

ENDOTEL DİSFONKSİYONU VE ATEROSKLEROZ

Prof. Dr. Pelin ARIBAL AYRAL

- Endoteldeki glikokaliks tabakası normal koşullarda trombojenik değildir ve bu nedenle de pıhtı oluşumuna direnç gösterirler.
- Endotel hücreleri üzerindeki bulunan negatif yük, kendisi gibi negatif yüklü kan hücrelerini endotelden uzaklaştırarak pıhtı oluşumunu engellemektedir.

- Antikoagulan ve antitrombotik moleküllerin ayarlanması ve hazırlanması:

- Prostasiklin
- Trombomodülin
- Plazminojen aktivatör
- Heparin benzeri moleküller

- Kan akımı ve vasküler reaktivitenin ayarlanması:

- Vazokonstriktör: Endotelin, ACE
- Vazodilatatör: NO, prostasiklin

- Inflamasyon ve immünitinin düzenlenmesi:

- IL-1, IL-6, IL-8
- Adezyon molekülleri
- Histokompatibilite antijenleri

- Protrombotik moleküllerin hazırlanması:

- vWF (FVIII-vWF)
- Doku faktörü
- Plazminojen aktivatör inhibitörü

- Hücre büyümesinin düzenlenmesi:

- Büyüme stimülatörleri: PDGF, CSF, FGF
- Büyüme inhibitörleri: Heparin, TGF-B

VASKÜLER TONUS REGÜLASYONUNDAN SORUMLU ENDOTELYAL FAKTÖRLER

- ⊙ Endotel hücrelerinde vasküler tonusun düzenlenmesine katkı sağlayan vazoaaktif maddeler
 - > NO, EDRF
 - > EDHF

Vazokonstriktör etkili ET-1 ve PAF salınır .
- ⊙ Sağlıklı endotelden NO üretimi bazal şartlarda gerçekleşir.
- ⊙ NO salınımını arttıran faktörler;
 - > Asetilkolin
 - > Trombin
 - > Agrege platelet ürünleri; serotonin ve ADP
 - > Kanın normal sürtünme stresi

Constitutive Nitrik Oksit Sentaz yolu

Vasküler Endotel

Nitrik asit, adezyon ve agregasyonu önleme işlemini; cGMP'yi arttırmak, intraselüler kalsiyumu ve PI3-kinase ise baskılayarak yapmaktadır.

L-Arjinin

NOS

NO

NO

NO

cGMP

Vasküler Düz Kas Hücresi

NO

G_{Ci} → G_{Ca}

GTP

cGMP

Relaksasyon ←

Platelet

Antiagregan

Antiadezif

cGMP, kalsiyum konsantrasyonu yükseltilmesine karşı koyar

Nitrik Oksitin Etkileri

- Vazodilatatör etki
- Adezyon ve agregasyon inhibitörü
- Vasküler düz kas hücre migrasyonu inhibitörü
- Antiaterojenik
- Sodyum-su homeostazisi ve kan basıncını düzenleyici etki
- Serbest radikal
- Antimikrobiyal etkili

NOS'ın üç izoformu:

- İki izoformu birbirine yaklaşık %60-65 homoloji gösterir.
- “Constitutive” NOS (cNOS);
 - Nöronal NOS (nNOS) veya tip I NOS
 - Endotelyal NOS (eNOS) veya tip III NOS
- “Inducible” NOS (iNOS) veya tip II NOS

◎ Prostasiklin;

- > NO'e benzer etkiler gösteren bir araşidonik asit metabolitidir.
- > PGI2 normal koşullarda sentez edilmemekte ancak endotel ve vasküler dinamik bozukluklarında sentezi artmaktadır.
 - > Vasküler düz kas gevşemesini cAMP aracılı mekanizma ile sağlar.
 - > cAMP **miyozin hafif zincir kinazı** inaktive eder ve gevşeme gerçekleşir
 - > SALINIMINI SAĞLAYAN FAKTÖRLER:
 - Hipoksi
 - Kanın sürtünme stresi
 - Asetilkolin
 - Platelet ürünleri (serotonin)

- EDHF;

- Vazodilatatör
- Endotelden salınır, diffüze olur, komşu vasküler düz kas hücrelerinin gevşemesini sağlar.
- cGMP veya cAMP'ye bağımlı gözükmemektedir.
- Vazodilatatör etkiyi, düz kastaki kalsiyuma duyarlı potasyum kanallarını aktive ederek göstermektedir.

- Sağlıklı endotelde, NO ve prostasiklin ile vazodilatatör etki ortaya çıkar, vazokonstriktör etki geride kalır.
- Aterosklerotik damarlar daha düşük düzeyde vazodilatatör sekrete ederler.

◎ Endotelin-1;

- > Endotelden kaynaklanan güçlü vazokonstriktördür
- > SALINIMINI ARTTIRAN FAKTÖRLER; trombin, A II, epinefrin, kanın sürtünme stresinin artışı

◎ ET-1; ET-A ve ET-B reseptörleri üzerinden etkir.

- > ET-B reseptörleri, endotel hücrelerinde NO ve PGI₂ salınımı ile vazodilatasyona aracılık ederler.

◎ Aterosklerotik lezyonlarda;

- > ET-1
- > ATII
- > Serbest oksijen radikalleri düzeyi artmaktadır.

- **Platelet aktive edici faktör (PAF)**
- kuvvetli bir fosfolipit aktivatörü
- lökosit fonksiyonlarında, platelet aggregasyonunda, inflamasyonda ve anafilakside rolü var
- uyarım sonucu, endotelden, trombositlerden, nötrofil ve bazofillerden salınır
- hücreleri de vasküler endotele doğru çeker

ENDOTEL DİSFONKSİYONU

- Normalde hücrelerarası bileşkeler büyük oranda geçirgen değildirler. Bu bileşkelerin genişlemesine;
 - Hemodinamik faktörler, kan basıncının yüksek seyretmesi,
 - Vazoaktif ajanlar; örn., histamin neden olur.
- Endotelyal zedelenme ve EH'lerinin kaybı;
 - trombozu ve DKH'leri proliferasyonunu uyarır:
 - Trombüs oluşumu, ateroskleroz, damar hastalıkları, hipertansiyon..... gelişiminde rol alır.

- Endotelial disfonksiyon çevresel uyarılarla oluşur, ilk dönemde – reversible-dır.

- İLK DEĞİŞİKLİKLER;

Dakikalar içinde, hızlı ve protein sentezinden bağımsız:

- Histaminle venüllerde aralıkların oluşumu
- Vazoaktif mediyatörlerle EH kontraksiyonu
- NO'in baskılanması

- GEÇ DEĞİŞİKLİKLER;

Saatler veya günler içinde:

- Gen ekspresyonu
- Protein sentezinde değişim

VASKÜLER TONUSUN REGÜLASYONUNDA ENDOTEL DİSFONKSİYONUNUN ROLÜ

- Normal koşullarda, bazal vazomotor tonüsten nitrik oksit ve endotelin sorumludur, PGI₂ ve PAF ancak vasküler tonusun ve onun dinamiğinin bozulduğu koşullarda devreye girer.
- Anormal endotelial hücre fonksiyonu;
 - Koroner arterlerin uygunsuz vazokonstrüksiyonu
 - Anormal antitrombotik özellikler

◎ UYGUNSUZ VAZOKONSTRÜKSİYON:

- ◎ NO, arteryel düz kasta katekolaminlerin α adrenerjik konstriktör etkisini yenerek **dilatasyon** oluşturur.
- ◎ Disfonksiyonel endotel varlığında (ateroskleroz) endotelyal vazodilatatörlerin bozulmuş salınımı katekolaminlerin etkilerinin ortaya çıkışına zemin hazırlar

- ◎ Sağlıklı kişide, gelişen pıhtıda platelet agregasyon ürünleri (serotonin, ADP) endotelden NO ve prostasiklin üretimini arttırarak vazodilatasyona ve platelet agregasyonu inhibisyonuna neden olur.

- Disfonksiyonel endotelde, NO ve prostasiklin salınımı baskılandığı için platelet ürünlerinin direkt vazokonstrüktif ve agregan etkileri ortaya çıkar, ve arteryal lümeden akım baskı altında kalır.

ATEROSKLEROZDA NİTRİK OKSİT

- Asetilkolin ve serotonin, vazodilatasyon yapıcı etkisi;
 - NO (NOS'un L-NMMA L-N^G-monomethyl Arginine citrate) non-selektif inhibisyonu etkiyi kaldırır
 - Asetilkolin aracılığı ile salınan EDHF ve prostasikline bağlıdır.
- Oksijen kökenli serbest radikaller, NO'ı inaktive eder.
- Aterosklerozda endotel hücreleri tarafından yapılan nitrik oksit yeterince oluşamaz 'paradoksikal epikardiyal vazokonstriksiyon' oluşur.

ENDOTELYUMUN ATEROSKLEROZ GELİŞİMİNDEKİ ROLÜ

- **ARTERİYOSKLEROZ:** Damarların sertleşmesi, arterial duvarların kalınlaşması ve elastikiyetlerinin kaybı.
 - Ateroskleroz
 - Mönckeberg medial kalsifik skleroz
 - Arterioloskleroz

- **MÖNCKEBERG MEDİAL KALSİFİK SKLEROZ:**

50 yaşın üzerinde müküler arterlerde radyolojik olarak saptanabilen kalsifik depozitler vardır.

Palpe edilebilir, damar lümenini tıkamaz.

- **ARTERİOLOSKLEROZ:**

Küçük arterlerin ve arteriollerin hastalığıdır.

Sıklıkla hipertansiyon ve DM'la beraberdir.

ATEROSKLEROZ

- Ateroskleroz, orta ve büyük boy müsküler ve elastik arterlerin kalınlaşması ve sertleşmesidir.

1 yaşından küçük çocukların bazılarında görülür
2 yaş itibarı ile görülmesi beklenir ve
10 yaşından büyük tüm çocukların aortunda görülrlr

*Koroner yağlı çizgiler,
ileride plakların yerleşme eğilimi
göstereceđi yerlerde oluşur*

- İntimada hücresel çoğalma
- Trombüs organizasyonu ve tekrarlayan büyümesi

Kabul gören düşünce:

- Zedelenmeye cevap hipotezi:
Ateroskleroz; arter duvarında endotel hasarına kronik inflamatuvar cevaptır.

ATEROM PLAĞI OLUŞUM SÜRECİ

- **Aterom:** Yunanca; yulaf lapası.
- **Ateromatöz plak;** intimadan başlayan, yumuőak, sarı, lipid çekirdeği olan ve sert beyaz fibröz keple çevrili fokal kabarık lezyondur.
- **ATS'da, aterom oluşum süreci:**
 - Yağlı çizgilenme
 - İntimal kalınlaşma
 - Lipid birikimi

- Aterosklerotik plakların 3 temel komponenti:
 1. DKH, makrofajlar, lökositler,
 2. Kollajen ve elastik fibriller, proteoglikanları içeren ekstrasellüler matriks,
 3. İntrasellüler ve ekstrasellüler yağ.

Aterom Plağı

ATEROM PLAĞI OLUŞUM SÜRECİ

- Endotel hasarı
- Lipoproteinlerin birikimi
 - Lipoprotein oksidasyonu
 - Non-enzimatik glikasyon
- Lökositlerin girişi
- Düz kas hücresi proliferasyonu
- Köpük hücre oluşumu

1. ENDOTEL HASARI SONUCU;

- Endotel prokoagulan aktivite gösterir,
- LDL'nin oksidasyonu ve endotel altı bölgeye taşınımı
- Yağlı çizgilenmelerin zemini oluşur.

2. LİPOPROTEİN BİRİKİMİ YAĞLI ÇİZGİLENME OLUŞUMU

- Yağlı çizgilenmeler;
 - Lipidle dolu köpüksü hücrelerdir
 - Endotel perm. artınca intimada lipoprotein artar,
 - Kabarıklık yapmaz, kan akımını engellemezler.
- İleri aterosklerotik lezyonlara dönüşebilir.
- **Heparan sülfatın**, keratan sülfat veya kondroitin sülfata oranla artar ve lipoprotein parçacıkları birikir.
- Ox LDL'nin endotel üzerindeki hasarlayıcı etkileri:
 - Lizofosfatidilkolin (ox LDL ürünü)
 - Protein kinaz C
 - G-proteinleri aracılığı ile ortaya çıkmaktadır.

ROM etkisi ile makrofaj, DKH ve EH oxLDL oluşturur.

Minimal ox LDL'nin biyolojik etkileri

Lezyonda monosit birikimini artırır (MCP-1).

- VCAM-1 ve ICAM-1 yapımını indükler.
- Monosit ve T lenfositlerin endotele adezyonunu artırır.
- GF, sitokinlerin ve PAI-1 salınımını uyarır.
- EH'leri ve DKH'lerine sitotoksiktir.
- Endotelin üretimini arttırır...

İleri derecede
ox LDL'nin
biyolojik etkileri

NON-ENZİMATİK GLİKASYON

- Proteinlerin non-enzimatik glikozilasyonu (glikasyonu) sonucu “ileri glikozilasyon son ürünleri“ (advanced glycosylation end products: AGEs) oluşur.
- AGEs, uzun ömre sahip ekstrasellüler protein yapılarında birikime uğrar ve ateroskleroza katkısı olur.
- Lens, vasküler duvar, bazal membranda yapısal değişikliklere yol açarak ateroskleroz, katarakt, mikroanjyopati ve nefropati gibi komplikasyonlara zemin hazırlar.

3. LÖKOSİTLERİN GİRİŞİ

LÖKOSİT-ENDOTEL İLİŞKİSİ

- Monosit ve lenfositlerin endotelle ilişkisi adezyon molekülleri ile sağlanır.
- Ox LDL ürünü olan lisofosfatidilkolin ve bazı sitokinler (IL-1, TNF- α), endotel hücrelerinden VCAM-1, ICAM-1 ve p-selektin salgılanmasını arttırarak adezyonu sağlarlar.

4. DÜZ KAS HÜCRESİ PROLİFERASYONU

- Tunika media'daki kas hücreleri intimaya hareket eder, o bölgede çoğalır, yağlı fibröz ateroma dönüşürler.
- IL-1, TNF- α , PDGF, FGF, TGF düz kas hücre proliferasyonu ve düz kas hücrelerinden ekstrasellüler matriks üretimini uyarırlar.
- *DKH'lerinin bu süreci; heparan sülfat, NO, interferon gama ve TGF-B tarafından baskılanır.*

5. KÖPÜK HÜCRE OLUŞUMU

- Köpüksü hücreler, monositlerinden ve DKH'si kökenlidirler..
- Ox LDL'yi çöpçü (scavenger) reseptör aracılığı ile yutarlar.
- Bazı köpük hücrelerinin ölümü apoptoz sonucu olmaktadır.
- Mononükleer fagositlerin ölümüyle daha komplike aterosklerotik plak ve merkezde nekrotik çekirdek olarak bilinen lezyon oluşmaktadır.

ATEROSKLEROZ AŐAMALARI

- Endotelin trombotik potansiyel kazanımı
- LDL lipoproteinlerin damar duvarına sızması ve oxLDL özelliği kazanması
- Monosit adezyonu, intimaya migrasyonu, makrofaj ve köpüksü hücrelere dönüşmeleri.

- ⦿ Trombositlerin adezyonu
- ⦿ DKH'lerinin media'dan intimaya geçişleri
- ⦿ İntimada DKH proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks salgılanması
- ⦿ Makrofaj, DKH ve ekstrasellüler alanda lipid birikimi