

Aterosklerozun Patogenezi

THE PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS

Yavuz BAYKAL*, Ahmet TÜZÜN**, Fikri KOCABALKAN***

* Doç.Dr.,GATA İç Hastalıkları BD,

** Dr.,GATA İç Hastalıkları BD,

*** Prof.Dr.,GATA İç Hastalıkları BD, ANKARA

Özet

Ateroskleroz, sık ve kompleks bir hastalık olup, arteriel duvarın iyileşme ve tamir cevapları ile çeşitli hasar oluşturuca uyarılar arasındaki birçok etkileşimler nedeniyle ortaya çıkar. Endotel hasarından sonra, direk hücre-hücre etkileşimi, endotel hücre disfonksiyonu nedeniyle kemotaktik ve büyüme faktörlerinin sekresyonu, subintimal bölgeye monositlerin girişi, düz kas hücrelerinin çoğalmasına ve matriks proteinlerinin sentezinin artmasına neden olur. T lenfositlerinin devreye girmesi ile birlikte bu değişiklikler yağlı çizgiye dönüşür ve bu oluşum aterosklerozun erken histopatolojik değişikliklerini gösterir. Aterosklerotik lezyonların ilerlemesi düz kas hücre tabakasının değişimi ve lipid yüklü makrofajların birikimiyle belirgin hale gelir.

Anahtar Kelimeler: Ateroskleroz, Patogenez

T Klin Tıp Bilimleri 1998, 18:360-368

Summary

Atherosclerosis, a common and complex disease, results from multiple interactions among injurious stimuli and the healing reparative responses of arterial wall. After endothelial, direct cell-cell interaction, and secretion of chemotactic and growth factors resulting from endothelial cell dysfunction, induce recruitment of monocytes to subintimal regions, smooth muscle cell proliferation, and increased synthesis of matrix proteins. The recruited monocytes become macrophage, accumulate lipid, and ultimately become foam cell. Together with accompanying T lymphocytes these changes represent the fatty streak, an early histopathological change indicating atherosclerosis. Progression of this atherosclerosis lesion is marked the accumulation of alternating layers of smooth muscle cells and lipid-laden macrophages.

Key Words: Atherosclerosis, Pathogenesis

T Klin J Med Sci 1998, 18:360-368

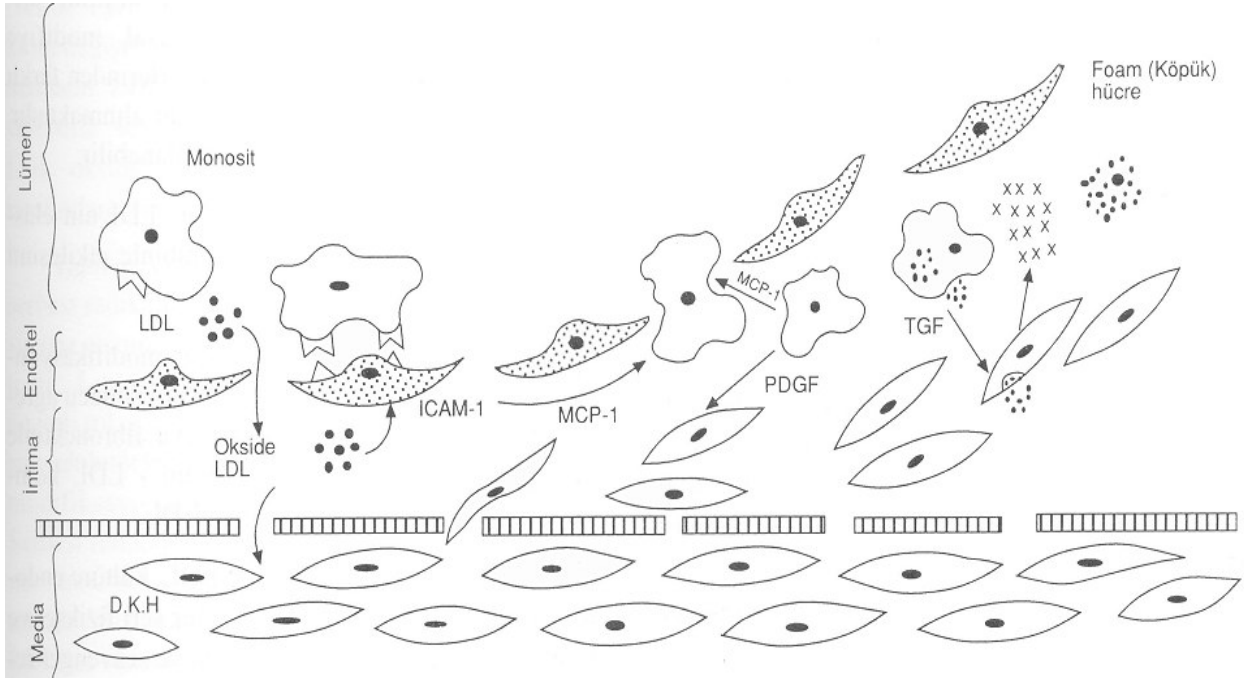
Ateroskleroz arter duvarının intima ve media tabakasındaki değişimlerin eşlik ettiği, lipidlerin ve kanın diğer yapı taşlarının ve de fibröz dokunun yerel birikiminden doğan değişikliklerin bir kombinasyonu olarak tanımlanır (1). Genellikle ergenlik çağlarında, lezyon makrofajlarda daha fazla lipid birikmesi, intimadaki düz kas hücrelerinde lipid damlacıklarının belirmesi ile sarı-grimsi yağ çizgilerine (fatty streak) dönüşür. Yağ çizgilerinde düz kas hücreleri yer almakla birlikte baskın hücre tipi makrofajlardır. Ergenlik çağı sonlarında, hücreler arası alanda da küçük lipid partikül birikintileri

oluşmaya başlar. bu oluşum "preaterom" olarak adlandırılır ve bu arter duvarının kalıcı hasarına yol açan ilk lezyondur. Bu hücre dışı lipid birikintilerinin bir araya gelmesiyle lipid çekirdeği "ateroma" oluşur. Ateroma, arter duvarını kalınlaştırır ama damar içine doğru çıkıntı yapmaz. 3. ve 4. dekadlarda, lipid çekirdeği üstündeki yüzeyel intimanın yerini yavaş yavaş içinde düz kas hücrelerinin de bulunduğu granülasyon dokusu alır. Buna fibröz örtü, lezyona da fibröz plak (fibroateroma) denir. Burada makrofajlar bulunmakla beraber baskın hücre tipi düz kas hücreleridir. Aterosklerozun karakteristik lezyonu, bir endotel tabakası ile kaplı, düz kas hücreleri ve fibröz dokudan bir örtü ile, sarımtırak renkli lipid içeren bir çekirdekten oluşmuş fibröz plaktır.

İlerlemiş aterosklerotik lezyonlar, hemoraji, tromboz, kalsifikasyon ve arter boşluğuna doğru

Geliş Tarihi:

Yazışma Adresi: Dr.Yavuz BAYKAL
GATA İç Hastalıkları BD
Etlik, ANKARA



Şekil 1. Ateroskleroz oluşumunun dönemlerinin şematik gösterilmesi.

girinti yaparak damarın daralmasına neden olabilir. Bu yer kaplayıcı lezyonların ana yapısı fibröz doku olmakla birlikte, %45'e varan oranlarda lipid, özellikle kolesterolden oluşmuştur. Aterosklerozun patogenezinde hali hazırda geçerli olan modelin iki önemli bölümü vardır. Bunların ilki, hala anlaşılammış olan, endotelde bozulmaya neden olacak herhangi bir olay olmadan, hasar veya fonksiyon bozukluğunun oluşması, ikincisi ise duvarın iyileştirilmesi için gerekli inhibitör sinyaller arasında bir denge sağlayarak aterosklerotik lezyonlarda ilerleme veya gerileme sağlanmasıdır(2).

Hemodinamik güç dahil birçok faktörler (mekanik, homosistein, immünolojik, toksin, hiperkolesterolemi) endotel tabakasının kaybına yol açarak subendotel dokuyu açığa çıkarır. Bu bölgeye toplanan makrofajlar dolaşımdan kolesterolü alarak köpük hücrelerini oluştururken, trombositler bu hasarlı bölgeye yapışarak çöker ve trombosit kaynaklı büyüme faktörlerini salarak düz kas hücrelerinin mediadan intimaya göçüne ve proliferasyonuna yol açar. Aterosklerozun ana sebebi hiperlipemi, özellikle hiperkolesterolemidir. Özellikle düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve lipopro-

tein(a) bu aterojeniteden sorumludur. Bu hipotezle ilgili olarak;

1. Arter duvarında kolesterol birikmesi hem deneysel hem de insanlardaki aterosklerozunun en belirgin bulgusudur.
2. Çok çeşitli deney hayvanlarında, plazma kolesterolünü yükseltilmesi ile ateroskleroz oluşturulabilmektedir.
3. Plazma kolesterolü yüksek kişiler, erken yaşta koroner kalp hastalığına (KKH) yakalanmakta ve erken yaşta ölmektedir.
4. Ortalama plazma kolesterol değerleri düşük olan Japonların, Amerikaya göç ettiklerinde diyet alışkanlıklarının değişmesi sonucu plazma kolesterol düzeyleri yükselmekte ve KKH sıklığı artmaktadır.
5. LDL reseptör eksikliği olan ailesel hiperkolesterolemili hastalarda, plazma kolesterol düzeyleri artarak erken yaşta ateroskleroz gelişir.
6. Plazma kolesterolü diyet ve ilaç tedavisi ile düşürüldüğünde KKH riski de azalmaktadır.

Endotelial hasar durumunda tetiği çeken mekanizma bilinmiyorsa da dislipidemi, hipertan-

siyon, sigara ve diabetes mellitus gibi hastalıklar patogenezde etkili olmaktadır. Ayrıca, viral enfeksiyonlar, immün hasar ve homosistein düzeylerinde artışın da endotelial hasara neden oldukları düşünülmektedir. Dikkat edilmesi gereken bir nokta ise bu faktörlerin çoğunun kardiyovasküler sistem (KVS) hastalıklarının gelişiminde de risk faktörleri olmalarıdır.

Ateroskleroz lezyonlarının gelişmesinde diğer bir problem lezyonların olduğu özel bölgelerin fokal topografisidir. Örneğin, renal arterler kan akımındaki değişikliklere, duvar gerilimine veya her ikisine sekonder olan mekanik streslere karşı fizyolojik adaptasyon bölgeleri oluşturmamaktadır. Bu lezyon bölgeleri:

1. LDL gibi plazma makromoleküllerin endotelden geçirgenliğinde artma.
2. Endotelial hücreler ve düz kas hücrelerinin turnoverinde artma.
3. İntimal makrofajlarda artmayla karakterizedir.

Diğer yandan plazma lipoproteinlerinin plazmadan arter duvarına geçişleri, onların konsantrasyon ve çapları ile alakalıdır. Şayet LDL konsantrasyonu yüksekse LDL, HDL yüksekse HDL fazla geçer. Normal küçük çocukların intimalarında HDL/LDL partikül oranı 10/1 iken, 20-30 yaşlarında bu oranın 2-3/1 düştüğü saptanmıştır. Lipoprotein düzeyleri kritik düzeylere ulaştığı zaman aynı benzer mekanizmalar erken ateromatöz lezyonlara neden olacak olan lipoproteinlerin bu bölgelere yerleşimine neden olurlar. Hiperkolesterolemisi olanlarda küçük arterler kadar aortun bütün bölgelerinde de ilerlemiş aterosklerotik lezyonlar ortaya çıkmaktadır (3).

Hiperlipidemi ve Vasküler Hasar

Doğal LDL'nin kendisi ne sitotoksiktir ne de endotelin fonksiyonlarında değişime neden olmaktadır. O halde LDL aterojenitesi nereden gelmektedir? LDL'nin makrofajlar tarafından alınıp da "köpük hücreler" oluşması için, önce LDL'nin yapısında bazı değişiklikler olması gerekmektedir. Gerçekten de ancak modifiye LDL'ler makrofajlar tarafından alınabilmektedir (4). Deneysel çalışmalar, LDL'nin kimyasal modifikasyonunun (asetil LDL, asetoasetil LDL, malondialdehit LDL)

makrofajlar tarafından kolesterol alımını artırdığını göstermiştir. Bu kimyasal modifiye LDL'ler makrofajlarda LDL reseptörlerinden farklı "Asetil LDL reseptörleri" tarafından alınmaktadır. LDL modifikasyonları 3 grupta toplanabilir:

1. Proteolitik modifikasyonlar: LDL'nin elastaz, plazmin, kallikrein veya trombinle etkileşimi sonucu oluşurlar.

2. LDL agregasyonuna yol açan modifikasyonlar: LDL'nin fosfolipazlarla etkileşimi sonucu agregasyon; proteoglikan, kollajen veya fibronektinle kompleks oluşumu, immunglobulin - LDL kompleksi veya mast hücre modifiye LDL.

3. Oksidatif modifikasyon: LDL, kültüre endotel hücrelerle inkube edildiğinde bir seri fiziksel ve kimyasal değişikliklere uğramakta ve scavenger reseptörler aracılığıyla makrofajlara doğal LDL den 8-10 kat daha hızlı alınmaktadır. Arter duvarındaki üç ana hücre tipi de (makrofajlar dahil) LDL'yi okside edebilmektedir. LDL oksidasyonu, LDL fosfolipidlerindeki poliansatüre yağ asitlerinin peroksidasyonu ile başlamaktadır. Bunun sonucu, lesitin lizolesitine dönüşmekte ve Apo B kısmının scavenger reseptör tarafından tanınmasına yol açan kısmi yıkıma uğramaktadır ve yapısındaki Apo B'deki lizin kalıntılarının doğal LDL'de bulunmayan, malondialdehit (MDA) ve 4-hidroksinonel (4-HNE) ile konjuge olmasıyla oksidasyona özgü lipid-protein kalıntıları oluşmaktadır. Bu olay hücrelerden süperoksit anyonlarının salınımı, membrana bağlı enzimlerin (fosfolipazların) LDL'ye direkt etkisi, hücre membranları içinde oluşan lipid peroksidlerin LDL'ye aktarılması veya hücre dışı proteoglikanlara bağlı LDL'nin metal iyonlarına katalizlenen peroksidasyonu sonucu olabilir.

Belli bir miktardaki LDL reseptörlerinin LDL'nin yüksek konsantrasyonlarında down regülasyona uğraması, doğal LDL'nin azlığında endotelde hasara neden olabilir. Doğal LDL miktardaki artış oksidasyon veya regülasyonla değişmiş olan LDL'nin kimyasal mediatörlerinde artışa neden olur. Gerçektende, endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve özellikle makrofaj/monositler, doğal LDL'leri okside formlara dönüştürebilmektedir. Bu modifiye LDL makrofaj ve düz kas hücrelerinde bulunan scavenger reseptörleri ile tanınırlar.

Okside LDL sitotoksik endotel hücre fonksiyonlarını değiştirdiği gibi endotel hasarına da neden olmaktadır. LDL oksidasyonun daha çok lokal aterosklerotik lezyon oluşturduğuna inanılmaktadır. LDL oksidasyonu, hücrelerin serbest radikalleri tarafından oluşturulur.

Yapılan çalışmalar, peroksidasyonu başlatan serbest radikallerin hücrelerde muhtemelen lipooksijenaz enzimleri tarafından üretildiğini göstermektedir. Lipooksijenazların LDL oksidasyonunda önemli rol oynadıkları açıktır, zira hücre lipooksijenaz inhibitörleri hücrelerin yol açtığı oksidatif LDL modifikasyonunu tamamen inhibe etmektedir. Serbest radikallerin hücresel kaynakları hala tartışma konusudur. Superoksit anyonun (O_2^-) üretiminde düz kas hücrelerince modifiye olmuş LDL'ler önemli rol oynamaktadır. Son zamanlarda damar duvarında oksidatif hasara neden olan myeloperoksidazın ateroskleroz lezyonlarında rol oynadığı saptanmıştır(5).

Okside LDL partikülleri içerdikleri lipid peroksidasyon ürünleri ile sitotoksiktirler. Okside LDL endotel gevşetici faktörü olan nitrik oksit sentezi önlediği için vasospazmda rol oynamaktadır. Okside LDL, ayrıca dolaşımındaki monositler içinde kemotaktiktir ve monositlerin endotele ve düz kas hücrelerine adezyonunu kolaylaştıran monosit kemotaktik protein-1 (MCB-1) üretimini artırır. Diabetes mellituslu hastalarda oluşan glikolize LDL, okside LDL benzeri etkilere sahiptir. Okside LDL'nin, köpük hücre oluşumunda ve aterogenezde rolü kesin olarak kanıtlanmıştır(6). Okside LDL, aterojenik olaya 4 mekanizma ile katılır.

1. Okside LDL, makrofajlar tarafından kolesterol birikmesi sonucunda "down" regülasyona uğramayan "scavenger" reseptörler aracılığı ile alınır, böylece köpük hücre ve lezyon oluşumuna katılırlar.

2. Okside LDL, monositler için düz kas hücre ve endotelden salınan faktörler gibi kimyasal çekici "kemoatraktan" maddedir. Onların damar intimasına göçlerini hızlandırır.

3. Okside LDL, makrofajların intimadan plazmaya kaçışını önleyerek arter intimasındaki kalış süresini uzatır.

4. Okside LDL, arter duvarındaki hücreler için "sitotoksiktir". Hücresel hasar, belki de endotel hasar oluşturabilir.

Bir diğer modifiye LDL molekülü Lp(a) dır. Bu doğal LDL türeğinde, karaciğerden sekresyonundan önce apolipoprotein B'ye bağlanmış apo A proteini bulunur. Apo A yapısal olarak plazminojene benzer. Birçok apo A formları vardır ve bu farklılıklar dolayısıyla şahısların Lp(a) konsantrasyonları genetik olarak belirlenir ve diyetten hemen hiç etkilenmez. Yüksek Lp(a) konsantrasyonlarına artmış KKH riski eşlik eder. Lp(a) muhtemelen makrofajlar tarafından doğal LDL göre daha iyi tanınır ve alınır. Aterosklerotik koroner damar duvarında belirgin Lp(a) birikmesi bulunurken, normal damarlarda Lp(a) ya rastlanmamıştır (7). Lp(a) 'nın aterojenitesi çeşitli yollarla olabilir.

a) Apo A'nın Apo B-100 içeren partiküllerinin LDL reseptörleri tarafından normal alımını önlemesi, dolayısıyla dolaşan kolesterol miktarının artması.

b) Apo A plazminojene benzer yapısı nedeniyle Lp(a) plazmin oluşumunu azaltarak fibrinolizi inhibe eder. Lp(a) damar hasarının olduğu yerde biriken fibrine de bağlanarak çoğalan hücrelere kolesterolunu verebilir.

Lp(a), LDL benzeri bir molekül olup apoprotein B-100 içerir. Aterosklerozda Lp(a) nın rolü hala tam olarak bilinmemekte ise'de, Lp(a) selektif etki gösterebilir ve platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi endotel hücre aktivatörlerinin yokluğunda, mRNA ifadesi için gerekli plazminojen aktivatör inhibitörünün (PAI-1) etkisini artırır. Lp(a) ateroskleroz olayını PAI-1'nin sekresyonunu ve üretimini veya plazminojenle reseptörler için yarışarak plazmin üretiminde down regülasyona neden olarak trombojenik etkilerin artmasına neden olabilir. Düz kas hücrelerinde proliferasyonu önleyen plazminle aktive olan TGF-β'yi inhibe ederek düz kas hücrelerinde proliferasyonu artırır. Ayrıca Lp(a) köpük hücrelerin oluşumuna da katkıda bulunmaktadır.

Hipertrigliserideminin endotel üzerindeki direkt etkisi tam olarak değerlendirilememiştir. Muhtemelen hipertrigliserideminin etkisi indirekt olup küçük yoğun LDL partikülleri ve artık par-

tiküllerin varlığıyla ilgilidir. Ayrıca, diğer metabolik anormalliklerden olan insülin rezistansı veya hiperkoagulabiliteyle de alakalı olabilir (8).

Ateroskleroz'daki Hücresel Mekanizmalar

Endotel Hücreleri: Endotel hücreleri normal vasküller yapılarında tek tabaka halinde bulunurlar ve yavaş turnover gösterirler. Endotel hücreler, plazma proteinleri için selektif tromboresistan geçirgenlik bariyeri sağlarlar ve de vasküller yapıyı çeşitli faktörlerin (PGI₂, EDRF, endotelin) sentez ve sekresyonunu yaparak sağlarlar (9). Ayrıca, MHC antijenlerinin, kemotaktik proteinlerin ve lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonunu da sağlarlar. Endotelde hasara neden olan başlıca faktörler; hiperlipidemi, hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara, hiperfibrinojenemi, hiperhomosisteine mi, Herpes enfeksiyonu ve immun mekanizmalardır.

Endotel hücre fonksiyonlarındaki bozuklukların ortaya çıkışı aterosklerozdaki histolojik özelliklerin bulunmasından daha önce saptanır. Endotel hücre hasarı sonunda subendotelial intimada makrofaj birikimi olur ve de makrofaj ve endotel hücrelerinden açığa çıkan büyüme faktörleri sonucunda düz kas hücrelerinde aktivasyon veya proliferasyon görülür.

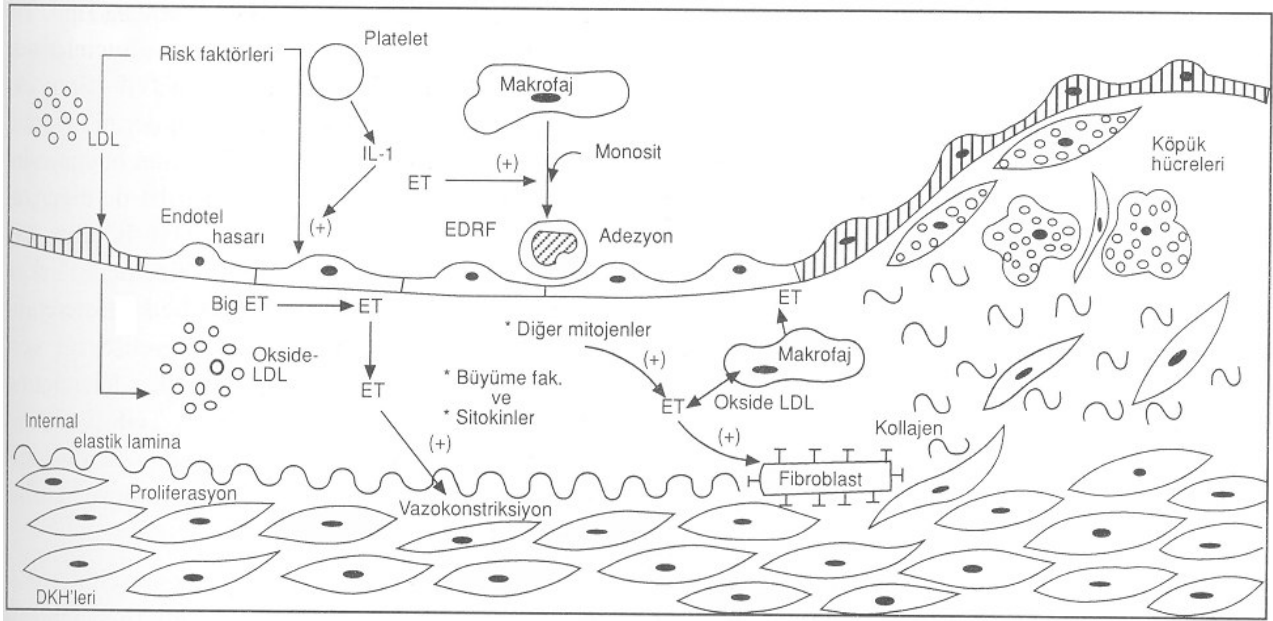
Düz kas hücreleri: Düz kas hücrelerinin birbirinden farklı iki fenotipik özelliği mevcut olup bunlar sentetik ve kontraktil tiptir. Kontraktil tip vazomotor değişikliklere karşı etki gösterirken sentetik tip ise genlerin ekspresyonuna ve de ekstraselüler moleküller için gerekli genlerin ekspresyonuna ve de ekstraselüler matriks sentez yeteneğine sahiptirler. Sentetik tip damarlarda embriyolojik gelişim sırasında ve de balon hasarı sonrası neointimada gözlenebilmektedir(10).

Aterosklerozdaki fibroproliferasyon olayı intimaya yakın bölgelerdeki düz kas hücrelerinin fenotipik modülasyonudur. Laminin ve eikosanoitlerin birbirine ters etkilerinin olduğu yerlerde fibronektin düz kas hücrelerinde kontraktil tipten sentetik tipe dönüşümünde rol oynamaktadır. Düz kas hücrelerinin sentetik tipe değişiminde ilk olay endotelial ve makrofaj kaynaklı kemotaktiklere cevaben internal elastik laminadaki migrasyondur. Düz kas hücrelerindeki proliferasyon PDGF'e cevaben ortaya çıkar. Düz kas hücre gelişimi ise epidermal

faktörlerin etkisiyle olur. Epidermal büyüme faktörü (EGF), basic fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve insülin benzeri büyüme faktör-1(IGF-1) düz kas hücre proliferasyonunda önemli rol oynar. Ateroskleroz lezyonlarındaki düz kas hücre proliferasyonları epizodik olup uzun süreli sessizlik dönemleri arasında kısa süreli hızlı proliferasyon dönemleriyle karakterizedir. Ras proteinleri, G proteinleriyle ilgili membrana bağlı sinyal iletim proteinleridir ve bunlar büyüme faktör reseptör komplekslerini artırarak değişik hücre içi efektörlere (mitojen aktive edici protein kinaz ve nükleer faktör KB) dönüşürler. Gerçekten de venlerdeki bypass greftlerinde intimal hipoplazi artmış veya yeni oluşmuş G proteiniyle beraberdir (11).

Modifiye düz kas hücreleri, lipid birikimine uğrayarak ateroskleroz lezyonlarında köpük hücreleri adını alabilirler. Ayrıca, bunlar özellikle tip I kollajen gibi ekstraselüler matriks komponentlerinin sentezinden de sorumludurlar. Bu düz kas hücreleri, makrofajlarla beraber erken dönemde lezyon bölgesinde yoğun olarak birikirler ve zamanla da bu yağ birikimleri fibrotik lezyonlara dönüşüp predominant hücrelere dönüşürler (12-14).

Makrofajlar: Eksentrik intima kalınlığı olan alanlar, eksentrik kalınlığı olmayanlara göre 3 kat daha fazla makrofaj içerirler. Makrofajlar ateroskleroz'un bütün dönemlerinde mevcuttur. Ateroskleroz'un erken dönemlerinde monositlerin arter duvarına adezyonu, migrasyonu ve daha sonrada makrofajlara dönüşümü önemlidir. Endotel hücrelerinde sentezlenen vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve interselüler adezyon molekülü-1(ICAM-1) ile monositlerin endotele adezyonunda artma gözlenir(15). Damar duvarında eksprese olan monosit adezyon molekülleri, ligantlarının monositlerdeki ekspresyonundaki artmayı yansıtmaktadır. Subendotelial boşluklara olan monosit migrasyonu endotel hücreleri, düz kas hücreleri veya makrofajlarla ilgili MCP-1 kemotaktik faktörler eşliğinde olur. Bir kere intimada modifiye lipoproteinlere, sitokinlere, kemotaktik ve büyüme faktörlerine maruz kalan monositler daha uzun sürede aktive olup doku makrofajlarına farklılaşabilirler. Ateroskleroz lezyonlarına makrofajların katılımı sadece scavenger hücre olarak değil ayrıca fokal immun olayda etkili veya fibroprolife-



Şekil 2. Aterosklerozun oluşumunda endotelinin etkisi.

stasyonda önemli çok sayıda büyüme faktör üretme yeteneklerine de sahiptirler.

Plateletler: Ateroskleroz'da önemli rol oynarlar. Endotel bütünlüğünün kaybolduğu bölümlerdeki irreversibl adezyonda rol oynarlar. Bu adezyon da, birbirinden ayrı 2 tip platelet reseptörleri rol alır. Bu reseptörler, glikoprotein kompleksi Ib/IxV ve IIb/IIIa ve de polimerik plazma glikoproteinini von-Willebrand faktör (vWF)'dür. Adezyondan sonra aktive plateletler PDGF, FGF, TGF- β ve platelet kaynaklı ve endotel hücre büyüme faktörü (PD-ECGF) açığa çıkarırlar. Bunların damar duvarındaki proliferasyonu arttırmaya meyilli vardır ve ayrıca plateletler serotonin ve tromboksan A2 gibi vasoaktif maddeleri salgılayarak aterosklerozda önemli rol oynarlar ve de yağlı çizgilerde lipid kaynağı olarak görev yaparlar (16).

Aterosklerozun Moleküler Komponentleri

Adezyon molekülleri: Bu moleküllerden olan VCAM-1 ve ICAM-1 Immünglobulin gen ailesinin üyeleridir ve endotel hücrelerinde bulunurlar. Bunlar monositler ve lenfositlerden belirginleşen transmembran proteinler olup beta integrin ailesi ile etkileşim gösterirler. ICAM-1 endotel hücreleri tarafından belirginleşirken, VCAM-1 sadece PDGF gibi özel uyarılarla belirgin hale gelir. İnsan aterosklerozunda endotel hücreleri VCAM-1 ve ICAM-1 sal-

gırlar. Ayrıca, VCAM-1 belirginleşmesi düz kas hücreleri tarafından yapılabilir. Aterogenezde endotel hücrelerinden yapılan VCAM-1 ve ICAM-1 belirmesi muhtemelen monosit kemotaksisinin önemli bir komponentidir. VCAM-1 ayrıca aterosklerozdaki immün reaksiyonda da rol oynar (17).

Monosit/makrofaq kemotaktik protein-1 (MCP-1): MCP-1 makrofaqlardan, düz kas hücrelerinden ve endotel hücrelerinden ekspresse olabilir. Endotel ve düz kas hücrelerinden TNF, IL-12, IFN, okside LDL ve endotoksinlerin etkisiyle MCP-1 mRNA düzeyinde artış görülür. Muhtemelen MCP-1 geni endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofaqlarda gen ekspresyonu için gerekli olan fonksiyonel nükleer faktör κ B bağlayıcı bölüm ihtiva ederler (18). Son çalışmalar göstermiştir ki, minimal okside LDL, nükleer faktör κ B'nın potent aktivatörüdür. Aterosklerotik plaklardan, özellikle makrofaqdan zengin bölgelerde MCP-1 mRNA artmıştır. Düz kas hücrelerinde ve monositlerde ekspresse olan MCP-1 adezyon moleküllerinin ekspresyonunu stimüle eder. Buda aterosklerotik lezyonlara makrofaq katılımını sağlar (19,20).

Makrofaq Koloni Stimüle Edici Faktör(M-CSF): Dolaşımdaki monosit ve doku makrofaqlarının hayatlarının devamı için gereklidir. M-CSF monosit fonksiyonlarını potansiyalize eder ve

değişik stimülasyonlara bağlı olarak endotel hücreleriyle düz kas hücreleri tarafından üretilirler. Aterogenezis sırasındaki lokal M-CSF üretimi, makrofajların hayatta kalmasına ve proliferasyonuna yardım ederler veya scavenger reseptörlerinin ekspresyonunda ve apoprotein-E'nin sekresyonunda artma gibi özel makrofaj fonksiyonlarını sağlar. Derin subendotelial tabakadaki yetersiz M-CSF miktarı köpük hücrelerin ölümünden ve de nekrotik alanların gelişiminden de sorumludur (21).

İnterleukin-1 (IL-1): Endotel hücre fonksiyonlarını, fibrinolizi inhibe ederek, prokoagülan moleküllerinin ekspresyonunu artırarak ve adezyon moleküllerini uyararak değiştirir. IL-1, ayrıca PDGF ve bFGF üretimiyle ilişkili olarak düz kas hücrelerindeki proliferasyonu uyarırlar. IL-1 keza, MCP-1, M-CSF, bFGF ve IL-6 gibi sitokinleri ve büyüme faktörlerini kodlayan birçok genlerin ekspresyonlarını da aktive eder. IL-1 düz kas hücrelerinin prostaglandin ve nitrik oksit üretimine de neden olur (22).

Tümör Nekrozis Faktör-alfa: TNF α düz kas hücrelerinde proliferasyonu uyarır. TNF α adezyon molekülleri vasıtasıyla monosit tanımlanmasını sağlar ve ayrıca bu plaklardaki neovaskularizasyon gelişiminden sorumludurlar (23).

Platelet Kaynaklı Büyüme Faktör (PDGF): Düz kas hücreleri için en önemli mitojen olup düz kas hücreleri için monositler kadar kemotaktiktir. Endotel hücreleri ve makrofajlar her iki PDGF zincirlerini üretirken, yetişkin düz kas hücreleri genellikle sadece A zincirlerini üretirler. PDGF-BB, PDGF-AA ya göre düz kas hücrelerinde proliferasyonu stimüle etme açısından daha etkindir. Ateroskleroz lezyonlarındaki bitişik makrofajlarda ve düz kas hücrelerindeki PDGF gen ekspresyonu artmıştır. TGF- β ve IL-1 gibi değişik stokinlerin etkisiyle oluşan düz kas hücrelerindeki proliferasyon PDGF tarafından ayarlanır (24).

Basic Fibroblast Growth Faktör (bFGF): Hücrelerin proliferasyonunda migrasyonunda ve farklılaşmasında rol oynar. bFGF düz kas hücreleri ve endotel hücreleri tarafından sentez edilir ve ekstrasellüler matrikste bulunur (25).

Transforming Growth Faktör-beta: Bu faktör doku tamirini başlatıp sona erdiren ana sitokin olup güçlü fibrinojenik bir moleküldür. TGF- β

bütün hücrelerde bulunan reseptörlerden (Tip I, Tip II, Tip III) en az 3 tane membran proteinlerinde bağlantıyı sağlar. Tip I reseptörler TGF- β 'nin ekstrasellüler matriks üzerindeki etkilerini ayarlar. Aynı yerde Tip II düz kas hücrelerinin büyümesini ve proliferasyonunu da sağlar. Tip III de diğer reseptörler gibi etki gösterir. TGF- β düz kas hücrelerinde proliferasyonu düzenler. Erken dönemlerde TGF- β antiproliferatif etki gösterebilir ama daha sonra fibröz plakların gelişeceği yerlerdeki PDGF reseptörleri için düz kas hücrelerine karşı down regülasyona neden olur. TGF- β düz kas hücrelerinde büyümeyi uyarır, bunu da düz kas hücrelerinde PDGF mRNA ekspresyonu ve matriks sentezini artırarak yapar (26).

TGF- β düz kas hücrelerini ekstrasellüler matriksin birçok komponentinin üretimi (heparan sülfat sentezi haricinde) için uyarır. Bunu da matriks materyalini normal olarak azaltan enzimleri inhibe ederek yapar. Sonuçta fibroz plakların gelişiminde ana etkiye sahiptir. TNF α gibi TGF β angiogenezisi provoke eder ve neovaskularizasyonu da sağlar. TGF β fibronektin düzeyini artırarak düz kas hücrelerinde sentetik fenotipin ekspresyonuna neden olabilir (27).

Anjiotensin II: Anjiotensin II vasküler dokularda hipertrofi ve proliferasyon sağlar. Düz kas hücrelerinde 2 tane reseptörü vardır. AT₁ ve AT₂, AT₁, Ang II' ile bağlantılı olarak vazokonstriksiyonu sağlar. Aynı şekilde AT₂ ise düz kas hücrelerinde proliferasyon ve migrasyon açısından daha önemli gözükmektedir. Düz kas hücrelerdeki proliferasyon Ang II, bFGF ve PDGF tarafından da ayarlanmaktadır. Ayrıca, Ang II TGF- β 'nin ekspresyonunu artırarak düz kas hücrelerinde inhibitör etkiye sahiptirler. Sonuçta Ang II trombospodin gibi ekstrasellüler matriksin komponentlerinin ekspresyonunu ayarlar (24,28).

Nitrik Oksit: Bu molekül hem vasküler tonusu sağlar hem de lökositlerle plateletlerin agregasyonunu ve adezyonunu etkiler. NO düz kas hücrelerinde mitogenezisi ve proliferasyonu inhibe eder (29). Sigara, diabetes mellitus, hiperlipidemi ve hipertansiyon hep beraber NO üretimi ve sekresyonunu bozarlar. NO düzeylerinde azalma vasküler tonüsü değiştirir ve düz kas hücrelerindeki proliferasyonu azaltır. Aktif makrofajlardaki NO sentezine neden olan uyarılar oksidatif hasarı ko-

laylaştıran NO miktarında sürekli bir artışa neden olur (30).

Endotelin (ET): Endotelin düz kas hücrelerinde ve endotel hücrelerinde proliferasyonu uyarır. Balon hasarından sonra ET infüzyonu intimal hiperplaziye neden olabilmektedir (31). ET'in aktivasyonu diğer büyüme faktörlerince potansiyalize edilir. Okside LDL ek olarak endotel hücrelerinden ET üretimini artırır. İlerlemiş aterosklerotik durumlarda dolaşımdaki ET düzeyleri yükselmiştir ve dolaşan monositler ve aktif makrofajlar için kuvvetli bir kemoatratandır. Makrofajlar PDGF, IL-1 ve TNF oluşturarak ta endotel hasarına yol açabilir (32). Düz kas hücrelerinin ET ve NO gibi vazomodulator ajanlara cevap veren kontraktıl tipi ateroskleroz durumlarında büyüme faktörleri salgılayan sentetik tipe dönüşür. ET düz kas hücreleri üzerine mitojenik etkinlik gösterir ve bu mutajanik etkide protein kinaz C yolu etkili olmaktadır. ET, IGF,TGF ve EGF ile sinerjist olarak fibroblastlar üzerine proliferatif etki göstermektedir (33). Anjionun normal olduğu dönemlerde endotel disfonksiyonu varsa, endotel bağımlı vazodilatör bir ajan olan asetilkoline cevap olarak koroner kan akımında azalma meydana gelmektedir. Bu durum disfonksiyone endotelde asetilkolinin endotelini arttırarak vazokonstrüksiyonun ortaya çıkmasıyla açıklanmaktadır. Trombin, ET salınımını arttırarak miyokardial sendromda önemli rol oynar ve reperfüzyon injürisine neden olabilir (34).

Osteopontin: Osteopontin monositler için kemotaktik olan ve kemiklerden izole edilebilen ve Ca⁺⁺ bağlayan bir proteindir. Osteopontin ateroskleroz lezyonlarında yüksek oranda eksprese olur ve aterosklerotik lezyon ilerledikçe ifadeleri artar. Makrofajların kemotaksisinde ve aterosklerotik plaklardaki kalsifikasyonda önemli rol oynar (35).

Vasküler Hasarın Terapötik Modülasyonu

Çoğu antihipertansif ajanlar örneğin ACE inhibitörleri ve Ca⁺⁺ kanal blokörleri kan basıncını düşürme etkileri yanında aterosklerotik lezyonlara karşı korumada etkili olduğu da düşünülmektedir. Antilipidemik ajanlar lipid düşürücü etkileri yanında başka yararlı etkileri de vardır. Son zamanlarda yapılan LDL kolesterol düşürücü tedaviyle probukol kombinasyonu koroner aterosklerozu olanlarda

endotelin anormal fonksiyonlarında düzelmeler olduğu gösterilmiştir (36). Hidroksimetilglutaril koenzim A (HMG CoA) redüktaz inhibitörleri düz kas ve mezangial hücrelerde proliferasyonu azaltırlar. Bu etkiyi G proteini gibi izoprenilasyon proteinleri vasıtasıyla sağlarlar. Ayrıca PDGF gibi değişik sitokinlerle hücre proliferasyonuna yol açarlar. Levostatin koroid arterlerinde intima ve media tabakasındaki kalınlaşmayı tersine çevirir ve kardiovasküler olaylarda mortalite riskini azaltır. Bu etkiler, HMG-CoA redüktazın transdüksiyon proteinlerinin anahtarı olan izoprenilasyonu etki-leyerek ayarlandığı kabul edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: The Framingham study. *Am J Hypertens* 1994; 7:7-12.
2. Mitchinson MJ. The new face of atherosclerosis. *Br J Clin Pract* 1994; 48:149-51.
3. Noll G, Lüscher TF. Influence of lipoproteins on endothelial function. *Thromb Res* 1994; 74:45-54.
4. Sigal E, Laughton CW, Mulkins MA. Oxidation, lipoxigenase, and atherogenesis. *Ann Natl Acad Sci* 1994; 714:211-24.
5. Daugherty A, Dunn JL, Rateri DL, et al. Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1994; 94:437-44.
6. Cushing SD, Berliner JA, Valente AJ, et al. Minimally modified LDL induces MCP-1 in human endothelial cells and smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87:5134-8.
7. Liu AC, Lawn RM. Lipoprotein(a) and atherogenesis. *Cardiovasc Med* 1994; 4:40-4.
8. Nafziger AN. Clinical relevance of reducing triglycerides. Implications for ischaemic heart disease treatment. *Drugs* 1994; 48:1-8.
9. Lerman A, Burnett JC. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation* 1992; 86:III12-19.
10. Davies MG, Ramkumar V, Geetys T, et al. The expression and functional of Gprotein in experimental intimal hyperplasia. *J Clin Invest* 1994; 94:1680-89.
11. Irani K, Herzlinger S, Finkel T. RAS proteins regulate multiple mitogenic pathways in a vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 202:1252-58.
12. Westerbond A, Mills J, Marek JM, et al. Immunocytochemical determination of cell type and proliferation rate in human vein graft stenosis. *J Vasc Surg* 1997; 25(1):64-73.
13. Herren B, Raines EW, Ross R. Expression of a disintegrin-like in cultured human vascular cells and in vivo. *FASEB J* 1997; 11(2):173-80.

14. Mach F, Schon Beck U, Sukhova GK, et al. Functional CD40 ligand is expressed on human vascular endothelial cell, smooth muscle cell, and macrophage. *Proc. Natl. Acad* 1997; 94(5):1931-36.
15. Faruqi RM, DiCorleto PE. Mechanism of monocyte recruitment and accumulation. *Br Heart J* 1993; 69:19-29.
16. Loscalzo J. The relation between atherosclerosis and thrombosis. *Circulation* 1992; 86:95-9.
17. Libby P, Li H. Vascular cell adhesion molecule-1 and smooth muscle cell activation during atherogenesis. *J Clin Invest* 1993; 92:538-9.
18. Lawrence R, Chang L, Seibenlist U, et al. Vascular smooth muscle cells express a constitutive NF-KB-like activity. *J Biol Chem* 1994; 269:813-8.
19. Porreca E, Febbo C, Reale M, et al. MCP-1 is a mitogen for cultured rat vascular smooth muscle cell. *J Vasc Surg* 1997; 34(1):58-65.
20. Hernandez M, Bustos C, Ortega M, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition prevent MCP-1 expression in a rabbit model of early accelerated atherosclerosis. *Circulation* 1997; 95(6):1532-41.
21. Rosenfeld ME, Ylä-Herttuala S, Lipton BA, et al. Macrophage colony-stimulating factor mRNA and protein in atherosclerotic lesions of rabbits and humans. *Am J Pathol* 1992; 140:291-300.
22. Clinton SK, Libby P. Cytokines and growth factors in atherogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116:1292-300.
23. Jovinge S, Nilsson A, Rengstrom J. TNF α activated smooth muscle cell migration in cultured and expressed in the balloon injured rat aorta. *Arterioscler-Thromb* 1997; 17(3):490-7.
24. Pauletto P, Sarzani R, Rappelli A, et al. Differentiation and growth of vascular smooth muscle cells in experimental hypertension. *Am J Hypertens* 1994; 7:661-74.
25. Lindner V, Reidy MA. Proliferation of smooth muscle cells after vascular injury is inhibited by an antibody against bFGF. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 88:3739-43.
26. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor b in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 1994; 330:1431-38.
27. Fosyth EA, Aly HM, Najjar SF, et al. TGF b inhibits the proliferative effect of insulin vascular smooth muscle cell. *J Vasc Surg* 1997; 23(5):432-6.
28. Yamashita J, Itoh H, Ogawa Y, et al. Opposite regulation of Gata homeobox expression by Ang II. *Hypertension* 1997; 29(1):381-7.
29. Anggard E. Nitric oxide: Mediator, murdered, and medicine. *Lancet* 1994; 343:1199-206.
30. Weissbrod RM, Griswold MC, Du Y, et al. Reduced responsiveness of hypercholesterolemic rabbit aortic smooth muscle cell to NO. *Arterioscler-Thromb* 1997; 17(2):394-402.
31. Masaki T. Endothelin in vascular biology. *Ann Natl Acad Sci* 1994; 714:101-8.
32. Meyer GR, Herman AG. Vascular endothelial dysfunction. *Prog-Cardiovasc Dis* 1997; 39(49):325-42.
33. Pencera P, Minuz P, Rossi L, et al. Post ischemic hyperemia is subject with lower limbs obstructive arteriopathy: role of PGI2 and ET. *Angiology* 1997; 48(2):149-55.
34. Hasdai D, Holmes DR, Lerman A, et al. Mechanical pressure and stretch release. ET-1 from human atherosclerotic coronary arteries in vivo. *Circulation* 1997; 95(2):357-62.
35. Shanahan CM, Cary NR, Metcalfe JC, et al. High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994; 93:2393-402.
36. Chu CT, Pizzo SV. α 2-Macroglobulin, complement, and biologic defense: Antigens, growth factors, microbial proteases, and receptor ligation. *Lab Invest* 1994; 71:792-812.