

Koroner Aterosklerozunun Duraklaması veya Gerilemesi:

Deneysel ve Anjiyografili Çalışmaların Değerlendirilmesi

Prof. Dr. Altan ONAT

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Genelde progresif tabiatlı olan tedavi edilmemiş aterosklerozda, ateroskleroz plağının arteri iyice (yaklaşık > % 60) daraltması on yıllar sürerken, bu sürecin üzerine, bilindiği gibi, hızlı tromboz olayları süperpoze olabilir. Eldeki gözden geçirmede yalnız ateroskleroz daralma sürecinin ilerlemesi ile gerilemesi ele alınmaktadır. Gerilemenin varlığını göstermiş olan hayvan deneylerinden ve son on yılda geliştirilen bilgisayarlı kantitatif anjiyografi yöntemi uygulanan girişimli denemelerden alınan sonuçlar tartışılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Anjiyografili denemeler, koroner ateroskleroz

Ateroskleroz alanındaki bilgi hızla gelişmektedir. Hücre ve moleküler biyoloji araçları kullanıldıkça ve kliniğe yeni noninvazif yöntemler girdikçe, aterosklerozda hücrelerin rolüne ilişkin anlayışımız genişlemektedir. Bu meyanda endotel, düz kas, trombosit, monosit veya makrofajların aterosklerozdaki rolleri gittikçe daha iyi anlaşılmaktadır (1). Aterosklerozda ait risk faktörlerinin -özellikle hiperkolesteroleminin- bu hücrelerle etkileşimlerle ilişkisi de yavaş yavaş ortaya çıkmaktadır.

Bir yandan aterosklerozun gelişmesine ait bilgiler aydınlığa kavuşurken, genelde yavaş progresyon sergileyen, bir süre duraklamadan sonra hamleler yapma eğilimli bu sürecin gerçekten gerilemesi ya da uzun süre duraklamasının bazı şartlarda mümkün olduğuna ilişkin bilgiler de son on yılda birikerek ağırlık kazanmaya başlamıştır. Koroner kalp hastalığının prognoz ve tedavisinde bu gelişmelerin çığır açabileceği meydandadır.

Bu gözden geçirmede aterosklerozun duraklaması veya gerilemesi konusunda ipuçlarının sağlandığı hayvan deneyleri ve özellikle koroner arteriyografi uygulamasıyla geniş sayıda hasta üzerindeki girişim denemelerinden elde edilen sonuçlar özetlenmeye çalışılacaktır.

Deney Hayvanlarında Ateroskleroz Regresyonu

Deneysel olarak meydana getirilen ateroskleroz lezyonlarının, kanda kolesterol düzeyini normalleştiren bir diyetle gerçekten geriletebileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. En çok kullanılan deney hayvanları maymun ve domuz olmuştur. Maymunlarda, yağ ve kolesterolü bol bir diyetle yaratılan yağlı çizgi'lerin, hayvanlar normal diyete geçirilince bir ay içinde tamamen gerilediği kaydedilmiştir (2).

Yağlı çizgi gelişiminden sonra oluşan fibröz plak safhasında serum kolesterol perhizle normale indirilince, yağlı çizgilerin oldukça hızlı bir şekilde gerilediği gözlenmiştir (3). Hatta düz kasın proliferasyonlu lezyonlarında da, bazı araştırmacılarca (4) anlamlı azalma müşahade edilmiştir.

Kolesterolü yükseltici diyetle birkaç yıl süre ile beslenen hayvanlarda geliştirdikleri ateroskleroz çerçevesinde oluşan fibröz plakların, plazma kolesterolünü normale düşüren bir rejimi müteakiben aşikar biçimde gerilediğini Clarkson ve ark (5) bildirmişlerdir. Lezyondaki gerilemenin karotis arter çatallaşmasındakilere kıyasla, abdominal aort ve koroner arterdekilerde daha belirgin olduğu açık-

lanmıştır. Kanda kolesterol düzeyinin temel düzeylere dönüşüne eşlik eden lezyon regresyonu durumunda, aterosklerotik lezyonların küçüldüğü, lipid içerikleri gibi, kolesterol ile kolesterol ester muhtevalarının da önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir. Bu lezyonlardaki kolajen ve elastik lif proteinlerindeki azalmanın yansıttığı veçhile, bağ dokusu proteinlerinde yeni bir biçime girme (remodeling) bu sürece dahil olmaktadır (5).

Aterojen diyetle tabii tutulan maymunlardaki aterosklerotik lezyonları, Kramsch ve ark. (6) sıkı egzersiz yaptırmak suretiyle geriletmeyi başardılar. Regresyon gösteren maymunlarda HDL-kolesterol düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı biçimde daha yüksek iken, LDL-kolesterol seviyesi iki grupta esas itibarıyla farksızdı.

Girişimli Klinik Denemeler

Hiperlipidemi tedavisinin bu duruma eşlik eden kalp-damar olaylarını azaltıp azaltmayacağı sorusu geniş klinik denemelerde (7,8) uzun bir süredir araştırılmış bulunmaktadır. Kardiyovasküler yararların LDL-kolesterol düzeyindeki azalmaya ve belki de HDL-kolesterol seviyesindeki yükselmeye bağlı olduğuna dair görüşü destekleyen güçlü kanıtlar mevcuttur (7,9,10). Ancak, tedavi girişimini içeren bu denemelerde lipid düzeylerindeki değişimler genelde küçük ve klinik yararların bütünü sınırlı bulunduğu için, sonuçların yorumunda görüş ayrılıkları (11) çıkmıştır. Böylesi tedavi ile ateroskleroz progresyonunun geciktirilmesi ya da tersine dönüştürülmesi sorusu son yıllarda objektif yolla araştırmaya konu olmuştur.

İnsanda Otopsi Verileri

İkinci Dünya Savaşı sırasındaki ve sonraki yıllarda ateroskleroz derecesinin niceliğini Vartiainen ve Kanerva (12) inceledi. Ateroskleroz derecesini 1472 otopsi üzerinde iki dönemde (1933-38 ve 1940-46'da) değerlendirdiler. Çalışma gösterdi ki, harp öncesi yıllara kıyasla sonraki yıllarda lezyonlar % 20-40 daha azdı. Strøm ve Jensen (13) Norveç'te harp yıllarında iskemik kalp hastalığında ölümden azalmayı, alınan gıdada yumurta ve tereyağın sınırlandırılması ile bağlantılı buldu.

Dünya Sağlık Teşkilatı'nca 15.000 otopsi üzerinde yaptırılan çalışmasına dayanan Blankenhorn bildirmiştir (14) ki: 1) koroner kökenli ölümün başlıca tek belirleyicisi "kabarık koroner lezyonlar"ın toplam vüsatidir ve 2) koroner ölüm rizikosu ile kabarık lezyon vüsatı arasındaki ilişki sigmoid biçimindedir (15). Açıklamak gerekirse: açık koroner kalp hastalığının rizikosu, yani yeni koroner kabarık lezyonlar oluşunca infarktüs rizikosundaki artış, kantitatif otopsi çalışmalarına göre, ateroskleroz derecesi ile lineer bir ilişki içinde olmayıp o ana kadar mevcut koroner ateroskleroz miktarına bağlıdır. Hastalığın başlarında lezyonlar az iken, yeni bir kabarık lezyonun birikimi, rizikoda sadece küçük bir artış yaratır. Bu safhada lezyon regresyonunun infarktüs rizikosu üzerine etkisi de küçük olacaktır. Hastalık çok ilerlemişse, infarktüs riski yüksektir, ama gerileme ya da duraklama bunu geniş ölçüde azaltmaz. Regresyon ve stabilizasyon orta derecede hastalıkta kritiktir, yani koroner arter yüzeyinin yaklaşık % 60'ının kabarık lezyonlarla örtülü olduğu durumda koroner riziko, toplam lezyon vüsatindeki her inkrement (artış kademesi) ile dik bir şekilde yükselir (15,16).

Anjiyografik Çalışmalar

Birbirini izleyen anjiyografik frame'ler gerçi bizzat damar duvarını göstermezse de, damar çapında zaman dilimi çerisindeki lumen değişikliklerini araştırmada dolaylı bir yöntem olarak yararlıdır. Bu çerçevede koroner, karotis ve femoral arterler incelenmiştir. Bu tür araştırmalara 8-9 yıl önce ilk girişildiğinde, değerlendirme yalnız insan gözünün yorumuna bırakılmıştı. Ancak damar lumenindeki çap değişimlerinin çok küçük olduğu anlaşılınca, ölçümde yüksek doğruluk derecesi elde etmek amacıyla, 1985'te kompüterize kantitatif teknikler geliştirilmiştir (17).

Arteriyografi Yöntemi

Kişilerin çalışmaya alındığı temel kateterizasyonda, sol koroner arterden beş, sağ koroner arterden de iki pozisyonda film çekilir. Bu projeksiyonlar her koroner segmente açık seçik bir görüntü imkanı sağlar ve biplan kantitatif değerlendirmeye elverişli dört çift dikey projeksiyonlar oluşturur (18). Arteriyografik projeksiyonların silsilesi ile kateter

çapı kaydedilir ve uzun süre sonraki izlemede aynen uygulanmaya itina gösterilir. Koroner hastalığın şiddetindeki değişiklik hem vizüel, hem de kantitatif olarak değerlendirilir. Deneyimli iki gözlemci hastanın kimliğini, randomizasyondan sonraki tedavi grubunu ve film ikilisinden tedavi öncesi ya da sonrası hangi filmin olduğunu bilmeksizin gözlediği bulguyu kaydeder. Her film ikilisi aynı zamanda yanyana başüstü bir projeksiyon sistemi ile 5 kat büyütülerek incelenir. Ayrıntılı bir koroner haritası çizilip en az % 20'lik daralmaya sebep olan her lezyon buna yerleştirilir (19). Kantitatif değerlendirmede, seçilmiş filmin üzerinden her lezyonun sınırları ile kateter standart bir form üstüne elle çizilir. Değişmemiş veya kesinlikle değişmiş olarak sınıflanan lezyonlar, seçilen iki filme her pozisyonda çizilir. "Değişmiş olması mümkün" lezyonlar her projeksiyonda üç filmde iki teknisyen tarafından çizilir. Daha sonra digitize edilir (20). Azami yerel darlık noktasındaki lumen çapı ve komşuluğundaki normal çaplar mm olarak ölçülür; bu işlemde kateter ölçek olarak kullanılır. Minimum çap ve - minimum çapın normal çapa bölünmesinden elde edilen - yüzde darlık ana ölçümler sayılır.

Vaka Seçimi

Genel "sağlıklı" ya da hasta popülasyonu için geçerli olabilecek kapsamlı anjiyografik çalışmalar elbette

yoktur. Çalışmanın amacına uygun olarak bazen yalnız erkekler, sadece koroner bypass geçirmiş veya yalnız apolipoprotein B düzeyi yüksek erkekler, bazen yalnız miyokard infarktüsü geçirmiş ya da sadece LDL-kolesterolü yüksek kişiler incelemeye tabi tutulmuştur.

Bireysel Anjiyografik Çalışma Sonuçları

Şimdiye dek 17 adet girişimli anjiyografik incelemenin sonucu alınmıştır ki, bunların dördü yalnız femoral arter, 13'ü koroner arter üzerine yapılmıştır (21). Sonucu grup çalışmaların önemlileri ile, henüz yayınlanmamış ama sonuçları Amsterdam kongresinde açıklanan POSCH Denemesi (27) Tablo 1'de özetlenmektedir. Bunların çoğunluğu, plazma kolesterol düzeylerini ilaçla ya da kısmi ileum bypass'ı ile düşürmeyi amaçlıyordu. Rafflenbeul'un çalışmasında antianginal ilaç (21), INTACT (24) ve Waters et al'in denemesinde (25) kalsiyum antagonistleri, Chesebro ve ark'nın denemesinde (26) ise, antiagregan tedavisine girişilmişti. Bunlardan yalnız kolesterol düzeylerinin düşürüldüğü, bazılarında HDL-kolesterol seviyesinde yükselmenin de eşlik ettiği çalışmalarda, lezyon regresyonu sağlandı. Sözü geçenler arasında Finlandiya'dan çıkan 7 yıl süreli prospektif çalışmada (30) 28 hastanın 9'unda lezyon gerilemesi kaydedildi. Lipid Research Clinics Trial'in bir bölümünü teşkil eden Brensike ve

Tablo 1. İnsanda koroner aterosklerozu inceleyen girişimli anjiyografik çalışmaların özeti

İlk yazan	Hasta n	Niteliği	Girişim süresi (yıl)	Girişim	Gerilemeli hasta
Rafflenbeul *	25		1.0	Antianginal	5
Nikkilä (30)	28		7.0	Nicot. & Clofibrat	9
Brensike (NHLBI) (22)	116	% 81 erkek	5.0	Kolestiramin	59'da 18
Arntzenius (Leiden) (10)	39		2.0	Doymamış yağ asidi	7
Blankenhorn (CLAS) (23)	162	Bypasslı erkek	2.0	Kolestipol & Nicot. asid	80'de 20
Lichtlen (INTACT) (24)	348		3.0	Nifedipin	0
Waters (25)	335		2.0	Nicardipin	Lezyonların % 4'ünde
Brown (FATS) (19)	103	apoB düzeyi yüksek erkek	2.5	Kolestipol & Lovastatin/Nicot. asid	32
Chesebro (26)	283		4.6	Aspirin & Dipiridamol	2
Buchwald (POSCH) (27)		Mİ geçirmiş	9.7	Kısmi ileal bypass	

* 21'de site edildi.

ark.'nın NHLBI Tip II denemesinde (22) 5 yıl süreyle izlenen 59 hastanın 18'inde anjiyografik gerileme görüldüğü bildirildi. Kontrol grubu kullanılmayan Leiden Denemesi'nde (10) stabil anginalı 39 hastada çok-doymamış yağ asidli (linoleik asid'den zengin bir vejetaryen) perhizle ve kompüterize kantitatif ölçümle iki yıl içinde 7 kişide regresyon bulundu.

Blankenhorn ve ark.'nın çalışmasında (CLAS) (23) angina pektoris için bypass cerrahisi geçirmiş hastalar katılmıştı. Plasebo grubunda bariz progresyonlu kişilerin fazla olmasına karşılık, regresyon plasebo grubunda % 6.4 iken, kolestipol ile nikotinic asid/lovastatin ile tedavi edilenlerde % 17.9 bulundu. Mevcut lezyonların tedavi ile stabilize olduğu anlaşıldı. Yukarda bahsi geçen girişimli denemelerdeki sonuçları yorumlarken, bunları halkın bütününe teşmil etmek sorun yaratır, çünkü incelenen hastaların çoğunun kolesterol düzeyi yüksekti (21). Mamafih CLAS'ta çalışmaya alınma safhasında 240 mg/dl'den düşük düzeyli kolesterol değerlerine sahip hasta alt-grubunda da tedavinin olumlu etkisinin gözlenmiş olması ilgi çekicidir.

INTACT çalışmasında (24) üç sene süreyle plasebo ya da nifedipin uygulanan hafif koroner arter hastalıklı 282 hastada mevcut lezyonların progresyonu üzerine etki görülmediyse de, ilaç alan grupta lezyonların daha az ortaya çıktığı öne sürüldü. Nicardipine ya da plaseboya randomize edilen 383 hastayı içeren Waters ve ark.'nın denemesinde (25) iki yıl sonunda nicardipine mevcut lezyonlar üzerine etkili bulunmadı.

FATS denemesinde (19) hepsi diyet yapan hastalar plasebo veya kolestipol ile birlikte ya nikotinic asid ya da lovastatin alanlar diye üç gruba ayrılmıştı. Lezyon gerilemesi kontrol grubunda % 11 iken, tedavi gören iki grupta hastaların sırasıyla % 39 ve % 32'unda kaydedildi. Ayrıca, kardiyovasküler olaylar neredeyse 4 kat azaldı. Antiagregan tedaviyle ilgili çalışmaya (26) gelince, 370 randomize hastada beş yıl süreyle aspirin ve dipiridamol'un etkisi incelendi. İlaç alan grupta miyokard infarktüs gelişmesi de, yeni lezyon oluşumu da daha seyrek görülmekle beraber, lezyon progresyonunun önlenemediği kanısına varıldı. Hiperlipideminin cerrahi yolla kontrol altına alınmasını programlayan (POSCH) Buchwald ve ark.'nın denemesinde (27), yalnız perhize

tabi tutulan kontrol grubuna karşılık, perhize ilaveten kısmi ileum bypass'ı da geçiren hastalar ortalama 9.7 yıl sürece izlendi. Plazmada lipoproteinlerin düzelmesine paralel olarak anjiyografik bulgularda koroner lezyonların duraklamasına ameliyatlı hastalarda daha sık rastlandı. Yeni koroner lezyonlu hastaların sayısı neredeyse yarıya indi. Lezyon gerilemesi de cerrahi grupta 5 ve 7 yıl sonunda anlamlı olarak daha sıkı.

Ornish ve ark.'nın Hayat tarzı Kalp Denemesinde (28), 28 hasta vejetaryen perhiz, sigarayı terk, stresi idare idmanı ve orta derece egzersizden oluşan bir deneme grubuna, 20 hasta da mutad bakımlı kontrol grubuna ayrıldı. Kantitatif anjiyografi ile değerlendirilmede, LDL-kolesterolün % 37 düştüğü deneme grubunda hastaların % 82'sinde ortalama değişim gerileme yönünde idi. Koroner ateroskleroz üzerine lovastatin'in etkisini Kanada'da inceleyen CCAIT denemesinde (29), koroner arteriyografi ve kantitatif tahlil 1992 yılında tamamlanacaktır. Ateroskleroz tedavisini test eden anjiyografili klinik çalışmalardan üçü aterosklerozun stabilize edilebileceğini (10,22,15), üçü aterosklerozun reverse edilebileceğini (19,23,27), üçü de yeni lezyon teşekkülünün azaltılabileceğini (23,24,26) göstermiştir.

Anjiyografi yoluyla değerlendirilen ateroskleroz lezyon değişiminde progresyon, stabilite ve regresyonun kesin bir ayırım göstermeksizin, içice birbirine girdiği kanısı hakimdir (15). Kolesterol Düşürücü Ateroskleroz Çalışması'nda (CLAS) (23) gerek ilaçla tedavi edilen, gerekse plasebo alan bireylerde lezyon değişiminin bir süreklilik arzettiği, ilaç kullanan hasta grubunda değişim dağılımının lezyon gerilemesi yönüne kaydığı gözlenmiştir. Koroner dolaşım lezyon haritasındaki lezyon sayımlarında şu beklenmeyen bulgu da çıkmıştır: İlaçla tedavi hem gref konan, hem de grefsiz doğal koroner arterlerdeki yeni lezyon oluşumunu azaltmaktaydı. Daha önceki çalışmalar (9,22) mevcut lezyonlardaki değişime dikkat vermişti; yeni lezyona ait sayım yapılmamaktaydı. CLAS'ta yeni lezyon sergileyen kişilerin sayısı tedavili grupta plasebo grubundakinin yarısından azdı.

Aynı kişide lezyonların ters yönlü seyir gösterebilmesini açıklamak üzere, bireysel plakların terkindeki farklar, plak biçimindeki farklılara bağlı yerel

hemodinamik farklılaşma, arter duvarı büyüme faktöründeki yerel farklar öne sürülmüştür. Yukarıda söz edilen mülahazalardan anlaşılmaktadır ki, hemodinamik açıdan anlamlı ya da kritik alanlardaki lezyonlara konsantre eden klinik gelenek, halen koroner ağacı tamamen haritalayan klinik denemeler için yeterli değildir (15).

Regresyonun Anatomik Substratı

Anjiyografide belirlenen iyileşme hangi yollarla olabilir? Laboratuvar incelemelerinde plaklardaki lipidlerin kaybolması (31-33), ya da bağdokusunun iyice gerilemesinin (32,34) veya myointima hücre cevabının fibröz transformasyona uğramasının (35) plak boyutlarını küçültebileceği gösterilmiştir. Tıkaçıcı trombusların ve duvar trombuslarının lizisi, unstable klinik sendromlar seyrinde oldukça sık görülmüştür. Arter yapısında biçim değişikliği (remodeling) lumeni plak değişimlerinden bağımsız olarak büyütebilir (36). Arter vazomotor tonusunun gevşemesi de lumeni büyütebilir (37). Endotelin rolü ve endotel fonksiyon bütünlüğü üzerine tedavinin etkileri, bu süreçlerin birçoğunda önemli etkenler olarak ortaya çıkmaya başlamaktadır (38-41).

Yeni lezyonlar

Doğal koroner arterlerdeki yeni lezyon oluşumunu CLAS plasebo grubunda şu etkenler azaltmaktaydı: diyetin yağ içeriği, kolesterol düzeyinin (ilaçsız) düşmesi, sistolik ve diyastolik kan basınçlarının azalması. Yağ alımının artması ise lezyonların çoğalmasına yol açıyordu (23). Yeni lezyon oluşumunun azalması, lipid düşürücü tedavinin denendiği CLAS dışında, iki diğer denemede gözlemlendi: bunlardan biri aspirin ile dipiridamol'un denendiği (26), diğeri ise nifedipin'in test edildiği (24) çalışma idi. Bu çalışmaları bir bütün olarak ele alırsak, tıbbi tedavinin aterogenez sürecini yavaşlatabileceği, mevcut bazı lezyonları geriletebileceği ve nihayet bazı lezyonların oluşumunu önleyebileceği anlaşılmaktadır (15).

Erken Vaka Yakalama Stratejisi

Aterosklerozlu kişiye en iyi yaklaşım, hastalığın koroner rizikonun alçak olduğu erken safhasında lezyonları bastırmak ve böylece, riziko dik yüksel-

meye geçişli noktaya varmadan bireyi korumaktır. Gelecekte noninvazif koroner görüntülemenin hedefi, ateroskleroz varlığını erken safhada belirlemek ve lezyonları hızlı biçimde biriktiren kimseleri, rizikonun henüz düşük olduğu safhada agresif tedaviye aday olarak saptamak olacaktır (15).

Anjiyografili klinik denemelerden şu sonuç çıkarılabilir ki, eskiden göğüs radyogramında yeni lezyonların ortaya çıkarılmasına yönelik tüberkülozlu vaka yakalama stratejisi, ilerlemiş koroner ateroskleroz ve miyokard infarktüsünün önlenmesinde uygulanabilir (15). Manyetik rezonans veya ultrahızlı bilgisayarlı tomografi gibi invaziv olmayan koroner görüntüleme tekniklerinin ıslahı bu amaçla gerekebilir. Hangi risk faktörlerini etkilemek suretiyle yeni lezyon oluşumunun azaltılabileceği yavaş yavaş öğreniliyor. Erken vaka yakalama, erken yaşta maruz kalınan hızlı aterogenezin mekanizmalarını araştırabilmeyi de geliştirecektir.

Anjiyografik denemelerde bireysel lezyonlardaki gerilemenin derecesi, ilgili damar segmentlerinde kan akımının arttığını açıkça düşündürmektedir. CLAS'ta iki-yıllık değişimin dört-yıllık değişimle karşılaştırılması, tedavinin olumlu etkisinin ikinci dönemde de sürdüğünü göstermektedir (23). Bu sonuçlar, koroner yetersizliğinin bertaraf edilmesi için, tıbbi tedavinin koroner bypass ya da anjiyoplastinin yerini alacağı anlamına gelmemektedir. Lipid düşürücü tedaviden sağlanacak değişiklikler aylar, hatta yıllara vabeste olup selektif değildir. Diğer bir deyimle, bu tesir koroner akım üzerine anlamlı biçimde etkileyecek lezyonları tutabilir veya tutmayabilir. Halihazır klinik denemeler, tıbbi tedavi için cerrahi veya anjiyoplastiyi tamamlayıcı bir rol belirlemekte ve de kritik lezyon gelişen hasta sayısını azaltacak bir yol ima etmektedir. Koroner bypass'ın, köprü kurulan damarlarda lezyon büyümesini hızlandırdığı bilinmektedir. CLAS göstermiştir ki, hafifçe yüksek bir kolesterol düzeyini düşürmek yoluyla, doğal koroner arterlerin yanısıra grefli damarlarda da yeni lezyon oluşumu azaltılabilir.

İlerleme ve Gerilemede LDL- ve HDL-kolesterolün Nisbi Önemi

Barth ve Arntzenius (21) şu hipotezi öne sürmü-

lerdir: aterosklerozun progresyonu en iyi biçimde LDL-kolesterol ile, gerilemesi HDL-kolesterol (HDL-C) ile bağıntılıdır. Hipotezi şunlara dayandırmaktadırlar: müteaddit gözlemsel ve girişimci çalışmalarda total (ya da LDL) kolesterol düzeyleri ateroskleroz progresyonu ile müsbet korelasyon içindedir (42) ve bu düzeyle koroner kalp hastalığından (KKH) ölüm arasındaki ilişki sürekli ve derecelidir (43). Ateroskleroz regresyonunun en çok HDL-C ile ilişkili olduğunun kanıtı olarak iki büyük primer önleme çalışmasını göstermektedirler. Lipid Research Clinics Denemesi'nde, kolestiramin tedavisiyle koroner ölümün en fazla azaltılması yüksek HDL-C seviyelerine sahip erkeklerde görülmüştü (44). Helsinki Kalp Çalışması'nda (45) da KKH riski azaltılması, total ve LDL-kolesterol'den çok, HDL-C düzeyine atfedilebiliyordu; ve de mortalite için HDL-C düzeylerinin öngördürücü kudreti total kolesterolünkünden fazlaydı.

Ayrıca, koroner çap değişikliği ile lipoprotein fraksiyonları arasında dört anjiyografik çalışmadan bu doğrultuda veri sağlanabilmekteydi. Nikkilä ve ark (30) lümen daralması ile yalnız HDL-C'nü (o da ters orantılı olarak) bağıntılı bulmuşlardır. NHLBI tip II çalışmasında (46) da lezyon progresyonu ile (ters) bağıntılı yalnız HDL-C ile bulunmuştu. Leiden Girişim Denemesi'nde (10) bilgisayarla ölçülen lezyonlar, sadece HDL-C seviyeleri ile (ters) bağıntı sergilemişti. Nihayet, FATS çalışmasında da, regresyona bağımsız şekilde eşlik eden etkenlerin, apoB 'de ve sistolik kan basıncında azalma ile HDL-C düzeyinde artmadan ibaret olduğu (47) bildirilmiştir.

Bu hipoteze göre, KKH'nin önlenmesi konusunda şu sonuçlara varılabilir: plazma kolesterol (veya LDL-C) ne kadar yüksekse, aterosklerozun hızla gelişme ihtimali onca fazladır. Ateroskleroz yerleştikten sonra ise, gerilemesi öncelikle HDL-C düzeyinin yüksek olmasına bağlıdır (21). Bu itibarla KKH prevalansı yüksek ülkelerde, hastalığı iki yaklaşımla seyrekleştirme hedeflenmelidir: aterosklerozun başlamasını ve ilerlemesini önlemek üzere tüm nüfus için diyet tedbirleri alınırken, 40 yaşını aşmış (ve muhtemelen önemli ölçüde koroner plaklara sahip) kişilerde yalnız progresyonu geciktirme ile sınırlı kalınmamalı, regresyona yol açma da hedeflenmelidir. Bu amaçla sigaranın terkedilmesi, şişmanlıktan kaçınma, günlük aerobik egzersiz tavsiye

edilmeli ve, gerekirse, (HDL2 fraksiyonunu azaltmadan) HDL-C'ü yükseltici ilaç uygulanmalıdır (21).

KAYNAKLAR

1. **Ross R:** The pathogenesis of atherosclerosis. In: Braunwald E, ed. Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine. 3rd ed. Vol 2. Philadelphia, WB Saunders, 1988. p. 1149
2. **Faggiotto A, Ross R, Harker L:** Studies of hypercholesterolemia in the nonhuman primate. I. Changes that lead to fatty streak formation. Arteriosclerosis 4:341, 1984
3. **Faggiotto A, Ross R:** Studies of hypercholesterolemia in the nonhuman primate: II. Fatty streak conversion to fibrous plaque. Arteriosclerosis 4:341, 1984
4. **Armstrong ML, Warner ED, Conner WE:** Regression of coronary atheromatosis in rhesus monkeys. Circ Res 27:59, 1970
5. **Clarkson TB, Bond MG, Bullock BC, McLaughlin KJ, Sawyer JK:** A study of atherosclerosis regression in Macaca mulatta. Exp Mol Pathol 41:96, 1984.
6. **Krams DM, Aspen AJ, Abramowitz BM, Kreimorahl T, Hood JR WB:** Reduction of coronary atherosclerosis by moderate conditioning exercise in monkeys on an atherogenic diet. N Eng J Med 305:1483, 1981
7. **The Coronary Drug Project Research Group:** Clofibrate and niacin in coronary heart disease. JAMA 231:360, 1975
8. **Lipid Research Clinics Program:** The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results: II. the relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. JAMA 251:365, 1984
9. **Levy RI, Brensike JF, Epstein SE, et al:** The influence of changes in lipid values induced by cholestyramine and diet on progression of coronary artery disease: results of the NHLBI Type II Coronary Intervention Study. Circulation 69:325, 1984
10. **Arntzenius AC, Kromhout D, Barth JD, et al:** Diet, lipoproteins and the progression of coronary atherosclerosis: the Leiden intervention trial. N Engl J Med 312:805, 1985
11. **Brett AS:** Treating hypercholesterolemia: how should practising physicians interpret the published data for patients? N Engl J Med 321:676, 1989
12. **Vartiainen I, Kanerva K:** Atherosclerosis and war time. Ann Med Int Fenn 36:748, 1957
13. **Ström A, Jensen RA:** Mortality from circulatory disease in Norway 1940-45. Lancet 1:126, 1951
14. **Blankenhorn DH:** Lipoproteins and the progression and regression of atherosclerosis. Cardiovasc Rev Rep 4:30, 1983
15. **Blankenhorn DH:** Regression of atherosclerosis: status of angiographic trials. Heartbeat No. 4, Dec. 1990
16. **Blankenhorn DH:** Regression of atherosclerosis. In: Update 4 of Braunwald: Heart Disease, 3. ed. London, WB Saunders, 1990
17. **Reiber JH, Serruys PW, Kooijman CJ, et al:** Assessment of short-, medium-, and long-term variations in

arterial dimensions from computer-assisted quantitation of coronary cineangiograms. *Circulation* 71:280, 1985

18. Brown BG, Bolson E, Frimer M, Dodge HT: Quantitative coronary arteriography: estimation of dimensions, hemodynamic resistance and atheroma mass of coronary artery lesions using the arteriogram and digital computation. *Circulation* 55:329, 1977

19. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al: Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 323:1289, 1990

20. Brown BG, Lin JT, Kelsey S, et al: Progression of coronary atherosclerosis in patients with probable familial hypercholesterolemia: quantitative arteriographic assessment of patients in NHLBI type II study. *Arteriosclerosis* 9; Suppl 1:1-81, 1989

21. Barth JD, Arntzenius AC: Progression and regression of atherosclerosis, what roles for LDL-cholesterol and HDL-cholesterol: a perspective. *Eur Heart J* 12:952, 1991

22. Brensike JF, Levy RI, Kelsey SF, et al: Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary arteriosclerosis: results of the NHLBI type II coronary intervention study. *Circulation* 69:313, 1984

23. Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL, Sanmarco ME, Azen SP, Cashin-Hemphill L: Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA* 257:3233, 1987

24. Lichtlen PR, Hugenholz PG, Rafflenbeul W, et al and the INTACT-Study group: Retardation of the progression of coronary artery disease with nifedipine. Results of INTACT. *Circulation* 80 (Suppl 4): 381, A1516, 1989

25. Waters D, Lespérance J, Francetich M, Theroux P, et al: A controlled clinical trial to assess the effect of a calcium antagonist upon the progression of coronary atherosclerosis. *Circulation* 80 (Suppl 4): 266, A1059, 1989

26. Chesebro JH, Webster MWI, Smith HC, et al: Antiplatelet therapy in coronary disease progression: reduced infarction and new lesion formation. *Circulation* 80 (Suppl 4): 266, A1060, 1989

27. Buchwald H, Fitch LL, Matts JP, Long JM, Campos CT and the POSCH Group: Programme of the surgical control of the hyperlipidemias (abstr.) XIIIth Congr Eur Soc Cardiol, Amsterdam, Aug 21, 1991

28. Ornish D, Brown SE, Sherwitz LW, et al: Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. *Lancet* 336:129, 1990

29. Waters DD, Gladstone P, Higginson L, Kimball B, Le May M: Assessing regression: the Canadian Coronary Atheroma Intervention Trial (CCAIT). XIIIth Congr Eur Soc Cardiol, Amsterdam, Aug 21, 1991

30. Nikkilä EA, Viikinkovski P, Valle M, Frick MH: Prevention of progression of coronary atherosclerosis by treatment of hyperlipidemia: a seven-year prospective angiocardidographic study. *Br Med J* 289:220, 1984

31. Armstrong ML, Megan MB: Lipid depletion in atheromatous coronary arteries in rhesus monkeys after regression diets. *Circ Res* 300675, 1972

32. Wagner WD, St Clair RW, Clarkson TB, Connor JR: A study of atherosclerosis regression in Macaca

mulatta: III. Chemical changes in arteries from animals with atherosclerosis induced for 19 months and regressed for 48 months at plasma cholesterol concentrations of 300 or 200 mg/dl. *Am J Pathol* 100:633, 1980

33. Small DM, Bond MG, Waugh D, Prack M, Sawyer JK: Physicochemical and histological changes in the arterial wall of nonhuman primates during progression and regression of atherosclerosis. *J Clin Invest* 73:1590, 1984

34. Armstrong ML, Megan MB: Arterial fibrous proteins in cynomolgus monkeys after atherogenic and regression diets. *Circ Res* 36:256, 1975

35. Brown BG, Fry LD: The fate and fibrogenic potential of subintimal implants of crystalline lipid in the canine aorta: quantitative histological and autoradiographic studies. *Circ Res* 43:261, 1978

36. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ: Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 316:1371, 1987

37. Brown BG, Bolson E, Petersen RB, Pierce CD, Dodge HT: The mechanism of nitroglycerin action: stenosis vasodilatation as a major component of the drug response. *Circulation* 64:1089, 1981

38. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis- an update. *N Engl J Med* 314:488, 1986

39. Freiman PC, Mitchell GG, Heistad DD, Armstrong ML, Harrison DG: Atherosclerosis impairs endothelium-dependent vascular relaxation to acetylcholine and thrombin in primates. *Circ Res* 58:783, 1986

40. Tomita T, Ezaki M, Miwa M, Nakamura K, Inoue Y: Rapid and reversible inhibition by low density lipoprotein of the endothelium-dependent relaxation to hemostatic substances in porcine coronary arteries: heat and acid labile factors in low density lipoprotein mediate the inhibition. *Circ Res* 66:18, 1990

41. Langille BL, O'Donnell F: Reductions in arterial diameter produced by chronic decreases in blood flow are endothelium-dependent. *Science* 231:405, 1986

42. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR: Predicting coronary heart disease in middle-aged and older persons: the Framingham study. *JAMA* 238:4497, 1977

43. Stamler J, Wentworth D, Neaton J: Is the relationship between serum cholesterol and risk of death from CHD continuous and graded? *JAMA* 256:2823, 1986

44. Gordon DJ, Knoke J, Probstfield JL, Superko R, Tyroler HA: High density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease in hyper-cholesterolemic men: the Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *Circulation* 74:1217, 1986

45. Manninen V, Elo OM, Frick HM, et al: Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki heart study. *JAMA* 260:641, 1988

46. Levy RI, Brensike JF, Epstein SE, et al: The influence of changes in the lipid values induced by cholestyramine and diet on progression of coronary artery disease: results of the NHLBI type II Coronary Intervention Study. *Circulation* 69:325, 1984

47. Brown BG: Effect of lovastatin and niacin combined with colestipol on coronary atherosclerosis regression. Barth ve Arntzenius (21) tarafından site edilmiştir.