

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ARTERYEL OKLUZİV HASTALIĞI OLAN HASTALARDA
HOMOSİSTEİN, VON WİLLEBRAND FAKTÖR, FİBRİN, CRP,
KOLESTEROLÜN DİAGNOSTİK DEĞERİ

Dr. Nurhayat BİRCAN

Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2012

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ARTERYEL OKLUZİV HASTALIĞI OLAN HASTALARDA
HOMOSİSTEİN, VON WİLLEBRAND FAKTÖR, FİBRİN, CRP,
KOLESTEROLÜN DİAGNOSTİK DEĞERİ

Dr.Nurhayat BİRCAN

Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr.İ. Tuğrul KURAL

ESKİŞEHİR
2012

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Nurhayat BİRCAN'a ait "Arteriyel Okluziv Hastalığı Olan Hastalarda Homosistein, Von Willebrand Faktör, Fibrin, CRP, Kolesterolün Diagnostik Değeri" adlı çalışma jürimiz tarafından Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: / /2012

Jüri Başkanı	Prof. Dr. İ. Tuğrul KURAL Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	İmza:
Üye	Prof. Dr. M. Behçet SEVİN Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	İmza:
Üye	Prof. Dr. Bülent TÜNERİR Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	İmza:

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
..... Tarih veSayılı Kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR
Dekan

TEŞEKKÜR

Eğitimimde emeği geçen baŐta tez hocam Prof. Dr. Tuğrul KURAL olmak üzere Prof. Dr. M. Behçet SEVİN, Prof. Dr. Bülent TÜNERİR ve Prof. Dr. Sadettin DERNEK hocalarıma, istatistik uygulamalarını düzenleyen Biyoistatistik Anabilim Dalı AraŐtırma Görevlisi Ahmet MUSMUL'a teşekkür eder sonsuz sevgi, saygı ve Őükranlarımı sunarım.

ÖZET

Bircan, N. “Arteriyel Oklüziv Hastalığı Olan Hastalarda Homosistein, Von Willebrand Faktör, Fibrin, CRP, Kolesterolün Diagnostik Değeri” Kalp Damar Cerrahi Uzmanlık Tezi. Eskişehir.2012. Arteriyel oklüziv hastalıklar günümüzde ciddi mortalite, morbidite oluşturan ve tedavisi için önemli harcamaların yapılması gereken patolojilerdir. Hastalığın erken ve doğru teşhisi mevcut bu negatif etkileri ortadan kaldırmaktadır. Bu amaçla çalışmamızda arteriyel oklüziv hastalığı olduğu bilinen yaşları 58 ile 80 arasında değişen (ort.72.80) 20 hasta ile yaşları 55 ile 80 arasında değişen (ort. 69.46) koroner anjiyografide tıkaçıcı lezyon saptanmayan ve klinikte oklüziv hastalığa ait bulgu izlenmeyen 15 kontrol hastasının kan homosistein, vWF, fibrinojen, CRP ve kolesterol değerleri ölçüldü ve gruplar arasında fark olup olmadığı irdelendi. İstatistiksel analiz için SPSS for Windows 10.0 programı kullanıldı. P<0.05 anlamlılık sınırı kabul edildi. Homosistein düzeyi hasta grubunda ortalama 18.1 ± 1.19 $\mu\text{mol/L}$ ve kontrol grubunda ise 14.7 ± 0.772 $\mu\text{mol/L}$ idi. Von Willebrand Faktör (vWF) düzeyleri hasta grupta $209,15 \pm 9,13$, kontrol grubunda $131,62 \pm 5,33$ saptandı. Fibrinojen düzeyleri hasta grubunda 470.05 ± 38.81 mg/dl, kontrol grubunda 440 ± 5.93 mg/dl idi. CRP seviyeleri hasta grubunda 20.55 ± 1.3 mg/L, kontrol grubunda 7.3 ± 0.91 mg/L saptandı. Kolesterol düzeyleri (LDL) hasta grubunda 88.5 ± 22.25 mg/dl, kontrol grubunda 101 ± 28.7 mg/dl bulundu. vWF ve CRP değerleri arteriyel oklüziv hastalığı olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı idi. Anlamlı saptanan bu parametreler arteriyel oklüziv hastalık düşünülen hastalarda ileri tetkik gerekliliğine karar verme açısından yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: Homosistein, vWF, fibrinojen, CRP, kolesterol

ABSTRACT

Bircan, N. “Homocystein, Von Willebrand Factor (vWF), fibrin, C-reactive protein (CRP) and diagnostic value of cholesterol in patients with Arterial Occlusive Disease” Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Cardiovascular Surgery Specialization Thesis, Eskişehir, 2012. One of the serious causes of mortality and morbidity, Arterial Occlusive Disease requires significant expenses for treatment. Early and right diagnosis eliminates the adverse effects of the disease. The aim of this thesis was to measure homocystein, vWF, fibrinogen, CRP and cholesterol values in 20 patients with arterial occlusive disease aged 58 to 80 (mean age 72.80) and in 15 asymptomatic patients in the control group aged 55 to 80 (mean age 69.46) undetected space-occupying lesion in coronary angiography and to investigate the differences between the groups. SPSS for Windows 10.0 program was used for statistical analysis. $P < 0.05$ was accepted as statistically significant. Homocystein value in symptomatic patients was 18.1 ± 1.19 $\mu\text{mol/L}$ while 14.7 ± 0.772 $\mu\text{mol/L}$ in the control group. vWf levels were detected as $209,15\% \pm 9,13\%$ in symptomatic patients while $131,62\% \pm 5,33\%$ in the control group. Fibrinogen levels were 470.05 ± 38.81 mg/dl in symptomatic patients while 440 ± 5.93 mg/dl in the control group. CRP was 20.55 ± 1.3 mg/L in symptomatic patients while 7.3 ± 0.91 mg/L in the control group. LDL was 88.5 ± 22.25 mg/dl in symptomatic patients while 101 ± 28.7 mg/dl in the control group. vWF and CRP were statistically significant in the patients with arterial occlusive disease. These parameters detected as significant may be instructive in terms of enacting the requirement of examination in the future for the patients with arterial occlusive disease symptoms.

Key Words: Homocystein, Von Willebrand Factor (vWF), fibrinogen, C-reactive protein (CRP), cholesterol

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Ateroskleroz	5
2.2. Homosistein	13
2.2.1. Homosistein Metabolizması	14
2.2.2. Plazma Homosistein Bileşikleri	16
2.2.3. Hiperhomosisteinemi Nedenleri	17
2.2.4. Hiperhomosisteineminin Arteriyel Ve Venöz Patolojideki Rolü	20
2.3. Von Willebrand Faktör	22
2.4. Fibrinojen	27
2.5. CRP	31
2.6. Kolesterol	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Hasta Popülasyonu	35
3.2. Laboratuvar Değerlendirme	36
3.3. İstatistiksel Analiz	36
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	44
KAYNAKLAR	45

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ADAMTS-13	A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13
Ag	Gümüş
AKS	Akut Koroner Sendrom
AMI	Akut miyokard infarktüsü
AMP	Adenozin mono fosfat
ATP	Adenozin trifosfat
Ca	Kalsiyum
CBS	Sistasyonin Beta Sentaz
CRP	C Reaktif Protein
DIC	Dissemine İntravasküler Kuagülasyon
DM	Diabetes Mellitus
ELİSA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
EKG	Elektrokardiyografi
FPA	Fibrinoprotein A
FYÜ	Fibrin Yıkım Ürünleri
F 1.2	Protrombin Fragmanı 1.2
GP	Glikoprotein
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
hs CRP	Yüksek Duyarlı C Reaktif Protein
IVUS	İntravasküler ultrasound
IKH	İskemik Kalp Hastalığı
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
Lp(a)	Lipoprotein A
MI	Miyokard Enfarktüsü
MS	Metiyonin Sentaz
m RNA	Messenger Ribonükleik Acid

MTHFR	Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz
NPHS	Northwick Park Heart Study
PDGF	Platelet-derived growth factor
TAT	Trombin antitrombin Kompleksi
tPA	Doku Plazminojen Aktivatörü
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
TTP	Trombotik Trombositopenik purpura
UAP	Unstabil Angina Pectoris
vWF	Von Willebrand Faktör
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. İntimal kalınlaşma	6
2.2. İntima altı proteoglikandan zengin tabakada lipid damlacıkları içeren köpük hücre birikimi gösteren kesitler	9
2.3. Proksimal LAD kesitinden hazırlanan spesimde aterom (Tip IV lezyon)	10
2.4. Lezyona yatkın damar çeperinde intimal kalınlaşma ile başlayarak klinik hastalık olarak bulgu veren lezyon tiplerinin damar kesiti çizimleri ile gösterimi	12
2.5. Homosistein Metabolizması	15
2.6. Total Homosisteini Oluşturan Plazmadaki Homosistein Formları	16
2.7. vWF ve Trombogenez	24
2.8. Fibrinojen – Fibrin ve fibrin yıkım ürünleri oluşumu	28
2.9. Fibrinojen'in trombin yolu ile yıkımı ve D-Dimer Oluşumu	29
4.1. Hasta ve kontrol gruplarında homosistein düzeyleri	37
4.2. Hasta ve kontrol gruplarında vWF düzeyleri	38
4.3. Hasta ve kontrol gruplarında fibrinojen düzeyleri	38
4.4. Hasta ve kontrol gruplarında hs-CRP düzeyleri	39
4.5. Hasta ve kontrol gruplarında LDL düzeyleri	40

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1. Hiperhomosisteinemi nedenleri	18
3.1. Hasta ve kontrol gruplarının genel özellikleri	35

1. GİRİŞ

Mısır uygarlığından beri bilinen ateroskleroz hakkında 20. yüzyıl içerisinde son derece önemli gelişmeler olmuş, patogenezi ile ilgili tedavisini de yönlendirecek oldukça kapsamlı araştırmalar yapılmıştır. Ancak hâlihazırda, ateroskleroz ile ilgili bilmediğimiz birçok ayrıntı bulunmaktadır ve halen gelişmiş ülkelerde ölümlerin en sık nedeni aterosklerozun neden olduğu kardiyovasküler hastalıklardır. Bu konuda yapılan çalışmalar göstermiştir ki, ateroskleroz çocukluk yaşlarında başlamakta ve klinik bulgularını erişkin yaşlarda göstermektedir (1). Koroner veya periferik arter hastalığı ya da inme gibi klinik tablolarla karşımıza çıkan bu sistemik hastalık, pek çok risk faktörünün katkısı ile değişken prognoza sahiptir. Ne var ki bu kompleks ve gizemli tablonun patofizyolojisi henüz tamamen aydınlatılabilmemiş değildir.

Ateroskleroz sürecini olumsuz yönde etkileyen risk faktörleri arasında başlıca artmış kan kolesterol ve trigliserid seviyeleri, yüksek kan basıncı, tütün kullanımı ve diyabet sayılmakta ve geçen her gün yeni aday faktörler literatüre sunulmakta ve bu faktörler üzerinde çalışılmaktadır(2).

Bazı hastalarda ateroskleroz varlığına rağmen hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi ve sigara gibi majör risk faktörleri saptanamadığından ya da alışlagelmiş yaş grubundan daha genç hastalarda ortaya çıkan KAH dikkatleri alternatif risk faktörlerine odaklamıştır. Homosistein, VWF, fibrinojen ve CRP yüksekliği, arteriyel oklüziv hastalık ile ilişkisi tespit edilmiş olan bu alternatif risk faktörlerindedir(3).

Bu faktörlerin en iyi bilineni hiperhomosisteinemidir. Epidemiyolojik çalışmalar orta derecede artmış homosistein seviyelerinin ateromatöz serebravasküler, periferik vasküler (2,3) ve trombotik hastalıkların gelişimi için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (4). Hiperhomosisteineminin kardiyovasküler ve venöz tromboz hastalıklar için majör risk faktörü olmasının yanı sıra, artmış homosistein düzeyinin aynı zamanda koroner ateroskleroz miktarı, yaygınlığı ve ciddiyeti ile de ilişkisinin olduğunu destekleyen veriler artmaktadır (5,6). Yüksek homosistein konsantrasyonu

KAH olanlarda olumsuz bir prognozla da ilişkili olup, homosistein konsantrasyonu ile genel mortalite arasında dereceli bir ilişki saptanmıştır (7). Akut koroner sendromlu hastalarda da yüksek homosistein seviyeleri uzun dönem prognozu olumsuz etkilemektedir (8). Homosisteinin aterosklerozdaki mekanizması tam açıklanamamakla birlikte multifaktöriyel ve endotel fonksiyon bozukluğu ve hasarından kaynaklandığı düşünülmektedir (9,10).

Artmış vWF seviyesi artmış KAH riski ile birlikte (11, 12). Aterosklerozda vWF'nin yüksek bulunması periferik arter hastalığı, angina, akut MI, KAH, inme ve atriyal fibrilasyon gibi KVH'ların tümünde vWF' nin yükselebileceğini desteklemektedir (11, 12). Artmış vWF seviyesi, fatal ve nonfatal tromboembolizm, MI ve inme gibi aterosklerotik hastalık komplikasyonunda artmış risk ile birlikte (11, 12).

Koagülasyon sistemi ve atherosklerozis arasındaki ilişki uzun zamandan beri kabul görmektedir; trombotik sürecin atherosklerozisle ilişkisi olduğuna dair hipotez ilk kez 1852' de Rokitansky(13) tarafından ileri sürülmüştür. Atherosklerozda fibrinojenin rolü ilk olarak 1946' da Duguid (14)tarafından bahsedildi. Duguid koroner aterosklerotik plağın büyümesinde, fibrin mural trombüsün ilgisinin olabileceğini önerdi. Daha sonraları geniş plakların mural trombüsün tekrarlayan ataklarını gösteren tabakalar sergiledikleri gösterildi. Bundan başka hastalanmış arter intimasında aterosklerotik plaklar içerisinde fibrinojen ve yıkım ürünleri histokimyasal ve immünolojik olarak tespit edilmiştir. Keza intravasküler fibrin birikiminin plazma fibrinojen düzeyi ile ilişkili olduğu ortaya çıkarılmıştır. Duguid' in atherosklerozda fibrinojenin rolünden bahsetmesinden (koroner plağın büyümesinde fibrin mural trombüsün olabileceğin ileri sürdü) bu yana major arteryel damarlarda aterosklerotik sürecin trombozise bağlı olduğu düşünülmektedir (15).

Meade ve ark. (12) plazma fibrinojen düzeylerinin orta yaş erkeklerde, iskemik kalp hastalıklarından (İKH) sonraki olaylar için kolesterolden daha iyi bir belirleyici olduğunu rapor ettiler. Bu bulgular hepsi prospektif olan Northwick Park Heart Study (NPHS) (13) ve diğer çalışmalarda saptamıştır (14,15). İKH' nın insidansı ile yüksek fibrinojen düzeyinin birlikteliğinin

saptanmış olması nedeni ile; fibrinojenin, KAH' nın kritik trombotik komponentine yardım ettiği ileri sürülmüştür. Bununla birlikte fibrinojenin aterosklerotik plak gelişiminin erken evreleri ile de ilgisinin olabileceği fikri; kesitsel çalışmalarda koroner arterosklerozun varlığı, aterosklerotik plağın kapsamı ve şiddeti ile fibrinojen düzeyinin anlamlı olarak pozitif ilişkilerinin gösterilmesi ile desteklendi (17,19). Daha yeni çalışmalarda önemli KAH bulunan hastaların stabil dönemde ölçülen plazma fibrinojen düzeylerinin, daha sonraki kardiyovasküler olaylar ve mortalite ile pozitif ilişki gösterdiği bulunmuştur (20,21).

C reaktif protein (CRP) ilk olarak çalışılan, yapısı ve görevleri aydınlatılmış klasik bir akut faz reaktanıdır; salgılanması iltihap, hücresel zedelenme ve hatta gebelik gibi uyarımlarla stimüle olur. Yükselmeye neden olabilecek başka bir hastalık olmadıkça CRP' nin kanda yükselmesi miyokard nekrozunun hassas bir bulgusu olarak kabul edilmiş ve bu özellikten yararlanılarak AMI' nin tanı ve takibinde yararlı olabileceği gösterilmiştir (23).

Değişik grup araştırmacılar CRP' nin, EKG' sinde patolojik Q dalgası olan her türlü AMI olgusunda pozitif olduğunu, negatifleşmesinin miyokard nekrozu ve inflamasyonun yatıştığını ifade ettiğini, tekrarlayan AMI ve komplikasyonlarında tekrar pozitifleşme olduğunu saptamışlar, CRP düzeyinin düzenli ve sürekli izlenmesinin AMI' nün ayırıcı tanısında, postinfarktüs dönemdeki başka hastalıklarla karışabilen komplikasyonların farkına varılmasında, nekahet dönemindeki hastaların koroner yoğun bakımdan çıkarılmasında rehber olarak önemli olduğunu göstermişlerdir (23,24).

Ateroskleroz gelişiminde lipoproteinlerin rolü 50 yıldan beri ilgi çekici bir konu olmuştur. Düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL) yüksek düzeyleri ve yüksek dansiteli lipoproteinlerin (HDL) düşük düzeylerinin kardiyovasküler hastalık gelişimine ve ilerlemesine önemli derecede katkıda bulunduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (24). Tek başına LDL' nin oksidatif modifikasyonu, makrofaj kökenli köpük hücre oluşumu vasıtasıyla erken aterosklerotik lezyonların gelişimine yol açmaktadır.

Bu çalışmada ateroskleroz patogenezinde risk faktörü olan homosistein, kolesterol damar hasarında ortaya çıkan Von Willebrand Faktörü (vWF), yine aterosklerozun oluşumunda temel rol oynayan fibrinojen ve kardiyovasküler hastalıklarda yükselen C-reaktif protein değerlerinin arteriyel oklüziv hastalığı olan kişiler ile sağlıklı bireyler arasında karşılaştırılması ve diagnostik değerlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ateroskleroz

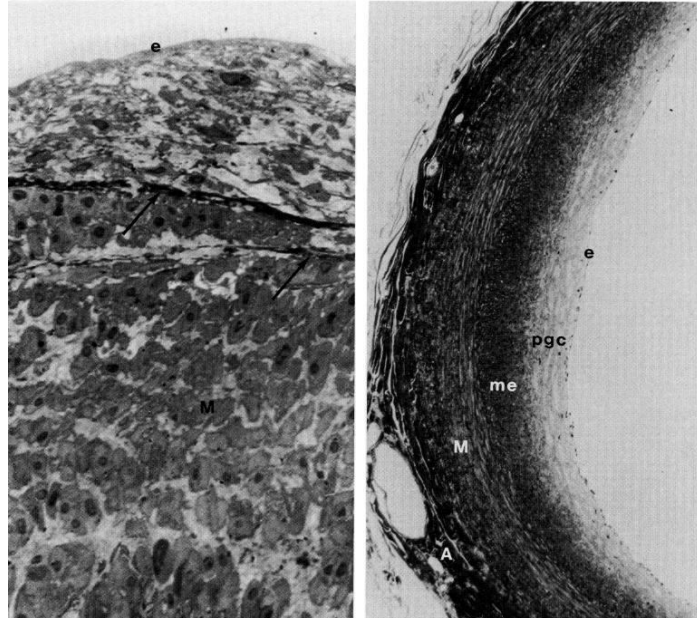
Ateroskleroz, kronik bir inflamatuvar hastalıktır (25). Sistemik bir hastalık olmasına rağmen, bu hastalığın komplikasyonları dolaşım sisteminin bazı bölgelerinde ortaya çıkar. Hastalık öncelikli olarak, koroner, karotis, baziler ve vertebral arterler ile aort, iliyak ve femoral arterler gibi büyük ve orta çaplı arterleri etkiler. Tüm organlarda iskemiye ve daha kötüsü infarkta yol açabilir (26).

Arteriyel intima, endotelial yüzeyden medianın lümen tarafındaki sınırı arasında kalan arter kısmı olarak tanımlanır. İnternal elastik lamina, genellikle medianın bir parçası kabul edilir ve intima ile media arasında bir sınır teşkil eder. Ancak, arterlerin kimi yerlerinde bu iç elastik lamina net olarak izlenememektedir. Bu bölgeler bifurkasyon noktaları, dallar ve kıvrım yerleridir. Ayrıca arteriyel intimanın kalınlığı tekdüze değildir. Normal kalınlık kriteri oldukça geniş bir sınıra sahiptir ve geleneksel olarak intima: media oranı denen ve normal insan arterinde 0,1 ile 1,0 arasında değişen değerlerdedir. İntimanın kimi bölgelerde kalınlaşması, akım ve duvar geriliminde oluşan değişikliklere yanıt olarak gerçekleşir.

Eksantrik intimal kalınlaşma, intimanın açılma ve dallanma yerlerinde ana ve dal arterler arasında yaklaşık lümen çevresinin yarısını sarar ve akım ayırım yerinin yukarı ve aşağısına doğru kısa mesafeler boyunca devam eder. Fizyolojik basınçlar altındaki arterlerde, yapı, hilal şeklinde intimal kalınlaşmadır (Şekil 2.1). Eksantrik kalınlaşma, koroner, karotid, serebral ve renal arterlerde tanımlanmıştır.

İnsan koroner arterlerinde eksantrik kalınlaşma, hayatın ilk haftalarından itibaren izlenmiştir (26). Diffüz intimal kalınlaşma, adaptif intimal kalınlaşmanın, yaygın ve sıklıkla çepeçevre bir seklidir. Koroner arterlerde kalınlığı eksantrik kalınlaşma kadar olmasa da uzunluğu daha fazladır. Adaptif kalınlaşmanın izlendiği bölgelerde endotel ve düz kas hücre döngüsü artmıştır ve LDL konsantrasyonları hemen yanındaki daha ince komşu intimadan farklı konsantrasyondadır (27). Bu artışlar, doku hasarına yol

açmadıkları sürece anormal kabul edilmezler. Ateroskleroz gelişimi süreci, adaptif intimal kalınlaşma bölgelerinden başlar. İnsanlarda, eksantrik intimal kalınlaşma ile ilerlemiş aterosklerozun topografik dağılımı koroner arterlerde, renal arterlerde, karotid sinus seviyesinde internal karotid arterlerde ve aortada birbirine benzerdir (28).



Şekil 2.1. İntimal kalınlaşma.

Solda adaptif intimal kalınlaşmanın eksantrik tipi. Oklar internal elastik laminayı göstermektedir. Sağda eksantrik kalınlaşma gösteren koroner arter kesiti. e: endotel, M: media, A: adventisya, pgc: proteoglikandan zengin tabaka, me: muskuloelastik tabaka-Andrew Tonkin (29)' den alınmıştır.

Plazma kökenli aterojenik lipoproteinler arteriyel intimada biriktiğinde aterosklerotik lezyonların temel olayı başlamış olur. Normal şartlarda, düşük konsantrasyonlarda varlığını sorunsuzca sürdüren lipoproteinlerin hangi eşik konsantrasyonunu aştığında ve patolojik hücre reaksiyonunun gerçekleştiği (ilk önce makrofaj sayısında artış ve makrofaj köpük hücre gelişimi) bilinmemektedir.

Öne sürülen hipotezlerden biri “hasara yanıt” hipotezidir. Buna göre özellikle endotelde gelişen hasar media tabakasından intimaya düz kas göçü ile sonuçlanmakta ve bu da intimal kalınlaşma ile sonuçlanmaktadır.

İnsanlarda yapılan çalışmalarda kimi bazı lezyonlarda endotel hücre saptanamaması bu hipotezi desteklemektedir (30). Güncellenen hipotez ise, endotel hücrelerinin hasarlanabileceği veya aktive olabileceği halde yerlerinde kaldığını savunmaktadır. Bu hücreler lökosit adhezyon molekülleri ve sitokinler salgılamaktadır. Söz konusu sitokinler de lökositler ve düz kas hücreleri için büyüme faktörü olarak işlev görmektedir (30,31). Bir başka hipoteze göre ise henüz erken safhada, çocuk ve gençlerde, arterler intimanın endotelial yüzünde ince bir fibrin tabakası ve trombosit kümeleri barındırır. Ancak bu birikimlerin ne sıklıkla lipid deposu olarak zemin hazırladığı ve aterosklerotik lezyon meydana getirdiği bilinmemektedir (32). Faggiotto ve Ross (33) bu küçük trombosit kümelerinin makrofaj köpük hücrelerinin ilk birikimlerine zemin hazırladığını bildirmiştir.

Bir diğer hipotez ise, makroskopik olarak jelatinöz görünümdeki bir intimal kalınlaşma tipinin ilk aterosklerotik lezyon olduğudur. Fikse edilmemiş bir aort spesimeninde bu yapı oval, kabarık, yarı saydam, parlak pembe gri ve yumuşak görünümlüdür. Bu tip bir kalınlaşma mikroskopik olarak birkaç hücre içerir. İçinde lipid çok azdır veya yoktur. Bununla birlikte bol miktarda interselüler matriks ve az miktarda kollajen veya elastin bulundurulur.

Bu hipotezlerden hangisi doğru olursa olsun, sonuç olarak mikroskopik ve makroskopik olarak tanınabilen plaklardan, klinikte koroner, periferik ve serebral hastalıklara ait belirtilerle ortaya çıkan şekillere dek değişen aterosklerotik lezyon tipleri tanımlanmıştır (34,35).

Tip I lezyonlar: Tip I lezyonlar, intimada yerleşen ve mikroskopik ve kimyasal olarak tanınabilir ilk lipid birikimleri ve bu birikimlerle ilişkili hücre reaksiyonlarını belirtir. Bu lezyonlar farklı yaşlarda ölen birçok insanda yapılan postmortem çalışmalarla tanımlanmıştır. Bu lezyon için "ilk lezyon" tabiri de kullanılmaktadır. Bunlar infantlarda ve çocuklarda en sık rastlanan lezyonlardır (35). Bunun yanı sıra bu lezyon tipi, çok az ateroskerozu olan erişkinlerde veya erişkinlerdeki lezyona dirençli bölgelerde de görülebilir. Aschoff ve Zinserling bu lezyonları, infantların aort kökü spesmenlerinde küçük sarı noktacıklar olarak tarif etmiştir. Ancak eğitimsiz bir gözle bunları tespit etmek güçtür. İnsan intimasında oluşan ilk değişiklikler minimaldir.

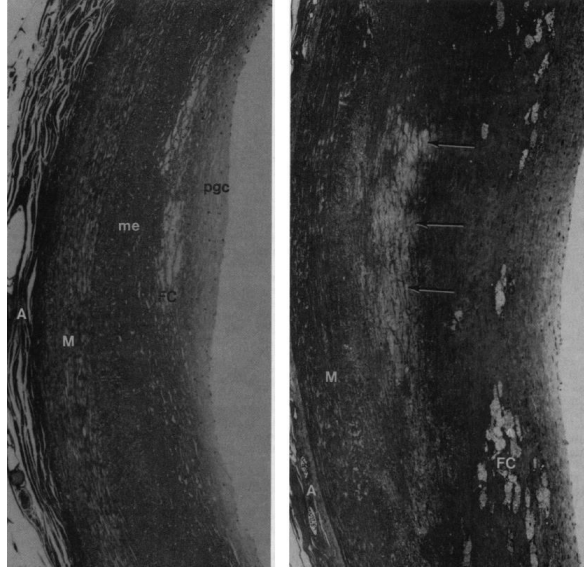
Küçük lipid damlacıkları içeren makrofajlar oluşur (35). Koroner arterlerde bu hücreler, intimanın eksantrik tipte adaptif kalınlaşma gösterdiği yerde yerleşirler. Hayatın ilk 8 ayında infantların %45'inde koroner arterlerde lipid damlacıkları barındıran köpük hücreleri bulunur ve lipid damlacıkları bulunmayan makrofajlar da iki kat fazladır (26, 27).

Tip II lezyonlar: Tip II lezyonlar, gros incelemede sarı renkli çizgilenmeler şeklinde belirlenebilir. Bu lezyonlar, sudan III veya sudan IV ile kırmızı olarak boyandıkları için bunlara "sudanofilik lezyonlar" adı verilir. Bu lezyonlar her zaman çıplak gözle görülemediği için mikroskopik tanımlama sıklıkla gereklidir. Bu lezyonlar, mikroskopik olarak birkaç izole hücre grubu olarak izlenmekten çok komşu tabakalar arasında katman oluşturan makrofaj köpük hücreleri olarak belirirler. Makrofajlara ek olarak intimal düz kas hücreleri de lipid damlacıkları barındırır. Makrofajlardan daha az olarak T lenfositler de lezyon yapısında bulunur. Mast hücreleri normal intima görünümüne göre daha fazla sayıda izlenir ancak makrofajlara göre hayli az sayıdadırlar. Tip II lezyondaki lipid kısmın çoğu hücre içidir. Az miktardaki hücreler arası lipid damlacıkları da rutin mikroskobide görülmez. Bu lezyonların asıl lipid tipi kolesterol esterler (%77), kolesterol ve fosfolipidlerdir. Temel kolesterol esterleri de kolesteril oleat ve kolesteril linoleat (sırayla %35 ve %26) şeklindedir (36).

Daha çok köpük hücresi barındıran daha fazla intimal kalınlaşma ile ilişkili olan ve yerleşim yeri ateroskleroza daha yatkın olan tip II lezyonlar tip III lezyona ilerleme eğilimi gösterirler. Bunlara tip IIa lezyon adı verilir. Tip II lezyonların daha büyük bir kısmı ise intimada daha ince yerleşirler ve daha az düz kas hücresi içerir. Bunlar, ilerleme eğilimi nispeten düşük tip IIb lezyonlardır (Şekil 2.2).

Tip III lezyonlar: Tip II lezyonlar ve ateromalar (ateroma, tip IV olarak sınıflandırılır zira lipid çekirdek, intimal organizasyon bozukluğu ve arteriyel deformite ani lezyon progresyonuna ve iskemik olaylara yatkınlık teşkil eder) arasında bir köprü niteliğindeki tip III lezyonlar mikroskopik olarak, ekstraselüler lipid damlacıkları ve bu materyalin düz kas hücre tabakası ve intimal kalınlaşma arasında birikimi ile tanımlanır (Şekil 2.2). Ekstraselüler

lipid, ince bir membranla çevrili veya serbest haldedir. Tip II gibi bu lezyonda da düz kas hücreleri içinde lipid damlacıkları bulunur. Bu lezyonun yapısında tip II' ye göre daha fazla serbest kolesterol, yağ asiti, sfingomyelin, lisolesitin ve trigliserid bulunur (34).



Şekil 2.2. İntima altı proteoglikandan zengin tabakada lipid damlacıkları içeren köpük hücre birikimini gösteren kesitler. Sol şekilde oklar adaptif intimal kalınlaşma bölgelerinde yerleşmiş birçok ekstraselüler lipid partikülünü göstermektedir. FC: Makrofaj köpük hücreleri, pgc: proteoglikandan zengin tabaka, me: muskuloelastik intima, M:media, A: adventisya- Andrew Tonkin(29)' den alınmıştır.

Tip IV lezyonlar: Bunlar, ekstraselüler lipidin intimanın büyük ama iyi sınırlı bir bölgesinde birikimi olan lipid çekirdek ile karakterizedir (Şekil 2.3). Fibröz doku artışı yoktur ve lezyon yüzeyindeki defektler veya tromboza bağlı komplikasyonlar gelişmemiştir. Tip II' ün özelliği olan serbest lipid depozitlerinin bu lezyon tipinde gittikçe artmış görüntüsü, plazmadan geçiş sonucu oluşur (27). Bu lezyonlar da adaptif intimal kalınlaşmanın eksantrik tipi zemininde geliştikleri için ateromalar (en azından başlangıçta) eksantrik lezyonlardır. Lipid çekirdek arteriyel duvarı kalınlaştırır ve kolayca görülebilir ancak ölçümlere göre kalınlaşma, lümeni daraltmaktan çok arterin dış sınırını genişletmektedir. Düz kas hücreleri ve intimanın derin tabakaları

ekstraselüler lipidle kaplanır. Hücreler bir araya gelir ve uzarlar. Bazal membran kalınlaşması izlenir. Lipid çekirdek ve endotel yüzey arasında intima, lipid damlacıklar içermeyen makrofaj ve düz kas hücreleri içerir. Bu alanda lenfosit ve mast hücreleri de tanımlanır (37). Lipid çekirdeği, lümeneye yaklaşan kenarlarında kapillerler sınırlandırır. Makrofaj, köpük hücreler ve lenfositler lezyon periferinde yerleşimlidir. Bu hücreler, lipid çekirdek ve endotel yüzeyi arasındaki proteoglikandan zengin intima tabakasında da yoğun bir şekilde bulunur. Bu bölgenin giderek artan fibröz doku ile (çoğunlukla kollajen) kaplanması sonucunda tip V lezyona ilerler.



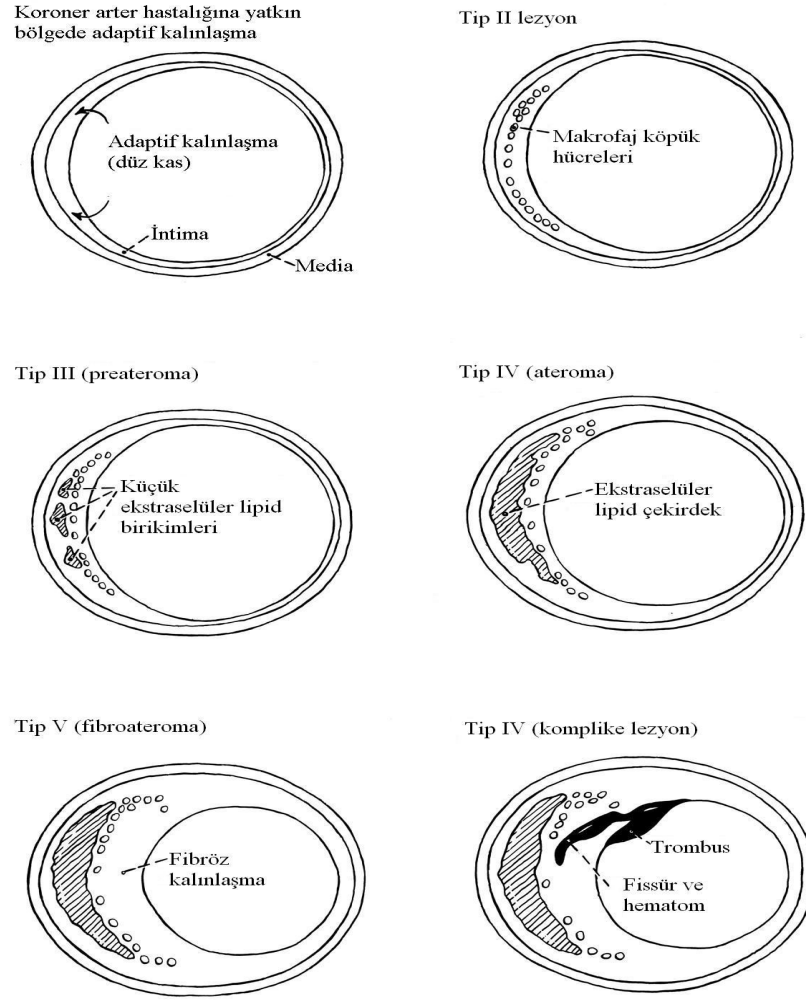
Şekil 2.3. Proksimal LAD kesitinden hazırlanan spesimde atheroma (Tip IV lezyon). Ortada lipidden zengin çekirdek, eksantrik kalınlaşmanın muskuloelastik tabakasının altında yer alıyor. A: adventisya, M: media, fc: makrofaj köpük hücreleri- Andrew Tonkin(29)' den alınmıştır.

Geleneksel 5 mikron kalınlıklı kesitlerde tip IV ve V ayrımı yapılamaz ve bu nedenle bu iki lezyon tipi de fibröz plak olarak değerlendirilebilir. Lümeni

çok fazla daraltmadığı halde bu lezyon tipi, klinik olarak oldukça önemlidir. Zira lipid çekirdek ve lezyon yüzeyi, proteoglikan ve makrofaj köpük hücreden zengin olduğu ve sadece izole düz kas hücreleri ve minimal kollajen barındırdığı için plak fissürü sonucu tip VI lezyon oluşturma riski taşırlar (35).

Tip V lezyonlar: Bu lezyon tipi, yeni fibröz doku oluşumu ile sonuçlanmış lezyonlardır. Eğer lipid çekirdek ağırlıkta ise fibroateroma veya tip Va lezyon, lipid çekirdek veya diğer kısımları kalsifiye ise tip Vb lezyon olarak sınıflandırılır. Lipid çekirdeğin bulunmadığı ve genel olarak lipid içeriğinin az olduğu lezyonlar tip Vc olarak adlandırılmaktadır. Bu lezyon tipinde lümen değişen derecelerde daralmış olabilir ve yine tip IV' te olduğu gibi, tip V lezyonlar da fissür, hematoma ve/veya trombus gelişimi ile komplike olabilir ve bu açıdan klinik anlam taşır. Tip Va lezyonlar, birbirinden fibröz bağ doku ile ayrılmış birden çok lipid çekirdek içerebilir ve çok tabakalı fibroateroma olarak da adlandırılır (35). Mineralize olmuş (kalsifik) tip Vb lezyonda mineral hücreleri yerine ölü hücre artıkları ve tüm lipid çekirdeği oluşturan ekstraselüler mineralize lipid birikimi ile birlikte olabilir. Bunun dışındaki kalsifiye lezyon tip VII lezyon olarak sınıflandırılmaktadır (38). Tip Vc lezyonlar sıklıkla alt ekstremitelerin arterlerinde bulunur. Normal intimanın yerini kalınlaşmış fibröz bağ doku alır ve lipid minimaldir ya da tümüyle yoktur. Ayrıca tip VIII lezyon olarak da sınıflandırılan bu lezyon (35, 38), trombusun organizasyonu, komşu fibroateromanın fibröz komponentinin yayılımı veya lipid çekirdeğin regresyonu gibi mekanizmalarla gelişebilir.

Tip VI lezyonlar: Aterosklerozun yol açtığı mortalite ve morbiditenin büyük ölçüde tip IV ve V lezyonlara bağlıdır. Lezyon yüzeyindeki çatlama, hematoma ve hemorajinin sonucunda trombotik birikimler oluşur. Bu tür komplike tip IV ve V lezyonlar, tip VI lezyonlar olarak sınıflanmıştır. Yüzey çatlağının varlığı halinde tip VIa, hematoma veya hemoraji varlığında VIb ve tromboz varlığında tip VIc' den söz edilir. Tip VIabc tanımı bu üç durumun aynı lezyonda varlığını ifade eder. Bu lezyon tipleri çerçevesinde klinik açıdan değerlendirildiğinde, lezyonlar 5 evrede değerlendirilmektedir (Şekil2.4) (35, 39).



Şekil 2.4. Lezyona yatkın damar çeperinde intimal kalınlaşma ile başlayarak klinik hastalık olarak bulgu veren lezyon tiplerinin damar kesiti çizimleri ile gösterimi-Robbins (39)' den alınmıştır.

Evre 1: Genellikle 30 yaş altında, yıllar içinde ilerleme gösteren tip I ila III arası semptomsuz lezyonları içerir. Evre 2: Bu evredeki plak da semptomsuzdur. Ancak büyümüştür ve tip IV ve fibröz tabakanın nispeten daha ince olduğu tip V lezyonları içerir. Evre 3: Akut komplike tip VI lezyonlar bu evreyi oluşturur. Hasarlı plak üzerindeki trombüs lümeninde tam tıkanmaya yol açmayabilir. Hastalar, angina pectoris ile başvururlar. Evre 4: Bu lezyonlar da akut komplike tip VI lezyonlardır. Bu lezyonların evre 3'tekilerden farkı, trombüsün daha büyük olması ve lümeni tam tıkanmasıdır. Evre 5: Evre 3 ve 4'teki lezyonların damar lümenini daraltıcı tıkanıcı fibrotik

lezyona dönüşmesi ile lezyonlar bu evreye girerler. Bu evredeki lezyonlar angina pectoris kliniği barındırabilir ya da sessiz kalabilirler.

2.2. Homosistein

Homosistein besinlerle alınamayan, insan vücudunda bilinen hiçbir protein yapısında bulunmayan ana kaynağı hayvansal gıdalar olan metiyonin' den demetilasyon ile oluşan sülfürlü bir aminoasittir (40).

Homosistein' in insan organizmasındaki görevi ve önemi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Hayvan çalışmalarında, sistein, metiyonin ve kolinden eksik diyetle beslenen hayvanlarda büyümeyi desteklediği gösterilmiştir. Homosistein 1952 yılında ilk kez De Vigneaud tarafından metiyonin metabolizmasının bir ara ürünü olarak bulunmuştur. 1962 yılında Carson ve Neill mental retardasyonu olan çocuklarda, Homosistinüri' yi tanımlamışlardır. Aynı yıl Gerritsen, metiyonin metabolizması bozukluğu sonucu olarak hiperhomosisteinemi ve homosistinüri oluştuğunu bildirmişlerdir. 1964 yılında Mudd ve arkadaşları homosistinüri nedeni olarak sistatyonin beta sentaz (CBS) enziminin eksikliğini göstermiştir. Daha sonra, metilen tetrahidrofolatredüktaz (MTHFR) ve Metiyonin Sentaz (MS) gibi bazı enzim eksikliklerinde, homosistinüri ve hiperhomosisteinemi nedeni olduğu bildirilmiştir(41).

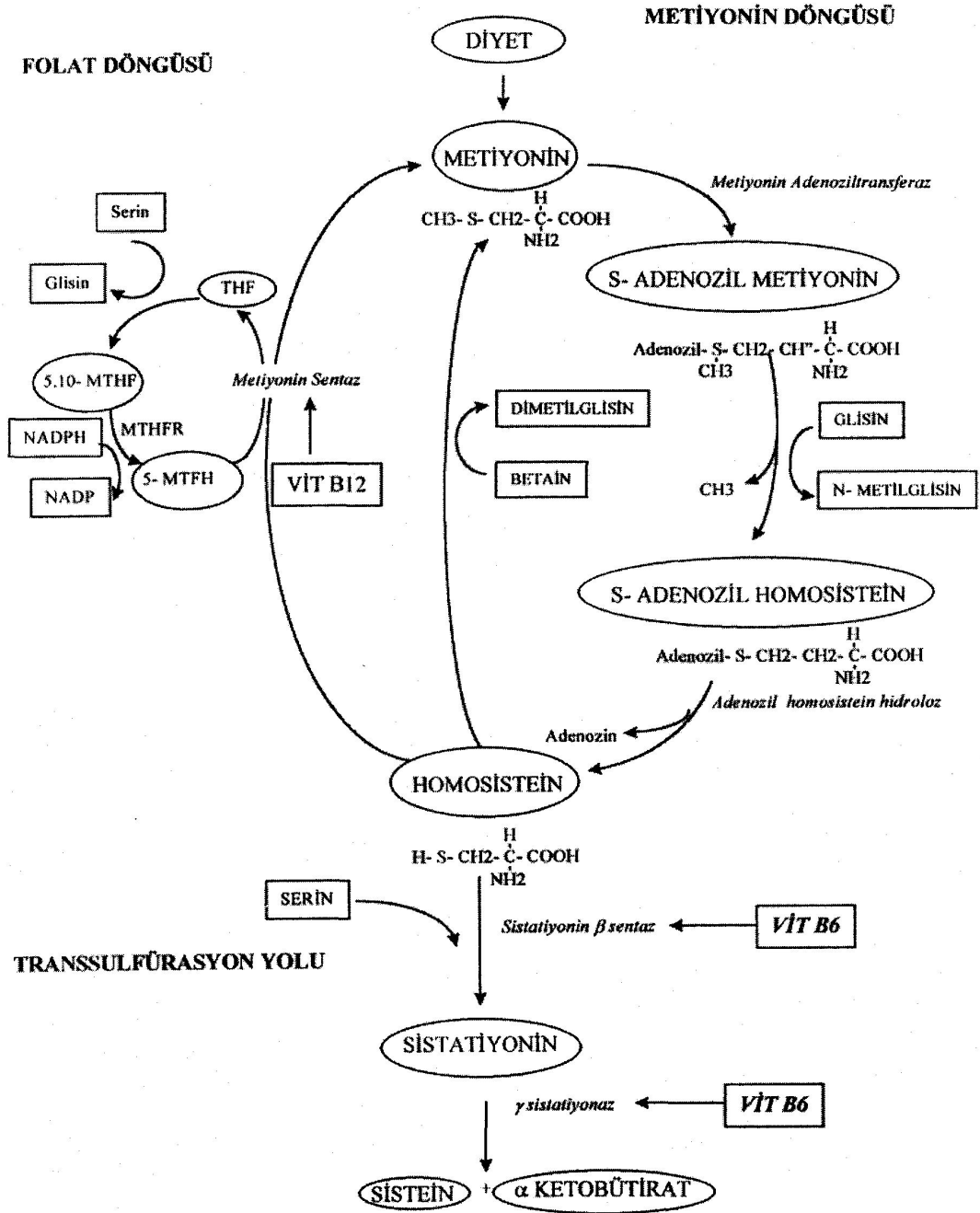
Bu tarihsel gelişimle birlikte, homosistinüri çocuklar daha yakından takip edilmeye başlanmıştır. Vakaların hemen hemen tamamında bunun mental retardasyonun yanı sıra, arteriyel oklüzyon ve venöz tromboembolik olaylarında bu hastaların kliniğinde önemli bir yeri olduğu gözlenmiştir. Vakaların %25' i, 20 yaşına kadar ilk tromboembolik atağını geçirmektedir. %50' si de tüm yaşamında en az 1 kez tromboembolik atak geçirmektedir(42). Bu gözlem, homosistinüri' li hastaların plazmalarında artmış olarak bulunan Homosistein' in, arteriyel ve venöz patolojilerden sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Daha sonra yapılan çalışmalar, CSB ve MTHFR enzim defekti olan vakalarda, koroner arter hastalıklarının da en az 2 kat artmış olduğu gösterilmiştir(43,44,45).

Son yıllarda plazma Homosistein düzeyinin ölçülmesinde daha hassas yöntemlerin geliştirilmesiyle, sadece aminoasit metabolizması bozukluğu olan bireylerde değil, metabolizması normal olan bireylerde de plazma Homosistein düzeyinin yükselmiş olabileceği gösterilmiştir. Bu bilgiye ulaşılmışından sonra arteriyel tromboz örneği olan koroner arter hastalığı etiolojisinde hiperhomosisteineminin rolü araştırılmış ve günümüze kadar sağlam kanıtlara ulaşılmıştır(46,47,41,48,49,50,51,52).

2.2.1. Homosistein Metabolizması

Gıdalarla, özellikle hayvansal gıdalarla vücuda alınan metiyonin, folat döngüsü ile doğrudan ilişkili olan metiyonin döngüsüne girer. (Şekil 2.5). Organizma için önemli bir metil kaynağı olan bu sülfürlü aminoasit, bir metil grubu kaybederken yapısına giren ATP ile S-Adenozil metiyonine dönüşür. S-Adenozil metiyonin' de bir metil vericisi olarak, DNA, RNA, proteinler, fosfolipidler, nörotransmitterler ve kreatinine metil grupları aktarır. Bu basamaktan sonra S-Adenozil Homosistein ara ürün olarak oluşur.

Oluşan bu bileşik, çift yönlü çalışan S-Adenozil Homosistein Hidrolaz enzimi ile adenzinini kaybederek, insan organizmasında, bilinen tek üretim şekil sonucu Homosistein 'i oluşturur. Oluşan Homosistein ya metiyonin siklusunu tamamlayacak şekilde remetilasyonla metiyonine dönüşür, ya da trassülfülasyon yoluna girerek sistatyonin' i oluşturur. Remetilasyonda görevli olan Metiyonin Sentaz (5-metil tetrahidrofolat-homosistein metil transferaz) aynı zamanda folat siklusunun da önemli bir enzimidir. Bu noktada folat ve metiyonin siklusunun ilişkisi vardır. Homosistein, metiyoninine dönüşürken folat siklusundan metil grubu alır. Bu dönüşüm, Betain' den glisin oluşumunu katalizleyen betain-homosistein metil transferaz enzimi tarafından katalizlenir. Ancak bu enzimden Homosistein metabolizması için daha önemli olan metiyonin sentetazdır ve koenzim olarak vitamin B₁₂' ye gereksinimi vardır. Metiyonin sentaz enziminin substratı olan 5 metil tetrahidrofolatı oluşturan metilen tetrahidrofolat redüktaz enziminin aktivitesi de Homosistein' nin plazmadan temizlenmesinde önemlidir(53).



Şekil 2.5: Homosistein Metabolizması-Gözükara (54)' dan alınmıştır.

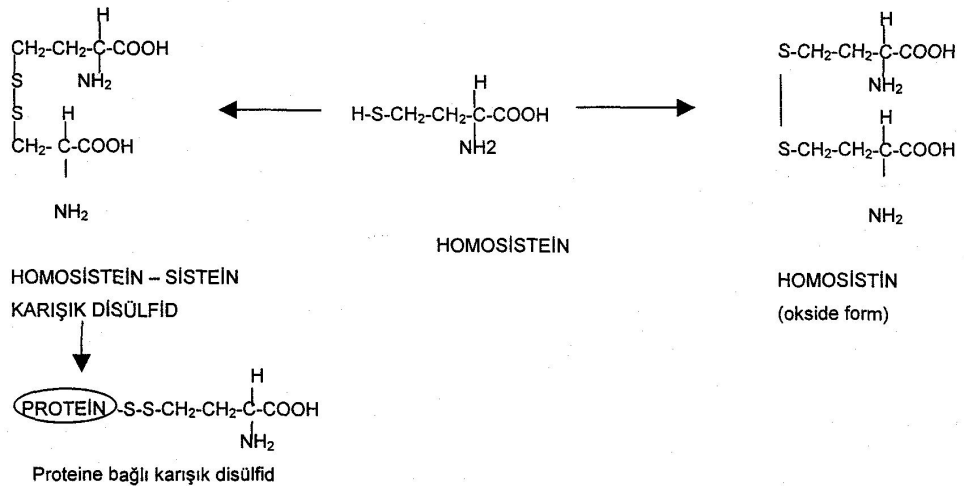
Transsülfürasyon yoluyla, homosistein' e serin eklenmesiyle sistatyonin oluşur. Bu reaksiyonu katalizleyen Sistatyonin Beta Sentaz enzimidir ve kofaktör olarak vitamin B₆' ya gereksinimi vardır. sistatyoninden, Gama-sistatyonaz tarafından Sistein ve Alfa Ketobutirat oluşturulur. Oluşan Sistein' in sülfat grupları heparan, heparan sülfat, dermatan sülfat yapımında

kullanılarak idrarla atılır. Gama sistatyonaz enzimi de kofaktör olarak B₁₂ kullanır(42).

Transsülfürasyon ve remetilasyon reaksiyonları insan organizmasında Homosistein oluşumu ve katalizlenmesi için bilinen tek mekanizmadır. Aslında birbirinden farklı olmayan bu sistem, metiyonin' in kullanım mekanizmasıdır ve Homosistein burada farklı bir bileşikten çok Metiyonin' in vücuttaki şekli gibi davranır. Bir bölümü karaciğer ve böbreğe sınırlı olan ama tüm dokularda gerçekleşen bir reaksiyon zinciri ile oluşan Homosistein' in vücuttan uzaklaştırılması böbrekler ile yapılır ve plazmada normal bireylerde 10 µmol/ lt' ye kadar bulunabilir (56,46,44,55,56,57).

2.2.2. Plazma Homosistein Bileşikleri

Dolaşımdaki Homosistein' in %1-2 si serbest homosisteindir ve redükte haldedir. %10-15' i dimerleşerek okside olmuş şeklidir ki homosistin olarak adlandırılır. %5-10' u homosistein-sistein karışık disülfid şeklindedir. %80 kadarı proteine bağlı homosistein' dir. Hepsi birlikte total Homosistein olarak adlandırılır. Kimyasal yapıları birbirine çok benzeyen homosistein, homosistin, sistein kolaylıkla bileşik oluşturabilmekte ve pratikte birbirlerinin yerine kullanılmaktadırlar (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Total Homosisteini Oluşturan Plazmadaki Homosistein Formları-Gözükara (54)' dan alınmıştır.

Eski ölçüm yöntemleri total Homosistein'i ölçmekteyken, gelişen teknikler fraksiyonları belirlemeye olanak sağlamıştır. Homosistinürili hastalarda yapılan çalışmalar, en büyük grubun proteine bağlı olan grup olduğunu, proteinler içinde en önemli bölümü albuminin oluşturduğunu ortaya koymuştur(58). Bazı çalışmalar koroner arter hastalarında özellikle serbest homosistein' in arttığını belirtmekle birlikte(59), daha fazla sayıda çalışma total homosistein'in koroner arter hastalığı için risk faktörü olduğu konusunda birleşmektedir(60,61,62,63). Kararsız bir bileşik olan homosistein, hemen diğer formlara dönüşmekte sonuçta total homosistein artmaktadır.

Plazma Homosistein düzeyi olarak adlandırılan aslında plazma total Homosistein düzeyidir. Erkeklerde; kadınlara göre anlamlı derecede yüksek olan homosistein düzeylerinden de, Homosistein-sistein disülfid bileşiği sorumludur. Kadınlarda özellikle menopozdan önce bu fraksiyon erkeklere oranla belirgin şekilde daha azdır. Postmenopozal dönemde farkın kapanması bu fraksiyonun artması sonucundadır(56). Plazma total Homosistein konsantrasyonları düşük ya da yüksek iken dahi, fraksiyonlar arasındaki oranlar değişmemektedir.

2.2.3. Hiperhomosisteinemi Nedenleri

Gelişen ölçüm teknikleri hiperhomosistinemi etiyolojisinde günümüze kadar birçok değişik faktörleri ortaya koymuştur (Tablo2.1).Ancak yine de en önemli grubu, tam ya da kısmi enzim defekti ile oluşan genetik nedenler oluşturur. Homosistinürili hastaların araştırılmaya başlandığı dönemde, karaciğer biyopsilerinde eksikliği saptanarak, hastalığın tek nedeni kabul edilen sistatyonin beta sentaz enzim defekti genetik kökenli hiperhomosisteineminin en büyük alt grubunu oluşturur(41,64,70,65). Bunun yanı sıra Homosistein metabolizmasında yer alan metilen tetrahirofolat redüktaz ve metiyonin sentaz enzimlerinin eksikliği ya da defektlerinin de hiperhomosisteinemi nedeni olduğu bildirilmiştir(67,65,67).

Tablo 2.1: Hiperhomosisteinemi Nedenleri

<p>I. Genetik nedenler</p> <p>A. Sistatyonin beta sentaz enziminin eksiklik ya da defektif olması,</p> <p>B. Metiyonin sentaz enziminin eksik ya da defektif olması</p> <p>C. Metilen tetrahidrofolat redüktaz enziminin eksik ya da defektif olması</p> <p>II. Genetik olmayan nedenler</p> <p>A. Fizyolojik</p> <ol style="list-style-type: none">1. Cinsiyet2. Yaş3. Sigara içimi4. Besleme alışkanlıkları <p>B. Patolojik</p> <ol style="list-style-type: none">1. Hastalıklar<ul style="list-style-type: none">• Akut lenfoblastik lösemi• Psöriazis• Hipergonadizm• Kronik atrofik gastrit• Malabsorbisyon sendromları• GİS cerrahisi• Patolojik gebelikler• Vitamin B₁₂, vitamin B₆, folat eksikliği yapan diğer nedenler2. İlaçlar<ul style="list-style-type: none">• Metotreksat• Kolestipol• Niasin• Siklosporin• Steroidler• Nitroz oksit

Metilen tetrahidrofolat redüktaz enzim eksikliği olanlarda koroner arter hastalığı riskinin en az 2 kat arttığı tespit edilmiştir(67). Bu enzimin termolabil bir varyantı en sık görülen defekti olup normal popülasyonun %5' inde tespit edilirken koroner arter hastalığı olan olguların %17' sinde tespit edilmiştir(68). Genetik kökenli hiperhomosisteinemi hemen daima şiddetli formdadır.

Erkeklerde kadınlara göre, daha yüksek Homosistein düzeyi tespit edilmiştir(69). Bu fark menopozdan önce daha da belirgindir. Menopoz dönemiyle kapanmaya başlayan fark daha sonra tamamen ortadan kalkmaktadır(70,45). Menopozdan önce koroner arter hastalığı geçirenlerde bazı çalışmalar küçük farklar bildirirken, bazı çalışmalarda cinsiyet farkı görülmemektedir(71). Postmenopozal dönemdeki kadınlarda Homosistein düzeyi ile estradiol düzeyi arasında negatif bir korelasyon bulunmakta(72), bu hastalara uygulanan hormon replasman tedavisi ile, Homosistein düzeyi azalmaktadır(72,73). Sigara içenlerde, Homosistein düzeyleri yüksektir ve bu fark erkeklerde daha belirgindir(74).

Atılımı böbreklerden sağlanan Homosistein, renal yetmezlikli hastalarda artmaktadır(75,56). Bu artış böbrek yetmezliğinin şiddetli ile doğrudan ilişkilidir(76). Akut lenfoblastik lösemi, bazı solid tümörler ve psöriaziste' de artmış plazma Homosistein düzeyleri mevcuttur, ancak metabolizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Pernisiyöz anemide de, B₁₂ emilim bozukluğuna bağlı hiperhomosisteinemi vardır(75,77,78,79,80,81). Sağlıklı fetüs taşıyan gebelerde, artmış böbrek kan akımı ve azalan albümin düzeylerine bağlı olarak Homosistein azalırken(82), nöral tüp defekti olan fetüs taşıyan gebelerde, Homosistein plazma ve amnion mayisindeki miktarı artmıştır(47,83).

Bazı ilaçlarda plazma Homosistein düzeyini etkilemektedir. Antifolat bir ilaç olan metotreksat ve genel anestezi olarak kullanılan nitroz oksit plazma Homosistein düzeyinde kullanımı sonrası birkaç hafta geçecek şekilde artışa neden olmaktadır. Nitroz oksit güçlü bir metiyonin sentetaz inhibitörüdür. Antiepileptik ilaçlardan fenitoin ve karbamazepin folatın kullanımını, kolesterol düşürücü ajanlardan kolestipol ve niasin de muhtemelen folat

absorbsiyonunu engelleyerek, plazma Homosistein düzeyini anlamlı şekilde arttırmaktadır(42).

2.2.4.Hiperhomosisteineminin Arteriyel Ve Venöz Patolojideki Rolü

Klasik homosistinürili hastalarda klinik olarak gözlenen arteriyel ve venöz oklüzyonlar, bu hastalıktan ölenleri otopsilerinden elde edilmiştir. Otopsi sonuçları vakaların hemen hemen yarısında fokal venöz hasar tespit ederken, birçok hastada bulara eşlik eden ya da venöz patoloji olmadan seyreden koroner, serebral, femoral, karotid arterlerde aterosklerotik değişiklikler göstermiştir. Benzer bulgular, genetik dışı nedenlerle hiperhomosisteinemisi olan vakalarda da sonraki çalışmalarda gösterilmiştir(41,64).

Etkilenen arterde intimada kalınlaşma, mediada kas liflerinde kalınlaşma, iç elastik membranda kalınlaşma görülmektedir. Bu lezyonlar fokal olabileceği gibi, perivasküler konnektif dokunun proliferasyonu ile birlikte olabilir(62). Yüksek rezolüsyonlu B mod ultrasonografi ile hiperhomosisteinemisi olan hastalarda karotis arter duvarı kalınlaşması gösterilmiştir(84).

Homosisteinin ateroskleroz ve tromboembolizm patofizyolojisindeki rolü konusunda yaygın kabul edilen 3 mekanizma vardır(84):

1. Endotel hücrelerine direk toksik etki,
2. Trombosit adezyon kuvvet kabiliyetinde artmış platelet adezivitesi,
3. Pıhtılaşma faktörlerinin modifikasyonu.

İnsan hücre kültürlerinde ve invivo hayvan çalışmalarında, Homosistein' in endotel üzerine doğrudan toksik etkisi gösterilmiştir(71). Homosistein' in kısa süreli intravenöz infüzyonu endotel deskuamasyonuna yol açmaktadır. Aynı zamanda trombosit yaşam süresinde azalmaya neden olmaktadır(85,56). Homosisteine bağlı endotel hasarında, içerdiği sülfür gruplarının otooksidasyonu ile hidrojen peroksidin katalizlenmesi de rol oynamaktadır(86). Fizyolojik koşullarda, endotel koruyucu bir faktör olan nitrik oksit ile S-nitrozo-homosisteine dönüşen Homosistein, bu bileşik üzerinden

de, potent bir aminoasit ve endotele toksik etki göstermektedir. Uzamış Homosistein maruziyeti, nitrik oksit salınım mekanizmalarını da bozmaktadır(69). Aortik endotel hücrelerinin, hücre kültürlerinde 4 saat süre ile 50 μ mol/l Homosistein' e maruz bırakılması, glutatyon peroksidaz düzeyinde %64' lük bir azalmaya neden olmuştur. Nitrik oksit aktivasyonunu düzenleyen ve oksidatif savunma mekanizmasında önemli rolü olan glutatyon peroksidaz üzerine homosisteinin bu etkisi, endotel hasarının patofizyolojisindeki önemli noktalardan birisi olabilir(87,45). Tsai ve ark. Yüksek düzeylerde homosisteine maruz bırakılan damar düz kas hücrelerinde timidin alımında ve siklin-m RNA düzeyinde artış olduğunu, bunun sonucu düz kas hücrelerinde proliferasyon geliştiğini bildirmişlerdir. Ancak endotel hücrelerinde tam tersine timidin alımı ve siklin-m RNA düzeyleri azalmaktadır. Bunun sonucu baskılanan endotel gelişimi, endotel yenilenmesini engellemekte, düz kas gelişiminde uyum göstermeyen endotel hasarına yol açmaktadır(87).

Homosistein' in adozin difosfat' a (ADP) bağlı platelet agregasyonunu arttırdığı, platelet yaşamını kısalttığı, adezivitesini arttırdığı gösterilmiştir. Tromboxan B₂' nin sentezinin de ve Tromboxan A₂ nin aktivitesinin arttığının gösterildiği çalışmalarda mevcuttur. Ancak, bu bilgilerin bir kısmı in-vitro çalışmalarda elde edilmiş olup, bugün için kesin olan bilgi artmış platelet adhezivitesidir(72,46,55).

Çok yüksek Homosistein düzeyinin antitrombin 3 aktivitesini azalttığı, bu azalmanın ciddi trombotik olaylara yol açabilecek düzeylere düştüğü gösterilmiştir(85). 5 μ mol/l' den daha yüksek miktarlarda Homosistein, Protein C aktivasyonunu inhibe etmektedir. Bu etkisi, trombomodulinin yapımı ve salınımını bozmasına bağlıdır(89). Ayrıca 1-5 μ mol/l gibi düşük dozlarda, tPA' yı spesifik olarak bloke eder, ama endotel hücrelerine plazminin bağlanmasını etkilemez ancak daha yüksek dozlarda plazminin bağlanmasını da engellemektedir(75).

Homosistein, LDL kolesterolün oksidasyonunu arttırarak, potansiyel atherosklerozan etki göstermektedir(90). Normal plazma Homosistein düzeyleri bile Lp(a)' nın plazmin ile değişikliğe uğramış fibrin yüzeyleri için

afinitesini arttırmakta ve plazminojen aktivasyonunu inhibe etmektedir(76). LDL' nin Homosistein tiolaktonla modifiye edilmesi sonucunda ortaya çıkan küçük, yoğun LDL partiküller kendi kendine agregre olarak köpük hücreleri oluşturmak üzere makrofajlar tarafından yutulurlar. Bunun sonucunda intima hasarı, LDL' nin oksidatif modifikasyonu kolesterol ve lipidlerin birikimi ve gelişmekte olan aterosklerotik plaklara ait bağ dokusu değişiklikleri görülür(71). Faktör V' nin proteaz aktivatörünü indüklediği(69) ve bir çalışmada Von-Willebrand faktörün yapımını azalttığı da rapor edilmiştir(72). Faktör VII' yi azalttığı bildirilen bir çalışma da mevcuttur(91).

Homosistein' in endotel hücresi ve koagülasyon faktörleri üzerindeki, çok yönlü mekanizmalar ile etkisi, damar duvarı bütünlüğü ve hemostatik dengeyi, ateroskleroz ve tromboze eğilim yönünde bozmaktadır.

2.3.Von Willenbrand Faktör (vWF)

Trombogenez, zedelenmiş vasküler endotele trombosit adezyonu ve agregasyonunu, pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonunu ve son olarak da fibrin formasyonu ile organize trombüs oluşumu kapsar(93). Koagülasyon sırasında salınan von willebrand faktör (vWF) trombositleri subendotelyal matrikse ve diğer trombositlere bağlayan yapıştırıcı görevi görür(94,95,96).

vWF büyük oranda endotelde, minör olarak da trombositlerde sentezlenir. Endotelde üretilen vWF iki farklı yolla salınır(97). Birinci yol, bazal kan seviyesini oluşturan sentezlenen vWF' nin hemen kana salınmasıdır(97). İkinci yol ise vWF salınımını stimüle eden faktörlerin uyarısıyla vWF salınmasıdır(97).

vWF faktör-VIII kofaktörü olarak tanımlanan, birçok subunitten oluşan multimerik yapıda koagülasyon faktörüdür(96,99). Önceki adı faktör VIII ilişkili antijendir(95).

12. kromozomun kısa kolunda kodlanmıştır(98,100). vWF sentezinde ilk basamak primer mRNA translasyonu ile 2813 aminoasit içeren pre-pro-vWF oluşmasıdır(99,101). Pre-pro-vWF 22 aa' lik sinyal peptid, 741 aa' lik propetid ve 2050 aa' lik matur subunit içerir(98,102). Pre-pro-vWF den sinyal peptidin ayrılması ile A, B, C, D bölgeleri içeren matur subunit ve propeptit

içeren pro-vWF oluşur. Pro-vWF' den propeptidin ayrılmasıyla da subunit meydana gelir(100,102). Subunitler 250-270 kDa ağırlığında olup 52 exon ile kodlanan 2050 aminoasit ve 22 karbohidrat yan zinciri içerir(100,102). 50-100 kadar monomerin disülfid bağları ile bağlanmasıyla da matür kompleks oluşur(98,99). Oluşan matür kompleks posttranslasyonel modifikasyona uğrayarak 10,000 kDa ağırlığına ulaşır(99). Sağlıklı bireylerde vWF plazma düzeyi 0,3-1,57 IU/ml' dir(103).

Endotelde üretilen vWF küçük multimer veya dimerlerden oluşan moleküller şeklinde plazma veya subendotelyuma salgılanır(97,99). Bu depo multimerler, Weibel Palade body olarak tanımlanır. Trombositler yalnızca aktive olduklarında intraselüler α granüllerden vWF salgılar(104). Büyük vWF molekülleri yüksek trombojenik aktivite gösterir ve damar duvarı için multiple bağlanma bölgesi içerir(95).

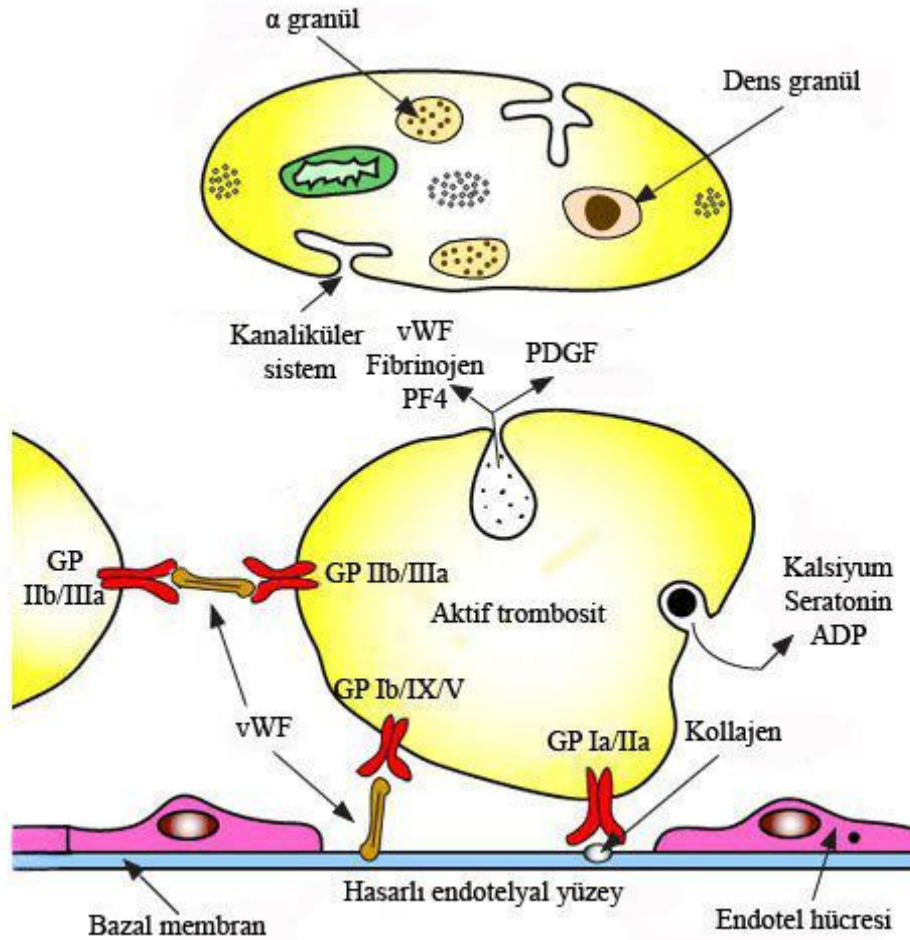
Oluşan vasküler hasar, hücresel elemanlar ve çözünebilir kan komponentleri gibi birçok vasküler faktörün aktifleşmesine neden olur(105). İlk olarak trombositler zedelenmiş vasküler yüzeye yapışır ve aktive olur(106). Trombositler integrin α IIb β 3 ile özellikle fibrinojen, von willebrand faktör (vWF) ve fibronektin gibi plazma proteinlerine bağlanır(106). Bu plazma proteinleri trombositlerin yüzeyini kaplayıp hareketsiz hale getirir ve trombüsün büyümesini sağlar(106). Hasar bölgesinde platelet agregasyonuna ve trombüsün büyümesine aracılık eder(97).

Vasküler hasarda ADP gibi çözünebilir trombosit agonistleri, kollajen gibi subendotelyal komponentler, epinefin ve α trombin integrin α IIb β 3 aktivasyonu ile hemostatik cevabın etkinliğini artırır(107). Salınımı hasar bölgesinde aşırı trombüs oluşumunun önüne geçecek şekilde fizyolojik sınır içinde düzenlenir(102).

Endotelde üretilen vWF küçük multimer veya dimerlerden oluşan moleküller şeklinde plazma veya subendotelyuma salgılanır(97,99). Bu depo multimerler, Weibel Palade body olarak tanımlanır(97,99). Trombositler yalnızca aktive olduklarında intraselüler α granüllerden vWF salgılar(104). Büyük vWF molekülleri yüksek trombojenik aktivite gösterir ve damar duvarı için multiple bağlanma bölgesi içerir(95).

Oluşan vasküler hasar, hücresel elemanlar ve çözünebilir kan komponentleri gibi birçok vasküler faktörün aktifleşmesine neden olur(105). İlk olarak trombositler zedelenmiş vasküler yüzeye yapışır ve aktive olur(106). Trombositler integrin $\alpha\text{IIb}\beta_3$ ile özellikle fibrinojen, vWF ve fibronektin gibi plazma proteinlerine bağlanır(106). Bu plazma proteinleri trombositlerin yüzeyini kaplayıp hareketsiz hale getirir ve trombüsün büyümesini sağlar. Hasar bölgesinde platelet agregasyonuna ve trombüsün büyümesine aracılık eder(106).

Trombosit ve subendotelyal komponentler için bağlanma bölgeleri içerir ve bu bölgeler aterotrombogenez ile direk ilişkilidir(98,108). Subendotelyal dokuya bağlanmada fonksiyonu olan A3'deki mutasyon veya anti-vWF A3 antikorları vWF 'in kollajene bağlanmasını engelleyerek antitrombotik etkilerin ortaya çıkmasına neden olur(102).



Şekil 2.7. vWF ve trombogenez-Hathaway William E.(109)' den alınmıştır.

Trombosit ve subendotelyal komponentler için bağlanma bölgeleri içerir ve bu bölgeler aterotrombogenez ile direk ilişkilidir(98,108). Subendotelyal dokuya bağlanmada fonksiyonu olan A3'deki mutasyon veya anti-vWF A3 antikoru vWF 'in kollajene bağlanmasını engelleyerek antitrombotik etkilerin ortaya çıkmasına neden olur(102).

Subendotelyal matrisde trombositlerin irreversibl adezyonu shear stresin en yüksek seviyesinde hızlı bir şekilde meydana gelir ve trombüs formasyonu saniyeler içinde oluşur(107). Vasküler lezyona trombositlerin yapışması ve aktive olmasından sonra homotipik agregasyonda eklenen trombositlerin lokal birikimi ile trombüs büyür(102,107). Bu fazda aktif plateletler, fibrinojen ve vWF gibi çözünebilir proteinlere bağlanır ve bu proteinler sellüler membran üzerinde immobilize olur(107). Aktive trombositlerden salınan vWF, membrana bağlanma konsantrasyonu artışı ile bu aşamada önemli rol oynar(102). Yeni trombositlerin aktivasyonu bu sürecin devamını sağlar(102).

Hücreler, damar duvarı ve normal homeostatik moleküllerinin kompleks etkileşimi kan akımından etkilenir(102). Damar duvarına yakın bölgede kan velositesi damarın ortasından daha azdır(102). Shear rate ise damar duvarına yakın bölgede merkeze göre daha yüksektir(110). Aterosklerotik lezyonlarda kan akım velositesinde lokal artışa bağlı lümen daralma nedeniyle shear rate yüksektir(111,112). Yüksek shear rate de platelet aktivitesini vWF-GPIb-IX-V yoluyla artırır(113). Damar duvarındaki mekanik stres ve kan akım dinamiklerinde değişimler vWF etkileşimini uyarır. Vasküler hasarda kollajene bağlı hareketsiz vWF multimerleri, GPIb-IX-V membran kompleksinden glikoprotein GPIIb/IIIa ile etkileşime girerek, dolaşımdaki plateletlerin damar duvarına yapışmasını sağlar(105,107).

Damar duvarına vWF aracılı platelet adezyonunun, aterosklerotik plağın başlangıcı ve progresyonunda önemli olduğu düşünülmektedir(114). Klinik ve deneysel kanıtlar vWF'nin arteriyel trombozla ilişkili olduğunu göstermiştir(102).

Hiperkolesterolemide inflamasyona yanıt olarak vWF sekresyonu plateletlerin lokal olarak toplanmasına yol açar(102). Bu da vWF eksikliğinin aterosklerozdan korumadaki rolünü açıklar(102).

Çalışmalarda trombogenezde tip1 kollajen ile platelet agregasyonunu desteklemede fibrinojen ve vWF'nin sinerjik rolü olduğunu gösterilmiştir(99). Fibrinojen varlığında trombüs yavaş bir şekilde büyür ve yapısı stabildir. Fibrinojen yokluğunda ise hızlıca büyüyen ancak yapıca stabil olmayan trombüs oluşur(94,115).

Plazma vWF regülasyonunda temel mekanizma ADAMTS-13 olarak adlandırılan metaloproteinaz basamağıdır(116). ADAMTS-13 enzimatik olarak büyük vWF multimerlerinin yıkılmasını ve böylece aktivitesi azalmış küçük formlara dönüşmesine neden olur(95). vWF yapım ve yıkımı arasındaki fizyolojik denge ile de trombüs aşırı kontrolsüz büyümesi engellenmiş olur(95).

Gebelik ve egzersiz gibi durumlarda vWF seviyesi fizyolojik olarak yükselebilir(97). Ilımlı alkol kullananlarda da düşük olarak tespit edilebilir(97).

Artmış vWF seviyesi artmış KVH riski ile birlikte(117,118). Aterosklerozda vWF'nin yüksek bulunması periferik arter hastalığı, angina, akut MI, KAH, inme ve atriyal fibrilasyon gibi KVH' ların tümünde vWF'nin yükselebileceğini desteklemektedir(117,118). Artmış vWF seviyesi, fatal ve nonfatal tromboembolizm, MI ve inme gibi aterosklerotik hastalık komplikasyonunda artmış risk ile birlikte(117,118).

Sağlıklı bireylerde ateroskleroz için risk faktörlerinin süresi ve risk sayısı ile düzeyi artar(117). Stabil ve kronik KVH' larda sigara, hiperkolesterolemi, obezite, hipertansiyon ve DM gibi risk faktörlerinin kontrolü vWF seviyesinde azalma ile birlikte(118).

Von willebrand hastalığında vWF bağlanmasında sorun vardır(102). Von willebrand hastalığı olan ve olmayan domuzlar arasında yapılan kros kemik iliği transplantasyonu, düşük vWF düzeyinin aterotromboz için koruyucu olduğunu göstermiştir(104).

TIMI çalışmasında düşük molekül ağırlıklı heparine randomize edilen akut koroner sendromlu hastalarda kardiyovasküler sonuçlar daha iyi olup bu grupta vWF düzeyindeki azalmada daha belirgin olarak tespit edilmiştir(119).

Konnektif doku hastalığı ve bunların komplikasyonlarında oluşan vWF yüksekliği, direk endotel hasarı ile ilişkilidir(120). Konnektif doku hastalıkları inflamatuvar sitokinlerin arttığı kronik bir süreçtir(121). İnvivo ve invitro olarak akut faz cevabı ile birlikte vWF'nin de yükseldiği izlenir(121). Konnektif doku hastalıklarında hastalığın aktivitesi ile vWF düzeyi korelasyon gösterir(120). DM' de hiperglisemi veya hiperinsülinemi, hipertansiyonda artmış hidrostatik basınç, hiperkolesterolemide okside LDL, sigara içenlerde toksik hidrokarbonlar ve serbest oksijen radikalleri vWF artışının sebebi olarak nitelendirilir(120,123).

Mourik ve ark. vWF'nin akut durumlarda kronik hastalıklara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir(120). Bunun nedeni olarak da akut durumlarda vasküler hasarın daha ciddi olduğunu öne sürmüşlerdir(124). TTP' de ADAMTS-13'deki mutasyon vWF multimerlerinin yıkılmasını engelleyerek mikrovasküler yatakta yaygın trombüslere yol açar(102). Benzer şekilde inme, akut MI gibi aterosklerotik hastalıkların komplikasyonlarının da lokalize ADAMTS-13 bozukluklardan kaynaklanabileceği düşünülebilir(102).

Noninvaziv olarak endotel disfonksiyonunun gösterilmesi hastalıkların progresyonunda ve prognozunda iyi bir gösterge olarak kullanılabilir(102). Giderek artan veriler vWF'nin sadece patolojik bir marker olmayıp KVH' larda uç organ hasarı için de iyi bir prediktör olabileceğini göstermektedir(93,117,102,95,111).

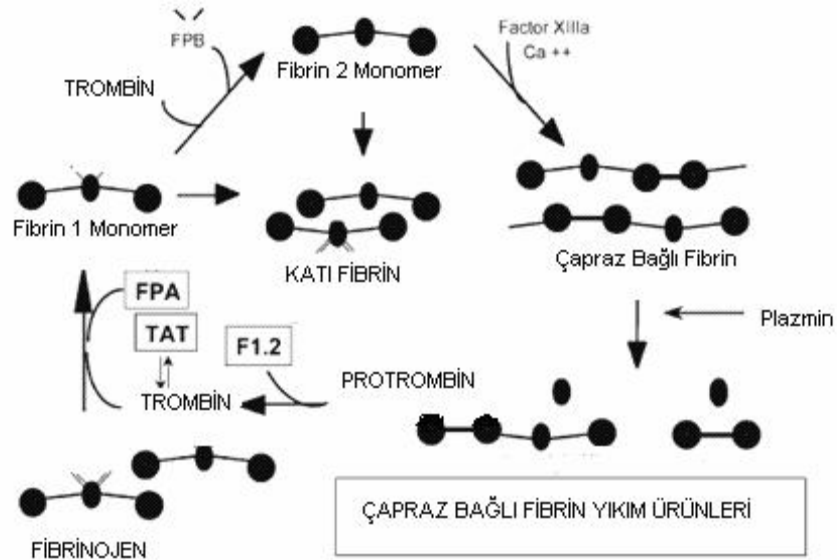
2.4. Fibrinojen

Kardiyak belirteçlerin hepsi miyokard nekrozu sonucu açığa çıkan proteinlerdir. Nekroz gelişmeden önce aktive olan veya salınan maddeler ateroskleroz düşünülen hastaların değerlendirilmesinde ve risk sınıflandırılmasında faydalı olabilir. Plak rüptürü sonrası aktive olan monosit ve makrofajlardan salınan sitokinler sonucu serum amiloid-A gibi akut faz reaktanlarında artış olmaktadır(125). Ateroskleroz patogenezinde önemli rolü

olan platelet aktivasyonunu, bir adezyon molekülü olan p-selektin düzeyi ile gösterilebilir ve aterosklerozun erken döneminde kan düzeylerinde artış saptanmıştır(126).

Plak yırtılmasını ve trombosit aktivasyonunu gösteren biyokimyasal belirteçler trombotik bir olayın öncesinde, takipte ve prognozda değerli bilgiler verebilir. Trombotik olay plazmada inaktif olarak bulunan pıhtılaştırma faktörlerinin aktif forma dönüşmesi, ardından trombin ve fibrin ile pıhtı oluşumunu içeren bir dizi reaksiyon sonucu oluşmaktadır. Koroner tromboz tespitinde fibrin oluşum ve yıkım ürünleri en umut verici belirteçlerdir.

Fibrinojenden fibrin oluşumu esnasında protrombin, Faktör Xa/Va kompleksi tarafından trombin ve protrombin fragmanı 1.2 (F1.2) olarak parçalanır. Oluşan trombinin fibrinojenden fibrinopeptid A (FPA) ve fibrinopeptid B (FPB) moleküllerini açığa çıkartmasıyla fibrin-2 monomer meydana gelir. Fibrin II monomer FXIIIa ve Ca ile birlikte çapraz bağlı belirgin sağlam fibrin haline gelir. Bu döngü esnasında trombin-antitrombin kompleksi (TAT) antirombinin trombin üzerindeki inaktive edici etkisini azaltarak döngüyü hızlandırır.



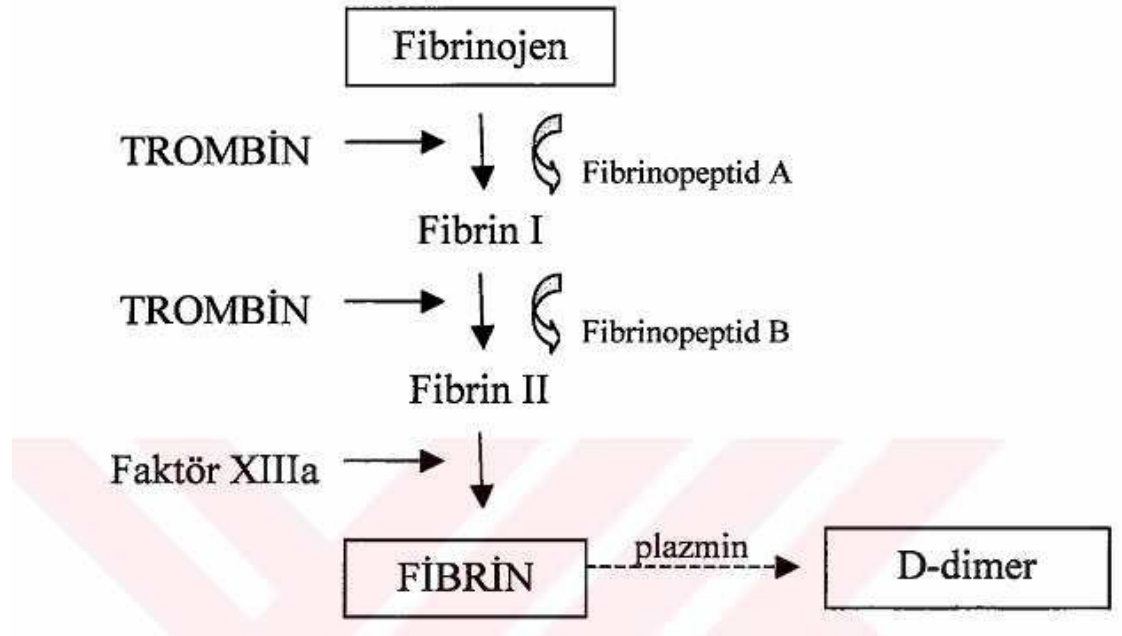
Şekil 2.8. Fibrinojen – Fibrin ve fibrin yıkım ürünleri oluşumu- Barakett N.

(130)' den alınmıştır.

Fibrin oluşum ve yıkım ürünleri arasında protrombin F1.2, FPA ve TAT düzeylerinin protrombin aktivasyonu, trombin oluşumu ve aktivasyonlarını gösterme açısından yararları gösterilmiştir. Fakat saydığımız fibrin oluşumu belirteçlerinin kullanımında yerleri sınırlıdır çünkü yarı ömürleri çok kısadır (ortalama 5 dakika) ve kan alımı sırasındaki hatalar sonuçların farklı çıkmasına neden olmaktadır(127,128).

Fibrin yıkım ürünleri (FYÜ) içinde D-dimer, çapraz bağlı fibrinin plazmin ile parçalanması sonucu oluşan heterojen bir grup polipeptidlerdir.(Şekil 2.8)

Plazmadaki FYÜ düzeyi devam eden tromboz için duyarlı bir belirteçtir. Son on yılda FYÜ alt tipleri spesifik monoklonal ELİSA yöntemi veya lateks ile zenginleştirilmiş turbidimetrik immunassay yöntemi ile ayırt edilebilmektedir. En iyi bilinen ve kullanılanı, endojen fibrinolitik sistemin fibrini yıkması ile oluşan ve çapraz bağlı spesifik fibrin yıkım ürünü olan D-dimer' dir(129).



Şekil 2.9. Fibrinojen'in trombin yolu ile yıkımı ve D-Dimer Oluşumu-
Barakett N.(130)' den alınmıştır.

Plazma D-dimer seviyeleri artmış koagülasyon aktivitesinin yanında indirekt olarak aktif fibrinolitik aktiviteyi gösteren en iyi biyokimyasal parametredir. D- dimer seviyeleri fibrinin oluştuğu ve plazmin tarafından yıkıldığı her durumda artar. D-dimer seviyeleri protrombotik durumun göstergesi olmanın yanında aynı zamanda tromboembolik riskin göstergesidir(131). Venöz tromboembolide D-dimer seviyelerinin kontrollere göre yaklaşık 8 kat arttığı gösterilmiştir(132).

Kanda D-dimer' in tespiti koagülasyon ve fibrinolitik sistemin aktivasyonu sonucu oluşmakta ve dolaşımdaki fibrin döngüsünün genişliğini yansıtmaktadır. Günümüzde yaygın damar içi pıhtılaşması (DIC) ve pulmoner tromboemboli tanısı için yaygın olarak kullanılmaktadır. Pulmoner emboli tanısında sensitivitesi %90, negatif prediktif değeri %99'dur fakat kullanımını sınırlayan spesifitesinin düşük olmasıdır(133).

Hayashi ve ark. da sol atrial trombüs varlığında artmış D-dimer seviyelerinin trombüs hacmi ile korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır(134). Kronik atrial fibrilasyonlu hastalarda sinüs ritmi bulunan hastalara göre daha yüksek D-dimer seviyeleri mevcuttur. Bu bulgu artmış hiperkoagülabilité ile uyumludur(135).

Kardivasküler hastalığı olmayan 1535 hastayı içeren 7 prospektif çalışmanın meta analizinde artmış D-dimer düzeyleri ile KAH arasında anlamlı ilişki bulunmuştur(136). Semptomatik PAH hastalarında D-dimer düzeyi artmış hastalarda AKS 4 kat daha sık gözlenmiştir. Physicians Health Study çalışmasında D-dimer düzeyi normalden yüksek olan sağlıklı erkeklerde akut MI riski 2 kat daha fazla gözlenmiştir. Kararsız anginalı hastalarda D-dimer düzeylerinin arttığını ve KAH ciddiyetini gösteren çalışmalar mevcuttur(137,130,139).

Hiperkoagülabilitéde, koagülasyon sisteminde merkezi protein olarak görev yapan plazma fibrinojeninin rolü klinik ve deneysel olarak kanıtlanmıştır(139). Fibrinojen plazmadaki esas koagülasyon proteindir. Kan viskozitesinin önemli bir parçasıdır. Platelet agregasyonunda kofaktör olarak rol oynamaktadır, plazminojen bağlanmasıyla etkileşir ve trombinle beraber pıhtı oluşumunun son basamağını yönlendirir. Fibrinojen; yaş, obezite,

sigara, diyabet, LDL kolesterol düzeyi, alkol kullanımı, egzersiz düzeyi artış gösterir(136). Fibrinojen CRP gibi bir akut faz reaktanıdır ve inflamatuvar yanıtla artar.

2.5.CRP

Reaktif protein yıllarca doku hasarı ve inflamasyonun teşhisinde yararlanılan bir parametre olmasına rağmen son yıllarda kardiyovasküler hastalıkların teşhisinde de kullanılmaya başlanmıştır. Kardiyovasküler hastalıkların teşhisinde ve riskinin belirlenmesinde CRP' nin kullanılabilmesi için, daha hassas olarak ölçümüne gereksinim vardır. Bu amaçla yüksek sensitiviteli CRP (high sensitivity - CRP,(hs-CRP) ölçüm metotları geliştirilmiştir. CRP beş eşit alt birimden oluşan 125 000 D molekül ağırlıklı polimerik bir proteindir. Karaciğerde IL-6' nin kontrolü altında sentezlenir. CRP inflamasyonun nonspesifik bir göstergesidir(141,142).

CRP ölçümleri serumda bir akut faz reaktanı olarak bulunan CRP ile ateroskleroz arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir(143). CRP hasara uğramış hücrelerin plazma membranlarına bağlanır. Kümeleşen CRP plazmadaki LDL ve VLDL kolesterol ile kompleks oluşturur. Kompleks haline gelen CRP klasik kompleman yolunu aktiveştirerek proinflamatuvar etki gösterir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda CRP' nin in vitro olarak makrofajların doku faktörü üretimini güçlü bir şekilde uyardığı saptanmıştır. Henüz CRP' nin bir marker mi yoksa bir risk faktörü mü olduğunu söyleyebilmek için erkendir. Günümüzde klinik uygulamada serum hassas CRP ölçümleri risk belirleme ve tedavi etkinliğinin takibinde kullanılmaktadır.

CRP, klasik bir akut faz reaktanıdır. Ciddi infeksiyon ya da inflamasyon durumlarında CRP yaklaşık 500 kata kadar artış gösterebilir. Çoğu akut faz reaktanının antiinfektif olduğu düşünülmektedir. Akut faz reaktanları aynı zamanda antiinflamatuvar bir rol de oynamaktadırlar. Akut faz reaktanlarının prokoagulan etkileri olduğu da bilinmektedir. Akut faz reaktanlarının, tekrarlanarak aktive olmaları veya uzun süre boyunca aktive kalmaları organizmaya zararlı hale gelebilmektedir. Sağlıklı, asemptomatik kişilerde, yüksek-normal sınırlarda bir CRP ölçümü angina pectoris, miyokard

enfarktüsü ve ölüm riskinde bir artış ile ilişkili görünmektedir. Aslında, yüksek-normal sınırlarda bir CRP düzeyi hastada normalin altında bir lipit düzeyi olsa bile artmış bir ateroskleroz riski ile beraberdir.

Klinik ve laboratuvar bulguları aterosklerozun basit bir lipit birikimi hastalığı olmaktan öte sistemik inflamasyon boyutunun da olduğunu belirtmektedir(144).

Aterosklerotik plak oluşumunun tüm aşamaları hasara inflamatuvar bir yanıt olarak kabul edilebilir. Bu durum çeşitli belirteçlerin ateroskleroz risk değerlendirilmesinde kullanılabileceğini düşündürmüştür. Kardiyovasküler risk değerlendirmesinde kullanılabilecek olası inflamatuvar belirteçler adezyon, sitokinler, akut faz reaktanları, fibrinojen, serum amiloid A, CRP, beyaz kan hücre sayısı ve eritrosit sedimentasyon hızıdır.

Aterosklerozda düşük düzey inflamasyon cevabını tetikleyen mekanizmalar halen bilinmemekle birlikte, artmış CRP ile ateroskleroz ve komplikasyonlarının patofizyolojisinde sebep sonuç ilişkisinin varlığı olası görünmektedir. Artmış CRP düzeyleri inflamasyonun varlığını ve şiddetini belirlemektedir. Doku hasarı, inflamasyon ve enfeksiyona sitokin aracılı cevap olarak CRP' nin dolaşımdaki düzeyi 1000 kat artabilmekte, 7-12 gün içerisinde bazal düzeylere inebilmektedir(145). Hepatik proinflamatuvar proteinlerin üretimi hem kalıtsal, hem de çevresel faktörler tarafından düzenlenmektedir. CRP düzeylerine etki eden genetik faktörlerle ilgili bilgiler henüz çok sınırlıdır. Aktif enfeksiyon ve inflamasyonda CRP ölçmek için kullanılan geleneksel metotların deteksiyon limiti normal popülasyonun 90. persantili olan 3 mg/L düzeyindedir. Bu metotlarla sağlıklı bireylerde CRP ölçüldüğü zaman birçok kişinin CRP değeri <3 mg/L olarak bulunmaktadır. Sağlıklı kişilerin CRP mutlak değerlerini saptayabilmek için yüksek duyarlı (hs-CRP) yöntemler geliştirilmiştir. Hs-CRP ölçümlerinde alt ölçme düzeyi 0.15 mg/L düzeyidir ki, bu değer normal popülasyonun 2.5' uncu persantili civarına karşı gelmektedir(146,147). Son bilgiler hs-CRP düzeylerinin ateromatöz lezyonun kırılabilirliğini ve plağın yırtılmaya meylini de yansıtabileceğini düşündürmektedir(148). Hiperlipideminin eksikliğinde de hs-CRP' nin koroner risk belirlediği gösterilmiştir. Hs-CRP ölçümleri total

kolesterol/HDL kolesterol oranı en düşük dilimde olduğu için düşük riske sahip görünen yüksek riskli kişilerin saptanmasına olanak vermektedir.

CRP 'nin aterogenez sürecindeki halen bilinen rollerinden bazıları arasında monositlerde doku faktörü ekspresyonu aracılığı ile prokoagulan etkisi, doğrudan vasküler endotel etkileri, monositler için kemotaktik etkisi, insan nötrofillerine kuvvetle bağlanması, makrofajlar tarafından modifiye LDL' nin alınmasındaki rolü, kompleman aktivasyonu ve bu mekanizma ile doku hasarı, hücre adezyon moleküllerinin dökülmesine etkisi, bozulmuş endotel fonksiyonu ile ilişkisi sayılabilir(149).

CRP' nin oldukça stabil olması, plazma ve serumda ölçülebilme kolaylığı, diürenal varyasyonunun olmaması, otomatize metodun var olması, CRP ölçümünün klinik kullanımda yerini alması lehinde olabilecek hususlardır(150,151). CRP' nin zaman içinde tekrarlanabilirliği, bir akut faz proteini olarak orta düzeydedir; ancak kişiler arası değişkenliği kişi içindeki değişkenliğine oranla oldukça büyüktür. Kişi içindeki değişkenlik indeksinin total kolesterolünkine benzerlik gösterdiği bildirilmiştir. Hs-CRP' nin total kolesterole yakın bir ölçüm kararlılığının olduğu tespit edilmiştir. Hs-CRP bir akut faz reaktanı olduğu için birden fazla ölçümü durumunda ortalama değer yerine en düşük değer prediktif değer olarak kullanılması gerekmektedir.

2.6.Kolesterol

Arterlerin iç yüzünde biriken düz sarımsı yağ çizgileri ateroskleroz lezyonlarının prekürsörü olarak kabul edilmektedir. Yağ çizgileri oluşumunda ilk görülen monositlerin endotel hücrelere girip intimaya göç ederek burada makrofajlara dönüşmeleridir. Makrofajlar içlerinde lipid, özellikle kolesterol biriktirerek köpük hücreleri halini alırlar. Aterom oluşumunda kolesterol makrofajlar ve düz kas hücrelerinde birikerek lipidlerin hücre üzerindeki toksik etkiyle hücre ölümü (nekroz) görülür ve hücreler parçalanıp lipidler açığa çıkınca hücre artıklarını uzaklaştırmak için lezyona daha fazla makrofaj girer ve köpük hücresi sayısı artar. Hücre ölümü ve onarımı şeklinde devam eden olaylar lezyonun genişlemesine daha sonra ülserleşmesine neden olabilir. Daha sonraki aşamalarda bölgeye trombositler toplanır, fibrin yapışır ve

trombüs oluşur. Oluşan trombüs arterin tıkanmasına yol açarken kan akımı sırasında pıhtıdan kopan bir parça farklı bir damarı tıkayarak emboliye yol açabilir. Koroner arter trombozu veya embolisi miyokard enfarktüsü gibi ciddi sonuçlar doğurabilir.

Bugün iyi bilinmektedir ki koroner arter hastalığı gelişiminde artan düzeyde LDL, azalan düzeyde HDL konsantrasyonuna rastlanmaktadır. Ayrıca periferik arter hastalığına sahip kişilerde düşük düzeyde HDL' ye rastlanmaktadır. Kardiyovasküler hastalıkta en önemli risk faktörlerinden olan yaş, durağan yaşam biçimi, stres, cinsiyet, şişmanlık, sigara, yüksek kan trigliseridi konsantrasyonu artarken HDL konsantrasyonu düşmekte, sigarada bulunan serbest radikaller lipid ve protein oksidasyonunu sağlamaktadır. Yüksek LDL ve apolipoprotein B koroner arter hastalığı riskini yükseltirken antiaterojenik HDL bu riski azaltmaktadır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Mart 2010-Nisan 2012 tarihleri arasında, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda yapıldı. Bu çalışma, Üniversite Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 29.05.2009 tarih, 2009/3 sayılı karar ile, Helsinki Deklarasyonu'nda belirtilen maddelere göre değerlendirilerek, ahlaki, vicdani ve tıbbi kurallara uygun olduğu onaylandı. Ayrıca hastalara hasta bilgilendirme formu ile çalışma hakkında bilgi verildi ve hasta rıza formu okutularak onayları alındı.

3.1. Hasta Popülasyonu

Çalışmada arteriyel oklüziv hastalığı olduğu bilinen yaşları 58 ile 80 arasında değişen (ort.72.80) 20 hasta ile yaşları 55 ile 80 arasında değişen (ort. 69,46) koroner anjiyografide tıkaçıcı lezyon saptanmayan ve klinikte oklüziv hastalığa ait bulgu izlenmeyen 15 kontrol hastasının verileri karşılaştırıldı. Aterosklerotik risk faktörlerinden hipertansiyon 24 (% 68,5), diabetes mellitus 16 (%45,7), sigara kullanımı 24 (%68, 5) çalışma kapsamındaki kişilerde mevcut idi. 27 kişide (% 77,1) oral antidiyabetik, ACE inhibitörü, Ca kanal blokörü, beta blokör, asetil salisilik asid ve statin grubu ilaç kullanımı vardı. (Tablo 3.1)

Tablo 3.1. Hasta ve kontrol grubunun genel özellikleri

	Hastalar	Kontrol
Sayı(E/K)	20(15/5)	15(6/9)
Yaş(ortalama)	72,15	69,46
Diabetes mellitus	9(%36)	7(%46)
Hipertansiyon	16(%32)	8(%53,3)
Sigara kullanımı	15(%75)	9(%60)

3.2. Labaratuar Değerlendirme

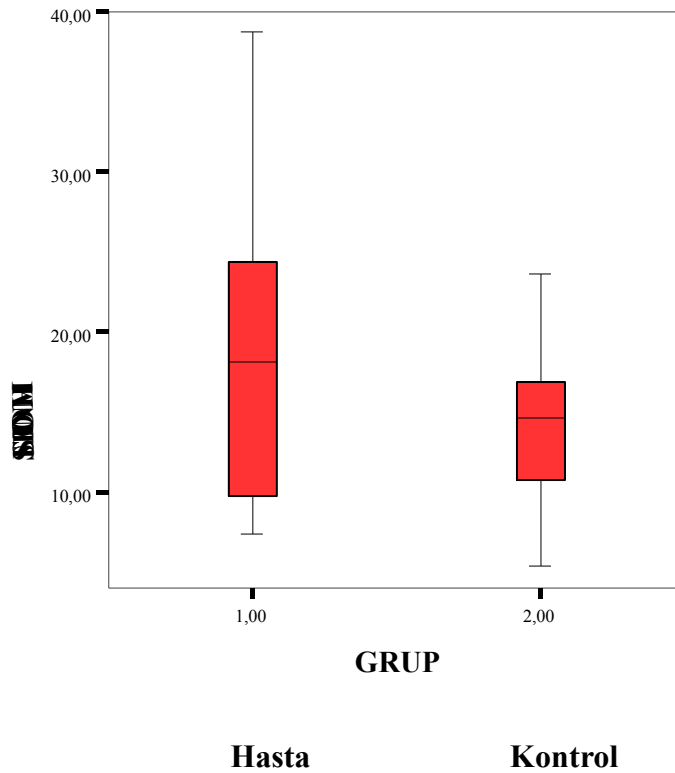
Alinan kan örnekleri biyokimya laboratuvarı tarafından homosistein, CRP, LDL açısından değerlendirildi. Homositein kemilüminesans yöntemi ile Siemens Immulite 2000 cihazı kullanılarak, Hs CRP ve lipid değerleri enzimatik kolorimetrik yöntem ile Roche Modular cihazı kullanılarak değerlendirildi. Hastanemiz hematoloji laboratuvarı tarafından vWF, fibrinojen değerleri çalışıldı. Siemens vWF Ag Reagent edition june 2011 kiti kullanılarak, Siemens Multifibrin U October 2012 kiti kullanılarak Siemens BCS XP cihazı ile vWF ve fibrinojen ölçümleri yapıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Tüm değişkenlerin istatistiksel analizi için SPSS paket programı kullanıldı. Normal dağılan değişkenler için Kolmogorov-Simirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanıldı. Belirtici istatistikleri ortalama \pm standart hata(ORT \pm SH), olarak verildi. Normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney U testi belirtici istatistikleri olarak medyan %25 ve %75 yüzdelik dilimleri verildi. İstatistiksel olarak anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

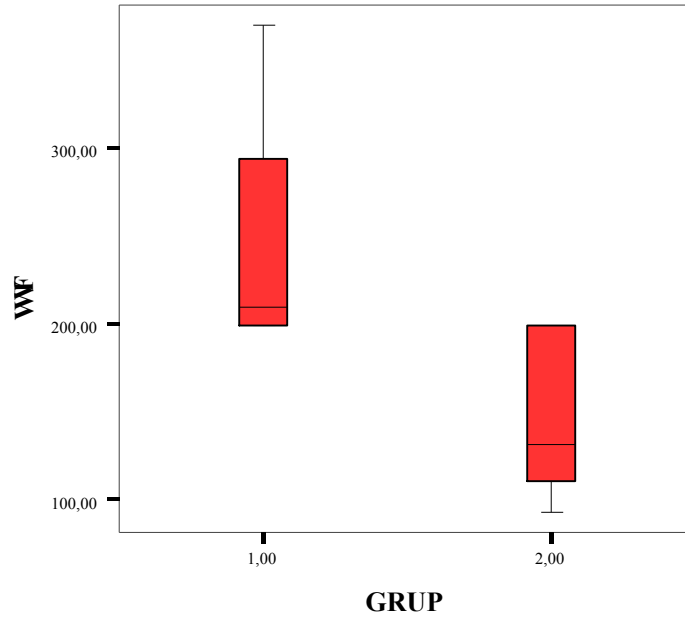
4. BULGULAR

Arteriyel oklüziv hastalığı olan hastalar ve kontrol grubu hastalarının kan örneklerinin değerlendirilmesinde homosistein düzeyi hasta grubunda ortalama 18.1 ± 1.19 $\mu\text{mol/L}$ ve kontrol grubunda ise 14.7 ± 0.772 $\mu\text{mol/L}$ idi. Homosistein değerleri hasta grubunda yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ($p > 0.05$)



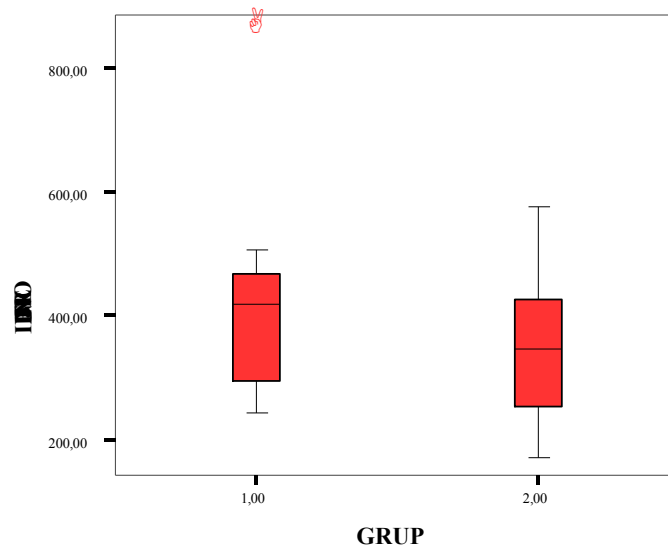
Şekil 4.1. Hasta ve kontrol gruplarında homosistein düzeyleri

Von Willebrand Faktör (vWF) düzeyleri hasta grupta $209,15 \pm 9,13$, kontrol grubunda $131,62 \pm 5,33$ saptandı. vWF değerlerine göre hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (< 0.001). Ölçüm değerlerine göre hasta grup vWF ortalaması, kontrol grubuna göre yüksekti.



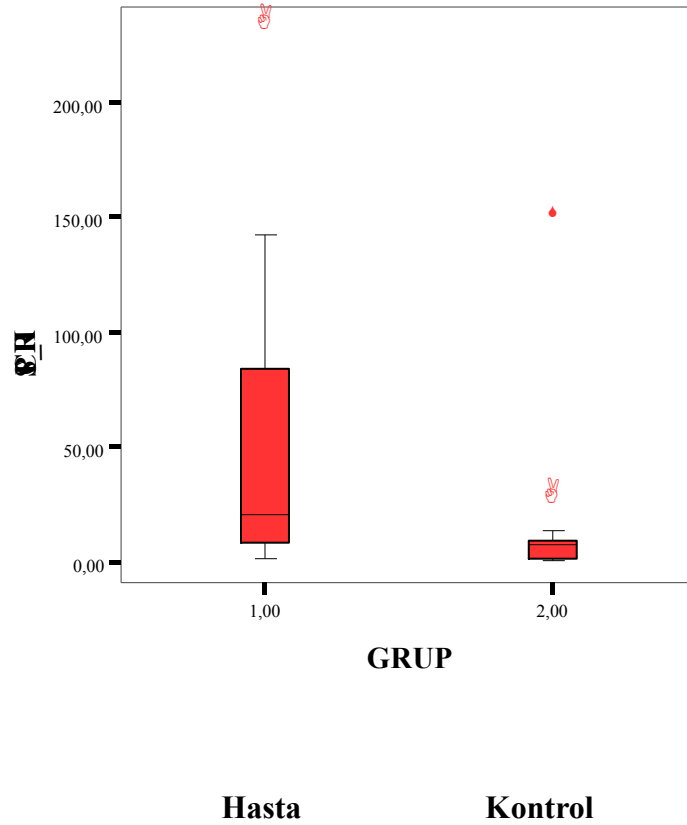
Hasta **Kontrol**
Şekil 4.2. Hasta ve kontrol gruplarında vWF düzeyleri

Fibrinojen düzeyleri hasta grubunda 470.05 ± 38.81 mg/dl, kontrol grubunda 440 ± 5.93 mg/dl idi. Fibrinojen değerleri arasında hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. (Şekil4.3)



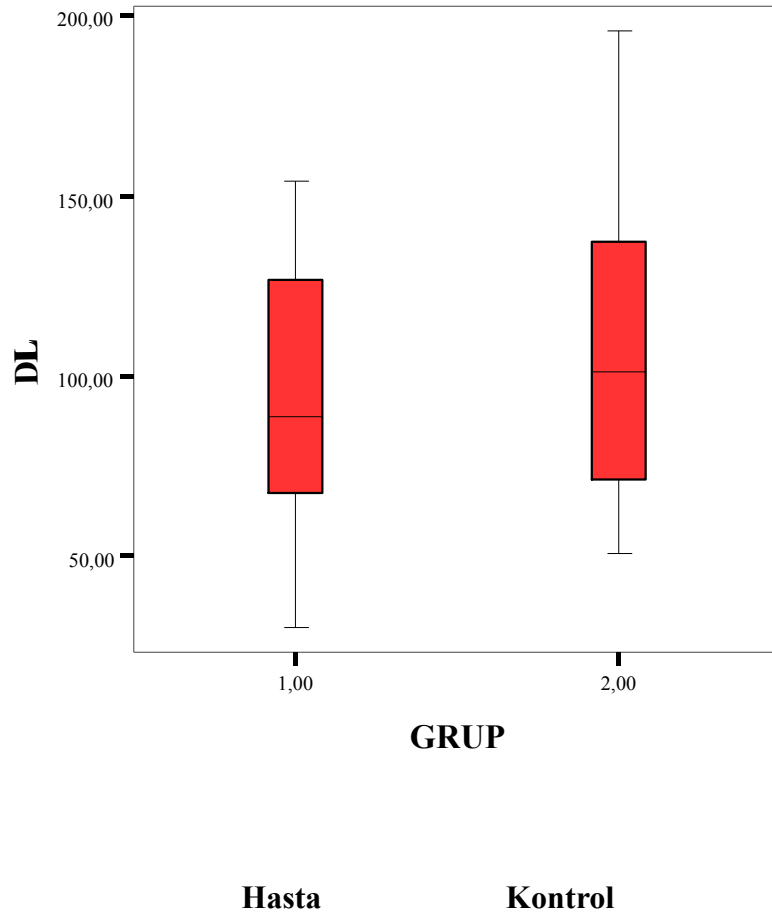
Hasta **Kontrol**
Şekil 4.3. Hasta ve kontrol gruplarında fibrinojen düzeyleri

CRP seviyeleri hasta grubunda 20.55 ± 1.3 mg/L, kontrol grubunda 7.3 ± 0.91 mg/L saptandı. CRP değerlerine göre hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık vardı. (<0.01)



Şekil 4.4. Hasta ve kontrol gruplarında hs CRP düzeyleri

Kolesterol düzeyleri (LDL) hasta grubunda 88.5 ± 22.25 mg/dl, kontrol grubunda 101 ± 28.7 mg/dl idi. Fibrinojen değerleri arasında hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. (Şekil4.5)



Şekil 4.5. Hasta ve kontrol gruplarında LDL düzeyleri

5. TARTIŞMA

Oklüziv arter hastalıkları yapılan bütün çalışmalara ve geliştirilen tedavi yöntemlerine rağmen morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biri olmaya devam etmektedir(2). Bu hastalık ve komplikasyonların önlenmesinde harcanan iş gücü ve maliyet her geçen gün daha da artmaktadır.

Arteriyel oklüziv hastalıkların invaziv yöntemlerle tanı ve tedavisinin planlanmasından önce noninvaziv yöntemlerin denenmesi uzun süredir tartışılan bir konudur. Yapılan çalışmalarda çeşitli parametreler değerlendirilmiş özellikle bazı parametrelerin oklüzyon ve trombus oluşumu ile yakın ilişkili olduğu saptanmıştır(7). Çalışmamızda daha önceki çalışmalarda da oklüzyon ile yakın ilişkisi olduğu saptanan homosistein, vWF, fibrinojen, CRP ve kolesterolün kan değerlerinin diagnostik değeri üzerine çalışıldı.

Bakılan parametrelerle ilgili olarak, yapılan bazı çalışmalarda homosistein düzeyleri düşürülen hastalarda arteriyel oklüziv hastalıkların progresyonunda azalma saptanmıştır. Başka bir çalışmada ise homosistein düşürücü tedavi sonrası hastaların femoral ve karotid arteroskleroz progresyonunun homosistein düşürücü tedavi ile ilişkili olmadıkları görülmüştür(6,15). Temel çalışmalarda, homosisteinin hem ateroskleroza hem de trombozu arttırdığı gösterilmiştir(36). Hem vaka-kontrollü hem de kohort olan gözlemsel epidemiyolojik çalışmalar, homosistein seviyeleri yükselmiş olan hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin az-orta derecede artmış olduğunu göstermiştir(45). Randomize deneylerin örnek hacmi az olmasına rağmen vaatte bulunuyor gibi görünse de, sonuçları tutarlı görünmemektedir. Böylece homosistein seviyelerin düşmesi ile birlikte miyokardiyal enfarktüs, inme ve periferik vasküler hastalık dâhil kardiyovasküler hastalık riskinde azalma olup olmadığı açık değildir. Bu çalışmada kan homosistein düzeyi hasta grubunda yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamsızdı. Elde edilen bulgularla arteriyel oklüziv hastalıklar ile kan homosistein değeri arasında bağlantı kurulamadı.

Endotel hücre hasarı veya disfonksiyonuna yol açan inflamatuvar ve aterosklerotik damar hastalıklarında yüksek vWF düzeyleri tespit edilmektedir(95). Bu da vWF' ün endotel disfonksiyon veya zedelenmesinin göstergesi olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Ayrıca vWF, subklinik ateroskleroz ve arteriyel ağacın farklı bölümlerindeki endotelial hücre disfonksiyonunu arasında fizyolojik bağlantı kurmak için önemli bir sistemik göstergedir. Literatürde özellikle periferik damar hastalıkları ile ilişkilendirilmiş olsa da diğer arteriyel oklüziv hastalıkları da kapsayan çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Tromboz ve endotel hasarının yoğun yaşandığı bir süreç olan arteriyel oklüziv hastalıkları olan hastalarda vWF seviyesinin hastalarda yüksek çıkması şaşırtıcı bulunmadı.

Fibrinojen fibrin prekürsörü bir metabolittir. Plak yırtılmasını ve trombosit aktivasyonunu gösteren biyokimyasal belirteçler trombotik bir olayın öncesinde, takipte ve prognozda değerli bilgiler verebildiğine dair çalışmalar bulunmaktadır. Trombotik olay plazmada inaktif olarak bulunan pıhtılaşma faktörlerinin aktif forma dönüşmesi, ardından trombin ve fibrin ile pıhtı oluşumunu içeren bir dizi reaksiyon sonucu oluşmaktadır. Koroner tromboz tespitinde fibrinojeninin yol gösterici olabileceğine dair yayınlar bulunmaktadır. Ancak bazı otörlerin yaptığı çalışmalarda da fibrinojen kan düzeyinin tanıda değerli bir parametre olmadığı ortaya konulmuştur. Bu çalışmada da arteriyel oklüziv hastalığı olan grup ile kontrol grubu arasında kan fibrinojen düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmadı. ($p>0.05$)

CRP değerleri yüksek olan erkeklerde iskemik stroke geçirme riski iki kat, kadınlarda MI veya stroke geçirme riski yedi kat daha fazladır. CRP' nin ayrıca obezlerde, insülin rezistansı olanlarda ve endotelial disfonksiyonlularda yüksekliği gösterilmiştir(144). Lökosit miktarı, CRP düzeyi ve diğer inflamatuvar parametreler gelecekte oluşabilecek kardiyovasküler olayları tahmin etmede kullanılabilir. 65 yaş ve üzeri inme hikâyesi veya kronik atrial fibrilasyonu olmayan geniş bir hasta grubunda 10,2 yıllık takipte yüksek CRP değerinin iskemik inme olayında, karotid intima-media kalınlığı ile prezante edilen ateroskleroz şiddetinden bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır(148). Yapılan değerlendirme sonucunda karotid arter

aterosklerozunun erken safhalarında, CRP konsantrasyonunun karotid aterosklerotik aktivitesinin değerlendirilmesinde, ateroskleroz yaygınlığından daha güvenilir bir gösterge olduğu bildirilmiştir(149). Ayrıca CRP konsantrasyonu karotis aterosklerotik plağının kompozisyonu ile ilişkilendirilebilir. Çünkü yüksek CRP değerleri daha aktif, anstabil ve inmeye neden olmaya daha yatkın plaklar ile ilgilidir. Bu çalışmada da CRP düzeyleri arteriyel oklüziv hastalığı olan hastalarda kontrol grubuna oranla anlamlı yüksek bulundu. ($p<0.01$)

Ana kaynaklarda arteriyel oklüziv hastalıkların etiolojisinde majör risk faktörleri arasında adı geçen yüksek LDL düzeyi çalışmamız içerisinde değerlendirildi. Türkiye değerleri temel alınarak hazırlanmış olan TEKHARF(153) ve Türk Kalp Çalışması(154) gibi çalışmalar da LDL kolesterol değerleri ile ateroskleroz arasındaki doğru orantı gösterilmiş olsa da bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmadı($p>0.05$).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Arteriyel oklüziv hastalıkların daha ucuz ve kolay ulaşılır yöntemler olan minimal invaziv yöntemlerle önceden tespiti uzun süredir tartışılan bir konudur. Daha önce yapılan birçok çalışmada kan örneklerinde çeşitli parametreler çalışılmış, ateroskleroz oluşumuna katkısı olduğu düşünülen birçok parametre hakkında bazen birbiri ile çelişen çeşitli sonuçlara varılmıştır. Çalışmamızda bu parametrelerden homosistein, vWF, fibrinojen, CRP ve lipid değerlerini klinik hastalarımız ve kontrol grubu üzerinde çalışıldı. İncelenen iki grup arasında vWF ve CPR düzeyleri arasında anlamlı derecede fark gözlenirken homosistein, fibrinojen, kolesterol düzeylerinde fark gözlenmedi.

Bu bulgular ışığında arteriyel oklüziv hastalığı olduğu düşünülen hastalarda invaziv yöntemlerden önce CRP ve vWF değerlerinin kan örneklerinde değerlendirilmesi invaziv yöntemin gerekliliğini ön görmede fayda sağlayıcı rol oynayabileceği görüşünderiz.

KAYNAKLAR

1. Çakır S, Özme S, Ciliv G, Renda N. 50 yas altında enfarktüs hikâyesi olan ailelerin çocuklarında aterosklerotik hastalık risk faktörleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1991;34: 115–120.
2. Verhoef P, Kok FJ, Kruyssen DA, Schouten EG, Witteman JC, Grobbee DE, et al. Plasma total homocysteine, B vitamins, and risk of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:989-95.
3. Konecky N, Malinow MR, Tunick PA, Freedberg RS, Rosenzweig BP, Katz ES, et al. Correlation between plasma homocysteine and aortic atherosclerosis. *Am Heart J* 1997;133:534-40.
4. Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GM, Briet E, Reitsma PH, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:759-62.
5. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337:230-6.
6. Sakurabayashi T, Fujimoto M, Takaesu Y, Haginoshita S, Goto S, Aoike I, et al. Association between plasma homocysteine concentration and carotid atherosclerosis in hemodialysis patients. *Jpn Circ J* 1999;63:692-6.
7. Schnyder G, Pin R, Roffi M, Flammer Y, Hess OM. Association of plasmahomocysteine with the number of major coronary arteries severely narrowed. *Am J Cardiol* 2001;8:1027-30.
8. Stubbs PJ, Al-Obaidi MK, Conroy RM, Collinson PO, Graham IM, Noble IM. Effect of plasma homocysteine concentration on early and late events in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2000;102:605-10.
9. Chambers JC, McGregor A, Jean Marie J, Obeid OA, Kooner JS. Demonstration of rapid onset of vascular endothelial dysfunction after hyperhomocysteinemia. *Circulation* 1999;99:1156-60.

10. Tawakol A, Omland T, Gerhard M, Wu JT, Creager MA. Hyperhomocysteinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation* 1997;95:1119-21.
11. Blann AD. Plasma von Willebrand factor, thrombosis, and the endothelium: the first 30 years. *Thromb Haemost* 2006; 95: 49-55.
12. Morange PE, Simon C, Alessi MC, et al. Endothelial cell markers and the risk of coronary heart disease: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) study. *Circulation* 2004; 109: 1343-1348.
13. Thompson SG, van de Loo J. ECAT Angina Pectoris Study: 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.
14. Duguid JB. Trombosis as a factor in the pathogenesis of aortic atherosclerosis. *J Pathol Bacteriol* 1946; 58: 297-212.
15. Hamsten A. The hemostatic system and coronary heart disease. *Thromb Res* 1993;70:1-38.
16. Meade TW. North WSR, Chakrabarti R, et al. Haemostatic function and cardiovascular death: early result of a prospective study. *Lancet* 1980; i: 1050-1054.
17. Meade TW. Mellows S, Brozovic M. et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal result of the Northwick Park heart study. *Lancet* 1986, ii:533-537.
18. Yamell JWG. Fehily AM. Milbank J. Kubicki AJ. Eastham R. Hayes TM. Determinants of plasma lipoproteins and coagulation factors in men from Caerphilly, South Wales. *J Epidemiol Commun Health* 1983; 37: 137-140.
19. Kannell WB. D'Agostino RB. Belanger AJ. Fibrinogen. Cigarette smoking and risk of cardiovascular disease: Insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113: 1006-1010.

20. Thompson SG, van de Loo J. ECAT Angina Pectoris Study: 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.
21. Cooper J, Douglas AS. Fibrinogen level as a predictor of mortality in survivors of myocardial infarction. *Fibrinolysis* 1991; 5: 105-108.
22. Thompson SG, van de Loo J, Haverkate F. Principal results of the ECAT Angina Pectoris Study (Abstract). *Thromb Haemostas* 1991; 65: 816.
23. Kroop IG, Shackman NH: level of C-reactive protein as a of acute myocardial infarction. *Proc Soc Exp Biol Med* 1954; 86: 95-7.
24. Beer FC, Hind CRK, Fax KM, Allan RM, Maseri A, Pepys MB: Measurement of serum C-reactive protein concentration i myocardial ischaemia and infarction. *Br Heart J* 1982; 47: 239-43.
25. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.
26. Stary HC. Macrophages, macrophage foam cells, and eccentric intimal thickening in the coronary arteries of young children. *Atherosclerosis* 1987;64:91-108.
27. Stary HC: Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 1989;9(suppl I):19-32.
28. Zarins CK, Giddens DP, Bharadvaj BK, Sottiurai VS, Mabon RF, Glagov S: Carotid bifurcation atherosclerosis: Quantitative correlation of plaque localization with flow velocity profiles and wall shear stress. *Circ Res* 1983;53:502-514.
29. Tonkin A, *Atherosclerosis and Heart Disease*, New York, Taylor&Francis Publishing; 2003.

30. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (second of two parts). *N Engl J Med.* 1976;295:420-425.
31. Gajdusek C, DiCorleto P, Ross R, Schwartz SM. An endothelial cell-derived growth factor. *J Cell Biol* 1980;85:467-472.
32. Spurlock BO, Chandler AB. Adherent platelets and surface microthrombi of the human aorta and left coronary artery: a scanning electron microscopy feasibility study. *Scanning Microsc.* 1987;1:1359-1365.
33. Newman WP III, Freedman DS, Voors AW, Gard PD, Srinivasan SR, Cresanta JL, Williamson GD, Webber LS, Berenson GS. Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis: the Bogalusa Heart Study. *N Eng J Med.* 1986;314: 138-144.
34. Sary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1994;89(5):2462-2478.
35. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1995;92(5):1355-1374.
36. Katsuda S, Boyd HC, Fligner C, Ross R, Gown AM. Human atherosclerosis, part III: immunocytochemical analysis of the cell composition of lesions of young adults. *Am J Pathol.* 1992;140:907-914.
37. Jonasson L, Holm J, Skalli O, Bondjers G, Hansson GK. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis.* 1986;6:131-138.

38. Stary HC. Changes in components and structure of atherosclerotic lesions developing from childhood to middle age in coronary arteries. *Basic Res Cardiol.* 1994;89(suppl 1):17-32.
39. Robbins Stanley L. Damar Hastalıkları, In Robbins Stanley L. Editor. *Temel Patoloji.* 6 th ed. Istanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2000. p.289.
40. Rosenberg, I. H.: Homocysteine, vitamins and arterial occlusive disease: an overview. *J. Nutr.* 126(4. Suppl): 1996; 1235-1237.
41. Kang, S. S., Passen E.L., Ruggie, e., Wong, P.W.K., Sora, H.: Termolabl defect of methylen tetrahydrofolat reductase in coronary artery disease. *Circulation* , 1993; 37:47-53.
42. Robinson, K.: Homocysteine and coronary artery disease. *Clev. Clin.J.of Med.* 1994; 61:6.438-449.
43. Backmeer, F. M., Mamotte, C.D., Taylor, R.R.: MTHF reductase gene and CAD. *Circulation*, 1993; 37:47-53.
44. Olszewski, A.J., Szostak, W.B.: Homocysteine content of plasma proteins in ischemic heart disease. *Atherosclerosis*, 1988; 69:109-113.
45. Upchurc, G.R., Welch, G.N., Freedman J.E.: Homocysteine attenmates endothelial glutathione peroxidaz and thereby patents peroxide mediated injury. *Circulation*, 1995; 92:1-28.
46. Graeber, J.E., Slott, J.H., Ulane, R.E., Schulman, J.D.: Effect of homocysteine on platelet and vasculer arachidonic acid metabolism. *Pediatr. Res.*, 1982; 16:490-493.
47. Jacobsen, D.W.: Determinents of hyperhomocysteinemia: A matter of nature and nurture. *Am.J.Clin.Nutr.* 1996; 64:641-642.
48. Lussier, S., Cacan, S., Xhignesse, M., Piolat, A., Selhub, J., Davignon, J.: Plasma total homocysteine in healty subjects, sex spesific relation with biological traits. *Am. J.Clin.Nute*, 1996; 64:587-593.

49. Malinow, M., Nieto, F., Szklo, M.: Carotid artery intima medial wall thickening and plasma homocysteine in asymptomatic adults. *Circulation*. 1993; 87:1107-1113.
50. Rimm, E.B., Stampfer, M.J., Ascherio, a., Giovannuci, E.: Dietary folat vitamin B₆ and vitamin B₁₂ intake and risk of CHD among a long population of men. *Circulation*, 1996; 93:625.
51. Rimm, E.B., Willet, W.C., Hu, B.F., Hennekens, C., Stampfer, M.J.: Folat and Vitamin B₆ consumption and the risk of coronary artery disease in women. *J.Am.Med.Assoc* ,1998; 279:359-364.
52. Tsai, J.C., Perella, M.A., Yarkizumi, M.: Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*. 1994; 91:6369-6373.
53. Malinow, M.R.: Hyperhomocysteinemia. A common and easily reversibl risk factor for occlusive atherosclerosis. *Circulation*, 1990; 81:2004-2006.
54. Gözükara Engin M. Koenzimler ve Eser Elementler, In Gözükara Engin M. Editor. *Biyokimya* 3 th ed. Istanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1997. p.703-710.
55. Ueland, P.M., Refsum, H., Brattström, L.: Plasma homocysteine and cardiovascular disease. *New York, Marcel Deckher*, 1992;183-236.
56. Ueland, P.M., Refsum, H., Stabler, S.P., Malindow, M.R., Anderson, A.: Total homocysteine in plasma or serum: Methods and clinical applications. *Clin. Chem*. 1993; 39(9):1764-1779.
57. Ueland, P.M., Refsum, H.: Plasma homosisteine a risc factor for vascular disease: Plasma levels in health, disease and durg therapy: *J.Lab.Clin.Med*. 1989; 114:473-501.
58. Brattström L., Israelsson, B., Norwing, B.: Impaired homocysteine metabolism in eary onset cerebral and perpheral occlusive arterial disease. *Atherosclerosis*. 1990; 81:51-60.

59. Mudd, S.H., Levy H.L., Skovby, F.: The natural history of homocystinuria due to cystathionine β synthase deficiency, *Am. J. Hum. Genet.* 1985, 37:1-31.
60. Andersson, A., Haltberg, B., Brattström, L., Isaksson, A.: Decreased serum homocysteine in pregnancy. *Eur. J. Clin. Chem.* 1992; 30:377-379.
61. Clark, R., Daly, L., Robinson, K., Naughten, E., et al. Hiperhomocysteinemi an independent risk factor for vascular disease. *N. Eng. J. Med.* 1991; 324:1149-1153.
62. Kushi, L.H., Lenat E.B., Willet V.C.: Health implications of mediterranean diets in light of contemporary knowledge. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995, 61:1407-1415.
63. Ubbink, J.B.: Vitamin nutrition status and homocysteine *Nutr. Rev.* 1994; 52:383-393.
64. Lindenbaum, J., Heaton, E.B., Savage, D.G., Brust, J.C.M., Gourrentt, T.J., Podel, E.R. et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency. *N. Eng. J. Med.* 1988; 318:1720-1728.
65. Stabler, S.P., Marcel P.D., Podell, E.R., Allen, R.H., Lindenbaum, J.: Serum homocysteine is a sensitive indicator of cobalamin and folat deficiency. *Blood.*1988; 66(Suppl.) 55:a.
66. Stabler, S.P., Marcel, P.D., Podell, E.R., Allen, R.H., Savage, D.G.: Elevation of total homocysteine in the serum of patients with cobalamin or folat. *J. Clin. Invest.*1988; 81:466-474.
67. Joosten, E., Pelemans, W., Devos, P., Lesaffre, E., Goossens, W., Criel, A., Verhaeghe, R.: Cobalamin absorption and serum homocysteine and methylmalonic acid in elderly subjects with low serum cobalamin. *Eur.J.Haematol.* 1993; 51:25-30.
68. Wu, L.L., Wu, J., Hunt, S.C., James, B.C., Vincent, M.G.: Plasma Homocysteine as risk factor for early familial coronary artery disease. *Clin. Chem.* 1994; 40(4):552-561.

69. Mineer, S.E., Evrovski, J., Cole, D.E.: Clinical chemistry and molecular biology of homocysteine metabolism: An Update Bioch. 1997; 30(3): 189-201.
70. Stamler, J.S., Osborn, J.A., Jaraki, M., et al: Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. J.Clin.Invest, 1993 91:308-318.
71. Lingren, F., Israelsson, R., Lingren, A.: Plasma homocysteine in acute myocardial infarction. J.Intern Med. 1995; 237:381-386.
72. Harker, L.A., Harlan, J.M., Ross, R.: Effect of sulphinpyrazone on homocysteine induced endothelial injury and arteriosclerosis in baboons. Circ.Res. 1991; 53:731-739.
73. Di Minno, G., Davi, G., Margaglione, M., et al: Abnormally high thromboxane biosynthesis in homozygous homocystinuria. J.Clin.Invest. 92:1400-1406, 1993.
74. Ueland, P.M.: Pharmacology and biochemical aspect of SAM and SAM hydrolase. Pharmacol. Rev., 34:223-253, 1982.
75. Malinow, M., Nieto, F., Szklo, M.: Carotid artery intima medial wall thickening and plasma homocysteine in asymptomatic adults. Circulation. 87:1107-1113, 1993.
76. Hajjar, K.A.: Homocysteine induced modulation of tissue plasminogen activator binding to its endothelial cell membrane receptor. J.Clin.Invest. 1993; 91:2873-2876.
77. Harpel, P.C., Chang, V.T., Borth, V.: homocysteine and other sulphhydryl compounds enhance the binding of lipoprotein (a) to fibrin. Proc. Nat. 1992; Acta.Sci. 89:101.
78. Israelsson, B., Brattström, L.E.: Homocysteine and Myocardial infarction. Atherosclerosis. 1988; 71:227-233.

79. Lentz, S.R., Sadler, E.: Homocysteine inhibits von-Willebrand factor processing and secretion by preventing transport from the endoplasmic reticulum. *Blood*, 1993; 81:683-689.
80. Refsum, H., Ueland, P.M.: Plasma homocysteine in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res.* 1991; 51:828-835.
81. Stabler, S.P., Allen, R.H., Savage, D.g., Lindenbaum, J.: Clinical spectrum and diagnosis of Cobalamin deficiency. *Blood*. 1990; 76:871-881.
82. Ueland, P.M., Refsum, H.: Perturbation of homocysteine metabolism by pharmacological agents in experimental in clinical use. *Humana pres.* 1987,269-278.
83. Ubbink, J.B., Vermaak, W.J.H., Bennet J.M., Becker, P.J., Van-Staden, D.A., Bissbort, S.: The prevalence of homocysteinemia and cholesterolemia in angiographically defined coronary artery disease. *Clin.Worchens.* 1991; 69:527-534.
84. Wilcken D.E.L., Gupta, W.J., Betts, A.K.: Homocysteine in the plasma of renal transplant recipients: Effect of cofactors for methionine metabolism. *Clin.Sci.* 1981; 61:743-749.
85. Jacques, P., Bostom A., Williams, R.: Relations between folat status, a common mutation in MTHFR and plasma homocysteine concentrations. *Circulation*, 1996; 93:7-12.
86. Murph-Chutoian, D.R., Wexman, M.P., Greico, A.J., Heininger, J.A., Glasmann, E. et al: Methionine Intolerance: a possible risk factor or coronary artery disease. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1985; 6:725-730.
87. Wall, R.T., Harlan, J.m., Harker, L.A.: Homocysteine induced endothelial cell injury. *Throm. Res.*1991; 18:113-121.
88. Loscalzo, J., The oxidant stress of homocysteinemia, *J.Clin.Invest.* 1996; 98:5.

89. Brattström, L., Israelsson, B., Tengbora, L.: Homocysteine, factor VII, and antithrombin III in subjects with difference gene damage for cystathionine β synthase. *J. Inher. Metab. Dis.* 1989; 12:475-482.
90. Rodgers, G.M., Conn, M.T.: Homocysteine an atherogenic stimulus, reduce protein C activation by arterial and venous endothelial cell. *Blood*, 1990; 75:895-901.
91. Parthasarathy, S.: Oxidation of low-density lipoprotein by thiol compounds leads to its recognition by the acetyl LDL receptor. *Biochem. Acta.* 1987; 917:337-340.
92. Ratnoft, O.D.: Activation of Hageman factor by homocysteine. *Science*, 1988; 162:1007-1009.
93. Lip GY, Blann A. von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? *Cardiovasc Res* 1997; 34: 255-265.
94. Yetkin E, Waltenberger J. Novel insights into an old controversy: is coronary artery ectasia a variant of coronary atherosclerosis? *Clin Res Cardiol* 2007; 96: 331-339.
95. Ruggeri ZM. The role of von Willebrand factor in thrombus formation. *Thromb Res* 2007; 120: S5-9.
96. Vaughan DE. PAI-1 and atherothrombosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1879–1883.
97. Ruggeri ZM. Structure and function of von Willebrand factor. *Thromb Haemost* 1999; 82: 576-584.
98. Ruggeri ZM, Zimmerman TS. The complex multimeric composition of factor VIII/von Willebrand factor. *Blood* 1981; 57: 1140-1143.
99. Wagner DD. Cell biology of von Willebrand factor. *Annu Rev Cell Biol* 1990; 6: 217-246.
100. Titani K, Kumar S, Takio K, et al. Amino acid sequence of human von Willebrand factor. *Biochemistry* 1986; 25: 3171-3184.

101. Hollestelle MJ, Thinnis T, Crain K, et al. Tissue distribution of factor VIII gene expression in vivo--a closer look. *Thromb Haemost* 2001; 86: 855-861.
102. Mendolicchio GL, Ruggeri ZM. New perspectives on von Willebrand factor functions in hemostasis and thrombosis. *Semin Hematol* 2005; 42: 5-14.
103. Inward CD, Pall AA, Adu D, Milford DV, Taylor CM. Soluble circulating cell adhesion molecules in haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 574-578.
104. Bowie EJ, Solberg LA Jr, Fass DN, et al. Transplantation of normal bone marrow into a pig with severe von Willebrand's disease. *J Clin Invest* 1986; 78: 26-30.
105. Andrews RK, Gardiner EE, Shen Y, Whisstock JC, Berndt MC. Glycoprotein Ib-IX-V. *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35: 1170-1174.
106. Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. *Nat Med* 2002; 8: 1227-1234.
107. Savage B, Almus-Jacobs F, Ruggeri ZM: Specific synergy of multiple substrate-receptor interactions in platelet thrombus formation under flow. *Cell* 1998; 94: 657-666.
108. Ruggeri ZM. Von Willebrand factor, platelets and endothelial cell interactions. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1335-1342.
109. Hathaway William E. Von Willebrand Factor, Goodnight Scott H, Hathaway William E, editors. *Disorders Of Hemostasis & Thrombosis* 2nd ed. New York: Mc Graw- Hill 2000, p. 278.
110. Ruggeri ZM, Orje JN, Habermann R, Federici AB, Reininger AJ. Activation independent platelet adhesion and aggregation under elevated shear stress. *Blood* 2006; 108: 1903-1910.
111. Mailhac A, Badimon JJ, Fallon JT, et al. Effect of an eccentric severe stenosis on fibrin(ogen) deposition on severely damaged vessel wall in

- arteria thrombosis: relative contribution of fibrin(ogen) and platelets. *Circulation* 1994; 90: 988-996.
112. Strony J, Beaudoin A, Brands D, Adelman B. Analysis of shear stress and hemodynamic factors in a model of coronary artery stenosis and thrombosis. *Am J Physiol* 1993; 265: H1787-1796.
113. Goto S, Sakai H, Goto M, et al. Enhanced shear-induced platelet aggregation in acute myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99: 608-613.
114. Theilmeier G, Michiels C, Spaepen E, et al. Endothelial von Willebrand factor recruits platelets to atherosclerosis-prone sites in response to hypercholesterolemia. *Blood* 2002; 99: 4486-4493.
115. Bhargava M, Kaul UA, Bhat A, Tyagi S, Khalilullah M. Prevalence and clinical significance of coronary artery ectasia (an angiographic study). *Indian Heart J* 1989; 41: 284-287.
116. Zheng X, Chung D, Takayama TK, et al. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem* 2001; 276: 41059-41063.
117. Blann AD. Plasma von Willebrand factor, thrombosis, and the endothelium: the first 30 years. *Thromb Haemost* 2006; 95: 49-55.
118. Morange PE, Simon C, Alessi MC, et al. Endothelial cell markers and the risk of coronary heart disease: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) study. *Circulation* 2004; 109: 1343-1348.
119. Ray KK, Morrow DA, Gibson CM, et al. Predictors of the rise in vWF after ST elevation myocardial infarction: implications for treatment strategies and clinical outcome: An ENTIRE-TIMI 23 substudy. *Eur Heart J* 2005; 26: 440- 446.
120. Blann AD, Hopkins J, Winkles J, Wainwright AC. Plasma and serum von Willebrand Factor antigen levels in connective tissue disorders. *Annals Clin Biochem* 1992; 29: 67-71.

121. Paleolog EM, Carew MA, Pearson JD. Effects of tumour necrosis factor and interleukin-1 on von Willebrand factor secretion from human vascular endothelial cells. *Int J Radiat Biol* 1991; 60: 279-285.
122. Blann AD, Burrows G, McCollum CN. Oxidised and native low-density lipoproteins induce the release of von Willebrand factor from human endothelial cells in vitro. *Br J Biomed Sci* 2003; 60: 155-160.
123. Kalra J, Chaudhary AK, Prasad K. Increased production of oxygen free radicals in cigarette smokers. *Int J Exp Pathol* 1991; 72: 1-7.
124. Van Mourik JA, Boertjes R, Huisveld IA, et al. Von Willebrand factor propeptide in vascular disorders: A tool to distinguish between acute and chronic endothelial cell perturbation. *Blood* 1999; 94: 179-185.
125. Baroldi G, Silver MD, Mariani F, Guilano G. Correlation of morphological variables in the coronary atherosclerotic plaque with clinical patterns of ischemic heart disease *AM J Cardiovasc Path* 1988;2: 159–172.
126. Gawaz M, et al. Platelet function and platelet leukocyte adhesion in symptomatic coronary heart disease. *Thromb Res* 1996;83: 341–349.
127. Ardissino D, Merlini PA, Ariens R, Cappola R, Bramucci E, Mannucci PM. Tissue-factor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1997; 349:769–771.
128. Ashby, Daniel JL, Smith B. Mechanisms of platelet activation and inhibition. *Hemat Oncol Clin North Amer* 1990;4: 1–26.
129. Lip GYH, Lowe GDO. Fibrin – D-dimer; a useful clinical marker of thrombogenesis. *Clin Sci* 1995;89: 205–214.
130. Barakett N, Role of fibrin D-dimer in acute coronary syndrome. *Tunis Med*. 2004 Jan;82 Suppl 1: 132–135.
131. Freyburger G, Trillaud H, et al. Rapid ELISA D-dimer testing in the exclusion of venous thromboembolism in hospitalised patients. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2000;6.77–81.

132. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, et al. Management of suspected deep venous thrombosis in outpatients by using clinical assessment and D-Dimer testing. *Ann Intern Med* 2001;135:108–111.
133. Matsuo T, Kobayashi H, Kario K, Suzuki S. Fibrin D-dimer in thrombogenic disorders. *Semin Thromb and Hemot* 2000;26: 101–107.
134. Hayashi I. Laboratory diagnosis of left atrial thrombosis in patients with mitral stenosis. *Fukuoka Igaka Zasshi* 1991; 82: 550–561.
135. Barakett N, Role of fibrin D-dimer in acute coronary syndrome. *Tunis Med.* 2004 Jan;82 Suppl 1: 132–135.
136. Mitush R, Siemens HJ, Garbe M, Wagner T, Sheikhzadeh A, Diederich KW. Detection of a hypercoagulable state in nonvalvular atrial fibrillation and the effect of anticoagulant therapy. *Thromb. Haemost.* 1996;75(2): 219–223.
137. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomseon A, Appelby P, Rumbley A, Lowe GDD. Fibrin D-dimer and Coronary heart disease. Prospective study and meta-analysis. *Circulation* 2001;103:2323–2327.
138. Wakai A, Gleeson A, Winter D. Role of fibrin D-Dimer testing in emergency medicine. *Emerg Med J* 2003; 20: 319–325.
139. Ariella Bar-Gil Shitrita et al. D-dimer in patients with acute coronary syndrome presenting with normal cardiac enzymes *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2006; 17: 621–624.
140. Colman RW, Salzman EW, Hirsh J et al. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice JP Lippicott Company, Philadelphia, 1994: 81–93.
141. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: The Framingham study. *JAMA.* 1987;258:1183–1186.

142. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, et al. For the MRFIT Research Group: Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 537-547.
143. International Lipid Information Bureau. *The ILIB Lipid Handbook for Clinical Practice: Blood Lipids and Coronary Heart Disease*. 2nd edn. New York, International Lipid Information Bureau, 2000.
144. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107:499.
145. Ockene IS, Matthews CE, Rifai N, Ridker PM, Reed G, Stanek E. Variability and classification accuracy of serial high-sensitivity C-reactive protein measurements in healthy adults. *Clin Chem* 1997; 47: 426-430.
146. Rifai N. Hs-CRP in the primary prevention of cardiovascular disease: a new utility for an old protein. *The Fats of Life. AACC LVD Newsletter* 2001; XV:1.
147. Erren M, Reinecke H, Junker R, et al: Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2355-2363.
148. Fichtlschere S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102; 1000-1006.
149. Sesso HD; Buring JE; Rifai N; Blake GJ; Gaziano JM; Ridker PM C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003; 290 (22): 2945-51.
150. Ridker PM; Buring JE; Cook NR; Rifai N C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up

- of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107 (3): 391-7.
151. Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E et al. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation*. 1999; 100: 793-798.
152. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA et al. Long term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein: The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 1999; 100: 230-235.
153. Onat H., Avcı G. Ş., Barlan M.M., Uyarel H., Uzunlar B., Sansoy V.: Measures of abdominal obesity assessed for visceral adiposity and relation to coronary risk, *Int J Obes* 28(8): 2004, 1018-25.
154. Mahley R.W., Palaoğlu K.E., Atak Z., Dawson-Pepin J., Langlois A.M., Cheung V., Onat H., Fulks P., Mahley L. L., Vakar F., Özbayrakçı S.: Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins and apolipoproteins *J. Lipid Res*, 1995, 26:839-859.

