

Ateroskleroz ve enflamasyonun rolü

Atherosclerosis and the role of inflammation

Dr. Lale Tokgözoğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Erişkinlerde en önemli mortalite ve morbidite nedeni olan aterosklerotik damar hastalığı gelişiminde enflamasyon önemli bir rol oynar. Çeşitli risk faktörleri subklinik bir enflamasyonu tetikleyerek hastalığın başlamasına ve ilerlemesine neden olur. Endotelden salınan çok sayıda adhezyon molekülü, sitokin ve büyüme faktörü subendotelial lipit depolanması ve yangının artmasına katkıda bulunur. Enflamatuvar yanıtın devam etmesi halinde akut koroner sendromlarla sonuçlanan plak rüptürü meydana gelir. Yakın zamanda ateroskleroz gelişiminde immün sistemin oynadığı rol ve enflamatuvar yanıtın hangi mekanizmalarla ateroskleroza katkıda bulunduğu anlaşılmıştır. Aterosklerotik damar hastalığında görülen subklinik enflamasyonun göstergelerinden biri kanda yüksek duyarlılık CRP düzeyinin artmasıdır. Ateroskleroza önlemek ve geriletmek için enflamasyonu baskılamanın yararı klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Yaşam tarzının sağlıklı yönde değiştirilmesine yönelik yaklaşımlardan doymuş yağdan fakir diyet, Akdeniz diyeti ve egzersizin enflamatuvar yanıtı baskıladığı gösterilmiştir. Çeşitli farmakolojik ajanların da antiinflamatuvar etkileri vardır. Lipit düşürücü tedavinin ve özellikle statinlerin aterosklerotik plak üzerinde güçlü antiinflamatuvar etkileri olduğu kanıtlanmıştır. Özellikle enflamatuvar yanıtı fazla hastaların klinik çalışmalarda statinle tedaviden daha fazla yarar gördüğü gösterilmiştir. Halen geliştirilmekte olan direkt enflamasyona yönelik tedaviler ve ateroskleroz aşısı ile ilgili araştırmalar ise sürmektedir.

Aterosklerotik damar hastalığı erişkinlerde en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Ateroskleroz patogenezinde çok karmaşık mekanizmaların rol alması, yakın zamana kadar patogenezin tam aydınlatılmasını güçleştirmiştir. Uzun yıllar boyunca aterosklerozun damar yüzeyinde pasif bir lipit depolanması olduğu ve zaman içinde birikimin artması ile bu damarların tamamen tıkanmış olduğu sanılmıştır. Ancak arterler, kanı ileten basit bir boru olmaktan çok uzak olup bizzat

Inflammation plays an important role in the development of atherosclerotic vascular disease which is the leading cause of morbidity and mortality in the adult population. Various risk factors trigger an inflammatory response leading to the initiation and development of atherosclerotic vascular disease. Several adhesion molecules, cytokines, and growth factors secreted from the endothelium aggravate inflammation and increase subendothelial lipid accumulation. With continuing inflammation, plaque rupture occurs resulting in acute coronary syndromes. Recently, the importance of the immune system and the mechanisms of the inflammatory response have been elucidated. One of the markers of subclinical inflammation in atherosclerosis is increased levels of high-sensitivity CRP. Several clinical trials have shown that suppression of the inflammatory response can delay or decrease the atherosclerotic process. Among the approaches for a healthier lifestyle, diets low in saturated fats, the Mediterranean diet, and exercise have been shown to decrease the inflammatory response. Various pharmacologic agents also have antiinflammatory effects. Lipid-lowering therapies, in particular statins have proved to have antiinflammatory effects on atherosclerotic plaques. Several clinical trials have shown that patients with an increased inflammatory response benefit more from statins. Therapeutic approaches targeting directly the inflammatory response and vaccination against atherosclerosis are under investigation.

ateroskleroz gelişimine katkıda bulunan aktif yapılarıdır. Bunun anlaşılması ile ateroskleroz gelişimi ile ilgili teoriler açıklık kazanmıştır. Aterosklerotik lezyonlar, intima ve altında fokal kalınlaşmalar olarak görülür. Kalınlaşan bölgenin içeriğine bakıldığında vasküler endotelial hücreler, düz kas hücreleri, bağ dokusu ile lipit depolanması yanı sıra kandan gelen enflamatuvar ve immün hücrelerin de bulunduğu görülür.

Günümüzdeki bilgilere göre ateroskleroz, multi-faktöriyel, başlangıçtan progresyona kadar her basamağında kronik enflamasyonun rol aldığı ve her risk faktörünün altta yatan enflamatuvar süreci hızlandırarak patogeneze katkıda bulunduğu bir hastalık olarak tanımlanmaktadır.^[1] İmmün mekanizmaların metabolik risk faktörleri ile etkileşimi sonucu hastalık başlar ve ilerler. Enflamasyon, hastalığın başlangıcı ile progresyonunun yanı sıra plak yırtılmasında ve trombüs oluşumunda da önemli rol oynar.^[2,3]

Erken aterosklerotik lezyonda enflamasyonun rolü

Aterosklerotik damar hastalığı tipik bir çevre-gen etkileşimidir. Genetik eğilimi olan kişilerde çevresel risk faktörleri tetiği çekerek proenflamatuvar bir yanıt başlatır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, sigara, kolesterol, hipertansiyon, diabetes mellitus gibi risk faktörlerinin ateroskleroz gelişimindeki rolünü kanıtlamıştır. Deneysel çalışmalar ise bu risk faktörlerinin genel enflamatuvar bir yanıt başlatarak vücutta yaygın bir reaksiyon oluşturduğunu göstermiştir. Risk faktörlerine yanıt olarak hem sistemik akut faz reaktanları aktive olur, hem de endotelden bir sinyal trafiği başlar.

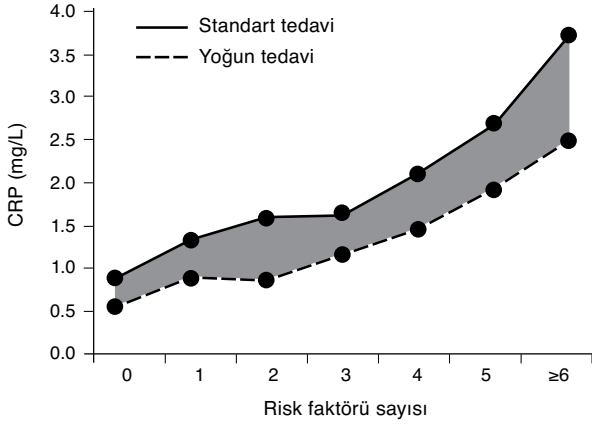
Risk faktörlerinden ilk etkilenen damar yapısı endoteldir.^[4,5] Normalde parlak kaygan ve trombüs oluşumunu engelleyici özellikte olan endotel risk faktörlerinin etkisi ile kayganlık özelliğini kaybeder, yapışkan ve protrombotik hale gelir. Erken yaşlardan itibaren risk faktörlerine ekspoz olan endotel hücrelerinden adhezyon molekülleri (VCAM-1, ICAM), büyüme faktörleri (PDGF, β FGF, TGF- β , IL-1, TNF α) ve sitokinler (M-CSF, GM-CSF) salınmaya başlar.^[6] Tek bir öğün aşırı yağlı yiyecekler yemenin bile endotel fonksiyonunu bozduğu, CRP düzeylerini yükselttiği ve adhezyon moleküllerini arttırdığı gözlenmiştir.^[7] Yapılan hayvan deneylerinde kolesterolden yüksek diyetle beslenen hayvanda birkaç hafta içinde endotel bozulup yapışkan bir hale gelir ve adhezyon moleküllerini eksprese etmeye başlar.^[8-10] VCAM-1 hem monositleri hem de T lenfositleri bağlar. Endotele bağlanan bu hücreler subendotelial bölgeye 'diapedez' diye adlandırılan bir mekanizma ile geçer ve burada birikir. Monositlerin subendotelial bölgeye geçmesi için monosit kemoatraktan protein (MCP-1) isimli kemokinin bulunması gereklidir. Transgenik olarak MCP-1 eksprese edemeyen deney hayvanları oluşturulduğunda bu hayvanlarda subendotelial lipit birikiminin hemen hemen hiç olmadığı görülmüştür.^[11] T hücreleri ise farklı kemokinlerin

etkisi (G-IP-10, MIG gibi) ile subendotelial bölgede birikir. Son zamanlarda mast hücrelerinin de benzer mekanizmalarla biriktiği gösterilmiştir. Damarda oluşan yangı nedeni ile eksprese olan bu proteinler erken aterosklerotik lezyonun en önemli sorumlularındır.

Bir yandan endotelde enflamatuvar yanıt sürerken öte yandan sistemik bir subklinik enflamasyon da süregelmektedir. Okside LDL gibi proenflamatuvar risk faktörleri primer proenflamatuvar sitokin adı verilen interlökin-1 ve TNF- α 'yı aktive ederler.^[12,13] Bu primer proenflamatuvar sitokinler interlökin-6'yı aktive ederek karaciğerden CRP, SAA gibi akut faz reaktanlarının salınmasına yol açarlar. Sistemik subklinik enflamasyonun varlığını, kanda bazı akut faz reaktanlarını ölçerek veya endotelden salınan periferik belirleyicileri ölçerek anlamak mümkündür. Aterosklerotik sürece bağlı arttığı bilinen ve enflamasyonun bir göstergesi kabul edilen akut faz reaktanları şunlardır: CRP, fibrinojen, faktör 7, PAI-1, tPA, lipoprotein (a).^[4,5,9,14] Bunlardan klinikte en fazla kullanılanı hs-CRP olarak adlandırılan yüksek duyarlıklı CRP'dir.^[13,15] CRP iyi bir enflamasyon göstergesidir çünkü değerleri zaman içinde stabildir.^[14,16] Enflamasyon dışındaki bir nedenle yükselmez. Oldukça hassas ve ucuz bir testle değerleri ölçmek mümkündür. Yapılan çalışmalarda CRP düzeylerinin diğer risk belirleyicilerine ilave etkisinin olduğu gösterilmiştir. Örneğin Physicians Health Study'de total kolesterol/HDL oranı güçlü bir risk göstergesidir.^[17] Ancak, CRP değerlerini de buna ilave edince risk belirlemede ilave bir hassasiyet kazanılır. En yüksek risk altındaki grup hem total kolesterol/HDL oranı yüksek hem de CRP düzeyleri yüksek olan gruptur. PROVE-IT çalışmasında, kişideki risk faktörü sayısı arttıkça buna paralel CRP değerlerinin de arttığı gösterilmiştir (Şekil 1).^[18] Metabolik sendromlu hastalarda risk faktör yükü fazla olduğundan CRP değerleri yüksektir. Obez hastalarda kilo arttıkça CRP değerleri artar. Hem enflamasyon yanıtını gösteren hem de trombotik yanıtı gösteren diğer bir belirleyici plazma fibrinojen değerleridir. Yapılan prospektif epidemiyolojik, kesitsel ve vaka kontrol çalışmalarında artmış fibrinojen değerlerinin koroner riski anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir. Diğer akut faz reaktanları ölçümü ile ilgili sorunlar ve nonspesifik olmaları nedeniyle yangı göstergesi olarak klinikte kullanılmamaktadır.

Ateroskleroz ilerlemesinde enflamasyonun rolü

Risk faktörlerinin devam etmesi halinde plaktaki enflamasyon devam eder ve subendotelial birikim



Şekil 1. PROVE-IT çalışmasında risk faktörü sayısı arttıkça CRP düzeyi artar.

giderek artar. İntimada biriken LDL kolesterol enflamatuvar yanıtı bizzat artırır. Okside LDL'nin fosfolipit salınımı yolu ile endoteli aktive ettiği düşünülmektedir. Hemodinamik stres de adhezyon molekül birikimini artırıp olaya katkıda bulunur. Subendotelyal bölgede biriken monositler makrofaj hücrelerine dönüşerek çöpçü (scavenger) reseptörleri eksprese etmeye başlar. Böylece lipoproteinleri yutarlar. Kolesterol esterlerinin makrofajda birikimi ile köpük hücreleri oluşur. Makrofajlar bir yandan lipit biriktirirken öte yandan enflamatuvar mediatörleri salmaya devam ederler. Aktive endotel hücrelerinden salınan makrofaj koloni stimüle eden faktör (M-CSF) bölgedeki makrofaj yığılmasını artırır. M-CSF aynı zamanda immün sistemi uyarır. CD40 ligand isimli proenflamatuvar sitokin de progresyona katkıda bulunan enflamatuvar mediatörlerdendir. T lenfositleri de intimada birikip proenflamatuvar sitokinleri salmaya devam ederler. T hücrelerinin bir ilginç görevi de makrofajları aktive ederek kolajen, MMP ve sitokin salınımını teşvik etmesidir. Böylece aterom plağı giderek büyür. Okside LDL ve heat shock protein, toll-like reseptörleri uyarak enflamasyonu arttırmaları.

Ateroskleroz gelişiminde immün teori: Doğal ve adaptif bağışıklık yanıtı

Aterosklerozun gelişiminde hem doğal hem de adaptif bağışıklık sisteminin önemli rolü olduğu son yıllarda anlaşılmıştır.^[19-21] Doğal bağışıklık sistemi, mikroorganizma veya patojenle karşılaşıldığında ortaya çıkan ilk enflamatuvar yanıttır. İmmün hücreler, yani T hücreleri, monositler, makrofajlar ve mast hücreleri, çeşitli dokuları (aterosklerotik arter dahil) dolaşarak antijen ararlar. T hücresi bir antijenle karşılaşmış olduğunda bir dizi sitokin salınarak enflamatuvar bir yanıt oluşur. Çöpçü (scavenger)

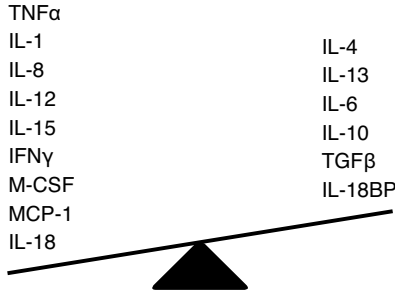
ve toll-like reseptörler (TLR) aterotrombozda doğal bağışıklıktan sorumlu en önemli reseptörlerdir.^[22] Doğal bağışıklık yanıtının ilk basamağında, çöpçü reseptörler okside LDL'yi hücre içine alarak makrofajın köpük hücrelerine dönüşmesine yol açar.^[23] Ayrıca, bu yolak NF-kappa-B nükleer transkripsiyonel faktörü aktive ederek, monosit migrasyonu ve makrofaj/köpük hücre oluşumuna yol açan çeşitli kemoatraktanları tetiklemektedir. Makrofaj/köpük hücreleri de sitokinler vasıtasıyla düz kas hücrelerinin aktivasyonuna, ve buna bağlı olarak da ekstrasellüler matriksi ve fibroze neden olmaktadır.^[24] Toll-like reseptörler koroner aterotrombotik plaklarda, intima ve advantisy tabakalarında fibroblastlarda ve makrofajlarda bulunmaktadır.

Adaptif bağışıklık sistemi doğal bağışıklık sistemine göre daha spesifiktir. Bu sistem, T ve B hücre reseptörlerinin ve yabancı antijenleri tanıyan immünooglobülinlerin oluşumuna yol açan organize bağışıklık yanıtını içermektedir. Modifiye lipoproteinler, heat-shock proteinleri, beta2 glikoprotein 1b ve enfeksiyöz ajanlar bu tip bağışıklık sistemini uyarabilir. Aktive T hücreleri aterogenez patogenezinde rol alan çeşitli sitokinlerin salınımına neden olmaktadır. CD4 (+) T hücreleri interferon gama, lenfotoksin, CD40 ligand ve tümör nekrozis alfa gibi proenflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açarak, plak destabilizasyonuna yol açmakta ve trombojeniteyi arttırmaktadır. Sitolitik T hücreleri (CD8) sitolizise ve hedef hücrelerin (düz kas hücreleri, endotel hücreleri ve makrofajlar) apoptozisine yol açmaktadır.^[24] Bu hücrelerin ölümü plak progresyonuna ve komplikasyonlarına katkıda bulunmaktadır.

İmmün sistemin bazı yolları ise antiinflamatuvar etkiye sahiptir (Şekil 2). İnterlökin 10, transforming growth factor beta, B hücreleri gibi antiaterosklerotik ve antiinflamatuvar yapılar da vardır.^[21,25] Antiinflamatuvar mekanizmaların baskın gelmesi halinde ise antiaterosklerotik etki elde etmek mümkündür. Ateroskleroz gelişiminde immün sisteminin öneminin anlaşılması ile ateroskleroza karşı aşı geliştirme girişimleri başlamıştır.

Plak rüptürü ve akut koroner sendrom gelişimi

Akut koroner sendrom, aterosklerotik plağın rupture veya erozyonu sonrasında üzerine trombüs binmesi ile oluşan klinik tablodur. Genelde akut koroner sendrom oluşturan plaklar en kritik darlık oluşturan değil, en hassas olan plaklardır. Stabil plaklardaki fibröz çatı, içerdiği kolajen ile plak yırtılmasını engeller. Ancak enflamasyon hem yeni kolajen yapımını



Şekil 2. Ateroskleroz gelişiminde rol oynayan enflamatuvar ve antienflamatuvar sitokinler.

engelleyerek hem de mevcut kolajeni yıkarak çatıyı zayıflatır.^[15,20] Ayrıca enflamatuvar sitokinler matris degradasyonu ve apoptoza da yol açarlar. T lenfositleri ve mast hücrelerinin farklı mediatörler salarak fibröz çatıyı yıktığı bilinmektedir. T lenfositler makrofajları da uyarıp çeşitli matris metaloproteazların salımını uyarır. T lenfositleri CD 40 ligand üzerinden plağın trombojenitesini de artırır. Makrofajlar daha fazla doku faktörü üretince kanla temas eden subendotelial bölgenin trombojenitesi artar. Subendotelial bölgenin kanla teması halinde trombüs oluşumu tetiklenir.

Aterosklerozda enflamasyonu nasıl tedavi edelim?

Enflamasyonun aterosklerozda öneminin bu şekilde gösterilmesi ile tedavi hedefleri de değişmiş ve enflamasyonu bastırmaya yönelik tedaviler geliştirilmeye başlanmıştır.

Günümüzde aterosklerozda antienflamatuvar tedavi yaklaşımları iki kategoride incelenebilir:

1. Enflamasyon tetiklerini (risk faktörlerini) hedefleyen tedaviler
2. Enflamasyonu direkt hedefleyen tedaviler

Enflamasyon tetiklerini (risk faktörlerini) hedefleyen tedaviler

Bugüne kadar yapılan birçok çalışma, yaşam tarzı modifikasyonunun antienflamatuvar etkisini göstermiştir. Egzersizin akut ve kronik olarak uygulandığında hem direkt endotel fonksiyonlarını düzelttiği ve enflamatuvar mediatörleri azalttığı, hem de risk faktörlerini düzelttiği gösterilmiştir. Doymuş yağdan fakir diyetlerin, Akdeniz diyetinin antienflamatuvar etkileri bilinmektedir.^[16,25] Diyet, gerek kolesterol değerlerini düşürdüğü için gerek yağ dokusunu azalttığı için enflamasyonu yatıştıran önemli bir etkidir. Yağ dokusu önemli bir IL-6 kaynağı olup obez kişilerde IL-6 düzeylerinin arttığı dolayısıyla enflamas-

yonun daha fazla olduğu bilinmektedir. Diyet ile yağ dokusu azaltıldığında bu düzeyleri düşürmek mümkün olmaktadır.

Bunun yanı sıra her risk faktörüne yönelik tedavinin enflamatuvar uyarıyı azalttığı açıktır. Özellikle lipit düşürücü tedavilerin önemli antienflamatuvar etkileri vardır. Statinlerin güçlü lipit düşürücü etkileri yanı sıra pleiotropik etkileri arasında antienflamatuvar etkinin de olduğu bilinmektedir. Statinler hayvan modellerinde adhezyon molekülü ve enflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltırlar. Bunun yanı sıra endotel fonksiyonunu düzeltir, oksidatif stresi azaltır, platelet agregasyonunu azaltır, immün aktivasyona bağlı T hücre antijen reseptörlerinin kümelenmesini önler ve genel olarak hassas plakları stabilize ederler. Romatoid artritli hastalarda statinlerin antienflamatuvar etkileri gösterilmiştir. Klinik çalışmalarda ise statinlerin LDL düzeyinden bağımsız olarak CRP değerlerini düşürdükleri gösterilmiştir. CARE çalışmasının alt grup analizlerinde CRP düzeyi yüksek hasta grubunun statin tedavisinden daha çok fayda gördüğü ve bu grup hastada statin tedavisinin koroner olayları azaltmada daha başarılı olduğu gösterilmiştir.^[26] PROVE-IT çalışmasında en büyük yararın agresif olarak LDL düşürülen ve CRP düşen grupta görülmesi hem yangının en fazla olduğu grubun en çok yarar gördüğünü göstermiş, hem de statinlerin akut koroner sendromlarda kullanımını desteklemiştir.^[18] En yeni veri olarak da JUPITER çalışmasında LDL yüksekliği olmayan ancak CRP yüksek olan bireylerde statin verildiğinde kardiyovasküler olayların anlamlı bir şekilde azalması enflamasyonu yatıştıranın ne kadar önemli olduğunu gösteren bir kanıttır.^[27] Bu çalışmada LDL kolesterolü normal olup CRP düzeyi 2 mg/l üzerinde olan 17 802 sağlıklı birey 20 mg rosuvastatin veya plaseboya randomize edilmiş, rosuvastatin kolunda kardiyovasküler olaylarda anlamlı azalma olması nedeniyle kısa sürede 1.9 yılda sonlandırılmıştır. Kısa sürede gözlenen bu yararın rosuvastatinin lipit düşürücü etkisinden çok antienflamatuvar etkisine bağlı olduğu sanılmaktadır.

Enflamasyonu direkt hedefleyen tedaviler

Risk faktörlerini hedefleyen tedavi yöntemleri yanı sıra direkt enflamasyonu hedefleyen tedavilerle ilgili çalışmalar vardır.^[10] Asetil salisilik asitin trombosit agregasyonunu azaltması yanı sıra antienflamatuvar etkisinin de önemli olduğunu destekleyen çalışmalar vardır.^[28] Örneğin Physicians Health Study’de en yüksek CRP diliminde olan hasta grubunda aspirinle koroner olaylarda azalma en fazladır. Aslında en güçlü antienf-

lamatuvar ajan steroiddir. Ancak steroidlerle yapılan çalışmalar aterosklerozda yarar sağlanmadığını göstermiştir. Bir çalışmada akut koroner sendromlarda steroid kullanımı denenmiş ve yarar gösterilememiştir.^[29]

Son yıllarda daha çok hayvan deneyi aşamasında olan bir tedavi yöntemi de sitokinlerin bloke edilmesine yönelik tedavilerdir. Yeni tanımlanan CD40 yolunun enflamasyon, adhezyon moleküllerinde artma ve ve trombozda önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. Bu yolun monoklonal antikorlarla bloke edilmesi ile hayvan deneylerinde aterosklerotik lezyon gelişiminde azalma sağlamak mümkün olmuştur. Sitokinlerin bloke edilmesine yönelik bir diğer tedavi yöntemi ise poliklonal IgG enjeksiyonudur. Poliklonal IgG enjeksiyonları ile fagositik hücrelerde reseptör blokajı yapmak, antikor sentezini ve sitokin yapımını inhibe etmek mümkündür. Eğer klamidya enfeksiyonu varsa buna yönelik bir tedavi de sağlanmış olur. Farelerde yapılan çalışmalarda intravenöz IgG enjeksiyonu yapıldığında birkaç alanda yağlı çizgi gelişimini engellemek ve ateroskleroz plağının alanını küçültmek mümkün olmuştur. Sitokin blokajına yönelik en yeni tedavi yöntemi ise interlökin 10 enjeksiyonu ile ateroskleroz plağını küçültmeye yönelik tedavilerdir ki bunlar da henüz hayvan deneyi aşamasındadır.

Son yıllarda aterosklerozla karşı aşı geliştirme çalışmaları yoğunlaşmıştır. Burada temel prensip immün yanıtı modüle edip ateroskleroz gelişiminden koruma sağlamaktır. Örneğin okside LDL'ye karşı antikor geliştirilmesinin ve B lenfositlerin aktive edilerek antikor oluşmasının aterosklerozdan koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak enflamasyon aterosklerozun her aşamasında mevcut olan ve baskılanması gereken temel bir mekanizmadır. Günümüzde yaşam tarzı düzenlenmesi, statinler ve bazı tedavilerin antiinflamatuvar etkileri kanıtlanmıştır. Yeni antiinflamatuvar tedavi arayışları ise sürmektedir.

KAYNAKLAR

- Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology* 2007;58:513-22.
- Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71.
- Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-50.
- Sima AV, Stancu CS, Simionescu M. Vascular endothelium in atherosclerosis. *Cell Tissue Res* 2009;335:191-203.
- Virani SS, Polsani VR, Nambi V. Novel markers of inflammation in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2008;10:164-70.
- Libby P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr Rev* 2007;65(12 Pt 2):S140-6.
- O'Keefe JH, Gheewala NM, O'Keefe JO. Dietary strategies for improving post-prandial glucose, lipids, inflammation, and cardiovascular health. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:249-55.
- Montecucco F, Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:11-22.
- Zhang C. The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction. *Basic Res Cardiol* 2008;103:398-406.
- Athyros VG, Kakafika AI, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Do we need to consider inflammatory markers when we treat atherosclerotic disease? *Atherosclerosis* 2008;200:1-12.
- Smith JD, Trogan E, Ginsberg M, Grigaux C, Tian J, Miyata M. Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor (op) and apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:8264-8.
- Abdalla Abbas M, Guenther A, Galantucci S, Fawi G, Comi G, Kwan J, et al. Microbial risk factors of cardiovascular and cerebrovascular diseases: potential therapeutical options. *Open Neurol J* 2008;2:20-4.
- Alizadeh Dehnavi R, de Roos A, Rabelink TJ, van Pelt J, Wensink MJ, Romijn JA, et al. Elevated CRP levels are associated with increased carotid atherosclerosis independent of visceral obesity. *Atherosclerosis* 2008;200:417-23.
- Rizzo M, Corrado E, Coppola G, Muratori I, Novo G, Novo S. Markers of inflammation are strong predictors of subclinical and clinical atherosclerosis in women with hypertension. *Coron Artery Dis* 2009;20:15-20.
- Halvorsen B, Otterdal K, Dahl TB, Skjelland M, Gullestad L, Øie E, et al. Atherosclerotic plaque stability--what determines the fate of a plaque? *Prog Cardiovasc Dis* 2008;51:183-94.
- Ridker PM, Silvertown JD. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis. *J Periodontol* 2008;79(8 Suppl):1544-51.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
- Hansson GK, Libby P, Schönbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002;91:281-91.
- Bodi V, Sanchis J, Nunez J, Mainar L, Minana G, Benet

- I, et al. Uncontrolled immune response in acute myocardial infarction: unraveling the thread. *Am Heart J* 2008;156:1065-73.
21. Matsuura E, Kobayashi K, Lopez LR. Atherosclerosis in autoimmune diseases. *Curr Rheumatol Rep* 2009;11:61-9.
22. Gordon S. Pattern recognition receptors: doubling up for the innate immune response. *Cell* 2002;111:927-30.
23. Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1876-90.
24. Libby P, Bonow RO, Zipes DP, Mann DL, editors. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 8th ed. Philadelphia; Edinburgh: Saunders Elsevier; 2008.
25. Micallef MA, Garg ML. Anti-inflammatory and cardioprotective effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and plant sterols in hyperlipidemic individuals. *Atherosclerosis* 2008 Sep 27. [Epub ahead of print]
26. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
27. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
28. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286:64-70.
29. Azar RR, Rinfret S, Theroux P, et al. A randomized placebo-controlled trial to assess the efficacy of antiinflammatory therapy with methylprednisolone in unstable angina (MUNA trial). *Eur Heart J* 2000;21:2026-32.

İlgi çakışması bildirimi

Yazar çeşitli projelerde AstraZeneca A.Ş.'ye profesyonel danışmanlık hizmeti vermiştir.

Conflict of interest statement

The author has provided professional consulting for AstraZeneca Inc. in some projects.