

Damar Sisteminin Yaşlanması, Aterosklerozun Etyopatogenezi ve Korunma Önlemleri

Yard.Doç.Dr.Serdar YARDIMCI

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD, ANKARA

Ateroskleroz; damar duvarında kolesterol, lipid birikimi ve bağ doku artımı ile gelişen patolojidir (1-6) (Şekil 1). Ateroskleroz ve komplikasyonları, batı toplumlarındaki gibi yaşlı nüfusun yoğun olduğu ülkelerde, en önemli ölüm sebebidir (4,6-10). Aterosklerozun başlangıcı çocukluk çağlarıdır (4,11). Hatta aterosklerozun ilk aşaması kabul edilen intima kalınlaşması, intrauterin hayatta başlamaktadır. Aortada lipid birikimi ise, 3 yaşlarında tesbit edilebilmektedir (4). Yaşlanma ile birlikte, arter duvarında ilerleyici bir kalınlaşma olmakta, damarların iç çapı daralmakta ve komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır (1,2,4,6). Altmışbeş yaşından sonra ölümlerin %85'i ateroskleroza bağlı koroner kalp hastalıklarından ileri gelmektedir (4). (Şekil 2'de aterosklerotik koroner kalp hastalığının gelişim aşamaları görülmektedir.) Daha sağlıklı ve uzun bir ömür için aterosklerozun etyopatogenezinde rol alan faktörlerin iyi bir şekilde tanımlanması ve damar sisteminin yaşlanmasını geciktirici önlemlerin günlük yaşama aktarılabilmesi kaçınılmaz hale gelmektedir.

ATEROSKLEROZDA GÖRÜLEN PATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Aterosklerotik lezyonlarda dejeneratif ve proliferatif değişiklikler birlikte ve yaygın olarak görülür (4,6,12). Aterosklerotik lezyonların erken dönemlerinde, intima ve mediada, hücreler arası mesafede lipid birikmektedir. (1,2,4,6,13-16). Damar duvarına göç eden makrofajlar, burada biriken lipidleri fagosite ederek foam hücrelerine dönüşmektedirler (1,2,4-6,13-23) (Şekil 1). Endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve fibroblastlar da; damar duvarında biriken lipidleri, fagosite ederek veziküller içinde depolayabilmekte, böylece yağ vakuollerini oluşturmaktadırlar (1,4-6,12,16,22). Aterosklerotik değişikliklerin bulunduğu bölgelerde, bazal membran bütünlüğünü kaybetmekte, kollagen distrofisi ge-

üşmekte, elastik dokuda yırtılma ve parçalanma olmakta, bazal nembran endotel ve düz kas hücrelerinden ayrılmakta, böylece intima ile diğer dokular arası bağlantılar zayıflamakta ve kaybolmaktadır (4). İntimanın bütünlüğünü kaybettiği bölgelerde ise trombüs oluşabilmektedir (1,2,6,14,23-27). Ayrıca endotel, düz kas hücreleri ve fibroblastlarda mitotik aktivite artmaktadır (1,2,4,5,7,12,23). Bunun sonucunda proliferatif değişiklikler ortaya çıkmaktadır (Tablo 1). Aterosklerozun geç dönemlerinde ise, damar duvarında atrofi ve kalsifikasyon da meydana gelebilmektedir. Atrofik lezyonlarda, media incelmekte, internal elastik lamina parçalanmaktadır. Bu değişikliklerin de anevrizma oluşumuna sebep olabileceği kabul edilmektedir (4).

ATEROSKLEROTİK LEZYONLARIN GELİŞTİĞİ DAMARLAR

Aterosklerozun en belirgin tutulum bölgeleri; aorta, serebral arterler, koroner, karotid ve renal arterler gibi sistemik arterlerdir. Büyük sistemik arterlerin dallanma bölgeleri, ateroskleroz gelişimine en elverişli bölgelerdir. Daha sonra, arterlerin kavis yerleri, iç biçimindeki genişleme bölgeleri ve anevrizmalar gelmektedir. Normalde kan basıncının düşük olduğu venlerde, ateroskleroz çok yavaş gelişir. Arteriyovenöz anastomozlar ve venöz bypass yapılan damarlarda ise ateroskleroz gelişimi hızlanmaktadır (4).

Ateroskleroz için için risk faktörleri;

1.Kalıtım, 2. Yaş, 3. Hiperkolesterolemi ve hiperlipidemi, 4.Hipertansiyon, 5.Hiperglisemi, 6.Şişmanlık, 7.Sigara kullanımı, 8. Sağlıksız beslenme alışkanlıkları, 9. Stres (1,2,4,5,12-16,21,23,28-31) olarak belirlenmiştir. Risk faktörlerinin birden fazla oluşu; aterosklerozun etyolojisinde bir çok farklı mekanizmanın rol aldığı görüşünü desteklemektedir (1,4,14).

ATEROSKLEROZUN ETYOLOJİSİNDE ROL OYNAYAN FAKTÖRLER

1. Hemodinamik Etki

Damar sisteminde, aterosklerotik plakların yerleşimi incelendiğinde bu patolojinin yüksek basınçlı,

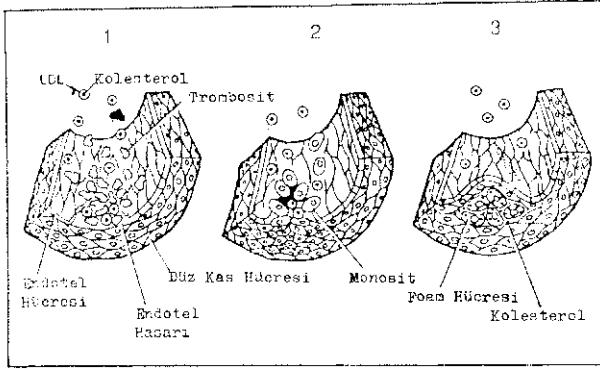
Geliş Tarihi: 21.7.1992

Kabul Tarihi: 24.10.1992

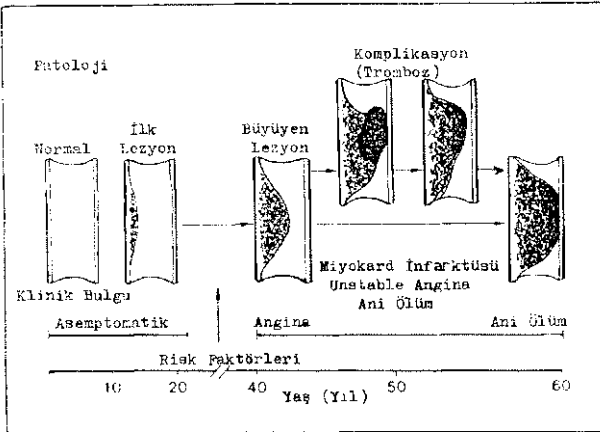
Yazışma Adresi: Yard.Doç.Dr. Serdar YARDIMCI
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji ABD, Morfoloji Binası
Sıhhiye/ANKARA

Turk J Cardiol 1993, 6

217



Şekil 1. Aterosklerotik plak gelişimi (Hubbard, R.W. Prog Food Nutr Sci)



Şekil 2. Aterosklerotik koroner kalp hastalığının beş aşamalı gelişim şeması. Risk (aktörlerinin etkisi ile ilk lezyondan (Evre 1), klinik bulgu veren plak oluşumuna geçilmektedir. Gelişen bazı aterosklerotik plaklarda komplike trombus oluşumu (Evre 3) ve daha sonra gelişen fibrotik organizasyon (Evre 4) sonucunda yavaş veya hızlı bir şekilde bir koroner arterde tam tıkanma meydana gelebilmektedir. Koroner kalp hastalığının en son aşamasında da akut koroner tıkanma ve büyük infarktüs alanı gelişerek ciddi miyokard fonksiyon kaybı (Evre 5) ortaya çıkmaktadır. (Fuster, V. Prog Cardiovasc Dis)

girdaplı ve sıçrayıcı kan akımının olduğu bölgelerde ortaya çıktığı görülmektedir (2,4,23). Girdaplı ve sıçrayıcı kan akımı, damar duvarında küçük genlikli ve yüksek frekanslı bir titreşim etkisi yapmaktadır. Damar viskoelastik materyali, büyük genlikli ve düşük frekanslı basınç değişikliklerine dayanıklıdır. Küçük genlikli ve yüksek frekanslı titreşim ise, damarın iç kesiminde zedeleyici etki yapmakta ve damar düz kas hücrelerinin kasılmalarını engellemektedir (4). Uzun dönemde bu etki birikerek, ateroskleroza neden olmaktadır (1,2,4,6).

Hemodinamik Etkilerin Aterogenezdeki Önemini Vurgulayan Örnekler:

a) Aort koartasyonunda, daralan bölgenin gerisinde girdaplı bir akım olmaktadır. Bu bölgede genişleme ve damar duvarında dejeneratif değişiklikler meydana gelmektedir. Titreşime bağlı olarak gelişen

mekanik yorgunluk genişlemeye, zedeleyici etki ise dejenerasyona sebep olmaktadır (4).

b) Anevrizmalarda da sıçrayıcı kan basıncı değişiklikleri ve yüksek frekanslı titreşim meydana gelmekte (4) ve aterosklerotik değişiklikler hızlı bir şekilde gelişmektedir (4,5).

c) Arteriyovenöz anastomoz bölgelerinde de benzer etkiler ile, fibrozis gelişmekte; damar duvarında daralma, anevrizma ve trombus oluşumu görülebilmektedir (4).

2. Zedelenen Damarlarda Kan

Akımının Azalması

Hemodinamik etkilerin belirgin olduğu bölgelerde görülen intima ve media zedelenmesi, ateroskleroza başlatan en önemli faktördür (2,4,23,32). Kandaki yüksek kolesterol ve lipid seviyesi (1,2,4-7,15,18,23, 32), serbest oksijen radikalleri (1,5,6,17,33-38), proteazlar, lipazlar, immun kompleksler, mikrobik toksinler, histamin, kininler (1,23,38) ve sigara dumanı (2,17,30,39) damar duvarında, mekanik yolla başlayan zedelenmeyi artıran diğer etkenlerdir.

Endotel zedelenmesini takiben damar kan akımı aşağıdaki etkenlere bağlı olarak azalmaktadır:

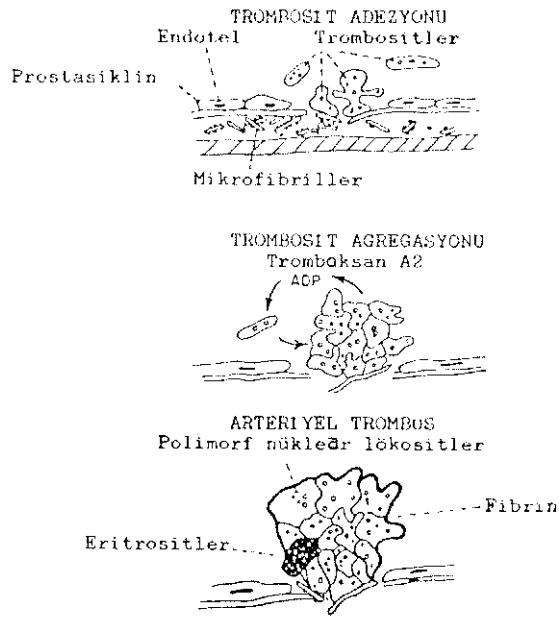
a) Endotel zedelenmesinin görüldüğü bölgelerde, trombositler uyarılmakta, adezyona uğramakta ve granüllerini boşaltmaktadır (1,2,4,6,14,24-27,40, 41) (Şekil 3). Trombüstün salınan serotonin, tromboksan A₂ gibi vazokonstriktör ajanlar da, damarlarda spazma neden olmaktadır (2,5,7,9,17,25-27,42). (Şekil 4: Damar endoteli ve trombositlerden prostaglandinlerin üretimini göstermektedir). Trombus ve ondan kopan emboliler de damarları tıkararak ciddi, hatta ölümcül kompli-

Tablo 1. Aterosklerotik koroner hastalıkta birbirini izleyen muhtemel olaylar, nedenleri ve evrelendirilmenin şeması: Evre I, II, III'de trombositler ve trombozisin rolü (Fauster V. Prog Cardiovasc Dis)

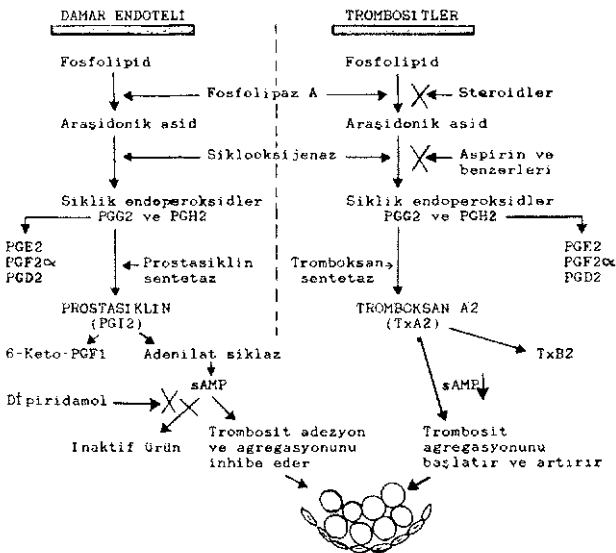
Evre I:	İlk lezyonlar — asemptomatik evre Hemodinamik faktörler — endotel zedelenmesi Trombosit kümelenmesi* Düz kas hücre göçü ve çoğalması Bağ doku sentezi Lipid taşınımı ve birikimi
Evre II:	Gelişen lezyon — angina pectoris Olayın ilerlemesi (Yavaş gelişim) Trombus organizasyonu (Hızlı gelişim)* ^t
Evre III:	Plak komplikasyonu (Plakyırtılması) Değişken angina — trombozis* [†] Miyokard infarktüsü — trombotik tıkanma [†] İskemik ani ölüm Miyokard infarktüsü — trombozis* [†] Miyokard iskemisi Mikroemboli*

* Trombositler ve trombozisin rol aldığı olaylar.

^t Antitrombotik tedavi ile engellenebilen veya sınırlandırılabilen olaylar.



Şekil 3. Arteriyel trombus oluşum fazlarının mikroskopik şeması. ADP: Adenozin difosfat (Fuster V. Prog Cardiovasc Dis)



Şekil 4. Damar endoteli ve trombositler içinde prostanoid (prostastiklin ve tromboksan A2) sentezi ve ilaçların etkileri. (Kayaalp S O. Tıbbi Farmakoloji)

kasyonların gelişimine aracılık etmektedirler (2,5,7, 25,42).

b) Sağlam endotel, prostastiklin (PGI₂) ve endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF veya nitric oxide) gibi damar genişleticilerin üretim yeridir. Bu maddeler damar düz kas hücrelerinde gevşemeye sebep olmaktadır (Şekil 5: Damar düz kaslarına EDRF ve PGI₂'nin etkisini göstermektedir). EDRF ve PGI₂, trombosit

adezyon ve agregasyonunu da güçlü bir şekilde engellemektedir. Zedelenen damar duvarından EDRF, PGI₂, gibi damar genişleticiler ve antiagreganların salınımı azalmaktadır. Bütün bu etkilerin sonucunda vazokonstriksiyon gelişmekte, zedelenmiş damardan geçen kam akımı azalmakta ve dokuların beslenmesi bozulabilmektedir (5,7,9,20,39,43).

3. Zedelenmeyi Takiben Damar Duvarında Artan Mitoz

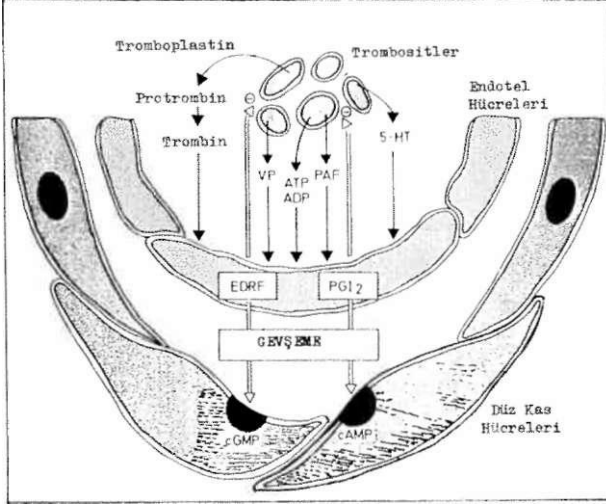
Zedelenmiş damar bölgesine yapışan trombositler; trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) (1,2,4,5, 14,23,40,43-46), fibroblast büyüme faktörü (FGF) (5,42), epidermal büyüme faktörü (EGF) (5,42) gibi mitojenik faktörleri salgılamaktadırlar. Yine zedelenmiş damar bölgelerinde biriken makrofajlar da (2,6,14), PDGF'ün (5,6,37,47-50) ve FGF'ün (51) önemli bir kaynağını oluşturmaktadırlar. PDGF, düz kas hücrelerinde Ca⁺⁺ birikimine sebep olmaktadır (47). Hücre içi Ca⁺⁺ miktarının artması da, düz kas hücrelerinde ve zedelenmiş damarda kasılmaya yol açmaktadır (1,2,42). EGF ve FGF'ün de vazokonstriktör etkileri olduğu bilinmektedir (47). PDGF ve FGF'ün etkisi ile zedelenmiş damar bölgesinde tamir olayları da başlamaktadır. PDGF'ün aterogenezde önemli bir role sahip olabileceği iddia edilmektedir. (3,4,35,37,40,44,46, 47,49,52,53). PDGF; fibroblast (8,45,48,53), düz kas hücreleri (1,2,4,8,14,37,40,42,44-49,51,54-56) gibi bağ doku hücrelerinde ve damar endotel hücrelerinde (4,6,52,57,58) çoğalmaya sebep olmaktadır. Ayrıca bağ doku matris proteinlerinin üretimini artırmaktadır. (1,2,8,23,42,45,49,52). Zedeleyici etki uzun süre devam ettiği zaman, intima ve media kalınlaşmakta ve ateroskleroz gelişmektedir (1,2,4-6).

4. Ateroskleroz Virütik Bir Hastalık mı?

Yakın bir tarihte aterogenez için sürpriz bir açıklama yapılmıştır. Bazı aterosklerotik hastaların kanında, sitomegalovirüs antikorları yüksek seviyede bulunmaktadır. Bu virüsün antijenleri de, insan düz kas hücrelerinde gösterilmiştir. Bu virüs ile enfekte hücrelerden üretilen PDGF aktivitesine sahip bir aracı maddenin, damarlarda bağ doku hücrelerinin çoğalmasını uyardığı bildirilmiştir (5). Anti-PDGF antikorlarının PDGF'ü inaktif ettiği ve fibroblastlarda hücre çoğalmasını yavaşlattığı gösterilmiştir. Bu etki, bağ dokusunun aşırı çoğalması ile karakterize hastalıkların gelişiminin önlenmesinde anti-PDGF antikorları ile tedaviyi gündeme getirmiştir (53). Bu sonuçlara rağmen, aterosklerozun virütik bir hastalık sonucu geliştiği hipotezini destekleyecek veriler henüz yeterli değildir. Ancak bu hipotez, bazı kişilerde aterosklerozun çok daha erken yaşlarda ortaya çıkmasına veya kalıtsal özellik taşımasına da mantıklı bir açıklama getirebilmektedir (5).

5. Zedelenmiş Damar Duvarına Lökositlerin Toplanması

Mekanik ve kimyasal zedelenme sonucu damar duvarında kollagen ve elastinden peptid parçaları ayrıl-



Şekil 5. Trombositlerden açığa çıkan maddelerin endotele etkileri. Trombin, adenozin tri ve difosfat (ATP, ADP), trombosit aktive edici faktör (PAF) ve serotonin (5HT) endotel hücreleri üzerindeki spesifik reseptörlerini uyararak gevşemeye neden olan ve trombosit fonksiyonlarını inhibe eden endotel kaynaklı gevşeme faktörü (EDRF) ve prostasiklin (PGI₂) salınımına yol açmaktadır. (Lüscher T F J. Cardiovasc Pharmacol)

makta, plazminojen aktivatörleri ve kallikrein de açığa çıkmaktadır. Bu maddeler monositleri uyarmakta ve damar duvarına geçmelerine sebep olmaktadır (6). Zedelenmiş damar bölgesinde biriken monositler (2,6), (kompleman 5A, lökötien B4, interleukin 1, tümör nekroz faktörü gibi) güçlü kernotaktik faktörleri, proteazları ve oksijen radikallerini üretilen salarlar (2,4,6,14, 17,34,36,38,59-65) ve diğer monosit/makrofajların da bölgeye birikmesine yol açarlar (2,6,14,37,46,47,49,52). (Tablo 2: serbest radikal kaynaklarını ve bunları üreten hücreleri göstermektedir). Monosit/makrofajlar da kolesterolü, lipidleri ve lipoproteinleri fagosite ederek foam hücrelerine dönüşmektedirler (1,2,4,6,13,14,16,17, 22,43).

6. Serbest Oksijen Radikallerinin Aterosklerozdaki Rolü

Aterosklerozun ilerlemesinde, mekanik zedelenmenin olduğu bölgede açığa çıkan oksijen radikalleri önemli bir role sahiptirler (20,38,59,62,66) (Tablo 2). Komplemanın 5A kesimi, nötrofil ve monosit/makrofajlardan oksijen radikallerinin üretimine neden olmaktadır (17). Serbest oksijen radikalleri, yeni üretilen endotel ve bağ doku hücreleri ile proteoglikan ve kollagen gibi bağ doku proteinleri üzerine zararlı etkiler yapmaktadır (2,6,17,61,65). (Şekil 6: Serbest oksijen radikalleri ile hücre zedelenmesinin mekanizmasını göstermektedir). Damar endotelinde de, oksijen radikallerine ve lipid hidroperoksitlere karşı çok duyarlıdır (6,33,35, 37,38,61,63). Serbest oksijen radikalleri ve proteolitik enzimler, hücre zarlarında lipid peroksidasyona neden olmaktadır (6,17,34,36,60,61,64,65,67,68). Lipid perok-

sidasyon, hücre zarlarında zedelenmeye yol açmakta (6,15,17,33,38,61,64,67-69), damar geçirgenliğini artırmaktadır (5,6,17,64). Böylece başta albümin olmak üzere plazma proteinleri ve lipoproteinler intimaya geçmekte, bu da monosit/makrofajların damar duvarına geçişini daha da artırarak aterogenezi hızlandırmaktadır (1,6,70). (Tablo 3: Hücrelerdeki serbest radikal hedeflerini işaret etmektedir.)

7. Sigaranın Aterogeneze Etkisi

Sigara damar duvarını zedelemekte (71), trombosit agregasyonuna yol açmakta (30,39,72); permeabiliteyi artırarak kan lipoproteinlerinin, lipidlerin ve diğer büyük moleküllerin damar duvarına geçişine neden olmaktadır (71). Damar duvarına geçen lipoproteinler ve lipidler, monosit/makrofajlardan inflamasyon cevabına neden olan prostaglandin E₂ (PGE₂) ve lökötienler gibi arasıdonik asit metabolitlerinin üretimine neden olmaktadır; serbest radikallerin üretimini ve proteolitik enzimlerin salınımını artırmaktadırlar (59). Sigaranın içerdiği aromatik maddelerin arilhidrokarbon hidroksilaz enzimi ile endotel ve düz kas hücreleri tarafından metabolize edilmeleri sırasında serbest oksijen radikalleri üretilmektedir. Monosit/makrofajların ve endotel hücrelerinin ürettikleri serbest radikaller de ateroskleroz gelişimini uyarmaktadırlar (2,17).

Sigara kandaki lipid, kolesterol ve lipoprotein yoğunluğu üzerine de etki yaparak aterogenezi hızlan-

Tablo 2. Hücrelerdeki serbest radikal kaynakları (Cross C E. Ann Intern Med)

Endojen kaynaklar

Mitokondriyal elektron taşıma sistemi
Mikrozomal elektron taşıma sistemi
Kloroplast elektron taşıma sistemi
Oksidan enzimler

Ksantin oksidaz
Indolamin dioksijenaz
Tryptofan dioksijenaz
Galaktoz oksidaz
Siklooksijenaz
Lipooksijenaz
Monoamin oksidaz

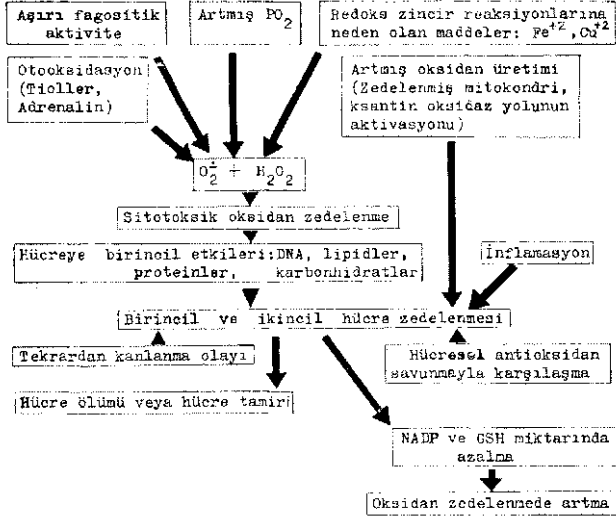
Fagositik hücreler

Nötrofiller
Monositler ve makrofajlar
Eozinofiller
Endotel hücreleri

Otooksidasyon reaksiyonları (Örnek: Fe²⁺, epinefrin)

Eksojen kaynaklar

Redoks — siklus maddeleri (örnek: parakuat, dikuat, aloksan, doksorubisin)
İlaç oksidasyonları (Örnek: parasetamol, CCl₄)
Sigara içme
İyonize radyasyon
Güneş ışığı
Sıcak şoku
Glutatyonu okside eden maddeler



Şekil 6. Oksidan ve nonoksidan strese bağlı olarak gelişen birincil ve ikincil hücre yaralanmasının şeması (Cross CE, Ann Intern Med)

dirmektedir (11). Sigara İçenlerde plazma trigllserid, kolesterol, LDL, VLDL yoğunluğu artmakta, HDL seviyesi düşmektedir (11,28,39,73,74). Sigara LDL'nin oksidasyonuna da neden olmakta (11), makrofajlara LDL'nin alınımını uyarmaktadır (21). Sigara içenlerde, plazma fibrinojen miktarı artmış ve fibrinolitik aktivite azalmış olarak bulunmuştur. Bu etkiler, sigara içenlerde aterosklerotik damar duvarında lipoproteinlerin, lipidlerin ve fibrin moleküllerinin depolanmasını artırıcı bir etkiye yol açmakta ve damar yaşlanmasını hızlandırmaktadır (5,71).

8. Kan Kolesterol, Lipid Seviyesinin Aterosklerozdaki Rolü

Plazma lipoproteinler, kan lipidlerinin taşınmasında görev alırlar (1,13,16). VLDL, trigliseridleri (1,13,16),

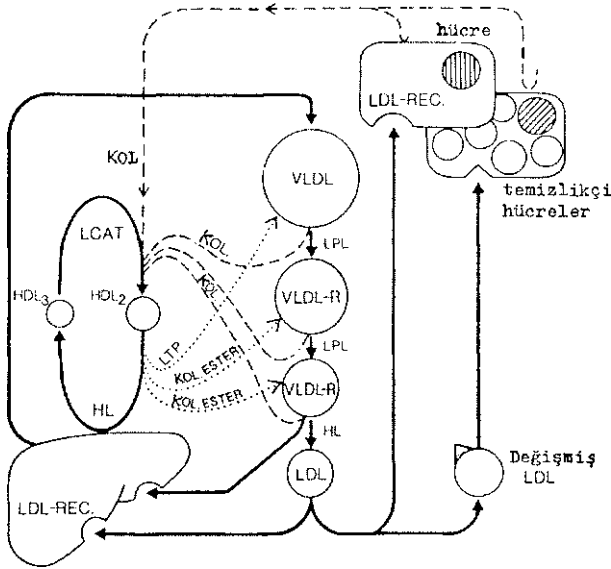
LDL ise başlıca kolesterolü dokulara taşır (1,13,15) (Şekil 7). Kolesterol ve doymuş yağ asitlerinden zengin diyet, kan LDL ve VLDL seviyesini artırmakta ve ateroskleroza hızlandırmaktadır (1,2,4,6,11-13,15,16,23,29,43,73,75,76). Plazma LDL seviyesi arttığı zaman, hemodinamik etki ile zedelenen arter duvarında LDL molekülleri birikmektedir. Makrofajlar, üzerlerindeki LDL reseptörleri ile kolesterol ve lipidleri almaktadırlar. Bu dokuların biriken kolesterolden temizlenme yoludur. Aterosklerotik lezyonlarda, bu yol aşırı kullanılmakta ve foam hücreleri oluşmaktadır (2,18-21,75,77). Kolesterolün dokulardan karaciğere ters yönde geçişine aracılık eden bir yol da HDL ile taşımındır (2,74,77). Lesitin-kolesterol asetiltransferaz (LCAT) enzimi, kolesterolün esterleşerek HDL₃ molekülüne alınmasına ve HDL₂'ye dönüşümüne aracılık etmektedir. HDL₂ molekülü de kolesterolün karaciğere taşımını sağlamaktadır (78). Plazma HDL seviyesi arttıkça arter duvarını da kapsayacak şekilde periferik dokulardan kolesterolün uzaklaştırılması ve karaciğere taşımını artmaktadır. Böylece kan HDL seviyesinin yükselmesi aterosklerozdan koruyucu bir etki yapmaktadır (4,11,13,16,73,78).

Yüksek kan kolesterol ve trigliserid seviyesinin damarlar üzerindeki zararlı etkileri çok genç yaşlardan itibaren görülmektedir (6). Hiperkolesterolemili kişilerde, damar endotelinde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler görülmekte (1,2,6,18), damar duvarında kolesterol ve lipid birikimi olmakta (1,2,5,6,13,15,16,23,75) ve erken yaşlarda ateroskleroz gelişmektedir (1,2,4,8,12,14,16-18,32,44,46,50,55,75). Besinlerle alınan yağ, protein ve karbonhidratların miktarı ve cinsi, serum kolesterol seviyesini etkilemektedir (1,4,12,14,15,18,29). Ancak (ailesel hiperkolesterolemide olduğu gibi) genetik faktörler, serum kolesterol seviyesi üzerine çok daha önemli bir etkiye sahiptirler (4,13,14). Çünkü, kolesterolün %70-80'i endojen kaynaklıdır ve besinler ile alınan miktar azaldığı zaman; endojen kolesterol üretimi, günlük miktarı karşılamak üzere artmaktadır (4).

Tablo 3. Hücrelerdeki serbest radikal hedefleri* (Freeman, B A. J Lab Invest)

Hedef	Sonuç
Küçük moleküller Doymamış ve tiol içeren amino asitler	Protein denatürasyonu ve çapraz bağların oluşumu, enzim inhibisyonu. Organ ve hücre permeabilite değişiklikleri
Nükleik asitler	Hücre siklus değişiklikleri, mutasyonlar
Karbonhidratlar	Hücre membranı reseptör değişiklikleri
Doymamış lipidler	Kolesterol ve yağ asidi oksidasyonu, lipid çapraz bağlarının oluşum
Kofaktörler	Nikotinamid ve flavin içeren kofaktörlerde ve aktivitelerinde azalma
Nörotransmitterler	Serotonin ve epinefrin gibi nörotransmitterlerde ve aktivitelerinde azalma
Antioksidanlar	E vitamini ve beta karoten miktarında azalma
Büyük moleküller	
Proteinler	Peptid zincirinde kopma, denatürasyon
DNA	Zincir kopması, baz değişiklikleri
Hiyalüronik asit	Sinoviyal sıvı viskozitesinde değişiklik

* Esasında tüm hücre elemanları serbest radikaller ile etkileşime girebilmektedir. Bu moleküllerdeki kimyasal değişiklikler, hücrelerde metabolik ve yapısal değişikliklere, en sonunda da hücre ölümüne yol açmaktadır.



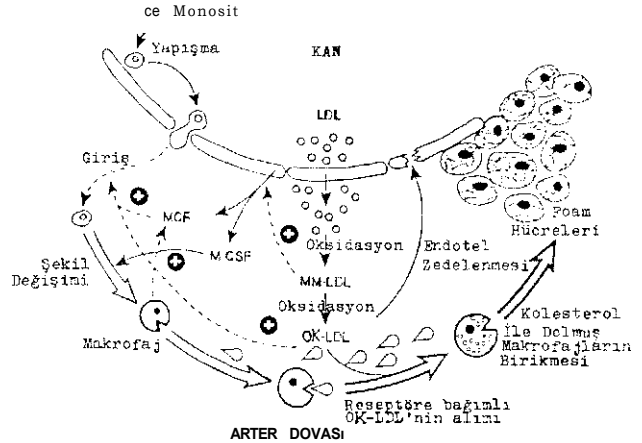
Şekil 7. Kolesterol taşınımının hipotetik şeması.. Düz çizgili ok işaretleri hücrelere ve lipolize olmuş çok düşük dansiteli lipoproteinlere (VLDL) kolesterolün girişini, çok düşük dansiteli lipoprotein kalıntılarının (VLDL-R) yüksek dansiteli lipoprotein 3 (HDLa)'e gönderilişini, lesitin-kolesterol asetiltransferaz (LCAT)'in HDU oluşumunu katalize edişini temsil etmektedir. Kesikli ok işaretleri hepatik lipaz (HL)'in katalizi ile HDU'nin HDU'ye çevrilmesini takiben, lipid taşıma proteinleri (LTP)'nin esterleşmiş kolesterolün HDU'den düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve VLDL-R'ye taşımaya aracılık ettiğini göstermektedir. LPL: Lipoprotein lipaz, LDL-REC: LDL reseptörü. (Tikkanen, M J. Am J Obstet Gynecol)

Damar duvarında biriken lipidler ve kolesterol burada okside olarak kolesterol oksidasyon ürünlerine (oksiseterollere), LDL de okside-LDL (OK-LDL)'ye dönüşmektedir (1,2,19,76,79,80). Monosit/makrofajlar ve düz kas hücreleri, üzerlerindeki LDL reseptörleri aracılığı ile OK-LDL'yi almakta ve foam hücrelerine dönüşmektedirler (11,19,20,44,80,81) (Şekil 8). OK-LDL, lipoksijenazı uyararak makrofajlardan O_2^- salınımına yol açmakta ve oksidatif zedelenmenin ilerlemesine neden olmaktadır (80). Böylece OK-LDL, inflamasyona (1,13,44), damar endotelinin zedelenmesine ve tromboza da yol açmaktadır (44,79,80).

Oksisteroller, hücre membranlarının yapısına da girmekte ve membran alışkanlığını azaltmaktadır (1,2,44). Oksisterol moleküllerinin bir kutupları polar özellik taşıyan, diğer kutupları hidrofobik bir yapıdadır. Hücre zarlarının yapısına giren oksisteroller bu özellikleri nedeniyle hücre zarlarının yapı ve fonksiyonlarını bozabilmektedirler (44). Bu etki ile, düz kas hücrelerinde Na^+K^+ ATPaz aktivitesine bağlı iyon taşınımı aksamaktadır (2). Böylece hücre içi pozitiflik artmakta ve düz kas hücrelerinde Ca^{++} birikimi olmaktadır (1,2,12,66). Ca^{++} biriken düz kas hücrelerinde kasılma görülmektedir (13). Bu, aterosklerotik bölgede kan akımının daha da azalmasına yol açmaktadır (1,13). Günlük 15 mmol Mg^{++} alımının kan trigliserid seviyesini düşürdüğü

ve HDL/LDL oranını artırdığı bildirilmiştir Mg^{++} , Ca^{++} a zit etkisinden dolayı, damar duvarının kasılmasını da azaltabilmektedir. Magnezyum eksikliğinde ise koroner kalp hastalığı ve miyokard infarktüsü görülme sıklığı artmaktadır (10). Bu etkileri ile yüksek doz Mg^{++} alımının, kalp damar hastalıklarının sıklığını azaltabileceğine inanılmaktadır (2).

Oksisteroller, organizmada üretilebildiği gibi besinler ile de alınabilmektedirler (1,13,44,80). Taze besinlerde oksisteroller bulunmamakta veya çok az bulunmaktadır. Besinlerin uzun süre hava ile temas halinde bırakılmaları, pişirme ve özellikle yüksek sıcaklık uygulaması oksidasyona yol açmaktadır. Oksidasyon, hayvansal besin maddelerinde bulunan kolesterolden oksisterollerin oluşumuna neden olmaktadır. Yumurta tozu, süt tozu, bekletilmiş peynirler bayat tereyağı ve etler ile kurutulmuş diğer hayvansal besin maddeleri oksisterollerden en zengin besin maddeleridirler (1,44,82). Örneğin kurutulmuş yumurta tozu ve süt tozu ile imal edilen kekler, bisküviler, bebek mamaları ve birçok işlenmiş hazır besin maddesinin içinde oksisteroller çok miktarda bulunmaktadır (1). Besinler ile alınan oksisteroller, LDL ve VLDL moleküllerine alınmakta ve damar duvarına geçmektedir. Oksisteroller taşıyan LDL, doğal LDL'den çok daha kuvvetli bir aterojenik maddece



Şekil8. Damar duvarında oksidasyonun sebep olduğu değişikliklerin hipotetik şeması. Bir den fazla mekanizma ile oksid olmuş düşük dansiteli lipoprotein (OK-LDL), doğal LDL'den daha güçlü aterojenik bir etkiye sahiptir. Foam hücrelerinin öncüsü olan monositler endotele yapışırlar ve subendoteliyal mesafeye geçerler. Okside olmuş LDL direkt yolla ve zayıf bir şekilde okside olmuş (LDL (MM-LDL) endotel hücrelerinden makrofaj kemotaktik faktör (MCF)'ün salınımını artırarak indirekt yolla monosit göçünü uyarmaktadır. OK-LDL, monositleri temizlikçi hücreler olan doku makrofajlarına çevirir. Makrofajlar lipidlerini depolayarak foam hücrelerine dönüşürler. MM-LDL, endotel hücrelerinden makrofaj koloni uyaran faktör (M-CSF)'ü salındırır. M-CSF, monosit/makrofajların foam hücrelerine değişimlerini hızlandırır. LDL, endotel zedelenmesine neden olabilmekte ve aterojenik maddelerin kandan damar duvarına geçişine, ayrıca trombosit adezyonuna neden olmaktadır. OK-LDL, endotel kaynaklı gevşeme faktörünün etkisini de engellemektedir. (Steinberg D. Circulation)

dir (11,21,44,79-81). Oksisteroller ile beslenen (30 mg cholestanetriol/kg/gün) tavşanlarda, 24,saatte damar düz kas hücrelerinin öldüğü tesbit edilmekte; 4-7 haftadan sonra aortada lipid depolanması, intimada yaygın düz kas hücre çoğalması, fibröz doku artımı ve kalsifikasyon ortaya çıkmaktadır (44). Diyetle alınan oksisteroller, arter duvarı yanında, diğer dokuları da taşınmakta ve buralarda birikmektedirler. Bu nedenle oksisteroller; damar duvarından başka plazma, karaciğer, plevra sıvısında da tesbit edilebilmektedirler. Oksisterollerin, DNA ile reaksiyona girerek hepatotoksisteye ve kanser gelişimine de yol açabilecekleri bildirilmektedir (1,13,41,44,82).

ATEROSKLEROZDAN KORUNMA

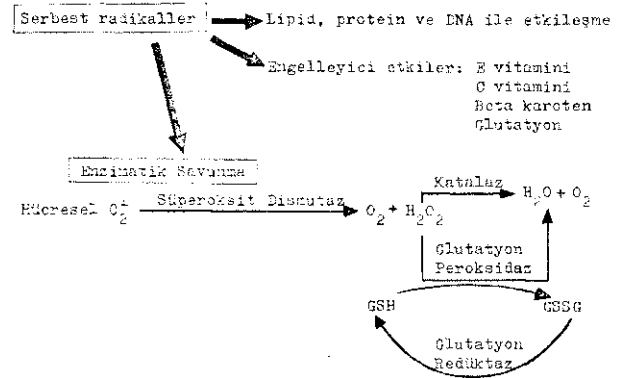
a) Beslenme Tipinin Seçimi ve Aterosklerozdan Koruyucu ilaçların Etkileri

Diyet ile alınan total yağın ve kolesterolün azaltılması, doymamış yağ asitlerini içeren yağ türlerinin diyetle tercih edilmesi ile ateroskleroz riski azalmaktadır (1,9,12,14,15). Doymamış yağ asitleri, bir oksijen radikal temizleyicisi gibi görev yapmaktadırlar (2,14,60,64). Böylece, aterosklerotik bölgede lipidlerin, proteinlerin ve lipoproteinlerin oksidasyonu önlenebilmektedir (14). Zeytinyağı doymamış bir yağ asiti olan oleik asitin önemli bir kaynağıdır. Oleik asitten zengin bir diyetle beslenme sonucunda; oleik asit, LDL moleküllerinin yapısına girmekte ve LDL'yi oksidasyona karşı dirençli hale getirmektedir (80). Doymamış yağ asitleri hücre zarının yapısına da girmekte ve hücreleri oksidasyona karşı korumaktadırlar (36).

Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz, intrasellüler antioksidan savunma sisteminin elemanları olup, hücreleri enzimatik yolla lipid peroksidasyondan koruyucu bir etkiye sahiptirler (6,17,34,38,41,60,61,64,66,68-70,81,83). Antioksidan enzim uygulamaları, hücrelerin oksijen radikalleri ile zedelenmelerini engelleyebilmektedir (17,41,64,68,69,81). (Şekil 9: Serbest radikalleri temizleyen antioksidan savunma mekanizmasını göstermektedir). Yapılan deneysel çalışmalarda oksijen radikallerinin sebep olduğu damar geçirgenliği artışının SOD, katalaz ve E vitamin uygulamaları ile engellenebildiği gösterilmiştir (38,64,70). Katalaz infüzyonunun da immun reaksiyonların sebep olduğu endotel dezelenmesini belirgin biçimde azalttığı bildirilmiştir (38). Aterosklerotik lezyonlarda, koruyucu amaçla glutatyon peroksidaz aktivitesinde de artış olduğu tesbit edilmiştir (6).

Vitamin E, vitamin C ve beta karoten gibi antioksidanlar kendileri okside olarak serbest radikallerin temizlenmesinde görev almakta, hücre membranlarındaki doymamış yağ asitlerinin ayrıca kandaki kolesterol, lipid ve LDL'nin oksidasyonunu engelleyebilmektedirler (2,12,14,17,21,34,64,66,68,70,80,81-85). Epidemiyolojik çalışmalar beta karotenden zengin besinleri fazla tüketenlerde ateroskleroz ve kanser gelişimi sıklığının azaldığını göstermektedir (81,82,84). Kolesterolün zengin

Turk J Cardiol 1993, 6



Şekil 9. Serbest radikallere karşı savunma mekanizmasının şeması. Küçük moleküller ve enzim sistemleri, intrasellüler serbest radikallerin yoğunluklarının belirli sınırlar içinde tutulmasına aracılık etmektedir. Serbest radikaller hücrede başlıca üç tip reaksiyona girebilirler. Lipid, protein veya DNA ile reaksiyona girerek sitotoksisteye neden olabilir. Serbest radikaller sitoplazma ve membranlarda bulunan küçük moleküller ile reaksiyona girer, böylece toksik etkileri engellenebilir. Üçüncü tip reaksiyonda da süperoksit, hidrojen peroksit ve lipid peroksidit ile temizleyen bir seri enzim aracılığıyla ortadan kaldırırlar (Freeman BA. J Lab Invest) (GSH: Redükte glutatyon, GSSG: Okside glutatyon, O_2^- : Süperoksit, H_2O_2 : Hidrojen peroksit)

diyet ile beslenen tavşan ve maymunlara probocol verilmesinin de aterosklerozun ilerlemesini yavaşlattığı tesbit edilmiştir. Probocol antioksidan alınımını azaltabilmekte ve foam hücrelerinin oluşumunu yavaşlatabilmektedir (80,86).

Deniz ürünleri ile beslenen toplumlarda, kan trigliserid, kolesterol, LDL ve VLDL seviyelerinin düşük, HDL seviyesinin yüksek olduğu; kanama zamanının uzadığı ve trombosit agregasyonunun azaldığı tesbit edilmiştir. Balık, (n-3) doymamış yağ asitlerinden zengin bir besin maddesidir. Deniz ürünleri ile beslenenlerde balık yağı içinde bulunan eikosapentanoik asit hücre zarlarının yapısına girmektedir. Bunun sonucunda trombositlerden **TBA2** yerine **PGI3** üretilmektedir. **PGI3**, **TBA2**'nin tersine antiagregan bir maddedir. Kanama zamanının uzamasına ve damarların genişlemesine neden olur. Bütün bu olumlu etkiler sonucunda balık tüketen toplumlarda kalp damar hastalıklarının görülme sıklığı belirgin biçimde azalmaktadır (9).

b) Şeker Hastalığında Aterosklerozdan Korunma

Şeker hastalarında ateroskleroz erken yaşlarda ortaya çıkabilmektedir. Kan şekerinin yükseldiği zamanlarda, damar endoteli ve hücreler arası mesafede bulunan proteinler hızlı bir şekilde glikolize olmaktadır. Glikolize olan proteinler, serbest radikaller ile çok kolay reaksiyona girmekte ve damar duvarı zedelenmektedir. Diyetteki rafine şekerin azaltılması, lif oranının artırılması ve kan şekerinin düzenlenmesi ile kan glikoz seviyesindeki hızlı yükselmeler önlenebilmekte ve böylece şeker hastalarının aterosklerozdan korunmaları mümkün olabilmektedir (2,14). B6 vitamini eksikliğinde de

diabette olduğu gibi yapısal proteinlerin glikasyonu hızlanmakta, kollagen molekülleri arasındaki çapraz bağlar yıkılmaktadır. Bu nedenle, şeker hastalarında (yapısal proteinlerin glikasyonunun engellenebilmesi için) B6 vitamini verilmesinin yararlı olacağı düşünülmektedir (2).

c) Egzersiz ve Ateroskleroz

Çok sayıda epidemiyolojik çalışma ve yapılan hayvan deneyleri, düzenli yapılan fiziksel egzersizin ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı riskini azalttığını göstermektedir (77,87-90). Egzersizin bu etkisi, şişmanlık, stres ve hipertansiyonu engelleyebilmesi; kan kolesterol, lipid yoğunluğunu ve vücut yağ kitlesini azaltması ile açıklamaktadır (77,89-91). Vücut ağırlığı, vücut yağ oranı (87), karın çevresi yağ kitlesi (91) ile kan kolesterol-lipid yoğunluğu arasında kuvvetli bir bağlantı bulunmaktadır. Böylece, karın çevresi yağ kitlesi ile kan kolesterol-lipid seviyesi hakkında ilk bakışta bir fikre sahip olunabilmektedir (91). Aerobik egzersizler ile plazma total kolesterol, trigliserit (77,81,87,89,90), LDL ve VLDL (73,85) seviyeleri düşmekte; HDL seviyesi artmaktadır (78,87-90). Uzun süreli aerobik egzersiz yapılması sonucunda lipolitik aktivite artmakta (90), glikoz ve yağ asitlerinin oksidasyonu ile enerji tüketilmektedir (89). Kısa süreli anaerobik egzersizlerin kan lipid ve lipoproteinleri üzerine olumlu etkileri ise zayıf ve geçicidir (90). Çünkü anaerobik egzersizde glikoz, laktik aside dönüşmekte; kan lipidleri ise sınırlı miktarda kullanılmaktadır (89).

SONUÇ

Her geçen gün yaşam standardının yükselmesi ve geçmişte ölümcül olan bir çok hastalığın tedavisinin bulunması; insan ömrünün uzamasına yol açmaktadır. Bu nedenle, gelişmiş ülkelerde ve dünya genelinde, yaşlılık hastalıkları önem kazanmaktadır. Ateroskleroz yeterince uzun yaşayan her insanda gelişen bir patolojidir ve insan ömrüne sınır getiren birinci sıradaki etkidir. Endüstrileşmiş toplumlarda ölümlerin yaklaşık yarısına ateroskleroz ve komplikasyonları neden olmaktadır (4,6,8). Bu sonuç; günümüz ve gelecek insanının en büyük sağlık problemini, aterosklerozun oluşturduğunu ortaya koymaktadır. Damar sistemi, bebeklik ve çocukluk çağlarından itibaren yaşlanmaya başlamaktadır (69). Bu nedenle ateroskleroza bağlı kalp damar hastalıkları ortaya çıkmadan çok daha önceleri korunma önlemlerinin alınması ve beslenme alışkanlıklarının değiştirilmesi ile fiziksel olarak aktif bir yaşam sürdürülmesi gerekmektedir. Günümüze kadar ateroskleroz ve etyopatogenezi üzerinde yapılan çok sayıda çalışma, hastalığa yol açan nedenleri ve etki biçimlerini ortaya çıkarmış; hastalıktan korunma yolları anlaşılmıştır. Ateroskleroza korunma ile ilgili bilgilerin günlük hayata aktarılması, damar sisteminin yaşlanmasını durdurmasa bile büyük oranda yavaşlatacak; insan ömrünün daha da uzamasını, sağlıklı ve dinamik bir yaşam sürdürülmesini sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Hubbard RW, Ono Y, Sanchez H. Atherogenic effect of oxidized products of cholesterol. *Prog Food Nutr Sci* 1989;13:17-44.
2. Lagerlof H, Nilsson CG. The biology of ageing arteries. An intergrated view. *Biomed. Pharmacother.* 1989; 43:505-12.
3. Nilsson AH, Krondahl U, Querol-Ferrer V, Ringgertz, NR. Differences in growth factor response in smooth muscle cells isolated from adult and neonatal rat arteries. *Differentiation* 1991 ;47:99-105.
4. Stenbes WE. The lipid hypothesis and the role hemodynamics in atherogenesis. *Prog Cardiovasc Dis* 1990;33:119-36.
5. Thompson WD, Smith EB. Atherosclerosis and coagulation system. *J Pathol* 1989;159:97-106.
6. Vatanabe T, Tokunaga O, Fan J. Atherosclerosis and macrophages. *The Japanese Society of Pathology* 1989;39:473-86
7. Feuerstein G, Goldstein RE. Lipid peroxides and the coronary circulation *Am Rev respir Dis* 1987;136:485-7.
8. Habenicht AJR, Salbach P, Timmen UJ, Blattner C, Schettler G. Platelet-derived growth factor - a growth factor with an expanding role in health and disease . *Klin Wochenschr* 1990;68:53-9.
9. Hedold PM, Kinsella JE. Fish oil consumption and decreased risk of cardiovascular disease, a comparison of findings from animal and human feeding trials. *Am J Clin Nutr* 1986;43:566-98.
10. Mendis S. Magnesium, zinc, and manganese in atherosclerosis of the aort. *Biological Trace Element Research.* 1989;22:251-6.
11. Craig WY, Palomaki GE, Johnson M, Haddow JE. Cigarette smoking-associated changes in blood lipid and lipoprotein levels in the 8- to 19-year-old age group. A metanalysis. *Pediatrics* 1990;85:155-8.
12. Dusing R, Stumpe KO, Verier H. Dietary fat, hypertension, atherosclerosis. *Klin. Wochenschr* 1990;68:1-3.
13. Havel RJ. Biology of cholesterol, lipoproteins and atherosclerosis. *Clin Exp Hypertens All* (5-6), 1989;887-900.
14. Nestel PJ. Current strategies for atherosclerosis and lowering cholesterol. *Clin Exper Hypertens All* (5-6, 1989;915-25.
15. Stehbens WE. The controversial role of the dietary cholesterol and hypercholesterolemia in coronary heart disease and atherogenesis. *Pathology* 1989;21:213-21.
16. Tikkanene MJ. Role of plasms lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerotic disease, with special reference to sex hormone effects. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:296-304.
17. Cross CE, Halliwell B, Borush E, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, McCORD J, M, Harman D. Oxygen radicals and human disease. *Ann intern Med* 1987;107:526-45.
18. Gerrity RG, Naito HK, Richardson M, Schwartz CJ. Dietary induced atherogenesis in swine. *Am J Pathol* 1979;95:775-85.

19. Hon HF. Lesion-derived low density lipoprotein and oxidized low density lipoprotein share a lability for aggregation, leading to enhanced macrophage degradation. *Arteriosclerosis. Thromb* 1991 ;11:1209-22.
20. Krzanowski JJ. Oxidants, antioxidants and cardiovascular disease. *J Fla Med Assoc* 1991 ;78:435-8.
21. Scheffler E, Huber L, Fruhbis J, Schulz I, Ziegler R, Dresel HA. Alteration of plasma low density lipoprotein from smokers. *Atherosclerosis* 1990;82:261-5.
22. Snow J, Phillips MC. Phase behavior of cholesterol ester dispersions which model the inclusions of foam cells. *Biochemistry* 1990;29:2464-71.
23. Zhu B-Q, Parmley WW. Modification of experimental and clinical atherosclerosis by dietary fish oil. *Am Heart J* 1990;119:168-77.
24. Day HJ, Rao K. Evolution of platelet function. *Semin Hematol* 1986;23:89-101.
25. Fuster V, Adams PC, Bedimon JJ, Chesebro JH. Platelet-inhibitor drugs, role in coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1987;29:325-46.
26. Vermeylen J, Verstraete M, Fuster V. Role of platelet activation and fibrin formation in thrombogenesis. *JACC* 1986;8:2B-9B.
27. Yardumian D, Mackie I, Machin S. Laboratory investigation of platelet function, a review of methodology *J Clin Pathol*, 1986;39:701-12.
28. Madia V, Howlett GJ. Effects of cigarette smoking and dietary lipids on rat lipoprotein metabolism. *Atherosclerosis*, 1990;80:209-16.
29. Srivastava RAK, Jiao S, Tang J, Pflieger BA, Kitchens RT, Schonfeld G. In vivo regulation of low density lipoprotein receptor and apolipoprotein B gene expressions by dietary fat and cholesterol in inbred strains of mice. *Biochim Biophys Acta*, 1991 ;1086:29-43.
30. Sturm MJ, Strophair JM, Kendrew PJ, Vandongen R, Beilin U, Taylor R R. Whole blood aggregation and plasma lysopaf related to smoking and atherosclerosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1989;16:597-605.
31. Vagenknecht LE, Cutter GR, Haley NJ, Sidney S, Manolio T A, Hughes GH, Jacobs DR. Radial differences in serum cotinine levels among smokers in the coronary artery risk development in (young) adults study. *Am J Public Health* 1990;80:1053-56.
32. Mack WJ, Bankerhon DH. Factors influencing the formation of new human coronary lesions, age, blood pressure, and blood cholesterol. *Am J Public Health* 1991 ;81:1180-84.
33. Balla G. Heme uptake by endothelium synergizes polymorphonuclear granulocyte-mediated damage. *Trans Assoc Am Physicians* 1990;103:174-9.
34. Clark IA. Tissue damage caused by free oxygen radicals. *Pathology* 1986;18:181-6.
35. Halliwell B. Free radicals reactive oxygen species and human disease, a critical evaluation with special reference to atherosclerosis. *Br J Exp Pathol* 1989;70:737-57.
36. Petkau A. Scientific basis for the clinical use of superoxide dismutase. *Cancer Treat Rev* 1986;13:17-44.
37. Stafforini DM, Elstad MR, McIntyre TM, Zimmerman GA. Human macrophages secrete platelet-activating factor acetylhydrolase. *J Biol Chem* 1990;265:9682-87.
38. Ward PA, Johnson KJ, Till GO. Oxygen radicals and microvascular injury of lungs and kidney. *Acta Physiol Scand* 1986;548:79-85.
39. Yardımcı S, Ergün A, Köse KS. Sigara içiminin sigara alışkanlığı olmayan ve olanlarda dolaşım sistemi üzerine akut etkileri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 1992, (Bas-kıda).
40. Bowen-Pope DF, Malpass TW, Foster DM, Ross R. Platelet-derived growth factor in vivo: levels, activity, and rate of clearance. *Blood* 1984;164:458-96.
41. Halliwell B, Cutleridge JMC. Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine some problems and concepts. *Arc Biochem Biophys* 1986;246:501-14.
42. Berk BC, Alexander RW. Vasoactive effects of growth factors. *Biochem Pharmacol* 1989;38:219-25.
43. Lüscher TF, Yang Z, Diederich D, Bühler FR. Endothelium-Derived vasoactive substances, potential role in hypertension, atherosclerosis, and vascular occlusion. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;14 (Suppl 6):S63-9.
44. Addis PB. Occurrence of lipid oxidation products in foods. *Food Chem Toxicol*, 1986;24:1021-30.
45. Hannink M, Donoghue DJ. Structure and function of platelet-derived growth factor (PDGF) and related proteins. *Biochim Biophys Acta*. 1989;989:1-10.
46. Ross R. Platelet-derived growth factor. *Lancet*. 1989;27:1179-82.
47. Gordon D, Schwartz SM, Bendim EP, Wilcox JN. Growth factors and cell proliferation in human atherosclerosis. *Transplant Proc* 1989;21:3692-94.
48. Martinet Y, Rom WN, Grotendorst GR, Martin GR, Crystal RG. Exaggerated spontaneous release of platelet derived growth factor by alveolar macrophage from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1987;317:202-9.
49. Nagaoka I, Trapnell BC, Crystal RG. Upregulation of platelet-derived growth factor-A and -B gene expression in alveolar macrophages of individuals with idiopathic pulmonary fibrosis *J Clin Invest* 1990;85:2023-27.
50. Williams LT. Signal transduction by the platelet-derived growth factor receptor. *Science*, 1989;243:1564-70.
51. Seifert RA, Schwartz SM, Bowen-Pope, DF. Developmentally regulated production of platelet-derived growth factor-like molecules. *Nature* 1984;311:669-71.
52. Heldin CH. Platelet-derived growth factors. A family of isoforms that binds to two distinct receptors. *Br Med Bull* 1989;45:453-64.
53. Myers C. Peptide growth factors. The parallel between fetal development and malignant transformation. *Am J Reprod Immunol Microbiol*, 1991 ;25:B133-6.
54. Raff MC, Lillien LE, Richardson WD, Burne JF, Noble MD. Platelet-derived growth factor from astrocytes drives the clock that times oligodendrocyte development in culture. *Nature*, 1988;333:562-5.

55. Rubin K, Hansson GK, Rönstrand L, et al. Induction of B-type receptors for platelet-derived growth factor in vascular inflammation: possible implications for development of vascular proliferative lesions. *Lancet*. 1988;18:1353-56.
56. Yarden Y, Escobedo JA, Kuang W-J, et al. Structure of receptor for platelet-derived growth factor helps define a family of closely related growth factor receptors. *Nature*, 1986;323:226-32.
57. Tzeng DY, Deuel TF, Huang JS, Baehner RL. Platelet-derived growth factor promotes human peripheral monocyte activation. *Blood*, 1985;66:179-83.
58. Westmark B, Heldin C-H. Platelet-derived growth factor in autocrine transformation. *Cancer Res*, 1991 ;51:5087-92.
59. Bergstran H, Bjornson A, Blaschke E, et al. Effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, on alveolar macrophage function in smokers. *Thorax*, 1990;45:362-68.
60. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease. Free radicals and tissue injury. *Lab invest* 1982;47:412-26.
61. Goldglick LA, Kane AB. Role of reactive oxygen metabolite in crocidolite asbestos toxicity to mouse macrophages. *Cancer Res* 1986;46:5558-66.
62. Jaras ED, Bruder G, Held HW. Significance of xanthine oxidase in capillary endothelial cells. *Acta Physiol Scand*, 1986;548:39-46.
63. Parks DA, Granger DN. Xanthine oxidase: biochemistry, distribution and physiology. *Acta Physiol Scand* 1986;548:87-99.
64. Tribble DL, Aw TY, Jones DP. The pathophysiological significance of lipid peroxidation in oxidative cell injury. *Hepatology* 1987;7:377-87.
65. Weiss SJ. Oxygen, ischemia and inflammation. *Acta Physiol Scand*, 1986;548:9-37.
66. Stadtman ER. Ascorbic acid and oxidative inactivation of proteins. *Am J Clin Nutr* 1991 ;54:1125s-28s.
67. Groot HD, Noll T. The role of physiological oxygen partial pressures in lipid peroxidation. Theoretical considerations and experimental evidence. *Chem Phys Lipids*, 1987;44:209-26.
68. Yavuzer S, Yardımcı S. Trombopoez regülasyonunda antioksidan savunmanın önemi. 1. Histoloji ve Embriyoloji Sempozyumu. Ankara: Cantekin Matbaacılık, 1992, 26-28 Mart; 179-95.
69. Yardımcı S. Süperoksit dismutaz uygulamasının trombopoez üzerine etkileri. *Türkiye Klinikleri, Türk Tıp Araştırma Dergisi*. 1992;10:2-7.
70. Jacobson JM, Michael JR, Jafri MH, Gurtner GH. Antioxidants and antioxidant enzymes protect against pulmonary oxygen toxicity in the rabbit. *J Appl Physiol* 1990;68:1252-59.
71. Barrow RE, Stephen EM, Basedre JO, Herndon DN. Selective permeability changes in the lungs and airways of sheep after toxic smoke inhalation. *J Appl Physiol* 1990;68:2165-70.
72. Zatta A, Prosdocimi M. Platelet aggregation in male and female smokers. *Thromb Haemost* 1989;63:140-1.
73. Cuesta C, Sanchez-Muniz FJ, Cuesta GL, et al. Effects of age and cigarette smoking on serum concentrations of lipids and apolipoproteins in a male military population. *Atherosclerosis* 1989;80:33-9.
74. Kaprio J, Ferrel RE, Kott BA, Sing CF. Smoking and reserve cholesterol transport, evidence for gene-environment interaction. *Clin Genet* 1989;36:266-8.
75. Hiramatsu K. Effect of gamma-oryzanol on atheroma formation in hypercholesterolic rabbits. *Tokai J Exp Clin Med*, 1990;15:299-305.
76. Zwijsen RM. Modulation of low-density lipoprotein-induced inhibition of intercellular communication by antioxidants and high-density lipoproteins. *Food Chem Toxicol* 1991;29:615-20.
77. Mannig JM, Dolly-Manning CR, White K, et al. Effects of a resistive training program on lipoprotein-lipid levels in obese women. *Med Sei Sports Exerc*, 1991;23:1222-26.
78. Wallace MB, Moffatt RJ, Maymes EM, Green NR. Acute effects of resistance exercise on parameters of lipoprotein metabolism. *Med Sei Sports Exerc* 1991;23:199-204.
79. Smith LL. Another cholesterolemia hypothesis: cholesterol as antioxidant. *Free Radic Biol Med*, 1991 ;11:47-61.
80. Steinberg D. Antioxidants and atherosclerosis. *Circulation* 1991;84:1420-25.
81. Jialal, Nokus E P, Cristofoli L, Grundy S M. Beta-carotene inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein. *Biochim Biophys. Acta* 1991;1086:134-8.
82. Niki E. Antioxidants in relation to lipid peroxidation. *Chem Phys Lipids* 1987;44:227-53.
83. Funi S. The role of glutathione peroxidase in the antioxidant system of erythrocytes. *Br J Haematol* 1988;68:263-71.
84. Burton GW. Antioxidant action of carotenoids. *J Nutr* 1989;119:109-111.
85. Green J, Bunyan J. Vitamin E and the biological antioxidant theory. *Nutr (Abstracts)* 1969;39:321-45.
86. Mao SJ. Attenuation of atherosclerosis in a modified strain of hypercholesterolemic Watanabe rabbits with use of a probucol analogue (MLD-29, 311) that does not lower serum cholesterol. *Arteriosclerosis Thromb* 1991 ;11:1266-75.
87. Barr SI, Costill DL, Fink WJ, Thomas R. Effect of increased training volume on blood lipids and lipoproteins in male collegiate swimmers. *Med Sei Sports Exerc*, 1991;23:795-800.
88. Faria IE, Faria EW. Effect of exercise on blood lipid constituents and aerobic capacity of fire fighters. *J Sports Med Phys Fitness*, 1991 ;31:75-81.
89. Giada F, Baldo-Enzi G, Biaocchi MR, Zuliani G, Vitale E, Fellin R. Specialized physical training programs effects on serum lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A-I and B lipolytic enzyme activities. *J Sports Med Phys Fitness*. 1991;31:196-203.
90. Stucchi AF, Terptrak HM, Foxall TL, Nicolosi RJ, Smith SC. The effect of exercise on plasma lipids and LDL subclass metabolism in miniature swine. *Med Sei Sports Exercise*, 1991;23:552-61.
91. Marti B, Knobloch M, Riesen WF, Howeld H. Fifteen-year changes in exercise, aerobic power, abdominal fat and serum lipids in runners and controls. *Med Sei Sports Exercise*, 1991;23:115-22.