

Yaygın halk sağlığı sorunu: ateroskleroz

Doç. Dr. Öner Özdoğan



1976 yılında İzmir'de doğdu. Ankara Fen Lisesindeki eğitiminin ardından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldu. Kardiyoloji uzmanlığını Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Dalında yaptı. 2009 yılında uzman olarak İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniğinde göreve başladı. 2012 yılında kardiyoloji doçenti oldu. 2018 yılında Sağlık Bilimleri Üniversitesi kadrosuna alındı. 2014 yılından itibaren İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği Eğitim Sorumlusu olarak çalışmaktadır. Ayrıca, 2018 yılından itibaren Türk Kardiyoloji Derneği Koruyucu Kardiyoloji ve Lipid Çalışma Grubu başkanlığı görevini sürdürmektedir.

Halk arasında damar sertliği olarak bilinen ateroskleroz, atardamar duvarının esnekliğini kaybetmesi ve sertleşmesi durumuna verilen isimdir.

Erken gençlik döneminde başlayıp, uzun yıllar boyunca devam eden sistemik ilerleyici bir süreçtir (1). Bu sürecin ana nedeninin lipid birikimi, oksidasyonu ve modifikasyonu ile tetiklenen tüm arter duvarlarında olan kronik enflamasyon olduğu bilinmektedir (2, 3). Kandaki kolesterol düzeylerinin artması atardamarların endotelinde geçirgenliğin artmasına, lipidlerin özellikle LDL-K partiküllerinin arteriyel duvara göç etmesine neden olur. Dolaşan monositler makrofajlara ve köpük hücrelerine dönüşürler. LDL partikülleri okside olurlar, oluşan yağlı çizgilenmeler patolojik kalınlaşmalara ve hassas plaklara dönüşür. Koroner arterlerin patolojik kalınlaşmalarla daralması anjina gibi göğüs ağrısı semptomlarına neden olmakla birlikte hassas plakların rüptüre olması veya erozyona uğraması akut koroner sendrom dediğimiz kalp krizi sendromlarına neden olmaktadır. Bu süreç ırk, cinsiyet ve yaşanan bölgeden bağımsız tüm dünyada görülebilmektedir. Öte yandan hipertansiyon, sigara kullanımı, diyabet, obezite ve genetik yatkınlık gibi risk faktörleri bu süreci hızlandırmaktadır. İnsanlarda aterosklerozun seyri ve özellikleri esas olarak koroner arter lezyonları ile yapılmış çalışmalara bağlı olmakla birlikte karotis arter ve aort ile yapılan çalışmalarda da koroner arterlerdekine benzer lezyonlar ve hastalık seyri gözlenmektedir.

Kardiyovasküler hastalık tüm dünyada ölümlerin en sık nedenlerindedir. Ateroskleroz da kardiyovasküler hastalık gelişiminin en önemli nedenidir. Klinik çalışmalar ışığında statin tedavisinin plak boyutunu, içeriğini enflamasyon ve kolesterol metabolizması üzerinden iyileştirdiğini ve ateroskleroza bağlı klinik olayları azalttığını biliyoruz. Hatta statinlerin ilerlemiş aterosklerotik hastalıkta dahi dört ay içinde klinik riski iyileştirdiği gösterilmiştir (4). Yani, kaçınılmaz şekilde progresif olan bu hastalığın tedavi ile gerileyebileceği ve klinik kötü sonuçların azaldığı aşikârdır. Öte yandan lipid düşürücü tedavi yanında diyet ve yaşam tarzı değişikliklerinin de aterosklerotik süreç tedavisinde önemli olduğu hatırlanmalıdır. Ateroskleroz tedavisi için ön plandaki yaşam tarzı değişikliklerini şu şekilde özetleyebiliriz:

- Sigaranın bırakılması
- Sağlıklı diyet; karbonhidrat, doymuş yağ, trans yağ ve tuzdan fakir, meyve sebze ağırlıklı beslenme
- Düzenli egzersiz; haftada dört gün yaklaşık 30 dakika
- Kilo verilmesi; vücut kitle endeksinin 18,5-24,9 arasında tutulması
- Alkol tüketiminin azaltılması

Statinlerin yanında kolesterol emiliminin Ezetimibe tedavisi ile inhibe edilmesi de LDL-K düzeylerini düşürmektedir. Bazı klinik çalışmalar ışığında statinlere ek ikinci

seçenek ilaç tedavisi olarak Ezetimibe'in statinler ile tedavi hedeflerine ulaşılamayan ya da statin kullanamayan hastalarda kullanımı uygun görünmektedir (5). Yeni ilaç grubu PCSK9 inhibitörlerinin de bu iki grup ilaca rağmen LDL-K düzeyleri hala yüksek olan hastalarda LDL-K düzeylerini %50'ye varan oranlarda azaltarak aterosklerotik plak hacmini azalttığını gösteren yayınlar mevcuttur (6). Triglicerid yükselişinin de özellikle diyabetik hastalarda ve HDL-K düşüklüğü olan hasta grubunda aterojenik dislipidemi dediğimiz tabloya yol açtığı bilinmektedir. Fibrat türevi ilaçlar ile bu hasta grubunda aterosklerotik sürecin bir sonucu olarak kardiyovasküler olaylarda azalma gözlenmiştir. Omega 3 yağ asitlerinin de yüksek dozda (4g/gün) kardiyovasküler olayları azalttığı REDUCE IT çalışmasında ortaya konulmuştur. Fakat HDL-K düzeylerini yükseltmeye yönelik CETP inhibitörlerinin aterosklerotik sürece ve kardiyovasküler olay seyrine anlamlı etkilerinin görülmemesi ve ciddi yan etki profilleri nedeniyle bu ilaç grubundan uzaklaşmıştır.

Ateroskleroz tedavisinde lipid düşürücü tedavi yanında aterosklerotik sürecin hızla ilerlemesini azaltan başka tedavi seçenekleri de mevcuttur:

- Kan basıncı düşürücü tedavi
- Anti platelet (aspirin, clopidogrel gibi) ajanlar dediğimiz, kan pıhtılaşmasını azaltmaya yönelik tedaviler
- Diyabetik hastalarda kan şekerini düzenlemeye yönelik tedaviler



Gelişen teknolojiler, primer ve sekonder koruma tedavilerine rağmen, akut koroner sendrom ve sonrası tekrarlayan olaylar hâlâ çok sık görülmektedir. Her ne kadar yeni lipid düşürücü ajanlar ve anti-enflamatuar tedaviler ümit verici sonuçlar gösterse de klinik anlamda ve halk sağlığı problemi olarak bakıldığında ateroskleroz önemli sağlık sorunlarının başında gelmektedir.

- Ateroskleroza bağlı kardiyovasküler olay geçiren hastalarda (miyokart enfarktüsü gibi) perkütan yolla (PTCA/stent) ya da cerrahi (by-pass) olarak yapılan sorumlu aterosklerotik plağa yönelik damar açıcı girişimler

- Beta bloker tedavi, kalp hızını azaltmakta kan basıncını düşürmekte ve kardiyovasküler olayları azaltmaktadır.

- ACE inhibitörleri, kan basıncını düşürmekte ve ateroskleroz ilerlemesini azaltmaktadır.

Öte yandan şu an için ülkemizde henüz kullanımda olmayan ve faz üç çalışmaları devam eden Bempedoic asit, Evinacumab, Lp(a) inhibitörleri ve Inclisiran gibi ajanların anlamlı LDL-K düşürücü etkileri ve daha az yan etki göstermeleri göz önüne alınarak bu tedavilerin ümit veren tedaviler olduğunu söyleyebiliriz.

Yüksek duyarlıklı CRP ve interlökin-6 düzeylerini kan kolesterol düzeylerinden bağımsız artmış kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu bilinmektedir (7). Her ne kadar aterosklerozun ilerlemesini engellemek için tasarlanan tüm ilaç tedavileri kolesterolün plazma düzeylerini azaltmaya yönelik olsa da yeni klinik ve deneysel veriler ışığında enflamasyonun da önemli rol oynadığı görülmektedir (8). Hatta statin

tedavisinin enflamasyon üzerine etkileri de göz önüne alınarak, statin tedavisinin etkisinin enflamasyonu azaltarak da olduğu savunulmaktadır. Canakinumab, İnterlökin 1B ya etki eden monoklonal bir antikordur ve anti-enflamatuar bir tedavi yaklaşımı olarak Canakinumab ile tekrarlayan kardiyovasküler olayların kolesterol düzeylerinden bağımsız olarak azaltılabildiği gösterilmiştir (9).

Gelişen teknolojiler, primer ve sekonder koruma tedavilerine rağmen, akut koroner sendrom ve sonrası tekrarlayan olaylar hâlâ çok sık görülmektedir. Her ne kadar yeni lipid düşürücü ajanlar ve anti-enflamatuar tedaviler ümit verici sonuçlar gösterse de klinik anlamda ve halk sağlığı problemi olarak bakıldığında ateroskleroz önemli sağlık sorunlarının başında gelmektedir.

Kaynaklar

- 1) Sary, H.C. *The Sequence of Cell and Matrix Changes in Atherosclerotic Lesions of Coronary Arteries in the First Forty Years of Life.* Eur Heart J. 1990; 11: 3-19
- 2) Rosenfeld, M.E. ve Schwartz, S.M. *The Vulnerable Atherosclerotic Plaque: Strategies for Diagnosis and Management.* in: R. Virmani, J. Narula, M.B. Leon, J.T. Willerson (Eds.)
- 3) *Murine Models of Advanced Atherosclerosis.* Blackwell Publishing, Malden, MA; 2007: 105-127
- 4) Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, ve ark. *Intensive Versus Moderate Lipid Lowering with*

Statins After Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2004; 350: 1495-1504

5) Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, ve ark. *Ezetimibe Added to Statin Therapy After Acute Coronary Syndromes.* N Engl J Med. 2015;372(25):2387-97

6) Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, ve ark. *Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial.* JAMA. 2016;316:2373.

7) Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. *C-Reactive Protein and Other Markers of Inflammation in the Prediction N. Engl J. Med*2000; 342: 836-843

8) Hansson GK. *Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease.* N Engl J Med. 2005 Apr 21; 352(16): 1685-95.

9) Ridker PM, Everett BM, Thuren T. *N Engl J. Med.* 2017 Sep 21; 377(12): 1119-1131