

T.C
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KORONER DAMAR TIKANIKLIĞI OLAN KİŞİLERDE
KAN YAĞLARI
BAZI TROMBOJENİK-ANTİTROMBOJENİK FAKTÖRLER
OKSİDAN-ANTIOKSİDAN DURUM VE ARALARINDAKİ İLİŞKİ

86824

Biyolog: Pinar Çetinalp

Kocaeli Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Yönetmeliğinin Biyokimya
Programı İçin Öngördüğü
BİLİM UZMANLIĞI (YÜKSEK LİSANS) TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

Danışman: Doç.Dr.Gülay HERGENÇ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ ARAŞTIRMA FONU
TARAFINDAN DESTEKLENMİŞTİR.
PROJE NO: 44 /1997

T 86824

KOCAELİ
1999

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM BAKANLIĞI
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

İşbu çalışma, jürimiz tarafından Biyokimya Anabilim Dalında BİLİM UZMANLIĞI TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan Ünvanı Adı SOYADI

Prof. Dr. Aytekin OĞUZ
İç Hastalıkları A.B.Dalı Başkanı

İMZA



Üye Ünvanı Adı SOYADI

Yrd.Doç.Dr. Derya AKAYDIN
Biyokimya Anabilim Dalı
Dip. No. 87 AA 066

İMZA



Üye Ünvanı Adı SOYADI (Danışman)

Doç. Dr. Gulay Hergenc

İMZA

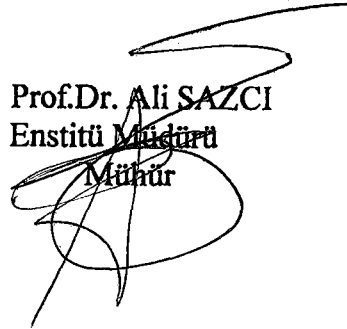


ONAY

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

..../..../199..

Prof.Dr. Ali SAZCI
Enstitü Müdürü
Mühür



T.C. YÜKSEK ÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Özet

Çalışmamızda koroner arter hastalığı anjiyografi ile tespit edilmiş hastalarda trombojenik faktörler, kan lipid düzeyleri, glukoz, oksidan-antioksidan sistemlerinin tayini amaçlandı. Anjiyografi ile koroner arter hastalığı tayin edilen 94 erkek hastadan bypass operasyonu öncesinde kan alındı. Erkeklerin yaş ortalaması 55.1 ± 7.2 idi.

Hastalarda tPAI-1, FVII, ATIII, fibrinojen, total-kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL, trigliserid, Lp(a), ApoA1, ApoB, ApoE, TBARS, Gpx, SOD düzeyleri tayin edildi.

Hastalarımız çok düşük ortalama HDL-kol düzeyine sahiplerdi, bu değer 32.17 ± 11.8 mg/dl idi. Buna karşın yüksek trombogenik faktörlere sahiplerdi. Medyan tPAI-1 değerleri 44.5 ng/ml; ortalama FVII değerleri $111.74 \pm 33.98\%$ ve ortalama fibrinojen değerleri 300.2 ± 99.9 mg/dl idi.

Korelasyon analizleri sonucuna göre erkeklerde trigliserid ile fibrinojen ($p < 0.01$ $r = 0.33$), FVII ($p < 0.05$ $r = 0.29$), TBARS ($p < 0.05$ $r = 0.25$) arasında ; LnVLDL ile fibrinojen ($p < 0.01$ $r = 0.29$) arasında, ApoB ile fibrinojen ($p < 0.05$ $r = 0.28$) arasında; LDL-kolesterol ile FVII ($p < 0.05$ $r = 0.27$) arasında; total kolesterol ile fibrinojen ($p < 0.01$ $r = 0.29$) arasında; vücut kitle indeksi (BMI) ile fibrinojen ($p < 0.05$ $r = 0.25$) arasında önemli ilişki saptanmıştır.

Lipidler ve koagülasyon faktörleri, lipidler ve oksidan-antioksidan durumları arasında korelasyonlar tespit edilmiş, buna rağmen koagülasyon sistem ile oksidan-antioksidan durumları arasında korelasyon bulunmamıştır.

Şişmanlık ve kan lipid düzeylerinin koagülasyonda negatif etkisi belirlenmiştir. Bu nedenle şişmanlık ve kan lipid düzeylerinin kontrolü koagülasyon sisteminde kardiyovasküler olaylar açısından büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: FVII, KAH, şişmanlık, koagülasyon faktörleri, kan lipid düzeyleri, oksidan-antioksidan durum

ABSTRACT

Our aim was to determine the levels of some thrombogenic factors, blood lipids, glucose, oxidant-antioxidant systems in patients with coronary artery occlusion confirmed by angiography. To this end, blood was taken before the bypass operation from 94 male patients. Their mean age was 55.1 ± 7.2 . We determined the blood tPAI-1, FVII, ATIII, fibrinogen, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, VLDL, triglyceride, Lp(a), glucose, Apo AI, Apo B, Apo E, TBARS, GPx, SOD in each patient. Our patients had very low mean HDL-C values, but they had high levels of thrombogenic factors compared with the control group. Their median tPAI-1 value was 44.5 ng/ml; mean FVII value was $111.74 \pm 33.92\%$; mean fibrinogen value was 300.2 ± 99.9 mg/dl.

Results of the correlation analysis indicated that there were significant associations; between blood triglycerides and fibrinogen ($p < 0.01$ $r = 0.33$), FVII ($p < 0.05$ $r = 0.29$), TBARS ($p < 0.05$ $r = 0.28$); between ln VLDL and fibrinogen ($p < 0.01$ $r = 0.29$); between Apo B and fibrinogen ($p < 0.01$ $r = 0.29$); between LDL-C and FVII ($p < 0.05$ $r = 0.27$); between total cholesterol and fibrinogen ($p < 0.01$ $r = 0.29$); between BMI and fibrinogen ($p < 0.05$ $r = 0.25$). Correlations between lipids and coagulation factors, between lipids and oxidant-antioxidant status were detected however no correlation was obtained between oxidant-antioxidant status and coagulation factors. Negative effects of obesity and blood lipid levels on coagulation were observed. Hence control of obesity and blood lipid levels will have beneficial effects on the coagulation system hence on cardiovascular events.

Key Words: FVII, CAD, obesity, coagulation factors, blood lipid levels, oxidant-antioxidant status.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince kıymetli bilgileri, ilgisi ve desteği ile yanımda olan çok değerli hocam ve danışmanım Doç.Dr.Gülay HERGENÇ'e,

Katkı ve yardımlarından dolayı Florence Nightingale Hastanesi Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi sayın Prof.Dr.Bingür SÖNMEZ'e ve ekibine,

İlgi ve yardımlarından dolayı çok kıymetli hocam Yrd.Doç.Dr.Derya AKAYDIN'a,

Değerli yardımlarından dolayı Kocaeli Üniversitesi Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Araştırma Görevlisi sayın Dr.Oğuz OMAZ'a,

Tez çalışmam boyunca yardım ve ilgilerinden dolayı tüm çalışma arkadaşlarıma ve gösterdikleri sevgi ve hoşgörüden dolayı canım aileme teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

| | |
|---|----------|
| ÖZET..... | III |
| ABSTRACT..... | IV |
| TEŞEKKÜR..... | V |
| İÇİNDEKİLER..... | VI |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ..... | IX |
| ŞEKİLLER DİZİNİ..... | X |
| ÇİZELGELER DİZİNİ..... | XI |
| 1. İSKEMİK KALP HASTALIKLARI..... | 1 |
| 1.1 Ateroskleroz..... | 1 |
| 1.2 Akut Miyokard İnfarktüsü..... | 3 |
| 1.2.1 Etyoloji..... | 4 |
| 1.3 Hemostaz Sistemi= Kan Kaybının Önlenmesi..... | 6 |
| 1.3.1 Vasküler Hemostaz..... | 6 |
| 1.3.2 Sellüler Hemostaz..... | 6 |
| 1.3.2.1 Trombosit Tıkacı Oluşumu..... | 6 |
| 1.3.2.1.1 Trombositler..... | 6 |
| 1.3.3 Kan Koagülasyon Sistemi..... | 10 |
| 1.3.3.1 Ekstrinsik Mekanizma..... | 11 |
| 1.3.3.2 İntrensik Mekanizma..... | 12 |
| 1.4 Fibrinolitik Sistem..... | 14 |
| 1.4.1 (Plg) Plazminojen..... | 14 |
| 1.4.1.1 Plazminojen Aktivatörleri..... | 15 |
| a) (tPA) Doku Plazminojen Aktivatörü..... | 15 |
| b) (uPA) Ürokinaz Plazminojen Aktivatörü..... | 15 |
| c) (SK) Streptokinaz..... | 16 |
| 1.4.1.2 Plazminojen İnhibitörleri..... | 16 |
| 1.4.1.2.1. Plazmin İnhibitörleri..... | 16 |
| 1.4.1.2.2 Aktivatör İnhibitörleri..... | 17 |
| a) tPAI-1..... | 17 |
| b) tPAI-2..... | 19 |
| c) tPAI-3 ve Proteaz Nexin..... | 20 |
| 1.4.2 Koagülasyon Sistemi İnhibitörleri..... | 21 |
| a) Fibrinojen ve Fibrin Degredasyon Ürünleri..... | 21 |
| b) (TFPI) Doku Faktör Yolu İnhibitörü..... | 21 |
| c) Protein C ve Protein S..... | 22 |
| d) (ATIII) Antitrombin III..... | 23 |

| | |
|--|-----------|
| e) (HCII) Heparin Kofaktör II..... | 24 |
| 1.5 Fibrinojen..... | 26 |
| 1.6 (FVII) Faktör VII..... | 30 |
| 1.7 Lipidler, Lipoproteinler ve Ateroskleroza Etkileri..... | 33 |
| 1.7.1 Lipidler..... | 33 |
| 1.7.1.1 Yağ Asitleri..... | 33 |
| 1.7.1.2 Kompleks Lipidler..... | 33 |
| a) (Triaçilgliserol) Trigliseridler..... | 33 |
| b) Fosfolipidler..... | 33 |
| c) Kolesterol..... | 34 |
| 1.7.1.2.1 Kolesterol ve Ateroskleroz..... | 34 |
| 1.7.2 Lipoproteinler..... | 35 |
| a) Şilomikronlar..... | 35 |
| b) (VLDL) Çok düşük yoğunluklu lipoprotein..... | 35 |
| c) (IDL) Orta yoğunluklu lipoprotein..... | 35 |
| d) (LDL) Düşük yoğunluklu lipoprotein..... | 36 |
| e) (HDL) Yüksek yoğunluklu lipoprotein..... | 36 |
| f) Lp(a)= Lipoprotein (a) | 37 |
| 1.8 Apolipoproteinler ve Koroner Kalp Hastalığı ile İlişkiler..... | 38 |
| 1.8.1 Apo A1..... | 38 |
| 1.8.2 Apo B..... | 39 |
| 1.8.3 Apo E..... | 40 |
| 1.9 Serbest Radikaller..... | 41 |
| 1.9.1 Lipid Peroksidasyonu ve Malondialdehit (MDA) Oluşumu..... | 42 |
| 1.10 Antioksidan Sistemler..... | 43 |
| 1.10.1 (SOD) Süperoksit Dismutaz..... | 45 |
| 1.10.2 (GPx) Glutasyon Peroksidaz..... | 46 |
| 2. AMAÇ VE KAPSAM..... | 48 |
| 3. DENEKLER GEREÇ VE YÖNTEMLER..... | 49 |
| 3.1 Glukoz ve Lipidlerin Ölçümü..... | 51 |
| 3.2 tPAI-1 Ölçümü..... | 52 |
| 3.3 FVII Ölçümü..... | 52 |
| 3.4 Lp(a) Ölçümü..... | 53 |
| 3.5 Fibrinojen, ATIII, ApoA1, ApoB, ApoE Ölçümü..... | 53 |
| 3.6 TBARS Düzeyi Tayini..... | 53 |
| 3.7 GPx Enzim Aktivitesi Ölçümü..... | 54 |
| 3.8 SOD Enzim Aktivitesi Ölçümü..... | 56 |

| | |
|---|------------|
| 3.9 Hemoglobin (Hb) Ölçümü..... | 57 |
| 4. SONUÇLAR..... | 59 |
| 4.1 Genel Korelasyonlar..... | 77 |
| 4.1.1 Hastalarda Yapılan Korelasyonlar..... | 77 |
| 4.1.2 Kontrol Grubunda Yapılan Korelasyonlar..... | 78 |
| 4.1.3 Daha Önce Bypass Operasyonu Geçirmeyen Hastaların Korelasyonları..... | 79 |
| 4.1.3 Daha Önce Bypass Operasyonu Geçiren Hastaların Korelasyonları..... | 80 |
| 5. TARTIŞMA..... | 82 |
| 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER..... | 90 |
| KAYNAKLAR..... | 92 |
| EKLER..... | 102 |
| ÖZGEÇMİŞ..... | 103 |



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|----------------|---|
| ATIII: | Antitrombin III |
| BMI: | Vücut Kitle İndeksi |
| DIC: | Yaygın Intravasküler Koagülasyon |
| DKB: | Diastolik kan basıncı |
| EDTA: | Etilendiamintetra asetik asit |
| GPx: | Glutasyon Peroksidaz |
| HDL: | Yüksek yoğunluklu lipoprotein |
| HMWK: | Yüksek molekül ağırlıklı kininojen |
| ICAM1: | intraselüler adezyon molekülü 1 |
| IL 6: | İnterlökin 6 |
| IL 1 β : | İnterlökin 1 β |
| KAH: | Koroner Arter Hastalığı |
| KKH: | Koroner Kalp Hastalığı |
| LCAT: | Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz |
| LDL: | Düşük yoğunluklu lipoprotein |
| MCSF: | Monosit koloni uyarıcı faktör |
| MDA: | Malondialdehit |
| MI: | Miyokard İnfarktüsü |
| mmLDL: | Minimal okside olmuş düşük yoğunluklu lipoprotein |
| PA: | Plazminojen aktivatörü |
| PAF: | Trombosit aktive edici faktör |
| PAYA: | Poliansatüre yağ asidi |
| PDGF: | Trombosit türevli büyüme faktörü |
| Plg: | Plazminojen |
| SK: | Streptokinaz |
| SKB: | Sistolik kan basıncı |
| TBARS: | Tiyobarbütirik asitle reaksiyona giren maddeler |
| TF: | Doku Faktörü |
| TNF α : | Tümör nekroz faktörü α |
| tPA: | Doku plazminojen aktivatörü |
| tPAI-1: | Doku plazminojen aktivatör inhibitörü 1 |
| TXA2: | Tromboksan A2 |
| uPA: | urokinaz plazminojen aktivatörü |
| VCAM1: | Vasküler adezyon molekülü 1 |
| VLDL: | Çok düşük yoğunluklu lipoprotein |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | | |
|------------|--|----|
| Şekil 1.1 | Tıkalı koroner trombusun oluşum mekanizması | 5 |
| Şekil 1.2 | Endotel hücrelerin prokoagulan ve antikoagulan aktivitelerinin şematik açıklaması | 9 |
| Şekil 1.3 | Koagülasyon faktörlerinin trombosit fosfolipid yüzeyde biraraya gelmesi | 10 |
| Şekil 1.4 | İntrinsik ve ekstrinsik koagülasyon sistemleri ve fibrinolitik sistem | 25 |
| Şekil 4.1 | KAH olan kişilerde tPAI-1 düzey dağılımı | 63 |
| Şekil 4.2 | KAH olan kişilerde Lp(a) düzey dağılımı | 63 |
| Şekil 4.3 | KAH olan kişilerde Trigliserid düzey dağılımı | 64 |
| Şekil 4.4 | KAH olan kişilerde VLDL düzey dağılımı | 64 |
| Şekil 4.5 | KAH olan kişilerde SOD düzey dağılımı | 65 |
| Şekil 4.6 | KAH olan kişilerde T.kolesterol düzey dağılımı | 65 |
| Şekil 4.7 | KAH olan kişilerde HDL-kolesterol düzey dağılımı | 66 |
| Şekil 4.8 | Koroner arter hastaları ve kontrol grubunda Glukoz, Kolesterol, Fibrinojen, Trigliserid, LDL-kol değerleri | 68 |
| Şekil 4.9 | Koroner arter hastaları ve kontrol grubunda ApoAI, ApoB değerleri | 68 |
| Şekil 4.10 | Koroner arter hastaları ve kontrol grubunda Lp(a), ATIII, HDL-kol değerleri | 69 |
| Şekil 4.11 | Koroner arter hastaları ve kontrol grubunda ApoE değerleri | 69 |
| Şekil 4.12 | Koroner arter hastaları ve kontrol grubunda LDL-kol/HDL-kol, Total- kol/HDL-kol, ApoAI/ApoB değerleri | 70 |
| Şekil 4.13 | Koroner arter hastaları ve kontrol grubunda TBARS değerleri | 70 |
| Şekil 4.14 | Koroner arter hastaları ve kontrol grubunda ^e GPx değerleri | 71 |

ÇİZELGELER DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Çizelge 1.1 Kanda bulunan pıhtılaşma faktörleri ve eşanlıamlıları | 13 |
| Çizelge 1.2 Fibrinojen yapısındaki fonksiyonel kısımlar | 27 |
| Çizelge 1.3 Fibrinojen değerlerini yükselten patolojik durumlar ve risk faktörleri | 29 |
| Çizelge 1.4.1 Koroner arter hastalığından ve akut miyokard etiyojisinden sorumlu başlıca etkenler | 32 |
| Çizelge 1.4.2 Koroner arter hastalığıyla ilişkili olan başlıca genler | 32 |
| Çizelge 1.5 Antioksidan sistemin başlıca elemanları | 44 |
| Çizelge 4.1 Koroner arter hastalarının ortalama değerleri ve standard sapmaları | 62 |
| Çizelge 4.2 Kontrol grubunun ortalama değerleri ve standard sapmaları | 67 |
| Çizelge 4.3 Bypass operasyonu geçirip geçirmediğine göre grupların ortalama değerleri ve standard sapmaları | 72 |
| Çizelge 4.4 Miyokard infarktüsü geçirip geçirmediğine göre grupların ortalama değerleri ve standard sapmaları | 73 |
| Çizelge 4.5 Lipid düşürücü ilaç kullanımına göre grupların ortalama değerleri ve standard sapmaları | 75 |
| Çizelge 4.6 Heparin kullanımına göre grupların ortalama değerleri ve standard sapmaları | 76 |

1. KORONER KALP HASTALIKLARI

Kardiyovasküler hastalıklar gelişmiş batı ülkelerinde en önemli ölüm nedenlerinden biridir ve bu ölümlerin büyük bölümünden miyokard ve beyin infarktüslerinin başlıca nedeni olan ateroskleroz sorumludur.(Ross, 1986) Son yıllarda 40 yaşını aşan kişilerde koroner arter hastalığı (KAH) gelişmesi nedeniyle yaşam süresinde düşüş tespit edilmiştir.(Turgay,1988) Mortalitede azalma özellikle kolesterol seviyesi ve sigara içme oranındaki düşüşlerle, sosyal hayattaki değişikliklere bağlıdır. Ayrıca koroner yoğun bakım üniteleri, trombolitik tedavi, balon anjioplasti veya koroner bypass cerrahisi gibi revaskülarizasyon girişimleri ile de KAH'da elde edilen olumlu neticeye katkıda bulunmaktadır. Ülkemiz için özellikle korunma yönünden aynı olumlu sonuçları görebilmek zordur. Erkeklerde kadınlardan daha fazla (4:1) KAH hastalığı gelişmektedir. Bu oran 40 yaşından önce KAH gelişimi 8:1 , 40-60 arası 4:1 ve 70 yaşından sonra 1:1dir. Koroner arter hastalığının bilinen en sık rastlanan sebebi, (%99) aterosklerozdur. Koroner arter hastalığının diğer nadir görülen sebepleri ; arterit, embolizm, koroner mural kalınlaşma, koroner lümen daralmasının diğer sebepleri, konjenital koroner arter hastalığıdır.(Gök,1996)

1.1 Ateroskleroz

Anormal tromboz oluşumu tromboembolik ve hemorajik durumları kapsayan bir çok kardiyovasküler hastalıkla ilişkilidir. (Podor et al,1988;Schleef and Loskutoff,1988) Ateroskleroz ve hemostaz arasındaki ilişki ilk kez 1852 yılında Rokitansky tarafından gösterilmişse de, bu konu ile ilgili çalışmalar 1948 yılında Duguid'e kadar başlamamıştır. Son 20 yılda bu konuda çalışmalar yoğunlaşmıştır. (Ulutin ve Berkarda, 1981) Ateroskleroz, aort, ayrıca koroner damarlar, serebral damarlar gibi küçük arterlerde görülen ve yavaş seyreden belirgin bir hastalıktır. Arteriyel duvarın intiması, yağ

depozitleri ve fibröz dokuyla kalınlaşmıştır. Aterosklerozun en sık görüldüğü arterler koroner ve serebral arterler olup , miyokard infarktüsü ve serebral infarktüs (inme) gibi komplikasyonlara sebep olabilir. Aterogenez gelişiminde plak içinde gelişen lipoproteinlerin en önemlisi olan LDL, serbest radikallerce oksidasyona uğrayarak tam olarak oksitlenmeyen mmLDL (minimal okside olmuş LDL) haline geldiğinde monosit ve T-lenfositlerinden adezyon moleküllerinin endotel hücrelere geçişini sağlar. Lipid oksidasyonu sonucu monositleri özgül alanlara çeken ICAM1 (intraselüler adezyon molekülü), ICAM2, VCAM1 (vasküler adezyon molekülü) gibi adezyon molekülleri üretilir. Monosit adezyonu ateroskleroz patogenezinde morfolojik olarak saptanan en erken hücrenel olaydır. Kandaki monosit bir kez arter duvarına girip makrofaja dönüştüğünde sayısız monosit kemotaksi molekülü üretilerek o alana daha fazla monosit gelmesini sağlamaktadır. Monositlerin makrofajlara dönüşümünü lipoprotein oksidasyon ürünleri etkisi altında endotelden sentezlenen MCSF (monosit koloni uyarıcı faktör) kolaylaştırmaktadır. Makrofajlardaki çöpçü reseptörlerince tanınmayan mmLDL daha da oksitlenerek çöpçü reseptörlerince tanınacak şekilde değişime uğrar. Çöpçü reseptörleri asetillenmiş, glikozillenmiş, oksitlenmiş lipoproteinleri tanır ve bu lipoproteinlerin makrofajlar tarafından tutulup içeri alınmasıyla makrofajlar köpük hücrelerine dönüşür. Endotel hücrelerinde köpük hücreleri biriktikçe endotel hasarı oluşur ve subendotelyal kısımlarda bulunan kollajenler vWF aracılığıyla trombositlerle kümeleşir. Kümeleşme sonucu trombositlerden salgılanan faktörler ve granüllerin içerdikleri ADP, Serotonin, PAF gibi önemli ajanlar trombosit agregasyonuna ve trombositlerin koagülasyon sistemine katılımıyla fibrin tıkaçı ve pıhtı oluşumuna yol açar. Oluşan pıhtı aterosklerotik plak yapısına katılır. Plakta makrofaj köpük hücrelerindeki proteaz enzimlerince yırtılma oluştuğunda aterom plaktaki yırtılmayı kapatmaya yönelik olarak tekrar trombosit kümeleşmesi ve pıhtı oluşumu gelişir.(Clair, 1997) Aterosklerotik plak yırtıklarının bulunduğu yerde oluşan tromboz akut koroner sendromların %75'inden sorumludur ve serebral ve periferel aterosklerozun başlıca komplikasyonlarına sebep olmaktadır. Bu ve diğer komplikasyonlar sonucu , sanayileşmiş ülkelerde ölümlerin çoğu ateroskleroz sonucu görülmektedir.

Arterlerin duvarı üç tabakadan ibarettir.

1.İntima (en içte olup kanla en sık ilişkiye giren tabakadır.)

2.Medya (orta tabakadır.)

3.Adventisya (en dış tabakadır.)

İntima, damar lümeni içinde dolaşan kan içerikleri için bir bariyer görevi gören , endotel hücrelerinin meydana getirdiği ince bir tabakadan ibarettir. Endotel hücreleri , muskuler medyanın üstünde bulunan bir bağ doku tabakasına (internal elastik lamina) dayanır. **Medya**, damarın en kalın tabakasıdır, intima ve adventisyadan internal ve external lamina ile ayrılır. Medya esas olarak kollajen, elastin, ve proteoglikanlardan ibaret bir matriks içinde , düz kas hücrelerinden meydana gelir. Medyanın esas fonksiyonu, damar duvarında kasılma ve gevşeme oluşturarak (lümen yoluyla) kan akımının düzenlenmesini sağlamaktır. En dış tabaka olan **adventisya**, artere kan sunan kan damarları,sinirler, fibroblast ve kollajenden ibarettir.

1.2 AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ

Miyokard infarktüsü (MI) , kanlanamama sonucu gelişen geri dönüşümsüz kalp kası nekrozudur. Koroner arterler üzerindeki fiziksel stresler ve oksijen ihtiyacındaki değişiklikler, miyokarda kan sunumunu belirler.

Koroner arterler , othereglatuvar mekanizmalar ve aterosklerotik plaklar içerse de , miyokarda yeterli oksijen sunumunu genellikle devam ettirirler. Ancak koruyucu mekanizmalar bozulduğunda, uzun süreli iskemi ve miyokard infarktüsü gelişebilir. MI son 30 yılda , gerek insidansı ve gerek mortalitesinde belirgin azalma sağlanmış olsa da, günümüzde yine başta gelen ölüm sebeplerinden biridir. MI'den ölümlerin çoğu, medikal tedaviye başlamadan önce görülse de hastane içi mortalite oranı %10-15 dir. MI şiddeti de, miyokard oksijen ihtiyacı ile koroner kan sunumu arasındaki dengesizliğin derecesi ve süresi ile yakın ilişkilidir. İnfarktüsün uzun süreli sonuçları, büyük oranda nekroze olmuş

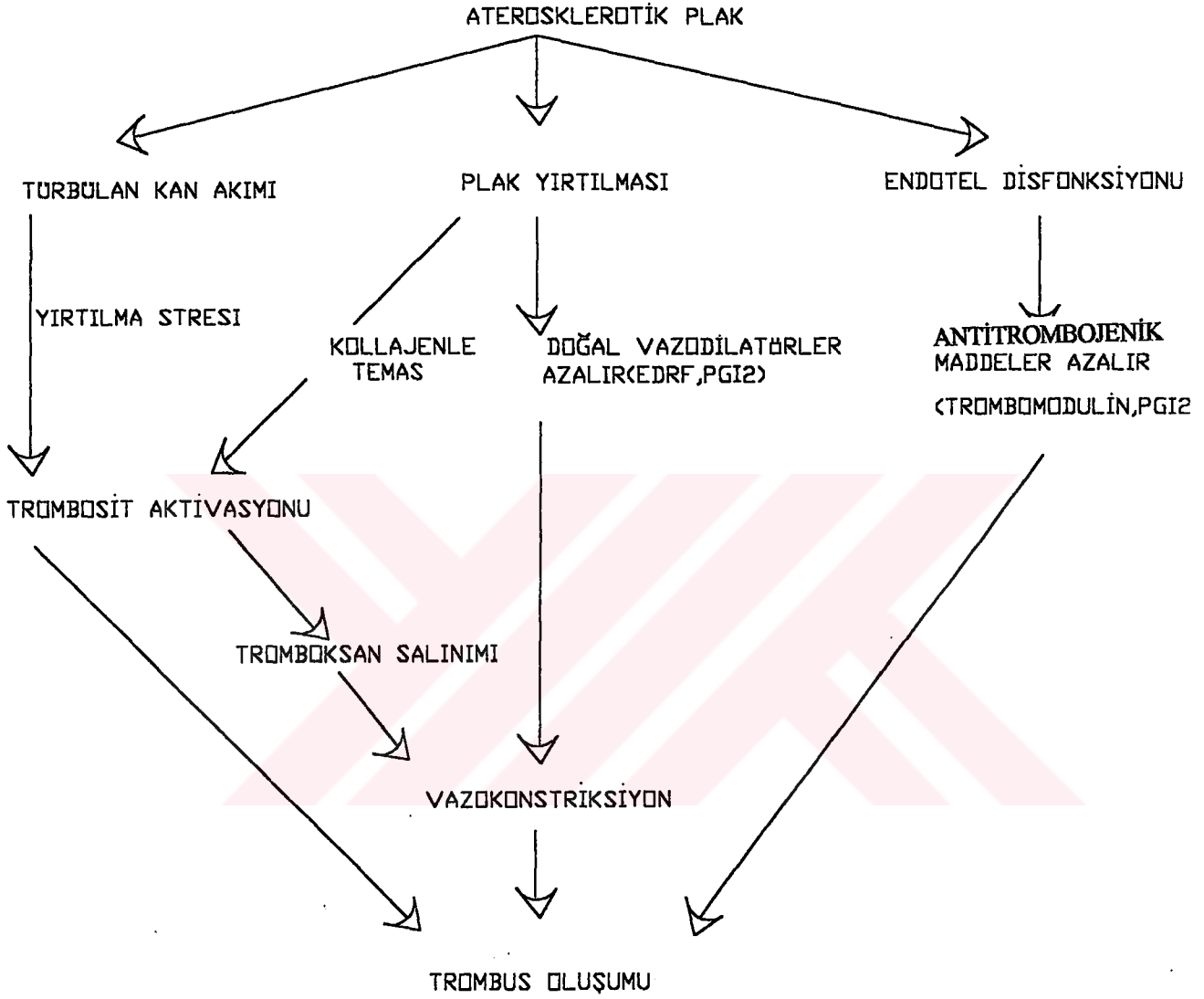
miyokard yaygınlığına bağlıdır. Hastanın semptom ve bulguları, uzamış iskemi esnasında gelişen fizyolojik, hücresel ve biyokimyasal değişiklikleri oluşturur.

1.2.1 Etyoloji

Miyokard infarktüsünün %85'den çoğu ateroskleroz neticesiyle daralmış bir koroner arteri tıkayan akut trombus ile gelişir. Böyle bir trombus; aterosklerotik plak, koroner damar endoteli, dolaşan trombositler ve damar duvarının dinamik vazomotor tonusu arasındaki etkileşimlerle meydana gelmektedir. Miyokard iskemi ve infarktüsünü hazırlayan, ateroskleroz dışı diğer mekanizmalar da bulunabilir. Bunlar:

- Tıkayıcı trombusle birlikte olan ateroskleroz
- Vaskulit sendromları
- Koroner emboli
- Konjenital koroner arter anomalileri
- Koroner arter travma veya anevrizması
- Ciddi koroner arter spazmı
- Kan viskosite artışı
- Miyokard oksijen talebinde aşırı artış (aort darlığı gibi) (Gök,1996)

İskemik semptomlar, özellikle genç bireylerde veya koroner risk faktörleri bulunmayan kişilerde oluşmuşsa, ateroskleroz dışı diğer sebeplerin düşünülmesi gerekmektedir. Ayrıca mekanik veya enfekte olmuş kalp kapaklarından gelişen emboli de koroner dolaşımı tıkayabilir.



Şekil 1.1 Tıkayıcı koroner trombusun oluşum mekanizması

1.3 Hemostaz Sistemi= Kan Kaybının Önlenmesi

Bir kan damarı yırtıldığı veya tahrip olduğu zaman çeşitli mekanizmalarla hemostaz yani kan kaybının önlenmesi sağlanır.

Hemostaz 3 mekanizma ile sağlanabilir.

1.Damar Duvarı⇒ Vasküler Hemostaz

2. Trombositler⇒⇒ Sellüler Hemostaz

3.KoagülasyonSistemi⇒Sellüler Hemostaz

1.3.1 Vasküler Hemostaz

Kan damarı kesildikten veya yırtıldıktan hemen sonra travmanın damar üzerine etkisi ile damar duvarı kasılması olur, bu derhal hasarlanan damardan kan kaybının azalmasını ivedilikle sağlar. Bu primer hemostazdır ve düz kas hücrelerinin stimülasyonu ile kan damarlarının kasılması damar duvarından ve trombositlerden salgılanan bazı vazokonstriktör (serotonin, katekolamin, endotelin vb.) maddelerin salınımıyla gerçekleşir.

1.3.2 Sellüler Hemostaz

Sellüler hemostaz iki prosese bağlıdır.

1.Trombosit tıkaçı oluşumu

2.Kan koagülasyon sistemi

1.3.2.1 Trombosit Tıkaçı Oluşumu

1.3.2.1.1 Trombositler

Trombositler her iki yolda bulunan, yuvarlak ya da oval 2-4 mikron çapında kanın şekilli

elemanlarıdır. Megakaryositlerden kemik iliğinde veya kana geçtikten bir süre sonra özellikle pulmoner kapillerden geçmeye çalışırken parçalanarak oluşurlar. (Guyton and Hall,1996) Nukleusları olmamasına rağmen hücrenin bir çok fonksiyonel karakteristiklerini taşırlar. Trombositlerin %80'i sudur geri kalan kuru ağırlığı ise; inorganik maddeler, proteinler, lipidler, karbonhidratlar ve adenin nükleotidlerinden oluşur. İnorganik maddelerden fonksiyon olarak en önemlileri Ca, Mg, Zn, ve C dur. Trombositlerdeki proteinlerin bir kısmı metabolik bir kısmı fonksiyoneldir. Fonksiyonel proteinlerin en önemlisi 'trombostenin' olup total proteinlerin %15'ini içerir. Trombositlerdeki lipidler fosfolipidler, nötral lipidler, lipoproteinler şeklinde bulunmaktadır. Ayrıca trombositlerdeki serbest yağ asitlerinden kaynaklanan prostaglandinler de önemli olup, trombositlerin agregasyonunda etkindir. Trombosit adenin nükleotidlerinden en önemlileri AMP, ADP ve ATP dir.

Trombositler plazma faktörleri dışında trombosit faktörleri de içerirler. Bunlar trombosit faktör 1,2,3,4 ve 5 (trombosit fibrinojeni) dir.

Trombosit sitoplazmasında bulunan aktif faktörler:

1. Kasılmasını sağlayan, kas hücrelerindeki benzeyen aktin miyozin molekülleri ve diğer bir kontraktıl protein olan trombostenin
2. Ca^{+2} iyonlarını depolayan ve çeşitli enzimleri sentezleyen endoplazmik retikulum ve Golgi apareyenin kalıntıları
3. Mitokondri ve ATP,ADP oluşturan enzim sistemleri
4. Bir çok damarsal ve lokal doku reaksiyonlarını sağlayan prostoglandinleri sentezleyen enzim sistemleri
5. Fibrin stabilize edici faktör (F XIII)
6. Damar endotel hücrelerinin, düz kas hücrelerinin ve fibroblast hücrelerin çoğalma ve büyümelerini böylece hasarlı damar duvarının tamiri için gerekli hücresele büyümeyle sağlıyan büyüme faktörü (trombosit-türevli büyüme faktörü=PDGF)

Trombositlerin hücre membranı da önemlidir. Yüzeylerini kaplayan glikoprotein örtü hasarsız endotele yapışmasını önlerken , hasarlı endotel hücrelerine ve subendotelyal kısımlarda ortaya çıkan kollajenlere yapışmasını sağlar. Bir damarın hasara uğramasıyla

birlikte trombositler subendotelyal kollajen, kapiller bazal membranı, fibroblastlar ve düz kas hücreleri gibi damar duvarının bir çok elemanı ile temas ederler. Bunların hepsi trombosit adezyonuna yol açabilmekle birlikte en kuvvetli uyaran ekstraselüler matriksin major komponenti olan kollajendir. Kollajenle temas eden trombositler:

1.Adezyon 2.Sekresyon (salınım) 3.Agregasyon (kümeleşme)
reaksiyonlarını gerçekleştirir. Bu reaksiyonların tümüne birden 'trombosit aktivasyonu' denir. Trombositler en az iki direk ve bir indirek kollajen reseptörleri taşırlar ve kollajenler bu reseptörlerin her biri için spesifik motiflere sahiptirler. Trombositlerin indirek kollajen reseptörü endotelden sentezlenen von Willebrand faktörü aracılığıyla kollajenlere bağlanmaktadır. (Kenneth J. Clemetson;1998) **von Willebrand faktörü** endotel hücrelerde ve trombositlerde depo edilen ve plazmada sirküle olan multimerik bir proteindir.

von Willebrand faktörü, FVIII'in taşıyıcı proteinidir ve trombosit adezyonu ve kümeleşmesinde yer alan yapışkan bir proteindir.

Trombositlerin indirek kollajen reseptörü : • GPIb-V-IX

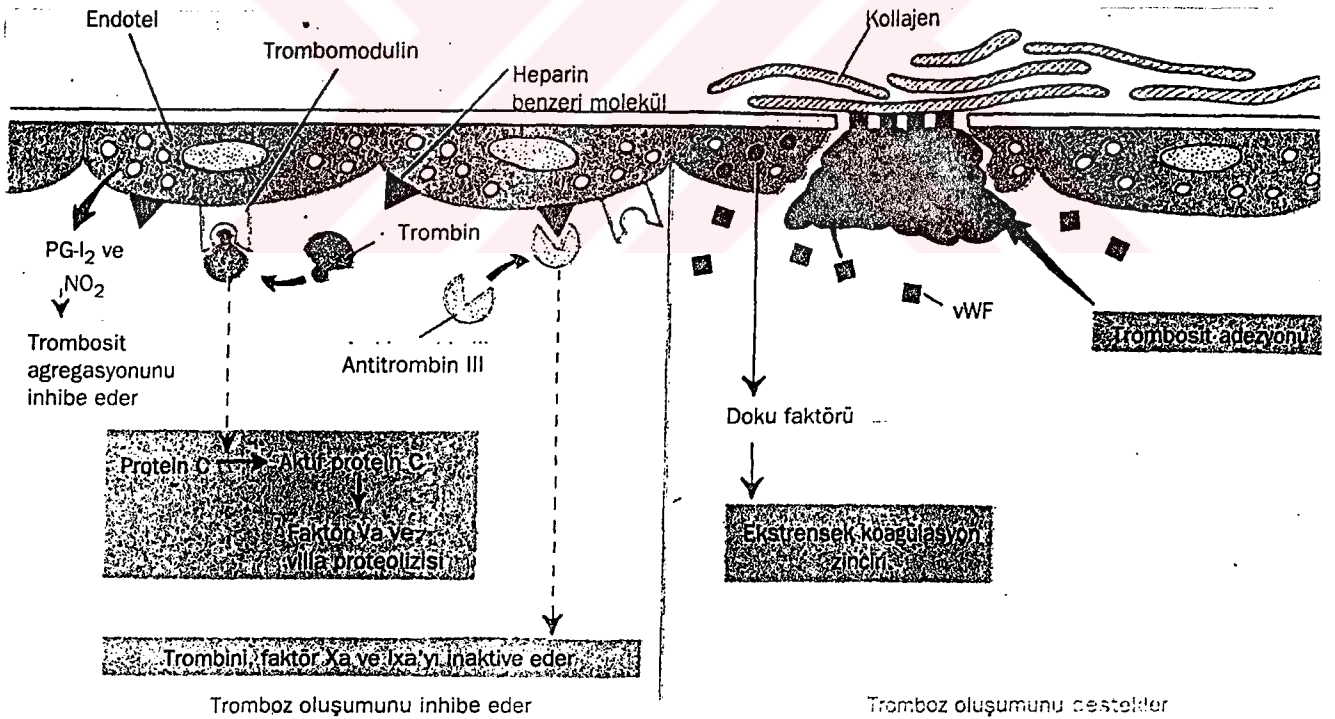
Trombositlerin direk kollajen reseptörleri: • $\alpha 2\beta 1$, GPVI, CD36,p65

(Kenneth J. Clemetson;1998)

Trombositler; reseptörleri aracılığıyla kollajenlere yapışmasıyla birlikte özelliklerini değiştirerek; şişmeye başlarlar düzensiz bir şekil alarak yüzeylerinden sayısız pseudopodlar uzatırlar ve kontraktıl proteinleri güçlü bir şekilde kasılarak çok sayıda aktif faktör ve granüllerin salınmasını sağlar. Serbestlenen granüller bazı kimyasal ajanları içermektedir. Bu ajanların en önemlileri: ADP, Serotonin, Trombosit-aktive edici faktör (PAF), Katekolaminler, Trombosit faktör 4, β -tromboglobulin, Trombosit faktör 3 (fosfolipidler)dir. Ayrıca trombositlerin kollajenlere adezyonuyla trombosit plazma membranından araşidonik asit metabolizmasının siklooksijenaz yoluyla tromboksan sentaz enzimiyle (TXA₂) Tromboksan A₂ oluşur. ADP, TXA₂, PAF geriye dönüşümsüz trombosit agregasyonunu ve vazokonstriktör bir etki ile damar duvarının kontraksiyonunu sağlarlar. Sonuçta trombositler agregasyonları sayesinde trombosit

tıkacını oluştururlar ve bu tıkaç hasarlı damardan daha fazla kan akımı oluşumunu önler. Trombosit tıkaçı başlangıçta kan damar duvarındaki küçük bozulmaları tam olarak önlese de geri dönüşümlüdür. Trombositlerin içerdiği aktin ve miyozin kümeleşmiş trombositlerde kasılmayı uyarır bunun sonucu trombosit tıkaçı sıkı ve güçlü bir hal alarak geri dönüşümsüz forma dönüşür.

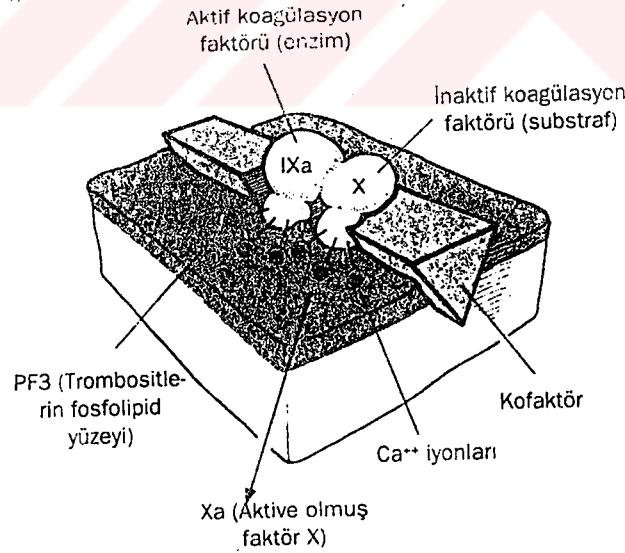
Oluşan trombosit tıkaçı hasarlı endotelden hasarsız endotele uzanmamaktadır. Bunun en önemli sebebi endotel hücrelerinden araziidonik asit metabolizmasının siklooksijenaz yoluyla prostasiklin sentetaz enzimiyle prostasiklin ve nitrik oksiti sentezlemesidir. Prostasiklin (PGI₂) ve nitrik oksit trombosit agregasyonunda inhibitör ajanlardır ve damar gevşemesinden sorumludurlar. Son yıllarda yapılan araştırmalarda aterosklerotik hastalarda trombositlerden MDA ve TXA₂ sentezinin arttığı, endotel hücrelerden PGI₂ sentezinin azaldığı ispatlanmıştır. Ayrıca bu durumda endotel hücreler daha fazla vWF, daha az plazminojen aktivatörü sentezlemektedir. Ayrıca aterosklerotik plak gelişimi sırasında trombositlerin düz kas hücrelerinin gelişimini sağlayan mitojenik faktör veya faktörleri içerdiği bulunmuştur. (Ulutin ve Berkarda, 1981)



Şekil 1.2 Endotel hücrelerinin prokoagülan ve antikoagülan aktivitelerinin şematik açıklaması

1.3.3 Kan Koagülasyon Sistemi

Kan plazmasında koagülasyon sistemi hemostazın ikinci fazını oluşturur ve ilk koagülasyon mekanizması Morawitz tarafından 1904 yılında dört koagülasyon faktörü ile şematize edilmiştir. Bugün trombosit faktörleri fibrinolitik sisteme ait faktörlerin dışında 13 faktörü bulunmuştur. Koagülasyon yolundaki her bir reaksiyon bir enzim(aktif pıhtılaşma faktörü=proteaz), bir substrat(pıhtılaşma faktörünün proenzim hali=zimojen)' i içermekte kimi reaksiyonlarda ise bir kofaktör, reaksiyon hızlandırıcı olarak görev almaktadır. Bu üç proteinde reaksiyon basamaklarında trombositlerin negatif yüklü fosfolipid yüzeylerinde toplanır ve Ca^{+2} iyonları aracılığıyla biraraya gelirler. Pıhtılaşma faktörleri karaciğerden inaktif prokürsörler olarak sentezlenmekte ve aktif forma dönüşünce dönüşümü koagülasyon dizisindeki bir sonraki zimojeni aktive etmektedir. Aktivasyonda inaktif pıhtılaşma faktörü proteolitik olarak kırılıp, oluşan iki ara zincir disülfid bağıyla bağlanarak katalitik aktiviteye sahip tek bir polipeptid bağı oluşmaktadır. Ayrıca beraberinde uzaklaştırılan küçük peptidler "aktivasyon peptidleri" olarak adlandırılır. Koagülasyon mekanizması başlama nedenine göre iki ayrı yol şeklinde incelenebilir.



Şekil 1.3 Koagülasyon faktörlerinin trombosit fosfolipid yüzeyde biraraya gelmesi

1. Ekstrinsik Mekanizma 2. İntrinsik Mekanizma

1.3.3.1 Ekstrinsik Mekanizma

Ekstravasküler dokuların travmaya uğramasıyla aktive olan mekanizma, travmatize doku üzerinden salınan doku tromboplastini veya **doku faktörü** (TF) denilen çeşitli faktörler kompleksi ile tetiklenir. Bu kompleks epitele ait hücrelerde ve sinir sistemi destek doku hücrelerinin membranlarında yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Fosfolipidler ile önemli bir proteolitik enzim içeren lipoproteinden oluşmaktadır. Doku tromboplastini ekstrinsik sistemde FVII ile bağlanır ve F VII'yi aktive eder.(F VIIa).

FVII basit zincir proteindir ve FVIIa haline dönüşüp çift zincir protein haline gelir.

(Muller et al 1986) . FVIIa trombositlerin fosfolipid yüzeyinde FX'un proteolitik olarak kırılıp çift zincir halinde aktif forma dönüşmesini sağlar.

FXa protrombinin trombine dönüşümünü gerçekleştiren protrombin aktivatör kompleksinin (protrombinaz) en önemli komponentidir. Protrombin kompleksinde trombin tarafından aktiflenen FVa, kofaktör görevindedir ve FXa ile trombosit fosfolipid yüzeyinde biraraya gelerek protrombinin trombine proteolitik olarak kırılarak dönüşümünü sağlar. FVIIa aynı zamanda intrinsik mekanizmada yer alan F IX'u aktive eder ve F IXa trombin tarafından aktiflenen ve kofaktörü olan F VIIIa ile trombosit fosfolipid yüzeyinde biraraya gelerek daha fazla sayıda trombin oluşumunu gerçekleştirmiş olur.(Laurence A. Harker et al,1997) . Oluşan trombin fibrinojenin üç zincirli dimerik $(A\alpha, B\beta, \gamma)^2$ yapısının proteolitik olarak kırılıp, düşük molekül ağırlıklı fibrinopeptidlerin ve kendiliğinden polimerize olma yeteneğinde olan fibrin monomerinin oluşumunu sağlar. Fibrinopeptid A, $A\alpha$ zincirinden oluşup 16 aminoasit içermekte; fibrinopeptid B, $B\beta$ zincirinden oluşup 14 aminoasit içermektedir. Fibrin monomer molekülleri başlangıçta non kovalent hidrojen bağlarıyla bağlı olduğundan fibrin

iplikçiklerine polimerize olduğunda zayıftır ve kolayca çözünebilir. Trombositlerce sentezlenen F XIII, trombin tarafından Ca^{+2} iyonları varlığında aktifleştirilip oluşan, FXIIIa, yani fibrin stabilize edici faktör fibrin monomer molekülleri arasında çapraz bağlar kurar fibrin ağının kolayca çözünmeyen kuvvetli üç boyutlu yapısının oluşmasını sağlar. Fibrin yumağına kümeleşen trombositler, kan hücreleri plazmanın katılımıyla pıhtı oluşur.

1.3.3.2 İntrinsik Mekanizma

İntrinsik mekanizma damar duvarının travmaya uğraması, endotel hücre hasarıyla başlar. F XII kollajenle veya cam gibi negatif yüklü bir yüzeye temas ederek proteolitik olarak kırılıp aktif enzim hale geçer. F XIIa intrinsik sistemdeki zincirde proteaz etkisiyle F XI'in aktifleşmesini sağlarken aynı zamanda kallikrein-kinin sistemini de aktiflemektedir. F XIIa plazmada inaktif prekürsör olarak bulunan prekallikreinden kallikrein oluşumunu sağlarken kallikreinin de FXII'yi aktif hale getirme etkisi vardır. Oluşan kallikrein (kininojenaz) ise yüksek molekül ağırlıklı kininojenden (HMWK), bradikinin oluşturur. Plazmada yüksek molekül ağırlıklı kininojenin yanında düşük molekül ağırlıklı kininojen de (LMWK) bulunmakta kallikrein HMWK'e çok daha fazla ilgiyle bağlanmaktadır. Kininler vasküler fonksiyonlarda gerekli enflamatuar reaksiyonlarda önemli rol oynayan maddelerdir. Yüksek molekül ağırlıklı kininojen ve kallikrein bugün koagülasyon faktörleri olarak bilinmekte ve diğer koagülasyon faktörleri gibi karaciğerden sentezlenmektedir. Aynı zamanda FXI'in aktif hale gelirken yüzeye bağlanmasında HMWK aracı yapı olarak görev almaktadır; böylece HMWK hem prekallikrein hem de F XI'in yüzey bağlanmasında aracılık ettiğinden kontak aktivasyon fazında regülatör veya kofaktör olarak rol oynadığı kabul edilir. Bundan sonraki reaksiyonlar zincirinde, F XIa, FIX'u proteolitik olarak trombosit fosfolipid yüzeyde Ca^{+2} iyonları varlığında kırarak aktif hale getirir. FIXa ; trombin tarafından aktiflenen kofaktörü F VIIIa'yı bağladığında oluşan enzim-kofaktör kompleksi F X'u aktif konfigürasyonuna çevirmede

etkilidir (Chang et al,1997) ve bundan sonraki reaksiyonlar ekstrinsik sistemde görüldüğü gibi devam edip ,trombin ve sonuçta fibrin oluşumuyla sonuçlanır.

Çizelge 1.1 Kanda Bulunan Pıhtılaşma Faktörleri Ve Eşanlamlıları

| <u>Pıhtılaşma Faktörü</u> | <u>Eşanlamlıları</u> |
|------------------------------------|--|
| Fibrinojen | Faktör I |
| Protrombin | Faktör II |
| Doku faktörü | Doku tromboplastini |
| Kalsiyum | Faktör IV |
| Faktör V | Proakselerin;labil faktör,Ac-globulin;(Ac-G) |
| Faktör VII | Serum protrombin konversiyon aksetörü(SPCA),prokonvertin,kotromboplastin |
| Faktör VIII | Antihemofilik faktör(AHF) Antihemofilik globulin(AHG) Antihemofilik faktör A |
| Faktör IX | Plazma tromboplastin komponenti(PTC), Christmas faktör;antihemofilik faktör B |
| Faktör X | Stuart faktör;Stuart-Prower faktör |
| Faktör XI | Plazma tromboplastin antesedanı(PTA); Antihemofilik faktör C |
| Faktör XII | Hageman faktör |
| Faktör XIII | Fibrin stabilize edici faktör= Fibrinolitikaz |
| Prekallikrein | Fletcher faktör;Pre-K |
| Kallikrein | Ka |
| Yüksek molekül ağırlıklı kininojen | Fitzgerald faktör;HMWK |
| Trombosit fosfolipidi | PL= Faktör III |
| Trombositler | |

1.4 Fibrinolitik sistem

1956 yılında Astrup pıhtılaşma sistemi ve fibrinolizin denge sistemi içinde devam ettiği fikrini ortaya koymuştur. Koagülasyon sisteminin başlamasıyla fibrinolitik sistem de kontrol altına alınmaktadır.

Pıhtı bir kez oluşunca iki ayrı yönde gelişme gösterebilir.

1. Trombositlerden salgılanan büyüme faktörünün etkisiyle (PDGF) tüm pıhtı fibröz dokuya dönüşür.

2. Pıhtı fibrinolitik sistemce eritilir.

Plazminojen aktivatör (PA) sistemi veya fibrinolitik sistem öncelikle kan pıhtılarının çözünmesinden sorumlu ekstraselüler proteolizi gerektiren genel bir sistemdir. (Ny et al, 1993)

Kan damar duvarında meydana gelen fibrin pıhtısı fibrinolitik enzim sistemlerince kırılıp uzaklaştırılır. Fibrini degrade eden serin proteaz, plazmin fibrinolitik sistemde anahtar enzimdir. (Takada et al, 1994)

1.4.1 Plazminojen (Plg)

Zimogen plazminojen, plazmada ve diğer vücut sıvılarında yüksek konsantrasyonlarda bulunan (Bachmann, 1987; Ny et al, 1993) ve potansiyel proteolitik aktivite kaynağı olan proteindir.

Plazminojen, molekül ağırlığı 92 kDa olan plazma ve diğer ekstraselüler sıvılarda bulunan (Bachmann, 1987) ve major kısmı karaciğerde sentez edilen (Raum et al, 1980) bir glikoproteindir. Plazminojen yapısında, C terminalinde Asn bulunan hafif zincir bulunmakta ve N terminalinde Lys veya Glu bulunan ağır zincir kringle adı verilen 5 tane ilmik yapısı oluşturacak şekilde katlanmaktadır. Glu-Plg'den küçük bir peptidin kopmasıyla Lys-Plg meydana gelmektedir. Plazminojen plazmada serbest veya fibrine bağlı halde bulunabilir. Fibrine bağlı plazminojenin inhibitörlerin önleyici etkisinden

kurtulmuş olduğundan aktivatörlerince aktivasyonu daha etkili olup, Lys-Plg'in fibrine afinitesi Glu-Plg'den daha yüksektir. Plazmin (Pl) plazminojen aktivatörleriyle plazminojenin Arg₅₆₀-Val₅₆₁ peptid bağımlı kırıp molekülü aktive etmesiyle oluşur. Hem plazminojen aktivatörleri (PAs) hem de plazminojen aktivatörlerinin aktivitesini inhibe eden plazminojen aktivatör inhibitörleri hormonlar, sitokinler ve büyüme faktörlerince stimüle edilerek sentez ve sekrete edilir.(Loskutoff et al,1988; Andreasen et al,1990; Ny et al,1993)

Oluşan plazmin proteolitik enzimi fibrin, fibrinojen, tip IV kollajenaz, fibronektin, laminin, elastin, vitronektin, kollajenaz gibi ekstraselüler matriks (ECM) komponentlerini degrade etme yeteneğindedir.(Alexander et al,1991).

1.4.1.1 Plazminojen Aktivatörleri

a) (tPA) Doku plazminojen aktivatörü

tPA molekül ağırlığı 68kDa civarında olan ve antijeni kalp, böbrek, akciğer, yumurtalık, plasentayı içeren farklı dokularda bulunan plazminojenin en etkili aktivatörüdür (Ny et al 1993). En önemli kaynağı damar endotel hücreleridir ve çeşitli vazoaktif ajanların etkisi, adrenalin infüzyonu, egzersiz, stres, travma gibi olaylar sonucu serbestlenir. Aynı zamanda düşük düzeyde tPA'ya endotel ve melanom gibi bir çok hücre kültüründe ve plazmada rastlanmakta, (Ny et al1985; Ny et al,1993) rekombinant bakteri kültürlerinden de elde edilmektedir. Vücutta tPA'nın major kaynağı endotel hücrelerdir.(Levin et al,1982)

b) (uPA) Ürokinaz plazminojen aktivatörü

İkinci derecede önemli fizyolojik aktivatör olan uPA ,ilk kez idrarda bulunmuş(Ny et

al,1993) daha sonra akciğer, böbrekler, plasentayı içeren bir çok dokuda gösterilmiştir. Ayrıca böbrek hücre kültürlerinden elde edilmektedir. uPA, 54 kDa olarak, inaktif tek zincir molekül olarak (scuPA) sentez edilmektedir ve inaktif hali de rekombinant bakteri kültürlerinden tedavi amacıyla elde edilmektedir. Aktif çift zincir formu Lys₁₅₈-Ile₁₅₉ bağının proteolitik olarak kırılmasıyla oluşur (Ny et al,1993)

c) (SK) Streptokinaz

İnsan plazminojeni veya plazminiyle kompleks oluşturup ,SK-plg veya SK-pl kompleksleri olarak plazminojen aktivatörü olarak rol oynar (Takada et al,1994). SK streptokok türü bakterilerden salgılanıp tromboembolizmde tedavi amaçlı kullanılmaktadır.

- Ayrıca F XII'de plazminojenin aktivitesinde aktivatörlerini aktifleştirme yoluyla görev almaktadır.

1.4.1.2 Plazminojen İnhibitörleri

Plazmada bulunan fibrinolitik inhibitörler .

1. Plazmin İnhibitörleri 2. Aktivatör İnhibitörleri

olmak üzere iki grupta incelenir.

1.4.1.2.1 Plazmin İnhibitörleri

Karaciğerden sentezlenip en önemlisi ve ani etkilisi α_2 -antiplazmin olmak üzere α_2 -makroglobin, α_1 -antitripsin ve inter- α -tripsin plazmin inhibitörleridir. Bunlar plazmin ile bağlanarak plazmini inaktive ederler. α_2 -makroglobin ayrıca prekallikrein yoluyla kinin

oluşumunu inhibe eder.

1.4.1.2.2 Aktivatör İnhibitörleri

Önemlileri tPAI-1 ve tPAI-2 dir. Ayrıca tPA-3'ün de üzerinde çalışılmaktadır.

a) tPAI-1 (Doku plasminojen Aktivatör İnhibitörü-1)

tPAI-1 endotel hücrelerden, hepatositlerden ve aynı zamanda trombositlerden(Declerck et al,1988) sentezlenen yaklaşık 50 000 D ağırlığında olan aktif kısmı C terminal ucunda bulunan β mobilitesi gösteren göç özelliğine sahip basitli zincir glikoproteindir. tPAI-1 ,genel serin proteaz inhibitörlerinden (serpinler) tek konformasyonel fleksibiliteye sahip olmasıyla ayrılır. Aktif veya latent formda, doku plasminojen aktivatörüyle (tPA) kompleks oluşturmuş veya oluşturmamış şekilde bulunabilir. Aktif formda sentez edilip kendiliğinden latent forma dönütür ve SDS, guanidyum klorür, üre gibi denatüre edici ajanlarla reaktive edilir. Plazmada PAI-1 'in önemli stabilizasyonunu vitronektin kompleks oluşturarak gerçekleştirir. (Declerck et al,1988;Mimuro and Loskuyoff,1989) Vitronektin trombositlerden sentezlenen adhesif bir proteindir ve diğerlerinden farkı damar duvarı türevli heparan sülfatı da içeren çeşitli glikozaminoglikanlarla etkileşerek proteaz-inhibitör reaksiyonlarının (ATIII tarafından trombinin inhibisyonu gibi)antikoagülan etkisini nötralize eder. (Preissner et al,1989)

Fibrinoliz plazminojen aktivatör inhibitörlerince regüle edilir ki plazmada bulunan tPA (doku plazminojen aktivatörü) ve uPA'ın (ürokinaz) birincil inhibitörü tPAI-1 dir.Trombositlerce sentezlenerek konsantrasyonu arttırılan tPAI-1 lokal fibrinoliz inhibisyonunda primer hemostatik tıkaçı stabil hale getirme yoluyla fonksiyon sahibidir.

PAI-1 iki grup ajanla regüle edilmektedir

•Hücrelerle etkileşerek PAI-1 sentezini arttıranlar:trombin, interlökin 1, tümör nekroz faktörü ,bazı endotoksinler ve büyüme faktörleri PAI-1 sentez oranını arttırır.

•Aktif Protein C direk olarak etkileşerek PAI-1 aktivitesini düşürmektedir.(Schleef and Loskutoff,1988).

PAI-1 ürokinaz aktivitesini inhibe ederek ekstravasküler olaylarda önemli rol üstlenmektedir ki bunların başlıcaları; tümör metastazı, hücre invazyonu, hücre migrasyonudur(Bijnens et al,1997).Ayrıca PAI-1, plazmin ve trombinle kompleks oluşturabilmektedir.(Keijer et al, 1991) Yükselen değerlerine ateroskleroz lezyonlarında lokalize olma yoluyla aterosklerozda(Lupu et al,1993), kardiyovasküler hastalıklarda (Hamsten et al,1985), iskemik kalp hastalığında, akut veya idyopatik tromboembolik hastalıklarda (Nilsson et al,1985), postoperatif durumlarda (D'Angelo et al,1985), hamilelikte (Egbert et al,1988), hipertrigliseridemide, hiperinsülinemide, obesitede (Juhan-Vague et al,1987) yükselmekte miyokard infarktüsü (Prins and Hirsh,1991) gelişiminde rastlanır. Hamilelikte PAI-1 ile birlikte PAI-2, tPA, uPA, fibrinojen, Faktör VII, FaktörVIII, von Willebrand faktörünün de arttığı fibrinolitik aktivitenin ise değişmediği tespit edilmiştir.(Egbert et al,1987)

Postoperatif durumlarda PAI-1 aktivitesiyle birlikte C-reaktif proteinin arttığı tespit edilmiştir.Aynı zamanda fibrinojen gibi akut faz reaktanı olarak görev alır ve her ikisi de vitamin C ile negatif ilişkiye sahiptir.(Woodhouse et al,1997) PAI-1 değerlerinin sabahları günün diğer saatlerine göre daha yüksek olması koroner trombus oluşumuna bağlıdır.(Andreotti et al,1988) Yapılan çalışmalarda PAI-1 düzeyleri ile vücut kitle indeksi (BMI), trigliserit düzeyleri, sistolik kan basıncı, obesite,insülin düzeyi, tip 2 diyabetle pozitif korelasyon , HDL ile negatif korelasyon (Oseroff et al,1989) bulunmuştur.

Bazı araştırmacılar insülin direncinin PAI-1 sentezini lipid metabolizması aracılığı ile arttırdığı tespit etmiş, farklı çeşitteki lipoproteinlerin endotel hücreleri ve hepatositlerden PAI-1 sentezini arttırdığı ortaya çıkarmıştır. Ayrıca hipertrigliseridemik hastalarda VLDL'nin endotel hücrelerden PAI-1 sentezini arttırdığını öne sürmüşlerdir. (Stiko et al,1990;Mussoni et al,1990)

Bazı araştırmacılarca nativ LDL'nin endotelden PAI-1 salınımına etki etmediği fakat minimal okside olmuş (mmLDL) LDL'nin medyadaki PAI-1 durumunu arttırdığı tespit edilmiştir.(Latron et al,1991;Chautan et al,1993) Diğer bir atherogenik lipoprotein olan

Lp(a)'nın da endotelden PAI-1 sentezini stimüle ettiği tespit edilmiştir.(Etingin et al,1991)

Tüm bu çalışmaların sonucunda insülin, proinsülin ve insülin resistansı olan kişilerde aterojenik lipoproteinlerin endotel hücre ve hepatositlerde PAI-1 sentezini arttırdığı kanısına varılmıştır. PAI-1 genindeki genetik varyasyonların artan düzeyiyle ilişkili olduğu tespit edilmiş (Dawson et al,1991) insülin ve VLDL-trigliseridin spesifik PAI-1 genotiplerinin sentezini stimüle ettiği analiz edilmiştir.(Juhan-Vague and Alessi,1993)

PAI-1 düzeylerinin aterotrombus gelişimiyle ilişkili olduğu kanıtlanmış ayrıca damar duvarı hasarının gelişiminde aterojenik lezyonlarda artan PAI-1 ekspresyonunun bulunduğu tespit edilmiştir.(Schneiderman et al,1992) ApoE LDL reseptör bağımlı proteine(LRP aynı zamanda α_2 makroglobulin reseptör olarak da bilinir) bağlanır.Aynı reseptöre (PAI-1 ile bağılı olan veya olmayan) tPA'nın de bağlandığı tespit edilmiş ve ApoE genotipi ile PAI-1'in ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ancak yapılan çalışmalar sonucu ApoE ve PAI-1 arasında ilişki tespit edilememiştir. (Mermod et al,1997)Yapılan son genetik çalışmalarda PAI-1 geninin insülin ve trigliserid tarafından regüle edildiği ve bununla ilgili olarak dinükleotid tekrar dizilerinin bulunduğu tespit edilmiştir. Buna bağılı olarak PAI-1 geninde 4G/5G polimorfizmi 675 bp 5' başlangıç kısmında tanımlanmıştır. Hücrelerde artan PAI-1 sekresyonunun homozigot 4G kısmının bulunmasıyla gerçekleştiği, koroner anjiyografiyle ateroma sahip olduğu tespit edilenler, ailesinde miyokard infarktüsü bulunanların 4G/4Ggenotipine sahip olduğu bulunmuştur. Ayrıca erkeklerde kadınlara nazaran bu genotipe daha sık rastlanılmaktadır. Diğer bir çalışma miyokard infarktüsü riski taşıyanların yüksek düzeyde 4G/4G genotipli PAI-1 düzeyine ayrıca düşük homozigot 5G genotipine sahip olduğu tespit edilmiş, 5G/5G genotipine sahip olanların düşük düzeyde PAI-1 düzeylerine sahip olduğu tespit edilmiştir.(Foy and Grant,1996)

b) tPA-2

PAI-2 öncelikle uPA inhibitörü olarak karakterize insan plazmasından elde edilen

proteindir.

(Ny et al,1993) PAI-2 değerleri normalde plazmada ölçülen değerin altında seyredip hamilelik sırasında özellikle son kısımlarda çok yüksek değerlere ulaşmaktadır.

(Kruithof et al,1987)

Böylece PAI-2 hamilelik sırasında fibrinoliz kontrolünde major rol üstlenmektedir. (Bonnar et al,1990) PAI-2 hamile plazması yanısıra plasenta (Astedt et al,1985) ve periferel kan lökositlerinde de bulunmuştur.

PAI-2 iki moleküler formda bulunur. Birincisi glikozillenmemiş intraselüler 46 kDa luk formu, ikincisi glikozillenmiş ekstraselüler 60 kDa luk formu (Astedt et al,1987;Wun et al,1987) PAI-2 düzeyinin sekresyonu bir çok farklı hücre tipleri arasında görülmektedir.

Çünkü plazminojen aktivatörleri ekstraselüler proteinlerdir ve hem ekstraselüler hem intraselüler formlarının bulunması PAI-2'nin henüz açıklığa kavuşmamış intraselüler fonksiyonlarının varlığına ışık tutmaktadır. (Vassalli et al,1991;Ny et al,1993)

c) tPAI-3 ve Proteaz Nexin

Bu inhibitör ilk kez idrarda bulunmuş, (Stump et al,1986;Schleef and Loskutoff,1988) immunolojik ve fonksiyonel olarak plazma protein C inhibitörlerine benzemektedir.(Schleef and Loskutoff, 1988)

Proteaz nexin de bir inhibitördür ve kültür fibroblastlarda bulunmuştur. (Baker and Gronke,1986;Schleef and Loskutoff,1988)

Son kinetik analizler tPA ve uPA' nın sadece iki PAI leri olduğunu (PAI-1 vePAI-2), PAI-3 ve proteaz nexinin diğer proteazları inaktive ettiği yolundadır. Proteaz nexin ile ilgili çalışmalar sürmektedir çünkü uPA, tripsin ve plazmini benzer şekilde inhibitör olarak etkiler görünmektedir(Schleef and Loskutoff,1988). Buna rağmen proteaz nexinin birincil görevi trombini inhibe etmektir.Benzer şekilde aktive protein C inhibitörü (PAI-3) zayıf olarak tPA ve uPA ile reaksiyona girmektedir.(Heeb et al,1987) Plazmada ve endotel hücrelerde düşük miktarda bulunan PAI-3 ve hiç rastlanılmayan proteaz nexin bu inhibitörlerin plazminojen aktivatörlerinin vasküler inhibitörleri olmadıklarını

gösterebilir.

(Baker and Gronke,1986)

1.4.2 Koagülasyon Sistemi İnhibitörleri

a) Fibrinojen ve Fibrin Yıkım Ürünleri

Plazmin tarafından yıkıma uğrayan fibrinojen ve fibrinin ilk ürünleri yüksek moleküllü ara ürünler olan X ve Y ve bazı düşük moleküllü peptidlerdir. Bunlar başka ara ürün reaksiyonlarına devam ederek daha sonra plazmin tarafından degrade edilmeyen 83.000Da ağırlığında olan D ve 50.000 Da ağırlığında olan E fragmentlerini oluştururlar. Fibrinojen/ Fibrin degredasyon ürünleri antikoagülant etki göstermeleri açısından önemlidir. Trombinin proteolitik aktivitesini inhibisyonunun yanısıra koagülasyon zincirinin devamlılığını durdurup böylece daha fazla fibrin monomer polimerizasyonunu önlemişolurlar.

b) (TFPI) Doku Faktör Yolu İnhibitörü

Doku faktör yolu inhibitörü hem F VIIa/TF regülasyonunda hem de F Xa'nın katalitik aktivitesinde inhibitör olarak rol oynayan serin proteazdır. TFPI endotel hücrelerden sentezlenen intravasküler proteindir. Kan damarlarında en az üç kısımda bulunabilir.

1.Heparin enjeksiyonuyla büyük bir kısmı.(%50-%80) damar duvarında endotelde sentezlenmektedir.(Novotny et al,1991;Hubbart et al,1994)

2.TFPIün bir kısmı plazmada bulunur ve bunun az miktarı (%10-%50) serbest olarak büyük bir kısmı ise (%90) lipoproteinlere(HDL ve LDL) bağlı olarak plazmada sirküle olmaktadır.(Hansen et al,1995)

3. Düşük miktarda TFPI'i trombositlerde bulunmuş ve bu kısım fizyolojik olarak primer hemostazla ilgili bulunmuştur.(Novotny et al,1988)

Heparinle serbestlenen ve plazmada taşınan veya serbest olan TFPI,en fazla antikoagülant etkiye sahipken lipoproteinlere bağlı olan TFPI çok az antikogülant etkiye sahiptir.(Lindahl et al,1991)

TFPI, üç inhibitör domainden oluşup inhibisyonu iki basamakla oluşmaktadır. İlk adımda domainlerinden biri TFPI Xa ile bağlanıp onu inaktive eder. İkinci adımda isefarklı bir domaini TFPI- Xa kompleksi F VIIa/TF 'e bağlanıp aktivitesini nötralize eder. TFPI, iskemiye bağlı doku hasarını ve vasküler düz kas hücre proliferasyonunu önler ve ayrıca yaygın intravasküler hastalıklarda, sepsiste, iskemik kalp hastalıklarında, hiperlipidemi ve üremide etkili olduğu tespit edilmiştir.

c)Protein C ve Protein S

ProteinC karaciğerden basit tek zincir olarak sentez edilip, trombin ile Arg₁₂-Leu₁₃ bağının amino terminal uçta proteolitik olarak kırılarak aktif hale geçen vitamin K bağımlı proteindir. Ayrıca aktivasyonunda kalsiyum ve fosfolipidlerde rol oynamaktadır. ProteinC'nin glutamik asit artıkları hepatik karboksilazla γ -karboksiglutamik asit artıklarına karboksillenir ve vitamin K bu enzimin kofaktörüdür. Trombin aktivasyonu hasarsız vasküler endotelden sentezlenen bir membran proteini ile hızlanmaktadır. Trombomodulin trombine yüksek ilgi ve özgülük ile bağlanmaktadır. ProteinC'nin molekül ağırlığı 62.000Da dur ve aktif hali disülfid köprüsüyle bağlı çift zincirden oluşur.Yüksek molekül ağırlıklı zincir (41.000) molekülün aktif kısmını oluşturur, düşük molekül molekül ağırlıklı kısmı ise γ -karboksiglutamik asit artıklarını oluşturur. Aktif Protein C FVa ve FVIIIa'nın prokoagülant aktivitesini etkisizleştirerek trombus oluşumunun uzamasını önleyerek koagülasyon yolunda önemli bir regülatör olarak rol oynar. ProteinC bunu yaparken vitamin K bağımlı bir protein olan ProteinS'yi kofaktörü olarak kullanır.(Walker,1984) ProteinC ve ProteinS biyolojik fonksiyonunu vitamin K bağımlı γ -karboksilasyon reaksiyonu sonucunda gerçekleştirirler.

ProteinC ayrıca doku plazminojen aktivatörünün (tPA) inhibitörü olan tPA-1'in de inaktif hale gelmesinde etkilidir. ProteinC eksikliği hepatik bozukluğun olduğu durumlarda (hepatit,siroz vb).(Mannucci and Vigano,1982), oral antikoagülan terapisinde (Samama et al,1984) ve yaygın intravasküler hastalıklarda (DIC)(Griffin et al,1982) görülebilir.

Ayrıca kalıtsal ProteinC ve ProteinS eksikliği yükselen tromboembolizm riskiyle ilgilidir.

d)(AT-III) Antitrombin-III

Hemostaz regülasyonunda major rol üstlenen AT-III, karaciğerden sentezlenen 58.000Da olan proteindir ve plazma trombini ve FXa inhibitörü olarak önemli rol üstlenmekte olup serpin grubu (serin proteaz inhibitörü) inhibitörlerinin bir üyesidir. **ATIII iki fonksiyonel kısım içermektedir.**

- İnaktif pseudo-kompleks oluşumunda trombine bağlanan reaktif kısım
- Heparin bağlayan kısım

Her iki kısım da mutasyondan etkilenmekte, gen mutasyonu ile ATIII düzeyi azalmaktadır. Bu eksiklik ilk tanımlanan trombofilik bir bozukluktur ve 1965 yılında Norveign ailesi tarafından tanımlanmıştır. (Laffan and Tuddenham, 1997)

Serin proteaz inhibisyonu inhibitördeki reaktif kısım (arjinin) ile enzimdeki aktif kısmın (serin) biraraya gelmesiyle olur. Bu kompleks oluşumu heparin gibi glikozaminoaminoglikanlarla çok daha fazla artmaktadır. Heparin, hem ATIII hem de proteinazlar üzerindeki heparin bağlayıcı bölgeye bağlanarak reaksiyonda görev almaktadır. Heparine bağlı ATIII, prekallikreinle durgun kompleks oluşturarak kallikreine aktivasyonunu önler. ATIII, ayrıca F IXa, FXIa ve F XIIa'nın da inhibisyonunu sağlar ATIII, antikoagülasyondaki önemli rolünün dışında enflamatuar cevapta antienflamatuar olarak da rol oynayabilir. ATIII düşüklüğü tromboza yakınlık ve heparin tedavisine cevapta bozukluk meydana getirir. ATIII'deki çok az bir düşüş tromboz ve tromboembolik komplikasyon riskini önemli ölçüde yükseltmektedir (Hathaway, 1991) ve uzayan ATIII eksikliği görülen hastaların kardiyopulmoner bypass operasyonu geçirdikleri tespit edilmiştir. İki tip ATIII eksikliği tanımlanmış olup Tip I (basit tip)de bir alelden kaynaklanan ATIII üretiminin eksikliği söz konusudur ve otozomal dominant kalıtsalıdır, 50li yaşlarda Tip I eksikliği \cong 85% tromboz riskini

arttırmaktadır. Tip II ATIII eksikliği anormal ATIII molekülü üretimiyle gerçekleştirilip üç tip mutasyonla birlikte görülebilir:

- Mutasyon trombin reaktif kısmında oluşup ,tromboz riskini artırır ve Tip I gibi otozomal dominanttır.(TipII-RS)

- Mutasyon heparin bağlayıcı kısımda da oluşabilir ve bu daha az belirgindir.(TipII-HBS)

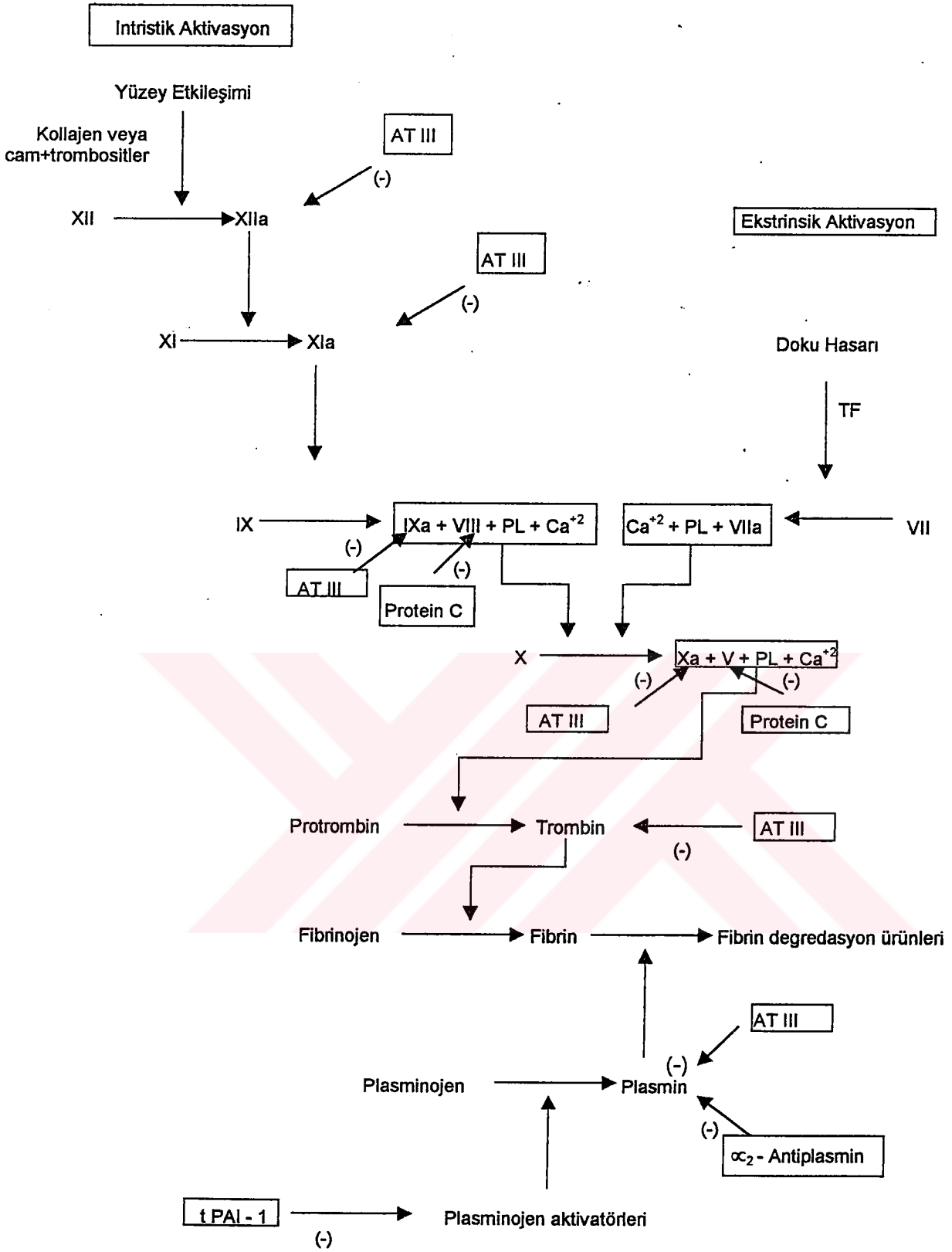
- Üçüncü tip mutasyonlar daha çok belirgin bir noktaya yönelik etkili varyantlar olarak (pleiotropik etkili varyantlar=TipII-PE) adlandırılıp, ATIII'ün trombin reaktif kısmının C terminal kısmında toplanmış olup hem bu kısma hem de heparin bağlayıcı kısma etkilidir. (Laffan and Tuddenham,1997)

ATIII varlığı, ayrıca, yaygın intravasküler hastalıklarda (DIC), başarısız heparin terapisinde, nefrozda, östrojen içerikli oral kontraseptif kullanımında tedavi amaçlı olarak çok büyük rol üstlenmektedir. Immunolojik metodlar ATIII aktivitesine değil, miktarını ölçer.

ATIII eksikliğinde heparin ve kumarin tedavisi uygulanmakta, inflamatuvar sistemin normal seyrinin bozulmaması için verilen heparin dozu iyi ayarlanmalıdır.

e) (HC II) Heparin Kofaktör II

Karaciğerde sentez edilip molekül ağırlığı 70.000 Da civarında olan %15 karbonhidrat içerikli glikoproteindir. HC II 'nin trombin inhibisyonuna yüksek afinitesi vardır ve olayın mekanizması ATIII ile çok benzerdir. HC II'nin trombin ile kompleks oluşturması heparin ile arttırılmakta, fakat ATIII aktivasyonuna göre 5-10 kez daha yüksek konsantrasyonlar gerekmektedir. ATIII'den diğer bir farkı ise trombin ile oluşturduğu kompleksin dermatansülfat, heparansülfat, pentosan polisülfat ve dekstransülfat gibi glukozaminoglikanlarla önemli ölçüde arttırılmasıdır. HC II'nin fizyolojik aktivatörü dermatan sülfattır ve fizyolojik önemi trombini endotel hücrelerde inhibe etmesinden ileri gelir.



Şekil 1.4 İntrinsik ve ekstrinsik koagülasyon sistemleri ve fibrinolitik sistem

1.5 Fibrinojen

İnsan fibrinojeni adı Virchow tarafından 142 yıl önce verilen molekül ağırlığı 340.000 olan(Henschen and McDonagh,1986) üç çift özdeş olmayan peptid zincirinden oluşan proteindir. Bu zincirler $\text{A}\alpha, \text{B}\beta$ vey olup total yapı $(\text{A}\alpha, \text{B}\beta\gamma)^2$ şeklindedir ve her bir ayrı protein içeriği çok çeşitli yapılardan oluşmaktadır.(Henschen,1993) Fibrinojen sentezi karaciğerde (Hantgan et al;1987) ve megakaryositler tarafından gerçekleştirilmektedir. Fibrinojen plazma düzeyi vasküler duvar enflamasyonunu yansıttığından dolayı koroner risk belirteçidir.Koroner arter hastalığında inflamasyona uğramış damar duvarında sitokinlerin üretimi artar bunlar içinde özellikle interlökin 6(IL 6), interlökin 1 β (IL 1 β) ve tümör nekroz faktörü α (TNF α) karaciğerde fibrinojen dahil akut faz proteinlerin üretimini artırır.(Kusher,1993;Maat et al,1996)

En sık rastlanan fibrinojen molekülünde, $\text{A}\alpha$, zinciri 610 aminoasit, $\text{B}\beta$ zinciri 461 aminoasit, γ zinciri 411 aminoasit artığı içermektedir. Pıhtılaşma sırasında trombin enzimi iki çift peptid zincirlerini ($\text{A}\alpha, \text{B}\beta$ gibi) kırarak düşük molekül ağırlıklı A ve B fibrinopeptidleri serbestlenir. Böylece fibrin, $(\alpha, \beta, \gamma)^2$ yapısına sahip olur.Bu yapı bir pıhtı içine polimerleşme yeteneğinde olup, polimerizasyon birbiriyle ilişkili olan ve birbirini tamamlayan iki zıt ünitenin reaksiyonu ile gerçekleşir. Birinci kısım ($\text{B}\beta$) ve γ zincirinin karboksiterminal kısmında, örneğin D domaininde bulunup hem fibrinojen hem de fibrinde aktiftir. Diğer kısım ise α ve β zincirinin aminoterminal kısmında örneğin E domaininde bulunup sadece fibrindeki fibrinopeptidlerin uzaklaştırılmasıyla aktiftir.Altı peptid zinciri 29 disülfid bağıyla bir araya gelmektedir.

İnsan fibrinojeni biyosentezi sırasında ve sonrasında bir çok yapısal komponentinin modifiye olduğu heterojen bir proteindir. Modifikasyonlar genellikle tamamlanmamış ve tek bir molekül içinde bir çok yolla biraraya gelmiştir. Bu yolların başlıcaları, biyosentez sırasındaki oluşum, belli aminoasit artıklarının posttranslasyonel modifikasyonları ve proteolitik yıkımdır.Tanımlanmış posttranslasyonel modifikasyonları: Fosforilasyon, hidroksilasyon, oksidasyon, deamidasyon, glikozilasyon, sulfasyon,

glutamin siklizasyonudur. Tüm bu kalıtsal olmayan yapısal varyantlar çok fazla miktarda değişik fibrinojen varyantları meydana getirir ve böylece tüm insanların kanında bir milyon civarında birbirinden bağımsız fibrinojen yapısı bulunabilir.

Çizelge 1.2 Fibrinojen yapısındaki fonksiyonel kısımlar

| | <u>Prokoagülant</u> | <u>Antikoagülant</u> |
|--------------------|--|--|
| Intrinsik | Trombin bölünmesi Polimerizasyon Çapraz bağlanma | Plasmin bölünmesi |
| Protein Etkileşimi | Trombin Faktör XIII α_2 -antiplazmin | Trombin Plasmin(ojen) Plasminojen aktivatörleri Albumin Kompleman protein C1 q |
| Hücre Etkileşimi | Trombositler(glikoprotein IIb/IIIa) | Eritrositler |
| İyon bağlanması | Ca ⁺² | Heparin,Çinko,Sitrat,EDTA |

Yükselen fibrinojen değerlerinin aterotromboz oluşumunda rol oynayan en az dört mekanizması vardır:

1. Ateroskleroz gelişimi
 2. Kan akımının bozulması
 3. Artan trombosit kümeleşmesi
 4. Geniş ve fazla sayıda stabil fibrin pıhtılarının olutumu (Heinrich and Assmann, 1995)
- Aterosklerotik plaklar; lipidler, glikozaminoglikanlar, çeşitli hücreler, fibrinojen ve fibrin (fibrin boyunca uzanan kollajen ve düz kas hücreleri) ve bunların degradasyon ürünlerini içermektedir. (Smith et al, 1990) Aterosklerotik lezyonların gelişiminde yer alan fibrin akümüasyonu LDL'ye bağlanma ilişkisi gösterir. (Smith and Snaples, 1981)

Akut faz cevap sonucu oluşan , trombus oluşumundaki hemostatik denge bozukluğu, yükselen fibrinojen değerleri, fibrin depozitlerindeki yükselme,damar duvarı değişimleriyle aterotromboz oluşumuna yol açar.(Smith and Thompson, 1994) Fibrinojen arteriyal duvar geçirgenliğini artırır ve sigara gibi endotel hasarına yol açan faktörler fibrinojen miktarı ve etkisini arttırmaktadır. Fibrinojen aynı zamanda kan vizkozitesinin saptanmasında en önemli belirteçtir ve eritrosit kümeleşmesini sağlar.(Cook and Ubben,1990) Yükselen fibrinojen düzeyleri kan vizkozitesini arttırmakta bu da iskemi oluşumuna zemin hazırlamaktadır.

Fibrinojen trombosit kümeleşmesini trombosit glikoproteini IIb-IIIa kompleksine bağlanarak sağlayan başlıca proteindir. (Cook and Ubben,1990) Trombositlerin kümeleşme özellikleri ADP tarafından uyarılan yüzeye fibrinojenlerin bağlanmasıyla gerçekleşir.(Peerschke et al,1980). Ayrıca pıhtı yapısı ve eritilmesinin fibrinojen düzeylerinden etkilendiğini gösteren artan kanıtlar da vardır. (Blomback et al,1994)

Azalan fibrinojen değerlerine yaygın intravasküler hastalıklarda (DIC), primer hiperfibrinolizde, hepatik yetersizlikte ve genetik bozukluklarda görülür.

Yükselen fibrinojen değerleri bağımsız bir risk faktörü olarak büyük oranda arteriyal, periferel, serebrovasküler hastalıklarda görülür ki bunlar: İnme, koroner tromboz, periferel sirkülatuvar eksiklikler, angina, derin ven trombozudur ve bu ilişkiler bir çok kontrollü çalışmalar sonucu tanımlanmıştır.(Mannucci,1993) Ayrıca bir çok kardiyovasküler ve metabolik risk faktörleri artan fibrinojen değerleriyle bağıntılı bulunmuştur. Bunların başlıcaları: Sigara (Krobot et al,1992), stres (Markowe et al,1985), hiperglisemi (Ganda et al,1992), hiperlipoproteinemi (Lowe and G,1992)dir.

Klinik ve patolojik durumlar artan fibrinojen değerlerine yol açmaktadır. Bunlar; kardiyovasküler hastalıklar, yanıklar, operasyonlar, fiziksel travma, inflamatuvar hastalıklar, duygusal stres ve enfeksiyondur. Anjiyografik şiddetteki koroner arter hastalarında fibrinojen ve serum lipoproteinleri arasında güçlü korelasyon bulunmuştur.(Hamsten,1993) Ayrıca plazma fibrinojen düzeylerinin en az kolesterol kadar miyokard infarktüsünde bağımsız risk faktörü olduğu epidemiyolojik çalışmalar sonucu bulunmuştur.(Smith and Thompson,1994) Bundan başka hayat tarzı ve

metabolik faktörler yükselen fibrinojen konsantrasyonuyla bağıntılı bulunmuştur. Örneğin yüksek fibrinojen ile sigara kullanımı, sosyal sınıf (Markowe,1985), kan LDL kolesterol değerleri (Moller and Kristensen,1991) ve egzersiz (Elwood et al,1993), yağdan zengin diyetlerle beslenme ile yakinen ilişkili bulunmuştur.

Cizelge 1.3 Fibrinojen değerlerini yükselten patolojik durumlar ve risk faktörleri

Hastalıklar veya sendromlar

Koroner arter hastalıklar
Periferel vasküler hastalık
İskemik kalp hastalığı
Tromboz
Flebit (Ven iltihabı)
İnme
Enfeksiyon
Sistemik arterioskleroz
Kronik hastalıklar
Sepsis
Arter iltihabı (Arterit)
Raynaud sendromu
Kanser
Diyabet/obesite
Hiperlipidemi
Hipertansiyon

Fiziksel stresler

Doku hasarı, operasyon
Anjiyoplasti
Travma/acı
Hemodiyaliz
Zehirlenme
Anfetaminler

Yanıklar
Arteriyel/Ven bypassları
Yaşlanma
Hamilelik
Asfiksi(boğulma)/Hİpoksi
Fazla yağlı diyetle beslenme

Çevresel Faktörler

Isı
Soğuk
Sosyal stres/sosyal sınıf

(Handley and Hughes,1997)

1.6 (FVII) Faktör VII

Koller 1951 yılında ilk kez serumda doku tromboplastini varlığında trombini arttıran "serum protrombini dönüştüren arttırıcı" veya FaktörVII 'yi (baryum sülfat bulunan plazmada bulunmayan) bir faktör olarak tanımlamıştır. Aynı yıl Alexander, FVII eksikliğini açıklamıştır.

Faktör VII , 50.000 Da moleküler ağırlıkta doğal formu basit polipeptid zincirinden oluşan vitamin K bağımlı glikoproteindir. FVII, doku faktörü varlığında bununla kompleks oluşturarak aktiflenir ve F VIIa/doku faktör kompleksi oluşur.(Rao et al,1988) Doku faktörü monosit-makrofajlar ve endotel hücrelerden; interlökin 1, endotoksinler, oksitlenmiş LDL, immün kompleksler ve komplement faktörler gibi fizyolojik ve patafizyolojik ajanlar aracılığıyla sentezlenir.(Prydz,1992) F VII aktifleşerek molekül ağırlıkları 22.000 ve 26.000 dalton olan çift zincir formuna geçer. Doku faktörüyle kompleks oluşturmada F VIIa çok daha fazla aktivite gösterir. F VII 'nin doğal hali bazı biyolojik aktivitelere sahip olsa da FVIIa'nın çok daha fazla etkinliği vardır. F VIIa

fosfolipidler ve Ca^{+2} varlığında F X'u aktiflediği gibi FIX'u da aktif hale getirebilir ayrıca FIXa da F X'u aktifleştirebilir. FVII aktifleştirilmesinde diğer bir yol ise F VII-fosfolipid kompleksidir ve bu kompleks fosfolipidlerin fosfolipaz C ile yıkımıyla birbirinden ayrılır.(Dalaker andPrydz,1984). Aktifleşen iki model F VII 'den; biri doku faktöründen bağımsız diğeri ise F IX ve F X'u aktifleştirebilmek için doku faktörüne bağımlıdır. Ayrıca F XIIa, trombin, FIXa ve özellikle FXa fosfolipidler ve Ca varlığında FVII'yi aktifleştirebilmektir. F VII'nin diğer bir aktivasyonu trigliseridden zengin lipoproteinlerce gerçekleşir. Şilomikronlar, VLDL ve remnantları gibi geniş lipoprotein partikülleri intrinsik koagülasyon mekanizmasını aktifler ve oluşan F XIIa , F VII'nin çift zincir formunda aktifleşmesini sağlar.(Mitropoulos et al,1989) Alternatif bir görüş F VII ile plazma trigliseridlerinin arasındaki pozitif ilişkinin koagülasyon proteininin trigliseridden zengin lipoprotein partiküllerine bağlanmasından ileri geldiği yolundadır.(Cartalho de Sousa et al,1989) İnvitro yapılan çalışmalarda FVII'nin HDL hariç tüm apolipoprotein B içeren lipoproteinleri özellikle şilomikron remnantları ve VLDL'yi güçlü şekilde bağladığı gösterilmiştir.(Cartalho de Sousa et al,1988) FVII aktivitesinde yer alan doku faktörünün (TF) bu bağlantıda lipoproteinlerle ilişkili olduğu bulunmuştur.(Sakai and Kiesel,1990) Bazı trigliseridden-zengin lipoproteinlerin FVII'yi bağlayarak aktivitesini çift zincir formuna getirmeden arttırdığı belirtilmiştir.(Hoffman et al,1988) Plazma trigliseridden zengin lipoproteinlerin FVII ile ilişkisi koagülasyon proteininin uzun vadeli ikincil aktivasyonu gibidir. (Hoffman et al,1992) Hipertrigliseridemide FVII düzeyleri artmaktadır.Yapılan araştırmalarda F VII Arg/Gln353 genotipi ki bu polimorfizm G veya A artığının arginin veya glisini kodlayan 353.aminoasit kodonunda bulunmasıyla isimlendirilip, hastalarda F VIIc miktarını belirleyip ayrıca MI riskini arttırdığı ortaya çıkarılmıştır.(Lane et al,1996)

Koroner kalp hastalığı patogenezinde trombusun oluşumunu inceleyen bir çok araştırma , trombus oluşumunun artan düzeyde F VII , ile gerçekleştiğini ortaya koymuştur. KKH olaylarında FVII düzeylerindeki artış; sigara, ailede MI bulunması, anjina pektoris, yüksek fibrinojen, total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid düzeyleri ve düşük HDL düzeyleri gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile birlikte görülmektedir. (Junker et

al,1997)

Yapılan benzer çalışmalar her iki cinste de plazma proteinlerinin hemostatik mekanizma ve aterotrombotik hastalıkların gelişiminde yer aldığını göstermiştir. Aterosklerozda artan düzeylerinin saptanan koagülasyon faktörleri ; fibrinojen, F VII, doku plazminojen aktivatör inhibitörü 1 dir (tPAI-1) (.Mannucci et al,1997)

Konjenital F VII eksikliği 1/500.000 görülen otozomal resesif kalıtmıli klasik hemofili belirtilerine benzer belirtiler gösteren kanama hastalığıdır. Belli başlı FVII eksikliği sebepleri:

Oral antikoagülant tedavisi, vitamin K alımındaki veya emilimindeki eksiklik, hepatik bozukluklar, fibrinoliz ve yaygın intravasküler koagülasyondur. (DIC)

Çizelge 1.4.1 Koroner arter hastalığında ve akut miyokard infarktüsü etiyolojisinden sorumlu başlıca etkenler:

Lipid sentezi ve kontrolü

Kan basıncı

Koagülasyon

Fibrinoliz

İnsülin resistansı

Hücre proliferasyonu

Makrofaj fonksiyonu

Çizelge 1.4.2 Koroner arter hastalığıyla ilişkili olan başlıca genler

Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptör geni

Apolipoprotein AI-CIII-AIV gen kümesi

Apolipoprotein E

Apolipoprotein B

Fibrinojen

Faktör VII

tPAI-1

(Joy and Grant, 1997)

1.7 Lipidler, Lipoproteinler ve Ateroskleroza etkileri

1.7.1 Lipidler

1.7.1.1 Yağ Asitleri

Yağ asitleri kompleks lipidlerin biyosentezinde yer alan enerji kaynakları olup; doymuş yağ asitleri tüm karbon atomları hidrojen ile tamamlanmış çift bağ içermeyen yağ asitleridir, doymamış yağ asitleri ise bir veya birden fazla çift bağ içerirler. Monoansatüre yağ asitlerinde tek ,poliansatüre yağ asitlerinde iki veya daha çok çift bağ bulunmaktadır.

1.7.1.2 Kompleks Lipidler

a) (Triaçilgliserol) Trigliseridler

Bir gliserol molekülüne esterleştirilmiş üç yağ asiti molekülünden oluşan yağ asitlerinin depo şekli olan trigliseridler ayrıca lipoproteinlerin öğeleri olarak da taşınırlar. Plazmada bulunan yüksek trigliserid değerleri koroner arter hastalığı için risk oluşturmada trigliseridlerden zengin lipoproteinler aortta aterosklerotik plaklarda rastlanılmaktadır.(Rapp et al,1994)

b) Fosfolipidler

Gliserol molekülünün üç hidroksil grubundan ikisinde esterleşmiş yağ asiti bulunup üçüncüsü ise fosfat ile esterleştirilmiştir.

c) Kolesterol

Sekiz karbonlu bir yan zincire sahip dört halkalı bir hidrokarbon olan kolesterol steroid hormonların safra asitlerinin yapı taşıdır. Kolesterol; et, süt,yumurta gibi besinlerle alınabildiği gibi; karaciğer, beyin, barsaklar gibi bir çok organ hücrelerince de üretilmektedir. Kandaki kolesterol düzeyi LDL reseptör yolu ile kontrol edilmekte bu reseptör karaciğer hepatositleri dahil vücutta tüm hücrelerin yüzeyinde bulunmakta ve kandan kolesterolce zengin lipoprotein olan LDL'nin alınımında düzenleyici görevde bulunmaktadır. Hücre yüzeyindeki reseptörlerin sayısı kontrol edilmekte hücredeki kolesterol miktarı arttıkça reseptör sayısında azalma (down regülasyon), hücrenin kolesterole gereksinimi arttıkça reseptör sayısında fazlalaşma (up regülasyon) olmaktadır.

1.7.1.2.1 Kolesterol ve Ateroskleroz

Arterlerin iç yüzeyinde biriken düz sarımsı yağ çizgileri aterosklerotik lezyonların prekürsörü olarak kabul edilmektedir.Yağ çizgileri oluşumunda ilk görülen monositlerin endotel hücrelere gelip intimaya göç ederek burda makrofajlara dönüşmeleridir. Makrofajlar içlerinde lipid, özellikle kolesterol biriktirerek köpük hücreleri halini alırlar. Aterom oluşumunda kolesterol makrofajlar ve düz kas hücrelerinde birikirken lipidlerin hücre üzerindeki toksik etkisiyle 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 trombus oluşur. Oluşan trombus arterin tıkanmasına yol açarken kan akımı sırasında pıhtıdan kopan bir parça farklı bir damarı tıkayarak emboliye yol açabilir. Koroner arter trombozu veya embolisi miyokard infarktüsü gibi ciddi sonuçlar doğurabilir.

1.8.2 Lipoproteinler

Kompleks lipidlerin kanda çözünebilir lipid ve protein kompleksleri halinde taşınmasını sağlayan lipoproteinler trigliserid ve kolesterol esterlerini içeren çekirdek kısım, etrafında apolipoproteinler, serbest kolesterol ve fosfolipidleri içeren yüzey kısmından oluşur. Lipoproteinler; şilomikronlar, çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL), orta yoğunluklu lipoproteinler (IDL), düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL), Yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL), lipoprotein (a)dır.

a) Şilomikronlar

%98-99 kısmı lipid, %1-2 kısmı proteinden oluşan ince barsak epitel hücrelerinden üretilen en büyük lipoprotein olan şilomikronların katalizinde lipoprotein lipaz etkisinden sonra meydana gelen şilomikron kalıntıları karaciğer tarafından plazmadan temizlenir. Apolipoproteinleri ApoB48, ApoAI, ApoAIV, ApoE ve ApoC lerdir. En belirgin apolipoproteini olan ApoB48 barsaktan üretilen ApoB şeklindedir.

b) (VLDL) Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

%85-90 kısmı lipid, %10-15 kısmı proteinden oluşan karaciğer hücrelerinden sentez edilen en belirgin apolipoproteini ApoB100 olup ayrıca ApoE, ApoC'leri içeren lipoproteindir. VLDL; lipoprotein lipazla ve hepatik lipazla kolesterol açısından giderek zenginleşen lipoproteine dönüşür. Öncelikle IDL olarak adlandırılan katabolizma ürünlerine ve daha sonra bir kısmı LDL'ye dönüşür. Bir kısmı karaciğerden IDL olarak alınır bir kısmı LDL'ye çevrilir.

c) (IDL)Orta Yoğunluklu Lipoproteinler

Plazmada çok düşük konsantrasyonlarda bulunan başlıca ApoB100 ve ApoE

apolipoproteinlerini taşıyan ve lipazların etkisiyle VLDL'den oluşan katabolizma ürünleridir.

d) (LDL) Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

Plazmada başlıca kolesterol taşıyıcısı olup, plazmadaki kolesterolün yaklaşık %70'ini içermektedir. %75 lipid, %25 proteinden oluşup başlıca ApoB100 ve az miktarda ApoE apolipoproteinlerini taşıyan karaciğerden üretilen veya IDL'den meydana gelen lipoproteindir. LDL'nin büyük bir kısmı karaciğer LDL reseptörleri tarafından uzaklaştırılmaktadır.

e) (HDL) Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

Yaklaşık %50 lipid, %50 proteinden oluşan başlıca ApoAI, ApoAII, daha az miktarda ApoE ve ApoC içeren karaciğerde sentez edilen HDL ekstrahepatik dokulardan serbest kolesterolü alıp esterleştirir, kolesterol esterlerini VLDL ve LDL'ye yer değiştirme reaksiyonu ile gönderir ayrıca kolesterol esterlerini karaciğere taşıyarak ters kolesterol transportunu gerçekleştirir. 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-kolesterol, HDL-2 partikülü; artan düzeyde HDL-3 partikülü ve Kolesterol/HDL-kol oranına rastlanmaktadır.(Mowat et al,1997) Kardiyovasküler hastalıkta en önemli risk faktörlerinden olan yaş, durağan yaşam biçimi, stres, cinsiyet, şişmanlık, sigara, yüksek kan trigliseridi konsantrasyonunu artırırken HDL konsantrasyonunu düşürmekte, sigarada bulunan serbest radikaller lipid ve protein oksidasyonunu sağlamaktadır. Yüksek LDL ve apolipoprotein B koroner arter hastalığı riskini yükseltirken antiaterogenik HDL bu riski azaltmaktadır. Ayrıca yüksek Kolesterol/HDL-kolesterol oranı ile hipertansiyon, diyabet, sigara kullanımı, geçmişte MI görülmesi gibi koroner arter hastalığı risk risk faktörleri ile ilişkilidir.(Korhonen et al, 1996)

f) Lp(a) = Lipoprotein(a)

Lp(a) lipoproteini ilk olarak 1963 yılında Berg (Berg,1963) tarafından aktarılması otozomal dominant karakterli olarak açıklanmıştır. Lp(a)'nin, lipid kompozisyonu LDL'ninkine çok benzer, protein komponenti ise tek bir makromolekül oluşumunu gerçekleştiren disülfid bağı ile bağlı iki proteinden meydana gelir. Proteinlerden ApoB-100, LDL ve VLDL'nin başlıca yapısal proteini olup Lp(a)'nın yüzeyini kaplamaktadır. Apolipoprotein(a) (Apo(a)) ise buna disülfid bağıyla bağlı farklı izoformlara sahip glikoproteindir. (Salmanyeli ve Sivas,1994) Yüksek serum Lp(a) konsantrasyonlarının koroner kalp hastalığı (KKH), inme ve periferik vasküler hastalık riskini yükselttiği, anlamlı kalp hastalığı bulunan ailelerin çocuklarında Lp(a) konsantrasyonlarının, bulunmayanlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.(Routi et al,1996) Lp(a) plazma konsantrasyonları Apo(a) geni ile 6. kromozomda saptanmakta, Apo(a) büyüklüğü ise plazminojeninkine benzer kringle IV bölgesi sayısı sayısının varyasyonlarıyla değişmektedir.

Apo(a) geni plazminojen genine kuvvetli benzerlik gösterir ve iki tip "plazminojene benzer kringle bölgesi" içerir. Bunlar; bir tane kringle V bölgesi, 9 ile 35 kringle tekrarı olan kringle IV bölgesi, üç tane internal disülfid bağı ile stabil hale gelen "kringle"lar kan koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerin çeşitli proteinlerinde bulunur. Apo(a) fenotiplerindeki boyut farklılıkları özellikle tekrarlayıcı kringle IV sayısı ile ilgilidir. Ayrıca plazminojenin serin proteaz domaini ile çok benzer ancak serin proteaz aktivitesi bulunmayan pseudo-proteaz bölgesi içerir.

(Loscalzo,1990) Apo(a) geni homoloji olarak plazminojen genine benzese de, plazminojen fibrinolitik sistemde pıhtıların erimesine yönelik görev alırken, Lp(a) plazmin oluşumunu azaltarak fibrinolizi inhibe etmektedir. Son çalışmalar bunun yine Apo(a) geninin plazminojene benzerlik özelliğiyle farklı mekanizmalar ile olabileceği yolundadır. 1) plazminojen hücre-yüzey reseptörü ile yarışabilir. 2) plazminojenin aktivasyonunu inhibe edebilir. 3) plazminojenin fibrin üzerindeki bağlanma yerleri ile yarışabilir. (Salmanyeli ve Sivas,1994). Lp (a) konsantrasyonları kardiyovasküler hastalarda yüksek bulunmuş ve düşük

molekül ağırlıklı Apo(a) izoformlarıyla yüksek molekül ağırlıklı Apo(a) 'ya göre daha güçlü ilişki kurulmuştur.(Saito et al,1997) Endotel hücre kültürlerinde Lp(a)'nın tPA aktivitesini değiştirmeksizin PAI-1 geninin antijenini ve aktivitesini arttırdığı tespit edilmiştir.(Etingin et al,1991). Bu da yine Lp(a)'nın plazminojene yapısal benzerliğiyle, plazminojenin endotel hücrelere bağlanmasını ve plazmin oluşmasını önleyerek endotel hücrelerden PAI-1 sentezinin arttırılmasına neden olmasıyla gerçekleşir. Ayrıca LDL 'ye benzer özellikler taşıdığından aterom plak oluşumuna katılmakta ve hem aterogenik hem de trombogenik özellik taşımaktadır. (Hughes et al,1997) Lp(a) hem protrombolitik hem de proaterogenik özellik gösterdiğinden koroner kalp hastalığı (KKH) patogenezinde önemli bir belirteçtir. (Harris-Hooker and Sanford,1994) Lp(a) konsantrasyonları akut faz cevaptan da etkilenebilir özellikte olup miyokard infarktüsünden bir hafta sonra yükselmekte bu da koroner kalp hastalığı ve Lp(a)'nın güçlü ilişkisini açıklamaktadır. Ayrıca Lp(a) akut faz reaktanı gibi davranır ve cerrahi operasyon sonrası artar. Lp(a) ile ApoB düzeyleri arasında en yüksek ilişki tespit edilmektedir.(Klausen et al,1997).

1.8 Apolipoproteinler ve koroner kalp hastalığı ile ilişkileri

1.8.1 Apo A1

ApoA1, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) temel protein komponentini içeren(Contois et al, 1996) protein içeriğinin yaklaşık %65'ini oluşturan karaciğer ve barsakta sentezlenen lipoproteindir. ApoA1 kolesterol esterifikasyonunu katalizleyen lesitin kolesterol açil transferazı (LCAT) aktive eder. Esterleşen kolesterol karaciğere taşınıp burda metabolize olur ve uzaklaştırılır. Aterosklerotik vasküler değişimlere sahip kişilerde düşük düzeyde ApoA1 değerleri bulunmakta ApoB düzeyleri normal olsa dahi düşük ApoA1 değerleri aterosklerotik oluşumlarda risk faktörü oluşturmaktadır.

Yapılan çalışmalarda HDL konsantrasyonları ile ApoA1 konsantrasyonları ve alkol alımı arasında hem kadın hem de erkeklerde yüksek korelasyon bulunmuştur. Apo A1 'in aterogenezi önlemede doğrusal olarak rol aldığı bunu da arteriyel duvarda LDL'nin

oksidasyonu ve agregasyonunu önleyerek veya kolesterolün arterial duvardan mobilizasyonunu sağlayarak gerçekleştirdiği olasılığı bulunmaktadır. Eğer ApoA1 KKH etiolojisinde direk rol üstleniyorsa Apo A1 bağımsız risk ölçümü oluşturmaktadır.

(DeLamatre et al,1986)

Apo A1'in düşük düzeyleri dislipoproteinemilerde, akut hepatitlerde, hepatik sirozda, insülin tedavili diyabetiklerde tespit edilmektedir.

1.8.2 Apo B

Apo B insan plazmasında ApoB100 ve ApoB48 olmak üzere iki şekilde bulunur. Karaciğerde sentez edilen ApoB100 düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) temel protein komponentini içerip total protein içeriğinin yaklaşık %95' ini oluşturur ayrıca VLDL ve IDL'nin de önemli proteindir ve LDL'nin LDL reseptörleriyle karaciğer ve periferel dokulardan damar hücrelerine alınmada aracılık eder. ApoB48 ise insan barsağında şilomikronların yapı taşı olarak sentez edilip, ApoB100'ün %48'lik amino terminalinden ibarettir ve karboksi terminal alanı bulunmadığından LDL reseptörüne bağlanamaz. ApoB'nin her iki formu da 2. kromozomun kısa kolu üzerinde bulunan tek bir genden kaynaklanmaktadır ve aterosklerotik vasküler değişimleri olan hastalarda ateroskleroz için risk faktörüdür.

Kimi araştırmacılar KKH belirlenmesinde Apo B'nin total kolesterol ve LDL' den daha iyi bir faktör olacağını söylemiş, yüksek Apo B konsantrasyonları ile artan yaş, total kolesterol, LDL kolesterol, total kolesterol/HDL-kolesterol , trigliserid, vücut kitle indeksi, sistolik ve diastolik basınç, glukoz ayrıca sigara içimi ve koroner kalp hastalığı prevalansı arasında önemli ilişki bulmuşlardır. (Contois et al,1996)

Ailede koroner arter hastalığı ve miyokard infarktüsü bulunanlarda yapılan çalışmalar sonucu Apolipoprotein A1 ve Apolipoprotein B'nin ilerki yaşlarda çocuklarda miyokard infarktüsü riskinin taşınmasında önemli belirteçler olduğu ortaya çıkarılmıştır.(Uiterwall et al,1996)

Ateroskleroz risk belirlenmesinde ApoA1 ve ApoB'den daha güçlü bir parametre de ApoA1/ApoB dir.

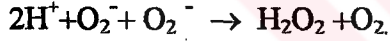
1.9.3 Apo E

ApoE, molekül ağırlığı 34000 dalton olan apolipoproteindir. Başlıca karaciğerde sentezlenir, şilomikronların, şilomikron artıklarının ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve orta yoğunluklu lipoprotein (IDL) protein taşı olarak plazmada dolaşır ayrıca HDL'in önemli bir parçasıdır ve ApoE'nin yaklaşık yarısı plazmaya girdikten sonra şilomikronlara ve VLDL'ye yeniden dağıtılmak üzere HDL ile ilişki haline girmektedir. 19 nolu kromozomda yer alan ApoE geni çok çeşitli hücrelerde ApoE sentezini gerçekleştirir. Plazmada bulunan ApoE'nin %75'ten fazlası karaciğerde sentez edilip, makrofajlar ApoE'nin interstisyel sıvıda bulunan bölümünden sorumludur, arterlerin düz kas hücreleri ve derideki keratinositler sentezin yapıldığı diğer bölgelerdir. Makrofajlardan elde edilen ApoE arter duvarındaki düz kas hücreleri ile makrofajlarda kolesterol dengesini düzenler bu da aterosklerotik lezyonun değişimine neden olur; ayrıca ApoE trombosit kümeleşmesini modüle eder. ApoE düzeyinin en yüksek olduğu ikinci organ beyindir ve serebrospinal sıvı beyinden türetilen yüksek düzeyde ApoE içerir. LDL reseptörü ve LDL reseptörü-ilişkili protein (LRP) için ligand görevinde de bulunan ApoE'nin lipoprotein katabolizmasında önemli rolü vardır ve farklı izoformlarının bu reseptörlere olan değişik afiniteleri, plazma lipoprotein konsantrasyonunu etkileyerek aterosklerotik vasküler hastalıklarda etkin hale gelmesine yol açar. Ayrıca yapılan genetik çalışmalar sonucu ApoE2, ApoE3 ve ApoE4 alelleri araştırılmış ve koroner kalp hastalığı ,inme bulunan kişilerde en çok ApoE4 alelinin varlığı tespit edilmiştir . Apo E4'ün serum total kolesterol, LDL-kolesterol, Apo B düzeylerini arttırdığı bulunmuştur. ApoE2 aleli ise çok nadir bulunur ayrıca pozitif yük eksikliğinden dolayı reseptöre bağlanma etkisi yok denecek kadar az olduğundan genel olarak koruyucu kabul edilir. Ayrıca, Apo E2 'nin serum total kolesterol, LDL-kolesterol, Apo B düzeylerini düşürüp trigliserid

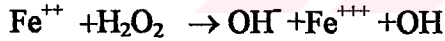
düzeylerini arttırdığı bulunmuştur.(Muros et al,1996)

1.10 Serbest Radikaller

Serbest radikaller solunum hücreleri ile moleküler oksijenden enzimatik veya enzimatik olmayan yolla, ksenobiyotiklerin metabolizması sırasında , fotokimyasal etkenlerle oluşurlar. Dış yörüngelerinde en az bir tane paylaşılmamış elektron içeren atom veya molekül olan serbest radikaller oldukça reaktiftir ve tek olan elektronlarını çiftlemek için diğer moleküllerle reaksiyon yapma eğilimindedir. Oksijenin bir elektron alışverişiyle indirgenmesinde oluşan süperoksit anyon radikali (O_2^-), serbest radikal tipinde olup, indirgenme reaksiyonlarıyla hidroksil (OH) ve peroksi (ROO) radikallerinin oluşmasına yol açar ve sonuçta doku hasarına neden olur. Süperoksit salınan tüm sistemlerde bir dismutasyon reaksiyonu ile hidrojen peroksit oluşur.



Proteine bağlı demirin indirgenmesi ile oluşan Fe^{++} , ortamda yeterli H_2O_2 bulunduğunda, Fenton reaksiyonuna göre , hidroksil radikali oluşur.



Hidroksil radikali çok kararsızdır ve 5-10 saniye kadar kısa ömürlüdür. Süperoksit radikali ve hidroksil radikalinin çift olmayan birer elektronu vardır, hidrojen peroksidin ise yoktur ve bu nedenle radikal değildir. Fakat H_2O_2 hemen OH^- 'a çevrilir ve biyolojik membranları geçip, intraselüler olarak Fenton reaksiyonu ile fosfolipidler, karbonhidratlar, metallo proteinler ve DNA'yı hasara uğrattırır.

Hidrojen peroksit (H_2O_2) ve singlet oksijeni de (O_2) içine alan aktif oksijen bileşikleri uyarılmış durumdaki oksijen molekülünden daha aktiftir. Endojen olarak olutan serbest radikaller ,süperoksit radikali(O_2^-), OH^- ve NO radikalleridir.Trombositlerden

serbestlenen serbest oksijen radikalleri ve lipid peroksitler aterogenez oluşumuna katkıda bulunan trombotik olaylarda önemli bir mekanizma olup, trombositler zengin plazmada trombositlerin içerdiği lipid peroksitler trombin eklenmesiyle artmaktadır ve metal şelatörler ve antioksidanlar trombositlerden kaynaklanan lipid peroksidasyonunu önlemektedir. Trombositler vasküler düz kas hücreleri ve makrofajlarda kolesterol birikimini sağlar. Bunu oksidatif ajanları serbestleme yoluyla makrofajlarda LDL modifikasyonunu gerçekleştirerek sağlar ve trombositlerce aktiflenen trombin varlığında LDL oksidasyonu artmaktadır.(Gorog and Kovacs,1995) Serbest radikallerin çevresel kaynakları ; yüksek enerjili radyasyon, hava kirlenmeleri, insektisitler, herbisitler , ilaçlar, sigara kullanımındır; ayrıca okside lipoproteinler aktive polimorfonükleer lökositler ve monositler diğer kaynaklarıdır. Gerek akut iskemi reperfüzyonunun sebep olduğu endotel hasarı gerekse kronik arteriyel endotel hasarında reaktif oksijen türlerinin etkisi söz konusudur.(Bono and Yang,1995) Yapılan çalışmalarda oksidatif hasarın aterogenez oluşumunu arttırdığı tespit edilmiş (Steinberg et al,1989) ayrıca serbest radikallerin Alzheimer hastalığı, kanser, bazı serebrovasküler hastalıklar, kronik böbrek yetmezliği, katarakt, romatoid artrit , KKH sırasında olduğu bilinmektedir.(Parks et al, 1983) Doymamış yağ asitlerinin biyolojik membranlarda oksidatif yıkımı ile serbest radikal zincir reaksiyonu başlamaktadır. Serbest radikaller hücrenin herhangi bir bölümünü etkileyebilir. Poliansatüre yağ asitleri, proteinler, DNA ve karbonhidratlar serbest radikal saldırısına uğrayarak çeşitli reaksiyonlara yol açabilirler. Bunlar, lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu, DNA oksidasyonu, karbonhidrat oksidasyonudur.

1.10.1 Lipid Peroksidasyonu ve Malondialdehit (MDA) oluşumu

Serbest oksijen radikalleri çok reaktiftirler ve genellikle ilk karşılaştıkları yapı ile en çok da hücre ve organel membranlarının lipid komponentleriyle reaksiyona girerler. Membran lipidleri çeşitli tiplerde poliansatüre yağ asiti (PAYA) içerip tek bir hidroksil radikali ve moleküler oksijen PAYA ile reaksiyona girerek, (PAYA'nın) yapı ve bütünlüğünü

değiştirip yağ asidi peroksi radikalini oluşturur. Bu radikal hem başlatıcı olarak reaksiyona kataliz özelliği katar hem de diğer lipidlerle, proteinlerle, nükleik asitlerle reaksiyona girerek zincirleme mekanizmalar ile elektron transferi oluşumunu gerçekleştirir. Hücre zarında bu değişimle birlikte zar geçirgenliği artar ve hücre ölümüne kadar gidebilecek zincirleme reaksiyonlar oluşur. Lipid peroksidasyonu ateroskleroz gelişimine arterlerde prostasiklin sentezini önleyerek neden olur ayrıca LDL-kol, HDL-kol'e oranla peroksidasyona çok daha eğilimlidir.(Ulutin ve Berkarda,1981) Lipid peroksidasyonu son ürünü olarak MDA oluşmaktadır. Lipid peroksidasyonu ile oluşan ürünlerin tiyobarbütirik asit ile reaksiyona girmesiyle (TBARS yöntemi) plazmada malondialdehit (MDA) ölçümü yapılmaktadır ve MDA miktarının ölçümü lipid peroksidasyonunun bir göstergesidir.(Reilly etal,1991) MDA ile birlikte başka ürünler de reaksiyona girdiğinden TBARS yöntemi kaba bir yöntemdir.Ayrıca MDA prostaglandin biyosentezinde oluşan bir yan üründür ve trombosit granüllerinde aktivasyonları sırasında serbestlenmek üzere depolanmaktadır. (Gorog and Kovacs,1995) Yapılan çalışmalarda vasküler hastalığı olan kişilerde (Dyer et al,1997) , akut MI geçiren hastalarda artan MDA konsantrasyonları tespit edilmiştir.(Pucheu et al,1995) Ayrıca aterosklerotik hastalarda ADP tarafından indüklenen trombosit kümeleşmesi, trombositlerden MDA oluşumu, yüksek fibrinojen düzeyleri ve düşük fibrinolitik aktivite tespit edilmiştir.(Ulutin ve Berkarda, 1981)

1.11 Antioksidan Sistemler

Hücrel savunma sistemi içinde yer alan **antioksidan enzim sistemi** serbest radikallere karşı en önemli savunma mekanizmasıdır. Bu sistem içinde Cu, Zn süperoksit dismutaz (Cu, ZnSOD), Mn süperoksit dismutaz (MnSOD), katalaz, glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz(GRd) ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD), Glutatyon transferaz (GST) enzimleri yere almaktadır. SOD, katalaz ve GPx enzimleri oksijen moleküllerini doğrudan elemine ettikleri için primer antioksidan enzim olarak kabul edilmektedirler.

küçük moleküller (bilirubin, glutasyon, ürik asit, sistein) ve insan için eksojen antioksidanlar (α -tokoferol, β -karoten, askorbik asit) bulunmakta özellikle eksojen antioksidanların diyetle alınmasının kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde rol oynadığı bilinmektedir. Örneğin Vitamin C (askorbik asit) vasküler duvarda Lp(a) birikimini, kollajen stabilizasyonunu sağlayarak önlemektedir.

Cizelge 1.5 Antioksidan Sistemin Başlıca Elemanları .

ENZİMLER

Süperoksit dismutaz (SOD)

Katalaz

Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)

Glutasyon redüktaz (GSH-R)

Glutasyon transferaz (GST)

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD)

SUDA ÇÖZÜNEN RADİKAL TUTUCULARI

Glutasyon

Vitamin C

Ürik asit

Glukoz

Sistein

YAĞDA ÇÖZÜNEN RADİKAL TUTUCULARI

Vitamin E

β -Karoten

Bilirubin

Ubikinol

Flavanoidler

METAL İYONLARINI BAĞLAYAN PROTEİNLER

Ferritin

Transferrin

Haptoglobin

Hemopeksin

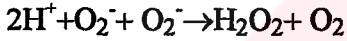
Seruloplazmin

Albumin

(Yalçın,1998)

1.11.1 (SOD) Süperoksit Dismutaz

Süper oksit bir dismutasyon reaksiyonuyla hidrojen peroksit oluşturur ve Süperoksit dismutaz (SOD) enzimi süper oksit radikalının ortamdaki uzaklaştırılmasını bu reaksiyonu katalizleyerek sağlar.



Hücre koruyucu enzim olan SOD hücreleri süperoksit radikalının zararlı etkilerine karşı korur , fizyolojik pH'da süperoksit radikalının hidrojen peroksit ve moleküler oksijene mutasyonunu, spontan dismutasyondan 10.000 kez daha hızlı oranda katalizler.(Goddio,1989)

Süperoksit radikali etkili süperoksit dismutazlar; Doğal SOD ve Sentetik SOD dur.

SOD'nin farklı izomerlerinden dimerik yapıdaki bakır ve çinko içeren CuZnSOD sitosolde, tetramerik yapıdaki Mn içeren, MnSOD mitokondride bulunur.Ayrıca bitkilerde Fe içeren FeSOD bulunur.CuZnSOD siyanürle inhibe olurken, Mn-SOD

siyanürden etkilenmez. Oksijen kullanımı yüksek olan dokularda SOD aktivitesi yüksektir, ekstraselüler sıvılarda ise düşüktür. (Yalçın, 1998)

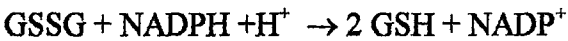
1.11.2 (°Gpx) Glutatyon Peroksidaz

Sitozolda yerleşik bir enzim olan glutatyon peroksidaz (°Gpx), tetramer yapıdadır ve dört selenyum atomu içermektedir. °GPx tiyol içeren bileşik olan glutatyonun iki molekülünü glutatyon disülfite oksitleyerek hidrojen peroksitin ve organik hidroperoksitlerin (ROOH) indirgenmesini sağlar.

°Gpx 'in iki substratı vardır. Substratlardan biri olan peroksitler alkole indirgenirken , diğer substrat olan glutatyon (GSH) yükseltgenir. Oluşan yükseltgenmiş glutatyon (GSSG), glutatyon redüktaz enziminin katalizlediği bir başka reaksiyon ile tekrar indirgenmiş glutatyona dönüşür.



Yapısı ve fonksiyonları yakın zamanda aydınlatılmış olan diğer bir °GPx, "fosfolipit-hidroperoksit glutatyon peroksidaz" enzimidir. Bu enzim de selenyum içerir, ancak monomerik yapıdadır. Zar yapısındaki fosfolipit hidroperoksitlerini , alkollere indirgeyerek özellikle E vitamininin yetersiz olduğu durumlarda peroksidasyona karşı korunma sağlar.



Koroner arter hastalarında düşük düzeyde °GPx tespit edilmiş, yüksek °GPx aktivitesi genellikle bu hastalarda kalbin interventriküler bölümünde tespit edilmiştir.(Ramos et al,1997)

Tümörlü dokularda yapılan çalışmalarda SOD enzimidaki artışa paralel olarak üretilen H₂O₂'nin detoksifiye edilmesinde °GPx enzimin rolü olduğu ileri sürülmüştür.(İşcan ve Çoban, 1998)



2.AMAÇ VE KAPSAM

Sanayileşmiş ve gelişmiş ülkelerde görülen ölümlerin yarısı kardiyovasküler hastalıklara ve aterosklerotik koroner arter hastalığına bağlı olarak oluşmaktadır.

Aterosklerozda arterlerin intima tabakası yağ birikimleriyle kalınlaşmakta, bu durum en fazla koroner ve serebral arterlerde görülmekte, miyokard infarktüse ve serebral infarktüse neden olmaktadır.

Ateroskleroz risk faktörleri arasında en önemlileri yüksek kan LDL-kolesterol, T.Kolesterol, Lp(a), fibrinojen, hipertansiyon, obezite, hareketsiz yaşam biçimi, sigara kullanımı, düşük kan HDL-kolesterol, Diabetes mellitustur. Bunun yanı sıra bir çok araştırmada kan lipid düzeyleri ve koagülasyon sistemi arasında anlamlı ilişkiler ortaya konmuştur. tPAI-1, FVII, fibrinojen gibi koagülasyon faktörleri ve fibrinolitik sistem inhibitörleri, kan lipid düzeyleri ve lipoproteinleri ile etkileşerek aterotrombolitik hastalıklara ve koroner arter hastalığına sebep olmaktadır.

Bu çalışmada; Florence Nightingale hastanesinde bypass operasyonu geçirecek olan , damar tıkanıklığı anjiyografi ile tespit olunan 94 koroner koagülan-antikoagülan düzeyleri, kan lipid düzeyleri, oksidan-antioksidan düzeyleri, tayini ve bu parametreler arasındaki etkileşimlerin ortaya çıkarılması amaçlanmaktadır.

3. DENEKLER, GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada koroner kalp hastalığı olan, koroner damar tıkanıklığı anjiyografi ile saptanan ve bypass operasyonu geçiren gönüllü 94 kişiden operasyon öncesi kan alındı. Hastaların yaşları 32-68 arasında değişmektedir, hormonal faktörlerden etkilenilmemesi için çalışmaya sadece erkek denekler katıldı. Anket formu oluşturularak hastalardan koroner arter hastalığı ile (KAH) ilgili problemleri, yaşam tarzları ve aile hikayeleri hakkında bilgiler alındı, tansiyon ölçümleri sfingmanometre ile alındı, boy ve kiloları ölçülerek BMI'leri (vücut kitle indeksi) kg/m^2 olarak hesaplandı.

Hastalar miyokard infarktüsü geçirme durumuna göre; hiç geçirmeyenler ve son üç ay içinde veya daha önce geçirenler olarak ayrıca gruplandırıldı. Son üç aydan önce MI geçiren grup da kendi içinde lipid düşürücü ilaç kullanan ve kullanmayanlar olarak ayrıca gruplandırıldı.

Daha önce bypass operasyonu geçiren hastalarımız da bulunmaktadır, buna göre hastalarımız daha önce bypass operasyonu geçirenler ve geçirmeyenler olarak gruplandırıldı. Ayrıca heparin tedavisi uygulanan non-Q MI ve nonstabil angina'ya sahip 10 hastamız bulunmaktadır.

Çalışmamızda koroner kalp hastalığı bulunmayan 40 sağlıklı kişiden kontrol grubu oluşturulmak üzere kan alındı. Yaşları 35-65 arasında değişen kontrol grubunun 40'ı da erkekti ve bu kişilerin yaşlarının hasta grubuyla mümkün olduğu kadar aynı olmasına dikkat edildi.

Hasta ve kontrol grubunun kan örnekleri; düz, EDTA'lı, sitratlı ve heparinli tüplere alındı. Eritrosit süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz enzim düzeyi tayini için kan, heparinli tüpte tam kan olarak epondorflara ayrıldı. Diğer tüpler 3000 rpm'de 10 dak. santrifüj edildikten sonra serum ve plazmalar epondorflara ayrıldı ve tümü kan toplama ve çalışma sırasında -80°C 'de saklandı.

Kullanılan Araç ve Kimyasal Maddeler

Araçlar

Bayer Ope-RA otoanalizör

Technikon RA-XT otoanalizör

Eliza cihazı

Bio-tek Instruments INC ELX800

Washer

Bio-tek Instruments INC ELP40

Diagnostica Stago ST4 analizörü

Behring Nefelometre

Jasco V-530 UV Visible Spektrometre

Sanyo MSE Mistral 2000 R Soğutmalı Santrifüj

Sigma 201 M mikrosantrifüj

Nüve NF 1215 Santrifüj

Nüve BM 402 Benmari

Nüve NM 110 Vorteks

AND-HM200 Hassas Terazi

Deep Freeze

Sanyo

Kimyasal Maddeler ve Kitler

Glukoz Kiti

Biotrol

Kolesterol Kiti

Biotrol

Trigliserid Kiti

Biotrol

HDL-Kolesterol Kiti

Boehrig

Apo A1 Kiti

Behring

Apo B Kiti

Behring

Apo E Kiti

Behring

Fibrinojen Kiti

Behring

Lp(a) kiti

Biopol

tPAI-1 Kiti

Asserachrom

FVII Kiti

STA

Trikloro asetik asit

Merck K22475010-718

| | |
|---------------------------------|-----------------------|
| Tiyobarbütirik Asit | Merck UV 550480 |
| n-butanol | Merck K2204700088-542 |
| Potasyum dihidrojen fosfat | Merck A8027771-426 |
| Potasyum monohidrojen fosfat | Merck A567300 |
| Sodyum Azid | Merck K22890288-621 |
| t-bütül hidroperoksit | Riedel-de Haen 62250 |
| NADPH | Sigma N1630 |
| Glutasyon | Sigma G4251 |
| Glutasyon Redüktaz | Sigma G4759 |
| Ksantin | Sigma X2502 |
| Ksantin oksidaz | Sigma X1875 |
| EDTA | Sigma E5513 |
| Nitroblue tetrazolium(NBT) | Sigma N 6639 |
| Sığır serum albumini(BSA) | Croma test |
| CuCl ₂ | Merck |
| Na ₂ CO ₃ | Merck |
| Kloroform | Merck K21720831-512 |
| Etanol | Riedel-de Haen |
| Sülfirik asit | Carlo Erba |

3.1 Kan Glukoz ve Lipidlerin Ölçümü

Serumda glukoz, kolesterol, trigliserit düzeyleri enzimatik yöntemle ölçüldü, VLDL düzeyi trigliserid/5 şeklinde hesaplandı.

HDL-kolesterol düzeyi, ApoB içeren lipoproteinlerin fosfotungustik asit ve magnezyum iyonlarını içeren çöktürücü ile çöktürülmesinden sonra enzimatik kolorimetrik yöntemle OpeRA otoanalizöründe tayin edildi.

LDL düzeyi Friedewald formülüne göre OpeRA otoanalizöründe hesaplandı.

Friedewald formülü:

LDL-kol=Total kolesterol-(VLDL+HDL-kol)

3.2 tPAI-1 ölçümü

Sitratlı plazmada Stago Asserachrom tPAI-1 kiti ile mikroeliza yöntemiyle Eliza cihazında çalışılmıştır. **Çalışmanın prensibi:**

Fare monoklonal anti-human tPAI-1 antikoru (solusyon 1) kaplı kuyucuklarda plazmadaki tPAI-1 antijenine bağlanır. Peroksidazla kenetlenmiş diğer bir fare monoklonal anti-human plazma tPAI-1 antikoru (solusyon 2) birincisinden uzak diğer bir antijenik determinanta bağlanarak "sandwich" modeli oluşturur. Hidrojen peroksit varlığında bağlı enzim peroksidaz aktivitesini substratı olan ortofenilendiamine(solusyon 3) bağlanarak gösterir. Reaksiyonun sülfirik asitle durdurulmasıyla oluşan rengin yoğunluğu plazmada bulunan PAI-1 ile direk ilişkili olarak oluşmakta ve Eliza cihazıyla 492 nm'de ölçülmektedir.

3.3 FVII ölçümü

ST4 analizöründe Stago STA-FVII kiti ile sitratlı plazmada FVII ölçümü yapıldı. Metod pıhtılaşma zamanı (clotting time) ölçümüne dayalıdır. Testte kullanılan STA-Neoplastin reaktifi tüm faktörleri sabit ve çok bol bulunduran bir sistemdir. Bu sistemde FVII yoktur çünkü FVII ölçülecek numunede mevcuttur.

3.4 Lp(a) Ölçümü

EDTA'lı plazmada mikroeliza yöntemiyle Biopool Tint Eliza kitinde çalışılmıştır.

Çalışmanın Prensibi

Örnekte bulunan Lp(a) inkübasyon sırasında test kuyucuklarında Lp(a) antikorlarına bağlanır. Peroksidaz bağlı Lp(a) antikorları da Lp(a)'ya bağlanarak Antikor-Lp(a)-bağlı antikor şeklinde sandwich modeli oluşur.(1 saat inkübasyon bu oluşumun gerçekleşmesi için beklenir) Peroksidazla bağlı olmayan antikorlar yıkanır ve peroksidaz substratları (OPD/H₂O₂) eklenir. OPD ve H₂O₂ ile oluşan sarı rengin miktarı örnekte bulunan Lp(a) miktarıyla doğrusal orantılıdır.

3.5 Fibrinojen ,ATIII Apo A1, Apo B, Apo E ölçümü

Sitratlı plazmada Behring Nefelometre cihazında fibrinojen , ATIII, ApoA1, ApoB, ApoE ölçümü yapıldı.

Çalışmanın prensibi:

Bu immünokimyasal reaksiyonda plazmada bulunan faktörler spesifik antikorlarla immün kompleks oluştururlar. Bu kompleksler örnekten geçen ışık demetinin saçılmasını sağlar ve saçılan ışık örnekteki ölçülmesi istenen protein ile orantılı oluşur.

3.6 TBARS Düzeyi Tayini

Çalışmanın prensibi:

EDTA'lı plazmada ölçülen lipid preoksidasyon ürünü 1 molekül malondialdehit (MDA);

2 molekül tiyobarbütirik asitle(TBA) reaksiyon oluşturmaları sonucu meydana gelen pembe renkli kromojenin n-bütül alkol ile ilavesi ile oluşan organik fazın 535nm'de okunmasıyla tayin edilir.

Ayırıcılar:

Ayırıcı olarak distile su ile hazırlanan %0.67'lik Tiyobarbütirik asit (TBA), %20'lik Trikloroasetik asit (TCA), n-butanol kullanıldı.

Metod:

0.5 ml plazma üzerine 2.5 ml %20'lik Trikloroasetik asit konarak bir tüpte karıştırıldı. 1 ml %0.67'lik Tiyobarbütirik asit eklenip tekrar karıştırıldı. Tüplerin ağzı jelatin filmle kapatılarak 30 dakika kaynatıldı. Tüpler oda ısısına gelinceye dek soğutulup, üzerlerine 4ml n-butanol katılıp karıştırıldı ve 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. N-butanol fazı 535 nm.'de spektrofotometre cihazında ayırıcı körüne (hazırlananTBA karışımı+distile su) karşı okutularak absorsansları tayin edildi.

Hesaplanması

$A = \epsilon \cdot L \cdot C$ formülünden yararlanılarak sonuçlar nmol/MDAml plazma olacak şekilde hesap edildi.

A=absorbans

ϵ =ekstinksiyon katsayısı= 1.56×10^5

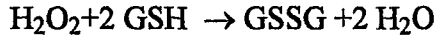
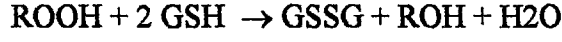
L =1 cm

C=konsantrasyon (Tamotsu et al,1978)

3.7 °GPx Enzim Aktivitesi Ölçümü

Çalışmanın prensibi:

°GPx 'in substratlardan biri olan peroksitler alkole indirgenirken , diğer substrat olan glutasyon (GSH) yükseltgenir.Oluşan yükseltgenmiş glutasyon (GSSG), glutasyon redüktaz enziminin katalizlediği bir başka reaksiyon ile tekrar indirgenmiş glutatyona dönüşür ve hidrojen peroksitin suya dönüşümünü katalizler.



Bu çalışmada heparinli tam kan örnekleri 1:20 oranında distile su ile karıştırılıp hemolizat elde edildi.Hücre artıklarının uzaklaştırılması için hemolizat 10.000 g'de santrifüjenip ayrılan süpernatantlar RA-XT otoanalizörünün örnek kaplarına yerleştirilip iki ayrıağlı 'zero-order' tipi reaksiyonla okutuldu.

Ayrıağlar:

Ayrıağ I:

0.125 M Fosfat tamponu: pH=7.5 olacak şekilde hazırlandı.

GSH çözeltisi: 8.5 mg/ml olacak şekilde tamponda çözüldü

Glutasyon Redüktaz: 20 ünite/ml olacak şekilde hesaplandı.

NADPH çözeltisi: 5mg/ml olacak şekilde tamponda çözüldü.

Sodyum Azid çözeltisi: 0.91 mg/ml olacak şekilde hazırlanmıştır.

Ayrıağ II

t-bütildidroperoksit çözeltisi:10mM olacak şekilde hazırlandı.

Enzim aktivitesi; gr hemoglobin başına düşen glutasyon peroksidaz (U/gHb) olacak şekilde hesaplandı. (Gülcan ,1992)

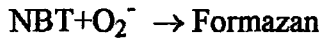
3.8 SOD Enzim Aktivitesi Ölçümü

Çalışmanın Prensipleri

Ksantin oksidaz enzimiyle ksantin kullanılarak ürik asit ve süperoksit anyonu olur.



Süperoksit anyonu nitrobluetetrazolium (NBT) ile indirgenerek formazan rengi oluşturur. Süperoksit dismutaz enziminin (SOD) aktivitesi NBT'nin indirgenmesinin inhibisyonuyla tayin edilir.



Ayırıcılar:

Ksantin Oksidaz Solusyonu: 167U/l olacak şekilde 2mol/l soğuk amonyum sülfatla seyreltildi.

SOD Çalışma Solusyonu: 40 hasta için

40 ml 0.3mmol/L ksantin solusyonu

20 ml 0.6 mmol/L EDTA solusyonu

20 ml 150µmol/L Nitrobluetetrazolium solusyonu

12 ml 400 mmol/L Na₂CO₃ solusyonu

6 ml 1g/L Sığır Serum Albümini

Metod:

Heparinli tam kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dakika 4°C'de santrifüj edilip plazma kısmı ayrıldı. 0.1 ml eritrosit üzerine 0.9 ml 4°C soğuk su eklenip üzerine 0.3 ml kloroform, 0.5 ml etanol katılıp 1 dakika karıştırıldı. 18000 g'de 60 dakika hemoglobinin uzaklaştırılması

amacıyla santrifüjlendi. Süpernatant kısmı 100 kez seyreltildi. Seyreltilen solüsyonun 0.5 ml'si Cu Zn SOD aktivitesi ölçümünde kullanıldı.

40 ayrı tüpe 2.45 ml SOD çalışma solüsyonu 0.5 ml seyreltilmiş solüsyon eklenip 25°C'de su banyosuna kondu ve her tüpe 50 µl ksantin oksidaz 30 sn. aralıklarla eklenip her biri 20 dakika inkübe edildi Reaksiyonu durdurmak için 1 ml 0.08mmol/L CuCl₂ solüsyonu 30 sn aralıklarla her tüpe eklenip olutan formazan 560 nm'de spektrofotometre'de okutuldu.

$$\% \text{İnhibisyon} = \frac{(A \text{ kör} - A \text{ örnek})}{A \text{ kör}} \times 100\%$$

Bir ünite SOD, NBT indirgenmesini %50 inhibe eden miktardır.

Hesaplama standart eğrisi yarı logaritmik kağıda hazırlandı x-eksenine Cu ZnSOD konsantrasyonları y-eksenine % inhibisyon değerleri yazıldı. Standart eğriden örneklerin Cu Zn SOD aktiviteleri belirlenip U/gHb olacak şekilde hesaplandı.

(Sun et al, 1988)

3.9 Hemogloblin (Hb) Ölçümü

Metod

Siyanomethemoglobin ayracı kullanılarak ölçüm yapıldı. 5ml siyanomethemoglobin ayracı üzerine 20µl heparinli tam kan ilave edilerek 3 dakika inkübe edildi. Daha sonra distile suya karşı 546nm'de okundu. Konsantrasyon(g/l)= absorbansx 35.8 olacak şekilde hesaplandı.

Çalışmanın Prensipleri

Hemogloblinin potasyum ferrisiyanid ile yükseltgenmesiyle oluşan methemoglobinden,

potasyum siyanür etkisi ile meydana gelen siyanomethemoglobin'in absorbandsının 546 nm'de ölçülmesidir.



4. SONUÇLAR

Hastalarımızın tümü Florence Nightingale Hastanesi'nde bypass operasyonu geçirecek olan kişilerdir ve kanları operasyondan önce alınmıştır.Hastalarımız 94 erkekten oluşmaktadır.

Lipid düşürücü ilaç kullanımı: : 8/94 kişi kullanmış, 86/94 kişi kullanmamıştır.(Hastalar statin grubu lipid düşürücü ilaçlar almaktadır.)

Heparin kullanımı: 10/94 erkek heparin kullanmış, 84/94 erkek kullanmamıştır.

Kaç damarı tıkalı olduğu: 1 damarı tıkalı 5/94 kişi
2 damarı tıkalı 24/94 kişi
3 damarı tıkalı 37/94 kişi
4 damarı tıkalı 20/94 kişi
5 damarı tıkalı 4/94 kişi
6 damarı tıkalı 4/94 kişi tespit edilmiştir.

Damar tıkanıklığı yüzdesi: %100 tıkanıklığı bulunan 48/94 kişi
%99 tıkanıklığı bulunan 1/94 kişi
%95 tıkanıklığı bulunan 3/94 kişi
%90 tıkanıklığı bulunan 6/94 kişi
%80 tıkanıklığı bulunan 22/94 kişi
%70 tıkanıklığı bulunan 12/94 kişi
%60 tıkanıklığı bulunan 1/94 kişi
%50 tıkanıklığı bulunan 1/94 kişi vardır.

Ailesinde kalp hastası bulunan: 28/94 kişinin ailesinde kalp hastası varken, 66/94 kişinin ailesinde kalp hastası yoktur.

1/94 kişinin annesi, 1/94 kişinin babası kalp dışında bir sebepten dolayı ; 1/94 kişinin babası ve 1/94 kişinin anne ve babası KAH sebebiyle vefat etmiştir.

Diyetine dikkat edenler: 82/94 kişi uygularken, 12/94 kişi diyetine dikkat etmemektedir.

Daha önce miyokard infarktüsü (MI) geçirilmesine göre sınıflandırma:

1) Hiç MI geçirmemiş olan: 39/94 kişi hiç geçirmemiştir.

2) MI geçirmiş olan:

2a) Bypass operasyonundan önce 3 ay ve daha yakın tarihte geçirenler: 21/94 kişi bypass operasyonundan 3 ay ve daha yakın tarihlerde geçirmiştir.

2b) Bypass operasyonundan 4 ay ve daha önceki tarihlerde geçirenler:34/94 kişi bypassoperasyonundan 4 ay ve daha önceki tarihlerde geçirmiştir.

Daha önce Bypass operasyonu geçirilip geçirilmediğine göre sınıflandırma:

1) Hiç geçirmeyenlerler: 85/94 kişi daha önce bypass geçirmemiştir.

2) Daha önce Bypass operasyonu geçirenler: 9/94 kişi daha önce bypass operasyonu geçirmiştir.

Önceden sigara kullanımı bulunanlar:72/94 kişi kullanmış, 22/94 kişi kullanmamıştır.

Şu anda sigara kullanımı: 38/94 kişi kullanıyorken, 55/94 kişi kullanmamaktadır. 33 kişinin sigarayı bıraktığı görülmektedir.

Vitamin kullanımı: 83/94 kişi kullanıyorken,9/94 kişi kullanmamaktadır.

40 erkekten oluşan yaş ortalaması 47.4 ± 7.2 olan kontrol grubunda da hastalarımızla mukayese etme amacıyla aynı parametreler çalışılmıştır. Gerekli maddi destek karşılanamadığından kontrol grubu sayısının sınırlı tutulması gerekmiştir.

KKH tespit edilen hastalarımızda; ApoA1 düzeyi 100mg/dl'den düşük olan 10/94 kişi (%'de 10.6); Apo B düzeyi 170 mg/dl'den yüksek olan 23/94 kişi (%'de 24.5); ATIII düzeyi 22mg/dl'den düşük olan 32/94 kişi (%'de 34.0), 15mg/dl'den düşük olan 12/94 kişi (%'de 12.7); tPAI-1 düzeyi 43ng/ml'den yüksek olan 34/94 kişi(%'de 36.1), 80ng/ml'den yüksek olan 10/94 kişi (%'de 10.6); fibrinojen düzeyi 350 mg/dl'den yüksek olan 23/94 kişi(%'de 24.4); FVII düzeyi 130%'den yüksek olan 10/94 kişi (%'de 10.6); Lp(a) düzeyi 30 mg/dl'den yüksek olan 27/94 kişi (%'de 28.7); ApoA1/B düzeyi 1.4'den düşük olan 89/94 kişi (%'de 94.6); ApoE düzeyi 60 mg/l'den yüksek olan 16/94 kişi

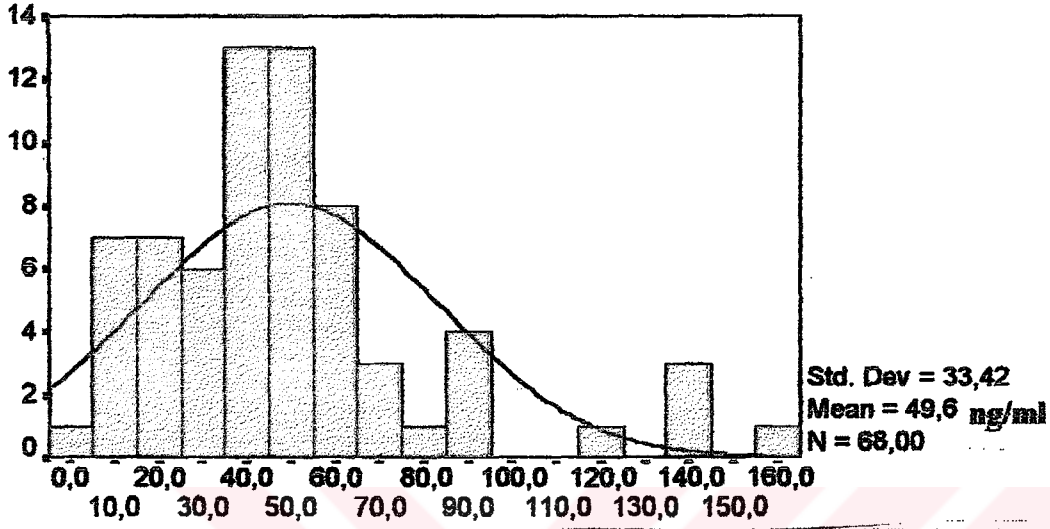
(%'de 17.0); glukoz düzeyi 120 mg/dl'den yüksek olan 17/94 kişi (%'de 18.0); HDL-kol düzeyi 35 mg/dl'den düşük 21/94 kişi (%'de 22.3), 20 mg/dl'den düşük olan 7/94 kişi (%'de 7.4); T.Kolesterol düzeyi 200 mg/dl'den yüksek olan 34/94 kişi (%'de 38.2), 250 mg/dl'den yüksek olan 17/94 kişi (%'de 18.0), 300 mg/dl'den yüksek olan 6/94 kişi (%'de 6.3); LDL-kol düzeyi 130 mg/dl'den yüksek olan 36/94 kişi (%'de 38.2), 170 mg/dl'den yüksek olan 16/94 (%'de 17.0); LDL-kol/HDL-kol düzeyi 3'den yüksek olan 73/94 kişi (%'de 77.6); T.kol/HDL-kol 5'den yüksek olan 70/94 kişi (%'de 74.4), 7'den yüksek olan 34/94 kişi (%'de 36.1), 10'dan yüksek olan 12/94 kişi (%'de 12.7); BMI düzeyi 25'den yüksek olan 55/94 kişi (%'de 58.5), 30'dan yüksek olan 14/94 kişi (%'de 14.8); SBP düzeyi 14'den yüksek olan 13/94 kişi (%'de 13.8); DBP düzeyi 9'dan yüksek olan 6/94 kişi (%'de 6.3) bulunmaktadır.

Çizelge 4.1: Koroner arter hastalarının ortalama değerleri ve standart sapmaları (n=94)

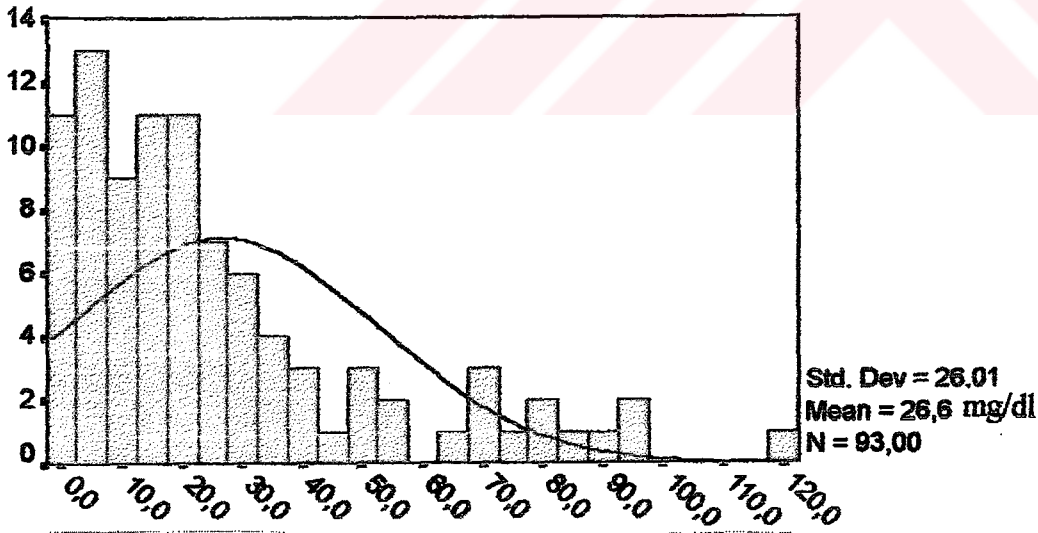
| PARAMETRELER | Ortalama | Standart | Normal | | |
|------------------------------------|------------------|----------|-----------|--------|--------------|
| | değer | sapma± | değer | Medyan | %5 %95 |
| Glukoz(mg/dl) | 95.41 ± 37.86 | | 70-110 | | 49.7 179.2 |
| Kolesterol (mg/dl) | 202.0 ± 61.72 | | 140-200 | | 109.5 321.5 |
| Trigliserit (mg/dl) | 204.351 ± 136.83 | | 60-170 | 156.5 | 81.2 454.2 |
| HDL-Kolesterol (mg/dl) | 32.17 ± 11.80 | | >35 | | 16.5 58.5 |
| LDL-Kolesterol (mg/dl) | 129.574 ± 50.11 | | 0-130 | | 55.2 224.5 |
| VLDL-Kolesterol (mg/dl) | 40.87 ± 27.37 | | 0-30 | 31.0 | 16.0 91.0 |
| Lp(a) (mg/dl) | 26.62 ± 26.01 | | < 30 | 17.9 | 1.62 87.2 |
| Apo A1(mg/dl) | 139.1 ± 37.5 | | 115-220 | | 79.8 202.5 |
| Apo B (mg/dl) | 153.0 ± 43.0 | | 60-160 | | 87 244 |
| Apo E (mg/l) | 51.08 ± 21.17 | | 10-60 | | 23.5 94.5 |
| Fibrinojen(mg/dl) | 300.2 ± 99.9 | | 180-350 | | 171.6 497.9 |
| AT III(mg/dl) | 21.29±6.13 | | 22-39 | | 7.8 30.7 |
| FVII (%) | 111.7 ± 33.92 | | %70-%130 | | 60.41 184.4 |
| tPAI-1(ng/ml) | 49.6 ± 33.41 | | 4-43 | 44.5 | 8.1 141.1 |
| TBARS(nmol/ml) | 0.99 ± 0.30 | | 0.5-1.5 | | 0.57 1.52 |
| Süperoksit dismutaz (SOD) (U/gHb) | 710.47 ± 356.4 | | 1102-1601 | 604 | 354.5 1509.4 |
| Glutasyon peroksidaz (GPx) (U/gHb) | 43.3 ± 10.6 | | 27.5-73.6 | | 27.9 66.1 |
| Apo A1/Apo B | 0.94 ± 0.28 | | 1.18-1.51 | | 0.59 1.51 |
| Kolesterol/HDL-Kolesterol | 6.90 ± 2.74 | | < 5 | | 2.69 13.2 |
| LDL-Kolesterol/HDL-Kolesterol | 4.47 ± 1.12 | | < 3.5 | | 1.52 8.46 |
| Vücut kitle indeksi (BMI) | 24.2 ± 3.06 | | < 25 | | 21.4 31.3 |
| SKB | 12.7 ± 1.8 | | <13.0 | | 10.0 16.0 |
| DKB | 7.8 ± 1.06 | | <8.5 | | 6.0 10.0 |
| Yaş | 55.0 ± 7.2 | | | | 41 |

Verilerde normal dağılım göstermeyen tPAI-1, Lp(a), Trigliserid, VLDL, SOD parametrelerinin Ln transformasyonları alındı.

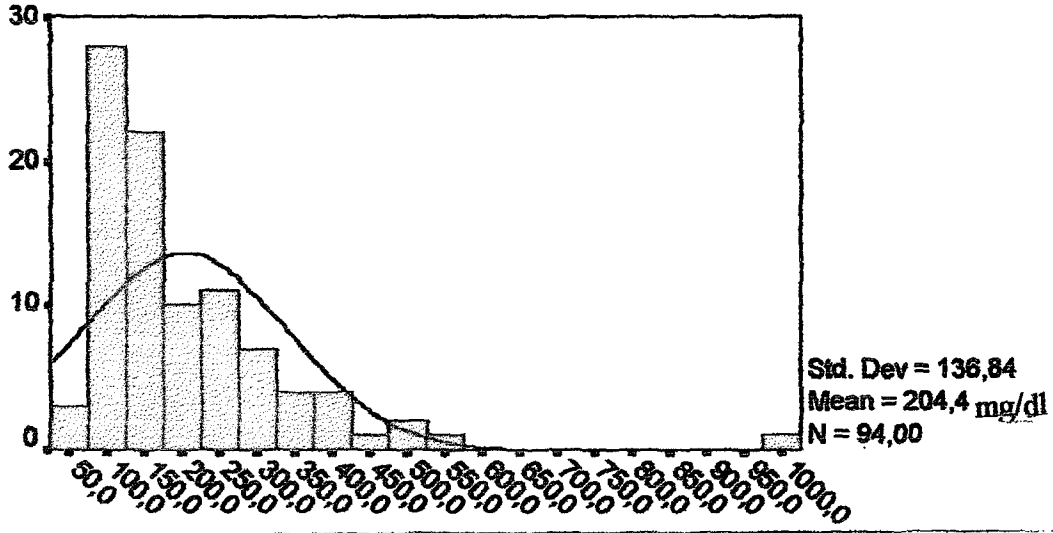
Bu parametrelerin ve T.Kolesterol, HDL-kolesterol parametrelerinin dağılım grafikleri:



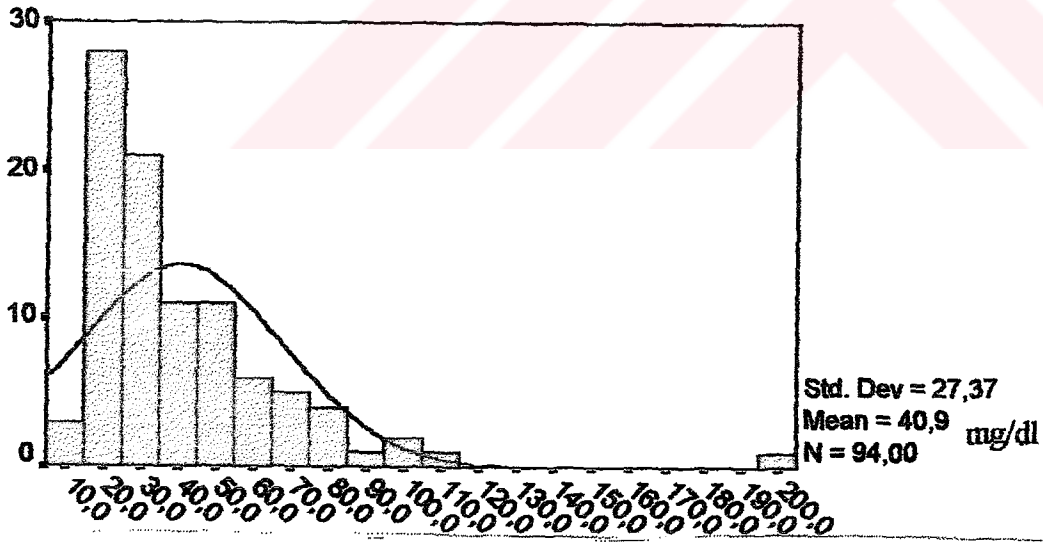
Şekil 4.1 KAH Olan Kişilerde tPAI-1 Düzey Dağılımı



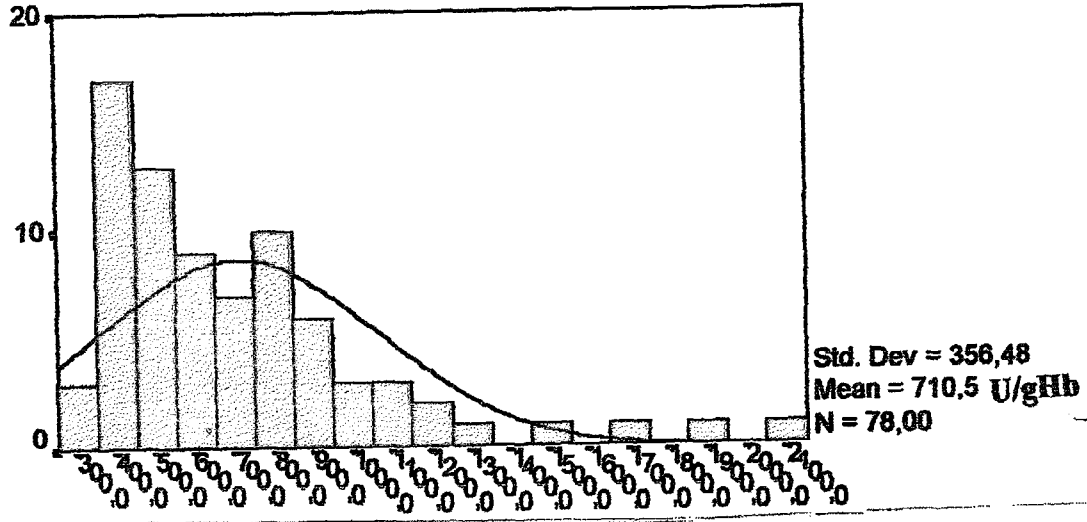
Şekil 4.2 KAH Olan Kişilerde Lp(a) Düzey Dağılımı



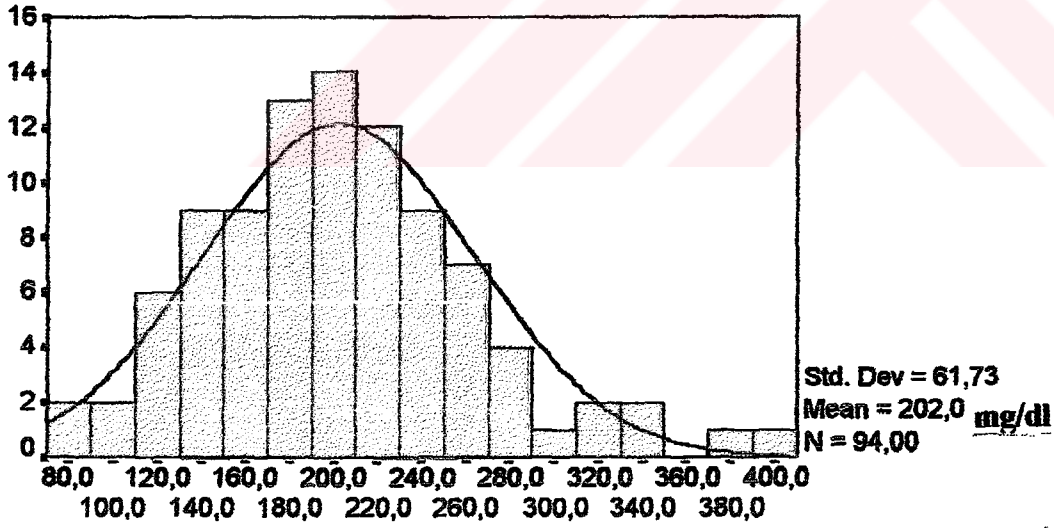
Şekil 4.3 KA Olan Kişilerde Trigliserid Düzey Dağılımı



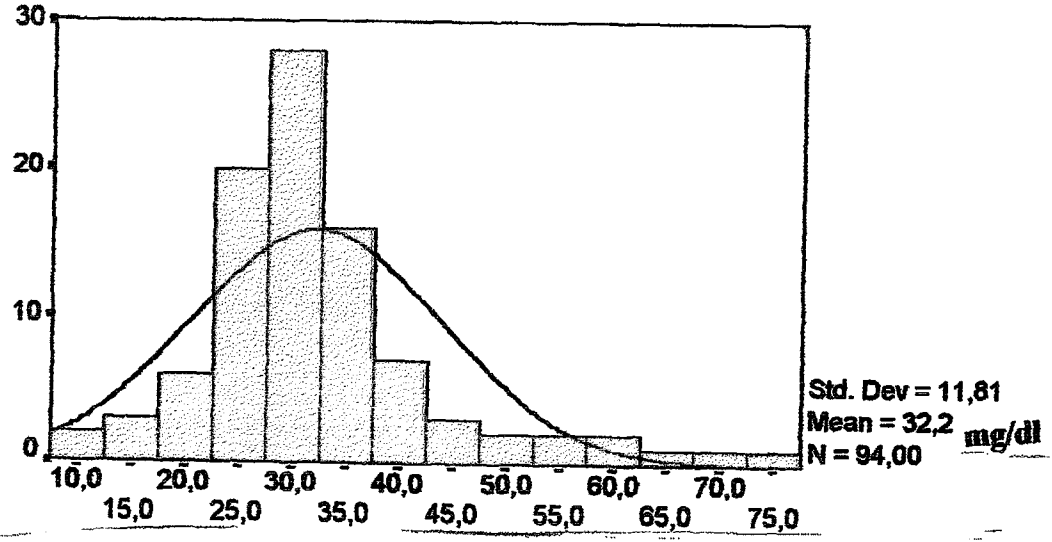
Şekil 4.4 KA Olan Kişilerde VLDL Düzey Dağılımı



Şekil 4.5 KAH Olan Kişilerde SOD Düzey Dağılımı



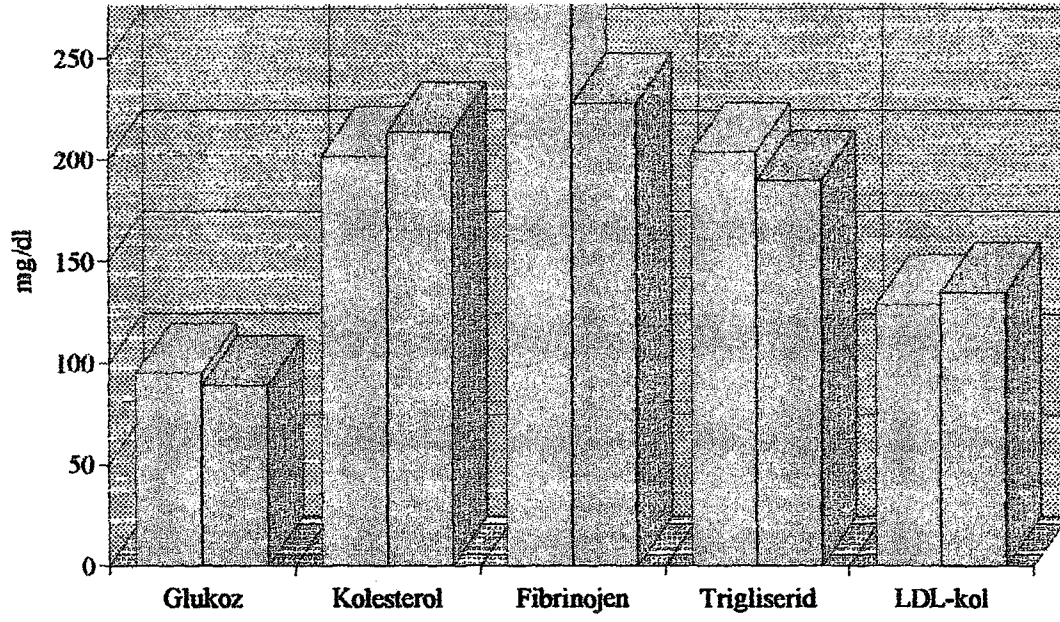
Şekil 4.6 KAH Olan Kişilerde T.Kolesterol Düzey Dağılımı



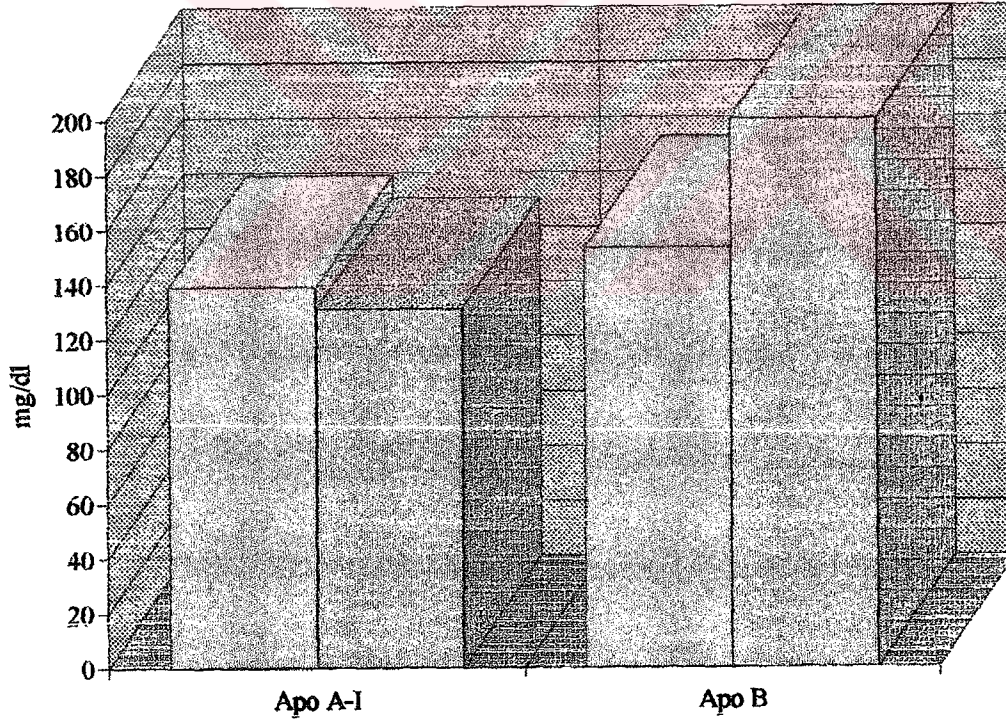
Şekil 4.7 KAH Olan Kişilerde HDL-kolesterol Düzey Dağılımı

Çizelge 4.2: Kontrol grubunun ortalama değerleri ve standart sapmaları (n=40)



| PARAMETRELER | Ortalama Standart | | Normal | | |
|------------------------------------|-------------------|--------|-----------|--------|------------|
| | değer | sapma± | değer | Medyan | %5 %95 |
| Glukoz(mg/dl) | 89.9 ± 17.1 | | 70-110 | 68.2 | 129.4 |
| Kolesterol (mg/dl) | 214.5 ± 41.9 | | 140-200 | 142.5 | 294.4 |
| Trigliserid (mg/dl) | 190.8± 85.9 | | 60-170 | 77.3 | 382.8 |
| HDL-Kolesterol (mg/dl) | 40.12 ± 9.6 | | >35 | 24.0 | 56.0 |
| LDL-Kolesterol (mg/dl) | 135.2 ± 36.9 | | 0-130 | 83.4 | 212.2 |
| VLDL-Kolesterol (mg/dl) | 38.1 ± 17.1 | | 0-30 | 15.1 | 76.9 |
| Lp(a) (mg/dl) | 29.1 ± 34.9 | | < 30 | 16.0 | 3.87 133.4 |
| Apo A1(mg/dl) | 131.9 ± 22.6 | | 115-220 | 97.3 | 161.1 |
| Apo B (mg/dl) | 200.4 ± 45.0 | | 60-160 | 195.5 | 85 349 |
| Apo E (mg/l) | 47.4 ± 13.8 | | 10-60 | 27.4 | 73.3 |
| Fibrinojen(mg/dl) | 228.3 ± 60.0 | | 180-350 | 126.0 | 326.6 |
| AT III(mg/dl) | 26.4±2.95 | | 22-39 | 20.9 | 31.2 |
| TBARS(nmol/ml) | 1.04± 0.42 | | 0.5-1.5 | 0.56 | 2.04 |
| Glutasyon peroksidaz (GPx) (U/gHb) | 47.2 ± 10.9 | | 27.5-73.6 | 29.6 | 66.7 |
| Apo A1/Apo B | 1.082 ± 0.28 | | 1.18-1.51 | 0.64 | 1.49 |
| Kolesterol/HDL-Kolesterol | 5.71 ± 2.12 | | < 5 | 3.21 | 10.3 |
| LDL-Kolesterol/HDL-Kolesterol | 3.63 ± 1.8 | | < 3.5 | 1.8 | 6.8 |
| Vücut kitle indeksi (BMI) | 26.6 ± 2.92 | | < 25 | 28.1 | 32.3 |
| SKB | 12.1 ± 1.0 | | <13.0 | 11.0 | 14.0 |
| DKB | 8.1± 0.9 | | <8.5 | 7.0 | 9.9 |
| Yaş | 47.7 ± 7.2 | | | 38.0 | 62.8 |

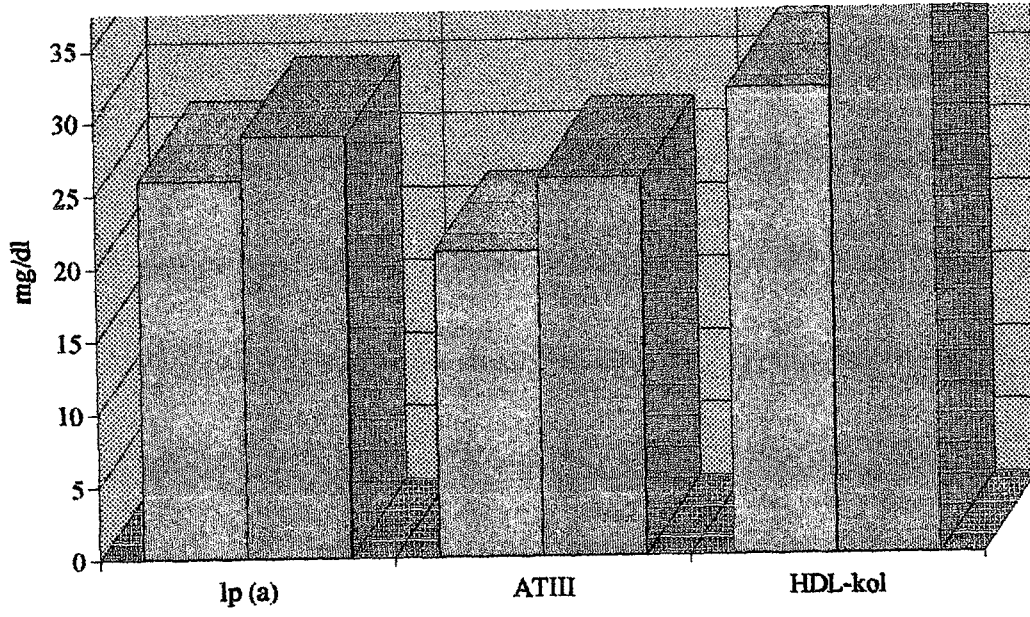


Şekil 4.8. Koroner arter hastaları ve kontrol gruplarında Glukoz, Kolesterol, Fibrinojen, Trigliserid, LDL-kol değerleri

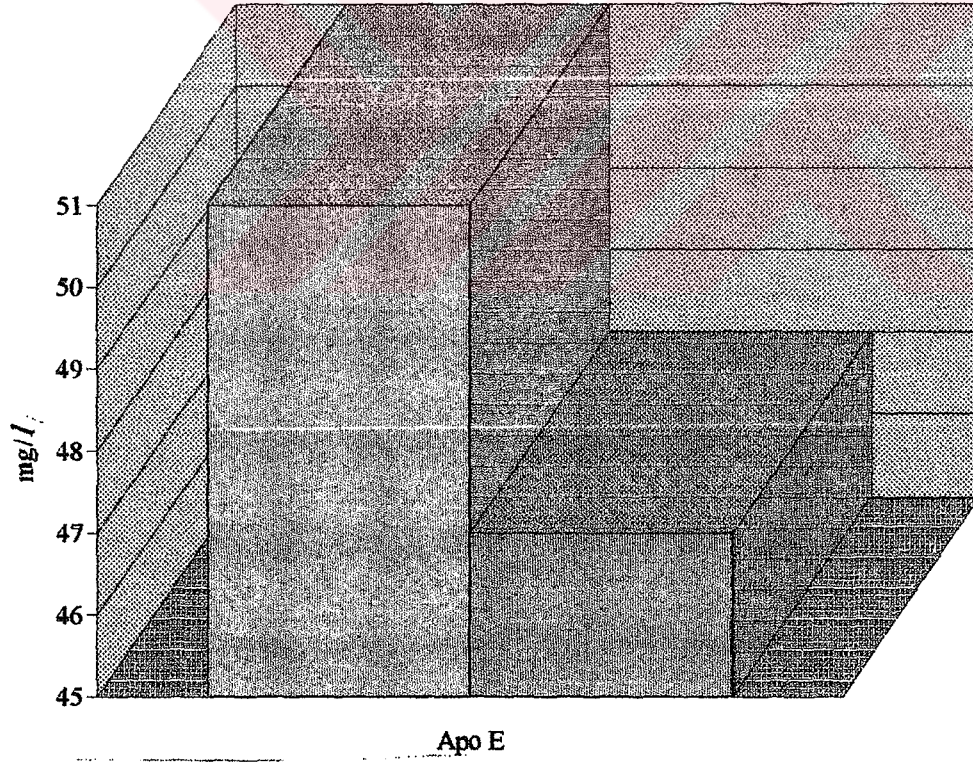


Şekil 4.9 Koroner arter hastaları ve kontrol gruplarında Apo A-I ve Apo B değerleri



-  Koroner arter hastaları
-  Kontrol

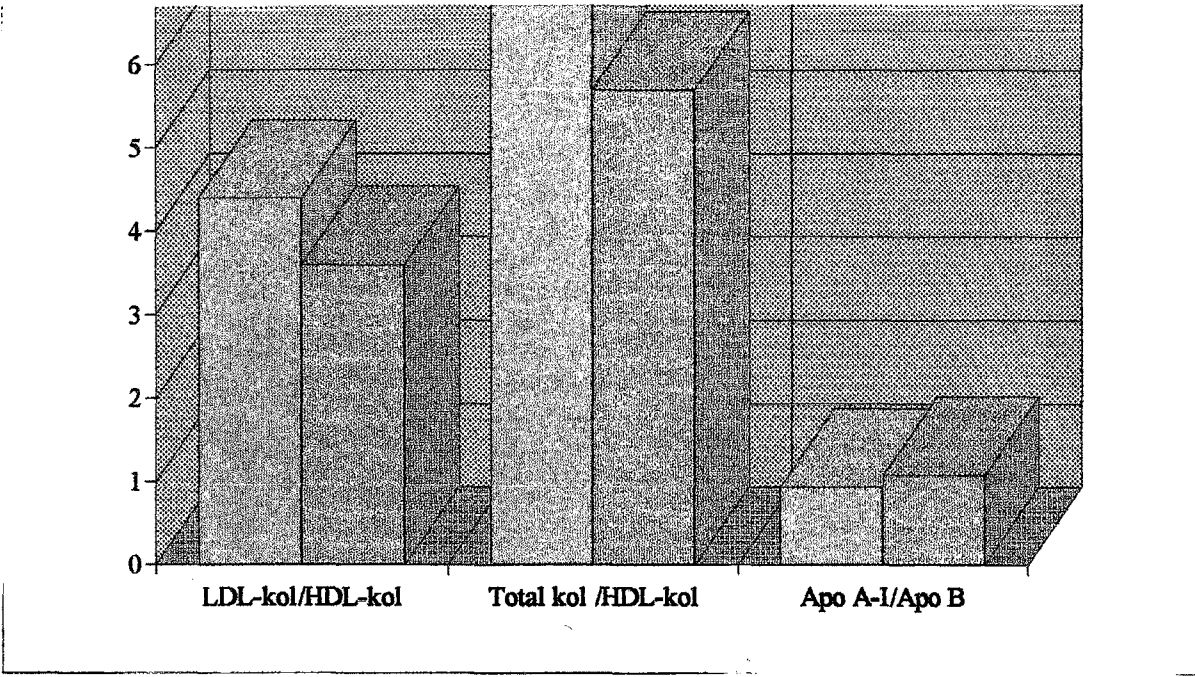


Şekil 4.10 Koroner arter hastaları ve kontrol gruplarında Lp(a), ATIII, HDL-kol değerleri

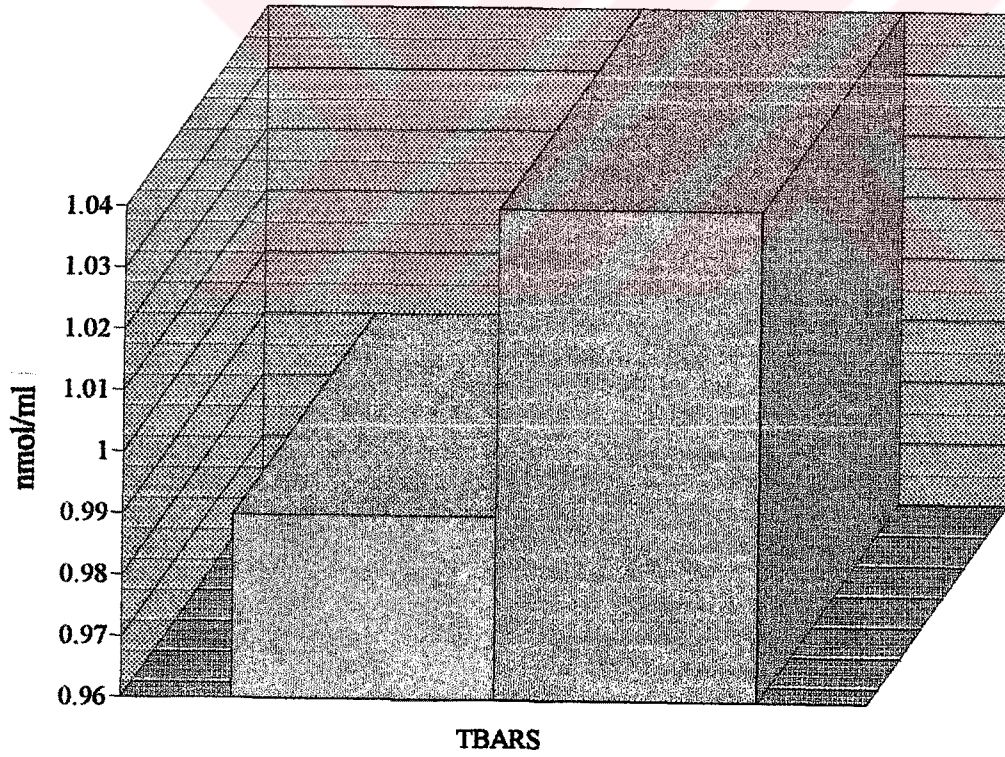


Şekil 4.11 Koroner arter hastaları ve kontrol gruplarında ApoE değerleri

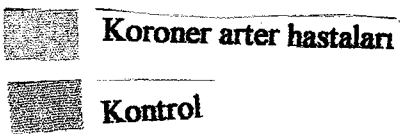
-  Koroner arter hastaları
-  Kontrol

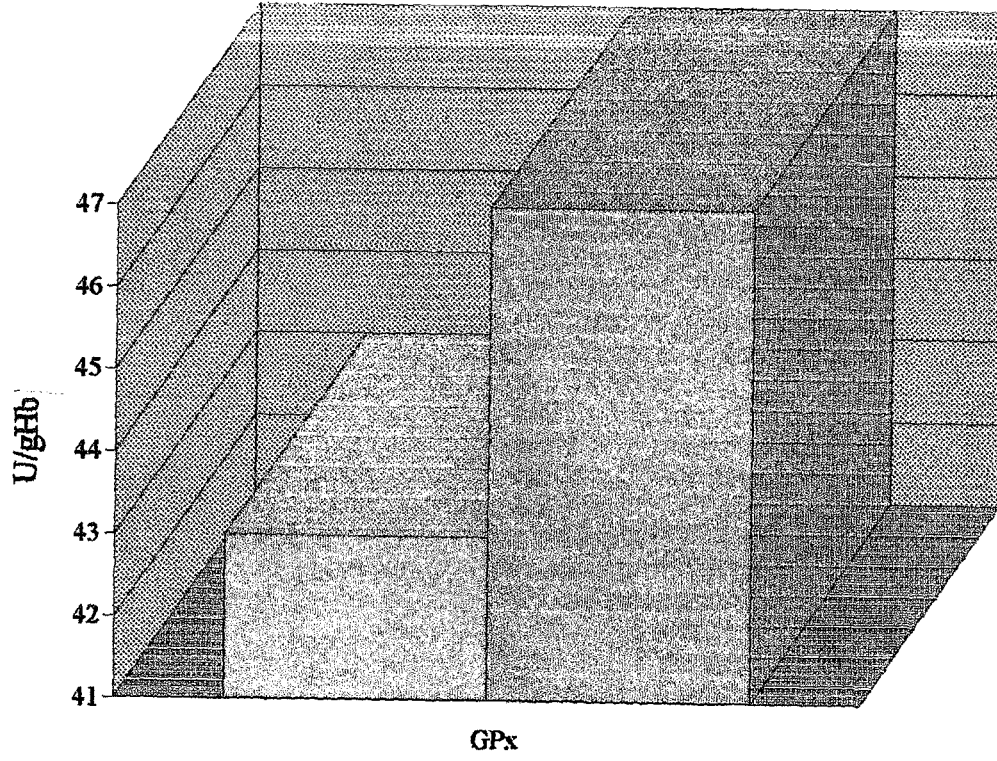


Şekil 4.12 Koroner arter hastaları ve kontrol gruplarında LDL-kol/HDL-kol, Total-kol/HDL-kol, ApoAI/ApoB değerleri



Şekil 4.13 Koroner arter hastaları ve kontrol gruplarında TBARS değerleri





Şekil 4.14 Koroner arter hastaları ve kontrol gruplarında °GPx değerleri

■ Koroner arter hastaları ■ Kontrol

Hastalarımız daha önce bypass operasyonu geçirilip geçirilmediğine göre iki ayrı grup halinde değerlendirildi

I. Grup: Daha önce hiç bypass operasyonu geçirmeyen 85 kişi

II. Grup: Daha önce bypass operasyonu geçiren 9 kişi

Daha önce bypass operasyonu geçirdikleri tarihlere göre grupların ortalama değerleri ve standart sapmaları çizelge 4.3de görülmektedir.

Çizelge 4.3: Bypass operasyonu geçirip geçirmediğine göre grupların ortalama değerleri ve standart sapmaları.

| PARAMETRELER | I. Grup | II. Grup |
|------------------------------------|----------------|-----------------|
| | n=85 | n=9 |
| Glukoz(mg/dl) | 96.48± 38.25 | 85.3 ±34.3 |
| Kolesterol (mg/dl) | 202.2 ±62.8 | 199.8 ±53.1 |
| Trigliserit (mg/dl) | 205.5 ±141.8 | 193.4±79.6 |
| HDL-Kolesterol (mg/dl) | 31.21 ±10.5 | 41.2±18.7 |
| LDL-Kolesterol (mg/dl) | 130.6 ± 49.8 | 119.5± 54.8 |
| VLDL-Kolesterol (mg/dl) | 41.08 ±28.38 | 38.8 ±15.86 |
| Lp(a) (mg/dl) | 27.25 ±27.01 | 20.7±12.9 |
| Apo A1(mg/dl) | 137.0± 35.0 | 156.0± 54.0 |
| Apo B (mg/dl) | 154.0± 44.0 | 144.0± 33.0 |
| Apo E (mg/l) | 51.45±21.78 | 45.42± 8.18 |
| Fibrinojen(mg/dl) | 306.0 ± 103.0 | 255.0± 49.0 |
| AT III(mg/dl) | 21.2±6.3 | 22.19±4.45 |
| tPAI-1(ng/ml) | 50.4 ± 35.1 | 43.85± 15.83 |
| FVII(%) | 110.37±34.25 | 121.03±31.9 |
| TBARS(nmol/ml) | 1.037± 0.3* | 0.76± 0.26* |
| Süperoksit dismutaz (SOD) (U/gHb) | 710.2± 352.2 | 712.4± 410.2 |
| Glutasyon peroksidaz (GPx) (U/gHb) | 43.7± 10.6 | 40.0± 10.7 |
| Apo A1/Apo B | 0.93± 0.26 | 1.06± 0.43 |
| Kolesterol/HDL-Kolesterol | 7.02± 2.74 | 5.83± 2.75 |
| LDL-Kolesterol/HDL-Kolesterol | 4.575± 2.06 | 3.61± 2.12 |
| Vücut kitle indeksi (BMI) | 26.5± 2.97 | 23.6±2.96* |
| SKB | 127.5± 17.9 | 123.3± 20.6 |
| DKB | 79.29± 10.86 | 75.50± 8.82 |
| Yaş | 55.3± 7.05 | 53.8± 9.5 |

* One Way Anova ve Tukey HSD testine göre gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark saptandı. p<0.05

Hastalarımız miyokard infarktüsü geçirip geçirmediklerine göre üç ayrı grup halinde değerlendirildi

I. Grup: Hiç miyokard infarktüsü geçirmeyen 39 kişi

II. Grup: Bypass operasyonundan 3 ay ve daha yakın tarihlerde miyokard infarktüsü geçiren 21 kişi

III. Grup: Bypass operasyonundan 4 ay ve daha önceki tarihlerde miyokard infarktüsü geçiren 34 kişi

Miyokard infarktüsü geçirip geçirmediklerine grupların ortalama değerleri ve standart sapmaları çizelge 4.4.de görülmektedir.

Çizelge 4.4: Miyokard infarktüsü geçirip geçirmediklerine (tarihlere) göre grupların ortalama değerleri ve standart sapmaları.

| PARAMETRELER | I. Grup | II:Grup | III:Grup |
|-------------------------|----------------|----------------|-----------------|
| | n=39 | n=21 | n=34 |
| Glukoz(mg/dl) | 90.85± 30.89. | 90.14 ± 28.64 | 101.44 ±48.7 |
| Kolesterol (mg/dl) | 196.5 ±45.7 | 185.8 ± 54.7 | 218.2±77.6 |
| Trigliserid (mg/dl) | 184.7 ± 92.8 | 231.6± 146.8 | 209.9±169.7 |
| HDL-Kolesterol (mg/dl) | 32.49 ±11.08 | 30.7± 12.7 | 32.6±11.3 |
| LDL-Kolesterol (mg/dl) | 127.0 ± 45.4 | 108.6± 38.07* | 145.4±57.2* |
| VLDL-Kolesterol (mg/dl) | 37.0 ± 18.5 | 46.3 ± 29.4 | 41.9±33.9 |
| Lp(a) (mg/dl) | 25.21 ±24.28 | 25.41 ± 22.96 | 28.94±29.95 |
| Apo A1(mg/dl) | 140.0 ± 44.0 | 139.0± 41.0 | 139.0±27.0 |
| Apo B (mg/dl) | 151.0 ± 41.0 | 145.0± 43.0 | 161.0±46.0 |
| Apo E (mg/l) | 48.07 ± 18.26 | 57.42± 25.82 | 50.79±21.26 |
| Fibrinojen(mg/dl) | 275.0 ± 71.0 | 310.0± 117.0 | 317.0±109.0 |
| AT III(mg/dl) | 20.12±6.79 | 21.69±4.37 | 22.3±6.27 |
| FVII(%) | 110.0 ± 26.8 | 107.5±31.8 | 115.6±40.4 |
| tPAI-1(ng/ml) | 43.64 ± 20.38 | 60.29± 41.12 | 48.23±36.88 |
| TBARS(nmol/ml) | 1.04±0.29 | 0.88± 0.25 | 1.03±0.34 |

| | | | |
|------------------------------------|--------------|--------------|-------------|
| Süperoksit dismutaz (SOD) (U/gHb) | 617.1± 248.7 | 801.8± 444.7 | 734.9±368.2 |
| Glutasyon peroksidaz (GPx) (U/gHb) | 41.6± 8.43 | 39.37± 11.6* | 47.2±10.9* |
| Apo A1/Apo B | 0.93± 0.21 | 1.01± 0.39 | 0.92±0.27 |
| Kolesterol/HDL-Kolesterol | 6.67± 2.34 | 6.73± 2.51 | 7.28±3.30 |
| LDL-Kolesterol/HDL-Kolesterol | 4.35± 1.85 | 4.05± 1.77 | 4.89±2.45 |
| Vücut kitle indeksi (BMI) | 25.87± 2.89 | 26.56± 3.54 | 26.49±3.0 |
| SKB | 126.1± 17.2 | 125.7± 15.3 | 129.2±20.8 |
| DKB | 78.46± 8.97 | 79.05± 7.68 | 79.41±13.91 |
| Yaş | 54.6± 6.9 | 56.1± 6.0 | 55.3±8.42 |

* One Way Anova ve Tukey HSD testine göre gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark saptandı. $p<0.05$

Miyokard infarktüsünü 4 ay ve öncesinde geçiren kişileri ayrıca kendi içinde lipid düşürücü ilaç kullanıp kullanmadıklarına göre grupladık:

1) Lipid düşürücü ilaç kullanmayan grup(28 kişi)

2) Lipid düşürücü ilaç kullanan(6 kişi)

Cizelge 4.5: Lipid düşürücü ilaç kullanımına göre grupların ortalama değerleri ve standard sapmaları

| PARAMETRELER | I Grup | II:Grup |
|---------------------|---------------|----------------------|
| | n=28 | n=6 |
| FVII(%) | 111.3± 43.3 | 125.4± 32.4 |
| Fibrinojen (mg/dl) | 327 ±113 | 267±84 |
| tPAI-1 (ng/ml) | 49.0 ±37.7 | 41.6±44.3 |
| ATIII (mg/dl) | 22.3±6.0 | 22.8±7.2 |
| Lp(a) (mg/dl) | 28.7±30.5 | 19.6±23.0 |
| Kolesterol (mg/dl) | 226.9±80.5 | 170.0±51.8 |
| LDL-kol (mg/dl) | 153.3±56.2 | 106.8±50.6 |
| HDL-kol (mg/dl) | 32.7±13.5 | 30.1±7.3 |
| VLDL (mg/dl) | 43.1±36.8 | 33.0±16.4 |
| T.Kol/HDL-kol | 7.6±3.3 | 6.1±2.9 |
| LDL-kol/HDL-kol | 5.19±2.4 | 3.9±2.6 (p=0.05) |
| Trigliserid (mg/dl) | 215.6±184.1 | 165.5±82.0 |
| ApoA1 (mg/dl) | 135.0±29.0 | 142.0±39.0 |
| ApoB (mg/dl) | 162.0±54.0 | 144.0±12.0 |
| ApoA1/B | 0.9±0.2 | 0.9±0.25 |
| ApoE (mg/l) | 49.3±21.8 | 50.9±23.7 |
| SOD(U/gHb) | 669.5±316.4 | 976.0±517.6 (p=0.06) |
| GPx(U/gHb) | 46.32±10.9 | 51.8±8.9 |
| TBARS(nmol/ml) | 1.05±0.3 | 1.07±0.4 |

10/94 erkek hastamız heparin tedavisi görmektedir.

Heparin kullanan ve kullanmayan hastalarımızı sınıflandırdığımızda lipidlerde, koagülasyon sisteminde ve fibrinolitik sistemde yer alan parametrelerimizin ortalama değerleri ve standart sapmaları aşağıdaki gibidir.

I.Heparin kullanmayan grup (n=84)

II:Heparin kullanan grup (n=10)

Cizelge 4.6: Heparin kullanımına göre grupların ortalama değerleri ve standard sapmaları

| PARAMETRELER | I. Grup | II:Grup |
|---------------------|----------------|----------------|
| | n=84 | n=10 |
| FVII(%) | 112.6± 35.25. | 106.4 ±25.3 |
| Fibrinojen (mg/dl) | 288 ±97 | 389 ±74 |
| tPAI-1 (ng/ml) | 49.43 ±35.92 | 50.75±11.95 |
| ATIII (mg/dl) | 21.3±6.38 | 20.1±2.19 |
| Lp(a) (mg/dl) | 24.49±23.8 | 44.24±36.58 |
| Kolesterol (mg/dl) | 200.23±56.98 | 216.9±95.68 |
| LDL-kol (mg/dl) | 127.3±45.25 | 148.7±81.37 |
| HDL-kol (mg/dl) | 31.20±11.08 | 40.30±15.0 |
| VLDL (mg/dl) | 41.67±28.26 | 34.20±17.91 |
| T.Kol/HDL-kol | 6.9±2.56 | 6.32±4.12 |
| LDL-kol/HDL-kol | 4.48±1.95 | 4.92±3.07 |
| Trigliserid (mg/dl) | 208.2±141.2 | 171.6±90.0 |

İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Independent sample standart t testine göre ApoA1/B ($p<0.05$), ATIII ($p<0.001$), fibrinojen ($p<0.001$), HDL-kolesterol ($p<0.001$), T.kol/HDL-kol ($p<0.05$), LDL-kol/HDL-kol ($p<0.05$), sistolik kan basıncı ($p<0.05$) değerlerinde hasta ve sağlıklı görünen erkek grupları arasında anlamlı fark bulunurken, ApoA1, ApoB, ApoE, BMI, glukoz, ^eGpx, trigliserid, VLDL, diastolik kan basıncı değerlerinde anlamlı fark bulunmamıştır.

Independent sample standard t testine göre daha önce bypass operasyonu geçiren ve geçirmeyen gruplar arasında TBARS($p<0.05$), BMI($p<0.05$) değerlerinde anlamlı fark bulunmuştur.

One Way Anova ve Tukey HSD testine göre MI geçirilip geçirilmediğine göre yapılan sınıflandırmada bypass operasyonundan, 3 ay ve daha yakın tarihlerde MI geçiren

Gpx ($p < 0.05$) değerinde anlamlı fark bulundu.

4.1 Genel Korelasyonlar

Korelasyon analizleri SPSS programında Pearson ve Spearman testleriyle yapılmıştır. Pearson korelasyonları nicel-nicel karşılaştırılmasında kullanılırken, Spearman korelasyonları nicel-nitel ve nitel-nitel karşılaştırmalarda kullanılmaktadır. r ve p değerleri ekte görülmektedir.

4.1.1 Hastalarda Yapılan Korelasyonlar

Serum Lntrigliserid ile glukoz, total kolesterol, LDL-kolesterol, TBARS arasında pozitif korelasyon; ApoA1, ApoA1/B arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı.

Serum trigliserid ile ApoB, ApoE, T-kolesterol/HDL-kolesterol, fibrinojen, FVII, kilo, sigara kullanımı, arasında pozitif korelasyon saptandı.

Serum LnVLDL ile ApoB, fibrinojen, LDL-kolesterol, total kolesterol, ApoE, total kolesterol/HDL-kolesterol, sigara kullanımı, miyokard infarktüsü geçirilmesi, arasında pozitif korelasyon; ApoA1/B arasında negatif korelasyon saptandı.

Serum VLDL ile glukoz, FVII, sigara kullanımı arasında pozitif korelasyon korelasyon saptandı.

Serum ApoA1 ile ApoA1/B, HDL-kolesterol arasında pozitif korelasyon; glukoz, T.Kol/HDL-kol, LDL-kolesterol, LDL-kol/HDL-kol arasında negatif korelasyon saptandı.

Serum ApoB ile ApoE, fibrinojen, total kolesterol, total kolesterol, T.kol/HDL-kol, LDL-kolesterol, LDL-kol/HDL-kol arasında pozitif; ApoA1/B arasında negatif korelasyon saptandı.

FVII ile LDL-kolesterol, LDL-kol/HDL-kol, total kolesterol, DKB, SKB arasında pozitif

korelasyon saptandı.

Lp(a) ile GPx, ailede kalp hastalığı bulunması, damar tıkanıklığı %si arasında pozitif; ApoE ile negatif korelasyon saptandı.

ApoE ile trigliserid, LnVLDL, ApoB, fibrinojen arasında pozitif; Lp(a) arasında negatif korelasyon saptandı.

Total kolesterol ile glukoz, T.kol/HDL-kol, fibrinojen, LDL-kol, LDL-kol/HDL-kol, arasında pozitif, ApoA1/B arasında negatif korelasyon saptandı.

T.Kol/HDL-kol ile LDL-kol, LDL-kol/HDL-kol arasında pozitif; ApoA1/B arasında negatif korelasyon saptandı.

LnLp(a) ile ailede kalp hastalığı bulunması, sigara kullanımı arasında pozitif korelasyon saptandı.

Fibrinojen ile ApoE, lipid düşürücü ilaç kullanımı arasında negatif korelasyon saptandı.

LnPAI-1 ile lipid düşürücü ilaç kullanımı arasında negatif korelasyon saptandı.

HDL-kolesterol ile ApoA1/B arasında pozitif; LDL-kol/HDL-kol, T.kol/HDL-kol arasında negatif korelasyon saptandı.

LnSOD ile alkol kullanımı arasında pozitif korelasyon saptandı.

LnPAI-1 ile yaş arasında negatif korelasyon saptandı.

Damar tıkanıklığı %si ile sigara kullanımı, miyokard infarktüsü geçirilmesi arasında pozitif korelasyon; ApoA1/B ile vitamin kullanımı arasında pozitif korelasyon saptandı.

Vücut kitle indeksi(BMI) ile fibrinojen, DKB, SKB arasında pozitif korelasyon saptandı.

4.1.2 Kontrol Grubunda Yapılan Korelasyonlar

Serum ApoA1 ile ApoA1/B, HDL-kol arasında pozitif korelasyon saptandı.

Serum ApoA1/B ile HDL-kol arasında pozitif, T.kolesterol, T.kol/HDL-kol, LDL-kol/HDL-kol, LDL-kol, VLDL, trigliserid arasında negatif korelasyon saptandı.

LnApoB ile ApoA1/B arasında negatif korelasyon saptandı.

Fibrinojen ile T.kolesterol, LDL-kol, yaş arasında pozitif korelasyon saptandı.

ApoE ile trigliserid, VLDL arasında pozitif korelasyon saptandı.
ATIII ile BMI arasında negatif korelasyon saptandı.
Gpx ile glukoz, T.kolesterol, T.kol/HDL-kol arasında negatif korelasyon saptandı.
HDL-kol ile T.kol/HDL-kol, LDL-kol/HDL-kol arasında negatif korelasyon saptandı.
T.-kolesterol ile T.kol/HDL-kol, LnVLDL, LnLp(a), VLDL,LDL-kol/HDL-kol, trigliserid, LDL-kol arasında pozitif korelasyon saptandı.
T.kol/HDL-kol ile LDL-kol/HDL-kol, LDL-kol, trigliserid,VLDL arasında pozitif korelasyon saptandı.
LnLp(a) ile BMI, LDL-kol arasında pozitif korelasyon saptandı.
LDL-kol ile LDL-kol/HDL-kol arasında pozitif korelasyon saptandı.
SKB ile DKB arasında pozitif korelasyon saptandı.

4.1.3 Daha Önce Bypass Operasyonu Geçirmeyen Hastaların Korelasyonları

ApoA1 ile ApoA1/B, HDL, vitamin kullanımı arasında pozitif korelasyon; Lntrig, LDL-kol/HDL-kol, glukoz, T.kol/HDL-kol arasında negatif korelasyon saptandı.
ApoB ile T.kol/HDL-kol, LnVLDL, T.kol, LDL-kol/HDL-kol, ApoE arasında pozitif korelasyon; ApoA1/B arasında negatif korelasyon saptandı.
ApoA1/B ile HDL-kol, vitamin kullanımı arasında pozitif korelasyon; ApoE, T.kolesterol, T.kol/HDL-kol, LDL-kol, LDL-kol/HDL-kol, LnVLDL, VLDL, sigara kullanımı arasında negatif korelasyon saptandı.
LDL-kol/HDL-kol ile LnVLDL arasında pozitif korelasyon saptandı.
ApoE ile T.kolesterol, T.kol/HDL-kol, T.kol/HDL-kol arasında pozitif korelasyon saptandı.
Fibrinojen ile LnVLDL, ApoB, ApoE, BMI, VLDL arasında pozitif korelasyon; ApoA1/B arasında negatif korelasyon saptandı.
FVII ile diastolik basınç, fibrinojen, T.kol/HDL-kol, LDL-kol, sistolik basınç, VLDL arasında pozitif korelasyon saptandı.

T.kolesterol ile T.kol/HDL-kol, glukoz, FVII, trigliserid, VLDL, LnVLDL, Lntrigliserit, fibrinojen, HDL-kol, LDL-kol, LDL-kol/HDL-kol, sigara kullanımı arasında pozitif korelasyon saptandı.

HDL-kolesterol ile LDL-kol/HDL-kol, T.kol/HDL-kol arasında negatif korelasyon saptandı.

T.kol/HDL-kol ile LDL-kol/HDL-kol, ApoB, VLDL, LnVLDL arasında pozitif korelasyon saptandı.

LDL-kolesterol ile T.kol/HDL-kol, LDL-kol/HDL-kol, LnVLDL arasında pozitif korelasyon korelasyon saptandı.

VLDL ile fibrinojen, ApoB, ApoE, sigara kullanımı arasında pozitif; ApoA1/B arasında negatif korelasyon saptandı.

Lntrigliserid ile glukoz, T.kol, LDL-kol, VLDL, LnVLDL, sigara kullanımı arasında pozitif korelasyon saptandı.

Trigliserid ile ApoB, ApoE, fibrinojen, FVII, VLDL, glukoz, T.kol/HDL-kol, sigara kullanımı arasında pozitif; ApoA1/B arasında negatif korelasyon saptandı. ApoA1/B

LnVLDL ile ApoB, ApoE, sigara kullanımı arasında pozitif; ApoA1/B arasında negatif korelasyon saptandı.

LnLp(a) ile ailede kalp hastalığı bulunması arasında pozitif korelasyon saptandı.

Lipid düşürücü ilaç kullanımı ile LnPAI-1 arasında negatif korelasyon saptandı.

DKB ile SKB, BMI, yaş arasında pozitif korelasyon saptandı.

Glukoz ile VLDL, LnVLDL, trigliserid arasında pozitif korelasyon saptandı.

Damar tıkanıklığı %si ile MI geçirilmesi, sigara kullanımı, tıkalı damar sayısı arasında pozitif korelasyon saptandı.

4.1.4 Daha Önce Bypass Operasyonu Geçiren Hastaların Korelasyonları

ApoA1 ile ApoA1/B arasında pozitif korelasyon; TBARS, trigliserid, T.kol, T.kol/HDL-kol, VLDL, LDL-kol, LDL-kol/HDL-kol, Lntrig arasında negatif korelasyon saptandı.

ApoA1/B ile BMI, T.kol, T.kol/HDL-kol, LDL-kol/HDL-kol, LDL-kol, Lntrigliserid, LnVLDL, arasında negatif korelasyon saptandı.

ApoB ile T.kol/HDL-kol, LDL-kol/HDL-kol, glukoz arasında pozitif korelasyon saptandı.

FVII ile HDL-kol arasında negatif korelasyon saptandı.

Trigliserid ile LnVLDL, VLDL, T.kol/HDL-kol, TBARS arasında pozitif; HDL-kol arasında negatif korelasyon saptandı.

Lntrigliserid ile LDL-kol, glukoz, TBARS, VLDL, LnVLDL, T.kol/HDL-kol arasında pozitif korelasyon saptandı.

VLDL ile LDL-kol/HDL-kol, T.kol/HDL-kol, TBARS arasında pozitif; HDL-kol arasında negatif korelasyon saptandı.

LnVLDL ile trigliserid arasında pozitif; ApoA1 arasında negatif korelasyon saptandı.

HDL-kol ile ApoA1, ApoA1/B arasında pozitif; LnVLDL, LDL-kol/HDL-kol arasında negatif korelasyon saptandı.

T.kolesterol ile T.kol/HDL-kol, LDL-kol/HDL-kol, LDL-kol, glukoz, Lntrig arasında pozitif korelasyon saptandı.

T.kol/HDL-kol ile LnVLDL, TBARS, Lntrig arasında pozitif; HDL-kol arasında negatif korelasyon saptandı.

LDL-kol/HDL-kol ile glukoz, T.kol/HDL-kol, trigliserid, TBARS, LnVLDL, Lntrig arasında pozitif ; HDL-kol arasında negatif korelasyon saptandı.

Sistolik basınçla diastolik basınç, FVII arasında pozitif korelasyon saptandı.

Glukoz ile TBARS, T.kol/HDL-kol arasında pozitif korelasyon saptandı.

ATIII ile sigara kullanımı arasında negatif korelasyon saptandı.

LDL-kol ile glukoz, T.kol/HDL-kol, LDL-kol/HDL-kol, Lntrig arasında pozitif korelasyon saptandı.

Tıkalı damar sayısı ile ailede kalp hastalığı bulunması arasında pozitif korelasyon saptandı.

5.TARTIŞMA

Ateroskleroz, arteryal intima yerleşimli lipidden zengin, merkezi pıhtılı fibröz plaklarla karakterize sessiz seyreden bir hastalıktır. Arterial trombus oluşumunda özellikle erken lezyon fazı sırasında, endotel hücrelerinde hasarlanma meydana gelir ve kan akımı ve hasarları kapatıcı yönde gelişen, adezyon oluşturan trombositler ve beyaz hücreler subendotelial kısma giderler. Adezyon, von Willebrand faktörünün (vWF) trombosit glikoproteinleri GPIb-IX ve GPIIb-IIIa komplekslerine bağlanmasıyla gerçekleşir. Adezyona uğrayan trombositler şekil değiştirerek TXA₂, ADP, fibrinojen, vWF, PDGF ve yüzeyinde koagülasyon faktörlerinin biraraya gelmesini sağlayan trombosit faktör 3 (negatif fosfolipid yüzeyi) gibi faktörleri serbestler.(Stormorken and Sakariassen, 1997) Arteryal trombus oluşumunda ikinci faz, trombin ve fibrin ağı oluşumuyla gerçekleşir. Koagülasyon sistemi; FXII'nin hasarlanmış endotelde kollajen gibi negatif yüklü yüzeyle teması sonucu aktif hale gelmesiyle başlayan intrinsik sistem ve doku faktörünün (TF) sentezlenmesiyle başlayan ekstrinsik sistemden oluşan; koagülasyon faktörleri, negatif yüklü trombosit yüzeyi ve Ca⁺² iyonlarının biraraya gelmesiyle oluşan proteoliz mekanizmasına dayalı bir sistemdir.

Koagülasyonda her iki sistem sonucunda da oluşan kan koagülasyon faktörleri, trombin ve fibrin ağı aterosklerotik plak oluşumuna katılarak arterlerin lümenin daralmasına neden olmaktadır. Aterom plakta oluşan yırtılmayla damar genişletici ajanlar azalırken subendotelial kısımda oluşan kollajenle trombositlerin biraraya gelmesiyle serbestlenen damar daraltıcı ajanlar trombus oluşumuna neden olur. Trombus oluşumuyla birlikte koronerlerdeki daralma sonucu miyokarda gerekli kan sunumu gerçekleşemediğinden MI meydana gelebilir.

Çalışmamızda 94 erkek hastamız bulunmaktadır. Çalışılan parametrelerin korelasyon analizi sonuçlarına göre; trigliserid ile FVII (p<0.05) ve fibrinojenin (p<0.01) pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Cartello de Sousa ve ark. yaptıkları çalışmalarda FVII ile trigliseridlerin arasındaki pozitif ilişkinin bu koagülasyon faktörünün trigliseridden

zengin lipoproteinlere bağlanmasından dolayı olduğunu ortaya çıkarmışlardır.(Cartello de Sousa et al;1989)

FVII ile VLDL'nin ($p<0.05$) de pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. İnvitro yapılan çalışmalarda FVII'nin HDL-kol hariç tüm ApoB içeren lipoproteinleri, özellikle şilomikron kalıntıları ve VLDL'yi güçlü bir şekilde bağlandığı tespit edilmiştir.

(Cartello de Sousa et al;1989)

LDL-kolesterol konsantrasyonu ile ApoA1 ve ApoA1/B düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Delamatre yaptığı çalışmasında ApoA1'in aterogenezi önlemede doğrusal olarak rol aldığını bunu da LDL'nin oksidasyonu ve agregasyonunu önleyerek, veya kolesterolün arteryal duvardan mobilizasyonunu sağlayarak gerçekleştirdiğini ortaya koymuştur.(Delamatre,1986)

Plazma fibrinojen düzeyi ile ApoB ($p<0.05$) arasındaki pozitif korelasyon, ApoE ($p<0.01$) lipoproteinlerinde ise negatif korelasyon saptanmıştır.Epidemiyolojik çalışmalar sonucunda fibrinojen ile serum apolipoproteinleri arasında güçlü korelasyonlar tespit edilmiş, yüksek plazma fibrinojen düzeylerinin miyokard infarktüsünde en az kolesterol kadar bağımsız risk faktörü oluşturdğu bulunmuştur.(Koenig,1992; Kannel,1992; Smith and Thompson, 1994) Ayrıca aterosklerotik lezyonların gelişiminde yer alan fibrin birikiminin major proteini ApoB olan LDL-kolesterole bağlanma etkisi gösterdiği tespit edilmiştir.(Smith and Snaples,1981).

Hastalarımızda yüksek Lp(a) değerleriyle birlikte damar tıkanıklığı %sinin ($p<0.05$) ve ailede kalp hastalığı bulunmasının ($p<0.05$) pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Lp(a), LDL-kolesterole benzer özellikler taşıdığından aterom plak oluşumuna katılmakta ve hem aterogenik hem de trombogenik özellikler taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda Lp(a) konsantrasyonlarının ailesinde kalp hastalığı bulunan çocuklarda bulunmayanlara oranla yüksek olduğu bulunmuştur.(Routi et al,1996) Ayrıca yüksek Lp(a) düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklarda plazmin oluşumunu azaltarak, fibrinolizi inhibe ettiği ve damar tıkanıklığını arttırdığı ortaya çıkarılmıştır.(Salmanyeli ve Sivas;1994)

Yüksek Lp(a) konsantrasyonları ile artış gösteren yüksek Gpx antioksidan enzimi saptanmıştır. Koroner kalp hastalığında; kan lipid düzeyleri ve Lp(a) yükselmesine

paralel olarak aterosklerotik lezyonların gelişimi görülmektedir. Buna bağlı olarak aterosklerozda koruyucu rol oynayan GPx antioksidan enzimlerinin sentezinde artış olduğu düşünülebilir.

Hastalarımızda normal değerler içinde olsa da yüksek FVII ve normal değerlerden düşük HDL-kol değerleri tespit edildi ve FVII ve HDL-kol değerleri arasında negatif korelasyon saptandı. KKH teşhis edilen erkeklerde yapılan çalışmalarda yüksek FVII değerleri ile birlikte düşük HDL-kol değerleri tespit edilmiştir. (Junker et al, 1997)

Çalışmamızda antioksidan SOD enzimi ile alkol kullanımı ve sigara kullanımı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Sigara ve alkol kullanımı aterosklerotik koroner kalp hastalığı gelişiminde pozitif rol oynayarak artan düzeyde oksidan gelişimine yol açmaktadır. Bu durum, artan oksidanlarla mücadele etme amacıyla antioksidan SOD enzim düzeyinin bir çok hastalıkta olduğu gibi yükseleceğini düşündürmektedir. Bypass sonrası kardiyak disfonksiyonu önlemede SOD enziminin etkili olduğu ortaya çıkarılmıştır. (Prasad K et al, 1996)

Plazma FVII düzeyleri ile DKB ($p < 0.01$) ve SKB ($p < 0.01$) arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda araştırmacılar kan basıncı ile koagülasyon faktörlerin koroner kalp hastalığından ve akut MI etiyojisinden sorumlu etkenlere dahil edilmiştir. (Joy and Grant; 1997)

Hastalarımızda lipid düşürücü ilaç kullanımı ile trigliserid, VLDL, tPAI-1 ve FVII düzeyleri arasında negatif korelasyon saptadık. Bazı araştırmacılar hipertrigliseridemik hastalarda VLDL'nin endotel hücrelerinden tPAI-1 sentezini arttırdığını tespit etmişlerdir. (Stiko et al, 1990; Mussoni et al, 1990)

Bu durumda tPAI-1 konsantrasyonlarındaki artışın lipidlere bağlı olabileceğini ve lipid düşürücü ilaç kullanımıyla lipidlerle birlikte tPAI-1 ve FVII'nin de trigliseridden zengin lipoproteinlerin bağlanmasıyla düzeylerinde artış tespit edilebileceğini söyleyebiliriz. (Cartello de Sousa; 1989)

94 erkekte oluşan hasta grubunun yanında 40 erkekte oluşan koroner arter hastası olmayan sağlıklı görünen kontrol grubumuzda da hastalarla aynı parametreler ölçülmüştür. Independent sample t testine göre elde edilen verilerde hasta ve sağlıklı

görünen kontrol grubunda HDL-kol ($p<0.001$), ApoA1/B ($p<0.05$), ATIII ($p<0.001$) gibi koroner kalp hastalığına karşı koruyucu mekanizma oluşturan protein ve lipidlerde anlamlı fark oluştuğunu saptadık. Bu değerler hiç bir kalp hastalığı bulunmayan kontrol grubumuzda beklediğimiz gibi hasta grubumuza kıyasla yüksek bulunmuştur. KAH tespit edilen bypass hastalarının bu koruyucu parametrelerinde düşüş görülmesi kaçınılmazdır. Bunun yanısıra fibrinojen ($p<0.001$) gibi aterotrombus oluşumunda birinci derecede etkili olan önemli bir faktörün de beklediğimiz gibi hastalarımızda, sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Araştırma Fonu Saymanlığı ve diğer başvurduğumuz birimlerden gerekli parasal yardımı alamadığımız için tPAI-1 ve FVII gibi araştırmamızda önemli olan trombojenik ajanları kontrol grubumuzda da çalışarak hastalarımızla mukayese edemedik.

Görgün ve arkadaşları 1995 yılında 36 koroner arter hastası ve 20 sağlıklı bireyi içeren çalışmalarında (bizim çalıştığımız metodla aynı olan) clotting metoduyla FVII değerlerini, koroner arter hastalarında $\% 139.03\pm 5.56$, kontrol grubunda $\%109.13\pm 5.6$ olarak tespit etmişler. (XIIIth Meeting of the International Society of Haematology,1995) Bu sonuçlar KAH'da koagülan aktivitesinin sağlıklı bireylere oranla arttığını göstermektedir. Biz çalışmamızda 94 koroner arter hastasında FVII değerini $\%111.7\pm 33.9$ olarak tespit ettik Domaniç ve arkadaşları 1998 yılında koroner arter tıkanıklıkları anjiyografi ile taranmış kişiler ve kontrollerde FVII çalışmışlardır. Bu çalışmanın sonuçları: Koroner arter hastası olan 155 kişi içinde 1 damarı tıkalı olanların FVII değeri $\%80.4\pm 27.5$, 2 damarı tıkalı olanların FVII değeri $\%88.9\pm 33.5$, 3 damarı tıkalı olanların FVII değeri 107.1 ± 34.5 olarak, 89 kişiden oluşan kontrol grubunda FVII değerini $\%94.5\pm 38.5$ olarak tespit etmişler, ayrıca koroner arter damarı normal fakat 2 veya daha fazla risk faktörüne sahip 54 kişilik riskli grupta FVII değerini $\%95.2\pm 44.2$ olarak tespit etmişlerdir. Koroner arter hastalarından oluşan üç grubun FVII değerleri sağlıklı görünen kontrol grubundan yüksek olsa da; kontrol grubu ile; 1 ve 2 damarı tıkalı olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, 3 damarı tıkalı olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. (European , Atherosclerosis

Society 70th EAS Congress, 1998)

Efhimiadis ve arkadaşları 1998 yılında yaptıkları çalışmada koroner arter bypass operasyonu geçiren kişilerde tPAI-1ve fibrinojen değerlerini kontrol grubuna kıyasla yüksek, ATIII ve HDL-kolesterol değerlerini düşük tespit etmişler. Biz de çalışmamızda koroner arter bypass operasyonu geçiren hastalarımızda kontrol grubumuza kıyasla yüksek fibrinojen ve düşük HDL-kol, ATIII değerleri tespit ettik. Ancak tPAI-1 düzeyini kontrol grubumuzda çalışamadığımızdan bu konuda yorum getirememekteyiz. (European , Atherosclerosis Society 70th EAS Congress, 1998)

Leibovitz ve arkadaşları 1988 yılında yaptıkları çalışmada tPAI-1 değerini kardiyovasküler hastalarda kontrol grubuna oranla 1.5 kat yüksek bulmuştur. (European , Atherosclerosis Society 70th EAS Congress, 1998)

Sözmen ve arkadaşları 1995 yılında 14 koroner arter hastası ve 27 sağlıklı bireyi içeren çalışmalarında Fridovich metoduyla SOD değerlerini, koroner arter hastalarında 1878.5 U/gHb, kontrol grubunda 3460 U/gHb olarak tespit etmişler. Bu sonuçlar sağlıklı bireylerde koroner arter hastalarına oranla yaklaşık 2 katı olan antioksidan enziminin KAH'da dikkat çekici derecede düştüğünü göstermektedir. Biz Sun Yi metoduyla yaptığımız çalışmamızda 94 koroner arter hastasında SOD değerlerini Sözmen'in grubundaki hastalardan yaklaşık 2.5 kat düşük olan 710.4 U/gHb olarak tespit ettik. Fridovich metodunda ferristokrom c kullanılmaktadır, bu yüzden bizim sonuçlarımızdan farklı sonuçlar elde ettiklerini söyleyebiliriz. (XIIIth Meeting of the International Society of Haematology,1995)

Tülin Özüllü ve Alper Uzun'un 55 yaşından büyük 33 erkekte yaptıkları yüksek lisans tez çalışmasında Sun Yi metoduyla SOD değerini 904.5 ± 328.9 olarak tespit etmiştir.

Antioksidan enzimlerinden olan SOD ve GPx'in dünya çapında standardizasyonu yoktur, bundan dolayı farklı kaynaklardan farklı değerlere rastlanılmaktadır.

Kalp hastalığında önemli bir risk oluşturan LDL-kol/HDL-kol ve T.kol/HDL-kol'de hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla oldukça yüksek değerler elde edilmiştir. Epidemiyolojik bir çok araştırmada T.kol/HDL-kol, LDL-kol/HDL-kol düzeylerinin MI ve aterosklerotik hastalık belirleyici risk faktörü oldukları tespit edilmiştir. (Korhomen et

al, 1996)

One Way Anova ve Tukey HSD testine göre miyord infarktüsü son üç ayda gruba, 4 ay ve öncesinde geçiren grup arasında °GPx değerinde önemli fark ortaya çıkmıştır.($p<0.05$) 4 ay ve öncesine MI geçiren grupta °GPx değeri çok daha yüksektir, bu durumun bu gruptaki bireylerin düzenli egzersiz yapmaları, beslenme düzeyleri ve yaşam tarzlarına dikkat etmeleri sonucu elde edildiğini düşünmekteyiz.

Bunun yanısıra son 3 ayda MI geçiren grupta diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak önemli olmasa da SOD antioksidan enziminde artış, °GPx antioksidan enziminde ise düşüş tespit edildi. SOD deki artışın sebebi olarak, KAH'da yüksek oksidatif stresle birlikte indüklenmiş olabileceği düşünülebilir. Gpx enziminin SOD kadar artmaması ise SOD'ın °GPx'e göre daha hızlı artma ve daha geç metabolize olma özelliklerinden olabileceğini düşündürmektedir.

Her üç grupta da HDL-kol ve ApoA1/B düzeylerinde normal değerlerden oldukça düşük düzeyler tespit ettik.

Hastalarımızı daha önce bypass operasyonu geçirip geçirmediğine iki ayrı grup halinde değerlendirdiğimizde 85 kişinin daha önce bypass operasyonu geçirmediğini 9 kişinin ise geçirmiş olduğu tespit edilmiştir. Daha önce bypass operasyonu geçiren grupta diğer gruba kıyasla istatistiksel olarak önemli olmasa da T.kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol, VLDL, Lp(a) gibi aterosklerotik risk oluşturan lipidlerde azalma olduğunu, HDL-kol gibi koruyucu lipidde ise yükselme olduğunu tespit ettik. Daha önce bypass operasyonu geçiren hastaların hala risk taşıdıklarını düşünürsek beslenme düzeyleri ve yaşam tarzlarına titizlik gösterdiklerini bu nedenle lipidlerinde olumlu sonuçları gördüğümüzü söyleyebiliriz. Ayrıca daha önce bypass operasyonu geçiren grupta TBARS ($p<0.05$) ve BMI ($p<0.05$) düzeylerinde geçirmeyen gruba nazaran azalma saptanmıştır. Bu durumun yine bypass operasyonu sonrası yapılan egzersiz ve beslenme alışkanlığına dikkat edilerek kazanıldığını söyleyebiliriz.

Daha önce bypass operasyonu geçiren kişilerin sayısı geçirmeyenlere göre çok daha az olduğundan parametrelerin kıyaslanması açısından çok sağlıklı olamayacağı kanısındayız. Hastalarımızı heparin kullanan ve kullanmayan olmak üzere iki gruba ayırdığımızda 10

hastanın tedavi amaçlı olarak heparin kullandığını 84 hastanın ise kullanmadığını tespit ettik. Heparin kullanan hastalarımızın tümünde hem sol ana koroner arter (LMCA) hem de sağ koroner arter (RCA) damarları tıkalıdır ve miyokarda esas kan sunumunu belirleyen sol ana koroner arterleri %80-100 kadar tıkalıdır. Ayrıca hemen hepsinde MI görülmüştür ve mural trombus ve tekrarlanacak MI olasılığını engellemek amacıyla heparin verilmektedir. Yapılan çalışmalarda aterosklerotik lezyonların karakteristik olarak birden fazla arterde yerleştiği tespit edilmiştir.(Gök,1996) Ayrıca heparinin MI riski bulunan ve mural trombus görülen hastalarda verildiği tespit edilmiştir.(Mancuso et al;1994)

Heparin verilen hastaların parametrelerini incelediğimizde heparin tedavisi alımıyla FVII değerlerinde almayanlara kıyasla düşük değerler tespit ettik. Yapılan çalışmalarda heparin enjeksiyonuyla doku faktör yolu inhibitörünün (TFPI) damar duvarında endotel yüzeye serbestlendiği tespit edilmiş. (Sandset et al,1988; Novotny et al, 1991; Hubbart et al, 1994).TFPI ise TF-FVIIa'ya bağlanarak aktivitesini nötralize etmekte görevli olduğundan,heparin enjeksiyonu ile dolaylı olarak FVII düzeylerinde düşüş beklenmektedir. Heparin kullananların fibrinojen, Lp(a), T.kolesterol, LDL-kol, VLDL lipid düzeyleri kullanmayanlara oranla yüksektir. Bu durum bu hastaların MI geçirmelerine neden olacak kadar yüksek lipid düzeylerine sahip olduklarını göstermektedir. Heparin kullanan ve kullanmayan bireylerin sayısı farklı olduğundan kesin olarak bir kıyas yapmak sağlıklı olmayacaktır.

Hastalarımızı bypass operasyonları öncesinde MI geçirip geçirmediğine göre 3 ayrı grup halinde değerlendirdik. Son üç ayda MI geçiren grupta trigliserid, ApoE, tPAI-1 düzeylerinde hiç MI geçirmeyen ve 4 ay ve öncesinde geçiren diğer iki gruba oranla istatistiksel olarak önemli olmasa da daha yüksek değerler; T.kolesterol, LDL-kolesterol değerlerinde ise yakın tarihte MI geçirdiklerinden dolayı beklediğimiz gibi düşük değerler bulunmuştur. Özellikle 4 ay ve öncesinde MI geçiren grubu incelersek bu grup içinde 6/34 (%de 18'i) kişinin lipid düşürücü ilaç kullandığını görmekteyiz. Lipid düşürücü ilaç kullananlarda T.kolesterol, LDL-kolesterol, LDL-kol/HDL-kol, trigliserid değerleri normal değerlerin üzerindeydi. Ayrıca FVII, SOD, GPx, tPAI-1 değerleri normal

değerler içinde olmakla birlikte lipid düşürücü ilaç kullanmayanlara oranla yüksek olması sayılarının (n=6) az olması dolayısı ile tartışma geçerli olmayacaktır.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada koroner arter hastalığı anjiyografi ile tespit edilen hastalarda koagülasyon düzeyleri, lipid düzeyleri ve oksidan-antioksidan düzeyleri tarandı. Lipidler ile koagülasyon sistemi arasında güçlü bir ilişki bulundu, ayrıca lipidler ile oksidan-antioksidan sistem arasında da ilişki bulundu.

Hastalarımızın tümünde ciddi boyutta damar tıkanıklığı saptanmıştır. Damar tıkanıklığının yüksekliğinin ve ailede kalp hastalığının bulunmasının trombus ve ateroskleroz oluşumunda rol oynayan Lp(a)'nın düzeyini arttırdığı saptandı.

Koroner kalp hastalığı bulunan hastaların koagülan düzeylerinde yükselme olurken, antikoagülan düzeylerinde azalma olduğu tespit edildi.

Koroner arter hastalığında aterotrombus oluşumundan sorumlu koagülasyon sistemi ile ilgili olan fibrinojen, tPAI-1 gibi faktörlerin ve ATIII gibi antifibrinolitik ajanların sentezinin yüksek lipid düzeyleriyle birlikte artacağı düşünülmektedir.

Daha önce bypass operasyonu geçiren kişilerin T.kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL gibi aterosklerotik risk oluşturan lipidlerinde azalma, HDL-kolesterol gibi ateroskleroza karşı koruyucu lipidlerinde yükselme olduğu tespit edildi. Bu durum, hastaların riski hala taşıdıklarını düşünerek beslenme düzeylerine ve yaşam tarzlarına dikkat ettiklerini ve düzenli egzersiz yaparak olumlu sonuçlar elde ettiklerini göstermektedir. Ayrıca lipid düşürücü ilaç kullanımı ile trigliserid, LDL-kolesterol, tPAI-1, fibrinojen düzeylerinde azalma olduğu ortaya çıkarıldı.

Koroner arterlerde miyokard infarktüsü oluşumuna neden olacak düzeyde aterotrombus oluşumunu engellemek amacıyla yüksek lipid ve koagülan düzeylerinin düşürülmesi yanında antioksidan ve antikoagülant düzeylerinin dengelenmesi gereklidir.

Çünkü, antikoagülan ve antioksidan sistemlerindeki zayıflama kalp krizi riskini arttıran ateroskleroz ve trombus oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Bu nedenle, koroner arter hastalığı riskini önlemede; beslenme düzeyine dikkat edilmesi, bol meyve sebze ve beyaz et

vurgulanmalı ve bireylerde çocuk yaştan itibaren sağlıklı yaşam teşvik edilmeli ve yaşam biçimi haline getirilmelidir. Bu konuda geniş çaplı eğitim programlarına gereksinim bulunmaktadır.



KAYNAKLAR

Andreasen P.A., Georg B., Lund L.R., Riccio A., Stacey S.N. Plasminogen activator inhibitors: Hormonally regulated serpins. *Mol. Cell. Endocrinol.* 1990;68,1-19

Andreotti F., Davies G.J., Hackett D.R., Kahn M.I., De Bart A.C.W., Aber V.R., Maseri A., Kluft C. Major circadian fluctuations in fibrinolytic factors and possible relevance to time of onset of myocardial infarction, sudden cardiac death and stroke. *Am J Cardiol.* 1988;62:635-637

Astedt B., Lecander I., NY T. The placenta type plasminogen activator inhibitor , PAI-2. *Fibrinolysis.* 1987;53,122-125

Baker J.B., Gronke R.S. Protease nexins and cellular regulation. *Seminers Thrombosis Haemostasis.* 1986;12:216-219

Bekerecioğlu M., Uğraş S., Dilek N.O., Tercan M., Özyağgan I., Serbest radikaller, Sendrom. 1998;Mart, 85-95

Berg K., A new serum type in man: The Lp system. *Acta Pathol Microbial Scand.* 1963; 59:369

Bijnenes P.A., Knockaer I., Cousin E., Kruthoff E.K.O., Declerck P.J. Expression and characterization of recombinant porcine plasminogen activator inhibitor-1. *Thrombosis Haemostasis.* 1997;77(2),350-356

Bonnar J., Daly L., Sheppard B.L. Changes in the fibrinolytic system during pregnancy. *Seminers Thrombosis Hemostasis.* 1990;16,221-229

Bono de D.P., Yang W.D., Exposure to low concentrations of hydrogen peroxide causes delayed endothelial cell death and inhibits proliferation of surviving cells. *Atherosclerosis.* 1995;114:235-245

Broze G.J., Majerus P.W. Purification and properties of human coagulation factor VII. *J. Biol. Chem.* 1980;255(4):1242-1247

Carvalho de S.J., Soria C., Ayrault J.M., Pastier D., Bruckert E., Amiral J., Bereziat G., Caen J.P. Association between coagulation factors VII and X with triglyceride rich lipoproteins. *J.Clinical.Pathology.* 1988;41:940-944

Carvalho de S.J., Bruckert E., Giral P., Soria C., Chapman J., Truffert J., Darou F., De

Gennes J.L., Caen J.P. Coagulation factor VII and plasma triglycerides. Decreased catabolism as a possible mechanism of factor VII hyperactivity. *Haemostasis*. 1989;19:125-130

Chang J.Y., Monroe D.M., Stafford D.W., Brinkhous K.M., Roberts H.R. *J Clin Invest* 1997;100(4):886-892

Chautan M., Latron Y., Anfosso F., Alessi M.C., Lafont H., Juhan-Vague I., Nalbone G. Phosphatidylinositol turnover during stimulation of plasminogen activator inhibitor 1 secretion induced by oxidized low density lipoproteins in human endothelial cells. *Journal of lipid Research*. 1993;34:101-110

Clair St.W. R. The pathogenesis of atherosclerosis. 1997. Department of Pathology , Bowman Gray School of Medicine of Wake Forest University, Medical Center Boulevard, Winston-Salem, NC 27157-1072

Contois H.J., Mcnamara R.J., Lamm-Keefe J.C., Wilson W.F. P., Massov T., Schaefer E.J., Reference intervals for plasma apolipoprotein B determined with a standardized commercial immunotubidometric assay. results from the Framingham Offspring Study. *Clinical Chemistry* 1996;42:4 515-523

Contois H.J., Mcnamara R.J., Lamm-Keefe J.C., Wilson W.F. P., Massov T., Schaefer E.J., Reference intervals for plasma apolipoprotein A-1 determined with a standardized commercial immunotubidometric assay. results from the Framingham Offspring Study. *Clinical Chemistry* 1996;42:4 570-512

Dalaker K., Prydz H. The coagulation factor VII in pregnancy. *br. J. Haemotal*. 1984; 56, 233-241

Dano K., Andreasen P.A., Grondahl-Hansen J., Kristensen P., Nielsen L.S., Skriver L. Plasminogen activators, tissue degradation, and cancer. *Adv. Cancer Research*. 1985;44,139-266

Dawson S., Hamsten A., Wiman B., Henney A., Humphries S. Genetic variation at the plasminogen activator inhibitor-1 locus is associated with altered levels of plasminogen activator inhibitor-1 activity. *Arterioscler Thrombosis*. 1991;11:183-190

De Lamatre J., Wolfbauer G., Philips M.C., Rothblat G.H. Role of apolipoproteins in cellular cholesterol efflux. *Biom Biophys Acta* 1986;875:419-428

Dyer R.G., Stewart M.W., Mitcheson J., George K., Alberti M.M., Laker M.F. 7-ketocholesterol, a specific indicator of lipoprotein oxidation, and malondialdehyde in non-insulin dependent diabetes and peripheral vascular disease. *Clin-Chim-Acta*.

1997;260(1): 1-13

Egbert K.O.K., Trang C.T., Gudinchet A., Hauert J., Nicoloso G., Genton C., Welti H., Bachmann F. Fibrinolysis in pregnancy: A study of plasminogen activator inhibitors. *Blood*.1987;69(2),460-466

Egbert K.O.K., Annelise G., Fedor B. Plasminogen activator inhibitor 1 and plasminogen activator inhibitor 2 in various disease states. *Thrombosis and Haemostasis*.1988;59(1), 7-12

Etingin O.R., Hajjar D.P, Hajjar K.A, Harpel P.C, Nachman R.L. Lipoprotein(a) regulates plasminogen activator inhibitor-1 expression in endothelial cells. A potential mechanism in thrombogenesis. *J Biol Chem*.1991; 266, 2459-2465,

European Atherosclerosis Society 70th EAS Congress. Geneva, Switzerland, Abstracts.1998

Foy A. C., Grant J.P.Genes and development of vascular disease. *Genetics and medicine*.1997;73.271-278

Goddio A.S., Oxygen derived free radicals in plastic surgery .Therapeutic interest of fighting free radicals : the superoxide dismutases .*Eur J Plast Surg*. 1989;12:111

Gorog P., Kovacs B.I., Lipid peroxidation by activated platelets: A possible link between thrombosis and atherogenesis. 1995; 115:121-128

Gök H. Klinik Kardiyoloji. Nobel Tıp Kitapevleri LTD. ŞTİ.1996.

Guyton C. Arthur, Hall E. J. *Textbook of Medical Physiology*.1996.

Gülcan G. Glutatyon ve ilgili enzim düzeylerinin Technicon RA1000 otoanalizörüne uygulanması. Marmara Üniv. Tıp Fak. Biyokimya ABD Bilim Uzmanlığı Tezi.1992

Hansen J.B., Huseby K.R., Huseby N.Y., Sandset P.M., Hanssen T.A., Nordoy A. Effect of cholesterol lowering on intravascular pools of TFPI and its anticoagulant potential in type II hyperlipoproteinemia. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology*.1995;15.

Hubbard A.R., Weller L.J., Gray E. Measurement of tissue factor pathway inhibitor in normal and post-heparin plasma. *Blood Coagulation Fibrinolysis*. 1994;5:819-823

Hughes K., Aw T-C., Kuperan P., Choo M. Central obesity, insulin resistance, syndrome X, lipoprotein(a), and cardiovascular risk in Indians, Malays, and Chinese in Singapore.

Journal of epidemiology and Community Health. 1997; 51:394-399

Hantgan R.R., Francis C.W., Scheraga H.A., Marder V.J. Fibrinogen structure and physiology . Hemostasis and Thrombosis-Basic principles and clinical practice. 1987;269-288

Harker A.L., Stephen R.S., Kelly B.A. Antithrombotic strategies targeting thrombin activities, thrombin receptors and thrombin generation. Thrombosis and Haemostasis.1997;78(19)736-741

Heeb M.J., Espana F., Geiger M., Collen D., Stump D.C., Griffin J.H. Immunological identity of heparin-dependent plasma and urinary protein C inhibitor-3. J. Biol. Chem. 1987;262:15813-15816

Hekman C.M., Loskutoff D.J. Endothelial cells produce a latent inhibitor of plasminogen activators that can be activated by denaturants. J Biol Chem.1985;260:11581-11587

Henschen A., McDonagh J. Fibrinogen, fibrin and factor XIII. Blood coagulation. Amsterdam: Elsevier.1986;171-241

Henschen A.H. Human fibrinogen-Structural variants and functional sites. Thrombosis Haemostasis.1993;70,42-47

Hoffman C., Shah A., Sodums M., Hultin M.B. Factor VII activity state in coronary artery disease. J. Lab. Clin. Med. 1986; 111,475-481

Hoffman C.J., Miller R.H., Hultin M.B. Correlation of factor VII activity and antigen with cholesterol and triglycerides in healthy young adults. Arterioscler. Thrombosis.1992;12:267-270

Hooker H.S., Sanford G.L., Lipids, lipoproteins and coronary heart disease in minority populations. Atherosclerosis. 1994; 108:83-104

İşcan M., Çoban T., Klinik Gelişim.1998;11:392-395

Juhan-Vague I., Alessi M.C. Plasminogen activator inhibitor 1 and atherothrombosis. Thrombosis and Haemostasis.1983;70(1), 138-143

Juhan- Vague.I., Vague P., Alessi M.C., Badier C., Valadier J., Aillaud M.F., Atlan C. Relationship between plasma insulin triglyceride, body mass index, and plasminogen activator inhibitor 1. Diabete.Metab. 1987;13,331-336

Junker R., Heinrich J., Schulte H., Loo J., Assmann G. Coagulation factor VII and the

risk of coronary heart disease in healthy men. *Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1997;17(8),1539-1544

Kawano T., Morimoto K., Uemura Y. Urokinase inhibitor in human placenta. *Nature*.1968;217,253-254

Keijer J., Linders M., Wegman J.J., Ehrlich H.J., Mertens K., Pannekoek H. On the target specificity of plasminogen activator inhibitor 1: the role of heparin, vitronectin, and the reactive side. *Blood*.1991;78:1254-1261

Kisiel W., Mc Mullen B.A. Isolation and characterization of human factor VIIa. *Thrombosis Research*.1981;22,375-380

Kluft C., Jie A.F.H., Rijken D.C., Verheijen J.H. Daytime fluctuations in blood of tissue-type plasminogen activator(t-PA) and its fast-acting inhibitor (PAI-1). *Thromb. Haemostasis*. 1988;59,2,329-332

Korhonen T., Savolainen J. M., Koistinen J. M., Ikaheimo M., Linnaluoto K. M., Kervinen K., Kesaniemi A.Y. Association of lipoprotein cholesterol and triglycerides with the severity of coronary artery disease in men and women. *Atherosclerosis*. 1996; 127:213-220

Kökoğlu E., *Klinik Gelitim*.1998;11:358-364

Kristensen P., Larsson L.I., Nielsen L.S., Grondahl-Hansen J., Andreasen P.A., Dano K. Human endothelial cells contain one type of plasminogen activator. *FEBS Lett*.1984;168,33-37

Laffen M., Tuddenham E. Thrombophilia. an expanding group of genetic defects that predispose to thrombosis. *Molecular Medicine today*.1997; July.303-309

Lane A., Green F., Scarabin P.Y., Nicaud V., Bara L., Humphries S., Evans A., Luc G., Cambou J.B., Arveiler D., Cambien F. Factor VII Arg/Gln₃₅₃ polymorphism determines factor VII coagulant activity in patients with myocardial infarction (MI) and control subjects in Belfast and in France but is not a strong indicator of MI risk in the ECTIM study. *Atherosclerosis*.1996; 119:119-127

Latron Y., Chauten M., Anfosso F., Alessi M.C., Nalbhone G., Lafont H., Juhan-Vague I. Stimulating effect of oxidized low density lipoproteins on plasminogen activator inhibitor 1 synthesis by endothelial cells. *Arterioscler Thromb*. 1991,11:1821-1829

Lindahl A.K., Jacobsen P.M., Sandset P.M., Abildgaard U. Tissue factor pathway

inhibitor with high anticoagulant activity is increased in post-heparin plasma and in plasma from cancer patients. *Blood Coagulation Fibrinolysis*. 1991;2:713-721

Loscalzo J., Lipoprotein(a) : A unique risk factor for atherothrombotic disease. *Atherosclerosis*. 1990; 10:672

Lupu F., Bergonzelli G.E., Heim D.A., Cousin E., Genton C.Y., Bachmann F., Kruithof E.K.O. Localization and production of plasminogen activator inhibitor-1 in human healthy and atherosclerotic arteries. *Arterioscler Thrombosis*. 1993;13:1090-10100

Mancuso M.G., Vacek L.J., Forker D.A. Medical Threatment in acute miyocard infarction. *Postgraduate Medicine*. 1994;95(4).

Mannucci P.M., Mari D., Merati G., Peyvandi F., Tagliabue L., Sacchi E., Tailoi E., Sansoni P., Bertolini S., Franceschi C. Gene polymorphisms predicting high plasma levels of coagulation and fibrinolysis proteins. *Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1997;17(4),755-759

Meade T.W., North W.R.S., Chakrabarti R., Stirling Y., Haines A.P., Thompson S.G., Brozovic M. Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study. *Lancet*. 1980;1050-1054

Meade T.W. Factor VII and ischaemic heart disease: epidemiological evidence. *Haemostasis*. 1983;13:178-185

Mermod J.J., Kruithof O.K.E., Alouani S., Quiquerez L.A., Sadoul R. Apo E genotype does not affect plasma tPA and PAI-1 antigen levels. *American Journal of Medical Genetics*. 1997;74:172-175

Mimuro J., Loskutoff D.J. Purification of a protein from bovine plasma that binds to plasminogen activator inhibitor and prevents its interaction with extracellular matrix. Evidence that the protein is vitronectin. *J Biol Chem*. 1989;264:936-939

Mitropoulos K.A., Martin J.C., Reeves B.E.A., Esnouf M.P. The activation of the contact phase of coagulation by physiologic surfaces in plasma: The effect of large negatively charged liposomal vesicles. *Blood*. 1989;73,1525-1533

Mowat F.B., Skinner R.E., Wilson M.H., Leng C.G., Fowkes R.G.F., Horrobin D. Alterations in plasma lipids, lipoproteins and high density lipoprotein subfractions in peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 1997;131:161-166

Muller A. , Deijk W.A., Devilee P.P., Dam-Mieras van M.C.E., Hemker H.C. The

activity state D of factor VII in plasma: two pathways for the cold promoted activation of factor VII. *British Journal of Haematology*.1986; 62,367-377

Muros M., Ferrer R.C., Apolipoprotein E polymorphism influence on lipids, apolipoproteins and Lp(a) in a Spanish population underexpressing apo E4. *Atherosclerosis*. 1996; 121:13-21

Mussoni L., Maderna F., Camera M., Bernini F., Sironi L., Sirtori M., Tremoli M. Atherogenic lipoproteins and release of plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) by endothelial cells. *Fibrinolysis*. 1990;79-81

Nguyen G., Horellou M.-H., Kruthof E.K.O., Conard J., Samama M.M. Residual plasminogen activator inhibitor activity after venous stasis as a criterion for hypofibrinolysis: a study in 83 patients with confirmed deep vein thrombosis. *Blood*. 1988;72,2,601-605

Novotny W.F., Girard J.P., Miletich J.P., Broze G.J. Platelets secrete a coagulation inhibitor functionally and antigenically similar to the lipoprotein associated coagulation inhibitor. *Blood*. 1988;2020-2025

Novotny W.F., Brown S.G., Miletich J.P., Rader D.J., Broze G.J. Plasma antigen levels of the lipoprotein associated coagulation inhibitor in patient samples. *Blood*.1991;78,387-393

Ny T., Peng R.X., Ohlsson M. Hormonal regulation of the fibrinolytic components in the ovary. *Thrombosis Research*.1993;71:1-45

Oseroff A., Krishnaumurti C., Hassett A., Tang D., Alving B. Plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor activities in men with coronary artery disease. *J Lab Clin Med*. 1989;113:88-93

Parama J.A., De Boer A., Colucci M., Jonker J.J., Collen D. Plasminogen activator inhibitor activity in the blood of patients with deep vein thrombosis. *Thrombosis Haemostasis*.1985;54:725

Parks D.A., Bulkley G.B., Grander D.N.: Role of oxygen free radicals in shock, ischemia and organ preservation, *Surgery*.1983;94:428

Prasad K, Chan PW, Bharadwaj B. Superoksidge dismutase and catalase in protection of cardiopulmonary bypass-induced cardiac dysfunction and cellular injury. *Can J Cardiol*. 1996; 12(10):1083-1091

Preissner T.K., Holzhueter S., Justus C., Berghaus M.G. Identification and partial characterization of platelet vitronektin: Evidence for complex formation with platelet-derived plasminogen activator inhibitor-1. *Blood*. 1989;6(1),1989-1996

Prins M.H., Hirsh J. A critical review of the relationship between impaired fibrinolysis and myocardial infarction. *Amer Heart J*.1991;122:545-551

Prydz H. The tissue factor pathway and cardiovascular disease. In: *Atherosclerotic Cardiovascular Disease, Hemostasis and Endothelial Function*. R.B. Francis, Jr.(Ed.),Marcel Dekker, Inc., New York. 1992;35-52

Rao L.V.M., Rapaport S.I. Activation of factor VII bound to tissue factor: A key early step in the tissue factor pathway of blood coagulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1988;85,6687-6691

Rapp J.H., Lespine A., Hamilton R.L., et al. Triglyceride-rich lipoproteins isolated by selected-affinity anti-apolipoprotein B immunosorption from atherosclerotic plaque. *Arterioscler Thromb* .1994;14:1767-1774

Raum D., Marcus D., Alper C.A., Levey R., Taylor P.D., Starzl T.E. Synthesis of human plasminogen by the liver. *Science*.1980;208,1036-1037

Reilly P.M., SchillerH.J., Bulkley G.B.: Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. *Am J Surg*. 1991; 161:488

Ross Russell. Atherosclerosis pathogenesis. *The New England Journal of Medicine*. 1986;414(8),488-500

SaitoT., Ookkuba R., Kuriyama M., Sano M., Sano R., Ichinose A.Lipoprotein(a) concentration and molecular weight of apolipoprotein(a) in patients with cerebrovascular disease and diabetes mellitus. *Thrombosis Research* 1997;87(6):527-538

Sakai T., Kiesel W. Formation of tissue factor activity following incubation of recombinant human tissue factor apoprotein with plasma lipoproteins. *Thrombosis Research*.1990;60:213-222

Salmanyeli N., Sivas A. Lipoprotein(a). *İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*.1994;57:2.99-102

Sardar S., Chakraborty A., Chatterjee M. Comparative effectiveness of vitamin D3 and dietary vitamin E on peroxidation of lipids and enzymes of the hepatic antioxidant system in Sprague-Dawley rats. *Int-J-Vitam-Nutr-Res*. 1996; 66(1):39-45

Schleef R.R., Loskuoff D.J. Fibrinolytic system of vascular endothelial cells. Role of plasminogen activator inhibitors. *Haemostasis*. 1988;18:328-341

Smith E.B., Staples E.M. Haemostatic factors in human aortic intima. *Lancet* i, 1981;1171-1179

Smith E.B., Thompson D.W. Fibrin as a factor in atherogenesis. *Thrombosis Research*. 1994;73:1-19

Steinberg D., Parthasarathy S., Carew T.E., Khoo J.C., Witztum J.L. Beyond cholesterol: Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N.Engl. J. Med.* 1989;320(14): 915-924

Stiko R.A., Wiman B., Hamsten A., Nilsson J. Secretion of plasminogen activator inhibitor 1 from cultured human umbilical vein endothelial cells is induced by very low density lipoprotein. *Arteriosclerosis*. 1990;10:1067-1073

Stormorken H., Sakariassen K. Hemostatic risk factors in arterial thrombosis and atherosclerosis: The thrombin-fibrin and platelet-vWF axis. *Thrombosis Research*. 1997;11-25

Stump D.C., Thienpont M., Collen D. Purification and characterization of a novel inhibitor of urokinase from human urine. *J. Biol. Chem.* 1986;261:12759-12766

Sun Y., Oberley L.W., Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clinical Chemistry*. 1988;34(3), 497-500

Takada A., Takada Y., Urano T. The physiological aspects of fibrinolysis. *Thrombosis Research*. 1994;76(1), 1-31

Tomatsu Y., Kiyoya K., Toshie S., Mariko M. Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against activated-oxygen toxicity in the blood. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1979; 135:372-376

Turgay Murat. Koroner Arter Hastalıkları. 1988. Aşama Matbaacılık San.

Uiterwaal S.P.M C., Witteman C.M.J., Stiphout H.J.AW., Krauss H.X., Bruijn de A.M., Hofman A., Grobbee E.D. *Atherosclerosis*. 1996; 122:235-244

Ulutin O, Berkarda B. International İstanbul Symposia on Haematology. İstanbul. 1981

Vassalli J.D., Sappino A.P., Belin D. The plasminogen activator/plasmin system. *J. Clin. Invest.* 1991;88,1067-1072

Walker F.J. Protein S and the regulation of activated protein C. *Seminars Thrombosis Haemostasis*.1984;10(2),131-138

Wallen P. Biochemistry of plasminogen. *Fibrinolysis*.1980;2-25

Williams J.R.B. The fibrinolytic activity of urine. *Br. J. Exp. Pathol.* 1951;32,530-537

Woodhouse R.P., Meade W.T., Khaw T.K. Plasminogen activator inhibitor-1, the acute phase response and vitamine C. *Atherosclerosis*.1997;133:71-76

Wun T.C., Reich E. An inhibitor of plasminogen activation from human placenta. *J. Biol. Chem.* 1987;262,3646-3653

XIIIth Meeting of the International Society of Haematology (European and African Division) Abstract Book, Türkiye/ İstanbul. 1995

Yalçın S.A., *Antioksidanlar.Klinik Gelişim*.1998; 11:342-346



EKLER

Çizelge 5.1 Koroner Arter Hastalarında Çalışılan Parametrelerin Birbirleri ile Korelasyonları

| Parametre | r | p |
|--|----------|----------|
| Trigliserid-FVII | 0.29 | <0.05 |
| Trigliserid-Fibrinojen | 0.33 | <0.01 |
| FVII-VLDL | 0.29 | <0.05 |
| FVII-HDL-kol | -0.70 | <0.05 |
| FVII-SKB | 0.41 | <0.01 |
| FVII-DKB | 0.34 | <0.01 |
| Fibrinojen-ApoB | 0.28 | <0.05 |
| Fibrinojen-ApoE | -0.29 | <0.01 |
| Fibrinojen-Lipid düşürücü ilaç kullanımı | -0.23 | <0.05 |
| tPAI-1-Lipid düşürücü ilaç kullanımı | -0.28 | <0.05 |
| Lp(a)-GPx | 0.29 | <0.05 |
| Lp(a)-Damar tıkanıklığı %si | 0.20 | <0.05 |
| Lp(a)-Ailede kalp hastalığı bulunması | 0.29 | <0.01 |
| LnSOD-Alkol kullanımı | 0.23 | <0.05 |
| LnSOD-Sigara kullanımı | 0.26 | <0.05 |
| LDL-Köl-ApoA1 | -0.27 | <0.01 |
| LDL-köl-ApoA1/B | -0.50 | <0.001 |

ÖZGEÇMİŞ

1973, İstanbul doğumluyum. 1985 yılında 50.Yıl Cumhuriyet İlkokulun'dan mezun oldum. Ortaokul ve liseyi Özel Seymen Lisesin'de okudum. 1991 yılında Özel Seymen Lisesin'den, 1996 yılında Hacettepe Üniversitesi Biyoloji bölümünden mezun oldum. Aynı yıl Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya bölümünde yüksek lisans programına başladım.1997 yılında da Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde Araştırma Görevlisi olarak göreve atandım. Halen Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktayım.

