kalp hastalığı riskini artırmaktadır. Kolesterol ve doymuş yağlarca zengin besinler de kandaki lipid (yağ) seviyesini yükselterek, aterosklerozu geliştirirler. Ayrıca, genetik faktörlerin etkisi de unutulmamalıdır. Örneğin, bazı insanlar aşırı derecede yağlı besin tükettikleri halde kan kolesterol seviyeleri yükselmekte, diğer bazıları ise yüksek kan kolesterol seviyesine sahip olmalarına rağmen, asla koroner kalp hastalığına yakalanmamaktadırlar.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, kanda bulunan bir partikülün koroner kalp hastalığından sorumlu olduğunu kanıtlamıştır. Bu partikül, "lipoprotein(a)"dır. Bu yapı, proteinler, kolesterol ve diğer lipidlerin oluşturduğu bir amalgam özelliğinde olup, kanında aşırı miktarlarda bulunduğu insanlarda, diğer etkenler göz önüne alınmaksızın koroner kalp hastalığının temel nedenini oluşturmaktadır. Diyet değişimleri veya risk faktörlerinin etkisini azaltan diğer önlemler, lipoprotein(a) seviyesi üzerinde etkili olamamaktadır. Araştırmacılar, halen lipoprotein(a) nın kalp hastalığına nasıl yol açtığı konusunda kesin bir hükme sahip değildirler. Genetik ve biyokimyasal çalışmaların ilk sonuçları, ateroskleroz ve kalp krizlerinin, lipoprotein(a) partikülünün kötü bir yan etkisi olduğunu, oysaki bu partikülün yırtılmış kan damarlarının onarılmasıyla da ilgili olduğunu ispatlamıştır.

Lipoprotein(a) ve ateroskleroz arasındaki ilişkinin anlaşılmasının bir yolu da, yağların sentez ve dağılımlarının incelenmesidir. Yağlar elektrostatik olarak yüklü değildirler ve kan gibi hidrofilik (suyu seven) sıvılarda çözünmezler. Vücut, bu engeli, kolesterolü ve diğer yağları taşıyabilecek partiküllerle aşabilmekte ve onları yüklü moleküller gruplarıyla kapla-

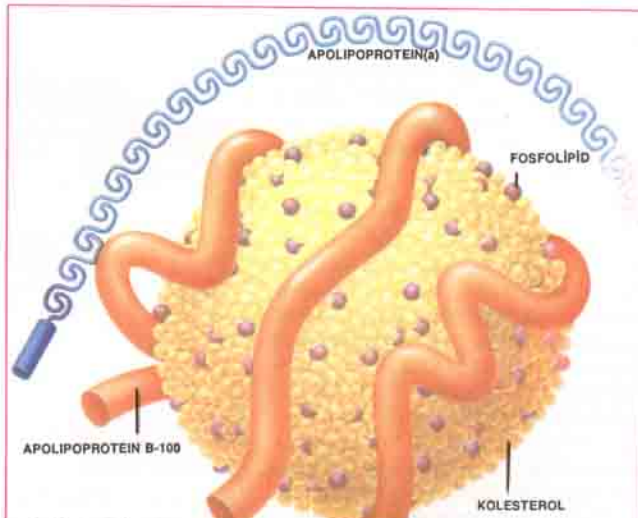
arak taşınımını kolaylaştırmaktadır. Bu partiküller veya diğer adıyla lipoproteinler, yüksüz ve deterjan benzeri "lipid" moleküllerinin yanı sıra, "apolipoprotein" olarak adlandırılan protein bileşenleri de içerirler.

İnsan kanındaki kolesterol taşıyan temel partikül "alçak yoğunluk lipoprotein"dir (kısaca LDL-low density lipoprotein). Bu yapı, yaklaşık 2000 adet kolesterol molekülü, 1000 adet fosfolipid molekülü ve "apolipoprotein B-100" olarak adlandırılan ve yüzeyde yer alan bir büyük proteinden oluşmuştur. Kandaki yüksek LDL seviyesinin koroner kalp hastalığı için bir risk faktörü olduğu tespit edilmiş ve bu nedenle pek çokları tarafından yapı, "kötü kolesterol" olarak adlandırılmıştır. Bu tanım, LDL'i kalp hastalığı riskini azaltan ve "iyi kolesterol" olarak adlandırılan "yüksek yoğunluk" lipoproteininden (HDL-high density lipoprotein) ayırmaktadır.

LDL, kolesterolün vücuttaki taşınımında aktif rol oynar. Kolesterol tüm hücre membranlarının temel bileşenidir; ayrıca çeşitli steroid hormonlarının, örneğin testosteron hormonunun üretiminde adrenal bezleri ve gonadlar tarafından kullanılmaktadır. Hücreler, lipoprotein yüzeyindeki apolipoprotein B-100'ü bağlayan LDL reseptörleri aracılığıyla kandan LDL'i alarak kolesterola sahip olurlar. Dallas'daki Teksas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Merkezi'nden Michael Brown ve Joseph Goldstein, LDL metabolizmasıyla ilgili olarak yaptıkları çalışmalarla 1985 yılında Nobel ödülünü almışlardır. Araştırmacılar, LDL reseptörlerinde görülen genetik bir yetersizliğin (500'de 1 kişide görülen), kan kolesterol seviyesini yükselterek koroner kalp hastalığı riskini artırdığını bulmuşlardır. Kolesterol ve doymuş yağlarca zengin diyetlerin, genetik açıdan normal insanlarda da bu türden bir etkiye neden olabileceğini, çünkü bu şekildeki diyetlerin daha az LDL reseptörü üretimi için vücutta sinyal verdiğini doğrulamışlardır. Gerçekten, yüksek konsantrasyondaki kolesterolle çevrili hücreler, bu maddenin aşırı miktarda yüklenmesini engellemek için reseptörlerini azaltacaklardır. Fakat ne yazık ki, LDL reseptörlerinin sayısındaki azalma, LDL partiküllerinin kan akımındaki sirkülasyonlarını engellemek ve partiküller, dolayısıyla kolesterol aterosklerotik plaklarda birikir. HDL ise tam tersi bir davranış göstererek, fazla kolesterolün elimine edilmesi amacıyla karaciğere gönderilmesini sağlar. Bu bir-

biriyile tamamen zıt iki mekanizma, yüksek LDL ve düşük HDL seviyeleri ile koroner kalp hastalığı riski arasındaki ilişkiyi açıkça ortaya koymaktadır.

LDL ve ilgili moleküllerle yapılan çalışmalar yaklaşık 30 yıl kadar önce lipoprotein(a)'nın keşfini sağlamıştır. 1960'ların başlarında Oslo Üniversitesi'nden Kare Berg, LDL içeren moleküllerin bir türü olan "beta-lipoproteinlerin" çeşitli formlarını araştırmıştır. Araştırmacılar tarafından immünoyolojik yöntemler kullanılarak yapılan çalışmalarda, insanlar arasında diğer kan proteinleri açısından halihazırda bulunmuş olan farklılıkların, LDL için de geçerli olduğu ve ilginç özelliklere neden olduğu gösterilmiştir. Berg, çeşitli insanlardan aldığı beta-lipoproteinleri tavşanlara enjekte etmiş ve bağışıklık kazanmış tavşanlardan alınan antikorların ilgililerini test etmiştir. Bu çalışmalar, tavşan antikorlarından bazılarının, insanlardan alınan numunelerin yalnızca 1/3'ünde bulunan bir tür beta-lipoproteini tanıdığını göstermiştir. Berg, moleküllerin bu farklı sınıfını lipoprotein (a) olarak adlandırmıştır. Berg'in daha ileriki çalışmaları "lipoprotein(a)"nın mevcudiyetinin kalıtsal olduğunu göstermiştir. Lipoprotein(a) konsantrasyonunu doğru olarak ölçebilecek daha duyarlı yöntemlerin geliştirilmesiyle, araştırmacılar, hemen herkesin bir miktar lipoprotein(a) taşıdığını, fakat konsantrasyon açısından bireyler arasında yaklaşık 1000 katlık farklılıklar bulunduğunu saptamışlardır. Ayrıca yapılan çalışmalar insan kanındaki LDL ve HDL seviyelerinin diyet, egzersiz ve farmasötik etkilerdeki değişimlere bağlı olarak farklılık gösterdiğini, oysaki lipoprotein(a) konsantrasyonunun insanın yaşamı süresince değişmediğini ortaya koymuştur.

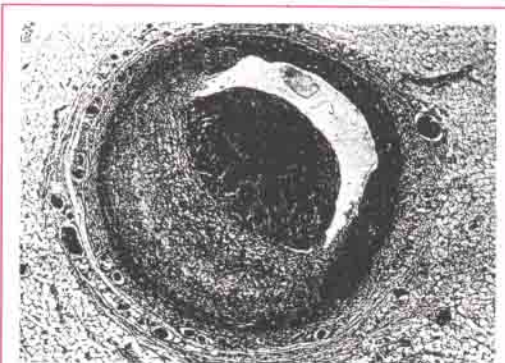


Şekil 1: LİPOPROTEİN(a), kanda yüksek miktarlarda bulunduğu koroner kalp hastalığı riskini artıran bir partiküldür. Partikülün bir kısmı, fosfolipid, kolesterol ve apolipoprotein B-100'den oluşmakta ve kolesterol taşınımında rol alan düşük yoğunluk lipoproteinlerle (LDL) aynı yapıdadır. Kalan kısım ise, tek bir noktadan apolipoprotein B-100'e bağlanan ve partiküle farklı özellikler kazandıran apolipoprotein(a)'dır.

Deneysel çalışmalar, lipoprotein(a) ile ateroskleroz arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir. Araştırmacılar, kimyasal ekstraksiyon teknikleri ve boya bağlı antikorları kullanarak aterosklerotik plaklarda lipoprotein(a)'yı tayin edebilmişlerdir. Çalışmalar, yüksek protein seviyesinin kalp krizleri, çarpıntıları, damar tıkanıklığı ve "by-pass" ameliyatları sonrasında damarların yeniden kapanmasıyla ilgili olduğunu göstermiştir. Bazı tıp otoritelerine göre, 60 yaşından genç erkeklerin dörtte birindeki kalp krizleri, kalıtsal olarak kan lipoprotein(a) seviyesi yüksek olan kişilerde görülmektedir.

"Framingham Heart Study" adıyla yürütülen ve 1948'den beri binlerce insanın sağlık durumlarının incelendiği çalışmanın bir parçasında araştırmacılar kalp hastalarının aile bireylerini de kontrol altında tutmaktadırlar. Bu araştırmacılar, yüksek seviyeli lipoprotein(a)'nın, kalp hastalığının yaygın kalıtsal riskleri arasında yer aldığını göstermişlerdir. Daha da ileri giderek, kandaki bilinen lipoprotein(a) miktarının, kalp hastalığı riskini aynı miktardaki LDL miktarına nazaran 10 kat daha artırdığını söylemişlerdir. Berg tarafından çeşitli LDL benzeri partiküllerle yapılan çalışmalar, lipoprotein(a) ve tehlikeli özelliklerini ortaya çıkarmıştır.

Lipoprotein(a) LDL'ye çok benzeyen bir yapıya sahiptir. Kolesterol, fosfolipid ve 1 "apolipoprotein B-100" molekülü içerir. LDL'den ayırt edici özelliği, ilave olarak, yapısında bir büyük proteinin bulunmasıdır. Bu protein "apolipoprotein(a)" olup, apolipoprotein B-100'e kimyasal olarak bağlanmıştır (Şekil 1).



Şekil 2: ATEROSKLEROTİK PLAK, fotoğraf-taki koroner atardamarı tamamiyle kaplamıştır. Böyle plaklarla temas eden kan pıhtıları kalp krizlerini başlatabilir. Lipoprotein(a), bu plaklarda birikerek, aterosklerozu neden olur.

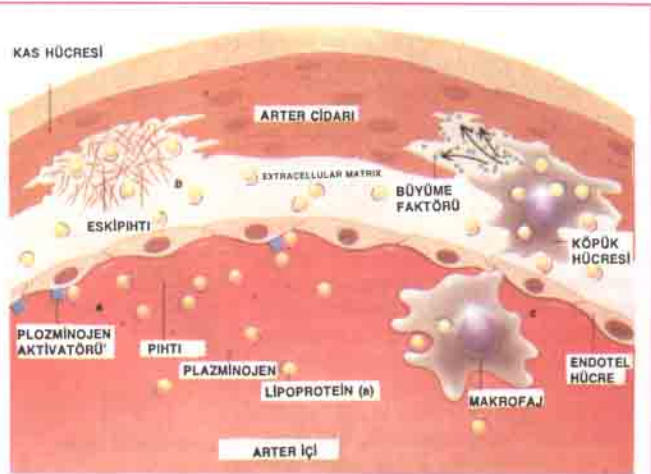
Kimyasal etki sonucu 2 protein arasındaki bağ parçalanarak serbest bir apolipoprotein(a) ve LDL özelliği gösteren bir partikül oluşur. Buna göre, lipoprotein(a) partikülünün LDL'den farklı oluşu, apolipoprotein(a) bileşeninin yapısıyla açıklanabilir.

1987'de Genentech'deki bir grup, Şikago Üniversitesi'nden Angelo M. Scanu'nun laboratuvarıyla yaptıkları işbirliği sonucunda, insan apolipoprotein(a) genini klonlayıp, proteinin amino asit sekansını (dizilimini) tayin etmişler ve şans eseri olarak, bu amino asit dizisinin % 80'inin, özellikleri iyi anlaşılmış bir protein olan "plazminojen" ile aynı olduğunu bulmuşlardır. Plazminojen, diğer proteinleri parçalayan bir enzim olan "kan proteaz" enziminin başlatıcısıdır. Hedefi, kan pıhtılarının temel proteini olan fibrin'dir. Plazminojen kendi başına aktif bir proteaz olmadığından, pıhtıları parçalamaksızın kanda dolaşır. Uygun koşullarda, örneğin iyileşen yaraların yanında bulunduğu anda, "plazminojen aktivatörleri" olarak adlandırılan enzimler, plazminojen molekülünün bir parçasını değiştirerek, ona fibrin parçalayabilen özelliğini kazandırır. Bu nedenle plazminojen, kalp hastalıklarında kritik bir göreve sahiptir; kalp hastalarına plazminojen aktivatörleri enjekte edilerek, kan pıhtılarının parçalanması hızlandırılır.

Plazminojene benzerliği nedeniyle bazı araştırmacılar, apolipoprotein(a)'nın, lipoprotein(a) seviyesi ve kan pıhtılarının oluşumu arasında bir bağlantı sağladığını ileri sürmektedirler. Bu araştırmacılar, apolipoprotein(a) ve plazminojen özelliklerini karşılaştırarak, niçin bu 2 proteinin çok benzer olduğunu ve bu benzerliğin ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı nasıl etkilediğini araştırmaya başlamışlardır.

Apolipoprotein(a) sekansı, proteinin normal fizyolojik rolü ve aterosklerozu hızlandıran fonksiyonuyla ilgili olarak ilginç sonuçlar sunmaktadır. Konuyla ilgili önemli bir spekülasyon, lipoprotein(a)'nın kan damarlarındaki yaralanmaları iyileştirici özelliği olduğudur. Bir damar yırtıldığında, fibrince zengin pıhtılar kanın sızmasını önler. Damarın iyileşmesi, membranlarında kolesterol taşıyan yeni hücrelerin üremesine bağlıdır. Yapılan çalışmaların sonuçları, bu tür yaraların iyileştirilmesinde lipoprotein(a)'nın rol aldığını, ancak kanda yüksek miktarlarda bulunduğu anda aterosklerozu neden olduğunu göstermiştir.

Lipoprotein(a)'nın makrofaj hücreleri ile damar cidarına girmesi, aterosklerozun ortaya çıkış mekanizmalarından birini oluşturmaktadır. Makrofajlar, patojenlere (hastalık yapıcılar) karşı bağışıklık sistemi-



Şekil 3: LİPOPROTEİN(a) çeşitli mekanizmalara bağ olarak kalp hastalığı riskini artırmaktadır. (a) da görülen mekanizmaya göre, lipoprotein(a), kan pıhtıları ve plazminojen aktivatörleri üzerinde yer alan bağlanma noktaları için plazminojen molekülleri ile yarışa girer ve plazminojenin bu pıhtıları parçalamasını yavaşlatarak kalp krizlerini başlatır. (b) mekanizmasına göre, arter cidarı ve ekstrasellüler (hücre dışı) matrikse bağ lipoprotein(a) içerisinde yer alan eskiden kalmış kan pıhtıları hücrelere verdikleri sinyalle, bunların uygunsuz olarak üremesini ve böylelikle arterin kapanmasını sağlarlar. (c) mekanizmasına göre ise, yüksek miktarda lipoprotein(a) harcayan makrofaj hücreleri, köpük hücresi (foam cell) haline gelir ve aterosklerozu destekleyecek büyüme faktörlerini salgırlar.

nin bir parçası olup, mikropları, ölü hücreleri ve dokulardaki kimyasal reaksiyonlarla okside olmuş lipid ve proteinleri uzaklaştırır. Oksidasyon sonrası lipoprotein(a), makrofajlara yapışarak bunların "köpük hücresi" (foam cell) haline geçmesini sağlar. Bu hücreler de salgıladıkları büyüme faktörleriyle, hücre üremesini hızlandırarak, arter cidarının kalınlaşmasına yani aterosklerotik plak (Şekil 2) oluşumuna neden olurlar.

Lipoprotein(a), aterosklerotik plak oluşumunu doğrudan da destekleyebilir. Japonya'daki 2 grup, yakın bir zamanda "hepatosit büyüme faktörü" olarak adlandırılan ve çeşitli hücre türlerinin üremesini sağlayan bir proteini karakterize etmişlerdir. Bu protein, apolipoprotein(a) kadar olmasa da, yapısal açıdan plazminojene benzerdir. İleri sürülen görüşe göre, eğer apolipoprotein(a), hepatosit büyüme faktörü gibi hücre bölünmesini gerçekleştirebiliyorsa, damar cidarında hücrelerin aterosklerotik çoğalmasına neden olacaktır.

Apolipoprotein(a), kan pıhtılarının kalıcılığını sağlayarak da koroner kalp hastalığını teşvik edebilir. Pıhtılar kalp krizinin temel başlatıcısı olmanın yanı sıra, arter cidarının kalınlaşmasında da rol alarak olayın gerçekleşmesini sağlarlar. Çeşitli araştırmacılar tarafından ileri sürülen görüşe göre, kan pıhtıları bir damarın yaşamı süresince çeşitli zamanlarda oluşmakta ve çözünmektedir. Böylelikle pıhtıların oluşu-

GÜNEŞ IŞIĞI KİRLİ SULARIN ARITILMASINDA ÇOK ETKİLİ OLUYOR

İsrail'deki Weizman Enstitüsünden Profesör Mordehai Halmann herbisitlerin, pestisitlerin ve öteki zehirli maddelerin bulunduğu kirli suya titandiyoksit katalizatörü katarak güneş ışığı altında tuttuğunda, iki hafta içinde 14 değişik zararlı maddeden 12'sini önemli oranda azaldığını saptamış bulunuyor. Kirli

suların klorla arındırılmasından daha etkili bir yöntem olan güneş ışığıyla arındırma için katalizatörün büyük çaptaki suların temizliği için etkili olup olmayacağı araştırılıyor.

*Bild Der Wissenschaft
Aralık 1992'den
çev.: Dr. Tamer ÜRÜM*

munu hızlandıran veya çözünmesine engel olabilen herhangi bir faktör, kalp krizinin başlamasında rol alacaktır. Apolipoprotein(a), fibrini çözemediğinden bir risk faktörü olarak ortaya çıkmakta, aktif haldeki plazminojen ise tam tersine fibrini çözebilmektedir. 2 yapı arasındaki benzerliğin sonucu olarak, apolipoprotein(a), fibrine ulaşabilmek için hücre yüzeyindeki bağlanma noktaları veya plazminojen aktivatörleri için plazminojenle yarışacaktır. Bu tür yarışmalar plazminojenin performansını engelleyerek pıhtı oluşumu-parçalanması arasındaki dengeyi bozacaktır. Bu düşünce, yüksek lipoprotein(a) seviyesi ve kalp hastalığı arasındaki ilişki için güvenilir bir açıklama yapmakta, ancak olaya tam bir çözüm getirememektedir. Çünkü, plazminojen ve apolipoprotein(a) arasındaki yarışma her koşulda gerçekleşmez. Daha ötesi, kan akımındaki plazminojen miktarı apolipoprotein(a)'nın çok üzerinde olduğundan yarışmanın etkisi de az olacaktır.

Yukarıdaki hipotezleri test etmek için deneysel çalışmalar halen sürdürülmektedir; fakat insan arter damarlarındaki bileşenlerin hepsini laboratuvar koşullarında hazırlamanın zorluğu nedeniyle işlemler karmaşıklaşmaktadır. Apolipoprotein(a)'nın aterosklerozdaki rolünü açıklamak için en iyi çözüm, uygun deney hayvanlarının geliştirilmesidir. Genetik mühendisleri, insan apolipoprotein(a) genini kemirici hayvanlara vererek, kanlarında yüksek miktarda protein üretimini sağlamaktadırlar. Eğer, başlangıçta apolipoprotein(a) içermeyen canlılar, insan geni ilave edildikten sonra plak oluşumuna daha duyarlı hale geliyorlarsa, bu durum apolipoprotein(a) ve koroner kalp hastalığı arasındaki ilişkiyi ortaya çıkaracaktır. Transjenik hayvanlar, insanlardaki aterosklerozu açıklamak için iyi bir model teşkil etmektedir.

Bilim adamlarının, lipoprotein(a) ve ateroskleroz arasındaki karmaşık ilişkiyi çözümlenmeye çalıştıkları bu dönemde, nüfusun dörtte birinin oluşturan, kalıtsal olarak yüksek lipoprotein(a) seviyesine ve dolayısıyla koroner kalp hastalığı riskine sahip insanlar için acaba ne yapılabilir? Önerilecek ilk adım, geniş bir lipoprotein(a) taramasıyla bu insanların belirlenmesidir. Günümüzde yalnızca araştırma enstitüleri ve bazı büyük kliniklerde lipoprotein(a) testleri yapılabilecek sistem mevcuttur. Bu nedenden ötürü

öncelikle, diğer risk faktörlerinin hiçbirine sahip olmayan koroner kalp hastalarında yapılacak seviye kontrolü, yüksek lipoprotein(a) seviyesine sahip bireylerin saptanmasında büyük yarar sağlayacaktır. Ayrıca, lipoprotein(a) seviyeleri kalıtsal olduğundan, saptanan bu kişilerin yakın akrabalarını da teste tâbi tutmak önemli olacaktır.

Ulaşılan sonuçlara göre, diyet ve ilaç tedavileri LDL seviyesini düşürerek kalp hastalığı riskini azaltır; fakat lipoprotein(a) seviyesini etkilemekten uzaktır. Diyetin duyarsızlığını gösteren çarpıcı bir çalışmada, Scanu ve arkadaşları rezus maymunlarına düşük yağ oranlı diyetler ve ardından yüksek yağ oranlı diyetler uygulamışlardır. Bunun sonucunda, maymunların LDL seviyelerinde 10 katlık sıçrayışlar görülmüşse rağmen, lipoprotein(a) seviyeleri değişmemiştir. Şu anda kolesterol seviyesini düşürücü pek çok ilaç mevcuttur; ancak çalışmalar, yalnızca "niacin" in yüksek dozlarının lipoprotein(a) seviyesini düşürdüğünü göstermiştir. Ancak, bazı hastaların yüksek niacin dozlarını tolere edememesinden dolayı, bu sonuç da her durumda gözlenememektedir.

Kalp hastalığında, LDL, kolesterol, sigara ve yüksek tansiyon gibi çeşitli risk faktörleri topluca etkili olmaktadır. Bu nedenle yüksek lipoprotein(a) seviyesine sahip bireyler bu risk faktörlerini kontrol altında tutmalıdırlar. Ayrıca, bilinmelidir ki, yüksek lipoprotein(a) seviyesine sahip olmalarına rağmen, asla koroner kalp hastalığına yakalanmayan insanlar bulunduğu gibi, diğer risk faktörlerinin minimum düzeyde olduğu dünyanın bazı bölgelerinde, ateroskleroz seyrek rastlanan bir hastalık olarak ortaya çıkmaktadır. Lipoprotein(a) ve kalp hastalığı arasındaki bu ilişkide halen cevaplanmamış sorular mevcut olduğundan, bu makale bir süre daha ilgi çekici olarak kalacaktır.

*Scientific American Haziran 1992'den kısaltarak
çev.: Menemşe KİREMITÇİ*

**Yaşamın büyük kederleri için cesaret,
küçük kederleri için ise sabır gereklidir.**

V.Hügo