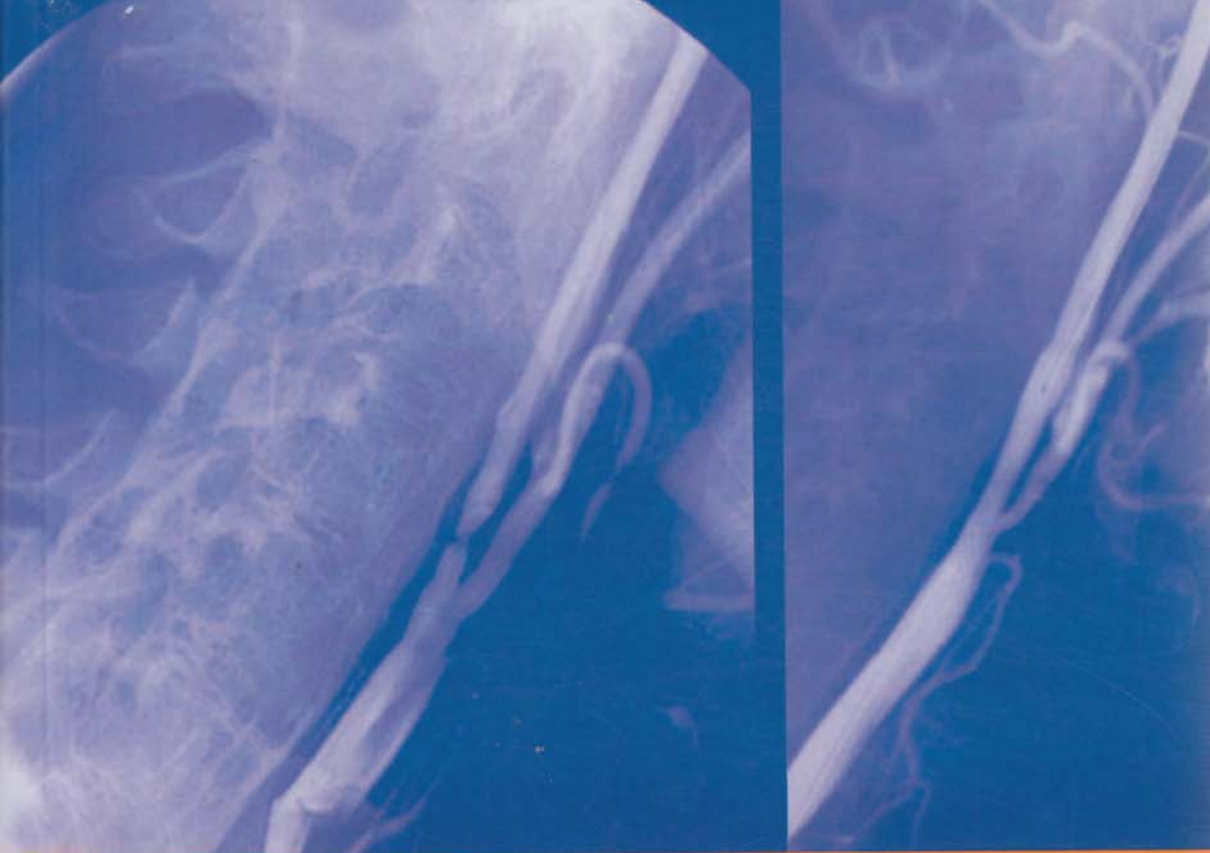




Prof. Dr. Emre Kumral

YÜKSEK VASKÜLER RİSK



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ÖNSÖZ II

Bugün için, insanoğlunun damar hastalıkları, koroner, beyin ve periferik damarlarını etkileyerek en fazla ölüm ve sakatlanma nedenini oluşturmaktadır. Son yıllardaki birikimler, insanların en fazla ölüm ve sakat bırakma oranına yol açan damar hastalıklarının yapısal, genetik, çevresel risk faktörlerinin ortaya konmasını sağlamıştır. Dünyada ve ülkemizde en fazla ölüm, koroner hastalıklar ve en fazla sakat kalma da beyin damar hastalıklarından dolayı olmaktadır. Bugün için değişik sistemleri tutan hastalıkların bir çok ortak özelliği ve benzer sağaltımlarının olduğunu görüyoruz. Değişik tıp disiplinlerinin her birinin kendi alanındaki ve başka alandaki yüksek vasküler risklerini bilmesi, birincil ve ikincil korunma dönemlerinde hangi yöntemlerin uygulanacağını saptaması son derece önemlidir. Yüksek vasküler risk faktörlerine yönelik korunma ve sağaltım yöntemlerinin geliştirilmesiyle ölüm ve sakatlanma oranlarının da azaltılacağı açık bir gerçektir.

Ülkemizde de son yıllarda vasküler risk faktörleri konusunda oldukça deneyim birikimi ve bilimsel gelişmeler kaydedilmiştir. Bu kitabda da göreceğiniz gibi, ülkemizde çok sayıda bilim adamı bu konuya etkin olarak eğilmekte, çalışmalar yapmakta, bilimsel literatüre önemli katkılar sağlamaktadırlar. Vasküler risk faktörlerinin bir çok sistemi etkilediğini düşünürsek, bu konuya multi-disipliner yaklaşım gerektiğini açıkça görürüz. Bu kitabı da oluştururken, bir çok disiplinden ortak konuları ve yazarları yan yana getirerek bir bütünlük oluşturmaya çalıştık. Umarız ki, bu kitap ileriye yönelik olarak, vasküler risk faktörleri konusunda birçok konuya açıklık getirmiş ve ileriye yönelik bakış açıları sağlamıştır.

Kitabın basım aşamasında yardımlarını esirgemeyen ve her türlü desteğini gördüğüm Güneş Kitabevine ve yöneticilerine içten teşekkür ederiz.

Prof.Dr. Emre Kumral

İÇİNDEKİLER ||

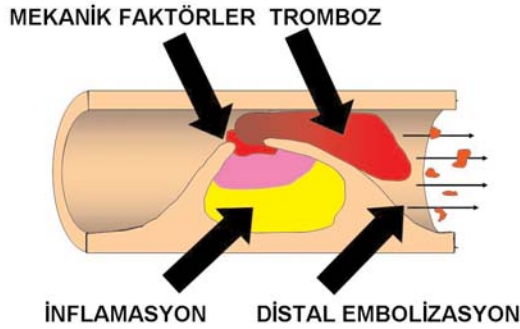
Bölüm 1.	Yüksek Vasküler Risk Kavramı	1
	<i>Emre Kumral</i>	
Bölüm 2.	Koroner ve Koroner Dışı Damarların Vasküler Biyolojisi ve Ateroskleroz ...	13
	<i>Meral Kayıkçıoğlu, Serkan Saygı</i>	
Bölüm 3.	Vasküler Hastalıkların Gelişmesinde “Yangı” (İnflamasyon)’nın Rolü	27
	<i>İnan Soydan</i>	
Bölüm 4.	Serebrovasküler Olaylar ve Trombofili	65
	<i>Seçkin Çağırğan</i>	
Bölüm 5.	Yüksek Vasküler Risk Faktörü Olarak Metabolik Sendrom	81
	<i>Füsün Saygılı</i>	
Bölüm 6.	Yüksek Vasküler Risk Faktörü Olarak Hipertansiyon	89
	<i>Filiz Özerkan, Remzi Önder</i>	
Bölüm 7.	Lipid Metabolizması ve Bozuklukları	101
	<i>Mehmet Işıl Mutaş</i>	
Bölüm 8.	Hipertansiyon ve Renal Bozukluklar	129
	<i>Fehmi Akçicek</i>	
Bölüm 9.	Yüksek Vasküler Risk Olarak Atriyal Fibrilasyon	141
	<i>Sema Güneri</i>	
Bölüm 10.	Akut Koroner Sendrom ve Risk Faktörleri	159
	<i>Oğuz Yavuzgil, Sanem Nalbantgil</i>	
Bölüm 11.	Aterosklerotik Kalp Hastalıklarında Geç Dönem Risk Faktörleri	187
	<i>Ömer Kozan</i>	
Bölüm 12.	Birincil Korunma Döneminde Erken Dönem Akut Koroner Olaylarda Risk	205
	<i>Cemil Gürgün, Cüneyt Türkoğlu</i>	
Bölüm 13.	Yüksek Vasküler Riskde Endovasküler Perspektif	225
	<i>İsmail Oran</i>	
Bölüm 14.	Serebrovasküler Hastalıklarda Yüksek Vasküler Risk Faktörleri	243
	<i>Emre Kumral</i>	
Bölüm 15.	Serebral Vasküler Endoteldeki Risk Faktörleri ve İnflamatuvar Süreçler ..	277
	<i>Ayşe Sağduyu Kocaman</i>	
Bölüm 16.	Aortada Vasküler Erken ve Geç Dönem Risk	291
	<i>Suat Buket, Çağatay Engin</i>	
Bölüm 17.	Yüksek Riskli Karotis Arteri ve Cerrahisi	305
	<i>Hakan Posacıoğlu</i>	
Bölüm 18.	Periferik Arter Hastalığı ve Yüksek Risk	315
	<i>Hasan Tüzün</i>	
Bölüm 19.	Koroner ve Serebrovasküler Hastalıkların Genetik Yönü	319
	<i>Lale Tokgözoğlu, Emre Kumral</i>	
Bölüm 20.	İskemik Serebrovasküler Hastalıklarda Yeni (Potansiyel) Risk Faktörleri ...	333
	<i>Vesile Öztürk</i>	
İndeks		355

AKUT KORONER SENDROM VE RİSK FAKTÖRLERİ || 10

Oğuz Yavuzgil, Sanem Nalbantgil

İskemik kalp hastalığına bağlı ortaya çıkabilen klinik sunumlar, stabil anjina pektoris, sessiz miyokard iskemisi, akut miyokard infarktüsü, kalp yetersizliği ve ani kardiyak ölüm'dür. Uzun bir süre boyunca anstabil (kararsız) anjina pektoris, kronik stabil (kararlı) anjina ile akut miyokard infarktüsü arasında yer alan bir "ara" sendrom olarak görülmüş olmakla birlikte son yıllarda fizyopatolojisi aydınlatılmış, tanı ve tedavisinde önemli aşamalar kaydedilmiştir.

Günümüzdeki verilere göre, anstabil (kararsız) anjina pektoris ve yeni gelişen miyokard infarktüsü, benzer bir anatomik substrat'ı paylaşan ancak bu benzer anatomik substrat'ın değişik derecedeki komplikasyonları sonucunda ortaya farklı klinik sunumlardır. Altta yatan bu benzer anatomik substrat genellikle değişik derecelerde tromboz, inflamasyon ve distal embolizasyonun eşlik ettiği, yırtılmış ya da erozyon'a uğramış bir aterosklerotik plak'tır (Şekil 1).¹⁻³ Aslında altta yatan nedenin çok farklı olmasına karşın, elimizdeki verilere göre, en hızlı bir şekilde en uygun kararın alınabilmesi ve risk tabakalamasına göre en uygun tedavinin hedeflenerek uygulamaya konulması amacıyla bazı klinik kriterler geliştirilmiştir. Bu nedenle yapılan kriterlerde iki temel akut koroner sendrom tipi farklılaştırılmıştır:



Şekil 1. Akut koroner sendromun temel patofizyolojik mekanizmaları

1. Devam eden göğüs ağrısı/ rahatsızlığı ve EKG’de devamlı ST segment yüksekliği (ya da yeni gelişen sol dal bloğu) olan akut koroner sendromlu olgular. Bu olgular için genellikle bir koroner arterin akut ve total oklüzyonu söz konusu olup tedavi hedefi bu oklüzyonu açmak amacıyla en kısa sürede kontraendikasyonu yok ise fibrinolitik tedavi ya da teknik olarak mümkünse primer anjiyoplasti uygulanmasıdır.
2. Göğüs ağrısı ile birlikte akut iskemik kalp hastalığını düşündüren EKG bulguları olan ancak devamlı bir ST segment yüksekliği görülmeyen olgular. Bu olgularda devamlı bir ST segment yüksekliği olmamakla birlikte, ST segment depresyonu, T dalgası inversiyonu, psödonormalizasyonu ya da düzleşmesi, ya da başlangıçta tamamen normal EKG bulguları izlenebilmektedir. EKG bulguları olmasına karşılık anlamlı semptomları olmayan olgular da (sessiz miyokard iskemisi) bu gruba katılmaktadır. Bu olgularda ise tedavinin temel amacı iskemi ve semptomlarının olabildiğince giderilerek ardışık EKG ve miyokard hasarını yansıtan biyokimyasal göstergeler, ekokardiyografi ve koroner anjiyografi verilerinin beraber değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Bu bölümde akut koroner sendromlarda vasküler risk faktörleri ve risk göstergeleri özetlenmiştir. Akut koroner sendromda ilerleyen yaş, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus gibi kronik koroner hastalığında tanımlanan risk faktörleride son derece önemlidir. Ancak bu risk faktörlerine diğer bölümlerde yer verildiği için burada değinilmemiştir. Yine akut olaylarda hastanın riskini değerlendirmek ve prognozu tayin etmekte vasküler risk faktörleri ve göstergeleri yetersiz kalmaktadır. Hastanın kliniği, EKG değişiklikleri, miyokard hasarını yansıtan biyokimyasal göstergeler, ekokardiyografi ve koroner anjiyografi verilerinin beraber değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

PATOFİZYOLOJİ

Günümüzde elimizde mevcut veriler sayesinde akut koroner sendrom’un patofizyolojisi büyük ölçüde aydınlatılmıştır. Kısaca tanımlamak gerektiğinde, akut koroner sendrom bir aterosklerotik plağın bütünlüğünün inflamasyon, tromboz, vazokonstriksiyon ve distal embolizasyon nedeniyle bozularak miyokarda oksijen sağlanmasında ortaya çıkan akut ya da subakut bir azalmadır.

Plak yırtılması ve erozyonu

Ateroskleroz, sürekli aynı hızda ve doğrultuda süregelen bir hastalık olmayıp kararlılık ve kararsızlık fazları arasında değişkenlik gösteren dinamik bir süreci ifade eder. Ani ve önceden kestirilemeyen semptom değişiklikleri, genelde plakta ortaya çıkan ani değişikliklerin sonucudur. Genel olarak büyük bir lipid çekirdeğine sahip olan, düz kas hücresi yoğunluğu az, makrofaj yoğunluğu fazla, dezorganize kollajen ve yüksek doku faktörü konsantrasyonlarıyla birlikte ince bir fibröz örtüsü (fibröz cap) olan aterom plakları yırtılmaya daha eğilimlidir.⁴⁻⁷ Lipid çekirdek, plağın kollajen matrisi içerisinde hücresel bir topluluğun şekillenmesine neden olur. Lipid çekirdeği sadece pasif olarak birikir, köpük hücrelerinin ölümünden sonra buradaki kollajenin metalloproteinazlar tarafından aktif olarak çözündürülmesiyle de oluşur. Plakların yırtılmaya eğilimli lipid çekirdekleri çoklu doymamış yağ asitlerini yüksek yoğunlukta içeren kolesterol esterlerinden zengindir. Plakların merkeziyle karşılaştırıldığında kolayca ayrılan kenar bölgelerinde çoklu doymamış yağ asidi oranı daha

düşüktür. Farklı yağ asitlerinin değişik oranlarının lokal olarak trombosit ve trombüs oluşumunu etkileyebildiği düşünülmektedir.

Aterosklerotik plağın yapısının bozulması değişik mekanizmaların ya da bunların kombinasyonları sonucunda ortaya çıkar. Aktif plak yırtılması, büyük olasılıkla makrofajlardan salınan proteolitik enzimlerin fibröz örtüyü zayıflatması ile ilgili görünmektedir. Pasif plak yırtılması ise aterom plağının komşuluğundaki normal damar duvarıyla bağlantısını oluşturan, fibröz örtünün en ince ve fiziksel kuvvetlere karşı en zayıf olduğu bölgede meydana gelir. Bir plağın hassaslığı, lokalizasyonu, lipid çekirdeğinin kompozisyonu ve büyüklüğü, lümenal yüzeyindeki akım etkilerine ve çevresel duvar stresine bağlıdır.⁵ Plak yırtılmasından farklı olarak akut koroner sendrom mekanizmalarından biride plak erozyonu'dur. Plak erozyonu, daha sıklıkla kadınlarda, diyabetiklerde, hipertansiflerde, yüksek dereceli darlıklarda ve sağ koroner arter darlıklarında bildirilmiştir.⁸⁻⁹ Yakın zamanlardaki bir çalışmada plak erozyonu, ani kardiyak ölüm olgularında %40 ve akut miyokard infarktüsü olgularında kadınlarda daha yüksek bir prevalansla %25 olguda bildirilmiştir. Plakta erozyon olduğunda trombüs yüzeyel olarak adezyon gösterirken plak yırtılmasında trombüs plağın daha derin katmanlarına kadar ilerler ve lipid çekirdeğe ulaşabilir. Bu durum ise pozitif bir yeniden şekillenme olmaksızın plağın hızla gelişmesine ve büyümesine neden olabilir.

AKUT KORONER SENDROMLARDA İNFLAMASYON

Aterosklerotik kalp hastalığının patogenezi konusunda elimizdeki giderek artan klinik ve patolojik veriler, bu hastalığın inflamatuvar bir hastalık olduğu görüşünü desteklemektedir.¹⁰⁻¹⁴ Bu hastalıkta temeldeki başlangıç noktası endotel hasarı olup okside LDL, enfeksiyon, hiperlipidemi, hipertansiyon, hiperhomosisteinemi ya da sigara içimi gibi bilinen risk faktörlerinin zararlı etkileriyle ardışık bazı tetikler çekilmektedir. Endotel hasarının türü ne olursa olsun sonuçta inflamatuvar hücrelerde ve düz kas hücrelerinde aktivasyon ve proliferasyon, bunun sonrasında sitokinler ve büyüme faktörleri gibi aterosklerozun progresyonuna neden olan maddelerin üretimi söz konusudur. Ortaya çıkan inflamasyon ve prokoagülan aktivitenin derecesi, yükselen CRP, fibrinojen, interlökin (IL) - 1, IL - 6, TNF - alfa, adezyon molekülleri, plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1), doku faktörü ve aterom plağının kompozisyonuyla ilgili olup gelecekteki olumsuz kardiyovasküler olayların habercileridir.¹⁵⁻¹⁸

Endotel fonksiyonu

Kan dolaşımındaki maddelerle damar duvarı arasındaki en önemli bariyer olan endotel, damar hasarlanmasına karşı temel savunma mekanizmasını oluşturur. Endotel genel olarak tek hücre tabakasından oluşan, pluripotent ve çok fonksiyonlu bir organdır. En önemli görevleri:

1. Trombotik olmayan bir yüzeyin sağlanması ve devamlılığı
2. Nitrik oksit (NO), prostosiklin ve endotelin üretimi sayesinde vasküler tonüsün sağlanması
3. Büyüme faktörleri ve sitokinlerin regülasyonu
4. Lökosit ve trombositler için yapışkan olmayan bir yüzeyin sağlanması
5. Geçirgen özelliği sayesinde lipoproteinlerin modifikasyonu

Endotel tabakasına karşı oluşan bir hasarlanma kısa bir süre içerisinde aterosklerotik olayın başlamasına, vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM – 1) ve intrasellüler adezyon molekülü (ICAM) gibi yüzeyel adeziv glikoproteinlerin artışına ve sonuçta lökosit ve düz kas hücrelerinin aktivasyonuna ve migrasyonuna; bazı sitokin, kemokin ve büyüme faktörlerini üreterek antitrombotik denge durumunun trombotik denge lehine bozulmasına neden olur.¹⁹⁻²¹

Adezyon Molekülleri

İnflamatuar hastalıkların patogeneğinde rol oynayan temel mekanizmalar çoğunlukla hücre-hücre etkileşimlerine dayanmaktadır. Hücreler arası etkileşimleri düzenleyen ve inflammatuar olayda spesifik rollere sahip olan 3 farklı grup içeren bu maddelere adezyon molekülüleri adı verilmektedir:

1. Selektinler
2. İntegrinler
3. İmmüoglobulin süperailisi

İnflamasyonda temel olay, endotel hasarı sonrasında bu bölgeye bağlanan ve aktive olan lökositlerin, “yuvarlanarak” buraya “adezyon” göstermeleri ve daha sonra üretilen bazı inflamasyon medyatörlerinin kemotaktik gradyentleri doğrultusunda transendotelial migrasyona uğramasıdır.²²⁻²³

Selektinler değişik hücre alt gruplarının hücre yüzeyinde eksprese edilirler:

1. L-selektin: Lökosit
2. P-Selektin: Trombosit (Platelet)
3. E-Selektin: Endotelial hücreler

Esas olarak TNF-alfa ve IL-1 gibi inflammatuar sitokinlerin aktivasyonu sonrasında hücre yüzeyinde her selektin grubunun ekspresyonunda artış meydana gelir. Bu olay inflamasyonun erken dönemindeki lökosit yığılmasını ve endotel – lökosit etkileşimlerini (bağlanma ve yuvarlanma) düzenleyen temel mekanizmadır. Bundan sonraki basamak lökositlerin daha sıkı bağlanması ve ön planda integrinlerin ve immüoglobulin süperailisinin etkileşimleri sonucunda ortaya çıkan lökosit migrasyonudur. Bu devrede rol oynayan temel integrinler; Lökosit fonksiyonu ilişkili antijen-1 (LAF-1), Makrofaj antijen-1 (MAC-1), Çok geç aktivasyonlu antijen-4 (VLA-4) ve glikoproteinIIb/IIIa reseptörü, temel immüoglobulin süperailisi üyelerinden; Vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), İntersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve İntersellüler adezyon molekülü-2 (ICAM-2), potent bazı inflammatuar sitokinler; IL-1,IL-4, IL-8, TNF-alfa, INF-gama ve Protein-1 gibi bazı kemokinlerdir.²²⁻²³ Hücrel adezyon molekülüleri, endotel hücreleri, lökositler ve trombositlerden başka düz kas hücrelerinin yüzeyinde de ICAM-1 ve VCAM-1 eksprese olur.²⁴ Lökositler ve düz kas hücreleri arasında da etkileşmeye neden olan bu durum sonucunda, özellikle düz kas hücreleri migrasyonu ve proliferasyonunun derecesi ve aterom plağının hücrel komponenti gibi plak stabilitesinde ciddi bir öneme sahip olabilecek faktörler belirlenmektedir. Endotel hasarı sonrasında inflamasyonla protrombotik durumu birbirine bağlayan diğer bir mekanizma ise P-selektin-GlikoproteinIIb/IIIa reseptörü yoluyla ortaya çıkan trombosit agregasyonu ve trombüs formasyonudur.²⁵

Serumda ya da dokuda artmış adezyon moleküllerinin varlığının gösterilmesi, sürekli devam eden bir duruma gelen inflamasyona bağlı aktif damar yeniden şekillenmesini (remodelling) yansıtmaktadır. VCAM-1 reseptörünün solübl formunun (sVCAM-1) yüksek serum düzeyleri, periferik arter hastalığı olan olgularda, aterosklerotik hastalığın yaygınlığı ile ilişkilidir.²⁶ Koroner arter hastalığı olanlarda solübl ICAM-1 (sICAM-1) düzeyleri HDL düzeyleri ile ters ilişkili olup kararsız anjina, miyokard infarktüsü, ve diğer koroner risk faktörlerinin varlığıyla ilişkilidir. Ayrıca sICAM-1 yüksekliği, sağlıklı erkeklerde gelecekte miyokard infarktüsü geçirme riskinin de artmış olduğunu göstermektedir.²⁷ Koroner aterektomi dokularında yapılan bir çalışmada kararsız anjina ile kararlı anjinalı hastaların karşılaştırılmasında immünohistokimyasal olarak P-selektin ekspresyonu gösterilmiş ancak ICAM-1 ve E-selektin ekspresyonu gösterilmemiştir. Bu durum P-selektin'in kararsız koroner sendromlarda trombüs oluşumuna giden yolda, endotel hücresiyle aktive olmuş trombosit arasındaki aşırı ilişkiyi sağlayan adezyon molekülü olduğunu düşündürmektedir.

Kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisine benzer şekilde yapılan hücreden hücreye olan etkileşimlerin inhibisyonuna dayanan tedavi stratejileri, koroner arter hastalığında da olumlu gelişmeler göstermiştir.²² Gerçekten de genel bir bakış açısıyla aterosklerozla örneğin romatoid artrit gibi kronik bir inflamatuvar hastalık arasında belirgin benzerlikler bulunmaktadır. Asetil salisilik asit ve diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar hücre adezyon moleküllerinin ekspresyon ve fonksiyonunu etkileyerek adezyon basamaklarının farklı aşamalarında inhibisyon yapmaktadırlar.²⁴ Monoklonal antikorlarla direkt antagonizm ve ICAM-1 ve L-selektin'i bloke eden ajanlarla nötrofil birikimi ve miyokard hasarlanmasının azaltılabileceği gösterilmiştir.²⁸

İNFLAMASYONDA HÜCRESEL VE HÜMORAL YANIT

Doku makrofajlarının dolaşımdaki prekürsörleri olan monositler, aterosklerozun progresyondaki temel hücreleri oluşturur ve aterosklerotik lezyonların tüm aşamalarında bulunurlar.¹³ Monositlerin endotelden geçerek intima'ya infiltrasyonunda ise T lenfositlerine bağlı hümmoral aktivite önemli rol oynar. CD4+ T hücrelerinin ve makrofajların ko-lokalizasyonu ve aterosklerotik lezyonların aşırı HLA-II molekülü ekspresyonu ateroskleroz gelişiminde hücrel kökenli bağışıklık yanıtında önemli rol oynadığının kanıtıdır. Çevresel kanda ki monositlerde CD14dimCD16a+ popülasyonunun hiperkolesterolemi ile korelasyon gösterdiği ve lipid düşürücü tedavi sonrasında dramatik olarak azaldığı gösterilmiştir.²⁹ Bu fenotipik ekspresyon, diğer monosit fenotiplerindekinin aksine TNF-alfa gibi inflamatuvar sitokinlerin yüksek düzeyde eksprese olmasını sağlar. Ayrıca bu hücreler, hücre yüzeyinde adezyon moleküllerinin up-regülasyonunu da sağlayarak hücre-hücre etkileşimlerini daha da arttıracak bir kapasiteye sahip olurlar.³⁰

Kararlı ve kararsız koroner lezyonlarında makrofaj infiltrasyonun derecesinin farklı olduğu gösterilmiştir. Aterosklerotik lezyonların plak instabilitesine en duyarlı bölgeleri olan yüksek-omuz bölgelerinde makrofajlar daha fazla lokalize olmaktadır. Yüzeyel plak inflamasyonu ve yırtılmasının sıklığı ve ağırlığı ile ilişkili olarak CD68+ makrofajlar ve CD3+ ve CD8+ T hücreleri infiltrasyonları daha fazla görülmektedir.³¹ Bu plak instabilitesi inflamasyonlu aterosklerotik plağın içerisindeki aktive makrofajlardan kaynaklanan metalloproteinazlardan (MMP-1 ve MMP-2) kaynaklanmaktadır.³²

T lenfositleri

Antijen sunan makrofajlar T lenfositlerindeki aktivasyonu indükleyerek TNF-alfa ve INF-gama salınmasını ve makrofajlar, trombositler ve düz kas hücrelerinde daha da fazla aktivasyon olmasına neden olur (33). Kararsız anjinalı hastalarda, temel spesifik immün markerler olan CD4+ ve CD3+/DR+ T hücrelerinde, IL-2 ve IgM daha yüksek bildirilmiştir.³⁴ Ek olarak IL-2 reseptörü pozitif olan T lenfositleri akut koroner sendromlu olguların sorumlu lezyonlarında daha fazla gösterilmiştir. Bu bulgular, meydana gelen bir inflamasyon patlamasının akut koroner olayı başlatabileceğini ya da alevlendirebileceği görüşünü desteklemektedir.

Mast hücreleri

Bu grup hücrelerinde plak erozyonu ve yırtılması olan hastalarda plağın hassas omuz bölgelerinde bulundukları gösterilmiştir.^{35,36} Aterektomi örneklerindeki mast hücresi popülasyonu koroner sendromların ağırlığıyla korelasyon göstermektedir. Yırtılan plakların adventisyasında bulunan mast hücrelerinin histamin salınımı yaparak koroner spazmı indüklediği ve miyokard infarktüsünün başlangıcına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.³⁷ Bu hücrelerin inflamatuvar yanıtta primer rolleri TNF-alfa ve triptaz ve kimaz gibi nötral proteazların üretilmesiyle karakterizedir.³⁸ TNF-alfa makrofaj ve düz kas hücrelerini iki prometalloproteinazı (prostimelin ve prokollajenaz) üretmesini uyarır. Mast hücresinin ürettiği triptaz ve kimazla daha da aktive olan prometelloproteinazlar fibröz örtü yıkılımı ve plak destabilizasyonuna yol açar.³⁹

Nötrofil

Makrofaj ve T lenfositlerinin aterosklerotik plağın lokal inflamasyonunun ön plandaki hücresel komponentleri olduğu bilinmektedir. Bunun dışında aterom plaklarında dağınık olarak bulunan nötrofiller doku hasarına karşı akut inflamatuvar yanıtın bir parçası olup iskemi ve reperfüzyon sonrası oluşan doku hasarının belirlenmesinde en önemli faktörlerden biridir. TNF-alfa, IL-8, IL-6, trombosit aktive edici faktör ve lökotrienler, diğer adezyon molekülleriyle birlikte hasar bölgesine nötrofillerin gönderilmesini sağlarlar. Gösterilmiş koroner arter hastalığı olanlarda nötrofillerin sistemik olarak aktive olduğu da gösterilmiştir.⁴⁰

Trombosit

Trombositler inflamatuvar hücreler olarak sınıflandırılmamalarına karşın yakın zamandaki araştırmalar bu hücrelerin trombozla inflamasyonu bağlayan temel yapılar olduğu keşfedilmiştir. Akut koroner sendromlardaki trombosit aktivasyonunu gösteren serolojik belirteçler tanımlanmıştır.^{41,42} İnflamatuvar sitokinler hücre adezyon molekülü P-selektin'in trombosit membranı yüzeyine translokasyonunu indükleyerek trombosit, endotel hücresi ve monositler arasındaki etkileşimleri artırır. P-selektin tarafından indüklenen doku faktörünün monosit ekspresyonu, vasküler hasarlanma bölgelerinde trombozun başlamasına neden olabilir.⁴³

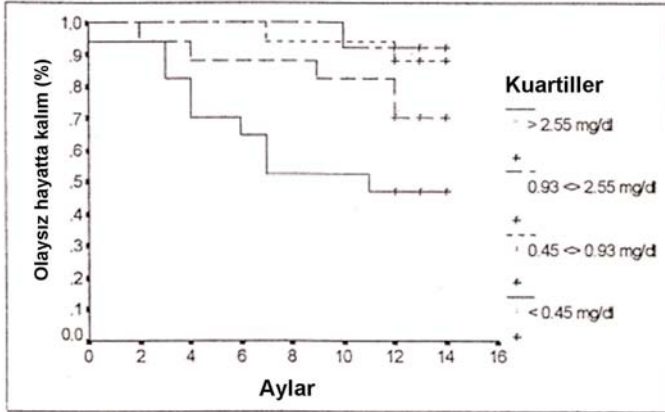
Akut koroner sendrom gelişmesinde trombosit aktivasyonunun bir neden ya da sonuç ilişkisi Furman ve arkadaşları tarafından incelenmiştir. Stabil koroner arter hastalığı olan olgularda sadece P-selektin ekspresyonu değil monosit-trombosit agregatları formuna da artmış bir eğilim izlenmiştir.⁴⁴ Yine trombositlerin inflamatuvar süreç ile olan ilişkilerine ait bir diğer bulgu, CD40L ekspresyonudur. CD40L, inflamatuvar sistemin hücrel ve humoral bileşenlerinde bulunan ve yapısal olarak TNF-alfa ile ilişkili bir transmembran proteinidir. Aktive trombositlerde hızla eksprese edilir, endotel hücrelerince kemokin ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu indükler ve böylece arter duvarındaki hücre aktivasyonu, migrasyonu ve kemoatraksiyonunu uyarır.

İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ VE GÖSTERGELERİ

C- REAKTİF PROTEİN (CRP)

Kardiyovasküler hastalığın olumsuz sonuçlarının izlenmesinde bir çok inflamatuvar belirtinin incelenmesine karşın CRP koroner arter hastalığının hemen her fazında incelenmiştir. Bu nedenle kardiyovasküler hastalık gelişimi bakımından prognostik öneme sahip bir inflamasyon göstergesidir. CRP bir akut faz reaktant'ı olup nonspesifik inflamatuvar bir uyarıya yanıt olarak dramatik bir şekilde artar. Öncelikle akut miyokard infarktüsü geçiren olgularda ve daha sonra insan koroner arter duvarlarında yapılan incelemeler sonucunda ateroskleroz gelişimi ile direkt olarak ilişkili olduğu ortaya konulmuştur.⁴⁵⁻⁴⁷ CRP yüksekliği direkt neden ya da sonuç ne olursa olsun aterosklerozun tüm klinik spektrumu içinde yüksek CRP düzeyleri kötü prognozun habercisidir.

Anzai ve arkadaşları, Q dalgalı miyokard infarktüsü olgularında yüksek CRP düzeyleri olanlarda daha sık olarak kardiyak ruptür, anevrizma oluşumu ve kardiyak ölüm bildirmişlerdir.⁴⁸



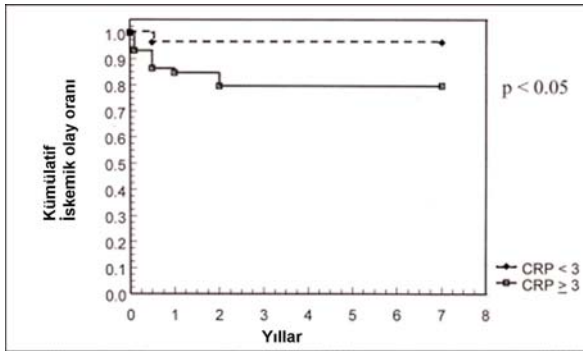
Şekil 2. CRP kuartilleri ile olaysız hayatta kalım beklentisi arasındaki ilişki

Tommasi ve arkadaşları ilk kez miyokard infarktüsü geçiren ve hastane içi dönemde komplikasyon gelişmeyen, rezidüel iskemisi olmayan ve normal sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna sahip olgularda CRP'nin prognostik değerini gösterdiler.¹⁷ Yalnızca artmış CRP düzeyleri kardiyak olay gelişim sıklığının bağımsız bir göstergesi olarak bulunmuştur (Şekil 2). Bu incelemede önemli bir diğer nokta ise CRP düzeyi ile kardiyak enzim yüksekliği arasında anlamlı bir korelasyon olmamasıydı.

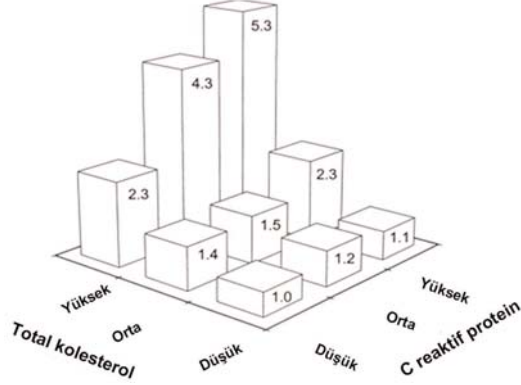
Kararsız anjina ve Q dalgasız miyokard infarktüsünde CRP elevasyonunun kötü prognoz göstergesi olduğunu gösteren çok sayıda yayın bulunmasına karşın^{15,16,49-51} Biassucci ve arkadaşları miyokard hasarı olmayan kararsız anjina olgularında da CRP elevasyonu olduğunu gösterdiler.⁵² Yine bu çalışmada hastane çıkışında yüksek bulunan CRP'nin tekrarlayıcı koroner instabilite ve miyokard infarktüsü riski ile ilişkili olduğunu bildirdiler. Böylece CRP düzeyinin troponin T ve I gibi miyokard hasarı belirteçlerine ek bir prognostik değeri de olduğu görüşü kabul edilmiştir.⁵³⁻⁵⁴

Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI-IIA) çalışmasında, yüksek CRP düzeylerinin artmış 14 günlük mortalitenin bir göstergesi olduğu bildirilmiştir.⁵⁴ Daha da önemlisi bu sonuç, troponin T değerleri negatif saptanan olgularda da izlenmiş olup CRP'nin prognostik değerini miyonekrozun katılımından ayırmıştır.⁵⁴ Milazzo ve arkadaşları, koroner arter bypass operasyonu olacak olguları, operasyon öncesi inceleyerek artmış CRP düzeyinin prognostik önemini göstermişlerdir (Şekil 3).⁵⁵

Perkütan koroner revaskülarizasyon işlemleri sonrasında inflamasyon sistemindeki yantısal reaksiyon, CRP, IL-6 ve serum amiloid A değerlerinde artışa yol açmakta ve bu durum kötü prognozunu bir göstergesi olmaktadır.⁵⁶ Gaspardone ve arkadaşları, koroner stent implantasyonu sonrasındaki 72 saatte ısrarlı CRP elevasyonunun geç dönemdeki olumsuz kardiyovasküler sonuçların göstergesi olduğunu bildirdiler.⁵⁷ Aksine normal CRP düzeyi olan olgularda 1 yıllık izlemde kardiyak olay izlenmemiştir.



Şekil 3. Koroner arter bypass greftleme operasyonu öncesi CRP düzeylerine göre iskemik olayların kümülatif riski.



Şekil 4. Sağlıklı görünümli erkeklerde ilk Mİ geçirme rölative riski ile yüksek (>223 mg/dL), orta (191 to 223 mg/dL) ve düşük (<191 mg/dL) total kolesterol dilimleri ve yüksek (>1.69 mg/L), orta (0.72-1.69 mg/L) ve düşük (<0.72 mg/L) CRP dilimleri arasındaki ilişki.

Deneyisel çalışmalarda aterosklerotik plakların içerisindeki hücrelerin ürettiği ısı ölçülecek plak instabilitesi ve yırtılmasını öngörmek için kullanılmıştır. Stefanadis ve arkadaşları,⁵⁸ bir termografi kateteri kullanarak kararlı ve kararsız anjında ve miyokard infarktüsünde artan derecede ısı farkları bildirmişlerdir. Ayrıca önemli bir nokta ise termal heterojenite ile bazal CRP değerleri arasında belirgin korelasyon olduğunun gösterilmesi idi.⁵⁸

Tartışılan konulardan bir diğeri ise aterosklerotik hastalığı olmayan ancak kronik CRP yüksekliği olanlarda hastalığın gelişimi ve progresyonun izlenmesidir. 14.916 sağlıklı görünen erkeğin katıldığı Pysician Health Study’de 0.175mg/L kadar düşük konsantrasyonları bile saptayabilen yüksek sensitif (high sensitive) CRP değerleri, lipid değerlerine ek olarak ilk miyokard infarktüsü için prediktif olarak bulunmuştur (Şekil 4).⁵⁹ Benzer şekilde Women’s Health Study’de daha yüksek bazal CRP düzeyine sahip olanlarda kardiyovasküler olay gelişme sıklığı daha yüksek bulunmuştur.⁶⁰

CRP’nin güçlü prediktif değerine ait bir diğeri veri Monitoring Trends and Determinands in Cardiovascular Disease Study (MONICA) çalışmasından elde edilmiştir. En yüksek CRP dilimine giren olgularda ölümcül ve ölümcül olmayan miyokard infarktüsü ve ani kardiyak ölüm riski 2,6 kat yüksek bulunmuştur. Bu verilerde inflamasyonun ateroskleroz destabilizasyonunda temel rol oynadığı görüşünü desteklemiştir.⁶¹

Halen tartışılan esas sorulardan biri ateroskleroz gelişiminde CRP’nin direkt rolü olup olmadığıdır. CRP’nin indirekt bir kardiyovasküler risk faktörü olduğunu destekleyen veriler koroner damar patojenleri, aterosklerozun yaygınlığı miyokard nekrozu, iskemisi ve dolaşımdaki proinflatuar sitokinlerin aktivitesi ile ilişkili olarak ortaya çıkan inflamasyonu yansıttığı görüşünü ileri sürmektedir.⁶² Ateroskleroz patogenezinde CRP’nin direkt rolü ol-

duğunu destekleyen kanıtlar ise aterosklerozun ağırlığıyla orantılı olarak CRP'nin arteriyel duvarda bulunması ve hasarlanmış membran ve lipidlere bağlanarak kompleman aktivasyonu ve makrofaj aktivasyonuna yol açarak doku faktörü üretimini uyarmasıdır. Patolojik rolü ne olursa olsun bahsedilen tüm olgu gruplarında CRP inflamasyonun duyarlı bir belirteçidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, FDA, ateroskleroz gelişimi beklenen olgularda prognostik bir test olarak yüksek sensitif CRP (Behring) ölçümünü onaylamıştır. Bu test özellikle klinik olarak belirgin aterosklerozu olmayanlarda gelecekteki kardiyovasküler olayların öngörülmesine olanak sağlayabilir.

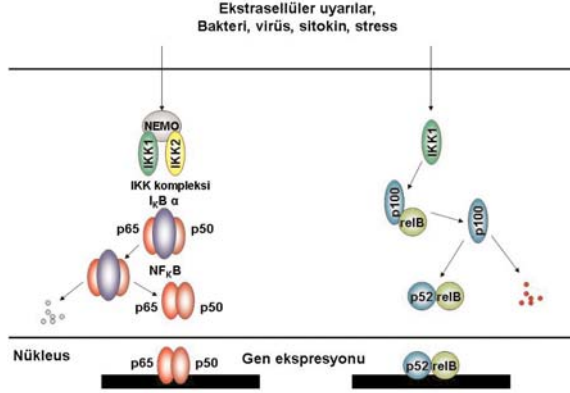
TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR ALFA (TNF-ALFA)

TNF-alfa, değişik patolojik durumlarda etkinliği olan pleiotropik proinflamatuvar bir sitokindir. Aterosklerotik lezyonlarda bulunur ve aterosklerotik plağın progresyonunda önemli rol oynar.⁶³ TNF-alfa upregülasyonu, progresif inflamasyon, plak destabilizasyonu ve protrombotik eğilimlere neden olur.⁶⁴⁻⁶⁵ Romatoid artritli olgularda TNF-alfaya karşı kimerik monoklonal antikor inflamasyonu belirgin şekilde azaltır ve hastalarda önemli iyileşme sağlar. Anti-TNF-alfa uygulanmasının, bazı sitokinleri (IL-6), sitokin inhibitörlerini (TNF reseptörü p35 ve p55) ve akut faz proteinlerini (amiloid A, haptoglobulin ve fibrinojen) hızlı bir şekilde down regüle ettiği gösterilmiştir.⁶⁶ İnflamasyonun belirteç ve göstergelerinin bu kadar güçlü baskılanması, ateroskleroz progresyonunu önlemek bakımından TNF-alfa'yı önemli bir hedef haline getirmiştir.

IL-6 ve IL-1RA'in (IL-1 reseptör antagonisti) akut koroner sendromlarda yükseldiği ve hastane içi olay riskini artırdığı gösterilmiştir.⁶⁷ IL-6 değişik inflamatuvar hücreler tarafından üretilir ve miyokard infarktüsünden sonra 4 haftaya kadar yüksek düzeyde kalır. Fibrinojen ve PAI-1 düzeylerini artırır, miyokard reperfüzyonu sonrasında nötrofil ve miyositlerin adezyonunu indükler ve miyokard üzerine negatif inotropik bir etkisi vardır.⁶⁸ Panniteri ve arkadaşları IL-8'in yalnızca akut miyokard infarktüsünde yükselmekle kalmayıp IL-6 ve CPK kinetiklerine paralel bir durum izlediğini de gösterdiler.⁶⁹ IL-8, monositlerin vasküler endotele adezyonu için güçlü bir tetikleyici olup plak içindeki metalloproteinaz inhibitörleri inhibe ederek ve düz kas hücresi migrasyonu uyarak ateroskleroz progresyonuna katkıda bulunabilir.⁷⁰ IL-4 ve IL-13 aktive insan monositlerinin LDL oksidasyonu yeteneğini artırarak toksik etkilerini güçlendirir.⁷¹

NF-KAPPA B

NF-kB, IκB olarak adlandırılan özel bir inhibitör protein sınıfıyla ilişkili olarak bir çok hücrenin sitoplazmasında inaktif bir kompleks olarak bulunan bir transkripsiyon faktörüdür. Bu kompleks NF-kB'nin DNA bağlanmasını ve nükleer translokasyonunu önler.⁷² IκB'nin inflamatuvar uyarıya yanıtıyla degrade olur ve NF-kB salınır ve nükleusa transport olur. Nükleusta, NF-kB uygun bölgeler bağlanarak erken yanıt gen transkripsiyonunu başlatır ve ayarlar (Şekil 5).^{73,74} NF-kB'nin proinflamasyon kaskadındaki her noktada etkili genleri ayarlar ve onlar tarafından ayarlanır.⁷⁵ TNF-alfa ve IL-1, NF-kB aktivasyonuna pozitif feed-back ile katılan iki önemli indükleyicidir. NF-kB, allogreft rejeksiyonu, romatoid artrit ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi değişik inflamatuvar hastalık modellerinde incelenmiştir.⁷⁵ Romato-



Şekil 5. NF-kappa B aktivasyonu. İki farklı NF-kappa B aktivasyonu tanımlanmıştır. Klasik NF-kappa B aktivasyon yolu (solda) IKK kompleksi aktivasyonu ardından IB degradasyonu ve NF-kappa B dimerinin nükleer translokasyonu anlatmaktadır. Alternatif NF-kappa B aktivasyonu ise sağda gösterilmiş olup IKK1 üzerinden işleyerek p100 üzerinden p52'ye ve relB-p52 dimerinin nükleer transferini ifade eder.

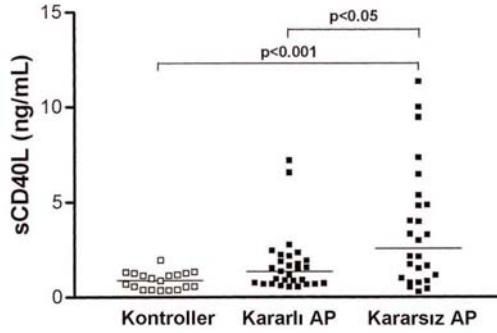
NEMO: NF-kappa B temel modülatörü (essential modulator), **I_κB_α:** I_κB inhibitörü (Inhibitor of I_κB), **IKK:** I_κB kinaz kompleksi, **p65,p50,p100,relB:** farklı transkripsiyon faktörleri ve prekürsörleri.

id artritte sinoviyal sıvıda eksprese olur ve adezyon moleküllerinin ekspresyonu, sitokin üretimi ve indüklenebilir siklooksijenaz izoformunun upregülasyonuna katkıda bulunur.⁷⁵

NF-κB aktivitesinin düşük dansiteli lipoprotein (LDL), okside LDL, hiperlipsemi ve yüksek anjiyotensin II düzeyleri gibi bilinen risk faktörleriyle güçlendiği bilinmektedir. Aksine HMG-CoA redüktaz inhibitörleri, antioksidanlar ve gallerler (kırmızı şarapta bol miktarda bulunan fenolik bileşikler) aktivitesini zayıflatmaktadır. Ritchie ve arkadaşları, miyonekroz olmayan kararsız anjina olgularında NF-κB aktivitesinin yüksek olduğunu ve bu durumun plak yırtılmasıyla ilişkili olabileceğini savunmuşlardır.⁷⁶ Glukokortikoidler, altın, siklosporin, FK-506 ile yapılan immünosupresyon, aspirin ve diğer nonsteroidler NF-κB aktivitesini inhibe ederler.⁷⁷

CD40 ve CD40L

CD40, B lenfositleri, fibroblastlar, monositler, trombositler, epitel ve endotel hücreleri üzerinde ekspre olan 49-kilodaltonluk fosforile bir glikoproteindir.⁷⁸ CD40L, aynı zamanda CD154 ya da gp39 olarak bilinmekte olup sitokinlerin TNF ailesine aittir. İnsan aterosklerozunda CD40 ve CD40L gösterilmiş olup adezyon molekülleri, sitokinler, matriks metalloproteinazları ve doku faktörü ekspresyonu ile ilişkilidir.⁷⁹ Anti-CD40L/ün, lupus nefriti, deri ve kalp allogreft rejeksiyonu ve multipl skleroz gibi deneysel modellerde immün yanıtın regü-



Şekil 6. Kararlı, kararsız AP (anjina pektoris) ve kontrol olgularındaki sCD40 ligand düzeyi farklılıkları

lasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir. Mach ve arkadaşları, LDL reseptörü olmayan ve kolesterol ile beslenmiş farelerde gelişen ateromlarda, anti-CD40L antikorı uygulandığında, aterosklerotik lezyon boyutunu, T lenfosit ve makrofaj miktarını ve adezyon moleküllerinin varlığının azaldığını göstermişlerdir.⁷⁹ Aukrust ve arkadaşları, kararsız anjinalı olgularda CD40 düzeyinin yükseldiğini gösterdiler.⁸⁰ Bu hastalarda, kararlı anjinalardan daha yüksek olan CD40 ve CD40L düzeyleri, plak destabilizasyonu ve akut koroner sendrom gelişme riskini arttırmaktadır (Şekil-6).⁸⁰

PEROKSİZOMAL PROLİFERATÖR-AKTİVASYON RESEPTÖRLERİ (PPAR)

PPAR'leri, alfa, gama ve sigma olarak adlandırılan 3 farklı alt grubu içeren, adipogenez ve lipid metabolizmasında anahtar rol oynayan bir grup nükleer transkripsiyon faktörüdür.⁸¹ Yakın zamandaki araştırmalar, PPAR aktivitesi ile ateroskleroz gelişimi ve progresyonu arasında bir çok etkileşim olduğunu ortaya çıkarmıştır. Ricote ve arkadaşları, aktive makrofajlarda PPAR-gama aktivitesinin up-regüle olduğunu gösterdiler.⁸² Okside LDL, makrofajlarda PPAR gama aktivasyonunu indükleyerek monosit diferansiyasyonuna ve okside LDL uptake'inin artmasına neden olur.⁸³ Marx ve arkadaşları, insan aterosklerotik lezyonlarındaki makrofajlarda, kontrollere göre belirgin düzeyde artmış PPAR gama ekspresyonu bildirmişlerdir.⁸⁴ Ayrıca PPAR gama aktivitesi uyarımı, monosit kökenli metalloproteinaz aktivitesinde konsantrasyona bağımlı bir azalmaya neden olur. PPAR alfa ve gama, NF-kB antiapoptotik yollarında inhibisyona neden olarak makrofaj apoptozunu indükleyebilir.⁸⁵ Endotel hücreleri de lökosit/endotel hücresi etkileşimlerinde regülasyon ile PPAR aktivitesinden etkilenmektedir. Jackson ve arkadaşları PPAR uyarımının, endotel hücrelerinin VCAM-1 ekspresyonu üzerinde inhibitör bir etkisi olduğunu göstermişlerdir.⁸⁶ Ek olarak uyarılan PPAR-alfa TNF-alfa'ya bağlı endotel hücresi VCAM-1 ekspresyonunu, COX-2 ekspresyonu-

nu, IL-6'nın IL-1 ile indüklenen üretimini ve trombinle indüklenen endotelin-1 üretimini inhibe etmektedir.⁸⁷

Temel stimülatör PPAR ligandları, doğal yapılı prostoglandinler ya da sentetik yapılı antidiyabetik ve antilipidemik ilaçlar olabilir. Gemfibrozil, bir fibrat ve PPAR-alfa uyarıcısı olup IL-6'nın IL-1'e bağlı üretimini, insan düz kas hücrelerinde COX-2 ekspresyonunu ve düşük HDL'li hastalarda bile kardiyovasküler olaylar sıklığını azaltmaktadır.⁸⁸ Ayrıca ilginç olan bir diğer nokta olay sıklığındaki bu azalmanın LDL düzeylerinden bağımsız olmasıdır.⁸⁸ Bir insülin duyarlaştırıcısı ve PPAR-gama ligandı olan troglutazon, makrofaj metalloproteinazlarının inhibisyonu gibi mekanizmalarla antiinflamatuvar ve plak stabilizan etkiler göstermektedir.⁸⁴

Günümüzde PPAR ve ligandlarının kompleks aktiviteleri halen araştırılmakta olup elimizdeki veriler ışığında fenofibratlarla lipid düşürülmesinin ve troglutazonla glisemik kontrolün bu transkripsiyonel faktörler üzerinden yararlı etkiler sahip olduğu düşünülmektedir.

SIKLOOKSİJENAZ-2 (COX-2)

Siklooksijenaz enziminin COX-1 ve 2 olmak üzere iki farklı izoformu bulunmaktadır. Bu enzimler, arasıdonik asitten inflamatuvar kaskadın güçlü agonistleri olan prostoglandin G2 ve H2 oluşumu için gereklidir.⁸⁹ Aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuvar ajanların inflamasyonu, COX-1 regülasyonu ile önediği ilk kez 1971'de Vane tarafından gösterilmiştir.⁸⁹ COX enziminin indüklenebilir formu olan CIX-2'nin bulunması ise 1991'de mümkün olmuştur.⁹⁰ Aspirin ve çoğu nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, zayıf birer COX-2 inhibitörü olmalarına karşın temel etkilerini COX-1 üzerinden sağlarlar ve yan etkilerinin az olduğu dozlarda antiinflamatuvar etkinlikleri de zayıftır. COX-2 reseptörleri gastrointestinal traktüs ve trombositlerde bol miktarda eksprese edilirler ve bu yüzden daha az bir yan etki ile daha güçlenmiş bir antiinflamatuvar etki gösterirler.⁹¹ COX-2'nin, inflamasyona katılan temel izoform olarak düşünülmekte olup aterosklerotik dokuda eksprese olduğu gösterilmiştir.⁹² Makrofaj COX-2 mRNA ekspresyonunun, INF-gama, TNF-alfa ve lipopolisakkaridler gibi inflamatuvar sitokinler tarafından indüklendiği oysa IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin indüksiyonu önlediği gösterilmiştir.⁹³

Speir ve arkadaşları, önceden nonsteroid antiinflamatuvar uygulanmış sitomegalovirüs ile enfekte düz kas hücrelerinde reaktif oksijen ürünlerinin üretiminde azalma olduğunu gösterdiler.⁹⁴ Bu azalma esas olarak COX-2 enziminin inhibisyonu ile ilişkilidir. Bazı araştırmacılar COX-2'yi proinflamatuvar bir medyatör olarak yorumlamakla birlikte daha yakındaki literatürde antiinflamatuvar potansiyeli olduğuna dair kanıtlar bulunmuştur.^{95,96}

TROMBOZ

Ateroskleroz erken yaşta başlamaktadır. Bu aterosklerotik değişiklikler koroner arterlerde de izlenmektedir. Ancak bu lezyonların ilerleyip iskemik koroner olaylara neden olmaları uzun zaman almaktadır. Düz kas hücrelerinin proliferasyonu, matriks sentezi ve lipid birikimi lezyonun progresyonuna, lümenin daralmasına ve sonuç olarak koroner iskemiyeye neden olur. Bu süreçte fonksiyonları bozulmuş endotelinin ve inflamasyonun rolü vurgulandı. Aterosklerotik plakta izlenen diğer önemli bir olay trombozudur. Ateroskleroz ve tromboz

birbirinden bağımsız olaylar değildir. Dolayısıyla arterlerde gelişen bu olay 'aterotromboz' olarak isimlendirilmektedir.⁹⁷ Aterosklerotik plakta trombotik komplikasyonlar gelişmezse prognoz çoğu zaman iyidir. Duyarlı plakta gelişen tromboz kararsız anjina pectoris, akut miyokard infarktüsü veya ani ölüme yol açabilir.^{7,98} Son yıllarda bazı plakların uzun süre ya-vaş bir progresyon gösterirken diğer bazı plakların neden ve nasıl duyarlı hale gelip tromboz ile komplike olduğu araştırma ve ilgi konusu olmaktadır.

Koroner tromboz, arter duvarı ile akan kanın dinamik etkileşimi ile olmaktadır. Akut koroner sendromda trombus oluşumunun çoğu ruptüre olmuş plak içeriğinin kan ile temas etmesi sonucunda gelişmektedir. Daha az oranda ise trombüsün altında ruptür olmaksızın gelişen plak erozyonu ve beraberinde olan ciddi aterosklerotik plak gözlenir.⁹⁹ Plak erozyon veya ruptürünün sonucunda gelişen trombotik cevabın üç majör belirleyicisi vardır: 1) Do-laşımla karşılaşan plak içeriğinin miktarı ve içeriği (lokal trombojenik substrat), 2) stenozun ciddiyeti ve yüzeyin düzensizliği (lokal akım bozuklukları), 3) plak ruptürü sırasında mevc-ut trombotik – trombolitik denge (sistemik tromboza yatkınlık).

- (1) Lokal trombojenik substrat: Plak komponentlerin trombojenitesi ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Ancak lipidden zengin aterom çekirdeğin en trombojenik plak komponenti olduğu kabul görmektedir.¹⁰⁰ Bunun yanı sıra plaktaki kollagen I/III'ünde trombüsle karşı re-aktivitesi en yüksek substrat olarak bildiren yazılar mevcuttur.⁽¹⁰¹⁾
- (2) Lokal akım bozuklukları: Stenozun derecesi ve üzerindeki yüzeyin düzensizliği tromboz açısından önemlidir: daha ciddi darlıklarda ve yüzeyin daha düzensiz olduğu bölgeler-de trombosit aktivasyonu ve adezyonu daha fazla olmaktadır. Shear kuvvetler arttıkça sheara bağlı trombosit aktivasyonu artmaktadır.
- (3) Sistemik tromboza yatkınlık: Trombosit agregasyonunun artışı, hiperkoagulabilite, bo-zulmuş fibrinoliz gibi trombojenik durumların koroner tromboz ile ilgili olduğu gösteril-miştir.

Plak ruptürü sonrası oluşan trombotik cevap dinamik bir olaydır: tromboz/re-tromboz ve tromboliz/embolizasyon akut koroner sendromlu bir hastada beraberce olmakta, aralık-larla damar içindeki akımı engellemektedir.^{99,102} Oluşan ilk obstrüksiyondan trombositler sorumlu olmakla beraber trombüsün stabilizasyonunun sağlanmasında fibrin önemli rol oy-namaktadır.

TROMBOZUN PATOFİZYOLOJİSİ

Endotel, damarın iç yüzeyini döşeyen tek sıra hücreden oluşmuş otokrin ve parakrin bir or-gandır. Vasküler homeostazı ve hemostazı damar duvarının kontraktıl, sekretuar ve mitoje-nik aktivitesini kontrol ederek sağlar. Lokal olarak salınımını sağladığı maddeler kanın trombojenitesini etkiler. Vasküler homeostaz, damarın vazomotor fonksiyonlarını kontrol ederek normal hemoreolojik durumun sağlanması demektir. Endotelde bu dengenin sağlan-masında önemli olan iki madde vazodilatasyona neden olan nitrik oksit ve potent bir vazo-konstriktör olan endotelin-1'dir. Vasküler hemostaz ise damar içinde kanın akışkanlığının ve damar duvarının bütünlüğünün vasküler sistem tarafından sağlanması demektir. Bunun için intrinsik pıhtılaşma sisteminin dengelenmesi gerekir. Damar duvarının/endotelinin bütün-lüğünün bozulması normal hemostaz veya tromboz ile sonuçlanacak bir dizi olaya neden

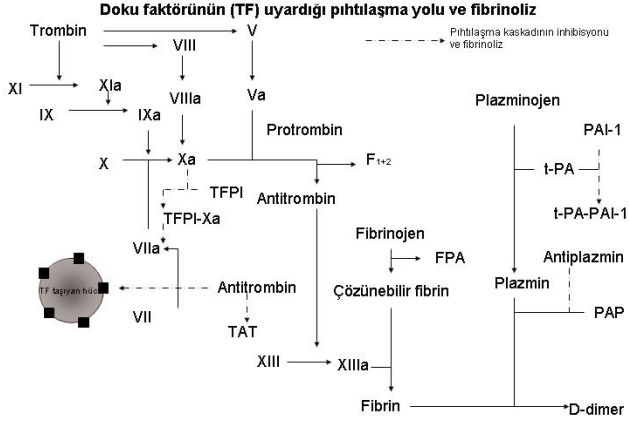
olur. Sağlıklı bir endotel kanın akışkanlığını sağlayacak ve dolaşımdaki hücrelerin aktive olmasını engelleyecektir. Nitrik oksit ve prostoglandin sağlıklı dengenin devamını sağlayan önemli maddelerdir.

Endotelin bütünlüğü bozulduğunda kan akımının durması, damar duvarının tamiri için bir dizi olay gerçekleşir. İlk yanıt kan kaybını engellemek için gelişen vazokonstriksiyondur. Bunu trombosit aktivasyonu ile başlayıp fibrin oluşumuna kadar devam eden bir dizi olay izler. Sağlıklı olmayan bir endotel pro-trombotik ortama neden olup aterosklerotik lezyonun progresyonuna ve trombotik komplikasyonlara neden olacaktır.

Trombozda en önemli görev kuşkusuz trombositlerdedir. Ancak cevabın oluşmasında hasarın derecesi ve hasarın olduğu plakta önemli rol oynar. Plakın içeriği kişiden kişiye, hatta aynı kişide plaktan plağa fark eder. Plakın içeriğindeki farklılıklar ise o plakın trombojenitesini belirlemektedir. Lipidden zengin aterom çekirdeğin en trombojenik plak komponenti olduğu kabul görmektedir.^{9,100} Lipidden zengin yumuşak içerik, serum lipidleri, nekrotik hücreler ve ekstrasellüler matrikstan oluşmaktadır. Doku Faktörü (Tissue Factor – DF) lipidden zengin çekirdekte ve fibröz matrikste yoğun olarak bulunan bir glikoproteindir. Plaktaki düz kas hücreleri, makrofajlar, ve endotel hücreleri DF ekspresyonu yapabilirler.¹⁰³ DF ekstrensik koagülasyon olaylar dizisini başlatmakta olup hemostaz, koagülasyon ve tromboz için majör bir mediatördür. DF'nün, koagülasyon faktörlerinden VII/VIIa' affinitesi yüksektir. DF-VIIa kompleksi, faktör IX ve X'ü aktif hale getirerek trombin oluşumunu sağlar. Yapılan çalışmalarda DF'nün spontan veya mekanik plak rüptürü sonrası gelişen trombozun en önemli belirleyicilerden biri olduğunu doğrulamaktadır. Karasız anjina pektorisli olgularda aterektomi ile elde edilen materyalde DF ve makrofajlar arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir.¹⁰⁴ Bu gözlemler çekirdekdeki DF konsantrasyon ve aktivitesinden makrofajların sorumlu olduğunu düşündürmektedir (Şekil 7).

Rüptür sonrasında plak içeriğinin açığa çıkmasına oluşan ilk yanıt bu bölgeye trombositlerin *adezyonu*dur. Adezyon ile hasarlanmış endotel tek sıra trombosit ile örtülür. Adezyonda trombositlerdeki glikoprotein Ib reseptörünün endotelial von Willebrand faktör (vWF) ile etkileşmesi önemlidir. vWF, plateletlerin endotele yapışmasını ve kan akımına rağmen buradan kopmamasını sağlayan moleküldür. Adezyonu trombositlerin *aktivasyonu* izler.

Trombositler, agonist maddelerin yüzeyindeki reseptörlere bağlanıp intrasellüler olayları başlatmasıyla aktive olurlar. Trombositler için stimulus olan maddeler arasında epinefrin, trombin gibi plazmadaki humoral mediatörler; ADP, serotonin gibi aktive hücrelerden salgılanan mediatörler; kollajen, vWF gibi damar duvarı içeriği sayılabilir. Aktive olan trombositler sitoplazmik granüllerini salgılarlar: ADP, adenosin trifosfat, serotonin, adezyon proteinleri (fibrinojen, vWF, fibronektin, trombospondin gibi), büyüme faktörleri (trombosit kaynaklı büyüme faktörü, transforming büyüme faktörü alfa, transforming büyüme faktörü beta) ve prokoagulanlar (trombosit faktör 4, faktör V) salgılanan maddelerdendir.¹⁰⁵ Aktive olmuş trombositler kuvvetli bir vazokonstriktör ve trombosit aktivatörü olan tromboksan A2 (TXA2)'i sentez edip salgılarlar. Yine trombosit yüzeyindeki glikoprotein IIb/IIIa reseptörleri aktive olur. İstirahat durumunda bu reseptörlerin fibrinojene afinitesi düşük düzeydedir. Agonist uyarılması ile reseptörlerde yapısal değişiklikler oluşur ve fibrinojene olan afinite belirgin şekilde artar. Aktive olan bu reseptörler fibrinojeni bağlayacaktır. Son basamak trombosit *agregasyonu*dur: reseptörlere bağlanan fibrinojen daha fazla trombositin agregas-

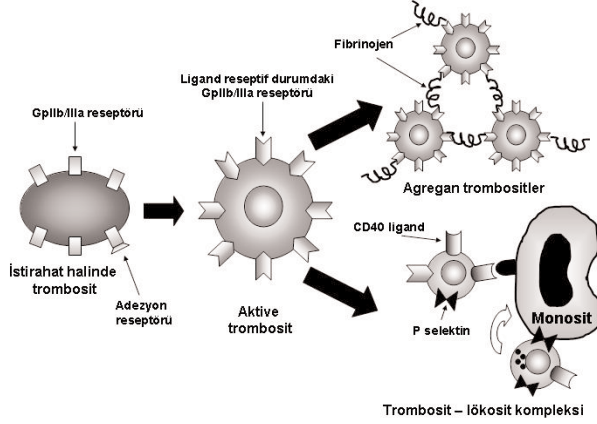


Şekil 7. Doku faktörünün uyardığı pıhtılaşma yolu ve fibrinoliz. Pıhtılaşma kaskadı düz çizgi, pıhtılaşma kaskadının inhibisyonu ve fibrinoliz kesik çizgi ile gösterilmiştir. Faktör X aktive olduğunda (Xa) prtrrombin-den protrombin fragmanı 1 ve 2 salınır. Antitrombin, trombin tarafından inaktive olunca trombin – antitrombin kompleksi (TAT) oluşur. Plazmin – antiplazmin (PAP) kompleksinin düzeyinin artması fibrinoliz aktivitesinin arttığını gösterir. FPA:fibrinopeptid A, TFPI:doku faktörü yolu inhibitörü, t-PA:doku plazminojen aktivatörü, u-PA:ürokinaz plazminojen aktivatörü, PAI-1: plazminojen aktivatör inhibitörü-1, TF:doku faktörü.

yonuna neden olup, trombosit tıkaçını sağlamlaştıracaktır (Şekil 8). vWF’de tıkaçın stabilizasyonu için önemlidir.¹⁰⁶ Gerek fibrinojen gerekse vWF yüzeydeki glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerine bağlanırlar. Bu reseptörlerin blokajı akut koroner sendrom tedavisinin son yıllarda geliştirilen hedeflerindendir.

P-selektin ve CD40 ligand trombosit yüzeyinden açığa çıkar. Bu maddeler trombositlerin lökositlere bağlanmasını düzenlerler. Trombositlerin lökositlere bağlanması lökositlerden sitokin salınımını ve monositlerde doku faktörü (DF) ekspresyonunu uyarabilir (Şekil 8).

Trombosit agregasyonu ile oluşan bu tıkaç plazma koagülasyon sistemini aktive eder: aktive olan faktör X, trombinin ortaya çıkmasına neden olur. Trombin, trombojenik süreçte önemli bir rol oynar. Trombin pıhtı oluşumunun son basamağı olan fibrinojenden fibrin oluşumunu sağlar. Faktör XIII’ü aktive eder. Bu fibrin tıkaçının stabilizasyonunu sağlar. Yine trombin trombosit agregasyonu için kuvvetli bir stimolustur. Oluşan koroner trombus spontan veya farmakolojik fibrinolize uğrarken trombin re-tromboz için odak oluşturabilir. Dolayısıyla faktör XIII ve trombin inhibisyonu koroner sendrom tedavisinde son derece önemlidir.



Şekil 8. Trombositlerin aktivasyonu ve agregasyonu ve trombosit- lökosit kompleksinin oluşumu. Trombositlerin agonist moleküller tarafından uyarılması glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerinin aktif ligand bağlayıcı reseptörlere dönüşmesini sağlar. Fibrinojenin bağlandığı bu reseptörler yan yana duran reseptörler arasında köprüler oluşturarak agregasyonu destekler. Aktive trombositler yüzeylerinde P-selektin ve CD40 ligand bulundurulur. Bu reseptörler trombositlerin lökositlere bağlanmasını sağlarlar, kompleksler oluşur.

SİSTEMİK TROMBOJENİK RİSK FAKTÖRLERİ

Fokal tromboz, dolaşımda koagülasyona eğilimi artırıp trombojenik bir duruma neden olabilirken sistemik olarak artmış koagülabilite ve trombojenik ortam da fokal trombozu tetikleyebilir. Deneyisel olarak kateşolaminlerin trombosit agregasyonunu ve trombin oluşumunu aktive ettiği gösterilmiştir.¹⁰⁷ Bu durum insanlarda artmış kateşolamin düzeylerinin gözlemlendiği emosyonel stres ya da sirkadiyen değişikliklerin akut koroner sendrom ile olan ilişkisini açıklayabilir. Ateroskleroz için diğer bir risk faktörü olan sigara kullanımının trombosit aktivitesini dolayısıyla sistemik trombojeniteyi arttırdığı çalışmalarda gösterilmiştir.¹⁰⁸ Koroner arter hastalığı için bir risk faktörü olan diyabetes mellitüste de kanın trombojenitesinin arttığı ortaya konmuştur.¹⁰⁹ Diyabetli hastalarda trombosit aktivasyonu ve agregasyonunun ve aktivasyona bağımlı adezyon moleküllerinin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir.¹¹⁰ Yine yüksek LDL kolesterol değerlerinin kanın trombojenitesini arttırdığı ve statin tedavisi ile trombüs büyümesinin yavaşladığı saptanmıştır.^{111,112}

Klinik ve deneysel çalışmalar, koroner arter hastalığının progresyonunda sistemik koagülasyona yatkınlığın önemini vurgulamaktadır. Yüksek fibrinojen, faktör VII, vWF değerlerinin, akut koroner sendromlar ile olan ilişkisi son yıllarda vurgulanmaktadır. Fibrinojen trombosit agregasyonunu ve kan viskozitesini arttırmakta, trombin ile beraber trombüs oluşumunun son basamağında etkili olmaktadır.¹¹³ Yine artmış homosistein ve lipoprotein de-

ğerlerinin trombozu arttırdığı gösterilmiştir. Lipoprotein (a)'nın endotele bağlanma aşamasında plazminojen ile yarıştığı ve endojen fibrinolizi inhibe ettiği düşünülmektedir.¹¹⁴ Yine kararsız anjina pektorisli olguların aterosklerotik plaklarında fibrin ile beraber lipoprotein (a) birikimi gösterilmiştir.¹¹⁵ Diğer bir çalışmada da lipoprotein (a)'nın PAI salınımını arttırdığı gösterilmiştir.¹¹⁶ Bu veriler değişik mekanizmalar ile bu molekülün tromboz patogenezinde rol oynadığını göstermektedir.

Sistemik tromboza yatkınlığın diğer bir nedeni de bozulmuş olan fibrinolizdir. Yüksek doku plazminojen aktivatör (t-PA, tissue plasminogen activator) ve D-dimer konsantrasyonlarının miyokard infarktüsü riskini arttırdığı bildirilmiştir.^{117,118} Plazminojen-aktivatör inhibitör tip I (PAI-1) endotel tarafından üretilen ve aynı zamanda trombositlerde de bulunan fibrinolizde önemli rolü olan bir maddedir. PAI-1, t-PA ve üriner tip plazminojen aktivatör (u-PA)'ü inhibe ederek plazminojenden plazmin oluşumunu engeller. Plazmin ise fibrini fibrin yıkım ürünlerine parçalayan proteindir. Trombositler trombin tarafından stimule olup aktivite olduğunda PAI-1 salgırlarlar. Trombin yine endotelden PAI-1 salınımını artırır. Yüksek plazma PAI-1 konsantrasyonunun fibrinolizi bozarak fibrin birikimine ve trombüs oluşumuna neden olması beklenir. Çalışmalarda da yüksek PAI-1 değerleri ile trombotik hastalıklar arasındaki ilişki gösterilmiştir.^{119,120} Benzer olarak yüksek PAI-1 konsantrasyonun koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu ve genç yaşta infarktüs geçirenlerde yüksek değerlerin reinfarktüs ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.^{121,122} Yüksek insulin değerleri ve insulin rezistansının, aktive olmuş renin-anjiyotensin sisteminin PAI-1'i arttırdığı ortaya konmuştur¹²³ (Şekil-9).

TROMBOGENEZDE ROL OYNAYAN LOKAL ve SİSTEMİK FAKTÖRLER

• Lokal faktörler Damar duvarı hasarının şiddeti (trombüsün boyutu ve stabilitesi ile ilişkili alan ve derinlik) Stenozun derecesi (trombosit birikimi ile korele) Vazokonstriksiyon (lipidden zengin, kollajenden zengin) Rezidü el trombüs oluşumu (yüzey trombin)	• Sistemik faktörler Yüksek düzeylerde fibrinojen ve faktör VII Fibrinoliz (PAI-1) Aktive trombositler ve pıhtılaşma (çözünabilir TF, FPA) Enflamatuvar aktivite (CRP, sitokinler, aktive lökositler) Homosisteinemi Lipoprotein (a)
--	--

Şekil 9. Trombogeneizde etkili olan lokal ve sistemik faktörler. Bazı faktörler plağın rüptüre olmasından sonra trombüs oluşumunu ve birikimini etkiler. FPA:fibrinopeptid A, PAI-1:plazminojen aktivatör inhibitörü-1, TF:doku faktörü, CRP:c reaktif protein.

KORONER SENDROMDA TROMBOZ GÖSTERGELERİ

Fibrinojen

Çalışmaların sonucunda fibrinojenin koroner arter hastalığı risk göstergelerinden biri olduğu kabul görmektedir. Epidemiyolojik ve son yıllarda yayınlanan prospektif çalışmaların sonucunda fibrinojen, koroner hastalık için yeni risk faktörleri arasında değerlendirilmektedir. Yine araştırmalarda fibrinojenin kararsız anjina pectoris ve miyokard infarktüsli olgularda prognostik bir gösterge olabileceği gösterilmiştir.^{124,125} Ancak yorum yaparken göz önüne alınması gereken noktalar vardır: laboratuvar teknikleri arasında yeterli bir standardizasyon yoktur ve daha önemlisi kişiler arasında ve zaman içinde varyasyon izlenebilmektedir. Yaş, kilo, sigara kullanımı, alkol tüketimi, diyabetes mellitus, ve kolesterol değerleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sigaranın bırakılması, kilo verme, fiziksel aktivitede artış fibrinojen değerlerini düşürmektedir. Dolayısıyla koroner hastalığının risk değerlendirme modellerindeki yeri farklılık gösterir. Fibrinojenin akut faz reaktanı olarak yükselmektedir, yalnız trombozun değil, sistemik inflamasyonda bir göstergesidir. Ancak C-reaktif protein gibi diğer inflamasyon göstergeleri kadar prognostik değeri yüksek değildir.¹²⁶

Lipoprotein (a)

Lipoprotein (a)'nın vasküler bir risk faktörü olduğu kabul görmekle birlikte standart bir ölçüm tekniğinin olmaması, etnik gruplar arasında farklılıklar olması, kadınlarda prediktif değerinin bilinmemesi ve kolesterol değerlerine ek olarak ölçülmesinin risk değerlendirmesi açısından ek yarar sağlamaması rutin bir test olarak kullanılmamasına neden olmuştur.

Fibrinolitik sistemin değerlendirilmesi

PAI-1'in direk ölçümünün kolay olmaması bu testi rutin olarak klinik kullanıma girmesini engellemektedir. Yorum yaparken siklik varyasyonun olduğu göz önünde tutulmalıdır. Yine risk modellerine olan etkisini ortaya koyan yeterli veri yoktur. D-dimer, son yıllarda akut koroner sendromların tanısında kullanılmaktadır. Bu testin erken bir gösterge olduğunu bildiren araştırmalar olduğu gibi tanıda özgünlük ve duyarlılığının düşük olduğunu savunan çalışmalarda mevcuttur.^{127,128,129}

CD40 ligand

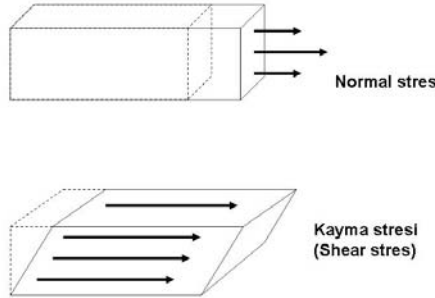
CD40 – CD40 ligand sistemi lökositler, endotel hücreleri, düz kas hücrelerinde ve aktive olmuş trombositlerde mevcuttur.¹³⁰ CD40 ligand, aktifleşmiş lökosit ve trombositlerden salındıktan sonra çözünmüş formda aktif olarak da bulunabilir. Çözünmüş CD40 ligand endotel hücreleri için proinflamatuvar bir madde olup monosit ve endotel hücrelerindeki doku faktör ekspresyonunu artırarak koagülasyonu indükler.¹³¹ Bu veriler CD40 ligandın akut koroner sendrom patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Miyokard infarktüsü geçiren olgularda CD40 ligand düzeyleri yüksek bulunmaktadır.³⁸ Diğer bir çalışmada akut koroner sendromda yüksek CD40 ligand değeri ise kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkili bulunmuş olup artmış değere sahip olan bu hastaların glikoprotein IIb/IIIa reseptör blokörleri ile tedaviden yarar göreceği bildirilmiştir.¹³²

MEKANİK STRES

Damar içinde oluşan mekanik güçler 1) kan akımını sağlayan lümenal basınç değişiklikleri, 2) kardiyak siklus boyunca damar duvarının deformasyonuna neden olan transmural basınç değişiklikleri sonucunda doğarlar. Kanın damar içinde akarken damar duvarına uyguladığı güce *stres* denmektedir. Damar yüzeyine dik olarak uygulanan strese *normal stres*, damar yüzeyine paralel olarak uygulanan ise *çevresel damar stresi (shear stres)* denmektedir. Normal stres transmural basınç değişiklikleri sonucunda damarın uzamasına (compressive stress) veya kısılmasına (tensile stress) neden olur. Shear, iki komşu düzlem arasında kayma hareketi olarak tanımlanabilir. Kan, kayma hareketi yapan sonsuz sayıda düzlem olarak değerlendirilebilir. Kan akımı damar gibi tübüler bir ortamda parabolik akım profili çizer: ortada kanın hızı maksimal, shear minimal iken kenarlarda yani damar duvarı komşuluğunda akım minimal, shear ise maksimaldir. Shear kuvvete sonsuz sayıda düzlemden oluştuğunu varsaydığımız kan neden olur. Shear stres yüzeyin veya plağın açılal deformasyonuna neden olur¹³³ (Şekil-10).

Damar içindeki sıvı dinamiği, damar duvarı ile kan arasındaki etkileşimi etkiler: endotel hücreleri lokal hemodinamik değişikliklere cevap verirler. Çevresel damar stresi, endotel hücrelerinin vazodilatör ve antitrombotik maddeler yapıp salınımı sağlayan en önemli etkenlerdendir. Akıma bağlı vazodilatasyon iki önemli maddenin salınımı ile olmaktadır. Bu maddeler prostoglin (PGI₂) ve nitrik oksit (NO/EDRF: endotel derive relaksan faktör). Bu maddelerin aynı zamanda kuvvetli antitrombotik özellikleri vardır. PGI₂ hücre içi siklik adenozin monofosfat (cAMP) konsantrasyonunu artırırken NO hücre içi siklik guanin monofosfat (cGMP)'ı artırarak etki eder.¹³⁴

Trombosit agregasyonunu engelleyen diğer bir mekanizmada doku plazminojen aktivatör (tPA) değerlerinin artmasıdır. Çevresel damar stresinin artması tPA değerlerini arttırmakta, sonucunda trombosit agregasyonu inhibe olmaktadır.



Şekil 10. Normal ve shear stres.

Aterosklerotik plakta rüptür riskini arttıran diğer önemli bir faktör plağın mekanik özellikler ve kanın damar duvarında neden olduğu mekanik değişikliklerdir. Mekanik faktörlerden en önemlisi çevresel duvar stresidir.

Aterosklerotik plak

Damar içindeki stresin büyük bir bölümü damarın media tabakası tarafından karşılanmaktadır. Media tabakası düz kas hücreleri, kollajen ve elastinden oluşmaktadır. Elastin strese son derece dayanıklı olup pulsatil cevabın oluşmasını sağlar. Kollajen ise aksine oldukça serttir (stiff). Düşük stres ve deformasyonda elastin damar duvarının cevabını belirler: elastin fibrilleri bir lastik gibi davranırlar. Kollajen fibrilleri ise relaks durumdadır. Stres ve deformasyon arttıkça elastin fibrilleri gerilirler. Ancak bir noktadan sonra kollajen lifleri devreye girer, damar duvarı daha sert hal alır. Damar bu sayede rüptür olmaya rezistans gösterir.

Aterosklerotik plak çok daha kompleks bir yapıda olduğu için strese olan cevabını anlatığımız modellerle açıklamak mümkün olmamaktadır. Plak rüptürü, fibröz örtüye uygulanan stres ile fibröz örtünün mekanik gücü arasındaki dengesizlikten ortaya çıkmaktadır. Fibröz örtünün bütünlüğünü sağlayan en önemli madde kollajendir. Kollajen sentezini azaltan/bozan faktörler fibröz örtünün zayıflamasına neden olacaktır. Örneğin T hücreleri tarafından üretilen sitokin interferon gamma düz kas hücrelerinin kollajen sentezini bozmaktadır.¹³⁵ Bununla beraber salınan diğer mediyatörler düz kas hücrelerinin kollajen yapımını arttırarak fibröz örtünün yapısını sağlamlaştırırlar. Trombositlerden salgılanan TGF-alfa, PDGF bu mediyatörlere örnek verilebilir.¹³⁶

Ekstrasellüler matriksin katabolizmasının artması fibröz örtüyü zayıflatan diğer bir faktördür. İnsan ateroskleroz plağında bulunan matriks metaloproteinazları ve elastolitik katepsinler makrofajlar tarafından üretilen molekülüdür. Bu moleüller damar duvarındaki kollajen ve elastin liflerini parçalarlar.^{136,137} Gerek yapımın azalması gerekse katabolizmanın artması plağın fibröz örtüsünü zayıflatmakta, plağın rüptür ve tromboze olma riskini arttırmaktadır. Bu olaylar 'aktif plak rüptürü' olarak bilinmektedir.⁹⁷

'Pasif plak rüptürü' ise fiziksel kuvvetler ile ilişkilidir. Pasif plak yırtılması çoğunlukla ateroskleroz plağının komşuluğundaki normal damar duvarıyla bağlantısını oluşturan fibröz örtünün en ince ve fiziksel kuvvetlere karşı en zayıf olduğu bölgede meydana gelir. Bu bölge çoğunlukla plağın omuz bölgesi veya plak ile damar duvarının arasındadır. Plağın yapısının yanında lümenal yüzeyindeki akım etkilerine ve çevresel duvar stresine de bağlıdır.⁹⁷

Diğer önemli mekanik etki stenozun şiddeti ile ilişkilidir. Stenoz olan damar lümeninde akımın şekli değişmekte, normal damar içindeki akışından farklılık göstermektedir. Kan stenoz olan bölgeden geçerken hızlanır. Bu akselerasyon stenoz bölgesinde kanın hızının artmasına, lokal basıncın ise düşmesine neden olur. Basıncın düşmesi ise her siklusta plakta kompresyon yüklenmesine (compressive stress) neden olur. Tekrarlayan bu yüklenmeler fibröz örtüyü zayıflatacak, rüptür riski artacaktır.¹³⁸

Plak rüptüründe mekanik kuvvetlerin ve biyokimyasal etkenlerin beraberce etkili oldukları ve akut koroner sendromu öngörebilmek ve tedaviyi yönlendirmek için bu etmenleri bir bütün içinde değerlendirmek uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Davies MJ, Richardson PJ, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993; 69: 377–81.
2. Davies M. Acute coronary thrombosis: the role of plaque disruption and its initiation and prevention. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl L): 3–7.
3. Davies M. The composition of coronary artery plaque. *N Engl J Med* 1997; 336: 1312–13.
4. Fuster VBL, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 242–50, 310–18.
5. Fuster V. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90: 2126–46.
6. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1262–75.
7. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365–72.
8. Burke APFA, Tang AL. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997; 336: 1276–82.
9. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation* 1996; 94: 2013–20.
10. Alexander RW. Inflammation and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1994; 18; 331: 468–9.
11. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N Engl J Med* 1976; 295: 369–377.
12. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis – an update. *N Engl J Med* 1986; 314: 488–500.
13. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990's. *Nature* 1993; 362: 801–809.
14. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–126.
15. Toss H, Lindahl B, Siegbahn, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary disease. FRISC study group. Fragmin during instability in coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96: 4204–4210.
16. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417–424.
17. Tommasi S, Carluccio E, Bentivoglio M, Buccolieri M, Mariotti M, Politano M, Corea L. C-reactive protein as a marker for cardiac ischemic events in the year after a first, uncomplicated myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1595–1599.
18. Biasucci LM, Liuzzo G, Caligiuri G, Quaranta G, Andreotti F, Sperti G, van de Greef, Rebuzzi AG, Kluft C, Maseri A. Temporal relation between ischemic episodes and activation of the coagulation system in unstable angina. *Circulation* 1996; 93: 2121–2127.
19. Bhagat K. Endothelial function and myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 1998; 39: 312–319.
20. Kinlay S, Selwyn AP, Libby P, Ganz P. Inflammation and the acute coronary syndromes. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32: S62–S66.
21. Noll G, Lusher TF. The endothelium in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl C) C30–C38.
22. Gonzales-Amaro R, Diaz-Gonzales F, Sanchez-Madrid F. Adhesion molecules in inflammatory disease. *Drugs* 1998; 56: 977–988.
23. Petruzzelli L, Takami M, Humes HD. Structure and function of cell adhesion molecules. *Am J Med*. 1999; 106: 467–476.
24. Braun M, Pietsch P, Schror K, Baumann G, Felix SB. Cellular adhesion molecules on vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 395–401.

25. Phillips DR, Charo IF, Parise LV, Fitzgerald LA. The platelet membrane glycoprotein Iib-IIIa complex. *Blood* 1988;71:831-843.
26. De caterina R BG, Lazzerrini G, Dell'Omo G, Petrucci R, Morale M, Carmassi F, Pedrinelli R. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 as a biohumoral correlate of atherosclerosis. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2646-2654.
27. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risk of future myocardial infarction apparently healthy men. *Lancet* 1998;351:88-92.
28. Silver MJ, Sutton JM, Hook S, Lee P, Malicky JL, Phillips ML, Ellis L, Nicolini FA. Adjunctive selective blockade successfully reduces infarct size beyond thrombolysis in the electrolytic canine coronary artery model. *Circulation* 1995;92:492-499.
29. Schmitz G, Herr AS, Rothe G. T-lymphocytes and monocytes in atherogenesis. *Herz* 1998;23:168-177.
30. Frankenberger M, Sterndorf T, Pechumer H, Pforte A, Ziegler-Heitbrock HW. Differential cytokine expression in human blood monocyte subpopulations: a polymerase chain reaction analysis. *Blood* 1996;87:373-377.
31. Dirksen MT, van der Wal AC, van den Berg FM, van der Loos CM, Becker AE. Distribution of inflammatory cells in atherosclerotic plaques relates to direction of flow. *Circulation* 1998;98:2000-2003.
32. Shah PK, Falk E, Badimon JJ, Fernandez-Ortiz A, Mailhac A, Villareal-Levy G, Fallon JT, Regnstrom J, Fuster V. Human monocyte derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques. Potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture. *Circulation* 1995; 92:1565-1569.
33. Caligiuri G, Liuzzo G, Biasucci LM, Maseri A. Immune system activation follows inflammation in unstable angina: pathogenetic implications. *Am Coll Cardiol.* 1998;32:1295-304.
34. van der Wal AC, Piek JJ, de Boer OJ, Koch KT, Teeling P, van der Loos CM, Becker AE. Recent activation of the plaque immune response in coronary lesions underlying acute coronary syndromes. *Heart.* 1998;80:14-8.
35. Kaartinen M, Penttilä A, Kovanen PT. Accumulation of activated mast cells in the shoulder region of human coronary atheroma, the predilection site of atheromatous rupture. *Circulation.* 1994;90:1669-78.
36. Kovanen PT, Kaartinen M, Paavonen T. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction. *Circulation.* 1995 1;92:1084-8.
37. Kaartinen M, van der Wal AC, van der Loos CM, Piek JJ, Koch KT, Becker AE, Kovanen PT. Mast cell infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:606-12.
38. Kaartinen M, Penttilä A, Kovanen PT. Mast cells in rupture-prone areas of human coronary atheromas produce and store TNF-alpha. *Circulation.* 1996 1;94:2787-92.
39. Hibbs MS, Hoidal JR, Kang AH. Expression of a metalloproteinase that degrades native type V collagen and denatured collagens by cultured human alveolar macrophages. *J Clin Invest.* 1987 ;80:1644-50.
40. Kassirer M, Zeltser D, Prochorov V, Schoenman G, Frimerman A, Keren G, Shapira I, Miller H, Roth A, Arber N, Eldor A, Berliner S. Increased expression of the CD11b/CD18 antigen on the surface of peripheral white blood cells in patients with ischemic heart disease: further evidence for smoldering inflammation in patients with atherosclerosis. *Am Heart J* 1999;138:555-9.
41. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med.* 1992 23;326:242-50.
42. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med.* 1992 23;326:310-318.
43. Celi A, Pellegrini G, Lorenzet R, De Blasi A, Ready N, Furie BC, Furie B. P-selectin induces the expression of tissue factor on monocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;13;91:8767-71.

44. Furman MI, Benoit SE, Barnard MR, Valeri CR, Borbone ML, Becker RC, Hechtman HB, Michelson AD. Increased platelet reactivity and circulating monocyte-platelet aggregates in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:352-8.
45. Zimmermann-Gorska I, Kujawa H, Drygas J. Studies of acute phase reactants in myocardial infarction. *Pol Med J*. 1972;11:779-85.
46. Jain VC. An evaluation of C-reactive protein test in acute myocardial infarction. *Indian Heart J*. 1968;20:16-21.
47. Zhang YX, Cliff WJ, Schoeffl GI, Higgins G. Coronary C-reactive protein distribution: its relation to development of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1999;145:375-9.
48. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, Asakura Y, Akaishi M, Mitamura H, Ogawa S. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation*. 1997; 5;96:778-84.
49. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet*. 1997;15;349:462-6.
50. Verheggen PW, de Maat MP, Cats VM, Haverkate F, Zwinderman AH, Kluit C, Bruschke AV. Inflammatory status as a main determinant of outcome in patients with unstable angina, independent of coagulation activation and endothelial cell function. *Eur Heart J*. 1999;20:567-74.
51. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, Altamura S, Caligiuri G, Monaco C, Rebuzzi AG, Ciliberto G, Maseri A. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation*. 1996;94:874-7.
52. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Buffon A, Summaria F, Ginnetti F, Fadda G, Maseri A. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation*. 1999;99:855-60.
53. Rebuzzi AG, Quaranta G, Liuzzo G, Caligiuri G, Lanza GA, Gallimore JR, Grillo RL, Cianflone D, Biasucci LM, Maseri A. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1998;82:715-9.
54. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1460-5.
55. Milazzo D, Biasucci LM, Luciani N, Martinelli L, Canosa C, Schiavello R, Maseri A, Possati G. Elevated levels of C-reactive protein before coronary artery bypass grafting predict recurrence of ischemic events. *Am J Cardiol*. 1999;84:459-61, A9.
56. Liuzzo G, Buffon A, Biasucci LM, Gallimore JR, Caligiuri G, Vitelli A, Altamura S, Ciliberto G, Rebuzzi AG, Crea F, Pepys MB, Maseri A. Enhanced inflammatory response to coronary angioplasty in patients with severe unstable angina. *Circulation*. 1998;98:2370-6.
57. Gasparone A, Crea F, Versaci F, Tomai F, Pellegrino A, Chiariello L, Gioffre PA. Predictive value of C-reactive protein after successful coronary-artery stenting in patients with stable angina. *Am J Cardiol*. 1998;82:515-8.
58. Stefanadis C, Diamantopoulos L, Vlachopoulos C, Tsiamis E, Dernelis J, Toutouzas K, Stefanadi E, Toutouzas P. Thermal heterogeneity within human atherosclerotic coronary arteries detected in vivo: A new method of detection by application of a special thermography catheter. *Circulation*. 1999;99:1965-71.
59. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97:2007-11.
60. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation*. 1998;98:731-3.
61. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, Hutchinson WL, Pepys MB. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in

- initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*. 1999;99:237-42.
62. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HW, Verheugt FW, Wolbink GJ, Hack CE. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation*. 1999;100:96-102.
63. Rus HG, Niculescu F, Vlaicu R. Tumor necrosis factor-alpha in human arterial wall with atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1991;89:247-54.
64. Horrevoets AJ, Fontijn RD, van Zonneveld AJ, de Vries CJ, ten Cate JW, Pannekoek H. Vascular endothelial genes that are responsive to tumor necrosis factor-alpha in vitro are expressed in atherosclerotic lesions, including inhibitor of apoptosis protein-1, stannin, and two novel genes. *Blood*. 1999;93:3418-31.
65. Ahmad M, Theofanidis P, Medford RM. Role of activating protein-1 in the regulation of the vascular cell adhesion molecule-1 gene expression by tumor necrosis factor-alpha. *J Biol Chem*. 1998;273:4616-21.
66. Charles P, Elliott MJ, Davis D, Potter A, Kalden JR, Antoni C, Breedveld FC, Smolen JS, Eberl G, de-Woody K, Feldmann M, Maini RN. Regulation of cytokines, cytokine inhibitors, and acute-phase proteins following anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis. *J Immunol*. 1999;163:1521-8.
67. Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Ginnetti F, Dinarello CA, Maseri A. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation*. 1999;99:2079-84.
68. Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, Watkins SC, Hattler BG, Simmons RL. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science*. 1992;257:387-9.
69. Pannitteri G, Marino B, Campa PP, Martucci R, Testa U, Peschle C. Interleukins 6 and 8 as mediators of acute phase response in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1997;80:622-5.
70. Gerszten RE, Garcia-Zepeda EA, Lim YC, Yoshida M, Ding HA, Gimbrone MA Jr, Luster AD, Lusinskas FW, Rosenzweig A. MCP-1 and IL-8 trigger firm adhesion of monocytes to vascular endothelium under flow conditions. *Nature*. 1999;398:718-23.
71. Folcik VA, Aamir R, Cathcart MK. Cytokine modulation of LDL oxidation by activated human monocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:1954-61.
72. Baueerle PA. IkappaB-NF-kappaB structures: at the interface of inflammation control. *Cell*. 1998;95:729-31.
73. Mercurio F, Manning AM. Multiple signals converging on NF-kappaB. *Curr Opin Cell Biol*. 1999;11:226-32.
74. De Winther MPJ, Kanters E, Kraal G, Hofker MH. Nuclear Factor-kappa B Signaling in Atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1-11.
75. Lee JL, Burckart GJ. Nuclear factor kappa B: important transcription factor and therapeutic target. *J Clin Pharmacol*. 1998;38:981-93.
76. Ritchie ME. Nuclear factor-kappaB is selectively and markedly activated in humans with unstable angina pectoris. *Circulation*. 1998;98:1707-13.
77. Kopp E, Ghosh S. Inhibition of NF-kappa B by sodium salicylate and aspirin. *Science*. 1994;265:956-9.
78. Mach F, Schonbeck U, Libby P. CD40 signaling in vascular cells: a key role in atherosclerosis? *Atherosclerosis*. 1998;137 Suppl:S89-95.
79. Mach F, Schonbeck U, Sukhova GK, Atkinson E, Libby P. Reduction of atherosclerosis in mice by inhibition of CD40 signalling. *Nature*. 1998;394:200-3.
80. Aukrust P, Muller F, Ueland T, Berget T, Aaser E, Brunsvig A, Solum NO, Forfang K, Frøland SS, Gullestad L. Enhanced levels of soluble and membrane-bound CD40 ligand in patients with unstable angina. Possible reflection of T lymphocyte and platelet involvement in the pathogenesis of acute coronary syndromes. *Circulation*. 1999;100:614-20.

81. Plutzky J. Atherosclerotic plaque rupture: emerging insights and opportunities. *Am J Cardiol.* 1999;84:15J-20J.
82. Ricote M, Li AC, Willson TM, Kelly CJ, Glass CK. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation. *Nature.* 1998;391:79-82.
83. Nagy L, Tontonoz P, Alvarez JG, Chen H, Evans RM. Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPAR gamma. *Cell.* 1998;93:229-40.
84. Marx N, Sukhova G, Murphy C, Libby P, Plutzky J. Macrophages in human atheroma contain PPARgamma: differentiation-dependent peroxisomal proliferator-activated receptor gamma(PPAR-gamma) expression and reduction of MMP-9 activity through PPARgamma activation in mononuclear phagocytes in vitro. *Am J Pathol.* 1998 ;153:17-23.
85. Chinetti G, Griglio S, Antonucci M, Torra IP, Delerive P, Majd Z, Fruchart JC, Chapman J, Najib J, Staels B. Activation of proliferator-activated receptors alpha and gamma induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages. *J Biol Chem.* 1998;273:25573-80.
86. Jackson SM, Parhami F, Xi XP, Berliner JA, Hsueh WA, Law RE, Demer LL. Peroxisome proliferator-activated receptor activators target human endothelial cells to inhibit leukocyte-endothelial cell interaction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:2094-104.
87. Delerive P, Martin-Nizard F, Chinetti G, Trottein F, Fruchart JC, Najib J, Duriez P, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor activators inhibit thrombin-induced endothelin-1 production in human vascular endothelial cells by inhibiting the activator protein-1 signaling pathway. *Circ Res.* 1999;85:394-402.
88. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1999;341:410-8.
89. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, Gupta RA, Simon LS, Van De Putte LB, Lipsky PE. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J.* 1998;12:1063-73.
90. Xie WL, Chipman JC, Robertson DL, Erikson RL, Simmons DL. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88:2692-6.
91. Seibert K, Masferrer J, Zhang Y, Gregory S, Olson G, Hauser S, Leahy K, Perkins W, Isakson P. Mediation of inflammation by cyclooxygenase-2. *Agents Actions Suppl.* 1995;46:41-50.
92. Baker CS, Hall RJ, Evans TJ, Pomerance A, MacLouf J, Creminon C, Yacoub MH, Polak JM. Cyclooxygenase-2 is widely expressed in atherosclerotic lesions affecting native and transplanted human coronary arteries and colocalizes with inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine particularly in macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999 ;19:646-55.
93. Niino H, Otsuka T, Tanabe T, Hara S, Kuga S, Nemoto Y, Tanaka Y, Nakashima H, Kitajima S, Abe M, et al. Inhibition by interleukin-10 of inducible cyclooxygenase expression in lipopolysaccharide-stimulated monocytes: its underlying mechanism in comparison with interleukin-4. *Blood.* 1995;85:3736-45.
94. Speir E, Yu ZX, Ferrans VJ, Huang ES, Epstein SE. Aspirin attenuates cytomegalovirus infectivity and gene expression mediated by cyclooxygenase-2 in coronary artery smooth muscle cells. *Circ Res.* 1998;83:210-6.
95. Cockerill GW, Rye KA, Gamble JR, Vadas MA, Barter PJ. High-density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:1987-94.
96. Bishop-Bailey D, Burke-Gaffney A, Hellewell PG, Pepper JR, Mitchell JA. Cyclo-oxygenase-2 regulates inducible ICAM-1 and VCAM-1 expression in human vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;249:44-7.
97. Corti R, Fuster V, Badimon JJ. Pathogenic concepts of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:75-145

98. Rauch U, Osendo JJ, Fuster V, Fayad Z, Chesebro JH. Thrombus formation on atherosclerotic plaque: pathogenesis and clinical consequences. *Ann Intern Med* 2001;134:224-38
99. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71
100. Fernandez Ortiz A, Badimon JJ, Falk E, ve ark. Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1562-69
101. van Zanten GH, de Graaf S, Slootweg PJ, ve ark. Increased platelet deposition on atherosclerotic coronary arteries. *J Clin Invest* 1994;93:615-32
102. Falk E. Coronary thrombosis: Pathogenesis and clinical manifestations. *Am J Cardiol* 1991;68(suppl B):28B-35B
103. Thiruvikraman SV, Guha A, Roboz J ve ark. In situ localization of tissue factor in human atherosclerotic plaques by binding of digoxigenin labeled factors VIIa and X. *Lab Invest* 1996;75:451-61
104. Moreno PR, Bernardi VH, Lope Cuellar J ve ark. Macrophages, smooth muscle cells, and tissue factor in unstable angina pectoris: Implications for cell mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. *Circulation* 1996;94:3090-97
105. Harrison P, Cramer EM; Platelet alpha-granules. *Blood Rev* 1993;7:52-62
106. Kroll MH, Hellums JD, McIntire LV, ve ark. Platelets and shear stress. *Blood* 1996;88:1525-41
107. Rowsell HC, Hegardt B, Drownie HG ve ark. Adrenalin and experimental thrombosis. *Br J Haematol* 1996;12:66-73
108. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Hausberg M, ve ark. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. *Circulation* 1998;98:528-34
109. Osendo JJ, Badimon JJ, Fuster V, ve ark. Blood thrombogenicity in type 2 diabetes mellitus patients is associated with glycemic control. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1307-12
110. Rauch U, Crandall J, Osendo JJ, ve ark. Increased thrombus formation relates to ambient blood glucose and leucocyte count in diabetes mellitus type 2. *Am J Cardiol* 2000;86:246-9
111. Dangas G, Badimon JJ, Smith DA ve ark. Pravastatin therapy in hyperlipidemia: effects on thrombus formation and the systemic hemostatic profile. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2303-10
112. Rauch U, Osendo JJ, Chesebro JH ve ark. Statins and cardiovascular disease: the multiple effects of lipid lowering therapy by statins. *Atherosclerosis* 2000;153:181-9
113. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor. *Ann Intern Med* 1993;118:956-63
114. Hajjar KA, Gavish D, Breslow JL ve ark. Lipoprotein (a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis. *Nature* 1989;339:303-5
115. Dangas G, Mehran R, Harpel PC ve ark. Lipoprotein (a) and inflammation in human 1998;32:2035-42
116. Ettinger OR, Hajjar DP, Hajjar KA ve ark. Lipoprotein (a) regulates plasminogen activator Inhibitor-1 expression in endothelial cells: A potential mechanism in thrombogenesis. *J Biol Chem* 1991;266:2459-65
117. Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM ve ark. Hemostatic factors and risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 1995;332:635-41
118. Ridker PM, Hennekens CH, Cerskus A, Stampfer MJ. Plasma concentrations of cross-linked fibrin degradation product (D-dimer) and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 1994;90:2236-40
119. Wiman B, Ljunberg B, Chmielewska J, ve ark. The role of the fibrinolytic system in deep vein thrombosis. *J Lab Clin Med* 1985;105:265-70
120. Margaglione M, Di Minno G, Grandone E ve ark. Abnormally high circulation levels of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in patients with a history of ischemic stroke. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1741-5
121. Francis RB, Kawanishi D, Barunch T ve ark. Impaired fibrinolysis in coronary artery disease. *Am Heart J* 1988;115:776-80
122. Hamsten A, Wiman B, de Faire U, Blomback M. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med*;1985;313:1557-63

- 123.Kohler PH, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type-1 and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;342:1792-1801
- 124.Rallidis LS, Zolindaki MG, Manioudaki HS ve ark. Prognostic value of C-reactive protein, fibrinogen, interleukin-6, and macrophage colony stimulating factor in severe unstable angina. *Clin Cardiol* 2002;25(11):505-10
- 125.Bodi V, Sanchis J, Llacer A ve ark. Risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes; Predictive power of troponin I, C-reactive protein; fibrinogen and homocystein. *Int J Cardiol* 2005;98(2):277-8
- 126.Ridker PM, Genest J, Libby P: Risk factors for Atherosclerotic Disease. Braunwald E, Zipes DP, Libby P (editör): *Heart Disease :A textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia, Pennsylvania, Saunders Company, 2001
- 127.Bayes-Genis A, Mateo J, Santalo M ve ark. D-dimer is an early diagnostic marker of coronary ischemia in patients with chest pain. *Am Heart J* 2000;140(3):379-84
- 128.Shitrit D, Bar-Gil Scitrit A, Rudensky B ve ark. Role of ELISA D-dimer test in patients with unstable angina pectoris presenting at the emergency department with a normal electrocardiogram. *Am J Hematol* 2004;77(2):147-50
- 129.Shitrit D, Bar-Gil Scitrit A, Rudensky B ve ark. Determinants of ELISA D-dimer sensitivity for unstable angina pectoris as defined by coronary catheterization. *Am J Hematol* 2004;76(2):121-5
- 130.Henn V, Slupsky JR, Grafe M ve ark. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature* 1998;391:591-4
- 131.Freedman JE. CD40 Ligand – Assessing risk instead of damage? *N Engl J Med* 2003;348:1163-5
- 132.Heeschen C, Dimmeler S, Boersma E ve ark. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2003;348:1104-11
- 133.Rohde L, Lee RT. Mechanical stress and strain and the vulnerable atherosclerotic lesion. Fuster V (editör): *The Vulnerable Atherosclerotic Plaque*. New York, Futura Publishing Company, 1999
- 134.Badimon JJ, Badimon L, Fuster V. Effect of rheology on thrombosis. Fuster V (editör): *The Vulnerable Atherosclerotic Plaque*. New York, Futura Publishing Company, 1999
- 135.Amento EP, Ehsani N, Palmer H ve ark. Cytokine positively and negatively regulate interstitial collagen gene synthesis in human vascular smooth muscle cells. *Arteriosclerosis* 1991;11:1223-30
- 136.Galis Z, Sukhova G, Lark M ve ark. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994;94:2493-03
- 137.Sukhova GK, Shi GP, Simon DI ve ark. Expression of elastolytic cathepsins S and K in human atherosclerosis and regulation of their production in smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1998;102:576-83
- 138.Ku ND, Biz S, Downing JM, Glagov S. Hemodynamic aspects of plaque disruption. Fuster V (editör): *The Vulnerable Atherosclerotic Plaque*. New York, Futura Publishing Company, 1999