

Bölüm 78

KORONER TROMBOZ

Mükremin COŞKUN¹

GİRİŞ

Koroner aterosklerotik lezyonların instabil hale gelmesi ile oluşan akut koroner tromboz, koroner kan akımının azalmasına miyokarda oksijen sunumunun azalmasına ve sonuc olarak akut koroner sendromların (AKS) oluşmasına sebebiyet vermektedir. Bu trombotik olaylar sıklıkla riskli inflamatuvar ve protrombotik sürece giren aterosklerotik sürece cevap olarak oluşmaktadır. Akut koroner sendrom yelpazesi içinde bulunan kararsız anjina/ST segment yükselmesi olmayan miyokard enfarktüsü (UA/NSTEMI), ani kardiyak ölüm ve ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü (STEMI) benzer patofizyolojik süreçleri içeren miyokardiyal iskemik olaylar spektrumunu içerir.

Ateroskleroz

Ateroskleroz, koroner, serebral ve periferik arter ve aort hastalığına neden olan patolojik bir süreçtir (1,2). Arterlerin intimasını kapsayan, hücre ve lipid birikiminden kaynaklanan intimal kalınlaşma ile karakterize sistemik bir hastalıktır.

Ateroskleroz, çocukluk döneminde yağlı çizgilenmelerin gelişmesiyle başlayabilir. Ateroskleroz lezyonları yaşlanma ile ilerler (3-5). Aşağıdaki noktalar Batı toplumlarında ateroskleroz sıklığını ve yaşla ilerlemesini göstermektedir.

Intrakoroner ultrason kullanılarak yapılan bir çalışmada, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki altı gençten birinde anormal intimal kalınlaşma belirlenmiş (4).

15-34 yaş arasındaki 2876 kadın ve erkeği içeren bir otopsi çalışmasında, kalp dışı nedenlerden ölen tüm bireylerde aortik yağlı çizgilenmeler bulunmuş (6).

Organ nakli yapılan 260 hastada yapılan takiplerde yaşamın ilk üç yılında intimal kalınlaşma ve ksantomalar izlenmiş. Dördüncü, beşinci ve altıncı yıllarda ise daha karmaşık patolojik intimal kalınlaşma plakları, ince fibröz başlıklı erken ve geç fibroterommlar ve fibrotik kalsifiye plaklar ile karakterize edilmiş (7).

Yağlı çizgilenme

Aterosklerozdaki ilk faz histolojik olarak, lipid yüklü makrofajlar (köpük hücreleri) ve hücre dışı matriks birikimi ile intimanın fokal kalınlaşması şeklinde gerçekleşir. (8). Düz kas hücreleri, ayrıca bazıları hematopoetik kök hücrelerden ortaya çıkan, göçen ve çoğalan intimaları da doldurabilir. (9) Lipitler, yağ çizgisini oluşturan hem hücre içi lipid hem de hücre dışı birikintilere neden olan yağ çizgisi oluşumunda erken evrede birikirler. Aterosklerotik koroner arter segmentlerinin intimalarında tespit edilen küçük bir dermatan sülfat olan biglikan, çok düşük yoğunluklu lipoproteinler ve düşük yoğunluklu lipoprotein de dahil olmak üzere lipoproteinleri bağlayabilir ve yakalayabilir. Yağlı çizgilenme T lenfositleri de içerebilir. Köpük hücreleri, erken aterosklerozun ve yağlı çizgilenmenin omurgasını oluşturur.

Ateroskleroz ve koroner trombozun patogenezinde endotel disfonksiyonu, dislipidemi, infla-

¹ Kardiyoloji uzmanı, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, mukremincoskun@gmail.com

Damar duvarından kaynaklanan etkiler

Endotelial hasara sahip damar duvarlarına, aterosklerotik plaklara, aterosklerotik plak içeriklerine sahip shear stres durumlarında ciddi miktarda platelet hareket eder ve trombüs oluşumunun derecesini artırır. İnsanda koroner arterlerdeki ateromatöz plakların farklı komponentleri (yağlı çizgilenme, sklerotik plaklar, fibrolipit plaklar hiperplazik plaklar) nin trombüs oluşumundaki etkileri incelenmiş ve ateromatöz çekirdeğin diğer etkilere göre 6 kat daha trombojenik olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle büyük ateromatöz çekirdeğe sahip plakların akut koroner sendroma neden olma riskleri yüksektir. (31). Ateromatöz plaklardaki doku faktörü yoğunluğu trombüs oluşumu ile koreledir.

Unstabil plaklar sıklıkla ince bir fibröz başlıkla lümeninden ayrılır, lipit içeriğinden zengin, yumuşak karakterde ve bozulmaya meyillidir. Monositler ve makrofajlar unstabil plakların hasarlanmasında ve akut koroner sendroma ilerlemesinde anahtar role sahiptir. Makrofajlar plakların stabilizasyonunu sağlayan extraselüler matrisi metalloproteinazlarla yıkarak plak rüptürünün indüklenmesinde anahtar bir rol oynamaktadır. Plak rüptürü ve trombojenik durum uzun süreli lipit düşürücü ajan tedavisi ile plak stabilizasyonu sağlanarak azaltılmaktadır. (32). Bununla birlikte akut kardiyovasküler olayların birçoğu başlangıç olayından kısa süreler sonra oluşmaktadır.

Geometriden kaynaklanan etkiler

Duvar stresinin indüklediği platelet agregasyonunu gösteren benzer düzeydeki duvar hasarı varlığında platelet birikimi stenozun derecesi ile yakından ilişkilidir. Platelet birikiminin aksiyal dağılım analizi göstermiştir ki, platelet birikiminin enfazla olduğu alan apexdir. Tüm bu sonuçlar plak hasarı sonrası oluşan platelet birikiminin rüptür sonrası oluşan geometrik şekil değişikliğinden dolayı olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda sağ koroner arter şeklinin (sigma veya c) koroner arter hatalığı ve thrombus oluşumuna yatkınlık olduğu gösterilmiştir.

KORONER TROMBOZ REGÜLASYONUNDA SİSTEMİK FAKTÖRLERİN ROLÜ

Özellikle ani kardiyak ölümün olduğu akut koroner sendromların üçte birlik kısmında plak rüptürü olmaksızın stenotik veya fibrotik plağın yüzeysel erozyona uğraması ile gelişir. Plak rüptürünün olmadığı bu durumlar sistemik faktörler tarafından tetiklenen trombojenik ortama bağlanmaktadır. Artmış LDL, azalmış HDL, sigara içimi, diyabet, hipertansiyon genetik trombojenik durumlar ve hemostaz regülasyonunun bozulması gibi sistemik faktörler trombotik komplikasyonlara neden olmaktadır.

Sistemik inflamasyonda ateroskleroz gibi aynı hastalığı farklı şekilde sunabilirler. Günümüzde yapılan çeşitli çalışmalarda inflamatuvar belirteçlerdeki artış kardiyovasküler olaylardaki artış ile korele olduğu anlaşılmıştır.

REFERANSLAR

1. Faxon DP, Fuster V, Libby P, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: pathophysiology. *Circulation* 2004; 109:2617.
2. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011; 473:317.
3. 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 Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92:1355.
4. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 2001; 103:2705.
5. McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, et al. Association of Coronary Heart Disease Risk Factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. *Circulation* 2000; 102:374.
6. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA* 1999; 281:727.
7. van Dijk RA, Virmani R, von der Thüsen JH, et al. The natural history of aortic atherosclerosis: a systematic histopathological evaluation of the peri-renal region. *Atherosclerosis* 2010; 210:100.
8. Davies MJ, Woolf N, Rowles PM, Pepper J. Morphology of the endothelium over atherosclerotic plaques in human coronary arteries. *Br Heart J* 1988; 60:459.
9. Sata M, Saiura A, Kunisato A, et al. Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in

- the pathogenesis of atherosclerosis. *Nat Med* 2002; 8:403.
10. Jackson SP. The growing complexity of platelet aggregation. *Blood* 2007; 109:5087.
 11. Shattil SJ, Newman PJ. Integrins: dynamic scaffolds for adhesion and signaling in platelets. *Blood* 2004; 104:1606.
 12. Collier BS, Shattil SJ. The GPIIb/IIIa (integrin α IIb β 3) odyssey: a technology-driven saga of a receptor with twists, turns, and even a bend. *Blood* 2008; 112:3011.
 13. Bennett JS, Vilaire G. Exposure of platelet fibrinogen receptors by ADP and epinephrine. *J Clin Invest* 1979; 64:1393.
 14. Wagner CL, Mascelli MA, Neblock DS, et al. Analysis of GPIIb/IIIa receptor number by quantification of 7E3 binding to human platelets. *Blood* 1996; 88:907. koagülasyon sistemi
 15. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med* 2008; 359:938.
 16. Bächli E. History of tissue factor. *Br J Haematol* 2000; 110:248.
 17. Mandal SK, Pendurthi UR, Rao LV. Cellular localization and trafficking of tissue factor. *Blood* 2006; 107:4746.
 18. Levi M, van der Poll T, Schultz M. Systemic versus localized coagulation activation contributing to organ failure in critically ill patients. *Semin Immunopathol* 2012; 34:167.
 19. Morrissey JH. Tissue factor: an enzyme cofactor and a true receptor. *Thromb Haemost* 2001; 86:66.
 20. Königsberg W, Kirchofer D, Riederer MA, Nemerson Y. The TF:VIIa complex: clinical significance, structure-function relationships and its role in signaling and metastasis. *Thromb Haemost* 2001; 86:757.
 21. Kamikubo Y, Mendolicchio GL, Zampolli A, et al. Selective factor VIII activation by the tissue factor-factor VIIa-factor Xa complex. *Blood* 2017; 130:1661.
 22. Coughlin SR. Protease-activated receptors in hemostasis, thrombosis and vascular biology. *J Thromb Haemost* 2005; 3:1800.
 23. Coughlin SR. Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature* 2000; 407:258.
 24. Brass LF. Thrombin and platelet activation. *Chest* 2003; 124:18S.
 25. Leger AJ, Covic L, Kuliopulos A. Protease-activated receptors in cardiovascular diseases. *Circulation* 2006; 114:1070.
 26. Kahn ML, Zheng YW, Huang W, et al. A dual thrombin receptor system for platelet activation. *Nature* 1998; 394:690.
 27. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2012; 366:1404.
 28. Tricoci P, Huang Z, Held C, et al. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2012; 366:20.
 29. Dubois C, Panicot-Dubois L, Gainor JF, et al. Thrombin-initiated platelet activation in vivo is vWF independent during thrombus formation in a laser injury model. *J Clin Invest* 2007; 117:953.
 30. Badimon L, Badimon JJ, Vallabhajosula S et al. Platelet thrombus formation on collagen type 1. A model of deep vessel injury. Influence of blood rheology, von willebrand factor and blood coagulation. *Circulation*. 1988; 78:1431-1442
 31. Fernandez-Ortiz A, Badimon JJ, Falk E, et al. Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 23:1562-1569
 32. Ray KK, Cannon CP. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes: clinical benefits and vascular biology. *Cur Opin Lipidol*. 2004; 15:637-643