

ALLERJİK HASTALARDA APOLİPOPROTEİN A₁ ve B DÜZEYLERİ

Güner Tokgöz*

Gülay Kınıklı*

Erdem Diker**

Hüseyin Tutak***

Serum lipoproteinleri lipid transportunda ve bazı hücrelerin fonksiyonlarının regülasyonunda görev alırlar. Hücre regülasyon etkinliklerinin en önemlilerinden biri de immün sistem üzerine olandır (6). Bazı lipoproteinler, insan fibroblastlarında ve lenfoid hücre serilerinde kolesterol sentezini baskırlar (2,9). LDL (Low Density Lipoprotein) hücre membranındaki reseptöre bağlanır ve hücre içine alınır. Böylece kolesterol sentezinde hızı sınırlayıcı enzim olan 3 - hidroksi - 3 - metil glutaril koenzim A redüktaz aktivitesi baskılanır. Sonuçta fibroblast ve bazı lenfoid hücrelerde kolesterol yapımı azalmış olur (9). Son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalarda bazı lipoproteinlerin lenfosit fonksiyonlarını inhibe ettikleri gösterilmiştir (4). VLDL (Very low Density Lipoprotein) ve LDL'nin yanısıra Apolipoprotein E'den zengin olan LDL-In (LDL-inhibitör)'nin de in vitro olarak mitojen ve allogeneik hücre ile stimüle edilen lenfositlerin ³H-timidin uptake'ini baskıladığı deneysel olarak ispatlanmıştır (4,12). Pepe MG ve arkadaşlarının çalışmasında ise LDL-In'nin biyolojik olarak aktif komponentinin Apolipoprotein E olduğu ortaya konmuştur (11). Bizim çalışmamızda ise amaç, allerjik hastalıklarda bazı apolipoprotein düzeylerini araştırmaktır. Böylece dolaylı olarak allerjik olaylarda apolipoproteinlerin rol oynayıp oynamadığı konusunda bilgi edinmek istedik.

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görev.

*** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Laboratuvarı Kimya Mühendisi

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi İmmünoloji Bilim Dalında allerjik rinit, kronik ürtiker, allerjik astma bronşiale tanısı ile izlenen 26 hasta ve 17 sağlıklı birey (kontrol grubu) alınmıştır. Allerjik rinit, kronik ürtiker ve ekstrensik astma bronşiale tanıları öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile konmuş ve bütün olgularda uygulanan Prick testle en az bir allerjene karşı hassasiyetleri olduğu saptanmıştır. Allergen olarak, ağaç polenleri karışımı (*Alnus glutinosa*, *Betula verrucosa*, *Corylus avelana*), çayır polenleri karışımı (*Avena elatior*, *Festuca pratensis*, *Lolium perenne*), küf mantarları (*Alternaria tenius*, *Aspergillus fumigatus*), pamuk, yün, kedi, köpek, kümes hayvanlarının tüyleri, ev tozu ve akarlardan, çeşitli gıdalardan hazırlanmış solüsyonlar kullanılmıştır. Prick test negatif olan olgular, atopi düşündürecek öykü verseler de çalışmaya alınmamıştır. Hastaların 10'u erkek, 16'sı kadın, yaş ortalaması 31,38'dir. Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı bireylerin 7'si erkek, 10'u kadın ve yaş ortalaması 28,11 idi. Çalışmaya katılan olguların hepsinde Behring turbiquant reaktifi ile immünoturbidimetrik olarak Apolipoprotein A₁ ve Apolipoprotein B düzeyi tayin edildi.

Sonuçlar ortalama $\pm$ standard sapma olarak ifade edildi. İstatistiksel analiz «Unpaired-t test» kullanılarak yapıldı. $p < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Hasta ve kontrol grubuna ait değerler Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir. Hasta grubunda Apolipoprotein A₁ düzeyi $113,76 \pm 17,9$ mg/dl, Apolipoprotein B düzeyi $91,65 \pm 32,9$ mg/dl bulundu. Sağlıklı olgular, da Apolipoprotein A₁ düzeyi $110,82 \pm 13,2$ mg/dl, Apolipoprotein B düzeyi $103,54 \pm 29,4$ mg/dl olarak bulundu. Her iki grup arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 3).

Hasta grubundaki 14. olguda Apolipoprotein B düzeyi çok düşük bulundu. Bu olguda ölçümün tekrarlanması mümkün olmadı.

Tablo 1 : Hasta Grubunu Oluşturan Allerjik Bireylerde Apolipoprotein A₁ ve B Düzeyleri

Hasta	Yaş/Cins	Apo A ₁ (mg/dl)	Apo B (mg/dl)
1	24/K	131	126
2	32/E	108	83.2
3	52/E	111	131
4	34/E	114	44.9
5	21/E	98.8	49.3
6	25/K	100	83.3
7	45/E	99.3	113
8	27/K	103	100
9	21/K	120	168
10	27/K	113	72.9
11	20/K	106	89.6
12	27/E	134	94.4
13	34/E	101	149
14	41/K	131	11
15	35/E	129	72.5
16	27/K	141	76
17	25/K	101	122
18	41/K	128	86.9
19	36/K	128	104
20	37/E	110	73.7
21	31/K	96.4	117
22	22/K	120	84.8
23	28/K	86.3	94.2
24	26/E	88.5	74.4
25	41/K	96.7	97.5
26	37/K	163	64.3

Tablo 2 : Kontrol Grubunu Oluşturan Sağlıklı Bireylerde Apolipoprotein A₁ ve B Düzeyleri

Hasta	Yaş/Cins	Apo A ₁ (mg/dl)	Apo B (mg/dl)
1	27/E	96.6	89.1
2	19/K	127	89.3
3	22/K	114	63.5
4	31/E	118	161
5	22/E	124	73.4
6	39/K	108	102
7	30/E	91.2	141
8	33/E	107	74.4
9	28/K	124	113
10	17/K	101	63.8
11	22/K	97.4	106
12	21/K	107	98.8
13	25/K	112	127
14	27/E	105	128
15	17/K	97.8	72.9
16	34/K	111	113
17	34/E	103	143

Tablo 3 : Hasta Grubu ve Kontrol Grubunda Ortalama Apolipoprotein A₁ ve Apolipoprotein B Düzeyleri

	Ortalama Apo A ₁	Ortalama Apo B
Hasta grubu (n = 26)	113.76 ± 17.9	91.65 ± 32.9
Kontrol grubu (n = 17)	110.82 ± 13.2	103.54 ± 29.8
Anlamlılık	p > 0.05	p > 0.05

TARTIŞMA

Serum lipoproteinlerinin immün sistem üzerine belirgin etkileri vardır (7). Fizyolojik konsantrasyonlarda VLDL (Very Low Density Lipoprotein) periferik lenfositlerde PHA (Phytohemagglutinin) etkisi ile oluşan ³H-timidin alımını inhibe eder (3). VLDL'nin maksimal inhibitör etkisi PHA'dan önce verildiğinde ortaya çıkar (3). Böylece VLDL'nin, mitojenik stimulusla oluşan cevabın erken dönemde rol oynadığı ortaya çıkmaktadır. VLDL, PHA reseptörlerine bağlanmadan,

PHA ile yarışmaz ve VLDL'nin etkisi PHA konsantrasyonundan bağımsızdır. Ayrıca VLDL, PWM (Poke Weed Mitojen) ve allogeneik hücrelerle oluşan stimülasyonu inhibe eder. Ancak T lenfositlerin E rozet oluşturmaya etkisi yoktur (3). PHA ile oluşan hücre stimülasyonunu VLDL'nin iki yolla inhibe ettiği düşünülmektedir. Bunlardan birincisi DNA sentezinin başlamasında ihtiyaç duyulan replikatif protein sentezinin inhibe olması, ikincisi PHA etkisi ile oluşan lenfosit protein sentezinin komplek olarak inhibe olmasıdır (5). VLDL'nin lenfosit yüzeyindeki reseptörlere Apolipoprotein E ve Apolipoprotein B yoluyla bağlandıkları tesbit edilmiştir (1). VLDL'nin hücrel immün fonksiyonlar üzerine bu baskılayıcı etkisinin yanı sıra, insan VLDL'sinin farelerde koyun eritrositlerine karşı humoral cevabı da potent bir şekilde baskıladığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar, VLDL'nin antijen tanınmasını ve tetkiklemeyi baskıladığını, antikor yapımı ve sekresyonu fazla etkilemediğini ortaya koymuştur (12).

İnsan LDL (Low Density Lipoprotein)'sinin de lenfositlerde PHA, Concanavalin A (Con A) ve PWM gibi mitojenlerle oluşan aktivasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (12). LDL'nin süpresif etkisi erken dönemde kalsiyum birikiminin hücrede artması, cGMP sentezinin baskılanması ve fosfatidil inozitol turnover'ının baskılanması yoluyla olmaktadır. Geç dönemde ise DNA sentezi baskılanır (12). Düşük dozlarda LDL, PWM ve lipopolisakkarid (LPS) ile oluşan stimülasyonu artırır. PWM ve LPS'nin B lenfosit mitojenleri ile olmasının bu konuda rol oynadığı düşünülmektedir (12). LDL, lenfositlere Apo B ve Apo E bağlayan spesifik reseptörler aracılığı ile bağlanmaktadır. Membrana bağlı LDL, heparin ile yer değiştirebilir ve sonuçta hücreler, heparin ile LDL'nin yaptığı immünsüpresyondan kurtulabilir (12).

LDL-In (LDL-inhibitör) ise immünsüpresif etkileri olan bir başka lipoprotein subfraksiyonudur (6,8,12). Dansitesi 1006-1019 olan bu fraksiyon LDL ve IDL (Intermediate Density Lipoprotein)'den elde edilebilir. LDL-In LDL'nin fizyolojik konsantrasyonlarından daha düşük konsantrasyonlarda PHA ile uyarılmış lenfositlerde ³H-timidin alımını suprese eder (5). Lenfosit subgruplarının LDL-In'e sensitivitesinin değerlendirildiği bir çalışmada T supresörlerin en hassas olduğu, daha sonra B lenfositleri ve T Helper'lerin geldiği tesbit edilmiştir (7). Ayrıca LDL-In'in immünglobulin sentezini de inhibe ettiği gösterilmiştir (12).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda lipoproteinlerin immünoregulator etkinliklerinden, lipid fraksiyonundan ziyade apolipoprotein fraksiyonunun sorumlu olduğu düşünülmektedir (6,11). Lipoproteinlerin apolipoprotein fraksiyonunun gözden geçirirsek, LDL'nin apolipoprotein fraksiyonunun % 98'ini Apo B oluşturur. VLDL'de ise Apo B % 37 ile Apo C_{III}'den sonra ikincidir. En yüksek Apo A_I içeriğine sahip lipoprotein fraksiyonu ile % 67 ile HDL (High Density Lipoprotein)'dir (10).

Bizim yaptığımız çalışmada allerjik hastalar ve sağlıklı bireyler arasında Apo A_I ve Apo B düzeyleri arasında anlamlı bir fark tesbit edemedik. Lipoproteinlerin immünoregulator etkinlikleri daha çok hücrel immünite üzerinde ve süpresyon şeklinde görülmektedir. Humoral immünite üzerine etkilerinin değerlendirildiği fazla çalışma yoktur. Ayrıca Tip I hipersensitivite reaksiyonları ile apolipoprotein ilişkisini inceleyen laboratuvar çalışmalarına da rastlamadık. Çalışmamızı mevcut bulgular ışığında değerlendirdiğimizde, Apolipoprotein A_I ve B'nin, Tip I hipersensitivite reaksiyonu bulunduğunu düşündüğümüz olgularda belirgin rolü olmadığı kanısına vardık. Ancak başka apolipoprotein fraksiyonlarının özellikle Apolipoprotein E'nin allerjik olaylarda etkili olabileceği, bu doğrultuda invitro ve invivo çalışmaların devamının uygun olacağına inanıyoruz.

SUMMARY

Levels of Apolipoprotein A_I and B in Allergic Patients

Normal plasma lipoproteins, termed VLDL, LDL, LDL-In and fatty acids has been shown to be potent inhibitors of mitogen-driven human lymphocyte proliferation in vitro, investigators have reported that especially apolipoproteins are responsible for these immunoregulatory properties. In this study, we determined plasma levels of Apo A_I and Apo B allergic patients (n : 26) and healthy controls (n : 17). We did not find any statistically significant difference between these groups. This observation suggests that apolipoproteins have no rol in type I hypersensitivity reactions. But, further studies are needed to prove this hypothesis.

ÖZET

VLDL, LDL, LDL-In olarak adlandırılan plazma lipoproteinleri ve yağ asitleri, mitojen etkisi ile oluşan lenfosit proliferasyonunun in vitro olarak kuvvetle baskılar. Araştırmacılar bu immünoregulator özellikten apolipoproteinlerin sorumlu olduklarını bildirmektedirler. Bu çalışmada 26 allerjisi bulunan hastada ve 17 sağlıklı kişide Apo A₁ ve Apo B düzeylerini ölçtük. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. Bu gözlem sonucunda apolipoproteinlerin tip I hipersensitivite reaksiyonunda rol oynamadığını düşündük. Ancak bu hipotezi kanıtlamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Avila FB Holdsworth G Sasaki N : Apoprotein E suppresses phytohemagglutinin activated phospholipid turnover in periferal blood mononuclear cells. J Biol Chem 1982 ; 257 : 5900.
2. Brown MS Goldstein JL : Regulation of the activity of the receptor in human fibroblasts. Cell 1975 ; 6 : 307.
3. Chisari FV : Immunoregulatory properties of human plasma in very low density lipoproteins. J Immunol 1977 ; 119 : 2129.
4. Curtiss LK Edgington TS : Effect of LDL in a normal immunoregulatory human serum LDL, on interaction of macrophages with lymphocytes proliferating in response to mitogen and allogeneic stimulation J Immunol 1977 ; 118 : 1966.
5. Curtiss LK Edgington TS : Regulatory serum lipoproteins : regulation of lymphocyte stimulation by a specie of LDL. J Immunol 1976 ; 116 : 1452.
6. Curtiss LK Edgington TS : Differences in the characteristics of inhibition of lymphocyte stimulation by 25-hydroxy cholesterol and by the immunoregulatory serum lipoprotein LDL-in. J Immunol 1980 ; 125 : 1470.
7. Curtiss LK Edgington TS : Differential sensitivity of lymphocyte subpopulations to suppression by LDL-in, an immunoregulatory human serum LDL. J Clin Invest 1979 ; 63 : 193.
8. Curtiss LK De Heer, Edgington TS : In vivo suppression of the primary immune response by a species of low density serum lipoproteins. J Immunol 1977 ; 116 : 684.
9. Kayden HJ Hatam L Beratis NC : Regulation of 3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase activity in the esterification of cholesterol in human long term lymphoid cell lines. Biochemistry 1976 ; 15 : 521.

10. Krishan I Krottke BA : The risk factor concept. Branderburg RO (Ed) Cardiology : Fundamentals and Practice. Year Book Medical Publishers Inc. 1987 pp 993.
11. Pepe MG Curtiss LK : Apolipoprotein E is a biologically active constituent of the normal immunoregulatory lipoprotein LDL-in. J. Immunol. 1986 : 136 : 3716.
12. Stenbak EI : The influence of human plasma lipoproteins and fatty acids in immunological reactions. Allergy 1984 : 39 : 1.