

İNFLAMATUAR ARTRİTLERDE SERUM LİPOPROTEİNLERİ

Dr. Mehmet KIRNAPx
Dr. Mustafa GÜLERxx

ÖZET

Bu makale de, inflamatuvar artritlerde lipoprotein metabolizması üzerindeki çalışmalar gözden geçirilmektedir.

Gözlenen değişiklikler, bütün lipoprotein fraksiyonlarında düşük kolesterol konsantrasyonu ve VLDL ve HDL fraksiyonlarında düşük trigliserid konsantrasyonlarıyla karakterizedir.

GİRİŞ

Bazı artrit tablolarının, Gut, Kondrokalsinoz, Okronoz, Multisentrik retikülohistiositoz, Dissemine lipogranüloz, Ksantomazlu primer hiperkolesterolemi, Lipokrom histiositoz, Angiokeratoma korporis diffusum, Hemokromatoz ve Wilson hastalığı gibi klinik metabolizma bozukluklarının seyirinde ortaya çıktığını belirten birçok çalışma vardır (1-4). Ancak primer artiküler hastalıkların genel metabolizma üzerinde meydana getirebileceği değişiklikler tam bilinmemektedir. Bazı araştırmacılar, kronik inflamatuvar konnektif doku hastalıklarında lipoprotein metabolizmasında bazı değişiklikler gözlemişler ve bu değişikliklerin kardiovasküler rahatsızlıklara yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bir Fin çalışmasında serum lipid konsantrasyonlarında önemli bir değişiklik olmamakla birlikte, kardiovasküler hastalıklar ve aterosklerotik değişikliklerin kontrol grubuna kıyasla Romatoid Artritli hastalarda daha ciddi ve sık görüldüğü ve ölüme neden olabildiği tespit edilmiştir(10).

Bu makale de, inflamatuvar artritlerde lipoprotein metabolizmasında meydana gelen değişiklikler incelenmektedir.

Serum lipoproteinleri, kimyasal olarak serbest ve esterleşmiş kolesterol, fosfolipid, trigliserid ve plazmada kolloidal süspansiyon şeklindeki lipidler ve

x K.T.Ü. Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Reh. A.B.D. Araş. Görevlisi.
xx K.T.Ü. Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Reh. A.B.D. Yard. Doçenti.

bunları taşıyan proteinlerden oluşan makromoleküllerdir. Bu taşıyıcı spesifik protein komponentlerine apoprotein adı verilir.

Machebouef, lipoproteinleri asitle çöken maddeler şeklinde kısa olarak tarif etmiş, Gofman ve arkadaşları ise, ultrasantrifuj ile yaptıkları çalışmalarla lipoproteinlerin yapılarını etraflıca incelemişlerdir. Daha sonraları yapılan değişik çalışmalarla lipoprotein tipleri, etkileri ve metabolizmaları iyice ortaya konulmuştur. Lipoproteinler, ultrasantrifujde tuz solüsyonu üzerinde yüzmelerine göre tarif edilirler. Santrifujde dansite ve hücum farklarına göre ayırt edilebilirler. Kimyasal ve immunokimyasal metodlarla ise özellikle spesifik protein komponentleri olan apoproteinler ve polipeptid yapılar belirlenebilir(5). Lipoproteinlerin yapısı ve özellikleri tablo 1 de sunulmaktadır (16).

Tablo 1 Serum Lipoproteinlerinin Yapısı ve Özellikleri

Parametre	Şilomikron	VLDL	IDL	LDL	HDL
Dansite (gr/ml)	0.93	0.97	1.003	1.034	1.121
Elektroforetik mobilite	Orijin	Prebeta	Serbest beta	Beta	Alfa
Kc mpozisyonu (% ağırlık)					
Kolesterol (esterleşmemiş)	2	5-8	8	13	6
Kolesterol (esterleşmiş)	5	11-14	22	49	13
Fosfolipid	7	20-23	25	27	28
Trigliserid	84	44-60	30	11	3
Protein	2	4-11	15	23	50
Apoproteinler (% total apopro.)					
A-1	7.4	eser	—	—	67
A-11	42	eser	—	—	22
B-100	eser	36.9	50-70	98	eser
B-48	22.5	eser	eser	—	—
C ₁ , C ₁₁ , C ₁₁₁	66	49.9	5-10	eser	5-11
E ₁₁ , E ₁₁₁ , E _{1v}	—	13	10-20	eser	1-2
D	—	—	—	—	eser
Sentez	İntestin	Karaciğer İntestin	Entra- vasküler	İntra- vasküler	İntestin Karaci- ğer

Tablo 1 de görüldüğü gibi lipoproteinlerin ana sentez yerlerinden biri karaciğerdir. Karaciğer aynı zamanda inflamasyona cevap olan akut faz reaktanlarında sentez yeridir.

İnflamatuar hastalıkların katabolizmayı artırdığı ve birçok biyokimyasal değişikliğe yol açtığı gösterilmiştir. Örneğin, miyokard infarktüsü, yanıklardan sonra ve Romatoid Artritte serum kolesterolünde azalma olduğu sık rastlanan bir laboratuvar bulgusudur(7,9). Özellikle inflamatuvar romatizmal hastalıkların

tipik bir örneği olan Romatoid Artritli hastalarda serum lipoprotein seviyeleri Rossner ve Lofmark tarafından etraflıca araştırılmıştır(9). Araştırmacılar, bu hastalarda total serum lipidlerinin oldukça düşük olduğunu ve bütün lipoprotein fraksiyonlarında kolesterol konsantrasyonlarının azaldığını, ancak HDL kolesterolün total kolesterole oranının değişmediğini tespit ettiler. Aynı araştırmacılar, Ankilozan Spondilit ve Sistemik Lupus Eritematozuslu hastalarda serum total lipid konsantrasyonlarını düşük buldular. Ancak Romatoid Artritli hastalardaki düşük HDL kolesterolünün aksine HDL kolesterolü normal sınırlarda idi.

Benzer başka bir çalışmada Joven ve arkadaşları 25 Romatoid Artritli ve 29 Ankilozan Spondilitli hastada HDL kolesterolünün, HDL₂- C subfraksiyonunun düşük olduğunu gözlediler(8). Bu durum, Romatoid Artritli ve Ankilozan Spondilitli hastalarda koroner kalp hastalığı riskindeki artışı izah etmektedir. Aynı hastalarda Apoprotein A-1 seviyelerinin normal sınırlarda bulunması kolesterol seviyesinde azalma ile birlikte HDL bileşiminde de niteliksel değişiklikler olduğunu göstermektedir.

Lorber ve arkadaşları tarafından, 54 kadın Romatoid Artritli hastada yapılan çalışmada ise; plazma kolesterol düzeylerinde kontrol grubuna göre % 30 oranında düşme olduğu görüldü. LDL kolesterol düzeyi % 26, HDL kolesteri düzeyi % 36 oranında azalmıştı. LDL kolesterolüne paralel olarak plazma Apo B düzeyi % 23 oranında düşük bulundu. Plazma A-1 konsantrasyonunda normale göre önemli bir fark yoktu. VLDL kolesterol seviyelerinde de önemli bir fark görülmedi (9).

Başka bir çalışmada, Svenson ve arkadaşları 48 Romatoid Artritli ve 21 Seronegatif Spondiloartritli toplam 69 hastada lipoprotein metabolizmasını araştırdılar(10). Hastalar ESR ve CRP'nin artışı ile gösterilen yüksek bir inflamatuvar aktiviteye sahiptiler. Hastalardaki VLDL'deki trigliserid ve kolesterol seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Romatoid Artritli grupta % 30, Spondiloartritli grupta % 20 oranında azalmış olduğu görüldü. LDL fraksiyonundaki kolesterol seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak sırasıyla % 25 ve %20 oranında her iki grupta da azalmış olduğu görüldü LDL fraksiyonundaki trigliserid konsantrasyonlarında her iki grupta da anlamlı bir fark görülmedi. HDL fraksiyonundaki kolesterol seviyeleri anlamlı olarak sırasıyla % 25 ve %30, HDL fraksiyonundaki trigliserid seviyeleri ise, sırasıyla %10 ve % 15 oranında azalmış olduğu görüldü. Serum kolesterol seviyeleri referans değerlerle karşılaştırıldığında % 25 oranında azalmış olduğu bulundu. Serum trigliserid seviyelerinde referans değerlere göre anlamlı bir düşüş görülmedi.

Sevenson ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışma da ise, 28 Romatoid Artritli, 2 Seronegatif Artritli, 2 Ankilozan Spondilitli ve 1 Reiter hastalıklı olan toplam 33 hasta araştırıldı (11). Hastalarda; VLDL, LDL ve HDL fraksiyonlarındaki serum kolesterol seviyelerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştı-

rıldığında % 20-30 oranında azalmış olduğu, VLDL ve HDL'deki trigliserid değerlerinin ise % 10-30 oranında azalmış olduğu bulundu.

Hastalara, Prednisolon (n=4), Prednisolon+Siklofosamid (n=4), Azotio-purin (n=6), NSAID (n=4), Klorakin fosfat (n=6) ve Penisillamine (n=4) uyguladılar.

Prednisolon ve İmmunsupressiflerle tedavi edilen gruplarda, serum ve bütün lipoprotein subfraksiyonlarındaki kolesterol seviyelerinde normal değerlere doğru bir artış kaydedildi. Tedavinin serum trigliserid seviyelerine etki etmediği gözlemlendi. Fakat VLDL ve HDL fraksiyonlarındaki trigliserid konsantrasyonlarında artışa neden oldu.

NSAID (diclofenac sodium 100 mg/gün, indomethacin 150 mg/gün) larla tedavi edilen grupta, 3 ay sonraki lipoprotein konsantrasyonlarında önemli bir değişiklik yoktu.

Klorakin ile tedavi edilen grupta, serum ve VLDL fraksiyonundaki kolesterol seviyeleri azalmıştı. Araştırma süresince serum ve VLDL-LDL fraksiyonlarındaki trigliserid konsantrasyonlarında da azalma olduğu gözlemlendi.

Penisillamine ile tedavi edilen grupta, VLDL fraksiyonundaki kolesterol ve trigliserid konsantrasyonlarında normal değerlere doğru artış oldu. Serum trigliserid konsantrasyonlarında minör bir artış kaydedildi. HDL kolesterol düzeyinde değişiklik görülmedi.

Yukarda bahsedilen çalışmalar, bütün lipoprotein fraksiyonlarında düşük kolesterol konsantrasyonu ve yine VLDL ve HDL fraksiyonlarında düşük trigliserid konsantrasyonlarıyla karakterizedir. Gözlenen bu değişiklikler yaş, sex ve hastalık süresiyle açıklanamaz.

Plazma kolesterolü, LDL ve HDL kolesterol konsantrasyonları; infeksiyonun akut fazı süresince, keza akut miyokard infarktüsünde ve şiddetli yanıklarda düşebilir. Kolesterol konsantrasyonlarındaki bu düşüşün mekanizması bugüne kadar doyurucu bir şekilde açıklanamamıştır. Gerçekte yukardaki durumların tamamı inflamatuvar reaksiyon ile karakterizedir, Değişen lipoprotein metabolizması, inflamasyona organizmanın geniş cevabının bir parçası olabilir. Eğer devam eden inflamatuvar bir proces mevcutsa, situmulasyon niteliğine bakmaksızın lipoprotein metabolizmasının değişmesi beklenir.

İnflamasyon esnasında, karaciğerde büyük oranda artan akut faz proteinlerinin yapımının sağlanması için proteinlerin sentez ve sekresyonlarında massif değişiklikler olur. Karaciğer lipoprotein metabolizmasında anahtar organdır ve karaciğerde lipoproteinlerin yapımının düşmesi inflamatuvar mediatörlere cevap olduğunda mümkündür.

Romatoid Artritli hastalarda retiküloendotelial sistem aktivitesinde artma olduğu gözlenmiştir. Makrofajlarda modifiye VLDL partiküllerinin uptake'indeki artma, LDL partiküllerinin üretim hızında azalmaya yol açar ve kronik inflamatuvar durumlarda bulunan düşük serum LDL seviyelerini kısmen açıklayabilir. Diğer yandan, kronik inflamasyonda artmış retiküloendotelial sistem lipoprotein uptake hipotezi, hızlanmış aterosklerotik değişiklikler ile uygunluk göstermektedir.

Değişen lipoprotein metabolizmasının muhtemel olan diğer bir nedeni ise; ağrıya yol açan sempatik sinir aktivitesindeki artıştır(10).

SUMMARY

SERUM LIPOPROTEINS IN INFLAMMATORY ARTHRITIDES

In this article, the studies on lipoprotein metabolism in inflammatory arthritides have been reviewed.

Observed alterations is characterized by low cholesterol concentrations in all lipoprotein fractions and low triglycerid concentrations in the VLDL and HDL fractions.

KAYNAKLAR

1. Wyngaarden, J.B., Holmes, E.W.: Clinical Gout and the pathogenesis of Hyperuricemia, Arthritis and allied conn. Mc Carty, DJ. Ninth ed., Lea and Febiger, Phil., 1193-1228, 1979.
2. Schumacher, H.R: Ochronosis, Hemochromatosis and Wilson's Disease, Arthritis and allied cond. Mc Carty, DJ, Ninth ed., Lea and Febiger, Phil., 1262-1275, 1979.
3. Mc Carty, DJ: Calcium Pyrophosphate Crystal Deposition Disease: Pseudogout: Articular Chondrocalcinosis Arthritis and allied cond., Mc Carty, DJ, Ninth ed., Lea and Febiger, Phil., 1276-1299, 1979.
4. Dilşen, N: İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Ders Kit. , Cilt: 3, Hareket Sist. Hast. , İstanbul Sermet Matb. 57-87, 1974.
5. Dalgıç, N., Yetkin, D: Lipoproteinler, Yapı ve Fonksiyonları, Türkiye Klinikleri, 5(2): 117-122, 1985.
6. Stein, E.A: Lipids, Lipoproteins, and Apolipoproteins, Textbook of Clinical Chemistry, Ed. Tietz, N.W., W., B. Saunders Company, Phil., 849, 1986.
7. London, M.G. Murden K.D., Hewitt, J.V: Serum cholesterol in rheumatic disease, Br. Med. J., 1: 1380-1383, 1963.

8. Joven, J., Rubies, J., Ras, M.R., et al: High density lipoprotein cholesterol subfractions and apoprotein A-1 in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum.*, 27: (10), 1199-1200, 1984.
9. Lorber, M., Aviram, M., Linn, S., et al: Hypocholesterolaemia and abnormal high-density lipoprotein in rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 24: (3), 250-255, 1985.
10. Svenson, K.L.G., Lithell, H., Hallgren, R., et al: Serum lipoprotein in active rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory arthritides: I. Relativity to inflammatory activity, *Arch. Intern. Med.*, 147(11), 1912-1916, 1987
11. Svenson, K.L.G., Lithell, H., Hallgren, R., et al: Serum lipoprotein in active rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory arthritides: II. Effects of anti-inflammatory and disease-modifying drug treatment, *Arch. Intern. Med.* 147 (11): 1917-1920, 1987.