

497/9

T. C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Biyokimya Anabilim Dalı

AKUT MIYOKARD İNFARKTÜSÜNDE LİPİD
PROFİLİ, FİBRİNOJEN VE DOĞAL
ANTİKOAGÜLANLAR

(DOKTORA TEZİ)

Dr. Gülten TOPRAK

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Nuriye METE

1996 - DİYARBAKIR

İÇİNDEKİLER

1- Önsöz.....	1
2- Giriş ve Amaç.....	2 - 3
3- Genel Bilgiler.....	4 - 27
4- Materyal ve Metod.....	28 - 33
5- Sonuçlar.....	34 - 39
6- Tartışma.....	40 - 42
7- Özet.....	43 - 44
8- Summary.....	45
9- Kaynaklar.....	46 - 53

1-ÖNSÖZ

Akut Miyokard Infarktüsü (AMI) halen insan yaşamını tehdit eden en önemli hastalıkların başlarında gelmektedir. Etyopatojenez ve risk faktörleriyle ilişkisi araştırıldığında, lipid anomalileri ve koagülasyon bozuklukları önsırada yer almaktadır. Çalışmamızda, bölgemizde AMI'nde lipid anomalileri ve doğal antikoagülanlar araştırılarak değerlendirilecektir.

Doktora çalışmalarım sırasında, yardımlarını esirgemeyen çok değerli merhum anabilim dalı başkanımız sayın Prof.Dr.Turhan ÖZDEN'e ve şu anda ki anabilim dalı başkanımız sayın Prof.Dr.Belkıs AYDINOL'a, tez çalışmalarım sırasında büyük bir özveriyle her aşamada bana yardımcı olan , bana yol gösteren tez danışmanım sayın Doç.Dr.Nuriye METE'ye, anabilim dalımızda çalışan diğer öğretim üyeleri ve çalışma arkadaşlarıma, ayrıca hematoloji laboratuvarında çalışmalarım sırasında bana yardımcı olan sayın Yrd.Doç.Dr. Sabri BATUN'a ve kardiyoloji anabilim dalında çalışan öğretim üyelerine en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Gülten TOPRAK

2-GİRİŞ VE AMAÇ

Akut miyokard infarktüsü (AMI) halen insan yaşamını en çok tehdit eden hastalıkların başında gelmektedir. 1950 yıllarına göre ateroskleroz ve komplikasyonu olan AMI etyopatogenez ve risk faktörleri açısından çok iyi bir şekilde araştırılmış ve sağlanan bilgilerin kliniğe uygulanmasıyla günümüz için bu hastalıktan dolayı mortalite 1950'lere göre yarı yarıya azaltılmıştır. Ancak tüm bu gelişmelere rağmen halen ateroskleroz ve komplikasyonu olan AMI tüm ölümlerin üçte birine yakın bir kısmından sorumlu bulunmaktadır.

Bilindiği gibi ateroskleroz damarın intiması ile ilgili bir patoloji olup, üç temel özelliği mevcuttur.

1-Damar intimasında düz kas hücre proliferasyonu ve çok sayıda makrofaj ve T lenfositlerinin birikmesi

2-Prolifere düz kas hücrelerinden, kollajen, elastik lifler ve proteoglikanlar gibi kollajen doku matriksinin birikmesi

3- Kolesterolün serbest ve ester formlarının hem hücre içinde hem de hücreler arasında birikmesi.

Bu şekilde oluşan bir aterosklerotik plak lümenine doğru kabarır, ve kan akımının yeterli düzeyde sağlanmasını engeller. Eğer plak koroner arterlerde olursa damarın distaline yeterli miktarda kan gidemeyeceği için iskemik semptomlar ortaya çıkar. Plakta bir fissür olursa plak üzerinde trombositler birikir, koagülasyon sistemi aktif olur ve bu bölgede oluşacak bir trombus damar lümenini tam tıkayarak AMI'ne neden olur.

Temelde bir aterosklerotik plağın rüptürü sonucu oluşan trombusun neden olduğu AMI için bir çok trombojenik faktörler tanımlanmıştır. Bunlar arasında defektif fibrinolizis, artmış hemostatik protein konsantrasyonları (özellikle fibrinojen), doğal antikoagulan proteinlerdeki eksiklikler (özellikle protein C) yer alır.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda lipoprotein(a) ile koroner arter hastalığının varlığı ve şiddeti arasında gl bir ilişki ortaya konmuştur. Bir çok çalışmada serum lipoprotein(a) düzeylerinin AMI ve serebrovasküler trombotik olaylar için bağımsız bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür. neden olduğu mortalite 40 yıl öncesine göre yarıyarıya azaltılmıştır. Bizim de bu çalışmada amacımız AMI ile lipid profili ve hiperkoagülabilite arasındaki ilişkileri bir arada incelemektir. Literatür tarandığında genellikle bu risk faktörleri tek tek incelenmiştir.

Biz bu çalışmada klasik lipid profiline ilave olarak lipoprotein(a) düzeyleri, ayrıca kan fibrinojen düzeyleri ile birlikte antitrombin III, protein C, protein S gibi doğal antikoagülanları da araştıracadığız. Özellikle hiperkoagülabilite parametreleri ile lipid profili arasında bir ilişkinin olup olmadığının araştırılması bu çalışmanın temel amacını oluşturmaktadır.



3-GENEL BİLGİLER

Akut Miyokard İnfarktüsü:

Miyokardın bir bölümünün akut iskemik nekrozudur. Miyokard infarktüsü iskemik kalp hastalığının dramatik ve öldürücü olabilen bir şeklidir. Sanayileşmiş ülkelerde en sık görülen ölüm nedenidir (1,2,3). ABD'de tüm ölümlerin yaklaşık 1/4'ü akut miyokard infarktüsüne bağlıdır (2).

Patogenez: Genellikle miyokard infarktüsleri sol ventrikülde gelişir ve temelde iki tipi vardır.

1-Transmural miyokard infarktüsü

2-Non-transmural miyokard infarktüsü

Hemen hemen daima tüm miyokard infarktüsleri koroner arterlerin aterosklerozu ve bunun üzerine eklenen koroner trombozisten ileri gelmektedir (2,4,5). Aterosklerotik sürecin etiyojisi ve patogenezi ne olursa olsun son durum koroner arteriyel ağacın lümeninde daralmaya yol açan aterosklerotik plaklardır (2). İskemik kalp hastalıklarında (IKH) daralmış aterosklerotik plak bölgesinde trombosit mikrotrombüsleri oluşumuna yol açan trombosit kümeleri gösterilmiştir. Ölümcül iskemik kalp hastalığı olanlarda, ana koroner arterler ve mikrodolaşımda trombosit kümeleri gösterilmiştir (7). Akut miyokard infarktüsü bir aterosklerotik plağın fissürü sonucu endotel bütünlüğünün bozulması, bunun sonucunda trombosit adezyonu ve agregasyonuna yol açarak trombüs oluşumunu aktive etmesiyle başlar (3). Oluşan bu trombüs neticesinde daralmada ani ve şiddetli bir artış olur. Sonuçta ilgili miyokard bölgesinde koroner kan alımında ani bir azalma olur (2). Kan akımı bu kritik düzeyin altına indiğinde; miyokard hücrelerinde iskemik hasarlanma gelişir. Bu iskemi uzadığında hücreler nekroza giderek akut miyokard infarktüsü gelişir (2)

Koroner aterosklerozu,arterlerin subintima tabakasında lipidler,komleks karbonhidratlar,bazı kan türevi maddeleri,fibröz doku,kalsiyum gibi maddelerin

lokal birikimlerin oluşturduğu değişikliklerle,bunlara eşlik eden media değişikliklerinin birlikte ortaya çıkardığı patolojik bir durumdur. Bu yalnızca koronerlerde değil büyük ve orta çaplı arterlerde de görülür.

Aterosklerozda en erken ortaya çıkan lezyon yağlı çizgilerdir. Yağlı çizgilerin % 45'ten fazlasını lipidler,özellikle de kolesterol oluşturur. Bu kolesterol lokal sentezden değil hemen tümüyle kandan derive edilmiştir.Yağlı çizgilerin oluşması için;öncelikle damar intimasında hasarlanma (hiperkolesterolemi, hipertansiyon, diyabet gibi çeşitli nedenlerle) olmalıdır.Hasarlı bölgeden intima altına platelet girişi kolay olduğundan lipid yüklü monositler buradan kolayca intima altına geçerek köpük hücrelerine yani büyük miktarda kolesterol esterleri içeren makrofajlara dönüşürler. Makrofajlardaki kolesterol esterleri; LDL'den alınıp hidrolize edildikten sonra yeniden esterleştirilerek oluşur.Köpük hücresi oluşumu devam ederken,endoteliyumdan,platelet ve makrofajlardan salgılanan PDGF'ün etkisi ile daha alt tabakadaki düz kas hücreleri proliferer olur. Bu olaya bir de duvarda trombüs oluşumu eklenirse fibröz plaklar meydana gelir. Yani fibröz plaklar intimada çok sayıda düz kas hücreleri ve bunları çevreleyen konnektif doku elemanlarından oluşmuşlardır. Bu yapı değişik miktarlarda intrasellüler ve ekstrasellüler lipid ihtiva etmektedir.

Özetle kan akımını engelleyecek kadar ilerlemiş aterosklerotik lezyonlarda;

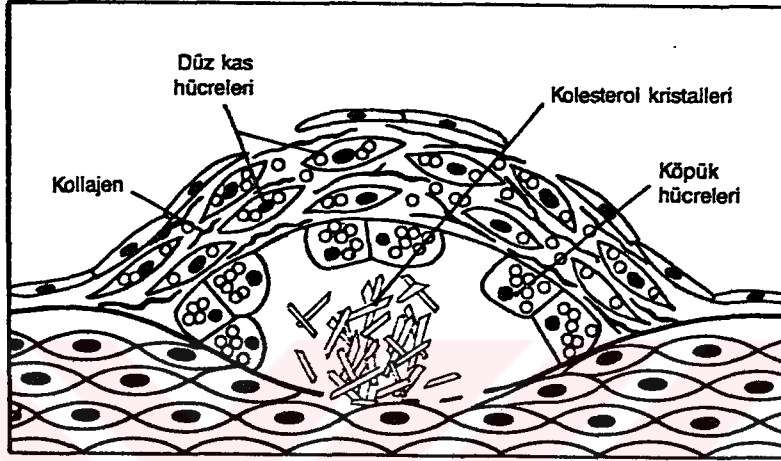
1-Hücreler (çoğunluğu düz kas hücre orijinlidir)

2-Konnektif doku (elastin,kollajen,glıkozaminoglikan)

3-Lipid birikimi(kolesterol,kolesterol esterleri,trigliserid,fosfolipid) vardır.Bu lezyonlara hücre nekrozu ve hemorajiler eklenebilir.Üzerine trombositler birikerek ani tıkanmalar oluşabilir.

Trombosit kümelenmesini başlatan olay, plak bölgesinde gelişen endotel bütünlüğünün bozulmasıdır (8). Bu, trombosit kümelenmesinin devamlılığı ve ilerlemesi için gereklidir.Endotel kökenli prostasiklin (vazodilatatör ve trombosit kümelenmesini engelleyici) ile trombosit kökenli tromboxan (vazokonstrüktör ve trombosit kümeleştirmesini artırıcı) arasındaki dengede bir bozulma olduğu

belirtilmektedir (1). Damar endoteli trombosit kaynaklı vazospazm yapıcı maddelere karşı, prostasiklin dışında damar gevşetici bir madde salgılar. Endotel bütünlüğü bozulduğunda damar düz kası vazospazma daha duyarlı hale gelir.



Şekil-1: Bir ateromatöz plağın, kollajen ve düz kas hücreleri içeren dış kepi ile ekstrasellüler kolesterol kristalleri ve köpük hücreleri içeren çekirdek kısmının diyagramatik görünümü

Koroner daralmaya yol açan ilerleyici aterosklerozda gelişen olayların sırası büyük olasılıkla şöyledir; kan akımında yavaşlama, endotel zedelenmesi, trombosit kümelenmesi ve pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu ile sonuçta tıkkayıcı bir trombüs oluşumu (1). Sonuç olarak tıkkayıcı trombüslerin çoğu; çatlayan, yüzey bütünlüğü bozulan (erozyone), ülsere olan, kanayan ve yırtılarak komplike olan plaklar üzerinde gelişir (1).

Belirli bir infarktüsün büyüklüğü ve lokalizasyonu farklı bir grup faktöre bağlıdır. Bunlar:

1-Koroner arteriyel ağaçtaki aterosklerotik daralmanın lokalizasyonu ve şiddeti.

- 2-Daralmış damarlarla perfüze edilen vasküler yatağın büyüklüğü
- 3-Zayıf olarak perfüze edilen miyokardiyumun oksijen ihtiyacı
- 4-Kollateral kan damarlarının gelişiminin kapsamı
- 5-Koroner spazminin varlığı, yeri ve şiddeti
- 6-Nekrotik süreçleri değiştirebilen doku faktörlerinin varlığı
- 7-Endojen olarak salınan trombotik ve trombolitik maddelerin aktivitesi ve etkileri.

İnfarktüs transmural ise akut koroner tromboz daha fazla ilerlemiştir (9). Transmural infarktüsler daha sıklıkla tek bir koroner arterin dağılım alanına lokalizedir.

Non-transmural infarktüsler sıklıkla şiddetli olarak daralmış ancak hala açık olan koroner arterlerin etkilenmesiyle ortaya çıkar (2). Sıklıkla pulmoner embolizm, hipertansiyon, hipotansiyon, anemi, aortik stenoz, cerrahi prosedürler ya da serebrovasküler aksemanı olan hastalarda ortaya çıkar.

Koroner arterlerde şiddetli aterosklerotik daralmanın varlığında; artmış miyokardiyal metabolik istekler ya da azalmış miyokardiyal oksijen sunumu ya da her ikisiyle ilişkili diğer durumlar non-transmural miyokard infarktüsleri oluşturabilir. Bazen non-transmural infarktüsler erken dönemde spontan trombolizis geçiren total bir tıkanma sonucunda ortaya çıkabilir.

Paradoksal olarak infarktüs öncesinde; non-transmural infarktüsü hastalarda, infarktüsle ilişkili koroner arterde; transmural infarktüs gelişenlerden daha şiddetli bir daralma vardır (11). Bu bulgular infarktüs öncesinde oluşan daha şiddetli bir lezyonun, transmural bir infarktüs gelişimine karşın, belki destekleyici kollateral dolaşım gereksinimini teşvik ederek koruduğunu göstermektedir.

Transmural infarktüslerin erken saatlerinde yapılan anjiyografik çalışmalar infarktüsle ilişkili koroner arterde total oklüzyon insidansının yaklaşık %90 olduğunu ortaya koymuştur (12). Spontan trombolizise bağlı olarak daha geç saatlerde total tıkanma insidansında bir azalma vardır.

Miyokard infarktüsüne yol açan, koroner arter oklüzyonunun; koroner ateroskleroz, vazospazm, plak rüptürü ve trombosit aktivasyonu arasındaki

dinamik ve kompleks bir etkileşmeden ileri gelen son ortak yol olduğu ortaya konmuştur. Nihayetinde koroner arter trombozisi gelişmiştir (13).

Trombüsün Kompozisyonu: Otopsilerde, koroner arteriyel trombüsler, vakaların çoğunda, yaklaşık olarak 1 cm. genişliğinde olup, arterin luminal yüzeyine yapışan trombositler, fibrin, eritrosit ve lökositlerden ibarettir. Trombüsün kompozisyonu farklı düzeylerde değişebilir. Beyaz trombüslerde trombosit ve fibrinden ibaret iken kırmızı trombüslerde aynı zamanda eritrosit ve lökositler de bulunur. Trombüsler genellikle aterosklerotik plağın üzerinde ya da bitişiğinde lokalize olur.

Plak içine kanama aterosklerotik intimanın hacmini genişleterek trombüs oluşumu olmaksızın arteriyel lümeni tıkayacak şekilde plağın volümünü artırabilir. Ya da çatlayarak plağı örten intimayı bozabilir. Akan kanla kollajeni karşı karşıya getirerek trombüs oluşumu için güçlü bir uyarın oluşturur.

Trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin rolü: Trombositlerin ateroskleroz patogenezinde önemli bir rol oynadığı açık olmakla birlikte, miyokard infarktüsündeki nedensel rolleri tartışmalıdır. Trombositlerin koroner trombozis patogenezinde karışmış olmaları oldukça muhtemeldir (13).

AMI'de trombositlerin hiperagregabl olduğu; hatta trombosit aktivitesinin gelecek koroner olaylar için yararlı bir marker olabileceği ileri sürülmüştür (14). Hiperaktivite fenomeni; belki tromboxan A₂'nin üretimindeki artışla ilgili olabilir.

Pıhtılaşma sisteminde protrombotik aktivite ile fibrinolitik sistem arasındaki bir dengesizlik de AMI'nin gelişimiyle ilgili olabilir. Bir hipercoagulabl(pıhtılaşma aktivitesini arttıran) durum, aterosklerotik lezyonları olmayan bazı hastalarda AMI'ne yol açabilir. Bir plazma doku plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-I) varlığına bağlı azalmış bir fibrinolitik kapasite belirli hastalarda AMI patogenezinde önemli olabilir (15). Aterosklerotik lezyonları olmayan genç AMI hastalarında doğal antikoagulan sistemde bir eksiklik (protein-C eksikliği gibi) olabileceği de gösterilmiştir (16,17).

Kan Koagülasyonu:Kan koagülasyonu: Vasküler sub-endoteliumun kan akımıyla etkileşimi veya sellüler zedelenmeden sonra hücre yüzeyinde açığa çıkan doku faktörü (doku tromboplastini) tarafından başlatılır.

Tablo-1: Koagülasyon faktörleri

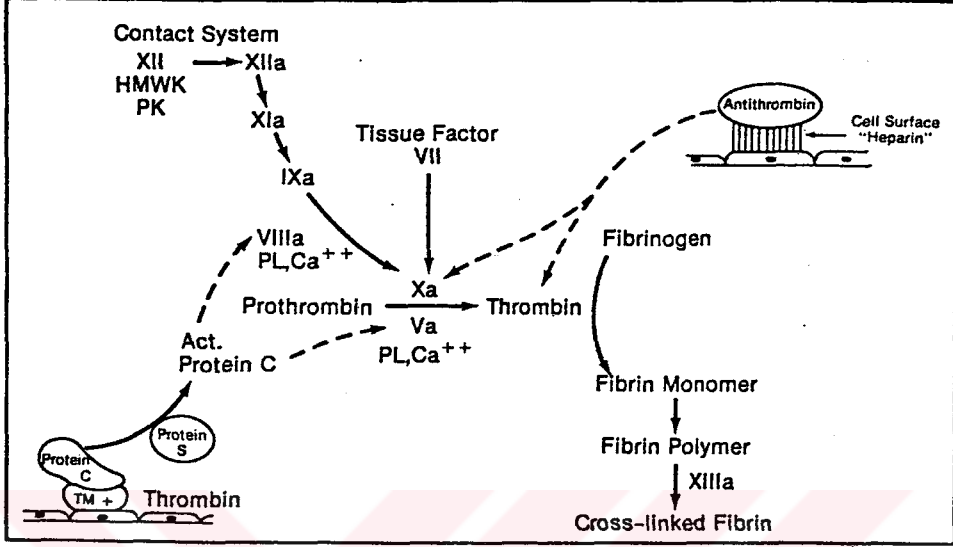
Faktör	Ad ve Eşadları	Faktör	Ad ve Eşadları
I	Fibrinojen	VIII	Antihemofilik globülin
II	Protrombin	IX	Plazma tromboplastin komponent ve Christmas f.
III	Tromboplastin, Doku faktörü	X	Stuart-Prower faktör
IV	Kalsiyum	XI	Plazma tromboplastin antesedan (PTA)
V	Proakselerin, labil faktör, AcG	XII	Hageman faktör
VII	Prokonvertin, stabil faktör, SPCA	XIII	Fibrin stabilize edici faktör Laki-Lorand faktör.

İntrensek Koagülasyon Yolu: İntrensek ya da kontakt aktivasyon yolu üç plazma proteini (Hageman faktör (XII), HMWK, prekallikrein arasında bir kompleks oluşumuyla başlatılır. HMWK ve prekallikrein non-kovalent bir kompleks olarak plazmada dolaşımında yer alır. Bu kompleks uygun bir yüzeye tutunduğunda, faktör XII ile bağlanarak faktör XIIa haline dönüşür. Daha sonra faktör XIIa, kompleksin ikinci komponenti olan prekallikreini kallikreine dönüştürür. Kallikrein hem kompleks üçüncü üyesi HMWK'den bradikinin oluşumunu sağlar; hem de F-XII'nin F-XIIa'ya dönüşümünü hızlandırır. Sonraki bir reaksiyonla F-XI bu üçlü komplekse bağlanarak F-XIa'ya dönüştürülür.

Ekstrensek Koagülasyon Yolu: Doku faktörü tarafından; F-VII ile kalsiyuma bağımlı bir kompleks oluşturulmasıyla başlatılır. F-VII aktivasyonla F-VIIa'ya dönüşür. Ve faktör X'u, faktör Xa'ya dönüştürür.

Ortak Yol: Faktör X; doku faktörü - F-VII kompleksi kadar kontakt aktivasyon (ya da Hageman faktörüne bağımlı yol) yolu aracılığıyla oluşturulan ürünlerle de aktive edilir. F-XIa ilk olarak F-IX'u, F-IXa'ya dönüştürür. Sonrasında F-X; F-IXa, F-VIII ile birlikte, kalsiyum ve lipid bağımlı

makromoleküler kompleks oluşumuyla aktive edilir. F-VII'in biyolojik aktivitesi, trombin parçalarıyla F-VIII'a dönüştürülünceye kadar azdır.



Şekil-2: Koagülasyon Sistemi (2)

Faktör - Xa sonra F-Va, Ca^{++} ve fosfolipid ile birlikte protrombini, trombine çevirir. Trombin hemostaz üzerinde multipl ve çok yönlü etkileri olan potent bir proteazdır. En önemli etkisi fibrinojeni, fibrin monomerlerine dönüştürmesidir. Daha sonra bu monomerler, fibrin polimerlerine dönüştürülür. Başlangıçta zayıf bağlarla bağlı bu polimerler sonradan, F-XIIIa (bir plazma glutaminazı) aracılığıyla optimal mekanik stabilitesini sağlayan, cross-linked fibrine dönüştürülür

Hemostaz Mekanizmaları ve Arteriyel Tromboz: Arteriyel mural trombüs oluşumuyla sonuçlanan bir aterosklerotik plağın rüptürünün ansitabil anjina ve miyokard infarktüsünün gelişiminden sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Bu aterosklerotik plağın rüptürüne; kan akımının yanıtı, arteriyel rüptüre fizyolojik yanıtı benzer. Bu ikinci durumda gerekli ve uygun olan kan pıhtılaşması

kanamayı sınırlar ve "hemostazis" olarak adlandırılır. Önceki durumda, gereksiz ve patolojik kan pıhtılaşması hastalıkla sonuçlanır ve "trombozis" olarak adlandırılır. Her iki durumda da sonuçta trombosit tıkaç ve fibrin-pıhtı oluşumuna yol açan, kan trombositleri ve pıhtılaşma faktörlerinin kontrollü bir aktivasyonu vardır (18).

Trombosit Adezyonu: Derin arteriyel hasarlanmadan sonra, daima, anında trombosit depozisyonu olur. Trombositler subendotelial kollajene yapışır. Yapışma; primer olarak endotelial hücrelerde sentezlenen ve kollajene bağlandığı subendoteliuma salınan, glikozillenmiş multimerik bir protein olan, Von Willebrond faktörü (VWF) aracılığıyla olur (19). VWF'ne bağlanma glukoprotein Ib receptörü aracılığıyla olur. Hasarlanan alanının tümü, GP-Ib-VWF bağlanması aracılığıyla, trombosit tek sırasıyla örtülünceye kadar yapışma devam eder. Bağlanmadan sonra trombositler aktifleşir ve depo granüllerini salgırlar. Subendotelial kollajene bağlanma alanlarının tamamı tutulduktan sonra, yeni trombositlerin depozisyonu, GP-Ib-VWF etkinleşmesiyle olmaz. Yeni trombositlerin depozisyonu ikinci bir trombosit receptörüne bağlıdır. Bu ikinci receptör GPIIb/IIIa receptördür. Bu receptör iki glukoproteinin birleşmesinden oluşan bir komplekstir. Bu receptörün tercih ettiği ligand fibrinojendir (20).

İstirahat halindeki trombositler ligand bağlamak için uygun konformasyonda GPIIb/IIIa ifade etmezler. Ancak trombosit aktivasyonu üzerine, hızla, bu kompleks membran üzerinde oluşarak fibrinojeni bağlar (21).Eğer kontrolsuz olursa, trombosit tıkaç, tamamen tıkaçıcı hale gelinceye kadar büyümeye devam edebilir. Bu tam tıkanma, komşu sağlam endotelial hücreler tarafından antiagregan ajanların salınmasıyla önlenir. Endotelial kökenli bilinen antiagregan ajanlar: Prostaglandin (P₁₂), Şimdi ne olduğu bilinen EDRF ve ADP'azdır (22).

Koagülasyon Faktörlerinin Aktivasyonu:

Plak rüptürünü izleyen dönemde, trombositlere ek olarak kan pıhtılaşma faktörleri subendotelial matriks ve hücrel debris ile karşılaşmak suretiyle

aktive edilir. Sonraki trombin oluşumu, fibrin formasyonu ve depozisyonu, trombosit tıkaç oluşumu ile birlikte meydana gelir.

Özellikle derin arteriyel zedelenmelerde in vivo koagülasyonun, doku faktörüne bağımlı yolla başlatıldığına inanılmaktadır. Bu sistemin aktivasyonu, bir plazma zimojeni olan faktör VII'nin; makrofajlar, fibroblastlar, düz kas hücreleri ve aktive endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan bir koenzim olan doku faktörüyle temas etmesiyle başlar ve ilerler.

Trombin oluşumunun inhibisyonu:

Endoteliyal hasarlanma alanında trombosit tıkaç büyümesini; trombin oluşumunu ve dolayısıyla fibrin oluşumunu sınırlayan mekanizmalar vardır. Trombin aktivitesinin başlıca iki inhibitörü; komşu sağlıklı endotel hücre yüzeylerinde en fazla aktif olup; hasarlanma alanında hemostatik tıkaç oluşumunu sınırlamaya hizmet eder. Bunlar;

1-Heparan sülfat - anti trombin III sistemi

2-Trombomodülin - protein C /protein S sistemini içine alır.

Heparan sülfatlar, anti-trombin III'e bağlanabilen, farklı bir makro moleküler proteoglikan sınıfıdır. Anti-trombin III heparan zinciri üzerinde spesifik bir penta sakkaride yüksek affiniteyle bağlanır. Bağlandığında anti-trombin III, trombine affinitesini oldukça artıran bir konformasyonel değişime uğrar (23). Bir modelde trombin heparan kalıbı üzerinde antitrombin III ile temasa gelinceye kadar aşağıya doğru kayar ve anti-trombin III tarafından bağlanır (24). Sonra, thrombin- anti-thrombin III kompleksi, heparan kalıbından ayrılarak, karaciğer de RES tarafından kandan temizlenir.

Trombin oluştuğunda; komşu endotel hücre membranlarına bağlı trombomodilin adlı bir protein, reseptörün konsantrasyonunu regüle eder. Endotel hücre trombomodulini, trombinin substrat affinitesini değiştirerek protein C adlı bir plazma proteinine bağlanmasını sağlar. Sonuçta protein C aktifleşerek faktör Va ve VIIIa'nın prekoagülan özelliklerini inhibe eder (25).

Fibrinojen, fibrin, fibrinolizis:

Fibrinojen; koagülasyonun ortak yolunda fibrine dönüştürülen bir plazma proteindir. Fibrinojen %3-5 karbonhidrat içeren nisbeten insoluble bir

glukoproteindir. Molekül ağırlığı 340.000 dir. 1482 amino asid içerir. 10.000 molekül ağırlığında iki karbonhidrat zinciri çeşitli kalsiyum bağlayan alanları vardır (26).

Plak rüptüründe, fazla miktarda doku faktörü salınımı ve aşırı trombosit aktivasyonu, koagülasyonun fizyolojik inhibitörlerini yenerek, uygunsuz fibrinojen yıkımı, fibrin depozisyonu ve tromboz ile sonuçlanır. Trombüs oluşumundaki son basamak fibrinopeptid A ve B olarak adlandırılan fibrinojenden iki fragmanın proteolitik ayırımıdır. Parçalanmış fibrinojen molekülü çeşitli bazlarda polimerlere oto montaj kapasitesi olan fibrin olarak adlandırılır (27). Bu fibrin polimerleri trombin tarafından plazmadaki faktör XIII'ün aktivasyonu ile oluşan faktör XIIIa tarafından çapraz bağlanmaya uğrar. Bu çapraz bağlı fibrin plazminin proteolitik etkilerine nisbeten daha dirençlidir.

Devamlı trombin oluşumu ve fibrinojen yıkımına bağlı, erken pıhtı büyümesi, eninde sonunda thrombin oluşumunun durdurulmasıyla, tersine döndürülerek fibrinolizis hızlanır. Rüptüre olmuş arteriyel alanında ki pıhtı büyümesinin kapsamı klinik tabloyu belirler. Klinik olarak; asemptomatik bir mural trombüs olarak kalabilir, ya da iskemi veya infarktüs belirtilerini ortaya çıkarabilir.

Fibrinolitik sistemin en kritik enzimi, plazminojenin preteolitik yıkımıyla oluşan plazmindir. Plazminojen "kringle region" olarak adlandırılan, fibrin polimeri üzerinde spesifik alanlara plazminojenin bağlanmasını kolaylaştıran, tekrarlayan alanlar içerir. Plazminojen doku-plazminojen aktivatörü (t-PA) tarafından sınırlı proteolize uğratılarak aktif formu plazmine dönüştürülür. Doku plazminojen aktivatörü zedelenmiş endotel hücrelerine komşu, sağlam endotel hücrelerinden salgılanarak pıhtı büyüklüğünü sınırlamaya çalışır.

t-PA inhibitörleri (plazminojen aktivatör-inhibitör type-I) ve plazmin inhibitörlerinin (Alfa-2-plazmin inhibitör) konsantrasyonları pıhtı erimesinin süresini ve derecesini belirler.

Sınırlayıcı Reaksiyonlar Doğal Antikoagülanlar :

Normal hemostaz sırasında, plazmada yalnızca küçük bir miktar koagülasyon proteini, bir aktif proteaz ya da kofaktöre dönüştürülür. Serin

proteazının oluşum hızı ve miktarı doğal antikoagülan olarak fonksiyon yapan bir grup inhibitör protein tarafından dikkatli bir şekilde kontrol edilir. Kanın içindeki protrombin, eğer trombine dönüştürülürse, 15 saniye içinde kan volümünün tamamını pıhtılaştırabileceğinden dolayı, bu tip sıkı regülasyon oldukça önemlidir (2).

Akut miyokard infarktüsü ve ansitabil anjina gibi akut koroner sendromlar; rüptüre bir aterosklerotik plak üzerinde bir mural trombüs oluşumundan ileri gelir. Trombüs oluşumunun patojenezi, normal hemostazdakine benzer. Trombositler subendoteliyum da bir tabaka oluşturur; daha sonra doku faktörü yoluyla koagülasyon aktive edilir ve sağlam bir fibrin tıkaç oluşur. Bütün bu süreç, doğal antikoagülan mekanizmalar aracılığıyla sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir (18).

Endotel hücrelerinden türeyen faktörler tarafından fibrinolitik sistemin aktivasyonu, hem pıhtı büyümesinin derecesini sınırlamaya, hemde sonuçta pıhtı erimesini başlatmaya hizmet eder.

Doğal antikoagülanlar; koagülasyonun, hasarlanmaya yanıt içinde lokal olarak ilerlemesine imkan verir; potansiyel olarak tehlikeli sistemik bir süreç oluşumunu önler (2,18).

Doğal antikoagülan mekanizmalar

-Protein C /protein S sistemi

-Antithrombin III - Heparan sülfat sistemi

Protein C /Protein S Sistemi :

Bu regülatör sistemde; Protein C, protein S, ve bir endotelial membran proteini trombomodulin bulunur (28,29).

Protein C:

Protein C Seegens tarafından 1960'da bulunmuş. Trombin tarafından aktive protein C'ye dönüştürülür. Aktive protein C faktör Va ve faktör VIIIa'nın enzimatik yıkımıyla antikoagülan aktivitesini yapar. Protein C'nin molekül ağırlığı 62.000 dir ve biyosentezi K vitaminine bağımlıdır (26,30). Protein C eksikliği

ciddi tromboembolik hastalıkla birlikte. Özellikle venöz sistemi, nadiren arteriyel sistemi tutan tromboembolik bozukluklar görülür (16,17,18, 26).

Protein S:

Protein S tek zincirli; 639 amino asit ve 10 karboksil glutamik asit artığı içeren; 71.000 molekül ağırlığında bir polipeptiddir (31). Protein S, aktive protein C'nin anti-koagülant ve fibrinolitik etkileri için bir kofaktör proteindir. Protein C faktör Xa - faktör Va kompleksini parçalayamaz. Ancak protein S kofaktör varlığında, protein C bu kompleksi parçalar.

Protein S, karaciğerde sentezlenir ve plazmada iki formda bulunur. Aktif serbest formu, protein C'nin kofaktörüdür. İnaktif form ise C4b bağlayıcı proteinle kompleks halindedir (32,33).

Protein C'nin aktivasyonu: Bu aktivasyon Ca^{++} , thrombin, plazmadan protein S, endotelden trombomodulin gerektirir. Bu reaksiyonların sonucunda trombomodulin, thrombine bağlanarak onun substrat spesivitesini değiştirerek protein C'ye bağlanmasını sağlar. Bu süreçte protein C, aktive protein C haline gelir.

Thrombomodulin protein C aktivasyonunda trombin için bir reseptör rolü oynayan endotelial kökenli bir proteindir (18,26). Protein C aktivasyon hızını artırır. Böylece thrombin trombomoduline bağlandığında prekoagülant bir formdan, antikoagülant oluşturan bir enzime dönüşür.

Aktive protein C fibrinolizisi hem in vivo hem de in vitro olarak artırır. Aktive protein C'nin fibrinolitik etkisi plazminojen aktivatörünün inhibisyonundan korunmasını sağlar. Yani aktive protein C bir inhibitörün inhibitörüdür.

Sonuçta oluşan aktive protein C faktör Va ve VIIIa'yı inaktive eder (2,18, 26). Protein S bu reaksiyonu hızlandırır.

Aktive protein C, plazminojen aktivatör inhibitör tip-I aracılığıyla inhibe edilebilir; bu etkileşme faktör Va ve VIIIa'ya aktive protein C etkisini sınırlar (34,35).

Anti-thrombin III-Heparan sülfat sistemi:

Anti-thrombin III - serum proteazlarını irreversibl, zaman bağımlı bir reaksiyonla inaktive eden bir plazma proteindir. Yaklaşık olarak 58.000 molekül

ağırlığında bir α 2-glukoproteindir (26). Koagülasyon silsilesi içinde serin preteazına bağlanarak inaktivasyon yapar. Aynı zamanda F-XIIa, XIa, Xa ve IXa'yı, bu preteazların aktif alanlarındaki bir serin artığına bağlanarak inaktive eder (36).

Etkileşme kinetikleri farklı proteazlar için değişir. Ancak her durumda çoğu zaman heparin eklenmesiyle hızlandırılabilir. Heparin; antitrombin III üzerinde proteazları bağlayan bölgeden ayrı bir alana bağlanarak regülatör etki gösterir. Bir proteaz-antithrombin III kompleksi oluştuğunda, heparin salınarak ilave antithrombin III moleküllerini bağlayabilir. Bu yoldaki fonksiyonu bir katalizör olarak rol oynamasıdır. Heparinle antitrombin III aktivitesinin katalitik akselerasyonu heparin kofaktör aktivitesi olarak adlandırılır.

Normal hemostaz sırasında, anti-thrombin III endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan heparin benzeri glikoz aminoglikanlara (heparanlar) bağlanmasıyla aktive edilir (2).

Kolesterol, lipoproteinler ve koroner kalp hastalığı: Koroner kalp hastalığının gelişiminde etkili birçok risk faktörü vardır. Bunlar arasında hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara içimi, diabetes mellitus yaş ve cinsiyet major risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Daha az derecede ise ailede koroner kalp hastalığı öyküsü, obesite, sedenter yaşam ve stresin koroner kalp hastalığı için risk oluşturduğu kabul edilmiştir (37,38).

Ortaya konulmuş major risk faktörler içinde hiperlipidemi; özellikle yüksek kan kolesterol düzeyleri en yaygın ve en önemli risk faktörlerinden birini oluşturmaktadır (37,38).

Bir kişide koroner kalp hastalığı gelişmesi ve koroner kalp hastalığından ölme ihtimalinin, kan kolesterol düzeyi ile direkt ilgili olduğu, kan kolesterol düzeyinde %10'luk bir düşüşün sağlanması ile koroner kalp hastalığı insidansının %20 azaldığı açıkça gösterilmiştir (39). Kolesterolün etkili bir şekilde düşürülmesi ile aterosklerotik lezyonların gelişiminin yavaşladığı, durduğu ve hatta gerilediği anjiyografik olarak gösterilmiştir (40).

Lipoprotein gruplarının yapıları ve fonksiyonları hakkındaki bilgiler arttıkça herbirinin ateroskleroz ile farklı bir ilişkisinin olduğu ortaya konmuştur. Bu

nedenle, kolesterol değerlerinin değişik lipoprotein sınıflarındaki fraksiyonlarının spesifik olarak tayini, koroner kalp hastalığı riskini belirlemede çok önemlidir. (38,41).

Total plazma kolesterolü ile koroner kalp hastalığı arasında çok anlamlı bir ilişki vardır. Nedensel bağlantı lehinde güçlü kanıtlar gösterilmiştir. (43,44). Diyet ve ilaçlarla yüksek plazma kolesterol düzeylerindeki azalma; koroner kalp hastalığı riskinde de bir azalmayı beraberinde getirir. Koroner kalp hastalığıyla plazma kolesterolü arasındaki ilişki devamlı bir ilişkidir. Plazma kolesterolü popülasyon ortalamasına yakın olan kişilerin çoğunda; kolesterol düzeyleri düşük olanlarla karşılaştırıldığında, bu yüzden riskin arttığı gözlenmiştir.

Koroner kalp hastalığında kolesterol subfraksiyonları:

Düşük dansiteli lipoproteinler (LDL); kolesterolün plazmadaki başlıca taşıyıcısıdır. LDL-kolesterol koroner kalp hastalığıyla total kolesterolden daha yakın ilişkilidir. Bu, LDL uptake'nin (ya da oxide LDL) önemli bir patogenetik süreç zolduğu görüşüyle uyumludur. LDL kolesterol düzeyleri koroner kalp hastalığı insidansı ile direkt bir korelasyon gösterir (38,41,42,44).

Yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL), kolesterolü periferik dokulardan karaciğere taşıyarak uzaklaştırılmasını sağlar. HDL kolesterol düzeyleriyle koroner kalp hastalığı insidansı negatif bir korelasyon gösterir. Örneğin; Düşük HDL-kolesterol değerleri artmış riskle birlikte. Riskin daha iyi değerlendirilmesi LDL/HDL kolesterol ya da total kolesterol/HDL kolesterol oranları ile yapılır (38,41,42,44).

Lipoproteinler; lipidlerin, membran sentezi, safra asidi yapımı, enerji üretimi, depolanım ve daha birçok hücre metabolik fonksiyonda kullanılmak üzere plazma içinde gerekli dokulara taşınmasını sağlayan yapılardır (45,46). Apoproteinler, hücre membran reseptörleri ve plazma enzimleri lipoproteinlerin metabolik akibetlerinden sorumlu kilit öğelerdir. Bunların etkili bir biçimde çalışmasında defekt olduğu veya sistemin diyetsetel lipid alımıyla aşırı bir şekilde yüklendiği durumlarda; çok küçük miktarlarda kolesterolün dahi normal metabolik yollardan sapması hallerinde, yıllar boyunca devam eden bir süreç içinde ateroskleroz gelişmektedir (41).

Bu bakımdan ateroskleroz ve onun bir sonucu olan koroner kalp hastalıklarının gelişiminde, lipoproteinlerin rolünün iyice anlaşılabilmesi için lipoproteinlerin yapılarının, fonksiyonlarının ve metabolizmalarının iyi bilinmesi önemlidir.

Lipoproteinlerin yapısı:

Lipidler, hidrofobik özelliklerinden dolayı plazmada, apoprotein adı verilen proteinlerle lipoprotein kompleksleri oluşturarak taşınırlar.

Lipoproteinler, iç kısmında kolesterol esterleri ve trigliseridden oluşan nonpolar bir çekirdek ve dış yüzünde serbest kolesterol, apoproteinler ve fosfolipidden oluşan polar bir kabuktan meydana gelen bir seri miçel şeklinde kompleks yapılarıdır (45,46).

Lipoproteinlerin sınıflandırılması :

a: Ultrasantrifüj ile dansitelerine göre sınıflandırma: Yoğunluğu sudan daha az olan lipidlerin, lipoproteinlerde proteine oranı arttıkça lipoprotein dansitesi azalır. Bu yolla yapılan sınıflandırmada, albumine bağlı serbest yağ asitlerinden ayrı olarak şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), düşük dansiteli lipoproteinler (LDL), yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) olmak üzere dört ana lipoprotein grubu tanımlanmıştır. Bunlara ilaveten LDL sınıfının bir parçası olan orta dansiteli lipoproteinler (IDL) ve HDL sınıfı içinde yer alan HDL (2) ve HDL (3) gibi çeşitli lipoprotein alt grupları da bulunmaktadır (45,46,47).

b: Elektroforetik mobilitelerine göre sınıflandırma: Lipoproteinler elektrik yüklerine ve moleküler büyüklüklerine göre elektroforez ile de ayırılabilirler. Buna göre elektroforez de; orijin noktasında bulunanlar şilomikronlara, pre-beta lipoproteinler VLDL'ye, beta- lipoproteinler LDL'ye ve alfa-lipoproteinler ise HDL'ye karşılık gelir (45,46,47).

Apoproteinler :

Lipoproteinlerin protein kısmını oluştururlar. Apoproteinler hem enzimatik kofaktörler olarak hem de vasküler endotel hücreleri de dahil olmak üzere periferik dokulardaki spesifik reseptörlere bağlanan tanıma elemanları olarak fonksiyon gören, lipoprotein komponentlerinin anahtarlarıdır. Sayıları giderek

artan apoprotein ve onların subgrupları tanımlanmakla beraber apoprotein A,B,C,D ve E olarak gruplandırılabilir (45,46,47,48).

Apoproteinlerin; koroner arter hastalığı markeri olarak kullanılması yönünde çalışmalar yapılmıştır. Bazı araştırmacılar Apo A_I ve Apo B₁₀₀ konsantrasyonlarının total plazma lipid ya da lipoproteinlerinin ölçülmesinden daha iyi bir koroner arter hastalığı markeri olduğunu bulmuşlardır. Apo I'ın yüksek düzeyleri azalmış obstruktif koroner arter hastalığı riskiyle birlikte olduğu gösterilmiştir (48).

Apoprotein-A :

HDL'nin major apoproteinleri olan Apoprotein A_I ve A_{II} HDL'nin protein fraksiyonunun %90'ını oluşturur (Apo A_I %75, Apo A_{II} %25). Apoprotein A_I kolesterolün esterifikasyonunu katalizleyen lesitin kolesterol açıl transferaz enzimini aktive eder. Ayrıca periferik hücrelerdeki HDL reseptörüne bağlanarak periferik hücrelerdeki kolesterolün karaciğere transferini kolaylaştırır. Fonksiyonu tamamen belirgin olmayan Apo A_{II}, HDL'nin minör protein komponentidir. LCAT enzimini inhibe eder. Hepatik trigliserid lipaz enziminin aktivatörü olabilir. Apo A_I karaciğer ve barsakta, Apo A_{II} ve Apo A_{IV} barsakta sentezlenir (45,46,47,48,49).Kombine Apo A_I/C_{III} eksikliği ciddi erken ateroskleroz ile ilişkilidir (50).

Apoprotein B :

Apoprotein B HDL dışındaki diğer lipoproteinlerin major protein fraksiyonudur. Apo B₁₀₀ ve Apo B₄₈ olmak üzere iki formu vardır. Apo B₁₀₀ karaciğerde sentezlenir ve karaciğerde sentezlenen lipoproteinlerin yapısında yer alır. Apo B₄₈ ise barsakta sentezlenir ve şilomikronların yapısında yer alır. Apo B₁₀₀ ve Apo B₄₈ trigliseridden zengin lipoproteinlerin ince barsak ve karaciğerden salınımı için gerekli yapısal proteinlerdir. Apoprotein B₁₀₀ VLDL, IDL ve LDL'nin yapısında bulunur. LDL'nin major proteiniidir. LDL reseptör ligandı olarak LDL metabolizmasında önemli rol oynar (45,46,47,48,49).

Apoprotein C :

Apo C_I, C_{II} ve C_{III} olmak üzere üç tipi tanımlanmıştır. Şilomikronlar VLDL ve HDL'de yer alırlar. Apo-C_{II} lipoprotein lipaz aktivatörüdür. Apo-C_{III}'ün ise

lipoprotein lipaz inhibitörü olduğu sanılmaktadır. Apoprotein C₁ ise LCAT enzimini aktive eder (45,46,47,48,49).

Apoprotein D :

İlk defa HDL₃ tipi lipoproteinde izole edilen bu apoprotein kolesterol ester transfer proteini olarak da adlandırılmaktadır. HDL'deki ester kolesterolün şilomikronlara, VLDL'ye LDL'ye transferinde rol oynar (45,46,47,48).

Apoprotein E :

Apo E_I, E_{II}, E_{III} ve Apo E_{IV} olmak üzere dört formu bildirilmiştir. Apo E karaciğer hücrelerindeki spesifik reseptörlerce şilomikron kalıntılarının ve orta dansiteli lipoproteinlerin (IDL) tanınmasında ve katabolizmasında rol oynar. Apo E_{III} ve E_{IV} hepatik reseptörlerce daha kuvvetli tanınıp, daha hızlı katabolize edilmektedir. Apo E_{III} normal apoprotein kabul edilip en sık saptanan tiptir. Apo E_{II} ise tip III hiperlipoproteinemi ile birlikte saptanmaktadır (45,46,47,48,49).

Lipoproteinler, ultrasantrifugasyondaki dansitelerine ve agaroz jel elektroforezindeki hareketliliklerine göre beş major lipoprotein tipi tanımlanmıştır. Bunlar:

- 1-Şilomikronlar
- 2-VLDL (çok düşük dansiteli lipoproteinler)
- 3-LDL (düşük dansiteli lipoproteinler)
- 4-IDL (orta dansiteli lipoproteinler)
- 5-HDL (yüksek dansiteli lipoproteinler)

Şilomikronlar: Lipoproteinlerin en büyük moleküle sahip sınıfını oluştururlar. Primer fonksiyonları diyetdeki veya eksojen trigliserid ve kolesterolün intestinal lümeninden depolama ya da metabolizma alanlarına taşınmasıdır. Şilomikron kalıntılarının gecikmiş ve uzamış klirensi damar endoteliumunun zedelenmesine neden olabilir ve böylece aterosklerozla öncülük edebilir (45,46,47,48,49).

VLDL (çok düşük dansiteli lipoproteinler) :

Büyüklik bakımından şilomikronlar ile IDL arasındadır. Primer lipid içeriği trigliserid olup, bunun yanında kolesterol esteri ve fosfolipidleri de içerir. VLDL'nin primer fonksiyonu endojen olarak sentezlenen trigliseridler ve

kolesterolün, lipid ve yağ asitlerinin enerji için yakılabildiği ya da trigliserid olarak depo edilebildiği periferik dokulara taşınmasıdır. VLDL partikülleri sistemik dolaşıma girdiğinde trigliserid çekirdekleri lipoprotein lipaz tarafından hidrolize edilir. VLDL partikülleri parçalanırken Apo B100 hariç diğer yüzey proteinleri ve komponentleri HDL'ye transfer edilir. Kalan VLDL artığına IDL denilir (45,46,47,48,49).

IDL (orta dansiteli lipoproteinler) :

IDL'nin şilomikron artıklarından farkı: Şilomikron artıklarının Apoprotein içeriği Apo B48 iken IDL'nin Apoprotein içeriği Apo B100 dür (48). IDL-VLDL'nin LDL tarafından hidroliziyle oluşurlar. Elektroforezde Pre-B- ile Beta bantları arasında yer alırlar. IDL'nin kolesterol içeriği yüksektir. IDL yükselmelerinin prematüre koroner arter hastalığına ve periferik arter hastalığına zemin yarattığı düşünülmektedir (45,46,47,48,49).

LDL (düşük dansiteli lipoproteinler) :

Ağırlığının %45'i kolesterol olan LDLi sinir dokularına, hücre membranlarına ve steroid hormon sentezi de dahil kolesterol gerektiren metabolik fonksiyonlar için ilgili hücrelere kolesterolün major taşıyıcısıdır. IDL'den trigliserid hidroliziyle bir kısmı da karaciğerde sentezlenerek oluşturulur. Çapları küçük, dansiteleri daha yoğundur. Apoprotein içeriği olarak Apo B100 içerir. Ağırlığının %20'sini oluşturur. Dolaşımdaki LDL'nin %75 kadarı spesifik reseptör aracı bağlanma ile dolaşımdan alınır. LDL reseptörlerini tutan prototip hastalık familyal hiperkolesterolemidir. Heterozigotlarda LDL reseptörleri %50 azalmıştır. Homozigotlarda ya çok az ya da hiç reseptör aktivitesi yoktur.

Daha küçük ve daha yoğun (dense) LDL moleküllerine sahip olan hastalarda ağırlığı ve cinsiyeti ne olursa olsun; akut miyokard infarktüsü için üç kat daha fazla risk olduğu ileri sürülmüştür. Bu küçük yoğun LDL molekülleri; genellikle erkek cinsiyet, diabetes mellitus, baskılanmış HDL düzeyleri ve familyal kombine hiperlipoproteinemi ile birlikte (45,46,47,48,49).

HDL (yüksek dansiteli lipoproteinler) :

Çok küçük, ancak dansitesi yüksek partiküllerdir. Elektroforezde alfa mobilitesi gösterirler. Protein içeriği %45, kolesterol içeriği %30, fosfolipid içeriği

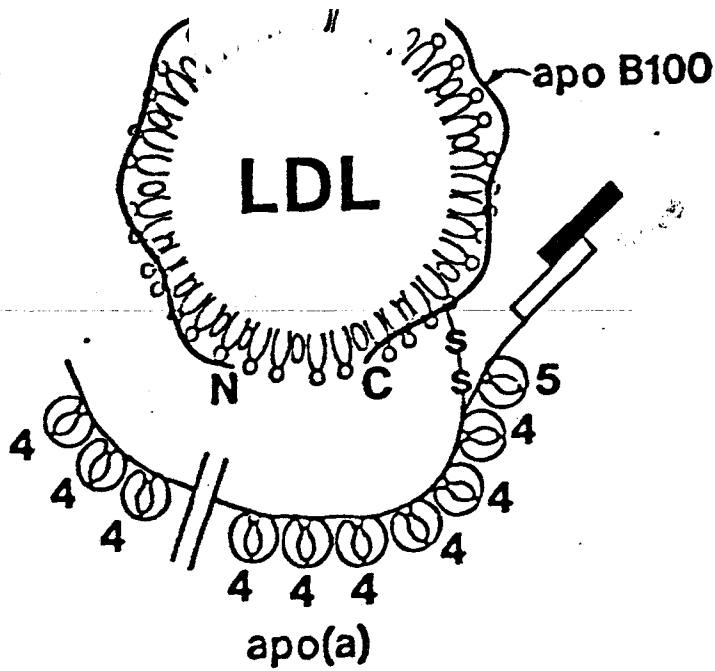
(başlıca fosfatidil kolin) %25'dir. Çok yüksek protein içeriğiyle diğer lipoproteinler için bir apoprotein kaynağı gibidir. Major protein komponentleri Apo A1 ve Apo A11'dir. Temel fonksiyonu ise kolesterol transportudur. Yani kolesterolün periferik dokulardan karaciğere taşınmasıdır. HDL'nin çeşitli subfraksiyonları vardır. HDL₂ ve HDL₃ dolaşımdaki major subfraksiyonlardır. α -mobilitesiyle hareket eden HDL₂ premature aterosklerozla karşı korunmayla yakın ilişkili subfraksiyondur. HDL'nin yüksek düzeyleri ateroskleroz gelişimine karşı koruyucudur. HDL düzeylerinin düşük olması istatistiksel olarak premature aterosklerozis ile ilişkilidir (45,46,47, 48,49).

Lipoprotein (a) [LP (a)] :

Premature aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörüdür (54). İlk defa 1963 yılında Kare Berg tarafından LDL'nin farklı antijenik özelliğe sahip genetik bir varyantı olarak tanımlanmıştır. Partiküle değişik özelliği veren yapının glikoprotein yapısında farklı bir protein olduğu gösterilmiştir. Apoprotein (a) olarak adlandırılmıştır (55).

Lipoprotein (a)'nın yapısı:

Lipoprotein (a), apoprotein B-100 molekülüne disülfid bağı ile bağlanan bir veya iki apoprotein (a)'dan oluşan, oldukça farklı bir protein kısma sahip lipoprotein parçacıklarından oluşan bir aileyi ifade eden bir terimdir (53,54,55). Kolesterolde zengin bir lipid içeriği ve taşıdığı apoprotein B100 ile LDL'ye benzemekle birlikte (56), apoprotein B100 apoprotein (a) kompleksine sahip trigliseridde zengin partiküllerin de varlığı gösterilmiştir (57,58). Lipoprotein (a) 236-255 angström çapında elektroforezde pre-beta mobilitesine sahip lipoprotein moleküldür. 1.05-1.12 gr/ml arasında bir dansiteye sahiptir.



Şekil-3: Lipoprotein(a) partikülünün şematik yapısı

Lipoprotein (a) molekülleri; büyüklük ve dansite bakımından heterogen lipoprotein partikülleridir. Bu heterogenite lipid protein oranına ve molekül ağırlığı 300-800 kilo dalton arasında değişen apoprotein (a) polipeptid zincirine bağlı olarak meydana gelmektedir (53,54,55,59).

Apolipoprotein (a) [apoprotein (a)] :

Apoprotein a, lipoprotein (a)' yı diğer lipoproteinlerden ayıran karakteristik özelliklerden sorumlu, ağırlığının %30'unu karbohidratların oluşturduğu plazminojen ile dikkat çekici yapısal benzerliği olan bir glikoproteindir. (53,54,55,59).

Apoprotein (a)'nın komplementer DNA (EDNA) dizisinin ortaya çıkarılması ile plazminojene oldukça benzer bir yapıya sahip olduğu anlaşılmıştır (60).Plazminojen, plazmine dönüşerek fibrini eriten proteaz bölgesi ve birbiri ardına dizili 1-5'e kadar numaralandırılan "kringle" olarak adlandırılan 5 homolog bölgeden oluşan fibrinolitik bir enzimdir (60).

Apoprotein (a) da plazminojendeki gibi bir proteaz bölgesi ve kringel 5 bölgesi bulunur. Ancak plazminojenden farklı olarak apoprotein (a) da plazminojendeki "kringle 1,2,3" bölgeleri yoktur. "Kringel 4" bölgesi ise 15-37 arasında değişen sayılarda tekrarlanmıştır (60).

Tekrarlayan kringle-4 bölgesinin sayısına bağılı olarak molekül ağırlığı 300-800 kilo dalton arasında değişen izoformları oluşur, bu özellik molekülün büyüklüğünü belirler (4).

Apoprotein (a) nın proteaz bölgesi ise plazminejendeki proteaz bölgesiyle %90 bir yapısal benzerliğe sahiptir. Serin-histidin-aspartik asitten oluşan katalitik triadın aynısı lipoprotein (a) molekülünde de mevcuttur. Plazminojenin parçalanarak aktif plazmine dönüştüğü noktadaki arginin amino asidinin yerine apoprotein (a) da serin amino asidi gelmiştir. Bu nedenle apoprotein (a); doku plazminojen aktivatörü (t-PA), streptokinaz ve ürokinaz ile aktif proteaza dönüştürülemez. Sonuçta; apoprotein (a) aktif proteaza dönüştüremeyen dev bir zimojen gibi gözükmetedir (60).

Apoprotein (a) geni:

Apoprotein (a) geninin insan 6. kromozomunun uzun kolu üzerinde ve plazminojen genine çok yakın konumda 6g 26-27 lokalizasyonuna yerleşmiş olduğu, 20 kadar alleli olduğu gösterilmiştir (61,62). Apoprotein (a)'nın komplementer DNA dizisinin; plazminojeninkine çok benzemesi ve aynı kromozom üzerinde ve çok yakın yerleşmiş olmaları bu iki genin aynı aileden olduğu ve apoprotein (a) geninin; plazminojenin veya bir ata genin evrimleşmesiyle ortaya çıktığını düşündürmektedir (60,61,62).

Lipoprotein (a)'nın genetiği :

Plazma düzeyleri açısından bireyler arasında 1000 kat kadar büyük farklılıklar gösteren lipoprotein (a) kantitatif bir genetik özellik olarak otozomal dominant olarak kalıtılır (53,55,63,64,65). Aile çalışmalarında plazma lipoprotein (a) düzeylerinin sıkı bir genetik kontrol altında olduğu, bireyler arasındaki farkların önemli ölçüde apoprotein (a)'yı kodlayan gen tarafından belirlendiği gösterilmiştir (63,64,65,66).

Apo (a) allelinin büyüklüğünün plazma lipoprotein (a) konsantrasyonlarıyla ters orantılı olduğu gösterilmiştir (69). Ancak, apo (a) geni plazma lipoprotein (a) düzeylerinin sadece yaklaşık %60 kadarından sorumlu olabilir (70).

Plazma lipoprotein (a) düzeyleri molekül ağırlıkları, apoprotein (a) izoformlarının moleküler büyüklüğü ile ters orantılıdır. Apoprotein (a)'nın moleküler ağırlığındaki genetik varyasyon apoprotein (a) genindeki kringle 4-5 kodlayan dizilerin sayısındaki değişkenliğe bağlıdır.

Bir kişide apoprotein (a) izoformlarından en fazla iki tane bulunabilir (53,54,55,66).

Apoprotein (a) izoformları ve lipoprotein (a) düzeyleri arasındaki ilişki hem lipoprotein (a) konsantrasyonlarının, hem de apoprotein (a) nın molekül büyüklüğünün aynı gen loküsü tarafından kontrol edildiği ve lipoprotein (a) nın plazma düzeylerini belirleyen major gen lokusunun apoprotein (a) nın yapısal geni olduğu şeklinde izah edilmektedir (63,64).

Lipoprotein (a) nın fizyolojik rolü :

Lipoprotein (a) nın fizyolojik rolü henüz bilinmemektedir. Ancak evrensel gelişimi yakın zamana kadar ki bir tehdiye karşı koruyucu olduğunu düşündürmektedir (54,55,60,67).

Lipoprotein (a) nın metabolizması:

Lipoprotein (a) karaciğerde sentezlendiği ortaya konmuştur (53,54,55). Hepatositler içinde Apoprotein (a) apoprotein Bioo bağlantısı yapıldığı, sekresyondan önce lipoprotein (a) içine inkorpore edildiği gösterilmiştir (53,54,55). Lipoprotein(a)'nın metabolik akibeti, yıkım yeri ve yıkım mekanizması belli değildir.

Plazma lipoprotein (a) düzeyleri:

Plazma lipoprotein (a) düzeyleri bireyler arasında 10 mg/L'nin altındaki çok düşük değerlerden 1000 mg/L'nin üzerinde yüksek değerlere kadar değişebilir (54,55). Koroner kalp hastalığı riski özellikle 300 mg/L'nin üzerindeki değerlerde oldukça artmaktadır (59,71,72).

Plazma lipoprotein (a) düzeyleri, birey içindeki değişimlerin oldukça sınırlı olmasına karşılık, bireyler arasında 1000 kata ulaşan büyük değişiklikler gösterir (53). Siyahlarda plazma lipoprotein (a) düzeyleri beyazlardan daha yüksektir. Apo (a) genin plazma lipoprotein (a) düzeylerinin %60 kadarından sorumludur

(70). Östrojenlerin plazma lipoprotein (a) düzeylerinde %50'lik bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (73). Yine hipotiroidili bir hastada tedavi sonrasında yüksek lipoprotein (a) düzeylerinin hızla azaldığı gözlenmiştir (70).

Plazma lipoprotein (a) düzeyleri; yaş,seks, vücut ağırlığı indeksi gibi faktörlere bağımlı değildir, diyetsel değişikliklerden de etkilenmemektedir (54,55,59,72). Genetiksel olarak belirlenen plazma lipoprotein (a) düzeyleri hayat boyunca önemli bir değişiklik göstermeden sabit kalır (54,55,63,64). Ancak bununla birlikte, karaciğer, böbrek ve tiroid bezi ile ilgili bazı hastalıklarda lipoprotein (a) düzeyleri değişmektedir. Karaciğer sirozunda azalırken, kronik böbrek yetmezliğinde, nefrotik sendromda, hipotiroidizmde ve diabetes mellitusta artmaktadır (54,59,71,72,74,75,76,77).

Ayrıca cerrahi operasyonların ve akut miyokard infarktüsünün ilk günlerinde plazma lipoprotein (a) düzeylerinde bir akut faz reaktantı gibi yükselme görülür (59,78). Plazma lipoprotein (a) düzeylerinde gebeliğin ilk trimesterinde de görülen yükselme doğum sonrasında bazal değerlerine geri dönerken, menapoz sonrasında bir miktar artış görülmektedir (54,59,79).

Bir kardiyovasküler patojen olarak lipoprotein (a) :

Genellikle tam lipoprotein olarak 2.5-3.0 gr/L, protein grubu olarak 0.5-0.7 gr/L üstündeki plazma lipoprotein (a) düzeyleri yüksek ateroskleroz riski ile ilişkili bulunmuştur.

İmmünohistokimyasal tekniklerle arter duvarlarında, assenden aortada, arteriyel baypası ven greftlerinde, insan koroner arterlerinin ateromatöz lezyonlarında bulunduğu gösterilmesiyle lipoprotein (a) nın arter duvarından filtre olabildiği ortaya konmuştur (70). Plazma Lp (a) ve arter duvarındaki apo (a) yüzdeleri arasında bir bağıntı bulunduğu gösterilmiştir (70). Yapısal özellikleri nedeniyle hem aterojenik hem de trombojenik potansiyeli mevcuttur (55,58). Plaminojene yapısal olarak benzerliği nedeniyle t-PA aracılığıyla katalize plazminogen aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (80). Yine hücre zarı reseptörüne bağlanmada plazminojene rakip olarak endotel yüzeyinde potansiyel trombojenik etki yapabilir (70).

Plazma lipoprotein (a) düzeylerinin ölçümü yüksek plazma lipoprotein (a) düzeylerinin premature kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk etmeni oluşturması nedeniyle

- 1- Premature kardiyovasküler hastalık öyküsü olanlarda (< 55 yaş)
- 2- Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olduğu bilinen ve rutin inceleme-lerde lipid profili normal olanlarda
- 3- Yenileyen koroner arter stenozu öyküsü olanlarda
- 4- Plazma lipoprotein (a) düzeyleri yüksek olan kişilerde aile bireylerinde lipoprotein (a) plazma düzeylerinin ölçülme endikasyonu vardır (70).

Ancak elde güvenli bir ölçüm yöntemi yoktur. Piyasadaki kitlerin çoğunluğu FDA onayı almamıştır Ayrıca ölçümle ilgili olarak apo (a) molekülünün büyüklüğünün değişmesi ve antikorun tüm izotoplarla aynı etkileşmeyi göstermemesi önemli bir sorundur (70).



4-MATERYAL VE METOT

Çalışmaya 1994-1995 yıllarında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği Koroner Yoğun Bakım Ünitesine Aml tanısıyla yatırılan 45 hasta alındı. Aml tanısı 30 dakikayı geçen göğüs ağrısı, spesifik elektrokardiyogram değişiklikleri, serum spesifik enzim düzeylerindeki yükseklikler dikkate alınarak konuldu. Hastaların 7 si kadın, 38 i erkek, en küçük yaş 29, en ileri yaş 86, ortalama yaş 55 idi. Hiçbir yakınması olmayan sağlıklı görünümlü 20 kişilik kontrol grubu oluşturuldu. Kontrol grubunun yaşları 23 ile 69 arasında (ortalama 56), 7 si kadın 13 ü erkek idi. Hastalarda klinik bulguların başlamasından sonraki ilk 5 gün içinde 12 saatlik açlık periyodundan sonra kan örnekleri alınarak şu parametreler çalışıldı.

Koagülasyon testleri: Antitrombin III, Fibrinojen, Prot.C, Prot. S

Biyokimyasal olarak: Total kolesterol, total trigiliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve Lipoprotein (a) çalışıldı.

Koagülasyon testleri için plazma hazırlanması :

Koagülasyon testleri için 9 hacim kan, 1 hacim antikoagülan (0,109 m Sodyum Sitrat) içeren kan alındı. 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek plazması ayrıldı, -20 derecede çalışılıncaya kadar saklandı.

1- Fibrinojen : Fibrinojen tayini Stago firmasının (Katalog no : 0651 Lot no:941311 France) Fibrı-prest adlı reaktifi ile çalışıldı. Plazmalar dilüsyon solüsyonu ile 1/10 oranında dilüe edildi. Ve aşağıdaki şekilde çalışıldı.

Dilüe plazma 2 dakika 37°C bekletildi	0,2 ml
Fibrı-Prest	0,2 ml ilave edilir edilmez koagulometre çalıştırıldı

Koagulasyon zamanı tespit edildi. Kitin prospektüsündeki tablodan pıhtılaşma zamanına uyan fibrinojen düzeyi bulundu. Normal değer 200 - 400 mgr/dl olarak alındı.

2- Protein C : Protein C Behling firmasının (Katalog no : 23000 Lot no:23000 Germany) kitiyle koagulometrik olarak tayin edildi. Kit; Protein C aktivatörü, neotromtin ve Protein C den yoksun plazmadan oluşmaktadır. Hasta ve kontrol plazması kitin içindeki dilüsyon solüsyonuyla 1/10 oranında dilüe edildi. Ve aşağıdaki işlemler yapıldı.

Önceden 37°C de ısıtılmış test tüpünün içine aşağıdaki reaktifler konur.

Kontrol veya hasta plazması(1/10 dilüe)	0,1 ml
Protein C den yoksun plazma	0,1 ml
Protein C aktivatörü	0,1 ml
Neotromtin	0,1 ml

sırasıyla karıştırılır ve 37°C de 4 dakika inkübe edilir. Kalsiyum klorid solüsyonu eklenir eklenmez koagulometre çalıştırılır, Koagulasyon zamanı ölçülür.

Referans eğrisi : En az 10 sağlıklı kişiden hazırlanmış plazma örneği veya standart human plazma kullanılarak yapılabilir. Biz 10 sağlıklı bireyden aldığımız plazma örneklerini karıştırdık ve referans eğrisi çizdik.

Referans eğrisi çizimi : Sağlıklı 10 plazma örneği karışımı 1/5 (% 200 Protein C); 1/10 (% 100 Protein C); 1/20 (%50 Protein C); 1/50 (%25 Protein C); 1/100 (%12,5 Protein C:) oranında dilüe edildi ve 5 türlü dilüe plazmanın Protein C değerleri yukarda anlatıldığı gibi ölçüldü. Dilüe plazma yüzdeleri grafik kağıdında ordinata, bunlara karşılık gelen koagulasyon zamanları apsise yazıldı ve bunların referans eğrisi çizildi.

Hasta ve kontrol plazmalarının Protein C düzeyleri referans eğrisinde saptandı. Protein C için normal değer 4.8 mikrogram/ml veya % 70-120 olarak kabul edildi.

3- Protein S : Behring firmasının (Katalog no : 920406 Lot no: 920406 Germany) kitiyle koagulometrik olarak saptandı. Hasta ve kontrol plazması 1/5

oranında serum fizyolojik ile dilüe edildi, ve aşağıdaki şekilde Protein S tayini yapıldı. Plastik bir tüp 37°C de bir su banyosuna konuldu.

Hasta ve kontrol serumu (1/5 dilüe)	50µlt
Protein S ten yoksun plazma	50 µlt
Protein C aktivatörü	100 µlt
Bu karışım 37°C de inkübe edilir.	
Protein S kiti	25 µlt

Konur konmaz koagulometre çalıştırılır, koagulasyon zamanı tayin edilir.

Referans eğrisinin hazırlanması

Protein S konsantrasyonları	µlt standart plazma	µlt Protein S ten yoksun plazma	
1- % 100	100	0	koagulasyon zamanı ölçülür.
2- % 75	75	25	"
3- % 50	50	50	"
4- % 25	25	75	"
5- % 0	0	100	"

% konsantrasyonları grafik kağıdının ordinatına, koagulasyon zamanları da grafik kağıdının apsisine yerleştirilir.Ve referans eğrisi çizilir.

Ölçtüğümüz hasta ve kontrol serumlarının saptanan koagulasyon zamanlarını referans eğrisinden % konsantrasyonları saptanır.Normal değer %70-120 olarak kabul edildi.

4- AT III : Behring firmasının (katalog no : 00369 Lot no: 922174 Germany) Nor-Partigen AT III immünodiffüzyon plakları kullanıldı. Plakların üzerindeki kuyucuklara 5'er µlt kontrol ve hasta serumu konuldu. İki saat

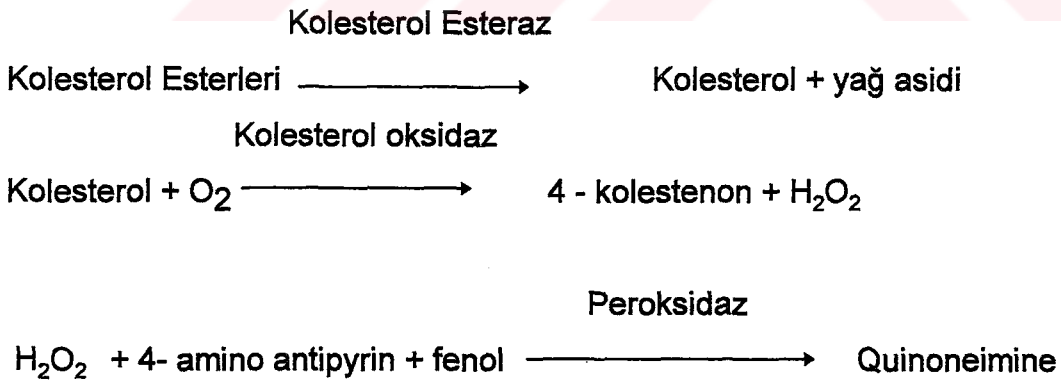
bekletilerek kuyucuklar etrafında oluşan presipitasyon çapı ölçüldü. Oluşan çapa karşılık gelen antitrombin III ün % konsantrasyon değeri kiti prospektüsünde bulunan tablodan saptandı.

Normal değeri % olarak % 73 - 100; gr. olarak 0,22 - 0,39 gr/lt dir.

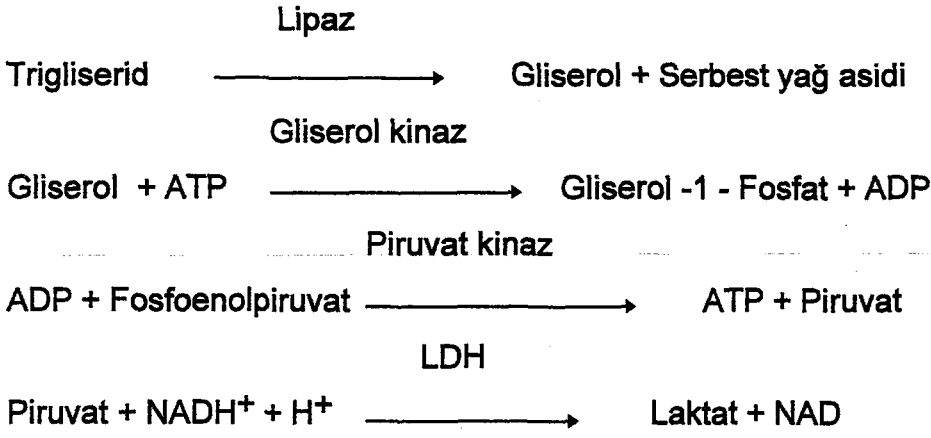
Biyokimyasal Testler : Biyokimyasal tetkikler için materyal olarak D.Ü. Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD na AMİ tanısıyla yatan hastalardan alınan kanlar kullanıldı. Hastalardan; 9 hacim kan, 1 hacim antikoagülan (0,109 M Sodyum Sitrat) tekniğiyle kan alındı, 10 dakika 3000 devirde santrifüj edilerek plazması ayrıldı. - 20 °C de difirizde saklandı. kullanılacakları zaman 2 - 3 saat oda ısısında bekletilerek çözüldü. Sonra hemen kullanıldı.

1- Total Kolesterol : Kolestrol abbott spektrum- II otoanalizöründe aşağıdaki prensibe göre ölçüldü.

Serumdaki kolesterol enzimleri kolesterol esteraz enzimi ile serbest kolesterole hidroliz edilir. Kolesteroller ; kolesterol oksidaz enzimi ile 4- kolestenon ve H₂O₂ te ayrıştırılır. (okside edilir.) H₂O₂ te reaktifin (kitin) içinde bulunan 4- aminoantipyrin ve fenol varlığında peroksidaz enzimi ile renkli Quinoneimine dönüşür. Renkli Quinoneimine maddesi 500 nm de absorbans olarak sonuç kolesterol cinsinden okundu. Normal sınırları erkeklerde 141 - 300 mgr/dl , kadınlarda 131 - 285 mgr/dl dir.Reaksiyonları şöyle götebiliriz.



2- Triglisericid : Serumda triglisericidin kantitatif tayini için enzimatik metot kullanıldı. Bu metotta aşağıdaki reaksiyonlar oluşur.



Reaksiyonlar sonucunda oluşan NAD' lar 340 nm.' de ölçülerek sonuç trigliserid cinsinden mgr/dl olarak verildi.

210 mgr/dl'ye kadar olan sonuçlar normal kabul edildi.

3- HDL Kolesterol : Abbott spektrum II otoanalizöründe ölçülmeden önce fosfotungustat ile presipitasyonu gerçekleştirildi. Sonra numuneler 15 dakika 10000 devirde santrifüj edilerek üstteki süpernatant alınarak otoanalizörde HDL kolesterol ölçümü yapıldı. Normal değeri erkeklerde 30 - 70 mgr/dl, kadınlarda 30 - 90 mgr/dl dir.

4- LDL kolesterol : LDL kolesterol düzeyleri Friedewald formülü ile hesaplandı. (98) trigliserid düzeyleri 400 mgr/dl yi aşmaması hallerinde formül :

$$\text{LDL kolesterol} = \text{Total kolesterol} - (\text{HDL kolesterol} + \text{TG}/5)$$

Şeklinde kullanıldı.

5- Lipoprotein (a) : Elisa enzyme immunoassey yöntemi kullanıldı.

Firması : Boehringer Mannheim Biochemica

Katalog no : 1 386 107

Lot no : 13991820 - 03

Ülke : Germany

Kit içeriği :

1. Coating buffer
2. Capture - anti body (lipolize edilmiş anti Lp(a))
3. Dilüsyon reaktif konsantrasyonu

4. Deterjan

5. Conjugate (Anti human Lp(a) , lipolize edilmiş fab - fragman)

6. Substrat buffer

7. ABTS substrate tableti

8. 20 adet kapaklı polystrene'li 1.5 ml'lik şişe

9. Standart

Stability : +4°C ta tutulur.

Ek olarak ihtiyaç duyulan reaktifler : Thymol kristalleri

Test Prosedürü :

Yapılış Tekniği	inkübasyon süreleri	
	Oda sıcaklığında çalka- lamadan	700 rpm'de oda sıcaklığında çalkalayarak
1- Her kuyucuğa 100 µlt capture antikoru solüsyonundan konur.	1 saat	30 dakika
2- Sonra plak ters çevrilerek boşaltılır. Kurutma kağıdı ile kurulanır.Sonra yıkama solüsyonundan 250 µlt koyularak 15 sn bekletilip dökülür. Bu işlem 3 kez tekrarlanır.		
3 - 250 µlt bloking dilüsyon reagent'ten konur.	30 dakika	15 dakika
4 - Yıkama : plak ters çevrilerek boşaltılır. Kurutma kağıdı ile kurulanır.Sonra yıkama solüsyonundan 250 µlt koyularak 15 sn bekletilip dökülür. Bu işlem 3 kez tekrarlanır.		
5 - Örnek veya standart ilavesi :100µlt 6 standart solüsyonundan kuyucuklara konur. veya 100µlt serum kuyucuklara konur.	1 saat	30 dakika
6- Yıkama : plak ters çevrilerek boşaltılır. Kurutma kağıdı ile kurulanır.Sonra yıkama solüsyonundan 250 µlt koyularak 15 sn bekletilip dökülür. Bu işlem 3 kez tekrarlanır.		
7 - Conjugate ilavesi (Bileşikle inkübasyon) 100 µlt conjugate solüsyonundan her bir kuyucuğa konur.	2 saat	90 dakika
8 - Yıkama : plak ters çevrilerek boşaltılır. Kurutma kağıdı ile kurulanır.Sonra yıkama solüsyonundan 250 µlt koyularak 15 sn bekletilip dökülür. Bu işlem 3 kez tekrarlanır.		
9 - 100 µlt substract solüsyonundan her kuyucuğa konur.	30 - 60 dk.	30 dk.

Sonra 405 nm de mikroplate okuyucuda okunup değerlendirildi.

5-SONUÇLAR

Çalışmaya yaşları 29 ile 86 arasında değişen 7'si kadın 38'i erkek olmak üzere toplam 45 hasta dahil edildi. Yaşları 23 ile 69 arasında değişen 7'si kadın 13'ü erkek 20 kişilik kontrol grubu oluşturuldu.

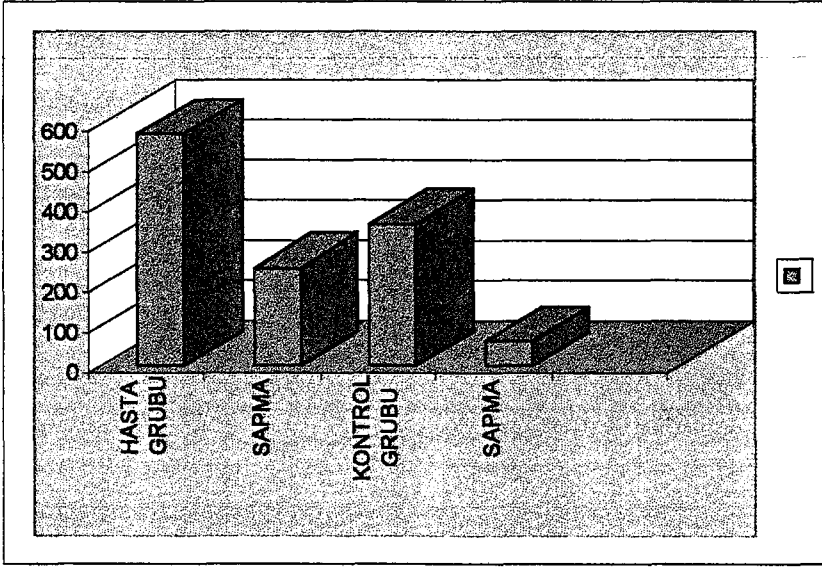
Her iki grupta AT III, fibrinojen, protein C, protein S, Lp(a), T kolesterol, HDL-C, LDL-C ve total trigliserid düzeyleri ölçüldü.

TABLO-2 : Hasta ve kontrol grubundaki sonuçlar

DEĞİŞKEN	HASTA GRUBU	KONTROL GRUBU	P DEĞERİ
AT-III	102.2 ± 18.5	100.4 ± 13.6	Nonspesifik
Fibrinojen	549.2 ± 212.85	320.8 ± 48.0	P < 0.001
Protein -C	71.3 ± 17.24	109 ± 52	P < 0.001
Protein -S	102.3 ± 20.27	125.6 ± 3.71	P < 0.001
Lp(a)	27.9 ± 4.80	20.4 ± 1.27	P < 0.001
T- kolesterol	235.6 ± 52.28	187.9 ± 34.15	P < 0.001
HDL-C	33.9 ± 10.18	45.6 ± 12.83	P < 0.001
LDL-C	164.0 ± 44.88	116.5 ± 30.01	P < 0.001
T.TG	194.1 ± 53.3	125.3 ± 42.5	P < 0.001

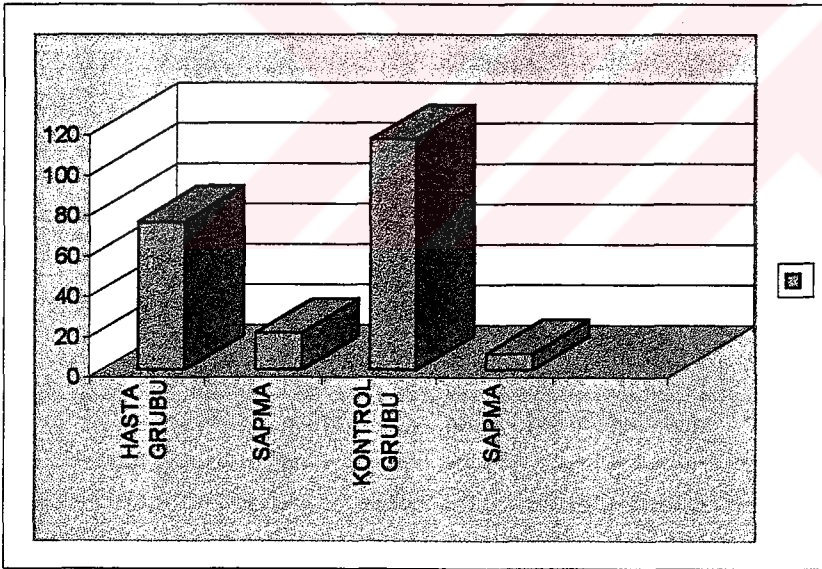
Fibrinojen düzeylerini hasta grubunda (549.2±212.85) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (320±48) daha yüksek olarak saptadık. AMİ grubunda fibrinojen düzeyleri oldukça yüksektir. (P < 0.001)

TABLO :3 HASTA VE KONTROL GRUBUNUN ORTALAMA FİBRİNOJEN DEĞERLERİ



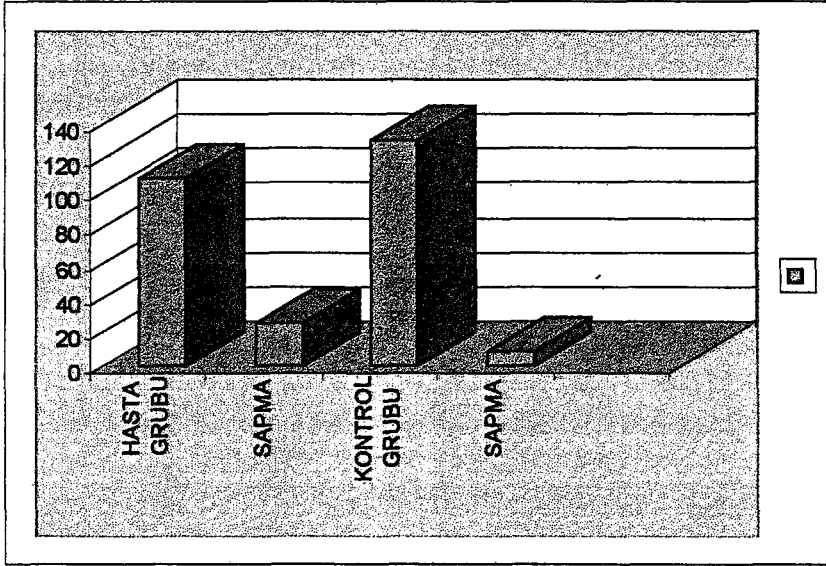
Protein - C düzeyini hasta grubunda (713 ± 17.24), kontrol grubunda (109.1 ± 9.20) olarak saptandı. Buna göre hasta grubunda Protein - C seviyeleri belirgin olarak daha düşüktür. ($P < 0.001$)

TABLO :4 HASTA VE KONTROL GRUBUNUN ORTALAMA PROTEİN C % DEĞERLERİ



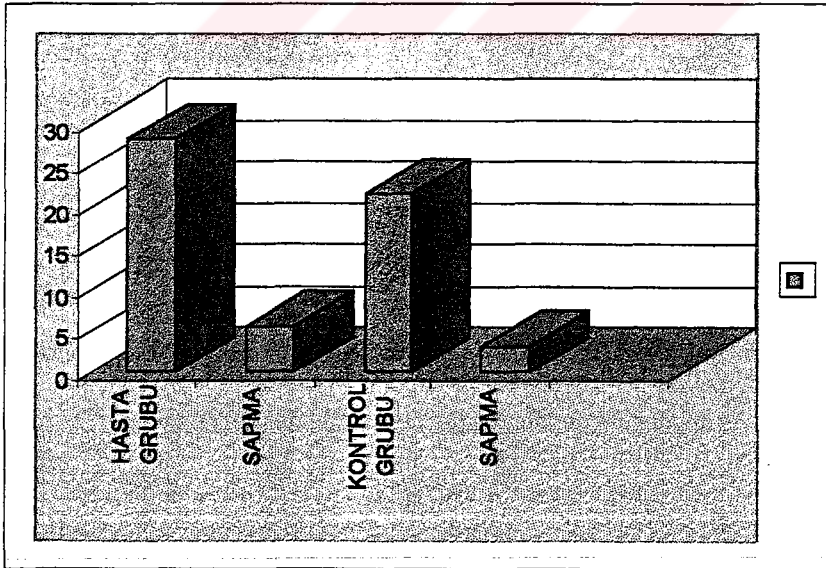
Protein -S düzeyleri bakımından sonuçlar hasta ve kontrol grubunda istatistiksel açıdan anlamlı oldu. Hasta grubunda (102.3 ± 20.27), kontrol grubunda (125.6 ± 3.711) bulundu. Protein - S düzeyleri hasta grubundan daha düşüktür. ($P < 0.001$).

TABLO :5 HASTA VE KONTROL GRUBUNUN ORTALAMA PROTEİN S %DEĞERLERİ:



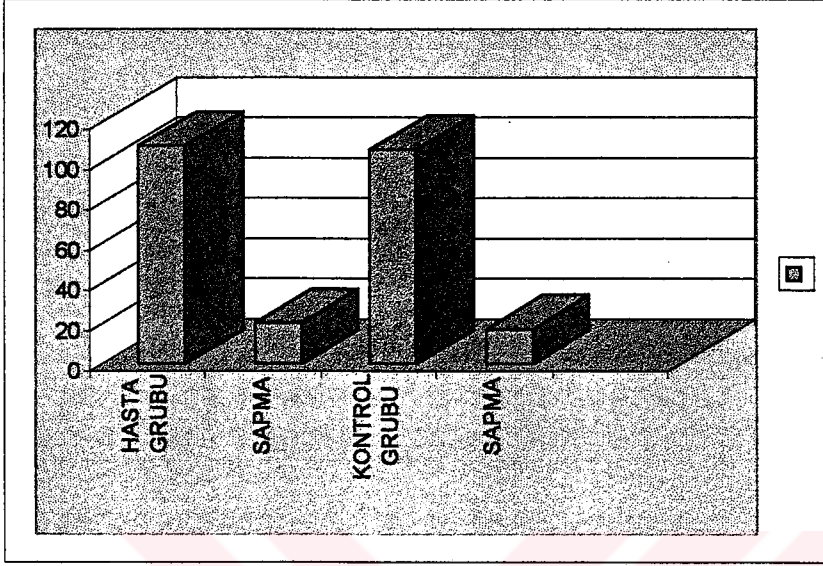
Lipoprotein(a) düzeyleri hasta grubunda (27.9 ± 4.8) kontrol grubuna 20.4 ± 1.27 göre daha yüksek olarak saptandı. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($P < 0.001$).

TABLO :6 HASTA VE KONTROL GRUBUNUN ORTALAMA LIPOPROTEİN(a) DEĞERLERİ:



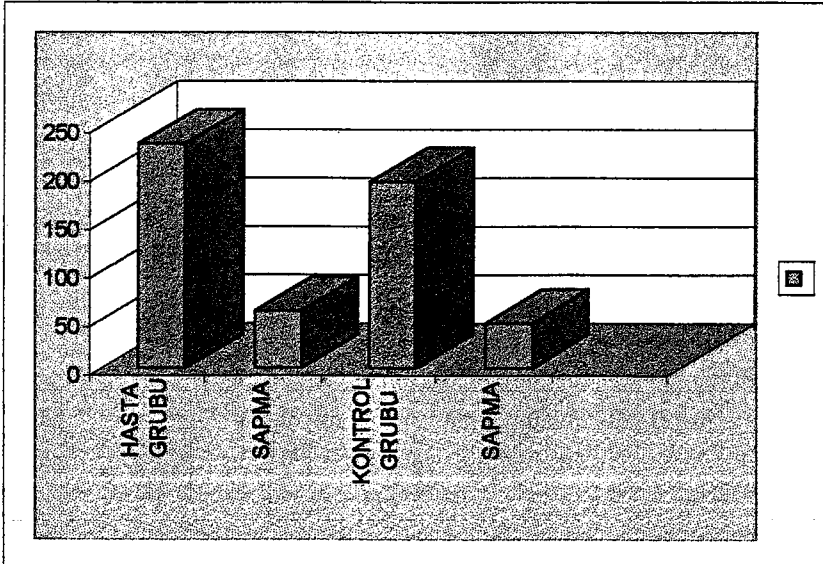
AT III düzeyleri hasta ve kontrol grubunda karşılaştırıldı ve aralarında istatistiksel anlamda bir fark saptanmadı.

TABLO: 7 HASTA VE KONTROL GRUBUNDA ANTITROMBIN III DÜZEYLERİ

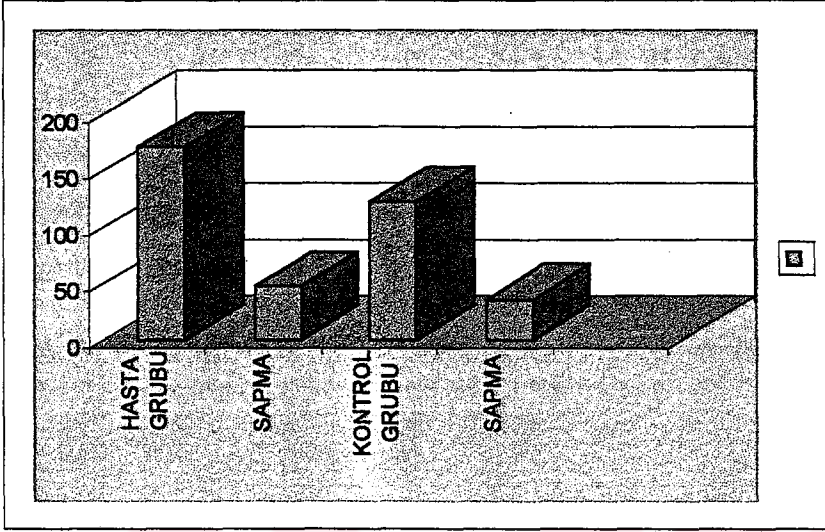


Total kolesterol, LDL kolesterol ve total gliserid değerleri hasta grubunda belirgin olarak daha yüksek olarak saptandı. Sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. ($P < 0.001$).

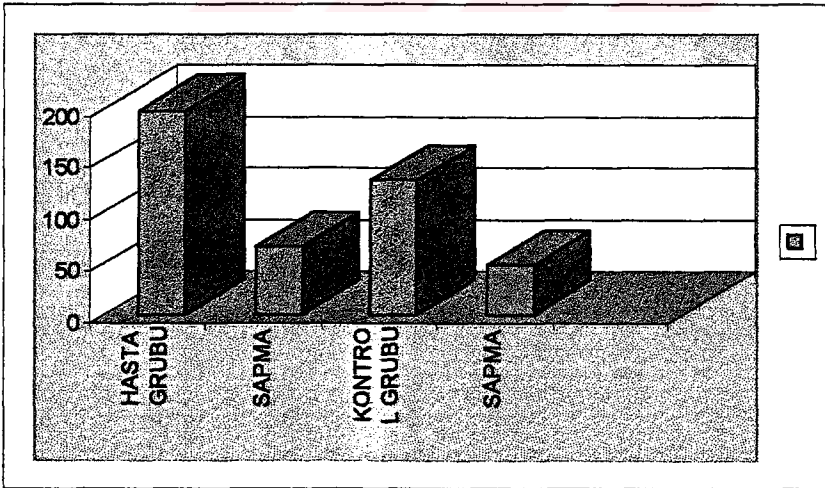
TABLO :8 HASTA VE KONTROL GRUBUNUN ORTALAMA TOTAL KOLESTEROL DEĞERLERİ:



TABLO : 9 HASTA VE KONTROL GRUBUNUN ORTALAMA LDL-KOLESTEROL DEĞERLERİ:

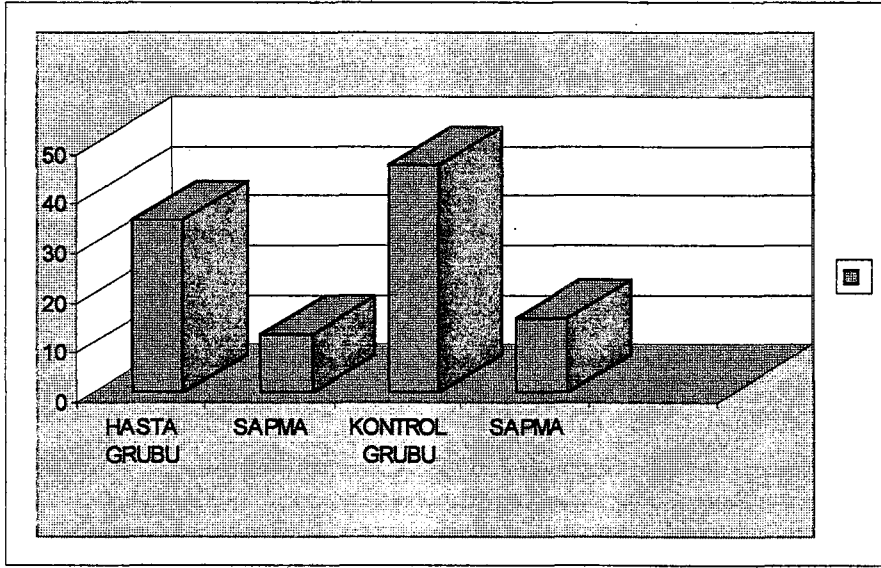


TABLO: 10 HASTA VE KONTROL GRUBUNUN ORTALAMA TRİGLİSERİD DEĞERLERİ



HDL kolesterol değerleri hasta grubunda (33.9 ± 10.18) kontrol grubuna göre (45.6 ± 12.83) daha düşüktü. ($P < 0.001$)

TABLO :11 HASTA VE KONTROL GRUBUNUN ORTALAMA HDL KOLESTEROL DEĞERLERİ



Hasta grubunda çeşitli parametreler arasında anlamlı ilişkiler araştırıldı. Anlamlı korelasyonlar tabloda gösterilmiştir.

TABLO:12 Çeşitli parametreler arasındaki korelasyonlar.

İlişkili Parametreler	r	P Değeri
Protein C-T kolesterol	-0.333	P < 0.05
Yaş, HDL, kolesterol	0.444	P < 0.05
LDL, kal, T-kolesterol	0.908	P < 0.05

Hasta grubunda total kolesterol düzeyleriyle Protein -C düzeyleri arasında negatif bir korelasyon (-0.333) saptadık. Total kolesterol düzeylerinin yüksek olduğu hastalarda, protein-C düzeyleri belirgin olarak düşük bulundu. Bu sonuç istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi. (P < 0.05)

Yine hasta grubunda yaş ile HDL-kolesterol düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon (0.444) tespit edildi. Daha genç yaşta AMI geçiren hastalarda, HDL-kolesterol düzeyleri daha düşüktü. Sonuç istatistiksel açıdan anlamlıydı.(P < 0.001)

Hasta grubunda LDL-kolesterol ile T-kolesterol arasında bilinen pozitif ilişki (0.908) bizim çalışmamızda da mevcuttu.(P < 0.001)

6-TARTIŞMA:

AMI' de ve ansıabl angina pektorisli hastalarda koagulasyon fibrinolitik ve inhibitör sistemlerde çeşitli anormalliklerin olduğu ve bir protrombotik sürecin sözkonusu olduğu bildirilmiştir (89). Yüksek plazma fibrinojen konsantrasyonlarının koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu açıktır (90). Bizim sonuçlarımızda AMI'de plazma fibrinojen düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin olarak daha yüksekti. Bu sonuç yüksek plazma fibrinojen düzeylerinin AMI insidensindeki bir artışla olan ilişkisini açıklamaktadır (81). PLAT çalışmasında aterotrombotik olayları AMI' lü hastalarda yüksek fibrinojen, düşük HDL kolesterol ve düşük Protein C düzeyleri ile ilişkili olduğu saptanmış ve AMI grubunda fibrinojen düzeyleri yüksek, HDL kolesterol ve protein C düzeyleri düşük olarak bulunmuştur (91). Bu çalışmada da protein C ve protein S düzeyleri kontrol grubunda anlamlı olarak daha düşüktü. HDL kolesterol düzeyleri de AMI' lü hastalarda daha düşük olarak bulundu. Düşük protein C ve yüksek fibrinojen düzeylerini ani kardiyak olay riskini (ani ölüm, AMI, VAP) artırdığı, bir protrombotik duruma neden olduğu saptanmıştır (92). AMI' lü hastalarda LDL kolesterol ve total kolesterol düzeylerini daha yüksek olarak saptadık. Yüksek fibrinojen, düşük protein C ve protein S düzeyleri ile lipit profili arasında anlamlı bir korelasyon saptamadık. Yüksek kolestrerol ve yüksek fibrinojen düzeylerinin birlikte olduğu hastalarda normal kolesterol düzeylerine sahip olan hastalarla kıyaslandığında akut koroner olay riskinin belirgin olarak yüksek olduğu bildirilmiştir (81). Yüksek fibrinojen ve yüksek kolesterol düzeyleri ile fibrinolitik aktivite arasında negatif bir ilişki saptanmıştır (93). Bu bakımdan AMI'de fibrinojen ve kolesterol düzeylerinin yüksekliğinin trombozis gelişimine katkıda bulunduğu açıktır. Gerçekten fibrinojen ve kolesterol düzeylerinin sonraki akut koroner sendromlarının prediktörü olduğu ortaya konmuştur (81).

HDL kolesterol düzeylerinin normal sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında AMI' lı hastalarda belirgin olarak daha düşük bulduk. Daha önceki çalışmalarda da HDL kolesterol düzeyleri AMI'lı hastalarda kontrollerden daha düşük olarak saptanmış olması bulgularımızı desteklemektedir(94). Yüksek total kolesterol ve

düşük HDL kolesterol düzeylerinin AMI ve reinfarktüs ile doğrudan ilişkili olduğu ortaya konmuştur(95,96). AMI' de HDL kolesterol düzeyleri ile yaş değişkeni arasında pozitif bir korelasyon saptadık. Genç infarktüslü hastalarda HDL kolesterol düzeyleri daha düşük, yaşlı infarktüslü hastalarda daha yüksektir. Bu da HDL kolesterol düzeylerini özellikle genç yaşlarda ortaya çıkan AMI'de daha önemli bir prediktör olabileceğini düşündürdü.

AMI'lı hastalarda yapılan çalışmalarda Lp(a) düzeylerinin belirgin olarak yüksek olduğu saptanmıştır (86, 87). Bu çalışmada da AMI'lı hastalarda Lp(a) düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptadık. AMI lı hastalarda Lp(a) düzeylerinin bir akut faz reaktantı gibi yükseldiği ileri sürülmüş ise de son yayınlarda bu görüş desteklenmemektedir (87). Yine Lp(a) yüksekliğinin infarktüs alanının büyüklüğü ile bağlantısız olduğu ortaya konmuştur. (87). Bir çalışmada AMI'lı hastalarda Lp(a) düzeylerinde artış olduğu ancak bireysel yanıtları çok değişken olduğu bildirilmiştir (88). Bu açıdan bakıldığında bizim sonuçlarımızda da bireysel farklılıklar belirgindi. Bu durum Lp(a) molekülünün büyüklüğünün bireysel farklılıklar göstermesiyle açıklanmaktadır (70). Yine aynı çalışmada Lp(a) düzeyindeki değişikliği LDL kolesterol ve total kolesterol değişiklikleriyle korele olduğu ve AMI'de Lp(a) düzeylerinin diğer lipoprotein düzeyleri ile bağlantılı olduğu ileri sürülmüştür (88). Ancak bu çalışmada Lp(a) düzeyindeki değişiklikler ile total kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında hiçbir korelasyon saptamadık. Bu açıdan sonuçlar önceki bazı çalışmalarla uyumsuz olmakla birlikte, Lp(a) düzeylerindeki bu değişiklikler diğer Lipoprotein ve kolesterol değişimlerinden bağımsız olduğunu ileri süren bildirimleri desteklemektedir (90).

Major bir koagülasyon inhibitörü olan antitrombin III düzeylerindeki azalmanın arteriyel ve venöz tromboz için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (97). Ancak bizim çalışmamızda antitrombin III düzeyleri bakımından hasta ve kontrol grubu arasında herhangi bir fark saptanmadı. Yine antitrombin III ile trigliserid, HDL kolesterol, Lp(a) arasında bazı ilişkiler olduğu bildirilmiştir (97). Ancak biz hasta grubunda herhangi bir korelasyon saptamadık. Pozitif ilişki olduğunu gösteren çalışmaların önemli bir kısmı normal, sağlıklı gruplarda yapılmıştır. Ancak bizim

olgularımız AMI kliniği ile gelen olgulardır. AMI'de bu korelasyonlar belki kaybolmaktadır.

AMI' lı hastalarda protein C düzeyleri ile total kolesterol düzeyleri arasında negatif bir ilişki saptadık. Total kolesterol düzeylerinin yüksek olduğu hastalarda protein C düzeyleri daha düşük olarak bulundu. Bu durum total kolesterol düzeyleri yüksek olanlarda bir protrombotik durumu yansıtmaktadır. Tarandığı kadarıyla literatürde böyle bir ilişkiye dikkat çeken bir çalışmaya rastlanmamıştır. yapılan bir çok çalışmada koroner arter hastalıklı hastalar arasında; yüksek fibrinojen ve düşük protein C düzeylerinin akut koroner olay için bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur. Bu değişiklikler akut bir tromboza bağlı iskemik riski artırabilen bir protrombotik durumu yansıtmaktadır (92). Bu hemostatik değişkenlerin saptanması koroner arter hastalıklı hastaların prognozunun değerlendirilmesinde faydalı bir etkisi olabilir.



7-ÖZET

AMI'de lipid profil değişiklikleri ve trombojenik faktörleri bir arada inceleyip, aralarında etkileşimlerin olup olmadığını ortaya koymak için çalışma planlandı.

Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğine AMI tanısıyla yatırılan kadın-erkek karışık 45 hasta alındı. Hastalarda lipoprotein (a), total kolesterol, HDL-C, LDL-C, total trigliserid, protein C, protein S, antitrombin III ve fibrinojen düzeyleri kanda uygun yöntemlerle araştırıldı. Sonuçlar 20 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Lipoprotein (a) düzeyleri hasta grubunda (27.9 ± 4.8) kontrol grubuna göre (20.4 ± 1.27) anlamlı olarak daha yüksek bulundu. ($p < 0.001$) Hasta grubunda total kolesterol, LDL-C, total trigliserid ve fibrinojen düzeyleri kontrol grubuna göre yine anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Antitrombin III düzeyleri açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Protein C, protein S ve HDL-C ise hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptandı.

Sonuç olarak, AMI'de lipoprotein (a) ve fibrinojen düzeyleri yüksek saptandı. Total kolesterol, LDL-C, ve total trigliserid düzeyleri de aynı hasta grubunda yüksek olmasına rağmen, lipoprotein (a) ve fibrinojen ile total kolesterol, LDL-C ve total trigliserid ile aralarında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Yine HDL-C düşüklüğü ile artmış lipoprotein (a) ve fibrinojen arasında da bir korelasyon gözlenmedi. Bu sonuçlara göre lipoprotein (a) ve fibrinojen AMI'de diğer değişkenlerden bağımsız birer risk faktörleri oldukları kanaatine varıldı. Çalışmamızda antitrombin III düzeyinin AMI'de prognostik bir öneminin olmadığı, ancak azalmış protein C ve protein S aktivitesinin AMI'de anlamlı, bağımsız risk faktörleri olabileceği düşünöldü. Çalışmamızda ilginç olarak yaş ile HDL-C düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon (0.444) dikkat çekti. ($p < 0.01$) Bu, HDL-C düzeyindeki bir azalmanın genç yaşlarda, ileri yaşlara göre daha anlamlı bir predispozan faktör olabileceğini

düşündürdü.Çalışmamızdan çıkardığımız diğer bir sonuç da hasta grubunda total kolesterol düzeyleriyle protein C düzeyleri arasında negatif bir korelasyon (-0.393) olduğudur.Düşük protein C düzeyleri,yüksek total kolesterol düzeyleriyle birlikte idi.



8-SUMMARY

LIPID PROFILE AND NATURAL ANTICOAGULANTS IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

In the studies carried out recently, it has been reported that lipoprotein (a) and fibrinogen levels in acute myocardial infarction (AMI) increase significantly. In our study, we aimed to identify the changes in lipoprotein (a), fibrinogen, protein C, protein S, antitrombin III and other lipid profile indicators in AMI cases and to bring forth whether there exist significant relationships between them.

Forty five patients who were admitted to the clinic of Cardiology, Medical Faculty, Dicle University with the diagnosis of AMI were included in the study. The results were compared with the values in the control group involving 20 healthy subjects. Lipoprotein (a) levels in patients group (27.9 ± 4.8) were found to be significantly higher in respect to those (20.4 ± 1.27) in the control group ($p < 0.001$). Total cholesterol, LDL-C and total triglycerid levels in patients' group were remarkably higher when compared to those in the control group, while HDL-C levels in patients' group (33.9 ± 10.18) were found to be significantly lower than those (45.6 ± 12.83) in the control group ($p < 0.001$).

Protein C and Protein S in the patients' group (71.3 ± 17.24 ; 102.3 ± 20.2) were found to be significantly lower than those (109.1 ± 5.2 ; 125.6 ± 7.7) in the control group ($p < 0.001$). Between patients' group and control group, no difference was determined from the view-point of antitrombin III levels. Fibrinogen levels in patients' group (549.2 ± 212.85) were higher in respect to those (320.8 ± 48.2) for the control group ($p < 0.001$).

9-KAYNAKLAR

- 1-Robins and Kumer; Patoloji.Ankara Güneş kitabevi.401-50.1990.
- 2-Pasternak R.C; Braunwald.E.; Sobel B.E.; Acute Miyokardial Infarction.in: Braunwald E.ed., Heart Disease. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1200-1207:1992.
- 3- Chertlin M.D.; Sokolow M.; Mcilroy M.; Clinical Cardiology. Connecticut; Apleton-Lange, Simon- Schuster Business and Professional Group. 147-200:1993.
- 4-Buja L.M.and Willerson J.T.Clinicopathologic correlates of acute ischemic Heart disease Syndromes. AM. Journal Cardiology 47: 343. 1981.
- 5 - Davies M. J et.all: Pathology of acute Miyokardial Infarction with particular reference to occlusive coronary thrombi. Br.Heart Journal 38: 659,1976.
- 6 - Fuster, V. at all: Role of Platelets and Thrombosis in coronary atherosclerotic disease and Sudden Death J.Am Col. Cardiology-5 (suppl) 175B, 1985.
- 7 - Davies M.J.et all : intramiocardial Platelet agregation in Patient with unstable angina suffering sudden ischemic cardiyac death circulation 73:418, 1986.
- 8 - Willerson J.T. et al : Speculation regarding machanism responsible for acut ischemic Hearth disease Sendromes. J.Am. col. Cardiology.8:245,1986.
- 9 - Freifeld A.G.,Schuster E.H.,and Bulkly, B.H.:non transmural versus transmural Miyocardial infarction Am. J.Med. 75:423,1983.
- 10 - De wood, M.A.,Stifter, W.F., Simpson, C.S.,et.all.: Coronary arteriographic findings soon after non-Q wawe Miyocardial Infarction.N.Eng.J.Med.315:417,1986.
- 11 - Ambrose J.A.,Tannen baum, M.A.,Alexopoulos, D.,et.all:Angiyographic progression of coronary artery desease and the development of Miyokardial Infarction. J.Am.coll. Cardiyology 12:56.1988.
- 12 - De wood M.A.,Spores J. Notske, R. Mouser,L.T.,Burroughs R.,Golden, M.S.,and Lang, H.T.Prevalance of total coronary occlusion during the early hours of tras mural Miyokardial Infarction. N. Engl.J.Med:303:897,1980.
- 13 - Muller, S.E., Tofler, G.H.,and Stone P.H.;Circadian variation and triggers of on set of acute cardiovascular disease Circulation: 79:733:1989.

- 14 - Trig, M.D., Cats, V.M., Van Capelle, F.J.L., and Wreenken, J.: Platelet Hyperactivity and prognosis in survivors of Myocardial Infarction. *N.Eng.J.Med.* 322:1549:1990.
- 15 - Hamstein, A., Wiman B., De Faire U and Blomback, M.: Increased Plasma Levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of Myocardial Infarction. *N.Engl.J.Med.* 313:1557.1985.
- 16 - Hacker, M.S., Williamson, B.D.; and Lisco, S., et al: Protein-C deficiency and acute Myocardial Infarction in the Third. Decade. *Am.J.Cardiol.* 68:137,1991.
- 17 - Nakagawa- K ; Tsuji-H; Masuda- H; et.all: Protein-C deficiency found in a patient with acute Myocardial Infarction *Int-J- Hematol.* 60(4): 273-80,1994.
- 18 - Fiore, L., Louis D., and Deykin D.: Mechanism of Hemostasis and arterial thrombosis. *Cardiology clinics* 12(3) -399 ,1994.
- 19 - Weiss HJ, Turitto VT, Baumgartner HR: Effect of Shear rate on platelet Interaction with subendothelium in citrated and native blood I. Shear rate dependent decrease of adhesion in Von Willebrand disease and the Bernard Soulier Syndrome. *J. Lab.Clin Med* 92:750,1978.
- 20 - Bennett JS, Vilaire G: Exposure of Platelet fibronogen receptors by ADP and Epinephrine. *J.clin.Invest* 64:1393,1979.
- 21- Shottil S.J, Hoxie JA, Cunningham M: Changes in the platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa Complex during platelet activation. *J.Biol.Chem.* 260:11107,1989
- 22- Marcus AJ, Weksler BD, Saffe EA: Enzymatic conversion of prostaglandin endoperoxide H₂ and arachidonic acid to prostacyclin by cultured human endothelial cells. *J.Biol Chem.* 253:7138,1978.
- 23- Rosenberg RD, Damus PS: The purification and mechanism of action of human antithrombin-heparin cofactor. *J.Biol.Chem.* 248:6490,1973.
- 24- Hoyaerts ,M, Owen, W.G., Collen, D, et al: involvement of heparin chain length in the heparin catalyzed inhibition of thrombin by antithrombin-III. *J.Biol Chem* 259:5670,1984.
- 25 - Svensson PJ, Dahlback B: Resistance to activated protein -C as a basis for venous thrombosis. *N.Engl. J. Med.* 330:517, 1994.

- 26 - Bithell T.C; Blood Coagulation : in : lee R.G. et all. Ed; Witrobe's Clinical Hemotology:USA; Lea-Fehiger.567-592;1993.
- 27 - The SCATI Group : Randomized Controlled trial of subcutaneous Calcium-heparin in acute - Miyocardial Infarction Lancet.2:182,1989.
- 28 - Clouse LH, Comp P; The Regulation of hemostazis: The Protein-C system. N.Engl.J. Med. 314:1298,1986.
- 29 - Wolker F.J., Regulation of activated protein-C by a new protein. A possible sunction for protein -S. J.Biol. Chem. 255:5521,1980.
- 30 - Sodeman W.A.; Hemostaz ve Tromboz patofizyolojisi ;Çeviri Editörü Naci Bor Sodeman's fizyopatoloji. Ankara Türkiye klinikleri Yayinevi 2:779,1992.
- 31 - Griffin, J.H. et all : Plasma protein-S difficiency and thromboembolic disease. Prog. Hematol 15:39, 1987.
- 32 - Comp PC et all: Activation of protein-C invivo. J.Clin.invest. 70:127, 1982.
- 33 - Schwartz HP et all : identification and quantitation of protein -S in human platelets. Blood 66:1452,1985.
- 34 -De Foww N.J.;Van Hirsbergh V.W.M.;De Jong W.F.;et all:The interaction of activated protein-C and thrombin with the plazminogen activator inhibitor release from human endotelial cells.Thromb.Haemost.57:176,1987
- 35-Fay W.P.,and Owen W.G;Platelet plazminogen activator inhibitor purification and characterization of interaction with plazminogen activators and activated Protein-C.Biochemistry 28:5773,1989.
- 36-Rosenberg R.D and Rosenberg J.S:Natural anti-koagulant Mechanisms.J. clin.Invest.74:1,1984.
- 37-Levy IR:Prevalance and epidemiyology of cardiovascular disease.In: Edited by Wyngarden D.J.,Smith H.L Cecil Textbook of Medicine,..,17th.Edition Philadelphia,WB saunders Company.155-158,1989.
- 38-McGill,H.C:The pathogenesis of atherosclerosis Clin.Chem.3418(B):D 33-D 39,1988
- 39-A statement from National Cholesterol Education Program,National Heart,Lung and Blood institue,National institutes of Health:Report of the expert panel on

- population strategies for blood cholesterol reduction circulation 83(6):2154-2281,1991.
- 40-La Rosa,JC:Cholesterol Lowering as a treatment for established Coronary heart disease.Circulation 85 (3):1229-1235,1992.
- 41-Packard C.J.;Shepherd J:Cholesterol,lipoproteins and atherosclerosis.Vascular Medicine Rewiev 1(1):91-98,1990.
- 42-Thompson GR :Risk faktörü olarak lipidler ve ilgili değişkenler. Çeviri Editörü Tamugur E. Hiperlipidemi el kitabı,. İstanbul Uycan yayınları 69-85 ,1991.
- 43-Ross,R:The pathogenesis of atherosclerosis N.Eng.J.Med.314(8):488-500,1986
- 44-David de Bono,J.S.:Cardiovascular Risk Factors. London, Time Mirror International Publishers Limited 56-60, 1994.
- 45-Stein E.A.:Lipids,Lipoproteins and apolipoproteins.In: Edited by Tietz,N.W. ,Textbook of Clinical chemistry, Philadelphia,WB Saunders Company 829-900,1986.
- 46-Mayes,PA:Lipid transport and storage.In: Edited by.Murray R.K.,Granner ,D.K.,Mayes P.A.;Rodweel V.W.,Harper's Biochemistry- Los Altos, 21 th Edition, ,Large Medical Publications,226-240;1988.
- 47-Brewer HB;Gregg,R.E.,Hoeg,J.M.,Fojo,S.S.;Apolipoproteins and lipoproteins in human plasma :An overview.Clin.Chem.34(8/B):B4-B8,1988.
- 48-Farmer,J.A.;Gotto,Jr,A.M.;Risk factors for Coronary artery disease;in: Edited:by Brounwald E.,Heart Disease.A textbook of Cardiovascular Medicine ,Philadelphia 4th. Edition,WB.Saunders Company.1129-1160,1992.
- 49-Thompson GR:Lipoprotein met. Çeviri editörü Tamugur E.,Hiperlipidemi el kitabı İstanbul Uycan yayınları 23-41,1991.
- 50-Schaefer E.J.;Ordovas,J.M.;Law,S.W. et all:Familial apolipoprotein A_I and C_{III} deficiency,Variant II,J.Lipid Res.26:1089,1985.
- 51-Handm,R.J.,Loscalzo.J.:Hemostazis,thrombozis,fibrinolizis and Cardiovascular disease:In: Edited by.Braunwald E., Heart Disease Philadelphia, W.B. Saunders Company.1771-1780,1992.
- 52 - Loscalzo, J.;Weinfeld, M.;Fless,G.; and Scanu, A.M.;Lipoprotein(a), fibrin binding and plazminogen activation. Arteriosclerosis 10:240, 1990.

- 53 - Scanu, A.M., and Fless, G.M.: Lipoprotein(a). Heterogeneity and biological relevance, *J.Clin. Invest.* 85:1709-1715, 1990.
- 54 - Scanu A.M., Scandrani.L : Lipoprotein(a) ; Structure, Biology and clinical relevance *Adv.Intern.Med.* 36:249-270, 1991.
- 55 - Utermann, G: the Mysteries of Lipoprotein(a) structure, Properties and possible involvement in thrombogenesis and atherogenesis. *Atherosclerosis*, 85:1-14; 1990.
- 56 - Fless, G.M., Zum mallen, M.E. Scanu, A.M: Physicochemical Properties of Lipoprotein(a) and Lipoprotein(a) derivated from dissociation of human's Plasma Lipoprotein(a). *J. Biol.Chem.* 261(19): 8712-8718-1986.
- 57 - Bersat, T.P., Innerarity, T.L., Pifas, R.E., Call, S.C., Weisgraber, K.H., Mahley R.W: Fat feeding in humans induces Lipoproteins of density less than 1.006 that are enriched in apolipoprotein(a) and that cause lipid accumulation in macrophages: *J.Clin.Invest.* 77:622-630, 1986.
- 58 - Scanu A.M: Lipoprotein(a) a. genetically determined cardiovascular pathogen in search a function. *J.Lab.Clin.Med.* 116(2):142-146, 1990.
- 59 - Heller, F.R., Parfonry, A.; Hondejkin, J.C.; The Lipoprotein(a) Significance and relation to atherosclerозis. *Acta Clinicia Belgica*, 46(6): 371-383, 1991.
- 60 - Mclean, J.W., Tomlinson J.E., Kuang, W.J., et all. cDNA Secuence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature*, 330:132-137, 1987.
- 61 - Franc, S.C., Klisah, I., Sparkes R.S., Tomlinson, J.E., Mclean J.W., Lawn, R.M., Lusic A.J: the Apolipoprotein(a) gene resides on human chromosome 6926-27, in close proximity to the homologous gene for plasminogen. *Hum. genet.*, 79:352-356, 1988.
- 62 - Lindahl, G.; Gersdort, E., Menzel, H.J., Duba, C., Cleve, H., Humpries, S., Utermann, G.: the gene for the Lp(a) Specific Glycoprotein is closely linked to the gene for plasminogen on chromosome 6. *Hum.Genet.*, 81:149-152, 1989.
- 63-Utermann G., Kraft., H.G., Menzel, H.J., Hopferwieser, T., Seitz, C: Genetres of the quantitative Lp(a) lipoprotein traft: I. Relation of Lp(a) glycoprotein phenotypes to Lp(a) lipoprotein Concentrations in plasma. *Hum.Genet.*, 78:41-46 1988.
- 64-Utermann, G., Duba, L., Menel, H.J: Genetics of the Quantitative Lp(a) lipoprotein trait: II-inheritance of Lp(a) glycoprotein phenotypes. *Hum Genet.* 78:47-50, 1988.

- 65-Uterman ,H.G., Duba,H.C.,Kemmler,H.G.,Seitz,C:Lp(a) glycoprotein phenotypes inheritance and relation to Lp(a) Lipoprotein Concentrations in plasma.J.Clin.Invest. 80:458-465.1987.
- 66-Cohen.J.,Chiese,G.,Hobs,H.H:Apolipoprotein genes of identical size are polymorphic in sequence (Abstract) Circulation ,86 (4/suppl.I) :338,1992
- 67-Brawn,M.S.,Goldstein,J.L:Plasma lipoproteins :Teaching old dogmas new tricks, Nature,330 (12) :113-114,1987.
- 68-Kostner,G.M; The interaction of Lp (a) with liver cells (abstract).Circulation 86 (4/Supp-1) : 336, 1992 .
- 69- Lackner, C.,Boerwinkle,E.,Leffert,C.,Rahmig, T.,Hobbs, H:Molecular basis of apolipoprotein (a) isoform size heterogeneity as revealed by pulsed-field gel electrophoresis.J.Clin.Invest.87:2153-2161,1991.
- 70-Scanu,A.M.Lipoprotein (a) Jama 267:3326-3329,1992.
- 71-Scott J:Lipoprotein (a) Thrombotic and atherogenic.BMJ., 303:663-664,1991
- 72-Scanu,A.M: Lipoprotein (a) a genetic risk factor for premature coronary heart disease . J.Am. Med Assoc. 267 (24) :3326-3329,1992
- 73-Henrikson, P., Angelin, B., Berylund, L., Hormonal effects on serum LP (a) levels marked reduction during estrogen treatment in males with prostatic cancer . Arterioscler.Thromb.11:1423_a (Abstract) 1991
- 74-Parra ,H.J.;Mesdovr,H.,Cochera ,C.,Dracon ,M.,Tacquet,A.,Fruchart, J.C: Lp (a) lipoprotein in patrents with chronic renal failure treated by hemodialysis,clin. Chem.,33-721,1987.
- 75-Kapelrud,H.,Bangsted,H.J.,Jorgensen ,K.D.,Berg,K.,Hansen,K.F: serum Lp (a) lipoprotein concentrations in insulin dependent diabetre patrents with microalbuminuria.BMJ. 303: 675-678,1991
- 76-Rammez, L.G.,Arauz- Phacheo,C., lackner,C., Albright,G., Adams,B.V.,Raskin, P: Lipoprotein (a) Levels in diabetes mellitus:Relationship to metabolic.Control, Ann.Int. Med.117:42-47,1992
- 77-Engler,H.,Riesen W.F.;Effect of thyroid function on concentrations of serum lipoprotein (a) : Clin.Chem 39 (12) :2466-2469,1993

- 78-Magnani ,B.,Massene .P.P.B.,Meriggi,F.,di jese,F:The Variation of serum lipoprotein (a) during surgical operations Clin.Chim. Acta,212:149-151,1992
- 79-Merlahn,E.N.,Kuller,L.H:Matthews,K.A.,Stein,E.A.:Lp (a) concentrations among pre-ahr post menopausal women overtime:The healty women study (abstract) circulation,84 (4/suppl.II):546,1991.
- 80-Gurewich,V.,Mittleman, M.(?),Jama:271:1025-1026:1994
- 81 -Hemostatic factors and the risk of miyokardial infarction or sudden death in patrents with angina pectoris Thompson SG,et all N.Engl. J.Med. 1995;332-635-41
- 82-Importance of thrombosis and thrombolysis in silent ischaemia; comparison of patients with acute miyokardial infarction and unstable angina,Gurfinkel E,Altman R.,Scazziota A., et all Br. Heart J. ;71;151-155,1994.
- 83-Maher-V.M.,Brown BG. Lipoprotein (a) and Coronary heart disease.Curr-opin-Lipidol. 6(4) :229-35.1995
- 84-Artega -A..Is lipoprotein(a) risk factor for coronary disease ? (Abs) Rev-Med-Chil 122 (10) ,1169-70,1994.
- 85-Franceschini-G ,Cofiancesco -F,Safa-O. et all.Association of lipoprotein (a) with atherothrombotic events and fibrinolltic variables.A case Control study.Thromb-Res 78 (3) :227-38,1995.
- 86-Honda-Y-;Oshima-S;Ogawa -H; et all;Plasma lipoprotein (a) Levels and fibrinolytic activity in acute miyokardial infarction (abs) Jap.Circ.J. 98 (12) :869-76,1994.
- 87-Andreassen-A,K; Berg-K; Torsvik,H: Changes in Lp(a) lipoprotein and other plasma proteins during acute miyokardial infarction.. Clin. Genet. 46 (6) :410-6,1994.
- 88-Slunga-L;Johnson-O;Dahlen-G,H;Eriksson-S;Lipoprotein (a) and acute-phase proteins in acute miyokardial infarction.Scand-J-clin-lab invest .52 (2) :99-101,1992
- 89-Vaziri-N.D;Kennedy.S.C;Kennedy.D;Gonzales,E;Coagulation fibrinolytic,and inhibitory proteins in acute Miyokardial infarction and angina pectoris Am..J.Med .93 (6) :651-7:1992.
- 90-Hamstein Anders-M.P.Hemostatic Function and Coronary Artery Disease New.Engl.J.Med.332:677-78,1995

- 91-Cortellaro-M;et all.The PLAT study.Principal Results Arterioscler-Thromb-12 (9) 1063-70,1992.
- 92-Lauribe-P;Benchimol-D;Dartigues-JF.Biological risk factors for sudden Death in patients with coronary artery disease and without heart failure.Int.J.Cardiol 34 (3) :307-18,1992.
- 93-Meade T.W; Ruddock-V;Stirling-Y; Fibrinolytic activity ,clotting factors and long term incidence of ischemic heart disease in the North wick Park Heart Study. Lancet 342;1076-1079,1993.
- 94-Ruiz-Salmeron -RJ.et all.Dehydroepiandrosterone sulfate and lipids in acute miyokardial infarction (Abst.)Rev.Clin Esp.190(8):398-402,1992.
- 95- Hosoda, S; Kimata, S ; Tamura, K; et all: Factors governing reinfarction in patient with miyokardial infarction in Japan. (abs) Jpn. Circ J. 59(3) : 130(6) ,1995.
- 96 - Lamarche B. et all. Prevalance of dyslipidemic phenotypes in ischemic heart disease (prospective results from the Quebec Cardiovascular Study) Am. J. Cardiol 75(17) : 1189.95 ,1995.
- 97 - Conlan MG; Folsom AR;Finch. A et all: Antithrombin III, assocations with age, race, sex and cardiovascular disease risc factors. The Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. Thromb-Haemost .72(4):551-6,1994.
- 98 - Fredevald,W.T., levy,RI. Fredickson, D.S:Estimation of the concentration of low density Lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge Chin,chen, 18(6): 499-507,1972.