

Ateroskleroz ve İnflamasyon

Kardiyovasküler Hastalıkların
Patogenezinde Moleküler
Mekanizmalardan Güncel Terapötik
Hedeflere Kapsamlı Bir Bakış

Editör
PROF. DR. ATAÇ ÇELİK



BİDGE Yayınları

Ateroskleroz ve İnflamasyon: Kardiyovasküler Hastalıkların Patogenezinde Moleküler Mekanizmalardan Güncel Terapötik Hedeflere Kapsamlı Bir Bakış

Editör: PROF. DR. ATAÇ ÇELİK

ISBN: 978-625-8673-11-1

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 25.12.2025

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya / Ankara



İÇİNDEKİLER

KARDİYOYASKÜLER SİSTEMDE İNFLAMASYONUN PATOİZYOLOJİK TEMELLERİ	4
VELİ AKIN	4
KARDİYOYASKÜLER HASTALIKLARDA İNFLAMASYONUN KLİNİK YANSIMALARI VE PROGNOSTİK ÖNEMİ	26
GÖKHAN CABRİ	26
ATEROSKLEROTİK KARDİYOYASKÜLER HASTALIKLARDA İNFLAMASYONA YÖNELİK GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI Hata! Yer işareti tanımlanmamış.	
KAYIHAN KARAMAN	51

KARDİYOVASKÜLER SİSTEMDE İNFLAMASYONUN PATOFİZYOLOJİK TEMELLERİ

VELİ AKIN¹

1.GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), tanı ve tedavi alanındaki belirgin ilerlemelere ve klinik sonuçlardaki iyileşmelere rağmen, günümüzde hâlen dünya genelinde mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenleri arasında yer almaktadır (Benjamin & ark., 2019: e56–e528; "Correction," 2021: 1958–1959). Kardiyovasküler hastalıklar; koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar ve periferik arter hastalığı başta olmak üzere kalp ve damar sistemini etkileyen geniş bir hastalık grubunu kapsamaktadır (Benjamin & ark., 2019: e56–e528).

Güncel bilimsel veriler, bu hastalıkların büyük bir bölümünden sorumlu olan aterosklerozun yalnızca damar duvarında lipidlerin pasif birikimiyle sınırlı olmadığını, aksine inflamatuvar hücreler, sitokinler ve bağışıklık yanıtlarının aktif katılımıyla ilerleyen dinamik bir patolojik süreç olduğunu ortaya koymuştur. Bu

¹Dr. Araştırma Görevlisi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı Orcid: 0009-0004-1429-5564

nedenle inflamasyon, aterosklerozun başlangıcından klinik olarak belirgin kardiyovasküler olayların gelişimine kadar tüm evrelerde merkezi bir patofizyolojik mekanizma olarak kabul edilmektedir (Piepoli & ark., 2016: 2315–2381).

2.Aterosklerozun İnflamatuvar Bir Hastalık Olarak Yeniden Tanımlanması

Uzun yıllar boyunca ateroskleroz, damar lümeninde progresif daralmaya yol açan mekanik bir lipid birikim süreci olarak değerlendirilmiştir. Ancak son yıllarda yapılan deneysel ve klinik çalışmalar, aterosklerozun doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklık sistemlerinin aktif katılımıyla ilerleyen kronik bir inflamatuvar hastalık olduğunu ortaya koymuştur (Libby, 2002: 868–874).

Aterosklerotik lezyonların en erken evresi olan yağlı çizgilenmelerin (fatty streaks), büyük ölçüde monosit kökenli makrofajlar ve T lenfositlerinden oluşması, hastalığın inflamatuvar doğasının erken dönemde başladığını göstermektedir (Libby, 2002: 868–874; Ross, 1999: 115–126).

Aterosklerotik süreç, modifiye lipoproteinlerin, özellikle okside düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (ox-LDL), subendotelyal alanda birikmesiyle tetiklenir. Bu lipoproteinler, bağışıklık sistemi tarafından tehlike ile ilişkili moleküler sinyaller olarak algılanır ve monositlerin damar duvarına göçünü, makrofajlara farklılaşmasını ve inflamatuvar sitokin salınımını uyarır (Ross, 1999: 115–126).

Ortaya çıkan bu inflamatuvar mikroçevre, aterosklerotik plağın progresyonunu hızlandırırken fibröz kepin zayıflamasına ve plağın rüptüre eğilimli hale gelmesine katkıda bulunur (Ridker & Luscher, 2014: 1782–1791).

Klinik açıdan bakıldığında, yoğun lipid düşürücü tedavilere rağmen kardiyovasküler olayların tamamen önlenememesi, aterosklerozun yalnızca lipid aracılı bir hastalık olmadığını

düşündürmüştür. Bu gözlem, “kalıntı inflamatuvar risk” kavramının ortaya çıkmasına yol açmış ve inflamasyonun kardiyovasküler olayların gelişiminde bağımsız bir rol oynadığını desteklemiştir (Ridker & ark., 2017: 1119–1131; Ridker & Luscher, 2014: 1782–1791).

Nitekim inflamatuvar yolakları hedefleyen tedavilerin kardiyovasküler olayları azalttığını gösteren klinik çalışmalar, aterosklerozun inflamatuvar bir hastalık olarak yeniden tanımlanmasını güçlü biçimde desteklemektedir (Ridker & ark., 2017: 1119–1131).

Endotel Disfonksiyonu ve İnflamasyon

Vasküler endotel, damar lümenini döşeyen pasif bir bariyer olmanın ötesinde; vasküler tonusun düzenlenmesi, hemostaz–fibrinoliz dengesi ve inflamatuvar hücrelerin adezyon ile transmigrasyonunun kontrolünde merkezi rol oynayan metabolik olarak aktif bir organdır. Endotel disfonksiyonu, aterosklerotik sürecin en erken ve belirleyici basamaklarından biri olarak kabul edilmekte ve inflamatuvar yanıtın başlatılmasında kritik bir eşik oluşturmaktadır (Gimbrone & Garcia-Cardena, 2016: 620–636).

Endotel disfonksiyonunun temel özelliklerinden biri, vazodilatör ve anti-inflamatuvar etkileri bulunan nitrik oksit (NO) biyoyararlanımının azalmasıdır. Artmış oksidatif stres koşullarında endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivitesinin bozulması, NO yerine süperoksit üretimine yol açarak endotel hasarını derinleştirir ve inflamatuvar süreci hızlandırır (Davignon & Ganz, 2004: III27–32; Gimbrone & Garcia-Cardena, 2016: 620–636).

Buna paralel olarak güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin-1 (ET-1) düzeylerinin artması, vasküler tonus dengesinin bozulmasına ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunun kolaylaşmasına katkıda bulunur (Davignon & Ganz, 2004: III27–32).

Aktive olmuş veya hasarlanmış endotel hücreleri, inflammatuar sitokinlerin ve modifiye lipoproteinlerin etkisiyle yüzeylerinde adezyon moleküllerini aşırı düzeyde eksprese eder. E-selektin ve P-selektin, lökositlerin endotel yüzeyi boyunca yuvarlanmasını sağlarken; vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1), lökositlerin endotele sıkı bağlanmasını ve subendotelyal alana transmigasyonunu mümkün kılar (Davignon & Ganz, 2004: III27–32; Libby, Ridker, & Hansson, 2011: 317–325).

Disfonksiyonel endotel aynı zamanda kemokin salınımı yoluyla inflammatuar hücre göçünü yönlendirir. Özellikle monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1/CCL2), CCR2 reseptörü taşıyan monositlerin aterosklerotik lezyon bölgesine çekilmesinde temel rol oynar. Okside LDL birikimi ve lokal inflamasyon, bu kemokinlerin ekspresyonunu artırarak damar duvarına sürekli bir inflammatuar hücre akışını sürdürür (Libby, Ridker, & Hansson, 2011: 317–325).

Sonuç olarak endotel disfonksiyonu, yalnızca mekanik bariyer bütünlüğünün kaybı değil; NO eksikliği, artmış oksidatif stres, adezyon moleküllerinin ekspresyonu ve kemokin aracılı hücresel göç ile karakterize, aterosklerotik inflammatuar kaskadı başlatan çok boyutlu bir patofizyolojik süreçtir.

Monosit–Makrofaj Aktivasyonu ve Köpük Hücre Oluşumu

Aterosklerozun patofizyolojisinde monositler ve bunlardan türeyen makrofajlar, inflammatuar yanıtın başlatılması ve sürdürülmesinde merkezi rol oynayan temel efektör hücrelerdir. Endotel disfonksiyonu ile birlikte dolaşımdaki monositler, adezyon molekülleri ve kemokinler aracılığıyla hasarlı damar segmentlerine yönlendirilir ve subendotelyal alana transmigre olur (Libby, Ridker, & Hansson, 2011: 317–325). Bu hücresel göç, aterosklerotik lezyonun oluşumunda kritik bir başlangıç basamağını temsil eder.

Subendotelial alana ulaşan monositler, makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF) başta olmak üzere lokal sitokinlerin etkisiyle makrofajlara farklılaşır. Ortaya çıkan makrofajlar, mikroçevredeki inflamatuvar ve metabolik sinyallere bağlı olarak fonksiyonel olarak farklı fenotiplere polarize olur. Pro-inflamatuvar özellikler taşıyan M1 makrofajlar, IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi sitokinleri yoğun biçimde salgılayarak inflamasyonu artırırken; M2 makrofajlar doku onarımı ve inflamasyonun çözülmesi süreçlerine katkıda bulunur (Libby, Ridker, & Hansson, 2011: 317–325; Moore & Tabas, 2011: 341–355).

Aterosklerotik plaklarda M1/M2 dengesinin M1 lehine kayması, lezyon progresyonu ve instabilite ile yakından ilişkilidir.

Makrofajların aterosklerozdaki en ayırt edici özelliklerinden biri, modifiye lipoproteinleri kontrolsüz biçimde internalize ederek köpük hücrelerine dönüşmeleridir. Okside LDL ve lipoprotein(a) gibi modifiye lipoproteinler, makrofaj yüzeyindeki çöçü reseptörler (CD36, SR-A ve LOX-1) aracılığıyla hücre içine alınır. Bu reseptörler, klasik LDL reseptörlerinden farklı olarak negatif geri bildirim mekanizmalarına tabi olmadığından, hücre içinde aşırı kolesterol birikimine yol açar (Moore & Tabas, 2011: 341–355; Tall & Yvan-Charvet, 2015: 104–116).

Hücre içine alınan kolesterol esterleri lizozomal asit lipaz aracılığıyla serbest kolesterole dönüştürülür ve endoplazmik retikulumda yeniden esterlenerek sitoplazmik lipid damlacıkları halinde depolanır. Normal fizyolojik koşullarda fazla kolesterol, ABCA1 ve ABCG1 gibi ATP-bağlayıcı kaset taşıyıcıları aracılığıyla hücre dışına taşınır. Ancak aterosklerotik ortamda lipid alımının artması ve kolesterol eflüksünün yetersiz kalması, makrofajların köpük hücrelerine dönüşmesini kaçınılmaz hale getirir (Tall & Yvan-Charvet, 2015: 104–116).

Köpük hücreleri, aterosklerotik plağın ilerlemesinde yalnızca pasif lipid depoları olarak değil, aktif inflamatuvar hücreler olarak görev yapar. Bu hücreler, sitokinler, kemokinler ve matriks metalloproteinazlar salgılayarak inflamatuvar döngüyü sürdürür ve fibröz kepin yapısal bütünlüğünü zayıflatır.

Aşırı lipid yükü altında kalan köpük hücrelerinin apoptoz veya nekroz yoluyla ölmesi, plağın merkezinde nekrotik çekirdeğin oluşmasına yol açar ve rüptüre eğilimi artırır (Libby, 2013: 2004–2013; Tall & Yvan-Charvet, 2015: 104–116).

Sitokinler ve İnflamatuvar Sinyal Yolakları: IL-1 β , IL-6 ve TNF- α

Aterosklerotik plağın oluşumu ve ilerlemesi, damar duvarındaki hücreler arasında karmaşık bir iletişim ağı oluşturan sitokinler tarafından düzenlenir. Bu sitokinler, lokal inflamatuvar yanıtın başlatılması, sürdürülmesi ve sistemik inflamasyonun şekillendirilmesinde belirleyici rol oynar.

Kardiyovasküler inflamasyonun patofizyolojik temelinde özellikle interlökin-1 β (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) öne çıkmakta; bu mediyatörler ateroskleroze tüm evrelerinde etkili olmaktadır (Libby & ark., 2009: 2129–2138).

İnterlökin-1 β (IL-1 β): İnflamatuvar Yanıtın Başlatıcısı

IL-1 β , ateroskleroza inflamatuvar kaskadın başlatılmasında merkezi rol oynayan temel bir sitokindir. Bu sitokinin üretimi, hücre içi inflamatuvar yanıtın kontrolsüz biçimde aktive olmasını önlemek amacıyla iki aşamalı bir mekanizma ile düzenlenir.

İlk aşamada Toll-benzeri reseptörler veya TNF- α reseptörleri aracılığıyla nükleer faktör- κ B (NF- κ B) yolağı aktive edilir ve biyolojik olarak inaktif pro-IL-1 β sentezlenir. İkinci aşamada ise kolesterol kristalleri, okside LDL veya reaktif oksijen türleri gibi

tehlike sinyalleri NLRP3 inflammasomunun aktivasyonunu tetikler ve kaspaz-1 aracılığıyla pro-IL-1 β aktif forma dönüştürülür (Duewell & ark., 2010: 1357–1361).

Aktif IL-1 β , endotel hücrelerinde VCAM-1 ve ICAM-1 gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırarak lökositlerin damar duvarına tutunmasını kolaylaştırır. Ayrıca IL-6 sentezini uyararak inflammatuar yanıtın lokal düzeyden sistemik düzeye taşınmasına katkıda bulunur.

Klinik olarak CANTOS çalışması, IL-1 β 'nın selektif inhibisyonunun lipid düzeylerini etkilemeden kardiyovasküler olay riskini azalttığını göstererek bu sitokinin ateroskleroza nedensel rolünü ortaya koymuştur (Ridker & ark., 2017: 1119–1131).

İnterlökin-6 (IL-6): Sistemik İnflamasyonun Taşıyıcısı

IL-6, IL-1 β ve TNF- α 'nın aşağı akışında yer alan, hem lokal hem de sistemik etkileri bulunan pleiotropik bir sitokindir. Ateroskleroza IL-6'nın en önemli fonksiyonu, karaciğerde akut faz yanıtını tetikleyerek C-reaktif protein ve fibrinojen gibi inflammatuar belirteçlerin sentezini artırmasıdır.

Bu özellik, IL-6'yı inflamasyon ile klinik olay riski arasındaki bağlantının temel bileşenlerinden biri haline getirmiştir (Ridker, 2016: 145–156).

Vasküler düzeyde IL-6, düz kas hücre proliferasyonunu artırır ve monositlerin makrofajlara farklılaşmasını destekleyerek plak progresyonuna katkıda bulunur. Epidemiyolojik ve genetik çalışmalar, dolaşımdaki IL-6 düzeylerinin miyokard enfarktüsü ve iskemik inme için güçlü ve bağımsız bir öngördürücü olduğunu göstermiştir.

Mendel randomizasyonu analizleri ise IL-6 sinyal yolağının ateroskleroz gelişiminde potansiyel nedensel rolünü

desteklemektedir (Collaboration & ark., 2012: 1205–1213; Ridker, 2016: 145–156).

Tümör Nekroz Faktörü-Alfa (TNF- α): Endotel Aktivasyonu ve Hücresel Hasar

TNF- α , başta aktive makrofajlar ve köpük hücreleri olmak üzere çeşitli immün hücreler tarafından salgılanan güçlü bir pro-inflamatuar sitokindir.

Aterosklerotik lezyonlarda TNF- α , endotel hücrelerinde vasküler permeabilityi artırır ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyarak inflammatuar hücre infiltrasyonunu hızlandırır (Bradley, 2008: 149–160).

Buna ek olarak TNF- α , kaspaz-8 ve kaspaz-3 yollarını aktive ederek endotel ve vasküler düz kas hücrelerinde apoptozu indükler. Bu hücresel kayıp, fibröz kepin bütünlüğünü bozarak plağın instabil hale gelmesine ve rüptüre yatkınlığının artmasına yol açar.

TNF- α 'nın bu çok yönlü etkileri, inflamasyon ile tromboz arasındaki köprünün önemli bir bileşenini oluşturur (Bradley, 2008: 149–160; Mach, Schonbeck, & Libby, 1998: S89–95).

Temel İnflamatuar Sinyal Yolakları

Sitokinlerin biyolojik etkilerini gerçekleştirebilmesi, hücre içi sinyal yollarının aktivasyonu ile mümkündür.

NF- κ B yolağı, aterosklerozda inflammatuar yanıtın merkezi düzenleyicisi olarak kabul edilir. Hipoksi, okside LDL ve mekanik stres gibi uyaranlar NF- κ B'nin nükleusa translokasyonunu sağlayarak çok sayıda pro-inflamatuar genin transkripsiyonunu başlatır (Düwell & ark., 2010: 1357–1361).

CD40/CD40L (CD154) aksı, T lenfositleri ile damar duvarı hücreleri arasındaki temas bağımlı iletişimi düzenler. Bu aksın

aktivasyonu, sitokin salınımı, matriks metalloproteinaz üretimi ve doku faktörü ekspresyonu yoluyla plak stabilitesini bozarak tromboza zemin hazırlar (Mach, Schonbeck, & Libby, 1998: S89–95).

Ayrıca mTORC1–HIF-1 α eksenini, plak içi hipoksik mikroçevrede aktive olarak anjiyogenez ve kemotaksisi uyarır ve inflammatuar hücre infiltrasyonunu artırır (Lutgens & ark., 2010: 391–404).

NLRP3 İnflammasomu

Kardiyovasküler inflamasyonun moleküler patofizyolojisinde merkezi bir konumda yer alan NLRP3 (nucleotide-binding oligomerization domain–like receptor family pyrin domain containing 3) inflammasomu, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin hücre içi algılayıcı mekanizmalarından biridir.

İnflammasomlar; patojenle ilişkili moleküler patenleri (PAMP'lar) ve hücre hasar, metabolik stres veya doku yıkımı sonucu açığa çıkan tehlikeyle ilişkili moleküler patenleri (DAMP'lar) tanıyan multiprotein kompleksleridir.

Bu kompleksler arasında NLRP3 inflammasomu, aterosklerozun ilerlemesi, koroner arter hastalığı ve miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarında belirleyici bir patofizyolojik basamak olarak öne çıkmaktadır (Saadh & ark., 2025: e70020).

NLRP3 İnflammasomunun Yapısal Bileşenleri

NLRP3 inflammasomu üç temel bileşenden oluşur. Sensör protein olan NLRP3, merkezi nükleotid bağlayıcı ve oligomerizasyon alanı (NACHT), C-terminal lösin zengin tekrarlar (LRR) ve N-terminal pirin alanı (PYD) içeren bir örüntü tanıma reseptörüdür.

Adaptör protein ASC, PYD ve kaspaz toplayıcı alan (CARD) bölgeleri aracılığıyla sensör protein ile efektör enzimi bir araya getirir. Efektör enzim olan kaspaz-1 ise proteolitik aktivitesi sayesinde inflammatuar sitokinlerin olgunlaşmasından sorumludur.

Aktivasyon sırasında NLRP3, PYD-PYD etkileşimi yoluyla ASC'yi oligomerize eder; ASC ise CARD-CARD etkileşimi üzerinden pro-kaspaz-1'i komplekse dahil ederek inflammazomun fonksiyonel bütünlüğünü sağlar (Martinon, Burns, & Tschopp, 2002: 417–426).

İki Aşamalı Aktivasyon Mekanizması

NLRP3 inflammazomunun aktivasyonu, kontrolsüz inflamasyonu önlemek amacıyla genellikle iki aşamalı bir süreç gerektirir.

Hazırlık (priming) aşamasında Toll-benzeri reseptörler veya TNF- α ve IL-1 β gibi sitokinlerin reseptörleri üzerinden NF- κ B yolağı aktive edilir ve NLRP3 ile pro-IL-1 β 'nın gen ekspresyonu artırılır.

İkinci aşama olan aktivasyon evresinde ise kolesterol kristalleri, okside LDL, hücre dışı ATP, reaktif oksijen türleri, potasyum eflüksi veya lizozomal destabilizasyon gibi tehlike sinyalleri NLRP3 kompleksinin oligomerizasyonunu ve kaspaz-1 aktivasyonunu tetikler (Duewell & ark., 2010: 1357–1361).

Patofizyolojik Sonuçlar: Sitokin Salınımı ve Piroptoz

Fonksiyonel inflammazom kompleksinin oluşmasıyla aktif kaspaz-1 meydana gelir. Aktif kaspaz-1, biyolojik olarak inaktif pro-IL-1 β ve pro-IL-18'i proteolitik olarak kırparak aktif formlarının hücre dışına salınmasını sağlar.

Buna ek olarak kaspaz-1, gasdermin-D proteinini parçalayarak hücre membranında por oluşumuna neden olur ve

piroptoz olarak adlandırılan, yüksek derecede inflammatuar özellik taşıyan programlanmış hücre ölümünü başlatır.

Bu süreç, aterosklerotik plak içerisinde inflammatuar döngüyü şiddetlendirerek nekrotik çekirdeğin genişlemesine ve fibröz kepin zayıflamasına katkıda bulunur (Duewell & ark., 2010: 1357–1361; Martinon, Burns, & Tschopp, 2002: 417–426).

Ateroskleroz ve Koroner Arter Hastalığındaki Rolü

Aterosklerotik lezyonlarda biriken kolesterol kristallerinin NLRP3 inflammatozomunu doğrudan aktive ettiğinin gösterilmesi, bu kompleksi aterogenezin temel moleküler hedeflerinden biri haline getirmiştir.

Deneyisel hayvan modellerinde NLRP3 veya ASC geninin silinmesi, aterosklerotik lezyon boyutunda ve IL-18 düzeylerinde anlamlı azalma ile ilişkilendirilmiştir.

Miyokard infarktüsü ve iskemi-reperfüzyon hasarı sonrasında ortaya çıkan hücresel kalıntılar ve DAMP'lar, kardiyomiyositler ve fibroblastlarda NLRP3 aktivasyonuna yol açarak enfarktüs alanının genişlemesine ve kalp yetmezliğine ilerleyen fibrotik yeniden yapılanma süreçlerini hızlandırır (Saadh & ark., 2025: e70020; Tuttolomondo & ark., 2012: 4289–4310).

Terapötik Bir Hedef Olarak NLRP3 İnflammatozomu

NLRP3 inflammatozomu ve onun aşağı akışında yer alan sitokinler, kalıntı inflammatuar risk kavramının moleküler temelini oluşturan başlıca hedefler arasında yer almaktadır.

LDL kolesterol düzeyleri optimal aralıkta olmasına rağmen yüksek hs-CRP seviyelerine sahip bireylerde devam eden kardiyovasküler riskin önemli bir bölümü, NLRP3 aracılı inflamasyon ile ilişkilidir.

CANTOS çalışması, IL-1 β 'yı hedefleyen canakinumab tedavisinin lipid düzeylerinden bağımsız olarak majör vasküler olayları azalttığını göstererek inflammatör yolaklarının klinik önemini ortaya koymuştur. Kolşisin ise mikrotübül inhibisyonu yoluyla NLRP3 aktivasyonunu dolaylı olarak baskılayan ve stabil ile akut koroner sendromlarda klinik faydası gösterilmiş bir ajandır (Ridker & ark., 2017: 1119–1131; Tuttolomondo & ark., 2012: 4289–4310).

Vasküler İnflamasyon ve Tromboz Arasındaki İlişki

Vasküler inflamasyon ve tromboz, aterosklerozun klinik sonuçlarını belirleyen ve birbirini karşılıklı olarak güçlendiren iki temel patofizyolojik süreçtir. Kronik inflammatuar aktivite, aterosklerotik plağın yalnızca progresyonunu hızlandırmakla kalmaz; aynı zamanda plağın yapısal bütünlüğünü bozarak akut trombotik olayların gelişimine zemin hazırlar.

Bu etkileşim, sessiz seyreden aterosklerotik sürecin ani ve yaşamı tehdit eden klinik tablolara —miyokard enfarktüsü ve iskemik inme gibi— dönüşmesinin temel mekanizmasını oluşturur (Libby, 2002: 868–874).

Plağın Kararsızlaşması ve Rüptür Mekanizmaları

Aterosklerotik plak stabilitesi, fibröz kepin kalınlığı, hücresel kompozisyonu ve ekstraselüler matriks bütünlüğü ile doğrudan ilişkilidir. İnflammatuar hücrelerin plak içerisindeki artışı, stabil fibro-lipid yapının rüptüre eğilimli “hassas plak” fenotipine dönüşmesine neden olur.

Aktive T lenfositleri tarafından salınan interferon-gamma (IFN- γ), vasküler düz kas hücrelerinde kollajen sentezini baskılar. Fibröz kepin ana yapısal bileşeni olan kollajenin azalması, kepin incelmeye ve mekanik dayanıklılığının belirgin biçimde azalmasına yol açar.

Buna paralel olarak aktive makrofajlar ve köpük hücreleri, kollajen ve elastin liflerini parçalayan matriks metalloproteinazları (MMP-1, MMP-8, MMP-9 ve MMP-13) aşırı düzeyde salgılar. Bu proteolitik aktivite, fibröz kepin yapısal bütünlüğünü bozarak plağı hemodinamik streslere karşı savunmasız hale getirir (Tuttolomondo & ark., 2012: 4266–4288).

Ayrıca köpük hücrelerinin apoptoz ve nekroz yoluyla ölümü, plağın merkezinde yüksek derecede trombojenik özellik taşıyan nekrotik çekirdeğin genişlemesine neden olur. Bu nekrotik alan, rüptür sonrası koagülasyon kaskadını başlatan temel biyolojik materyali içerir (Libby, 2002: 868–874; Tuttolomondo & ark., 2012: 4266–4288).

Doku Faktörü ve Koagülasyon Kaskadının Aktivasyonu

Plağın rüptüre olması veya endotel yüzeyinin erozyona uğraması, dolaşımdaki kanın plağın trombojenik içeriği ile doğrudan temas etmesine yol açar.

İnflamatuar sitokinler —özellikle IL-1 β , IL-6 ve TNF- α — ile CD40/CD40L etkileşimi, makrofajlar ve vasküler düz kas hücrelerinde doku faktörü (tissue factor, TF) ekspresyonunu belirgin biçimde artırır.

Rüptür sonrası açığa çıkan yüksek konsantrasyondaki TF, ekstrinsik koagülasyon yolunu aktive ederek trombin oluşumunu ve fibrin birikimini tetikler. Bu süreç, kısa sürede lümeni tamamen tıkayabilen akut arteriyel trombüs oluşumuna yol açar ve klinik olarak akut koroner sendromlar ile serebrovasküler olayların patogenezi oluşturur (Wu & ark., 2017).

İnflamatuar Hücreler Olarak Trombositler

Trombositler, klasik olarak hemostazın temel elemanları olarak kabul edilse de, güncel çalışmalar bu hücrelerin vasküler

inflamasyon ve aterotrombozda aktif immün hücreler gibi davrandığını ortaya koymuştur.

Okside LDL ile trombosit yüzeyindeki CD36 reseptörü arasındaki etkileşim, Src ve Rho kinaz sinyal yollarını aktive ederek trombosit agregasyonunu ve aktivasyonunu güçlendirir (Kamath & ark., 2015: 261–268).

Aktive trombositler, yüzeylerinde P-selektin ekspresyonunu artırarak lökositlerin endotel üzerinde yuvarlanmasını ve adezyonunu kolaylaştırır. Ayrıca trombositlerden salınan tromboksan A₂, lökotrien B₄ ve çeşitli kemokinler, monositlerin damar duvarına göçünü ve makrofajlara farklılaşmasını destekleyerek inflamatuvar yanıtı şiddetlendirir (Ai & ark., 2025: 2334–2346; Kamath & ark., 2015: 261–268).

Lipoprotein(a) ve Fibrinolitik Sistem Üzerindeki Etkileri

Lipoprotein(a) [Lp(a)], aterojenik etkilerinin yanı sıra belirgin pro-trombotik özelliklere sahip bir lipoproteindir. Lp(a)'nın yapısında bulunan apolipoprotein(a), plazminojene yüksek derecede yapısal benzerlik gösterir ve endotel yüzeyindeki bağlanma bölgeleri için plazminojenle rekabet eder.

Bu durum, fibrinolizin baskılanmasına ve pıhtı çözünmesinin engellenmesine yol açar (32). Buna ek olarak yüksek Lp(a) düzeyleri, endotel hücrelerinden plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) salınımını artırarak fibrinolitik kapasiteyi daha da azaltır ve trombotik riski belirgin biçimde yükseltir (Saadh & ark., 2025: e70020).

Nötrofiller ve Nötrofil Ekstraselüler Tuzakları (NET'ler)

Son yıllarda elde edilen veriler, nötrofillerin trombo-inflamatuvar süreçte kritik rol oynadığını göstermiştir. Nötrofiller tarafından salınan nötrofil ekstraselüler tuzakları (neutrophil

extracellular traps, NET'ler), endotel hasarını artırarak hücrelölümü tetikler ve plak rüptürü sonrası pıhtılaşma sürecini doğrudan hızlandırır.

Ayrıca NET'ler, makrofajlarda inflammatör aktivasyonunu artırarak inflammatör döngünün sürdürülmesine katkıda bulunur (Fuchs & ark., 2010: 15880–15885).

Yüksek Duyarlıklı C-Reaktif Protein (hs-CRP)

Aterosklerozun inflammatör bir hastalık olarak yeniden tanımlanması, klinik uygulamada inflammatör yükü güvenilir biçimde yansıtabilecek biyobelirteçlerin kullanımını zorunlu kılmıştır. Bu bağlamda yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hs-CRP), kardiyovasküler risk öngörüsünde en iyi valide edilmiş ve üzerinde en kapsamlı biçimde çalışılmış inflammatör biyobelirteç olarak kabul edilmektedir (Ridker, 2003: 17K–22K).

Konvansiyonel CRP ölçümleri genellikle enfeksiyon ve akut doku hasarı gibi durumlarda belirgin yükselmeleri (>10 mg/L) saptamaya yönelikken, hs-CRP analizleri düşük dereceli sistemik inflamasyonu 0,01–10 mg/L aralığında yüksek hassasiyetle ölçebilmektedir (Pearson & ark., 2003: 499–511).

High Sensitive-CRP'nin Biyokimyasal ve Fizyolojik Temelleri

C-reaktif protein, karaciğer tarafından sentezlenen ve pentraksin protein ailesine ait bir akut faz reaktanıdır. CRP sentezinin temel uyarıcısı, aterosklerotik lezyonlardaki makrofajlar ve köpük hücreleri başta olmak üzere çeşitli hücrelerden salınan interlökin-6'dır (IL-6). İnterlökin-1 β ve TNF- α da bu sürece dolaylı katkıda bulunur (Tuttolomondo & ark., 2012: 4266–4288).

hs-CRP'nin klinik kullanımını kolaylaştıran başlıca özellikleri arasında biyolojik stabilitesi ve ölçüm standardizasyonu yer alır. Yaklaşık 18–20 saatlik yarı ömrü sayesinde plazma

düzeyleri gün içi değişkenlikten ve gıda alımından minimal düzeyde etkilenir. Ayrıca immünonefelometri ve ELISA gibi yöntemlerle ölçümü dünya genelinde standardize edilmiştir (Pearson & ark., 2003: 499–511).

Klinik Risk Sınıflandırması

Amerikan Kalp Cemiyeti ve Hastalık Kontrol Merkezleri (AHA/CDC) tarafından önerilen sınıflamaya göre serum hs-CRP düzeyleri kardiyovasküler risk açısından üç ana grupta değerlendirilir: <1,0 mg/L düşük risk, 1,0–3,0 mg/L orta risk ve 3,0 mg/L yüksek risk kategorisi ile ilişkilendirilmiştir (34). Özellikle hs-CRP, kadınlarda kardiyovasküler riski daha hassas biçimde öngörebilmek amacıyla Reynolds Risk Skoru gibi risk hesaplama modellerine de entegre edilmiştir (Pearson & ark., 2003: 499–511).

High Sensitive CRP: Biyobelirteç mi, Aktif Patofizyolojik Aktör mü?

Aterosklerozda hs-CRP'nin yalnızca pasif bir inflamasyon göstergesi mi yoksa doğrudan patofizyolojik süreçlere katkıda bulunan aktif bir mediyatör mü olduğu uzun süredir tartışılmaktadır.

DeneySEL ve klinik veriler, hs-CRP'nin endotelial nitrik oksit biyoyararlanımını baskılayarak vazodilatör yanıtı zayıflatabileceğini ve endotel disfonksiyonunu derinleştirebileceğini göstermektedir (Tuttolomondo & ark., 2012: 4266–4288).

Ayrıca hs-CRP, VCAM-1 ve ICAM-1 gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırarak monositlerin damar duvarına adezyonunu ve transmigrasyonunu kolaylaştırabilir. Bunun yanı sıra makrofajlarda LDL alımını modifiye ederek köpük hücre oluşumunu teşvik ettiği ve aterosklerotik inflamatuvar döngüyü güçlendirdiği ileri sürülmektedir (Pasceri, Willerson, & Yeh, 2000: 2165–2168).

Kalıntı İnflamatuvar Risk ve Klinik Çalışmalar

Yapılan çalışmalarda hs-CRP'nin klinik önemi, yoğun lipid düşürücü tedavilere rağmen kardiyovasküler olayların tamamen ortadan kaldırılamadığı görülmüştür.

LDL kolesterol düzeyleri hedef aralıklarda olmasına rağmen hs-CRP ≥ 2 mg/L olan bireylerde devam eden risk, “kalıntı inflamatuvar risk” olarak tanımlanmaktadır (Saadh & ark., 2025: e70020).

Bu kavram, büyük randomize klinik çalışmalarla desteklenmiştir. JUPITER çalışması, LDL kolesterol düzeyleri normal sınırlarda olan ancak hs-CRP düzeyleri yüksek bireylerde statin tedavisinin majör vasküler olay riskini anlamlı ölçüde azalttığını göstermiştir (Ridker & ark., 2008: 2195–2207).

CANTOS çalışması ise doğrudan IL-1 β 'yı hedefleyen canakinumab tedavisinin lipid düzeylerini değiştirmeksizin hs-CRP ve IL-6 seviyelerini düşürdüğünü ve buna paralel olarak kardiyovasküler olay oranlarını azalttığını ortaya koymuştur (Ridker & ark., 2017: 1119–1131).

SONUÇ

Aterosklerotik hastalıkta hs-CRP, yalnızca riskin pasif bir göstergesi değil; inflamatuvar yolların aktivasyon derecesini yansıtan ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde yol gösterici olabilen kritik bir klinik parametredir. Bu nedenle hs-CRP ölçümü, modern kardiyovasküler risk değerlendirmesinde lipid profili ile birlikte ele alınması gereken tamamlayıcı bir araç olarak değerlendirilmektedir.

KAYNAKÇA

Ai, J., Tang, X., Zhou, Y., Mao, B., Zhang, Q., Zhao, J., . . . Cui, S. (2025). New insights into foam cells in atherosclerosis. *Cardiovasc Res*, 121(15), 2334–2346. doi:10.1093/cvr/cvaf202

Benjamin, E. J., Muntner, P., Alonso, A., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., . . . Stroke Statistics, S. (2019). Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 139(10), e56–e528. doi:10.1161/CIR.0000000000000659

Bradley, J. R. (2008). TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol*, 214(2), 149–160. doi:10.1002/path.2287

Collaboration, I. R. G. C. E. R. F., Sarwar, N., Butterworth, A. S., Freitag, D. F., Gregson, J., Willeit, P., . . . Danesh, J. (2012). Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet*, 379(9822), 1205–1213. doi:10.1016/S0140-6736(11)61931-4

Correction. (2021). *J Am Coll Cardiol*, 77(15), 1958–1959. doi:10.1016/j.jacc.2021.02.039

Davignon, J., & Ganz, P. (2004). Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*, 109(23 Suppl 1), III27–32. doi:10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f8

Duewell, P., Kono, H., Rayner, K. J., Sirois, C. M., Vladimer, G., Bauernfeind, F. G., . . . Latz, E. (2010). NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*, 464(7293), 1357–1361. doi:10.1038/nature08938

Fuchs, T. A., Brill, A., Duerschmied, D., Schatzberg, D., Monestier, M., Myers, D. D., Jr., . . . Wagner, D. D. (2010). Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(36), 15880–15885. doi:10.1073/pnas.1005743107

Gimbrone, M. A., Jr., & Garcia-Cardena, G. (2016). Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*, 118(4), 620–636. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306301

Kamath, D. Y., Xavier, D., Sigamani, A., & Pais, P. (2015). High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) & cardiovascular disease: An Indian perspective. *Indian J Med Res*, 142(3), 261–268. doi:10.4103/0971-5916.166582

Libby, P. (2002). Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 420(6917), 868–874. doi:10.1038/nature01323

Libby, P. (2013). Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med*, 368(21), 2004–2013. doi:10.1056/NEJMr1216063

Libby, P., Ridker, P. M., & Hansson, G. K. (2011). Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*, 473(7347), 317–325. doi:10.1038/nature10146

Libby, P., Ridker, P. M., Hansson, G. K., & Leducq Transatlantic Network on, A. (2009). Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*, 54(23), 2129–2138. doi:10.1016/j.jacc.2009.09.009

Lutgens, E., Lievens, D., Beckers, L., Wijnands, E., Soehnlein, O., Zernecke, A., . . . Weber, C. (2010). Deficient CD40-TRAF6 signaling in leukocytes prevents atherosclerosis by skewing the immune response toward an antiinflammatory profile. *J Exp Med*, 207(2), 391–404. doi:10.1084/jem.20091293

Mach, F., Schonbeck, U., & Libby, P. (1998). CD40 signaling in vascular cells: a key role in atherosclerosis? *Atherosclerosis*, 137 Suppl, S89–95. doi:10.1016/s0021-9150(97)00309-2

Martinon, F., Burns, K., & Tschopp, J. (2002). The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell*, 10(2), 417–426. doi:10.1016/s1097-2765(02)00599-3

Moore, K. J., & Tabas, I. (2011). Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell*, 145(3), 341–355. doi:10.1016/j.cell.2011.04.005

Pasceri, V., Willerson, J. T., & Yeh, E. T. (2000). Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*, 102(18), 2165–2168. doi:10.1161/01.cir.102.18.2165

Pearson, T. A., Mensah, G. A., Alexander, R. W., Anderson, J. L., Cannon, R. O., 3rd, Criqui, M., . . . American Heart, A. (2003). Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*, 107(3), 499–511. doi:10.1161/01.cir.0000052939.59093.45

Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., . . . Group, E. S. C. S. D. (2016). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 37(29), 2315–2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106

Ridker, P. M. (2003). High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular risk: rationale for screening and primary prevention.

Am J Cardiol, 92(4B), 17K–22K. doi:10.1016/s0002-9149(03)00774-4

Ridker, P. M. (2016). From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ Res*, 118(1), 145–156. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306656

Ridker, P. M., Danielson, E., Fonseca, F. A., Genest, J., Gotto, A. M., Jr., Kastelein, J. J., . . . Group, J. S. (2008). Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*, 359(21), 2195–2207. doi:10.1056/NEJMoa0807646

Ridker, P. M., Everett, B. M., Thuren, T., MacFadyen, J. G., Chang, W. H., Ballantyne, C., . . . Group, C. T. (2017). Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*, 377(12), 1119–1131. doi:10.1056/NEJMoa1707914

Ridker, P. M., & Luscher, T. F. (2014). Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. *Eur Heart J*, 35(27), 1782–1791. doi:10.1093/eurheartj/ehu203

Ross, R. (1999). Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 340(2), 115–126. doi:10.1056/NEJM199901143400207

Saadh, M. J., Muhammad, F. A., Albadr, R. J., Sanghvi, G., Jyothi, S. R., Kundlas, M., . . . Ali Al-Nuaimi, A. M. (2025). Inflammasomes and Cardiovascular Disease: Linking Inflammation to Cardiovascular Pathophysiology. *Scand J Immunol*, 101(4), e70020. doi:10.1111/sji.70020

Tall, A. R., & Yvan-Charvet, L. (2015). Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol*, 15(2), 104–116. doi:10.1038/nri3793

Tuttolomondo, A., Di Raimondo, D., Pecoraro, R., Arnao, V., Pinto, A., & Licata, G. (2012). Atherosclerosis as an inflammatory disease. *Curr Pharm Des*, 18(28), 4266–4288. doi:10.2174/138161212802481237

Tuttolomondo, A., Di Raimondo, D., Pecoraro, R., Arnao, V., Pinto, A., & Licata, G. (2012). Inflammation in ischemic stroke subtypes. *Curr Pharm Des*, 18(28), 4289–4310. doi:10.2174/138161212802481200

Wu, M. Y., Li, C. J., Hou, M. F., & Chu, P. Y. (2017). New Insights into the Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*, 18(10). doi:10.3390/ijms18102034

KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARDA İNFLAMASYONUN KLİNİK YANSIMALARI VE PROGNOSTİK ÖNEMİ

GÖKHAN CABRİ²

Giriş

Kardiyovasküler hastalıklar, modern tıbbın tüm ilerlemelerine rağmen küresel mortalite ve morbiditenin başlıca nedenleri olmaya devam etmektedir. Son yirmi yılda yapılan kapsamlı temel bilim ve klinik araştırmalar, bu geniş hastalık grubunun patofizyolojisinde inflamasyonun merkezi ve belirleyici bir role sahip olduğunu açık biçimde ortaya koymuştur. Aterosklerozun kronik inflamatuvar bir hastalık olarak yeniden tanımlanması, koroner arter hastalığı, akut koroner sendromlar, kalp yetersizliği ve aritmiler gibi geniş bir kardiyovasküler yelpazede inflamatuvar mekanizmaların önemini vurgulayan paradigmatik bir dönüşüme yol açmıştır.

İnflamasyon; aterosklerotik plak gelişimi, stabil plakların instabil hale gelmesi, trombosit aktivasyonu, mikrovasküler disfonksiyon, fibrozis, ventriküler remodelling ve elektriksel iletinin bozulması gibi çok boyutlu süreçler üzerinde etkilidir. Bu nedenle

²Dr. Araştırma Görevlisi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Orcid: 0009-0008-1120-4216

inflamasyon yalnızca patofizyolojiyi açıklayan bir mekanizma değil, aynı zamanda klinik risk değerlendirmesi, prognoz tayini ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde temel bir hedef haline gelmiştir.

Güncel çalışmalar sistemik inflamatuvar belirteçlerin kardiyovasküler olaylar için bağımsız öngördürücü niteliğinde olduğunu göstermektedir. Bu belirteçler; akut koroner sendromlarda kısa ve uzun dönem mortalite tahmini, kalp yetersizliğinde hastaneye yatış ve ölüm riski, aritmi yükünün artışı ve ablasyon sonrası rekürrens ile güçlü ilişkiler göstermektedir. Benzer şekilde, inflamasyonun modüle edilmesine yönelik hedefe yönelik tedavilerin (örneğin anti-IL-1 ve anti-IL-6 ajanları) kardiyovasküler sonuçları iyileştirmede giderek daha fazla ilgi görmesi, inflamasyonun terapötik bir hedef olarak önemini pekiştirmektedir.

Bu bölüm, inflamasyonun kardiyovasküler hastalıklardaki rolünü moleküler, hücresel ve klinik düzeyde kapsamlı bir şekilde ele almakta; akut koroner sendromlardan kalp yetersizliğine, atriyal ve ventriküler aritmilerden sistemik inflamatuvar belirteçlerin prognostik kullanımına kadar geniş bir perspektif sunmaktadır.

AKUT KORONER SENDROMDA İNFLAMASYON

Koroner arter hastalığı (KAH) ve akut koroner sendromlar (AKS), dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmekte olup, yüksek morbidite ve mortalite oranları ile ilişkilidir. Epidemiyolojik veriler, bu hastalıkların yaygın prevalansını ve hem bireyler hem de sağlık sistemleri üzerinde oluşturduğu ciddi klinik ve ekonomik yükü açıkça ortaya koymaktadır. Koroner arter hastalığı, miyokardın oksijen ve besin gereksinimini karşılayan koroner arterlerde gelişen daralma veya tıkanma ile karakterize olup, küresel ölçekte önde gelen ölüm nedenleri arasında yer almakta ve kardiyovasküler kaynaklı ölümlerin önemli bir bölümünden sorumlu tutulmaktadır. Akut

koroner sendromlar ise, kararsız angina pectoris ile başlayıp en ağır klinik tabloyu oluşturan miyokard enfarktüsüne kadar uzanan geniş bir klinik spektrumu kapsamaktadır (Yuan & ark., 2023: 112). AKS patogeneğinde ateroskleroz gibi yine inflamasyonun merkezi ve belirleyici bir rol oynadığı günümüzde yaygın biçimde kabul edilmektedir (Libby & ark., 2019: 150–160; Libby, Ridker, & Maseri, 2002: 1135–1143). Bu bağlamda ateroskleroz, statik bir lipid birikim süreci olmaktan ziyade, kronik ve dinamik bir inflamatuvar hastalık olarak yeniden tanımlanmıştır. Aterosklerotik sürecin inflamatuvar doğası, plak progresyonu ve instabilitesinde temel bir belirleyici olup, bu inflamatuvar aktivitenin AKS gelişimi ile yakın bir ilişki gösterdiği düşünülmektedir (Liuzzo & ark., 1999: 2135–2139).

Akut Koroner Sendromda İnflamatuvar Mekanizmalar Ve Plak İnstabilitesi

AKS'de inflamatuvar yanıt mekanizmalarının moleküler ve hücresele düzeyde daha iyi anlaşılması, yalnızca prognostik risk sınıflamasının iyileştirilmesine katkı sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda yeni terapötik hedeflerin tanımlanmasına da olanak tanıyabilir. İnflamasyon, aterosklerotik süreci tetiklemede, aterosklerotik plak oluşumunu teşvik etmede ve plak komplikasyonları hızlandırmada önemli bir rol oynamaktadır (Libby & Simon, 2001: 1718–1720).

AKS'nin patofizyolojisi; sistemik ve lokal inflamatuvar aktivitenin artışı, ani kan basıncı yükselmeleri, akut enfeksiyonlar gibi plağı destabilize edici uyaranların dinamik olarak artıp azalmasına bağlı olarak plak stabilitesinin bozulması ve bunu takiben plak yüzeyinde ani trombüs oluşmasıdır. Gelişen trombüs, koroner kan akımını azaltarak iskemik epizotların ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Stabil anjina ile karşılaştırıldığında, miyokard enfarktüsü (MI) en ayırt edici postmortem bulgusu, rüptüre veya

erozyona uğramış aterosklerotik plak bölgelerinde koroner trombüslerin varlığıdır (Davies & Thomas, 1984: 1137–1140; Maseri, 2003: 345–346).

AKS'de, sorumlu aterosklerotik plaklarda gözlenen belirgin patolojik özellikler arasında, aktive T lenfositler, makrofajlar ve mast hücreleri başta olmak üzere inflamatuvar hücre yoğunluğunda artış ve artan endothelin-1 immünoreaktivitesi yer almaktadır. Bu bulgular, lokal inflamatuvar aktivasyonun plak instabilitesi üzerindeki kritik etkisini desteklemektedir (Pomerance, 1958: 55–70).

AKS ile ilişkili inflamatuvar sürecin yalnızca lokal değil, aynı zamanda sistemik bir aktivasyon ile de seyrettiği gösterilmiştir. C-reaktif protein (CRP) başta olmak üzere sistemik inflamatuvar belirteçlerin artışı belirgin bir inflamatuvar aktivasyonun eşlik ettiği gösterilmiştir. Yine benzer şekilde akut MI tanısı alan hastalarda ölçülen nötrofil elastaz düzeylerinde artış saptanması bu duruma örnek teşkil etmektedir (Dinerman & ark., 1990: 1559–1563; Liuzzo & ark., 1994: 417–424). Dolaşımdaki inflamatuvar belirteçlerin yükselmiş düzeyleri, AKS hastalarında olumsuz kardiyovasküler sonuçların da güçlü bir öngördürücüsü olarak kabul edilmektedir (Angiolillo & ark., 2004: 433–446).

CRP'nin Patogenetik Önemi

AKS ile ilişkili inflamatuvar aktivasyon, sendromun temel patogenetik bileşenlerinden biri olarak kabul edilir ve basit bir sekonder yanıt değerlendirilmemelidir. Yüksek CRP seviyeleri (>3 mg/L), untabil anjinaya sahip hastalarının yaklaşık %70'inde, MI olguların ise neredeyse tamamında saptanmaktadır. Bu inflamatuvar yanıtın miyokard hücre nekrozuna bağlı olmadığı, aterosklerotik hastalık yükü veya şiddeti ile doğrudan ilişkili bulunmadığı ve iskemi-reperfüzyon hasarı ile açıklanamayacağı gösterilmiştir (Biasucci & ark., 1999: 855–860). Ayrıca bu durumun plak

rüptürüne sekonder olmadığı da desteklenmektedir; zira stabil koroner arter hastalarında anjiyoplasti gibi iyatrojenik plak bozulmasının gerçekleştiği durumlarda, başlangıç CRP düzeyleri düşük olduğunda anlamlı bir CRP artışı izlenmemektedir. Bununla uyumlu olarak, semptom başlangıcından sonraki ilk altı saat içinde başvuran MI hastalarında ve düşük troponin düzeylerine sahip kararsız anjina olgularında dahi CRP seviyelerinin yükselmiş bulunması, inflamatuvar hücrelerin ani aktivasyonunun AKS patogenezinde erken dönemde ve birincil bir rol oynadığını güçlü biçimde düşündürmektedir (Liuzzo & ark., 1998: 2370–2376).

İnflamasyonun Aterosklerotik Plak Üzerindeki Etkileri

AKS ile ilişkili inflamatuvar aktivite, sorumlu aterosklerotik plak içerisinde belirgin yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açabilmektedir. İnflamatuvar hücrelerin aktivasyonu ile salınan sitokinler, endotelin normalde sahip olduğu anti-adeziv ve antikoagülan özellikleri baskılayarak, tromboz eğilimli olmasına neden olmaktadır. Bu süreç, özellikle doku faktörü ekspresyonunun artışına bu da prokoagülan aktivasyon artmasına neden olmaktadır (Ross, 1999: S419–420).

Buna ek olarak, inflamatuvar sitokinler, özellikle interferon-gama (IFN- γ), fibröz kapağın temel yapısal bileşeni olan kollajen sentezini baskılayarak, makrofajlar tarafından matriks metalloproteinaz (MMP) salınımını artırarak hücre dışı matriks yıkımını hızlandırmaktadır. Hücre dışı matriks proteinlerinin azalması, fibröz kapağın mekanik dayanıklılığını zayıflatarak plak çatlaması ve rüptür riskini belirgin şekilde artırmaktadır (Newby & Zaltsman, 1999: 345–360).

Artmış endotelin-1 kararsız plaklarda artmış immünoreaktivitesi ile ilişkili bulunmakta olup düz kas Hücrelerinin hiperreaktivitesine sebep olur. Bu durum segmental koroner vazokonstriksiyona sebep olabilir (Zeiher & ark., 1994: 1405–1406).

Yaygın İnflamasyon ve Sistemik Tetikleyiciler

AKS ile ilişkili inflamasyon, yalnızca sorumlu darlık bölgesiyle sınırlı kalmayıp, koroner dolaşımın tamamında yaygın bir tutulum göstermektedir. AKS, postmortem incelemelerde birden fazla koroner arterde trombüs varlığı ve sorumlu olmayan stenotik lezyonda bile kısa sürede belirgin progresyon gözlenmiştir (Davies & Thomas, 1984: 1137–1140). Bu bulgular, plak instabilitesinin izole bir lokal olaydan ziyade, tüm koroner ağacı etkileyebilen yaygın bir fizyopatolojik sürecin parçası olduğunu düşündürmektedir.

Koroner dolaşımda görülen bu yaygın inflamatuvar aktivitenin tetikleyicileri hala tam olarak bilinmemektedir. Ancak, Chlamydia pneumoniae ısı şoku proteini 60'a karşı seropozitifliğin AKS hastalarının yaklaşık %98'inde saptanması, bu patojenin potansiyel bir tetikleyici rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Biasucci & ark., 2003: 3015–3017). Ayrıca, inflamatuvar hücrelerin artmış inflamatuvar uyaranlara karşı aşırı tepki vermesi de koroner instabiliteye artırabilen önemli bir katkı mekanizması olarak değerlendirilmektedir (Liuzzo & ark., 2001: 2236–2241).

İnflamatuvar Belirteçlerin Prognostik Değeri

AKS hastalarında yükselmiş CRP düzeyleri, mortalite, MI açısından daha kötü bir prognoz ile ilişkilendirilmiştir (Liuzzo & ark., 1994: 417–424). Troponin düzeyleri çoğunlukla kompleks ve trombotik koroner aterosklerotik lezyonların varlığını yansıtarak kısa dönem risk öngörüsünde daha belirgin klinik fayda sağlarken; CRP, altta yatan ve devam eden destabilize edici uyaranların bir göstergesi olarak uzun dönem prognozu tahmin etmede daha üstün bir belirteç niteliği taşımaktadır (Angiolillo & ark., 2004: 433–446).

Troponin yüksekliğine bağılı artmış kardiyovasküler riskin uygun tedaviler ile anlamlı ölçüde azaltılabildiğı gösterilmişken, CRP yüksekliğı ile ilişkili riskin mevcut tedavi stratejileri ile belirgin biçimde azaltılamadığı görölmektedir (Lenderink & ark., 2003: 77–85). Bu durum, inflamasyonun tetikleyici mekanizmalarını hedef alan veya zararlı inflamatuvar yanıtı modüle eden yeni tedavi yaklaşımlarına duyulan ihtiyacı açık biçimde ortaya koymaktadır.

KALP YETERSİZLİĞİ VE İNFLAMASYON

Kalp Yetersizliğinin Klinik ve İnflamatuvar Boyutu

Kalp yetersizliği (KY), dünya çapında 56 milyondan fazla bireyi etkileyen, prevalansı yaklaşık %1-2 civarında olan ve modern tıptaki ilerlemelere rağmen önemini koruyan bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (Groenewegen & ark., 2020: 1342–1356). KAH, hipertansiyon ve kardiyomiyopatiler gibi birçok kardiyovasküler hastalıkların ortak son noktası olarak kabul edilen bu sendrom, yüksek morbidite ve mortalite oranlarıyla karakterizedir. Tanı konulmasını takiben beş yıl içinde mortalite oranının yaklaşık %50 olması, kalp yetersizliğinin klinik ağırlığını ve sağlık sistemleri üzerindeki yükünü en çarpıcı biçimde ortaya koymaktadır (Poelzl & ark., 2020: 310–321).

Kalp yetersizliğinin (KY) klinik önemini belirleyen temel unsurlar, hastalığın yalnızca kardiyak bir bozukluk olmaktan öte, sistemik bir sendrom olarak tüm organ sistemlerini etkileyen karmaşık bir süreç olduğunu göstermektedir. KY; nörohormonal aktivasyon, böbrek fonksiyon bozukluğu, iskelet kaslarında güçsüzlük ve bağırsak mikrobiyotasında değişiklikler gibi çoklu fizyopatolojik mekanizmaları tetikleyerek geniş çaplı organ etkilerine yol açmaktadır (Anker & ark., 1997: 1050–1053; Lynch & Pedersen, 2016: 2369–2379). Artmış inflamatuvar sitokin düzeyleri, iskelet kasında sarkopeni ve böbreklerde sodyum retansiyonuna neden olarak ödem, egzersiz intoleransı ve fonksiyonel kapasitede

belirgin azalma ile sonuçlanmaktadır (S. J. Shah & ark., 2016: 73–90).

Hastalığın sistemik doğası, sık tekrarlayan hastaneye yatışlar ve yüksek tedavi maliyetleri nedeniyle önemli bir ekonomik yük de oluşturur. Özellikle akut dekompanseasyon dönemlerinde hastanede kalış süresini artırmaktadır (Poelzl & ark., 2020: 310–321). Benzer biçimde, yaşam kalitesindeki düşüş ve fonksiyonel kapasitedeki azalma KY'nin en belirgin klinik sonuçları arasındadır. Nefes darlığı, yorgunluk ve egzersiz toleransında bozulma, hastaların günlük yaşam aktivitelerini ciddi ölçüde kısıtlamaktadır. Bu durum, “6 dakika yürüme testi” ve zirve oksijen tüketimi (VO₂peak) gibi ölçütlerle objektif olarak değerlendirilmekte olup, bu parametrelerin sistemik inflamasyon düzeyleriyle güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir; yüksek inflamatuvar yük, daha düşük fonksiyonel kapasite anlamına gelmektedir (Radenovic & ark., 2018: 362–367).

Kalp yetersizliğinde sistemik inflamasyonun prognostik etkisi de dikkate değerdir. CRP, IL-6, Galektin-3 ve sST2 gibi inflamatuvar biyobelirteçlerin düzeyleri; ejeksiyon fraksiyonu gibi geleneksel ölçütlerden bağımsız olarak mortalite, tekrarlayan hastaneye yatış ve ilerleyici klinik kötüleşmenin güçlü öngördürücüleri arasında yer almaktadır. Bu inflamatuvar belirteçler, hem risk stratifikasyonu hem de hastalığın ilerleyişinin izlenmesi açısından klinik yönden değerli bilgiler sunmaktadır (Vasan & ark., 2003: 1486–1491).

KY'nin inflamatuvar bileşeni, hastalığın fenotipleri arasında da belirgin farklılıklar göstermektedir. Özellikle korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY hastalarında obezite, diyabet ve hipertansiyon gibi komorbiditelerin yaygınlığı nedeniyle inflamatuvar yük daha yüksek olup, bu durum hastalığın gelişimi ve ilerleyişinde kritik bir role sahiptir (Tromp & ark., 2017: 507–517).

İnflamasyonun Kalp Yetersizliği Patofizyolojisindeki Yeri

KY’de inflamasyonun patofizyolojisindeki konumu, hastalığın yalnızca sekonder bir sonucu değil, aynı zamanda progresyonun sürdürücü bir bileşeni ve merkezi bir mekanizması olarak değerlendirilmektedir (Murphy & ark., 2020: 1324–1340). Miyokardiyal hasarla başlayan lokal inflamatuvar yanıt, zamanla geniş kapsamlı sistemik bir sürece dönüşmektedir. Bu sürecin başlangıcında, kardiyomiyosit hasarıyla birlikte hücre dışına salınan hasarla ilişkili moleküler paternler (DAMP’lar) ve bağırsak geçirgenliğinin artışına bağlı olarak dolaşıma karışan patojenle ilişkili moleküler paternler (PAMP’lar) temel tetikleyiciler olarak rol oynamaktadır. Isı şok proteinleri ve HMGB1 gibi DAMP’lar ile PAMP’lar, kardiyomiyositler ve immün hücreler üzerinde bulunan Toll-benzeri reseptörler (TLR’ler) tarafından tanınarak potent bir proinflamatuvar kaskadı başlatırlar (Frantz & ark., 2018: 445–459).

İmmün yanıtın aktivasyonu, KY’nin inflamatuvar patofizyolojisinin temel belirleyicilerinden biridir. TLR uyarımı, NLRP3 inflammasomunu aktive ederek IL-1 β ve IL-18 gibi güçlü proinflamatuvar sitokinlerin olgunlaşmasını sağlar. IL-1 β , beta-adrenerjik reseptörlerde duyarsızlaşmaya ve kalsiyum geri alımının (SERCA aracılığıyla) bozulmasına yol açarak hem sistolik hem de diyastolik fonksiyon üzerinde belirgin olumsuz etkilere neden olur. Benzer şekilde TNF- α , negatif inotropik etkisinin yanı sıra kardiyomiyosit hipertrofisi ve fibrozisini artırarak yapısal bozulmayı hızlandırır (Van Tassell & ark., 2013: 637–640; Yokoyama & ark., 1993: 2303–2312; Zhang, Zhao, & Wang, 2024: 111668).

İmmün hücreleri KY’nin inflamatuvar sürecine önemli katkılarda bulunmaktadır. Tek hücreli sekanslama çalışmalarından elde edilen bulgular, kardiyak dokuda CD8+ T hücre infiltrasyonunda artış olduğunu göstermektedir; ancak bu hücreler kronik süreçte fonksiyonel olarak “bitkin” (exhausted) hale gelirken,

proinflamatuvar CD4+ T hücre alt tipleri inflamatuvar yanıtı sürdürmeye devam etmektedir (Wherry & Kurachi, 2015: 486–499). B hücrelerinin salgıladığı otoantikörlerin kardiyomiyosit apoptozunu tetikleyebileceği bildirilmiştir. Ayrıca dokudaki makrofajlar endotel hücreleri üzerindeki DARC reseptörleri ile etkileşime geçerek lökosit transendotelyal migrasyonu kolaylaştırdığı ve inflamasyonu kronikleştirdiği gösterilmiştir (Lazzerini & ark., 2017: 521–535).

İnflamatuvar sinyallerin süreğenliği, fibrozis ve ventriküler remodelizasyon süreçlerinin hızlanmasına yol açmaktadır. Fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümü, hücre dışı matriksin aşırı birikimine neden olurken, bu süreçte AEBP1 adlı transkripsiyon faktörünün kolajenin düzenlenmesinde merkezi bir role sahip olduğu gösterilmiştir. Kronik inflamasyon, hücre dışı matrisin (ECM) aşırı birikimine yol açarak, sol ventrikülün kompliansını azalmasına ve remodelizasyonuna yol açmaktadır (Litvinukova & ark., 2020: 466–472).

Bu patofizyolojik süreç yalnızca kalple sınırlı kalmayıp sistemik düzeyde organlar arası etkileşimlerin yer aldığı çift yönlü mekanizmalarla bütünleşmektedir. Bağırsak-kalp ekseninde, venöz konjesyon bağırsak duvarında ödem ve mikrobiyal translokasyon ile sonuçlanarak sistemik inflamatuvar yükü artırmaktadır. Kardiyosplenik ekseninde ise miyokardiyal hasar, dalakta depolanan monosit rezervlerinin hızla dolaşıma salınmasına ve kalp dokusuna göç ederek lokal inflamasyonu yoğunlaştırmasına neden olmaktadır. Ek olarak, koroner mikrovasküler endotel düzeyinde gelişen inflamasyon, nitrik oksit (NO) biyoyararlanımını azaltarak titin proteininin hipofosforilasyonuna ve sonuçta miyokardiyal sertliğin artmasına katkıda bulunmaktadır (Paulus & Tschope, 2013: 263–271; Tang & ark., 2014: 1908–1914).

Sistemik İnflamasyon ve Klinik Sonuçlar

KY'de sistemik inflamasyon, akut ve kronik formlarda yaygın biçimde gözlenen ve hastalığın gelişimi, ilerleyişi ile komplikasyonları üzerinde doğrudan etkili olan patobiyolojik bileşendir. İnflamatuvar yanıtın düzeyi, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu veya NYHA fonksiyonel sınıfı gibi geleneksel ölçümlardan bağımsız olarak kötü klinik sonuçların güçlü bir öngördürücü niteliğindedir (Murphy & ark., 2020: 1324–1340).

Sistemik inflamasyon kalp fonksiyonlarını çok boyutlu bir şekilde bozarak hem sistolik hem de diyastolik işlevlerde bozulmaya yol açmaktadır. Mikrovasküler endotelial inflamasyonun nitrik oksit (NO) biyoyararlanımını azaltması, titin proteininin hipofosforilasyonuna neden olarak miyokardiyal diyastolik disfonksiyona katkıda bulunmaktadır (Takimoto & ark., 2005: 214–222). Bu süreçte Galektin-3 düzeylerinin sol ventrikül diyastol sonu hacmindeki artışla pozitif ilişki göstermesi dikkat çekicidir (Lok & ark., 2013: 103–110). Öte yandan IL-1 β ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin beta-adrenerjik reseptörlerde duyarsızlaşmaya yol açması ve kalsiyum döngüsünü bozması, kontraktıl rezervin azalmasına ve sistolik işlevlerde belirgin bozulmaya neden olmaktadır. İnflamasyonun tetiklediği fibroblast aktivasyonu ECM birikimine, ventriküler geometrinin bozulmasına ve patolojik remodelizasyona zemin hazırlamaktadır (Bozkurt & ark., 1998: 1382–1391).

Sistemik inflamasyonun biyobelirteçleri, KY hastalarında mortalite ve hastaneye yatış riskini belirlemede kritik öneme sahiptir. Bazal CRP düzeylerinin 5 mg/dl üzerinde olması KY ile ilişkili olayların riskini yaklaşık 2.8 kat artırmakta; CRP $\geq$ 10 mg/L olduğunda ise tüm nedenlere bağlı ölüm riski 1.49 kat, kardiyovasküler ölüm riski 1.26 kat yükselmektedir (Pellicori & ark., 2020: 91–100; Vasan & ark., 2003: 1486–1491). sST2

düzeyleri, hem HFpEF hem de HFrEF hastalarında kardiyovasküler ölüm ve KY gelişimiyle bağımsız olarak ilişkili bulunmakta; Galektin-3 ise kısa dönem (özellikle 60 günlük) mortalite öngörüsünde NT-proBNP'den daha güçlü bir belirteç olabilmektedir (Mueller & ark., 2016: 158–164; R. V. Shah & ark., 2010: 826–832). Ayrıca nötrofil/lenfosit oranının (NLR) yüksek olması, majör kardiyovasküler olaylar (MACE), KY'ye bağlı hastaneye yatışlar ve kronik böbrek hastalığı ile güçlü ilişkiler göstermektedir (Vulesevic & ark., 2018: 717–725).

İnflamasyon, KY'de fonksiyonel kapasite ve egzersiz toleransını da doğrudan azaltmaktadır. IL-1 β , IL-17 ve soluble suppression of tumorigenicity-2 (sST2) düzeyleri New York Kalp Derneği (New York Heart Association, NYHA) fonksiyonel sınıfının ciddiyeti ile doğru orantılıdır (Testa & ark., 1996: 964–971). Yüksek CRP ve IL-6 seviyeleri 6 dakika yürüme mesafesinde (6MWD) azalma ve zirve oksijen tüketiminde (VO₂peak) düşüş ile ilişkilidir. Bu durum, iskelet kasında inflamasyona bağlı protein kaybı, mitokondriyal disfonksiyon ve kas kapilleritesinde bozulma ile açıklanmaktadır (Lavine & Sierra, 2017: 179–189; Testa & ark., 1996: 964–971).

Sistemik inflamasyonun etkileri kardiyak dokuyla sınırlı olmayıp çoklu organ sistemlerini içeren geniş bir patofizyolojik yelpazeye yayılmaktadır. IL-6'nın epitelyal sodyum kanallarını (ENaC) aktive etmesi, böbreklerde sodyum retansiyonuna, plazma hacmi genişlemesine ve diüretik direncine yol açmaktadır (Li & ark., 2010: R590–595). Venöz konjesyonun bağırsak geçirgenliğini artırması, bakteriyel endotoksinlerin (LPS) dolaşıma geçmesine ve inflamatuvar yükün süreklilik kazanmasına neden olarak bağırsak-kalp ekseninin önemini ortaya koymaktadır (Tang & ark., 2014: 1908–1914). Pulmoner vasküler yatakta inflamatuvar sitokinlerin neden olduğu vazokonstriksiyon ve damar duvarı kalınlaşması ise

pulmoner hipertansiyon gelişimine katkıda bulunmaktadır (Lam & ark., 2009: 1119–1126).

Sonuç olarak sistemik inflamasyon, KY’de yalnızca bir biyobelirteç değil, aynı zamanda mortaliteyi artıran, fonksiyonel kapasiteyi azaltan ve çoklu organ sistemlerini etkileyen aktif bir patolojik sürücüdür.

ARİTMİLER VE İNFLAMASYON

İnflamasyon, enfeksiyon ve doku hasarına karşı gelişen temel bir fizyolojik savunma yanıtı olmakla birlikte, pek çok hastalığın ortaya çıkışında ve klinik seyrinin ağırlaşmasında belirleyici bir role sahiptir. Son yıllarda biriken kanıtlar hem akut hem de kronik inflamatuvar süreçlerin atriyal ve ventriküler aritmilerin başlangıcı, sürdürülmesi ve tekrarlaması ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Aritmilerin patogenezi çok faktörlü ve karmaşık mekanizmalarla şekillense de inflamasyonun bu süreçte merkezi bir bileşen olduğu artık geniş ölçüde kabul görmektedir (Armbruster & ark., 2022: 250–262).

Patofizyolojik Mekanizmalar

İnflamasyonun aritmi gelişimine katkısı temel olarak iki ana mekanizma üzerinden gerçekleşir: yapısal remodeling ve elektriksel remodeling. Yapısal remodelingde, TNF- α , IL-6 ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinler kardiyak fibroblastları aktive ederek atriyal fibrozis, miyosit apoptozu ve hipertrofisine neden olur. Özellikle miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesindeki artışın fibrotik yanıtın oluşumunda kritik bir rol oynadığı gösterilmiştir. Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu da anjiyotensin II aracılığıyla fibrozisi tetikleyerek iletim yollarında yapısal bozulmaya yol açar. Bu değişiklikler, iletim hızının yavaşlamasına ve aritmi için elverişli bir anatomik-substratın ortaya

ıkmasına neden olur (Guo, Lip, & Apostolakis, 2012: 2263–2270; Hu & ark., 2015: 230–243).

Elektriksel remodeling inflamasyonun kardiyomiyositlerde iyon kanalları ve kalsiyum (Ca^{2+}) homeostazı üzerindeki etkileri sonucunda gelişir. TNF- α 'nın aksiyon potansiyeli süresini değiştirdiği, kalsiyum sızıntısını artırarak ekstra aktiviteye zemin hazırladığı ve böylece after depolarizasyonlara sebep olabildiği gösterilmiştir (Hu & ark., 2015: 230–243). Ayrıca, konneksin proteinlerinin (zellikle Cx40 ve Cx43) dağılımındaki bozulmalar elektriksel iletinin homojenitesini bozarak re-entry mekanizmasını kolaylaştırmakta ve aritmojenik potansiyeli artırmaktadır (Sawaya & ark., 2007: H1561–1567).

Atriyal Fibrilasyon ve İnflamasyon

Atriyal fibrilasyon (AF), klinik pratikte en sık karşılaşılan ritim bozukluğu olup hemodinamik instabilite ve inme riskinde belirgin artışa neden olan önemli bir aritmidir. Güncel kanıtlar, AF'nin yalnızca inflamatuvar süreçlerin bir sonucu olarak ortaya çıkmadığını, aynı zamanda geliştikten sonra inflamatuvar yanıtı daha da artırarak aritmiyi pekiştiren bir döngü oluşturduğunu göstermektedir. Böylece AF tanısı alan hastalar zaman geçtikçe AF yükü artar. Bu durum literatürde “AF AF'yi doğurur” fenomeni ile tanımlanmaktadır (Andrade & ark., 2014: 1453–1468). Kalp cerrahisi sonrası görülen postoperatif AF, hastaların yaklaşık %25–40'ında ortaya çıkmakta olup, büyük lde cerrahi travmaya bağlı gelişen perikardiyal inflamasyon ve sistemik inflamatuvar yanıt ile ilişkilendirilmektedir. Benzer şekilde, kriyobalon ablasyonu ile tedavi edilen AF hastalarında inflamasyon belirteçlerinin yüksek seviyelerde bulunması, aritminin bir yıl içinde tekrarlama olasılığı açısından en güçlü ngrdrclerden biri olarak kabul edilmektedir (Andrade & ark., 2014: 1453–1468; Bruins & ark., 1997: 3542–3548).

İnflamasyon, AF hastalarında yalnızca ritim bozukluğunun sürdürülmesine katkıda bulunmakla kalmaz, aynı zamanda trombogenez sürecini tetikleyerek inme riskini anlamlı ölçüde artırır. İnflamatuvar yanıtın yol açtığı endotel disfonksiyonu, trombosit aktivasyonunun artışı ve doku faktörü aracılı pıhtılaşma kaskadının uyarılması, atriyal trombüs oluşumu için elverişli bir ortam yaratmakta ve tromboembolik komplikasyonların gelişmesine zemin hazırlamaktadır (Thambidorai & ark., 2004: 805–807).

Ventriküler Aritmiler

İnflamasyon atriyal dokuyu etkilerken aynı zamanda ventriküler düzeyde de aritmojenik bir ortam oluşturarak potansiyel olarak ölümcül ritim bozukluklarının ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. MI sonrasında gelişen iskemik nekroz, güçlü bir inflamatuvar yanıtı tetikler aynı zamanda bu süreçte oluşan heterojen skar dokusu, ventriküler taşikardi için önemli bir elektriksel substrat oluşturur. Benzer şekilde, kardiyak sarkoidozda miyokard içerisinde gelişen yamalı fibrotik alanlar, ventriküler aritmilerin başlıca kaynağıdır. Sistemik inflamatuvar hastalıklarda da benzer mekanizmalar etkili olmaktadır; örneğin romatoid artritli hastalarda sitokinlerin kardiyak iyon kanalları üzerindeki doğrudan etkisi sonucunda QT aralığının uzadığı ve bunun ani kardiyak ölüm riskini artırdığı gösterilmiştir. Anti-IL-6 tedavisi gibi hedefe yönelik antiinflamatuvar tedavilerin QTc süresini kısaltabildiği bildirilmiştir; bu durum inflamasyonun ventriküler elektriksel stabilite üzerindeki belirgin etkisini desteklemektedir (Armbruster & ark., 2022: 250–262).

Tanısal Belirteçler ve Öngörücü Değerler

Klinik pratikte inflamatuvar aktivitenin değerlendirilmesinde kullanılan CRP ve yüksek duyarlılıklı CRP (hs-CRP), hem mevcut AF hem de gelecekte AF gelişme riskiyle bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. Nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ise AF rekürrensini,

mortaliteyi ve inme riskini öngörmeye sık kullanılan, kolay erişilebilir ve maliyet açısından etkin bir inflamatuvar belirteç olarak öne çıkmaktadır (Peng & ark., 2024: 1461923). Daha güncel bir parametre olan Pan-İmmün-İnflamasyon Değeri (PIV), nötrofil, trombosit ve monosit sayılarını entegre eden kapsamlı bir inflamasyon göstergesi olup, özellikle ablasyon sonrası AF rekürrensini saptamada NLR ve CRP'ye kıyasla daha yüksek duyarlılık ve özgüllük sunmasıyla dikkat çekmektedir (Murat & ark., 2023: e13872).

Genel olarak değerlendirildiğinde, aritmilerin çoğu altta yatan inflamatuvar bir sürecin klinik yansıması niteliğindedir. Bu nedenle inflamasyonun etkin bir şekilde kontrol altına alınması hem aritmilerin ortaya çıkmasının önlenmesinde hem de bu ritim bozukluklarına eşlik eden tromboembolik komplikasyonların azaltılmasında kritik bir rol oynamaktadır.

KAYNAKÇA

Andrade, J., Khairy, P., Dobrev, D., & Nattel, S. (2014). The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res*, 114(9), 1453–1468. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.303211

Angiolillo, D. J., Biasucci, L. M., Liuzzo, G., & Crea, F. (2004). [Inflammation in acute coronary syndromes: mechanisms and clinical implications]. *Rev Esp Cardiol*, 57(5), 433–446. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15151777>

Anker, S. D., Ponikowski, P., Varney, S., Chua, T. P., Clark, A. L., Webb-Peploe, K. M., . . . Coats, A. J. (1997). Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet*, 349(9058), 1050–1053. doi:10.1016/S0140-6736(96)07015-8

Armbruster, A. L., Campbell, K. B., Kahanda, M. G., & Cuculich, P. S. (2022). The role of inflammation in the pathogenesis and treatment of arrhythmias. *Pharmacotherapy*, 42(3), 250–262. doi:10.1002/phar.2663

Biasucci, L. M., Liuzzo, G., Ciervo, A., Petrucca, A., Piro, M., Angiolillo, D. J., . . . Maseri, A. (2003). Antibody response to chlamydial heat shock protein 60 is strongly associated with acute coronary syndromes. *Circulation*, 107(24), 3015–3017. doi:10.1161/01.CIR.0000078632.76653.6C

Biasucci, L. M., Liuzzo, G., Grillo, R. L., Caligiuri, G., Rebuzzi, A. G., Buffon, A., . . . Maseri, A. (1999). Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation*, 99(7), 855–860. doi:10.1161/01.cir.99.7.855

Bozkurt, B., Kribbs, S. B., Clubb, F. J., Jr., Michael, L. H., Didenko, V. V., Hornsby, P. J., . . . Mann, D. L. (1998). Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor-alpha promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation*, 97(14), 1382–1391. doi:10.1161/01.cir.97.14.1382

Bruins, P., te Velthuis, H., Yazdanbakhsh, A. P., Jansen, P. G., van Hardevelt, F. W., de Beaumont, E. M., . . . Hack, C. E. (1997). Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation*, 96(10), 3542–3548. doi:10.1161/01.cir.96.10.3542

Davies, M. J., & Thomas, A. (1984). Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med*, 310(18), 1137–1140. doi:10.1056/NEJM198405033101801

Dinerman, J. L., Mehta, J. L., Saldeen, T. G., Emerson, S., Wallin, R., Davda, R., & Davidson, A. (1990). Increased neutrophil elastase release in unstable angina pectoris and acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 15(7), 1559–1563. doi:10.1016/0735-1097(90)92826-n

Frantz, S., Falcao-Pires, I., Balligand, J. L., Bauersachs, J., Brutsaert, D., Ciccarelli, M., . . . Heymans, S. (2018). The innate immune system in chronic cardiomyopathy: a European Society of Cardiology (ESC) scientific statement from the Working Group on Myocardial Function of the ESC. *Eur J Heart Fail*, 20(3), 445–459. doi:10.1002/ejhf.1138

Groenewegen, A., Rutten, F. H., Mosterd, A., & Hoes, A. W. (2020). Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*, 22(8), 1342–1356. doi:10.1002/ejhf.1858

Guo, Y., Lip, G. Y., & Apostolakis, S. (2012). Inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 60(22), 2263–2270. doi:10.1016/j.jacc.2012.04.063

Hu, Y. F., Chen, Y. J., Lin, Y. J., & Chen, S. A. (2015). Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*, 12(4), 230–243. doi:10.1038/nrcardio.2015.2

Lam, C. S., Roger, V. L., Rodeheffer, R. J., Borlaug, B. A., Enders, F. T., & Redfield, M. M. (2009). Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol*, 53(13), 1119–1126. doi:10.1016/j.jacc.2008.11.051

Lavine, K. J., & Sierra, O. L. (2017). Skeletal muscle inflammation and atrophy in heart failure. *Heart Fail Rev*, 22(2), 179–189. doi:10.1007/s10741-016-9593-0

Lazzerini, P. E., Capecchi, P. L., Laghi-Pasini, F., & Boutjdir, M. (2017). Autoimmune channelopathies as a novel mechanism in cardiac arrhythmias. *Nat Rev Cardiol*, 14(9), 521–535. doi:10.1038/nrcardio.2017.61

Lenderink, T., Boersma, E., Heeschen, C., Vahanian, A., de Boer, M. J., Umans, V., . . . Investigators, C. (2003). Elevated troponin T and C-reactive protein predict impaired outcome for 4 years in patients with refractory unstable angina, and troponin T predicts benefit of treatment with abciximab in combination with PTCA. *Eur Heart J*, 24(1), 77–85. doi:10.1016/s0195-668x(02)00322-6

Li, K., Guo, D., Zhu, H., Hering-Smith, K. S., Hamm, L. L., Ouyang, J., & Dong, Y. (2010). Interleukin-6 stimulates epithelial sodium channels in mouse cortical collecting duct cells. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 299(2), R590–595. doi:10.1152/ajpregu.00207.2009

Libby, P., Pasterkamp, G., Crea, F., & Jang, I. K. (2019). Reassessing the Mechanisms of Acute Coronary Syndromes. *Circ Res*, 124(1), 150–160. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.311098

Libby, P., Ridker, P. M., & Maseri, A. (2002). Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 105(9), 1135–1143. doi:10.1161/hc0902.104353

Libby, P., & Simon, D. I. (2001). Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation*, 103(13), 1718–1720. doi:10.1161/01.cir.103.13.1718

Litvinukova, M., Talavera-Lopez, C., Maatz, H., Reichart, D., Worth, C. L., Lindberg, E. L., . . . Teichmann, S. A. (2020). Cells of the adult human heart. *Nature*, 588(7838), 466–472. doi:10.1038/s41586-020-2797-4

Liuzzo, G., Angiolillo, D. J., Buffon, A., Rizzello, V., Colizzi, C., Ginnetti, F., . . . Maseri, A. (2001). Enhanced response of blood monocytes to in vitro lipopolysaccharide-challenge in patients with recurrent unstable angina. *Circulation*, 103(18), 2236–2241. doi:10.1161/01.cir.103.18.2236

Liuzzo, G., Biasucci, L. M., Gallimore, J. R., Grillo, R. L., Rebuzzi, A. G., Pepys, M. B., & Maseri, A. (1994). The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*, 331(7), 417–424. doi:10.1056/NEJM199408183310701

Liuzzo, G., Buffon, A., Biasucci, L. M., Gallimore, J. R., Caligiuri, G., Vitelli, A., . . . Maseri, A. (1998). Enhanced inflammatory response to coronary angioplasty in patients with severe unstable angina. *Circulation*, 98(22), 2370–2376. doi:10.1161/01.cir.98.22.2370

Liuzzo, G., Kopecky, S. L., Frye, R. L., O'Fallon, W. M., Maseri, A., Goronzy, J. J., & Weyand, C. M. (1999). Perturbation of

the T-cell repertoire in patients with unstable angina. *Circulation*, 100(21), 2135–2139. doi:10.1161/01.cir.100.21.2135

Lok, D. J., Lok, S. I., Bruggink-Andre de la Porte, P. W., Badings, E., Lipsic, E., van Wijngaarden, J., . . . van der Meer, P. (2013). Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol*, 102(2), 103–110. doi:10.1007/s00392-012-0500-y

Lynch, S. V., & Pedersen, O. (2016). The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med*, 375(24), 2369–2379. doi:10.1056/NEJMr1600266

Maseri, A. (2003). The transition from stable to unstable coronary artery disease: a key research target. *Ital Heart J*, 4(5), 345–346. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12848093>

Mueller, T., Gegenhuber, A., Leitner, I., Poelz, W., Haltmayer, M., & Dieplinger, B. (2016). Diagnostic and prognostic accuracy of galectin-3 and soluble ST2 for acute heart failure. *Clin Chim Acta*, 463, 158–164. doi:10.1016/j.cca.2016.10.034

Murat, B., Murat, S., Ozgeyik, M., & Bilgin, M. (2023). Comparison of pan-immune-inflammation value with other inflammation markers of long-term survival after ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur J Clin Invest*, 53(1), e13872. doi:10.1111/eci.13872

Murphy, S. P., Kakkar, R., McCarthy, C. P., & Januzzi, J. L., Jr. (2020). Inflammation in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*, 75(11), 1324–1340. doi:10.1016/j.jacc.2020.01.014

Newby, A. C., & Zaltsman, A. B. (1999). Fibrous cap formation or destruction--the critical importance of vascular smooth muscle cell proliferation, migration and matrix formation.

Cardiovasc Res, 41(2), 345–360. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10341834>

Paulus, W. J., & Tschope, C. (2013). A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*, 62(4), 263–271. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.092

Pellicori, P., Zhang, J., Cuthbert, J., Urbinati, A., Shah, P., Kazmi, S., . . . Cleland, J. G. F. (2020). High-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure: patient characteristics, phenotypes, and mode of death. *Cardiovasc Res*, 116(1), 91–100. doi:10.1093/cvr/cvz198

Peng, L., Liu, L., Chai, M., Cai, Z., & Wang, D. (2024). Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio for clinical outcome in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*, 11, 1461923. doi:10.3389/fcvm.2024.1461923

Poelzl, G., Fetz, B., Altenberger, J., Fritsch, M., Auer, J., Stachl, E., . . . Care Personnel of the Austrian Society for, C. (2020). Heart failure disease management programs in Austria 2019 : A systematic survey of the Heart Failure Working Group and the Working Group for Cardiological Assistance and Care Personnel of the Austrian Society of Cardiology. *Wien Klin Wochenschr*, 132(11-12), 310–321. doi:10.1007/s00508-020-01615-y

Pomerance, A. (1958). Peri-arterial mast cells in coronary atheroma and thrombosis. *J Pathol Bacteriol*, 76(1), 55–70. doi:10.1002/path.1700760106

Radenovic, S., Loncar, G., Busjahn, A., Apostolovic, S., Zdravkovic, M., Karlicic, V., . . . Dungen, H. D. (2018). Systemic inflammation and functional capacity in elderly heart failure

patients. *Clin Res Cardiol*, 107(4), 362–367. doi:10.1007/s00392-017-1195-x

Ross, R. (1999). Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J*, 138(5 Pt 2), S419–420. doi:10.1016/s0002-8703(99)70266-8

Sawaya, S. E., Rajawat, Y. S., Rami, T. G., Szalai, G., Price, R. L., Sivasubramanian, N., . . . Khoury, D. S. (2007). Downregulation of connexin40 and increased prevalence of atrial arrhythmias in transgenic mice with cardiac-restricted overexpression of tumor necrosis factor. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 292(3), H1561–1567. doi:10.1152/ajpheart.00285.2006

Shah, R. V., Chen-Tournoux, A. A., Picard, M. H., van Kimmenade, R. R., & Januzzi, J. L. (2010). Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*, 12(8), 826–832. doi:10.1093/eurjhf/hfq091

Shah, S. J., Kitzman, D. W., Borlaug, B. A., van Heerebeek, L., Zile, M. R., Kass, D. A., & Paulus, W. J. (2016). Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. *Circulation*, 134(1), 73–90. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884

Takimoto, E., Champion, H. C., Li, M., Belardi, D., Ren, S., Rodriguez, E. R., . . . Kass, D. A. (2005). Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5A prevents and reverses cardiac hypertrophy. *Nat Med*, 11(2), 214–222. doi:10.1038/nm1175

Tang, W. H., Wang, Z., Fan, Y., Levison, B., Hazen, J. E., Donahue, L. M., . . . Hazen, S. L. (2014). Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: refining the

gut hypothesis. *J Am Coll Cardiol*, 64(18), 1908–1914.
doi:10.1016/j.jacc.2014.02.617

Testa, M., Yeh, M., Lee, P., Fanelli, R., Loperfido, F., Berman, J. W., & LeJemtel, T. H. (1996). Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 28(4), 964–971.
doi:10.1016/s0735-1097(96)00268-9

Thambidorai, S. K., Parakh, K., Martin, D. O., Shah, T. K., Wazni, O., Jasper, S. E., . . . Klein, A. L. (2004). Relation of C-reactive protein correlates with risk of thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 94(6), 805–807.
doi:10.1016/j.amjcard.2004.06.011

Tromp, J., Khan, M. A. F., Mentz, R. J., O'Connor, C. M., Metra, M., Dittrich, H. C., . . . van der Meer, P. (2017). Biomarker Profiles of Acute Heart Failure Patients With a Mid-Range Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*, 5(7), 507–517.
doi:10.1016/j.jchf.2017.04.007

Van Tassell, B. W., Seropian, I. M., Toldo, S., Mezzaroma, E., & Abbate, A. (2013). Interleukin-1beta induces a reversible cardiomyopathy in the mouse. *Inflamm Res*, 62(7), 637–640.
doi:10.1007/s00011-013-0625-0

Vasan, R. S., Sullivan, L. M., Roubenoff, R., Dinarello, C. A., Harris, T., Benjamin, E. J., . . . Framingham Heart, S. (2003). Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 107(11), 1486–1491.
doi:10.1161/01.cir.0000057810.48709.f6

Vulesevic, B., Sirois, M. G., Allen, B. G., de Denu, S., & White, M. (2018). Subclinical Inflammation in Heart Failure: A

Neutrophil Perspective. *Can J Cardiol*, 34(6), 717–725.
doi:10.1016/j.cjca.2018.01.018

Wherry, E. J., & Kurachi, M. (2015). Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat Rev Immunol*, 15(8), 486–499.
doi:10.1038/nri3862

Yokoyama, T., Vaca, L., Rossen, R. D., Durante, W., Hazarika, P., & Mann, D. L. (1993). Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor-alpha in the adult mammalian heart. *J Clin Invest*, 92(5), 2303–2312.
doi:10.1172/JCI116834

Yuan, D., Chu, J., Qian, J., Lin, H., Zhu, G., Chen, F., & Liu, X. (2023). New Concepts on the Pathophysiology of Acute Coronary Syndrome. *Rev Cardiovasc Med*, 24(4), 112.
doi:10.31083/j.rcm2404112

Zeiger, A. M., Ihling, C., Pistorius, K., Schachinger, V., & Schaefer, H. E. (1994). Increased tissue endothelin immunoreactivity in atherosclerotic lesions associated with acute coronary syndromes. *Lancet*, 344(8934), 1405–1406.
doi:10.1016/s0140-6736(94)90571-1

Zhang, L., Zhao, S., & Wang, Y. (2024). Diannexin alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury by orchestrating cardiomyocyte oxidative damage, macrophage polarization and fibrotic process by TLR4-NF-kB-mediated inactivation of NLRP3 inflammasome. *Int Immunopharmacol*, 130, 111668.
doi:10.1016/j.intimp.2024.111668

ATEROSKLEROTİK KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARDA İNFLAMASYONA YÖNELİK GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

KAYIHAN KARAMAN³

GİRİŞ

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar (AKVH), geleneksel olarak bir lipid depolanma bozukluğu olarak tanımlansa da güncel bilimsel veriler bu patolojinin her evresinde inflamasyonun belirleyici ve merkezi bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Bu bölümde, aterosklerozun patogenezindeki inflamatuvar düzenekler; endotelial disfonksiyondan başlayarak plak gelişimi, instabilite ve nihayetinde tromboza giden süreçte moleküler düzeyde incelenmektedir. Özellikle hs-CRP, IL-1 β ve IL-6 gibi biyobelirteçlerin prognostik değeri ele alınırken, statinlerin sadece LDL kolesterolü düşürmekle kalmayıp, hücre içi sinyal yollarını modüle ederek (pleiotropik etkiler) damar duvarında sağladığı vasküler koruma ve anti-inflamatuvar faydalar detaylandırılmaktadır. Ayrıca, lipid seviyelerini değiştirmeksizin sadece inflamasyonu hedefleyen Canakinumab (CANTOS) ve

³ Doçent Doktor, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0001-6915-2940

düşük doz kolşisin (LoDoCo2, COLCOT) gibi güncel tedavi stratejilerinin sunduğu çarpıcı klinik kanıtlar, "İnflamasyon Hipotezi" çerçevesinde tartışılmaktadır. SGLT2 inhibitörleri ve GLP-1 reseptör agonistleri gibi metabolik ajanların immün-modülatör etkileri ile yaşam tarzı müdahalelerinin sürece katkısının da değerlendirildiği bu bölüm, AKVH yönetiminde rezidüel riskin azaltılmasında anti-inflamatuar yaklaşımların gelecekteki vazgeçilmez yerini vurgulamayı amaçlamaktadır.

ATEROSKLEROTİK KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR VE İNFLAMASYON İLİŞKİSİ

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar (AKVH), uzun süre yalnızca lipid birikimiyle açıklanan bir süreç olarak değerlendirilmiş olsa da, güncel kanıtlar bu hastalığın dinamik ve inflamasyon aracılı bir patoloji olduğunu ortaya koymuştur. Vasküler duvarda gelişen inflamatuvar yanıt, ateroskleroza yalnızca ilerleyişini değil, aynı zamanda klinik olayların zamanlamasını ve şiddetini de belirleyen temel bir unsur olarak kabul edilmektedir. Bu bağlamda inflamasyon, aterosklerotik sürecin patofizyolojik merkezinde yer alan aktif bir bileşen olarak ele alınmalıdır (Ross, 1999: 115–126).

Güncel veriler, inflamasyonun aterosklerotik sürecin tüm evrelerinde merkezi bir rol oynadığını göstermektedir. Endotelial disfonksiyon ile başlayan süreçte, okside düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL) partikülleri damar duvarında inflamatuvar yanıtı tetikler; monositlerin intimaya göçü, makrofajlara dönüşümü ve köpük hücre oluşumu ile plak gelişimi hızlanır. İlerleyen aşamalarda sitokinler, kemokinler ve inflamatuvar hücreler plağın büyümesini sürdürürken, fibroz kapak bütünlüğünün bozulması plak instabilitesine zemin hazırlar. Sonuçta plak rüptürü ve bunu izleyen tromboz, akut koroner sendromlar ve iskemik infarktlerin temel patolojik mekanizmasını oluşturur (Libby, 2002:

868–874; Lusi, 2000: 233–241). Bu süreçte özellikle interlökin-1 β (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6) ve C-reaktif protein (CRP) gibi inflamatuvar belirteçlerin prognostik önemi giderek daha iyi anlaşılmaktadır (Hansson, 2005: 1685–1695; Ridker, 2016: 145–156, 2019: 437–450).

Bu bağlamda; inflamasyonun, aterosklerozun aktif ve hedeflenebilir bir bileşeni olduğu kabul edilmektedir. Nitekim son yıllarda yürütülen büyük ölçekli klinik çalışmalar, lipid düzeylerinden bağımsız olarak inflamatuvar yolların hedeflenmesinin kardiyovasküler olayları azaltabileceğini göstermiştir (Galkina & Ley, 2009: 165–197; Tabas & Glass, 2013: 166–172). Bu bulgular, anti-inflamatuvar tedavilerin aterosklerotik hastalıkların yönetiminde yeni ve tamamlayıcı bir tedavi stratejisi olarak değerlendirilmesine olanak sağlamıştır.

Bu bölümün amacı, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde inflamasyonun rolünü kavramsal bir çerçeve içinde ele almak ve bu biyolojik temelin ışığında geliştirilen yeni anti-inflamatuvar tedavi yaklaşımlarını ve klinik kanıtları tartışmaktır. Böylece, klasik risk faktörü kontrolünün ötesine geçen, daha bütüncül ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin klinik pratiğe yansımalarının ortaya konması hedeflenmektedir.

GELENEKSEL TEDAVİLERİN ANTİ-İNFLAMATUAR YÖNLERİ

Statinler

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde statinler, lipid düşürücü etkileri nedeniyle uzun yıllardır kullanılmaktadır. Klinik çalışmalar, statinlerin kardiyovasküler faydalarının yalnızca LDL-K azalmasına bağlı olmadığını, bunun ötesinde belirgin anti-inflamatuvar ve vasküler koruyucu pleiotropik etkilere sahip olduğunu ortaya koymuştur. Bu çok yönlü etkiler,

statinlerin aterosklerozun patofizyolojik temeline doğrudan müdahale edebilmesini sağlamaktadır (Nissen & ark., 2005: 29–38; Weber & Noels, 2011: 1410–1422).

Pleiotropik Etkiler: Lipid Düşürmenin Ötesinde

Statinler, HMG-CoA redüktaz enzimini inhibe ederek kolesterol biyosentezini baskılar; ancak aynı zamanda mevalonat yolunun ara ürünlerini de azaltarak hücresel sinyal iletiminde görev alan küçük GTP-bağlayıcı proteinlerin aktivitesini sınırlar. Bu durum, vasküler düz kas hücre proliferasyonunun, oksidatif stresin ve inflammatuar hücre aktivasyonunun baskılanmasına katkı sağlar. Pleiotropik etkiler olarak tanımlanan bu mekanizmalar, statinlerin endotelial fonksiyonları iyileştirmesini ve inflammatuar süreci modüle etmesini mümkün kılar (Davignon, 2004: III39–43; Liao & Laufs, 2005: 89–118).

Anti-İnflammatuar Mekanizmalar

Statinlerin anti-inflammatuar etkilerinin merkezinde endotelial fonksiyonların iyileştirilmesi yer almaktadır. Bu ajanlar, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) ekspresyonunu ve aktivitesini artırarak nitrik oksit (NO) biyoyararlanımını yükseltir. Artan NO düzeyleri, vazodilatasyonu desteklemenin yanı sıra trombosit agregasyonunu ve lökosit adezyonunu azaltarak damar duvarında anti-inflammatuar bir ortam oluşturur (Davignon, 2004: III39–43; Ridker & ark., 2005: 20–28).

Buna ek olarak statinler, pro-inflammatuar sitokinlerin üretimini baskılayarak sistemik ve lokal inflamasyonu azaltır. Özellikle IL-6 ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) gibi aterosklerozda kilit rol oynayan medyatörlerin düzeylerinde belirgin düşüş sağlandığı gösterilmiştir. Bu sitokinlerin azalması, hepatik CRP sentezinin baskılanmasına da katkıda bulunur (Ridker, 2016: 145–156). Nitekim yüksek duyarlılık CRP (hs-CRP) düzeylerinde

statin tedavisi ile elde edilen düşüş, anti-inflamatuar etkinliğin klinik bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (Jain & Ridker, 2005: 977–987; Ridker & ark., 2005: 20–28; Zhou & Liao, 2009: 467–478).

Bu etki, özellikle JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) çalışması ile klinik düzeyde net biçimde ortaya konmuştur (Ridker & ark., 2008: 2195–2207). Söz konusu çalışmada, LDL-K düzeyleri normal sınırlarda olmasına rağmen hs-CRP düzeyleri yüksek olan bireylerde rosuvastatin tedavisinin, majör kardiyovasküler olayları anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Bu bulgu, inflamasyonun lipidlerden bağımsız olarak hedeflenmesinin klinik önemini vurgulayan dönüm noktalarından biri olarak kabul edilmektedir.

Plak Stabilizasyonu ve Klinik Sonuçlar

Statinlerin anti-inflamatuar etkileri, aterosklerotik plak morfolojisi üzerinde de belirgin sonuçlar doğurmaktadır. Statin tedavisi, plak içindeki lipit çekirdeğinin hacmini azaltırken, kollajen sentezini artırarak fibröz başlığın kalınlaşmasına ve mekanik olarak güçlenmesine katkıda bulunur. Aynı zamanda makrofaj aktivasyonunun ve metalloproteinaz salınımının baskılanması, fibröz başlığın yıkımını önleyerek plağın rüptüre yatkınlığını azaltır. Bu yapısal değişiklikler, klinik olarak plak stabilizasyonu ile sonuçlanır ve akut trombotik olay riskinin düşmesine katkı sağlar (Jain & Ridker, 2005: 977–987).

Sonuç olarak statinler, AKVH'nin tedavisinde yalnızca lipid düşürücü ajanlar değil, aynı zamanda güçlü anti-inflamatuar ve plak stabilize edici ilaçlar olarak değerlendirilmelidir. Bu özellikleri, statinleri hem klasik hem de inflamasyona yönelik tedavi yaklaşımlarının temel bileşeni hâline getirmektedir.

Geleneksel Tedavilerin Anti-İnflamatuar Yönleri: Aspirin ve Diğerleri

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların yönetiminde kullanılan bazı geleneksel tedaviler, primer olarak lipid düşürücü ya da antitrombotik amaçlarla geliştirilmiş olsalar da, güncel veriler bu ajanların inflamatuvar süreçler üzerinde de dolaylı veya doğrudan etkilerinin bulunduğunu göstermektedir. Aspirin ve proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9) inhibitörleri, bu bağlamda en fazla dikkat çeken ajanlar arasında yer almaktadır (Serhan, 2017: 1–11).

Aspirin (Asetilsalisilik Asit)

Aspirin, kardiyovasküler hastalıklarda en uzun süredir kullanılan ilaçlardan biri olup, temel etki mekanizması trombositlerde siklooksijenaz-1 (COX-1) enzimini irreversibl olarak inhibe etmesine dayanır. Bu inhibisyon, trombosit agregasyonunun güçlü bir uyarıcısı olan tromboksan A₂ (TXA₂) sentezini baskılayarak antiplatelet etki sağlar. Bu özellik, sekonder korunmada aspirin kullanımını vazgeçilmez kılmıştır.

Bununla birlikte, aspirinin klinik faydalarının yalnızca antitrombotik etkilerle sınırlı olmadığı, düşük doz aspirin kullanımının dolaylı anti-inflamatuvar mekanizmalar yoluyla da aterosklerotik süreci modüle edebileceği ileri sürülmektedir. Düşük doz aspirin, COX-2 enziminin asetilasyonu yoluyla araşidonik asit metabolizmasını değiştirerek, klasik pro-inflamatuvar prostaglandinlerin yerine inflamasyonun çözülmesini destekleyen özel lipid medyatörlerinin üretimini artırabilir. Bu medyatörler arasında resolvinler, lipoksinler ve protektinler yer almakta olup, inflamatuvar yanıtın aktif olarak sonlandırılmasında önemli rol oynamaktadır. Bu mekanizmanın, kronik damar duvarı inflamasyonunun baskılanmasına potansiyel katkı sunduğu düşünülmektedir (Patrono, 1994: 1287–1294).

Ancak aspirinin bu anti-inflamatuvar etkilerinin klinik düzeyde ne ölçüde anlamlı olduğu konusu halen tartışmalıdır. Primer

korunmada aspirin kullanımına ilişkin çalışmalarda elde edilen sınırlı fayda ve artmış kanama riski, bu ilacın inflamasyon temelli kardiyovasküler korunmadaki rolünün hasta bazlı dikkatli değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır.

PCSK9 İnhibitörleri

PCSK9 inhibitörleri (alirokumab, evolokumab), AKVH'ın tedavisinde güçlü LDL-K düşürücü ajanlar olarak klinik pratiğe girmiştir. Bu ajanlar, hepatosit yüzeyindeki LDL reseptörlerinin yıkımını engelleyerek dolaşımdaki LDL-K düzeylerini belirgin biçimde azaltır ve bu sayede kardiyovasküler olay riskinde anlamlı düşüş sağlar (Patrono, 1994: 1287–1294).

Son yıllarda ortaya çıkan deneysel ve klinik veriler, PCSK9'un yalnızca lipid metabolizması ile ilişkili olmadığını, aynı zamanda inflamatuvar yollarda da rol oynayabileceğini düşündürmektedir. PCSK9'un makrofaj aktivasyonunu artırabildiği, endotelial disfonksiyona katkı sağlayabileceği ve inflamatuvar sitokin salınımını uyarabileceği yönünde bulgular mevcuttur. Bu bağlamda PCSK9 inhibitörlerinin, LDL-K düşürmenin ötesinde, vasküler inflamasyonu azaltıcı ek faydalar sağlayabileceği ileri sürülmektedir (Sabatine & ark., 2017: 1713–1722).

Her ne kadar büyük klinik çalışmalarda PCSK9 inhibitörlerinin hs-CRP düzeyleri üzerindeki etkileri sınırlı görünse de, plak stabilizasyonu ve inflamatuvar hücre aktivitesinin baskılanması yoluyla dolaylı anti-inflamatuvar etkiler oluşturabileceği düşünülmektedir. Bu özellikleri, PCSK9 inhibitörlerini rezidüel lipid ve potansiyel rezidüel inflamatuvar riskin birlikte hedeflendiği modern tedavi stratejilerinde önemli bir konuma yerleştirmektedir (Sabatine & ark., 2017: 1713–1722).

Sonuç olarak aspirin ve PCSK9 inhibitörleri, farklı mekanizmalar üzerinden aterosklerotik sürecin inflamatuvar

bileşenlerini etkileme potansiyeline sahiptir. Bu ajanların anti-inflamatuar yönlerinin daha iyi anlaşılması, gelecekte daha bireyselleştirilmiş ve patofizyoloji temelli tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ACE-İ)'nin Anti-İnflamatuar Rolü

Renin–anjiyotensin–aldosteron sistemi (RAAS), yalnızca kan basıncı regülasyonunda değil, aynı zamanda vasküler inflamasyon, oksidatif stres ve aterosklerotik plak progresyonunda da merkezi bir rol oynamaktadır. Anjiyotensin II, vasküler düz kas hücreleri ve endotel hücreleri üzerinde güçlü proinflamatuar etkiler göstererek sitokin üretimini, adezyon molekül ekspresyonunu ve reaktif oksijen türlerinin oluşumunu artırmaktadır. Bu nedenle RAAS aktivasyonu, aterosklerotik sürecin ilerlemesini kolaylaştıran önemli bir patofizyolojik mekanizma olarak kabul edilmektedir. ACE-İ, bu yolağı baskılayarak aterosklozun inflamatuvar bileşenini dolaylı fakat klinik olarak anlamlı biçimde hedeflemektedir (Ferrario & Strawn, 2006: 121–128).

ACE inhibitörlerinin anti-inflamatuar etkileri, temel olarak anjiyotensin II düzeylerinin azalması ve bradikinin biyoyararlanımının artması üzerinden gerçekleşmektedir. Anjiyotensin II'nin baskılanması, proinflamatuar sitokinlerin (özellikle IL-6 ve TNF- α) ekspresyonunu azaltırken; bradikinin aracılı NO salınımının artışı, endotel fonksiyonunun iyileşmesine katkı sağlamaktadır. Bu mekanizmalar sonucunda, endotel yüzeyinde VCAM-1 ve ICAM-1 gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonu azalmakta ve inflamatuvar hücrelerin damar duvarına göçü sınırlandırılmaktadır. Böylece ACE-İ, aterosklerotik plak bölgesinde daha az inflamatuvar bir ortam oluşturulmasına katkıda bulunmaktadır (Ferrario & Strawn, 2006: 121–128).

Klinik çalışmalardan elde edilen veriler, ACE-İ'nin kardiyovasküler olayları azaltıcı etkilerinin yalnızca antihipertansif etkilerle açıklanamayacağını göstermektedir. HOPE ve EUROPA gibi büyük randomize çalışmalar, normotansif veya hafif hipertansif bireylerde dahi ACE-İ tedavisinin majör kardiyovasküler olaylarda anlamlı azalma sağladığını ortaya koymuştur. Bu durum, ACE-İ'nin vasküler koruyucu etkilerinin, inflamasyon ve endotel disfonksiyonu üzerindeki olumlu etkilerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim bazı çalışmalarda ACE-İ tedavisi ile hs-CRP düzeylerinde hafif fakat anlamlı düşüşler bildirilmiştir (Fox & Investigators, 2003: 782–788; Heart Outcomes Prevention Evaluation Study & ark., 2000: 145–153).

Güncel literatür, ACE-İ'nin inflamasyonu doğrudan hedefleyen ajanlar (kolşisin veya IL-1β inhibitörleri gibi) kadar güçlü bir anti-inflamatuar etki göstermediğini, ancak rezidüel inflamatuvar riskin azaltılmasına dolaylı katkı sağladığını ortaya koymaktadır. Bu özellikleriyle ACE-İ, AKVH'nın tedavisinde temel taş olan statin tedavisine tamamlayıcı bir rol üstlenmektedir. Özellikle hipertansiyon, diyabet veya sol ventrikül disfonksiyonu gibi ek risk faktörleri bulunan hastalarda, RAAS blokajının inflamatuvar yükü azaltarak uzun dönem vasküler sonuçları iyileştirdiğini düşünölmektedir (Ferrario & Strawn, 2006: 121–128).

Sonuç olarak ACE-İ, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarda inflamasyonu doğrudan baskılayan ajanlar arasında yer almamakla birlikte, RAAS aracılı inflamatuvar ve oksidatif süreçleri modöle ederek vasküler koruma sağlayan önemli bir tedavi grubudur. Bu ajanların anti-inflamatuar etkileri, çok mekanizmalı kardiyovasküler faydalarının ayrılmaz bir parçası olarak değeriendirilmeli ve rezidüel kardiyovasküler riskin yönetiminde bütöncöl bir strateji içinde ele alınmalıdır.

Spesifik Anti-İnflamatuar Tedavi Hedefleri

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların kronik inflammatuar doğasının netleşmesi, geleneksel risk faktörlerini kontrol etmenin yanı sıra inflammatuar yolları doğrudan hedeflemeye yönelmesine zemin hazırlamıştır. Bu bağlamda, ateroskleroz patogeneğinde kilit rol oynayan sitokinler, inflammasomlar ve lökosit göçünü düzenleyen kemokin sistemleri, son yıllarda geliştirilen spesifik anti-inflammatuar tedavilerin odak noktası hâline gelmiştir.

Sitokin Yolları: IL-1, IL-6 ve TNF- α

Aterosklerotik lezyonlarda artmış ekspresyon gösteren pro-inflammatuar sitokinler, plak progresyonu ve instabilitesinde merkezi rol oynamaktadır. Bu sitokinler arasında IL-1, özellikle IL-1 β izoformu, inflammatuar yanıtın başlatıcı bileşeni olarak öne çıkmaktadır (Libby, 2002: 868–874). IL-1 β , endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırarak lökosit adezyonunu kolaylaştırır ve makrofaj aktivasyonunu sürdürür. Aynı zamanda düz kas hücre proliferasyonu ve metalloproteinaz salınımını uyurarak plak instabilitesine katkıda bulunur (Ridker, 2016: 145–156).

IL-6, IL-1 yolunun aşağı akım (downstream) medyatörlerinden biri olup, sistemik inflamasyonun önemli bir belirteçidir. Hepatik akut faz yanıtını tetikleyerek C- CRP sentezini artırır ve bu yönüyle hem patojenik hem de prognostik öneme sahiptir. IL-6 yolunun hedeflenmesi, lokal vasküler inflamasyon ile sistemik inflammatuar yükün birlikte baskılanması açısından cazip bir strateji olarak değerlendirilmektedir (Ridker, 2016: 145–156).

Tümör nekroz faktörü- α ise aterosklerotik plaklarda makrofajlar ve T-lenfositler tarafından yoğun şekilde üretilen güçlü bir pro-inflammatuar sitokindir. TNF- α , endotelyal disfonksiyonu derinleştirerek nitrik oksit biyoyararlanımını azaltır, oksidatif stresi artırır ve trombojenik bir damar ortamı oluşturur (Leng & ark., 2008: 879–884). Romatolojik hastalıklarda TNF- α inhibisyonunun

kardiyovasküler risk üzerindeki potansiyel olumlu etkileri, bu yolun AKVH'deki önemini dolaylı olarak desteklemektedir.

İnflammasomlar ve NLRP3 Kompleksi

Son yıllarda inflamasyonun hücresel düzeyde nasıl başlatıldığını açıklayan en önemli yapılardan biri, inflammasomlar olarak tanımlanan çoklu protein kompleksleridir. Bunlar arasında NOD-like reseptör familyasına ait NLRP3 inflammasomu, ateroskleroz patogenezinde merkezi bir konuma sahiptir. Makrofajlarda kolesterol kristalleri, okside LDL ve hücresel stres sinyalleri tarafından aktive edilen NLRP3 inflammasomu, pro-IL-1 β ve pro-IL-18'in aktif formlarına dönüştürülmesini sağlayarak güçlü bir inflammatuar yanıt başlatır (Duewell & ark., 2010: 1357–1361; Martinon, Burns, & Tschopp, 2002: 417–426).

NLRP3 inflammasomunun aktivasyonu, aterosklerotik lezyonlarda inflamasyonun sürekliliğini sağlayan temel mekanizmalardan biri olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle inflammasomun veya onun aşağı akım ürünlerinin hedeflenmesi, inflammatuar süreci daha “üst düzeyde” baskılayabilen yenilikçi bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. NLRP3 eksenine yönelik farmakolojik müdahaleler, aterosklerozun biyolojik temelini hedefleyen özgün tedavi stratejileri arasında değerlendirilmektedir (Grebe & Latz, 2013: 313).

Lökositler ve Kemokin Hedefleri

Aterosklerozun erken ve ilerleyen evrelerinde monositlerin damar duvarına göçü ve intimada birikimi, inflammatuar sürecin devamı açısından kritik öneme sahiptir. Bu göç, büyük ölçüde kemokinler ve onların reseptörleri tarafından düzenlenmektedir. Özellikle monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1/CCL2) ve onun reseptörü olan CCR2, aterosklerotik lezyonlara monosit çekilmesinde kilit rol oynamaktadır (Boring & ark., 1998: 894–897).

Kemokin veya kemokin reseptörlerini hedefleyen tedaviler, inflammatuar hücrelerin damar duvarına girişini sınırlandırarak aterosklerozun ilerlemesini yavaşlatmayı amaçlamaktadır. Her ne kadar bu stratejiler henüz rutin klinik kullanıma girmemiş olsa da, deneysel çalışmalar ve erken faz klinik veriler, lökosit göçünün baskılanmasının plak progresyonunu ve instabilitesini azaltabileceğini düşündürmektedir (Charo & Taubman, 2004: 858–866; Gerszten & ark., 1999: 718–723).

Sonuç olarak sitokin yolları, inflammasomlar ve lökosit-kemokin birlikteliği, AKVH’da spesifik anti-inflammatuar tedavilerin temel hedeflerini oluşturmaktadır.

Kanıt Temelli Yeni Bir Tedavi: Kolşisin

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde inflamasyonun merkezi rolünün netleşmesi, doğrudan inflammatuar yolları hedefleyen tedavi yaklaşımlarına olan ilgiyi artırmıştır. Bu bağlamda, uzun yıllardır romatolojik ve oto-inflammatuar hastalıkların tedavisinde kullanılan kolşisin, düşük dozlarda uygulanması hâlinde kardiyovasküler hastalıklarda etkinliği kanıtlanmış nadir anti-inflammatuar ajanlardan biri olarak öne çıkmaktadır. Kolşisinin, lipid düzeylerinden bağımsız etkiler göstermesi, rezidüel inflammatuar riskin hedeflenmesinde önemli bir avantaj sunmaktadır (Nidorf & ark., 2020: 1838–1847).

Etki Mekanizması: Çoklu Anti-Inflammatuar Yollar

Kolşisin, temel olarak hücre içi mikrotübül polimerizasyonunu inhibe ederek etki gösterir. Mikrotübüllerin bozulması, inflammatuar hücrelerin migrasyonu, adezyonu ve sitokin salınımı için gerekli olan hücresel süreçleri sekteye uğratır. Bu mekanizma özellikle nötrofiller üzerinde belirgindir; kolşisin, nötrofil kemotaksisini ve endotele adezyonunu baskılayarak

vasküler inflamasyonun önemli bir bileşenini hedef alır (Nidorf & ark., 2020: 1838–1847).

Bunun yanı sıra kolşisin, NLRP3 inflammasomunun aktivasyonunu inhibe ederek pro-inflamatuar sitokinlerin, özellikle IL-1 β ve IL-18 salınımını azaltır. Bu etki, inflamasyon kaskadının üst basamaklarında müdahale edilmesini sağlayarak aşağı akımda IL-6 ve CRP düzeylerinin de düşmesine katkıda bulunur. Bu çoklu etki profili, kolşisini aterosklerozun biyolojik temelini hedefleyen özgün bir ajan hâline getirmektedir (Nidorf & ark., 2013: 404–410).

İnflamasyonun Klinik Önemi: CANTOS Çalışmasından Öğrenilenler

Kolşisin çalışmalarının yorumlanabilmesi açısından, inflamasyonun kardiyovasküler olaylar üzerindeki nedensel rolünü ortaya koyan CANTOS (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study) çalışması kritik bir dönüm noktasıdır (Ridker & ark., 2017: 1119–1131). Bu çalışmada, geçirilmiş miyokard enfarktüsü olan ve hs-CRP düzeyleri yüksek hastalarda IL-1 β 'yı hedefleyen monoklonal antikor kanakinumabın, LDL-K düzeylerini etkilemeksizin majör kardiyovasküler olayları anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir. CANTOS, inflamasyonun doğrudan baskılanmasının kardiyovasküler prognozu iyileştirebileceğini kanıtlayan ilk büyük randomize klinik çalışma olması nedeniyle, kolşisin gibi daha erişilebilir anti-inflamatuar ajanların klinik araştırmalarına güçlü bir bilimsel zemin hazırlamıştır.

Düşük Doz Kolşisin ve Klinik Çalışmalar: LoDoCo ve LoDoCo2

Kolşisinin kardiyovasküler alandaki etkinliği, özellikle düşük doz (0.5 mg/gün) kullanımıyla yürütülen randomize kontrollü çalışmalarla netleşmiştir. LoDoCo (Low-Dose Colchicine) çalışmasında, stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda düşük doz kolşisin tedavisinin, standart tedaviye eklenmesiyle majör advers kardiyovasküler olayların (MACE) anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir (Nidorf & ark., 2013: 404–410; Ridker & ark., 2017: 1119–1131; Tardif & ark., 2019: 2497–2505). Bu bulgular, daha geniş hasta popülasyonunu kapsayan LoDoCo2 çalışması ile teyit edilmiştir.

LoDoCo2 çalışmasında, kronik koroner sendromlu hastalarda düşük doz kolşisin tedavisi; kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü, iskemik inme ve iskemik revaskülarizasyon gibi bileşik sonlanım noktalarında belirgin bir risk azalması sağlamıştır (Nidorf & ark., 2013: 404–410). Bu sonuçlar, kolşisinin sekonder korunmada, geleneksel lipid düşürücü ve antitrombotik tedavilere ek olarak etkili bir tamamlayıcı strateji olabileceğini ortaya koymuştur.

Monoklonal Antikorlar ve Sitokin Hedefleme

Bu alandaki en güçlü kanıt, interlökin-1 beta (IL-1 β) yolunu hedefleyen monoklonal antikor Canakinumab ile elde edilmiştir (Ridker & ark., 2017: 1119–1131).

Canakinumab ve CANTOS Çalışması

Canakinumab, doğuştan gelen bağışıklık yanıtında merkezi rol oynayan IL-1 β 'ya özgül olarak bağlanan tam insan monoklonal antikorudur. IL-1 β , NLRP3 inflammasomu aktivasyonu sonrası salınan ve aterosklerotik inflamasyonu başlatan temel sitokinlerden biri olarak kabul edilmektedir. Bu sitokinin inhibisyonu, inflamatuvar kaskadın erken ve üst basamaklarında müdahale edilmesini mümkün kılmaktadır.

CANTOS (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study) çalışması, geçirilmiş miyokard enfarktüsü öyküsü olan ve hs-CRP düzeyleri ≥ 2 mg/L olan hastalarda yürütülmüştür (Ridker & ark., 2017: 1119–1131). Çalışmada Canakinumab tedavisi, LDL-K düzeylerini etkilemeksizin, hs-CRP ve IL-6 düzeylerinde anlamlı düşüş sağlamış; buna paralel olarak majör advers kardiyovasküler olaylar (MACE) belirgin ölçüde azalmıştır. Bu sonuçlar, inflamasyonun lipidlerden bağımsız olarak hedeflenmesinin kardiyovasküler fayda sağlayabileceğini net biçimde ortaya koymuştur.

İnflamasyon Hipotezi ve Klinik Çıkarımlar

CANTOS çalışması, “İnflamasyon Hipotezi” için doğrudan ve güçlü bir kanıt sunmuştur. İlk kez, lipid düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmaksızın yalnızca inflamasyonun baskılanması yoluyla kardiyovasküler olayların azaltılabileceği gösterilmiştir. Bu bulgu, aterosklerozun patofizyolojisinde inflamasyonun yalnızca eşlik eden bir süreç değil, bağımsız ve hedeflenebilir bir terapötik bileşen olduğunu teyit etmiştir.

Bununla birlikte, CANTOS’un sonuçları tüm anti-inflamatuvar yaklaşımların eşdeğer olmadığını da göstermiştir. Klinik faydanın, inflamasyonun spesifik ve doğru yollarının hedeflenmesine bağlı olduğu anlaşılmıştır. Bu durum, daha seçici ve hasta bazlı tedavi stratejilerinin önemini artırmıştır.

Klinik Uygulamadaki Zorluklar

Canakinumab’ın klinik pratiğe entegrasyonunu sınırlayan en önemli faktörlerden biri yüksek maliyetidir. Bunun yanı sıra, IL-1 β inhibisyonunun bağışıklık yanıtı üzerindeki baskılayıcı etkisi nedeniyle, özellikle ölümcül seyir gösterebilen enfeksiyonlarda artış gözlenmiştir. Bu güvenlik endişeleri, Canakinumab’ın AKVH tedavisinde rutin kullanımını kısıtlamış; ilacın daha çok seçilmiş

hasta gruplarında ve araştırma ortamlarında değerlendirilmesine neden olmuştur.

Sonuç olarak Canakinumab, inflamasyonun aterosklerotik hastalıklarda bağımsız bir hedef olduğunu kanıtlamış; ancak pratik kullanım açısından daha erişilebilir ve güvenli anti-inflamatuar ajanlara olan ihtiyacı da açıkça ortaya koymuştur.

İmmün Modülasyon ve Diğer Biyolojik Ajanlar

Sitokin hedefleme stratejilerinin başarısı ve sınırlılıkları, AKVH daha geniş bir immün modülasyon perspektifinin değerlendirilmesini gerekli kılmıştır. Bu bağlamda IL-6 yolu, metotreksat ve JAK-STAT sinyal sistemi gibi farklı inflamatuvar eksenler araştırmaların odağı hâline gelmiştir.

IL-6 Hedefleme: Potansiyel ve Riskler

Interlökin-6 (IL-6), hem akut hem de kronik inflamatuvar yanıtın merkezinde yer alan pleiotropik bir sitokindir. IL-1 β 'nın aşağı akım medyatörü olan IL-6, hepatik akut faz yanıtını uyararak CRP sentezini artırır ve sistemik inflamasyonun klinik bir göstergesi hâline gelir. Bu nedenle IL-6 sinyalizasyonunun bloke edilmesi, teorik olarak inflamatuvar yükün daha geniş ölçekte baskılanmasını sağlayabilir (Ridker, 2016: 145–156).

IL-6 reseptör antagonisti olan Tocilizumab, romatoid artrit tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu hasta grubunda, Tocilizumab tedavisinin inflamatuvar belirteçleri belirgin biçimde azalttığı; ancak paradoksal olarak LDL kolesterol düzeylerinde artışa yol açabildiği gösterilmiştir (Ridker, 2019: 437–450). Bu durum, IL-6 hedeflemenin AKVH açısından potansiyel faydalarının, lipid metabolizması ve enfeksiyon riski gibi yan etkilerle dengelenmesi gerektiğini düşündürmektedir. Mevcut veriler ışığında IL-6 inhibisyonu, umut verici ancak dikkatli değerlendirilmesi gereken bir strateji olarak kabul edilmektedir.

Metotreksat ve CIRT Çalışması

Düşük doz metotreksat (MTX), romatizmal hastalıklarda uzun süredir kullanılan bir immün modülatördür ve bu hasta grubunda gözlenen daha düşük kardiyovasküler olay oranları, MTX'in AKVH riskini azaltabileceği hipotezini doğrumuştur. Bu hipotez, CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial) çalışması ile test edilmiştir (Ridker & ark., 2019: 752–762).

CIRT çalışmasında, geçirilmiş miyokard enfarktüsü öyküsü olan ve diyabet veya metabolik sendromu bulunan hastalarda düşük doz MTX'in kardiyovasküler olaylar üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Ancak çalışma sonuçları, MTX'in ne hs-CRP, ne IL-6 düzeylerini düşürdüğünü ne de MACE riskini azalttığını göstermiştir. Bu olumsuz sonuçlar, anti-inflamatuar tedavilerin etkinliğinin inflamasyonun doğru biyolojik yollarını hedeflemesine bağlı olduğunu; non-selektif immün baskılamanın yeterli olmadığını ortaya koymuştur (Kishore & Verma, 2012: 118–124).

JAK-STAT İnhibitörleri

Janus kinaz–sinyal transdüktör ve aktivatör (JAK-STAT) yolu, birçok sitokinin hücre içi sinyal iletiminde ortak bir yol oluşturur. Bu yolak, inflammatuar yanıtın düzenlenmesinde kritik rol oynadığı için, romatolojik ve oto-inflamatuar hastalıklarda JAK inhibitörleri giderek daha fazla kullanılmaktadır.

AKVH açısından bakıldığında, JAK-STAT inhibitörlerinin teorik olarak çoklu sitokin sinyallerini baskılayabilmesi cazip bir özellik sunmaktadır. Ancak bu ajanların tromboembolik olaylar ve lipid profili üzerindeki olumsuz etkilerine dair bulgular, kardiyovasküler alanda temkinli yaklaşımı zorunlu kılmaktadır. Bu nedenle JAK-STAT inhibitörleri, şu aşamada AKVH için deneysel

ve dikkatle izlenmesi gereken potansiyel ajanlar arasında yer almaktadır (Kishore & Verma, 2012: 118–124).

Dişabet İlaçlarının Anti-İnflamatuvar Etkileri

Tip 2 dişabet ve AKVH, patofizyolojik olarak insülin direnci, oksidatif stres ve kronik inflamasyon ile güçlü bir ilişki içerisinde. Son yıllarda geliştirilen bazı antidiyabetik ajanların, glisemik kontrolün ötesinde kardiyovasküler olayları azaltması, bu ilaçların anti-inflamatuvar ve vasküler koruyucu etkilerini gündeme getirmiştir. Bu bağlamda sodyum-glukoz kotransporter-2 inhibitörleri (SGLT2i'ler) ve glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA) öne çıkmaktadır.

SGLT2 İnhibitörleri

SGLT2i'leri, kardiyovasküler mortalite, kalp yetersizliği nedenli hastaneye yatışlar ve böbrek sonlanımları üzerindeki belirgin faydalarıyla kardiyometabolik tedavinin temel taşlarından biri hâline gelmiştir. Bu etkilerin büyüklüğü, sağlanan yararın yalnızca kan glukoz düzeylerindeki düşüşle açıklanamayacağını göstermektedir.

Deneyssel ve klinik ön veriler, SGLT2i'lerinin inflamasyonu ve oksidatif stresini azalttığını düşündürmektedir. Bu ajanların, pro-inflamatuvar sitokin ekspresyonunu baskıladığı, reaktif oksijen türlerinin üretimini azalttığı ve mitokondriyal fonksiyonları iyileştirdiğı gösterilmiştir. Ayrıca adipokin profilinin düzelmesi ve viseral yağ dokusunda inflamasyonun azalması, SGLT2i'lerin sistemik anti-inflamatuvar etkilerine katkıda bulunabilir. Bu mekanizmalar, SGLT2i'lerinin aterosklerotik süreçler üzerindeki dolaylı koruyucu etkilerini açıklayan biyolojik bir zemin sunmaktadır (Kishore & Verma, 2012: 118–124).

GLP-1 Reseptör Agonistleri

GLP-1 reseptör agonistleri ile yürütülen büyük kardiyovasküler sonuç çalışmaları, bu ajanların aterosklerotik olay riskini anlamlı biçimde azalttığını ortaya koymuştur. Özellikle miyokard enfarktüsü ve inme riskindeki azalma, GLP-1 RA'ların doğrudan damar duvarı üzerinde etkileri olabileceğini düşündürmektedir.

Preklinik çalışmalarda GLP-1 RA'ların, makrofaj aktivasyonunu azalttığı, inflamatuvar kemokin ve sitokin üretimini baskıladığı ve endotelial fonksiyonları iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu ajanların, aterosklerotik plak içindeki inflamatuvar hücre yükünü azaltarak plak stabilizasyonuna katkı sağlayabileceği hipotezi giderek güç kazanmaktadır. Bu özellikler, GLP-1 RA'ları kardiyometabolik inflamasyonun hedeflenmesinde önemli bir farmakolojik araç hâline getirmektedir (Marso & ark., 2016: 311–322).

DİYET VE YAŞAM TARZI MÜDAHALELERİN ANTI-İNFLAMATUAR BOYUTU

Farmakolojik tedavilere ek olarak, diyet ve yaşam tarzı müdahaleleri AKVH'da inflamasyonun kontrol altına alınmasında vazgeçilmez bir role sahiptir. Bu yaklaşımlar, düşük maliyetli olmaları ve geniş hasta gruplarına uygulanabilirlikleri nedeniyle özel bir öneme sahiptir.

Akdeniz Diyeti

Akdeniz diyeti, kardiyovasküler riskin azaltılmasında en güçlü kanıta sahip beslenme modellerinden biridir. Bu diyet; tekli doymamış yağ asitleri (özellikle zeytinyağı), omega-3 yağ asitleri, liften zengin sebze ve meyveler ile antioksidan bileşikler açısından zengindir. Bu besin öğeleri, inflamatuvar sitokinlerin baskılanmasına ve oksidatif stresin azaltılmasına katkı sağlar.

Klinik alıřmalar, Akdeniz diyetinin hs-CRP ve diğerk inflamatuvar belirteçleri dūřurdūğūnū ve bu yolla aterosklerotik olay riskini azalttığını gōstermiřtir. Bu nedenle Akdeniz diyeti, anti-inflamatuvar yařam tarzı yaklařımının temel bileřeni olarak kabul edilmektedir (Estruch & ark., 2018: e34).

Omega-3 Yağ Asitleri

Eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA), inflamasyonun aktif ōzōlme fazında rol oynayan özel lipid medyatōrlerinin (resolvinler, protectinler) öncōlleridir. Bu medyatōrler, inflamatuvar yanıtı baskılamaktan ziyade, inflamasyonun fizyolojik olarak sonlandırılmasını destekler.

Omega-3 yağ asitlerinin bu ōzellikleri, aterosklerozda kronik inflamasyonun sōrdōrōlmesini engelleyen biyolojik bir mekanizma sunmaktadır. Klinik sonuçlar heterojen olmakla birlikte, ōzellikle yōksek doz saf EPA preparatları ile elde edilen olumlu kardiyovaskōler sonuçlar, bu yaklaşımın potansiyelini desteklemektedir (41,42)(Bhatt & ark., 2019: 11–22; Mozaffarian & Wu, 2011: 2047–2067).

FİZİKSEL AKTİVİTE VE TÖTÖN KULLANIMI

Dōzenli fiziksel aktivite, TNF-α gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin dōzeylerini azaltırken, kas kaynaklı anti-inflamatuvar miyokinlerin (ōzellikle IL-6) salınımını artırır. Bu etki, egzersizin sistemik inflamasyonu azaltıcı ve vaskōler fonksiyonları iyileştirici yōnōnū açıklar.

Öte yandan tōtōn kullanımı, kronik inflamasyonun en gōlō tetikleyicilerinden biridir. Sigaranın bırakılması, inflamatuvar belirteçlerde hızlı ve anlamlı dōřōřler sağlayarak aterosklerotik sōrecin yavaşlamasına katkıda bulunur (Gleeson & ark., 2011: 607–615).

KLİNİK UYGULAMA VE GELECEKTEKİ YÖNELİMLER

AKVH’de inflamasyonun terapötik hedef hâline gelmesi, klinik uygulamada yeni karar süreçlerini beraberinde getirmiştir. Bu süreçte biyobelirteç temelli hasta seçimi ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımları ön plana çıkmaktadır.

Klinik Algoritma ve Hasta Seçimi

Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein, rezidüel inflamatuvar riskin tanımlanmasında en pratik ve yaygın kullanılan biyobelirteçtir. Optimal lipid düşürücü ve antitrombotik tedaviye rağmen hs-CRP düzeyleri yüksek seyreden hastalarda, ek anti-inflamatuvar tedaviler (örneğin düşük doz kolşisin) gündeme gelebilir. Bu yaklaşım, inflamasyonun hedeflenmesine dayalı rasyonel bir klinik algoritmanın temelini oluşturur.

Hassas Tıp ve Kişiselleştirilmiş Yaklaşımlar

Her hastanın inflamatuvar profili farklıdır ve aterosklerozda baskın olan inflamatuvar yollar bireyler arasında değişkenlik gösterebilir. Gelecekte tedavi stratejilerinin, hastanın spesifik sitokin profiline, inflammasom aktivitesine veya genetik özelliklerine göre şekillenen hassas tıp yaklaşımlarına dayanması beklenmektedir.

KOMBİNASYON TEDAVİLERİ

Lipid düşürücü ajanlar, antiplatelet tedaviler ve anti-inflamatuvar stratejilerin optimal kombinasyonlarını araştıran çalışmalar, gelecekteki tedavi paradigmalarını belirleyecektir. Bu çok yönlü yaklaşım, aterosklerozun karmaşık biyolojisine daha bütüncül bir yanıt sunmayı amaçlamaktadır.

SONUÇ

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların yönetiminde, yalnızca lipid düşürmeye odaklanan klasik yaklaşımın ötesine

geçilmiş; inflamasyonun kontrol altına alınması, modern tedavi stratejilerinin vazgeçilmez bir bileşeni hâline gelmiştir. Bu bölümde ele alınan kanıtlar, inflamasyonun aterosklerozun pasif bir sonucu değil, hastalığın aktif ve hedeflenebilir bir belirleyicisi olduğunu açıkça ortaya koymaktadır.

Statinler ve aspirin gibi geleneksel ajanların anti-inflamatuar yönleri, kolşisin gibi erişilebilir ve kanıt temelli tedaviler, ayrıca Canakinumab ile elde edilen çarpıcı klinik bulgular, inflamasyon hipotezini güçlü biçimde desteklemektedir. Diyabet ilaçları, yaşam tarzı müdahaleleri ve yeni biyolojik ajanlar ise bu yaklaşımın gelecekte daha da genişleyeceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, anti-inflamatuar tedavilerdeki gelişmeler, AKVH’da kalıcı rezidüel riskin azaltılmasında ve hastalığın doğal seyrinin değiştirilmesinde önemli bir dönüm noktası oluşturmaktadır. Bu alandaki devam eden araştırmaların, daha güvenli, daha seçici ve daha etkili terapötik seçenekler sunarak kardiyovasküler hastalık yükünü azaltma potansiyeli taşıdığı açıktır.

KAYNAKÇA

Bhatt, D. L., Steg, P. G., Miller, M., Brinton, E. A., Jacobson, T. A., Ketchum, S. B., . . . Investigators, R.-I. (2019). Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*, 380(1), 11–22. doi:10.1056/NEJMoa1812792

Boring, L., Gosling, J., Cleary, M., & Charo, I. F. (1998). Decreased lesion formation in CCR2^{-/-} mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature*, 394(6696), 894–897. doi:10.1038/29788

Charo, I. F., & Taubman, M. B. (2004). Chemokines in the pathogenesis of vascular disease. *Circ Res*, 95(9), 858–866. doi:10.1161/01.RES.0000146672.10582.17

Davignon, J. (2004). Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation*, 109(23 Suppl 1), III39–43. doi:10.1161/01.CIR.0000131517.20177.5a

Duewell, P., Kono, H., Rayner, K. J., Sirois, C. M., Vladimer, G., Bauernfeind, F. G., . . . Latz, E. (2010). NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*, 464(7293), 1357–1361. doi:10.1038/nature08938

Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvado, J., Covas, M. I., Corella, D., Aros, F., . . . Investigators, P. S. (2018). Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*, 378(25), e34. doi:10.1056/NEJMoa1800389

Ferrario, C. M., & Strawn, W. B. (2006). Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. *Am J Cardiol*, 98(1), 121–128. doi:10.1016/j.amjcard.2006.01.059

Fox, K. M., & Investigators, E. U. t. O. r. o. c. e. w. P. i. s. c. A. d. (2003). Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*, 362(9386), 782–788. doi:10.1016/s0140-6736(03)14286-9

Galkina, E., & Ley, K. (2009). Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis (*). *Annu Rev Immunol*, 27, 165–197. doi:10.1146/annurev.immunol.021908.132620

Gerszten, R. E., Garcia-Zepeda, E. A., Lim, Y. C., Yoshida, M., Ding, H. A., Gimbrone, M. A., Jr., . . . Rosenzweig, A. (1999). MCP-1 and IL-8 trigger firm adhesion of monocytes to vascular endothelium under flow conditions. *Nature*, 398(6729), 718–723. doi:10.1038/19546

Gleeson, M., Bishop, N. C., Stensel, D. J., Lindley, M. R., Mastana, S. S., & Nimmo, M. A. (2011). The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol*, 11(9), 607–615. doi:10.1038/nri3041

Grebe, A., & Latz, E. (2013). Cholesterol crystals and inflammation. *Curr Rheumatol Rep*, 15(3), 313. doi:10.1007/s11926-012-0313-z

Hansson, G. K. (2005). Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 352(16), 1685–1695. doi:10.1056/NEJMra043430

Heart Outcomes Prevention Evaluation Study, I., Yusuf, S., Sleight, P., Pogue, J., Bosch, J., Davies, R., & Dagenais, G. (2000). Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*, 342(3), 145–153. doi:10.1056/NEJM200001203420301

Jain, M. K., & Ridker, P. M. (2005). Anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms. *Nat Rev Drug Discov*, 4(12), 977–987. doi:10.1038/nrd1901

Kishore, R., & Verma, S. K. (2012). Roles of STATs signaling in cardiovascular diseases. *JAKSTAT*, 1(2), 118–124. doi:10.4161/jkst.20115

Leng, S. X., McElhaney, J. E., Walston, J. D., Xie, D., Fedarko, N. S., & Kuchel, G. A. (2008). ELISA and multiplex technologies for cytokine measurement in inflammation and aging research. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 63(8), 879–884. doi:10.1093/gerona/63.8.879

Liao, J. K., & Laufs, U. (2005). Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 45, 89–118. doi:10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095748

Libby, P. (2002). Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 420(6917), 868–874. doi:10.1038/nature01323

Lusis, A. J. (2000). Atherosclerosis. *Nature*, 407(6801), 233–241. doi:10.1038/35025203

Marso, S. P., Daniels, G. H., Brown-Frandsen, K., Kristensen, P., Mann, J. F., Nauck, M. A., . . . Investigators, L. T. (2016). Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 375(4), 311–322. doi:10.1056/NEJMoa1603827

Martinon, F., Burns, K., & Tschopp, J. (2002). The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell*, 10(2), 417–426. doi:10.1016/s1097-2765(02)00599-3

Mozaffarian, D., & Wu, J. H. (2011). Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular

pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol*, 58(20), 2047–2067. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.063

Nidorf, S. M., Eikelboom, J. W., Budgeon, C. A., & Thompson, P. L. (2013). Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*, 61(4), 404–410. doi:10.1016/j.jacc.2012.10.027

Nidorf, S. M., Fiolet, A. T. L., Mosterd, A., Eikelboom, J. W., Schut, A., Opstal, T. S. J., . . . LoDoCo2 Trial, I. (2020). Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med*, 383(19), 1838–1847. doi:10.1056/NEJMoa2021372

Nissen, S. E., Tuzcu, E. M., Schoenhagen, P., Crowe, T., Sasiela, W. J., Tsai, J., . . . Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering, I. (2005). Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 352(1), 29–38. doi:10.1056/NEJMoa042000

Patrono, C. (1994). Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med*, 330(18), 1287–1294. doi:10.1056/NEJM199405053301808

Ridker, P. M. (2016). From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ Res*, 118(1), 145–156. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306656

Ridker, P. M. (2019). Anticytokine Agents: Targeting Interleukin Signaling Pathways for the Treatment of Atherothrombosis. *Circ Res*, 124(3), 437–450. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313129

Ridker, P. M., Cannon, C. P., Morrow, D., Rifai, N., Rose, L. M., McCabe, C. H., . . . Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction, I. (2005). C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*, 352(1), 20–28. doi:10.1056/NEJMoa042378

Ridker, P. M., Danielson, E., Fonseca, F. A., Genest, J., Gotto, A. M., Jr., Kastelein, J. J., . . . Group, J. S. (2008). Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*, 359(21), 2195–2207. doi:10.1056/NEJMoa0807646

Ridker, P. M., Everett, B. M., Pradhan, A., MacFadyen, J. G., Solomon, D. H., Zaharris, E., . . . Investigators, C. (2019). Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med*, 380(8), 752–762. doi:10.1056/NEJMoa1809798

Ridker, P. M., Everett, B. M., Thuren, T., MacFadyen, J. G., Chang, W. H., Ballantyne, C., . . . Group, C. T. (2017). Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*, 377(12), 1119–1131. doi:10.1056/NEJMoa1707914

Ross, R. (1999). Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 340(2), 115–126. doi:10.1056/NEJM199901143400207

Sabatine, M. S., Giugliano, R. P., Keech, A. C., Honarpour, N., Wiviott, S. D., Murphy, S. A., . . . Investigators. (2017). Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 376(18), 1713–1722. doi:10.1056/NEJMoa1615664

Serhan, C. N. (2017). Discovery of specialized pro-resolving mediators marks the dawn of resolution physiology and pharmacology. *Mol Aspects Med*, 58, 1–11. doi:10.1016/j.mam.2017.03.001

Tabas, I., & Glass, C. K. (2013). Anti-inflammatory therapy in chronic disease: challenges and opportunities. *Science*, 339(6116), 166–172. doi:10.1126/science.1230720

Tardif, J. C., Kouz, S., Waters, D. D., Bertrand, O. F., Diaz, R., Maggioni, A. P., . . . Roubille, F. (2019). Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 381(26), 2497–2505. doi:10.1056/NEJMoa1912388

Weber, C., & Noels, H. (2011). Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med*, 17(11), 1410–1422. doi:10.1038/nm.2538

Zhou, Q., & Liao, J. K. (2009). Statins and cardiovascular diseases: from cholesterol lowering to pleiotropy. *Curr Pharm Des*, 15(5), 467–478. doi:10.2174/138161209787315684