



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİMDALI**

**KORONER ARTER HASTALIĞINDA
PAİ-1, MPO, FİBRONEKTİN VE
ALBÜMİN'İN ROLÜ**

**DR.ADİL ORMAN
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
DR. M. NECDET AKKUŞ**

MERSİN-2007

**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİMDALI**

**KORONER ARTER HASTALIĞINDA
PAİ-1, MPO, FİBRONEKTİN VE
ALBUMİN'İN ROLÜ**

**DR.ADİL ORMAN
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
YRD.DOÇ.DR. M.NECDET AKKUŞ**

MERSİN-2007

TEŞEKKÜR

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; tez hazırlama süresinde büyük emeği geçen değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Yrd. Doç.Dr. M. Necdet Akkuş'a; tezin laboratuvar çalışmasında yardımlarını esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Gürbüz Polat'a ve Uzm. Dr. Neslihan Erçetin'e , Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Arş. Gör. Dr. Sema Erden'e, asistanlığım boyunca çalışmaktan keyif aldığım arkadaşlarıma, aileme ve eşime sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, yürekten teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİCE ÖZET	6
1.GİRİŞ ve AMAÇ	7
2.GENEL BİLGİLER	
2.1.ATEROSKLEROZ	9
2.1.1.Aterosklerozla İlgili Özellikler	12
2.1.2.Aterogenezi Etkileyen Faktörler	13
2.1.3. Koroner Ateroskleroz Patolojisi	18
2.1.4.Kararsız Anginada Koroner Arter Patolojisi	19
2.1.5.Kararlı Efor Anginasında Koroner Arter Patolojisi	21
2.1.6.Ateroskleroz Progresyon ve Regresyon Mekanizmaları	22
2.1.7.Koroner Arter Hastalığı ve Enflamasyon Belirteçleri	23
2.2.Koroner arter hastalığı ve Plazminojen aktivatör inhibitör-1	24
2.3.Koroner Arter Hastalığı ve Miyeloperoksidaz	26
2.4.Koroner Arter Hastalığı ve fibronektin	27
2.5. Koroner arter hastalığı ve albümin	28
3.GEREÇ VE YÖNTEM	
3.1.Hasta seçimi	30
3.2.Yöntem	30
3.2.1.Fibronektin analizi	30
3.2.2.Miyeloperoksidaz (MPO) analizi	30
3.2.3. Plazminojen aktivatör inhibitörü 1	30
3.2.4.Albumin analizi	32
3.3.Anjiyografik değerlendirme	33
3.4.İstatistiksel analiz	33
4. BULGULAR	34

4.1.Koroner Arter Hastalığı ile Myeloperoksidaz Arasındaki İlişki	36
4.2.Koroner Arter Hastalığı ile PAİ-1 Arasındaki İlişki	37
4.3.Fibronektin Düzeyi ile Koroner Arter Hastalığı Arasındaki İlişki	37
4.4.Albümin Düzeyi ile Koroner Arter Hastalığı Arasındaki İlişki	37
5.TARTIŞMA	38
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	45
7.KAYNAKLAR	47
8.SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	66
9.TABLolar DİZİNİ	67

ÖZET

Bu çalışma Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi kardiyoloji servisinde koroner anjiyografi yapılan 120 hasta üzerinde yapıldı. Koroner arter hastası olan 60 hasta ile koroner arterinde herhangi bir lezyon bulunmayan 60 hasta olmak üzere iki gruba ayrıldı. Koroner arter hastası olan grubun %34 stabil angina pectoris, %11'i anstabil angina pectoris, %5'i non ST elevasyonlu miyokard infarktüsü, %10'da ST elevasyonlu miyokard infarktüsü kliniğine sahipti.

Çalışmamızda koroner arter hastası olan grup ile normal koroneri olan grup arasında MPO, fibronektin, PAİ-1 ve albumin düzeyinin karşılaştırılarak bu parametrelerin koroner arter hastalarına olan etkilerini tespit etmeyi planladık.

Hastalardan alınan örnekler fibronektin, PAİ-1, MPO ve albumin düzeyleri tespit edilmek üzere içeriksiz cam tüplere ve EDTA'lı cam tüplere alınarak biyokimya laboratuvarına incelenmek üzere gönderildi. Bütün hastalarda PAİ-1, MPO, fibronektin ve albumin düzeyleri bakıldı.

PAİ-1, MPO, fibronektin düzeyleri koroner arter hastası olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi. Ancak albumin düzeyi koroner arter hastası olan grupta daha düşük tespit edildi. Albumin düzeyindeki düşüklük istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşamadı.

Çalışmamızın sonucunda elde ettiğimiz verilerden ve mevcut çalışmalardan PAİ-1, MPO ve fibronektinin yüksek düzeylerinin koroner arter hastalığında rol alabileceğini tespit ettik.

Bu konularda yapılacak olan yeni çalışmalar elde ettiğimiz sonuçların bilimsel niteliğini daha da güçlendirecektir.

Anahtar Sözcükler: Albumin, fibronektin, koroner arter hastalığı miyeloperoksidaz, plazminojen aktivatör inhibitör 1.

ABSTRACT

This study was done with 120 patients who had been performed coronary angiography at Mersin University Faculty of Medicine Department of Cardiology. All patients in study were divided into the two equal groups(60 – 60) consisted of patients who had coronary artery disease and did not have any lesion in coronary arteries(Control groups). % 34 of the group which had coronary artery disease was stable angina pectoris, % 11 was unstable angina pectoris, %5 was myocardial infarction with non ST elevation and %10 was myocardial infarction with ST elevation.

The aim of our study was comparing the levels of MPO, fibronectin, PAI-1 and albumin between the groups in order to detect the effects of these parameters on patients who have coronary artery disease. The samples taken from patients were put into the test tubes and sent to the biochemistry laboratory to detect levels of PAI-1, fibronectin, MPO and albumin. Levels PAI-1, fibronectin, MPO and albumin were tested for all patients.

Statistically significant high levels of PAI-1, MPO and fibronectin were detected in favour of group which have coronary artery disease. On the other hand even it did not reach a significant degree level of albumin was detected lower in this group.

At result of our study we found out high levels of PAI-1, MPO and fibronectin are effective on coronary artery disease.

Further studies on this subject will raise scientific quality of our results which we obtained on this study.

Key Words: Albumin, coronary heart disease, fibronectin, myeloperoxidase, plasminogen activator inhibitor type-1,

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar, tüm etnik guruplardaki erkek ve kadınlarda ölüm nedeni olarak başta gelmekte ve aynı derecede önemli olarak yaşamı kısıtlamaktadır. 2020 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün hazırladığı yaşamı kısıtlayan önde gelenler listesinde koroner kalp hastalığı (KKH) birinci, inme dördüncü sırayı alacaktır¹

Ateroskleroz, arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikmesine karşı karmaşık bir enflamatuar-fibroproliferatif cevaptır.^{2,3} Ateroskleroza genetik yatkınlık olmasına karşın aterosklerozla ilişkili hastalıkların büyük çoğunluğu sonradan edinilir; yani aterosklerozun genellikle hayatın ilerleyen dönemlerinde açığa çıkan klinik sonuçları önlenebilir. Bazı kişiler ateroskleroza diğerlerinden daha çok yatkındır (örneğin; erkekler kadınlara göre) ve aynı durum aynı kişide farklı arter segmentleri için de geçerlidir. Bilinmeyen nedenler ile bazı arterler (internal mammarian arter) ateroskleroza oldukça dirençlidir. Epikardiyal koroner arterlerin vücutta ateroskleroza en yatkın damarlar olmasına karşın intramiyokardiyal arterler ateroskleroza oldukça dirençlidirler. Hayvanlarda insanlardakine benzer ateroskleroz geliştirmek için belirli genlerin inaktif hale getirilmesi ve/veya overekspresyonu ile ateroskleroz meyilli hiperkolesterolemik fareler üretilmiştir. Ateroskleroza meyilli farede, diğer deney havanları ve insanlarda yapılan ateroskleroz çalışmalarına paralel olarak endotel bağımlı relaksasyon bozulmuştur.⁴

Plak oluşumunda ilk olay aterojenik lipoproteinlerin endotelde birikip modifiye oldukları subendotelyal boşluğa geçmeleridir.^{2,3,5} Aterojenezde saptanan en erken hücre sel cevaplardan biri dolaşımdaki monositlerin ve daha az oranda olmak üzere T hücrelerinin arter intimasında lokal toplanmasıdır.⁶ Makrofajlar intimaya girip aktive olunca bölgesel güçlü sitokinler salgırlar. İmmün sistemin şimdiye dek bulunan tüm proaterojenik aktiviteleri plaktaki makrofajlar ve T hücreleri ile ilişkilendirilmiştir.⁷

Aterogenezde enflamasyon kritik rol oynar.⁸ Erken dönem aterosklerotik lezyonlarda (yağlı çizgi) sadece endotel hücreleri monosit kökenli makrofajlar ve bazı T hücreleri yer alır. Hastalık sürecinde bu saf enflamatuar/immün cevaba vasküler düz kas hücrelerinin baskın rol oynadığı bir fibroproliferatif

cevap eşlik eder.⁹ Düz kas hücreleri dahil tüm plak hücreleri çok sayıda büyüme faktörü üretebilirler.

Enzimatik yolları henüz tam olarak anlaşılammakla birlikte çoğunlukla endotele infiltre olan makrofajlar tarafından salınan bir kısım proteinazlar insanlarda plak rüptüründen sorumlu tutulmuştur.¹⁰

Trombosit fonksiyonlarından bir kısmının ateroskleroza etkilediği fareler üzerinde yapılan araştırmada tespit edilmiştir. Trombositler aterogeneze en az iki şekilde katkıda bulunurlar: Soyulan plaklar üzerinde oluşabilecek mural trombus ile birleşebilir ve/veya trombosit kaynaklı büyüme faktörleri için bir kaynak olur ve düz kas hücre çoğalmasını uyarır.

Ateroskleroza önlemek veya durdurmak sadece lipid düzeylerini ve diğer major risk faktörlerini kontrol etmenin çok ötesindedir. Ancak insanların tüm arterlerinin ateroskleroza yatkınlığı aynı değildir. Yani hiperkolesterolemi mutlaka ateroskleroza yol açmaz. Son nokta doğrudan sadece lipidle ilişkili olmayan birçok işleve bağlıdır. Patojenik zincirin sadece bir halkasını önlemek plak gelişimini önlemek veya durdurmak için yeterli değildir. Bugün için girişimlerin çoğu aterogenezin ilk basamağını hedef almıştır.

Damar duvarında lezyon oluşturan basamakların hedeflenerek tedavi verilmesi, hiperkolesterolemi tedavisi ile aynı derecede veya daha etkili olabilir. Örneğin; bazı monosit ve/veya makrofaj fonksiyonları lezyonların başlaması ve ilerlemesi için çok önemlidir.⁹ Ayrıca makrofaj MCP-1 (Monosit kemotaktik protein-1) aşırı ekspresyonu ateroskleroza hızlandırır.¹¹

Koroner arter hastalarında IL-6 (interlökin -6), CRP (C reaktif protein), fibronektin, miyeloperoksidaz (MPO) ve Plazminojen aktivatör inhibitörlerinin (PAİ) inflamasyon ve koagülasyon sistemini etkilemelerinden dolayı koroner arter hastalığı risk faktörleri olabileceği belirtilmektedir. Aynı zamanda albumin düzeyinin de KAH veya risk faktörleri ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir.

Bu nedenle biz çalışmamızda:

1-MPO, fibronektin, (PAİ-1) ve albumin'nin koroner arter hastalığı ile ilişkisinin olup olmadığını,

2-Olası bir ilişkide bu belirteçlerin düzeyi ile ilgili risk düzeyini belirlemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.ATEROSKLEROZ

Lipidler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri değişik oranlarda içeren intimal plaklara bağlı olarak meydana gelen arterlerde ilerleyici darlık ve tıkanmalara, esneklik ve antitrombotik özelliklerin bozulmasına yol açan hastalığa ateroskleroz denir.

Amerikan Kalp Sağlığı tarafından aterosklerotik lezyonlar tanımlanmıştır: Buna tanıma göre aterosklerozda;

Tip I; Lezyon içi yağ damlacıkları ile dolu makrofaj kökenli köpük hücrelerinden oluşur.

Tip II; Makrofaj sayısı artmıştır, makrofajlar dışında düz kas hücreleri içinde ve bunların yanında hücre dışında da lipid damlacıkları vardır

Tip III; Aterom diye nitelenen ilk lezyon olup, tip IV ile tip II arasında geçiş lezyonu olarak tanımlanabilir. Tip II'den en önemli fark olarak yağ birikintileri içermesidir. Bu birikintilerin içinde yağ damlacıkları dışında ölmüş olan köpük hücreleri kalıntıları vardır. Bu lezyonda intimanının yapısı bozulmaya başlar.

Tip IV; Bu lezyonda fibröz doku ile karışmış çok miktarda hücre dışı lipid birikintileri vardır.

Tip Va; Hücre dışı yağdan oluşan lipid çekirdek ve bunun üzerinde ince bir fibröz başlık vardır.

Tip Vb ve Tip Vc; Damar lümeninde kritik düzeyde daralma oluşturarak angina pectorise neden olurlar. Ancak iskemik dönemde etkili bir kollateral dolaşım oluştu ise klinik bulgu vermeden sessiz kalabilirler.

Tip VI; Tıkaçıcı trombus içeren veya akut koroner sendromlara neden olan lezyonları içerir.

Tip VII; Kalsiyumun başı çektiği mineraller plak kesit alanının yarısı ya da daha fazlasını kaplıyorsa bu lezyonlar tip VII olarak adlandırılmaktadır.

Tip VIII; Lipid çekirdeğin bulunmadığı ancak intimanın, zaman zaman hiyalinize olan düzensiz yapıdaki onarıcı nitelikli fibröz bağ dokusu ile kalınlaştığı durumdur.

Aterojenik uyarılar endotel yapı ve fonksiyonlarında adaptasyonla ilgisi olmayan değişikliklere yol açabilir.¹² Topluca endotel disfonksiyonu olarak ifade

edilen bu olaylar aterosklerozun başlama, ilerleme ve klinik komplikasyonlarında önemli rol alırlar.¹³ Aterojenik uyarının etkisi altında ateroskleroz oluşumu için adaptif intimal kalınlaşma iyi bir zemin oluşturur.¹⁴ Aterosklerozun erken lezyonları sağlam fakat aktif ve disfonksiyonel endotelde özellikle intimal kalınlaşmanın mevcut olduğu ateroskleroza meyilli bölgelerde gelişir. İnflamatuar hücreler erken yağlı çizgi lezyonlarının esas kısmını oluştururlar. Yağlı çizgilerin olgun aterosklerotik plaklara gelişmesinde önemli rol oynarlar.¹⁵ Aktif makrofaj ve T hücrelerinin varlığı aterosklerotik plakta immunolojik bir reaksiyonun yer aldığını gösterir. İntimada lipid yüklü köpük hücreleri çıplak gözle sarı nokta veya yarıklar–yağlı çizgiler şeklinde görülebilir. Yağlı çizgiler lümen içine uzanmaz ve dolayısıyla semptoma neden olmazlar. Daha önceden olan intimal kalınlaşmanın üzerine eklenen daha küçük bir yağlı çizgi alt grubunun özellikle ileri semptomatik lezyonlara ilerleyebileceği görülmektedir.¹⁶ Geç dönemde erkeklerde lezyonların daha ileri olmasına karşın hayatın erken döneminde yağlı çizgiler kadınlarda daha fazladır.^{17,18}

Lipidler hücre dışında birikmeye başladığı zaman aterogenez yağlı çizgi evresini geçmiş olur. Oksidasyona uğrayan LDL aterosklerotik plaklarda bulunmasına rağmen normal intimada yoktur.^{8,19} Lipidlerin hücre dışı birikiminden iki süreç sorumludur. Kandan köken alan aterojenik lipoprotein parçacıkları doğrudan proteoglikandan zengin ekstrasellüler matriks tarafından tutulup biriktirilebilirler ve/veya lipid makrofaj köpük hücrelerinin ölümünden sonra bu hücrelerden açığa çıkabilir. Yağlı çizgi evresinden öteye geçmek sadece lipid birikimi ile olmaz, düz kas hücrelerinin ürettiği bağ dokusunda birikerek oldukça heterojen aterosklerotik lezyonların oluşmasına yol açar.²⁰

Hassas plaklar tromboza yol açabilecekleri için özellikle tehlikelidir. Plak yırtılma riski plak büyüklüğünden ziyade plak tipine bağlıdır: Lipid'ten zengin ve yumuşak plaklar, kollajenden zengin ve sert plaklara göre daha hassas ve yırtılmaya daha yatkındırlar,⁷ dahası doku faktör içeriğinin yüksek olması nedeniyle plaklar yırtıldıktan sonra daha trombojenik görülürler. Patoanotomik çalışmalarda plağın yırtılmaya hassas olmasında üç ana etmen saptanmıştır:

- 1- Lipidden zengin çekirdeğin büyüklüğü
- 2- Plak yıkımı ile inflamasyon
- 3- Düz kas hücrelerinin eksikliği ile iyileşmenin bozulması

Plak büyüklüğü ve darlığın şiddeti, plak hassasiyeti ile korelasyon göstermez.²¹

Yırtılan fibröz plakta genellikle makrofaj köpük hücreleri yoğun bir şekilde yer almaktadır.^{22,23} Son gözlemlerde yırtılma ile ilgili bu makrofajların aktif olduğu yani hasarlı plak bölgesinde inflamasyonun devam ettiği anlaşılmıştır.²⁴ Aterektomi örneklerinde yapılan bir çalışmada sorumlu lezyonların olduğu dokulardaki plaklarda enflamatuvar aktivite ile iskemik sendromun klinik kararlılığı arasında ters bir ilişki gösterilmiştir.²⁵ Makrofajlar fagositoz veya MPP (matriks metalloproteinaz) ailesi üyeleri (kollajenazlar, jelatinazlar ve stromeolizinler gibi) proteolitik enzimler yoluyla fibröz çatıyı zayıflatarak parçalanabilir hale getirirler.^{26,27} Makrofajların yanı sıra başka birçok hücre matriks metalloproteinaz üretebilir. Aktif mast hücreleri ve nötrofiller proteolitik enzimler salgılayarak dokuyu yıkabilirler, ancak sağlam plaklarda inflamatuvar hücreler nadirdirler.^{15,24} Özellikle klamidy pnömoniya olmakla birlikte herpes virüsleri ve helikobakter pilori gibi bazı infeksiyöz ajanların kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde payı olduğu ileri sürülmüştür.^{14,28} Enflamasyonun nonspesifik ama duyarlı kan belirteçlerinin (C-reaktif protein, serum amiloid A proteini gibi akut faz reaktanları) sağlıklı erkek ve kadınlar ile kararlı ve kararsız anjina ile miyokard infarktüsü sonucu meydana gelebilecek kardiyovasküler olaylar açısından güçlü risk faktörleri olabileceği bulunmuştur.^{29,30,31,32,33,34} Fibröz başlık ne kadar ince ise yırtılmaya daha eğilimlidir, yırtılma yerinde genellikle düz kas hücresi bulunmaz.^{24,35,36} Düz kas hücrelerinin yırtılma bölgesinde neden bulunmadığı bilinmiyor ancak apoptotik hücre ölümünün rolü olabilir

Lümen trombozu ve/veya plakta kanama sözkonusu olursa komplike plak terimini kullanmaktayız. Plak yırtığının üzerine trombus eklenmesi hayatı tehdit eden akut miyokard infarktüsünün en sık nedenidir. Akut koroner sendromlardan sorumlu trombusların yaklaşık %75'i oldukça trombojenik olan plak içeriğinin akan kana maruz kaldığı plak yırtılması ile başlar.^{23,37,38} Kalan %25'inde genellikle belirgin bir parçalanma olmadan yüzeysel plak erozyonu söz konusudur.² Plak yırtılmasına trombotik cevabı belirleyen üç ana faktör vardır:

- 1-Bölgesel trombojenik malzeme,
- 2-Bölgesel akım bozuklukları
- 3-Sistemik trombotik eğilim

Akımın tıkanması başlangıçta trombosit kümelenmesine bağlıdır, ancak takip eden frajil ve trombosit zengin trombusun farklılaşmasında fibrin önemlidir.

Dolayısıyla süregen koroner trombusun gelişmesinde trombositler ve fibrinin ikisinde yer alır.³⁹

2.1.1.Aterosklerozla İlgili Özellikler

Koroner anjiyografi sadece bir veya birkaç stenotik lezyonu göstermesine karşın yaşayan hastaların intravasküler ultrason ve ölen hastaların otopsi incelemelerinde çok daha fazla plak gözlenmiştir.^{40,41} Plak büyümesi sırasında kompensatuar lümen dışı vasküler genişleme (remodeling) nedeniyle lümen içine plakların sadece az bir kısmı uzanır ve lümeni tıkar.⁴² Remodelingdeki bu farklılıkların sebebi bilinmemektedir ama adventisyadaki süreçlerin önemli rolü olabilir.

Akut koroner sendromların oluşmasında ve sonuçlarını belirlemede aterosklerotik plakların tıkaçıcı özelliklerinden ziyade hassasiyetleri, trombojeniteleri ile kollateral dolaşım durumu ön plana çıkar.^{22,43,44} Kalp krizlerinin ve iskemik inmelerin büyük çoğunluğu akut olayın öncesinde sadece hafif-orta derecede darlığa yol açan; hemodinamik olarak belirgin olmayan ve muhtemelen asemptomatik olan aterosklerotik lezyonlardan kaynaklanır. Bunun nedeni stenotik lezyonların plaktan zengin bölgeyi göstermesi, darlığa yol açmayan lezyonların darlığa yol açan lezyonlardan çok daha fazla olmasıdır.²²

Plak yırtılması ile vazospazm sıklıkla birlikte bulunur ve genellikle yırtılma vazospazma neden olur. Spazmın genellikle sorumlu lezyon bölgesinde sınırlı kalması bölgesel vazoaktif madde salınımını düşündürür.¹⁹ Plağa eklenen tromboz kaynaklı trombin, trombosit kökenli serotonin ve tromboksan A2 gibi vazokonstriktörler rol alabilir.⁴⁴

Koroner kalsifikasyon yetişkinlerde hemen her zaman ateroskleroza bağlıdır.⁴⁵ Medial kalsifikasyon özellikle müsküler bacak arterleri gibi diğer arterlerin etkilendiği diyabetik hastalarda bile nadirdir.⁴⁶ Otopsi ve klinik veriler koroner kalsifikasyonun toplam aterosklerotik plak yükünün bir göstergesi olduğu ve aralarında korelasyon olduğu lehinedir.^{47,48}

Elektron ışın (veya ultrafast) bilgisayarlı tomografi (EIBT) ile koroner arter kalsifikasyonu saptanabilir veya kantifiye edilebilir. EIBT ile plakta kalsifikasyon saptanması geriye dönüşümü olmayan bir son nokta değildir; son verilere göre lipid tedavisi ile gerileyebilmektedir.⁴⁹ Ne kadar çok plak varsa bunlardan birinin hassaslaşıp tromboza yatkın olma olasılığı o kadar fazladır.

2.1.2.Aterogenezi Etkileyen Faktörler

Ateroskleroz, genetik ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık etkileşimin bir sonucudur. Genetik faktörler nadiren tek başlarına semptomatik ateroskleroza neden olabilirler. Bireyin aterojen faktörlere cevabını ve damar duvarının aterojen uyarıya yatkınlığını sıklıkla genetik yapı belirler. Ancak çevresel faktörler hastalığın ilerleme hızını belirgin şekilde etkileyerek KAH (koroner arter hastalığı) gelişip gelişmeyeceğini belirler. Aterosklerozun neden olduğu klinik olaylar için yüksek serum total ve LDL (Low-density lipoprotein) kolesterol, düşük serum HDL kolesterol, sigara, yüksek kan basıncı, diyabetes mellitus ve ileri yaşı içeren bazı bağımsız major risk faktörleri tanımlanmıştır.⁵⁰ Ancak istatistiksel olarak bağımsız olan bu risk faktörleri tek başlarına ateroskleroza neden olamazlar.⁵¹

İnsan ve hayvan çalışmaları damar duvarında aterosklerozun başlaması ve ilerlemesi için belli bir serum kolesterol düzeyinin olması gerektiğini kuvvetle vurgulamaktadır.^{50,52} Bu düzeyin altında diğer risk faktörleri olsa bile KAH nadirdir.

Hiperlipoproteinemi: Yüksek serum total (ve LDL) kolesterol ile düşük serum HDL kolesterol KAH için bağımsız major risk faktörleridir.⁵⁰ Batı standartlarına göre düşük kolesterol konsantrasyonu olan Çin'liler de bile düşük kolesterolün KAH ile ilişkili olmadığını gösteren bir eşik değer tanımlanmamıştır; Kolesterol ne kadar düşük ise KAH riski o kadar düşüktür.⁵³ Kolesterol düzeyi düşük olan laboratuvar hayvanlarında ateroskleroz gelişmemektedir. Ateroskleroz LDL, IDL (orta yoğunlukta lipoproteinler) ve çok düşük yoğunluklu lipoproteinleri (VLDL) içeren aterojenik lipoproteinlerin intimaya girmesi, birikmesi ve modifiye edilmesine bağlıdır. En küçük lipoprotein olan HDL arter duvarına çok rahat girer ama ateroskleroza yol açmadan bir o kadar da rahat çıkar. Aslında HDL, damar duvarından kolesterolün uzaklaştırılmasını sağlayarak koruyucu etki gösterir. İskemik kalp hastalığı riski, plazma lipoprotein (a) (Lpa) konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.⁵⁴

Sigara: Hem yüksek riskli hem de düşük riskli toplumlarda aterosklerozla ilişkili klinik olaylarda major ve değiştirilebilir tek risk faktörüdür.^{51,55,56,57} Sigara periferik arter hastalığı ve abdominal aort anevrizmasının önde gelen nedenlerinden ve iskemik inme için major risk faktörlerindedir. Diğer birçok kronik hastalık riskini de artırmaktadır⁵⁵ Sigara içme patogenetik olarak

kolesterole bağlı bir risk faktörüdür ve diğer risk faktörlerine de sinerjistik yönde etki ederek koroner arter hastalığı riskini artırır.^{55,58} Sigara içen sağlıklı genç erişkinlerde endotel bağımlı vazodilatasyonda doza bağlı ve geriye dönebilen bir bozulma saptanmıştır. Sigara koroner arter spazmına da katkıda bulunur.^{59,60} Sigara stabil anjina için değil ancak miyokard infarktüsü için güçlü bir predüktördür.^{51,61,62} Bu sigaranın tek başına koroner ateroskleroza yol açmadığı ama belli bir koroner ateroskleroz düzeyine ulaşan kişilerde trombotik olay riskini artırdığı anlamına gelebilir. KAH'a bağlı ani ölümlerde sigara içenlerde içmeyenlerden daha sık koroner trombus saptanmıştır. Mevcut bilgiler sigaranın doku faktör salınımını artırarak plağın trombojenitesini artırabileceğini düşündürmektedir.^{62,63,64} Miyokard infarktüsü oluşumunda hiperkolesterolemi ile sigara arasında güçlü bir sinerjistik etkileşim bulunmaktadır. Birincisi koroner ateroskleroza teşvik eder, ikincisi miyokard infarktüsünü tetikler. Sigara deney hayvanlarında da aterojenik olmaktan çok trombojeniktir. Pasif içicilik koroner arter hastalığı riskini az miktarda da artırıyor gibi gözükmektedir.⁵¹ Dolayısıyla koroner arter hastalığı açısından pasif sigara içiciliği önemli bir halk sağlığı sorunu olabilir.

Hipertansiyon: Sistemik arteryel hipertansiyon patogenetik olarak kolesterole bağlı bir ateroskleroz hızlandırıcısı olmakla birlikte KAH için major bir bağımsız risk faktörüdür.^{65,66} Hipertansiyonun, ateroskleroza doğrudan kan basıncının artması ile hızlandırdığı genel olarak kabul edilen görüştür. Hipertansiyon ve hiperkolesterolemi koroner ateroskleroz oluşumunda güçlü biçimde etkileşir. Total kolesterol düzeyleri düşük olan toplumlarda hipertansiyonu olan kişilerde bile aterosklerotik olaylar seyrekler. Ateroskleroza hızlandırması için kan basıncının belli düzeyin üzerinde olması gerektiği anlaşılmıştır. Örneğin;

- 1- Normal basınçtan daha yükseğine maruz kalmadıkları takdirde koroner bypass grefti olarak kullanılan venlerde ateroskleroz gelişmez.
- 2- Pulmoner hipertansiyon söz konusu değilse pulmoner arterlerde ateroskleroz oluşmaz.
- 3- Konjenital aort koarktasyonunun proksimalinde kalan yüksek basınç arterlerde, aşğıdaki düşük basınç arterlere göre daha çok ateroskleroz görülür.

- 4- Düşük basınçlı pulmoner trunkustan köken alan koroner arter anomalilerinde yüksek basınçlı aorttan köken alanlara göre çok daha az ateroskleroz gelişir.^{65,67,68}

Diyabet: Patogenetik olarak kolesterole bağlı olmakla birlikte istatistiksel olarak bağımsız olan diğer bir major kardiyovasküler risk faktörüdür. KAH riskini 2-3 kat artırır. Amerikan Kardiyoloji Birliği'nin bir açıklamasında belirtildiği gibi "diyabet bir kardiyovasküler hastalıktır. Diyabet ve ateroskleroz ile ilgili otopsi çalışmalarında koroner arterler ve abdominal aortada ateroskleroz miktarı diyabetik hastalarda cinsiyet, yaş, ırk ve coğrafik bölgelerden bağımsız olarak fazla bulunmuştur.⁶⁹ Aynı zamanda %8'in üzerinde glukohemoglobin düzeylerinde 25-34 yaşlarında yağlı çizgi yaygınlığında artma saptanmıştır. Koroner arterlerin diyabette daha yaygın etkilendiği ve aterosklerozun daha distale uzanabileceğine dair hem patolojik hem de anjiyografik deliller bulunmaktadır.⁷⁰ Diyabet, aterosklerozda trombotik olayları tetikleyerek ateroskleroza bağlı olay riskini artırabilir. Diyabet'te trombosit aktivitesi artar, plazma fibrinojen ve plazmin aktivatör inhibitör 1 (PAİ-1) düzeyleri yükselir. Endotel disfonksiyonu sıklıkla gözlenir ve diyabetik hastalarda koroner trombozdan, plak rüptüründen ziyade endotel erozyonu sorumlu gibi görünmektedir.⁷¹ Diğer yandan statin ile lipid düşürmenin diyabetikler ve bozulmuş açlık glukozu olanlar dahil, risk altındaki herkeste faydalı olduğu gösterilmiştir.^{72,73}

İnflamasyon/İnfeksiyon: Enflamasyon aterosklerozun başlamasında ve ilerlemesinde önemli rol oynar. Kararsız anjina pectoris ve miyokard infarktüsü(MI) 'den sorumlu yüksek riskli koroner plakların ısısının 0.7-1.5 C arttığı gösterilmiştir. Karotis plakları üzerindeki sıcak noktaların makrofaj infiltrasyonu yani bölgesel inflamasyonu yansıttığı gösterilmiştir.^{74,75} CRP, Serum Amiloid-A(SAA) ve fibrinojen gibi enflamasyonun sistemik belirteçleri asemptomatik erkek ve kadınlarda, kararlı ve kararsız anjinası olan hastalarda ve infarktüs sonrası koroner olayları öngörmede güçlü parametreler olarak ortaya çıkmışlardır.^{29,30,31,34,76,77} Kaynakları ve aracılık ettikleri işler ne olursa olsun proinflamatuvar sitokinler aterogenezi ve/veya sonuçlarını hızlandırabilirler.⁷⁸ İnfeksiyonun ateroskleroza yol açması olası görülmektedir. Başta seroepidemiyolojik olmak üzere delillerin çoğu klamidya, helikobakter ve bazı herpes virüslere yöneliktir.^{79,80,81} Bugün için inflamasyonla ilişkili yirmiden

fazla hücre adezyon molekülü ve yaklaşık 50'den fazla proinflamatuvar sitokinler tanımlanmıştır. Bunların önemli bir kısmı insan aterosklerotik plaklarında saptanmıştır.^{82,83,84}

Hemostatik Faktörler : Fibrinojen, faktör 7, PAİ-1, t-PA (doku plazminojen aktivatörü) ve trombositlerin KAH olaylarını öngörebileceği bildirilmektedir. Sıyrılan aterosklerotik plaklara yapışan trombositler, sitokin ve büyüme faktörleri içeren granüller salarlar. Bunlar trombin ile beraber hücrelerin aktivasyon, migrasyon ve çoğalmasına katkıda bulunarak plak oluşumunu pekiştirirler. Lokal plazminin üretimi doğrudan kendisi veya büyük bir ihtimalle latent MMP (matrix metalloproteinase) aktivasyonu yolu ile ekstrasellüler matriks yıkımına yol açabilirler.⁸⁵ Hemostatik faktörlerden KAH ile ilişkisi en güçlü ve tutarlı olan fibrinojenin sigara, diyabet ve CRP ile yakın ilişkisi vardır. Diğer yandan trombosit reseptör gen polimorfizminin en azından bazı durumlarda, koroner aterosklerozdan ziyade koroner tromboz ve miyokard infarktüsü ile nedensel bağlantısının olması, trombositlerin arteryel trombozda birincil rol aldığını vurgular.⁸⁶ Ciddi ateroskleroza olmayan özellikle genç kişilerde MI'nü tetiklemede protrombotik genetik risk faktörleri önemli görülmektedir ve sigara ile aralarında güçlü bir etkileşim bulunmaktadır.⁸⁷ Hemostatik faktörlerin hedeflenmesi ile arter tıkanmasını önlemek mümkündür.⁸⁸

Homosistein: Çok sayıda retrospektif vaka kontrol çalışmasında hafif-orta homosisteineminin KAH, inme ve periferik arter hastalığı için bir risk faktörü olduğu tanımlanmıştır.⁸⁹ Homosisteineminin KAH ile nedensel ilişkisinin olmadığını iddia edilmesinin sebebi, termolabil metilen tetrahidrofolat redüktaz geninin homozigot formunun, düşük folat düzeyi olanlarda homosistein düzeylerinde yükselmeye yol açmasına karşın her zaman KAH riskinde artışla birlikte olmamasındadır.⁹⁰ Eğer homosisteinemi bir nedensel faktörse, homosisteinin hangi mekanizmalar ile tıkaçıcı damar hastalığına yol açtığı aydınlatılması gereken bir konudur.^{91,92} Homosistein artışı insanlarda endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir. Antioksidan vitamin C, homosistenemi ve ilgili metabolik değişikliklere bağlı endotel bağımlı vazodilatasyondaki bozulmayı düzelttiğine göre olaya muhtemelen oksidatif stresin artması aracılık etmekte olduğu düşünülmektedir.^{93,94,95} Yüksek homosistein düzeyleri anjiyografide görülen koroner aterosklerozdan ziyade trombusun aracılık ettiği olaylar ile

daha yakından ilişkili gibi görünmektedir. Homosisteinin protrombotik etkileri tanımlanmıştır. Ancak ateroskleroza aracılık etmemektedir.^{96,97}

Alkol: İlimli düzeyde alkol tüketimi ile KAH arasında ters ilişki olduğu farklı toplumlarda yapılan 40'ın üzerinde çalışma ile gösterilmiştir.⁹⁸ İlimli düzeyde alkol alımı ile yüksek HDL kolesterol ve Apo A1 ile düşük fibrinojen düzeyleri arasında güçlü, trigliserid konsantrasyonlarında artma ile birlikte ise zayıf bir ilişki bulunmaktadır. Alkol ayrıca trombosit agregasyonunu inhibe eder ve fibrinolizisi teşvik edebilir.^{99,100,101} İlimli düzeyde alındığında alkolün kan basıncı üzerindeki etkisi zayıf iken, yüksek düzeylerde (günde bir dubleden fazla) hipertansiyona neden olmakta ve hemorajik inme sıklığını artırmaktadır.^{102,103,104} Şarap, bira ve sert alkollerden birinin diğerinden daha faydalı olduğuna yönelik bir kanıt bulunmaması, faydanın büyük oranda etanole bağlı olduğunu düşündürmektedir. Ancak bazı çalışmalarda şarabın artı faydalarının olduğu belirtilmektedir.¹⁰⁴ Düzenli ve ilimli alkol alımının getirdiği sağlık kazancı, düzensiz ve/veya önemli ölçüde yüksek tüketimin olduğu toplumlarda görülmeyebilir. Örneğin Orta ve Doğu Avrupa'da alkol alımı ile kardiyovasküler ölüm arasında negatif değil pozitif bir ilişki olduğuna yönelik epidemiyolojik veriler artmaktadır.^{105,106}

Cinsiyet: Her iki cinste major kardiyovasküler risk faktörlerinin aynı olmasına karşın KAH erkeklerde kadınlarda 10-15 yıl önce başlamaktadır.¹⁰⁷ Amerika Birleşik Devletler'inde 60 yaşına dek 17 kadından sadece 1'inde, erkeklerde ise 5'inden 1'inin başından koroner olay geçmiştir. Altmış yaş sonrasında ise gerek erkek gerekse kadınlarda ölümün önde gelen nedeni KAH olmakta ve erkeklerin sayısı kadar kadın da KAH'dan ölmektedir.¹⁰⁷ Cinsiyetin KAH üzerindeki çarpıcı etkisi kolesterole bağlıdır. Düzey ne kadar yüksek ise KAH riski o ölçüde artmaktadır ve cinsiyetten bağımsız olarak KAH daha erken ortaya çıkmaktadır. Premenapozal dönemle uyumlu olarak KAH'dan koruyucu en önemli faktör östrojen olabilir. Menapoz ile birlikte LDL düzeyleri yükselmeye başlar, HDL'de ise artma durur ve biraz düşer.¹⁰⁸

Yaşlanma: Yaş KAH için güçlü bir risk faktörüdür ve 65 yaşına kadar cinsiyet ve etnik farklılıklardan bağımsız bir şekilde ateroskleroz oluşumu yaşla birlikte artar.^{18,109} KAH mortalitesi yaşın artması ile birlikte giderek artar. Yaş her ne kadar güçlü ve bağımsız bir KAH risk faktörü olsa da yaşın bağımsız

katkısı kolesterole bağımlıdır. Ortalama serum kolesterol düzeylerinin düşük olduğu toplumlarda aterosklerotik olaylar yaşlılarda bile seyrekir.⁶⁶

Sonuç: Ateroskleroz karmaşık ve çok nedenli bir hastalıktır. Hastalığın başlaması ve ilerlemesi için belli bir kan kolesterol düzeyi gereklidir. Ancak semptomatik aterosklerotik lezyonların oluşması için kolesterol nadiren tek başına yeterlidir. Sigara ve hipertansiyon gibi tek başlarına aterojenik olmayan birçok kardiyovasküler risk faktörü tıkaçıcı arter hastalık oluşumunu hızlandırır. Optimal tedavi, hastalığı başlatan ve hızlandıran etmenlerin tedavi edilmesi ile sağlanır. Deneysel çalışmalar damar duvarındaki aterosklerotik zincirde gerekli bir basamağın önlenmesinin klinik hastalıktan sorumlu olgun plak oluşumunu engelleyeceği ve yavaşlatacağını göstermektedir.

2.1.3. Koroner Ateroskleroz Patolojisi

Ateroskleroz değişen büyüklükteki arterleri etkileyen sistemik bir hastalıktır. Lipid aterosklerotik plağın vazgeçilmez bir bileşenidir.¹¹⁰ Patolojik çalışmalarda koroner arterin intimal yüzeyinde birkaç tip plak tespit edilmiştir. Bazıları sarı nokta veya çizgi, diğerleri yüzeyden kabaran oval tümsekler olup renkleri beyaz ile sarı arasında değişir. Plakların gelişimi bir dizi basamağı takip eder.¹¹¹ Beş ile on yaş arasındaki çocukların koroner arterlerinde yağlı çizgilerin sıklıkla bulunması plak gelişiminde ilk basamak olduklarını düşündürür. Tümsek plaklar daha geç yaşlarda ortaya çıkar. Orta yaşlardan sonra çoğu kişide tüm plak tiplerinin bulunması plağın ortaya çıkışının tüm hayat boyunca devam ettiğini düşündürür.¹¹¹

Deneysel modeller ve insanda plak oluşumunda gözlenen ilk olay monositlerin sağlam endotelin yüzeyine yapışmasıdır.^{110,112} İntimada monositler aktive olarak makrofajlara dönüşür ve bölünebilirler. Lipidlerin makrofajlar tarafından alınması ile köpük hücreleri oluşur. Oluşan köpük hücreleri TNF-alfa (Tümör Nekroz Faktör) ile MMP 'ların yanı sıra prokuagülan doku faktörlerini içeren yelpazede çeşitli enflamatuvar sitokinler üretir.

Lipid çekirdekleri intima bağ dokusu matriksindeki hücre kalıntıları ve kolesterolden oluşmaktadır. Aktif plaklarda çekirdek kenarına toplanan çok sayıda makrofaj bulunur. Eksprese edilen bir dizi MPP muhtemelen kollajen ve matriks yıkımında aktif rol alır. Ekstrasellüler lipidin bir kısmı doğrudan intimaya geçen proteoglikanlara bağlı olan LDL'den kaynaklanabilir. Çoğunluğu ise ölen köpük hücrelerinin sitoplazmasından salınır.¹¹³ Çekirdekteki makrofajların doku

faktörü eksprese etmesi bu alanı arter lümenine maruz kaldığında hayli trombojenik kılar.¹¹⁴

Lipid çekirdekleri olan plakların kapsülleri, düz kas hücrelerini içeren kollajen kafesten oluşur. Plak kapsülü dinamik bir yapıya sahiptir; kollajen birikmesi bağ dokusu ve matriks yıkımı ile dengelenmektedir. Bu dengeyi kontrol eden çok sayıda sitokin bulunmaktadır. Plaklarda düz kas hücre çoğalmasını etkileyen T lenfositler bulunmaktadır. Plaklarda bulunan CD 40-L pozitif lenfositler CD-40 makrofajlar ile etkileşerek sitokin ekspresyonu, doku faktör ekspresyonu ve metalloproteinaz üretimine yol açarlar.¹¹⁵ Normal tunika media avaskülerdir, ancak intimal kalınlaşma oluşuktan sonra adventisyada yeni damarlar gelişir ve plağın tabanına doğru uzanırlar. Transmedial damarlar güçlü adezyon molekülleri eksprese ederler. Bu damarlar monositlerin plak içine girdikleri farklı bir yol da olabilir. Hayvan deneylerinde yeni damar oluşumunun engellemesi durumunda plak oluşumunu azalacağı gösterilmiştir.¹¹⁵

Plak oluşumunun erken dönemlerinde (tipI-III) endotel yüzeyi sağlamdır. Endotelin yapısal olarak sağlam olması fonksiyonlarının normal olacağı anlamına gelmez. Daha ileri plak formları oluşunca (tipIV-V) ise az miktarda endotelin kaybolduğu küçük odaklar da olur. Bu hasar bağ dokusunu açığa çıkararak trombositlerin bir sıra tabaka şeklinde damar duvarına yapışmasına izin verir. Oluşan trombüsler ultramikroskopik olmakla beraber aterosklerotik arterlerde endotel kararsızlığını gösterirler. Gözlemsel çalışmalar endotel hücre kaybı ile makrofaj yakınlığı arasında ilişki olduğu şeklindedir. Makrofajlar, endotel hücre apoptozisini indüklemeleri yanı sıra, endotel hücresinin damar duvarına gevşek olarak bağlı kalmasına neden olan bir dizi proteolitik enzim üretirler.^{116,117}

2.1.4.Kararsız Anginada Koroner Arter Patolojisi:

Kararsız anginada istirahat iskemisi mevcut olup bu olay dinamik darlığa bağlıdır. Obstrüksiyon devamlı olmayıp akım bazen engellenir. Bu durumdan İki ana mekanizma sorumludur. Bunlar plağın olduğu yerdeki mural trombüs ve değişen vazomotor tonustur.

Bu iki süreçten herhangi biri tek başına sorumlu olmayıp ikisi aynı zamanda işleyebilir. Akut miyokard infarktüsü ile sonlanma olasılığı açık olan kreşendo tarzı kararsız angina formunda, yapılan anjiyografik çalışmalar tip 2 olarak ifade edilen yırtık hatları olan ekzantrik darlık ile lümen içi dolun defekti

olduğu belirtilmektedir.¹¹⁸ Nekropsi çalışmaları bu anjiografik görüntülerin yırtılan bir plak üzerinde gelişen tıkaçıcı olmayan trombüslere bağlı olduğunu doğrulamaktadır. Haft ve arkadaşları¹¹⁹ kararsız angina hastalarının %86'sının kararlı angina hastasının %7'sinin aterektomi materyalinde trombüs bulmuşlardır.¹²⁰ Aterektomi plağından patolojik örneklerin rastgele alınması bazı kararsız angina hastalarında trombüsün olmamasını açıklayabilir. Hızlı büyüme ile katman halinde düz kas hücre çoğalmasının görülmesi aterektomi örneklerinin iyileşme başladıktan sonra alınmış olması ile izah edilebilir.^{121,122} Yeni bir çalışmada kararsız anginası olan 95 hastanın 70 inde trombüs olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada sadece eforla ilişkili ağrısı olan 27 hastanın ise 4'ünde trombüs vardı.¹²³

Patolojik çalışmalar kararsız angina sonrasında aniden ölen kişilerde distal damar yatağına atılan trombosit embollerinin küçük miyokardiyal nekroz alanlarına yol açtığını göstermektedir. Miyokarddaki bu küçük trombosit embolilerinin yoğun biçimde tip IIb/IIIa reseptörü ekprese ettikleri tespit edilmiştir.^{124,125}

Kararsız anginanın arteriyel patolojisi AMİ'den farklı olarak arterin açık kalması ve antegrad akımın kısmen devam etmesidir. Miyokard infarktüsünde ise antegrad akım en azından belirli bir süre kesilir. Kreşendo tipinde kararsız angina transmural olmayan infarktüs ve transmural infarktüs şeklinde devam eden bir sürecin farklı noktalarıdır. Dolayısıyla plazma troponin T ölçümü gibi miyokardiyal nekrozunun hassas göstergeleri, ölüm riski ve miyokard infarktüsü riski yüksek olan kararsız anginanın klinik tanısında kullanılabilir.¹²⁶

Özet olarak mural trombüs açığa çıktığı noktada duraklamaktadır. Bu duraklama birçok aktif güç arasındaki dengeye yansır. İlgili yerdeki trombosit aktivitesi en azından 6-12 hafta, sistemik hiperkoagülabilité aktivitesi ise birkaç ay yüksek kalmaya devam eder. Trombotik metaryel kalıntısının yerini düz kas hücreleri ve yeni bağ dokusu olana dek oldukça trombojenik olmaya devam eder.¹²⁷

Bazı kararsız angina vakalarında ekzantrik darlık, minimal darlık veya hiç darlık olmayan yerlerde bölgesel vazokonstriksiyon görülmektedir.^{128,129} Bu duruma plaklardaki endotelin-1 üretiminin katkısı olabilir.¹²⁹ Bir çalışmadaki cerrahi vakada endotel yüzeyinde anjiografide saptanmayacak kadar küçük miktarda trombüs saptandı.¹³⁰ İleri sürülen neden, yoğun adventisyal

enflamasyonla ilişkilidir: Mast hücreleri doğrudan adventisyal sinir dokusuna etki eden farmakolojik olarak aktif maddeler salgılayabilir.¹³¹ Prizmetal angina formu sıklıkla anjiyografide biraz ateroskleroz görülen fakat önemli darlık olmayan arterlerde saptanmaktadır.¹³² Kadınlarda anjiyografik olarak normal veya hafif hasta arterlerde daha sık kararsız angina olması akut iskemik olay görülen erkeklere göre vazospastik bileşenin daha fazla olduğunu düşündürmektedir.¹³³

Deneyisel hayvan modellerinde bölgesel infarktüs oluşturmanın yolu o alanı besleyen koroner arteri tıkamaktır. İnfarktüsün erken saatlerinde anjiyografi, ilgili alanı besleyen arterin tıkanıldığını gösterir.¹³⁴ Zamanın ilerlemesiyle miyokard infarktüsü sonrası tıkanıklığın saptanma sıklığı azalır. Antegrad akım geriye dönünce (spontan trombus lizisi nedeniyle) lümen içinde tip 2 darlık üzerinde dolma defektleri görülür.

Tıkaçıcı koroner trombusların mikro anatomilerine bakacak olursak çoğunda hem plak içi hemde lümen içi unsurların plak rüptürüne bağlı olduğunu göstermektedir. Otopside saptanan trombusün değişkenlik göstermesi günler içinde oluşan aralıklı bir sürecin sonucunu düşündürmektedir. Trombusün plak içi bileşenlerini öncelikle trombositler oluşturur. Daha sonra trombositlere fibrin eklenmesi ile trombosit ve fibrin kümeleri oluşur. Lümen içi trombusün büyük kısmı yarık plağın distalinde yer almaktadır. AMİ'den ölen kişilerde yapılan invivo radyo işaretleme çalışmaları infarktüs başladıktan sonra verilen fibrinojen ve trombositlerin koroner trombusü yerleşebildiklerini göstermektedir.¹³⁵

Transmural olmayan infarktüs kollateral akım bulunması ve/veya sorumlu plak üzerinden antegrad akımın tekrar başlaması ile transmural infarktüsten ayrılır.^{136,137} İnfarkt genişlemesi, infarkt rüptürü ve kardiyojenik şok gibi tehlikeli komplikasyonlar neredeyse sadece transmural infarktüslerle ilişkilidir ve uzun koroner arter segmentlerinin uzun süreli total oklüzyonuna bağlıdır.

2.1.5.Kararlı Efor Anginasında Koroner Arter Patolojisi

Anjiyografi ve nekropsisi çalışmaları kararlı anginanın temelinde koroner arter segmentlerinin bazısında komşu normal arterle kıyaslandığında lümen çapının en az %50 (alanın %75' i) azalmış olmasının yattığını göstermektedir.¹³⁸ Bu preparatlarda lümen hemen hemen çember şeklindedir. Bu da birçok patolojik çalışmada lümenin dar bir aralık şeklinde olduğunu gösterir. Önemli darlık olan segmentler ekzantrik olabilir. Plak karşısında normal medianın korunduğu bir damar duvarı kavisi bulunur. Medianın normal olduğu bu rezüdü

segmetteki vasküler tonus değışiklikleri lümen alanını değıştirebilir. Darlık lümeni çevreleyen ve lümen çapının değışmesine izin vermeyecek şekilde konsantirik de olabilir.¹³⁹

Kararlı anginası olan fakat infarktüs öyküsü olmayan birçok hastanın otopsisinde iyileşmiş bölgelesel infarkt alanları saptanmıştır. Bu alanları besleyen arterler fibröz dokuyla tamamen tıkanabilir, kompleks tip V b plaklara bağılı olarak darlık derecesi fazla olabilir veya orijinal lümeninde birçok küçük vasküler kanallar bulunabilir. Son ifade edilen görünüm mevcut tıkaçıcı trombüsün organize olarak rekanalize olmasının patognomonik bulgusudur. Kararlı anginası olan kişilerde eski skarlarla ilgisi olmayan bu tarz rekanalize olmuş segmentler bulunabilir. Bu da trombotik tıkanmanın mutlaka infarktüsle sonuçlanmadığını gösterir. Semptom başlangıcından sonra 6 saat içinde ölen kararlı anginası olan 54 erkekte yapılan bir otopsi çalışmasında 38 hastada daha önceden iyileşmiş olan miyokard infarktüsü lehine mikroskobik bulgular saptanmıştır. Bunların 33'ünde lümeni çok kanallı olan arter segmentleri mevcuttu. Eski infarktüs bulgusu olmayan 16 hastanın 10'unda bir veya daha fazla arter segmenti çok kanallıydı.¹³⁸

2.1.6.Ateroskleroz Progresyon ve Regresyon Mekanizmaları

Darlık derecesi yüksek olan lezyonların mutlaka daha önceden az darlığa yol açan lezyonların bulunduğu yerlerde gelişmesi gerekmez. Yani bir plak darlık derecesinden bağımsız olarak hızlı bir büyüme fazına geçebilir. Darlığa yol açan lezyonlar ilerlemeye eğilimlidir. Kronik total oklüzyonlar ciddi darlığa yol açan lezyonlarda, daha hafif lezyonlara göre üç kat daha sık görülür. Ama sıklıkla kollateral gelişimi nedeniyle genellikle infarktüs ile sonuçlanmazlar. Seri koroner anjiyografilerde hastalık yaygınlığının genel olarak artması gelecek akut iskemik olay riskini öngördürebilir.^{140,141,142}

Anlamlı koroner darlık oluşmasının en basit modeli, plağın basitçe ateroskleroz süreci ile lineer bir şekilde büyüyerek lümeni akımı engelleyecek düzeyde daraltmasıdır. Plaklar yavaş yavaş büyürken arter duvarı lezyonu dengelemek için yeniden yapılanarak lümen çapını korumaya çalışır. Koroner arterin dış yüzey alanı normalden %80'e varan oranda artabilir. Bu kompensatuvar genişleme genellikle büyük plakların lümen içine uzanmaması ve anjiyografide görülmemeleri için yeterlidir. Yetersiz remodeling plak büyüme hızını yansıtabilir. Lipid düşürücü tedavi çalışmalarının hepsinde hastalık

progresyonunun yavaşlatılabileceği, fakat mevcut darlıklarda azalmanın çok az olduğu gösterilmiştir. İlaçlarla lipidleri düşürdükten sonra akut iskemik olaylarda %30 azalma kaydedilmiştir. Akut koroner sendromlar trombüse neden olma riski fazla olan hassas plaklar üzerinde gelişen tromboza bağlıdır. Plak hassasiyetinin belirleyicileri büyük lipid çekirdek, ince kapsül, endotel kaybı ve düz kas hücre içeriğinin azalmasıdır. Bu özelliklerin hepsi yoğun ve aktif makrofaj varlığını yansıtır. Bireyde akut olay görülme riski hassas ve enflamatuar aktivitesi yüksek olan plakların sayısına bağlıdır.

Lipid düzeyini düşürmenin plak çapını az miktarda azaltmasına karşı, plak morfolojisinde anlamlı değişikliklere yol açar. Makrofaj sayısı azalır, düz kas hücre yoğunluğu artar ve kollajen birikmesi nedeni ile plak daha katı hale gelir.^{143,144,145}

Bu gibi değişikliklerin plağın tromboza yatkınlığını azaltması beklenir. insanlarda lipid düşürücü tedavi ile endotel fonksiyonları iyileşir. Erkek ve kadınlarda yararın aynı düzeyde olması erozyon ve yırtılma riskinin her iki cinstede azaldığını göstermektedir.

2.1.7.Koroner Arter Hastalığı ve Enflamasyon Belirteçleri

Ateroskleroz fokal intima alanlarında modifiye lipidlere karşı oluşan bir enflamatuar cevaptır.¹⁴⁶ Tüm plaklar gelişimlerinin herhangi bir aşamasında böyle bir enflamatuar cevap gösterirler.¹⁴⁷ Ancak bu cevap tamamen sönebilir veya plak yırtılması yada endotel erozyonuna yol açıp, trombozla sonuçlanarak akut koroner sendromlara neden olabilir.

C-reaktif protein, fibrinojen ve çözünen intersellüler adezyon molekülünü (ICAM) içeren çok sayıda enflamatuar aktivite belirteçleri toplum bazında akut iskemik olay riskini yansıtır.¹⁴⁸ Bu belirteçler normal aralıkların ötesinde çarpıcı düzeylere yükselmezler. Fakat bir toplum C-reaktif protein (CRP) için 4 kümeye ayrılacak olursa en yüksek düzeylerin olduğu dörtte birde miyokard infarktüsü riski en düşük düzeyleri olan dörtte birin yaklaşık 3 katıdır.¹⁴⁹ Bu bilgi biri diğerini dışlamayan iki şekilde yorumlanabilir. Sistemik enflamasyon aktivitesi aort ve koroner arterlerde toplam aktif plak yükünün bir ölçütü olabilir. Genel olarak ciddi aort hastalığı olan bireyler koroner arter plak yaygınlığı en fazla olanlardır. Alternatif olarak lipide bağımlı olmayan bir mekanizma enflamatuar aktiviteyi artırabilir. Bu gibi faktörler arasında helikobakterler ve klamidyal enfeksiyonlar,

kronik peritonit ve romatoid artritte olabilir. Sistemik mediyatörlerin plak enflamasyonunu artırdıklarına dair kanıtlar bulunmaktadır.¹⁵⁰

2.2.Koroner arter hastalığı ve Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAİ-1)

Plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAİ ler): Doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve ürokinaz tipi plazminojen aktivatörünün spesifik inhibitörleridir. PAİ serin proteinaz inhibitörü ailesinin bir üyesidir. Üç tipi vardır. (PAİ-1, PAİ-2, PAİ-3) Aterosklerozla ilişkili olan ve en yoğun şekilde araştırılmış olan PAİ-1 dir. PAİ-1, alfa-1 proteaz inhibitör sınıfına ait olan bir glikoprotein olup yedinci (7). kromozom üzerinde lokalizedir. Molekül ağırlığı 52 kD'dur, 379 aminoasitten oluşur. Trombositlerde ve ekstraselüler sıvıda bulunur.^{151,152,153,154}

Normal koşullarda fibrinolizis: plazminojen aktivasyonu ve plazmin inhibisyonu arasındaki denge ile kontrol edilir. Fibrinolizis'in inhibisyonu plazminojen aktivasyonunun inhibisyonu ile gerçekleştirilebilir. Plazma PAİ-1 düzeyleri sirkadiyen bir varyasyon gösterir (sabah pik düzeye ulaşır ve akşam en düşük düzeye iner). Bu durum t- PA varyasyonunun tersidir.¹⁵⁵

PAİ-1 düzeyleri yaş, sistolik kan basıncı, yüksek trigliserid ve insülin konsantrasyonları ile yüksek beden kitle indeksleri (BMI) olanlarda daha yüksektir, endotelial sentezi Lp(a) ile artabilir, plazma düzeyi VLDL ve trigliserid konsantrasyonları ile pozitif ilişkili iken, sigara ve kolesterol düzeyleri ile ilişkili değildir.^{156,157}

PAİ-1 in yaklaşık % 80 i plateletlerin alfa granüllerinde latent formda bulunmaktadır. Damarlarda oluşan travma sonucu platelet aktivasyonu ve agregasyonu gibi tetikleyicilerle aktive olurlar. Ancak latent formdan aktif forma geçişin mekanizması henüz bilinmiyor. PAİ-1'in biyosentez oranı yüksek olmasına rağmen 8–10 dakika olan yarı ömrü nedeniyle plazma konsantrasyonu düşüktür. Üretim yerleri: damar duvarı, makrofajlar, karaciğer, dalak ve adipoz doku olup dolaşımdan hepatik hücrelerce temizlenir.^{158,159,160}

PAİ-1'in gen ekspresyonu birçok faktör tarafından etkilenir. Bunlar endotoksin, TNF alfa, TGF beta (transforming growth factor-beta) sitokinler, insülin, proteinazlar, hipoksi durumlar ve hormonlardır.¹⁶¹ Ayrıca PAİ-1 düzeylerin balon anjioplasti sonrası yükselmesi, restenoz mekanizmalarında rol alabileceği tartışmasına yol açmıştır.^{162,163,164} PAİ-1 koroner aterosklerozda rol oynadığı gibi, diğer aterosklerotik hastalıklar ve tromboembolik hastalıklarda yardımcı role sahiptir. Plazma PAİ-1 düzeylerindeki yükselmeye vwf, fibrinojen ve tPA

antijenleri yükselerek eşlik ederken alfa-2 antiplazmin de azalmaktadır. Buda tromboza gidişi kolaylaştırmaktadır. Koroner arter hastalığı ve özellikle miyokard infarktüsü(Mİ) gibi bazı trombotik hastalıklarda yüksek PAİ-1 düzeyleri bildirilmiştir.¹⁶⁵

Aynı zamanda inflamasyona duyarlı protein olma özelliği de taşıyan PAİ-1 AMİ geçiren hastalarda akut fazda ve AMİ riski artmış bir çok alt grup hastada da artmış olduğu gösterilmiştir. Yüksek PAİ-1 düzeyleri reküren Mİ için risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca azalmış fibrinolitik aktivite aterosklerotik plakta arteryel oklüzyon için risk taşıyan protrombotik duruma neden olabilir.¹⁶⁶ Aterosklerotik lezyonlardaki, vasküler düz kaslarda ve makrofajlarda PAİ-1 mRNA ekspresyonu artmış olarak bulunmuştur.^{167,168} PAİ-1'i eksik olan farelerde yapılan çalışmalarda vasküler hasarın iyileşmesinin daha kolay olduğu saptanmıştır. PAİ-1'in hasar sonrası arteryel neointima formasyonunda inhibitör rol oynadığı gösterilmiştir.^{169,170} Koroner ateroskleroza olan hastalar ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında angina pectorisli hastalarda artmış PAİ-1 plazma düzeyleri olduğu gösterilmiştir. Yükselen PAİ-1 plazma seviyeleri unstabil angina, akut Mİ ve reenfarktüs gibi akut koroner sendrom insidansındaki artışla ilişkili bulunmuştur. Doggen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PAİ-1 polimorfizminin miyokard infarktüsü ile ilişkili olmadığını belirtilmiştir.¹⁷¹ Gordemomn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PAİ polimorfizmi ile koroner ateroskleroza olan hastalarda hastalıkla ilgili yüksek risk açısından pozitif ilişki olabileceğini belirtilmiştir.¹⁷² Anvari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yükselen PAİ-1 plazma düzeyleri ciddi koroner arter hastalığı olanlarda ani kardiyak ölüm gelişimi arasında ilişki olduğunu belirtmiştir.¹⁷³ Finnish gurubu tarafından yapılan çalışmada PAİ polimorfizmi ile koroner tromboz, MI ve ani kardiyak ölüm arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.¹⁷⁴ Yükselen PAİ-1 düzeyi akut koroner sendromunda rol oynadığı gibi kronik koroner arter hastalığında da artmaktadır.¹⁷⁵ ECAT(European Concerted Action on Thrombosis) tarafından yapılan prospektif çalışmada koroner stenozu olan hastalarda PAİ ve tPA plazma düzeylerinin koroner stenozla ilişkili olduğu gösterilmiş buna rağmen total koroner obstrüksiyonu olan hastalarda PAİ-1 yüksekliği sınırdan anlamlı bulunmuştur.¹⁷⁶ Yapılan deneysel çalışmalarda PAİ-1'in Mİ, stabil veya unstabil angina gibi koroner arter hastalığının gelişiminde bağımsız bir patogenetik role sahip olduğudur. PAİ-1'in insanlarda prematur Mİ

ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. MI den 1-3 ay sonra diğer akut faz proteinleri normale dönerken PAİ düzeyleri yüksek bulunmuştur.¹⁷⁷ Altmışiki (62) nondiyabetik prematüre MI'lı hastada plazma trigliserid, proinsülin benzeri moleküller ve PAİ düzeyleri aynı yaş gurubundaki sağlıklı erkeklere göre yüksek bulunmuştur.¹⁷⁸ Eldeki verilere göre PAİ-1 düzeyleri erkeklerde, insülin rezistansı, Apo B artışı, trigliserid, BMI ve azalmış HDL gibi yüksek metabolik risk durumlarında yüksek bulunmakta ve premature MI gelişmektedir. PAİ-1'in plazma düzeyi antidiyabetik ilaçlar, fibratlar, sitatinler ve RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System) inhibitörleri ile azalabilir.¹⁷⁹

2.3.Koroner Arter Hastalığı ve Miyeloperoksidaz (MPO)

MPO hemoperoksidaz ailesinin bir üyesidir. Reaktif oksijen türleri ve radikallerin oluşumunu sağlamaktadır. Doğal immün sistemde fizyolojik bir role sahiptir.

Miyeloperoksidaz polimorfonükleer nötrofillerden salınan bir hemoprotein olup güçlü proinflamatuvar ve oksidatif özelliği vardır. Vasküler aterom plağında lipoproteinleri okside ederek aterogenezde rol alabilir. Vaka kontrol çalışmalarında miyeloperoksidaz seviyesi koroner arter hastalığı, diğer kardiyak risk faktörleri ve beyaz küre sayısı ile ilişkili bulunmuştur.¹⁸⁰ MPO serum seviyesi ST segment çökmesi olan MI'de, ölüm, ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsünde ve diğer kardiyak risk faktörleriyle ilişkili bulunmuştur. Yüksek MPO seviyesi ST segment çökmesi olan koroner arter hastalığında bütün koroner vasküler yapıda gözlenmektedir.¹⁸¹ Genetik çalışmalar MPO eksikliğinin arter duvarında koruyucu rolünü desteklemektedir. Ayrıca MPO geninin promotor bölgesindeki fonksiyonel polimorfizm enzim ekspresyonunda azalmayla sonuçlanıyor ve buda koroner arter hastalığı riskinde azalmayla ilişkilidir.¹⁸² Sistemik MPO seviyeleri anjiyografik hastalık düzeyini ve varlığını tahmin etmekte kullanılabilir. Aynı zamanda koroner arter hastalığında akut olay riskini tahmin edebilmektedir. MPO proaterojenik faktörleri oluştururken aynı zamanda ateroprotektif özelliği olan nitrik oksit'i substrat olarak kullanmaktadır. Bu MPO türevi aterojenik faktörler endotelial disfonksiyonun gelişiminde, arter duvarında köpük hücrelerinin toplanmasında ve plak hasarının ilerlemesinde saptanmaktadır.¹⁸³ LDL'nin okside formu aterogenezin ilerlemesinde anahtar role sahiptir. Okside LDL'nin makrofajlara alımı daha yüksektir. Bu form plak gelişiminde major role sahip olan köpük hücrelerinin

oluşumunda anahtar rol oynar. MPO ile oluşan reaktif ürünler LDL'yi okside hale çevirmektedir. MPO aynı zamanda HDL'nin koruyucu yeteneğini de azaltmaktadır. MPO bu olayı apo-A1'i etkileyerek gerçekleştirir.^{184,185}

2.4.Koroner Arter Hastalığı ve Fibronektin

Fibronektin adezyon, migrasyon, diferansiasyon ve proliferasyon gibi hücrel süreçlerde rol oynayan bir glikoproteindir. Hücreler arası sinyal iletimini de kontrol etmektedir.¹⁸⁶ Üretim birçok hücrede olmasına rağmen ana üretim yeri hepatositlerdir. Sentezlenen bu fibronektin soluble (eriyik) formu oluşturmaktadır. Fibronektinin diğer formu olan sellüler fibronektin; fibroblast, epitelyal hücreler ve makrofajlar tarafından üretilmektedir. Fibronektin embriyogenezin pekçok yönüyle ilgili görülmektedir.¹⁸⁷ Ayrıca apoptozisi baskıladığı, hemopeotik prekürsor hücre maturasyonu ve diferansiyasyonunu etkilediği, İnflamatuvar hücrelerin adezyonunu düzenlediği,¹⁸⁸ bazı vakalarda makrofajlarla olan fagositozu potansiyalize ettiği ve yara ileşmesinde rol aldığı bilinmektedir. Fibronektinin mevcut fonksiyonları doğrultusunda kronik inflamasyon, infeksiyon, yara ileşmesi, malignensi, metastaz, kuagülasyon ve trombozu içeren klinik problemlerde rol oynamaktadır.¹⁸⁹ Sonuç olarak: fibronektinin için geniş dağılımlı klinik durumların yönetiminde önemli potansiyel role sahip olduğu söylenebilir.

Koroner arter hastalığında hem artmış hemde azalmış plazma fibronektin düzeyleri rapor edilmiştir.^{190,191,192,193,194,195} Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada plazma fibronektin düzeyleri koroner arter hastaları ve kontrol gurubunda karşılaştırıldığında akut bir olay sonrasında koroner arter hastaları olan gurupta plazma fibronektin düzeyi anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Plazmadaki bu fibronektin düzeyinin azalmasını şöyle açıklamaktadır:

1.Aterosklerotik lezyonlarda belirgin fibronektin artışı vardır. Miyokard infarktüsünden bir gün sonra endotelden iskemik bölgeye fibronektin salgılanıyor ve o bölgenin iyileşme süresi boyunca nekrotik alan etrafında fibronektin depo ediliyor. Miyokard infarktüsünden 35 gün sonra bile fibronektin depolarında azalma saptanıyor. İskemik alanda fibronektin artışından dolayı dolaşımda fibronektin düzeyi azalmaktadır.¹⁹⁶

2. Plazma fibronektini kanın pıhtılaşması sırasında platelet adezyonu ve

agregasyonuna katılmaktadır. Bunun sonucunda kullanılmaya bağlı tüketimle oluşan plazma fibronektin azalması görülür.¹⁹⁷

Örem ve arkadaşları koroner arter hastalığı olan hastalar ile normal damar yapıları olan hastaları karşılaştırmışlar. Sonuçta plazma fibronektin seviyelerinin koroner arter hastalığında arttığını tespit etmişler.¹⁹⁸ Sönmez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da plazma fibronektin seviyeleri koroner arter hastalığı olan grupta yükselmektedir.¹⁹⁹ Song'un yaptığı çalışmada fibronektin seviyeleri iskemik kalp hastalığı ve hipertansiyonda artmaktadır.²⁰⁰ Bir başka çalışmada fibronektinin BMİ ile pozitif yönde bağlantılı olduğu saptanmıştır.²⁰¹ Wang'ın yaptığı çalışmada yüksek CRP düzeylerinin artmış koroner kalsifikasyonla ilişkili olduğu,²⁰² ve fibronektin düzeylerinde CRP düzeyleriyle doğru orantılı olduğunu bildirmiştir.^{203,204} IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler, CRP ve fibronektinin karaciğerdeki sentez ve sekresyonunu gerçekleştirmektedir. Örem ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fibronektin düzeylerinin LDL ve total kolesterol ile doğru orantılı iken HDL kolesterol ile ters orantılı olduğu görülmüştür.¹⁹⁸ Falcone ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fibronektinin lipoproteine bağlanması, lipoproteinlerinin fagositik hücreler tarafından alınarak köpük hücre oluşumunu kolaylaştırmaktadır.²⁰⁵ Bununla birlikte koroner arter hastalarında artmış fibronektin düzeyinin mekanizması tam olarak net değildir.¹⁹⁸

2.5. Koroner arter hastalığı ve albümin

Serum albumini karaciğer tarafından sentez edilen negatif akut faz reaktanıdır.²⁰⁶ İnflamatuvar durumlarda sitokin üretiminin başlaması ile makrofaj ve diğer ümmün sistem hücrelerinin aktivitesi artmakta ve buda karaciğerdeki protein sentezini albüminden diğer akut faz proteinlerine doğru değiştirmektedir. Enfeksiyon gibi kronik inflamasyon tabloları da koroner arter hastalığı^{207,208} ve aterosklerozla bağlantılı bulunmuştur.^{209,210} Philips'in yaptığı çalışmada serum albumin düzeyindeki bir standart deviasyon azalmaya karşılık kardiovasküler hastalığa bağlı mortalite riskinin yaklaşık olarak 1,4 olduğunu belirtmiştir.²¹¹ Kuller'in koroner kalp hastalığı açısından yüksek riske sahip orta yaş erkekler üzerinde yaptığı klinik çalışmada serum albumin düzeyi düşük olanlarda koroner kalp hastalığı, mortalite ve mobiditesinin iki kat yüksek olduğunu rapor etmiştir.²¹² Klonoff ve Cahen'in, yarısının hiperlipidemik olduğu yaşlı kadın ve erkekler üzerinde yaptığı çalışmada serum albumin düzeyindeki 1 standart

deviasyon azalmaya karşılık bununla ilişkili olan ölüm riskinin 1,24 olduğunu belirtmiştir.²¹³ Paris sağlık çalışmasında²¹⁴ serum albümin düzeyi ile total mortalite riski açısından erkek katılımcılarda ters bir ilişki saptanırken kadınlarda böyle bir ilişki saptanmamıştır. Zıt bir şekilde yaşlılarda yapılan kohort çalışmada hastalar 4 yıl boyunca izlenmişler ve koroner kalp hastalığına bağlı mortalite riskinin serum albumin konsantrasyonu düşük olan kadınlarda yüksek olanlara göre daha yüksek olduğu saptanmış fakat erkeklerde böyle bir ilişki saptanmamış.²¹⁵ Bir diğer yapılan tüm erkeklerin karşılaştırıldığı kohort çalışmada ise bilinen risk faktörlerinden bağımsız olarak düşük albümin düzeylerinin koroner kalp hastalığı ve diğer sebeplerle olan mortaliteye eşlik edebildiğini belirtmiştir.²¹⁶ British United çalışmasında ise²¹⁷ serum albümin düzeyi ile mortalite sebepleri arasında çalışmaya katılan erkeklerde herhangi bir ilişki kurulamamıştır. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort çalışmasında kadın ve erkeklerde beyazlarda ve zenci gurup Amerikalılarda koroner kalp hastalığı insidansı ve mortalitesi açısından serum albumin seviyesi ile arasında istatistiksel olarak belirgin bir ters ilişki olduğu belirtilmiştir. ARIC çalışmasının bir bulgusu ise serum albumin düzeyi ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkinin sigara içenleri kapsamı idi.²¹⁸ Sigara içme yoğunluğunu belirten doz- cevap ilişkisine karşılık düşük albümin seviyeleri sigara içimindeki artış ile yakın ilişkili olan karaciğer yanıtı için karakteristik olabilir. Düşük albumin düzeyleri aynı zamanda fibrinolizis ile ilişkili bulunmuştur.^{219,220} De horgeril serum albumin düzeyi, adenzindifosfat ile indüklenen platelet agregasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ters ilişki olduğunu saptamış ve albümin ile koroner kalp hastalığı arasındaki ilişkinin bu patofizyolojik mekanizma ile açıklanabileceğini söylemiştir.²²¹ Ancak ARIC çalışması platelet düzeyinin albumin ile koroner kalp hastalığı arasındaki ilişkiyi etkilemediğini belirtmektedir. Serum albumini aynı zamanda bir antioksidan olarak görev yapmaktadır.²²² Ayrıca potent antioksidan olan konjüge linoleik asitlerin ürünleri başlıca albümin olmak üzere proteine gereksinim göstermektedir.²²³

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Hasta seçimi

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı'nda yapılan koroner anjiyografi sonrasında en az bir major epikardiyal koroner arterinde anlamlı bir darlık tespit edilen (çapa göre \geq %70) 60 hasta ile damarında herhangi bir darlık saptanmayan 60 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu hastalardan koroner anjiyografi sonrasında stazsız olarak kan alınıp 15 dakika içinde biyokimya laboratuvarına gönderildi ve santrifüj edildi. PAİ-1, miyeloperoksidaz, fibronektin ve albumin seviyeleri çalışılmak üzere -70 C^0 de saklandı.

Bu çalışma Helsinki Deklerasyonu özelliklerine ve Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi 05.03.2007 tarih ve 01/05 sayılı etik kurul kararı ile çalışmaya başlanmıştır.

3.2.Yöntem

Hastalardan alınan örnekler, fibronektin PAİ-1 ve MPO ve Albumin düzeyleri tespit edilmek üzere içeriksiz cam tüplere ve EDTA'lı (Etilendaimintetraasetikasit) cam tüplere alınarak biyokimya laboratuvarına gönderildi. Gönderilen örnekler santrifüj edilip serumları ayrılarak -20 C^0 ve -70 C^0 de saklanıp çalışıldı.

3.2.1.Fibronektin analizi

Hasta ve kontrol gruplarından alınan örnekler 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlar -20 C^0 de saklandı. Fibronektin düzeylerinin ölçümünde nephelometrikal yöntemi kullanıldı. Fibronektin düzeyleri gr/L olarak açıklandı.

3.2.2.Miyeloperoksidaz (MPO) analizi

Hasta ve kontrol gruplarından elde edilen 100 mikrolitre seruma 200 mikrolitre tampon, 100 mikrolitre 1/10 oranında sulandırılmış olan hidrojen peroksit ve 100 mikrolitre %1 lik metanol ilave edildi. Hazırlanmış olan karışım 37C^0 de 30 dakika enkübe edildi. Enkübasyon sonrasında 3M hidroklorik asitten 200 mikrolitre konularak reaksiyon durduruldu. Hazırlanan karışım 460 nanometre dalga boyunda köre karşı okundu. Elde edilen miyeloperoksidaz düzeyi absorbans ünite / litre olarak açıklandı.

Tampon : 7,41 gram NaH_2PO_4 +11,5 gr Na_2PO_4 distile suyla 250 mililitereye tamamlandı. Karışımın ph'sı 7' ye ayarlandı.

Kör tüp: 200 mikrolitre tampon + 100 mikrolitre 1/10 sulandırılmış hidrojen peroksit artı 100 mikrolitre % 1 lik metanol ve 100 mikrolitre distile su ilave edilerek hazırlandı.

3.2.3. Plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAİ- 1)

PAİ-1 standardını aktive etmek için standart şişesinden istenilen hacimde standart solüsyonu alındı. PAİ-1 örneği, eşit hacimde 2X(8M Guanidin HCL, 40mM sodyum asetat, pH:5.6, 400mM NaCl, %0,2 Tween20) aktivasyon tamponu ile karıştırıldı. PAİ-1 aktivasyon karışımı 37C'de 30 dakika enkübe edildi. Guanidin HCL PAİ-1 karışımından örnekler Guanidin HCL'siz 1X aktivasyon tamponuna (20mM Sodyum asetat, pH,5.6, 200mM NaCl, %0,1 tween20) karşı diyaliz edilerek uzaklaştırıldı. Diyaliz işlemi 4C⁰'de 4 saat uygulandı. Diyaliz işlemi sonrasında aktive edilmiş PAI-1 örnekleri santrifüj edilerek ölçüm işlemlerine başlandı.

Ölçüm İşlemleri

uPA standardı 1 ml deiyonize su ile sulandırıldı. Sulandırmayı takiben porsiyonlandı ve -70C⁰'de saklandı.

Her palete PAİ-1 düzeylerine göre 10-150 ul aktive PAİ konuldu.

Total hacmi 150ul'ye çıkacak kadar deiyonize su eklendi.

20ul ölçüm tamponu ve 10ul uPA standardı her plate eklendi. 37C'de 30 dakika enkübe edildi.

Kromojenik substrat 2ml deiyonize su ile sulandırıldı.

20 ul kromojenik substrat her plate eklendi.

37C'de 2 saat enkübe edildi.

405 nm'de okundu.

Diyaliz Protokolü

Tüplerden diyaliz kapakları çıkartıldı. Kapaklara 1-2 ml distile su konarak süzülmesi beklendi. Kapaklar kullanılana kadar su içerisinde bekletildi. Kullanmadan kısa süre önce sudan çıkartıldı. Bir pipet yardımı ile kapaktan suyun fazla miktarı uzaklaştırıldı. Daha sonra diyaliz kapakları kapatıldı ve yavaşça çalkalandı.

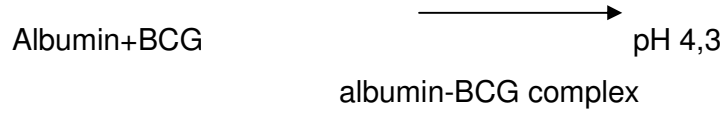
Diyaliz olacak tüm miktar diyaliz membranı üzerine aktarıldı. Tüpler dubaya yerleştirildi. Tüp-duba kompleksi diyaliz tankı içerisine yerleştirildi. Yaklaşık 6-8 saat diyaliz uygulandı. Diyaliz tüpleri diyaliz süresince iki kez karıştırıldı. Diyaliz

tamponu diyaliz esnasında bir kez değiştirildi. Diyaliz işlemi bitince tüpler dubalardan çıkartıldı ve 5-6 sn süre ile 1000 devirde santrifüj edildi.

3.2.4.Albumin analizi

Metod: Modifiye bromocresol green binding assay.

Prensip: pH 4,3'de katyonik olan albumin anyonik bir boya olan bromocresol green (BCG)'i bağlar ve mavi yeşil renkli kompleks oluşturur.



Mavi-yeşil rengin yoğunluğu örnekteki albumin konsantrasyonu ile direkt orantılıdır. 629 nm'de absorbansı ölçülür.

Örnek Toplanması ve Hazırlanması

Serum ve plazma. Heparin ve EDTA antikoagulan olarak kullanılabilir. Serum hemen pıttıdan ayrılmalıdır. Örnek hemen analiz edilmelidir.

4C⁰'de 3 günden az, -20C⁰'de 6 ay, -70C⁰'de sonsuza kadar stabildir.

İnterferans

Hemoliz: 0,31 mmol/L(5g/L) hemoglobin seviyesine kadar hemoliz yoktur.

İkter: İnterferans yoktur.

Lipemi: 1500 mg/dl'ye kadar interferans yoktur.

Değerler

Adult: 18-60 yaş: 3,5-5,0 gr/dl

> 60 yaş: 3,4-4,8 gr/dl

Çocuk: 14-18 yaş: 3,2-4,5 gr/dl

4gün-14 yaş: 3,8-5,4 gr/dl

0-4 gün: 2,8-4,4 gr/dl

3.3.Anjiografik değerlendirme

Tüm hastalara diagnostik koroner anjiografi femoral arterden uygulandı ve standart görüntüler alındı. Anjiografi filmleri, hastaların klinik ve laboratuvar bulgularını bilmeyen iki bağımsız kardiyolog tarafından değerlendirildi. Tutarsızlık halinde 3'üncü bir kardiyoloğun görüşü alındı.

Darlık skoru

Darlık skoru 8 koroner arter segmentindeki (sol ana koroner arter, sol ön inen arter, ana diagonal, anaseptal, sirkümfleks arter, ana marjinal arter, sağ koroner arter, posterior inen arter) maksimum çap azalması olarak ölçüldü. Çapa göre %70'in üzerindeki darlığı tespit edilen hastalar koroner arter hastası grubuna alındı. Herhangi bir darlığı olmayan hastalar ise normal koroner grubuna alındı.

3.4.İstatistiksel analiz

Bağımsız iki grup karşılaştırmalarında normal dağılıma sahip devamlı değişkenler için student t testi, normal dağılmayanlar için mann–whitney u testi kullanıldı. Kategorik iki değişkenin düzeyleri arasındaki ilişki ki–kare testi kullanılarak araştırıldı. Parametrik testlerde tanıtıcı istatistik olarak ortalama±standart sapma, parametrik olmayan testlerde ise medyan (25. quartil–75. quartil) kullanıldı. Analizlerde SPSS 11,5 windows paket programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışma grubumuzu oluşturan 120 hastanın 60 tanesi koroner arter hastası grubu idi. Koroner arter hastası olan grubun başvuru esnasındaki klinik prezentasyonları Tablo'1 de izlenmektedir.

Tablo 1. KAH Grubundaki Hastaların Klinik Prezentasyonları (n=60).

Stabil angina pektoris	34(%56,7)
Unstabil angina pektoris	11(%18,3)
Non STEMI	5(%8,3)
STEMI	10(%16,7)

Koroner arter hastası olan grup kendi içinde yaş, cinsiyet, koroner arter hastalığı risk faktörleri, anjiyografik özellikler ve uygulanan tedavi açısından birbirine benzerdi. KAH grubundaki bütün hastalarda koroner kalsifikasyon gensini skoru ile hesaplandı.(Tablo 2)

Tablo 2. SAP'lı ve AKS altgruplarındaki hastalarda bazı tanımlayıcı istatistiksel veriler.

	SAP Altgrubu(n=34)	AKS Altgrubu (n=26)
Yaş	55,4±10,6	58,7±13,9
Cinsiyet (erkek)	24(70,6)	19(73,1)
RİSK FAKTÖRLERİ		
Diabetes mellitus	3(8,8)	4(15,4)
Hipertansiyon	13(38,2)	10(38,5)
Sigara	19(55,9)	16(61,2)
Hiperkolesterolemi	12(35,3)	10(38,5)
KAH aile öyküsü	10(29,4)	8(30,8)
İndeks olay ilk kardiak manifestasyon	30(88,2)	16(61,5)
Eski SAP	1(2,9)	2(7,7)
Eski USAP	0(0)	2(7,7)
Eski Mİ	2(5,9)	4(15,4)
Geçirilmiş Perkütan koroner girişim	1(2,9)	4(15,4)
Geçirilmiş koroner bypass operasyonu	0(0)	2(7,7)
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu	53,2±10,3	51,2±10,1
ANJİOGRAFİK ÖZELLİKLER		
Tek damar hastalığı	22(64,7)	12(46,2)
İki damar hastalığı	8(23,5)	9(34,6)
Üç damar hastalığı	4(11,8)	5(19,2)
Gensini skoru	31,2±16,0	38,9±17,1
ANA TEDAVİ SEÇENEĞİ		
Medikal	10(29,4)	14(53,9)
Perkütan koroner girişim	23(67,7)	10(38,5)
Koroner Bypass operasyonu	1(2,9)	2(7,7)
TABURCU OLURKEN KULLANAN İLAÇLAR		
Aspirin	33(97,1)	26(100)
Clopidogrel	1(2,9)	0(0)
Nitratlat	28(82,4)	24(92,3)
Beta-bloker	31(91,2)	24(92,3)
Kalsiyum antagonisti	4(11,8)	4(15,4)
Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü	7(20,6)	10(38,5)
Statinler	19(55,9)	18(69,2)

Değerler ortalama±SD veya n(%) olarak ifade edilmiştir

Çalışmamızın hasta ve kontrol grubu verileri ile bu grupların birbirleri ile olan istatistiksel karşılaştırılmaları Tablo 3'te izlenmektedir.

Tablo 3.KAH grubu ile kontrol grubu MPO PAİ-1 aktivite Fibronektin ve Albümin düzeyleri

	SAP Altgrubu (n=34)	AKS Altgrubu (n=26)	Total KAH Grubu (n=60)	Kontrol Grubu (n=60)
Yaş*	57,0±9,7	56,6±14,9	56,8±12,1	58,4±9,5
Cinsiyet (erkek)	24(70,6)	19(73,1)	43(71,7)	43(71,7)
MPO † Ü/L	0,235(0,131;0,341)	0,289(0,144;0,405)	0,327(0,1530;0,360 0)	0,248(0,1180;0,2843)
PAİ-1 aktivite*U/ ml	1,018±0,708	1,139±0,569	1,086±0,630	0,855±0,379
Fibronektin *gr/L	0,267±0,160	0,242±0,131	0,252±0,143	0,202±0,073
Albumin*gr/ dl	3,683±0,527	3,646±0,568	3,66±0,546	3,91±0,965

*Ortalama±standart sapma

†Medyan(25. ve 75. persentil)

Total KAH grubu-Kontrol grubu karşılaştırması p değeri: yaş: 0,427, cinsiyet: 0,197, MPO: 0,040 , PAİ-1 aktivite: 0,038, fibronektin: 0,017 , albumin: 0,081

SAP altgrubu-Kontrol grubu karşılaştırması p değeri: yaş: 0,497, cinsiyet: 0,297AD , MPO: 0,027, PAİ-1 aktivite: 0,024, fibronektin: 0,063, albumin: 0,142

USAP altgrubu-Kontrol grubu: karşılaştırması p değeri: yaş: 0,496, cinsiyet: 0,359, MPO: 0,303, PAİ-1 aktivite: 0,266, fibronektin: 0,012, albumin: 0,255

SAP altgrubu-USAP altgrubu: karşılaştırması p değeri: yaş: 0,901, cinsiyet: 1,000, MPO: 0,371, PAİ-1 aktivite: 0,466, fibronektin: 0,515 , albumin: 0,797

4.1.Koroner Arter Hastalığı ile Myeloperoksidaz (MPO) Arasındaki İlişki

MPO düzeyi koroner arter hastalarında 0,327 Ü/L iken normal koroner olan grupta ise 0,248 Ü/L olarak tespit edildi. Yapılan istatistiksel analizde KAH grubu ile kontrol grubu arasında MPO açısından KAH lehine istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (Tablo 3).Yapılan subgrup analizde ise USAP(unstabil angina pectoris) kliniğine sahip olan hastalar ile normaller arasında istatistiksel

olarak anlamlı bir fark tespit edilmemesine rağmen, SAP(stabil angina pektoris) kliniğine sahip olan hastalar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak SAP lehine anlamlı fark tespit edildi.

4.2.Koroner Arter Hastalığı ile PAİ-1 Arasındaki İlişki

PAİ-1 düzeyinin ortalama değeri koroner hastası olan grupta $1,086 \pm 0,630$ U/ml iken kontrol gurubunda ise $0,855 \pm 0,379$ U/ml olarak tespit edildi. PAİ-1 düzeyi açısından KAH grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak KAH grubu lehine anlamlı fark tespit edildi.(Tablo 3).Yapılan subgrup analizde USAP kliniğine sahip hastalar ile kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmezken SAP kliniğine sahip hastalar ile kontroller arasındaki fark istatistiksel olarak SAP lehine anlamlı bulundu.

4.3.Fibronektin Düzeyi ile Koroner Arter Hastalığı Arasındaki İlişki

Fibronektin düzeyinin koroner arter hastası olan grupta ortalama değeri $0,252 \pm 0,143$ gr/L hesaplandı. Normal koroner arteri olan grupta ise ortalama değeri $0,202 \pm 0,073$ gr/L olarak hesaplandı.

Koroner arter hastası olan grup ile normal koroneri olan grup arasındaki fark koroner arter hastalığı lehine istatistiksel olarak anlamlıydı. USAP kliniğine sahip hastalar ile kontroller arasındaki fark USAP lehine anlamlı iken SAP kliniğine sahip hastalar ile kontroller arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı.(Tablo 3)

4.4.Albümin Düzeyi ile Koroner Arter Hastalığı Arasındaki İlişki

Hasta gurup ile kontrol gurup arasında albumin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Koroner arter hastalığı subgrupları arasında da albümin düzeyi açısından istatistiksel olarak herhangi bir fark saptanmadı.(Tablo 3)

5. TARTIŞMA

Koroner arter hastalığı dünyada ölümün en önde gelen nedenlerinden biri olmasına rağmen² tüm koroner arter hastalığı vakaları bilinen risk faktörleriyle açıklanamaz. Bu bulgular, henüz nedenini bilmediğimiz koroner arter hastalığı sebebi olabilecek genetik ve çevresel faktörlerin olabileceğini düşündürmektedir. Koroner arter hastalığının nedeni olabilecek ek tedavi edilebilir nedenleri tespit etmek koroner arter hastalığının daha etkin tedavi edilebilmesinin sağlayacaktır. Aterosklerozun inflamatuvar, fibroproliferatif ve trombotik olarak süregelen bir süreç olduğu düşünülecek olursa bu parametreleri etkileyen faktörlerin aterogenezde rol oynaması muhtemeldir. Bu nedenle biz çalışmamızda koroner arter hastalığıyla ilişkili olduğunu düşündüğümüz;

1-PAİ-1 düzeyi ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişki

2-MPO'nun koroner arter hastalığındaki rolü

3-Fibronektinin koroner arter hastalığındaki rolü

4-Albümin ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi tesbit etmeyi amaçladık.

Koroner arter hastası olan grupta PAİ-1 düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik. Ancak KAH grubu içerisinde SAP kliniğine sahip olan hastalarda PAİ-1 düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak SAP lehine anlamlı derecede yüksek iken USAP kliniğine sahip olan hastalarda ise normal kontrollere göre PAİ-1 düzeyi istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır.

PAİ-1'in doku ve plazma komponenti bulunmaktadır. Yapılan histolojik incelemede aterosklerotik lezyonlardaki düz kas hücreleri ve makrofajlar tarafından PAİ-1 sentezinin artmış olduğu tespit edilmiştir. Aterosklerotik lezyondaki artmış PAİ-1 düzeyi lezyon içerisine doğru fibrin birikimini artırarak plak büyümesini artırmaktadır. Kalınlaşan aterosklerotik arterlerin media tabakasındaki artmış PAİ-1 düzeyi lokal plazmin aktivitesini ve matriks metaloproteinaz aktivitesini azaltabilir. Sonuç olarak lokal PAİ-1 oluşumu plak stabilizasyonunun sağlanmasına yardımcı olabilir.^{167,168}

ARIC çalışmasında azalmış fibrinolizisin aterosklerozun erken safhasında rol alabileceğini belirtmiştir.²¹⁸

PAİ-1'i eksik olan farelerde yapılan çalışmalarda vasküler hasarın iyileşmesinin daha kolay olduğu saptanmıştır.^{169,170}

Koroner aterosklerozu olan hastalarda yapılan çalışmalarda azalan fibrinolitik aktivitenin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında angina pectoris'li hastalarda artmış PAİ-1 düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan deneysel çalışmalarda PAİ-1'in Mİ, stabil veya unstabil angina gibi KAH komplikasyonlarının gelişiminde bağımsız bir patogenetik role sahip olduğu gösterilmiştir.¹⁶⁶ Diyabetik ve diyabetik olmayan Mİ'li hastalarda miyokard infarktüsünden 1-3 ay sonra bile diğer akut faz proteinleri normale dönmesine rağmen PAİ-1 düzeyleri yüksek bulunmuştur.¹⁷² ECAT prospektif çalışmasında 2578 hastada koroner anjiyografi ile dolaşımda artmış PAİ-1 plazma düzeylerinin koroner stenozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen total koroner obstrüksiyonu bulunan hastalarda PAİ-1 düzeyi sınırdan anlamlı bulunmuştur.¹⁷⁶ Şu anda mevcut veriler ile PAİ-1 plazma düzeyi ve koroner ateroskleroz arasındaki ilişki net olarak gösterilememektedir. Çalışmalarda farklı sonuçların oluşması PAİ-1 düzeyinin insülin rezistansı, Apo B artışı, trigliserit, vücut kitle nedeksinin artışı, azalmış HDL kolesterol gibi yüksek metabolik risk faktörleri düzeyinden etkilenmesinden kaynaklanmaktadır.¹⁷⁹ PAİ-1'in sentezini etkilediği tespit edilmiş olan bu faktörler aynı zamanda kardiyovasküler risk faktörü olarak bilinmektedir. PAİ-1 düzeyi koroner arter hastalığı risk faktörleri ile güçlü ilişkili olması sebebiyle bu değişkenlerin varlığı veya yokluğu PAİ-1'in öngördürücü değerini azaltmaktadır. Yükselen PAİ-1 plazma düzeyleri insülin rezistansı sendromu veya diğer risk faktörlerinin bir parçası olabilir ve mevcut olan koroner arter hastalarının daha kompleks hale gelmesine neden olabilir.

Sonuç olarak PAİ-1 düzeyleri araştırılırken PAİ-1'i etkileyen otokrin ve parakrin faktörler göz önüne alınmalı, PAİ-1 plazma ve doku PAİ-1 düzeyleri olarak sınıflandırılmalıdır.

Bizim çalışmamızda beklenenin aksine USAP grubunda PAİ-1 düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı bulunmayışının sebebi hasta sayısının yetersiz olduğundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Çünkü PAİ-1 düzeyi USAP kliniğine sahip olan hastalarda SAP kliniğine sahip olan hastalardan daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

PAİ-1'in değişik kardiyovasküler hastalıklardaki rolünün daha iyi anlaşılması için yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesiyle ilgili olabilir. Moleküler

tekniklerin kullanılmasıyla pek çok klinik araştırma laboratuvarında artan bir şekilde uygulanabilen bir markır olması durumunda rolünün daha iyi anlaşılacağı düşünülmektedir. Bu zıt sonuçlar nedeniyle PAI-1 in koroner aterosklerozdaki rolünün daha iyi anlaşılabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Koroner Arter Hastalığı ve Miyeloperoksidaz

Biz çalışmamızda KAH grubunda normal kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek MPO seviyesi bulduk. KAH grubunun SAP kliniğine sahip olan hastalarda MPO düzeyi normal kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek iken iken USAP kliniğine sahip olan hastalardaki MPO düzeyi normal kontrollere göre istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır.

MPO tarafından üretilen oksidatif radikaller LDL oksidasyonunda önemli bir yere sahip olduğu bilinmektedir. MPO aterojenik süreçte pek çok patolojik olayın ilerlemesini sağlamaktadır. Proaterojenik türlerin oluşmasının yanında MPO ateroprotektif olan NO'yu bir substrat olarak kullanmaktadır. Bu faktörler endotelial disfonksiyonun gelişiminde ve arter duvarında köpük hücrelerinin toplanarak plak hasarının ilerlemesini sağlamaktadır. MPO LDL'yi okside hale getirmektedir. LDL nin okside formu aterogenezin ilerlemesinde anahtar role sahiptir. Okside LDL makrofajlara daha kolay geçmekte ve köpük hücrelerinde morfolojik değişime yol açmaktadır. Ayrıca MPO ile oluşan oksidanlar kolesterol esteri ve lipid yüklü makrofaj sentezini ilerletmektedir.¹⁸³

MPO'nun net etkisi LDL ve fosfolipidlerin aterojenik forma dönüşümünü ilerletme ve aynı zamanda HDL'nin kolesterol akışının ilerletmesiyle olan koruyucu yeteneğini de azaltmaktadır. Bu bulgular MPO türevi oksidanların ateromdan korunma için hedef markır olarak kullanılabileceğini göstermektedir.^{184,185} Ayrıca MPO geninin promotor bölgesindeki fonksiyonel polimorfizm enzim salınımında azalmayla sonuçlanıyor ve buda KAH riskinde azalmayla ilişkili olarak bulunmuştur.¹⁸³ Stephen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, MPO apo-A1'in fonksiyonel etkisini azaltarak HDL'nin makrofajlardan kolesterol akışını ilerletme yeteneğini azalttığını tespit etmiştir. KAH'lı hastalarda apo A1 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında etkilenmiş apo A1 düzeyinin artmış olduğunu tespit edilmiştir.¹⁸⁴ Sistemik MPO seviyeleri anjografik hastalık düzeyini ve varlığını tahmin etmede kullanılabilir. Bununla birlikte MPO seviyeleri göğüs ağrılı ve akut koroner sendromu olan bireylerde

linik olay riskini tahmin etmede kullanılabilir. Geriye doğru yapılan lojistik analizlerde koroner arter hastalığında MPO düzeyinin koroner arter hastalığı risk faktörlerinden bağımsız olduğu tespit edilmiştir.¹⁸¹

Sonuç olarak MPO düzeyi koroner arter hastalığı gelişiminde anlamlı role sahip olduğu görülmektedir. oksidatif stres aterosklerotik plak gelişiminde patofizyolojik mekanizmalarda iyi bilinen bir faktörken, antioksidan ajanlarda hastalıktan koruyucu role sahip oluyorlar. Dolayısıyla bu enzimin katalitik aktivitesinin düzenlenmesi ile ilgili farmakolojik stratejilerin geliştirilmesi durumunda umut vaat edeceği düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda da MPO düzeyi koroner arter hastası olan grupta yüksek bulunmuştur, Ancak USAP kliniğine sahip olan hastaların MPO düzeylerindeki yükseklik istatistiksel anlamlılığın ulaşamamasının sebebi hasta sayısının yetersiz olmasından kaynaklanmaktadır. Çünkü SAP kliniğine sahip olan hastalardan daha yüksek düzeyde MPO USAP kliniğine sahip olan hastalarda olmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. SAP kliniğindeki fark ise istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır.

Bu çalışmaların sonucunda MPO düzeyinin koroner arter hastalarında arttığı söylenebilir.

Koroner Arter Hastalığında Fibronektinin Rolü

Bizim çalışmamızın sonuçları gösteriyor ki koroner arter hastalığı olanlarda plazma fibronektin düzeyi koroner arter hastalığı olmayanlara göre yükselmektedir. Bu yükseklik KAH ve USAP grubunda istatistiksel olarak anlamlı iken SAP kliniğine sahip olan hastalarda istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır.

Fibronektinin koroner arter hastalığında hücrel adezyon, Migrasyon, differansiasyon ve proliferasyon gibi hücrel süreçlerde rol oynayarak ateroskleroza etkilediği düşünülmektedir. Aynı zamanda hücreler arası sinyal iletimi de fibronektin tarafından kontrol edilmektedir.¹⁸⁶

Sönmez ve arkadaşlarının söylediği şey koroner arter hastalığında plazma fibronektin seviyeleri artar.¹⁹⁹ Song'un yaptığı çalışmada da fibronektin seviyelerinin iskemik kalp hastalığı ve hipertansiyonu olanlarda artacağı şeklindedir.²⁰⁰ Wang'ın yaptığı çalışmada CRP düzeylerinin artmış koroner kalsifikasyonla ilişkili olduğunu ortalama 60 yaş civarındaki 321 kadın ve erkeği karşılaştırarak rapor etmiştir. Aynı zamanda fibronektin düzeylerinin CRP düzeyi

ile orantılı olduğunu belirtmiştir. IL 1 ve IL 6 gibi proinflamatuvar sitokinler CRP ve fibronektin karaciğerdeki sentez ve sekresyonunu gerçekleştirmektedir.²⁰² Örem ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fibronektin düzeylerinin LDL ve total kolesterol ile doğru orantılı, HDL kolesterol ile ters orantılı olduğunu belirtmiştir.¹⁹⁸ Falkon'a göre fibronektinin lipoproteinlere bağlanması komplekslerin fagositik hücreler tarafından alınmasına ve köpük hücre formasyonuna ilerlemesine katkıda bulunacağıdır.²⁰⁵

Zhang yaptığı çalışmada koroner arter hastalarında plazma fibronektin düzeyinin azaldığını rapor etmiştir ve plazma ve sellüler olmak üzere iki çeşit fibronektin olduğunu belirtmiştir.¹⁹⁸ Zhang'a göre plazma fibronektin düzeyinin dolaşımda azalmasının sebebi aterosklerotik lezyonda ve iskemik alanda fibronektin biriktiğinden dolayı dolaşımdaki fibronektin düzeyinin azaldığını rapor etmektedir. Aynı zamanda plazma fibronektini kanın pıhtılaşması sırasında platelet adezyonu ve agregasyonuna katıldığı için plazmadaki düzeyi azalmaktadır, fibronektinin selüler formunun ise ateroskleroz, diyabet ve akut iskemik ataklı hastalarda yükseldiğini rapor etmiştir.¹⁹⁸ Bizim çalışmamız fibronektin düzeyinin koroner arter hastalığında arttığını öngörmektedir. SAP kliniğinde artmış fibronektin düzeyinin istatistiksel anlamlılığa ulaşmamasının sebebi hasta sayısının azlığından kaynaklanmaktadır. Çalışmamızda USAP kliniğindeki hastalarda fibronektin düzeyi SAP kliniğine sahip olanlardan daha düşük olmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır.

Bizim bulgularımıza paralel olarak çalışmalarda da görüldüğü gibi Türkiye'den Sönmez ve Örem'in yaptığı çalışmalarda da koroner arter hastalarında artmış fibronektin düzeyi bildirilmiştir. Ancak Çin'den Zhang'ın yaptığı çalışmada ise azalmış plazma fibronektin düzeyi bildirilmiştir.

Bu zıt sonuçlar fibronektin genindeki polimorfizmler veya tanımlanmamış fonksiyonel mutasyonların fibronektin düzeyini etkilediğini düşündürebilir. Bu konuda yapılacak yeni çalışmalar fibronektinin rolünü daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır.

Koroner Arter Hastalığı ve Albümin

Bizim çalışmamızda albümin düzeyi koroner arter hastlığı olan grupta, kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur fakat bu durum istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamaktadır.

Albüminin koroner arter hastalığındaki rolü karaciğerde sentezlenen negatif akut faz reaktanı olması ile ilişkili olabilir.²⁰⁶ İnflamasyon durumunda makrofaj ve diğer immün sistem hücrelerinin aktivitesi artmakta ve karaciğerde protein sentezi albüminden diğer akut faz proteinlerine doğru yer değiştirmektedir.²⁰⁷⁻²¹⁰ Albümin düzeyleri aynı zamanda fibrinolizis ile ilişkili bulunmuştur. Serum albümini serbest yağ asitleri ile etkileşerek onların platelet agregasyonundaki ilerletici etkilerini inhibe etmektedir.^{219,220} Aynı zamanda antioksidan olan linoleik asitlerin konjüge ürünleri başlıca albümin olmak üzere proteine gereksinim göstermektedir. Dolayısıyla albümin'in koroner arter hastalığında rol oynadığı düşünülebilir.^{222,223} ARIC kohortunda serum albümin düzeyi ile koroner kalp hastalığı arasında ters bir ilişki tespit edilmiştir.²¹⁸ Philips'in yaptığı çalışmada serum albumin düzeyindeki 1 standart deviasyon azalmaya karşılık kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalite riskinin yaklaşık olarak 1.4 standart deviasyon olduğu belirtilmiştir.²¹¹ Kuller'in koroner kalp hastalığı açısından yüksek riske sahip orta yaş erkekler üzerinde yaptığı klinik çalışmada serum albümin düzeyi düşük olanlarda, koroner kalp hastalığı mortalite ve morbiditesinin iki kat yüksek olduğunu rapor etmiştir.²¹² Paris health çalışmasında serum albümin düzeyi ile total mortalite riski açısından erkek katılımcılarda ters bir ilişki saptanırken kadınlarda böyle bir ilişki kurulmamıştır.²¹³ British United çalışmasında serum albümin düzeyi ile mortalite arasında çalışmaya katılan erkeklerde herhangi bir ilişki kurulamamıştır.²¹⁷ ARIC kohortunda kadın ve erkeklerde, beyazlarda ve zenci guruplarda, koroner arter hastalığı insidansı ve mortalitesi açısından serum albümin seviye ile arasında istatistiksel olarak belirgin bir ters ilişki olduğunu belirtmiştir. Yapılan bu çalışmanın bir bulgusu ise serum albümin düzeyi ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkinin sigara içenleri de kapsamıydı. Düşük albümin seviyeleri sigara içimindeki artışla yakın ilişkili olan karaciğer yanıtı seviyeleri için karakteristik olabilir.²¹⁸

Toplamda yaklaşık 5 yıl boyunca orta yaşlı 14506 beyaz ve zenci Amerikalı kadın ve erkek kohort çalışmada incelendi. Koroner arter hastalığı insidansı riski sigara içen ve serum albümin seviyesi düşük olanlarda yüksek olanlara göre daha çok olarak saptandı. ARIC kohort çalışmasında ve diğer araştırmacılar tarafındanda önerilen koroner kalp hastalığı risk faktörlerine aracılık eden düşük serum albümini ile ilişkili olan diyabet ve sigara içimi gibi faktörlerdir. ARIC

kohort çalışmasının sonucu serum albümininin sigara içimine yanıt olarak meydana gelen inflamatuvar cevapla uyumlu bir markır olarak kullanılabileceğidir.²¹⁸

Sonuç olarak düşük albümin düzeyinin koroner arter hastalığına eşlik ettiği görülmektedir. Bizim çalışmamızda da serum albumin düzeyi KAH grubunda düşük olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşamadı. Serum albümin düzeyinin kardiovasküler hastalıkta bir markır olarak kullanılabilceği mi?, risk faktörlerine veya diğer durumlara aracılık eden bir faktör mü? olduğunun belirlenmesi amacıyla daha geniş kapsamlı ve albümin düzeyini etkileyen faktörlerin sabit tutulması ile yapılacak çalışmalar ile albüminin koroner arter hastalığındaki rolünün daha iyi anlaşılacağı düşünülmektedir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

PAİ

1. PAİ-1 düzeyleri araştırılırken PAİ-1'i etkileyen otokrin ve parakrin faktörler göz önüne alınmalı,
2. PAİ-1, plazma ve doku PAİ-1 düzeyleri olarak sınıflandırılmalıdır.
3. PAİ-1 in koroner aterosklerozdaki rolünün daha iyi anlaşılabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.
- 4.Moleküler tekniklerin kullanılmasıyla pek çok klinik araştırma laboratuvarında artan bir şekilde uygulanabilen bir markır olması durumunda rolünün daha iyi anlaşılacaktır.

MPO

1. MPO düzeyinin koroner arter hastalığı gelişiminde anlamlı role sahip olduğu görülmektedir.
- 2.Oksidatif stres aterosklerotik plak gelişiminde patofizyolojik mekanizmalarda iyi bilinen bir faktörken, antioksidan ajanlarda hastalıktan koruyucu role sahip oluyorlar. Dolayısıyla bu enzimin katalitik aktivitesinin düzenlenmesi ile ilgili farmakolojik stratejilerin geliştirilmesi durumunda umut vaat edeceği düşünülmektedir.
- 3.Bizim çalışmamızda da MPO düzeyi koroner arter hastası olan grupta yüksek bulunmuştur,
- 4.Bu çalışmaların sonucunda MPO düzeyinin koroner arter hastalarında arttığı söylenebilir.

Fibronektin

- 1.Koroner arter hastalarında artmış ve azalmış fibronektin düzeyleri bildirilmiştir.
2. Biz çalışmamızda koroner arter hastası olan grupta artmış fibronektin düzeyi tespit ettik
- 3.Bu zıt sonuçlar fibronektin genindeki polimorfizmler veya tanımlanmamış fonksiyonel mutasyonların fibronektin düzeyini etkilediğini düşündürebilir.
- 4.Bu konuda yapılacak yeni çalışmalar fibronektinin rolünü daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır.

Albümin

1.Düşük albümin düzeyinin koroner arter hastalığına eşlik ettiği görülmektedir.

2.Bizim çalışmamızda ise serum albumin düzeyi KAH grubunda düşük olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamadı.

3.Serum albümin düzeyinin kardiovasküler hastalıkta bir markır olarak kullanılabileceği mi?, risk faktörlerine veya diğer durumlara aracılık eden bir faktör mü? olduğunun belirlenmesi amacıyla daha geniş kapsamlı ve albümin düzeyini etkileyen faktörlerin sabit tutulması ile yapılacak çalışmalar ile albüminin koroner arter hastalığındaki rolünün daha iyi anlaşılacağı düşünülmektedir.

7.KAYNAKLAR

1. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. *Lancet* 1997;349:1269-1276.
2. Taminen M, Mottino G, Qiao JH et al. Ultrastructure of early lipid accumulation in apo E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:847-853
3. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9:471-474.
4. Faraci FM, Sigmund CD. Vascular biology in genetically altered mice: Smaller vessels, bigger insight *Circ Res* 1999; 85 :1214:1225
5. Tabas I. Nonoxidative modifications of lipoproteins in atherogenesis. *Annu Rev Nutr* 1999; 19:525-530
6. Nakashima Y, Raines EW, Plump AS et al. Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the apoE- deficient mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:842-851
7. Caligiuri G. The immune response in atherosclerosis in acute coronary syndromes. Thesis, Karolinska Institute, Stockholm, 1999.
8. Ross R. Atherosclerosis An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
9. Ross R. The biology of atherosclerosis: In Topol EJ, ed. *Comprehensive Cardiovascular Medicine*. Philadelphia:Lippincott- Raven;1998:13.
10. Parks WC, Who are the proteolytic culprits in vascular disease ? *J. Clin Invest* .1999; 104: 1167-68.
11. Aiello RJ, Bourassa PA, Lindsey S et al. Monocyte chemoattractant protein-1 accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1518-1525.
12. DiCorleto PE, Gimbrone MA. Vascular endothelium in : Atherosclerosis and Coronary Artery Disease Lippincott Raven 1996;1:387-390.
13. Weninger WJ, Muller GB, Reiter C et al. Intimal hyperplasia of the infant paracellar carotid artery: A potential developmental factor in atherosclerosis and SIDS. *Circ Res* 1999;85:970-975.

14. Schwartz SM, De Blois D, O'Brein ER. The intima: Soil for atherosclerosis and restenosis. *Circ Res* 1995;77:445-465.
15. Hansson GK, Immune responses in the atherosclerosis. In: GK Hansson, P Libby, eds: *Immune function of Vessel Wall*. Harwood Academic;1996.
16. Stary HC, Chandler AB, Galagov S et al, a definition of initial fatty streak and intermediate lesions of atherosclerosis. *Circulation* 1994; 89: 2462-2478.
17. McGill HC Jr. George Lyman Duff memorial lecture: Persistent problems in the pathogenesis of atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1984; 4:443-451.
18. McGill HC Jr, McMahan CA, Malcom GT et al. Effects of serum lipoproteins and small kinetic on atherosclerosis in young men and women. The PDAY Research Group : Pathobiological determinants of atherosclerosis in Youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*.1997;17:95-106.
19. Witztum JL, Palinski W. Are immunological mechanisms relevant for the development of atherosclerosis? (editorial). *Clin Immunopathol* 1999; 90:153-156
20. Davies MJ. *Atlas of Coronary Artery Disease*. Philadelphia, Lippincott-Raven; 1998.
21. Mann JM, Davies MJ. Vulnerable plaque: Relation of characteristics to degree of stenosis in human coronary arteries. *Circulation* 1996;94:928-31.
22. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92:657-671
23. Falk E. Plaque rupture with severe preexisting stenosis precipitating coronary thrombosis: Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. *Br Heart J*1983;50:127-134.
24. Van de Wal AC, Berker AE, Van Der Loos CM et al Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994;89:36-44
25. Van de Wal AC, Berker AE, Koch KT et al Clinically stable angina pectoris is not necessarily associated with histologically stable atherosclerotic plaques. *Heart* 1996;76:312-16.
26. Dansky HM, Charlton SA, Sikes JI et al, Genetic background determines the extent of atherosclerosis in Apo E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1960-1968.

27. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW et al Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994;94:2493-2503.
28. Kol A, Libby P. The mechanisms by which infectious agents may contribute to atherosclerosis and its clinical manifestations. *Trends Cardiovasc Med* 1998;8:191-199.
29. Ridker PM, Cushman M, Satmpfer MJ et al Inflammation aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 98:300-307.
30. Ridker PM, Buring JE, Shih J, et al Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98:731-733.
31. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD et al Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients angina pectoris. *N Eng J Med* 1995;332:635-641.
32. Liuzzo G, Biasucci LM, Galimore R et al The prognostic value of C reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Eng J Med* 1994;331:417-424.
33. Morrow DA, Rifai N, Antman EM et al C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with Troponin T in acute coronary syndromes: A TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460-65.
34. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA et al Inflammation, pravastatin and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998;98:839-844.
35. Kovanen PT, Kaartinen M, Paavonen T. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atherosclerotic erosion of rupture in myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:1565-69.
36. Loore HM, KammRD, Stringfellow RG et al Effect of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. *Circulation Res* 1992;71:850-858.
37. Davies MJ. The composition of coronary-artery plaques. *N Engl j Med* 1997;336:1312-1314.

38. Arbustini E, Dal Bello B, Morbini P et al Plaque erosion is a major substrat for choronary thrombosis in acute myocardial infarction. *Heart* 1999;82:269-272.
39. Falk E, Fuster V, Shaha PK. Interrelathionship between atherosclerosis in thrombosis. *Lippincott-Raven*;1998;45.
40. Ge J, Erbel R, Gerber T et al Intravascular ultrasound imaging of angiographically normal coronary arteries: A prospective study in vivo. *Br Hearth J* 1994;71:572-578.
41. Roberts WC. Diffuse extent of coronary atherosclerosis in fatal coronary artery disease.. *Am J Cardiol* 1990;65:2F-6F.
42. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK et al Compensatory enlargemant of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:1371-1375.
43. Fuster V, Badimon L, Badimon J et al The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 1992;326:242-250.
44. Fuster F, Fayad ZA, Badimon JJ. Acute coronary syndromes: Biology. *Lancet* 1999;353:5-9.
45. Blankenhorn DH. Coronary erterial calcification: A review. *Am J Med Sci*1961;242:41-49.
46. Lacnman AS, Spray TL, Kerwin DM et al Medial calcinosis of Monckeberg: A review of the problem and a description of a patient with involvement of peripheral, visceral and coronary arteries. *Am J Med* 1977;63:615-622
47. Sangiorgi G, Rumberger JA,Severson A et al.Arterial calcificationand not lumen stenosis highly correlated with atherosclerotic plaque in burden humans. *J. Am Coll Cardiol.*1998;31:126-133.
48. Baumgart D,Sechmermund A, George G et al.Comparison on electron beam computed tomography with intracoronary ultrasound and coronary angiography for detection of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:57-64.
49. Calister TO,Raggi P,Coolil B,et al. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron beam computed tomography. *N Engl. Med* 1998;339:1972-1978

50. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiply risk faktor assessment aquation: A statement for health care professionals from the american hearth association and the American college of cardiology. *Circulation* 1999; 100: 1481-1492
51. Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, et al. Cronary hearth disease in high risk populations: lessons from Finland. *Eur Hearth J* 1990; 11: 462-471.
52. Walker ARP. Cholesterol: How low is low enough? *BMJ* 1999; 318: 538.
53. Chen Z, Peto R, Collins R, at al. Serum cholesterol consantration and coronary hearth disease in population with low cholesterol consantration. *BMJ* 1991 ; 303 : 267-282.
54. Wood D, Backer GD, Faergeman O, et al. Prevention of coronary hearth disease in clinical practise: Rekomendations of the second joint task force of Europen and other societities on coronary prevention. *Eur Hearth J* 1998; 19: 1434-1503
55. Ockene IS, Miller NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease and stroke: a statement for health care professionals from the Americam Hearth Association. American Hearth asocation task force on risk reduction. *Circulation* 1997;96 : 3243-3247.
56. Chen ZM, Xu Z, Collins R, at al. Early health effects of the emerging tobacco epidemic in China: a 16 year prospective study. *JAMA* 1997;278 : 1500-1504.
57. Jee SH, Suh I, Kim IS, at al. Smoking and athero sicletoric cardiovascular disease in men with low levels of serum cholesterol: The Korea medical insurance corporation study. *JAMA* 1999; 282 : 2149-2155
58. Badimon JJ, Badimon L, Fuster V. Regration of aterosiclerotik lesions by high density lipoprotein plasma frection in the cholesterol fed rabbit. *J Clin Invest* 1990;85:1234-1241.
59. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, at al. Cigarette smoking in associated with doze related and potentially reversible impairment of endothelium dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88 : 2149-2155.
60. Yoshimura M, Yasue H, Nakayama M, at al. Genetic risk factors for coronary artery spasm: Significance of endothelial nitric oxid synthase gene. *Circulation* 1999;100 : 1-819

61. Kannel WB, Higgins M. Smoking and hypertension as predictors of cardiovascular risk in population studies. *J Hypertens* 1990;8: 3-8
62. Moreno PR, Leon MN, Vyalkov VA, et al. Coronary plaque composition and tissue factor in cigarette smokers. *Circulation* 1998; 98 : 1-145.
63. Burke AP, Farb A, Malcom GT, et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997;336: 1276-1282.
64. Burke AP, Farb A, Malcom GT, et al. Effect of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in woman. *Circulation* 1998;97 : 2110-2116.
65. Roberts WC. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1995; 130 : 580 – 600.
66. Keys A. Seven countries: a multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge: Harvard University press: 1980.
67. Roberts WC. Frequency of systemic hypertension in various cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1987;60 : 1-8.
68. Falk E. Cardiac causes of death in hypertension. *Scand J Clin Lab Invest* 1989;49 : 33-41.
69. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease: A statement for health care professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999;100 : 1134-1146.
70. Marso SP, Mak K, Topol EJ. Diabetes mellitus: biological determinants of atherosclerosis and restenosis. *Semin Intervent Cardiol* 1999;4 : 129-143.
71. Malberg K. Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI Study group. *BMJ* 1997;314: 1512-1515.
72. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998;352 : 837-853.
73. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, et al. Reduced coronary events in simvastatin treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: Subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med*.1999;159:2661-2667.

74. Stefanadis C, Diamantopoulos L, Vlachopoulos C, et al. Thermal heterogeneity within human atherosclerotic coronary arteries detected in vivo: A new method of detection by application of a special thermography catheter. *Circulation* 1999;99 : 1965-1971
75. Casscells W, Hathorn B, David M, et al. Thermal detection of cellular infiltrates in living atherosclerotic plaques: Possible implications for plaque rupture and thrombosis. *Lancet* 1996;347 : 1447-1451.
76. Danesh J, Collins R, Appleby P, et al. Association of fibrinogen C reactive protein, albumin or leukocyte count with coronary heart disease: Meta analyses of prospective studies. *JAMA* 1998;279 : 1447-1482.
77. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, et al. C reactive protein as a cardiovascular risk factor : More than an epiphenomenon? *Circulation* 1999;100 : 96-102.
78. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: Is there a link? (Review). *Lancet* 1997;350:430-36.
79. Libby P, Egan D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: An assessment of the evidence and need for future research. *Circulation* 1997;96:4095-4103.
80. International symposium on infection and atherosclerosis *Am Heart J* 1999;138 : 417-560.
81. Danesh J, Younman L, Clark S, et al. Helicobacter pylori infection and early onset myocardial infarction: Keys control and sibling pairs study. *BMJ* 1999;319 : 1157-1162.
82. Reckles J, Rubin EM, Verstuyft JB et al. Monocyte chemoattractant protein-1 but not tumor necrosis factor-alpha is correlated with monocyte infiltration in mouse lipid lesions. *Circulation* 1999;99:2310-2316.
83. Hansson GK, Libby P. The role of lymphocyte atherosclerosis and coronary disease. *Lippincott Raven* 1996;1 : 557-568
84. Reape TJ, Groot PHE. Chemokins and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999;147 : 213-225.
85. Fuster V, Gotto AM, Libby P, et al. Task force 1: pathogenesis of coronary disease the biologic role of risk factors. *J Am Coll Cardiol* 1996;27 : 964-976.

86. Ardissino D, Mannucci PM, Merlini PA, et al. Prothrombotic genetic risk factors in young survivors of myocardial infarction. *Blood* 1999;94:46-51.
87. Walter DH, Schachinger V, Elsner M, et al. Platelet glycoprotein IIIa polymorphisms and risk of coronary stent thrombosis. *Lancet* 1997;350 : 1217-1219.
88. Goldschmidt Clermont PJ, Coleman LD, Pham YM, et al. Higher prevalence of GP IIIa PIA 2 Polymorphism in siblings of patients with premature coronary heart disease. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123: 1223-1229.
89. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probably benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274 : 1049-1057.
90. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocysteine, diet, and cardiovascular diseases: A statement for healthcare professionals from the nutrition committee. American Heart Association. *Circulation* 1999;99 : 178-182.
91. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999;354 : 407-413.
92. Cattaneo M. Hyper homocystinemia, atherosclerosis and thrombosis. *Thromb Haemost* 1999;81 : 165-176.
93. Celermajer DS, Sorensen K, Ryalls M, et al. Impaired endothelial function occurs in the systemic arteries of children with homozygous homocystinuria but not in their heterozygous parents. *J Am Coll Cardiol* 1993;22 : 854-858.
94. Chambers JC, Obeid OA, Kooner JS. Physiological increments in plasma homocysteine induce vascular endothelial dysfunction in normal human subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19 : 2922-2927.
95. Kanani PM, Sinkey CA, Browning RL, et al. Role of oxidant stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocystinemia in humans. *Circulation* 1999;100 : 1161-1168.
96. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337 : 230-236.
97. Rubba P, Mercury M, Faccenda F, et al. Premature carotid atherosclerosis: Does it occur in both familial hypercholesterolemia and homocystinuria? Ultrasound assessment of arterial intima media thickness and blood flow velocity. *Stroke* 1994;25 : 943-950.

98. Rimm EB, Williams P, Fosher K, et al. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: Meta analysis of effects on lipids and hemostatic factors. *BMJ* 1999; 319:1523-1528.
99. Renaud S, De Lorgeri M. Wine, alcohol, platelets, and the french paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992;339 : 1523-1526.
100. Ritker PM, Vaughan DE, Stampfer MJ, et al. Association of moderate alcohol on consumption and plasma concentration of endogenous tissue type plasminogen activator. *JAMA* 1994;272: 929-933.
101. Lee AJ, Flanagan FA, Rumley A, et al. Relationship between alcohol intake and tissue plasminogen activator antigen and other hemostatic factors in the general population. *Fibrinolysis* 1995;8 : 49-54.
102. Iso H, Kitamura A, Shimamoto T, et al. Alcohol intake and the risk of cardiovascular disease in middle aged japanese men. *Stroke* 1995;26 : 767-773.
103. Hommel M. Alcohol for stroke prevention? *New Engl J Med*. 1999;341 : 1605-1606
104. Lee AJ, Flanagan PA, Rumley A, et al. Relationship between alcohol intake and tissue plasminogen activator antigen and other hemostatic factors in the general population. *Fibrinolysis* 1995;8 : 49-54.
105. Gronbaeke M, Deis A, Sorensen TIA, et al. Mortality associated with moderate intakes of wine, beer or spirits. *BMJ* 1995;310 : 1165-1169.
106. Truelsen T, Gronbaeke M, Schin et al. Intake of beer, wine and spirits and risk of stroke: The Copenhagen Cityheart study. *Stroke* 1998;29:2467-2472.
107. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, et al. Primary prevention of coronary heart disease: Guidance from Framingham A statement for health care professionals from the AHA. Task Force on Risk Reduction, American Heart Association. *Circulation* 1998;97 : 1876-1887.
108. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, et al. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991;325 : 1196-1204.
109. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: The Bogalusa hearth study. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650-1656.

110. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. *Nature* 1993;362: 801-809.
111. Stary HC. Evaluation and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 1989;9 : 1-19.
112. Faggiotto A, Ross R, Harker L. Studies of hypercholesterolemia in the non human primate: Changes that lead to fatty streak formation. *Arteriosclerosis* 1984;4 : 323-340.
113. Guyton JR, Klemp KF. Development of the atherosclerotic core region: chemical and ultra structural analysis of micro dissected atherosclerotic lesions from human aorta. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1305-1314.
114. Badimon J, Lettino M, Toschi V, et al. Local inhibition of tissue factor reduces the thrombogenicity of disrupted human atherosclerotic plaques: Effects of tissue factor pathway inhibitor on plaque thrombogenicity under flow conditions. *Circulation* 1999;99:1780-1787.
115. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91 : 2844-2850.
116. Buring KE. The endothelium of advanced arteriosclerotic plaques in humans. *Arterioscler Thromb* 1991;11 : 1678-1689.
117. Yang JJ, Ketritz R, Falk RJ, et al. Apoptosis of endothelial cells induced by the neutrophil serine proteases proteinase 3 and elastase. *Am J Pathol* 1996;149 : 1617-1626.
118. Ambrose JA, Winters SL, Arora RR. Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1986;7 : 472-478.
119. Haft JJ, Christou CP, Goldstein JE, Carnes RE. Atherectomy and complex coronary lesions. In : Ambrose JA, ed. *Complex Coronary Lesions in Acute Coronary Syndromes*. Armonk, NY: Futura; 1996:73.
120. Libby P, Hansson GK. Involvement of the immune system in human atherogenesis: Current knowledge and unanswered questions. *Lab Invest* 1991; 64:5-15.
121. Flugelman MY, Virmani R, Correa R et al. Smooth muscle cell abundance and fibroblast growth factors in coronary lesions of patients with nonfatal unstable angina. A clue to the mechanism of transformation from the stable to the unstable clinical state. *Circulation* 1993; 88:2493-2500.
122. Mann J, Davies MJ. Mechanisms of progression in native coronary artery disease: Role of healed plaque disruption. *Heart* 1999;82:265-268.

123. White CJ, Ramee SR, Collins TJ, et al. Coronary thrombi increase PTCA risk: Angioscopy as a clinical tool. *Circulation* 1996;93 : 253-258.
124. Davies MJ, Thomas AC, Knapman PA, Hangartner R. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation* 1986;73 : 418-427.
125. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: Dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. *Circulation* 1985;71.
126. Lindahl B, Venge P, Wallentin L, FRISC Study Group. Relation between troponin and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1996;93 : 1651-1657.
127. Badimon L, Chesebro JH, Badimon JJ. Thrombus formation on ruptured atherosclerotic plaques and rethrombosis on evolving thrombi. *Circulation* 1992;86 : III74-III85.
128. Reddy KG, Nair RN, Sheehan HM, Hodgson JM. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1994;23 : 833-843.
129. Yamagishi M, Miyatake K, Tamai J, et al. Intravascular ultrasound detection of atherosclerosis at site of focal vasospasm in angiographically normal or minimally narrowed coronary segments. *J Am Coll Cardiol* 1994;23 : 352-357.
130. Brown B, Bolson EL, Dodge HT. Dynamic mechanisms in human coronary stenosis. *Circulation* 1984;70 : 917-922.
131. Kohchi K, Takebayashi S, Hiroki T, Nobuyoshi M. Significance of adventitial inflammation of the coronary artery in patients with unstable angina: Results at autopsy. *Circulation* 1995;71 : 709-716.
132. Roberts WC, Curry RC, Isner JM. Sudden death in Prinzmetal's angina with coronary spasm documented by arteriography: Analysis of three necropsy cases. *Am J Cardiol* 1982;50 : 203-210.
133. Hochman J, Tamis J, Thompson T, et al. Sex, clinical presentations and outcome in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1999;341 : 226-232.
134. Stadius ML, Maynard C, Fritz JK. Coronary anatomy and left ventricular function in first 12 hours of acute myocardial infarction: The western

Washington Randomized Intracoronary Streptokinase Trial. *Circulation* 1985;72 : 292-301.

135. Fulton WFM. Pathological concepts in acute coronary thrombosis: Relevance to treatment. *Br Heart J* 1993;70 : 403-408.

136. Dewood MA, Sifter WF, Simpson CS. Coronary arteriographic findings soon after non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986;315 : 417-423.

137. Piekk JJ, Becker AE. Collateral blood supply to the myocardium at risk in human myocardial infarction: A quantitative post-mortem assessment. *J Am Coll Cardia* 1988;11 : 1290-1296.

138. Hangartner JRW, Charleston AJ, Davies MJ, Thomas AC. Morphological characteristics of clinically significant coronary artery stenosis in stable angina *Br Heart J* 1986;56 : 501-508.

139. Waller BF. The eccentric coronary atherosclerotic plaque: Morphological observations and clinical relevance. *Clin Cardiol* 1989;12 : 14-20.

140. Petursson KK, Jonmundsson EH, Brekkan A, Hardarson T. Angiographic predictors of new coronary occlusions. 1995;129 : 515-520.

141. Waters D, Craven TE, Lesperance J. Prognostic significance of progression of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1993;87 : 1067-1075.

142. Azen SP, Mack WJ, Cashin Hemphill L, et al. Progression of coronary artery disease predicts clinical coronary events: Longterm follow-up from the cholesterol lowering atherosclerosis study. *Circulation* 1996; 93: 34-41.

143. Kaplan JR, Manuck SB, Adams MR, et al. Plaque changes and arterial enlargement in atherosclerotic monkeys after manipulation of diet and social environment. *Arterioscler thromb* 1993;13 : 254-263.

144. Shiomi M, Ito T, Tsukada T, et al. Reduction of serum cholesterol levels alters lesional composition of atherosclerotic plaques: Effect of pravastatin sodium on atherosclerosis in mature WHHL rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15 : 1938-1944.

145. Aikawa M, Rabkin E, Okada Y, et al. Lipid lowering by diet reduces matrix metalloproteinase activity and increases collagen content of rabbit atheroma: A potential mechanism of lesions stabilization (see comments). *Circulation* 1998;97 : 2433-2444.

146. Ross R. Atherosclerosis: An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340 : 115-126.

147. van der Wall A, Becker A, Koch K, et al. Clinically stable angina pectoris is not necessarily associated with histological stable atherosclerotic plaques. *Heart* 1996;76 : 312-316.
148. Lagrand W, Visser C, Hermens W, et al: C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: More than an epiphenomenon? *Circulation* 1999;100 : 96-102.
149. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336 : 973-979.
150. Libby P, Egan D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: An assessment of the evidence and need for future research. *Circulation* 1997;96 : 4095-4103.
151. Alessi MC, Chomiki N, Berthier R, et al. Detection of plasminogen activator inhibitor 1 mRNA in human megakaryocytes by in situ hybridization. *Thromb Haemost* 1994;72:933-936
152. Fay WP, Eitsman DT, Shapiro AD, et al. Platelets inhibit fibrinolysis in vitro by both plasminogen activator dependent and independent mechanisms. *Blood* 1994;83:351-356
153. Stringer HA, van Swieten P, Heijnen HF, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 released from activated platelets plays a key role in the thrombolysis resistance, studies with thrombi generated in the Chandler loop. *Arterioscler* 1994;4:1452-1458
154. Booth NA, Simpson AH, Croll A, et al. Plasminogen activator inhibitor (PAI_1) in plasma and platelets. *Br J Haematol* 1998;70:327-333
155. Winman B. plasminogen activator inhibitor 1 in plasma. its role in thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1995;74:71-76
156. Takada A, Takada Y, Urano T. the physiological aspects of fibrinolysis. *Thromb Res* 1994;76:1-31
157. Humphries SE, Panahloo A, Montgomery HE, et al. Gene-environment interaction in the determination of levels of haemostatic variables involved in the thrombosis and fibrinolysis. *Thromb Haemost* 1997;78:457-461.
158. Cigolini M, Targher G, Bergamo Andreis IA, et al. Visceral fat accumulation and its relation to plasma haemostatic factors in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:368-374

159. Alessi MC, Pairetti F, Morange P, et al. Production of plasminogen activator inhibitor-1 by human adipose tissue; possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes* 1997;46:860-867
160. Loskutoff DJ, Samad F. The adipocyte and hemostatic balance in obesity. *Studies of PAI-1. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1-6
161. Uchiyama T, Kurabayashi M, Ohyama Y, et al. Hypoxia induces transcription of the plasminogen activator inhibitor-1 gene through genistein-sensitive tyrosine kinase pathways in vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1155-1161
162. Huber K, Jörg M, Probst P, et al. A decrease in plasminogen activator inhibitor-1 activity after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty is associated with a significantly reduced risk for coronary restenosis. *Thromb Haemost* 1992;67:209-213
163. Sawa H, Lundgren C, Sobel BE, et al. Increased intramural expression of plasminogen activator inhibitor type 1 after balloon injury: a potential progenitor of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1742-1748
164. Gottsauner-Wolf M, Sochor H, Jörg M, et al. Predictive value of PAI-1 plasma activity and thallium perfusion imaging for restenosis after percutaneous transluminal angioplasty in clinically asymptomatic patients. *Thromb Haemost* 1999;81:522-526
165. Sandra L, Senno P, Liberto P. Clinical implications of elevated PAI-1 revisited: multiple arterial thromboses in a patient with essential thrombocythemia and elevated plasminogen activator inhibitor-1 levels: a case report and review of the literature. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 1999;8:105-112
166. Wiman B. Plasminogen activator inhibitor 1 in plasma; its role in thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1995;74:71-76
167. Lupu F, Heim DA, Bachmann F, et al. Plasminogen activator expression in human atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1444-1455
168. Schneiderman J, Sawdey MS, Keeton MR, et al. Increased type 1 plasminogen activator inhibitor gene expression in atherosclerotic human arteries. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:6998-7002

169. Carmeliet P, Moons L, Lijnen R, et al. Inhibitory role of plasminogen activator inhibitor-1 in arterial wound healing and neointima formation: a gene targeting and gene transfer study in mice. *Circulation*. 1997;96:3180-3191
170. Carmeliet P, Stassen JM, Schoonjans L, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 gene-deficient mice. II. effects on hemostasis, thrombosis, and thrombolysis. *J Clin Invest*. 1993;92:2756-2760.
171. Doggen CJM, Bertina RM, Manger Cats, et al. The 4G/5G polymorphism in the plasminogen activator inhibitor-1 gene is not associated with myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1999;82:115-120.
172. Gardemann A, Lohre J, Katz N, et al. The 4G/4G genotype of the plasminogen activator inhibitor 4G/5G gene polymorphism is associated with coronary atherosclerosis in patients at high risk for this disease. *Thromb Haemost* 1999;82:1121-1126
173. Anvari A, Türel Z, Schuster E, et al. PAI-1 gene polymorphism in patients with coronary artery disease and malignant ventricular arrhythmias. *PACE* 1999;22.
174. Mikkelsen J, Perola M, Wartiovaara U. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism, coronary thrombosis, and myocardial infarction in middle-aged Finnish men Who died suddenly. *Thromb Haemost* 2000;84:78-82
175. Huber K, Resch I, Stefenelli T. Plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with chronic angina pectoris with or without angiographic evidence of coronary sclerosis. *Thromb Haemost* 1990;63:336-339
176. ECAT Angina Pectoris Study Group. Baseline associations of haemostatic factors with extent of coronary arteriosclerosis and other coronary risk factors in 3000 patients with angina pectoris undergoing coronary angiography. *Eur Heart J*. 1993;14:8-17
177. Chandler WL, Stratton JR. Laboratory evaluation of fibrinolysis in patients with a history of myocardial infarction. *Am J Clin Pathol*. 1994;102:248-252
178. Bavenholm P, Proudler A, Silveira A, et al. Relationships of insulin and intact and split proinsulin to haemostatic function in young men with and without coronary artery disease. *Thromb Haemost*. 1995;73:568-575
179. Maurizio Cesari, Gian Paolo R. Plasminogen activator inhibitor type 1 in ischemic cardiomyopathy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:1378-1386.

180. Stephen N, Stanley H. The role of myeloperoxidase pathogenesis of coronary artery disease. *J. infect dis* 2004;57:21-22
181. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *circulation*. 2003; 108: 1440-1445
182. Zhang R, Brennan ML, Fu, et al: association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA*. 2004;286: 2136-2142
183. Hazen SL: Myeloperoxidase and plaque vulnerability. *Arterioscler. Thromb .vase. Biol.* 2001; 24:1143-1146
184. Zheng L, Nukuna B, Brennan ML. Apolipoprotein A-I is a selective target for myeloperoxidase-catalyzed oxidation and functional impairment in subjects with cardiovascular disease. *J. Clin. Invest.* 2004; 114:529-541
185. Bergt C, Pennathur S, Fu X. The myeloperoxidase product hypochlorous acid oxidizes HDL in the human artery wall and impairs ABCA1-dependent cholesterol transport. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004;101:13032-13037
186. Hynes R. Fibronectins. Springer Series in Molecular Biology 1990;1:1-538.
187. Debra JR. Molecules in focus. Fibronectin. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 1999;29:939-943
188. Elices M. J, Tsai V, Strahl D. et al. Molecules in Focus: Fibronectin G. S. Expression and functional significance of alternatively spliced CSI fibronectin in rheumatoid arthritis microvasculature. *J. Clin. Invest.* 1994;93:405-416.
189. Limper A. H, Roman J. Fibronectin: a versatile matrix protein with roles in thoracic development, repair, and infection. *Chest*. 1992;101:1663-1673
190. Song KS, Kim HK, Shim W, et al. Plasma fibronectin levels in ischemic heart disease. *Arteriosclerosis* 2001;154:53-449
191. Zheng F, Zhou X, Yan m, et al. Serial analysis of gene expression from minimal amount of RNA MATERIAL. *Prog Biochem Biophys* 2002;20:74-464
192. Chen SL, Zang YM, Zhu MZ. The consumption of fibronectin content in coronary artery stenosis in dogs. *Sheng Li Xue Bao* 1989;41:22-518.
193. Malaia LT, Volkov VI, Topchii II, et al. The content of fibronectin, fibrinogen, its degradation products and myoglobin in patients with ischemic heart disease. *Ter Arkh* 1990;62:87-90.

194. Chaialo PP, Solov'ev AV, Enala M, et al. The content of coruloplasmin, fibronectin and selenium in the blood of patients with an acute myocardial infarct. *Vrach-Delo* 1992;3:7-15.
195. Dyck RF, Orchard RC, Senger DL. The response of plasma fibronectin to acute myocardial infarction in humans. *Clin Invest Med* 1990;13:10-107.
196. Magnusson MK, Mosher DF. Fibronectin: structure, assembly, and cardiovascular implications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:70-1363.
197. Ulrich MM, Janssen AM, Daemen MJ, et al. Increased expression of fibronectin isoforms after myocardial infarction in rats. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29:43-2533.
198. Örem C, Durmuş i, Kılınç K, et el. Plasma fibronectin level and its association with coronary artery disease and carotid intima-media thickness. *Coronary Artery Dsease*.2003;14:219-224
199. Sönmez H, Süer S, Kokoğlu E, et al. The importance of Lp(a)–fibronectin interaction in atherogenesis. *Haematologia* 1997; 28:149–153.
200. Song KS, Kim HK, Shim W, et al. Plasma fibronectin levels in ischemic heart disease. *Atherosclerosis* 2001; 154:449–453
201. Cucuianu M, Bodizs G, Duncea I, et al. Plasma Fibronectin in men and women: correlation with serum triglyceride levels and serum cholinesterase activity. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7:779–785.
202. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. C-reactive protein is associated with subclinical epicardial coronary calcification in men and women: the Framingham Study. *Circulation* 2002; 106:1189–1191.
203. Ross T. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362:801–809.
204. Libby P. Molecular basis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91:2844–2850.
205. Falcone DJ, Mated N, Shio H, et al. Lipoprotein–heparin–fibronectin-denatured collagen complexes enhance cholesteryl ester accumulation in macrophages. *J Cell Biol* 1984; 99:1266–1274
206. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. *Ann NYAcadSci* 1982;389:39-48
207. Alexander RW. Inflammation and coronary artery disease.(Editorial). *N Engl J Med* 1994;331:9-468.

208. van der Wai AC, Becker AE, van der Loos CM, et al. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994;89:36-44.
209. Libby P, Hansson GK. Involvement of the immune system in human atherogenesis: current knowledge and unanswered questions. *Lab Invest* 1991;64:5—15.
210. Munro JM, Cotran RS. The pathogenesis of atherosclerosis: atherogenesis and inflammation. *Lab Invest* 1988;58:61-249.
211. Phillips A, Shaper AG, Whincup PH. Association between serum albumin and mortality from cardiovascular disease, cancer, and other causes. *Lancet* 1989;2:6-1434.
212. Kuller LH, Eichner JE, Orchard TJ, et al. The relation between serum albumin levels and risk of coronary heart disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1991; 134:77-1266.
213. Klonoff-Cohen H, Barrett-Connor EL, Edelstein SL. Albumin levels as a predictor of mortality in the healthy elderly. *J Clin Epidemiol* 1992;45:12-207.
214. Darne B, Ducimetiere P, Guize L. Serum albumin and mortality. (Letter). *Lancet* 1990;335:l-350.
215. Corti MC, Salive ME, Guralnik JM. Serum albumin and physical function as predictors of coronary heart disease mortality and incidence in older persons. *J Clin Epidemiol* 1996;49:26-519.
216. Weijenberg MP, Feskens EJ, Souverijn JH, et al. Serum albumin, coronary heart disease risk, and mortality in an elderly cohort *Epidemiology* 1997;8:87-92.
217. Law MR, Morris JK, Wald NJ, et al. Serum albumin and mortality in the BUPA Study. *Int J Epidemiol* 1994;23:1-38.
218. Nelson J, Duanping L, Richey S, et al. The Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Am. J epidemiol* 2000;151:468-477.
219. Barradas MA, Mikhailidis DP, Phillips AN, et al. Albumin, haemostasis and cardiovascular disease. *Fibrinolysis* 1991;5:1-131.
220. Hunt BJ. The relation between abnormal hemostatic function and the progression of coronary disease. *Curr Opin Cardiol* 1990;5:65-758.

221. de Lorgeril M, Guidollet J, Renaud S. Serum albumin and mortality. (Letter). *Lancet* 1990;335:349.
222. Halliwell B. Albumin—an important extracellular antioxidant? *Biochem Pharmacol* 1988;37:569-71.
223. Dormandy TL, Wickens DG. The experimental and clinical pathology of diene conjugation. *Chem Phys Lipids* 1987;45:353-64.

8.SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ:

AKS	Akut Koroner Sendrom
AMİ	Akut miyokard infarktüsü
ARIC	The Atherosclerosis Risk in Communities
BCG	Bromocresol green
BMI	Beden kitle indeksleri (BMI)
CRP	C reaktif protein
ECAT	European Concerted Action on Thrombosis
EDTA	Etilendaimintetraasetikasit
EIBT	Elektron ışın (veya ultrafast) bilgisayarlı tomografi
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
ICAM	İntersellüler Adezyon Molekülü
IDL	Orta yoğunlukta lipoproteinler
IL	İnterlökin
KAH	Koroner Arter Hastalağı
KKH	Koroner Kalp Hastalağı
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
Lp	Lipoprotein
MCP	Monosit kemotaktik protein
MMP	Matrix metalloproteinase
MPO	Miyeloperoksidaz
NO	Nitrik Oksit
PAİ	Plazmin aktivatör inhibitör
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SAA	Serum Amiloid-A
SAP	Stabil angina pektoris
TGF	Transforming growth factor
TNF	Tümör Nekroz Faktör
USAP	Unstabil angina pektoris
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoproteinleri

9.TABLolar DİZİNİ:

	Sayfa No:
Tablo 1: (KAH grubundaki hastaların klinik prezentasyonları)	34
Tablo 2: (SAP'lı ve AKS altgruplarındaki hastalarda bazı tanımlayıcı istatistiksel veriler)	35
Tablo 3: (KAH grubu ile kontrol grubu MPO, PAİ 1 aktivite, fibronektin ve albümin düzeyleri)	36

