

Hassas Aterosklerotik Plak

Prof. Dr. Güneş AKGÜN

Ankara Üniv. Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Akut koroner sendromların (AKS) fizyopatolojisinde plağın büyüklüğü ve darlık derecesinden ziyade plağın yapısı- hassas plak özelliği önemlidir. Plaktaki artmış inflamatuvar aktivite plağı yırtılmaya dayanıksız- hassas hale getirmektedir. Hassas plak özellikleri: 1-Büyük bir lipid havuzu vardır ve lipid havuzu tüm plak hacminin en aşağı %50'sini kaplamaktadır. 2-Kollagen içeriği azalmış ince fibröz bir kapsül vardır. 3-Plakta fazla miktarda monosit/makrofaj, lenfosit ve mast hücreleri vardır. 4-Az sayıda düz kas hücresi vardır. 5-Doku faktörü miktarı fazladır. İnflamatuvar hücreler (makrofajlar) salgıladıkları metalloproteinazlarla fibröz kapsüldeki kollagen matriks yıkımını artırırlar. Makrofajlar ve lenfositler, düz kas hücreleri için sitotoksik sitokinler salgırlar, makrofajlar ayrıca düz kas hücrelerinin azalması kollagen sentezini azaltır. İnce fibröz kapsüllü ve büyük yumuşak lipid havuzlu bu plaklar lokal mekanik streslere dayanıksız olduklarından kolayca yırtılırlar ve üzerlerinde gelişen trombus ile kan akımında akut kısıtlanma sonucu AKS'a neden olurlar.

Aterosklerotik plaktaki inflamasyon nedeni nedir? İnflamasyona yol açan stimulus oluşturan nedir? Halen, bu neden olan esas mekanizma tam bilinmemektedir, ancak okside-LDL, oksidatif stressler, düşük dereceli kronik enfeksiyonlar, otoimmün reaksiyonlar plak aktivasyonunda rol oynamaktadır.

İnflamasyonun, hassas plağın önemli bir özelliği olduğu anlaşıldıktan sonra, inflamasyonun sistemik göstergeleri üzerinde de yoğun çalışmalar başlatılmıştır. Yüksek sensitif CRP gelecekteki akut koroner olayları belirlemek yönünden önemli bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Hassas plak, inflamasyon, CRP

1980'li yılların ortalarında gündeme gelen AKS (Akut koroner sendrom) terimi kararsız angina pektoris, Q-suz MI, Q-lu MI ve ani ölümü kapsamaktadır. AKS'da hassas-dayanıksız aterosklerotik plakta ani yırtılma ve üzerinde değişik derecelerde trombus oluşması ile kan akımında ani bir azalma söz konusudur.

AMI ile sonuçlanan trombotik oklüzyonların önemli bir kısmı önceden mevcut olan sıkı darlık bölgelerinde gelişmemektedir. Literatürün gözden geçirilmesi göstermektedirki AMI'a yol açan oklüzyonların

2/3'ü, önceden %50 altında darlık oluşturan plak bölgelerinde meydana gelmektedir^(1,2). Bu, AMI'ın neden daha önceden hiç şikayeti olmayan kişilerde ilk olay olarak meydana geldiğini açıklar. AMI'ların sadece %14'ü, %70 üzerinde darlık gösteren plak bölgelerinde oluşmaktadır. Bu nedenle anjiyografideki darlık derecesi gelecekteki infarkt riskini ve infarkt bölgelerini belirleyememektedir.

Ateroskleroz multifaktöryel bir hastalıktır. Risk faktörleri etkisi ile hasara uğramış endotelde LDL-kolesterole karşı permeabilite artar, fazla miktarda LDL-kolesterol subendotelial bölgede birikmeye başlar ve hasara uğramış endotel anti-oksidan özelliğini de kaybettiğinden, okside olur. Okside -LDL'nin burdan temizlenebilmesi için sitokinler aracılığı ile endotele sinyaller gönderilir ve monositler için endotelde bir takım adezyon molekülleri oluşur. ICAM-1, VCAM-1, monosit-kemoatraktan protein-1 gibi. Bu şekilde monositler subendotelial bölgeye çekilirler ve burada koloni-stimule eden faktör (M-CSF) ile aktive olur ve farklılaşmaya başlarlar. Farklılaşmış bu aktif monositler:

1- Serbest oksijen radikalleri salgılamaya başlarlar ve LDL'yi kimyasal olarak daha fazla modifiye ederler. 2-Skavenjer reseptör geliştirerek makrofaja dönüşürler ve böylece kimyasal olarak iyice modifiye edilmiş olan LDL'i içlerine alarak köpük hücresi meydana getirirler. Skavenjer reseptör down-regülasyon göstermediğinden fazla miktarda yağ içine alarak akümüle eder ve hatta parçalanarak ekstraselüler lipid birikimine neden olurlar. Bu arada endotelden, trombositlerden, monositlerden düz kas hücrelerine gönderilen sinyallerle bunlar da intimaya geçip köpük hücresine dönüşürler. Böylece intimada bir lipid havuzu oluşmaya başlar. Lenfositlerinde intimaya gelmesi ile, bunlar da intimadaki inflamatuvar olaylar zincirine katılır. Bu arada intimaya göç etmiş olan düz kas hücreleri sekretuar bir fonksiyon da kazanarak kollagen ve elastin sentez edip, bu lipid havuzu çevreleyen fibröz bir kapsül oluştururlar. Fibröz kapsül yapımı dinamik bir olay-

Alındığı tarih: 2 Mart 2001

Yazışma adresi: Prof. Dr. Güneş Akgün, İbni Sina Hastanesi, Kardiyoloji ABD, Ankara Tlf: (0312) 319 08 53

dır. Düz kas hücreleri amino asitlerden kollagen sentez ederken, lenfositler salgıladıkları IFN gama ile bu sentezi inhibe ederler, monosit/makrofajlar da salgıladıkları metalloproteinazlarla kollagen matrisi yıkımını artırırlar. Ayrıca, monosit/makrofajlar ve lenfositler salgıladıkları TNF-alfa, IL ve IFN-gama ile düz kas hücrelerinde nekroza ve monosit/makrofajlar ayrıca düz kas hücrelerinde direkt olarak apoptoza neden olurlar (3-7).

Aterosklerotik plaklar

1- Kararlı plak (stabil): Küçük bir lipid havuzu olan kollajenden zengin fibrotik plaktır. Plağın %70'inden fazlası fibröz dokudan ibarettir. Bu fibröz doku ani yırtılmaya karşı plağı korur. Değişmeden aylar, senelerce aynı kalan plak-kararlı plağı oluşturur.

2- Hassas plak (dayanaksız plak, aktif plak): Lipid den zengin büyük bir havuz ve bunu çevreleyen ince bir fibröz kapsül vardır. Bu, plağı dayanaksız kılar. Bunlar yırtılma ve AKS oluşturma potansiyeli olan plaklardır (8-10).

3- Kararsız plak (unstable plak): Yırtılmış ve üzerinde değişken derecelerde trombus oluşmuş ve AKS'a neden olmuş plaktır (kararsız AP, Q-suz/Q-lu MI, ani ölüm).

KKH olan bir kişide gelecekte akut bir olay geçirme, AKS geçirme riski total plak sayısından ziyade mevcut hassas plak sayısına bağlıdır. Hassas plak sayısının değişkenliği neden bazı kişilerin sık aralıklarla arka arkaya AKS geçirirken bazılarının bir MI'den geçirdikten sonra 15-20 sene hiç yeni bir olay göstermediklerini açıklar.

Önemli olan hassas plakların oluşumunun önlenmesi, bunların erken tanısı ve tedavisidir. Plakta yırtılma ve trombus oluşumuna yol açan hücreler mekanizmaları ortaya konmuştur.

Hassas plak özellikleri

1. Bunlar damarda en fazla darlık oluşturan plaklar değildir ancak bunların büyük bir lipid havuzu vardır. Lipid havuzu tüm plak volumünün en aşığı %50'ini kaplamaktadır.
2. Plakta fazla miktarda monosit /makrofaj, T- lenfositleri, mast hücrelerinden oluşan yüksek inflammatuar aktivite vardır. Plaklar, hücre adez-

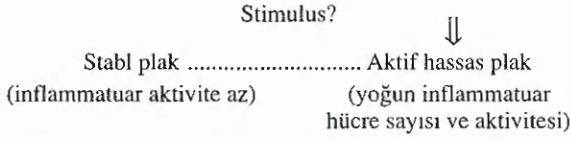
yon molekülleri, serbest radikaller, metalloproteinazlar, sitokinler, büyüme faktörleri bakımından zengindirler ve sitokinler aracılığı ile hücreler arası yoğun bir etkileşim (parakrin fonksiyon) vardır.

3. Plakta az sayıda düz kas hücresi vardır
4. Doku faktörü miktarı fazladır
5. İnce bir fibröz kapsül vardır.
6. Lipid havuzu kolesterol ester'den zengin olduğundan sıvı kıvamındadır.

Plağı hassas dayanaksız kılan bütün bu belirleyiciler, plaktaki inflammatuar aktivitenin, monosit/makrofaj aktivitesinin bir sonucudur. Bu nedenle, en yüksek riskli, yaşamı tehdit eden koroner lezyon en sıkı darlık yapan lezyon değil ancak en yüksek inflammatuar aktivite gösteren lezyondur. Bu nedenle aterosklerotik lezyonun biyolojik durumu riski belirler. Hassas-aktif olmayan plaklar hastada stabil angina pektoris oluştursa bile AKS'a yol açmayacaktır.

Plak üzerinde etki yapan hemodinamik-mekanik güçlerde hassas plakların daha kolay yırtılmasına neden olurlar. Bilgisayar modellerinde, eğer hücre dışı lipid havuzu damar çevresinin %45'inden fazla ise, lipid havuzun tensil gücü olmadığından, bu stresi taşıyamadığından, stresin fibröz kapsülde yanlara, laterale, omuz bölgelerine dağıldığı gösterilmiştir (11). Yüksek stres bölgeleri-omuz bölgeleri-nekropside saptanan yırtılmış bölgelere uymaktadır. Ayrıca bu bölgeler makrofajlardan zengin bölgelerdir. Laplace yasasına göre $T = \frac{P \times R^2}{H^2}$ olduğundan Hafif-orta derecede darlık gösteren plaklarda daha geniş lumen çapı (R) nedeni ile daha fazla stress oluşmaktadır. Bunların fibröz kapsülü de ince olduğundan, aynı kan basıncında hassas plaklar daha kolay yırtılmaktadır. Lipid havuzunun katılığı da önemlidir. Bu lipid kompozisyonuna bağlıdır. Kolesterol ester şeklindeki lipid toplanması plağı daha yumuşak yapar, kolesterol kristalleri ise daha sert (12). Hayvan çalışmalarına göre, lipid düşürücü tedavi sıvı şeklindeki kolesterol esterleri azaltmakta böylece daha sert olan kolesterol kristallerde relatif bir artışa neden olmaktadır. Neden bazı kişilerde hassas plaklar çoğunlukta, bazılarında kararlı-fibrotik plaklar çoğunlukta? Neden bazı hastalarda AKS'a yol açan plak değişiklikleri oluşmaktadır?

Plak aktivasyon nedenleri (hassas plak tetikleyicileri)



Bu mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir.

+Toksik reaksiyon?

- Plazma LDL-kolesterol konsantrasyonu
- Oksidatif stres
- Bakteri-virus
- Homosistein

+Otoimmün reaksiyon?

+İnfeksiyonlar?

Lipid havuzunun büyüklüğü bir yerde plazma kolesterol düzeyi ile ilgilidir. Plaktaki monosit/makrofaj konsantrasyonu da intimadaki LDL miktarı ile ilgilidir. Hayvan çalışmalarında plazma lipidlerinin düşürülmesinin plak morfolojisi üzerinde önemli etki yaptığı gösterilmiştir. Hem makrofajların sayısı azalmakta hem de bunların metalloproteinazlarda dahil olmak üzere aktivasyon ürünleri azalmaktadır. Böylece plak daha stabil olmaktadır. Büyüklüğü azalmasa bile plak daha dayanıklı hale gelmektedir. İnsanlarda da bütün statin çalışmalarında akut olaylarda azalma saptanmıştır (13-16).

Aterosklerozda plakta inflammatuar bir olay gelişmektedir ve bu inflammatuar aktivite sadece plak içinde sınırlı kalmamaktadır. Kararsız angina pektorisli hastalarda plazmada normalde görülmeyen, ileri derecede sitotoksik, IFN-gama salgılayan CD 28 T-lenfosit hücre popülasyonu saptanmıştır (17). Bu hücreler normal kişilerde ve kararlı anginalı hastalarda mevcut değildir. Bu bakımdan vücutta sistemik inflamasyona neden olan, kronik persiste, düşük derecede antijenik stimülasyon oluşturan her bir faktör plaktaki inflammatuar aktiviteyi artırarak plak hassasiyetini-dayanıksızlığını arttırabilir (18,19). Bu şekilde kronik sistemik enfeksiyonlara örnek olarak Klamidia Pnömoni, CMV, H.Pylori, KOAH, periodontal hastalıklar sayılabilir. Bakteri veya viruslar, vasküler endotel hücrelerinin lokal enfeksiyonuna neden olarak, endotel hasarı, inflamasyon yapıyor da olabilir.

Hassas plakta inflamasyonun rolü anlaşıldıktan sonra, inflamasyonun sistemik göstergeleri üzerinde de

yoğun çalışmalar başlatılmıştır. İnflamasyonun serum göstergeleri içinde en iyi incelenmiş, tayin yöntemi standardize edilmiş, prospektif çalışmalarda gelecekteki risk ile ilişkisi tutarlı bir şekilde gösterilmiş ve ayrıca klasik ve önemli bir risk faktörü olan total kolesterol ve T. kolesterol/HDL oranına ilave bir risk belirlemesi oluşturan, ucuz ve kolaylıkla tayin edilen akut faz reaktanı yüksek sensitif CRP (hs CRP) dir (20-22). CRP yüksekliği aterosklerotik plağın (plakların) aktif olduğunu ve bu hastaların gelecekteki koroner olaylar bakımından riskli olduğunu göstermektedir. Statinlerle ve aspirin ile CRP'nin azalması bu ilaçların anti-lipemik ve anti-agregan etkileri dışında aterosklerozda anti-inflamatuar etkilerine de işaret etmektedir (23,24).

KAYNAKLAR

- Falk E, Shah PK, Fuster V:** Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657
- Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, et al:** Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:56
- Moreno, PR, Falk E, Palacios IF, et al:** Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation* 1994;90:775
- Shah PK, Falk E, Badimon JJ, et al:** 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
- van der Wal AC, Becker AE, van der Loos, et al:** Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994;89:36
- Ross R:** Atherosclerosis-An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115
- Weissberg PL:** Atherogenesis: current understanding of the causes of atheroma. *Heart* 2000;83:247
- Fuster V, Fayad ZA, Badimon JJ:** Acute coronary syndromes: biology. *Lancet* 1999;353 (Supp II):5
- Davies MJ:** The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000;83:361
- Davies MJ:** Stability and instability-2 faces of coronary atherosclerosis. The Paul-Dudley- White Lecture 1995. *Circulation* 1996;94:2013
- Cheng GC, Loree HM, Kamm RD, et al:** Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions. *Circulation* 1993;87:1179

- 12. Lundberg B:** Chemical composition and physical state of lipid deposits in atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1985;56:93
- 13. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group:** Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383
- 14. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators:** The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001
- 15. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al:** Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301
- 16. Brown BG, Zhao XO, Sacco DE, et al:** Lipid lowering and plaque regression. New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993; 87:1781
- 17. Liuzzo G, Kopecky SL, Frye RL, et al:** Perturbation of the T-cell repertoire in patients with unstable angina. *Circulation* 1999;100:2135
- 18. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al:** Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analysis. *BMJ* 2000;321:199
- 19. Danesh J, Collins R, Peto R:** Chronic infections and coronary heart disease: Is there a link? *Lancet* 1997; 350:430
- 20. Libby P, Ridker PM:** Novel inflammatory markers of coronary risk, theory and practice. *Circulation* 1999;100:1148
- 21. Ferreiros ER, Pizarro R, Garcia PF, et al:** Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation* 1999;100:1958
- 22. Haverkate F, Thompson SG, Pyke DMS, et al:** Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997;349:462
- 23. Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, et al:** Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation* 1999;100:793
- 24. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al:** Long term effects of pravastatin on plasma concentrations of C-reactive protein. *Circulation* 1999;100:230