

Aterosklerozda İmmün ve Moleküler Patogenez

Prof. Dr. Nazmi GÜLTEKİN, Doç. Dr. Murat ERSANLI, Uz. Dr. Emine KÜÇÜKATEŞ,

Prof. Dr. Sinan ÜNER

İstanbul Üniversitesi Kardioloji Enstitüsü, İstanbul

ÖZET

Yakın yıllarda immünoloji ve moleküler biyolojideki temel araştırmalar ve gelişmeler, kardiyoloji alanında özellikle de aterosklerozun oluşumu ve gelişimi hususundaki düşüncelerimize yenilikler getirmiştir. Monoklonal antikor teknolojisinin keşfi, genlerin izolasyonu, klonlanması, aminoasit dizinlerinin ortaya çıkartılması, endotel hücre kültürü, ve diğer moleküler biyoloji teknikleri immün sisteminin etkinliği ve düzenlenmesi hakkında yeni bilgiler edinmemize imkan vermiştir. Ateroskleroz arteriyel intimada kolesterol depolanması, fibrozis ve enflamasyonla oluşan fokal lezyonlardan meydana gelmektedir. Lezyonun ilk evresinin oluşmasında, endotel hücresi adezyon moleküllerinin ekspresyonu ve okside LDL'nin kemotaktik etkisinin rol oynadığı düşünülmektedir. Lezyon, makrofajların okside LDL'yi tutarak lipid yüklü köpük hücrelerine dönüşmeleri ve düz kas hücrelerinin bu lipidden zengin nüve etrafında fibröz bir kılıf oluşturmak üzere göçü ile devam eder. Aktive makrofajlar ve T lenfositler, salgıladıkları sitokinler (interlökin I, interlökin II, tümör nekrozis faktör- α , interferon- γ , vb.) aracılığı ile genetik ekspresyonu, köpük hücre oluşumunu, düz kas hücre proliferasyonu ve oksijen serbest radikalleri yapımı regüle etmektedirler. Sitokinler ayrıca angiogenez, endotel hücre morfolojisi ve fonksiyonu, insan lökosit antijenleri ekspresyonu, siklooksijenaz aktivitesi ve polimorfonükleer hücrelerin endotel hücrelerine adezyonu üzerinde de etkilidirler. Özellikle interferon- γ scavenger (çöpçü) reseptör ekspresyonunu ve hücre içi kolesterol tutulumunu azaltıcı, düz kas hücre proliferasyonu ve kollagen yapımı engelleyici ve nitrik oksit salınımını artırıcı rolleri ile de önem kazanmıştır.

Sonuç olarak aterosklerotik plağın oluşumu ve gelişmesinde sitokinlerle birlikte immün cevabın önemli rolü bulunduğunu söyleyebiliriz. Interferon- γ , interlökin II antagonistleri, diğer sitokinler ve gen tedavisinin ateroskleroz regresyonu ve tedavisindeki yerini saptamaya yönelik araştırmalar günümüzde de sürdürülmektedir.

Anahtar kelimeler: Ateroskleroz, immün cevap, sitokin, scavenger reseptör

Yakın yıllarda immünolojideki temel araştırma ve gelişmeler, kardiyoloji alanında özellikle de aterosklerozun oluşu ve gelişimi hakkındaki düşüncelerimize yenilikler getirmiştir. Monoklonal antikor tekno-

lojisinin keşfi, endotel hücre kültürünün yapılabilmesi, etkinliği ve düzenlenmesi hakkında yeni bilgiler edinmemize neden olmuştur (1,2,3).

İmmün sisteminin iki bacağına timus kökenli T lenfositler ile kemik iliği ya da insanda bursa ekivalantı kökenli B lenfositleri oluşturur. Her ikisi de müşterek ana-hücreden (stem-cell) ürerler. İmmün sistem cevabının oluşması, düzenlenmesi ve etkili fazlarında major rol oynayan diğer hücreler ise büyük granüler lenfositler, monosit ve makrofajlardır. Nötrofil, eozinofil, bazofil ve doku mast hücreleri gibi non-lenfoid hücreler de immün fonksiyonlarda etkin görev yaparlar. Kemik iliği bu hücrelerin olgunlaştığı en önemli yerdir. Koloni stimulan faktörler (CSF); örneğin G-CSF nötrofillein; GM-CSF nötrofil, monosit eozinofil, eritroid ve megakaryositoid hücre gelişiminin; M-CSF monosit farklılaşmasının; IL-3 (multi CSF) ise hepsinin farklılaşmasından sorumludur.

Gerek B lenfositler, gerekse T lenfositler üzerlerinde bulunan yüzey (surface) molekülleriyle farklı immün yanıt ve fonksiyon gösterirler. Bu farklılaşma molekülleri (cluster of differentiation) CD grubu olarak adlandırılır. Günümüze 80'e yakın CD molekülü ve bunların görev ve önemleri belirlenmiştir. CD7+ lenfositler timusa uğramamış olan T lenfositleridir, ve bunlarda T hücre reseptörleri (TCR) genlerinin dizini ve ekspresyonu gelişmemiştir. Timusta CD7+ hücrelere TCR $\alpha\beta$ ve TCR $\gamma\delta$ zincirleri ve adezyon molekülleri eklenir.(CD7+, CD2+, cCD3+). Prekürsör T hücreleri timus ve periferik T hücre havuzlarında uğradığı değişikliklerle otolog ve heterolog antijenleri tanıma yeteneği kazanırlar. Bu şekilde HLA (major histokompatibilite=MHC) sistemi T lenfositlere monte edilmiş olur. HLA sistemi klas I (A, B ve C) ve klas II ve III olarak üç sınıfa ayrılır. B hücreleri ise periferik kan lenfositlerinin %10' ile 15'ini teşkil ederler. Bunlar membranlarında yüzey antijenlerini taşırlar ve TCR'lere eşdeğerdirler (SI gs). T

Alındığı tarih: 28 Şubat, revizyon 17 Nisan 1996
Yazışma adresi: Prof. Dr. Nazmi Gültekin İstanbul Üniversitesi Kardioloji Enstitüsü 34304 Haseki-İstanbul

lenfositleri hücreseL, B lenfositleri hümorale immünite- den sorumludur. Büyük granüllü lenfositler (null hücreleri) çevre kanı lenfositlerinin %5-10'unu oluşturan nonaderan ve nonfagositik hücrelerdir. Bunlar doğal öldürücü etkinlik gösteren sitotoksik hücrelerdir (NK, natural killer) ve antikorlara bağı hücreseL sitotoksiste gösterirler (ADCC). IL 2 (T hücresi büyüme faktörü) bunları proliferere eder.

Monosit ve makrofajlar: Çevre kanındaki monositler dokularda makrofajlara dönüşürler. Monositler antijenleri T lenfositlere sunarak ve T lenfositleri aktive eden interlökin I'i salgılayarak immün reaksiyonlarda rol oynarlar. Monosit-makrofaj sistemi HLA klas II antijenleri ve spesifik hücre yüzeyi farklılaşma antijenlerini içerir. Makrofajlar ayrıca birçok başka ürünü de sekrete ederler.

Nötrofil, eozinofil ve bazofiller: Granüositler hemen hemen bütün enflamasyonlarda ve spesifik yanıtlarda mevcuttur. Granüositlerin kontrolsüz birikimi ve aktivasyonu nötrofillerde görüldüğü gibi konak doku hasarına, eozinofillerde görüldüğü gibi nekrotizan vaskülitte neden olabilir. Granüositler kemik iliğı ve stem-cell'den türerler. Nötrofiller İgG'lerin Fc reseptörlerinin etkinleşmesini ve kompleman komponentlerinin aktive olmasını da sağlarlar (C3b, C3d). İmmün komplekslerin nötrofillerle etkileşimi sonucu miyeloperoksidaz, lizozim, elastaz içeren azürofilik granüller; ve laktoferin, lizozim, kollajenaz ve diğere enzimleri içeren spesifik granüller serbestleşir. Ayrıca, nörofillerin yüzeyinde mikrop öldürücü süperoksid radikalleri (O₂⁻) oluşur. Süperoksid üretiminin dokularda ve hücrelerde direkt zedelenmeye, DNA ve kollajen gibi makromoleküllerde değışikliklere, enflamasyona yolaçtığı düşünölmektedir. Eozinofiller İgG Fc reseptörlerini etkinleştiren ve ayrıca parazitik hücrelere karşı kuvvetli sitotoksik etki gösteren hücrelerdir. Eozinofillerin majör bazik protein, eozinofilik sendromlarda doku hasarı ve organ disfonksiyonlarından kısmen sorumludur. Eozinofiller ayrıca histaminaz, aril sülfataz, fosfolipaz D gibi antienflamatuvar enzimler de içerirler. Bazofil ve doku mast hücrelerinin normal fonksiyonları tamamen anlaşılammıştır. Allerjik reaksiyonlar ve geçirilmiş ciltseL hipersensibilitede etkili olduğı sanılmaktadır. Bazofiller İgE yüzey reseptörünü etkinleştirir, böylece antijenle karşılaşıldığında histamin, anafaksinin eozinofilik kemotaktik faktörü ve nötral

proteaz gibi ani hipertensibilite reaktanları ortaya çıkar. Ayrıca C3a ve C5a'yı da aktive eder. Normal immün cevabın düzenlenmesi sırasında hücreseL karşılıklı etkileşim ve yabancı antijenle hücreseL ve hümorale immün sistemin aktivasyonu ya direkt olarak efektör hücrelerle veya spesifik antikorlarla antijenin eliminasyonuna dayanır. Ek olarak bir dizi düzenleyici hücreler T efektör hücresi aktivasyonunu ve B hücresi antikor üretimini modüle edebilir. Örneğın: Monosit-T hücresi interaksiyonunda antijenler ve mitojenler (non-spesifik T lenfosit aktivatörleri) makrofajlarla karşılaşıldığında IL-1 salgırlar. Bu da T hücre yüzeyinde IL 2'nin belirlenmesini ve sekresyonunu sağlar. Salgılanan IL 2 T hücresini aktive eder ve böylece efektör ve regülatuvar T hücrelerinin ekspansiyonuna neden olur. Ektör T hücreleri virüsle enfekte hücrelerin öldürölmesi, greft reddi, grefte karşı konak reaksiyonu, gecikilmiş tip hipersensibilite ve lenfokinlerin salınmasına neden olur. T hücresi ve B hücresi arasında immünolojik fonksiyon ve cevapların ekspresyonunda karşılıklı etkileşimler mevcuttur.

Kompleman sistemi: Kompleman sistemi plazma enzimleri düzenleyici proteinler ve hücre lizisine neden olan proteinlerden oluşan ve esas olarak karaciğerde sentez edilen kademeli bir seridir. Kompleman sisteminin klasik ve alternatif kompleman yolu olmak üzere iki kolu vardır. Birinci yolda C1, C4 ve C2; alternatif yolda faktör D, C3 ve faktör B etki gösterir. Her iki yol da sonuç olarak C3'ün ikiye ayrılmasına (C3a ve C3b) ve aktivasyonuna neden olur. C3, karşı bakteri ve yabancı antijenlerin hedef yüzeylerine bağlanarak kritik opsonizasyonu (antikor ve kompleman örtünme) sağlar ve bunları fagozitoza hazırlar. C3'den ayrılan C3b terminal kompleman komponentleri olan C5-9'un tümüne birden membran saldırı kompleksi adı verilir. Bunlar membran içine yerleşerek hücrenin osmotik lizisine yol açarlar.

İmmün hasarın mekanizmaları

Konağın yabancı antijenlere karşı cevapları kendinden olmayan maddelerin hızlı ve etkili eliminasyonuna dayanır. Bunda immün sistemin klasik silahları T ve B lenfositler, makrofajlar gibi hücrelerle, inflamatuvar cevapların solübl ürünleri ve diğere hücrelerdir (Nötrofiller, eozinofiller, bazofiller, kininle, koagülasyon sistemi ve kompleman kaskadı). Konak sa-

vunması şu safhalarda geçer: 1) T ve B lenfositler, makrofajlar ve alternatif kompleman yoluyla spesifik ve nonspesifik antijenlerin tanınması, 2) Kompleman komponentleri, lenfokinler, monokinler, kininler, araşidonik asit metabolitleri ve mast hücreleri-bazofil ürünleri ile spesifik ve nonspesifik efektör hücrelerin ateşlenmesi ve enflamatuvar cevabın kuvvetlenmesi, 3) Antijenin harabiyeti, antijen partiküllerinin fagositozu veya direkt sitotoksik mekanizmalarla yabancı cismin uzaklaştırılması. Bunu makrofaj, nötrofil ve lenfositlerle başarır. Bu regülatuvar sistem konak savunmasındaki sapmalar konak dokusunda hasara ve klinik olarak belirgin hastalığa sebep olabilir. Dört türlü konak savunma mekanizması mevcuttur: 1) İg E'nin aracılık ettiği allerjik reaksiyonlar, örneğin anafaksi (Tip 1), 2) Antikorların sitotoksik reaksiyonları (Tip 2), 3) İmmün kompleks (antijen/antikor) formasyonu ile antijen klirensi (Tip 3), 4) Klasik gecikmiş tip hipersensibilite reaksiyonları (Tip 4).

Klasik gecikmiş tip hipersensibilite hücreyel olaylar, T hücreleri, onların solübl (suda eriyen) ürünleri ve makrofajlar etrafında merkezilemiştir. Antijen makrofajlarla etkileşime girer ve üzerinde o antijen için spesifik hücre reseptörü bulunan T hücrelerine sunulur. Makrofajlar IL 1 salgılandıkça o antijene spesifik T hücrelerinin klonal (ardışık) olarak genişlemesine neden olur. Bir taraftan da diğer T hücreleri ve nonspesifik makrofajları tetiklemek için lenfokinler salgılanır. Böylece bu hücreler de enflamatuvar cevaba iştirak eder. Ateşlemeden sonra makrofajlar epitelo-id hücrelere tansforme olur ve dev hücreler teşekkül eder. Bu tip mononükleer hücre infiltrasyonu granülo-matöz enflamasyon olarak isimlendirilir (Histoplasmosis, mikobakteriyel, klamida infeksiyonları (lenfogramüloma venerum), helmint infeksiyonları, toksinlere karşı reaksiyonlar (beriliozis), organik tozlara karşı hipersensibilite reaksiyonları (hipersensibilite pnömonitisi)). Ek olarak gecikmiş tip hipersensibilite romatoid artrit ve Wegener granülo-matözünde rol oynayabilir.

Major histokompatibilite gen kompleksleri (MHC): Yabancı doku greftleri reddetmede rol oynayan alloantijenlere histokompatibilite antijenleri adı verilir. Birçok minor histokompatibilite antijeni genom boyunca kodlanmıştır. MHC insanda HLA adını alır. MHC Klas 1,2,3 olarak 3 sınıfta incelenir.

Klas 1 molekülleri HLA A, HLA B, HLA C'dir. Klas 1 molekülleri bütün hücre yüzeyinde bulunur, hafif ve ağır zincirlerden meydana gelmiştir. Klas 2 molekülleri B lenfositler, bazı monosit ve aktive T lenfositleri ile sınırlıdır, iki polipeptid zincirden ibarettir (α, β). Klas 3 molekülleri komplemanın C1, C2 ve Bf komponentleri ile ilgilidir. HLA bölgesinin bilinen lokusları 6. kromozomun kısa bacağı üzerindedir. Kendinden olmayı tefrik etme kabiliyeti 1 ve 2. sınıf moleküllerin görevidir. HLA genleri bazı supsressor aktivitelere de sınırlı olarak rol alır. TNF α ve TNF β genleri de MHC bölgesi içinde bulunur. HLA-B27 antijeni ankilozan spondilit, DR4 antijeni ise tip 1 diabetes melitusta daha sık görülür.

İmmün sistem ve immün sistemin cevapları hakkında bu öz hatırlatmadan sonra ateroskleroz gelişiminde etkili olan endotel ve endotelle ilgili mediatörler kısaca değinmek gerekmektedir.

Damar lümenini saran endotel vücudun en yaygın ve en geniş alanına dağılmış bir organdır (4-9). Endotelin fizyolojik ve patolojik fonksiyonları arasında selektif permeabilite bariyeri oluşturması, su ve solübl maddelerin kapiller düzeyde dokulara taşınması, plazma lipidlerinin taşınması ve doku alış verişi, metabolik etkinlikler, iltihabi ve immün olaylar, hücre büyümesi ve çoğalması, damar oluşumu, tümör büyümesi ve metastazların oluşumuna katkısı dışında kardiovasküler homeostazis, kana rahat bir akıcılık sağlanması, hemostaz ve tromboz gelişimi sayılabilir

Tablo 1. Endotel Kaynaklı Mediyatörler

Küçük moleküller	Oligo lipidler	Proteinler
Histamin Serbest radikaller O ₂ ⁻ Peroksit EDRF (NO)	Prostaglandiner PGI ₂ Lökotrienler Trombosit aktivatör faktör (PAF)	Endotelin (ET-1) Büyüme faktörleri PDGF Adezyon molekülleri ELAM, ICAM, VCAM, İntegrinler Matriks proteinleri Heparan SO ₄ Koagülasyon faktörleri TF, t-PA, PAI-1 VWF, TFP Antijenler (MHC-II) Reseptörler Enzimler (ACE)

EDRF: Endotel kaynaklı gevşetici faktör, PGI₂: Prostasiklin, NO: Nitrik oksid, PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü, ET-1: Endotelin, ELAM: Endotelial lökosit adezyon moleküllü, ICAM: İnteralellüler adezyon moleküllü, VCAM: Vasküler adezyon moleküllü, TF: Doku faktörü, t-PA: Doku plasminojen aktivatörü, TM: Trombomodülin, VWF: Von Willebrand faktörü, MHC-II: Major histokompatibilite antijeni II, ACE: Anjiyotensin konvertir enzim

(4-10). Endotel uyarılara cevap olarak biyolojik aktif madde salgılar (Endotel kaynaklı mediatör faktörler). Bu mediatör maddeler küçük moleküller, lipidler ve proteinlerdir (Tablo 1) (4,7,10). Vasopazm ve tromboz dinamik aterosklerotik olayların başlıca sorumlusudur (7,8,10-12).

Kandaki monosit, lenfosit, nötrofil ve trombositlerin ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı patogenezinde rol oynadıklarını gösterir sayısız çalışma ve bulgu vardır (4-11). Bu hücrelerin anjioplasti sonrası gelişen restenozda da etken oldukları son çalışmalarda gösterilmiştir (7,13,14). T hücreleri lenfokin, monositler monokin salgılar (1-3). Bunların her ikisi sitokinler olarak da adlandırılır ve şu şekilde tanımlanabilir. Sitokinler, monositler ve lenfositlerden salgılanan inflamatuvar ve immün cevabın büyüklüğünü düzenleyen solübl proteinlerdir. Sitokinler spesifik hücre yüzeyi reseptörleri ile karşılıklı etkileşime göre, otokrin ve parakrin olarak etki eder. Sitokinler 5 gruba ayrılır (2).

Bu gruplardan interferonlar ($IFN\alpha,\beta,\gamma$); tümör nekrozis faktör ($TNF\alpha,\beta$); interlökinler (IL 1'den IL10'a kadar); transforming growth factor ($TGF\alpha,\beta$); hemopoetik koloni stimüle eden faktörler (GM-CSF, G-CSF, M-CSF) başlıcalarıdır. Sitokinler birbiri arkasına uyumlu etki gösterebilecekleri gibi, birbirine ters yönde de etki gösterebilirler (2,7,15-17).

Adezyon molekülleri: Bunlar lenfosit endotel hücresi kaynaklı olabilirler. Örneğin lenfosit yüzey moleküllerinden CD4 ve CD8; MHC-I ve MHC-II ürünlerine bağlanarak yardımcı adezyon molekülleri olarak görev yapar. CD11 α /CD18 molekülleri trombosit kümeleşmesinde rol oynayan lökositadezyon molekülleridir. CD2 CD58'i (LFA-3) tanıırken, CD11 α /CD18 intersellüler adezyon moleküllü olarak tanınan CD54 (ICAM-I) adezyon moleküllünü tanıır. Endotel hücrelerinde başlıca adezyon molekülleri ise ELAM (Endotelial lökosit adezyon moleküllü) ve VCAM-I (Vasküler adezyon moleküllü)'dür (7,11,15,18).

Büyüme faktörleri: Büyüme faktörleri aterosklerozda potansiyel olarak rol oynayan 4 tip hücreden (endotel hücresi, monosit/makrofaj, trombositler ve düz kas hücreleri) salgılanırlar (7,11,12). Bunların en önemlisi kemotaktik ve düz kas hücrelerine mitojenik etkisinden dolayı PDGF'dir. İki zincirden ibaret-

tir ve molekül ağırlığı 30000 civarındadır. PDGF bir dizi biyolojik olayları uyararak DNA sentezi ve hücre bölünmesine neden olur. Bunu hücre sinyalizasyonu ile başarır. PDGF LDL reseptör sayısını da artırır. PDGF'nin 3 izomerik formu (PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB) ve buna uyan 3 reseptör formu (PDGF reseptör aa, a β , $\beta\beta$) mevcuttur. PDGF düz kas hücrelerinin proliferasyonuna neden olur. Diğer büyüme faktörleri fibroblast büyüme faktörleri (FGFs), vasküler endotelial büyüme (VEGF) faktörüdür. Bunların arasında endotelde husule gelen FGF otokrin ve parakrin bir şekilde plasminojen aktivatörünün (t-PA) sentez, migrasyon ve proliferasyonunu stimüle eder (12,17,19).

Proteoglikanlar: Kondroitin sülfat, dermatan sülfat, heparan sülfattır (11,12). Kondroitin sülfat molekülleri arteryal permeabilite, iyon mübadeleleri, LDL gibi plasma materyallerinin transfort ve depolanmasında görev alır. Dermatan sülfat kollagen fibrinogenezini düzenler, keza iyonik olarak LDL'ye bağlanabilir. Düz kas hücrelerine antiproliferatif etki gösterir. FGF lipoprotein lipaz ve antitrombin III'e bağlanır. Proteoglikanlar LDL retansiyonu, scavenger reseptörleri yoluyla makrofajların LDL uptake'ini artırır ve LDL'nin oksidasyonunu kolaylaştırır.

Kollagen düz kas hücreleri tarafından husule getirilir. Aterosklerozda kollagen birikimine neden olan stimülüs tam olarak bilinmemektedir. Kollagen tip V aterosklerotik lezyonların en önemli ekstrasellüler komponentini teşkil eder. Beş tip kollagen çeşidi bilinmektedir (11).

Elastin de düz kas hücreleri tarafından yapılır. Aterosklerotik lezyonların tür ve yerleşim yerine göre artar, azalır veya yer değiştirebilir (11).

Nitrik oksid: Nitrik oksid (EDRF-NO) vasküler fizyoloji ve patofizyolojide önemi gittikçe farkedilen, hücrel sinyalizasyonda da anahtar bir moleküldür (5-9,20). NO en az üç farklı genin etkisinde iki farklı NO sentaz: CNOS (konstitör NO sentaz), INOS (indüsiibl NO sentaz) tarafından endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve trombositlerde salgılanır. CNOS tarafından salgılanan NO vasküler tonus ve kan basıncını regüle eder ve vazodilatatör cevaplara aracılık eder. NO keza vasküler düz kas hücresi (VSMC) proliferasyonunu önler (5,8,9,20). Bununla birlikte INOS'la salgılanan NO; bakteriyel lipopolisakkarid

ve sitokinlere VSMC ile makrofajlar maruz kalınca bu hücrelerce sentez edilir. Böylece NO VSMC fonksiyonunu otokrin ve parakrin şekilde düzenleyebilir. NO düz kas hücreleri proliferasyonunu inhibe ettiğinden, NO sentezinde bozukluklar VSMC hiperplazisi ve kolesterol esteri birikimine neden olarak aterosklerozun fizyopatolojisinde önemli olabilir. Gerçekten aterosklerozda NO sentezinin azalması (CNOS) veya yükselmesi (INOS) saptanmıştır. NO üretimi kan damarlarının intrinsek tonusunun düzenlenmesinde etkili olduğu kadar, non-trombojenik yüzeyin devamlılığı bakımından da önemlidir. Kolesterol esterleriyle zenginleştirilmiş durumlarda düz kas hücrelerinde NO sentezi artar. Bu da PDGF, IL-1, TNF gibi mitojen faktörlerin etkinliklerini artırır. Böylece VSMC kökenli NO SMC proliferasyonunu inhibe ederek aterosklerozun gelişiminde faydalı ve koruyucu rol oynar (20).

Tablo II'de (11) aterosklerotik lezyonların histolojik sınıflandırılması gösterilmiştir. Bu tiplerde makrofajlar, nötrofiller, mast hücreleri, lenfositler, endotel

hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, perisitler, trombositler, bunların bazılarının salgılandığı sitokinler hangi karşılıklı etkileşimlerle aterosklerotik lezyon tiplerini ve bunların progresyonlarını etkilemektedir? Sitokinlerin mRNA, scavenger reseptörleri, MHC (miyozin ağır zinciri) etkilemeleri ve mitojenleri nasıl olmaktadır? Bunların mutant genlerle bağlantıları ve düz kas hücresi (VSMC) proliferasyonu nasıl olmaktadır? Zararsız ve plazmada dolaşan LDL nasıl özellikle endotel hücreleri için zararlı ve makrofajlar tarafından yabancı (kendinden olmayan) hapten kabul edilerek fagositoza uğramaktadır? Niçin aterosklerotik lezyon bazı damarların bazı lokalizasyonlarında öncelikle prezante olmaktadır? Endotel disfonksiyonu ve hasarı nasıl olmaktadır?

Artık bilinmektedir ki özellikle bifürkasyon yerlerinde kalınlaşmış intima segmentleri doğumdan itibaren gösterilmiştir (Adaptive intimal thickening) (11,12). Bu kalınlaşmış intima tabakalarında çocukluktan itibaren

Tablo 2. American Heart Association SAC/ Steering Committee'nce 10. Temmuz.1994'te onaylanan aterosklerozun histolojik sınıflandırılması ve aterosklerotik lezyon tipleri

Nomenklatür ve esas histoloji	İlerleme sırası	Esas büyüme mekanizması	En erken başlangıç	Klinik prezentasyon	
Tip I (inisyal) lezyon İzole makrofaj, köpük hücresi		Büyüme kısmen lipid birikimi ile olmaktadır	İlk dekattan itibaren	Klinik olarak sessiz	
Tip II (fatty streak) lezyon Tip II a, Tip II b Ekstrasellüler lipid havuzları belirlemeye başlar					
Tip III (intermediate, preateroma) lezyon Tip II değişimleri + ekstrasellüler lipid havuzları					
Tip IV (ateroma) lezyon Tip II değişimleri + ekstrasellüler lipid yumakları			Hızlanmış düz kas hücresi yapımı ve kollajen yapımında artış	Üçüncü dekattan itibaren	Klinik olarak sessiz veya belirgin
Tip Va (fibroateroma) lezyon Tip Vb (Kalsifik/Tip VII) lezyon Tip Vc (Fibrotik/Tip VIII) lezyon Lipid yumakları + fibrotik tabaka veya multipl lipid çekirdekleri + kısmen kalsifik, kısmen fibrotik fibrotik tabakalar					
Tip VI (komplike) lezyon Tip VIa, Tip VIb, Tip VIc, Tip VIabc Yüzey defekti, hematoma, trombus					
		Tromboz, hematoma	Dördüncü dekattan itibaren		

baren lipid birikimleri gösterilmiştir. Zamanla bu kalınlaşmış yerlerde daha fazla lipid birikimi gözlenir. Bu durum genellikle hayatın ilk üç dekadında görülmektedir (11). Tip I, II ve III lezyonlar bu üç dekadta görülür ve reversibl olabilirler. Tip IV lezyon (atheroma) 3. dakad içindeki yıllarda görülür. 30 yaşın bitiminden sonra V ve VI lezyon subtipleri de görülebilir (11).

Hücre etkileşimi nasıl olmaktadır?

Muhtemelen doğumdan itibaren adaptiv intima kalınlaşmasının olduğu bölgelerde shear stresinde aksamalar olur. Burada kan akımında yavaşlama (stagnasyon) görülür (11). Bu bölgelerde büyük lökositlerin arkasında diğer şekilli elementler birikir (Büyük TIR'ın küçük otomobillerden oluşan trafik akışını tıkaması gibi). Bu arada plasmada dolaşan ve endotel hücrelerine zararsız LDL; ölen veya aktif nötrofillerden salınan serbest O₂ radikalleri (O₂⁻, peroksid, OH⁻) birleşerek önce acetyl LDL, daha sonrada okside LDL'nin apoproteinlerle birleşen türlerine dönüşür (Lp (a) gibi). Okside LDL'yı monositler kendinden olmayan (nonsell) kabul ederek fagosite ederler (7,11,15,21). Monositlerden interlökin-1 salgılanır, bu da T-lenfositlerin (okside LDL'ye karşı reseptör bulunan) belirli bir türünün klonlanmasına neden olur (22). Diğer taraftan sonradan teşekkül etmiş bu okside LDL türleri endotel hücrelerinde dezintegrasyon ve hasara sebep olur. Bu zedelenmiş endotel bölgelerindeki hücrelerde ELAM, VCAM-1 gibi lökositleri endotele cezbeden ve yapıştıran adezyon molekülleriyle, trombosit cezbeden CD11/CD18 (integrinler) adezyon molekülleri belirir (15,18). Ortamda endoteloid NO (CNOS)'nun da azalmasıyla trombosit ve lökositler zedelenmiş endotelial yüzeye yapışırlar (5,20) (Bak Tablo 3). Lökositlerden, özellikle aktive trombositlerden serbest O₂ radikalleri salgılanmaya devam eder ve diğer zararsız LDL'ler kısır

döngü şeklinde asetil ve okside LDL'ye dönüşmeye devam eder (11,15,21). Bu arada intimaya gelen monositler O₂ 'i bol subendotelyal dokuya göç ederler ve artık lipid ihtiva eden makrofajlara dönüşürler. Bu hücrelere köpük hücreler adı verilmektedir (foam cell) (11). Trombositlerin nötrofilleri aktivasyonu ise tromboxane A₂, PDGF, serotonin, lipoxygenase ürünleri, proteaz ve adozin ile olmaktadır (11). T lenfositlerden salınan TNF α ve γ interferon bir taraftan endotele yapışmış monositlerin (makrofaj) scavenger reseptörlerini azaltmakta, bu hücrelerin okside LDL'yi fagosite etmesine engel olmaktadır (19,22-27). Diğer taraftan da MHC Klas I ve özellikle II antijenlerinin makrofaj ve düz kas hücrelerinde ekspresyonuna neden olur. Bu durum kalp transplantasyonunda görülen erken aterosklerozu belirler (28). İnterferon- γ :makrofaj aktivasyonu; scavenger reseptörlerini azaltıcı etkisi ile intrasellüler kolesterol akümülyasyonunu önleyici yönü; düz kas hücre proliferasyonu, α -aktin ekspresyonunu ve kollagen formasyonunu azaltması ile ateroskleroz imünopatogenezinin mihenk taşı haline gelmiştir. İnterferon- γ 'ın aynı zamanda tümör nekrozis faktör ile düz kaslardan NO salınımını artırıcı etkisi de vardır (24). T lenfositlerinden salınan interlökin-II ise hücre sel ve antikora bağlı sitotoksisiteyi artırarak endotel hasarına neden olmaktadır (29). Siklosporin ve sitatinler (HMG-CoA redüktaz inhibitörleri) ise interlökin II'ye bloke ederek immüno süpressif ve antiateromatöz olarak etki gösterirler (30).

NO bir oksijen radikali artırıcısıdır (5,6,20). Endotelial hasar sonucu EDRF (NO) azalması daha çok süperoksid radikallerinin birikmesine, o derece LDL'nin okside olmasına ve daha ciddi hücre fonksiyon bozukluğuna neden olur (5,6,8,9). NO azalması, trombosit yapışmasına, lokal PDGF salgılanmasına, intimaya hücre göçüne (monosit, CD4(+) T-lenfosit, düz kas), çoğalmasına ve aterom oluşmasına neden olan olaylar kaskadını başlatan tetiğin çekilmesine yol açar. NO sentez ve salgılanmasının azalması ve/veya düz adele hücrelerinin kontraksiyonunu gerçekleştiren faktörlerin (TXA₂, PGH₂ endotelin, Ang II, PDGF) ve büyümeyi uyaran (mitojen) mediatörlerin üretimindeki hızlanma vazospazma ve damar duvar remodellinginin oluşumuna yol açar. Media vazospazmı dolayısıyla, düz kas hücrelerin hipoksik bölgeden nispeten hipoksik olmayan subintimaya göç etmesine neden olur (7,24). Bu hücreler kontraktıl ol-

Tablo 3. Endotel disfonksiyonu ve hasarı

a) Mekanik olarak shear strese aksama (Tabaka sürtünmesi)	}	PGI, EDRF (NO) azalır
b) Endotel için sakıncasız LDL'den okside LDL'nin oluşumu		PGH ₂ , TXA ₂ , ET artar
c) Viruslar ve klamidalar		↓
d) Homosistein		
e) İmmunolojik olaylar ve faktörleri		
f) Sigara, erkek cinsiyet, hipertansiyon		
g) Diabetes mellitus		
	Vazospazm, tromboz ve ateroskleroz	

madan ziyade sentez yapma kabiliyetine sahip düz kas hücreleridir (5,6,8,9,20).

Aterosklerotik lezyonların ilk 4 histopatolojik tipi hücre içi ve hücre dışı lipid birikmesine neden olmaktadır. Tip III'te ekstrasellüler lipid kümeleri (pooling) teşekkül etmiştir. Tip IV'te lipid yumakları (core) tabloya hakimdir (11). Tip V'te ise hafif lipid yumakları fibrotikve nispeten kalsifik kılıflarla örtülmüştür (fibroatheroma). Tip VI komplike histopatolojik tiptir. Yüzey defektleri (fissür, ülser), hematoma, kanama ve trombüs ile birlikte olabilir. İlk 4 tipte hakim lezyon kolesterol birikimi ve enflamasyondur. Beşinci tipten itibaren tabloya fibrosis hakim olur. Ekstrasellüler lipid havuzlanması (fatty streak) ve lipid yumakları köpük hücrelerinin parçalanması ile oluşmaktadır. Lipidlerden başka ekstrasellüler en büyük kompartmanı kollagen teşkil eder (11,12). Kollagen intimal düz kas hücrelerince yapılıdır. Kollagenin büyük kısmı fibrille kollagen tip I'dir (%70). İlerlemiş lezyonlarda tip III ve tip V kollagen de yer almaktadır (11). Aterosklerozda kollagen birikimine neden olan stimulus tam olarak bilinmemekle birlikte makrofaj ve trombositlerden salgılanan TGF ve başka değişik ürünler bu hücrelerdeki kollagen genlerini upregüle eden konsantrasyonuna göre düz kas hücrelerinin proliferasyonuna veya inhibisyonuna neden olur, proliferatif stimülasyonu otokrin PDGF sentezini arttırarak husule getirir (11,17).

Plak yırtılmasında (disrüksiyon) rol oynayan süreçler henüz tam olarak bilinmemektedir (11). Koroner ateromatoz erozyonlar ve rüptüre olmuş plaklarda bol miktarda aktive mast hücreleri gösterilmiştir. Bunlar muhtemelen kollajeni yıkan proteazları salgılamaktadırlar. Bu nötral proteazlar iki tip olup tryptase ve chymase'dır. Muhtemelen bu proteazlar plak erozyon ve rüptüründe rol oynamaktadır. Bu proteazlar metalloproteinleri aktive etmektedir (MMP₁₋₉, zimogenler) (31). Bütün sitokin ve mediatör hücreleri G₁ durumundan G_s getirerek, yani hücre sinyalizasyonu yoluyla etki ederler (19,32).

Sonuç olarak ateroskleroz oluşumu sitokinler ve diğer mediatörlerle okside LDL'nin husule gelmesi, scavenger reseptörleri ile MHC antijenlerinin ekspresyonu, hücre sinyalizasyonu, DNA mutant genlerinin (protoonkojen) ortaya çıkması, mRNA, protein yapımı çemberi içinde gelişen lokal immün reaksi-

yonlara bağlıdır. Bu bilgilerin ışığında özellikle interferon γ , interlökin II antagonistleri, diğer sitokinler ve gen tedavisi ateroskleroz regresyonunda ve tedavisinde gelecek vaad eder gözükmektedir (21,28,33).

KAYNAKLAR:

1. Hayness BF, Fauci AS: The immune system. RD Wilson et al (eds). Harrison's Principles of internal medicine. New York, Mc Graw-Hill Inc., 1991,p.76
2. Berkow et al. (eds): The Merck Manual, 16. Edition: Immunology, allergic disorders. N.J., Merck Co. Inc., 1992,p.279
3. Bennet JC: Diseases of the immune system. RD Wyngaarden J et al. (eds). Cecil Textbook of Medecine, 19th edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1992,p.1438
4. Gültekin N, Yaldıran A, Küçüköğlü S, Mutlu H: Endotelin Sistemi. Medikal Network Kardiyoloji 1994; 4: 29-32
5. Mehta JL: Endothelium, coronary vasodilatation, and organic nitrates. Am Heart J 1995; 129: 382-391
6. Nava E, Lüscher T: Endothelium-derived vasoactive factors in hypertension nitric oxide and endothelin. J Hypertens 1995; 13: S39-S48
7. Ekmekçi A: Koroner arter hastalığında ve tedavisinde damar endotel fonksiyonları. İstanbul, 1995.p.7
8. Lüscher TF: NO-the link between EDRF and nitrates. Schwarz Pharma Scientific Forum 1993; 4: 5-25
9. Dinerman JL, Mehta JL: Endothelial, platelet and leukocyte interactions in ischemic heart disease:insights into potential mechanisms and their clinical relevance. J Am Coll Cardiol 1990; 16: 207-22
10. Braunwald E, Sobel BE: Coronary flow and myocardial ischemia. Braunwald E (ed): Heart Disease. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1992. p. 1168
11. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE et al.: A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Circulation 1995;92:1355-74
12. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis. Braunward E, Sobel BE: Coronary flow and myocardial ischemia. RD Braunward E (eds): Heart Disease. Philadelphia, W. B. Saunders , 1992. p. 1106
13. Joly GA, Schini VB, Vanhoutte PM: Balloon injury induces nitric oxide synthase activity in rat carotid arteries. J Cardiovasc Pharmacol, 1992; 20(Suppl 12):151-4
14. Fischell TA, Girsburg R: Loss of endothelium-dependent arterial relaxation following balloon angioplasty. Appl Cardiol 1987; 2: 489-504

15. Siminiak T, Flores Na, Sheridan DJ: Neutrophil interactions with endothelium and platelets: possible role in the development of cardiovascular injury. *Eur Heart J* 1995; 16:160-70
16. Vaddi K, Nicolini FA, Mehta P, Mehta JL: Increased secretion of tumor necrosis factor α and interferon- γ by mononuclear leukocytes in patients with ischemic heart disease. *Circulation* 1994; 90: 694-99
17. Sato Y: Activation of latent TGF- β at the vascular wall. Roles of endothelial cells and mural pericytes or smooth muscle cells. *J Arterioscler Thromb* 1995; 2:24-9
18. McCarron RM, Wang L, Siren AL, Spatz M, Hallenbeck M: Adhesion molecules on normotensive and hypertensive rat brain endothelial cells. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994; 205: 257-67
19. Inaba T, Gotoda T, Harada K et al.: Induction of suppression by interferon- γ and macrophage colony-stimulating factor in human aortic medial smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1995; 95(3): 1133-9
20. Pomerantz KB, Hajjar DP, Levi R, Gross SS: Cholesterol enrichment of arterial smooth muscle cells upregulates cytokine-induced nitric oxide synthesis. *Biochemical and biophysical research communications* 1993; 191:103-9
21. Miyazaki A, Sakai M, Hakamata H, Horiuchi S: Multi-functional aspects of high density lipoprotein as an anti-atherogenic lipoprotein in vivo: evidence from in vitro experiments using macrophages. *J Arterioscler Thromb* 1995; 2:30-6
22. Hansson GK, Holm J, Holm S, Fotev Z, Hedrich HJ, Fingerle J: T lymphocytes inhibit the vascular response to injury. *Proc Natl Acad Sci* 1991; 88:10530-34
23. Hansson GK, Holm J, Jonasson L: Detection of activated T lymphocytes in the human atherosclerotic plaque. *AJP* 1989; 135: 169-75
24. Stemme S, Faber B, Holm J, Wiklund O, Witztum JL, Hansson G: T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92: 3893-97
25. Holvoel P, Perez G, Bernar H et al: Stimulation with a monoclonal antibody (mAb4E4) of scavenger receptor-mediated uptake of chemically modified low density lipoproteins by THP-1-derived macrophages enhances foam cell generation. *J Clin Invest* 1994; 93:89-98
26. Geng YJ, Hansson G: Interferon- γ inhibits scavenger receptor expression and foam cell formation in human monocyte-derived macrophages. *J Clin Invest* 1992; 89: 1322-30
27. Suzuki H, Shibano K, Okane M et al.: Interferon- γ modulates messenger RNA levels of c-sis (PDGF-B chain), PDGF-A chain, and IL-1 β genes in human vascular endothelial cells. *AJP* 1989; 134: 35-43
28. Russell PS, Chase CM, Winn HJ, Colvin RB: Coronary atherosclerosis in transplanted mouse hearts. *Transplantation* 1994; 57:1367-71
29. Cutts JL, Bankhurst AD: Reversal of lovastatin-mediated inhibition of natural killer cell cytotoxicity by interleukin 2. *J Cell Physiol* 1990; 145:244-52
30. McPherson R, Tsoukas C, Baines MG et al.: Effects of lovastatin on natural killer cell function and other immunological parameters in man. *J Clin Immunol* 1993; 13: 439-44
31. Kovanen PT, Kaartinen N, Paavonen T: Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atherosclerotic erosion or rupture in myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 1084-88
32. Caron MG: The guanine-nucleotide regulatory protein-coupled receptors for nucleosides, nucleotides, amino acids and amine neurotransmitters. *Cell Biol* 1989; 1:159
33. Aikawa M, Yamaguchi H, Yazaki Y, Nagai R: Smooth muscle phenotypes in developing and atherosclerotic human arteries demonstrated by myosin expression. *J Arterioscler Thromb* 1995; 2: 14-23