

## Plazma Lipoproteinleri ve Klinik Önemi

Abdullah YALÇIN\* Meltem ÇETİN\*\*

Geliş Tarihi: 24.07.2000

**Özet:** Plazma lipoproteinleri genellikle suda çözünmeyen kolesterol, trigliserit gibi makromoleküllerin kandaki taşınma formlarıdır. Plazma lipoproteinleri dansitelerine göre beş gruba ayrılabilir; şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), orta dansiteli lipoproteinler (IDL), düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) ve yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL). Plazma lipoproteinlerin yapısında, nispeten her lipoprotein tipi için karakteristik kabul edilen ve alfabetik olarak A, B, C, v.b. şeklinde adlandırılan yaklaşık on değişik apoprotein bulunmaktadır.

Gerek insanlarda ve gerekse hayvanlarda lipoprotein metabolizması benzerlikler gösterir. Lipoproteinlerin metabolizmada farklı görevleri vardır. Şilomikronlar eksojen lipitlerin barsaklardan karaciğere transportunda fonksiyon görürken, LDL ve VLDL dokuların lipit ihtiyaçlarının karşılanmasında; HDL ise kolesterolün dokulardan karaciğere transportunda görevlidir. Metabolizmada benzerlikler olmasına rağmen, türler arasında lipoprotein grupları seviyelerinde farklılıklar olabilir. Örneğin, insanlarda LDL, plazmadaki total lipoprotein konsantrasyonunun yarısını oluştururken; sığırlarda HDL plazmadaki ana lipoprotein fraksiyonudur. Hayvanlarda, plazmadaki lipoprotein düzeylerinde değişimlere yol açan bozukluklar ile karşılaşılabilir. Sığırlardaki karaciğer yağlanması, köpeklerdeki hipotiroidizm, Diabetes mellitus ve nefrotik sendrom kandaki lipoprotein seviyelerinde değişimler meydana getiren önemli metabolik hastalıklardandır.

**Anahtar Kelimeler:** Lipoprotein, hayvan, klinik önem, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi.

### Plasma Lipoproteins and Their Clinical Importance

**Summary:** The plasma lipoproteins are the transportation forms of some macromolecules such as cholesterol, triacylglycerols that are generally not soluble in water. The plasma lipoproteins can be classified into five groups according to densities; chylomicrons, very low density lipoproteins (VLDL), intermediate density lipoproteins (IDL), low density lipoproteins (LDL), and high density lipoproteins (HDL). In the structure of plasma lipoproteins, there are about ten different molecules called apoproteins that are accepted the characteristic of each type of lipoprotein, and these molecules are named as alphabetically such as A, B, C, etc.

In either humans or animals, lipoprotein metabolism has similarities. The plasma lipoproteins have different functions in metabolism. Among them, while chylomicrons are responsible for the transportation of exogenous lipids from the intestine to the liver, VLDL and LDL are responsible for providing the lipid requirements of the tissues. As for HDL, it is responsible for the transportation of cholesterol from the tissues to the liver. Among the species, despite the similarities in the lipoprotein metabolism, there can be differences in the levels of the groups of lipoproteins. For instance, while LDL amounts to the half of the total plasma lipoproteins in humans, HDL is the main fraction of the plasma lipoproteins in cattle. In animals, we can meet the diseases that cause the changes in the levels of the plasma lipoproteins. Fatty liver in cattle, hypothyroidism, Diabetes mellitus and nephrotic syndrome in dogs are the important metabolic diseases that cause the changes in the levels of the plasma lipoproteins.

**Key Words:** Lipoprotein, animal, clinical importance, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia.

\* Araş. Gör.; U.Ü. Veteriner Fak. Biyokimya A.B.D., Bursa-Türkiye

\*\* Doç. Dr.; U.Ü. Veteriner Fak. Biyokimya A.B.D., Bursa-Türkiye

## A-Plazma Lipoproteinleri

### 1-Tanımı ve Tipleri

Plazma lipoproteinleri apoproteinler olarak adlandırılan bir grup özgün proteinler ve lipitlerin moleküler kompleksleridir. Lipoproteinler suda çözünmeyen lipitlerin çözünür lipit ve protein kompleksleri şeklinde kandaki taşınma şekilleridir. Lipoproteinlerin yapısındaki lipitler trigliserit, kolesterol esterleri, serbest kolesterol ve fosfolipitlerden meydana gelir. Genel olarak, yapılarında lipoproteinlere özgü proteinler olarak bilinen on değişik apoprotein bulunmaktadır<sup>1-5</sup>.

Klinik açıdan önemli olan ve plazmada saptanabilen beş ana lipoprotein grubu vardır. Bunlar; şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), orta dansiteli lipoproteinler (IDL), düşük dansiteli lipoproteinler (LDL), ve yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) şeklinde sınıflandırılmaktadır. Böyle bir sınıflandırma daha çok lipoproteinlerin yoğunluklarına göredir. Yoğunluklarına dayalı sınıflamaya ek olarak lipoproteinler elektroforetik alandaki göçlerine göre  $\alpha$ -lipoproteinler (HDL),  $\beta$ -lipoproteinler (IDL ve LDL) ve pre- $\beta$  lipoproteinler (VLDL) olarak gruplandırılabilirler<sup>4,6-10</sup>.

### Apoproteinler:

Apoproteinler lipitlerin suda çözünürlüklerini etkilerler. Lipitler de komşu polipeptit zincirlerinin agregasyonunu önleyerek apoproteinlerin çözünürlüklerini artırır. Apoproteinler lipoprotein metabolizmasında genel olarak üç önemli fonksiyona sahiptir<sup>3,6</sup>;

- Fosfolipitler ile reaksiyona girerek kolesterol esterlerinin ve trigliseritlerin eriyebilir halde tutulmasına yardım ederler,
- Kolesterol ve trigliseritlerin lesitin: kolesterol açıl transferaz (LCAT), lipoprotein lipaz (LPL) ve hepatik lipaz gibi enzimler ile olan reaksiyonlarını düzenlerler,
- Reseptörler için bir çeşit tanıma bölgeleri sağlarlar.

Lipoproteinlerin yapısında bulunan apoproteinler daha önceleri karboksi terminal aminoasitlerine göre isimlendirilirken, günümüzde apoproteinlerin sınıflandırılmasında alfabetik terminoloji kullanılmaktadır (A, C, D gibi) ve buna göre yaklaşık 10 değişik apoprotein tanımlanmıştır<sup>1,2,6</sup>.

Apoprotein A (Apo A), HDL'in esas proteinidir. Diğer lipoproteinlere (özellikle şilomi-kronlarda ana yüzey komponenti olarak) az oranlarda dağılmış durumdadır. HDL partikülleri üzerindeki serbest kolesterolü esterleştiren LCAT'ı aktive eden Apo A-I, A sınıfı apoproteinlerin en önemlilerindendir<sup>1,2,6,10,11</sup>.

Apoprotein B (Apo B), B 48 ve B 100 olmak üzere iki alt sınıfı ayrılabilir. Şilomikronlar, VLDL ve LDL'in katabolizmasında görevlidirler<sup>1,2,11</sup>.

Apoprotein C (Apo C), VLDL'in başlıca yapıtaşısıdır. C sınıfındaki apoproteinler aslında farklı lipoproteinler arasında alınıp verilen bir grup düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir. Apo C-II, LPL'in kofaktörü olarak lipoprotein metabolizmasında çok önemli bir rol oynamaktadır<sup>1,2,6</sup>.

Apoprotein D (Apo D)'nin, transfer protein olarak görev yaptığı, lipoproteinler arasında (özellikle VLDL'den HDL'e veya tersi) kolesterol ester ve trigliseritlerin taşınmasını sağladığı tahmin edilmektedir<sup>1,4,6,11</sup>.

Apoprotein E (Apo E), VLDL ve HDL'in önemli bileşenlerindendir. Apo E, hücrelerin kolesterol ihtiyacının karşılanmasında görevlidir. Apo E ayrıca, Apo B 48 ve Apo B 100 içeren lipoproteinlerin metabolizmasında da önemli rol oynamaktadır<sup>1-4,6,11</sup>.

## 2-Plazma Lipoproteinleri ve Metabolizmaları

### a) Şilomikronlar ve metabolizması

Şilomikronlar, plazma lipoproteinleri arasında yoğunluk olarak en küçük (<0.95g/ml), boyut olarak en büyük (>1000Å<sup>o</sup>) lipoprotein grubunu oluştururlar. Yapıda bulunan trigliserit ana komponent olup şilomikronların yaklaşık % 86'sını oluşturur. Primer görevi ekzojen lipitlerin barsaklardan hücrelere taşınmasıdır<sup>1-3,5</sup>.

Şilomikronlar, dolaşıma dahil olduktan sonra, trigliseritlerden yağ asitlerinin salınımını katalize eden ve şilomikronları trigliseritten fakir, kolesterolden zengin şilomikron kalıntısına dönüştüren LPL tarafından etkilenirler. LPL, şilomikronlar üzerine katalitik etki gösterebilmek için mutlak olarak Apo C-II'ye ihtiyaç duyar. Şilomikronlar ve VLDL'deki bu proteinin kaynağı HDL'dir. LPL'in etkisinden sonra meydana gelen şilomikron kalıntıları karaciğer

tarafından dolaşımdan temizlenir. Şilomikronlar üzerindeki Apo E, bu kalıntıların temizlenmesinde ve karaciğer hücreleri tarafından tanınmasında önemli role sahiptir<sup>1,2,4</sup>.

#### b) VLDL ve metabolizması

VLDL'ler, plazma santrifüj edildiğinde  $d < 1.006$  g/ml'de yüzen 300-700 Å<sup>o</sup> çapında partiküllerdir. VLDL'in yapısı genel olarak karaciğerde sentezlenen trigliseritten ibaret olup bu trigliseritler, yaklaşık VLDL'in % 55-56'sını oluşturur. VLDL endojen olarak sentezlenen trigliseritlerin periferik dokulara transportunda görevlidir<sup>1,3,5,11</sup>.

Dolaşıma dahil olan VLDL'ler, tıpkı şilomikronlar gibi periferik dokularda LPL'in etkisine maruz kalır ve büyük oranda trigliseritlerden arınır. Bu arada VLDL'den HDL'e trigliserit, HDL'den VLDL'e kolesterol transferi olur. Böylece VLDL trigliserit yönünden iyice fakirleşirken kolesterol esteri içeriğinde bir artma meydana gelir. Çapı küçülen ve yoğunluğu artan VLDL dolaşımdaki LDL'in bir öncüsüdür<sup>1,3,9,11,12</sup>.

#### c) IDL ve metabolizması

1, 006-1.019 g/ml dansiteye sahip olan IDL plazmada çok düşük konsantrasyonlarda bulunur. IDL, LDL öncüsüdür ve lipazların etkisiyle plazmada oluşturulan VLDL katabolizması ürünlerini temsil eder<sup>1</sup>.

#### d) LDL ve metabolizması

Yaklaşık olarak 200 Å<sup>o</sup> çapa sahip olan LDL, boyut olarak öncülerine (VLDL ve IDL) nazaran daha küçüktür, fakat yoğunluğu artmış durumdadır ( $d = 1.019- 1.063$  g/ml). LDL, % 75 oranında lipit içerir. Kolesterol baskın olan lipit grubudur ve yaklaşık LDL'in % 50'sini oluşturur. Primer görevi kolesterolü karaciğerden periferik dokulara taşımaktır. Plazmadaki LDL'in büyük çoğunluğunun VLDL'in bir katabolizma ürünü olduğu düşünülmektedir. Apo B 100 LDL'deki tek apoproteindir. Plazmadan LDL'in uzaklaştırılması büyük oranda hepatositlerce gerçekleştirilir. Plazma LDL'inin LDL reseptörü aracılığıyla özellikle karaciğer tarafından uzaklaştırılmasında yapıdaki Apo B 100 ve hücre yüzeyindeki reseptör sayısı etkilidir. LDL bilinen en aterosjenik faktördür. Kandaki konsantrasyonunun yükselmesi insanlarda aterosklerozisin bir habercisi olarak kabul edilmektedir<sup>1,3,5,12</sup>.

#### e) HDL ve metabolizması

HDL'ler, lipoproteinler içerisinde yoğunluk olarak en fazla ( $d= 1.063-1.21$  g/ml), çap olarak en küçük olan (70-120 Å<sup>o</sup>) partiküllerdir. Apo A-I ve Apo A-II HDL'deki ana apoproteinler olup, bir HDL partikülünün % 50'sini oluştururlar. HDL'in başlıca görevi kolesterolü periferik hücrelerden karaciğere taşımaktır. HDL, dansite-leri dikkate alınarak HDL<sub>1</sub> (1.050-1.063 g/ml), HDL<sub>2</sub> (1,063-1.12 g/ml) ve HDL<sub>3</sub> (1.12-1.21 g/ml) olmak üzere üç sınıfa ayrılır<sup>11</sup>. HDL grupları içerisinde Apo E'yi yapısında bulunduran tek fraksiyon HDL<sub>1</sub> olup yaklaşık total plazma Apo E'sinin % 50'sine sahiptir<sup>1</sup>.

LCAT, HDL'deki kolesterolü esterleştiren önemli bir enzimdir. HDL'in yapısındaki Apo A-I, LCAT'ın kofaktörüdür. HDL<sub>3</sub>, serbest kolesterolün mükemmel alıcısıdır. Alınan ve esterleştirilen serbest kolesterolün miktarı arttıkça partikülün boyutu büyür ve HDL<sub>2</sub> meydana gelir. Bazı hayvanlarda (fare, sıçan, köpek), daha az ölçüde olmak üzere insanlarda HDL<sub>2</sub> kolesterol esterleri yönünden daha da zenginleşebilir ve aynı zamanda Apo E edinebilir. Bu Apo E içeren partikül (HDL<sub>1</sub>) aslında HDL'in az bir miktarını oluşturur, fakat metabolik olarak aktif bir alt sınıftır<sup>1,2</sup>. HDL antiaterojenik bir lipoproteindir. HDL<sub>1</sub> insanlarda kolesterol esterlerinin karaciğere ulaştırılmasında kullanılan başlıca yol değildir. İnsanlar, maymunlar ve tavşanlarda kolesterol VLDL ve LDL yoluyla plazmayı terkeder ve daha az HDL, bunun yerine daha fazla LDL sentezlenmesinden dolayı bu türler, aterosklerozise duyarlıdırlar. Bunun yanında sıçan, fare, köpek başta olmak üzere genel olarak hayvanlar, HDL<sub>1</sub> oluştururlar ve kolesterolü Apo E'nin aracılık ettiği yol ile doğrudan karaciğere götürebilirler. Bu hayvanlarda LDL düzeyleri düşüktür, dolayısıyla ateroskleroz gelişimine karşı dirençlidirler<sup>1-3,11,12</sup>.

## B- Lipoprotein Düzeylerinde Değişime Yol Açan Durumlar

Dolaşımdaki lipit kompozisyonu ya da konsantrasyonu hakkında bilgi sahibi olabilmek için lipoproteinlerin ana bileşenlerinden olan kolesterol ve trigliseritlerin yalnız başına bakılıp değerlendirilmesi hastalıklar ile ilgili olarak bizleri her zaman sağlıklı bir sonuca götürmez. Örneğin trigliserit konsantrasyonundaki bir yükselme VLDL konsantrasyonundan kaynaklanabileceği gibi, şilomikron

metabolizmasındaki bir bozukluktan da kaynaklanabilir. Bu bakımdan özellikle son zamanlarda, lipit metabolizması hakkında doyurucu bir bilgi elde etmek için plazma ya da serumdaki kolesterol trigliserit, yağ asidi gibi lipit bileşenlerine bakılmasının yanında, tam plazma lipoprotein profillerinin çıkarılması yoluna da gidilmektedir<sup>7,10</sup>.

Kandaki lipitlerin analizi için çoğunlukla serum ya da plazma kullanılır. Eğer lipoprotein analizi numunenin toplandığı gün yapılmayacak ise plazma ya da serumun +4 derecede saklanması gerekir. Genel olarak tüm lipit analizlerinde numunenin ortalama 10-12 saatlik bir açlık döneminden sonra alınması gerekmektedir. Gıda alınımından hemen sonra yapılan trigliserit ölçümü, şilomikronların artışından dolayı özellikle trigliseritler ile ilgili yanlış bir değerlendirmeye yol açabilmektedir<sup>7,13-16</sup>.

Analizlerin sonuçları değerlendirilirken türler arasında az da olsa farklılıkların olabileceği unutulmamalıdır. Hayvanlar ve insanlar arasında lipoproteinlerin metabolizması açısından büyük farklılıklar olmamasına rağmen, değerler açısından bazı farklılıklar olabilmektedir. Gerek laboratuvar hayvanlarında ve gerekse evcil hayvanlarda plazma lipoprotein değerleri insanlara göre daha düşüktür<sup>17,18</sup>. Genellikle atlardaki VLDL konsantrasyonları diğer türlerden daha fazladır. Sığırların kanında diğer türlere nazaran HDL oranı daha yüksektir ve kandaki kolesterolün esas kaynağıdır. Yine sığırların trigliserit değerleri de oldukça düşüktür. Laktasyondaki bir inek ile laktasyonda olmayan bir ineğin plazmasındaki lipoprotein konsantrasyonları da oldukça farklıdır. Laktasyonda olmayan bir ineğin total lipit değeri yaklaşık 150-400 mg/dl civarında iken, laktasyondaki bir ineğin kanında sadece kolesterol değeri 500 mg/dl'yi geçebilmektedir. Kolesteroldeki bu artışın ana kaynağı HDL'dir<sup>19,20</sup>.

### 1- Primer Lipit Metabolizması Bozuklukları

İnsanlarda oldukça yaygın olan ve ailesel bir karakter gösteren primer bozukluklara hayvanlarda pek rastlanmamaktadır. Hayvanlar üzerinde bu konuda fazla çalışma yapılmaması bunda etkili olabilir. Köpek ve kedilerde görülen idiyopatik hiperşilomikronemi, minyatür Schnau-

zerlerde görülen idiyopatik hiperlipoproteineminin primer karakterli olup olmadığı açık değildir. İdiyopatik hiperşilomikronemide kedilerde hem kolesterol hem de trigliserit değerlerinde artış görülürken, köpeklerde trigliserit değerinde belirgin bir artış olur. Bu hastalıkta İntravenöz heparin injeksiyonunu takiben trigliserit değerlerinde düşme olmaz. Minyatür Schnauzerlerde görülen idiyopatik hiperlipoproteinemide trigliserit değerlerinde 100 katı aşan yükselmeler görülür. Kolesteroldeki yükselmeler daha azdır. İdiyopatik hiperşilomikronemiden farklı olarak bu durumda, heparin enjeksiyonunu takiben trigliserit konsantrasyonlarında belirgin bir düşme olur<sup>8,20,21</sup>.

### 2- Sekonder Lipit Metabolizması Bozuklukları

Gerek insanlarda ve gerekse hayvanlarda lipit metabolizması ile ilgili bozukluklar nadir değildir. İnsanlarda hem primer hem de sekonder bozukluklara sık rastlanabilirken, hayvanlarda ise daha çok başka bir hastalığa bağlı sekonder lipit metabolizması bozuklukları görülmektedir.

#### a) Hipertrigliseridemi Meydana Getiren Durumlar

Trigliseritlerdeki yükselmenin nedeni şilomikronlar (ekzojen lipemi) veya VLDL'dir (endojen lipemi). Şilomikron dolayısıyla trigliserit düzeylerindeki artışın en önemli nedenlerinden biri, numunenin hayvan tok iken alınmasıdır. Şilomikronlardan kaynaklanan lipeminin anlaşılmasının en kolay yolu plazma veya serum örneğinin bir gece +4 derecede bekletilmesidir. Şilomikronlar yüzeide krema tabakası şeklinde birikir. Eğer hiperşilomikronemi primer tabiatlı değilse genellikle VLDL düzeylerindeki bir artışla birlikte seyredir. VLDL'deki bir artışı kalitatif olarak tespit etmek için şilomikron tabakasının altındaki serum ya da plazmanın görüntüsüne bakılır. Opak bir görünümün olması VLDL (LDL ile beraber de olabilir) düzeyindeki bir artışa işaretir. Kolesterol düzeylerindeki bir artış ise hiçbir zaman bulanıklığa yol açmaz<sup>1,3,8,14,20</sup>. İnsanlarda ve küçük hayvanlarda şilomikron düzeylerindeki artışın en önemli nedenlerinden biri ileri devedeki Diabettes mellitus vakalarıdır. Bu durumda alınan kan örneğine bakıldığı zaman "domates çorbası" şeklinde olduğu görülür. Serum veya plazma dolapta bekletildiğinde krema

benzeri tabakanın altında VLDL düzeylerindeki bir artışa da işaret eden opaklık görülür. Tip I (insüline bağlı) Diabetes mellitus'da, şilomikron ve VLDL dolayısıyla trigliseritlerdeki artışın nedeni bu lipoproteinlerin katabolizmalarında görevli olan LPL'in sentezi ve aktivasyonunu artıran insülin yokluğu ve karaciğere lipolizis nedeniyle artan serbest yağ asiti akışıdır. Tip II (insülin rezistans) Diabetes mellitus'da ise trigliseritlerdeki artış, VLDL'in hepatik üretiminden kaynaklanır<sup>20,21</sup>.

Trigliserit düzeylerindeki artışın önemli nedenlerinden biri de hipotiroidizmdir. Bu hastalıkta lipitlerin katabolizması sentezinden daha fazla azalır. Plazma trigliserit düzeyindeki artışın diğer nedenleri arasında akut pankreatitis, hipera-drenokortizm (Cushing Sendromu), kolestazis, nefrotik sendrom, açlık, ağır egzersiz ve yağlı bir diyet sayılabilir. Cushing sendromunda trigliserit düzeylerindeki artışın nedeni, karaciğerde VLDL sekresyonunun artması, LPL aktivitesinin azalmasıdır. Aynı durum dışarıdan glikokortikoid verilmesiyle de sağlanabilir. Kolestazis trigliserit konsantrasyonlarında geçici artışa neden olur. Açlık hiperlipemisi başlıca Poni'lerde ve bazen atlarda oluşur. Yağlı karaciğer ve bulanık bir serum ile karakterizedir<sup>10,21</sup>.

Şiddetli travma katekolaminlerin etkisi altında lipolizisi artırır, bu da kanda serbest yağ asitlerinde dolayısıyla VLDL fraksiyonunda bir artışa neden olabilir<sup>22</sup>. Yanık, üremi, miyokardiyal infarktüs, sepsis gibi olaylar da trigliserit düzeylerinde yükselişe yol açabilir<sup>1,6,13</sup>.

#### **b) Hipotrigliseridemi Meydana Getiren Durumlar**

Sığırlarda lipoprotein metabolizması ile ilgili bozukluğa yol açan önemli bir hastalık yağlı karaciğerdir. Adipoz dokudaki artan lipolizis kanda serbest yağ asitleri konsantrasyonunu fazla miktarda artırır. Kandaki serbest yağ asitleri düzeyindeki artış karaciğerde artan trigliserit sentezine yol açar. Bir süre sonra karaciğerin trigliserit sentez hızı VLDL sentezleyip dolaşıma salma hızını aşar ve karaciğerde yağlanma şekillenir. Sonuçta dolaşımda hem VLDL düzeylerinde ve hem de buna bağlı olarak LDL düzeylerinde düşme meydana gelir. Kandaki trigliserit oranı 5 mg/dl'nin altına inebilir<sup>23,24</sup>. Ayrıca yüksek süt verimli sütçü ineklerde meydana gelen yağlı karaciğer, ketozis ve abomazumun sola deplasmanı gibi problemlerle

de ilişkili olabilmektedir. Bu hastalıklarda da trigliserit ve total kolesterol değerlerinde bir düşme meydana gelir. Yine yağlı karaciğer gelişen ineklerde retensiyo sekundi-narum problemlerinin görülme sıklığının daha fazla olduğu ve retensiyo sekundinarum gelişen ineklerde kandaki VLDL, LDL ve HDL'deki azalmayı gösteren Apo A-I ve Apo B oranlarında azalma meydana geldiği bildirilmiştir<sup>25,26</sup>. HDL'in yapısında bulunan ve kandaki Apo A-I ve VLDL – LDL yapısında bulunan Apo B sığırlardaki başlıca iki ana apoprotein olup, çoğu zaman VLDL, LDL ve HDL yerine bunların düzeylerine bakılması yeterli bilgi verir<sup>23,26</sup>.

İneklerde ketozis, koyunlarda gebelik toksemisinde hipotrigliseridemi ile beraber serbest yağ asitleri konsantrasyonunda artış görülür. Köpek ve kedilerde hipotrigliseridemini herhangi bir hastalıkla açık bir ilişkisi yoktur. Ancak hipertiroidizm ve bazı malabsorbtif protein kaybına neden olan enteropatilerde görülebilir<sup>20</sup>.

#### **c) Hiperkolesterolemi Meydana Getiren Durumlar**

Plazmadaki kolesterolün ana kaynakları LDL ve HDL'dir. Kolesterol seviyelerindeki artış, eğer kan örnekleri gıda alımından hemen sonra alınmadı ise, hipotiroidizm, hiperadrenokortizm, nefrotik sendrom, akut pankreatitis, kolestazis gibi durumlar ile ilişkili olabilir. Köpeklerde ve insanlarda hiperkolesteroleminin en yaygın nedeni hipotiroidizmdir. Tiroit hormonları kolesterolün hem sentezini, hem de yıkımını özellikle safra asitlerine dönüşümünü stimüle eder. Tiroit hormonları yetersizliği, kolesterolün sentezinden çok katabolizmasını etkiler ve sonuçta kolesterol değerleri artar. Ayrıca hipotiroidizmde LDL reseptör sayılarında bir azalma olur. Hipotiroidizmde esas olarak artan lipoprotein fraksiyonu LDL'dir. LDL'e bağlı kan kolesterol seviyelerindeki artış oldukça fazla olup değerler 770 mg/dl' nin üzerindedir ve bu derece yükselmelerin diğer hastalıklarda görülmesi pek olası değildir<sup>1,21</sup>.

Gerek Tip I ve gerekse Tip II Diabetes mellitus vakalarında LDL'e dönüşen artmış VLDL sentezi nedeniyle hipertrigliseridemi ile beraber hiperkolesterolemi de görülür. Diabet durumlarında kolesterol düzeylerindeki artışın diğer nedeni kolesterolün hepatik yıkımındaki azalmadır. Diabet durumlarında kolesterol düzeylerindeki artış ketotik dönemde daha yaygın olup, bu dönemde kolesteroldeki artış trigliserit düzeyindeki artıştan daha fazladır<sup>8,21</sup>.

Hiperadrenokortizmlı köpek ve kedilerin % 80-90'ında hiperkolesterolemi görülür. Ancak artışlar 770 mg/dl' nin genellikle altındadır<sup>21</sup>.

Hipoalbuminemi ile seyreden nefrotik sendromda hemen daima hiperkolesterolemi meydana gelir. Bunun kaynağı VLDL ve LDL seviyelerindeki artıştır. Aşırı VLDL yapımına yol açan mekanizma bilinmemektedir. Fakat bunun karaciğerdeki hipersekresyon olayına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Akut pankreatitiste de LDL ve HDL artışlarına bağlı olarak hiperkoles-terolemi meydana gelir ve hipertrigliseridemiden daha yaygın bir bulgudur. Aşırı travma, obesite ve açlık hiperkolesterolemiye yol açabilir<sup>2,21,27</sup>.

Laktasyon dönemindeki sütçü ineklerde HDL kolesterolün çok fazla yükselebileceği akıldan çıkarılmamalıdır<sup>20</sup>.

#### **d) Hipokolesterolemi Meydana Getiren Durumlar**

Hipokolesterolemi, hiperkolesterolemi kadar yaygın bir bulgu değildir. En yaygın nedenlerinden biri edinsel veya konjenital karaciğer yetmezlikleridir (siroz, portosistemik şant). Ancak karaciğer hastalığı ile beraber kolestazis var ise hipokolesterolemiden çok hiperkolesterolemi gelişebileceği unutulmamalıdır. Kedilerde hiper-tiroiodizmde HDL'e bağlı orta derecede düşme görülülebilirse de, bu durum her zaman böyle olmaz. Sığırlarda karaciğer yağlanması, abomasum deplasmanında, ketozis ve retensiyo sekundinarumda hipokolesterolemi meydana gelir. Yağlı karaciğerde özellikle ester kolesterol düzeylerinde bir düşme olur. Bunun nedeni karaciğerde sentezlenen ve LCAT'ın kofaktörü olan Apo A-I düzeylerindeki bir azalmadır. Steroit hormon sentezleyen dokular için ester kolesterol kaynağı olan HDL düzeylerindeki azalmadan dolayı yağlı karaciğere sahip ineklerde infertilite problemlerine rastlanmaktadır<sup>21,23-25,28,29</sup>.

Pirimidon kullanımı köpeklerin % 70'inde kolesterol seviyelerinde düşmeye neden olmaktadır. Oral aminoglikozitler hipokolesterolemiye yol açan diğer bir ilaç grubudur<sup>10,21</sup>.

Sonuç olarak denebilir ki, plazmanın önemli makro moleküllerinden olan lipoproteinlerin yapısının, görevlerinin ve metabolizmasının iyi bilinmesi, özellikle lipit metabolizması ile ilgili bozuklukların doğru bir şekilde

yorumlanması için gereklidir. Unutulmaması gereken bir konu, hayvanlarda meydana gelen lipit metabolizması bozukluklarının çoğunlukla sekonder tabiatlı olduğudur.

#### **Kaynaklar**

1. MAHLEY, W.R., WEISGRABER, K.H., FARESE, R.V.: Williams Textbook Of Endocrinology, Lipid Metabolizması Bozuklukları, Bölüm 23 Çeviri: TEİKKURT, C., Dokuzuncu Baskı, W.B. Saunders, Philadelphia, 1998.
2. MAHLEY, R.W.: Aterogenezin Hücrenel ve Moleküler Biyolojisi Kolesterol Taşınması ve Lipoprotein Metabolizması, Çeviri: GÖKDEMİR, O., PALAOĞLU, K.E., Merck Sharp ve Dohme İlaçları A.Ş., İstanbul, 1993.
3. CHAMPE, P.C., HARVEY, R.A.: Biyokimya, Çeviri: TOKULLUGİL, A., DİRİCAN, M., ULUKAYA, E., İkinci Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1994, 213-222.
4. MURRAY, R.K., GRANNER, D.K., MAYES, P.A., RODWELL, V.: Harper'in Biyokimyası, Çeviri: MENTEŞ, G., ERSÖZ, B., Barış Kitabevi, İstanbul, 1993, 292-303.
5. ZUBAY, G.: Biochemistry, Third Edition, Wm. C. Brown Publishers, Oxford, Melbourne, 1993, 641-651.
6. THOMPSON, G.R.: Hiperlipidemi, Çeviri: TAMUĞUR, E., Uycan Yayınları, İstanbul, 1991, 1-81.
7. ANDERSON, S.C., COCKAYNE, S.: Clinical Chemistry, Lipids. Chapter 10, W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, 1993, 169-182.
8. MARCOS, E., MAZUR, A., CARDOT, P., RAYSSIGUIER, Y.: The effect of pregnancy and lactation on serum lipid and apolipoprotein B and A-I levels in dairy cows, J. Anim. Physiol. a. Anim. Nutr., 64, 133-138, 1990.
9. KALAYCIOĞLU, L., SERPEK, B., NİZAMLIOĞLU, M., BAŞPINAR, N., TİFTİK, A.M.: Biyokimya, 1. Baskı, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları, Konya, 1998, 592-594.
10. LAKER, M.F.: Clinical Chemistry for Medical Students, Çeviri: ULUKAYA, E., Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1997, 23-43.
11. -HOLLANDERS, B., MOUGIN, A., N'DIAYE, F., HENTZ, E., AUDE, X., GIRARD, A.: Comparison of the lipoprotein profiles obtained from rat, bovine, horse, dog, rabbit and pig serum by a new two-step ultracentrifugal gradient procedure, Comp. Biochem. Physiol. (B), 84 (1), 83-89, 1986.

12. LEHNINGER, A.L., NELSON, D.L., COX, M.M.: Principles of Biochemistry, Second Edition, Worth Publishers, New York, 1993, 674-678.
13. RAVEL, R.: Clinical Laboratory Medicine, Fifth Edition, Mosby-Year Book Inc., Philadelphia, Toronto, 1989, 357-367.
14. LEHMANN, R., BHARGAVA, A.S., GUNZEL, P.: Serum lipoprotein patterns in rats, dogs and monkeys, including method comparison and influence of menstrual cycle in monkeys, Eur. J. Clin. Chem. Biochem., 31 (10), 633-637, 1993.
15. KAPLAN, L.A., PESCE, A.J.: Clinical Chemistry, Second Edition, C.V. Mosby Company, Philadelphia, Toronto, 1989, 991-1004.
16. ADAM, B.: Klinik Biyokimya, Plazma Lipidleri ve Ateroskleroz. Bölüm 6, Nobel Yayın Dağıtım, Ankara, 2000, 43-53.
17. ALTINTAŞ, A., FİDANCI, U.R.: Evcil hayvanlarda ve insanlarda kanın biyokimyasal normal değerleri, Ankara üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 40 (2), 173-186, 1993
18. VITIC, J., STEVANOVIĆ, J.: Comparative studies of the serum lipoproteins and lipids in some domestic, laboratory and wild animals, Comp. Biochem. Physiol., 106B (1), 223-229, 1993.
19. DIJK, S.V., WENSING, T.: Comparison of the lipoprotein pattern of the horse, the pony and the lactating and non-lactating cow obtained by a combination of an ultracentrifugation and a precipitation technique, Comp. Biochem. Physiol., 94B (4), 735-738, 1989.
20. KANEKO, J.J.: Clinical Biochemistry of Domestic Animals, 4. Edition, Academic Press, San Diego, London, 1989, 116-135.
21. BUSH, B.M.: Interpretation of Laboratory Results for Small Animal Clinicians, Blackwell Scientific Publications, London, Melbourne, 1991, 267-279.
22. KUDZMA, D.J., SWANEY, J.B., ELLIS, E.N.: Effects of estrogen administration on the lipoproteins and apoproteins of the chicken, Biochim. Biophys. Acta., 572 (2), 257-268, 1979
23. MAZUR, A., MARCOS, E., RAYSSIGUIER, Y.: Plazma lipoproteins in dairy cows with naturally occurring severe fatty liver: evidence of alteration in the distribution of Apo A-I-containing lipoproteins, Lipids, 24 (9), 1989.
24. UCHIDA, E., KATOH, N., TAKAHASHI, K.: The activity of lecithin: cholesterol acyltransferase in the serum of cows at parturition or with fatty liver, Vet. Res. Commun., 19 (5), 343-351, 1995.
25. RUKKWAMSUK, T., KRUIP, T.A., WENSING, T.: Relationship between overfeeding and overconditioning in the dry period and the problems of high producing dairy cows during the postparturient period, Vet. Q., 21 (3), 71-77, 1999.
26. OIKAWA, S., KATOH, N.: Reduced concentrations of apolipoproteins B-100 and A-I in serum from cows with retained placenta, Can. J. Vet. Res., 61, 312-314, 1997.
27. BRUNTON, C., VARGHESE, Z., MOORHEAD, J. F.: Lipopheresis in the nephrotic syndrome, Kidney Int., 56, 1999.
28. KATOH, N., NAKAGAWA, H.: Detection of haptoglobin in the high-density lipoprotein and the very high-density lipoprotein fractions from sera of calves with experimental pneumonia and cows with naturally occurring fatty liver, J. Vet. Med. Sci., 61 (2), 119-124, 1999.
29. KAMPL, B., ZDELAR, F., PRACNY, G., MARTINCIC, T.: Relationship between concentrations of fat in milk, and very low density lipoproteins cholesterol fraction in blood and incidence of productive diseases in dairy cows, Veterinarski Arhiv, 65 (5), 149-154, 1995.