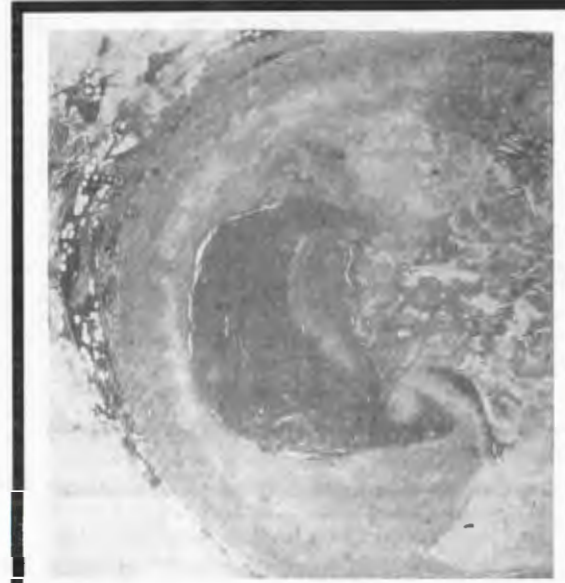


# Kanımızı Etkileyenler...



Koronar damardaki kan pıhtısını gösteren resim, 76 yaşında bir ilerlemiş atherosklerozosli hastadan alınmıştır. Yıllar boyu, LDL ile taşınan kolesterol arter duvarlarına birikip bir yığın oluşturarak (açık pembe) damarı daraltmıştır. Aniden oluşan kan pıhtısı, kan akışını engelleyerek bu arterce oksijen ve besin alan kalp kasının ölümüne neden olur. Pıhtı oluşumunun (koyu kırmızı) kan akımının kanal boyunca uzanan kolesterol kristallerince (beyaz iğne şekilli yapılar) engellenmesiyle hızlandığı görülmektedir.

**Prof. Dr. Adil Denizli**  
**Handan Yavuz**  
**Hacettepe Üni. Kimya Böl. Biyokimya ABD**

Gelişmiş ülkelerde ölümlerin yansına, kolesterolün arter duvarlarında birikip büyük plaklar oluşturarak bir kan pıhtısı oluşana dek kan akışının engellendiği ve arterin tıkanarak kalp krizi ya da felçle sonuçlanan atherosklerozis hastalığı neden olmaktadır. Atherosklerotik plaklardaki kolesterol, kan akışı döngüsündeki düşük yoğunluklu lipoproteinler olarak adlandırılan (LDL) moleküllerden kaynaklanır. Kanda ne kadar fazla LDL varsa

RESEPTÖRLER KOLESTEROL TAŞIYAN PARÇACIKLARI BAĞLAYARAK ONLARI KAN DOLAŞIMINDAN UZAKLAŞTIRIR. GELİŞMİŞ ÜLKE İNSANLARININ BİRÇOĞUNDA ÇOK AZ SAYIDA LDL RESEPTÖRÜ VARDIR VE BU NEDENLE ATHEROSKLEROZİS VE KALP KRİZİ RİSKLERİ YÜKSEKTİR.

atherosklerozis o kadar çabuk gelişir

Kandaki LDL seviyesini belirleyen nedir? Bu konudaki bazı cevaplar hayvan hücrelerinin yüzeyindeki LDL reseptörü adı verilen bazı özel proteinler üzerindeki araştırmalardan sonra verilebilmiştir. Reseptörler hücrelerarası sıvıdan LDL parçacıklarını bağlarlar. Hücre içine alınan LDL yıkılarak hücrenin kolesterol ihtiyacı karşılanır. Hücrelere kolesterol sağlama yanında, reseptörlerin atherosklerozisin gelişmesinde kritik olan ikinci bir fizyolojik görevi daha vardır. LDL'nin kan akımından uzaklaştırılması.

Hücrelerin yüzeyindeki reseptör sayısı, hücrenin kolesterol ihtiyacına göre değişir. Gereksinim az olduğunda hücreler daha az sayıda reseptör yaparlar ve LDL alım hızı

azalır. Bu hücreleri aşırı kolesterol alımına karşı korur, ancak bedeli de ağırdır; reseptör sayısında azalmayla LDL'nin dolaşımdan uzaklaştırılma hızı da azalır, kandaki LDL seviyesi yükselir ve atherosklerozis hızlanır.

LDL, yağsı merkezinde herbiri ester bağı ile uzun zincirli yağ asitlerine bağlı bin 500 kadar yağ alkolü kolesterolünden oluşmuş büyük küresel bir yapıdır. Bu kolesterol ester merkez, bir fosfolipid ve esterleşmemiş kolesterol molekülleri tabakasıyla çevrilmiştir. Fosfolipidler, LDL'nin kanda ya da hücrelerarası sıvıda çözünmesine olanak veren hidrofilik uçları dışarıya doğru olacak şekilde

kilde yönlendirilmişlerdir. Bu hidrofilik tabakada apoprotein B-100 adı verilen büyük bir protein molekülü gömülmüştür.

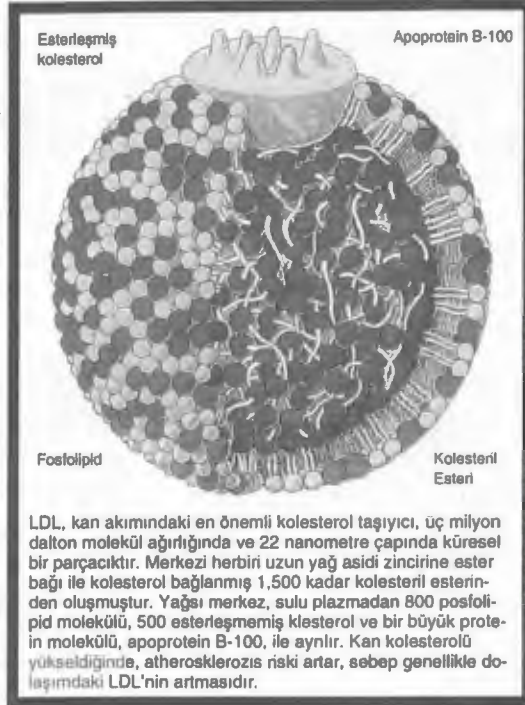
LDL reseptörleri tarafından tanınan ve bağlanan, bir glikoprotein olan apoprotein B-100'dür. Reseptör, hücrenin plazma membranında yer alır ve bağlama bölgesi dışarıya doğru uzanmıştır. Bağlanma LDL derişimi  $10^{-9}$  molarından az olduğunda bile gerçekleşir, bu reseptörün bir milyar su molekülü içerisindeki tek bir LDL molekülünü bağlayabilmesi anlamına gelmektedir. Reseptörler sadece apoprotein B-100 ya da benzeri proteinleri taşıyan lipoproteinleri bağlarlar.

#### LDL nasıl hücre içine alınır?

Reseptörler hücre membranının üzerindeki çukurlarda kümelenebilir. Oluşumunu takiben birkaç dakika içinde, çukur hücre içine doğru yönlendirilerek hücre yüzeyinde membrana bağlı keseleri oluşturur. Reseptöre bağlanan LDL hücre içine taşınır.

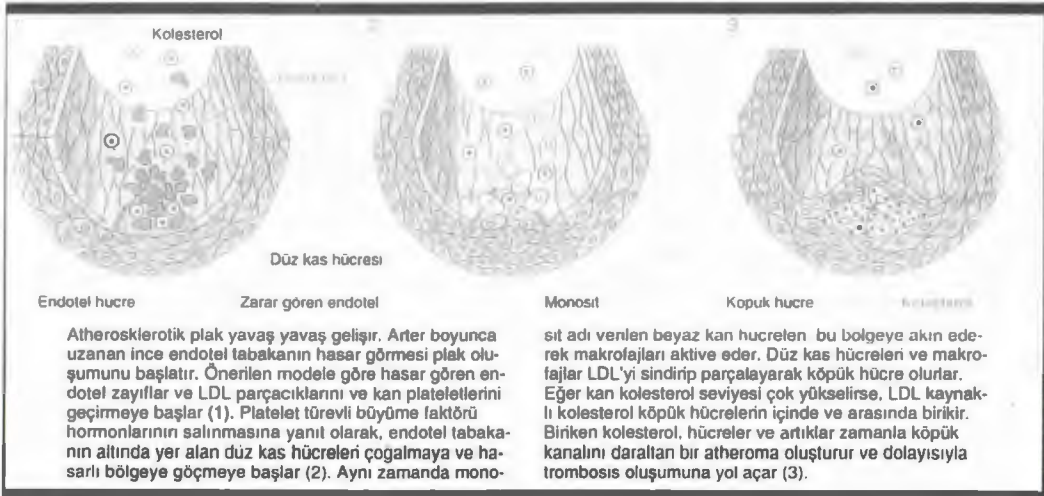
Daha sonra LDL reseptörden ayrılır ve sindirici enzimlerle dolu olan lizozoma gönderilir. Bazı diğer enzimler LDL'nin dış tabakasını yıkarlar, bir diğer enzim kolesterol esterlerin yağ asidi kuyruklarını parçalayarak lizozomdan esterleşmemiş kolesterol halinde serbest bırakılır. Bütün hücreler kolesterolü yeni sentezlenen hücre membranlarına katarlar. Bazı özelleşmiş hücrelerde LDL den ayrılan kolesterolün başka görevleri de vardır. Adrenal bezde ve yumurtalıkta kolesterol sırasıyla steroid hormonları kortizol ve estradiole dönüştürülür. Karaciğerde, sindirici role sahip safra asitleri yapımında kullanılır.

LDL'den serbest bırakılan kolesterol miktarı, hücrele-



LDL, kan akımındaki en önemli kolesterol taşıyıcı, üç milyon dalton molekül ağırlığında ve 22 nanometre çapında küresel bir parçacıktır. Merkezi her biri uzun yağ asidi zincirine ester bağı ile kolesterol bağlanmış, 1,500 kadar kolesterol esterinden oluşmuştur. Yağsı merkez, sulu plazmadan 800 fosfolipid molekülü, 500 esterleşmemiş kolesterol ve bir büyük protein molekülü, apoprotein B-100, ile ayrılır. Kan kolesterolü yükseldiğinde, aterosklerozis riski artar, sebep genellikle dolaşımdaki LDL'nin artmasıdır.

rin kolesterol metabolizmasını kontrol eder. Kolesterolün birikmesi üç işleme modüle eder. Birincisi, kolesterolün biyosentetik üretimi yolunda bir basamağı katalizleyen HMG CoA redüktaz enziminin sentezini durdurularak hücrenin kendi kolesterolünü yapması engellenir. Enzimin baskılanması sonucu hücre kolesterolü

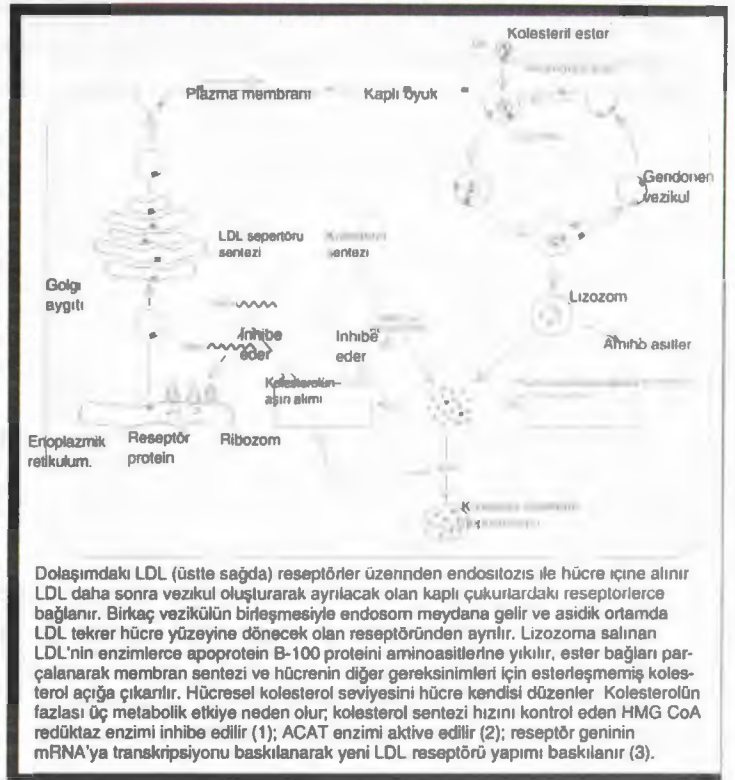


Atherosklerotik plak yavaş yavaş gelişir. Arter boyunca uzanan ince endotel tabakanın hasar görmesi plak oluşumunu başlatır. Önerilen modele göre hasar gören endotel zayıflar ve LDL parçacıklarını ve kan plateletlerini geçirmeye başlar (1). Platelet türevli büyüme faktörü hormonlarının salınmasına yanıt olarak, endotel tabakanın altında yer alan düz kas hücreleri çoğalmaya ve hasarlı bölgeye göçmeye başlar (2). Aynı zamanda mono-

sit adı verilen beyaz kan hücreleri bu bölgeye akın ederek makrofajları aktive eder. Düz kas hücreleri ve makrofajlar LDL'yi sindirip parçalayarak köpük hücre olurlar. Eğer kan kolesterol seviyesi çok yükselirse, LDL kaynaklı kolesterol köpük hücrelerin içinde ve arasında birikir. Biriken kolesterol, hücreler ve atıklar zamanla köpük kanalını daraltan bir atheroma oluşturur ve dolayısıyla tromboz oluşumuna yol açar (3).

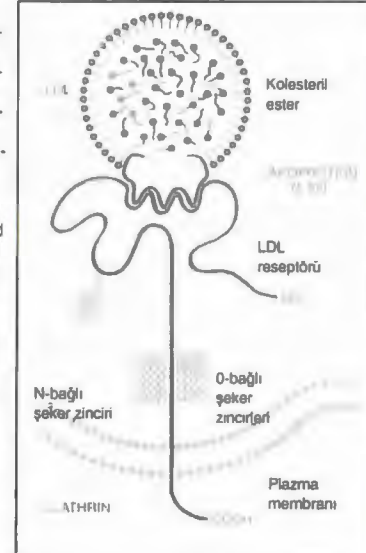
reseptörleri yardımıyla dışarıdan almak zorunda kalır. İkinci olarak, hücre içine alınan LDL türevli kolesterol, ACAT adı verilen enzim aktif edilmesiyle kolesterolün hücre içerisinde biriktirilmesine öncülük eder. Enzim fazla kolesterol moleküllerine yağ asitlerini yeniden bağlayarak depo edildiği kolesterol esterleri şekline çevirir. Üçüncü ve en önemli olanı, kolesterolün hücre içerisinde birikmesi bir geri dönüşüm mekanizmasını yönlendirerek hücrenin yeni kolesterol reseptörleri yapımını durdurur. Bu şekilde hücre değişen kolesterol ihtiyacını karşılayacak kadar ve fazlalığa yol açmayacak miktarda kolesterol alımını ayarlar.

Reseptör sisteminin vücut için çok önemli rol oynadığı bilinmektedir. Reseptörlerin bağlı sayıları ve fonksiyonları canlı hayvanlarda ve gönüllü insanlarla üzerinde, radyoaktif izotopla etiketlenmiş LDL'nin kan akımına enjekte edilmesi ve LDL'nin dolaşımdan uzaklaştırılma hızının ölçülmesiyle



Dolaşımdaki LDL (üstte sağda) reseptörler üzerinden endositoz ile hücre içine alınır. LDL daha sonra vezikül oluşturularak ayrılacak olan kaplı çukurlardaki reseptörlerle bağlanır. Birkaç vezikülün birleşmesiyle endosom meydana gelir ve asidik ortamda LDL tekrar hücre yüzeyine dönmek için reseptöründen ayrılır. Lizozoma salınan LDL'nin enzimlerle apoprotein B-100 proteini aminoasitlerine yıkılır, ester bağları parçalanarak membran sentezi ve hücrenin diğer gereksinimleri için esterleşmemiş kolesterol açığa çıkarılır. Hücresel kolesterol seviyesini hücre kendisi düzenler. Kolesterolün fazlası üç metabolik etkiye neden olur; kolesterol sentezi hızını kontrol eden HMG CoA redüktaz enzimi inhibe edilir (1); ACAT enzimi aktive edilir (2); reseptör geninin mRNA'ya transkripsiyonu baskılanarak yeni LDL reseptörü yapımı baskılanır (3).

LDL reseptörü, çoğu vücut hücrelerinin plazma membranında gömülü olarak bulunan bir glikoproteindir. mRNA'sından faydalanarak komplemanter DNA klonlanmıştır. DNA'nın nükleotid dizisi belirten reseptörün protein iskeletinin 839 amino asit dizisi ortaya çıkarılmıştır. Şeker zincirlerinin azot (N) ve oksijen'e (O) bağlanma noktaları tanımlanmıştır. Reseptörün gerçek şekli henüz bilinmemektedir; çizim sadece şematik bir gösterimdir.



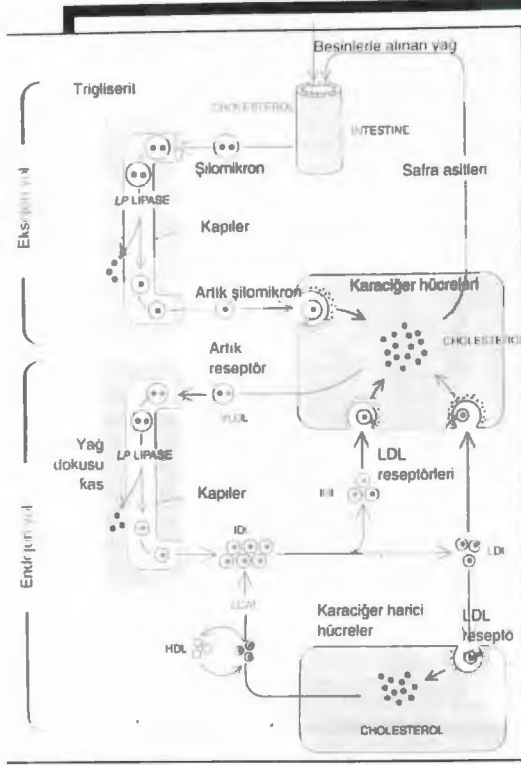
belirlenmiştir. Hızın, vücuttaki tüm hücreler üzerindeki LDL reseptörlerinin toplam sayısına bağlı olduğu gösterilmiştir.

#### Alınan LDL nereye gider?

Reseptörler aracılığıyla LDL uzaklaştırılmasını yaklaşık yüzde 75'i karaciğerde gerçekleştirir. Farklı dokulardan alınan hücre membranlarındaki reseptör sayıları ölçülmüştür. Çoğu dokuda reseptör bulunmaz, ancak karaciğer, adrenal bez ve yumurtalık kolesterol gereksinimi daha fazla olan organlar daha yüksek reseptör konsantrasyonuna sahiptir.

#### Dolaşımdaki LDL'nin kaynağı nedir?

LDL üretimi mekanizması oldukça karmaşıktır ve alım-yıkım mekanizmasına göre henüz daha az anlaşılabilir. LDL iki yağsı maddenin; kolesterol ve çeşitli trigliseritlerin, kan akımında taşınma sisteminin bir elemanıdır. Yağ taşıma sistemi iki yola ayrılabilir; intestinden absorplanan kolesterol ve trigliseritlerin exojen taşınımı ve karaciğer ya da diğer intestinal olmayan dokulardan kan akımına giren kolesterol



ve trigliseritlerin endojen taşınımı

Ekzojen yol, besinlerle alınan yağların, kan akımına girerek trigliseritleri adipoz dokuya (depo edilmek üzere) ve kaslara (enerji sağlamak için okside olmak üzere) taşıyan şilomikronlar adı verilen lipoproteinlerde paketlenildiği intestinde başlar. Kolesteril esterlerini içeren geriye kalan şilomikronlar, sadece karaciğer hücrelerinde

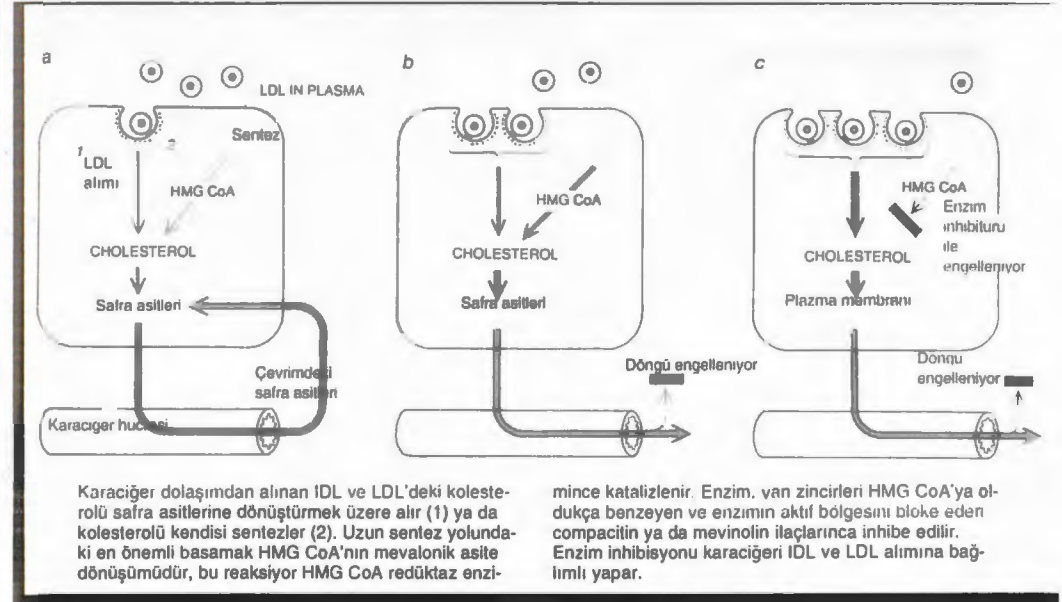
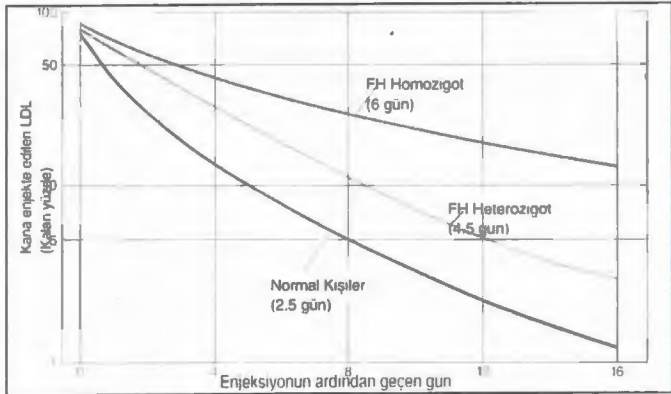
Endojen ve ekzojen yağ taşınım yolları şekilde gösterilmiştir. Besinlerle alınan kolesterol intestin duvarından absorplanarak trigliseritlerle birlikte şilomikronlarda paketlenirler. Yağ ve kas dokusu kapilerlerinde trigliseritlerin ester bağı, enzim lipoprotein (LP) lipaz ile parçalanır ve yağ asitleri uzaklaştırılır. Kolesterolce zengin artık karaciğere ulaştığında, özel reseptörlerle bağlanarak karaciğer hücrelerine alınır. Kolesterol kısmı ya intestine salgılanır (çoğunlukta safra asidi olarak) ya da trigliseritlerle birlikte çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) şeklinde paketlenerek dolaşıma salınır ve endojen yolu başlatır. Tekrar kas ya da yağ dokusunda trigliserit ayrılır ve kolesterolce zengin orta yoğunluklu lipoprotein (IDL) kalır. Bir kısım LDL karaciğerdeki LDL reseptörlerine bağlanır ve hızla karaciğer hücrelerine alınır; geri kalanlar dolaşımda kalarak LDL'ye dönüştürülür. LDL'nin çoğu karaciğerdeki ya da diğer hücrelerdeki LDL reseptörlerine bağlanır ve dolaşımdan uzaklaştırılır. Hücrelerden salınan kolesterol yüksek yoğunluklu lipoproteinlere (HDL) bağlanır ve LCAT enzimi ile esterleştirilir. Esterler IDL'ye, sonra LDL'ye dönüştürülür ve sonunda tekrar hücrelere alınır.

bulunan özel reseptörlerine bağlanarak dolaşımdan uzaklaştırılır. Bu reseptörler LDL'nin bağlanması ya da dolaşımdan uzaklaştırılmasında rol oynamazlar.

LDL, karaciğerin kan akımına çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) salgılamasıyla başlayan endojen yolun bir parçasıdır. VLDL'nin merkezi çoğunlukla karaciğerde sentezlenen trigliseritlerden oluşmuştur. çok az miktarda kolesteril esterleri içerir; yüzeyinde her ikisi de LDL reseptörlerine bağlanabilen apoprotein B-100 ve E bulunur. VLDL adipoz doku kapilerine ya da kaslara ulaştığında, trigliseriti ayrılır. Sonuçta kolesteril esterlerince zenginleşmiş, boyutları küçülmüş fakat halen iki apoproteini içeren yeni bir yapı ortaya çıkar: bu orta yoğunluklu lipoprotein ya da IDL olarak adlandırılır.

İnsanlarda IDL'nin yaklaşık yansı hızla dolaşımdan uzaklaştırılır oluşumlarından itibaren iki-altı saat içinde çünkü, yeni VLDL ve safra asidi yapmak üzere kolesterollerini kullanan karaciğer hücrelerince çok sıkı bağla-

Vücuttaki LDL reseptörü sayısı radyoaktif izotopla işaretli LDL kullanarak ve birkaç hafta süreyle kan örneklerindeki radyoaktifite miktarı ölçülerek belirlenmiştir; radyoaktifite kaybı LDL'nin hücre alımını dolayısıyla LDL reseptörü sayısını yansıtmaktadır. Grafikteki eğriler normal insanda, homozigot FH hastasında ve heterozigot FH hastasında LDL'nin dolaşımdan uzaklaştırılmasını göstermektedir. Her durumda LDL'nin ortalama ömrü parantez içinde gösterilmiştir.



Karaciğer dolaşımdan alınan IDL ve LDL'deki kolesterolu safra asitlerine dönüştürmek üzere alır (1) ya da kolesterolu kendisi sentezler (2). Uzun sentez yolundaki en önemli basamak HMG CoA'nın mevalonik asite dönüşümüdür, bu reaksiyon HMG CoA redüktaz enzi-

mince katalizlenir. Enzim, van zincirleri HMG CoA'ya oldukça benzeyen ve enzimin aktif bölgesini bloke eden compacitin ya da mevinoilin ilaçlarınınca inhibe edilir. Enzim inhibisyonu karaciğeri IDL ve LDL alımına bağımlı yapar.

nırlar. Bu sıkı bağlanmanın karaciğer hücrelerindeki LDL reseptörlerinin apoprotein E'ye olan afinitesinin B-100'e olandan daha yüksek olmasından kaynaklandığı gösterilmiştir. karaciğerce alınmayan IDL daha uzun süre dolaşımda kalır. Apoprotein E bunlardan ayrıldığında sadece apoprotein B-100 içeren LDL'ye dönüşürler. Apoprotein B-100'ün LDL reseptörlerine olan afinitesi daha düşük olduğundan dolaşımdaki ömürleri IDL'den daha uzundur; karaciğere ya da diğer dokulardaki reseptörlerle bağlanmadan önce yaklaşık ikibuçuk gün dolaşımda kalırlar.

Atherosklerozisde LDL reseptörlerinin ana rolü, ilk defa, reseptörlerin yokluğundan kaynaklanan oldukça ciddi bir hastalık olan Familial Hypercholesterolemia'da (FH) anlaşılmuştur. Hastalık, 1939 yılında Norveç'te bir hastanede, yüksek kolesterol seviyesine ve kalp krizlerine yol açan, kalıtsal bir metabolizma hastalığı olarak tanımlanmıştır. Hastalığın heterozigot ve daha ciddi olan homozigot iki formu tanımlanmıştır. Heterozigotlar, tek bir mutant gen alırlar, çoğu etnik grupta yaklaşık 500 kişiden biri heterozigot FH'dir. Plazma LDL seviyeleri (doğum öncesinde bile) normal düzeyin iki katı kadardır ve 35 yaşına gelmeden kalp krizleri yaşamaya başlarlar, 60 yaşın altında kalp krizi geçiren 20 kişiden biri heterozigot FH'dir.

Eğer iki heterozigot FH evlenirse (250 bin de bir evlilik), her bir çocuk dörtte bir ihtimalle her iki ebeveyninden de mutant genin kopyasını alır. Bu tür homozigotlarda (yaklaşık milyonda bir kişi) dolaşımdaki LDL seviyesi normalden altı kat fazladır; iki yaşında kalp krizleri gerçekleşebilir ve 20 yaşına gelindiğinde tamamen kaçınılmazdır. Bu tür çocuklarda yükselen LDL seviyesi dışında

atherosklerozis için herhangi bir risk faktörü taşımamaları dikkate değerdir. Kan basınçları normaldir, sigara içmemektedirler ve kan şekeri seviyeleri yüksek değildir. Yükselen LDL seviyesi ile atherosklerozis arasında tam olarak karşılıklı olmayan bir sebep sonuç ilişkisi göstermektedir.

**LDL seviyesi hangi mekanizma ile yükselir? Mutant genin özel görevi nedir?**

FH homozigotların dolaşımdaki kan hücrelerine bakıldığında, hücrelerin hiçbir fonksiyonel LDL reseptörleri olmadığı ya da LDL'yi etkin olarak bağlayamayacak kadar az olduğu görülmektedir. Diğer bir deyişle, kusurlu gen LDL reseptör proteinini kodlamamaktadır. İki kusurlu reseptör genine sahip homozigotlar, hiçbir normal reseptör sentezleyemezler. FH heterozigotlarda bir normal bir de mutant reseptör gen vardır: normal reseptör sayısının yansı kadar reseptör sentezleyebilirler, dolayısıyla normalin yansı kadar hızla LDL bağlayıp uzaklaştırılabilirler.

Bütün FH hastalarında LDL reseptörünü kodlayan gende bir mutasyon olmasına rağmen, mutasyonların türü aynı olmayabilir. Mutasyona uğrayan yere bağlı olarak, reseptör hiç sentezlenmeyebilir, ya da sentezlenir fakat hücre yüzeyine taşınamaz ya da LDL bağlayamayabilir.

Radyoaktif etiketlenmiş LDL ile yapılan çalışmalar, FH homozigotlarda parçacıkların kan akımında normal LDL reseptör genine sahip insanlara göre yaklaşık iki buçuk kat daha uzun süre kaldığını göstermiştir. LDL'nin uzaklaştırılması ve yıkımında yavaşlama, yüksek LDL seviyesinden kaynaklanmaktadır. LDL'nin daha yavaş yıkılmasına ek olarak, homozigot FH hastasında hergün normalin yaklaşık iki katı kadar fazla LDL üretilir.

FH de reseptör eksikliğinin bilinmesi, hastalığın heterozigot formunun iyileştirilmesi için yollar geliştirilmesini sağlamıştır. Belki de heterozigotların normal geni daha fazla reseptör üretmek üzere uyarılabilir ve böylece hasta normal fonksiyonel reseptörlere kavuşturulabilir. Bu tür tedavi ihtimali, deri fibroblast kültürleri ile ilgili son gelişmelerle artmaktadır. kolesterolün fazlası, m-RNA'ya LDL reseptör geni transkripsiyonunu azaltırken kolesterol eksikliği transkripsiyonu uyarak reseptör üretimi hızlanır kültür ortamında kolesterol miktarı azaltılarak FH heterozigotlardan alınan hücrelerin normal sayıda reseptör ürettiği bulunmuştur (tek reseptör genlerinin daha fazla m-RNA yaparak). Ancak bir FH hastasında buna eşdeğer bir kolesterol eksikliği nasıl oluşturulabilir?

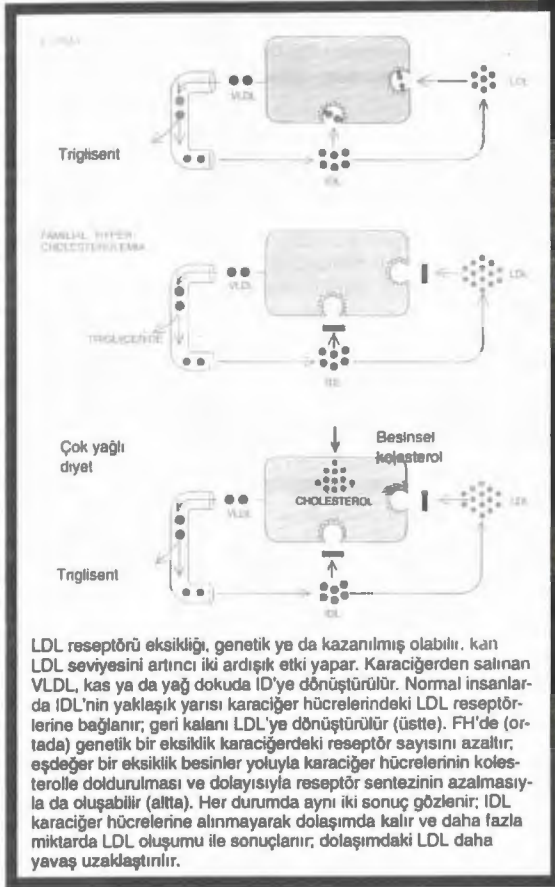
Karaciğer büyüklüğü ve LDL reseptörlerinin yoğunluğu nedeniyle diğer organlardan daha fazla kolesterolü alır ve yıkar. Kolesterolün çoğu safra asitlerine dönüştürülür ve üst ince bağırsağa salgılır. Ancak bu işlemin gerçekleşmesi basit değildir, büyük oranda üst ince bağırsakta yeniden absorplanarak kan akımına tekrar karışıp karaciğer tarafından tekrar alınır ve üst ince bağırsağa salgılanır. Safra asitlerinin bu çevrimi karaciğerin kolesterol ihtiyacını sınırlar. Eğer bu çevrimde bir bozukluk olursa karaciğer safra asitlerine dönüştürmek üzere daha fazla kolesterol isteyecek ve karaciğer hücreleri daha çok LDL reseptörü yapacaktır.

Safra asitlerinin bu çevrimini bozan bir ilaç sınıfı bilinmektedir. Bunlar safra asitlerini bağlayan, çok sayıda pozitif yüklü kimyasal grup taşıyan dayanıklı polimerlerdir. Bu tabletler oral olarak alındığında negatif yüklü safra asitlerini taşıdıkları kolesterol ile birlikte bağlarlar ve intestinde absorplanamayacaklarından vücut dışına atılırlar. İlk safra asidi bağlayıcı reçine, cholestyramine, 20 yıldan daha uzun süre önce sentezlenmiştir ve kandaki LDL seviyesini yaklaşık yüzde 10 azalttığı bulunmuştur.

Cholestyramine ve benzer reçinelerle ile LDL seviyesindeki yüzde 10'luk azalma ümit vericidir ancak FH heterozigotların tedavisi için daha etkili bir azalma gereklidir. Reçinelerin etkinliğinin sınırlılığı, karaciğerin kolesterol eksikliğine verdiği cevaptan kaynaklanmaktadır. Daha fazla LDL reseptörü yapımına ek olarak karaciğer HMG CoA redüktaz üretimini hızlandırır ve kendine daha fazla kolesterol yapar. Kolesterolün bu denovo sentezi reçine nedeniyle oluşan daha fazla kolesterol gereksinimini kısmen karşılar ve karaciğerin LDL reseptörü sayısını arttırmasını engeller.

Kolesterol sentezinin engellenmesinin, karaciğeri daha fazla LDL almaya ve daha fazla reseptör üretmeye zorlayacağı düşünülmektedir. Kolesterol sentezini önlemek için, HMG CoA redüktazın doğal bir inhibitörünün kullanılması avantajlı görülmektedir. 1976'da penisilinden compacitin adı verilen bir madde izole edilmiştir. Compacitin molekülünün bir yan zinciri, HMG CoA redüktazın doğal substratının yapısına oldukça benzemektedir ve dolayısıyla enzimin aktif bölgesine bağlanarak enzim aktivitesini inhibe eder. Başka bir laboratuvarında compacitin molekülüne yapısal olarak benzeyen mevinnolin molekülü izole edilmiş ve daha iyi bir enzim lokörü olduğu belirlenmiştir. Compacitin ve mevinnolinin hayvanlarda LDL seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir. Eğer bu düşünce doğrusa ilaçlar safra asitlerini bağlayan reçinelerle birlikte oldukça etkili olabilir.

Kolesterol seviyesi ile iki değişkenin kuvvetle ilişkili olduğu belirlenmiştir; koroner atheroskleroz oranı ve be-

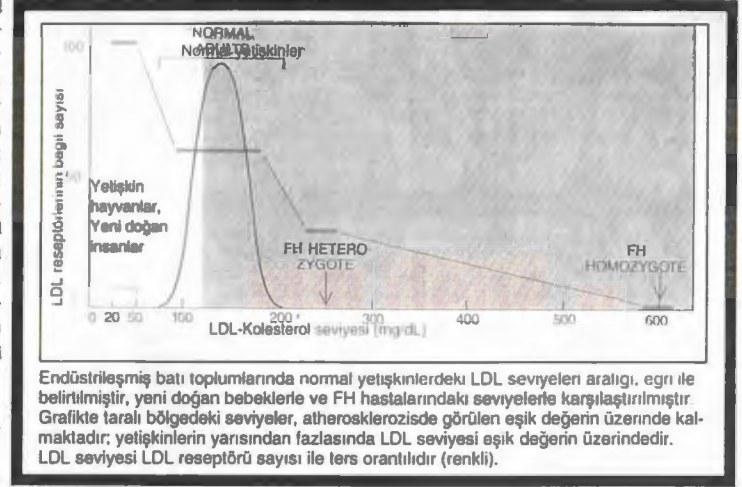


sinlerle hayvansal yağ alınması. Kolesterol seviyesi ile hayvansal yağlar arasındaki bağlantı, kolesterol ve atherosklerozis arasındaki ilişkiyi daha kuvvetlendirir. Az miktarda hayvansal yağ tüketen ülkelerde (Japonya gibi) kolesterol seviyeleri düşüktür. Bu tür yağları fazla tüketen topluluklarda ise (Finlandiya'da olduğu gibi) kolesterol seviyeleri yüksektir.

LDL-reseptör hipotezi epidemiyolojik verileri açıklamaktadır. Kolesterolün ortalama alınmasının yüksek olması nedeniyle karaciğer hücrelerinde kolesterol birikir. Birikim doymuş yağ asitlerince zengin hayvansal yağların alınmasıyla hızlanır. Kolesterolün karaciğerde az miktarda birikmesi bile LDL reseptörlerinin yapımını kısmen baskılayabilir. Bu durum tüm toplumda gözlenebilecek ortalama LDL seviyesinde yükselmeye yol açar. İnsanlarda reseptör eksikliğinin ortaya çıkma nedenleri tamamen bilinmemektedir. Besinlerle hayvansal yağların alınması çok önemli bir faktördür ancak tek faktör değildir, oldukça düşük miktarlarda yağ içeren besinler alanlarda bile LDL normal insanlara göre daha yüksek olabilmektedir. Estradiol ve tiroid hormonlarının da karaciğerde LDL reseptörlerinin yapımını stimüle ettiği bilinmektedir ve bu ya da diğer hormonlarda meydana gelebilecek fark edilmeyen bozuklukların da reseptör sayısında yaşa bağlı azalma görülmesine yol açması mümkündür.

Reseptörler optimal olarak LDL'yi kan konsantrasyonu 50 mg/dl'nin altında olduğunda bağlayabilir. Hayvanlarda ve insanlarda reseptörler sadece bu seviyelerde fonksiyon gösterebilecek şekilde evrimleşmişlerdir. Şayet LDL-reseptör hipotezi doğru ise, insan reseptör sistemi oldukça düşük seviyelerde LDL varlığında fonksiyon gösterecek şekilde dizayn edilmiştir. Bu seviyenin korunması için; yumurtanın, büyük miktarda etin ve diğer doymuş yağ içeren besinlerin tamamen dışlandığı bir diyet gereklidir.

Böylesi kesin bir diyetin tüm toplum tarafından uygulanması beklenemez. Bunun için çeşitli nedenler vardır. Öncelikle, beslenmede böylesi radikal bir değişimin çok ciddi ekonomik ve sosyal sonuçları vardır. İkinci olarak, yağ alımının kısıtlanmasıyla bu kez toplumda farklı hastalıklar ortaya çıkabilir. Üçüncüsü, deneyimler birçok insanın yağsız bir diyetle pek gönüllü



olmadıklarını göstermiştir. Dördüncüsü ve en zorlu etmen, insanların genetik yapıları farklıdır. Endüstrileşmiş batı toplumlarında, yağ oranı yüksek bir diyetle beslenen insanların sadece yüzde 50'si atherosklerozisden ölmüştür; diğer yüzde 50'lik kesim hastalığa karşı dirençlidir.

Bazı kişiler atherosklerozise karşı direnç gösterirler, çünkü onlar çok yağlı bir diyet ile beslenseler bile LDL seviyeleri tehlikeli sınırlara ulaşmaz; bu kişiler, normal geri dönüşüm sistemini etki dışı bırakan ve reseptör üretimini sürekli yeterli miktarda tutacak genlere sahiptirler.

Bu kısıtlamaları göz önünde bulundurarak, artan atherosklerozisi önlemek için ne yapılabilir? Bir yaklaşım, hayvansal yağlarca zayıf bir diyet uygulamaktır. çoğu insan için bu kadar yeterli görünmektedir. Diğer yandan, aile geçiminde çok fazla kalp krizi ya da felç yaşanmış kişilerin LDL'nin zararlı etkilerine maruz kalma riski de kuvvetli görülmektedir ve bu kişilerin LDL seviyeleri normale yakın olsa bile oldukça düşük oranlarda kolesterol ve doymuş yağ içeren bir diyet uygulamaları gerekir. Süren araştırmaların insanları LDL'ye karşı duyarlı kılan faktörlerin tanımlanmasını ya da onun zararlı etkilerine karşı korunmasını sağlaması umut edilmektedir.

Son olarak, LDL reseptörü sayısını arttıran ilaçlarla tedavi en azından, FH olmayan fakat diyet ya da diğer faktörler nedeniyle yetersiz LDL reseptörüne sahip insanlarda kullanılabilir. Şayet bu ilaçların besinler nedeniyle reseptör sayısını baskılanmasını önlediği gösterilirse ve eğer bu ilaçların uzun dönem kullanımında güvenli olduğu gösterilirse, insanların birgün gönül rahatlığıyla bifteklerini yemeleri mümkün olabilir.

**Kaynak:** Scientific American ●