

ATEROSKLEROZ VE ETİYOPATOGENEZİ

Prof. Dr. Övsev DÖRTLEMEZ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Giriş

Tanımlama

Endotel: fizyolojik aktivitesi ve fizyopatolojisi

Endotel reseptörleri

Endotelden sentezlenen ve salıverilen endojen maddeler

Endotelde hasar

Aterosklerozda risk faktörleri

Aterosklerotik tutulum

Hiperkolesterolemide aterosklerotik tutulumlar ve önlemler

Sonuç

Giriş

Ateroskleroza bağlı koroner arter hastalıkları, bugün tüm dünyada başta gelen ölüm nedenlerinden bir tanesidir. Amerika Birleşik Devletleri ve Finlandiya, aterosklerozda önde gidiyor; bu Japonya'da kısmen daha az görülüyor. Aterosklerozun insidansı ve sıklığı bakımından Türkiye'nin yeri ise, Amerika, Finlandiya ve Japonya arasındaki bir yerde.

Türkiye'de ve Amerika'da ölüme götüren nedenlerin başında, koroner arter hastalığı geliyor ve Türkiye'deki bir istatistiğe göre de ölümlerin % 45'i, bugün aterosklerozdan; yani genel hatlarıyla ifade edilecek olunursa, akut miyokart infarktüsünden.

Birçok olguda tedavi mümkündür. Ancak "tedavi mümkündür" denilmesinden kasıt, hastayı % 100 sağaltmak anlamında değildir. Hastalığa özgü risk faktörlerinin azaltılması veya değiştirilmesiyle, hastanın yaşam kalitesinin artırılmasını sağlamak temel hekimlik amaçları arasında başta gelmektedir.

Tanımlama

Aterosklerotik koroner damar hastalığı, düz kas hücrelerinin intimal proliferasyon ve lipid depolanmasına bağlı büyük ve orta çaplı koroner arterlerin fo-

kal daralması olarak tanımlanabilmektedir. Ateroskleroz, daha çok büyük ve orta çaptaki damarları tutarlar. Bu tutulum, genelde 3 milimetreye kadar olan damarları kapsamaktadır ki; bunlar kalp, beyin, böbrek ve bütün etraf damarlarını içine alabilmektedir.

Endotel: fizyolojik aktivitesi ve fizyopatolojisi

Aterosklerozda ilk lezyon, endotelin bozulmasıdır. Bu nedenle, endotel hakkında kısa bir bilgiye ihtiyaç bulunmaktadır. Bir damarın kesiti alacak olursak, kanın aktığı alan damar lümeni olup; endotel de, damarın içyüzünde bulunan ve kanla temasta olan ilk tabakadır. Başka bir anlatımla, damar duvarı intima, medya ve adventisya olarak üç tabaka halinde olduğunda; endotel bunun iç yüzünü döşeyen, birbirini üzerine muntazam aralıklarla yapışmış hücrelerin topluluğudur. Bunların arası subintimal tabakadır ve medya tabakası da düz kas hücrelerinin bulunduğu alandır. Onların üzerinde de, adventisya bulunur ve bağ dokusundan oluşan bir damarı besleyen küçük damarların ve bağ dokusunun bulunduğu alandır.

İşte hastalık, bu endotel tabakasının bozulmasıyla başlıyor. Normalde endotel, parlak, adeta cam gibi olan bir kaygın yüzeydir. Endotelin üzerinde hücrelerin yapışmasını ve aşırı büyümeyi, gelişmeyi önleyen maddeler de bulunmaktadır. Endotelin bozulmasıyla bu bütün özellikler tersine işlemeye başlar.

Endotelin bütünlüğü, şeker hastalığı, hipertansiyon, nikotin, okside LDL'ler, kan yağları ile bozulabiliyor. Bütün bunlar, endotelin bütünlüğünü bozan faktörlerdir. Bu maddeler, bazı genleri uyarak, bazen de birbirlerine yapışma özelliklerini artırarak bu patolojiyi meydana getirirler.

Daha öncede belirtildiği üzere, ateroskleroz batı ülkelerinde de, ölümün başta gelen temel nedenlerinden birisidir. Ateroskleroz zannedildiği gibi ileri yaşların hastalığı değildir. Genelde çocukluk yıllarında, 10-12 yaştan itibaren başlar. Bundan 20 sene kadar önce, ateroskleroz dejenaratif bir süreç ve bu dejenere alanda nekrotik dokuların toplanmasıyla oluşan bir proses olarak bilinirdi. Oysa günümüzde, birçok faktörün rol oynadığı bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Hastalığın gidişatı ve gelişiminde intimal düz kas hücrelerinin, makrofajların ve lenfositlerin rolleri gibi faktörler bugün için çok daha iyi bilinmektedir.

Endotelin üzerinde biraz daha durmak gerekmektedir. Çünkü endotel, bugün için aterosklerozdaki muammanın, aterosklerozdaki sorunun tek çözüldüğü yerdir ve öyle ümit edilmektedir ki, yıllar içerisinde endotele ilişkin sorunlar tamamen aydınlatılabilecek ve aterosklerozun da çaresi daha çok bilinecektir. Endotel, vücuttaki en büyük ve en yaygın organdır. Bütün damarların ve kalp

gibi bazı organların içleri endotelle kaplıdır. Dolayısıyla da endotel en büyük ve en yaygın dokudur. Tüm arterlerin iç duvarlarını örter; kan ile arter arasındaki transportun geçişini önler ve büyüme faktörünün üretimini yapar. Büyüme faktörü (growth factor) trombosit (platelet) kaynaklıdır. Endotel, ayrıca konnektif doku sentezini yapar. Yine endotel, yüzeyde trombus oluşumunu engeller. Bunu hücre yüzeyindeki heparinsülfat tabakası ile ve prostoglandin I₂'nin (PGI₂) sentez ve salıverilmesiyle sağlar. PGI₂ güçlü bir vazodilatatördür ve plateletlerin, yani trombositlerin agregasyonunu önler.

Endotel Reseptörleri

Endotelin yüzeyinde reseptörler vardır. Bunlar LDL, trombosit kökenli büyüme hormonları ve farmakolojik reseptörlerdir. Yine endotel, lipoproteinleri değiştirir. Ki, bu aterogeneze çok önemlidir. LDL'ler, yani kandaki düşük dansiteli lipoproteinler endotel üzerindeki kendi özgün reseptörlerine bağlanırlar. Daha sonra bunlar makrofajlar tarafından yutulurlar ve köpük hücrelerini oluştururlar.

Endotelden Sentezlenen ve Salıverilen Endojen Maddeler

Endotelde, en güçlü vazokonstriktörlerden birisi olarak sentezlenen endotelin'in yanısıra, en güçlü vazodilatatörler de sentezlenir ve salıverilir. Bunlardan birisi olan PGI₂'nin yanısıra, endotel bağımlı salıverici faktör olarak adlandırılan EDRF, endotel kaynaklı gevşemeyi sağlar. Dolayısıyla endotel, vazokonstriksiyonla, vazodilatasyon arasındaki dengeyi sağlayan bir organ olarak fonksiyon gösterir. Bu dengede önemli rolü olan bir diğer grupta koagülasyon faktörleridir. Fibrin, koagülan maddelerin salıverilmesi sırasında sentezlenir. Bu madde aynı zamanda Von Willebrant faktörü gibi diğer prokoagülan maddelerin salıverilmesini de sağlar. Endotel, yukarıda da ifade edildiği gibi, bir doku olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim ve platelet kökenli growth hormonla beraber vazoaaktif maddelerin sentez ve salıverilmesinin ve sonuçta da vazokonstriksiyonun nedenlerinden bir tanesidir.

Damar medyasındaki düz kas hücrelerinin esas rolleri, arterin tonüsünü sağlamaktır. Düz kas hücreleri, vazoaaktif maddelere duyarlıdırlar. Anjiyotensin, adrenalın ve diğer katekolaminler gibi maddeler, düz kas hücreleri üzerine olan etkileriyle damara vazokonstriksiyon yaptırırlar. Prostaglandin E₂, nitrik oksit, nöropeptitler, lökotrienler de, damarların relaksasyon ve vazodilatasyonunu sağlarlar. Bütün bunlar, düz kas hücrelerinin, bu özgün endojen maddelere ve onların sinyal uyarı mekanizmalarına karşı verdikleri farmakolojik cevaplardır.

Endotelde Hasar

Endotel tek tabaka halinde dōşelidir ve birbirlerinin üzerine geçmezler. Sadece hasar bōlgesinde; eęer hasar varsa, diğer endotel hūcreleri rejenerasyon sūrecine katılırlar. Eęer hasar devam ederse, iyileşme de geekleşmeyebilir. Endotelde hasar değişik yerlerden değişik şekillerde başlayabilir. Endotelin geçirgenlik fonksiyonunun ve trombus önleyen özelliğinin bozulmasıyla, yanısıra prokoagūlan özelliğinin artmasıyla ve vazokonstriktōr veyahut da vazodilatōr madde sentez ve salıverilmesinin artmasıyla endotel hasarı başlayabilir.

Endotel düzeyinin devamlılığı ve yavaş büyüme hızının korunması önemlidir. Burada büyüme hızının artmasında, vazoaktif maddelerin sentezlenmesi, büyüme faktōrleri ve lipodik enzimler etkilidirler. Endotel devamlılığı herhangi nedene bağlı olarak korunamadığında ve oluşan hasar endojen olarak düzeltilmediğinde ortaya çıkan tablo patolojik bir lezyondur. Aterosklerotik lezyon, orta büyüklükteki mūskūler arterlerde; koronerler, karotit, baziler ve vertebral arterlerde oluşabilir. Patoloji, daha ziyade aort ve iliyak arterlerde olduğu gibi büyük arterlerde de olabilir. Ancak büyük arterlerdeki bu patolojik bozukluk daha ziyade anevrizmal dilatasyon şeklinde karşımıza çıkar ve en erken lezyon da çocuklukta, 10-12 yaşlarında ortaya çıkan yağlı çizgilerdir. Daha sonraki evrelerinde ilerlemiş lezyon olarak karşımıza fibroz plakl ve daha sonraki dōnüşüm evreleri karşımıza gelir.

Aterosklerozda Risk Faktōrleri

Aterosklerozdaki bu hasarı kimler, ne şekilde meydana getiriyor? Bu sorunun cevabı aterosklerotik risk faktōrleriyle ilişkilidir. Aterosklerotik risk faktōrlerinin önemli bir kısmı, bugün hepimizin çok iyi bildiği üzere kontrol edilebilen ve yaşam tarzı değişikliği ile değiştirilebilen faktōrler olup en başında yüksek kan kolesterolü gelmektedir. Kolesterol, kan düzeyi olarak 200 miligram desilitrenin üzerinde aterojenik etkisi olan bir maddedir. Nikotin, (siğara ve yanısıra diğer nikotin içeren maddeler olan puro, pipo gibi bütün tütün ürünleri buna dahildir) arter duvarında yaralanma ile, duvarda hipoksi ve trombusa sebep olur. Hipertansiyon, (daha sonraki konuşmacılar değinecek) bir diğer risk faktōri olup, sistolik 140, diyastolik 90 mmHg'in üzerindeki kan basınc değerleri damar içerisindeki harabiyete neden olabilmektedir. Yine, koruyucu kolesterol olarak nitelenebilecek, 30 miligram desilitrenin altındaki düşük HDL olması ve yanısıra, diyabet, erkek cinsiyeti diğer risk faktōrleri arasında sayılmaktadır. Burada, menopoz evresine kadar olan kadınlara oranla, erkek cinsiyetinin aterosklerozda daha çok yakalanma şansızlığına sahip olduğunu belirtmek gerekmektedir. Ancak, menopozdan sonra hem erkek ve kadın cinsiyeti eşitlenmekte ve hem de, her iki cinsiyet de aynı şansızlıkla karşı karşıya kalmaktadır.

Şişmanlık, stres, iş yükünün ağırlığı, durağan yaşam alışkanlıkları gibi faktörler de risk faktörleri arasına giriyor. Bunlar, sonuçta kontrol edilebilen ve değiştirilebilen faktörler. Yani, başka bir ifadeyle çaresi olan faktörler. Bir de değiştirilemeyen faktörler var ki, ailede oluşan erken koroner arter hastalığı (anne, baba ya da kardeş gibi, birinci derecedeki yakınlarda ortaya çıkan ateroskleroz, erken ölüm ve miyokard infarktüsleri) genetik risk faktörleri arasına giriyor. Bunun yanı sıra, ırk, cinsiyet de değiştirilemeyen faktörler arasında bulunuyor.

Aterosklerotik Tutulum

Abdominal aorta, ilerlemiş lezyonlara torasik aorttan daha fazla tutuluyor. Genellikle de, aort gövdesinden ayrılan dalların aorttan çıktıkları ostiyum çevresinde ateroskleroz yerleşiyor. Koronerler en fazla ateroskleroza maruz kalan damar yatağıdır. Koronerlerdeki aterosklerotik lezyonlara en sık aorttan çıkışlarından itibaren 6 santimlik boyuttaki bölgede rastlanmaktadır. Yanısıra karotit, serebral ve baziler arterlerin aterosklerotik tutulumları hipertansif hastalarda daha sık görülmektedir.

Tutulumun başlangıcı 10 yaşından itibaren lipit yüklü makrofajlar damar içine girmesiyle ortaya çıkmaktadır. Buna tip 1 evresi denmektedir ve düz kas hücreleri nin lenfositlerle karşılaşp ilk lezyonu oluşturması basamağını içermektedir. Oluşan köpük hücreleri nedeniyle mikroskopik görüntü sarı renklidirler. Lezyon kolesterol ve esterlerinden oluşur ve bu yapı ilerlemiş lezyonların öncüleri olarak kabul edilmektedir. Tip 4 evresinde, intimada, düz kas hücrelerinde ve konnektif dokuda bir artış meydana gelir. Bu evreden sonra aterosklerozun ilerlemesinde dönüşüm görülebilir veya görülmeyebilir ve o fazla kalabilir. Beşinci ve altıncı fevrelerde ise artık ateroskleroz şiddetlenerek kendisini gösterir. Burada trombuslar, hemorajiler, kalsifikasyonlar plak halinde oluşabilir. Sonucunda, kan akımını engellenecek şekilde lümen kapanır ve hastada anjinapektoristler, akut tıkanmalar, miyokart infarktüsleri karşımıza çıkabilir.

Plaklar yapı olarak ya fibroz dokudan, ya da lipitten zengin özellik gösterirler. Fibroz dokudan zengin olanlar, daha az lipit içerirler ve sigara içen kişilerin periferik arterlerinde görülen tıkanmalar daha ziyade bu fibroz plak yapı özelliği içermektedir. Lipitten zengin plaklara ise, daha ziyade kan yağları yüksek olan kişilerde, hiperkolesteramik hastalarda ve koroner arter hastalığı teşhisi konmuş hastalarda rastlanmaktadır. Klinik olarak da ya tam oklüzyona (trombuslar, embolilerle karakterize olan tam tıkanma), veya damar çapında anevrizmal dilatasyonlara sebep olur. Çoğu ağrıları kararsız anjina dediğimiz ağrı şeklindedir. Bu anevrizmaların her an yırtılma tehlikesi vardır. Bu tipteki olgular, akut miyokart infarktüsüyle de sonuçlanabilirler.

Hiperkolesterolemide Aterosklerotik Tutulumlar ve Önlemler

Aterosklerotik tutulumun sonuçlarından birisi olan hiperkolesterolemi bakımından ve bu hastalığın en önemli risk faktörü olarak nitelenen plazma LDL düzeyinin azaltılması, ateroskleroz ve akut miyokart infarktüsü insidansını da azaltılabilir. Yukarıda, hekimin amacının, ömrün konforlu, ağrısız, daha iyi şartlarda yaşanmasını sağlamak olduğu vurgulanmıştı. kronik hiperkolesterolemi endotel hasar ve bozulmasına yol açan, en belli başlı sebeplerinden bir tanesidir Bu anlamda, burada da konuyla ilgili olarak, yağların azaltulmasıyla (ki, hiperkolesterolemik diyeti, 500-1000 desilitredeki bir rejimle başlatılır), ateroskleroz ve akut miyokart infarktüsü insidansı azaltılabileceği bir kez daha tekrar edilmektedir.

Hiperkolesterolemide başlangıcının, 7-14. üncü günlerinde ilk önemli olay başlar. Lökosit ve monositler endotele yapışırlar. Bunlar kümeler halinde arterlerin dallanma yerlerini daha çok seçer ve tercih ederler. Endotelin üzerindeki hareketleri esasında, endoteldeki çatlaktan veya döşemenin harap olmuş yerlerindene subintimal tabakaya geçerler. Burada makrofajlara dönüşürler. Bir ay içerisinde de köpük hücrelerini oluştururlar. Bu köpük hücreleri, lipit miktarıyla orantılı olarak gittikçe büyür ve ilk evre olan yağlı çizgileri oluştururlar. Yağlı çizgiler büyümeye devam ederler ve intimaya, medyadan düz kas hücreleri de göç etmeye başlar. Geç dönemlerinde, 6-12 ay içerisinde arterlerin dallanma noktalarında endotelin gerilmesi sonucu endotelliyal çatlaklar ortaya çıkar. Aslında oluşan bu ilk inflamatuvar reaksiyon, vücudu korumak amacıyla başlarsa da, ancak sürecin ve olayın devamlılığıyla bu olay patolojik hale geçer. Mikrotrombuslar oluşur. Bir-iki ay içerisinde oklüzyona yol açan fibroz plak meydana gelir. Bu olay, iliyak arterlerde 7 ay, abdominal aorta da 9 ay ve koronerlerde 12-13 ay sonra ortaya çıkar.

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, normal fakat kolesterolden fakir veya kolesterolsüz bir diyetle 12 ay beslenen hayvan deneklerde bir ay içerisinde yağlı çizgilerin kaybolduğu görülmüştür. Fibroz plak oluşmuş örneklerin 12 aylık diyetinde regresyon özellikle aort ve koronerlerde görülmüyor. Karotit arterler diyetten bağımsız gibi görünürler.

Kolesterolsüz diyetle sürdürülen insan çalışmalarında ise, ilerlemiş, hatta yarı tıkayıcı lezyonlar dahi gerileyebildiği gösterilmiştir. Miyasin kolestifol, levostatın kolefibrat tedavileriyle de, gerek anjiyografik, gerekse klinik olarak da regresyon yakalanabilmekte veya sağlanabilmektedir. Bunun için de antilipidemik tedavi, diyet ve yaşam tarzı değişikliği mutlaka yukarıda ifade edilen evrelerde dahi, geri çevirme, en azından stabilizasyon sağlama açısından şansı sağlayabilmektedir. Lezyonların boyu küçülmese de, en azından bir stabilizasyon sağlanabilir.

Burada balık yağına değinmek gerekmektedir. Çünkü omega yağ asitlerinin plazma kolesterolünü düşürdüğü, prostaglandin dengesine olumlu etkiler yaptığı ve platelet agregasyonunu da önlediğine dair pek çok yayın bulunmaktadır. Ancak, özellikle infarktüs geçiren, anjiyoplasti yapılan, damarlarına stent konulan kişilerde balık yağıyla beslenen bir grup ve balık yağı verilmeyen gruplar karşılaştırıldığında, ikisi arasında büyük bir fark da görülmemiştir. Balık yağının bu etkilerinden bahsedilirse de, tedavi amacıyla uzun süre kullanıldığında, kullananlar-kullanmayanlar arasında çok göze çarpıcı, istatistiki önemi olan farklılık da tespit edilmemiştir.

Hastaların bir kısmında, akut infarkt ve daha sonraki safhalar oluşmadan ani ölüm meydana gelmektedir. Bu hastaların çoğunda ölüm nedeni, plağın yırtılması, plak içerisinde kanama, trombusun oluşması ve total oklüzyondur. Yırtılmaya eğilimli plaklar, kararsız plaklardır. Bunların fibroz başlıkları çok incedir, konnektif dokusu azdır, düz kas hücre üretimi azdır ve makrofajların yıkımı da artmıştır.

Sonuç

Özetlenecek olursa, ateroskleroz, organlara kan akışında bozulmaya yol açan hastalığın sürecidir. Lipit birikimine karşı hücrenin buna reaksiyonudur. Ateroskleroz, arter lümeninin daralması, hücrelere, yani o arterin beslediği dokunun hücrelerine daha az oksijenin ve besinin sunumuna bağlı sonuçta o dokunun ölümüdür.

Aterosklerotik tutulumlar klinikte karşımıza çeşitli biçimlerde çıkar. Koronerlerin tutulmasıyla anjina pektoris gelişir. Bu yürürken gelen ve yürümeyi durduran göğüs ağrısı veyahut da infarktüs şeklindedir. Serebral arterlerin tutulmasıyla geçici iskemik ataklar veyahut da inmeler, felçler oluşur. Periferik damarların tutulmasıyla da intermittend klodükasyon dediğimiz, yürürken gelen baldır ağrıları, bacak ağrıları, topallama ve yürümeyi durduran ağrıları oluşur.

Bugün için ateroskleroz, tanısı kolay olan ve hastalara yardım sağlanabilir bir hastalık haline gelmiştir. Korkulan, hayatı tehdit eden bir olgu olmasına rağmen, bir noktada da dizginleri hekiminin elinde olan bir hastalıktır. Dolayısıyla da koroner anjiyografinin, intravasküler ultrasonun, doppler ultrasonun, hatta hatta son zamanlarda MR'nin devreye girmesiyle ateroskleroz bugün tanısı mümkün olan ve tanısı da % 100 konulabilen bir hastalıktır.

Prof. Dr. Övsev DÖRTLEMEZ (Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi)
Hepinize sağlık diliyorum, iyi günler diliyorum.

OTURUM BAŐKANI
Prof. Dr. Nurettin ABACIOĞLU

Sayın Övsev Dörtlemez, hipertansiyona gidiőte hedef organlardan birisi olan ve damar tutulumuyla ilgili olan kardiyovasküler problemlerden söz etti; aterosklerozun kliniğini tanımladı ve aterosklerozun teőhisiyle ilgili yapılan çalıőmalardan bahsetti ve hiperlipidemi tedavisine yaklaőımda dikkat edilmesi gereken kriterleri bizlere özetledi.

Őimdi aterosklerozun tedavisi konusunda Sayın Hocam Prof. Dr. Halis Dörtlemez'i davet ediyorum.

Prof. Dr. Halis DÖRTLEMEZ
Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi Öğretim Üyesi

Saygın bir mesleğin çok sayın siz üyelerini saygıyla selamlayarak sözlerime başlamak istiyorum. Bu güzel beraberliği yaratan Ankara Eczacı Odası Başkanını'na ve Yönetim Kurulu'na da teőekkür etmemek haksızlık olur.

Umarım bu konuşmalar yararlı olur. Konuşmalarımızın öneminden değil; konunun önemi bir sağlık meselesi olmanın ötesinde, ülkenin sosyal meselesi olması, ekonomik meselesi olması ve kitle sağlığı meselesi olmasından kaynaklanmakta. Onun için bu konuyu bir ülke sorunu olarak seslendirmek istedik.