



T. C.  
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT KORONER SENDROMLU HASTALARDA  
BETA FİBRİNOJEN 455G/A, FAKTÖR V 1691G/A ve  
1299H/A, GLİKOPROTEİN IIb/IIIa PL A1/A2  
POLİMORFİZMLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. İBRAHİM GÜL

KAYSERİ-2006



T. C.  
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT KORONER SENDROMLU HASTALARDA  
BETA FİBRİNOJEN 455G/A, FAKTÖR V 1691G/A ve  
1299H/A, GLİKOPROTEİN IIb/IIIa PL A1/A2  
POLİMORFİZMLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. İBRAHİM GÜL

Danışman  
Doç. Dr. NAMIK KEMAL ERYOL

KAYSERİ-2006

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

KISALTMALAR.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	3
HASTALAR VE YÖNTEM.....	15
BULGULAR.....	22
TARTIŞMA.....	31
SONUÇLAR.....	41
KAYNAKLAR.....	43
TEZ ONAY SAYFASI.....	53

## KISALTMALAR

<b>ACC</b>	: İng. American College of Cardiology
<b>ADP</b>	: Adenozin di Fosfat
<b>APC</b>	: Aktive Protein C
<b>AHA</b>	: İng. American Heart Association
<b>AKS</b>	: Akut Koroner Sendrom
<b>Ca</b>	: Kalsiyum
<b>CK</b>	: Kreatin Kinaz
<b>CKMB</b>	: Kreatin Kinaz MB izoformu
<b>CRP</b>	: C-Reaktif Protein
<b>Cx</b>	: Sirkumfleks
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>DNA</b>	: Deoksiribo Nükleik Asit
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>F</b>	: French; 0,33 mm
<b>Gp</b>	: Glikoprotein
<b>HDL</b>	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
<b>HDS</b>	: Hasta Damar Sayısı
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>ICAM-1</b>	: ing. Intracellular Adhesion Molecul-1
<b>KAG</b>	: Koroner Anjiyografi
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı

<b>LAD</b>	: ing. Left Anterior Descending, sol ön inen
<b>LDL</b>	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>MI</b>	: Miyokard İnfarktüsü
<b>NSTEMI</b>	: İng. Non-ST-Elevation Myocardial Infarction, ST Segment Yükselmesi Olmayan Miyokard İnfarktüsü
<b>OR</b>	: ing. Odds Ratio, olasılık oranı
<b>PAI-1</b>	: ing. Plasminogen Activator Inhibitör-1
<b>PCR</b>	: ing. Polimerase Chain Reaction, polimeraz zincir reaksiyonu
<b>RCA</b>	: ing. Right Coronary Artery, sağ koroner arter
<b>STEMI</b>	: İng. ST-Elevation Myocardial Infarction, ST Segment Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü
<b>t-PA</b>	: ing. tissue type Plasminogen Activator, doku tipi plazminojen aktivatörü
<b>UAP</b>	: İng. Unstable Angina Pectoris, Kararsız Anjina

## TABLO LİSTESİ

Sayfa No

<b>Tablo 1 :</b> Hastaların temel klinik özelliklerinin Grup I ve II' de karşılaştırılması.....	22
<b>Tablo 2 :</b> İnfarkt veya iskemiyle ilişkili damarların gruplardaki dağılımı.....	23
<b>Tablo 3 :</b> Hastalardaki anjiyografik özelliklerin Grup I ve II' de karşılaştırılması.....	23
<b>Tablo 4 :</b> Grup I ve II' deki genotip sıklıkları.....	24
<b>Tablo 5 :</b> Beta-Fibrinojen 455G/A polimorfizmiyle hastaların temel klinik özelliklerinin karşılaştırılması. ....	25
<b>Tablo 6 :</b> Beta-Fibrinojen 455G/A polimorfizmiyle hastaların anjiyografik bulgularının karşılaştırılması.....	25
<b>Tablo 7:</b> Faktör V 1691G/A polimorfizmiyle hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	26
<b>Tablo 8:</b> Faktör V 1691G/A polimorfizmiyle anjiyografik bulguların karşılaştırılması.....	27

<b>Tablo 9:</b> Faktör V 1299G/A polimorfizmiyle hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	28
<b>Tablo 10:</b> Faktör V 1299G/A polimorfizmiyle anjiyografik bulguların karşılaştırılması.....	28
<b>Tablo 11:</b> Gp PL A1/A2 polimorfizmiyle hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	29
<b>Tablo 12:</b> Gp PL A1/A2 polimorfizmiyle anjiyografik bulguların karşılaştırılması.....	30

## ŞEKİL LİSTESİ

### Sayfa No

<b>Şekil 1:</b> Akut koroner sendromlarda damar içi tromboz.....	4
<b>Şekil 2:</b> Pıhtılaşma esnasında trombositlerdeki şekil değişikliği.....	10
<b>Şekil 3:</b> Koagülasyon sistemi.....	11
<b>Şekil 4:</b> Fibrinojenin yapısı.....	13
<b>Şekil 5:</b> ST segment yüksekliği, ST segment depresyonu ve negatif T dalgası.....	17
<b>Şekil 6:</b> Suçlu damar çapının ölçümünde referans kateter çapının manuel ölçülmesi.....	18
<b>Şekil 7:</b> Genetik polimorfizmin belirlenmesinde kullanılan şerit örnekleri.....	20



## ÖZET

**Amaç:** Beta Fibrinojen 455G/A, Faktör V 1691G/A, 1299H/A ve Glikoprotein IIb/IIIa PL A1/A2 polimorfizmleri arteriyal trombotik hastalıklarla, özellikle koroner arter hastalığı (KAH) veya miyokard infarktüsü (MI) gelişimiyle belli oranlarda ilişkilendirilmişlerdir. Akut koroner sendrom (AKS) alt gruplarında bu polimorfizmlerin sıklıklarında fark olup olmadığı ve AKS alt gruplarının ortaya çıkışında, hastaların klinik ve anjiyografik özellikleri de dikkate alınarak, bu polimorfizmlerin etkili olup olmadığını araştırmaktır.

**Hastalar ve Yöntem:** Çalışmaya AKS tanısıyla yatan ve koroner anjiyografi yapılan hastalar alındı. ST yükselmesi olmayan AKS hastalarından bir grup (Grup I) ve ST yükselmeli MI olan hastalardan bir grup (Grup II) oluşturuldu. Hastaların klinik özellikleri ve anjiyografi bulguları kaydedildi. Daha önceden KAH tanısı alan, AKS geçirmiş veya perkütan koroner girişim uygulanmış hastalar, koagulasyon sistemini etkileyen ilaç kullananlar, hematolojik testleri bozuk olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Genetik analiz "CVD strip Assay" yöntemiyle yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 35 hasta alındı (ortalama yaş=61,65±11,5). Grup I' de 15 (9 erkek, 6 kadın), grup II' de 20 (13 erkek, 7 kadın) hasta vardı. İki grup arasında klinik özellikler ve KAH risk faktörleri açısından fark yoktu. Grup I ve II' de, Fibrinojen 455A, Faktör V 1691A, Faktör V 1299A ve Glikoprotein IIb/IIIa A2 aleli taşıyan hasta sayıları; sırasıyla 7 (%46,7) - 8 (%40), 3 (%20) - 4 (%20), 3 (%20) - 3 (%15) ve 3 (%20)-5 (%25)' ti, bu oranlardaki farklılıklar istatistiksel

olarak anlamlı değildi (sırasıyla p=0,69; p=1.0; p=0,69; p=0.72) (Tablo). Çok değişkenli analizlerde bu polimorfizmlerin AKS alt gruplarının ortaya çıkışında etkili olmadığı görüldü (Beta Fibrinojen 455A: OR=0,36; p=0,27; %95 güven aralığında: 0,05-2,22, Faktör V 1691A: OR=1,22; p=0.82, % 95 güven aralığında; 0,19-7,74, Faktör V 1299A: OR=0,44; p=0,42, % 95 güven aralığında; 0,06-3,24, Glikoprotein IIb/IIIa PL A2: OR=1,48; p=0.65, % 95 güven aralığında; 0,26- 8,42). İncelenen diğer parametrelerden sadece sigaranın ST yükselmeli MI için belirleyici olduğu bulundu (OR=6.4, p=0,045; %95 güven aralığında: 1.045-39,4).

**Sonuç:** AKS' ların bu iki alt grubunda Beta Fibrinojen 455G/A, Faktör V 1691G/A ve 1299H/A ve Gp IIb/IIIa PL A1/A2 polimorfizm sıklıklarının farklı olmadığı ve bu polimorfizmlerin AKS alt gruplarının ortaya çıkışı üzerine de etkileri olmadığı bulundu. Bu bulgular, bu polimorfizmlerin AKS' lerde damarın trombüle tıkanma düzeyi üzerine etkilerinin olmadığını düşündürdü.

	<b>Grup I</b> <b>n = 15</b>	<b>Grup II</b> <b>n = 20</b>	<b>p</b>
<b>Beta-Fibrinojen 455</b>			
<b>G/G n(%)</b>	8 (%53.3)	12 (%60)	
<b>G/A+ A/A n(%)</b>	7 (%46,7)	8 (%40)	0,69
<b>Faktör V 1691</b>			
<b>G/G n(%)</b>	12 (%80)	16 (% 80)	
<b>G/A n(%)</b>	3 (%20)	4 (%20)	1,00
<b>Faktör V 1299</b>			
<b>H/H n(%)</b>	12 (%80)	17 (% 85)	
<b>H /A n(%)</b>	3 (%20)	3 (%15)	0,69
<b>Glikoprotein IIb/IIIa PL</b>			
<b>A1/A1 n(%)</b>	12 (%80)	15 (%75)	
<b>A1/A2 + A2/A2 n(%)</b>	3 (%20)	5 (%25)	0,72

**Anahtar Kelimeler:** Akut Koroner Sendrom, Beta Fibrinojen 455G/A, Faktör V 1691G/A ve 1299H/A , Glikoprotein IIb/IIIa PL A1/A2

# **BETA FIBRINOGEN 455G/A, FACTOR V 1691G/A AND 1299H/A, GLYCOPROTEIN IIB/IIIA PL A1/A2 POLYMORPHISMS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME**

## **ABSTRACT**

**Aims:** Beta Fibrinogen 455G/A, Factor V 1691G/A, 1299H/A and Glycoprotein Iib/IIia PL A1/A2 polymorphisms are relatively related with arterial thrombotic disorders, especially coronary artery disease (CAD) and myocardial infarction (MI).

The aims of this study were to investigate the frequencies of these polymorphisms in subgroups of acute coronary syndromes (ACS) and the effects of these polymorphisms on the onset of subgroups of ACS, regarding the clinical and angiographical properties of the patients.

**Patients and method:** The study include patients diagnosed with ACS and undergone coronary angiography. The patients with ACS without ST elevation consisted a group (Group I) and patients with ST elevation MI another group (Group II). The clinical and angiographical properties of the patients were recorded. Patients with prior CAD or ACS, percutaneous coronary interventions or receiving medications that affects the coagulation system or having abnormal hemathological tests were excluded. Genetic analyses were performed by CVD strip assay.

**Results:** The study included totally 35 patients (mean age=61,65±11,5). Group I was consisted of 15 (9 males, 6 females) patients and group II of 20 (13 males, 7 females) patients. The groups were not different regarding clinical properties of patients and CAD risk factors. The number of patients with Beta Fibrinogen 455A, Factor V 1691A and 1299A, Glycoprotein Iib/IIia PL A2 alleles were 7 (%46,7) - 8 (%40), 3 (%20) - 4 (%20), 3 (%20) - 3

(%15) and 3 (%20)-5 (%25), in group I and II respectively (p=0,69; p=1.0; p=0,69; p=0.72, respectively) (Table). Multivariate analyses showed no correlation between the onset of subgroups of ACS and these polymorphisms (Beta Fibrinogen 455A: OR=0,36; p=0,27; in %95 confidence interval: 0,05-2,22, Factor V 1691A: OR=1,22; p=0.82, in %95 confidence interval; 0,19-7,74, Factor V 1299A: OR=0,44; p=0,42, in %95 confidence interval; 0,06-3,24, Glycoprotein IIb/IIIa PL A2: OR=1,48; p=0.65, in %95 confidence interval; 0,26- 8,42). Only smoking was related with ST elevation MI (OR=6.4, p=0,045; in %95 confidence interval: 1.045-39,4).

**Conclusions:** The frequencies of Beta Fibrinogen 455G/A, Factor V 1691G/A and 1299H/A and Glycoprotein IIb/IIIa PL A1/A2 polymorphisms were not different between these two subgroups of ACS. These polymorphisms had also no effect on onset of subgroups of ACS. These findings suggest that these polymorphisms have no effect on the level of occlusion of the vessel by thrombus in ACS.

	<b>Group I</b>	<b>Group II</b>	
	<b>n = 15</b>	<b>n = 20</b>	<b>p</b>
<b>Beta-Fibrinogen 455</b>			
<b>G/G n(%)</b>	8 (%53.3)	12 (%60)	
<b>G/A+ A/A n(%)</b>	7 (%46,7)	8 (%40)	0,69
<b>Factor V 1691</b>			
<b>G/G n(%)</b>	12 (%80)	16 (% 80)	
<b>G/A n(%)</b>	3 (%20)	4 (%20)	1,00
<b>Factor 1299</b>			
<b>H/H n(%)</b>	12 (%80)	17 (% 85)	
<b>H /A n(%)</b>	3 (%20)	3 (%15)	0,69
<b>Glycoprotein IIb/IIIa PL</b>			
<b>A1/A1 n(%)</b>	12 (%80)	15 (%75)	
<b>A1/A2 + A2/A2 n(%)</b>	3 (%20)	5 (%25)	0,72

**Keywords:** Acute Coronary Syndromes, Beta Fibrinogen 455G/A, Factor V 1691G/A and 1299H/A, Glycoprotein IIb/IIIa PL A1/A2

## GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada ve özellikle gelişmiş ülkelerde ölümün en sık görülen nedeni kardiyovasküler hastalıklardır ve bunların içerisinde koroner arter hastalığı (KAH) ilk sıradadır (1). En çok görülen sebebi ateroskleroz olup, birçok insanda bulunmasına rağmen bunların sadece küçük bir kısmında akut koroner sendrom (AKS) gelişir. Ancak koroner arter hastalarının en sık hastaneye başvuru şekli akut koroner sendromlardır (2).

Akut koroner sendrom patogenezi ele alındığında temel olarak iki farklı tablo ortaya çıkar: koroner arterin trombüsle tam ya da tama yakın tıkandığı ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMI) ve koroner arterin trombüsle tam tıkanmadığı ST segment yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMI) ve kararsız anjina pektoris (UAP).

Koroner arter hastalığı gelişiminde bir çok çevresel ve genetik risk faktörünün etkili olduğu ortaya konmuştur (3,4). Ancak AKS gelişen hastalarda, koroner arterlerin neden bazı hastalarda tam tıkandığı bazılarındaysa tam tıkanmadığı açıkça bilinmemektedir. Bununla birlikte, aterosklerotik plağın ve koroner arterin yapısı gibi yerel faktörlerin ve koagülasyon sisteminin durumu gibi sistemik faktörlerin, damarın trombüsle tıkanma düzeyi üzerine etkili olduğu düşünülmektedir (5).

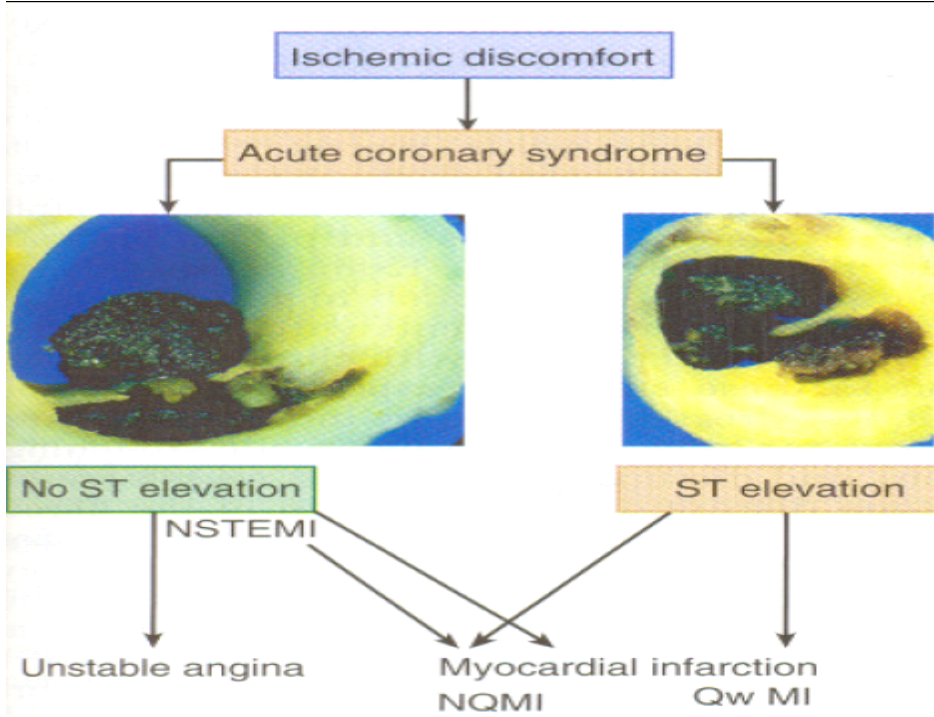
Koagulasyon sistemindeki proteinlerle ilgili genetik anormalliklerin KAH gelişimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (6,7). Bu ilişki özellikle sigara gibi diğer KAH risk faktörleriyle kuvvetlenmektedir veya genç hastalar gibi seçilmiş populasyonlarda daha belirgin olmaktadır. Fibrinojen, Faktör V ve trombosit yüzey reseptörlerinden Glikoprotein (Gp) IIb/IIIa ile ilgili de genetik anormallikler tanımlanmıştır. Bu polimorfizmlerin bir kısmı artmış venöz trombotik hastalık riskiyle açık bir ilişki göstermektedir ve hepsi de arteriyal trombotik hastalıklarla, özellikle KAH veya miyokard infarktüsü (MI) gelişimiyle belli oranlarda ilişkilendirilmiştir (8).

Bu çalışmanın amacı AKS alt gruplarında Beta Fibrinojen 455G/A, Faktör V 1691G/A, 1299H/A ve Gp IIb/IIIa PL A1/A2 polimorfizmlerinin sıklıklarında fark olup olmadığı ve AKS alt gruplarının ortaya çıkışında, hastaların klinik ve anjiyografik özellikleri de dikkate alınarak, bu polimorfizmlerin etkili olup olmadığını araştırmaktır.

## GENEL BİLGİLER

Arteriyel tromboz ve klinik sonuçları gelişmiş ülkelerde ölümün en önemli sebebidir. Tromboz gelişen arterde genellikle önce aterosklerotik değişiklikler meydana gelir. Rüptüre olmuş lipitten zengin aterosklerotik plak zemininde oluşan bir akut tromboz, kararlı veya subklinik aterosklerotik hastalığı AKS, iskemik inme veya periferik arter tıkanmasına dönüştürür (9). Bu arteriyel trombotik hastalıklardan en fazla görüleni koroner arter hastalığı veya daha kapsamlı bir tarifile koroner aterotrombozdur. Koroner aterotromboz gelişiminde bir çok çevresel ve genetik faktör rol oynamaktadır (3,4).

Dünyada her yıl dört milyondan fazla insanın bir AKS geçirdiği tahmin edilmektedir. AKS şu üç klinik tabloyu kapsar; STEMI, NSTEMI ve UAP, bu üçlüye ani kardiyak ölüm de eklenebilir. Anjiyografik çalışmalar ST segment yükselmesinin varlığı yada yokluğuna bağlı olarak AKS' den sorumlu damarın trombüsle tıkanma düzeyinde farklılık olduğunu göstermişlerdir; STEMI ' de infarktla ilişkili arterde genellikle %100 tıkanma varken, ST yükselmesi olmayan AKS' lerde (NSTEMI/UAP) infarkt veya iskemiyle ilişkili arterde çoğunlukla ciddi bir daralma (%80–95) vardır, ama koroner perfüzyonu sağlamak üzere arter açıktır (10-13) (Şekil 1).



**Şekil 1.** Akut koroner sendromlarda damar içi tromboz.

## KORONER ARTER HASTALIĞI RİSK FAKTÖRLERİ

Burada KAH ile ilişkisi büyük çalışmalarda gösterilmiş ve genel kabul gören risk faktörlerinden bahsedilecektir. Bu risk faktörlerinden majör kardiyovasküler risk faktörleri veya geleneksel risk faktörleri olarak da bahsedilmektedir.

### Sigara

Dünyada her yıl yarım milyara yakın sayıda insan sigarayla ilişkili nedenlerden ölmektedir (14). Sigara ve koroner kalp hastalığı arasındaki ilişki ilk olarak 1950'lerde bildirilmiştir. Daha sonraki yıllarda yapılan prospektif çalışmalarda, sigaranın kardiyovasküler hastalık riski üzerine etkileri açıkça ortaya konmuştur. Bu çalışmalarda gösterilmiştir ki; günde 20 veya daha fazla sigara içmek toplam koroner kalp hastalığı oranını 2-3 kat artırmaktadır. Sigaranın kan basıncı, sempatik tonus üzerindeki istenmeyen akut etkileri ve miyokardiyal oksijen sunumunu azaltmasının ötesinde aterotromboz üzerinde farklı mekanizmalar aracılığıyla da etkileri vardır. Aterosklerozun ilerlemesini hızlandırdığı gibi, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonunu artırır ve endotel bağımlı koroner arter vazodilatasyonunu bozar (15). Ayrıca sigaranın zararlı hemostatik ve inflamatuvar etkileri vardır; C reaktif protein



(CRP), çözünebilir intersellüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1), fibrinojen ve homosistein düzeylerini artırır (16-18).

Sigara spontan trombosit agregasyonunda, monositlerin endotel hücrelerine adezyonunda artma ve endotel kaynaklı fibrinolitik ve antitrombotik faktörlerin işlevlerinde veya düzeylerinde bozulmalarla ilişkilidir (19-21).

### **Dislipidemiler**

Total ve LDL kolesterolün yüksek olması, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterolünün düşük olması KAH için bağımsız risk faktörleridir. Total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyi ne kadar yüksekse KAH riski o kadar fazla, ne kadar düşükse KAH görülme riski o kadar azdır. HDL kolesterol düzeyi ile KAH görülme riski arasında da ters bir ilişki vardır. HDL kolesterolün 65 mg/dl' nin üzerinde olması KAH gelişimi için negatif bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (22).

### **Hipertansiyon**

Sistemik hipertansiyon kolesterole bağımlı olarak ateroskerozu hızlandırmakla beraber KAH için bağımsız majör bir risk faktörüdür (22). Hem yüksek riskli hem de düşük riskli toplumlarda KAH' a bağlı ölümlerin 1,5–2 kat artmasına sebep olur (23). Ateroskleroz gelişimine doğrudan ve renin anjiyotensin aldosteron sistemi üzerinden dolaylı katkıda bulunur.

### **Diyabet Mellitus (DM)**

KAH için bağımsız bir risk faktörü olmakla beraber eş zamanlı hiperkolesterolemi varlığı koroner ateroskleroz gelişimini artırır (22). Koroner arter hastalığı riskini kadınlarda yedi, erkeklerde ise üç kat artırır (24). Diyabetik hastalarda endotel disfonksiyonu sıklıkla gözlenir ve koroner tromboz nedeni olarak plak yırtılmasından çok endotel erozyonu ön plandadır (25).

### **Yaş**

Erkeklerde 45 yaş, kadınlarda 55 yaşın üstü KAH için majör bir risk faktörü sayılmaktadır. Yaşın artmasıyla birlikte KAH' ın mortalitesi de giderek artmaktadır. Diğer risk faktörlerinde olduğu gibi yaşın da KAH riskine katkısı kolesterol düzeylerine bağlıdır (26).

## KORONER ARTER HASTALIĞININ KLİNİK TİPLERİ

### **Kararlı Anjina**

Koroner hastalığına bağlı göğüs ağrısı tipik olarak fiziksel veya duygusal etkinliğin başlattığı retrosternal rahatsızlık hissidir. Hastalar kararlı anjinayı tipik bir ağrıdan ziyade, göğüs üzerine bastırılan bir yumruk gibi, şeklinde tanımlarlar. Bazen sadece soğukluk hissi, ağırlık ya da yanma şeklinde tariflenir. Bazen de göğüs dışında çeneye, kollara ve omuzlara yayılan ağrıdan bahsederek. Ağrının süresi genellikle on dakikanın altındadır. Ağrıyı başlatıcı efor ya da duygusal etkinlik sonlandırıldıktan sonra veya dil altı nitratla bir-iki dakika içinde hızla kaybolur ve rezidüel ağrı kalmaz (27). Kararlı anjinası olan hastaların yarısında istirahat elektrokardiyografisi (EKG) normaldir (28). Son 60 günden daha önce başlamış olması ve son 60 gündür tipik göğüs ağrısının sıklığı, süresi ya da başlatan nedenlerin özelliklerinde değişiklik olmaması yönünden kararsız anjina pektoristen ayrılır (29). Miyokardiyal enzimlerde değişiklik olmadığı gibi troponin düzeyleri de artmaz. Ağrı sırasında geçici fizik muayene bulguları olabilir, ancak istirahatta fizik muayene genellikle normaldir. Koroner anjiyografide aterosklerotik plak, genellikle tek noktada yerleşiktir ve genellikle koroner arterlerin proksimalindedir (30). Olguların az bir kısmında, özellikle diyabetik hastalarda koroner arter ağacının distalinde veya yaygın hastalık şeklinde de olabilir.

### **Kararsız Anjina**

Kararlı anjinanın şiddetinde artma, istirahat anjinası, infarktüs sonrası anjina ya da yeni başlayan anjina gelişmesi durumunda kararsız anjinadan bahsedilir. Ağrı oluşması için gereken efor miktarı azalmıştır ve ağrının geçmesi için daha fazla miktarda dil altı nitrate ihtiyaç olur. Genellikle hassas aterosklerotik plağın fibröz başlığının yırtılması tablonun ortaya çıkışında etkilidir (31). Kararsız anjinanın en önemli nedeni plak ülserasyonu, plak içine kanama veya tromboz ile karakterize kompleks koroner arter darlığıdır. Trombüs ne tamamen tıkanmaya yol açar ne de plaktaki hasarın kapanıp iyileşmesine imkan sağlar. Tam olmayan ve geçici bir şekilde koroner arter tıkanması, semptomlara yol açar. Kararsız anjinanın MI' den farkı, plak distaline kan akımının kısmen devam etmesidir (32). Çoğu hastada ağrı sırasında EKG değişiklikleri görülür. Kardiyak enzimlerde ve troponinlerde artış

nekroz olduğunu gösterir. Miyokardiyal nekroz tayininde kardiyak enzimlere göre troponinlerin ( T ve I ) duyarlılığı daha yüksektir.

### **ST Segment Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü**

ST segment yükselmesi olan miyokard infarktüsünün tanısı, 30 dakikadan uzun süren tipik göğüs ağrısı, EKG' de ardışık iki ya da daha fazla derivasyonda ST segment yüksekliği olması ve kardiyak enzim düzeylerinin artması ile konur. Göğüs ağrısı genellikle retrosternal ve prekordiyal bölgede baskı, yanma, ağırlık, ezilme veya sıkışma hissi şeklindedir. İnfarktüs ağrısı uzamış bir ağrıdır ve şiddeti genelde sabit kalsa da artma ve azalma gösterebilir. Bazen hastalar atipik ağrı, nefes darlığı, bulantı, kusma ve epigastrik ağrı şikayetiyle gelebilir. Yaşlı, diyabeti bulunan ve kalp nakli yapılmış hastalarda MI sıklıkla sessizdir (33).

ST segment yükselmesi olan MI' nin nedeni genellikle bir epikardiyal koroner arterin trombüs tarafından tam tıkanmasıdır. Hassas plağın yırtılmasından sonra kan ile temas eden plak içeriği, trombüs oluşumu için uygun bir yapı oluşturur. Ayrıca endotel fonksiyonlarının bozulması ile koroner arterde spazm gelişir. Epikardiyal damarın tıkanmasından sonra miyokartta nekroz başlar. Miyokardın tüm duvarının etkilendiği (transmural) ya da subendotelyal bölgede sınırlı kaldığı (nontransmural) nekroz şekilleri görülebilir. Nekroza uğrayan dokunun miktarına bağlı olarak klinik bulgular değişir. Hiçbir bulgu olmayabileceği gibi, ciddi kalp yetmezliği bulguları görülebilir (33).

### **ST Yükselmesi Olmayan Miyokard İnfarktüsü**

ST segment yükselmesi olmayan MI, EKG' de ST segment yüksekliği olmaksızın kardiyak enzimlerin artmasıyla karakterize miyokardiyal hücre nekrozudur. Tanısı tipik göğüs ağrısının 30 dakikadan daha uzun sürmesi, kardiyak enzimlerin ve troponinlerin yükselmesi ve 24 saatten uzun süren T dalga negatifleşmesi veya ST segment çökmesiyle konur (31). Hastaların %75' inde infarktla ilişkili arterde daralmaya sebep olan karmaşık bir plak ve plak üzerinde damarı tam tıkamayan trombüs vardır. Hastalarda miyokardiyal hasarın sınırlı olmasının nedeni, tıkalı koroner arterdeki trombüsün kendiliğinden erimesi, koroner spazmın çözülmesi veya distal kollateral akımın artmasıyla açıklanmaya çalışılmıştır.

## ATEROTROMBOZUN EVRİMİ

Ateroskleroz genellikle hastanın klinik bir sendromla başvurmasından 20 ila 30 yıl önce başlayan bir süreçtir. Hiperkolesterolemi, sigara, hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri endoteliumu hasara uğratar ve aterosklerotik süreci başlatır (34). Endotel fonksiyonları bozulduğunda makrofajlar endotelial adezyon moleküllerine bağlanırlar ve endotel hücrelerinin içine sızabilirler. Düşük yoğunluklu lipoprotein molekülleri damar duvarının içine girebilirler ve hücre içine girmiş makrofajlar LDL' yi sindirip köpük hücrelerine dönüşürler ve böylece lipitle dolu bir aterom plağı oluşur (35). Okside olmuş LDL' nin endotel ve düz kas hücreleri üzerinde plağın kararsızlığına katkıda bulunmasının yanında doğrudan toksik etkisi de olabilir. Kararsız plak terimi rüptüre eğilimli plaklar için kullanılır ve düz kas hücreleri ve fibrotik materyalden fakir, lipitten zengin, genellikle %50' den az stenoz oluşturan lezyonlardır (32). Plak rüptürüne katkıda bulunan endotel disfonksiyonu, plak lipit içeriği, plağın ince kenarında çökmeye yol açan lokal inflamasyon, koroner vazokonstriksiyon, lokal yırtılma stresi kuvvetleri, trombosit aktivasyonu ve koagülasyon sisteminin durumu gibi faktörler sonuçta yarılmış plağın üzerinde trombositlerden yana zengin bir trombüs oluşumuna neden olurlar (36). Daha sonra da koagülasyon sisteminin diğer basamakları aktive olur ve trombosit, fibrin ve kırmızı kan hücrelerinden oluşan pıhtı ortaya çıkar. Bununla birlikte plak rüptürlerinin %95' ten fazlası klinik olarak sessiz olmaktadır (37). Ateroskleroz ve trombozun ortak sonucu olan aterotrombotik hastalıklar, bu bulgulardan da anlaşılabilceği gibi, her zaman aynı şekilde sonuçlanmamaktadır.

Plak yarılması/çatlamasına verilen trombotik yanıt başlıca beş yerel faktör tarafından belirlenir; plak yarılmasının kapsamı (ülser, erozyon vb.), açığa çıkan içeriğin karakteri (örn. Lipit havuzu), stenozun ve trombositleri aktive eden yüzey düzensizliklerinin derecesi, rezidüel trombüsün yüzeyi (yineleme) ve vazokonstriksiyon (5). Aterosklerotik plağın yarılması, çeşitli damar duvarı bileşenlerinin (von Willebrand Faktör, Kollajen vb.) dolaşıma çıkmasına yol açar ki; bunların her birinin değişik düzeylerde trombojenitesi vardır ve bunlar da trombotik yanıtın sistemik faktörlerinin devreye girmesini sağlar.

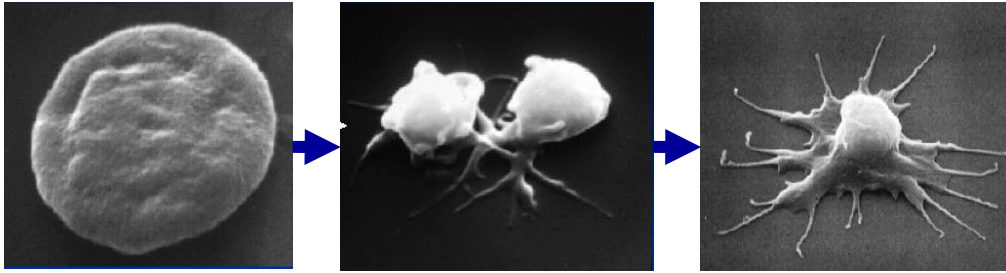
Akut koroner sendromların patogeneğinde koroner arter trombozunun merkezi bir rol oynadığı fikri aşağıdaki altı grup gözlemden köken alır:

1. Otopsilerde yırtılmış plağın bulunduğı yerde çoğunlukla trombüs teşhis edilmiştir (38).
2. Akut miyokard infarktüsü (AMI) veya UAP' lı hastalardan elde edilen koroner atarektomi örneklerinde akut trombotik lezyon insidansı yüksektir (39).
3. Koroner anjiyoskopik gözlemler çoğı zaman trombüs bulunduğunu göstermişlerdir (40).
4. Koroner anjiyografi pek çok hastada yırtılmış bir plağı ve/veya trombüsü akla getiren ülserasyonlar yada düzensizlikler göstermektedir (32,41).
5. Trombosit aktivitesinin ve fibrin oluşumunun çeşitli belirteçlerindeki yükselmenin görüldüğü tromboz bulguları kaydedilmiştir (34,42).
6. Aspirin, heparin ve trombosit glikoproteini IIb/IIIa inhibitörleriyle antitrombotik tedavi sonucunda AKS' li hastaların klinik sonuçları düzelmektedir (43-45).

## **TROMBOZ MEKANİZMASI**

Tromboz birbiriyle ilişkili iki aşamadan oluşur; primer hemostaz ve sekonder hemostaz. Hemostazın ilk aşaması, trombositlerin hasarlı damar duvarına yapışıp bir trombüs tıkaçı oluşturmasından sonra başlar. Normal koşullar altında trombositler istirahat halindedirler ve kanda serbestçe dolaşırlar, çünkü normal işlev yapan endotele bağlanmazlar. Damar hasarı subendotelial bağ dokusunu trombositlerin yapışabileceğı pek çok unsura açık hale getirir (46). Yapışkan proteinler olan kollajen ve fibronektin subendotelde mevcuttur ve von Willebrand faktörüyle etkileşerek bu büyük proteinin şekil değıştirmesine neden olurlar. Bu şekil değışimi, trombositlerin von Willebrand faktörüne yüzeylerindeki GP Ia/IIa ve Ic/IIa reseptörleri yardımıyla bağlanmasına olanak sağlar. Yapışmadan sonra trombositler yassı yuvarlak biçimlerini kaybederler, uzamış psödopotlar oluştururlar ve hasarlı yüzeyin üzerine yayılırlar (Şekil 2). Kollajen, trombin ve epinefrin gibi aktivatörlerin etkileri sonucunda yapışan trombositler aktive olurlar, bu arada diğler trombosit

reseptörleri (Gp IIb/IIIa) ortaya çıkar ve trombosit granüllerinde depolanmış bazı aralar; ADP, serotonin, B-tromboglobulin, trombosit faktörü 4, trombosit büyüme faktörü ve tromboksan  $A_2$  salınır. Salınan maddeler trombositlerin birbirine bağlanmasını tetikler; bu olaya trombosit agregasyonu adı verilir. Trombosit yüzey reseptörü Gp IIb/IIIa, agregasyon süreci sırasında yapı değişikliğine uğrar ve plazmadaki fibrinojenle etkileşerek trombositlerin daha sıkı bir küme oluşturmalarını sağlar.



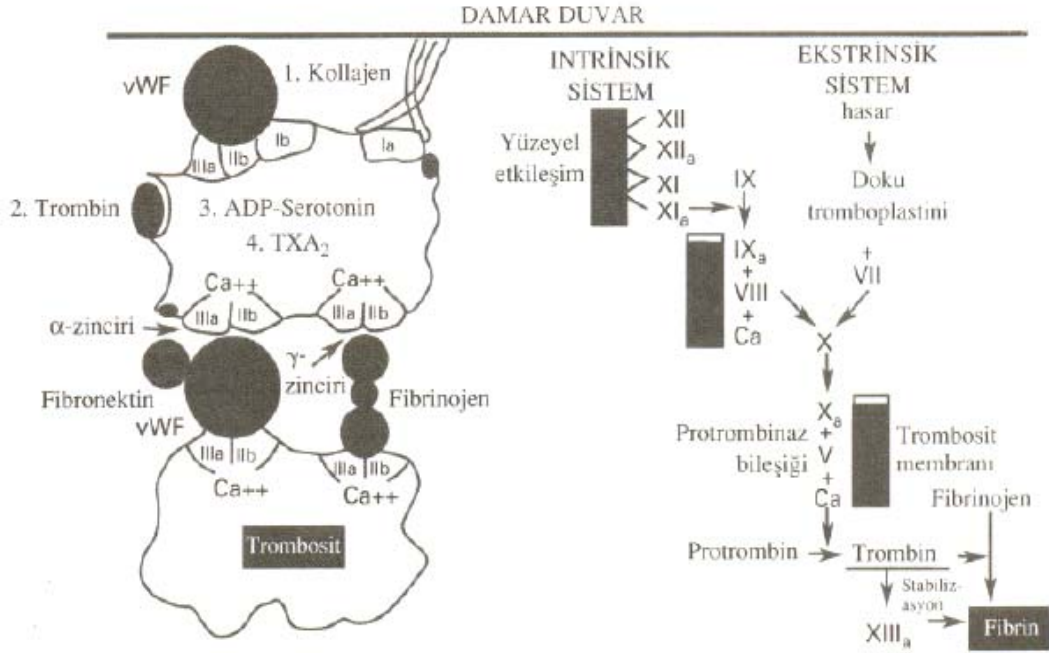
**Şekil 2.** Pıhtılaşma esnasında trombositlerdeki şekil değişikliği.

Trombüs oluşumunun ikinci aşamasında hem intrinsek yolun (Kininojen, Kallikrein, Faktör XII, XI, IX, VIII, Ca, Fosfolipid) hem de ekstrinsik yolun (Doku faktörü, Faktör VII, Ca) sonunda Faktör X, Faktör V ile birlikte protrombini trombine çevirir.

Trombin arteriyal trombozda merkezi bir rol oynar; fibrinojeni fibrine dönüştürür, trombosit agregasyonu için güçlü bir uyarandır ve Faktör XIII'ü aktive eder, ki bu da fibrin pıhtısının çapraz bağlanmasını ve stabilizasyonunu sağlar (Şekil3).

### **Pıhtılaşma Sisteminin Doğal İnhibitörleri**

Dolaşımda kontrolsüz biçimde fibrin oluşumunu engellemek için çeşitli mekanizmaların rolü vardır. Birincisi; pıhtılaşma etkinleştirilmiş trombositler tarafından sağlanan negatif yüklü yüzeylere ihtiyaç duyan bölgesel bir süreçtir. Ayrıca yanlışlıkla etkinleştirilmiş bir pıhtılaşma faktörü, fibrin oluşturmak üzere reaksiyon sırasını sürdürmeden önce kan akımıyla hızla seyreltilir. Son olarak dolaşımda, kaskadın çeşitli evrelerinde pıhtılaşma sürecini inhibe eden birkaç protein bulunmaktadır. Trombozu önleyen dört protein özellikle önemlidir: bunlar antitrombin III, protein C, doku faktörü yol inhibitörü ve trombomodulindir.



**Şekil 3.** Koagulasyon sistemi.

### Fibrinolitik Sistem

Bu sistem vasküler açıklığın korunması amacıyla fibrin fazlasının ortadan kaldırılması için gereklidir. Bu amaçla plazmadaki plazminojen, plazminojen etkinleştiricileri denilen birkaç ajan tarafından plazmine çevrilir. İnsanlarda dolaşımdaki asıl plazminojen etkinleştiricisi doku tipi plazminojen etkinleştiricisidir (t-PA). Plazmin fibrin, fibrinojen, faktör V, Faktör VIII ve başka bazı faktörleri sindirerek fibrinolizisi sağlar. Plazminojenin t-PA tarafından etkinleştirilmesi, fibrin varlığında ya da endotel hücre yüzeyinde güçlendirilir.

Fibrinoliz, plazminojen etkinleştirilmesi düzeyinde yada plazmin düzeyinde inhibe edilebilir. Fibrinoliz, damar duvarından t-PA ve endojen bir inhibitör olan plazminojen aktivatör inhibitörü PAI-1' in sentez ve/veya salgılanmasının artırılması veya azaltılmasıyla yada bunların karaciğerde eliminasyon hızının değişmesi yoluyla da düzenlenir.

## ATEROTROMBOZDA GENETİK FAKTÖRLERİN ÖNEMİ

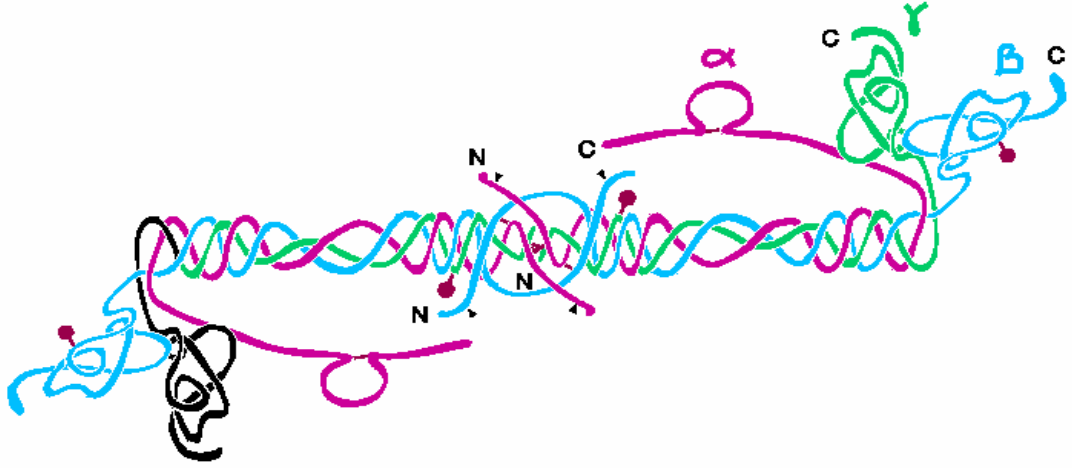
Günümüzde arteriyal trombotik hastalığı önlemek için çoğu çevresel olan geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri modifiye edilmeye çalışılır, ancak akut MI geçiren hastaların yaklaşık yarısında bu risk faktörleri bulunmamaktadır (3). İkiz ve kardeş çalışmaları kalıtsal risk faktörlerinin KAH gelişiminde önemli rol oynadıklarını göstermektedir (4). Bu nedenlerle araştırmacılar aterotrombozun patobiyolojisini daha iyi anlamak için tromboz ve aterosklerozun moleküler genetiğine yönelmişler ve hastalıkta etkisi olan genler tanımlanmaya başlanmıştır. Bunların bir kısmı venöz trombozda etkili olanlardan farklıdır. Bu iki durum arasında patobiyolojik farklılıklar vardır, ancak bazıları her iki tarafta da etkili gibi görünmektedir (47). Normal hemostaz protrombotik ve antitrombotik mekanizmalar arasındaki hassas dengeyle sürdürülebilir ve bu mekanizmalarda hücresel yapılar, çözünebilir plazma proteinleri ve endotel kaynaklı faktörler rol alır (47). Özgün faktörlerin üretimi, aktivitesi, biyoyararlılığı ve metabolizması üzerinde etkili olabilecek genetik anormallikler bu fizyolojik dengeyi tromboz lehine bozabilir ve prematür tromboembolik ve aterotrombotik olaylara yatkınlık oluşturur.

İnsandan insana genom farklılıkları (polimorfizm), immün cevabın ve ilaç etkinliğinin kişiden kişiye değişmesinin, insanların hastalıklara karşı yatkınlıklarının gerçek nedeni olarak gösterilmektedir. Normal bir popülasyonda bir karakter için iki veya daha fazla fenotip bulunuyorsa ve fenotiplerden her biri popülasyonda %1'den daha büyük sıklıkla görülüyorsa bu duruma genetik polimorfizm denir. Bulunma sıklığı %1'den daha az olursa genetik mutasyon adı verilir.

### **Fibrinojen ve Beta-Fibrinojen 455G/A Polimorfizmi**

Fibrinojen disülfid köprüleriyle bir arada tutulan büyük bir ikili moleküldür. Simetrik yarı moleküllerin her biri alfa, beta ve gamma adını alan üç değişik polipeptit zincirini içeren bir küme oluşturur (Şekil 4).





**Şekil 4.** Fibrinojenin yapısı.

Birçok prospektif çalışmada, fibrinojen düzeyleri ve MI, iskemik inme ve periferik arter hastalığı arasında ilişki olduğu tanımlanmıştır (48-50).

Fibrinojenin polipeptit zincirlerinden her üçünü de (alfa, beta, gamma) kodlayan genlerle ilgili polimorfizmler tanımlanmıştır. Bu çalışmada ise beta fibrinojen 455G/A polimorfizmi incelendi. Bu polimorfizmde 455AA genotipi taşıyanlarda fibrinojen düzeyleri 455GG ve 455GA genotipi taşıyanlara göre daha yüksektir. Ayrıca 455A aleli taşıyıcılığının MI ve iskemik inme gelişimiyle doğrudan ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur (6).

#### **Faktör V ve Faktör V 1691G/A ve 1299H /A Polimorfizmleri**

Koagulasyon faktörlerinden Faktör V Faktör Xa' nın kofaktörü olarak etki gösterir ve pıhtılaşma sürecinde önemli bir rol oynar. Tek zincirli büyük bir proteindir, dolaşımında inaktif formda bulunur; trombin ve Faktör Xa tarafından aktive edilir (51). Faktör V' in prokoagulan etkisi aktive protein C (APC) tarafından ortadan kaldırılır (52). Hiperkoagulan bir durum olan APC rezistansı ilk kez 1993' te tanımlanmıştır (53). Çoğu vakada genin 1691. N terminalinde tek nokta mutasyonu vardır ve proteinde 506. pozisyondaki aminoasit olan arginin yerine glisin geçer. Beyaz ırkta yaklaşık %5 sıklıkta görülen bu polimorfizm Faktör V Leiden veya Faktör V 506R/Q veya da Faktör V 1691G/A polimorfizmi olarak adlandırılmaktadır.

Faktör V geninde APC rezistansına neden olan diğer bir anormallik de 1299H/A polimorfizmidir, diğer adlandırma şekilleri 4070A/G ve HR1/HR2 polimorfizmidir (54-56). Proteinin 1299. pozisyonundaki histidin yerine argininin geçmesiyle sonuçlanır.

### **Trombosit Yüzey Reseptörü Glikoprotein IIb/IIIa PL A1/A2 Polimorfizmi**

Hücre membranlarındaki yüzey reseptörleri, subendoteldeki extrasellüler matriks bileşenleriyle karşılaşan trombositlerin adezyonu ve birbirleriyle etkileşmeleri için gereklidir. Bu reseptörlerden Gp IIb/IIIa fibrinojenin bağlandığı primer reseptördür, aynı zamanda von Willebrand faktörü ve bazı diğer adezyon ligandlarıyla da bağlanır. Gp IIIa alt birimindeki PL A1/A2, diğer adıyla HPA 1a/b polimorfizminde proteinin 33. aminoasidi olan prolin yerine lösin geçer, ki bu fibrinojenin bağlanması için önemli olan disülfid bağının amino ucunda şekil değişikliğine neden olur ve bu değişikliğin trombositlerin agregasyona duyarlılığını artırdığı düşünülmektedir (57).

## HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı' na 2005 Mart ve Ağustos tarihleri arasında AKS tanısıyla başvuran ve koroner anjiyografi (KAG) yapılan hastalar alındı. Çalışma için Erciyes Üniversitesi Etik Kurulundan onay alındı. Gönüllü olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmada iki grup vardı. Grup I, UAP ve NSTEMI tanısı alan hastalardan, grup II ise STEMI tanısı alan hastalardan oluşturuldu.

Hastaneye yatışta sistemik olarak semptom sorgulaması yapıldı, fizik muayeneleri ve ayrıntılı tıbbi hikayeleri alındı. Yaş, cinsiyet, diyabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT) varlığı, sigara içiciliği, koroner kalp hastalığı için aile hikayesi gibi klinik özellikler kaydedildi.

Daha önceden KAH tanısı alan, AKS geçirmiş veya perkütan koroner girişim uygulanmış hastalar; tanı konulmasından önce aspirin, klopidogrel veya warfarin gibi koagülasyon sistemini etkileyen ilaç kullananlar; hiperkoagülabilite veya kanama diatezi yapan hematolojik hastalığı olanlar ve malignensi bulunan hastalar; ayrıca tam kan sayımında trombosit sayısı 150.000/ml' nin altında veya 400.000/ml' nin üzerinde olan hastalar, INR değeri 1,5' in üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hastalardan genetik polimorfizmi tespit etmek amacıyla yaklaşık 6 ml kan örnekleri alındı. Hastaneye yatıştan itibaren 0, 6, 12 ve 24. saatlerde CK ve CKMB ve ağrının 12 ve 24. saatlerinde troponin ölçümü yapıldı. Ayrıca 12 saat açlığı takiben kan lipit düzeyleri ölçümü ve rutin testler için kan örnekleri alındı. Hastaların seri EKG kayıtları yapıldı.

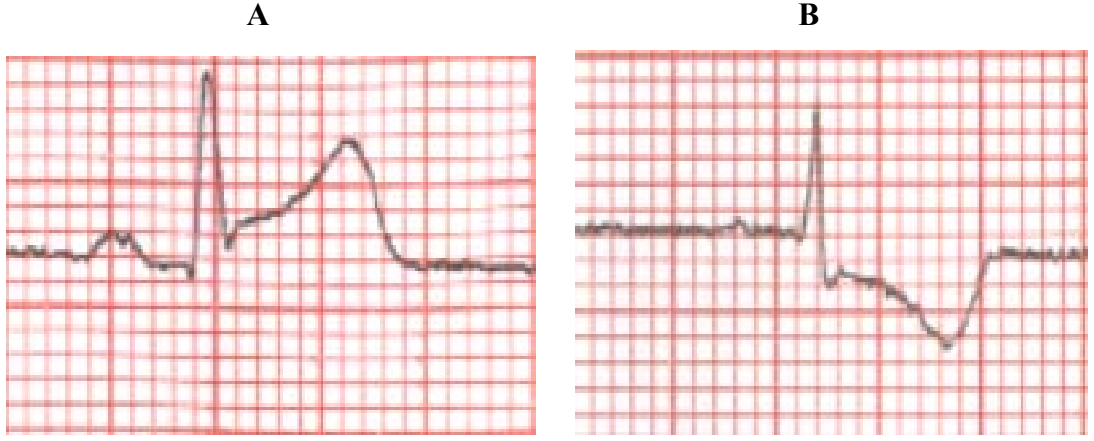
### **Akut Koroner Sendromların Tanısı**

Tipik göğüs ağrısı tanımı daha çok kararlı KAH için uygun olmaktadır, çünkü ilk şartı efor veya emosyonel stresle başlamasıdır ve ağrının nitrat veya istirahatla geçiyor olması gerekir. Akut koroner sendromlardaysa ağrının başlaması ve geçme şekli farklıdır. Ancak ağrının yeri, şekli ve yayılımı gibi vasıfları benzerdir. Bu nedenle tipik göğüs ağrısı tanımında ağrının vasıflarına dikkat edildi. Genellikle retrosternal bölgede kollara, omuzlara ve sırtta yayılan; baskı, sıkışma veya yanma şeklinde olan ve bulantı kusmanın eşlik ettiği göğüs ağrıları tipik göğüs ağrısı olarak kabul edildi (58).

**Kararsız Anjina tanısı;** 20 dakikadan daha uzun süren tipik istirahat ağrısı, son iki ay içinde yeni başlayan tipik göğüs ağrısı veya daha önceki tipik göğüs ağrısının şiddetinde artma ve birlikte miyokardiyal enzimlerde yükselme olmaması, ancak troponin değerlerinde yükselme olmasıyla konuldu (59). Çalışmaya troponin değerleri yüksek olmayan UAP hastaları alınmadı.

**ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü tanısı;** 30 dakikadan fazla süren tipik göğüs ağrısı, elektrokardiyografide komşu iki yada daha fazla derivasyonda ST segment yüksekliği (göğüs derivasyonlarında 2 mm, ekstremitte derivasyonlarında 1 mm) ile birlikte miyokardiyal enzimlerde ve troponinde yükselme olmasıyla konuldu (60) (Şekil 5).

**ST segment yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü tanısı;** 30 dakikadan daha fazla süren tipik göğüs ağrısı, ST segment depresyonu ve T dalga negatifliğine kardiyak enzim yüksekliğinin ve troponin pozitifliğinin eşlik etmesiyle konuldu (59) (Şekil 5).

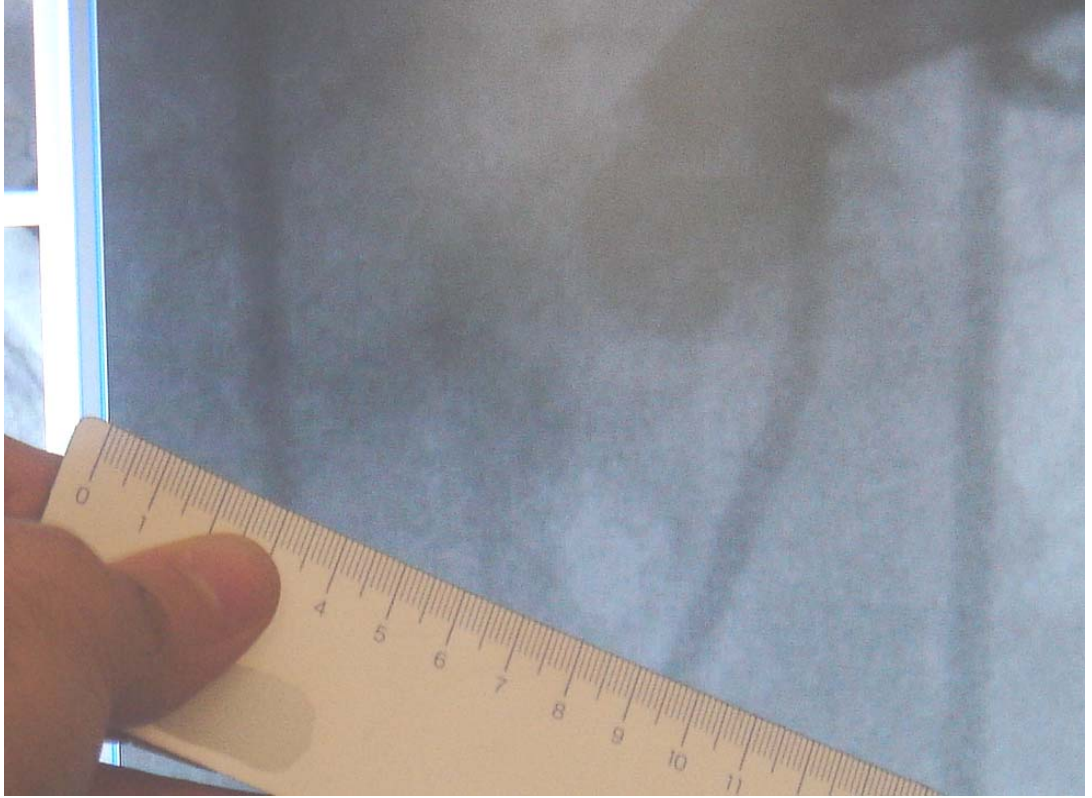


**Şekil 5. A:** ST segment yüksekliği, **B:** ST segment depresyonu ve negatif T dalgası.

### **Koroner Anjiyografi**

Tüm hastalara standart pozlarda Philips® marka INTEGRIS H 5000 model monoplan kardiyak anjiyografi cihazıyla koroner anjiyografi yapıldı. Hastalara sağ veya sol femoral yaklaşımla, Judkins tekniği ile 6 veya 7 French (F) kateterler kullanılarak selektif koroner anjiyografi yapıldı. Opak madde olarak Iopromide (Ultravist-370®) veya Iohexol (Omnipaque® 350 mg/ml) kullanıldı. Her bir poz için ortalama 6-8 ml opak maddenin manuel olarak enjekte edilmesiyle koroner arterler sağ ve sol oblik pozisyonlarda kranial ve kaudal açılımlar kullanılarak görüntülendi. Hastaların KAG görüntüleri CD ortamına kaydedildi ve daha sonra bu görüntüler Image View DICOM Player programıyla bilgisayarda değerlendirildi.

Hastaların EKG ve KAG bulgularına göre infarkt veya iske miyle ilişkili koroner arter belirlendi. İnfarkt veya iske miyle ilişkili damarın çapı ve diğer uzunluklar aynı görüntüdeki kateterin çapı referans alınarak manuel olarak ölçüldü (Şekil 6). Manuel ölçümlerde, referans ölçümü yapılacak kateterin ve damarın görüntüleri en büyük büyütmeyle büyütüldükten sonra görüntüdeki kateterin gerçek boyutuyla (1F = 0,33 mm; 6F 1,98 mm, 7F = 2,31 mm) görüntüdeki boyutu oranlandı ve suçlu damar çapının boyutları hesaplandı. Referans ölçüm yapılırken kateterin koronere yakın segmenti kullanıldı.



**Şekil 6.** Suçlu damar çapının ölçümünde referans kateter çapının manuel ölçülmesi.

İnfarkt veya iskemiyle ilişkili damardaki suçlu lezyonun özellikleri de incelendi, lezyonun açılanması, ülser veya belirgin kenar düzensizlikleri olup olmadığı kaydedildi. Ayrıca hastaların tüm koroner arterleri incelenerek darlık düzeyi %10 veya daha fazla olan hasta damar sayısı ( $\geq$ %10 HDS), darlık düzeyi en az %50 ve daha fazla olan hasta damar sayısı ( $\geq$ %50 HDS) ve tüm koroner arterlerdeki toplam kritik ( $>$ %70) lezyon sayısı hesaplandı. Ayrıca tüm lezyonlar ACC/AHA lezyon klasifikasyonuna göre sınıflandırıldı (61). Tip A, B ve C lezyon sıklığı araştırılarak lezyon morfolojisi ile genetik polimorfizm arasındaki ilişki araştırıldı.

**Gensini skoru:** Aterosklerotik lezyonlardaki stenoz şiddetinin belirlenmesinde Gensini skoru kullanıldı (62,63). Bu skorlamada koroner vasküler yatak 8 segmente ayrıldı (Sol ana koroner, sol ön inen, ana diyagonal dal, 1. septal dal, sol sirkumfleks arter, obtus marjinal ve posterolateral arter, sağ koroner arter ve arka inen arter). Her segmentteki tıkaçıcı lezyona darlık şiddetine göre 1 ile 4 arasında puan verildi. Lümen daralması % 1 ile 49 ise 1, % 50 ile 74 daralmaya: 2, % 75 ile 99 daralmaya: 3, % 100 oklüzyona 4 puan verildi. Böylece her hasta için 0 – 32 arasında bir puan elde edildi.

**Extent skoru:** Ateroskleroz yaygınlığını değerlendirmek için Extent skoru kullanıldı (64). Bu skorlamada koroner vasküler yatak 8 segmente ayrıldı. Her segmentteki plak miktarına plağın total segmentteki oranına göre puan verildi. Sekiz segmentin total puanlaması şu şekilde yapıldı; sol ana koroner: 5, sol ön inen: 20, ana diyagonal dal: 10, birinci septal dal: 5, sol sirkumfleks arter: 10, obtus marjinal: 10, posterolateral arter: 10, sağ koroner arter: 20 ve arka inen arter: 10 . Buna göre tüm koroner yatağa plak yüzdesine göre 0 ile 100 arasında bir puan verildi. Total oklüzyonlarda kollateral doluşa göre değerlendirme yapıldı. Eğer kollateral yok ise diğer damarlardaki ortalama puan o segmente verildi.

### **Biyokimyasal Ölçümler**

Miyokard enzimleri ve kan lipitleri CK, CK-MB, total kolesterol, HDL kolesterol ve LDL kolesterole özgü Thermo kitleriyle Konelab 60I<sup>®</sup> cihazıyla (Thermo Clinical Labssystem<sup>®</sup>) çalışıldı. CK için referans aralığı 40–226 U/I, CK-MB için 2–20 U/I, Total kolesterol için 70–220 mg/dl, HDL kolesterol için 30–70 mg/dl, LDL kolesterol için 60–170 mg/dl, alındı. Troponin I ise Biomérieux<sup>®</sup> Vidas<sup>®</sup> cihazında monoklonal antikorların kullanıldığı ”one-step immunoassay sandwich” metoduyla (ELFA) çalışıldı.

Tam kan sayımı ölçümleri CBC XT 2000i<sup>®</sup> ve koagulasyon testleri ise MDA-2<sup>®</sup> cihazlarıyla yapıldı.

### **Genetik Yapının Belirlenmesi**

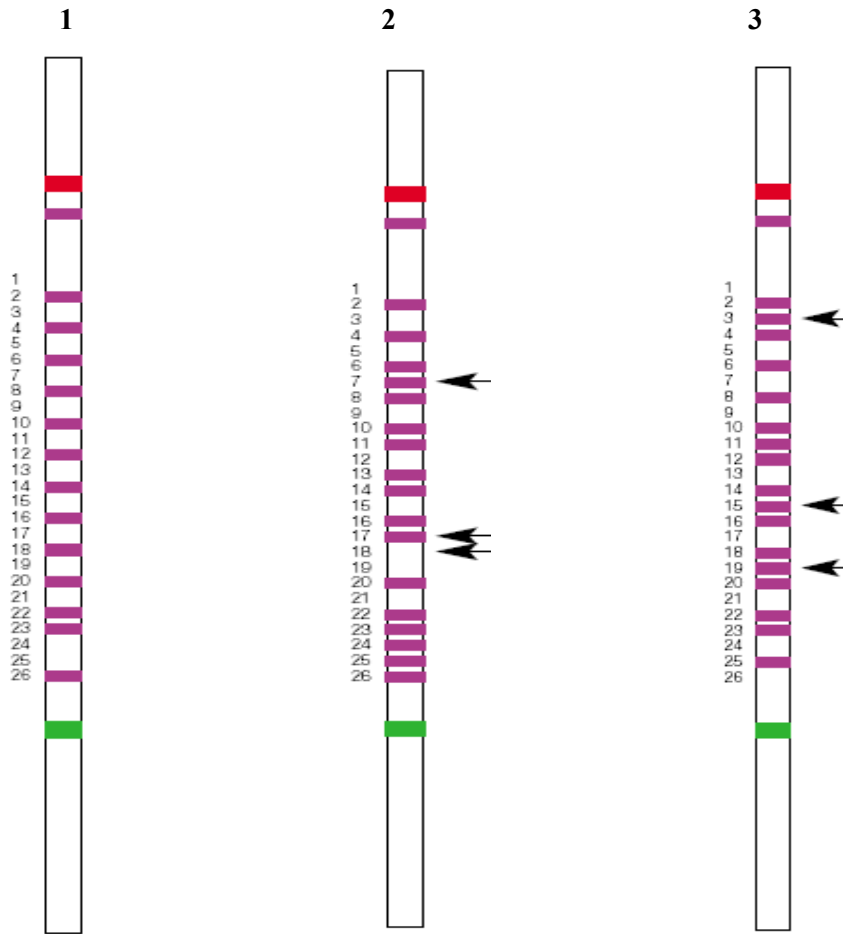
Hastaların genetik yapıları ”CVD Strip Assay” yöntemiyle belirlendi (Şekil 7). Genetik yapının belirlenmesi 5 aşamada gerçekleştirildi:

1. DNA izolasyonu
2. İn vitro amplifikasyon (PCR; Her örnek için 2 ayrı reaksiyon)
3. Hibridizasyon (45°C )
4. Yoğun yıkama (45°C )
5. Renk geliştirme (Oda sıcaklığında)

Tüm hastalardan DNA izolasyonu amacıyla EDTA’ lı tüplere 6 ml periferik kan örneği alındı. DNA elde edilmesinde bu kan örneğindeki lökositler kullanıldı. 100 µl

kan örneği mikro tüp içerisinde 1ml lizis solüsyonu ile çeşitli defalar karıştırıldı. 200µl GEN<sup>x</sup>TRACT resin eklenerek inkübasyon ve santrifüj edildi. DNA, çeşitli işlemlerden sonra etanol ile karıştırılarak presipite edildi. Genotip tayini DNA dizilerinin in vitro amplifikasyon tekniği olan PCR yöntemiyle yapıldı. PCR'ın ilk aşamasında DNA'ya 94°C'de 2 dakika, 94°C'de 15 dakika ve 72°C'de üç dakikalık işlemler uygulandı. İkinci aşama 65°C'de primerlerin yapışması ve son aşama da 72°C'de gerçekleşen sentez basamaklarından oluştu. Bu şekilde 3 aşamadan oluşan siklus yaklaşık 30 kez tekrarlanarak amplifikasyon tamamlandı(65).

PCR materyali % 2'lik agaroz jele yüklenerek bir saat elektroforez uygulandı. Elektroforez sonrasında jelin fotoğrafı çekildi. Bir örneğin genetik yapısı Collector<sup>TM</sup> plaka kullanılarak yapıldı. Genetik yapıyı belirleyen araştırmacı hastaların klinik bulguları hakkında bilgi sahibi değildi.



**Şekil 7.** Genetik polimorfizmin belirlenmesinde kullanılan şerit örnekleri; Beta Fibrinojen 455G/A polimorfizmi için 1: G/G, 2: G/A ve 3: A/A.



Tüm polimorfizmler için iki alelin yer aldığı üç farklı genotip belirlendi. Beta fibrinojen 455G/A polimorfizmi için G/G, G/A ve A/A; Faktör V 1691G/A polimorfizminde yine G/G, G/A ve A/A, 1299H/A polimorfizminde H/H, H/A ve A/A ve Glikoprotein IIb/IIIa için A1/A1, A1/A2 ve A2/A2 genotipleri tespit edildi.

Literatürde polimorfizm gösteren genlerde daha sık görülen genotipten "wild" tip daha az görülen genotipten mutant tip olarak da bahsedilmektedir. Beta fibrinojen 455G/A polimorfizmi için wild tip G/G genotipi; Faktör V 1691G/A polimorfizminde yine G/G, 1299H/A polimorfizminde H/H ve Glikoprotein IIb/IIIa polimorfizmi içinse A1/A1 genotipi olarak belirlendi (6).

### **İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analiz SPSS 13.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığını saptamak için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma (Ort.±SS) şeklinde ifade edildi. İki grup arasında normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi uygulandı. Normal dağılıma uyan verilerin karşılaştırılmasında Student T testi kullanıldı. Yüzdelik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Akut koroner sendrom geçiren hastalarda STEMI olma riskini belirleyen risk faktörlerini ortaya koymak için Lojistik regresyon analizinden yararlanıldı. Tüm istatistiklerde p değerinin 0,05 altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya toplam 35 hasta alındı (ortalama yaş=61,65±11,5). Grup I' de 15 (9 erkek, 6 kadın), grup II' de 20 (13 erkek, 7 kadın) hasta vardı. Grup I' deki hastaların 4'ünde NSTEMI, 11'inde UAP vardı; grup II' deki hastaların 13'ünde anterior, 7'inde inferior MI tanısı konmuştu. Gruplar arasında cinsiyet, yaş, sigara içimi, DM ve HT sıklığı ve kan lipit düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hastaların temel klinik özellikleri tablo 1' de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Hastaların temel klinik özelliklerinin Grup I ve II' de karşılaştırılması.

	<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>	
	<b>n = 15</b>	<b>n = 20</b>	<b>p</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	62,66±10,5	60,90±12,5	0,64
<b>Cins (erkek/kadın), n</b>	9/6	13/7	1,00
<b>Diyabetes Mellitus</b>	%26,6	%15	0,39
<b>Hipertansiyon</b>	%33,3	%30	0,83
<b>Sigara</b>	%46,6	%75	0,08
<b>Aile öyküsü</b>	%33,3	%25	0,58
<b>Total Kol. (mg/dl)</b>	171,93±32,3	164,20±48,9	0,65
<b>LDL Kol. (mg/dl)</b>	104,06±25,9	103,85±35,8	0,81
<b>HDL Kol. (mg/dl)</b>	48,73±11,3	43,25±12,1	0,30

Sonuçlar ortalama±SS yada yüzde olarak ifade edildi.

### Anjiyografik Özellikler

Tüm hastaların altısında infarkt veya iskemiyle ilişkili koroner arter sirkumfleks (Cx), 16' sında sol ön inen (LAD) ve 13' ünde sağ koroner (RCA) arterdi (Tablo 2).

**Tablo 2.** İnfarkt veya iskemiyle ilişkili damarların gruplardaki dağılımı.

<b>İnfarkt veya iskemiyle ilişkili damar</b>	<b>Grup I n = 15</b>	<b>Grup II n = 20</b>	<b>Toplam</b>
<b>Cx, n(%)</b>	4(%26)	2(%10)	6(%17)
<b>LAD, n(%)</b>	4(%26)	12(%60)	16(%46)
<b>RCA, n(%)</b>	7(%48)	6(%30)	13(%37)

İnfarkt veya iskemiyle ilişkili damarların çaplarının ortalaması grup I' de  $2,98\pm 0,4$  mm ve grup II' de  $3,20\pm 0,8$  mm olarak bulundu; ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bazı suçlu lezyonların uzunlukları ölçülebilirken bazılarında (n=10, %28) total oklüzyon devam ettiği için lezyon uzunluğu ölçülemedi ve böyle bir karşılaştırma yapılamadı. Gruplar arasında Tip A, B ve C lezyon dağılımı, lezyon sayıları ve hasta damar sayıları da farklı değildi. Gensini ve Extent skorları da gruplar arasında farklılık göstermedi (Tablo 3).

**Tablo 3.** Hastalardaki anjiyografik özelliklerin Grup I ve II' de karşılaştırılması.

	<b>Grup I n = 15</b>	<b>Grup II n = 20</b>	<b>p</b>
<b>Damar Çapı, mm</b>	$2,98\pm 0,4$	$3,20\pm 0,8$	0,32
<b><math>\geq\%10</math> HDS</b>	$2,13\pm 1,0$	$2,30\pm 0,73$	0,82
<b><math>\geq\%50</math> HDS</b>	$1,53 \pm 1,18$	$1,60\pm 0,8$	0,84
<b>Kritik Lezyon Sayısı</b>	$2,20\pm 2,1$	$1,80\pm 0,9$	0,46
<b>Tip A Lezyon Sayısı</b>	$0,33\pm 0,6$	$0,31\pm 0,7$	0,72
<b>Tip B Lezyon Sayısı</b>	$1,13\pm 1,7$	$1,15\pm 0,6$	0,16
<b>Tip C Lezyon Sayısı</b>	$0,86\pm 0,9$	$0,42\pm 0,5$	0,21
<b>Gensini Skoru</b>	$6,66\pm 5,1$	$6,65\pm 2,7$	0,99
<b>Extent Skoru</b>	$19,73\pm 19,1$	$13,20\pm 6,5$	0,16

Sonuçlar Ortalama  $\pm$  SS olarak ifade edildi.

### **Beta-Fibrinojen 455G/A Polimorfizmi**

Beta fibrinojen geninde G/G, G/A ve A/A olarak belirlenen genotiplerin sıklıkları, sırasıyla, Grup I' de %53,3 (n=8), %40 (n=6) ve %6,7 (n=1); grup II' de % 60 (n=12), %35 (n=7) ve %5' ti (n=1). Grup I' de A aleli taşıyan toplam 7 (%46,7) kişi ve grup II' de 8 kişi (%40) vardı ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4).

**Tablo 4.** Grup I ve II' deki genotip sıklıkları.

	<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>	
	<b>n = 15</b>	<b>n = 20</b>	<b>p</b>
<b>Beta-Fibrinojen 455</b>			
<b>G/G n(%)</b>	8 (%53.3)	12 (%60)	
<b>G/A+ A/A n(%)</b>	7 (%46,7)	8 (%40)	0,69
<b>Faktör V 1691</b>			
<b>G/G n(%)</b>	12 (%80)	16 (% 80)	
<b>G/A n(%)</b>	3 (%20)	4 (%20)	1,00
<b>Faktör V 1299</b>			
<b>H/H n(%)</b>	12 (%80)	17 (% 85)	
<b>H /A n(%)</b>	3 (%20)	3 (%15)	0,69
<b>Glikoprotein IIb/IIIa PL</b>			
<b>A1/A1 n(%)</b>	12 (%80)	15 (%75)	
<b>A1/A2 + A2/A2 n(%)</b>	3 (%20)	5 (%25)	0,72

Çalışmadaki toplam 35 hastanın 15' inde (%42,8) 455A aleli bulundu. 455A aleli taşıyanlar ve taşımayanlar arasında klinik özelliklerin farklı olup olmadığı incelendiğinde; 455A aleli taşıyan hasta grubunda erkek cinsiyet ve sigara içicilik oranlarının daha fazla olduğu tespit edildi ve bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 5).

**Tablo 5.** Beta-Fibrinojen 455G/A polimorfizmiyle hastaların temel klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

	<b>455A aleli taşımayanlar, n=20</b>	<b>455A aleli taşıyanlar, n=15</b>	<b>p</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	64,80±11,6	60,90±12,5	0,08
<b>Cins (erkek/kadın), n</b>	9/11	13/2	0,01
<b>Diyabetes Mellitus</b>	%25	%13	0,39
<b>Hipertansiyon</b>	%50	%26	0,26
<b>Sigara</b>	%45	%86	0,01
<b>Aile öyküsü</b>	%25	%33,3	0,58
<b>Total Kol. (mg/dl)</b>	167,20±11,6	167,93±36,1	0,77
<b>LDL Kol. (mg/dl)</b>	104,25±31,7	103,53±32,4	0,97
<b>HDL Kol. (mg/dl)</b>	46,15±12,3	44,86±11,8	0,61

Sonuçlar ortalama±SS yada yüzde olarak ifade edildi.

455A aleli taşıyanlar ve taşımayanlar arasında Tip A, B ve C lezyon dağılımı,  $\geq$ %10 HDS,  $\geq$ %50 HDS ve lezyon sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ayrıca bu iki grup arasında Gensini ve Extent skorları da anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 6).

**Tablo 6.** Beta-Fibrinojen 455G/A polimorfizmiyle hastaların anjiyografik bulgularının karşılaştırılması

	<b>455A aleli taşımayanlar, n=20</b>	<b>455A aleli taşıyanlar, n=15</b>	<b>p</b>
<b><math>\geq</math>%10 HDS</b>	2,05±0,9	2,46±0,63	0,29
<b><math>\geq</math>%50 HDS</b>	1,60 ±0,9	1,53±0,9	0,83
<b>Kritik Lezyon Sayısı</b>	2,10±1,7	1,80±1,3	0,69
<b>Tip A Lezyon Sayısı</b>	0,25±0,7	0,42±0,6	0,19
<b>Tip B Lezyon Sayısı</b>	1,25±1,5	1,00±0,6	0,92
<b>Tip C Lezyon Sayısı</b>	0,65±0,8	0,57±0,7	0,78
<b>Gensini Skoru</b>	6,70±3,9	6,60±3,9	0,90
<b>Extent Skoru</b>	15,00±10,9	17,33±16,7	0,93

Sonuçlar Ortalama ± SS olarak ifade edildi.

Hastaların klinik ve anjiyografik özellikleriyle birlikte 455A aleli taşımanın AKS alt gruplarıyla ilişkisinin araştırıldığı çok değişkenli analizde; sadece sigaranın STEMI için belirleyici olduğu ve riski 6,4 kat artırdığı (p=0,045; %95 güven aralığında: 1.045-39,4), 455A alelinin ise ilişkisiz olduğu (OR=0,36; p=0,27; %95 güven aralığında: 0,05-2,22) saptandı.

#### **Faktör V 1691G/A Polimorfizmi**

Faktör V 1691G/A polimorfizmi için yapılan analizlerde A/A genotipine rastlanmazken; G/G, G/A sıklıkları, sırasıyla, Grup I' de %80 (n=12) ve %20 (n=3); grup II' de % 80 (n=16) ve %20'ydi (n=4). Aynı zamanda A aleli taşıma sıklıklarını da veren bu oranlar gruplar arasında farklılık göstermedi (Tablo 4).

1691A aleli taşıyan toplam 7 (%20) kişi ve A aleli taşımayanlarda incelenen klinik özelliklerin görülme oranları istatistiksel olarak farklı değildi (Tablo 7).

**Tablo 7.** Faktör V 1691G/A polimorfizmiyle hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

	<b>1691A aleli taşımayanlar, n=28</b>	<b>1691A aleli taşıyanlar, n=7</b>	<b>p</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	62,10±10,9	59,85±14,7	0,49
<b>Cins (erkek/kadın), n</b>	19/9	3/4	0,22
<b>Diyabetes Mellitus</b>	%18	%28,6	0,52
<b>Hipertansiyon</b>	%28,6	%43	0,46
<b>Sigara</b>	%68	%43	0,22
<b>Aile öyküsü</b>	%32	%14	0,35
<b>Total Kol. (mg/dl)</b>	168,17±43,3	164,85±40,7	0,98
<b>LDL Kol. (mg/dl)</b>	107,75±30,8	88,7±32,0	0,14
<b>HDL Kol. (mg/dl)</b>	44,71±11,8	49,14±12,8	0,41

Sonuçlar ortalama±SS yada yüzde olarak ifade edildi.

1691A aleli taşıyan aleli taşımayanlar arasında Tip A, B ve C lezyon dağılımı,  $\geq\%10$  HDS,  $\geq\%50$  HDS ve lezyon sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bu iki grup arasında Gensini ve Extent skorları da farklılık göstermedi (Tablo8).

**Tablo 8.** Faktör V 1691G/A polimorfizmiyle anjiyografik bulguların karşılaştırılması.

	1691A aleli taşımayanlar, n=28	1691A aleli taşıyanlar, n=7	p
$\geq\%10$ HDS	2,28± 0,8	2,00±0,8	0,33
$\geq\%50$ HDS	1,67±1,0	1,14±0,7	0,20
<b>Kritik Lezyon Sayısı</b>	2,10±1,7	1,80±1,3	0,69
<b>Tip A Lezyon Sayısı</b>	0,37±0,7	0,14±0,3	0,49
<b>Tip B Lezyon Sayısı</b>	1,18±1,3	1,00±0,5	0,92
<b>Tip C Lezyon Sayısı</b>	0,70±0,8	0,28±0,4	0,21
<b>Gensini Skoru</b>	7,14±4,7	4,71±2,4	0,12
<b>Extent Skoru</b>	17,35±14,5	10,57±6,8	0,26

Sonuçlar Ortalama  $\pm$  SS olarak ifade edildi.

Hastaların klinik ve anjiyografik özellikleriyle birlikte 1691A aleli taşımanın AKS alt gruplarıyla ilişkisinin araştırıldığı çok değişkenli analizde; 1691A aleli taşımanın STEMI için belirleyici olmadığı bulundu (OR=1,22; p=0.82, % 95 güven aralığında; 0,19-7,74).

#### **Faktör V 1299 H/A Polimorfizmi**

Bu polimorfizm için yapılan analizde de A/A genotipine rastlanmadı. H/H ve H/A genotip sıklıkları ise, sırasıyla, Grup I' de %80 (n=12), %20 (n=3); grup II' de % 85 (n=17), %15' ti (n=3). Yine aynı zamanda A aleli taşıma sıklıklarını da veren bu oranlar gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi (Tablo 4).

1299A aleli taşıyan toplam 6 (%17,1) kişi ve A aleli taşımayanlar arasında klinik özellikler açısından anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo 9).

**Tablo 9.** Faktör V 1299G/A polimorfizmiyle hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

	<b>1299A aleli taşımayanlar, n=29</b>	<b>1299A aleli taşıyanlar, n=6</b>	<b>p</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	62,44±12,1	57,83±8,6	0,44
<b>Cins (erkek/kadın), n</b>	18/11	4/2	0,83
<b>Diyabetes Mellitus</b>	%20,7	%16,7	0,82
<b>Hipertansiyon</b>	%34,5	%16,7	0,39
<b>Sigara</b>	%58,6	%83,3	0,25
<b>Aile öyküsü</b>	%34,5	-	-
<b>Total Kol. (mg/dl)</b>	167,41±43,2	168,00±40,9	1,00
<b>LDL Kol. (mg/dl)</b>	103,68±32,1	105,16±31,1	0,91
<b>HDL Kol. (mg/dl)</b>	46,55±12,3	41,00±9,4	0,30

Sonuçlar ortalama±SS yada yüzde olarak ifade edildi.

1299A aleli taşıyan ve taşımayanlar arasında Tip A, B ve C lezyon dağılımı,  $\geq$ %10 HDS,  $\geq$ %50 HDS ve lezyon sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Bu iki grup arasında Gensini ve Extent skorları da farklılık göstermedi (Tablo10).

**Tablo 10.** Faktör V 1299G/A polimorfizmiyle anjiyografik bulguların karşılaştırılması.

	<b>1299A aleli taşımayanlar, n=29</b>	<b>1299A aleli taşıyanlar, n=6</b>	<b>p</b>
<b><math>\geq</math>%10 HDS</b>	2,13± 0,9	2,66±0,5	0,20
<b><math>\geq</math>%50 HDS</b>	1,55±1,0	1,66±0,8	0,79
<b>Kritik Lezyon Sayısı</b>	2,00±1,6	1,83±0,7	0,81
<b>Tip A Lezyon Sayısı</b>	0,35±0,7	0,16±0,4	0,62
<b>Tip B Lezyon Sayısı</b>	1,21±1,3	0,83±0,7	0,59
<b>Tip C Lezyon Sayısı</b>	0,57±0,8	0,83±0,7	0,32
<b>Gensini Skoru</b>	6,75±4,2	6,16±1,7	0,87
<b>Extent Skoru</b>	16,41±14,8	14,00±3,3	0,70

Sonuçlar Ortalama ± SS olarak ifade edildi.



Hastaların klinik ve anjiyografik özellikleriyle birlikte 1299A aleli taşımanın AKS alt gruplarıyla ilişkisinin araştırıldığı çok değişkenli analizde; 1299A aleli taşımanın STEMI için belirleyici olmadığı bulundu (OR=0,44; p=0,42, % 95 güven aralığında; 0,06-3,24).

### **Glikoprotein IIb/IIIa PL A1/A2 Polimorfizmi**

Grup I' de A1/A1, A1/A2 ve A2/A2 genotip sıklıkları, sırasıyla, %80 (n=12), %13,3 (n=2), %6,7 (n=1); grup II' de A2/A2 genotipi yoktu ve A1/A1 % 75 (n=15), A1/A2 sıklığı %25' ti (n=5). Grup I' de A2 aleli taşıyan toplam 3 kişi (%20) ve grup II' de 5 kişi (%25) vardı ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4).

PL A2 aleli taşıyan toplam 8 (%22,8) kişi ve A2 aleli taşımayanlar arasında klinik özellikler açısından anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo 11).

**Tablo 11.** Gp PL A1/A2 polimorfizmiyle hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

	<b>PL A2 aleli taşımayanlar, n=27</b>	<b>PL A2 aleli taşıyanlar, n=8</b>	<b>p</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	61,81±11,8	61,12±11,5	0,86
<b>Cins (erkek/kadın), n</b>	18/9	4/4	0,39
<b>Diyabetes Mellitus</b>	%22	%12,5	0,54
<b>Hipertansiyon</b>	%29,6	%37,5	0,67
<b>Sigara</b>	%63	%62,5	0,98
<b>Aile öyküsü</b>	%29,6	%25	0,79
<b>Total Kol. (mg/dl)</b>	168,70±45,5	163,50±30,3	0,96
<b>LDL Kol. (mg/dl)</b>	104,85±34,6	100,87±19,2	0,79
<b>HDL Kol. (mg/dl)</b>	46,51±11,4	42,50±14,1	0,43

Sonuçlar ortalama±SS yada yüzde olarak ifade edildi.

PL A2 aleli taşıyan ve taşımayanlar arasında Tip A, B ve C lezyon dağılımı,  $\geq$ %10 HDS,  $\geq$ %50 HDS ve lezyon sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bu iki grup arasında Gensini ve Extent skorları da farklılık göstermedi (Tablo 12).

**Tablo 12.** Gp PL A1/A2 polimorfizmiyle anjiyografik bulguların karşılaştırılması.

	<b>PL A2 aleli taşımayanlar, n=27</b>	<b>PL A2 aleli taşıyanlar, n=8</b>	<b>p</b>
<b>≥%10 HDS</b>	2,14± 0,8	2,50±0,9	0,23
<b>≥%50 HDS</b>	1,48±0,9	1,87±1,1	0,32
<b>Kritik Lezyon Sayısı</b>	1,96±1,6	2,00±1,1	0,95
<b>Tip A Lezyon Sayısı</b>	0,30±0,6	0,37±0,7	0,84
<b>Tip B Lezyon Sayısı</b>	1,23±1,3	0,87±0,8	0,61
<b>Tip C Lezyon Sayısı</b>	0,57±0,7	0,75±1,0	0,80
<b>Gensini Skoru</b>	6,44±3,9	7,37±3,8	0,44
<b>Extent Skoru</b>	16,33±14,7	14,87±8,9	0,72

Sonuçlar Ortalama ± SS olarak ifade edildi.

Hastaların klinik ve anjiyografik özellikleriyle birlikte PL A2 aleli taşımanın AKS alt gruplarıyla ilişkisinin araştırıldığı çok değişkenli analizde PL A2 aleli taşımanın STEMI için belirleyici olmadığı bulundu (OR=1,48; p=0.65, % 95 güven aralığında; 0,26- 8,42).

## TARTIŞMA

Koroner arter hastalığı günümüzde dünyada olduğu gibi ülkemizde de en sık ölüm nedenidir. Koroner arter hastalarının en sık hastaneye başvuru şekli AKS olmaktadır (2). Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl yaklaşık 1.7 milyon kişi AKS ile hastaneye başvurmaktadır ve bunların yaklaşık dörtte biri STEMI diğer dörtte üçü ise UAP veya NSTEMI tanısı almaktadır (66).

Fibrinolitik tedavilerin ortaya çıkmasından önce klinisyenler, MI geçiren hastaları birkaç günlük EKG takibine göre Q dalgalı MI (QMI) ve Q dalgası olmayan MI (NQMI) olarak sınıflandırmaktaydı. Q dalgalı MI transmural MI' yle, NQMI ise nontransmural infarktla eşanlamlı tanımlar olarak kabul edilmekteydi. ST segment yükselmesi olmayan MI geçiren hastaların yaklaşık %25' inin EKG' sinde Q dalgası gelişirken, STEMI' li hastaların yaklaşık %25' inde Q dalgası gelişmemektedir (60). Yapılan patolojik çalışmalar, Q dalgası gelişmesinin her zaman transmural infarktla ilişkili olmadığı gibi, NQMI geçiren hastalarda da transmural infarkt görülebildiğini ortaya koydular (60). Tedavi açısından da yol gösterici olmayan bu sınıflama yerine, akut koroner sendromları ST segment yükselmesi varlığına göre sınıflandırmak, hastalığın tedavisi ve takibinde daha uygun bir çerçeve olarak öne sürülmüştür (67).

ST segment yükselmesi varlığına göre sınıflandırılan iki alt grupta ciddi mortalite farkları olduğu gibi tedavilerinde de farklılıklar mevcuttur. ST yükselmeli MI' ye bağlı mortalitenin yıllar içerisinde giderek azalmasının bir sebebi olarak da ST segment yükselmesi olmayan AKS' lerin görülme ve tanınma sıklığının artışı olduğu düşünülmektedir (60). ST segment yükselmeli MI hastalarında reperfüzyon tedavisi (farmakolojik veya kateter bazlı) endikasyonu varken, ST segment yükselmesi olmayan AKS hastalarında farmakolojik reperfüzyon tedavisi yararlı değildir, sadece antitrombin, antiplatelet tedavi ve çoğu zaman girişimsel koroner işlemler yapılır (67).

Akut koroner sendromlardaki koroner arter trombozunun arteri her zaman tam tıkamadığı bilinmektedir. ST segment yükselmeli MI' de tam veya tama yakın tıkanma varken, UAP veya NSTEMI' de akut tromboz tam tıkaçıcı olmayan bir lezyon (% 80-95) oluşturur (10-13). Aterosklerotik plağın yırtılması sonrası başlayan trombotik yanıt, lokal ve sistemik faktörlerden etkilenerek oluşacak trombüsün büyüklüğünü ve damarın trombüsle tıkanma düzeyini belirler. Akut koroner sendromların ST yükselmesine göre sınıflandırılan alt gruplarında koroner arterin tam veya tam olmayan tıkanmasını etkileyen faktörleri doğrudan araştıran çalışmalar bulunmamaktadır, bu konuda daha önceki AKS sınıflandırmaları Q dalgasının olup olmamasına göre yapılmasının da katkısı vardır. Ancak gözlemsel veriler, yaşlılarda ve daha önceden MI geçirmiş hastalarda NSTEMI' nin daha çok görüldüğüne işaret etmektedir (60). ST segment yükselmeli MI' ye neden olan aterosklerotik plakların daha kompleks ve düzensiz yapıda olduğu bulunmuştur ve STEMI' ye neden olan trombüsler çoğu zaman 1 cm' den daha uzundur (68). Aşağıda belirtildiği gibi, NQMI ve UAP' teki trombüslerde trombositlerin daha yoğun olduğu, buna karşın Q dalgalı MI geçiren hastalarda olaya neden olan trombüsün daha fazla miktarda fibrin içerdiği, bu hastalarda koagülasyon sisteminin daha fazla aktive olduğu ve antitrombotik, fibrinolitik mekanizmaların daha az çalıştığı konusundaki veriler STEMI için de geçerli olabilir. Çünkü bu verilerin elde edildiği otopsi çalışmasında QMI geçiren hastaların tam tıkalı koroner arterlerinden çıkarılan trombüslerde fibrin içeriğinin daha fazla olduğu bulunmuştur ve STEMI' lerde de koroner arterler genellikle tam tıkanma göstermektedir (69).

Q dalgalı MI ve NQMI sınıflamasıyla yapılan çalışmalarda aşağıdaki bulgular elde edilmiştir. Tüm AKS' larda tam koroner arter tıkanması başlangıçta bir trombosit pıhtısıdır. Plak rüptürünün olduğu bölgede pıhtının trombositten zengin başı ve daha sonra meydana gelen fibrinden zengin kuyruğu, bilinen hemostatik mekanizmalarla oluşur. Q dalgasız MI veya UAP' ta trombositten zengin, tıkaçıcı baş tarafın daha az stabil olduğu ve bunun nedeninin de başlangıçtaki plak rüptürünün QMI' dekine göre daha az derin olduğunu düşündüren bulgular elde edilmiştir (34,70). Ancak yapılan otopsi çalışmaları koroner trombüslerin büyüklüğünün, içeriğinin veya kalınlığının intima hasarının şiddetiyle ilişkili olmadığını göstermişlerdir (71). Bu çalışmalarda 0.1 mm derinliğindeki yırtılmanın üzerinde masif ve tam tıkaçıcı bir trombüs veya geniş bir ülser üzerindeyse ince bir trombüse de rastlandığı olmuştur. Bu bulgular başka çalışmalarda da desteklenmiştir ve masif bir trombotik yanıtın altında çoğu zaman küçük bir intimal yırtılma bulunmuştur (72). Q dalgalı ve Q dalgasız MI' lerdeki trombüsün içeriği karşılaştırıldığında, QMI' lerde pıhtının daha fazla miktarda fibrin içerdiği bulunmuştur ve bu nedenle fibrinolitik tedavinin veya endojen fibrinolizisin bu hastalarda daha etkin olduğu düşünülmektedir (69,73-75). Ancak böyle bir pıhtının endojen faktörlerle ortadan kaldırılması da daha uzun süre gerektirmektedir. Pıhtının daha fazla miktarda fibrin içermesi de bu hastalardaki koagülasyon sisteminin daha fazla aktive olmasına bağlanmaktadır.

Q dalgalı MI ve NQMI arasındaki diğer klinik ve anjiyografik farklar da koroner arterdeki trombüsün içeriğine ve damarın trombüsle tıkanma düzeyine dayandırılmaya çalışılmıştır. Ayrıca kollateral dolaşımın etkili olduğuna dair kanıtlar da mevcuttur (75). Ağrının başlangıcından sonraki 24 saat içinde yapılan KAG' lerde NQMI' li hastaların %75' inde infarkt arteri açıkken, bu oran QMI hastalarında %19' dur (12,76,77). Tam tıkalı koroner arterde kollateral akım NQMI hastalarında %86 oranında izlenirken, QMI hastalarında %33 oranında izlenmiştir (12,77,78). Q dalgasız MI' de kreatin kinazın daha çabuk zirveye ulaştığı ve değişik yöntemlerle ölçülen infarkt alanının daha küçük oranlarda olduğu bulunmuştur (79). Erken reperfüzyonun bir kanıtı olan kontraksiyon band nekrozu da NQMI' de daha sık oranda (%57-%32) gözlenmiştir (80). Kararsız anjina ve NQMI' daki lümen tıkanmasının QMI' dekine göre daha yavaş bir süreçte olabileceği öne sürülmüştür, ki bunun da tekrarlayan ve aralıklı trombüs oluşumu ve spazmla oluşabileceği düşünülmüştür. Miyokardiyal hasarın büyüklüğünün belirlenmesinde yeterli antegrad

akımın tekrar sağlanmasından önce akut tıkanmanın kapsadığı zamanın etkili olduğu gösterilmiştir (81). Bu konuda akımın geri gelmesi için geçen süre gerçekten önemlidir. Klinik çalışmalarda olmasa da hayvan deneylerinde gösterildiğine göre, koroner arterde 20 dakikadan az süren tam tıkanma UAP' a neden olurken 20 dakikayla 2 saat arası süren tam tıkanma NQMI' ye ve 2 saatten fazla süren tam tıkanma QMI' ye neden olmaktadır (82,83).

Trombotik yanıtta etkili olan sistemik faktörlerin başında trombositler ve pıhtılaşma faktörleri gelmektedir. Bu çalışmadaki hastaların herhangi bir kanama diatezi veya hiperkoagulabiliteye yol açan hematolojik hastalıkları bulunmamaktaydı ve rutin tam kan sayımları normaldi.

Artmış LDL düzeylerinin, diğer klasik KAH risk faktörleri gibi, endotel disfonksiyonuyla ilişkili olduğu bilinmektedir ve extresek faktör aktivitesini artırarak, fibrinolitik aktiviteyi azaltarak ve PAI-1 düzeylerini artırarak daha çok fibrinden zengin bir trombüs oluşumu sağlaması beklenir (76,84,85). Bu şekildeki trombüsler de daha çok STEMI' lerde bulunanlara uymaktadır. Sigaranın koroner vazodilatasyonu bozduğu, antitrombotik ve fibrinolitik mekanizmaları körelttiği bulguları göz önüne alındığında, sigara içenlerde oluşabilecek koroner trombüsün fibrinden yoğun ve tam tıkaçıcı olması beklenir (15,18-20). Bu bulgular ve yaşlılarda daha çok ST yükselmesiz MI görüldüğü gibi gözlemsel veriler göz önüne alındığında, prospektif planlı bir çalışmada ST yükselmesi olan ve olmayan gruplar arasında klasik KAH risk faktörleri açısından farklılıklar izlenebilir. Ancak bu çalışmada, genetik polimorfizmlerin ST yükselmesi olan ve olmayan gruplardaki etkilerini incelemek için klinik özelliklerin benzer olduğu iki grup oluşturuldu. Bununla birlikte çalışmadaki hastaların tümü göz önüne alınarak, AKS geçiren hastalarda genetik anormalliklerle KAH risk faktörlerinin ilişkileri ayrıca incelendi.

Araştırmalarda, koagülasyon sistemi ile ilgili anormalliklerden arteriyal trombotik hastalıklarla en tutarlı ilişki gösteren hiperfibrinojenemidir. "Northwick Park Heart" çalışması, "Prospective Cardiovascular Munster" (PROCAM) çalışması ve "Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction" (PRIME) çalışması gibi sağlıklı bireyler ve sonradan hastalık geliştiren hastalarla yapılan birçok prospektif çalışmada, fibrinojen düzeyleri ve MI, iskemik inme ve periferik arter

hastalığı arasında ilişki olduğu tanımlanmıştır (48-50). Fibrinojen düzeyleri en yüksek çeyrekte olan hastaların arteriyal hastalık için göreceli riski, fibrinojen düzeyleri en düşük çeyrekte olanlara göre 2-2.5 kat fazladır. Artmış fibrinojen düzeyi ve arteriyal hastalık arasındaki ilişkiyi açıklayan birkaç mekanizma vardır; bunların arasında artan fibrin oluşumu, kan viskozitesi, platelet agregasyonu ve vasküler endotelial düz kas hücre proliferasyonu bulunmaktadır (86). Ayrıca, yüksek fibrinojen konsantrasyonları daha ince ve sıkı birleştirilmiş fibrin pıhtısı oluşumuna neden olur, ki bu fibrin pıhtısı muhtemelen fibrinolitik enzimlerin girişini kısıtlayan küçük porlar içerdiği için daha trombojenik ve daha stabildir (87). Fibrinojen düzeyleri yaş, fiziksel inaktivite, hipertansiyon, sigara ve metabolik sendrom parametreleri gibi klasik kardiyovasküler risk faktörleriyle sıkı korelasyon gösterir. Fibrinojen aynı zamanda bir akut faz reaktanıdır, İnterlökin-6 her üç fibrinojen zincirinin de üretimini artırır. Hiperfibrinojeneminin AKS hastalarındaki damarın trombüsle tıkanma düzeyi üzerine etkileri ise bilinmemektedir. Fibrinojen yüksekliğinin ateroskleroz için nedensel bir faktör olmaktan daha çok, aterosklerozla ilişkili inflamasyonu yansıtan bir belirteç olduğunu düşünenler de vardır (88). Ayrıca fibrinojen bir akut faz reaktanı olduğundan, akut MI gibi vücutta nörohormonal ve bir çok metabolik değişikliklere yol açan nedenlerle de yükselmesi beklenir (60). Dolayısıyla bu çalışma gibi retrospektif çalışmalarda ölçülebilecek yüksek fibrinojen değerlerinin akut faz reaksiyonuna mı bağlı, yoksa bazal bir yükseklik mi olduğu ayırt edilemez. Ancak hiperfibrinojenemi yaptığı bilinen genetik polimorfizmlerde böyle bir durum söz konusu değildir. Bu nedenle bu çalışmadaki hastalarda fibrinojen düzeylerinin ölçülmemesi önemli bir kısıtlama kabul edilmemelidir.

Genetik faktörlerin, fibrinojen düzeylerindeki değişimlerin yaklaşık %50' sinden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. Fibrinojenin polipeptit zincirlerinden her üçünü de (alfa, beta, gamma) kodlayan genlerle ilgili polimorfizmler tanımlanmıştır, beta zincirinin sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olduğu için, çalışmalar daha çok bu gene yoğunlaşmıştır. Bu gene de birkaç polimorfizm saptanmıştır, ancak en çok çalışılanı 455G/A' dır. Bu polimorfizmde 455AA genotipi toplumda yaklaşık %10-20 oranında görülür ve bu genotipi taşıyanlarda fibrinojen düzeyleri GG genotipi taşıyanlara göre %10 daha fazladır. Bununla birlikte, 455G/A varyantları ve arteriyal trombotik hastalık arasındaki ilişki konusunda çelişkili bulgular elde edilmiştir. "Etude Cas-Temoins sur l'Infarctus du Myocarde (ECTIM)" çalışması gibi vaka-

kontrol çalışmalarında ilişki bulunmasına rağmen, bazı büyük çalışmalarda böyle bir ilişki bildirilmemiştir (8,89). Ancak, 455A alelinin aterom progresyonunu artırdığı gösterilmiştir (90). Bir çalışmada da 455A alelinin multiple laküner infarkt şeklindeki inme riskini 2,5 kat artırdığı bulunmuştur (91).

Beta fibrinojen 455G/A polimorfizminde A aleli taşıyanlarda fibrinojen düzeylerinin daha yüksek olduğu; hiperfibrinojeneminin artmış fibrin oluşumu ve daha stabil trombüs yapısıyla ilişkili olduğu da bilinmektedir (86,87). Bu nedenle bu çalışmada 455A aleli taşıyanların AKS geçirdiklerinde koroner arter trombozunun daha şiddetli, yani tam tıkaçıcı olması gerektiği ve AKS alt grubunun daha çok STEMI olacağı öngörülmüştü. Ancak ST yükselmesi olan ve olmayan gruplar arasında 455A aleli taşıyan hasta oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu bulgu, çalışmamızda beta fibrinojen 455G/A polimorfizminin AKS gelişiminde damarın trombüsle tıkanma düzeyi üzerine etkisi olmadığını düşündürmektedir. Daha önceki çalışmalarda bu konu doğrudan araştırılmamıştır. Ancak beta fibrinojen 455G/A polimorfizmi ve KAH gelişimi arasındaki ilişki de henüz netleşmemiştir; yukarıda belirtildiği gibi çelişkili sonuçlar vardır. Birden çok genetik risk faktörünün MI gelişimiyle ilişkisinin araştırıldığı bir metaanalizde 455AA genotipi taşıyanların MI geçirme riskinin diğer genotiplere göre anlamlı olmasa da daha az olduğu bulunmuştur (92). Beta fibrinojen 455G/A polimorfizminin ve dolaylı olarak hiperfibrinojeneminin AKS gelişiminde damarın trombüsle tıkanma düzeyi üzerine etkisini incelemek için başka genetik ve çevresel risk faktörlerini de göz önüne almak gerekli olabilir.

Hastaların klinik ve anjiyografik özellikleriyle birlikte 455A aleli taşımanın AKS alt gruplarıyla ilişkisinin araştırıldığı çok değişkenli analizde sadece sigaranın STEMI için belirleyici olduğu bulundu. Bu analizdeki 455A aleli taşıyıcılığının ve diğer klinik faktörlerin göreceli katkısıysa istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmadaki 35 hastanın da AKS hastası olması nedeniyle 455A aleli taşımanın, hastalarda AKS' un ortaya çıkışı üzerine etkili olup olmadığı değerlendirilebilir. Toplam 35 hasta içerisinde 455A aleli taşıyan hastalarda sigara içenler ve erkek hasta oranlarının daha fazla olduğu bulundu. Bu bulgu, 455A aleli taşıyan insanlardan erkek olanların ve sigara içenlerin daha çok AKS riskiyle karşı karşıya kaldığını düşündürmektedir. Hiperfibrinojeneminin KAH risk faktörleriyle birliktelik gösterdiği ve bir akut faz



reaktanı olduğu ve sigaranın yukarıda bahsedilen trombojenik özellikleri göz önüne alındığında bu sonuç şaşırtıcı olmamaktadır. Diğer faktörlerin etkili olmaması, çalışmada oluşturulan gruplar arasında klinik özelliklerin farklı olmamasının bir sonucu olabilir.

İlginç bir sonuç da 455A alelinin ateroskleroz progresyonunu artırdığının gösterilmesidir (90). Aterosklerotik plaklar doğrusal bir progresyon göstermezler. Anjiyografik çalışmalar pek çok yüksek dereceli lezyonun çoğu zaman koroner arterin daha önce normal olan segmentlerinde ortaya çıktığını göstermiştir (93). Yani ateroskleroz plaklarının düzensiz ve öngörülemez büyümelerinin nedeni plağın yarılmaması veya çatlaması ve sonrasında oluşan intramural trombozdur, bu mural trombus fibröz bir organizasyona uğrar ve hastalığın ilerlemesine katkıda bulunur (35). Bu çalışmada 455G/A polimorfizminin, hastaların koroner arterlerindeki Tip A, B ve C lezyon dağılımı, lezyon sayısı veya hasta damar sayısı üzerine de etkisi olmadığı bulundu. Ayrıca Gensini skoruyla ölçülen koroner hastalığın şiddeti ve Extent skoruyla belirlenen KAH yaygınlığı üzerinde de 455A aleli taşıyıcılığının etkili olmadığı bulundu. Bu çalışmadaki hastaların AKS geçiren hastalardır ve AKS' a neden olan plaklar daha çok %50' den daha az darlık oluşturan plakların yırtılması sonucu oluştuğu belirtilmişti (32). Bu plaklar kronik progresyondan çok AKS oluşturmaya meyillidir ve bu çalışmada 455A aleli ve KAH şiddeti ve yaygınlığı arasında ilişki bulunamamasının nedeni hastaların AKS hastalarından seçilmiş olması olabilir.

Hiperkoagulan bir durum olan aktive protein C rezistansına neden olan Faktör V 1691G/A polimorfizmiyle venöz tromboz arasındaki ilişki iyi bilinmekle birlikte arteriyel tromboz üzerine etkisi daha azdır. Yapılan iki büyük meta analizinde birinde 1691A aleli taşıyanlarda MI geçirme riskinin yaklaşık 1,3 kat arttığı bulunmuştur (94). Diğer metaanalizdeyse risk artışı istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (92). Üç farklı çalışmada ise koroner ateroskleroz olmadan MI geçirenlerde 1691A aleli taşıyıcılığının yüksek sıklıkta olduğu bildirilmiştir (95-97).

Faktör V1299H/A polimorfizminde, 1691G/A polimorfizmi kadar geniş çalışmalar henüz yapılmamıştır. Bir çalışmada Faktör V 1299A aleli taşıyanların MI geçirme riskinin artmadığı, ancak bu aleli taşıyan ve sigara içenlerin sigara içmeyenlere göre MI riskinin 4,4 kat arttığı bulunmuştur (98).

Faktör V' in koagulasyondaki önemli rolü göz önüne alındığında, bu proteinin aktivitesindeki değişikliklerin yine AKS patofizyolojisindeki trombogenez üzerine etkili olması beklenebilir. Ancak bu çalışmada gruplar arasında gerek 1691A gerekse 1299A aleli taşıyan hasta oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılıkta değildi. Bu bulgular, bu polimorfizmlerin de AKS gelişiminde damarın trombüsle tıkanma düzeyi üzerine etkisi olmadığını göstermektedir. Bu çalışmadaki 35 hastada koroner ateroskleroz tespit edilmişti. Miyokard infarktüsü geçiren hastaların önemli bir kısmında anjiyografik olarak normal koroner arterler tespit edilmektedir (60). Daha önceki çalışmalarda tespit edilen MI gelişimi ve faktör V polimorfizmleri arasındaki pozitif ilişki, koroner ateroskleroz olmadan MI geçiren hastalarda bu faktörlerin etkili olmasıyla açıklanabilir. Ayrıca faktör V' le ilgili polimorfizmlerin MI riskini artırdığını gösteren çalışmaların bir kısmında bu polimorfizmlerin etkileri protrombin 20210G/A polimorfizmi ile birlikte değerlendirilmiştir (99,100). Bu çalışmadaysa protrombin 20210A aleli 35 hastanın sadece 2' sinde görüldüğü için bu polimorfizm analizlere katılmamıştır.

Koroner arter hastalığının şiddetini ve yaygınlığını göstermek için elde edilen veriler olan hasta damar sayıları, lezyon sayıları, Tip A, B ve C lezyon dağılımı ve Gensini ve Extent skorları üzerine de Faktör V 1691G/A ve 1299H/A polimorfizmlerinin etkisi olmadığı bulundu. AKS alt gruplarının ortaya çıkışında etkili olan faktörleri belirlemek için yapılan çok değişkenli analizlerde de bu polimorfizmlerin belirleyici olmadığı saptandı. Faktör V' le ilgili genetik polimorfizmlerin MI gelişimiyle ilişkisinin gösterildiği çalışmalardaki hastaların yaş ortalaması da bu çalışmadakine göre daha düşüktür (101). Bu faktörlerin MI gelişimindeki rolleri aterosklerotik olmaktan çok, aterotrombotik şekilde olabilir.

Fibrinojenin hemostaz esnasında trombosit yüzeyine bağlanmak için kullandığı primer reseptör Gp IIb/IIIa' dır. Bu proteini sentezlettiren gende tanımlanan PL A1/A2 polimorfizminde A2 aleli taşıyanlarda trombositlerin agregasyona duyarlılığı artar (57). PL A2 aleli ve arteriyel tromboz arasında ilişkiyi araştıran çalışmaların bir kısmında anlamlı ilişki gösteren sonuçlar elde edilmiştir (a51-a53). Genç yaşta MI geçiren 200 hastayla yapılan bir çalışmada, PL A2 aleli taşıyanlarda MI riskinin yaklaşık 1,8 kat, aynı zamanda sigara içenlerde 13,7 kat arttığı gösterilmiştir (102). A2 aleli taşıyıcılığının toplumun genelinde olmasa da genç yaşlarda MI geçirme

riskini artırdığı ve yine bu artışın sigarayla birlikte daha da kuvvetlendiği düşünülmektedir. Gp IIb/IIIa reseptörlerini inhibe etmek için kullanılan ilaçların, gerek NSTEMI/UAP tedavisinde gerekse yüksek riskli hastalara yapılacak perkütan koroner işlemlerden önce kullanılmasının faydaları da bilinmektedir (43-45,103). Bu çalışmada gruplar arasında PL A2 aleli taşıyıcılarının oranındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu bulgular göz önüne alındığında Gp IIb/IIIa PL A1/A2 polimorfizminin de AKS gelişiminde damarın trombüsle tıkanma düzeyi üzerine etkisi olmadığı söylenebilir. Çalışmadaki popülasyonun genel popülasyonu yansıtması, daha önceki çalışmalarda genç yaşta hastalarda Gp IIb/IIIa PL A1/A2 polimorfizmi ve MI gelişimi arasında bulunan ilişkinin, bu çalışmada Gp IIb/IIIa PL A1/A2 polimorfizmi ve AKS gelişiminde damarın trombüsle tıkanma düzeyi arasında bulunamamasının nedeni olabilir.

Trombotik yanıtta etkili olan lokal faktörlerin; plak yarılmasının kapsamı, açığa çıkan içeriğin karakteri, stenozun ve trombositleri aktive eden yüzey düzensizliklerinin derecesi, rezidüel trombüsün yüzeyi ve vazokonstriksiyon olduğu belirtilmişti (5). Ayrıca MI'ye neden olan plakların sıklıkla daha önceden %50' den az darlık oluşturan lezyonlar olduğu bilinmektedir (32). Çalışmada hastaların anjiyografik özellikleri incelendiğinde ST yükselmesi olan ve olmayan gruplar arasında infarkt veya iskemiyle ilişkili koroner arterlerdeki aterosklerotik lezyonların ACC/AHA sınıflandırmasındaki özelliklerinde anlamlı farklılıklar olmadığı gözlemlendi. Hasta damar sayıları, lezyon sayıları ve Gensini ve Extent skorları da istatistiksel olarak farklı değildi. Vazokonstriksiyon açısından bir karşılaştırma yapma imkanı yoktu. Yüzey düzensizlikleri açısından nesnel bir karşılaştırma yapılamasa da ülserli plak görünümüne her iki grupta da rastlanmadı. Daha geniş çaplı damarlarda tam tıkanmanın daha zor olması beklenir, ancak bu çalışmada akut tromboz gelişen damarların ortalama çapları istatistiksel olarak farklı olmamakla birlikte STEMI grubunda daha fazlaydı. Akut koroner sendroma yol açan aterosklerotik lezyonları incelemek için lezyonun olaydan önceki halini değerlendirmek daha doğru olabilir, çünkü üstüne oturan trombüs morfolojiyi tamamen değiştirmektedir.

Çalışmanın metodundaki kısıtlayıcı özellikler arasında prospektif olmaması, hasta sayısının yetersiz olması, genotip frekanslarının normal popülasyonla

karşılaştırılması için gerekli kontrol grubunun olmaması sayılabilir. Ayrıca KAG görüntüleri KAG cihazının dijital kayıtlarından değil de, CD ortamına kaydedilmiş görüntülerden değerlendirildi. Bu nedenle infarkt veya iskemiyle ilişkili koroner arterdeki çap ve uzunlukların ölçümü dijital olarak yapılamadı.

Gelecekte koroner aterotrombotik hastalıktaki tromboz patofizyolojisinin araştırılacağı çalışmalarda ST segment yükselmesine göre yapılan AKS sınıflandırmasından yararlanmak daha faydalı olacaktır. Akut koroner sendromların patogenezinde Beta Fibrinojen 455G/A, Faktör V 1691G/A ve 1299H/A, Gp IIb/IIIa PL A1/A2 gen polimorfizmlerinin etkilerini daha iyi anlamak için prospektif planlı, daha geniş katılımlı çalışmalar gerekmektedir.

## SONUÇLAR

Çalışmada yaş, cins gibi temel klinik özellikler açısından fark olmayan iki grup oluşturulmuştu. Bu gruplardan biri STEMI hastalarını, diğeri ST yükselmesi olmayan AKS hastalarını temsil etmekteydi.

AKS' lerin bu iki alt grubunda Beta Fibrinojen 455G/A, Faktör V 1691G/A, 1299H/A ve Gp IIb/IIIa PL A1/A2 polimorfizm sıklıklarının farklı olmadığı bulundu. Bu bulgular, bu polimorfizmlerin AKS' lerde damarın trombüsle tıkanma düzeyi üzerine etkilerinin olmadığı şeklinde yorumlandı.

Akut koroner sendromun iki alt grubunun ortaya çıkışı üzerinde etkili olan faktörleri belirlemek için Beta Fibrinojen 455A, Faktör V 1691A, 1299A veya Gp IIb/IIIa PL A2 alel taşıyıcılığı ve diğerklinik ve anjiyografik özellikler birlikte değerlendirildiğinde sadece sigara içiciliğinin STEMI için belirleyici olduğu; Beta Fibrinojen 455A, Faktör V 1691A, 1299A veya Gp IIb/IIIa PL A2 alel taşıyıcılığının belirleyici olmadığı bulundu.

ST segment yükselmesi olan ve olmayan iki grup arasında klasik KAH risk faktörlerini yansıtan klinik özelliklerin görülme sıklıkları farklı değildi. Bu iki grup arasında anjiyografik özellikler olarak belirlenen hasta damar sayıları, lezyon sayıları, Tip A, B ve C lezyon dağılımı ve Gensini ve Extent skorları da istatistiksel olarak farklı değildi.

Beta Fibrinojen 455G/A, Faktör V 1691G/A ve 1299H/A ve Gp IIb/IIIa PL A1/A2 polimorfizmlerinden sadece beta fibrinojen 455G/A polimorfizmiyle hastaların klinik özellikleri arasında ilişki olduğu bulundu. Beta Fibrinojen 455A aleli taşıyan insanlar arasından erkek cinsiyete sahip olanların ve sigara içenlerin AKS geçirme risklerinin daha fazla olduğu bulundu.

Beta Fibrinojen 455G/A, Faktör V 1691G/A ve 1299H/A ve Gp IIb/IIIa PL A1/A2 polimorfizmlerinin hastalardaki aterosklerozdan etkilenmiş koroner arter sayısı, toplam kritik lezyon sayısı veya Tip A, B ve C lezyon sayılarını etkilemediği bulundu. Ayrıca Gensini ve Extent skorlarıyla değerlendirilen aterosklerotik hastalığın şiddeti ve yaygınlığı üzerine etkileri olmadığı tespit edildi.

## KAYNAKLAR

1. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1269-1276.
2. Chockalingam A, Balaguer-Vintro I. Impending Global Pandemic Of Cardiovascular disease; Challenges and Opportunities for the Prevention and Control of Cardiovascular Diseases in Developing Countries and Economies in Transition. *Can J Cardiol* 2000;16:231-235.
3. Kullo IJ, Gau GT, Tajik AJ. Novel risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:369–380.
4. Marenberg ME, Risch N, Berkman LF, Floderus B, de Faire U. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *N Engl J Med* 1994;330:1041–1046.
5. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 16 (suppl L):3-7.
6. Voetsch B, Loscalzo J. Genetic Determinants of Arterial Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:216-229.
7. Nordlie MA, Wold LE, Kloner RA. Genetic contributors toward increased risk for ischemic heart disease. *J Mol Cel Card* 2005;39:667-679.
8. Endler G, Mannhalter C. Polymorphisms in coagulation factor genes and their impact on arterial and venous thrombosis. *Clin Chim Acta* 2003;330:31-55.
9. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
10. De Wood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303:897-902.
11. TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial: Phase I findings. *N Engl J Med* 1985;312:932-936.

12. De Wood MA, Stifter WF, Simpson CS, et al. Coronary arteriographic findings soon after non-Q wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986;315:414-423.
13. TIMI IIIA Investigators. Early effects of tissue-type plasminogen activator added to conventional therapy on the culprit lesion in patients presenting with ischemic cardiac pain at rest: Results of the Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI IIIA) trial. *Circulation* 1993;87:38-52.
14. Peto R, Lopez AD, Boreham J et al. Mortality from smoking worldwide. *Br Med Bull* 1996;52:12.
15. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA* 1998;279:119-124.
16. Tracy RP, Psaty BM, Macy E, et al. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2167-2176.
17. Blann AD, Steele C, McCollum CN. The influence of smoking on soluble adhesion molecules and endothelial cell markers. *Thromb Res* 1997;85:433-438.
18. Fusegawa Y, Goto S, Handa S, et al. Platelet spontaneous aggregation in platelet-rich plasma is increased in habitual smokers. *Thromb Res* 1999;93:271-278.
19. Bazzano LA, He J, Muntner P, et al. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Ann Intern Med* 2003;138:891-897.
20. Adams MR, Jessup W, Celermajer DS. Cigarette smoking is associated with increased human monocyte adhesion to endothelial cells: reversibility with oral L-arginine but not vitamin C. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:491-497.
21. Newby DE, McLeod AL, Uren NG, et al. Impaired coronary tissue plasminogen activator release is associated with coronary atherosclerosis and cigarette smoking: direct link between endothelial dysfunction and atherothrombosis. *Circulation* 2001;103:1936-1941.



22. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk factor assessment equations: A statement for healthcare professionals from the AHA and ACC. *Circulation* 1999;100:1481–1492.
23. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275:1571–1576.
24. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, et al. Guide to preventive cardiology for women: AHA/ACC Scientific Statement Consensus Panel statement. *Circulation* 1999;99:2480–2484.
25. Davies MJ. The composition of coronary artery plaques. *N Engl J Med.* 1997;336:1312–1314.
26. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998;338:1650–1656.
27. Roberts KB, Califf RM, Harrel FE et al. The prognosis for patients with new-onset angina who have undergone cardiac catheterization. *Circulation* 1983;68:970-978.
28. Cox J, Naylor CD. The Canadian Cardiovascular Society grading scale for angina pectoris. *Ann Intern Med* 1992;117:673-683.
29. Connolly TF, Elveback LR, Oxman HA, et al. Coronary heart disease in residents of Rochester, Minnesota: IV. Prognostic value of the resting ECG at the time of initial diagnosis of angina pectoris. *Mayo Clin Proc* 1984;121:825–832.
30. Castaner A, Roig E, Serra A, et al. Risk stratification and prognosis of patient with recent onset angina. *Eur Heart J* 1990;11:868–875.
31. Schwartz RS, Kullo IJ, Edwards WD. Pathogenesis of atherosclerosis. In: Murphy JG (ed), *Mayo Clinic Cardiology Review* (2<sup>nd</sup> ed). Lippincott Williams & Wilkins press, Philadelphia 2000, pp. 113–132.
32. Ambrose JA, Winters SL, Arora RR. Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:472–478.
33. Maseri A, Crea F, Kaski JC, et al. Mechanisms and significance of cardiac ischemic pain. *Prog Cardiovas Dis* 1992;35:1-8.
34. Fuster V, Badimon L, Cohen M, Ambrose JA, Badimon JJ, Chesebro J. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1988;77:1213–1220.

35. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:242-250 and 310-318.
36. Lee RT, Libby P. The unstable atheroma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1859-1867.
37. Davies MJ. Acute coronary thrombosis: The role of plaque disruption and its initiation and prevention. *Eur Heart J* 1995;16(supp L):3-7.
38. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985;71:699-708.
39. Escaned J, Van Suylen RJ, MacLeod DC, et al. Histologic characteristics of tissue excised during directional coronary atherectomy in stable and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993;71:1442-1447.
40. Sherman CT, Litvack F, Grundfest W, et al. Coronary angiography in patients with unstable angina pectoris. *N Engl J Med* 1986;315:913-919.
41. Ambrose JA, Hjemdal-Monsen CE, Borrico S, Gorlin R, Fuster V. Angiographic demonstration of a common link between unstable angina pectoris and non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988;61:244-247.
42. Becker RC, Tracy RP, Bovill EG, Mann KG, Ault K. The clinical use of flow cytometry for assessing platelet activation in acute coronary syndromes. TIMI-III Thrombosis and Anticoagulation Group. *Coron Artery Dis* 1994;5:339-345.
43. PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med* 1998;339:436-443.
44. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998;338:1498-1505.

45. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;338:1488-1497.
46. Rouslahti E. Integrins. *J Clin Invest* 1991;87:1-5.
47. Rosenberg RD, Aird WC. Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states. *N Engl J Med* 1999;340:1555–1564.
48. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986;2:533–537.
49. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assmann G, van de Loo J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk: results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb* 1994;14:54–59.
50. Scarabin PY, Arveiler D, Amouyel P, et al. Plasma fibrinogen explains much of the difference in risk of coronary heart disease between France and Northern Ireland. The PRIME study. *Atherosclerosis* 2003;166:103–109.
51. Monkovic DD, Tracy PB. Activation of human factor V by factor Xa and thrombin. *Biochemistry* 1990;29:1118–28.
52. Kalafatis M, Rand MD, Mann KG. The mechanism of inactivation of human factor V and human factor Va by activated protein C. *J Biol Chem* 1994;269:31869-31880.
53. Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:1004-1008.
54. Folsom AR, Cushman M, Tsai MY, et al. A prospective study of venous thromboembolism in relation to factor V Leiden and related factors. *Blood* 2002;99:2720-2725.
55. Lunghi B, Iacoviello L, Gemmati D, et al. Detection of new polymorphic markers in the factor V gene: association with factor V levels in plasma. *Thromb Haemost* 1996;75:45–48.

56. Bernardi F, Faioni EM, Castoldi E, et al. A factor V genetic component differing from factor V R506Q contributes to the activated protein C resistance phenotype. *Blood* 1997;90:1552-1557.
57. Honda S, Honda Y, Bauer B, Ruan C, Kunicki TJ. The impact of three-dimensional structure on the expression of PIA alloantigens on human integrin  $\alpha^3$ . *Blood*. 1995;86:234–242.
58. Braunwald E. The History. In: Braunwald E (ed). *Heart Disease A textbook of the Cardiovascular Medicine*, 7<sup>th</sup> ed, W.B. Saunders Company, Philadelphia 2005, pp. 63-76.
59. Cannon CP, Braunwald E. Unstable Angina and Non-ST Elevation Myocardial Infarction. In: Braunwald E (ed). *Heart Disease A textbook of the Cardiovascular Medicine*, 7<sup>th</sup> ed, W.B. Saunders Company, Philadelphia 2005, pp. 1243-1279.
60. Antman EM, Braunwald E. ST Elevation Myocardial Infarction: Pathology, Pathophysiology, and Clinical Features. In: Braunwald E (ed). *Heart Disease A textbook of the Cardiovascular Medicine*, 7<sup>th</sup> ed, W.B. Saunders Company, Philadelphia 2005, pp. 1141-1165.
61. Zaacks SM, Allen JE, Calvin JE, et al. Value of The American College of Cardiology/American Heart Association Stenosis Morphology Classification for Coronary Interventions in the Late 1990s *Am J Cardiol* 1998;82:43–49.
62. Gensini GG, Kelly AE. Incidence and progression of coronary artery disease. *Arch Intern Med* 1972;129:814–823.
63. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983;51:606–607.
64. Sullivan DR, Marwick TH, Freedman SB. A new method of scoring coronary angiograms to reflect extent of coronary atherosclerosis and improve correlation with major risk factors. *Am Heart J* 1990;119:1262–1267.
65. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988;16:1215-1226.
66. American Heart Association: 2004 Heart and Stroke Statistical Update. Available from: URL: [www.americanheart.org](http://www.americanheart.org).

67. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation* 2000;102:1193-1209.
68. Falk E. Coronary thrombosis: pathogenesis and clinical manifestations. *Am J Cardiol* 1991;68:28B-35B.
69. Sinapius D. Zur Morphologie verschliessender Koronarthromben. *Dtsch Med Wochenschr* 1972;97:544-551.
70. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92:1355-1374.
71. Sinapius D. Ueber Wandveraenderungen bei Coronarthrombose: Bemerkungen zur Haeufigkeit, Entstehung und Bedeutung. *Wien Klin Wochenschr* 1965;43:875-880.
72. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring: the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J* 1985;53:363-373.
73. Fulton WFM. *The Coronary Arteries. Vol III.* Springfield, Ill: Charles C. Thomas; 1965. 72.
74. Duguid JB. Thrombosis as a factor in the pathogenesis of coronary atherosclerosis. *J Pathol Bacteriol* 1946;58:207-212.
75. Mitchell JRA, Schwartz CJ. The relation between myocardial lesions and coronary artery disease: a selected group of patients with massive cardiac necrosis or scarring. *Br Heart J* 1963;25:1-25.
76. Rentrop KP. Thrombi in Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2000;101:1619-1626.
77. De Wood MA, Spores J, Hensley GR, Simpson CS, Eugster GS, Sutherland KI, Grunwald RP, Shields JP. Coronary arteriographic findings in acute transmural myocardial infarction. *Circulation* 1983;68(suppl I):I39-I49.

78. Rentrop KP, Feit F, Sherman W, Thornton JC. Serial angiographic assessment of coronary artery obstruction and collateral flow in acute myocardial infarction: report from the Second Mount Sinai-New York University Reperfusion Trial. *Circulation* 1989;80:1166–1175.
79. Gibson RS. Clinical, functional, and angiographic distinctions between Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction: evidence of spontaneous reperfusion and implications for intervention trials. *Circulation* 1987;75(suppl V):V-128–V-138.
80. Freifeld AG, Schuster EH, Bulkley BH. Nontransmural versus transmural myocardial infarction: a morphologic study. *Am J Med* 1983;75:423–432.
81. Gorlin R, Fuster V, Ambrose JA. Anatomic-physiologic links between acute coronary syndromes. *Circulation* 1986;74:6–9.
82. Willerson JT, Campbell WB, Winniford MD, et al. Conversion from chronic to acute coronary artery disease: speculation regarding mechanisms. *Am J Cardiol* 1984;54:1349–1359.
83. Willerson JT, Hillis LD, Winniford M, Buja LM. Speculation regarding mechanisms responsible for acute ischemic heart disease syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:245–250.
84. Brook JG, Aviram M. Platelet lipoprotein interactions. *Semin Thromb Hemost* 1988;14:258–265.
85. Stiko-Rahm 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.
86. Folsom AR. Hemostatic risk factors for atherothrombotic disease: an epidemiologic view. *Thromb Haemost* 2001;86:366–373.
87. Collet JP, Soria J, Mirshahi M, et al. Dusart syndrome: a new concept of the relationship between fibrin clot architecture and fibrin clot degradability: hypofibrinolysis related to an abnormal clot structure. *Blood* 1993;82:2462-2469.
88. Sakkinen PA, Wahl P, Cushman M, Lewis MR, Tracy RP. Clustering of procoagulation, inflammation, and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol* 2000;152:897–907.

89. Behague I, Poirier O, Nicaud V, et al. B-Fibrinogen gene polymorphisms are associated with plasma fibrinogen and coronary artery disease in patients with myocardial infarction: The ECTIM Study. *Etude Cas-Temoins sur l'Infarctus du Myocarde. Circulation* 1996;93:440–449.
90. de Maat MP, Kastelein JJ, Jukema JW, et al. 455G/A polymorphism of the B-fibrinogen gene is associated with the progression of coronary atherosclerosis in symptomatic men: proposed role for an acute-phase reaction pattern of fibrinogen. REGRESS group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:265-271.
91. Martiskainen M, Pohjasvaara T, Mikkelsen J, Mantyla R, Kunnas T, Laippala P, Ilveskoski E, Kaste M, Karhunen PJ, Erkinjuntti T. Fibrinogen gene promoter -455 A allele as a risk factor for lacunar stroke. *Stroke* 2003;34:886–891.
92. Boekholdt SM, Bijsterveld NR, Moons AH, Levi M, Buller HR, Peters RJ. Genetic variation in coagulation and fibrinolytic proteins and their relation with acute myocardial infarction: a systematic review. *Circulation* 2001;104:3063–3068.
93. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:56-62.
94. Juul K, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Kofoed S, Jensen G, Nordestgaard BG. Factor V Leiden: the Copenhagen City Heart Study and 2 meta-analyses. *Blood* 2002;100:3 -10.
95. Van de Water NS, French JK, Lund M, Hyde TA, White HD, Browett PJ. Prevalence of factor V Leiden and prothrombin variant G20210A in patients age < 50 years with no significant stenoses at angiography three to four weeks after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:717–22.
96. Lande G, Dantec V, Trossaert M, Godin JF, Le Marec H. Do inherited prothrombotic factors have a role in myocardial infarction with normal coronary arteriogram? *J Intern Med* 1998;244:543– 4.
97. Mansourati J, Da Costa A, Munier S, Mercier B, Tardy B, Ferec C, et al. Prevalence of factor V Leiden in patients with myocardial infarction and normal coronary angiography. *Thromb Haemost* 2000;83:822–5.

98. Doggen CJ, de Visser MC, Vos HL, Bertina RM, Manger Cats V, Rosendaal FR. The HR2 haplotype of factor V is not associated with the risk of myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2000;84:815-818.
99. Doggen CJ, Cats VM, Bertina RM, Rosendaal FR. Interaction of coagulation defects and cardiovascular risk factors: increased risk of myocardial infarction associated with factor V Leiden or prothrombin 20210A. *Circulation* 1998;97:1037–1041.
100. Inbal A, Freimark D, Modan B, Chetrit A, Matetzky S, Rosenberg N, Dardik R, Baron Z, Seligsohn U. Synergistic effects of prothrombotic polymorphisms and atherogenic factors on the risk of myocardial infarction in young males. *Blood*. 1999;93:2186–2190.
101. Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, Beverly RK, Psaty BM, Longstreth WT Jr., et al. Factor V Leiden (resistance to activated protein C) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood* 1997;89:2817– 21.
102. Ardissino D, Mannucci PM, Merlini PA, et al. Prothrombotic genetic risk factors in young survivors of myocardial infarction. *Blood* 1999;94:46–51.
103. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet* 1997;349:1429-1435.



TC.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. İbrahim Gül'e ait "AKUT KORONER SENDROMLU HASTALARDA BETA  
FIBRİNOJEN 455G/A, FAKTÖR V 1691G/A ve 1299H/A, GLİKOPROTEİN  
IIb/IIIa PL A1/A2 POLİMORFİZMLERİ " adlı çalışma, jürimiz tarafından  
Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 02.11.06.

İmza

Başkan Prof. Dr. Abdurrahman Oğuzhan İmza

Oye Prof. Dr. Ali Ergin İmza

Oye Prof. Dr. Emrullah Başar İmza

Oye Doç. Dr. Namık Kemal Ergül İmza

Oye Doç. Dr. Kürşad Ünlühırcı İmza

