

Ateroskleroz Patojenezinde Lipoproteinlerin Rolü ile İlgili Yeni Görüşler

Doç.Dr.İsmail KURT*
Doç. Dr. Nazım ARSLAN**

Ateroskleroz-Koroner Kalp Hastalıkları

Kardiovasküler hastalıklar, özellikle batı toplumlarında ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Birçok epidemiyolojik çalışma aterosklerotik hastalık sıklığında artışa bazı risk faktörlerinin eşlik ettiğini göstermiştir. Ateroskleroz oluşumunda değiştirilebilir ana risk faktörleri, hipertansiyon, sigara içme ve lipid bozuklukları (özellikle hiperkolesterolemi) olarak belirlenmiştir. Gerçekten de plazma kolesterol düzeyleri ne kadar yüksekse koroner kalp hastalığı gelişme riski de o kadar yüksek bulunmuştur (1).

Koroner kalp hastalığından (KKH) korunmak için, bu risk faktörlerinin ortadan kaldırılması, hiç değilse azaltılması gerekmektedir. Plazma kolesterol düzeylerinde %1 düşüşün KKH riskini yaklaşık %2 oranında azalttığı saptanmıştır (2). Yine yapılan çalışmalar diyet ve ilaç tedavisiyle plazma kolesterolünün düşürülmesinin ateroskleroz oluşumunu ve ilerlemesini engellediğini açıkça ortaya koymuştur (3,4).

Bu sonuçlar üzerine Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü, Ulusal Sağlık Enstitüsü ile birlikte Ulusal Kolesterol Eğitim Programını oluşturmuşlar ve topluma plazma kolesterol düzeylerini %200 mg altına çekmeyi hedef göstermişler ve "kolesterolünüzü bilin" sloganını ortaya atmışlardır (5).

Yine ABD de, risk faktörlerinin azaltılması sonucu, son 15-20 senede KKH mortalite oranının da %50'ye varan azalma olmuştur (6).

Batı toplumlarındaki sağlık kuruluşlarını bu kadar yakından ilgilendiren ateroskleroz olayı nedir? Bu olayı başlatan ve ilerlemesine neden olan faktörler nelerdir? Bu yazıda son yıllarda erken ateroskleroz patojeneziyle ilgili (özellikle lipoproteinlerin rolü) yapılan çalışmaların sonuçları gözden geçirilecektir.

Ateroskleroz Oluşumunun Morfolojisi

Ateroskleroz, arter duvarının iç tabakası (intima) ve orta tabakasındaki (media) değişimlerin eşlik ettiği, lipitlerin ve kanın öteki yapı taşlarının ve fibröz doku-

nun yerel birikiminden doğan değişikliklerin, değişken bir kombinasyonu olarak tanımlanır (7).

Ateroskleroz yaşamın ilk yıllarında başlar ve yavaş yavaş ilerler. Çoğunluk orta ve ileri yaşlarda koroner kalp hastalığı şeklinde klinik sunum gösterir. Daha çocukluk yaşlarında ilk aterosklerotik lezyon gelişir: intima derinliklerinde izole zengin lipid kapsayan makrofajlar (foam cell-köpük hücre) lipid birikiminin erken belirtisidir.

Genellikle ergenlik çağlarında, bu lezyon makrofajlarda daha fazla lipid birikmesi, intima düz kas hücrelerinde lipid damlacıklarının belirmesi ile sarı-grimsi yağ çizgilerine "fatty streak" dönüşür. Yağ çizgilerinde düz kas hücreleri yer almakla birlikte baskın hücre makrofajlardır.

Ergenlik çağı sonlarında, hücreler arası alanda da küçük lipid partikül birikintileri oluşmaya başlar. Bu oluşum "preaterom" olarak adlandırılır ve arter duvarının kalıcı hasarına yol açan ilk lezyondur.

Bu hücre dışı lipid birikintilerinin biraraya gelmesi ile lipid çekirdeği "ateroma" oluşur. Ateroma, arter duvarını kalınlaştırır ama damar içine doğru çıkıntı yapmaz.

Otuzlu yaşlarda, lipid çekirdeği üstündeki yüzeye! 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 bu fibröz plaktır.

Preateroma, ateroma ve fibroateromaya, aterosklerozun ilerlemiş lezyonları adı verilir. İlerlemiş lezyonların sıklığı ergenlik çağından başlayarak gittikçe artar ve 40 yaşından itibaren her üç kişiden birinde bulunur. Daha yaşlı kişilerden elde edilen veriler yoksa da ilerlemiş lezyonların görülme sıklığının senede % 15 civarında sabit kaldığı kabul edilirse 70 yaşına kadar toplumun çoğunda ateroskleroz geliyor demektir (8).

* Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Biyokimya ve Klinik Biyokimya ABD
"Gülhane Askeri Tıp Akademisi Kardiyoloji BD
Etlik, ANKARA

İlerlemiş aterosklerotik lezyonlar, hemoraji, tromboz, kalsifikasyon ve arter boşluğuna doğru girinti yaparak damarın daralmasına (koroner arter iç boşluğunun %75'ine kadar) neden olabilir. Bu yer kaplayıcı lezyonların ana yapısı fibröz doku (düz kas hücreleri ve konnektif doku matriksi) olmakla birlikte, %45 varan oranlarda lipid, özellikle kolesterolden oluşmuştur (7).

Ateroskleroz Oluşum Teorileri

Yaşamın ilk yıllarında gelişmeye başlayan ateroskleroz nasıl oluşur?

a) Yıkıma yanıt veya eridotel hasar hipotezi

19. Yüzyılda Virchow'un aterosklerozu başlatıcı faktörün arter duvarı hasarı olduğunu ileri süren orijinal hipotezi Ross ve ark. tara fından geliştirilmiştir (9).

Buna göre hemodinamik güç dahil birçok faktör (mekanik, homosistein, immünolojik, toksin, hiperkolesterolemi) endotel tabakasının kaybına yol açarak subendotel dokuyu açığa çıkarır. Bu bölgeye toplanan monositmakrofajlar dolaşımdan kolesterolü alarak köpük hücrelerini oluştururken, plateletler bu hasarlı bölgeye yapışarak agrege olur-çöker-ve platelet kaynaklı büyüme faktörlerini salarak (benzer şekilde makrofaj ve endotel hücrelerden de büyüme faktörleri salınır) düz kas hücrelerinin mediadan intimaya göçüne ve poliferasyonuna yol açar (Şekil 1).

Ancak yapılan çalışmalar, erken lezyonların endotel tabakasının morfolojik olarak sağlam olduğu alanların altında da geliştiğini göstermiştir (10). Ayrıca endotel hasarı ve platelet yapışması her zaman düz kas hücre proliferasyonuna yol açmamaktadır (11): Sonuç olarak bu hipotez tek başına ateroskleroz oluşumunu izah etmekten uzaktır.

b) Lipid infiltrasyon hipotezi (10,12)

Aterosklerozun ana sebebi hiperlipemi, özellikle hiperkolesterolemidir. Özellikle düşük yoğunlukta lipopro-

tein (LDL) ve Beta çok düşük yoğunlukta -VLDL (Kolesterolden zengin, elektroforezde b'dan ziyade Preb da göç eden fraksiyon) ve lipoprotein (a) bu aterojeniteden sorumludur.

Bu hipotezi şu veriler destekler:

1. Arter duvarında kolesterol birikmesi hem deneyisel hem insan aterosklerozunun en belirgin bulgusudur.
2. Çok çeşitli deney hayvanlarında, plazma kolesterolünü yükselten tedavi ile ateroskleroz oluşturulabilir.
3. Plazma kolesterolü yüksek kişiler, erken yaşta KKH yakalanmakta ve erken yaşta ölmektedir.
4. Ortalama plazma kolesterol değerleri çok 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, bozukluk sonucu plazma kolesterol düzeyleri artarak erken yaşta ateroskleroz gelişir.
6. Plazma kolesterolü diyet ve ilaç tedavisi ile düşürüldüğünde KKH riskide azalmaktadır.

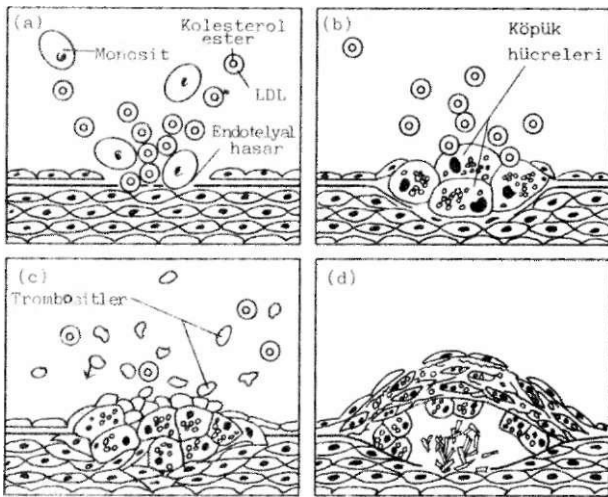
Niçin LDL Aterojeniktir?

Son yıllarda yapılan çalışmalar, erken aterosklerotik lezyonlarda düz kas hücre proliferasyonu henüz olmadan, endotel hücre tabakası altında, monositten türeyen makrofajların sitoplazmalarında kolesterol ester damlacıklarının birikmesi ile foam celi "köpük hücre" oluştuğunu göstermiştir. Köpük hücre içindeki kolesterol esterleri ise plazma kolesterolünden (özellikle LDL-kolesterol) kaynak almaktadır.

Normalde damar iç cidarını kaplayan endotel hücre aralıklarından monosit ve plazma lipoproteinleri (Yüksek yoğunlukta lipoprotein-HDL, LDL, VLDL) subendotel aralığa geçebilmekte veya tersi olabilmektedir. Normal durumda çok az monosit endotel hücre aralığından geçerek, subendotel aralık ve intimaya girer. Monositler intimaya girdikten sonra makrofajlara dönüşür ve orada fizyolojik artık temizleyici olarak görev yaparlar. Aterosklerozda, monosit-makrofaj dönüşümünün çok arttığı gözlenmiştir.

Diğer yandan plazma lipoproteinlerinin plazmadan arter duvarına geçişleri, onların konsantrasyon ve çapları ile alakalıdır. Şayet LDL konsantrasyonu yüksekse LDL fazla geçer, HDL yüksekse HDL fazla geçer. Çaplarına bağlı olarak aynı plazma konsantrasyonlarında HDL (çapı 10 nm) LDL (çapı 20 nm) den 2-4 kat daha fazla duvara girer. Yine VLDL geçişi (çapı 70 nm), LDL den daha azdır (13).

Normal küçük çocukların intimalarında HDL/LDL partikül oranı 10/1 iken. 20-30 yaşlarında bu oranın 2-3/1 düştüğü saptanmıştır. HDL kolesterolün periferik dokulardan kolesterolün uzaklaştırılmasında rol alması ve aşağıda bahsedilecek okside LDL nin aterojenik etkilerini kısmen engelleyebilmesi (örn: sitotoksik etkilerini önlemesi ve oksidasyonu baskılaması gibi) etkilere sahip olması nedeniyle bu oranın düşmesi ateroskleroz gelişmesine katkıda bulunabilir (11).



Şekil 1 Ateroskleroz oluşumunda yıkıma yanıt teorisini.

LDL aterojenik olduğundan ilk anda akla, makrofajların LDL'yi tutarak, bünyesindeki kolesterol esterlerini depolaması suretiyle köpük hücrelerin oluştuğu akla gelebilir. Ancak doğal LDL arter duvarındaki makrofajlar tarafından aşırı miktarda alınmaz, dolayısıyla köpük hücre oluşumuna neden olmaz. Zira bu hücreler, LDL reseptörlerini "down" regülasyona uğratarak kendilerini aşırı kolesterol ester depolanmasından korurlar. Yani köpük hücre oluşumunun LDL reseptörleri ile alakası yoktur. LDL reseptörü bulunmayan homozigot ailesel hiperkolesterolemli hastalarda, makrofaj kaynaklı köpük hücre oluşumu bunun önemli göstergesidir.

O halde LDL aterojenitesi nereden gelmektedir? LDL'nin makrofajlar tarafından alınıp da "köpük hücreler" oluşması için, önce LDL'nin modifiye "yapısında bazı değişiklikler" olması gerekmektedir. Gerçekten ancak modifiye LDL ler makrofajlar tarafından alınabilmektedir.

Deneysel çalışmalar, LDL nin kimyasal modifikasyonunun (asetil LDL, asetoasetil LDL, malondialdehit LDL) makrofajlar tarafından kolesterol alımını arttırdığını göstermiştir. Bu kimyasal modifiye LDL'ler makrofajlarda LDL reseptörlerinden farklı "Asetil LDL reseptör" veya diğer adıyla "Scavenger reseptörler" tarafından alınmaktadır. Ancak bu kimyasal modifiye LDL lerin insan arter duvarında in vivo oluşup oluşmadığı henüz belirlenmemiştir (15).

Temel LDL modifikasyonları 3 grupta toplanabilir:

1. Proteolitik modifikasyonlar: LDL'nin elastaz, plazmin, kallikrein veya trombinle muamelesi.

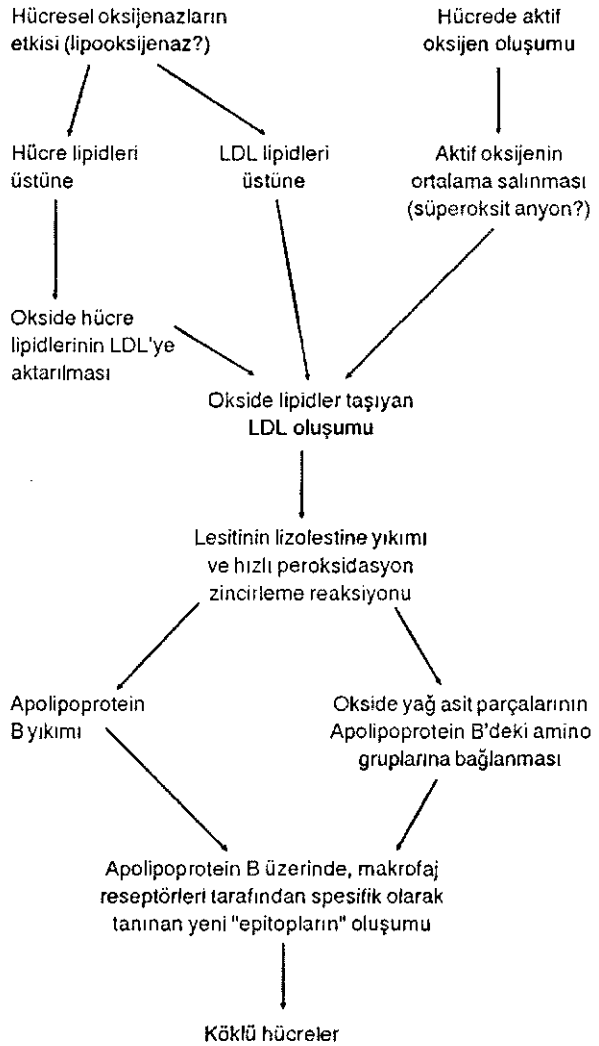
2. LDL agregasyonuna yol açan modifikasyonlar: Kendi kendine agregasyon, LDL nin fosfolipazlarla muamelesi sonucu agregasyon; proteoglikan, kollajen veya fibronektinle kompleks oluşumu, immunglobulin - LDL kompleksi veya mast hücre modifiye LDL.

3. Oksidatif modifikasyon: LDL, kültüre endotel hücrelerle inkube edildiğinde bir seri fiziksel ve kimyasal değişikliklere uğramakta ve scavenger reseptörler aracılığıyla makrofajlara tabii 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 pollansatüre yağ asitlerinin peroksidasyonu ile başlamaktadır. Bunun sonucu, lesitin lizolesitine dönüşmekte ve ApoB kısmı scavenger reseptör tarafından tanınmasına yol açan kısmi yıkıma uğramaktadır ve yapısındaki ApoB deki lizin kalıntılarının tabii LDL'de bulunmayan, malondialdehit (MDA) ve 4-hidroksinonel (4-HNE) ile konjuge olmasıyla oksidasyona özgü lipid-protein kalıntıları oluşmaktadır. Bu olay ya hücrelerden süperoksik anyonlarının salınımı, veya membrana bağlı enzimlerin (örntfosfolipazlar) LDL'ye direkt etkisi, hücre membranları içinde oluşan lipid peroksiditlerin LDL'ye aktarılması veya hücre dışı proteoglikanlara bağlı LDL'nin metal- lyohlarınca katalizlenen peroksidasyonu sonucu olabilir. Bu mekanizmaların kombinasyonu sinerjik etki gösterebilir (Şekil 2).

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 (14).

Diğer yandan oksidatif LDL oluşumu, butillenmiş hidroksil toluen veya a-tokoferol gibi antioksidanlar tarafından tamamen inhibe edilmektedir. Oksidasyon için yine ortamda eser miktarda bakır veya demire ihtiyaç vardır ki, metal bağlayıcı şelatörler (Örn: EDTA) oksidasyonu tamamen inhibe ederler.

In vivo LDL oksidasyonu görülür mü? LDL oksidasyonu muhtemelen dolaşımda olmaz. Zira LDL plazma içinde okside olursa, dakikalar içinde hemen karaciğer tarafından alınır. Monosit ve makrofajlar yanında kupffer hücreleri, endotel hücreler, özellikle karaciğerin



Şekil 2. Hücreler tarafından LDL'nin oksidatif modifikasyonuna yol açan mekanizmalar.

sinüzoidal hücreleri doğal LDL yi tanımayan ana modifiye LDL'yi tanıyan "scavenger reseptörleri" taşırlar. Ayrıca LDL nin hücreler tarafından oksidasyonu, ortama şayet plazma konulursa inhibe olmaktadır.

Buna karşılık arter duvarında antioksidanların yetersiz olduğu mikro çevrede okside LDL oluşabilir. Bu konuda birçok kanıt vardır: Aortik lezyonların okside LDL'ye karşı oluşmuş antikorlarla boyanması indirekt kanıt oluştururken, aterosklerotik lezyonlardan direkt LDL izole edildiğinde yapı ve biyolojik özellikleri açısından tabii LDL'den farklı olduğu fakat okside LDL çok benzediği görülmüştür (14,16,17) (Tablo 1).

Tablo 1. Okside LDL, normal intimadan ve aterosklerotik lezyonlardan izole edilen LDL'lerin özelliklerinin tabii plazma LDL ile karşılaştırılması

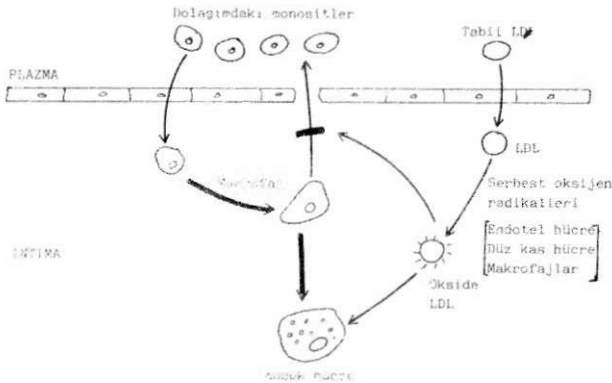
	Okside LDL	Lezyori LDL	Normal intimai LDL
Negatif Yük Yoğunluk	t tf	î t	î
Uzolesitin içeriği	î	t	Normal
Serbest kolesterol içeriği	t	tt	Normal
Apo B de parçalanma	+++		+
Apo B ve parçalarında MDA ve 4-HNEepitoplari	f	+	-
Monositler için kemotaktik	+	+	
Makrofajlarda yıkılma	tt	î t	t

Okside LDL'nin, köpük hücre oluşumunda ve ateroskleroze rolü kesin olarak kanıtlanmıştır (Şekil 3).

Okside LDL, aterosklerotik olaya 4 mekanizma ile katılır (17,18).

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 "chemoattractant" maddedir. Onların damar intimasına göçlerini hızlandırır.



Şekil 3. Okside LDL'nin ateroskleroz oluşumundaki rolü.

3. Ayrıca 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.

LDL'nin Diğer Modifikasyonları

Hemoglobin gibi, LDL'deki apolipoprotein B, enzimatik olmayan glikozilasyona uğrayabilir. LDL'nin glikozilasyonu, LDL reseptörleri tarafından tanınmasını azaltır, makrofajlar tarafından tutulmasını artırır. Bu olay diabetik hastalardaki artmış KKH riskini kısmen açıklar.

Bir diğer modifiye LDL molekülü Lp (a) dır. Bu tabii LDL türevinde, 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 tabii LDL göre daha iyi tanınır ve alınır. Aterosklerotik koroner damar duvarında belirgin Lp (a) birikmesi bulunurken, normal damarlarda Lp (a) ya rastlanmamıştır.

Lp (a)'nın ateroskleroze çeşitli yollarla olabilir.

a) Apo (a) nın Apo B-100 içeren partiküllerin LDL reseptörleri tarafından normal alınmasını önlemesi. dolayısıyla dolaşan kolesterol miktarının artması.

b) Apo (a) plazminojene benzer yapısı nedeniyle Lp (a) plazmin oluşumunu azaltarak fibrinolitik inhibe eder. Lp (a) damar hasarının olduğu yerde biriken fibrine de bağlanarak çoğalan hücrelere kolesterolünü verebilir (19,20).

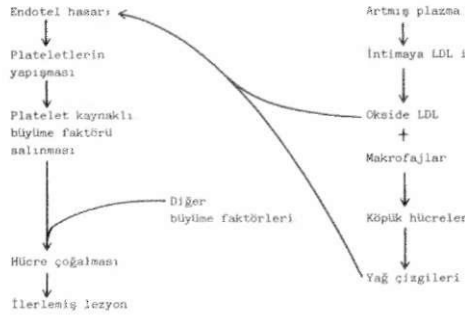
Ayrıca deney hayvanlarına ateroskleroz oluşturmak için kolesterol verildiğinde b-VLDL fraksiyonu artar. Bu lipoproteinler makrofajlar tarafından hızla alınarak köpük hücre oluşumuna neden olurlar. Bu yolda LDL modifikasyonu gerek yoktur. Ancak hiperkolesterolemili hastalar arasında yüksek b-VLDL ye son derece nadir rastlanır (10).

Bileşik Hipotez (10,16)

Yukarıdaki hipotezlerden de anlaşılacağı gibi araştırmacıların bazıları arter duvarında kolesterol birikmesini ateroskleroz oluşumuna yol açan başlatıcı faktör olarak görürken, diğer araştırmacılar kolesterol birikmesini arter endotel hasarına ikincil olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Yıllarca lipid infiltrasyon hipotezi ile endotel hasar hipotezi ayrı ayrı düşünülmüşse de yakından incelendiğinde ikisinin içiçe olduğu görülecektir.

Normal dolaşımdaki monositler, endotel hücreleri arasından geçerek intimaya girebilirler ve lipoprotein kaynaklı lipiden alarak depo edebilirler. Yüksek plazma LDL varlığında, intimadaki LDL konsantrasyonu artar. Şayet aynı oranda okside edilirse, intima içindeki okside LDL konsantrasyonu da artacaktır. Okside LDL sitotoksik olduğundan makrofajlar tarafından "scavenger" reseptörleri aracılığı ile alınmak suretiyle endotel hasardan korunmuş olur. Makrofajlar, çok fazla



Şekil 4. Birleşik hipotezdeki olaylar dizisi.

lipid yüklendiğinde fonksiyonlarını yitirerek ölür ve içeriklerini ortama salırlar. Salınan okside LDL, yağ çizgileri "fatty streak" üstündeki endotel hücrelerin hasarına neden olur. İşte burada endotel hücre hasar hipotezindeki olaylar dizisi başlar: Plateletler lezyon yerine yapışır, agregasyon olur ve platelet kaynaklı büyüme faktörleri salınır. Bunlar ise düz kas hücrelerinin çoğalmasına dolayısıyla aterosklerozun kalınlaşmasına yol açarlar.

Bu şekilde lipid infiltrasyon hipotezindeki olaylar dizisi aterosklerozun özellikle lezyonlarının oluşumunda, endotel hasar hipotezindeki olaylar dizisi, ileri lezyonların oluşumunda rol alırlar (Şekil 4).

Ateroskleroz oluşumunu belli olaylar dizisi olarak görmek hatalı olabilir. Şayet endotel hasarı varsa damar duvarına dolaşımından geçiş artar ve her iki yol

için önerilen reaksiyonlar başlar. Diğer yandan yeterince yüksek LDL konsantrasyonu olaylar dizisini başlatmak için yeterli olabilir. Sağlam endotel hücreler altında oluşan okside LDL, endotel hasarına yol açabilir. Yine plateletten kaynaklanan büyüme faktörlerine cevaben, düz kas hücreleri çoğaldığında bağ doku elemanları sentez ve sekrete ederler. Glikozaminoglikanlar ve elastinin, lipoproteinlere karşı aşırı ilgileri vardır. LDL ile kompleks oluşturarak, LDL yi çöktürür, damar duvarında alıkoymalar. Yani iki hipotez ayrı değil içiçeridir.

Aterosklerozda birçok faktörün neden olduğu kabul edilirse de, görünen odur ki sonucu tayin edici faktör plazma kolesterolüdür. Gerçekte Japonya gibi hipertansiyon sıklığının ve sigara içme oranı yüksek olan bir ülkede KKH sıklığının az olması Japonya'da kolesterol düzeylerinin düşüklüğüne bağlanmıştır. Buradan da ateroskleroz olayının olması için asgari bir hiperkolesterolemi değerinin olması gerektiği sonucu çıkar (10).

Hayvan deneyleri, kolesterol düzeyini düşürmeden antioksidan olarak butillenmiş hidroksi toluene yapısal benzerliği bulunan probukol kullanıldığında, yağ çizgileri oluşumunun yavaşladığını göstermiştir. Bu okside LDL nin aterosklerozda önemli rol oynadığını açıkça vurgulamaktadır.

LDL'nin sekresyonundan sonraki modifikasyonları hakkında bilgilerin artması, bunların korunmak için yeni tedavi şemalarının geliştirilmesi, ateroskleroz oluşumunu önlemek için plazma kolesterolünün düşürülmesinin yanı sıra yeni tedavi olanakları getirebilir (16,17).

KAYNAKLAR

- Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham study. Am J Med 1984; 76:4-12.
- Lipid research clinics primary prevention trial results: I Reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA 1984; 251: 351-74.
- Levy RI, Brensike JF, Epstein SE, et al. The influence of changes in lipid values induced by cholestyramine and diet on progression of coronary artery disease: Results of the NHLBI Type II coronary intervention study. Circulation 1984; 69:325-37.
- Blankenhorn DH, Nesim SA, Johnson RL, et al. Beneficial effect of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. JAMA 1987; 257:3233-40.
- Report of the national cholesterol education program. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Arch Intern Med 1988; 148:36-69.
- Cleeman JI. The national cholesterol education program. Clinics in laboratory medicine 9:1 Philadelphia: WB Saunders Company, 1989:7-15.
- Thompson GR. A handbook of hyperlipidemia. London: Current Sciences Ltd, 1989:87.
- Stary HC. Evaluation and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. Arteriosclerosis 1989; 9 (Supp 1): 19-32.
- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis-an update N Eng J Med 1986, 314:488-500.
- Steinberg D. Lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. Circulation 1987, 76/3:508-14
- Bondjers G, Camejo G, Fager G. The role of, smooth muscle proliferation in atherogenesis Scand J Clin Lab Invest 1990; 50 (Supp 199): 33-6
- Wissler R. Update on the pathogenesis of atherosclerosis Am J Med 1991; 91 (Supp 1B): 35-85.
- Slender S. Atherogenesis and the role of lipoproteins. Scand J Clin Lab invest 1990; 50 (Supp 199): 14-16
- Yla-Herttuala S. Macrophages and oxidized low density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. Annals of Medicine 1991; 23:561-7.
- Grundy SM. Cholesterol and coronary heart disease. Scand J Clin Lab Invest 1990; 50 (Supp 199): 17-24.
- Steinberg D, Prathasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL Beyond cholesterol: Modifications of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. New Eng J Med 1989;320:915-24.
- Carew TE. Role of biologically modified low density lipoproteins in atherosclerosis. Am J Cardiol 1989; 64: 18G-22G
- Schwartz CJ, Kelley JL, Werem RM, Sprague EA et al. Pathophysiology of the atherogenic process. Am J Cardiol 1989; 64:23G-30G
- Albers JJ, Marcovina SM, Lodge MS. The unique lipoprotein (a) properties and immunochemical measurement. Clin Chem 1990; 36:2019-26;
- Scott J. Lipoprotein (a): Thrombogenesis linked to atherogenesis at least. Nature 1989; 341:22-3