

İnsanların En Büyük Düşmanı

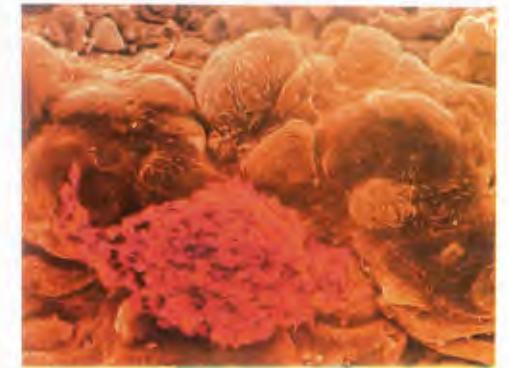
DAMAR TIKANIKLIĞI

Prof.Dr. Adil Denizli
Arş.Gör. Sinan Akgöl
Hacettepe Üni.Kimya Böl.
Biyokimya ABD.

Her yaşta insanda, bebeklerde bile yağ tabakaları vardır. Damar duvarlarındaki bu yağ tabakaları, vücudun normal savunma ve onarım sistemlerinin bir

göstergesidir. Fakat bazı koşullarda bu koruyucu tepki denetimden çıkar, zamanla ilerleyerek zararlı hale gelir. Sonuçta da, damar tıkanıklığı (Aterosklerozis) ortaya çıkar. Bu hastalık

günümüzde insanların karşılaştığı en yaygın hastalıktır. Miyokardiyal ve serebral enfarktüsün, kangrenin, el ve ayak fonksiyonlarının kaybolmasının en yaygın nedeni olan damar tıkanıklığı,



Damar tıkanıklığının patojenesi— Endotelium'a yapılan bir hasar sonrası, monositler endotel hücrelere yapışır (En üst sol resim). Daha sonra bu monositler makrofajlara dönüşüp, lipidleri ve lipoproteinleri yiyerek köpük hücreleri haline gelirler. Bir süre sonra, bu köpük hücreleri, damar tıkanıklığının ilk lezyonu olan yağ tabakasını oluşturur. Bu yağ tabakası damar boşluğunun içine girer (En üst sağ). Lipid yüklü bir makrofa, damar duvarından geri çıkış yolunu bulabilir (Altı sol). Bu hareket lezyonda iyileşme başlatılabilir. Fakat, lezyon, damar tıkanıklığının en ileri aşaması olan lifli tabakaya da dönüşebilir. Bu aşamada, yağlı tabakanın yüzeyinde bir trombus meydana gelir (Altı sağ resim).

şüphesiz günümüzde insanların korkulu rüyasıdır. Damar tıkanıklığının yarattığı kardiyovasküler anormallik Dünya'daki tüm ölümlerin yaklaşık yüzde 50'sinin temel nedenidir. Bu hastalığın yol açtığı fiziksel, duygusal ve ekonomik tahribat oldukça ciddi boyutlardadır. Basında yer alan bilgilerin tam aksine damar tıkanıklığı, sadece damar duvarında oluşan yağ kümeleri ya da kolesterol birikintileri değildir. Damar tıkanıklığı bir dizi spesifik hücre etkileşiminin sonucudur. Bu etkileşimler başlangıçta kronik bir iltihaplanma şeklindedir. Daha sonra lif üretimi denilen bir süreç oluşur ve bunun sonucu ol-

arak da damar hücrelerinin fonksiyonlarında bozulma ortaya çıkar. Ayrıca damar duvarının kalınlaşması sonucu trombus oluşumu, bazı koşullarda ise ani ölümler görülebilir.

Nasıl olur da bu kadar çok risk faktörü damar duvarında ortak bir tepki vermek için bir araya gelir? Sonuç olarak trombusa ya da serebral ya da miyokardiyal enfarktüse yol açabilir? Neden hiperlipidemia (özellikle de hiperkolesterolemia), hipertansiyon, şeker hastalığı, sigara kullanımı ve bu faktörlerin daha az yaygın olan risk faktörleriyle ortak etkileri benzer hücresel olaylara sebep olmaktadır. Bu farklı risk

faktörlerinin ortak noktaları nelerdir?

Bilindiği gibi risk faktörleri tek başlarına bir hastalık sürecine yol açmazlar. Fakat bu risk faktörlerindeki artışla, bir hastalığın varolması arasında önemli bir istatistiksel ilişki bulunmaktadır. Hiperlipidemia, hipertansiyon ve sigara kullanımı gibi bir çok risk faktörünün damar tıkanıklığı görülen vakaların sayısında görülen artışla bağlantılı olduğu bilinmektedir.

Her bireyin genetik yapısı değişik risk faktörlerine olan duyarlılığını büyük oranda etkilemektedir. Bu hastalığın multijenik doğası yüzünden damar tıkanıklığı

hastalığına genetik bir açıdan yaklaşmak bu güne kadar oldukça zor olmuştur.

Buna rağmen yıllardır laboratuvarlarda yapılan çalışmalarda ortaya konulan net bir gözlem sonucu bu gözlemlere göre, damar tıkanıklığı özel bir kronik iltihaplanma şeklinde başlar ve yine özel bir bağ dokusu artışı ile sonuçlanır, bundan 20 yıl kadar önce bu hastalıkla ilgili bir hipotez ortaya çıkmıştır. Bu hipotezin adı "Hasara Tepki Hipotezidir.

Hasara Tepki Hipotezi

Bu hipoteze göre, çok önemsiz de olsa herhangi bir yaralanma durumunda bütün damar ve damar ağacını saran endotel hücrelerin fonksiyonel kapasitesinde değişimler oluşur. Eşsiz bir şekilde tek tabakalı olan endotel hücreler damar ve damar ağacını sararlar.

Tüm bu endotel hücreler biraraya getirilseydi vücudun en büyük organı olurlardı. Bu tabaka oldukça aktif bir hücre tabakasıdır ve çok farklı fonksiyonları vardır. Bu hücreler damar boşluğunun korunmasında ve damar basıncının normal düzeylerde tutulmasında önemli rol oynarlar. Bu fonksiyonlarını yerine getirirken, farklı kimyasal maddeler oluştururlar. Bu maddelerde damarların genişlemesi ya da daralmasına yol açarlar.

Endotelium'un ürettiği belki de en önemli damar genişletici faktör NO (Nitrik Oksittir). NO, Prostanoid prostacyclin ile birlikte damarları genişlemiş durumda tutma özelliğine sahiptir. Bu



İtkanık bir damardan alınan bir kesit- Damarın müköler duvarı (Bej) ve iç damar duvarındaki yağlı tabaka (Kırmızı-kahve) görülmüyor. Damardaki kan akışının (siyah) aşırı derecede kısıtlandığı çok net görülmektedir.

iki maddenin tersine, Thromboxane A2, endotheline ve Angiotensin II gibi moleküller damar daraltıcı fonksiyonlara sahiptirler. Son verilere göre normal damar durumu NO'nin endotel hücreler tarafından sürekli üretilmesiyle sağlanır ve NO üretimi engellendiğinde ise damar daraltıcı öğeler damar çapında azalmaya yol açabilir. Normal damar durumunu korumanın yanı sıra, endotel sistemin bir başka rolü de, trombojenik olmayan bir yüzey sağlamaktır. Bu yüzey, plateletlerin ve beyaz kan hücrelerinin etkileşimini ve buna ek olarak da plazmadan hangi moleküllerin damar duvarından geçeceğini belirleyen geçirgenlik engelini oluşturmasını önler. Ayrıca yine bu yüzey, büyümeyi düzenleyici moleküllerin, sitokinlerin, kollajen, proteoglikan ve muhtemelen elastik fiberler gibi bağ dokusu elementlerinin oluşmasını da sağlar.

Böylece endotel sistemin normal bir ortam sağlama kapasitesindeki değişimler damar

tıkanıklığı lezyonlarının başlangıç aşamasıyla ilişkilendirilebilecek ilk değişimlere yol açabilir. Değişik risk faktörleriyle bağlantılı bir takım öğelerin yarattığı hasar sonucunda endotel hücreler özellikle damar ağacının uç kısımlarında bazı moleküller oluştururlar. Bu moleküller lökositlerin (özellikle de kanda dolaşan monositler ve T-lenfositler) endotel hücre yüzeyine yapışmasına neden olur. Sözü edilen lökositler yapışmakla kalmaz, damar duvarında üretilen maddeler yüzünden endotel hücrelerin aralarında hareket ederler ve damara girerler.

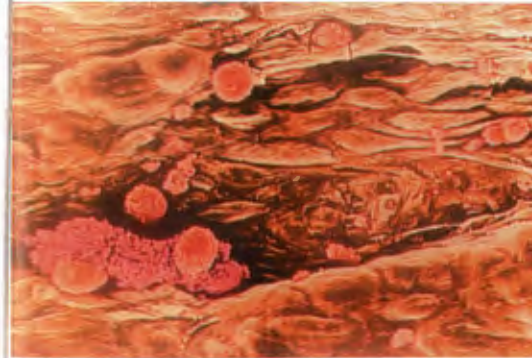
Monositler damara girdiklerinde, hemen makrofajlara dönüşürler. Hiperlipidemia sorunu olan bir kişide bu makrofajlar lipoproteinleri yiyerek yok ederler. Bu işlem lipidleri yabancı madde olarak gören makrofajların normal bir fonksiyonudur. Makrofajlar bu lipoproteinleri yedikten sonra köpük hücrelere dönüşürler. Lipid dolu makrofaj-

ların biraraya gelmesi ve değişik sayıda T-lenfositlerin bunlarla olan birlikteliği damar tıkanıklığının ilk ve her bölgede görülebilen lezyonun oluşması ile sonuçlanır. Bu lezyona yağ tabakası da denebilir. Yağ tabakaları bebekler dahil her yaştaki bireyde görülebilir.

Tüm bu iltihaplanma durumlarında yer alan dokularda olduğu gibi, eğer damardaki iltihaplanma çabucak geçerse bundan sonra anormal bir durum görülmez. Fakat oxd-LDL, sigara kullanımına bağlı serbest radikaller ya da aminoasit homosistin düzeyindeki artış gibi çeşitli faktörlerin etkileri sonucunda iltihaplanma ortadan kalkmaz aksine devam eder ve yayılır. Hiperlipidemia hastalarında büyük miktarlarda lipid yemiş makrofajların kendilerini damar duvarından uzaklaştırmaları çok güçtür ve bu makrofajlar yedikleri lipidi akciğer, karaciğer, dalak ve lenf düğümlerine götüremezler. Böylece damarda toplanıp, lezyonun genişlemesine ve yayılmasına yol açarlar.

İltihaplanmaya verilen koruyucu tepki ve yanı sıra hücre çoğalması ile bağ dokusu oluşması durumu eğer aşırı dere-

Tipik dikkörtgen şeklindeki bu lezyonda platelet trombus, açıkta olan bir çok makrofaja yapışmıştır.



cedeyse bir organın ya da dokunun normal kapasitesini bozarak bir hastalık haline dönüşebilir. Bu, Hasara Tepki Hipotezinin altında yatan ana gerçektir. Bu hipotezin akla getirdiği bir takım sorular şunlardır;

Lipid ya da kolesterol, hipertansiyon, sigara kullanımı ya da şeker hastalığı bu değişimleri nasıl meydana getirir? Bu değişimlerin oluşmasında hücreler birbirlerini nasıl etkiler? Hangi genler etkindir? Bu süreci etkileyen ne tür büyüme faktörleri ve sitokin molekülleri oluşturulur? Neden bu lezyonlar ilk önce damar ağacının uçlarında görülür ve daha sonra sistemin diğer parçalarına yayılır?

Kan Akışının, Büyüme Faktörlerinin ve Sitokinlerin Etkisi

Hücreler, büyüme faktörleri ve sitokinlerle olan etkileşimleri sonucu hareket eder ve çoğalır. Bu büyüme faktörleri ve sitokinler yüzeylerindeki spesifik reseptörlere bağlanıp, hücre şeklinde ve hareketinde değişimler yaratırlar ya da hücrelerin sakın durumdan DNA'larını kopyalayıp, bölündükleri duruma geçmelerini sağlarlar. Tüm bu olaylar her bir hücrede moleküller düzeyde sıkı bir kontrol altında tutulur.

Son zamanlarda görüldüğü gibi platelet türevli büyüme faktörü (PDGF) gibi bir



Bu yağ tabakasının üst kısmını oluşturan, lipid yükü makrofajlar, endotel sürekliliğinin kaybolması nedeniyle açığa çıkmıştır.

takım büyüme faktörleri genlerinde stres önleyici tepki elementleri bulunduğu belirlenmiştir. Bunlar endotel hücre örneğinde olduğu gibi yetersiz koruma ya da anormal stres altında oldukları zaman aktive edilirler.

ABD ve Avrupa'da artış gösteren damar tıkanıklığı vakalarıyla ilişkilendirilen en yaygın risk faktörlerinden biri olan hiperkolesterolemia, LDL'lerin plazmadaki oksitlenmeleri sonucu olarak etkisini gösterebilir. Endotel hücreler tıpkı monosit türevli makrofajlar, kas hücreleri gibi LDL'leri damar duvarına taşıırken oksitleyebilirler. LDL oksitlendiği zaman yüzeylerindeki reseptörler tarafından lipidleri fagositleyip, yemelerine yardımcı olurlar ve böylece makrofajlar köpük hücrelere dönüşürler.

Ox-LDL'lerin yenme işlemi makrofajlardaki bir çok genin harekete geçmesine yol açar. Örneğin bu genler arasında büyüme düzenleyici moleküller, sitokin genleri, kemotaktik ya da hareket sağlayan faktörler için olan genleri sayılabilir. Bu genler aterogenezis sürecine katılan 4 ana hücreyi etkiler, bu 4 hücre, endotel hücre, kas hücresi, monosit türevli makrofaj

Bir kan damarını tıkayan büyük bir trombus. Lifli plakaların yırtılması, kırılması, ölümcül trombus oluşumuna yol açabilir.

ve T-lenfositlerdir.

Damar Tıkanıklığı Lezyonları

Aterogenezis sürecinin başlangıç ve bitiş aşamalarını temsil eden 2 lezyon bulunmuştur. En erken oluşan lezyon yani yağ tabakaları lipidle dolu monosit türevli makrofajlardan ve T-lenfositlerinin süzütüsünden oluşur. Bu yağlı tabakalar damarın en iç tabakasını oluşturur. Bunların bulunduğu yer-

er kas hücrelerinin birikimi ile oluşan kalınlaşmanın görüldüğü yerlerdir. Kalınlaşma ortaya çıktığında ise bu bölgelerdeki kas hücreleri lipidin bir kısmını özellikle de LDL'leri yiyerek alır. Çünkü ox-LDL'leri yiyecek reseptörleri yoktur. Önceden bulunan kas hücrelerinin bulunmadığı yerlerde monosit türevli makrofajlardan ve muhtemelen T-lenfositlerinden salgılanan faktörler kas hücrelerinin damar duvarının orta kısmından iç kısmına doğru hareket etmelerine yol açar. Bu iç kısma geldiklerinde kas hücreleri de yağ tabakasının oluşmasına katkıda bulunurlar.

Zaman geçtikçe bu lezyon, özellikle de risk faktörleri azalmaz ise, genişlemeye ve büyümeye devam eder. Hipertansiyonu kontrol edilmeyen, hiperlipidemi tedavisi edilemeyen ya da diğer risk faktörleri de göz ardı edilen hastalarda sürekli bir iltihabi ve fibroproliferative bir etki vardır. Bu yağ tabakaları ilerleyerek orta dereceli lezyonlara ve en sonunda da ileri derecede ve kar-



maşık lezyonlara ya da lifli tabakalara dönüşürler. Lifli tabaka altındaki iltihaplı hücreleri kaplayan yoğun bir lifli kapsüldür. Kılcal damarları oluşturan endotel tabaka lezyonların değişmesinde önemli bir rol oynayabilirler. Sonuç olarak bu lifli kapsülün kırılmasına yol açarlar.

Son zamanlarda kabul edilen bir görüşe göre, hasta için en tehlikeli lezyonlar anjiyoda kendilerini gösterecek kadar tıkanık olmayanlardır. Eskiden ciddi olduğu düşünülmeyen yüzde 40'lık bir damar tıkanıklığı, eğer lifli kapsül yeterince sağlam oluşmamış ise aslında çok tehlikeli bir lezyon oluşturabilir. Eğer lezyon kan akışının yarattığı basıncın bu kapsülü kırmasına, çatlatmasına ya da kopmasına yol açacak yerlerde olursa, kanama, trombus ya da her ikisi birden görülebilir. O yüzden bu tür lezyonların erken aşamalarda belirlenmesi için yollar geliştirilmelidir. Ayrıca bu lezyonların atektomi ya da anjiyoplasti gibi yöntemlerle tedavi edilmesi gerekir.

Manyetik

Rezonans

Görüntüleme gibi yeni yaklaşımlar deney hayvanlarında ve son zamanlarda insanlarda periferel damarlardaki damar tıkanıklığı lezyonlarının görüntülenmesinde kullanılmıştır. Bu yöntemle lezyonların erken tanısı, hızlı ve etkili tedavisi mümkündür.

Cevap Bekleyen Sorular

Son 15 yıldır aterogenezis sürecinin anlaşılmasında büyük bir ilerleme sağlanmıştır. Bu sürece katılan hücrelerin niteliği, bu hücrelerin tanımladığı genlerin çoğu, gen tanımlanması sonucunda oluşan moleküller, hücreler arası etkileşimin önemi ve sentezledikleri makromoleküllerin birbirlerine olan etkileri konusunda oldukça bilgi sahibi olunmuştur. Bu etkileşimlerin sonucu, lezyonların düzelip düzelmeyeceğini belirleyen faktördür. Yaşam tarzındaki değişiklikler örneğin, değişen beslenme alışkanlıkları, daha çok egzersiz, sigaranın azaltılması, hipertansiyonun tedavisi gibi bu süreç üzerinde önemli etkiler yaratabilir.

Kaynak: Odyssey ●