

BÖLÜM 28

ATEROSKLEROZ VE INFLAMASYON BİOMARKIRLARI

Hülya DİP¹

GİRİŞ

Ateroskleroz; çocukluktan itibaren başlayıp birçok faktörün etkisinde yavaş yavaş ilerleyen, klinik etkilerini yıllar sonra gösteren ve patogeneizde yer alan inflamasyonun her risk faktörünün katkısıyla hızlandığı bir hastalıktır (1)

Metabolik risk faktörlerine immunolojik faktörlerin eklenmesi sonucu hastalık başlayıp ilerlemektedir. Plak rüptürü ve trombüs organizasyonunda da enflamasyon önemli rol oynamaktadır. Yani enflamasyon hastalığın her aşamasında yer almaktadır.

Ateroskeroza bağlı oluşan hastalıklar tüm dünyada mortalitesi ve morbiditesi en yüksek hastalıklar arasında yer almaktadır. Bunların başında da kardiyovasküler hastalıklar ve inme gelmektedir.

NORMAL KORONER ARTER YAPISI

Normal arter duvarı 3 tabakadan oluşmaktadır. Bunlar adventisya, medya ve intima tabakalarıdır.

İntima tabakası; bazal membran, subendotelial matriks ve lümeneye bakan yüzde tek sıra dizilmiş endotel hücrelerinden oluşmaktadır. Medya ve intima tabakaları arasında elastika interna yer alır. Elastika interna elastik lifçiklerin membranda yoğunlaşması ile oluşmuştur.

Medya tabakası damar duvarının en kalın tabakasıdır. İçeriğinde bulunan matriksi kollajen, elastik lifler ve glikozaminoglikanlar oluşturur. Bu matriks içinde yoğun olarak dizilmiş düz kas hücreleri bulunmaktadır. Bu düz kas hücreleri fibroblast benzeri hücelere dönüşebilme yeteneğine sahiptir. Bu tabakadan salgılanan mediatörler damar tonusunu sağlamaktadır.

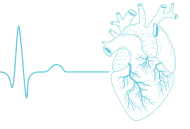
En dış tabaka adventisya tabakasıdır. Bu tabaka gevşek bağ dokusu yapısındadır; içeriğinde sinir uçları ve vasovazomotorlar yer almaktadır. Adventisya diğer tabakalara göre seyrek hücre dağılımına sahiptir, longitudinal dizimli tip-1 kollajen ve elastik lifler içerir.(2)

Endotel; damar sistemi içinde yer alan birçok fizyolojik ve patolojik olaylarda çok önemli düzenleyici role sahiptir.

Endotel hücreleri yüzeyinde yer alan glikoproteinler ve glikozaminoglikanlar sayesinde negatif yük kazanır. Ayrıca endotel hücreleri hücrel ve hormonal moleküllerle etkileşim içinde olduklarından çok sayıda reseptör taşımaktadırlar.

Endotel tabakasının görevleri; vasküler tonusun düzenlenmesi, lökosit ve trombosit adhezyonunun regülasyonu, koagülasyon aktivasyonunun inhibisyonu, trombosit agregasyon inhibisyonu, fibrinoli-

1 Uzm. Dr., S.B.Ü. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, diphulya@hotmail.com



olduğu gösterilmiştir (42). Koenig ve arkadaşları sistatin C düzeyinin kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir prediktör olduğunu yaptıkları çalışmada göstermişlerdir (43) Yine başka bir çalışmada da sistatin C düzeyinin akut koroner sendrom hastalarında prognostik önemi olduğu gözlenmiştir (44)

Bu bulgular, sistatin C'nin bir böbrek yetmezliği belirtecinden daha fazlası olabileceğini düşündürmektedir. Yine de kardiyovasküler hastalıkta oynadığı gerçek rolü aydınlatmak ve hafif veya orta derecede böbrek fonksiyon bozukluğu ve akut koroner olayı olan hastaların, AKS ve normal böbrek fonksiyonu olan hastalardan farklı şekilde tedavi edilmesi gerekip gerekmediğini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Fibrinojen

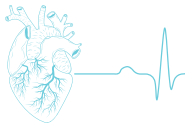
Enflamasyon yanıtını gösteren diğer bir belirleyici plazma fibrinojen değeridir ki aynı zamanda trombotik yanıtı gösterir. Yapılan çalışmalarda yüksek fibrinojen değerlerinin koroner riski anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir.

Diğer akut faz reaktanlarının nonspesifik olmaları ve ölçümü ile ilgili kısıtlılıklar nedeniyle enflamasyon göstergesi olarak klinikte kullanılmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ateroskleroz, enflamasyon, genetik, endotel, NO, CRP, fibröz plak, biyomarkır, LDL, köpük hücre, multifaktöriyel, fibrinojen, intima, düz kas hücresi, LpPLA2, Papp-A, Sistatin c, Fibrinojen.

KAYNAKLAR

1. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology* 2007;58:513-22
2. Akçakoyun M. Koroner arter hastalığı olgularında koroner risk faktörleri ile endotel fonksiyonları arasındaki ilişki (Uzmanlık Tezi). Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul. 2004.
3. Yalın TY, Mete K. Endotel Disfonksiyonu. *Pamukkale Tıp Derg* 2011; 4:152-7.
4. Gauthier TW, Scalia R, Murohara T, Guo JP, Lefler AM. Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1652-9.
5. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-43.
6. Cominacini L, Rigoni A, Pasini AF, Garbin U, Davoli A, Campagnola M, Pastorino AM, Lo Cascio V, Sawamura T. The binding of oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) to oxLDL receptor-1 in endothelial cells reduces the intracellular concentration of nitric oxide through an increase
7. Libby P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr Rev* 2007;65(12 Pt 2):S140-6.
8. 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.
9. 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
10. 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;51:249-5
11. Montecucco F, Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:11-22.
12. Zhang C. The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction. *Basic Res Cardiol* 2008;103:398-406.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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
17. 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.
18. Ridker PM, Silvertown JD. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis. *J Periodontol* 2008;79(8 Suppl):1544-51.
19. 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.
20. 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 ed. 2001;345:1022-9.
21. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, Marsch S, Perruchoud AP, Roskamm H, et al. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation*. 2002;105:1412-5.



22. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 1998;98:839-44.
23. Zibrack JS, Anderson JL, Maycock CA, Horne BD, Bair TL, Muhlestein JB. Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein in predicting long-term risk of death or acute myocardial infarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2002;89:145-9.
24. Ridker PM. Connecting the role of C-reactive protein and statins in cardiovascular disease. *Clin Cardiol*. 2003;26 Suppl 3: III39-44.
25. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
26. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Longterm effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 1999;100:230-5.
27. Qin QP, Laitinen P, Majamaa-Voltti K, Eriksson S, Kumpulainen EK, Pettersson K. Release patterns of pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) in patients with acute coronary syndromes. *Scand Cardiovasc J*. 2002;36:358-61.
28. Laterza OF, Cameron SJ, Chappell D, Sokoll LJ, Green GB. Evaluation of pregnancy-associated plasma protein A as a prognostic indicator in acute coronary syndrome patients. *Clin Chim Acta*. 2004;348:163-9.
29. Lund J, Qin QP, Ilva T, Pettersson K, Voipio-Pulkki LM, Porela P, et al. Circulating pregnancy-associated plasma protein a predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation. *Circulation*. 2003;108:1924-6.
30. Heesch C, Dimmeler S, Hamm CW, Fichtlscherer S, Simoons-Sel A, Zeiher AM. Pregnancy-associated plasma protein-A levels in patients with acute coronary syndromes: comparison with markers of systemic inflammation, platelet activation, and myocardial necrosis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:229-37.
31. Bayes-Genis A, Conover CA, Schwartz RS. The insulin-like growth factor axis: A review of atherosclerosis and restenosis. *Circ Res*. 2000;86:125-30.
32. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, Bailey KR, Christiansen M, Holmes DR Jr, et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2001;345:1022-9.
33. Domínguez-Rodríguez A, Abreu-González P, García-González M, Ferrer J, Vargas M. Circulating pregnancy-associated plasma protein A is not an early marker of acute myocardial infarction. *Clin Biochem*. 2005;38:180-2.
34. Cosin-Sales J, Christiansen M, Kaminski P, Oxvig C, Overgaard MT, Cole D, et al. Pregnancy-associated plasma protein A and its endogenous inhibitor, the proform of eosinophil major basic protein (proMBP), are related to complex stenosis morphology in patients with stable angina pectoris. *Circulation*. 2004;109:1724-8.
35. Stulc T, Malbohan I, Malik J, Fialova L, Soukupova J, Ceska R. Increased levels of pregnancy-associated plasma protein-A in patients with hypercholesterolemia: the effect of atorvastatin treatment. *Am Heart J*. 2003;146:E21.
36. Chapman MJ, Guerin M, Bruckert E. Atherogenic, dense lowdensity lipoproteins. Pathophysiology and new therapeutic approaches. *Eur Heart J*. 1998;19 Suppl A:A24-30.
37. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, McMahon AD, Ford I, Cooney J, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343 Caslake MJ, Packard CJ, Suckling KE, Holmes SD, Chamberlain
38. Tjoelker LW, Wilder C, Eberhardt C, Stafforini DM, Dietrich G, Schimpf B, et al. Anti-inflammatory properties of a platelet-activating factor acetylhydrolase. *Nature*. 1995;374:549-
39. Koenig W, Khuseynova N, Lowel H, Trischler G, Meisinger C. Lipoprotein-associated phospholipase A2 adds to risk prediction of incident coronary events by C-reactive protein in apparently healthy middle-aged men from the general population: results from the 14-year follow-up of a large cohort from southern Germany. *Circulation*. 2004;110:1903-8.
40. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, et al. Prognostic implications of abnormalities in Piñón P et al. New Markers of Atherosclerotic Plaque Progression *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(3):247-58 257 Document downloaded from <https://www.revespcardiol.org/>, day 21/12/2021. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited. renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;106:974-80.
41. Januzzi JL, Cannon CP, DiBattiste PM, Murphy S, Weintraub W, Braunwald E. Effects of renal insufficiency on early invasive management in patients with acute coronary syndromes (The TACTICS-TIMI 18 Trial). *Am J Cardiol*. 2002;90:1246- 9.
42. Larsson A, Malm J, Grubb A, Hansson LO. Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest*. 2004;64:25-30.
43. Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rothenbacher D. Plasma concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate. *Clin Chem*. 2005; 51:321-7.
44. Jernberg T, Lindahl B, James S, Larsson A, Hansson LO, Wallentin L. Cystatin C: a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation*. 2004;110:2342-8.