

## DEKSAMETAZON'UN LİPİD METABOLİZMASI ÜZERİNE ETKİLERİ

Ecz. Halice PAŞAOĞLU\*

### Ö Z E T :

Çalışmamızda deksametazonun lipid metabolizması üzerine olan etkilerini araştırmak amacı ile ratlara farklı doz ve sürelerde tedavi uygulandı. İlaç verme süresi biten grupların serum serbest yağ asitleri, trigliserid, total ve HDL - kolesterol değerleri ölçüldü. LDL - kolesterol değerleri hesap ile elde edildi. Tüm gruplarda serum serbest yağ asitleri, trigliserid yükseldi; kolesterol değerleri gruplara göre farklılık gösterdi.

### S U M M A R Y :

«The effects of dexamethasone on lipid metabolism»

The effects of dexamethasone administration at different concentrations and durations on lipid metabolism in rats have been investigated. Serum free fatty acids, triglyceride, total and HDL - cholesterol values have been measured and LDL - cholesterol values obtained by calculation. Free fatty acids and triglyceride increased significantly in all groups; cholesterol showed different values between the groups.

Adrenal steroidlerin lipid metabolizmasındaki rolü hakkında başlıca üç gözlem ilgi konusudur. Bunlardan birincisi Cushing sendromu olan hastalarda anormal yağ dokusu dağılımı, ikincisi steroid tedavisi gören hastalarda oluşan hiperlipemi, üçüncüsü ise diabetik hayvanlarda adrenalectomi sonucu ketozis ve karaciğerdeki yağ infiltrasyonunun ortadan kalkmasıdır (11, 12).

Bu çalışmada deksametazonun ratlarda lipid metabolizmasına bağımlı olan serum serbest yağ asitleri, trigliserid, total, HDL, LDL - kolesterol üzerine etkileri gözlenmiştir.

(\*) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Gör.

**MATERYAL ve METOD :**

Çalışmamız Erciyes Üniversitesi Cerrahi Araştırma Laboratuvarında Swiss Albino tipi erkek ratlarda yapıldı.

Deksametazon (Onadron : Deksametazon sodyum fosfat) her biri 5 rat içeren 6 gruba gittikçe düşen dozlarda ve günlük doz 4 e bölünerek 6 saatte bir intramusküler verildi. İlk 4 gün 0.3 mg/kg/gün, 3 gün 0.2 mg/kg/gün ve son 3 gün 0.1 mg/kg/gün olmak üzere (9); 1. gruba 1 gün, 2. gruba 2 gün, 3. gruba 4 gün, 4. gruba 6 gün, 5. gruba 8gün,6. gruba ise 10 gün tedavi uygulandı.

Tedavi süresi dolan grubun aç karnına, eter anestezisi altında carotis arteri kesilerek kanı alındı. Alınan kanda serum total kolesterol modifiye Leffler yöntemi ile (4), trigliserid modifiye Soloni yöntemi ile (Biopack rapid triglycerides kit) ve serbest yağ asitleri kloroform ekstraksiyonu (13) ile çalışıldı. LDL kolesterol aşağıdaki formülle hesap edildi (4).

LDL kolesterol = Total Kol. — HDL Kol. — Trigliserid/5 Sonuçların önemliliği, kontrol grubunun ortalamaları ile herbir gruptan elde edilen değerlerin ortalamaları karşılaştırılarak değerlendirildi (5).

**B U L G U L A R :**

Deksametazon verilen gruplarla kontrol grubundan elde edilen sonuçlar aşağıdaki tablolara aktarılmıştır (Tablo : I, II, III, IV, V).

**TABLO : I DEKSAMETAZON'UN SERUM FFA DÜZEYİ (µeq/l) ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI.**

Kontrol	DEKSAMETAZON GRUBU													
	Grubu	1.grup	2.grup	3.grup	4.grup	5.grup	6.grup							
n=15	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5							
T.Süresi	-	1 gün	2 gün	4 gün	6 gün	8 gün	10 gün							
$\bar{X} \pm Sh$	248.73	15.59	280.7	12.65	308.7	17.72	418.4	1.76	377.7	36.8	342.7	28.71	324.7	24.82
	60.39	28.28	39.62	93.38	82.28	64.19	55.5							
		4.506	6.667	8.860	7.571	6.932	6.374							
		< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001							

**TABLO II : DEKSAMETAZON'UN SERUM TRİGLİSERİD DÜZEYİ (% mg) ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI.**

T.Süresi	Kontrol		DEKSAMETAZON				GRUBU	
	Grubu	1.grup	2.grup	3.grup	4.grup	5.grup	6.grup	
	n=15	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	
	-	1 gün	2 gün	4 gün	6 gün	8 gün	10 gün	
$\bar{X} \pm Sh$	51.6 $\pm$ 3.5	57.2 $\pm$ 2.78	79 $\pm$ 4.32	123.2 $\pm$ 5.55	139.8 $\pm$ 7.25	151.6 $\pm$ 19.87	163.8 $\pm$ 10.15	
SD	13.55	6.22	9.67	19.11	16.21	44.43	22.7	
t		3.643	12.84	27.121	26.21	11.196	24.24	
P		< .005	<.001	< .001	< .001	< .001	< .001	

**TABLO III : DEKSAMETAZONUN SERUM TOTAL KOLESTEROL DÜZEYİ (% mg) ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI.**

T.Süresi	Kontrol		DEKSAMETAZON				GRUBU	
	Grubu	1.grup	2.grup	3.grup	4.grup	5.grup	6.grup	
	n=15	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	
	-	1 gün	2.gün	4 gün	6 gün	8 gün	10 gün	
$\bar{X} \pm Sh$	107.07 $\pm$ 3.92	109 $\pm$ 5.79	123 $\pm$ 8.31	131.2 $\pm$ 7.07	136.4 $\pm$ 4.3	141 $\pm$ 11.34	122.4 $\pm$ 6.8	
SD	15.17	12.94	18.57	15.80	9.61	25.35	15.21	
t		0.694	4.139	7.272	13.516	6.563	1.492	
P		>.20	<.001	<.001	<.001	<.001	>.10	

**TABLO IV : DEKSAMETAZONUN SERUM HDL - KOLESTEROL DÜZEYİ (% mg) ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI.**

Kontrol Grubu n=15	DEKSAMETAZON GRUBU						
	1.grup n=5	2.grup n=5	3.grup n=5	4.grup n=5	5.grup n=5	6.grup n=5	
T.Süresi	1 gün	2 gün	4 gün	6 gün	8 gün	10 gün	
$\bar{X} \pm Sd$	65.5 $\pm$ 2.84	66.08 $\pm$ 2.15	74.14 $\pm$ 6.82	79.58 $\pm$ 8.9	88.98 $\pm$ 3.18	89.18 $\pm$ 8.06	68.77 $\pm$ 3.01
SD	10.98	4.8	15.25	19.91	7.11	18.03	8.74
t		0.481	2.754	3.477	14.68	6.435	1.693
P		>.50	<.02	<.005	<.001	<.001	>.10

**TABLO V : DEKSAMETAZONUN SERUM LDL - KOLESTEROL DÜZEYİ (% mg) ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI.**

Kontrol Grubu n = 15	DEKSAMETAZON GRUBU						
	1.grup n=5	2.grup n=5	3.grup n=5	4.grup n=5	5.grup n=5	6.grup n=1	
T.Süresi	1 gün	2 gün	4 gün	6 gün	8 gün	10 gün	
$\bar{X} \pm Sd$	31.91 $\pm$ 1.98	31.48 $\pm$ 4.44	33.06 $\pm$ 6.17	26.98 $\pm$ 3.39	19.46 $\pm$ 4.11	21.57 $\pm$ 4.77	20.94 $\pm$ 3.54
SD	7.68	9.92	13.80	7.57	9.18	10.66	7.91
t		0.21	0.409	3.081	6.532	4.749	6.597
P		>.50	>.50	<.01	<.001	<.001	<.001

**TARTIŞMA :**

Glukokortikoidlerin lipid metabolizmasına etkilerini belirlemek amacıyla yapılan deneylerde (3, 7, 11) ve bizim çalışmamızda serum serbest yağ asidleri yükselmiştir (Tablo : 1).

Yapılan çalışmalarda diğer bir gözlem serum trigliserid miktarındaki artmadır (1, 6, 10, 12). Bagdada ve arkadaşları bu durumu tedavi sırasında yağ dokusu lipoprotein lipaz enzimi aktivitesinin düşmesi sonucu trigliseridlerin kandan uzaklaştırılmamasına bağlarken (1); diğer birçok araştırmacı hipertrigliserideminin esas nedeninin karaciğerde VLDL yapımının ve salınımının artması olduğunu savunmuşlardır (3, 6, 10, 11).

Kortikosteroid tedavisi sırasında yapılan çalışmalarda insülin seviyesinde yükselmeler görülmüştür (1, 2, 6, 12). Campbell ve arkadaşları tedavi sırasında yükselen insülinin karaciğerin glukoz yakalama oranını arttırdığını belirtmişlerdir (2). Bazı araştırmacılar da insülinin ayrıca yağ asidlerinin VLDL içine girmesini ve VLDL'nin karaciğerden salınımını yükselttiğini bildirmişlerdir (8, 12). Bizim çalışmamızda da trigliserid miktarı tüm gruplarda yüksek bulundu (TABLO : 11). Ayrıca serbest yağ asidleri ortalamalarının düşmeye başladığı 4, 5, ve 6. gruplarda trigliserid sürekli yükselmiştir. Bu durum, tedavi sırasında periferik lipoliz ve karaciğere direkt etki sonucu oluşan hipertrigliseridemiye ek olarak, insülin yükselmesi sonucu karaciğerde VLDL yapımının ve salınımının artmasına ve - veya yağ dokusu lipoprotein lipaz aktivitesinin azalmasına bağlı olabilir. Kesin sonuç için daha ileri çalışmalar gerekir.

Glukokortikoid tedavisi sırasında diğer bir gözlem de kolesterol miktarında olan değişimlerdir. Bu çalışmada 1 gün tedavi gören ilk grupta total, HDL ve LDL - kolesterolde önemli değişimler görülmedi (Tablo : III, IV, V). Bu sonuç, tek doz kortizon uygulandıktan sonra trigliserid yükselmesine rağmen, kolesterol değeri değişmeyen Kyner ve arkadaşlarının (7) sonucuna uymaktadır ve steroidin akut etkisinde kolesterolü önemli ölçüde değiştirmedini göstermektedir.

Yapılan çalışmaların bir kısmında tedavi sonucu total kolesterol yükselmiştir (6, 10, 12). Cole ve arkadaşlarının deneylerinde plazma HDL miktarı ile apoprotein A<sub>1</sub> miktarında yükselme görülmüştür (3). Çalışmamızda da total ve HDL - kolesterol 2, 4, 6 ve 8 gün tedavi uygulanan gruplarda yüksek bulundu, 10 gün ilaç verilen grupta ise önemli değişiklik olmadı (Tablo : III, IV, V). Bu

son durum 0.125 mg/kg günlük doz kullanan Bagdada ve arkadaşlarının çalışmalarına uymaktadır (1). Bizim de 7. günden sonra dozumuzun 0.1 mg/kg/gün olması bu sonuca neden gösterilebilir. Ayrıca bu araştırmacılar LDL - kolesterolde düşme görmüşlerdir (1). Deneyimizde de 3. gruptan itibaren LDL - kolesterolde düşme gözlemlendi.

Araştırmacılara göre kronik yüksek doz kortikosteroid tedavilerinde serum lipidlerinde görülen değişmelerle koroner arter hastalığının gelişmesinde riskin arttığını kabul etmek lazımdır. İlave-ten ateroskleroza zemin hazırlayıcı olma ihtimali dikkate değerdir (12).

### S O N U Ç :

Deksametazonla tedavi edilen ratlarda serum serbest yağ asidleri, trigliserid, kontrol grubundan önemli derecede yükselme gösterdi. Yüksek dozlarda total ve HDL - kolesterol miktarları yüksek bulundu. Akut fazla ve düşük dozda kolesterol ve HDL - kolesterol değerleri önemli değişme göstermedi. Kronik tedavide LDL - kolesterol azaldı.

Glukokortikoidler, tedavi sırasında serum serbest yağ asidleri miktarını arttırmalarının yanısıra, karaciğerde enzim oluşumu ve lipoprotein sentezi üzerine direkt tesir edebilirler. Karaciğere ulaşan artan miktarda serbest yağ asidleri oksidatif kapasiteyi aşar ve trigliserid, kolesterol sentezi gibi diğer metabolik yollara girer. İlave-ten azalan lipoprotein lipaz aktivitesi ve yükselen insülin de hipertrigliseridemiye katkıda bulunabilir. Uzayan yüksek doz kortikosteroid tedavisinin ateroskleroz ve koroner arter hastalığı riskini arttırabileceği gözönünde bulundurulmalıdır. Ayrıca diabetli-lerde hastaya vereceği zarar yanında sağlayacağı yararların tartıl-ması hususu çok önemlidir.

### K A Y N A K L A R

- (1) Bagdada JD, Yee E, Albers J, Pykalisto DJ Impaired triglyceride removal a mechanism for steroid induced lipemia. Clin. Res. 23 : 134 A, 1974.
- (2) Campbel J, Rastogi KS : Elevation in serum insulin, albumin and FFA, with gains in liver lipid and protein, induced by glucocorticoid treatment in dogs. Can. J. Physiol, Pharmacol 46 : 421-429, 1968.

- (3) Cole TG, Wilcox HG, Heimberg M : Effects of adrenalectomy and dexamethasone on hepatic lipid metabolism. *J. Lipid. Res.* 23 (1) : 81-91, 1982.
- (4) Ellefson RD, Caravay WT : Lipids and lipoproteins. In Tietz NW (ed) : *Fundamentals of Clinical Chemistry.* W.B. Saunders Company U.S.A., 1976, pp : 474-538.
- (5) Etiz S, Özdamar K. : *Tıpta İstatistik Yöntemler, Biyoistatistik, Diyarbakır Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları No : 22 Diyarbakır, 1981.*
- (6) Galla JH, Beaumont JE, Curtis JJ, Rees ED, Luke RE : Alternate - day corticosteroid effect on lipid metabolism. *J. Lab. Clin. Med.* 91 (1) : 123-6, 1978.
- (7) Kyner JL, Levy RI, Soeldner JS, Gleason RE, Fredrickson DS : The short - term effects of cortisone acetate upon fasting. Triglyceride and cholesterol in normal subjects and off spring of diabetic couples. *Metabolism* 21 : 329-36, 1972.
- (8) Olefsky JM, Farquhar JW, Reaven GM : Reappraisal role of insulin in hypertriglyceridemia. *Am. J. Med.* 57 : 551, 1974.
- (9) Quartey GRC, Johnston JA, Rozdilsky B : Decadron in the treatment of cerebral abcess. An experimental study. *J. Neurosurg.* 45 : 301-309, 1976.
- (10) Reaven EP, Kolterman OG, Reaven GM : Ultrastructural and physiological evidence for corticosteroid - induced alterations in hepatic production of very low density lipoprotein particles. *J. Lipid Res.* 15 : 74, 1974.
- (11) Rudman D, Di Giroloma M : Effect of adrenal cortical steroids on lipid metabolism. In Christy NP (ed.) *The Human Adrenal Cortex.* Harper and Row New York, 1972, pp : 241-255.
- (12) Stern MP, Kolterman OG, Fries JF, Mc Dewitt HD, Reaven GM, Alto P : Adrenocortical steroid treatment of Rheumatic diseases. Effect of lipid metabolism. *Arch. Intern. Med.* 132 : 97-101, 1973.
- (13) Winston S, Dalal F : NEFA in blood. *Manual of clinical laboratory procedures form non - routine problems.* CRC Press Cleveland Ohio, 1972, pp : 142-143.