



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KORONER ARTER HASTALIĞINDA
TROMBİN İLE AKTİVE EDİLEBİLEN FİBRİNOLİZİS
İNİHİTORÜ (TAFİ) AKTİVİTESİNİN ROLÜ**

**Dr. İBRAHİM KONUKÇU
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Yrd.Doç.Dr. M. NECDET AKKUŞ**

MERSİN 2008



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KORONER ARTER HASTALIĞINDA
TROMBİN İLE AKTİVE EDİLEBİLEN FİBRİNOLİZİS
İNİHİTÖRÜ (TAFİ) AKTİVİTESİNİN ROLÜ**

**Dr. İBRAHİM KONUKÇU
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Yrd.Doç.Dr. M. NECDET AKKUŞ**

MERSİN 2008

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresinde büyük emeği geçen Sayın Prof. Dr. V. Gökhan Cin'e, Sayın Prof. Dr. Oben Döven'e, Sayın Doç.Dr. Ahmet Çamsarı'ya, Sayın Doç.Dr. Dilek Çiçek'e, Sayın Yrd.Doç.Dr Türkay Özcan'a tez hazırlama süresinde büyük emeği geçen değerli hocam ve tez danıőmanım Sayın Yrd. Doç.Dr. M. Necdet Akkuş'a;
tezin laboratuvar çalışmasında yardımlarını esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Prof.Dr. Lülüfer Tamer'e;
Biyostatistik Anabilim Dalı'ndan Arő. Gör. Dr. İlter Helvacı'ya;
asistanlığım boyunca çalıőmaktan keyif aldığım arkadaşlarıma;
hayatım boyunca tüm desteğini yanımda hissettiğim Aileme minnet dolu duygularımı ve sevgilerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	
Ateroskleroz	9
Aterosklerozda Rol Alan Hücreler	9
Aterosklerozun Patogenezi	13
Aterosklerozun Histopatolojisi	15
Kararlı Aterosklerotik Plak	17
Kararsız Aterosklerotik plak	18
Ateroskleroz ve İnflamasyon	19
Aterosklerozda İnflamasyon ve Metabolizma Arasındaki İlişki	20
Aterosklerozda İnflamasyonun Sistemik Belirteçleri	21
Trombin ile Aktive Edilebilen Fibrinolizis İnhibitorü (TAFİ)	24
Koagülasyon ve Fibrinolizis	24
TAFİ'nün Yapısı ve Koagülasyon Sistemindeki Yeri	25
TAFİ Aktivitesi ve Genetik Varyasyon	26
TAFİ ve Klinik Sonuçlar	27
Venöz Tromboemboli	27
Gebelik ve Hormon Replasman Tedavisi	28
İnme	28
Diyabet, Obesite ve Kolesterol Düşürücü İlaçlar	29
Karaciğer Hastalıkları, DIC ve Romatoid Artrit	29
Koagülasyon ve Hematolojik Bozukluklar	29
Renal Transplantasyon, Nefrotik Sendrom ve Diyaliz	30
Koroner Arter Hastalığı	30
GEREÇ VE YÖNTEM	33
Hasta Seçimi	33
Yöntem	34
Anjiyografik Değerlendirme	34
İstatistiksel Analiz	35

BULGULAR	36
TARTIŞMA	40
SONUÇ VE ÖNERİLER	46
KAYNAKLAR	47
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	61
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	62
TABLolar DİZİNİ	63

ÖZET

Geleneksel aterosklerotik risk faktörleri koroner arter hastalığı (KAH) oluşumundaki nedenlerden ancak bir kısmını açıklayabilmektedir. Son yıllardaki çalışmalar yeni risk faktörlerinin saptanması üzerine odaklanmıştır. Trombin ile aktive edilebilen fibrinolizis inhibitörü (TAFİ), yakın dönemde plazmadan izole edilmiş potent bir fibrinolizis inhibitörüdür. TAFİ'nün koagülasyon ve fibrinolitik sistem üzerindeki hassas rolünden dolayı KAH etyopatogenezinde rol oynayabilir. Literatürde bu konuda yapılmış olan çalışmaların sonuçları çelişkilidir.

Çalışmamızda plazma TAFİ aktivite düzeylerinin stabil koroner arter hastalığı ve geleneksel kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkisini inceledik.

Çalışmamız stabil anjina pektoris (SAP) ve atipik göğüs ağrısı tanılarını ile koroner anjiyografi yapılan 80 hasta üzerinde yapıldı. Yaş ve cinsiyet yönünden benzeyen en az bir epikardiyal koroner arterinde \geq %70 darlık tespit edilen 41 hasta KAH grubunu, koroner arterlerinde lezyon tespit edilmeyen 39 hasta kontrol grubunu oluşturmaktaydı.

Hastalardan kan örnekleri en az 12 saat açlık sonrası alındı. Glukoz, CRP, fibrinojen, lipid parametreleri ve hastaların antropometrik ölçümleri kaydedildi. Plazma TAFİ aktivite seviyesi aktikrom TAFİ aktivite kit (Katalog No: 874) kullanılarak ölçüldü.

KAH grubunda TAFİ aktivite düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($6,6 \pm 2,3$ 'e karşı $5,4 \pm 1,5$ $p=0,012$). TAFİ aktivite düzeyi geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden diyabet ve hiperlipidemi ile akut faz reaktanlarından CRP ve Fibrinojen ile de pozitif korelasyon içerisindedir. KAH grubunda yapılan subgrup analizinde, çok damar hastalarında TAFİ aktivite düzeyi tek damar hastalarına göre daha yüksekti ($7,1 \pm 2,4$ 'e karşı $5,2 \pm 1,3$ $p=0,012$) ve koroner aterosklerozun şiddetiyle korele idi.

Sonuçlarımız TAFİ'nün stabil koroner arter hastalığı gelişiminde bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Koroner arter hastalığı, stabil anjina pektoris, Trombin ile aktive edilebilen fibrinolizis inhibitörü (TAFİ).

ABSTRACT

Evalatuation of Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI) Acitivity Levels in Stable Coronary Artery Disease Patients and Association of TAFI with Traditional Cardiovascular Risk Factors

Traditional atherosclerotic risk factors can define only a part of causes that have roles in development coronary artery disease (CAD). Studies are focused on establishment of new risk factors in recent years. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) is a potent fibrinolysis inhibitor isolated from plasma. Due to sensitive role of on coagulation and fibrinolytic cascade, it may have a role on CAD etiopathogenesis. There are several studies on this subject but results are conflicting.

We assess association between plasma TAFI activity levels and stable coronary artery disease and traditional cardiovascular risk factor in our study.

Our study was conducted over go patients who were performed coronary angiography for stable angina pectoris (SAP) and atypical chest pain. CAD group consisted of 41 patients with at least one coranary artery stenosis over %70 and control group consisted of 39 patients with no coronary artery lesion. Groups are identical for age and sex.

Blood samples were collected after a fasting of 12 hours. Glucose, CRP, fibrinogen, lipid levels and antropometric measures of patients were recorded. Plasma TAFI activity level was measured with actichrome TAFI activity kit (Product No:874).

TAFI activity level was significantly higher in CAD group than control group (6.6 ± 2.3 versus 5.4 ± 1.5 , $p=0.012$). TAFI activity level is positively correlated with diabetes, hyperlipidemia, CRP and fibrinogen. In subgroup analysis of CAD patients TAFI activity level was higher in patients with multivessel disease than in those with single vessel disease (7.1 ± 2.4 versus 5.2 ± 1.3 , $p=0.012$) and correlated with the severity of coranary atherosclerosis.

Our results suggest that TAFI may be a risk factor development of stable coronary artery disease.

Key Words: Coronary artery disease, stable angina pectoris, Thrombin activatable fibrinolizis inhibitor (TAFI).

GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH) dünyada en önde gelen ölüm nedenlerinden birisidir. Bu hastalığın birinci sebebi kalp kasına kan sağlayan koroner arterlerin daralmasına neden olan aterosklerozdur^{1,2,3}. Ateroskleroz orta ve büyük çaplı arterlerin intima ve mediasında ilk önce endotel bozuklukları daha sonra plak gelişimi ile sonuçlanan enflamatuvar-fibroproliferatif bir süreçtir⁴. Geleneksel aterosklerotik risk faktörleri bu hastalığın oluşumunda etkili nedenlerden ancak bir kısmını açıklayabilmektedir. KAH olan 120.000 den fazla hastanın değerlendirildiği güncel bir analizde erkeklerin %15'inde ve kadınların %19' unda hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet ve sigara içme gibi majör kardiyovasküler risk faktörleri yoktu⁵. Kardiyovasküler risk saptamasının geliştirilmesine önemli ihtiyaç olduğundan son on yılda çok sayıda araştırma, yeni aterosklerotik risk faktörlerinin saptanması ve değerlendirilmesine odaklanmıştır^{6,7}.

Trombosit ile aktive edilebilen fibrinolizis inhibitörü (TAFİ) yakın dönemde plazmadan izole edilmiş, trombin ile aktive edilebilen bir karboksipeptidazdır⁸. TAFİ, plazminojen-plazmin sistemine etki ederek fonksiyon gösterir. Fibrinden karboksi-terminal lizin rezidülerini ayırarak fibrinolizi inhibe eder ve böylece plazmin formasyonunu da sınırlayarak etki eder^{9,10}. Büyük hasta gruplarından elde edilen veriler hemostatik faktörlerin yüksek plazma düzeylerinin ateroskleroz varlığı, progresyonu ve klinik sonuçları ile ilişkili olduğunu göstermiştir^{11,12}. Azalmış fibrinolitik aktivitenin ateroskleroz ile ilişkisi bir çok çalışmada gösterilmiştir^{13,14}. Yapılmış olan çalışmalar plazma TAFİ düzeylerinin ateroskleroz ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir^{15,16,17}. Koroner anjiyografi ile tanı almış stabil angina pectorisli erkeklerde, plazma TAFİ antijen düzeyleri benzer yaş grubundaki sağlıklı kontrollerden daha yüksek bulunmuştur¹⁸. Ayrıca yüksek TAFİ antijen düzeylerinin koroner restenoz ve inme ile ilişkisi de gösterilmiştir^{17,18,19}. Yüksek plazma TAFİ düzeylerinin esansiyel hipertansiyon, derin ven trombozu, iskemik inme ve diyabet oluşumundaki rolü literatürde gösterilmiştir^{20,21}. Literatürde, akut koroner sendromlarla plazma TAFİ seviyesinin ilişkisi tartışmalı olmakla birlikte, stabil angina pectorisli hastalarda plazma TAFİ antijen ve aktivite düzeyleri ve bunların kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkisi daha belirgin bulunmuştur¹⁶.

Biz bu çalışmamızda, dünyada ve ülkemizde sıklığı gittikçe artan koroner arter hastalığında (stabil angina pectoris) plazma TAFİ aktivite düzeyini inceleyerek bu parametrenin, koroner arter hastalığı ve geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri (diyabet, hipertansiyon, yaş, aile öyküsü, sigara ve hiperlipidemi) ile akut faz reaktanlarından C-reaktif protein (CRP) ve Fibrinojenle ilişkisini inceleyerek koroner arter hastalığı açısından belirteç olup olmayacağını araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Ateroskleroz

Ateroskleroz, dünyada en önde gelen ölüm nedenidir ve ciddi morbiditeye neden olur¹. Ateroskleroz, büyük ve orta boy arterlerin iç tabakasının fokal bir hastalığıdır. Ateroskleroz, damar duvarının kalınlaşması ve esnekliğinin kaybolması ile karakterize arteriyel hastalık grubunun bir parçasıdır. Ateroskleroz patogenezi anlamak için normal arter yapısına bakmak gerekir. Arter duvarı üç kısımdan oluşur.

1-İntima, tek sıra biçiminde dizilmiş endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelyal matriks ve bazal membrandan oluşur. Bu bölge aterosklerozun geliştiği bölgedir. İntima tabakası medya tabakasından internal elastik membran ile ayrılır.

2-Medya, arter duvarının en geniş bölgesi olup, kollajen, elastik lifler ve glikozaminoglikanlardan oluşan bir matriks içinde konsantrik olarak dizilmiş düz kas hücrelerinden oluşur.

3-Adventisya, gevşek bir bağdokusu yapısındaki bu tabaka boyuna dizilmiş kollajen liflerden, vazo vazorumlardan ve sinir uçlarından oluşur.

Aterosklerozda Rol Alan Hücreler

Endotel Hücresi

Endotel, arter duvarı ile kan elemanları arasında düzgün ve kesintisiz bir sınır oluşturan tek sıra biçiminde dizilmiş hücrelerden oluşan bir tabakadır. Endotel hücresi lökositlerin, adezyon moleküllerinin ve sitokinlerin trafiğini ve fonksiyonlarını, reseptör ekspresyonu ile düzenler. İnflamatuvar cevapta ve immünyetede endotel hücresi ile immün sistem hücreleri arasında güçlü ilişkiler olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. Normal endotel oldukça seçici geçirgen bir bariyer, trombüs oluşumuna dirençli bir yüzey, pek çok vazoaktif madde ile bağ dokusu yapılarının üretiminden sorumlu metabolik olarak etkin bir dokudur. Endotel hücreleri arasındaki bağlar, normalde albuminden daha büyük moleküllerin geçişine izin vermeyecek kadar sıkıdır. Lipoproteinler albuminden çok daha büyük olduğundan endotel engelini ancak transitoz –yani plasma vesikülleri aracılığı ile geçebilirler. Bu mekanizma lipoprotein reseptörlerinden bağımsızdır ve kandaki lipoprotein düzeyiyle ilişkilidir. Endotel zedelendiğinde bu engel özelliğinin bozulduğu ve lipoproteinlerin subendotelyuma geçişinin hızlandığı öne sürülmüştür. Ancak aterosklerozun gelişimini hızlandıran esas

basamağın serbest lipoprotein girişi değil, bundan sonra gelişen olaylar (oksidasyon vs.) olduğu çalışmalarla gösterilmiştir²². İntimaya yerleşen lipoprotein moleküllerinin ilk oksidasyonu da yine endotel hücreleri tarafından gerçekleştirilir. Okside LDL'nin (düşük dansiteli lipoprotein, low density lipoprotein) oluşması aterogenezde bir dizi zincirleme olayı tetkleyen ilk basamaktır. Hasar görmemiş olan endotel yüzeyi, heparan sülfatla kaplı olmasına ve salgıladığı prostasiklin ile nitrik okside bağlı olarak trombüs oluşumuna dirençli bir yüzey oluşturur. Prostrasiklin kuvvetli bir vazodilatör ve trombosit agregasyon inhibitörüdür. Nitrik oksit, endotelin koruyucu işlevinde çok önemli bir rol üstlenmektedir. Güçlü antiagregan etkisi nedeni ile trombositlerin endotel yüzeyinde kümeleşmesini engeller. Antiinflamatuar özelliği ise aterosklerozu, her evrede engelleyici bir etki göstermesini sağlar. Nitrik oksit, bu etkisi ile adezyon moleküllerinin endotel yüzeyinde belirmesini, lipidlerin endoteli geçişini ve düz kas hücrelerinin proliferasyonunu önler^{23,24,25}. Nitekim aterosklerozu kolaylaştırdığı bilinen hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), sigara içilmesi ya da superoksit düzeyinin artışı gibi durumlarda, endotelden nitrik oksit yapımının azaldığı ya da yıkımının arttığı gösterilmiştir²⁶. Endotel hasarı aterosklerozun ilk basamağı olup, endotelial geçirgenlikte artış, trombosit agregasyonu, lökosit adezyonu ve sitokin üretimini içerir. Nitrik oksit üretiminin veya aktivitesinin azalması endotelin vazodilatör kapasitesinin bozulmasına neden olur. Bu, endotel hasarının en erken bulgularından birisidir. Nitrik oksit üretiminin veya aktivitesinin azalması LDL kolesterolün oksidasyonunu artırır, bilindiği üzere bu aterosklerozun en önemli basamağıdır²⁷. Endotel hasarı ile ateroskleroz ve aterojenik risk faktörleri arasında güçlü bir ilişki vardır. Endotel hücreleri ayrıca plazminojen de dahil olmak üzere fibrin yıkıcı ürünler de salgırlar. Bununla beraber prokoagulan etkileri de olan ve von Willebrand faktörü gibi pıhtılaşma faktörleri de salgılayan endotelin bu özelliğinin sadece yaralanma durumunda açığa çıktığı düşünülmektedir.

Endotel aynı zamanda endotelin ve anjiyotensin II gibi vazokonstriktör maddeler üretir. Anjiyotensin II'nin vazokonstriktör etkisi dışında prooksidan ve endotelin salınımını uyarıcı etkisi vardır²⁸. Endotelin ve anjiyotensinII düz kas hücresi proliferasyonunu uyarır, böylece plak formasyonuna katkıda bulunur²⁹.

Endotel hücrelerinin bir başka önemli özelliği de tek katlı olmaları ve iyileşirken bu özelliklerini korumak zorunda olmalarıdır. Diğer bir deyişle, hasar gören bölgelerde kümeleşerek kolay iyileşme sağlayamazlar, sadece bölgeyi çevreleyen hücreler rejenerasyondan sorumludur, bu yüzden de iyileşme bu hücrelerin üreme kapasitesi ile sınırlıdır.

Düz kas hücresi

Normal arter duvarının medya tabakasında yer alan bu hücrelerin esas görevi damar tonusunu sağlamaktır. Aterosklerotik plağın oluşumu esnasında medyadan intimaya geçen bu hücreler, lezyonun fibroproliferatif sürecinde görev alırlar²⁶. Arter duvarında düz kas hücrelerinin kontraktil ve sentetik fenotipi olmak üzere iki farklı fenotipi vardır. Kontraktil fenotip yoğun miyofibriller içerir, medya tabakasında yer alır. Vazoaktif maddelere duyarlı iken, trombosit kaynaklı büyüme faktörü gibi mitojenlere kayıtsızdırlar. Kontraktil fenotip aktifleşmiş makrofajlardan ve endotelden salgılanan sitokinlerle uyarıldığında sentetik fenotipe dönüşür. Bu fenotip aterosklerotik lezyonlarda bulunan gruptur ve kontraktil fenotipin aksine vazoaktif maddelere yanıtız kalırken trombosit kaynaklı büyüme faktörü gibi güçlü mitojenler tarafından uyarılarak lezyonun proliferatif aşamasında aktif rol alırlar. Bazı proteinlerin salgılanmasından ve bağ dokusu elemanlarının sentezinden sorumludur³⁰.

Monosit-makrofaj

Makrofajlar dolaşımdaki monositlerden üreyen fagositik hücrelerdir. Her inflamatuvar olayda olduğu gibi, aterosklerotik plakta da yoğun şekilde bulunur. Aterosklerozun her aşamasında görev alır. Monositi kandan intimaya çeken güç, ki bu olay aterosklerozun ilk basamaklarından biridir, okside LDL partiküllerinin uyarıcılığı ile oluşan bazı kemotaktik maddelerdir. Bunlar arasında en iyi bilinen makrofaj kemotaktik protein-1³¹. Makrofaj kemotaktik protein-1, endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofaj tarafından salgılanır. Dokuya geçen monosit, monosit koloni uyarıcı faktör etkisiyle etkisiyle makrofaja dönüşür. Monosit koloni uyarıcı faktör okside LDL' nin uyarıcılığı altında endotelden de salınır. Köpük hücre oluşturan asıl hücreler makrofajlardır. Daha önce endotel tarafından başlatılan LDL partiküllerinin oksidasyonunu makrofajlar tamamlar. Bu oksidasyon sonucunda lipoprotein partikülü üzerindeki apolipoprotein B proteini, çöpçü reseptör tarafından tanınacak şekle dönüşür. Makrofajlar çöpçü reseptörler aracılığı ile bakteriyel endotoksinleri,

apoptotik hücre parçacıklarını, okside LDL gibi çok çeşitli patojen ve partiküllere bağlanıp parçalayacak kapasitededir. Makrofajlara çöpçü reseptörler aracılığı ile alınan okside LDL fagosite edip parçalanır. Oluşan kolesterol bileşikleri kolesterol esterleri şeklinde depolanır. Ancak hücrenin kolesterol yüklenmesi ile çöpçü reseptörlerde bir down regülasyon olmadığından depolanma işi hücrenin ölümüne kadar sürer. Aterosklerotik plaktaki makrofajın ömrü kesin olarak bilinmemektedir. Makrofaj koloni uyarıcı faktör maruziyeti olduğu sürece, lezyon içinde yaşar ve sayıca artar. Ancak etkinleşmiş makrofajda apoptozis (programlanmış hücre ölümü) sık görülür. Ölen hücrenin içeriği plağın çekirdeğine katılır ve böylelikle plağın büyümesine katkıda bulunur³². Bunun dışında aktive makrofaj sitokin, kemokin, büyümeyi düzenleyici moleküller, metalloproteinazlar ve diğer hidrolitik enzimleri salgılar.

T lenfosit

Aterosklerotik lezyonlarda hem CD4 (daha yoğun) hem CD8 hücrelerin bulunması aterosklerozun patogenezinde bağışıklık sistemine hatta belki de otoimmüniteye ilişkin bileşenlerinde rol oynayabileceği fikrini doğurmaktadır. CD4 Th hücreleri MHC klas 2'ye (major histokompatibilite kompleks molekülleri) bağlı olarak protein antijenlerini tanır. İnsanlardaki aterosklerotik plaklarda CD4 Th hücrelerinin MHC-klas2 aracılığı ile okside LDL, ısı şok proteini 60 (hsp-60) ve chlamydia proteinleri ile aktive olduğu gösterilmiştir^{33,34,35}. CD8 T hücreleri MHC klas I bağımlı olup, viral antijenleri tanır. Doğal öldürücü olan küçük bir T hücre alt grubu erken dönemde lezyonda bulunur ve lipid antijenlerini tanır. Aterosklerotik lezyondaki sitokinler, Th1 yanıtını yükseltirler^{36,37}. Bu yüzden aktive olan T hücreleri efektör Th1'e dönüşür ve makrofaj aktive eden sitokin olan interferon gama (IFN - γ)'yı salgırlar. İnterferon gama, antijen sunumunu ve inflamatuvar sitokin olan tümör nekroz faktör alfa (TNF α) ve interlökin-1 sunumunu artırır³⁸. Sinerjistik etki gösteren bu aktivasyon makrofaj ve vasküler hücrelerden çok sayıda inflamatuvar ve sitotoksik moleküllerin üretimini başlatır³⁹. Sonuç olarak periferik dolaşımda IL-6 ve CRP düzeyleri artmıştır. Bu yolla sınırlı sayıda immün hücrenin aktivasyonu hem sistemik dolaşımda hem de lezyon bölgesinde güçlü bir inflamatuvar cevap başlamıştır. Th2 yolu ile açığa çıkan sitokinler antiaterosklerotik etki gösterirler. Bu sitokinler aynı zamanda elastolitik etkili olup, anevrizma formasyonuna yol açarlar⁴⁰.

B lenfosit

Ateroskleroza olan insan ve hayvanlarda çalışmalarda okside LDL'ye karşı dolaşımda otoantikörlerin tespit edilmesi ve aterosklerotik lezyonlarda immünglobulinlerin bulunması B lenfositlerin de ateroskleroz patogeneğinde rol aldığını düşündürmektedir³⁶. Ateroskleroz patogeneğinde T ve B lenfositlerine ait veriler karışık da olsa, çalışmaların çoğunda hücrel immüitenin ateroskleroza karşı koruyucu bir rol oynadığı ifade edilmiştir.

Granülosit

Granülositler insanda erken ve ilerlemiş ateroskleroz sürecinde nadiren tespit edilirler. Sistemik inflamasyon ve akut koroner sendrom arasında güçlü ilişki olmasına karşın, aterosklerotik lezyonda nötrofiller fazla dikkat çekmemiştir. Naruko ve arkadaşları insanda akut koroner sendroma yol açan plaklarda nötrofil infiltrasyonunu kanıtlamıştır. İlginç olarak akut miyokard infarktüsünden ölen hastalarda plakta oldukça değişken sayıda nötrofil tespit edilirken, kardiyovasküler olay dışında ölen hastaların plaklarında nadiren nötrofile rastlanmıştır⁴¹.

Trombosit

Aterosklerozun hemen her aşamasında lezyon üzerinde trombosit kümeleri veya mural trombüsler görülebilir. Endotel hasarında bölgeye ilk ulaşan hücrelerdir. Çekirdeksiz hücreler olduklarından protein üretememelerine karşın, trombositler içerdikleri granüllerde çok sayıda değişik mitojenler, sitokinler ve vazoaaktif maddeler taşırlar. Endotel hasarında olduğu gibi herhangi bir biçimde tetiklenen trombosit aktivasyon ve agregasyonu, sonuçta degranülasyona ve bu maddelerin salgılanmasına neden olur.

Aterosklerozun Patogenezi

Aterosklerozun hastalık süreci primer olarak arter duvarının intima tabakasına sınırlıdır. Bu tabaka lipidler ve enflamatuvar hücreler tarafından infiltre olur ve değişik derecelerde fibrozis gelişir⁴². Bu gözlem, aterosklerozun kısmen damar tamiri ile ilgili yanıtların aktivasyonuna bağlı olduğu düşüncesine neden olmuştur. Arteriyel travma, medial düz kas hücrelerinin, intima içine göç eden fibroblastta benzer tamir hücrelerine fenotipik modülasyonunu içeren bir iyileşme reaksiyonu başlatır. Bu hücreler intima içinde proliferer olur ve ekstraselüler matriksi oluştururlar. Zarar damarın içinden de gelse, dışından da gelse bu reaksiyon aynıdır. Arteriyel tamir sürecinin hemen hemen tamamen

intima tabakası içinde gelişmesinin nedeni bilinmemektedir, mekanik özellikler buna neden olabilir.

Travmaya vasküler yanıt ve ateroskleroz arasındaki benzerliklerin ışığında, Ross ve Glomset 1976'da ateroskleroz patogenezi için "hasara yanıt" hipotezini öne sürmüşlerdir⁴³. Bu hipotezin bazı yönleri, yıllar içinde değişmiş olmasına rağmen, genel kavram günümüzde yaygın olarak kabul görmüştür. Lipoprotein kaynaklı lipidlerin ve özellikle oksidatif olarak modifiye olan lipidlerin birikmesinin arteri hasara uğrattığına ve düz kas hücresine bağımlı tamir sürecini başlattığına inanılmaktadır. Bu durum diğer iyileşme reaksiyonlarında görülen skar dokusuna benzeyen intimal plakların oluşmasına yol açar. İyileşme reaksiyonları, sürekli travma ile engellendiği zaman skar dokusu çoğunlukla hipertrofiye uğrar. Bu durum, aterosklerotik plakların gerilemek yerine, (vasküler iyileşme yanıtının normal koşullarda gelişmesine izin verildiğinde plaklar geriler) neden büyümeye devam ettiklerini açıklayabilir.

Aterosklerotik süreç belirgin olarak intimada lokalize olmasına rağmen arter duvarının diğer tabakaları da hastalıktan etkilenir. Plakların arkasındaki mediya tabakasında, çoğunlukla düz kas hücresi kaybı ile birlikte atrofi görülür. Mediyal atrofinin sonucu olarak arter dilate olur. Ancak son dönemden önce bile, medyada yeniden biçimlenme oluşur ve plakla uyum sağlamak için damar genişler ve böylece lümenin boyutları korunmuş olur. Sonuç olarak arter ciddi ateroskleroz gelişmesine rağmen, anjiyografik değerlendirmede oldukça normal görünebilir. Yeniden biçimlenme aterosklerotik sürecin olmazsa olmaz bir evresi değildir. Yeniden biçimlenmenin niye bazı lezyonlarda olup bazılarında olmadığı tam olarak açıklanabilmiş değildir⁴⁴. Bu konuda çok tutulan varsayımlardan birisi akut koroner sendromların oluşumunda rol alan metalloproteinazların media tabakasının da direncini azaltarak damarın dışarıya doğru genişlemesini sağladığıdır⁴⁴. Bir diğer güncel tartışma da yeniden biçimlenmenin damar etrafındaki dokuların sağladığı destekle ilişkili olduğudur. Koroner arterlerde intravasküler ultrasonografi ile yapılan çalışmalarda, damarın perikard tarafına bakan kesiminde bulunan plakların, miyokard kesimine bakarlara göre daha çok yeniden biçimlenmeye neden olduğu gösterilmiştir⁴⁵.

Ateroskleroz, arterleri düzenli şekilde tutmaz. Fokal bir hastalıktır. Hastalığın fokal olma özelliği, ateroskleroz gelişmesi açısından, hiperlipidemi, hipertansiyon sigara ve diyabet gibi çoğu risk faktörlerinin sistemik olması ve

arteryel sistemin tüm bölümlerini benzer şekilde etkileyebilmesi olasılığı ile ters düşmektedir. Bu durum sistemik risk faktörlerinin lokal faktörlerle uyum içinde etki etmesi gerektiğini açık bir şekilde göstermektedir. Bu lokal faktörlerden biri, kan akımı tarafından oluşturulan shear strestir. Aterosklerotik plaklar arteryel sistemde tesadüfi olarak gelişmezler. Daha çok lümen yüzeyi ile LDL gibi kandaki partiküller arasında etkileşim süresinin artmış olduğu, düşük shear stresi bulunan dallanma bölgelerine yakın yerlerde yerleşirler. Bu durum, lipoproteinlerin transendotelial diffüzyonunda artışla ve hiperlipidemi varlığında, subendotelial matrikste lipid birikiminde artışla ilişkilidir⁴⁶. Vasküler permeabilite üzerinde etkisi olabilecek diğer risk faktörü, homosisteinemi, çünkü homosisteineminin yüksek konsantrasyonları, endotel tabakasındaki hücrelerde hasara neden olabilir. Homosisteinemi ve ateroskleroz arasındaki ilişki ilk olarak otuz yıl önce tanımlanmıştır. Mekanizması tam olarak anlaşılamasa da homosisteinemi birkaç basamakta endotel disfonksiyonuna neden olur. Homosisteinemi faktör XII ve faktör V aktivitesini arttırarak endotelin normalde antitrombotik olan özelliğini değiştirir. Bunun dışında homosistein trombomodülin ekspresyonunu inhibe eder, doku faktörü ekspresyonunu arttırır ve endotelden heparan sülfat ekspresyonunu baskılar^{47,48}. Bunun dışında endotel hücrelerinden monosit kemotaktik protein-1 ve interlökin-8 ekspresyonunu arttırır. Homosistein aynı zamanda vasküler düz kas hücreleri için potent mitojendir.

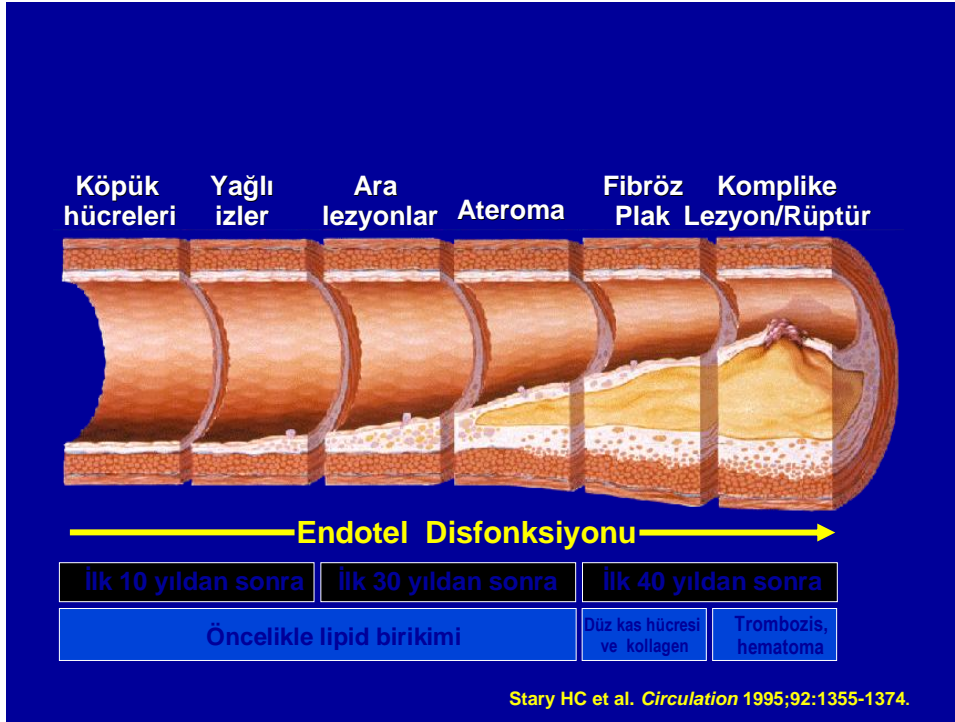
McCully'nin artmış serum homosistein düzeyinin ateroskleroz nedeni olabileceği hipotezinden⁴⁹. Bu konuda yirmiden fazla vaka kontrollu kesitsel çalışmada 2000 den fazla hasta incelenmiş. Vitamin B12, B6 ve folik asidin seum homosistein düzeyini düşürdükleri gösterilmiştir. Ama serum homosistein düzeyindeki bu düşüşün kardiyovasküler hastalık riskini azaltıp azaltmadığı henüz bilinmemektedir.

Aterosklerozun Histopatolojisi

Uzun yıllar boyunca, patologlar tarafından yapılmış olan morfolojik incelemelerin ışığında, üç tip aterosklerotik plak tarif edilmiştir: Yağlı çizgilenme, fibröz plaklar ve komplike lezyonlar.

Aterosklerozun değişik hayvan modellerinden elde edilen deneyimler ve morfolojik özelliklerinin ışığında üç plak tipinin değişik ateroskleroz safhalarını

yansıttığı ve kronolojik bir sıra ile, yağlı çizgilenmelerden fibröz plaklara ve sonuçta komplike lezyonlara gelişirler, (Resim 1).



Resim 1: Aterosklerozun yıllar içindeki gelişimi

Aterosklerotik süreç ile ilgili bilgilerimiz arttıkça, bu görüşün hastalığın karmaşık doğasını yeterli bir şekilde açıklamadığı ortaya çıkmıştır. Yağlı çizgilenmelerin sadece belli bir kısmının, daha ileri lezyonlara dönüşme riski vardır. Amerikan Kalp Birliği Damar Lezyonları Komitesi, lezyonların ilerleme sürecini sekiz değişik safhaya ayıran yeni bir sınıflama öne sürmüştür⁵². Tip I lezyon en erken lezyondur ve minör lipid birikimleri ve seyrek makrofaj köpük hücreleri ile karakterizedir.

Tip II lezyonda, makrofaj köpük hücreleri daha fazla sayıdadır ve klasik olarak yağlı çizgilenmeler şeklinde organize olmuşlardır. Tip II lezyonlarda, az miktarda T hücreleri, mast hücreleri ve lipidle dolu düz kas hücreleri vardır. Bu lezyonların ilerleyip ilerlemeyeceği uzun yıllar tartışma konusu olmuştur. Tip II lezyonun, tip IIa alt grubu çoğunlukla lezyon gelişmesine eğilimli olan adaptif intimal kalınlaşma olan segmentlerde bulunur. Tip II b lezyon ise nispeten ince intiması olan segmentlerde bulunur hiperlipidemi veya diğer risk faktörlerinin varlığında bile nadiren daha ileri plaklara dönüşür.

Tip III lezyon, klasik patoloji tarafından, aterosklerotik plak olarak tanımlanan ilk safhayı yansıtır. Tip II lezyona göre en önemli ayırt edici özelliği, küçük ekstraselüler lipid depozitlerinin varlığıdır.

Tip IV lezyonlarda, ekstraselüler lipid miktarı artmış ve hücreden yoksun bir kolesterol depozit havuzu oluşmuştur. Tip IV lezyonlar genellikle yarımay şeklindedir ve damar duvarının kalınlığını arttıırırlar. Bu safhada, orijinal lümen hacmini korumak için arterlerde yeniden yapılanma oluşur. Bu lezyonların anjiyografi ile görüntülenmeleri zordur. Bunların hızla semptom oluşturan yırtılmalara yol açma potansiyeli vardır. Yeni yapılmış anjiyogramda normal görünen bir koroner arterin bir bölümünde tıkanıklık veya önemli stenoz geliştiği zaman, yırtılmış tip IV lezyonlarda, trombus oluşumu muhtemeldir.

Tip V lezyonlar, tip IV lezyonlara göre daha fazla fibröz doku içermelerine rağmen, yırtılmaların çoğu bu lezyon tipinde gelişir. Yırtılmaya eğilimli tip V lezyonlarda tipik olarak plakla çevredeki normal intima arasındaki sınır bölgesinde, ince bir fibröz doku tabakası vardır.

Tip VI lezyonlar, trombotik depozitler veya kanama içeren plaklardır. Tip VI lezyonun gelişmesinin temel nedeni plak yırtılmasıdır. Akut miyokard infarktüsü ve kararsız anjina gibi olaylar, birkaç istisna dışında tip VI lezyona bağlıdır. Yırtılmış bir plağın üzerinde oluşan trombusün çoğu fibrinolitik sistem tarafından uzaklaştırılabilir, ama materyalin bir kısmı plağın içine geçebilir. Bu süreç, anjiyografi ile birlikte görülen, hızlı plak ilerleyişi vakalarının çoğundan sorumludur. Trombotik materyal, yavaş yavaş düz kas hücreleri tarafından kolonize olur ve bu hücreler, trombotik materyali fibröz dokuya dönüştürür. Bu iyileşme sürecinin sonucu olarak, lezyon tip V morfolojisine geri döner.

Tip VII ve tip VIII lezyonlar, lipid içermeyen veya az miktarda lipid içeren, kalsiyum depozit kitleleri içeren (tip VII lezyonlar) veya ön planda kollajenden oluşan (tip VIII lezyonlar) ilerlemiş lezyonlardır. Bu lezyonların hastalığın son safhasını yansıttığına inanılmaktadır. Kalsifikasyon yaşla ilişkili bir kavramdır ve 70 yaşın üzerindeki kişilerde, koroner arterlerde yaygın olarak bulunur. Plak kalsifikasyonunun klinik önemi belirgin değildir, ama lezyonları daha az elastik ve gerilim kuvvetlerine karşı daha duyarlı hale getirir.

Kararlı Aterosklerotik Plak

Bir aterom plağının kararlı diye nitelendirilmesi, komplike olma riskinin düşük olduğunu anlatır. Bir plağı kararlı kılan yapısal özellikler şunlardır:

1-Kalın fibröz başlık. Fibröz başlığın kalınlığı plağın her bölgesinde eşit düzeydedir. Bu yapısal özellik plağa mekanik travmalara direnme yeteneği kazandırır. Plaktaki çevresel gerilme stresini azaltır.

2- Fibröz başlık, düz kas hücresi ve kollajen bakımından zengindir⁵³.

3- Lipid çekirdeği plağın toplam hacminin %40'ından daha azdır.

4- Lezyondaki inflamasyon (makrofaj ve T lenfosit) hücrelerinin sayısı azdır⁵⁴.

Bu özellikleri taşıyan bir aterom plağı lümeninde kritik düzeyde daralma yapacak kadar büyür ise oluşturacağı klinik tablo kararlı anjina pektoristir. Plağa kararlı olma özelliğini veren kalın fibröz başlığın temel elemanı düz kas hücreleridir.

Kararsız Aterosklerotik Plak

Kararlı plağın aksine kolay hasar görebilecek başka bir deyişle komplikasyon riski yüksek plaklardır. Bu plakların ortak özellikleri sırasıyla şöyledir:

1-Plağın toplam hacminin %40'ından daha büyük olan lipid çekirdek

2-Çok sayıdaki inflamasyon hücreleri (makrofaj ve T lenfosit)

3-Düz kas hücresi ve kollajen içeriği azalmış ince bir fibröz başlık

4-Fibröz başlık üzerindeki çevresel duvar stresinde artma

Lezyon tipleri ile yukarda sıralanan özellikler birlikte değerlendirildiğinde kararsız plakların tip IV ve V olduğu görülür. Kararsız plaklar bütün aterosklerotik plakların %10-20 kadarını oluştururken, akut koroner sendromların %80-90'ından sorumludur. Bir plak komplike olduğu zaman akut koroner sendromlara neden olabileceği gibi tamamen sessiz de kalabilir. İleri düzeyde koroner daralma yapan lezyonların %70'inin komplike olup onarılmış lezyonlar olduğu saptanmıştır. Kararsız plakların yaralanmaya en açık bölgeleri omuz bölgeleri diye nitelendirilen fibröz başlığın damar duvarı ile birleştiği bölgelerdir. İnflamasyon hücreleri en yoğun olarak buralarda birikmiştir. Plağı kararsız kılan da inflamasyon hücrelerinin etkinliği ile düz kas hücrelerinin onarım hızı arasındaki dengedir. İnflamasyon hücreleri çeşitli yollar ile fibröz başlıkta yaralanmaya neden olur. Aktive makrofajlar, T lenfositler, ve mast hücreleri inflamatuvar sitokinler, proteazlar, koagülasyon faktörleri, radikaller ve vazaokatif moleküller üreterek plağı kararsız hale getirir, kollajeni parçalar ve trombüs formasyonu oluşturarak iskemiye yol açar.

Makrofajlar doğrudan doğruya dokundukları düz kas hücrelerinde apoptozisi uyarırlar. Bunun yanında makrofajlar proteolitik enzimler de

salgılar. Metalloproteinaz (kollajenaz, jelatinaz, stromelizin) denen bu enzimler, fibröz başlığın kolajen matriksini parçalarlar. Aktive olmuş T-lenfositlerden de bir sitokin olan IFN - γ salgılanır. Bu hücre sitokini hem düz kas hücrelerin proliferasyonunu hem de hücrelerin kollajen üretimin baskılar. Bunun yanında aktive olmuş makrofajlardan salgılanan interlökin-1beta (IL-1 β) ve TNF α ile T lenfositlerden salgılanan IFN - γ sinerjistik etki göstererek düz kas hücrelerinin ölümüne neden olur^{55,60}. Plağın kararsız hale gelmesinde anahtar rol oynayan iki tip proteaz vardır: Matriks metalloproteinaz ve sistein proteazdır^{61,62,63}. Matriks metalloproteinaz aktivitesi birkaç basamakta kontrol edilir. İnflamatuvar sitokinler matriks metalloproteinaz geninin ekspresyonunu artırır, plazmin matriks metalloproteinaz enziminin proformunu aktive eder ve matriks metalloproteinaz inhibe eden doku proteinlerini baskılar. Benzer şekilde sistein proteazın düzeyi inflamatuvar sitokinler tarafından artırılır ve sistatin adı verilen inhibitörler tarafından baskılanır⁶³.

Ateroskleroz ve İnflamasyon

Geçtiğimiz on yıl içinde, aterosklerozun patogenezinde ve komplikasyonlarında inflamasyonun önemi ile ilgili hem temel bilimlerde hem de klinik düzeyde kanıtlar bulunmuştur. Günümüzde, plak stabilitesinin ve böylece akut iskemik olay riskinin saptanmasında, daralmanın derecesinden çok, aterosklerotik plak patolojisinin önemli olduğu bilinmektedir⁶⁴. Tüm klinik olayların sadece %14'ü, %70'in üzerinde tıkanıklık olduğunda oluşur⁶⁵. Gerçekten de, düşükten orta düzeye kadar anjiyografik daralma gösteren plakların, miyokard enfarktüsüne yol açma olasılığı en yüksektir⁶⁶. Eldeki kanıtlar, aterosklerotik sürecin tüm aşamalarında, lezyon başlangıcında, ilerlemesinde ve sonunda aterosklerozun trombotik komplikasyonlarında inflamasyonun temel bir rolü olduğunu desteklemektedir⁶⁷. İnflamatuvar hücrelerin, inflamatuvar proteinlerin ve damar hücrelerinin inflamatuvar yanıtlarının, plak oluşumunda, ilerlemesinde ve yırtılmasında önemli rolleri vardır^{68,69}. Mononükleer lökositlerin intimaya göçü aterosklerotik lezyonun oluşumundaki ilk olaylardan biridir. Dolaşımdaki lökositler normal vasküler endotele yapışmazlar ancak hastalıklı endotel lökositleri seçici olarak bağlayan çeşitli sınıflardan adhezyon moleküllerini ortaya çıkarır. Bunların arasında, inflamatuvar hücrelerin endotel boyunca yer değiştirmesini sağlayan

selektinler⁷⁰ ve bağlanmayı düzenleyen hücre adhezyon molekülleri vardır⁷¹. Endotel disfonksiyonu aterosklerozun patogenezindeki ilk temel basamağı oluşturur.

Endotele yapışmanın ardından monosit kemotaktik protein -1 gibi kemotaktik sitokinler inflamatuvar hücrelerin endotel tabakasının altındaki boşluğa transmigrasyonuna aracılık eder⁷². Monosit kemotaktik protein -1'e ek olarak makrofaj koloni uyarıcı faktör monositlerin, makrofajlara dönüşmesine katkıda bulunur⁷³. Bu makrofajlar lipidlerin içeriye alınmasına ve köpük hücrelerin oluşmasına olanak veren modifiye lipoproteinler için çöpçü reseptörler ortaya çıkarırlar.

T lenfositlerde erken lezyon gelişimi bölgesine çekilirler. T hücreleri, yerleşik damar endotel hücreleri ile birlikte, IFN - γ ve TNF- β (tümör nekroz faktör beta) gibi pro-inflamatuvar durumu daha da güçlendiren migrasyonu ve düz kas hücrelerinin çoğalmasını sağlayan sitokinleri ve büyüme faktörlerini salgılar. Düz kas hücreleri tarafından üretilen IL-6 akut faz reaktanı CRP için karaciğere ait ana uyarandır⁷⁴. Başlangıçta, lipid havuzunu lümendeki kandan zayıf bir kapsül ayırır fakat fibröz kapsülün dayanıklılığını ve kararlılığını düz kas hücrelerinin ürettiği kollajen sağlar. Kollajen sentezi ve yıkımı inflamatuvar sinyaller tarafından dinamik bir şekilde kontrol edilmektedir. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü ve TGF β (transforming growth factor β , dönüştürücü büyüme faktörü beta) düz kas hücrelerinin kollajen üretimini hızlandırır. Ancak aktive T hücrelerinin ürettiği IFN- γ , kollajen sentezini inhibe eder ve aktive makrofajlar kollajeni proteolitik olarak parçalayan matriks proteinazları salgılar, bu da fibröz kapsülü zayıflatır ve rüptür oluşumuna eğilimi artırır. Plak rüptürü sonucunda açığa çıkan prokoagulan lipid çekirdeği ile kan arasındaki iletişim trombüs oluşumuna neden olur.

Aterosklerozda inflamasyon ve metabolizma arasındaki ilişki

İnflamatuvar ve antiinflamatuvar aktivite arasındaki denge aterosklerozun ilerlemesini kontrol eder. Metabolik faktörler bu süreci birkaç yoldan etkiler. Belli ki, metabolizma arter duvarında lipid toplanmasına katkıda bulunur. Obezitesi olan veya metabolik sendromu olan hastalardaki adipoz doku adipokinleri (adipoz dokudan salgılanan sitokinler olup, leptin, adinopektin ve resistini

kapsar) ve inflamatuvar sitokinlerden özellikle IL-6 ve TNF α 'yı salgılar. Tüm bunlar aterosklerozdaki inflamatuvar yanıtı etkiler^{75,76}.

Aterosklerozda İnflamasyonun Sistemik Belirteçleri

Aterosklerotik arterdeki inflamatuvar süreç, inflamatuvar sitokinler ve diğer akut faz reaktanlarının artışına yol açar. Kararsız anjina pectoris ve AMI olan hastalarda, artmış CRP ve interlökin-6 düzeyleri kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Aynı zamanda bu hastalarda diğer antiinflamatuvar belirteçlerden interlökin 7, interlökin 8, çözünür CD 40 ligand ve CRP ile ilişkili protein pentraksin 3 düzeyleride artmıştır^{77,78,79,80}. Kararsız anjina pectorisdeki yükselmiş CRP düzeyi muhtemelen aterosklerotik plaktaki koroner trombozise bağlı olup, vazospazma bağlı varyant anjinada CRP düzeyinde yükselme görülmez⁸¹. Akut koroner sendromu olan hastaların kanında aktifleşmiş inflamatuvar T hücrelerinin sayısı artmıştır^{82,83}. Tüm bu bulgular koroner arterdeki inflamatuvar immün aktivasyonun akut koroner sendromu başlattığını göstermekle beraber inflamatuvar belirteçlerin dolaşımdaki seviyeleri de bu hastalığın klinik sürecini yansıtmaktadır.

İnterlökin-6 koroner aterosklerotik plaklarda inflamasyon durumunda, dolaşımda saptanan bir sitokindir. İnterlökin-6 hem endokrin hem de parakrin etkileri olan pek çok fonksiyonu olan bir sitokindir. Bakteriye toksinler ve bakteri orjinli metalloproteinazlar IL-6'nın aktive olmuş nötrofil ve monositlerin membranlarından serbestlenmesini uyabilirler⁸⁴. İnterlökin-6 konakçı savunmasında pekçok fonksiyona aracılık eder, IL-6 aktive olmuş makrofajların ve lenfositlerin etkilerini düzenleyerek aterogenez, lipid bozukluğu, HT ve insülin direnci gelişimini hızlandırır⁸⁵. IL-6 akut faz cevabı için merkezi bir uyarandır, aynı zamanda CRP'nin karaciğerde üretiminde primer belirleyicidir. Serum IL-6 düzeyi AMI, kararsız anjina pectoris, perkütan koroner girişimlerde ve geç stenozda artar. İnterlökin-6 trombosit agregasyonu ile beraber doku faktörü, makrofaj LDL reseptörü, CRP ve fibrinojenin ekspresyonunu uyarır. İnterlökin-6 aynı zamanda interlökin-1 ve TNF α gibi inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu düzenler⁸⁶.

C-reaktif protein, vücuttaki çok sayıda akut faz reaktanlarından biri olup, IL-6, IL-1 β ve TNF α 'ya yanıt olarak karaciğerden salınır. C-reaktif protein fagositoz aracılı klasik kompleman sistemini aktive eder, infeksiyon ve doku

inflamasyonunun spesifik olmayan sensitif bir belirteçidir⁸⁷. İlginç olarak CRP'nin intima-mediya kalınlığı veya koroner arter hastalığının yoğunluğu gibi ateroskleroz yoğunluğuyla zayıf bir ilişkisi vardır⁸⁸. Bu nedenle CRP ateroskleroz yoğunluğundan ziyade plak kararsızlığı ve buna bağlı ilerde gelişebilecek kardiyovasküler olayları belirlemede daha spesifik ve güçlü bir belirteçtir. Orta derecede artmış CRP düzeyi, sağlıklı bireylerde de koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür^{89,90}. Buna karşın bu testin sağlıklı bireylerde tarama amacıyla kullanılması konusu hala tartışmalıdır. Kolesterolün dışında, HT, DM ve obezite gibi daha yaygın bilinen diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin de inflamatuvar sistem ile bağlantılı olduğu saptanmıştır. Hipertansif hastalarda anjiyotensin II, süperoksit anyonlarının⁹¹ ve interlökin-6⁹² gibi diğer proinflamatuvar belirteçlerin üretilmesine yol açar. Hiperglisemik hastalardaki glikozilasyon ürünleri proinflamatuvar sitokinleri ve prooksidan durumları aktive edebilir ve yağ dokusu TNF α ile interlökin-6 sentezleyerek obez kişilerde daha ileri düzeyde inflamatuvar durumların ortaya çıkmasına yol açar⁹³. C-reaktif protein ya da inflamasyonun diğer belirteçlerinin konsantrasyonları, romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus gibi otoimmün hastalıklarda ve kronik inflamatuvar durumlarda yüksek olabilir⁹⁴. Ek olarak, herpes simpleks virüsü ya da Cp nedeni kronik infeksiyon ile birlikte CRP düzeyinin yüksek olması, koroner kalp hastalığı riskinde önemli ölçüde artış ile ilişkilidir⁹⁵. Major cerrahi ya da travma gibi CRP düzeylerinin geçici olarak 2-3 hafta boyunca yüksek olduğu bazı durumlarda CRP düzeyleri yararlı bir gösterge olmayabilir. Normal kişilerin çoğunda CRP düzeyi 2mg/L veya altındadır⁹⁶. Standart yöntemlerle CRP'nin 3-8 mg/L düzeyleri tespit edilebilmektedir. Yeni yüksek duyarlıklı (hsCRP) yöntemler ile CRP'nin bu değerlerden düşük düzeyleri de saptanabilmekte ve bugün risk belirlenmesinde yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP) ölçümleri kullanılmaktadır. Amerikan Kalp Birliği hsCRP düzeylerini düşük risk (hsCRP<1mg/L), orta risk (hsCRP=1-3mg/L) ve yüksek risk (hsCRP>3mg/L) olarak ayırmakta ve güvenilir ölçümler için 2 hafta aralıklarla 2 ayrı ölçüm yapılmasını önermektedir⁹⁷. C-reaktif protein düzeyinin 10mg/L'den büyük olması genellikle anlamlı bir akut faz yanıtı olduğunu gösterir ve nedeni saptamak için daha ileri değerlendirme yapmak gerekir. Ek olarak romatoid artritli olan hastaların CRP düzeyleri genellikle \geq 10mg/L'dir ve normal toplum için uygun olan sınır değerler bu

hastalarda uygun olmayabilir⁹⁸. C-reaktif protein ile kardiyovasküler prognoz arasındaki olası ilişki ilk olarak akut koroner sendrom ile başvuran hastalarda gösterilmiştir^{99,100}. C-reaktif protein konsantrasyonları ≥ 3.0 mg/L olan kararsız göğüs ağrısı olan hastalarda, CRP düzeyleri < 3.0 mg/L olan hastalara göre daha fazla iskemik epizod görülmüştür. Bunu izleyen çok sayıda yayın, AKS ile başvuran hastalarda CRP'nin prognostik yararını hem kısa hem de uzun dönemde doğrulamıştır. Dört yıla kadar izlem yapılan uzun dönemli bir çalışmada, CRP düzeyleri 2-10 mg/L olan bireylerde kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm oranı %7.8 iken, CRP düzeyleri >10 mg/L olanlarda bu oranın %16.5'e yükseldiği bulunmuştur¹⁰¹. Miyokard infarktüsü (MI) sonrasında kararlı durumlardaki hastalarda CRP'nin güçlü bir öngördürücü olduğuna dair kanıtlar çok tutarlı değildir. CARE çalışmasında (Cholesterol and Recurrent events, Kolesterol ve Tekrarlayan Olaylar) CRP ya da serum amiloidA düzeyi yükselmiş olan hastalarda tekrarlayan olay riskinin artmış olduğu saptanmıştır¹⁰². Erken yaşta MI geçiren hastalarda yakın zamanda yapılmış bir çalışmada CRP'nin gelecekteki ölüm riski için anlamlı bir göstere olduğu bulunmuştur¹⁰³. Ancak Trombojenik Risk Faktörü çalışmasında (THROMBO), CRP'nin tek değişkenli analizlerde risk göstergesi olduğu görülmüş, fakat bu ilişki sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve pulmoner konjesyon varlığı gibi önemli prognostik göstergeler açısından ayarlama yapıldıktan sonra, anlamlı bulunmamıştır¹⁰⁴.

Toplam riskin daha iyi öngörülmesini sağlamanın yanında CRP'nin belirli toplumlarda taranması statin tedavisi gibi koruyucu girişimlerin hedeflenmesinde bir hedef olabilir. Statin tedavisinin birincil etkisi LDL kolesterol düzeyini azaltmasıdır ve maksimum azalma %24-63 arasında değişir^{105,106}. Ancak statin tedavisinin güçlü bir antiinflamatuvar etkisi de vardır. Deneysel ve klinik veriler, statinlerin endotel fonksiyonunu iyileştirdiğini, plak inflamasyonunu azalttığını ve plağın kararlılığını etkilediğini göstermiştir.

Çok sayıda çalışma, statin tedavisinin, LDL kolesterol üzerindeki etkisinden bağımsız olarak CRP konsantrasyonlarını da azalttığını göstermiştir. Bu statinlerin karaciğerde CRP sentezini engellemesine bağlı olabilir. İki büyük randomize çalışmadan elde edilen kanıtlar, kardiyovasküler olayları engellemek için statin tedavisinin yararının, yükselmiş CRP düzeyleri ile saptandığı gibi, en

çok faydanın damar inflamasyonu artmış olan hastalarda olabileceğini göstermektedir¹⁰⁷.

Trombin ile Aktive edilebilen Fibrinolizis İnhibitörü (TAFİ)

Koagülasyon ve Fibrinolizis

Pıhtı oluşması ve çözülmesi arasındaki denge, hasara cevapta kan kaybını önlemek için destek sağlayarak fibrin birikini ve yıkımını kontrol etmek ve kanın akışını idame ettirmek için gereklidir¹⁰⁸. Bir pıhtının yapısal bütünlüğü pıhtı içinde çözünmeyen bir ağ oluşturan ve en fazla olan protein olan fibrin tarafından sağlanır¹⁰⁹. Trombinin katalize ettiği fibrinojenin ayrılmasıyla ve fibrinopeptid A ve B nin salınmasıyla oluşturulan fibrin monomerleri spontan olarak bir fibrin pıhtısını oluşturmak için polimerize olur. Fibrin depozitleri koagülasyon kaskadının aktivasyonu ile oluşur. Bu en son olarak protrombinin trombine çevrilmesiyle sonuçlanır ve bu trombin, çözünebilir fibrinojenin pıhtının majör komponenti olan daha katı olan fibrin maddesine çevrilmesini katalize eder. Fibrinin eritilmesi ise fibrinolitik kaskadın aktivasyonu ile oluşur. Plazminojenin aktivasyonu ile ortaya çıkan plazmin, fibrin pıhtısını sindirir ve çözünebilir fibrin yıkım ürünlerine dönüştürür. Koagülasyon ve fibrinolitik kaskad, çok hızlı gelişen durumlarda, güçlü ve hızlı aktiviteler oluşturma potansiyeline sahiptirler. Bu kaskadlar düzgün çalışmadıklarında kanama ya da tromboza eğilimli patofizyolojik durumlar ortaya çıkar. Kaskadın fonksiyonun düzenlenmesi endotel, trombositler, koagülasyon ve fibrinolitik plazma proteinleri aracılığıyla yapılmaktadır. Anahtar faktör ise endotel hücrelerinde bulunan membran proteini olan trombomodülini¹¹⁰.

Koagülasyon aktive protein C ile faktör Va' nın inaktivasyonu aracılığıyla da kısmen düzenlenir¹¹¹. Aktive protein C, kofaktör trombomodülinin varlığında, trombin aracılığıyla protein C' nin kısmen proteolizisi ile oluşturulur. Trombin-trombomodülin kompleksi böylelikle düzenli bir şekilde azalan koagülasyona katılır. Plazmada oluşan sistemik pıhtılaşmada, fibrinolizis sırasında oluşan trombin fibrinolizisi inhibe eder ve bu etkinin büyüklüğü trombinin konsantrasyonu ile direkt olarak ilişkilidir^{112,113}.

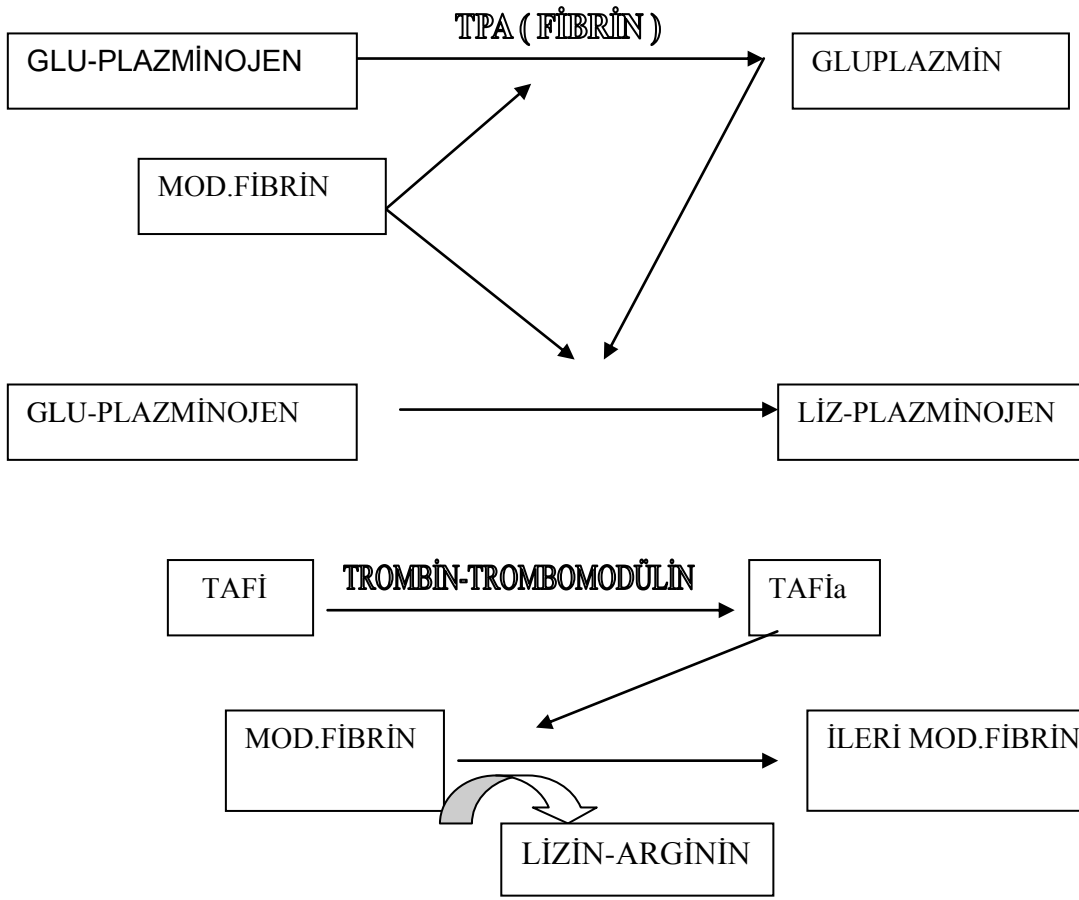
TAFİ' nün Yapısı ve Koagülasyon Sistemindeki Yeri

Koagülasyon ve Fibrinolitik sistemler arasındaki hassas dengede TAFİ hakkında bir çok çalışma yapılmış olup, bu enzim farklı isimlerle tanımlanmıştır.

TAFİ, prokarboksipeptidaz B, prokarboksipeptidaz U, prokarboksipeptidaz R isimleriyle tanımlanmıştır^{114,115}.

TAFİ (EC.3.4.17.20) aktivasyonu üzerinde karboksipeptidaz B aktivitesine sahip olan bir 60kDa plazma glikoproteini olup, serumda izlenen koagülasyonda oluşan yeni ve temel karboksipeptidaz şeklinde tanımlandı¹¹⁶. Bazjar ve arkadaşları bu proteinin trombinin aktivasyonunu izleyen fibrinolizisi inhibe ettiğini gösterdiler ve böylece TAFİ' nü tanımladılar. TAFİ, 401 aminoasitli tek zincirli plazma proteindir¹¹⁷. Karaciğerde yapılır, trombin veya plazmin ile aktive edildiğinde fibrinolizisi azaltır. Trombin-trombomodülün kompleksi TAFİ' nün fizyolojik aktivatörü olarak gösterilmiştir¹¹⁸.

TAFİ, plazmin etkisi ile amino ucundaki 92. aminoasit argininden sonraki bölümün kopması sonucu aktive olarak (TAFİa) karboksipeptidaz B benzeri etki gösterir. Bu enzim yüksek oranda pankreatik karboksipeptidaz B' ye homologdur. Çinko bağımlı olan enzim için çinko metali, enzimin her molekülünde bulunur¹¹⁹. TAFİ' nün proteolitik aktivasyonu trombinin yüksek seviyelerini gerektirir. Trombinin aktivasyonu, trombomodülün ile 1250 kat daha hızlandırılır¹²⁰. Trombin, trombomodülüne bağlandığında, substrat spesifitesi değişir, fibrinojene ilgisi azalırken protein C' ye ilgisi artar. Böylece protein C doğal bir antikoagülan olan aktive protein C' ye dönüştürülür. Bu enzim, koagülasyon kaskadında, faktör Va ve VIIIa' yı inaktive eder, trombin formasyonunun azaltır. İlave olarak trombin, özellikle trombomodüline bağlandığı zaman TAFİ zimojeninin aktivasyonunu katalize ederek, fibrinoliz inhibitörü olan TAFİa' ya dönüştürür¹²¹. TAFİa, plazminojen aktivasyonunda, fibrinin kofaktör etkisini azaltarak fibrinolizisi suprese eder¹²² (şekil 1).



Şekil 1: Fibrinolitik kaskad ve TAFİ

Trombin, trombomodulin ve TAFİ tarafından meydana getirilen bu yol, koagülasyon ve fibrinolitik kaskad arasında öyle bir bağlantı oluşturur ki; bir öncekinin aktivasyonu bir sonrakinin aktivasyonunun baskılar¹²³.

TAFİ Aktivitesi ve Genetik Varyasyon

TAFİ plazma seviyeleri bireyler arasında önemli ölçüde değişkendir. Pıhtı erime zamanında meydana gelen bu bireysel farklılıklar, TAFİ seviyelerindeki değişikliklere bağlanabilir¹²⁴. Deneysel insan plazmalarında yapılan çalışmalarda, TAFİ varlığında pıhtı erime zamanının, TAFİ yokluğundaki pıhtı erime zamanıyla kıyaslandığında üç kat arttırılabileceği bulunmuştur¹²⁰. TAFİa, çok güçlü antifibrinolitik enzim olmasına rağmen insan plazmasında herhangi bir inhibitörü tanımlanmamıştır. TAFİa yüksek oranda anstabil olup yarılanma ömrünün değişik çalışmalarda, 37 derecede 8-15 dk olabileceği bildirilmiştir^{125,126}. TAFİ aktivitesi sıcaklığa yüksek derecede duyarlıdır. Bu nedenle inkübasyon sıcaklığının 25 dereceye indirilmesi ile yarı ömrünün 15 kat

uzayabildiği bildirilmiştir¹²⁵. TAFİ konsantrasyonları 75-250 nM arasında sınırlarda bildirilmesine rağmen, maksimal antifibrinolitik etkiye yaklaşık 20 nM seviyesinde ulaşılmıştır¹²⁴. Schneider ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada TAFİ' ünde 302, 320 ve 330 pozisyonlarında glisin yerine arjinin koyarak TAFİ varyantlarını oluşturdular^{126,127}. Bu varyantların ilkel tipten daha az ısıya duyarlı oldukları görüldü ve aktif enzim stabilitesi için bu bölgenin önemi vurgulandı. 20 nM ' ün üzerindeki TAFİa konsantrasyonlarında saptanan antifibrinolitik etkinin enzim konsantrasyonundan ziyade yarı ömre bağlı olduğu görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada TAFİ geninde doğal olarak görülen varyantların 325. amino asitteki değişiklikten kaynaklandığı (Thr 325 veya İle 325) ve bu bölgenin TAFİ' nün termal stabilitesinin sağlayan bölgesi olduğu gösterildi¹²⁸. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda İle-325 alleli' nin prevalansı saptanmıştır ve İle / Thr-325' in insan TAFİ geninde görülen en yaygın polimorfizm olduğu belirtilmiştir¹²⁸. Trombomodülin varlığında, TAFİ varyantlarıyla yapılan pıhtı erime ölçümlerinde, İle-325 varyantlarının, Thr-325 varyantlarından % 60 oranında daha büyük antifibrinolitik etki gösterdiği saptanmıştır. Benzer olarak trombomodülin yokluğunda İle-325 varyantları, Thr-325' den %30-50 daha fazla etki gösterir. Bu bulgular sonucunda, İle-325 varyantı için homozigot olan bireylerdeki TAFİ' nün, Thr-325 varyantı için homozigot olanlarınkinden daha uzun yarı ömürlü olduğu ve daha güçlü TAFİa enzimine sahip olabilecekleri görüldü. Bu çalışma sonucunda, insan TAFİ antijeni, 325. pozisyonda ya Thr ya da İle parçasına sahiptir ve bu varyasyon aktif enzim davranışlarını önemli ölçüde değiştirebilir, İle varyantı TAFİa' ya antifibrinolitik potansiyelde artan bir stabilite verir ¹²⁷.

TAFİ ve Klinik Sonuçlar

Venöz Tromboemboli

Schroeder ve arkadaşları akut pulmoner embolisi olan ve olmayan toplam 120 hastada TAFİ antijen ölçümü yapmışlardır. Bu çalışmada iki grup arasında TAFİ antijen düzeyleri benzer bulunmuş ve istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır¹²⁹. Fakat pulmoner embolisi olanlar arasında masif pulmoner emboli ve submasif pulmoner emboli tanısı alanlar arasında istatistiksel fark çıkmıştır.

Franco ve arkadaşları Derin Ven Trombozu (DVT) olan ve sağlıklı bireylerde yaptıkları çalışmada TAFİ gen polimorfizminin TAFİ antijen plazma düzeylerini etkilediğini göstermişlerdir¹³⁰.

Eichinger ve arkadaşları 600 venöz trombüslü hastayı ortalama 45 ay süre ile takip etmişler ve trombus grubunda % 75 persantilin üzerinde plazma TAFİ antijen değerlerine sahip bireylerde rekürren atak riskini iki kat daha yüksek bulmuşlardır. Yüksek TAFİ antijen değerine sahip hastalarda antikoagülasyondan sonraki iki yıl içerisinde yani atak riski % 14.5 iken bu oran diğer grupta % 6.8 olmuştur¹³¹.

Van Tilburg ve arkadaşları DVT atağı olan hastalarda TAFİ antijen düzeylerini çalışmışlar ve kontrol grubuna göre % 90 persentilin üzerinde olan bireylerde tromboz riski yaklaşık iki kat artmış bulunmuştur¹³².

Gebelik ve Hormon Replasma Tedavisi

Antovic ve arkadaşları¹³³, preeklampsili gebelerde düşük TAFİ Ag düzeyi bildirmelerine karşın Alacacioğlu ve arkadaşlarının çalışmasında preekleptik ve normal gebeler karşılaştırıldığında plazma TAFİ Ag düzeyleri benzer bulunmuştur¹³⁴.

Van Tilburg ve arkadaşlarının çalışmasında ise oral kontraseptif kullananlarda TAFİ Ag düzeyleri daha yüksek saptanmıştır¹³².

Bladbjerg ve arkadaşlarının çalışmasında hastalara östrodiol veya kombine norethisterone verilmiş ve 6 yıl süreyle izlenmiştir. Tüm çalışma genelinde TAFİ Ag düzeyleri benzer olmakla birlikte TAFİ 438A alleli için homozigot olan bireylerde Hormon Replasman Tedavisi (HRT) ile TAFİ Ag düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldığı görülmüştür¹³⁵.

Post ve arkadaşları kombine östrodiol ve trimegestone kullanan hastalarda TAFİ Ag düzeylerinin tedavinin 4. haftasından itibaren düştüğünü, yalnız östradiol veya dydrogesteron kullananlarda ise bu düzeylerin değişmediğini tespit etmişlerdir¹³⁶.

Watanabe ve arkadaşları TAFİ aktivitesinin gebelerde daha yüksek olduğunu ve bu düzeylerin doğumla birlikte hızla düştüğünü göstermişlerdir¹³⁷. Schatterman ve arkadaşları HRT tedavisi alanlarda TAFİ Ag düzeylerini anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır¹³⁸.

İnme

Literatürde inme ve TAFİ ilişkisini araştıran 2 çalışma mevcuttur. Ribo ve arkadaşları semptomlardan 1 saat sonra TPA ile rekanalize olan grupta, TPA verilmeyen grup arasında plazma TAFİ Ag düzeyleri arasında bir fark tespit edememişlerdir¹³⁹.

Montaner ve arkadaşları ise iskemik inmenin ilk 24 saati içerisinde TAFİ Ag düzeylerini yüksek bulmuşlardır¹⁴⁰.

Diyabet, Obesite ve Kolesterol Düşürücü İlaçlar

Antoviç ve arkadaşları tip 1 diyabet olan ve sağlıklı bireylerde TAFİ Ag düzeyine bakmışlar ve anlamlı bir fark saptamamışlardır¹⁴¹.

Schatteman ve arkadaşları ise tip 2 diyabeti olanlarda TAFİ düzeyini daha yüksek bulmuşlardır¹⁴².

Aubert ve arkadaşları obez bireylerde plazma TAFİ Ag, PAI-1 ve fibrinojen düzeylerini yüksek bulmuşlardır. TAFİ düzeyleri bu iki hemostatik faktör ile ve insülin rezistansı ile korele bulunmuştur¹⁴³.

Hori ve arkadaşları ise TAFİ Ag düzeylerini obez diyabetiklerde diyabetik olmayanlara göre daha yüksek saptamışlardır¹⁴⁴.

Yano ve arkadaşları tip 2 diyabetli hastalarda plazma TAFİ düzeylerini yüksek bulmuşlardır ve bu düzeylerin aktive protein C sistemi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir¹⁴⁵.

Malysko ve arkadaşları ise 6 ay simvastatin tedavisi ile TAFİ Ag düzeyleri arasında anlamlı bir düşme tespit etmişlerdir¹⁴⁶.

Karaciğer Hastalıkları, DIC ve Romatoid Artrit

Colucci ve arkadaşları plazma TAFİ Ag seviyesinin siroz olan hastalarda sağlıklı bireylere göre daha düşük tespit etmişlerdir¹⁴⁷.

Lisman ve arkadaşları benzer şekilde hafif, orta ve ciddi düzeyde siroz olan hastaları sağlıklı bireylerle karşılaştırmışlar ve her üç grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde TAFİ Ag düzeylerini daha düşük tespit etmişlerdir¹⁴⁸.

Guo ve arkadaşları romatoid artritli 50 hastada yaptıkları çalışmada plazma TAFİ Ag seviyelerinde anlamlı bir fark tespit edememişlerdir¹⁴⁹. Bu çalışmanın sub grubu olan ciddi hepatitli hastalarda ise TAFİ Ag seviyesi düşük bulunmuştur.

Watanabe ve arkadaşları DIC tanısı alan hastalarda plazma TAFİ Ag düzeyini daha düşük tespit etmişlerdir¹⁵⁰.

Koagülasyon ve Hematolojik Bozukluklar

Bu konuda literatürde az sayıda çalışma yapılmıştır. Bunlardan ilki olan Antoviç ve arkadaşlarının hemofili A olan hastalarda yaptıkları çalışmadır. Bu çalışmada plazma TAFİ düzeyi Ag ve aktivite olarak iki farklı yöntemle ölçülmüş

ve aktivite grubunda anlamlı bir düşme gözlenirken antijen grubunda fark gözlenmemiştir¹⁵¹.

Meijers ve arkadaşları ise benzer şekilde akut promiyelositik lösemili hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aktivite ölçümünde belirgin bir azalma tespit ederken ELISA yöntemiyle yapılan ölçümde fark tespit etmemişlerdir¹⁵⁰.

Renal Transplantasyon, Nefrotik Sendrom ve Diyaliz

Diyalize giren hastalarda yapılan çalışmalarda diyalizin şekli ile plazma TAFİ Ag düzeyleri arasında ilişki tespit edilmiştir.

Hryszko ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada periton diyalizine giren hastalarda plazma TAFİ Ag düzeyi yüksek bulunurken hemodiyalize giren grupta fark saptanmamıştır¹⁵². Bir diğer çalışmalarında ise periton diyalizine giren hastalara 6 ay boyunca simvastatin verilmiş ve plazma TAFİ Ag düzeylerinde anlamlı düşme tespit etmişlerdir¹⁵³.

Hryszko ve arkadaşları başka bir çalışmalarında ise diyabetik olmayan renal transplant hastalarında plazma TAFİ Ag düzeyini yüksek bulmuşlardır¹⁵⁴.

Malyszko ve arkadaşları nefrotik sendromlu hastalarda plazma TAFİ Ag düzeyini yüksek tespit etmişlerdir¹⁵⁵.

Koroner Arter Hastalığı

TAFİ' nün koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerdeki hassas dengesinden dolayı literatürde artan sayıda çalışma KAH ile ilgili yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda TAFİ, ateroskleroz ve KAH ile ilişkili görünmekle birlikte çelişkili sonuçlarda mevcuttur.

Silveira ve arkadaşları stabil anjina pectoris (SAP) şikayeti ile koroner by-pass kararı alınan 110 erkek hastada yaptıkları çalışmada, preoperatif plazma TAFİ aktivite seviyesini normal populasyondan anlamlı olarak daha yüksek tespit etmişlerdir. Ek olarak postoperatif 3.ve 6. günde anlamlı olarak plazma TAFİ seviyesinde düşme tespit etmişlerdir. TAFİ düzeyi protein S, fibrinojen ve kolesterol seviyeleriyle korele idi¹⁸.

Zorio ve arkadaşları miyokard infarktüs (MI) geçirmiş genç hastalarda plazma TAFİ aktivitesini daha yüksek, TAFİ antijen düzeylerini ise daha düşük saptamışlardır¹⁵⁶.

Schroeder ve arkadaşları KAH olan bireylerin koroner arterdeki daralmanın derecesi ile venöz ve intrakoroner plazma TAFİ Ag düzeylerini

karşılaştırmışlardır. Koroner arterlerin en az birinde \geq % 20 darlık tespit edilen hastaların venöz TAFİ Ag düzeylerinde normal koronere sahip hastalara göre anlamlı fark saptanmaz iken intrakoroner plazma TAFİ Ag düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Intrakoroner plazma TAFİ Ag seviyesindeki bu yükselme > % 50 koroner daralma olanlarda anlamlılığını yitirmiştir. TAFİ Ag seviyeleri CRP, fibrinojen ve total kolesterol seviyeleriyle korele bulunurken diğer geleneksel kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkisiz bulunmuştur¹⁶.

Salomon ve arkadaşları faktör XI eksikliği olan hastalarda MI geçiren ve MI geçirmeyenler arasında plazma TAFİ Ag seviyeleri arasında fark tespit edememişlerdir¹⁵⁷.

Kochinsky ve arkadaşları TAFİ' ünü kodlayan gendeki (CPB2) mutasyonun diyastolik hipertansiyon ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir¹⁵⁸.

Juhan-Vague ve arkadaşları Kuzey İrlanda ve Fransa' da MI geçirmiş erkek hastalar daki plazma TAFİ Ag düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edememişlerdir¹⁵⁹.

Lau ve arkadaşları perkütan girişim yapılan hastalarda 6. aydaki restenoz yüzdesinin girişim öncesi plazma TAFİ Ag düzeyi ile korele tespit etmişlerdir¹⁷. Bir diğer çalışmalarında ise MI geçirmiş hastalarda plazma TAFİ Ag düzeylerinde fark tespit edememişlerdir.

Brouwers ve arkadaşları dirençli olmayan anstabil anjina pektorisli hastalarda dirençli olanlara kıyasla daha yüksek TAFİ Ag düzeyleri bildirmişlerdir¹⁶⁰.

Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) çalışması, Kuzey İrlanda ve Fransa' da yaşayan yaklaşık 10.000 kişilik popülasyonda yapılmıştır. 5 yıl sonunda anjina pektoris gelişen 143 hasta (81' i Fransa, 62'si İrlanda) , 286 sağlıklı bireylerle karşılaştırılmıştır. Fransa' dan çalışmaya katılanlarda plazma TAFİ Ag düzeyleri Kuzey İrlanda' dan katılanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca Fransa' dan katılan hastalarda Ala147Thr polimorfizminin daha yüksek olduğu görüldü. Sonuç olarak Fransa' daki hastalarda yüksek TAFİ Ag düzeylerinin anjina pektoris riskini arttırdığı ve bunuda Ala147Thr gen polimorfizmiyle açıklamıştır¹⁵.

Hypercoagulability and Impaired Fibrinolytic Function Mechanisms predisposing to Myocardial Infarction Study (HIFMECH) çalışmasında, MI sonrası 3. ve 6. aylarda 598 erkek hastayı 653 kontrol grubuyla karşılaştırmışlar

ve TAFİ Ag düzeyleri % 90 persantilin üzerinde olan bireylerde MI riskinin daha az olduğunun tespit etmişlerdir.Ayrıca MI grubunda düşük TAFİ Ag düzeyleri ile ilişkisi bilinen gen polimorfizmi daha yüksek bulunmuştur¹⁶¹.

Cruden ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ST Yükselmeli Myokard İnfarktüs (STEMI) geçiren ve streptokinaz veya alteplaz ile fibrinolitik tedavi uygulanan hastalarda fibrinolitikteğin reperfüzyona etkisi ile plazma TAFİ aktivite ve Ag düzeyleri, CRP ve CD40 konsantrasyonlarını karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak trombolitik tedavi uygulanan STEMI' lü hastalarda reperfüzyona, TAFİ Ag ve aktivite, CRP ve CD40 plazma düzeylerinin etkisinin olmadığı gösterilmiştir¹⁶².

Cellai ve arkadaşları akut koroner sendrom nedeniyle koroner yoğun bakıma alınan 44 hastada yaptıkları çalışmada TAFİ Ag ve aktivitesini kontrol grubuyla karşılaştırmışlar ve istatistiksel anlamlı fark tespit edememişlerdir¹⁶³.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi

Bu çalışma Şubat 2008 ve Haziran 2008 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji A.D. polikliniğine göğüs ağrısı nedeni başvuran ve koroner anjiyografi endikasyonu konularak anjiyografisi yapılan ve koroner arterlerinde aterosklerotik lezyon tespit edilen ve normal koroner olan hastalar üzerinde yapıldı. Hastalar başvuru anındaki şikayetlerine göre stabil anjina pectoris (SAP) ve atipik göğüs ağrısı (AGA) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Göğüs ağrısının klinik sınıflandırılmasında üç özellik kullanıldı.

1- Karakteristik kalite ve sürede (< 20 dk) substernal

2- Eforla yada duygusal stresle ortaya çıkan

3- Dinlenmekle veya nitrogliserin ile geçen

Bu üç özelliğide taşıyan hastalar SAP, yukarıdaki özelliklerden biri olan veya hiç biri olmayanlar AGA olarak sınıflandırıldı.

Çalışmaya ciddi kalp dışı hastalığı olan (hipertroidi, hematolojik hastalıklar, kronik böbrek ve karaciğer hastalığı), kalp yetmezliği, akut koroner sendrom, son 3 ay içerisinde geçirilmiş MI, protez kapağı olanlar, otoimmün hastalığı olan (sistemik lupus eritematozus, progresif sistemik skleroz, romatoid artrit), hamile olan, heparin veya warfarin tedavisi alanlar, malignitesi olanlar, kagülasyon bozukluğu hikayesi olanlar, başvuru anında akut viral veya bakteriyel enfeksiyonu olan hastalar alınmadı.

Çalışmaya katılan hastaların yaşları, cinsiyetleri, sigara, alkol ve ilaç kullanımı ile ilgili bilgileri kaydedildi. Hastalar ateroskleroz risk faktörleri açısından sorgulandı. Diyabet öyküsü olan, insülin veya oral antidiyabetik ajan kullanan, ya da daha önce bu ajanları kullanmış olup, şu an diyetle kontrol altında olan hastalar veya özgeçmişinde diyabeti olmayıp ardışık birden fazla ölçümde açlık plazma kan glukozu ≥ 126 mg/dl olan hastalar DM hastası olarak değerlendirildi. Özgeçmişlerinde hipertansiyon öyküsü olan, antihipertansif ilaç alan hastalar veya özgeçmişinde hipertansiyon öyküsü olmayıp, ardışık yapılan üç ölçüm sonrasında tansiyon değeri 140/90 mmHg'nin üzerinde olan hastalar, HT hastası olarak değerlendirildi. Hiperkolesterolemi açısından hastalar LDL kolesterol değerleri ≥ 100 mg/dl olanlar veya kolesterol düşürücü ilaçlar kullanan hastalar şeklinde gruplandırıldılar.

Bu çalışma Helsinki deklarasyonu özelliklerine göre yapıldı ve Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Yöntem

Hastalardan sabah aç iken kan glukozu, total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) kolesterol CRP, fibrinojen bakılması için kan alındı. Alınan kanlar içeriksiz cam tüplere ve EDTA'lı cam tüplere alınarak biyokimya laboratuvarına gönderildi. TAFİ aktivitesi ölçümü için koroner anjiyografi yapıldıktan sonra femoral arterde bulunan arteryel kanülden 2 cc kan alınıp 15 dakika içinde biyokimya laboratuvarımıza gönderildi, tetkikler günlük olarak bakıldı. C-reaktif protein ölçümü, İnsan C-reaktif proteini monoklonal antikorları ile kaplı lateks partikülleri ile aglutinasyona uğrar. Aglutinasyon, türbidimetrik olarak 552 nm'de ölçülür. Ölçüm aralığı 0-2000 mg/L'dir. <5 mg/L'nin altındaki değerler normal olarak kabul edilir. Fibrinojen ölçümü koagulometrik yöntemlerle çalışıldı. Kolesterol paneli enzimatik kolorimetrik metodlarla ölçüldü.

Çalışma grubumuzdan %3.2 sitrat içeren tüplere kan örnekleri alındı. Sitratlı tüpe alınan kanın 1500 x g'de 15 dakika santrifüj edilmesiyle elde edilen plazma örnekleri TAFİ aktivitesi çalışılincaya kadar -20 °C'de muhafaza edildi. TAFİ aktivite düzeyi, plazma örneklerinden Actichrome TAFI Activity Kiti (katalog no:874) kullanılarak ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) ile 490 nm dalga boyunda ölçüldü. Sonuçlar µgr/ ml olarak verildi.

Anjiyografik Değerlendirme

Tüm hastalara diyagnostik koroner anjiyografi femoral arterden uygulandı ve standart görüntüler alındı. Anjiyografi filmleri hastaların klinik ve laboratuvar bulgularını bilmeyen 2 bağımsız kardiyolog tarafından değerlendirildi. Değerlendirmede üç farklı skorlama sistemi kullanıldı¹⁶⁴.

Damar Skoru

Damar skoru için 0-3 arasında puanlama yapıldı. Her bir koroner arter damarda (sol ön inen arter, sirkumfleks arter, sağ koroner arter) \geq %70 olan bir veya birden fazla darlığa 1 puan verildi. Eğer sol ana koroner arter ile sol ön inen arter ve / veya sirkumfleks arter beraber etkilenirse 2 puan verildi.

Darlık Skoru

Darlık skoru için 0-32 arasında puanlama yapıldı. 8 koroner segmentin (sol ana koroner arter, sol ön inen arter, ana diagonal, ana septal, sirkumfleks

arter, ana marjinal, sağ koroner arter, posterior inen arter) maksimum çap azalmasına 1- 4 arasında puan verildi. %1- 49 arasındaki lümen daralması 1 puan, %50-74 lümen daralması 2 puan, %75-99 lümen daralması 3 puan, tam tıkanıklık (%100) 4 puan olarak değerlendirildi.

Yaygınlık Skoru

0-100 arasında puanlama yapıldı. Sullivan ve arkadaşları tarafından geliştirilen skora sistemi kullanıldı¹⁶⁵. Koroner arter ağacındaki herbir damar segmentinin, uzunluk oranına göre segmentler farklı puanlarla derecelendirildiler. Maksimum puanlama sol ana koroner arter için 5 puan, sol ön inen arter için 20 puan, ana diyagonal dal için 10 puan, birinci septal dal için 5 puan, sirkumfleks arter için 20 puan, obtus marjinal için 10 puan, posterolateral damar için 10 puan, sağ koroner arter için 20 puan, posterior inen arter için 10 puan olarak değerlendirildi. Her segmentin puanı, o segmentteki görünür lezyon uzunluğunun total segmente olan oranını yansıtmaktaydı (ap azalmasının derecesinden bağımsız olarak). Kollateral akımla kontrast tutan tıkalı damarlar, damar duvarının görünen düzensizliklerine göre puanlandırıldılar. Eğer kollateral akım yoksa anjiyografideki diğer tüm damar segmentlerinin ortalama değeri tam tıkalı olan damar segmentine verildi.

İstatistiksel Analiz

KAH ve kontrol grubunda devamlı değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Smirnov testi ile araştırıldı. Değişkenlerin tümünün normal dağılıma uyduğu tespit edildi. Devamlı değişkenler için parametrik veriler ortalama±standart sapma, parametrik olmayan veriler ortanca (%25 ve %75 quartil) olarak ifade edildiler. Kategorik değişkenler n (%) olarak ifade edildi. Tüm testler iki yönlü idi ve $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi. KAH grubu ile kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet ve geleneksel KAH risk faktörlerini karşılaştırmada parametrik veriler standart t testi parametrik olmayan veriler Mann-Whitney u testi ile karşılaştırıldı. Yaş, cinsiyet, geleneksel risk faktörleri ve TAFİ' nün KAH oluşumu için bağımsız bir değişken olup olmadığı binary lojistik regresyon analizi ile araştırıldı. Burada KAH oluşumu bağımlı değişken ve adı geçen diğer değişkenler bağımsız değişken olarak alındı. KAH grubunda damar skoru ile diğer değişkenler arasındaki ilişki Kendall's tau b analizi ile diğer değişkenler arasındaki ilişkiler ise Spearman analizi ile araştırıldı. Analizlerde SPSS 11,5 for windows paket programı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma grubumuza SAP veya Atipik göğüs ağrısı ön tanıları ile koroner anjiyografi yapılan 80 hasta alındı. Majör epikardiyal damarlarda veya dallarında çapa göre en az \geq %70 darlık tespit edilen 41 hasta KAH grubunu, normal koroner tespit edilen 39 hasta ise Kontrol grubunu oluşturmaktaydı. İki grup arasında bazal demografik ve geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri açısından hipertansiyon hariç benzerdi. Hipertansiyonu olan hasta sayısı KAH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($p=0.024$, Tablo 1). Ayrıca hiperlipidemisi olan hasta sayısı KAH grubunda daha fazla iken bu fark istatistiksel anlama ulaşmadı ($p=0,06$).

Tablo 1. KAH ve Kontrol grubunun bazal demografik ve tanımlayıcı verileri

	KAH (n=41)	KONTROL (n=39)	p
Yaş	62,9 \pm 5,5	61,2 \pm 6,0	0,21
Cinsiyet (Erkek,%)	19 (%46,3)	25 (%64,1)	0,38
Diyabet	11 (%26,8)	6 (%15,3)	0,32
Hipertansiyon	31 (%75,6)	19 (%48,7)	0,02 *
Aile öyküsü	13 (%31,7)	12 (%30,7)	1,00
Sigara	20 (%48,7)	15 (%38,4)	0,48
Hiperlipidemi	21 (%51,2)	11 (%28,2)	0,06
VKI (kg/m ²)	28,4 \pm 4,5	27,2 \pm 4,5	0,12

* : $p<0,05$ VKI: Vücut Kitle İndeksi, KAH: Koroner Arter Hastalığı

KAH ve kontrol grupları arasında plazma TAFİ aktivite düzeyleri açısından anlamlı farklılığa rastlanmıştır. KAH grubunda plazma TAFİ değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,012$, Tablo 2).

CRP ve Fibrinojen değerleride KAH grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (sırasıyla $p=0,043$, $p=0,005$, Tablo 2).

Tablo 2. KAH ve Kontrol grubunun TAFİ, CRP ve Fibrinojen değerleri

	KAH (n=41)	KONTROL (n=39)	p
TAFİ (µgr/ml)	6,6 ± 2,3	5,4 ± 1,5	0,012 *
CRP (mg/L)	3,8 ± 2,2	2,9 ± 1,8	0,043 *
Fibrinojen (g / L)	394,2 ± 105,5	333,4 ± 82.1	0,005 *

*: p<0,05 TAFİ: Trombin ile Aktive edilebilen Fibrinolizis İnhibitörü, CRP: C-reaktif protein, KAH: Koroner Arter Hastalığı

KAH ve Kontrol grubundaki hastaların tümünün yaş, cinsiyet ve geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin TAFİ ile ilişkisi incelendiğinde TAFİ, Diyabet veya Hiperlipidemisi olan hastalarda olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla p=0,016, p=0,043 Tablo 3). Hipertansiyon, Aile öyküsü sigara ve cinsiyetin plazma TAFİ aktivitesine olan etkileri istatistiksel anlamlı bir farka ulaşmadı (Tablo 3). 60 yaş altı ve üstü hastalarda TAFİ aktivitesi benzerdi (p=0,313).

Tablo 3. Çalışmaya alınan bireylerin tümünde Yaş, cinsiyet, ve geleneksel KAH risk faktörlerinin TAFİ ile ilişkisi.

	n	TAFİ (µgr/ml)	p	
Yaş	> 60	44	6,2 ± 2,1	0,313
	≤ 60	36	5,8 ± 1,9	
Cinsiyet	Erkek	44	6,1 ± 0,3	0,683
	Kadın	36	5,9 ± 1,9	
Diyabet	Var	17	7,2 ± 2,6	0,016*
	Yok	63	5,7 ± 1,7	
Hipertansiyon	Var	50	6,2 ± 2,3	0,284
	Yok	30	5,7 ± 1,4	
Aile öyküsü	Pozitif	25	5,6 ± 1,8	0,165
	Negatif	55	6,2 ± 2,1	
Hiperlipidemi	Var	32	6,6 ± 2,2	0,043*
	Yok	48	5,7 ± 1,8	
Sigara	İçen	35	5,6 ± 2,1	0,07
	İçmeyen	55	6,4 ± 1,9	

* : p<0,05, TAFİ: Trombin ile Aktive edilebilen Fibrinolizis İnhibitörü

KAH grubunda geleneksel karyovasküler risk faktörlerinin ve TAFİ aktivitesinin oluşumundaki rolü "multivariate binary logistic regression" analizi ile incelendiğinde TAFİ KAH oluşum riskini 1.4 kat arttırmaktaydı (Tablo 4).

Tablo 4. Yaş, cinsiyet, geleneksel KAH risk faktörleri ve TAFİ' nün KAH oluşumundaki rolünün araştırılması

	Odds Oranı	%95 güvenlik aralığı	p
Yaş	1,05	0,949	0,308
Cinsiyet (Erkek)	1,60	0,519	0,412
Diyabet	1,76	0,460	0,410
Hipertansiyon	3,40	1,035	0,044 *
Aile öyküsü	2,02	0,557	0,284
Hiperlipidemi	3,87	1,235	0,020 *
Sigara	3,51	1,046	0,042 *
TAFİ	1,42	1,012	0,042 *

* : $p < 0,05$ TAFİ: Trombin ile Aktive edilebilen Fibrinolizis İnhibitörü.

KAH grubunda TAFİ, CRP,ve Fibrinojenin kendi aralarındaki ve anjiyografik sonuçlarla ilişkileri (Tablo 5). CRP ve Fibrinojen arasında pozitif yönlü bir korelasyon (ilişki) vardı. Aralarındaki korelasyon katsayısı anlamlı olmakla beraber ($p=0,000$) çok yüksek bir katsayı değildi ($r=0,387$, Tablo 5). CRP ve TAFİ arasında pozitif yönlü bir korelasyon (ilişki) vardı. Aralarındaki korelasyon katsayısı anlamlı olmakla beraber ($p=0.000$) çok yüksek bir katsayı değildi ($r=0,457$, Tablo 5). TAFİ ve Fibrinojen arasında pozitif yönlü bir korelasyon (ilişki) vardı. Aralarındaki korelasyon katsayısı anlamlı olmakla beraber ($p=0,000$) çok yüksek bir katsayı değildi ($r=0,417$, Tablo 5). TAFİ ve koroner arterlerdeki aterosklerozun şiddeti(Damar skoru, Stenoz skoru,Yaygınlık skoru) pozitif yönlü bir ilişki içerisindeydi (Tablo 5).

Tablo 5. KAH grubunda TAFİ, CRP ve Fibrinojenin kendi aralarındaki ve KAH şiddet skorları ile ilişkileri

	TAFİ	CRP	Fibrinojen	Damar Skoru	Stenoz Skoru	Yaygınlık Skoru
TAFİ		r=0,457 p=0,000	r=0,417 p=0,000	r=0,332 p=0,008	r=0,317 p=0,043	r=0,330 p=0,035
CRP			r=0,387 p=0,000	r=0,362 p=0,004	r=0,420 p=0,000	r=0,340 p=0,000
Fibrinojen				r=0,379 p=0,014	r=0,400 p=0,000	r=0,370 p=0,001
Damar Skoru					r=0,741 p=0,000	r=0,803 p=0,000
Stenoz Skoru						r=0,913 p=0,000

r: korelasyon katsayısı, TAFİ:Trombin ile Aktive edilebilen Fibrinolizis İnhibitörü, CRP: C-reaktif protein.

KAH grubundaki hastalar aterosklerotik tutulum açısından tek damar ve çok damar (birden fazla) olarak subgruplara ayrıldı. TAFİ' nün bu iki grup arasındaki ilişkisi incelendi. TAFİ çok damar hastalarında istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 6).

Tablo 6. KAH grubunda TAFİ' nün aterosklerotik damar sayısı ile ilişkisi

	Tek damar (n=12)	Çok damar (n=29)	p
TAFİ (µgr/ml)	5,2 ± 1,3	7,1 ± 2,4	0,012 *

* : p<0.05, TAFİ: Trombin ile Aktive edilebilen Fibrinolizis İnhibitörü

TARTIŞMA

KAH dünyada en önde gelen ölüm nedenlerinden birisidir. Bu hastalığın birinci sebebi kalp kasına kan sağlayan koroner arterlerin daralmasına neden olan aterosklerozdur^{1,2,3}. Ateroskleroz orta ve büyük çaplı arterlerin intima ve mediasında ilk önce endotel bozuklukları daha sonra plak gelişimi ile sonuçlanan enflamatuvar-fibroproliferatif bir süreçtir⁴. Geleneksel aterosklerotik risk faktörleri bu hastalığın oluşumunda etkili nedenlerden ancak bir kısmını açıklayabilmektedir. KAH olan 120.000 den fazla hastanın değerlendirildiği güncel bir analizde erkeklerin %15' inde ve kadınların %19' unda hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet ve sigara içme gibi majör kardiyovasküler risk faktörü yoktu⁵. Kardiyovasküler risk saptamasının geliştirilmesine önemli ihtiyaç olduğundan son on yılda çok sayıda araştırma, yeni aterosklerotik risk faktörlerinin saptanması ve değerlendirilmesine odaklanmıştır^{6,7}.

Büyük hasta gruplarından elde edilen veriler hemostatik faktörlerin yüksek plazma düzeylerinin ateroskleroz varlığı, progresyonu ve klinik sonuçları ile ilişkili olduğunu göstermiştir^{11,12}. Azalmış fibrinolitik aktivitenin aterosklerozla ilişkisi ise birçok çalışmada ispatlanmıştır^{13,14}. Hamsten ve ark. MI geçirmiş genç hastalarda yüksek plazma PAI-1 ve düşük t-PA aktivitesi saptamışlardır, aynı grup başka bir çalışmada yüksek plazma PAI-1 düzeylerinin reinfarkt için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir¹⁶⁶.

TAFİ yakın dönemde plazmadan izole edilmiş, trombin ile aktive edilebilen bir karboksipeptidazdır⁸. Zimojen formda plazmada bulunan TAFİ trombin-trombomodülün etkisi ile aktive (TAFİa) olur ve modifiye fibrin yapıdan karboksiterminal lizin ve arginin yapılarını ayırır. Bu reaksiyon sonucu oluşan ileri modifiye fibrinin fibrinolizis kaskatındaki kofaktör etkisi zayıflayarak plazminojen bağlantısı önlenmiş olur^{9,10}. Böylece TAFİ, t-PA yolaklı plazminojen aktivasyonu üzerinden etki ile fibrin yıkım kofaktörünü inhibe etmiş olur^{121,122}. Başka bir ifadeyle TAFİa plazmin jenerasyonundaki pozitif feed-back' i engelleyerek fibrinolizisi inhibe eder. TAFİa bu yolakta etkin bir enzimdir ve Yüksek plazma anijen ve aktivitesi hipofibrinolizisin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir^{131,15,137}.

TAFİ' nün koagülasyon ve fibrinolitik sistem arasındaki bu hassas rolünden dolayı aterotrombotik hastalıkların etyopatogenezinde rolü olabilir. Tavşan juguler modelindeki trombolizis çalışmalarında TAFİ aktivitesi inhibe

edildiğinde terapötik fibrinolizisin arttığı gösterildikten¹⁶⁷ sonra Mosnier, sağlıklı insan plazmasında artmış TAFİ Ag ve aktivitesinin pıhtı erime zamanını arttırdığını göstermiştir¹²⁴. Van Tilburg ve arkadaşları ilk DVT atağı yaşayan hastalarda TAFİ Ag düzeylerinin kontrol grubuna göre % 90 persantilin üzerinde olanlarda tromboz riskini iki kat yüksek bulmuşlardır. Aynı zamanda dikkat çeken bir bulguda sağlıklı kontrol grubunda oral kontraseptif kullananlarda TAFİ düzeyleri daha yüksekti¹³². Benzer şekilde Eichinger ve arkadaşları 600 DVT geçirmiş hastayı ortalama 45 ay takip etmişler ve trombüs grubunda % 75 persantilin üzerinde TAFİ Ag düzeylerini iki kat daha yüksek bulmuşlardır¹³¹.

TAFİ' nün arteryel sistemdeki trombozda rolü iskemik inmede araştırılmış. Montaner ve arkadaşları iskemik inmenin ilk 24 saati içerisinde TAFİ Ag düzeylerinin arttığını tespit etmişlerdir¹⁴⁰. Ribo ve arkadaşları ise inmenin ilk 1 saati içerisinde TPA ile rekanalize olan grupla TPA verilmeyen grup arasında TAFİ Ag düzeyleri bakımından fark tespit edememişlerdir¹³⁹.

TAFİ' nün KAH ile ilişkisini inceleyen çalışmaların bir kısmında TAFİ Ag seviyelerindeki artışın bir risk faktörü olabileceği gösterilmişken bazı çalışmalar bunun aksini söylemektedir. Silveria ve arkadaşları SAP tanısı ile koroner anjiyografi yapıp koroner by-pass kararı alınan 110 erkek hastada pre-operatif plazma TAFİ Ag seviyesini KAH öyküsü olmayan popülasyonla karşılaştırdıklarında anlamlı derecede yüksek tespit etmişleridir. Ayrıca bu çalışmada TAFİ Ag seviyeleri fibrinojen, CRP ve total kolesterol ile korele idi¹⁸. Prospektif kohort PRIME çalışması Kuzey İrlanda ve Fransa' da yaşayan yaklaşık 10.000 kişilik popülasyonda yapılmıştır. Bu hastaların 5 yıllık izleminde 81'i Fransa 62'si İrlanda da olmak üzere toplam 143 hastada anjina pectoris gözlenmiştir. Bu olgular 286 sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldığında Fransa'dan çalışmaya katılan bireylerde TAFİ Ag düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek iken İrlanda'dan katılan bireylerde böyle bir fark saptanmamıştır. Yine Fransa'dan alınan örneklerde Ala147Thr gen polimorfizminin daha fazla olduğu (2.7 kat) görülmüştür. Araştırmacılar bu sonuçlarla yüksek TAFİ ag değerlerinin anjina pectoris riskin arttırdığını buna da Ala147Thr gen polimorfizminin neden olabileceğini düşünmüşlerdir¹⁵. Nitekim Schneider ve arkadaşları Thr/İle' nin TAFİ geninde en yaygın polimorfizm olduğunu ve bunun TAFİa' nün termal stabilitesini sağlayarak yarı ömrünü uzattığını göstermişlerdir^{126,127}.

MI sonrası 3 - 6. aylarda 598 erkek hasta HIFMECH çalışması popülasyonunu oluşturmaktadır. Juhan-Vague ve arkadaşları 653 yaş uyumlu kontrol ile bu grubu karşılaştırmışlar ve TAFİ Ag düzeyleri %90 persantilin üzerinde olan bireylerde MI riskini belirgin olarak daha az bulmuşlardır¹⁶¹.

Bu iki büyük çalışmadaki farklı sonuçlar ilgi çekicidir. HIFMECH çalışmasında yüksek TAFİ düzeyleri MI için koruyucu gibi gözükürken PRIME çalışmasında anjina pektoris predikte etmektedir. Çok merkezli HIFMECH çalışmasının popülasyonunu PRIME ve Silveria ve ark yapmış oldukları çalışmadan farklı olarak MI geçirmiş hastalar oluşturmaktaydı. Bu nedenle elde edilen veriler ileri evre aterosklerotik hastalık için geçerli olabilirdi. Çünkü bu çalışmada kontrol grubuna koroner anjiyografi yapılmamıştı. Yani kontrol grubunda anjinaya neden olmayan subklinik ateroskleroz ekarte edilememiştir. Ayrıca çalışma genelinde kontrol ve hasta grupları arasında sigara kullanımı, VKI, kolesterol düzeyi, diyabetik hasta oranları farklıydı. Bu faktörlerde plazma TAFİ Ag düzeyini etkilemiş olabilir. Çalışma grubuna alınmış hastalar plazma TAFİ Ag düzeyini etkileyebilecek diyeti, sigaranın bırakılması, düzenli egzersiz gibi yaşam tarzı değişikliklerini uygulamışlardır. Ayrıca bu hastalar kontrol grubundan farklı olarak bir çok ilaç kullanmaktadır. Bunların içerisinde statinler, ACE inhibitörleri ve asetilsalisilik asit vardı. Bu ilaçlar TAFİ Ag düzeyini değiştirebilir. Nitekim Schatteman ve arkadaşları tip-2 DM' u olan hastalarda TAFİ Ag düzeylerini daha yüksek bulmuşlardır¹⁴². Benzer şekilde Yano ve arkadaşları da tip-2 DM hastalarında TAFİ düzeylerini yüksek bulmuşlar ve bu düzeylerin protein C sistemi ile ilişkisi olduğunu göstermişlerdir¹⁴⁵. DM TAFİ Ag düzeyini arttırıyor gibi gözükmektedir. Statin tedavisinde TAFİ Ag düzeyini etkileyebilir, literatürde bu konuda Malysko ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 6 ay simvastatin ile tedavi edilen hastalarda TAFİ Ag düzeyleri anlamlı şekilde düşmüştür¹⁴⁶. Literatürde asetilsalisilik asit kullanımıyla ilgili veriye rastlamamıza rağmen koagülasyon sistemini etkileyebilecek ilaçlar TAFİ Ag düzeyini değiştirebilir.

TAFİ gen polimorfizminin özellikle Ala147Thr' nin plazma TAFİ düzeyini anlamlı olarak arttırdığını bugün artık daha iyi bilmekteyiz. Çalışmalarda kullanılan farklı ELISA ölçüm teknikleri TAFİ Ag düzeyini etkilemektedir. Nitekim HIFMECH çalışmasında plazmadaki TAFİ' nün tüm formlarına karşı antikor tespiti yapan ELISA ölçüm yöntemi kullanılmıştır. Bu ölçüm metodu büyük

oranda TAFİ gen polimorfizminden etkilenmektedir. Oysa Silveria ve arkadaşları enzimatik metodlarla TAFİa tespiti yapan metod kullanmışlardır ki bu metod gen polimorfizminden ve TAFİ 'nün diğer formlarından daha az etkilenmektedir. Bütün bu çalışma sonuçlarını etkileyen sebeplere rağmen HIFMECH çalışması akut koroner sendromlarda stabil koroner arter hastalığının aksine TAFİ ag seviyesinin koruyucu olduğunu öne sürmektedir ki son zamanlarda akut koroner sendromla ilgili bir çok çalışmada TAFİ seviyesi ilişkisiz bulunmuştur^{16,157,162,163}. Cruden ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ST Yükselmeli Myokard İnfarktüs (STEMI) geçiren ve streptokinaz veya alteplaz ile fibrinolitik tedavi uygulanan hastalarda fibrinolitik reperfüzyona etkisi ile plazma TAFİ aktivite ve Ag düzeyleri, CRP ve CD40 konsantrasyonlarını karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak trombolitik tedavi uygulanan STEMI' lü hastalarda reperfüzyona, TAFİ' nün plazma düzeylerinin etkisinin olmadığını göstermiştir¹⁶². Benzer bir sonuçta Cellai ve arkadaşlarının akut koroner sendromlu 44 hastada yaptıkları çalışmada gösterilmiştir¹⁶³.

Kontrol grubuna da koroner anjiyografi yapılan ve TAFİ' nün koroner arter tutulumunun yaygınlığı ile de ilişkisi incelenen ilk çalışmayı Schroeder ve arkadaşları yapmışlardır. Bu çalışmada 362 KAH ve 134 kontrol hastasının intakoroner ve intravenöz plazma TAFİ Ag düzeyleri incelenmiştir. Anjiyografik olarak koroner arter hastalığı normalden farklı olarak \geq %20' nin üzerinde olan darlıklar alınmıştır. KAH grubunda venöz TAFİ Ag düzeyleri yüksek iken sadece intrakoroner plazma TAFİ Ag düzeylerindeki yükseklik istatistiksel anlama ulaşmıştır. Subgrup analizinde ise KAH olan gruptaki 44 akut koroner sendrom ve 103 tane daha önce koroner revaskülarizasyon yapılan hasta çalışma dışında bırakıldığında venöz ve intrakoroner plazma TAFİ Ag seviyelerindeki yükseklik istatistiksel anlama ulaşmıştır. Aslında bu çalışmada, yapılan diğer akut koroner sendromlardaki TAFİ Ag seviyesindeki düşüklüğünü desteklemektedir. Ayrıca bu çalışmada plazma TAFİ Ag yüksekliği geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden total kolesterol ve fibrinojen ile korele bulunmuştur¹⁶.

Bizim çalışmamızda 80 hastanın 41 tanesi KAH grubunda idi ve bunların hepsi stabil anjina pectoris tanısı ile başvurmuştu. Kontrol grubunda koroner anjiyografi yapılan ve normal koroner tespit edilen hastalardı. Bu şekilde kontrol grubunda çalışma sonucunu etkileyebilecek sublinik aterosklerozu ekarte ettik.

Çalışmamızda KAH grubunda plazma TAFİ aktivitesini kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek tespit ettik (Tablo 2). Bu sonuç literatürle uyumluydu. Akut koroner sendrom ve koroner revaskülarizasyon öyküsü olan hastaların çalışma dışı bırakmış olmamızın bu sonuca katkısı olabilir. Nitekim literatürde akut koroner sendrom veya MI geçirmiş hastalarda yapılan çalışmalarda plazma TAFİ seviyesi daha anlamsız bulunmuştur^{16,157,159,160,163}. Çalışma grubumuzda hastalar bazal demografik bulguları ve geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri açısından benzerdi. Sadece HT KAH grubunda istatistiksel anlama ulaşan düzeyde daha yüksekti (Tablo 1). Kochinsky ve arkadaşları TAFİ' nü kodlayan gendeki (CPB2) mutasyonun diyastolik hipertansiyon ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir¹⁵⁸. Fakat literatürde HT ve TAFİ ilişkisini netleştiren fazla çalışma yoktur. Aynı zamanda HT hastarımızın yaklaşık % 40' ı ACE /ARB blokörü kullanmaktaydı. Renin-anjiotensin sistemini bloke eden ilaçların plazma TAFİ düzeyini ne kadar etkilediğini henüz bilmiyoruz. KAH grubundaki hastalarımızın hepsi asetilsalisilik asit 100-300 mg kullanmaktaydı, Asetilsalisilik asit ile literatürde veri olmamasına karşın koagülasyon sistemini etkileyen ilaçlar plazma TAFİ seviyesini etkileyebilir. Schroeder ve arkadaşları plazma TAFİ Ag seviyesinin koroner arter hastalığının yaygınlığı ile korelasyonu tespit edememişlerdir. Bizim çalışmamızda ise TAFİ aktivitesi damar skoru, stenoz skoru, ve yaygınlık skoru ile pozitif korelasyon içerisindeydi (Tablo 5). Ayrıca yapılan subgrup analizinde KAH grubundaki hastalar tek damar veya çok damar tutulumu açısından incelendiğinde çok damar hastalarında plazma TAFİ aktivitesi anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 6).

KAH ve TAFİ ilişkisini inceleyen bir çok çalışmada TAFİ' nün geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ve akut faz reaktanlarıyla olan ilişkileride incelenmiştir. Schroeder ve arkadaşları çalışmalarında TAFİ' nü total kolesterol ve fibrinojen seviyesi ile korele buluşlardır¹⁶. Silveria ve arkadaşları SAP tanısı ile koroner anjiyografi yapıp koroner by-pass kararı alınan 110 erkek hastada TAFİ Ag seviyelerini fibrinojen, CRP ve total kolesterol ile korele tespit etmişlerdir¹⁸. Juhan-Vague ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada plazma TAFİ Ag seviyelerini geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden sadece total kolesterol ile korele bulmuşlar ve akut faz reaktanlarından CRP ve Fibrinojenle korele tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda tüm hastalarda plazma TAFİ aktivitesi geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden sadece diyabet ve

hiperlipidemi ile ilişkiliydi. Diyabet için p değeri oldukça anlamlı ($p=0,016$) iken hiperlipidemi içinse p değeri sınırda ($p=0,043$) anlamlılık taşımaktaydı. Literatürde Malyszko ve arkadaşları 6 ay simvastatin tedavisinin plazma TAFİ düzeyini düşürdüğünü göstermişlerdir¹⁴⁶. Bizim hasta grubunda simvastatin alan hasta yoktu, hiperlipidemi için tedavi alanların hepsi atorvastatin kullanmaktaydı fakat statinlerin grup etkilerinden dolayı atorvastatin kullanımı hiperlipidemi için bu sınırda anlamlılığı açıklayabilir. Diyabet ile ilgili sonucumuz literatürle uyumluydu. Schatteman ve arkadaşları¹⁴², Hori ve arkadaşlarının¹⁴⁴ yapmış oldukları çalışmalarda tip-2 DM hastalarında plazma TAFİ düzeyleri yüksek bulunmuştu. Ayrıca çalışmamızda TAFİ aktivitesi Fibrinojen ve CRP ile de anlamlı şekilde korele idi ve bu üç değişken, koroner arterlerdeki tutulumun yaygınlığı ile de ilişkiliydi (Tablo 5). Bu bulgumuz literatürle uyumluydu. TAFİ, Fibrinojen ve CRP arasındaki pozitif korelasyon literatürde bir çok çalışmada gösterilmiştir^{16,18,159,160}.

TAFİ' nün trombotik hastalıklardaki rolü literatürde çok sayıda hasta üzerinde bir çok çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmalar yakın zamanda Leurs ve Hendriks tarafından yazılan bir review de çok güzel özetlenmiştir¹⁶⁸. Bir çok çalışmada yüksek plazma TAFİ seviyesinin trombozla ilişkisi gösterilmişken bazı çalışmalarda bunun tersi sonuçlar mevcuttur. Çalışma gruplarındaki hastaların kardiyovasküler risk faktörleri, çoğu çalışmada kontrol grubuna koroner anjiyografi yapılmaması, KAH grubuna akut koroner sendrom ve stabil koroner arter hastalarının birlikte alınması, farklı TAFİ ölçüm metodlarının kullanılması bu farklı sonuçları açıklamaktadır. Antikor tespitine dayalı ELISA ölçüm metodları TAFİ genindeki özellikle Thr325 ile polimorfizminden etkilenmekte ve TAFİ 'nün plazmada bulunan diğer formlarını da (serbest TAFİ, plazminojene bağlı TAFİ, inaktif TAFİ, TAFİa) tespit etmektedir. Bu da sonuçları etkilemektedir. Son zamanlarda TAFİ ölçümünde plazmada bulunan diğer izoformlarından ve Thr325 ile polimorfizminden etkilenmeyen TAFİ aktivite kit kullanılmaktadır^{169,170}. Çalışmamızda bu yüzden aktikrom TAFİ aktivite kit (katalog no: 874) kullandık.

SONUÇ VE ÖNERİLER

TAFİ'nün koagülasyon ve fibrinolizis arasındaki dengede hassas rolünden dolayı, KAH gelişiminde yeni bir risk faktörü olabileceğini araştıran ve farklı sonuçlar bildiren artan sayıda literatürde çalışma mevcuttur. Biz çalışmamızda SAP tanısı alan 41 hasta ve 39 kontrol hastasının geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri, CRP, fibrinojen seviyelerinin ve KAH oluşumunda plazma TAFİ aktivitesiyle olan ilişkilerini inceledik. Stabil koroner arter hastalarında normal koronere sahip kontrol hastalarına göre, plazma TAFİ aktivitesini anlamlı olarak daha yüksek tespit ettik. Ayrıca TAFİ aktivitesindeki bu yükseklik geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden DM ve HLP ile akut faz reaktanlarından CRP ve fibrinojenlede anlamlı pozitif korelasyon göstermekteydi. Sonuç olarak TAFİ literatürde bir çok çalışmada da gösterildiği gibi stabil koroner arter hastalığı gelişiminde yeni bir risk faktörü olabilir. Bu konuda gen polimorfizminden ve TAFİ' nün plazmada bulunan diğer izoformlarından etkilenmeyen uygun ölçüm metodları ve daha iyi tanımlanmış hasta popülasyonundan oluşan büyük randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality disability and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease study. *Lancet* 1997; 349:1436-42.
2. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. *NEJM* 1986; 314:488-512
3. Tousoulis D, Davies G, Stefanadis C, et al. Inflammatory and Thrombotic mechanisms in coronary atherosclerosis. *Heart* 2003; 89:993-97.
4. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326:242-50.
5. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of conventional risk factor in patients with coronary heart disease, *JAMA* 2003; 290:891-99.
6. Ridker PM. Evaluating novel cardiovascular risk factors: Can we better predict heart attacks? *Ann Intern Med* 1999; 130:933-38.
7. Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: A critical review of the evidence. *JAMA* 1999; 290:932-42.
8. Bajzar L, Manuel R, Nesheim ME. Purification and characterization of TAFI. *J Biol. Chem* 1995; 270:14477-84.
9. Wang W, Hendriks DF, Scharpe SS. Carboxypeptidase U, a plasma carboxypeptidase with high affinity for plasminogen. *J Biol Chem* 1994; 269:15937-44.
10. Van Hinsbergh VWM, Bertina RM, Van Wijngaarden A. Activated protein C decreases plasminogen activator inhibitor activity in endothelial cell-conditioned medium. *Blood* 1985; 65:444-51.
11. Papaioannou GI, Lagasse M, Mather JF, et al. Treating hypothyroidism improves endothelial function. *Metabolism* 2004; 53:278-79.
12. Scarabin PY, Aillaud MF, Amouyel P, et al. Associations of fibrinogen and factor VII and PAI-1 with baseline findings among 10,500 male participants in a prospective study of myocardial infarction-the PRIME study. *Thromb Haemost* 1998; 80:749-56.
13. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, et al. Fibrinolytic activity clotting factors and long term incidence of ischemic heart disease in the Nortwich Park Heart Study. *Lancet* 1993; 342:1076-79.

- 14.** Tracy RP, Bovill EG, Yanez D. Fibrinogen and factor VIII ,but not factor VII are associated with measures of subclinical cardiovascular disease in the elderly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1269-79.
- 15.** Morange PE, Juhan-Vague I, Scarabin PY, et al. Association between TAFI antigen and Ala147Thr polymorphism of the TAFI gene and angina pectoris incidence. The PRIME Study (Prospective Epidemiological Study of MI). *Thromb Haemost* 2003; 89:554-60.
- 16.** Schroeder V, Chatterjee T, Mehta H, et al. TAFI levels in patients with coronary artery disease investigated by angiography. *Thromb Haemost* 2002; 88:1020-25.
- 17.** Lau HK, Sagev A, Hegele RA, et al. TAFI a novel predictor of angiographic coronary restenosis. *Thromb Haemost* 2003; 90:1187-91.
- 18.** Silveira A, Schatteman K, Goossens F, et al. Plasma procarboxypeptidase U in men with symptomatic coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2000; 84:364-68.
- 19.** Montaner J, Ribo M, Monasterio J, et al. TAFI levels in the acute phase of ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34:1038-40.
- 20.** Eichinger S, Schonauer V, Weltermann A, et al. Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor and the risk for recurrent venous thromboembolism. *Blood* 2004;103:3773-76.
- 21.** Malyszko J, Malyszko JS, Hryszko, et al. Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor in kidney transplant recipient with dyslipidemia. *Transplant Proc* 2003; 35:2219-21.
- 22.** Onat A. Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. *TEKHARF*, Ohan matbaacılık, İstanbul 2000; 16-23.
- 23.** Tsao PS, Buitrago R, Chan JR, et al. Nitric oxide regulates monocytes chemotactic protein-1. *Circulation* 1997; 96:934-40.
- 24.** Tsao PS, Buitrago R, Chan JR, et al. Fluid flow inhibits endothelial adhesiveness. Nitric oxide and transcriptional regulation of VCAM-1. *Circulation*1996; 94:1682-89.
- 25.** De Caterina R, Libby P, Peng HB, et al. Nitric oxide decreases cytokine induced endothelial activation: nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest* 1995; 96:60-68.

- 26.** Li Hi, Forsterman U. Nitric oxide in pathogenesis of vascular disease. *J Pathol* 2000; 190:244-54.
- 27.** Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, et al. Beyond cholesterol, modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320:915-24.
- 28.** Sowers JR. Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress. *N Engl J Med* 2002; 346:1999-2001.
- 29.** Drexler H. Factors involved in the maintenance of endothelial function. *Am J Cardiol* 1998; 82:35-45.
- 30.** Libby P, Warner SJ, Saloman RN, et al. Production of platelet-derived growth factor like mitogen by smooth muscle cells from human atheroma. *NEJM* 1988; 318:1493-98.
- 31.** Farugi RM, Di Corleto PE. Mechanisms of monocyte recruitment and accumulation. *BHJ* 1993; 69:19-29.
- 32.** Zaman AG, Helft G, Worthley SG, et al. The role of plaque rupture and thrombosis in coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2000; 149:251-266.
- 33.** Xu Q. Role of heat shock proteins in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:1547-59.
- 34.** Stemme S, Faber B, Holm J, et al. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92:3893-97.
- 35.** De Boer OJ, Van Der Wal AC, Houtcamp MA, et al. Unstable atherosclerotic plaques contain T-cells that respond to *Chlamydia pneumoniae*. *Cardiovasc Res* 2000; 48:402-08.
- 36.** Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P, et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: Dominance of proinflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis* 1999;145:33-43.
- 37.** Uyemura K, Demer LL, Castle SC et al. Cross-regulatory roles of interleukin (IL)-12 and IL-10 in atherosclerosis. *J Clin Invest* 1996; 97:2130-38.
- 38.** Szabo SJ, Sullivan BM, Peng SL, Glimcher LH. Molecular mechanisms regulating Th1 immune responses. *Annu Rev Immunol* 2003; 21:713-58.
- 39.** Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:1876-90.

40. Shimuzi K, Shichiri M, Libby P, et al. Th2 predominant inflammation and blockade of IFN-gamma signaling induce aneurysms in allografted aortas. *J Clin Invest* 2004; 114:300-08.
41. Naruko T, Ueda M, Haze K, et al. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106:2894-99.
42. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-26.
43. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med*.1976; 295:420-25.
44. Kaski J.C. Atheromatous plaque location and arterial remodelling. *Eur Heart J* 2003; 24:329-36.
45. Pratty F, Arbustini E, Laberlarte A, et al. Eccentric atherosclerotic plaques with positive remodelling have a pericardial distribution: a permissive role of pericardial fat? A three dimensional intravascular ultrasound study of left anterior descending artery lesions. *Eur Heart J* 2003; 24:329-36.
46. Schwenke DC, Carew TE. Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol fed –rabbits. II. Selective retention LDL permeability in susceptible sites of arteries. *Arteriosclerosis* 1989; 9:908-18.
47. Lentz SR, Sadler JE. Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine. *J Clin Invest* 1991; 107:1227-34.
48. Poddar R, Sivasubramanian N, Di Bello PM, et al. Homocysteine induces expression and secretion of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in human aortic endothelial cells: implications for vascular disease. *Circulation* 2001; 103:2717-23.
49. Mc Cully KS, Wilson RB. Homocysteine theory of arteriosclerosis. *Atherosclerosis* 1975; 22:215-73.
50. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, et al. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2:983-86.
51. Saikku P. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis - an update. *Scand J Infect Dis Suppl* 1997;104:53-56.
52. Stary HC, Chandler A, Dinsmore R, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and histological classification of atherosclerosis.

Report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Atherosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92:1355-63.

- 53.** Weisberg P. Mechanisms modifying atherosclerotic disease—from lipids to vascular biology. *Atherosclerosis* 1999; 147 (supp I): S3-S10.
- 54.** Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *Am J Cardiol* 1997; 80:111-61.
- 55.** Kristensen SD, Ravn HB, Falk E. Insights into the pathophysiology of unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 80:5-9.
- 56.** Rabbani R, Topol EJ. Strategies to achieve coronary arterial plaque stabilization. *Cardiovascular Res* 1999; 41:402-17.
- 57.** Lendon CL, Davies MJ, Born BVR, et al. Atherosclerotic plaque caps are locally weakened when macrophage density is increased. *Atherosclerosis* 1991; 87:87-90.
- 58.** Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM. Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet* 1996; 348:1079-82.
- 59.** Davies MJ. Acute coronary thrombosis—the role of plaque disruption and its initiation and prevention. *Eur Heart J* 1995; 16 (supp L):3-7.
- 60.** Davies MJ, Richardson PD, et al. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: Role of extracellular lipid, macrophages, and smooth muscle content. *Br Heart J* 1993; 69:377-81.
- 61.** Weissberg PL. Atherosclerosis involves more than just lipids: Plaque dynamics. *Eur Heart J* 1999; 1 (supp T):T13-T18.
- 62.** Jones CB, Sane DC, Herrington DM. Matrix metalloproteinases: A review of their structure and role in acute coronary syndrome. *Cardiovasc Res* 2003; 59: 812-23.
- 63.** Liu J, Sukhova GK, Sun JS, et al. Lysosomal cysteine proteases in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:1359-66.
- 64.** Libby P. Molecular bases of acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91:2844-50.
- 65.** Nissen S. Coronary angiography and intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 2001; 87:15 - 20
- 66.** Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction on patients with mild to moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988; 78:1157-66

- 67.** Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002; 252:283- 94.
- 68.** Liby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med* 2000; 247:349-58.
- 69.** Liao JK. Beyond lipid lowering: the role of statins in vascular protection. *Int J Cardiol* 2002; 86:5-18.
- 70.** Frenette PS, Johnson RC, Hynes RO, et al. Platelets roll on stimulated endothelium in vivo: An interaction mediated by endothelial P-selectin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92:7450-54.
- 71.** Li H, Cybulsky MI, Gimbrone Jr MA, et al. Inducible expression of vascular cell adhesion molecule-1 by vascular smooth muscle cells in vitro and within rabbit atheroma. *Am J Pathol* 1993; 143:1551-59.
- 72.** Gu L, Okada Y, Clinton SK, et al. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol Cell* 1998; 2:275-81.
- 73.** Qiao JH, Tripathi J, Mishra NK, et al. Role of macrophage colony stimulating factor in atherosclerosis: Studies of osteopetrotic mice. *Am J Pathol* 1997; 150:1687-99.
- 74.** Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin 6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990; 265:621-36.
- 75.** Arner P. The adipocyte in insulin resistance: Key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14:137-45.
- 76.** Yudkin JS, Juhan-Vague I, Haw E, et al. Low-grade inflammation may play a role in the etiology of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease; The HIFMECH Study. *Metabolism* 2004; 53:852-7.
- 77.** Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K, et al. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 311: 501-15.
- 78.** Aukrust P, Müller F, Ueland T, et al. Enhanced levels of soluble and membranebound CD40 ligand in patients with unstable angina: possible reflection of T lymphocyte and platelet involvement in the pathogenesis of acute coronary syndromes. *Circulation* 1999; 100:614-20.
- 79.** Peri G, Inrona M, Corradi D, et al. PTX3, a prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans. *Circulation* 2000; 102:636-41.

- 80.** Damas JK, Waehre T, Yndestad A, et al. Interleukin-7- mediated inflammation in unstable angina: Possible role of chemokines and platelets. *Circulation* 2003; 107:2670-76.
- 81.** Liuzzo G, Biasucci LM, Rebuffi AG, et al. Plasma protein acute-phase response in unstable angina is not induced by ischemic injury. *Circulation* 1996; 94:2373-80.
- 82.** Caligiuri G, Paulson G, Nicoletti A, et al. Evidence for antigen-driven T-cell response in unstable angina. *Circulation* 2000; 102:1114-19.
- 83.** Liuzzo G, Goronzy JJ, Yang H, et al. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes. *Circulation* 2000; 101:2883-88.
- 84.** Biasucci LM, Liuzzo G, Cervo A, et al. Antibody response to chlamydial heat shock protein 60 is strongly associated with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;107:3015-17.
- 85.** Bennet AM, Prince JA, Fei GZ, et al. Interleukin-6 serum levels and genotypes influence the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2003; 171: 359-67.
- 86.** Ikeda U, Ito T, Shimada K. Interleukin-6 and acute coronary syndrome. *Clin Cardiol.* 2001; 24:701-14.
- 87.** Mortensen RF. C-reactive protein, inflammation, and innate immunity. *Immunol Res* 2001; 24:163-76.
- 88.** Folsom AR, Pankow JS, Tracy RP, et al. Association of C-reactive protein with markers of prevalent atherosclerotic disease. *Am J Cardiol* 2001; 88:112-7.
- 89.** Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103:1813-18.
- 90.** Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. For the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998; 98:839-44.
- 91.** Griendling KK, Ushio-Fukai M, Lassegue B, et al. Angiotensin II signaling in vascular smooth muscle: New concepts. *Hypertension* 1997; 29:366-73.
- 92.** Kranzhofer R, Schmidt J, Pfeiffer CA, et al. Angiotensin induces inflammatory activation of human smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1623-29.

- 93.** Yudkin JS, Stehouwer CD, Emis JJ, et al. C-reactive protein in healthy subjects: Associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: A potential role for cytokines originating from adipose tissue. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:972-78.
- 94.** Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res* 2001; 89:763-71.
- 95.** Roivainen M, Viik-Kajander M, Palosuo T, et al. Infections, inflammation, and the risk of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101:252-57.
- 96.** Shah SH, Newby LK. C-reactive protein: A novel marker of cardiovascular risk. *Cardiology in Review* 2003; 11:169-79.
- 97.** Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: A statement for health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107:499-511.
- 98.** Dessein PH, Stanwix AE, Joffe BI. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis: Acute phase response related decreased insulin sensitivity and high density lipoprotein cholesterol as well as clustering of metabolic syndrome features in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002;102:386-92.
- 99.** Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in bactiveQ coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 65:168-72.
- 100.** Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331:417-24.
- 101.** Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, et al. For the FRISC study group. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 200; 343:1139-47
- 102.** Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. For the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998; 98:839-44.
- 103.** Retterstol L, Eikvar L, Bohn M, et al. C reactive protein predicts death in patients with previous premature myocardial infarction-a 10 year follow-up study. *Atherosclerosis* 2002; 160:433-40.

- 104.** Harb TS, Zareba W, Moss AJ, et al. THROMBO Investigators. Association of C-reactive protein and serum amyloid A with recurrent coronary events in stable patients after healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002; 89:216-21.
- 105.** Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999; 341:498-511.
- 106.** Olsson AG, McTaggart F, Raza A. Rosuvastatin: A highly effective new HMG-CoA reductase inhibitor. *Cardiovasc Drug Rev* 2002; 20:303-28.
- 107.** Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty B.M, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1121-27.
- 108.** Mann KG, Jenny RJ, Krishnaswamy S. Cofactor proteins in the assembly and expression of blood clotting enzyme complexes. *Ann Rev Biochem* 1998; 57: 915-34
- 109.** Shafer JA, Higgins DL, Human Fibrinogen, CRP. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1998; 57:915-25.
- 110.** Esmen CT. Regulation of blood coagulation. *Biochem Biophys Acta* 2000; 1477: 349-60
- 111.** Walker FJ, Fay PJ, Regulation of blood coagulation by the protein C system. *FASEB J* 1992; 6:2561-68.
- 112.** Bajzar L, Neshim M. Effect of activated protein C on fibrinolysis in cell-free plasma can be attributed specifically to attenuation of prothrombin activation. *J Biol Chem* 1993; 268: 8608-14.
- 113.** Borne PAKR, Meijers JCM, Bauma BN. Feedback activation of factor XI thrombin in plasma results in additional formation of thrombin that protects fibrin clots from fibrinolysis. *Blood* 1995; 86:3035-41.
- 114.** Tan AK, Eaton DL. Activation and characterization of procarboxypeptidase B from 39 human plasma. *Biochemistry* 1995; 34: 5811-16
- 115.** Henry M. Identification of polymorphisms in the promoter and the 3' region of the TAFI gene. *Blood* 2001; 97:2053-58
- 116.** Hendriks D, Scharpe S, Van Sande M. Characterization of a carboxypeptidase in human serum distinct from carboxypeptidase N. *J Clin Hem Biochem* 1989; 27:277-85.

- 117.** Bajzar L, Morser J, Neshim ME, TAFI or plasma procarboxypeptidase B, couples the coagulation and fibrinolytic cascades through the thrombin-thrombomodulin complex. *J Biol Chem* 1996; 271:16603-08.
- 118.** Toh CH. Characterization of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in normal and acquired haemostatic dysfunction. *Blood Coagul Fib* 2003;14:69-71
- 119.** Marx PF, Bauma BN, Meijers JC. Role of zinc ions in activation and inactivation of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *Biochemistry* 2002; 41:1211-16
- 120.** Redlitz A, Tan AK, Şaton DL, et al. Plasma carboxypeptidases as regulators of the plasminogen system. *J Clin Invest* 1995; 96:2534-42.
- 121.** Bajzar L. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and an antifibrinolytic pathway, *Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol* 2000; 20:2511-18.
- 122.** Dang W, Boffa MB, Bajzar L. A study of the mechanism of inhibition of fibrinolysis by activated thrombin. *J Biol Hem* 1998; 273:27176-81.
- 123.** Neshim M, Dang W, Boffa M. Thrombin, thrombomodulin and TAFI in the molecular link between coagulation and fibrinolysis *Thromb Haemost* 1997; 78: 386-91.
- 124.** Mosnier LO, Borne PAK, Meijers JCM. Plasma TAFI levels do influence the clots lysis time in healthy individuals in the presence of an intact intrinsic pathway of coagulation. *Thromb Haemost* 1998; 80:829-35.
- 125.** Boffa MB, Dang W, Bajzar L, et al. Plasma and recombinant thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) and active TAFI compared with respect to glycosylation, thermal stability and enzymatic properties. *J Biol Hem* 1998; 273:2127-35.
- 126.** Boffa MB, Bell R, Stevens WK, et al. Roles of thermal instability and proteolytic cleavage in regulation of activated thrombin activatable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Hem* 2000; 275:12868-78.
- 127.** Schneider M, Boffa M, Stewart R, et al. Two naturally occurring variants of TAFI (Thr-325 and Ile-325) differ substantially with respect to thermal stability and antifibrinolytic activity of the enzyme. *J Biol Hem* 2002; 277:1021-30.
- 128.** Brouwers GJ, Vos HL, Leebeek FWG, et al. A novel possibly functional, single nucleotide polymorphism in the coding region of the thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) gene is also associated with TAFI levels. *Blood* 2001; 98:1992-93.

- 129.** Schroder V, Kucher N, Kohler HP. Role of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in patients with acute pulmonary embolism. *Blood* 2000; 95:2855-59.
- 130.** Franco RF, Fagundes MG, Meijers JC, et al. Identification of polymorphisms in the 5'-untranslated region of the TAFI gene. *Haematologica* 2001; 86:510-17.
- 131.** Eichinger S, Schonauer V, Weltermann A, et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and the risk factor recurrent venous thromboembolism. *Blood* 2004; 103:3773-76.
- 132.** Van Tilburg NH, Rosendaal FR, Bertina RM. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and risk for deep vein thrombosis. *Blood* 2000; 95:2855-59.
- 133.** Antovic JP, Rafik R, Antovic A, et al. Does thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) contribute to impairment of fibrinolysis in patients with preeclampsia and/or intrauterine fetal growth retardation? *Thromb Haemost* 2002; 88:644-47.
- 134.** Alacacioğlu I, Ozcan MA, Alacacioğlu A, et al. Plasma levels of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in normal and preeclamptic pregnant women. *Thromb Res* 2004; 114:155-59.
- 135.** Bladbjerg EM, Madsen JS, Kristensen SR, et al. Effect of long term hormone replacement therapy on tissue factor pathway inhibitor and thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in healthy postmenopausal women: a randomised controlled study. *J Thromb Haemost* 2003; 1:1208-14.
- 136.** Post MS, Hendriks DF, Moren MJ, et al. Oral estradiol/trimegestrone replacement reduces procarboxypeptidase U (TAFI) : a randomized, placebo controlled, 12-week study in early postmenopausal women. *J Intern Med* 2002; 251:245-51.
- 137.** Watanabe T, Minakami H, Sakata Y, et al. Changes in Activity of plasma thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2004; 58:19-21.
- 138.** Schatteman K, Goossens F, Sharpe S, et al. Assay of procarboxypeptidase U, a novel determinant of the fibrinolytic cascade, in human plasma. *Clin Chem* 1999; 45:807-13.

- 139.** Ribo M, Montaner J, Molina J, et al. Admission fibrinolytic profile predicts clot lysis resistance in stroke patients treated with tissue plasminogen activator. *Thromb Haemost* 2004; 91:1146-51.
- 140.** Montaner J, Ribo M, Monasterio J, et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor levels in the acute phase of ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34:1038-40.
- 141.** Antoviç JP, Yngen M, Östenson CG, et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and hemostatic changes in patients with type I diabetes mellitus with and without microvascular complications. *Blood Coagul Fibrinol* 2003; 14:551-56.
- 142.** Schatteman K, Van Gaal L, Gossens F, et al. Increased procarboxypeptidase U levels in typell diabetes may reflect decreased fibrinolytic rate. *Fibrinolysis&Proteolysis* 2000; 14:69-76.
- 143.** Aubert H, Frere C, Aillaud MF, et al. Weak and non-independant association between plasma TAFI antigen levels and the insulin resistance syndrome. *J Thromb Haemost* 2003; 1:791-97.
- 144.** Hori Y, Gabazza EC, Yano Y, et al. Insulin resistance is associated with increased circulating level of TAFI in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:660-65.
- 145.** Yano Y, Kitagawa N, Gabazza EC, et al. Increased plasma thrombin activatable fibrinolysis inhibitor levels in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:736-41.
- 146.** Malysko J, Malysko J, Hryszko T, et al. Simvastatin affects TAFI and thrombomodulin in CAPD patients. *Thromb Haemost* 2001; 86:930-31.
- 147.** Colucci M, Binetti BM, Branca MG, et al. Deficiency of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in cirrhosis is associated with increased plasma fibrinolysis. *Hepatology* 2003; 38:230-37.
- 148.** Lisman T, Leebeek F, Mosnier L, et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor deficiency in cirrhosis is not associated with increased plasma fibrinolysis. *Gastroenterology* 2001; 121:131-39.
- 149.** Guo X, Morioka A, Kaneko Y, et al. Arginine carboxypeptidase in human plasma determined with sandwich ELISA. *Microbiol Immunol* 1999; 43:691-98.
- 150.** Watanabe R, Wada H, Watanabe Y, et al. Activity and antigen levels of Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in plasma of patients with disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res* 2001; 104:1-6.

- 151.** Antovic J, Schulman S, Eelde A, et al. Total TAFI antigen and pro-TAFI in patients with haemophilia A. *Haemophilia* 2001; 7:557-60.
- 152.** Hryszko T, Malyszko J, Malyszko JS, et al. Patients on peritoneal dialysis but not on hemodialysis have elevated concentration and activity of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor. *Thromb Res* 2001; 104:233-38.
- 153.** Malyszko J, Malyszko JS, Hryszko T, et al. Simvastatin affects TAFI and thrombomodulin in CAPD patients. *Thromb Haemost* 2001; 86:930-31.
- 154.** Hryszko T, Malyszko J, Malyszko JS, et al. A possible role of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in disturbances of fibrinolytic system in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1692-96.
- 155.** Malyszko J, Malyszko JS, Mysliwiec M. Markers of endothelial cell injury and thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in nephrotic syndrome. *Blood Coagul Fibrinol* 2002; 13:615-21.
- 156.** Zorio E, Castello R, Falco C, et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in young patients with myocardial infarction and its relationship with the fibrinolytic function and the protein C system. *Br J Haematol* 2003; 122:958-65.
- 157.** Salomon O, Steinberg DM, Dardik R, et al. Inherited factor XI deficiency confers no protection against acute myocardial infarction. *J Thromb Haemost* 2003; 1:658-61.
- 158.** Koschinsky ML, Boffa MB, Nesheim MB, et al. Association of single nucleotide polymorphism in CPB2 encoding the thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) with blood pressure. *Clin Genet* 2001; 60:345-49.
- 159.** Juhan-Vague I, Morange PE. Very high TAFI antigen levels are associated with a lower risk of hard coronary events. *J Thromb Haemost* 2003; 1:2243-44.
- 160.** Brouwers GJ, Leebeek F, Tanck M, et al. Association between thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and clinical outcome in patients with unstable angina pectoris. *Thromb Haemost* 2003; 90:92-100.
- 161.** Juhan-Vague I, Morange PE, Aubert H, et al. Plasma thrombin activatable fibrinolysis inhibitor antigen concentration and genotype in relation to myocardial infarction in the north and south of Europe. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:867-73.

- 162.** Cruden LM, Catriona G, Scott A, et al. Plasma TAFI and soluble CD40 ligand do not predict reperfusion following thrombolysis for acute myocardial infarction. *Thromb Res* 2006; 118:18997.
- 163.** Cellai AP, Emilia A, Agatina L, et al. TAFI activity and antigen plasma levels are not increased in acute coronary artery disease patients admitted to a coronary care unit. *Thromb Res* 2006; 118:495-99.
- 164.** Enbergs A, Dorszewski A, Luft M, et al. Failure to confirm ferritin and caeruloplasmin as risk factors for the extent of coronary arteriosclerosis. *Coron Artery Dis.* 1998; 9: 119-24.
- 165.** Sullivan DR, Marvick TH, Freedmann SB. A new method of scoring coronary anjiograms to reflect extent of coronary atherosclerosis and improve correlation with major risk factors. *Am Heart J.* 1990; 119:1262-67.
- 166.** Hamsten A, Faire U, Blomback M. Increased plazma levels of rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Eng J Med* 1985; 313:1557-63.
- 167.** Minnema MC, Friederich PW, Levi M, et al. Enhancement of rabbit jugular vein thrombolysis y neutralization of factor. *J Clin Invest* 1998; 101:10-14.
- 168.** Leurs J, Hendriks D. Carboxypeptidase-U (TAFIa): a metallocooxypeptidase with a distinct role in haemostasis and possible risk factor for thrombotic disease. *Thromb Haemost* 2005; 94:471-87.
- 169.** Verdu J, MarcoP, Benlloch S, et al. Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI) polymorphisms and plasma TAFI levels measured with an ELISA insensitive to isoforms in patients with venous thromboembolic disease (DVT). *Thromb Haemost* 2006; 95:585-86.
- 170.** Guimaraes AHC, van Tilburg NH, Vos HL, et al. Association between Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI) genotype and levels in plasma: comparison of different assays. *Br J Haematol* 2004; 124:659-65.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACE-İ	Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
AKS	Akut Koroner Sendrom
AMI	Akut Myokard İnfarktüsü
AÖ	Aile Öyküsü
ARB	Anjiotensin Reseptör Blokörü
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities Study
AT-III	Antitrombin-III
CPB	Carboxypeptidase B
CPN/U	Carboxypeptidase N/U
CRP	C-Reaktif Protein
DIC	Disseminated İntravascular Coagulation
DM	Diyabetes Mellitus
DVT	Derin Ven Trombozu
ELISA	Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay
HDL	High density lipoprotein yüksek dansiteli lipoprotein
HIFMECH	Hypercoagulability and İmpaired Fibrinolytic function predisposing to Myocardial İnfarction Study
HLP	Hiperlipidemi
HRT	Hormon Replasma Tedavisi
HT	Hipertansiyon
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KAG	Koroner Anjiyografi
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1
PRIME	Prospective Epidemiological Study of Myocardial İnfarction
Pro-CPU/B	Procarboxypeptidase U/B
SAP	Stabil Anjina Pektoris
TAFI	Thrombin Activatable Fibrinolysis İnhibitor
TAFI ag	Thrombin Activatable Fibrinolysis İnhibitor antigen
t-PA	tissue-Plasminogen Activator
VKI	Vücut Kitle İndeksi

ŒEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa No
Œekil 1(Fibrinolitik kaskad ve TAFİ)	26
Resim 1(Aterosklerozun yıllar içerisindeki geliŒimi)	16

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1(KAH ve Kontrol grubunun bazal demografik ve tanımlayıcı verileri)	36
Tablo 2(KAH ve Kontrol grubunun TAFİ, CRP ve Fibrinojen değerleri)	37
Tablo 3(Çalışmaya alınan bireylerin tümünde Yaş, cinsiyet, ve geleneksel KAH risk faktörlerinin TAFİ ile ilişkisi)	37
Tablo 4(Yaş, cinsiyet, geleneksel KAH risk faktörleri ve TAFİ' nün KAH oluşumundaki rolünün araştırılması)	38
Tablo 5(KAH grubunda TAFİ, CRP ve Fibrinojenin kendi aralarındaki ve KAH şiddet skorları ile ilişkileri)	39
Tablo 6(KAH grubunda TAFİ' nün aterosklerotik damar sayısı ile ilişkisi)	39