

ağırlığında bir α 2-glukoproteindir (26). Koagülasyon silsilesi içinde serin preteazına bağlanarak inaktivasyon yapar. Aynı zamanda F-XIIa, XIa, Xa ve IXa'yı, bu preteazların aktif alanlarındaki bir serin artığına bağlanarak inaktive eder (36).

Etkileşme kinetikleri farklı proteazlar için değişir. Ancak her durumda çoğu zaman heparin eklenmesiyle hızlandırılabilir. Heparin; antitrombin III üzerinde proteazları bağlayan bölgeden ayrı bir alana bağlanarak regülatör etki gösterir. Bir proteaz-antithrombin III kompleksi oluştuğunda, heparin salınarak ilave antithrombin III moleküllerini bağlayabilir. Bu yoldaki fonksiyonu bir katalizör olarak rol oynamasıdır. Heparinle antitrombin III aktivitesinin katalitik akselerasyonu heparin kofaktör aktivitesi olarak adlandırılır.

Normal hemostaz sırasında, anti-thrombin III endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan heparin benzeri glikoz aminoglikanlara (heparanlar) bağlanmasıyla aktive edilir (2).

Kolesterol, lipoproteinler ve koroner kalp hastalığı: Koroner kalp hastalığının gelişiminde etkili birçok risk faktörü vardır. Bunlar arasında hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara içimi, diabetes mellitus yaş ve cinsiyet major risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Daha az derecede ise ailede koroner kalp hastalığı öyküsü, obezite, sedenter yaşam ve stresin koroner kalp hastalığı için risk oluşturduğu kabul edilmiştir (37,38).

Ortaya konulmuş major risk faktörler içinde hiperlipidemi; özellikle yüksek kan kolesterol düzeyleri en yaygın ve en önemli risk faktörlerinden birini oluşturmaktadır (37,38).

Bir kişide koroner kalp hastalığı gelişmesi ve koroner kalp hastalığından ölme ihtimalinin, kan kolesterol düzeyi ile direkt ilgili olduğu, kan kolesterol düzeyinde %10'luk bir düşüşün sağlanması ile koroner kalp hastalığı insidansının %20 azaldığı açıkça gösterilmiştir (39). Kolesterolün etkili bir şekilde düşürülmesi ile aterosklerotik lezyonların gelişiminin yavaşladığı, durduğu ve hatta gerilediği anjiyografik olarak gösterilmiştir (40).

Lipoprotein gruplarının yapıları ve fonksiyonları hakkındaki bilgiler arttıkça herbirinin ateroskleroz ile farklı bir ilişkisinin olduğu ortaya konmuştur. Bu

nedenle, kolesterol değerlerinin değişik lipoprotein sınıflarındaki fraksiyonlarının spesifik olarak tayini, koroner kalp hastalığı riskini belirlemede çok önemlidir. (38,41).

Total plazma kolesterolü ile koroner kalp hastalığı arasında çok anlamlı bir ilişki vardır. Nedensel bağlantı lehinde güçlü kanıtlar gösterilmiştir. (43,44). Diyet ve ilaçlarla yüksek plazma kolesterol düzeylerindeki azalma; koroner kalp hastalığı riskinde de bir azalmayı beraberinde getirir. Koroner kalp hastalığıyla plazma kolesterolü arasındaki ilişki devamlı bir ilişkidir. Plazma kolesterolü popülasyon ortalamasına yakın olan kişilerin çoğunda; kolesterol düzeyleri düşük olanlarla karşılaştırıldığında, bu yüzden riskin arttığı gözlenmiştir.

Koroner kalp hastalığında kolesterol subfraksiyonları:

Düşük dansiteli lipoproteinler (LDL); kolesterolün plazmadaki başlıca taşıyıcısıdır. LDL-kolesterol koroner kalp hastalığıyla total kolesterolden daha yakın ilişkilidir. Bu, LDL uptake'nin (ya da oxide LDL) önemli bir patogenetik süreç olduğu görüşüyle uyumludur. LDL kolesterol düzeyleri koroner kalp hastalığı insidansı ile direkt bir korelasyon gösterir (38,41,42,44).

Yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL), kolesterolü periferik dokulardan karaciğere taşıyarak uzaklaştırılmasını sağlar. HDL kolesterol düzeyleriyle koroner kalp hastalığı insidansı negatif bir korelasyon gösterir. Örneğin; Düşük HDL-kolesterol değerleri artmış riskle birlikte. Riskin daha iyi değerlendirilmesi LDL/HDL kolesterol ya da total kolesterol/HDL kolesterol oranları ile yapılır (38,41,42,44).

Lipoproteinler; lipidlerin, membran sentezi, safra asidi yapımı, enerji üretimi, depolanım ve daha birçok hücre metabolik fonksiyonda kullanılmak üzere plazma içinde gerekli dokulara taşınmasını sağlayan yapılardır (45,46). Apoproteinler, hücre membran reseptörleri ve plazma enzimleri lipoproteinlerin metabolik akibetlerinden sorumlu kilit öğelerdir. Bunların etkili bir biçimde çalışmasında defekt olduğu veya sistemin diyetsel lipid alımıyla aşırı bir şekilde yüklendiği durumlarda; çok küçük miktarlarda kolesterolün dahi normal metabolik yollardan sapması hallerinde, yıllar boyunca devam eden bir süreç içinde ateroskleroz gelişmektedir (41).

Bu bakımdan ateroskleroz ve onun bir sonucu olan koroner kalp hastalıklarının gelişiminde, lipoproteinlerin rolünün iyice anlaşılabilmesi için lipoproteinlerin yapılarının, fonksiyonlarının ve metabolizmalarının iyi bilinmesi önemlidir.

Lipoproteinlerin yapısı:

Lipidler, hidrofobik özelliklerinden dolayı plazmada, apoprotein adı verilen proteinlerle lipoprotein kompleksleri oluşturarak taşınırlar.

Lipoproteinler, iç kısmında kolesterol esterleri ve trigliseridden oluşan nonpolar bir çekirdek ve dış yüzünde serbest kolesterol, apoproteinler ve fosfolipidden oluşan polar bir kabuktan meydana gelen bir seri miçel şeklinde kompleks yapılardır (45,46).

Lipoproteinlerin sınıflandırılması :

a: Ultrasantrifüj ile dansitelerine göre sınıflandırma: Yoğunluğu sudan daha az olan lipidlerin, lipoproteinlerde proteine oranı arttıkça lipoprotein dansitesi azalır. Bu yolla yapılan sınıflandırmada, albumine bağlı serbest yağ asitlerinden ayrı olarak şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), düşük dansiteli lipoproteinler (LDL), yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) olmak üzere dört ana lipoprotein grubu tanımlanmıştır. Bunlara ilaveten LDL sınıfının bir parçası olan orta dansiteli lipoproteinler (IDL) ve HDL sınıfı içinde yer alan HDL (2) ve HDL (3) gibi çeşitli lipoprotein alt grupları da bulunmaktadır (45,46,47).

b: Elektroforetik mobilitelerine göre sınıflandırma: Lipoproteinler elektrik yüklerine ve moleküler büyüklüklerine göre elektroforez ile de ayırdedilirler. Buna göre elektroforez de; orijin noktasında bulunanlar şilomikronlara, pre-beta lipoproteinler VLDL'ye, beta- lipoproteinler LDL'ye ve alfa-lipoproteinler ise HDL'ye karşılık gelir (45,46,47).

Apoproteinler :

Lipoproteinlerin protein kısmını oluştururlar. Apoproteinler hem enzimatik kofaktörler olarak hem de vasküler endotel hücreleri de dahil olmak üzere periferik dokulardaki spesifik reseptörlere bağlanan tanıma elemanları olarak fonksiyon gören, lipoprotein komponentlerinin anahtarlarıdır. Sayıları giderek

artan apoprotein ve onların subgrupları tanımlanmakla beraber apoprotein A,B,C,D ve E olarak gruplandırılabilir (45,46,47,48).

Apoproteinlerin; koroner arter hastalığı markeri olarak kullanılması yönünde çalışmalar yapılmıştır. Bazı araştırmacılar Apo A_I ve Apo B₁₀₀ konsantrasyonlarının total plazma lipid ya da lipoproteinlerinin ölçülmesinden daha iyi bir koroner arter hastalığı markeri olduğunu bulmuşlardır. Apo I'nin yüksek düzeyleri azalmış obstruktif koroner arter hastalığı riskiyle birlikte olduğu gösterilmiştir (48).

Apoprotein-A :

HDL'nin major apoproteinleri olan Apoprotein A_I ve A_{II} HDL'nin protein fraksiyonunun %90'ını oluşturur (Apo A_I %75, Apo A_{II} %25). Apoprotein A_I kolesterolün esterifikasyonunu katalizleyen lesitin kolesterol açil transferaz enzimini aktive eder. Ayrıca periferik hücrelerdeki HDL reseptörüne bağlanarak periferik hücrelerdeki kolesterolün karaciğere transferini kolaylaştırır. Fonksiyonu tamamen belirgin olmayan Apo A_{II}, HDL'nin minör protein komponentidir. LCAT enzimini inhibe eder. Hepatik trigliserid lipaz enziminin aktivatörü olabilir. Apo A_I karaciğer ve barsakta, Apo A_{II} ve Apo A_{IV} barsakta sentezlenir (45,46,47,48,49).Kombine Apo A_I/C_{III} eksikliği ciddi erken ateroskleroz ile ilişkilidir (50).

Apoprotein B :

Apoprotein B HDL dışındaki diğer lipoproteinlerin major protein fraksiyonudur. Apo B₁₀₀ ve Apo B₄₈ olmak üzere iki formu vardır. Apo B₁₀₀ karaciğerde sentezlenir ve karaciğerde sentezlenen lipoproteinlerin yapısında yer alır. Apo B₄₈ ise barsakta sentezlenir ve şilomikronların yapısında yer alır. Apo B₁₀₀ ve Apo B₄₈ trigliseridden zengin lipoproteinlerin ince barsak ve karaciğerden salınımı için gerekli yapısal proteinlerdir. Apoprotein B₁₀₀ VLDL, IDL ve LDL'nin yapısında bulunur. LDL'nin major proteinidir. LDL reseptör ligandı olarak LDL metabolizmasında önemli rol oynar (45,46,47,48,49).

Apoprotein C :

Apo C_I, C_{II} ve C_{III} olmak üzere üç tipi tanımlanmıştır. Şilomikronlar VLDL ve HDL'de yer alırlar. Apo-C_{II} lipoprotein lipaz aktivatörüdür. Apo-C_{III}'ün ise

lipoprotein lipaz inhibitörü olduğu sanılmaktadır. Apoprotein C₁ ise LCAT enzimini aktive eder (45,46,47,48,49).

Apoprotein D :

İlk defa HDL₃ tipi lipoproteinde izole edilen bu apoprotein kolesterol ester transfer proteini olarak da adlandırılmaktadır. HDL'deki ester kolesterolün şilomikronlara, VLDL'ye LDL'ye transferinde rol oynar (45,46,47,48).

Apoprotein E :

Apo E_I, E_{II}, E_{III} ve Apo E_{IV} olmak üzere dört formu bildirilmiştir. Apo E karaciğer hücrelerindeki spesifik reseptörlerce şilomikron kalıntılarının ve orta dansiteli lipoproteinlerin (IDL) tanınmasında ve katabolizmasında rol oynar. Apo E_{III} ve E_{IV} hepatik reseptörlerce daha kuvvetli tanınıp, daha hızlı katabolize edilmektedir. Apo E_{III} normal apoprotein kabul edilip en sık saptanan tiptir. Apo E_{II} ise tip III hiperlipoproteinemi ile birlikte saptanmaktadır (45,46,47,48,49).

Lipoproteinler, ultrasentrifugasyondaki dansitelerine ve agaroz jel elektroforezindeki hareketliliklerine göre beş major lipoprotein tipi tanımlanmıştır. Bunlar:

- 1-Şilomikronlar
- 2-VLDL (çok düşük dansiteli lipoproteinler)
- 3-LDL (düşük dansiteli lipoproteinler)
- 4-IDL (orta dansiteli lipoproteinler)
- 5-HDL (yüksek dansiteli lipoproteinler)

Şilomikronlar: Lipoproteinlerin en büyük moleküle sahip sınıfını oluştururlar. Primer fonksiyonları diyetdeki veya eksojen trigliserid ve kolesterolün intestinal lümeninden depolama ya da metabolizma alanlarına taşınmasıdır. Şilomikron kalıntılarının gecikmiş ve uzamış klirensi damar endoteliumunun zedelenmesine neden olabilir ve böylece aterosklerozla öncülük edebilir (45,46,47,48,49).

VLDL (çok düşük dansiteli lipoproteinler) :

Büyükklük bakımından şilomikronlar ile IDL arasındadır. Primer lipid içeriği trigliserid olup, bunun yanında kolesterol esteri ve fosfolipidleri de içerir. VLDL'nin primer fonksiyonu endojen olarak sentezlenen trigliseridler ve