

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ANJİYOGRFİK OLARAK GÖSTERİLMİŞ KORONER
LEZYON YAYGINLIĞININ ve BİLİNER RİSK FAKTÖRLERİNİN
HEMATOLOJİK DEĞİŞKENLER İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Mehmet SAĞIROĞLU
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Füsun GÜLTEKİN

SİVAS
2005

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Bu çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN : Prof. Dr. Bekir Çelenk
ÜYE : Prof. Dr. Emin Güftekin F
ÜYE :
ÜYE : Prof. Dr. Orhan SOLAK
Din. No.: 5102
ÜYE : Dr. Mehmet SENCAN
İç Hast. ve Nefroloji Uzmanı
Diploma No: 1867/154

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

...../...../2005

h. Ağlıoğlu
DEKAN



Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fakülte Kurulu'nun 12/03/2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlü'ğünün 28/03/2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen tez yazım kılavuzuna göre hazırlanmıştır.

İÇİNDEKİLER

Özet	iii
İngilizce Özet (Summary)	iv
Tablolar	v
Şekiller	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Ateroskleroz	4
2.1.1 Tanım	4
2.1.2 Patogenez	4
2.1.2.1 Tarihsel zemin	4
2.1.2.2 Ateroskleroz indüksiyon hipotezi	5
2.1.2.2.1 Düşük dansiteli lipoprotein birikmesi ve modifikasyonu	5
2.1.2.2.2 İnflamatuvar hücrelerin toplanması	5
2.1.2.2.3 Köpük hücre oluşumu	6
2.1.2.2.4 Antijenler ve immün aktivasyon	6
2.1.2.3 Aterosklerotik lezyon	8
2.1.2.3.1 Yağlı cizgilenmeler	8
2.1.2.3.2 Fibröz plaklar	8
2.1.2.3.3 Komplike lezyonlar	8
2.1.3 Plak aktivasyonu ve klinik sendromların oluşumu	8
2.1.4 Aterosklerotik hastalığın epidemiyolojisi	10
2.1.5 Prematür koroner arter hastalığı	10
2.2. Koroner arter hastalığında risk faktörleri	11

2.2.1 Dislipidemi	13
2.2.2. Hipertansiyon	14
2.2.3. Sigara	14
2.2.4 Diabetes mellitus	15
2.2.5 Obesite	16
2.2.6 Sedanter hayat	16
2.2.7 Psikososyal faktörler	16
2.2.8 Yaş ve cinsiyet	17
2.2.9 Aile öyküsü	17
2.2.10 Alkol	18
2.2.11 Hiperhomosisteinemi	18
2.2.12 Lipoprotein (a)	18
2.2.13 İnfeksiyon	18
2.2.14 Hemostazis ve koagülasyon faktörleri	18
2.2.14.1 Normal koagülasyon sistemi	18
2.2.14.2 Hemostatik sistem ve ateroskleroz	20
2.2.14.2.1 Protein C	21
2.2.14.2.1.1 Konjenital Protein C eksikliği	21
2.2.14.2.1.2 Edinsel Protein C eksikliği	21
2.2.14.2.2 Protein S	22
2.2.14.2.2.1 Konjenital Protein S eksikliği	22
2.2.14.2.2.2 Edinsel Protein S eksikliği	23
2.2.14.3 Antikardiyolipin antikorlar	23
2.2.14.4 Fibrinojen ve D-Dimer	25

III. GEREÇ ve YÖNTEMLER	27
IV. BULGULAR	32
V. TARTIŞMA	44
VI .SONUÇLAR ve ÖNERİLER	55
VII. KAYNAKLAR	58



ÖZET

Ateroskleroz sistemik bir hastalık olup dünyada en önde gelen ölüm nedenlerinden birisidir. Bilinen risk faktörleri, gelecekteki kardiyovasküler olayların yarısından azını önceden bildirmektedir. Öte yandan prematür ateroskleroz yaşlılara göre daha ciddi bir klinik seyir izlemekte, farklı risk profili ve prognoz göstermektedir. Bu sebeplere bağlı olarak, farklı etyolojik faktörlerin varlığı düşünülmüştür. Çeşitli hemostatik değişkenlerin, gelecekteki koroner olaylarla ilişkili olduğu bulunmuştur. Ancak hemostatik sistemin koroner arter hastalığı (KAH) ile ilişkisi tamamiyle aydınlatılamamıştır. Hangi testin rutin klinik uygulamada kullanılabileceği yada hangi belirtecin aterosklerozun fizyopatolojik görünümünü ve gelişimini yansıtabileceği bir soru işareti olarak karşımızdadır.

Bu çalışma, KAH olan, 45 yaşın altında toplam 40 erkek ve kadın hasta ile, 45 yaş ve üstündeki erkek ve 55 yaş ve üzerindeki kadın hastaları içeren 40 hasta olmak üzere iki grup hasta ile koroner anjiyografisi normal 20 kişiden oluşan kontrol grubunda planlandı. Hasta gruplarında, fibrinojen, D-dimer, protein C (PC), protein S (PS) ve antikardiyolipin Ig G antikor (aCL Ig G) düzeyleri ile KAH ve onun risk faktörleri ile arasındaki ilişki araştırılarak koroner lezyon yaygınlığı ile bir korelasyon olup olmadığını ve noninvaziv testler olarak sağlıklı ve pratik olarak kullanılabilirliğinin incelenmesi planlandı.

Çalışmamızın sonucunda fibrinojen seviyelerinin KAH varlığı ve hastalıklı damar sayısı ile ilişkili olduğu tespit edildi. D-dimer seviyelerinin KAH ile ilişkili olduğu tespit edildi. Çalışmamızda, hasta bireyler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, KAH varlığı ve lezyon yaygınlığı ile PC ve PS düzeyleri arasında ilişki tespit edilmedi. Protein C ve PS seviyelerinin KAH üzerine etkisini araştırmak için, normal PC ve PS düzeylerini tespit etmek üzere, yaş, cinsiyet, ırksal faktörler ve yaşam şekli gibi faktörlerin de gözönüne alındığı geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı. Çalışmamızda tüm hasta bireylerde aCL Ig G antikor negatif olarak tespit edildi. Antikardiyolipin antikorların toplum genelinde, KAH için bir risk faktörü ve belirteç olmadığı sonucuna varıldı. Hemostatik sisteme ait değişikliklerle, prematür KAH arasında anlamlı ilişki olmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: KAH, fibrinojen, protein C, protein S, aCL Ig G

SUMMARY

Atherosclerosis a systemic disease, is one of the most common cause of death in the world. Known risk factors show less than half of cardiovascular disease in the future. In other side, premature atherosclerosis shows more severe clinic than those in elders, and different risk profile and prognosis. For these reasons, different ethiologic factors are thought to be responsible for this result. Different hemostatic variaties are found to be associated with coronary events in the future. But the association between hemostatic system and coronary artery disease (CAD) is not exactly defined. Which test can be used clinically or which indicator can show physiopathology and progresion of atherosclerosis are the questions must be solved.

This study planned in two patients group; one group has 40 male and female patients whose ages are under 45 years, and the other group has 40 patients males are over 45 years old and females are over 55 years old, in two groups all patients CAD is confirmed by angiographically. Twenty persons with normal coronary angiography were taken as control group. In this study we planned to search an association between the levels of fibrinogen, D-dimer, protein C (PC), protein S (PS), anticardiolipin Ig G antibodies (aCL Ig G) and its risk factors and severity and extend of CAD in the patients groups. If there is a correlation are these measurements can be used for the prediction of coronary events as a noninvasive tests. At the end of the study, the association between fibrinogen levels and CAD and the number of vascular injury sides was found. There was a correlation between d dimer levels and CAD. But to show the association with extent of lesion and other risk factors, studies with large numbers are necessary. In our study no correlation was found between CAD, extent of lesion and PC, PS levels when patients group was compared with controls. To determine the effect of PC, PS levels on CAD, and to find out the normal levels of PC and PS, large epidemiologic studies which consider, age, sex, race and life style are necessary. In our study all of the patient group aCL Ig G antibodies were found negative, and aCL Ig G antibodies was not a risk factor and marker for the CAD in overall population. There was no significiant relationbetween variations of haemostatic system and premature coronary artery disease.

Keywords: CAD, fibrinogen, protein C, protein S, aCL Ig G

TABLOLAR

Sayfa no

Tablo 2.1	: KAH'nın majör risk faktörleri.....	12
Tablo 2.2	: KAH'nın risk faktörleri.....	13
Tablo 2.3	: Kanda bulunan pıhtılaşma faktörleri ve eş anlamlıları.....	20
Tablo 2.4	: Edinsel PC eksikliği nedenleri.....	22
Tablo 2.5	: Edinsel PS eksikliği nedenleri.....	23
Tablo 4.1	: Grup 1, grup 2 ve grup 3'teki hastaların yaş ve cinsiyet yönünden dağılımı.....	32
Tablo 4.2	: Grup 1, grup 2 ve grup 3'teki hastaların BMI, HDL, LDL, TG yönünden karşılaştırılması.....	33
Tablo 4.3	: Grup 1, grup 2 ve grup 3'teki hastaların aile öyküsü, DM, HT, sigara yönünden karşılaştırılması.....	33
Tablo 4.4	: Tüm hasta bireylerin (grup 1, 2) fibrinojen, d-dimer, PC ve PS değerlerinin kontrol grubu (grup 3) ile karşılaştırılması.....	34
Tablo 4.5	: Grup 1, grup 2 ve grup 3'teki hastaların fibrinojen, d-dimer, PC ve PS yönünden karşılaştırılması.....	35
Tablo 4.6	: Grup 1'deki hastalarda, DM, HT, sigara kullanımı ve aile öyküsü ile fibrinojen, d-dimer, PC ve PS düzeylerinin ilişkisi.....	36
Tablo 4.7	: Grup 1'deki hastaların BMI, TK, LDL, HDL ve TG düzeylerinin fibrinojen, d-dimer, PC ve PS düzeyleri ile ilişkisi.....	38
Tablo 4.8	: Grup 2'deki hastalarda, DM, HT, sigara kullanımı ve aile öyküsü ile fibrinojen, d-dimer, PC ve PS düzeylerinin ilişkisi	39
Tablo 4.9	: Grup 2'deki hastaların BMI, TK, LDL, HDL ve TG düzeylerinin fibrinojen, d-dimer, PC ve PS düzeyleri ile ilişkisi.....	41
Tablo 4.10	: Hasta bireylerin hastalıklı damar sayısına göre fibrinojen, d-dimer, PC ve PS değerlerinin karşılaştırılması.....	41
Tablo 4.11	: 1. gruptaki hastaların hastalıklı damar sayısına göre fibrinojen, d-dimer, PC ve PS değerlerinin karşılaştırılması.....	42
Tablo 4.12	: 2. gruptaki hastaların hastalıklı damar sayısına göre fibrinojen, d-dimer, PC ve PS değerlerinin karşılaştırılması.....	42
Tablo 4.13	: 1. ve 2. gruptaki hastaların Reardon'un şiddet skoru ile, fibrinojen, d-dimer, PC ve PS değerlerinin ilişkisi.....	43

ŞEKİLLER**Sayfa no**

Şekil 2.1	: Aterogenez.....	7
-----------	-------------------	---



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ateroskleroz sistemik bir hastalık olup dünyada en önde gelen ölüm nedenlerinden birisidir. Etyolojik, patofizyolojik, klinik ve epidemiyolojik karmaşıklığına rağmen, ateroskleroz önlenabilir bir hastalıktır. Aterosklerozun klinik prezentasyonları içinde iskemik kalp hastalıkları % 13.7'lik bir oranla dünya genelinde tüm ölüm oranları arasında en önde gelenidir (1). İki bin yirmi yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün hazırladığı yaşamı kısıtlayan önde gelen nedenler listesinde koroner arter hastalığının (KAH) birinci, inmenin dördüncü sırayı alacağı bildirilmiştir (2).

Ateroskleroz için risk faktörleri büyük ölçüde tanımlanmıştır. Bunlar Framingham kohort çalışmasının verileri ile yenilenmiş, diğer çalışmalarla değerlendirilmiş ve modifiye edilmiştir. Bu çalışmaların sonucunda klasik risk faktörleri tütün tüketimi, hipertansiyon (HT), dislipidemi, diabetes mellitus (DM), sedanter yaşam tarzı, obezite, sosyal faktörler (eğitim düzeyi, A tipi kişilik), cinsiyet (erkeklerde daha sık), aile öyküsü olarak sınıflandırılmıştır (3-5).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde her yıl yaklaşık 1.5 milyon kişi akut miyokard infarktüsü (AMI) geçirmekte ve bunların hemen tümü koroner arterlerin aterosklerozuna bağlı gelişmektedir. Akut miyokard infarktüslerinin yaklaşık % 45'i 65 yaş altındaki nüfusta görülmekte ve KAH'ndan ölen Amerikan erkeklerinin % 40'ı, kadınlarının % 30'u 55 yaşın altındadır (6). Görüldüğü gibi KAH toplum sağlığını tehdit eden önemli bir sağlık sorunudur. Pahalı tanı ve tedavi yöntemleri gerektirmesi nedeniyle bir sosyoekonomik problemdir. Diğer taraftan, önemli aterosklerotik risk faktörlerinin uygun yaklaşımlarla modifikasyonunun koroner aterosklerozda regresyona yol açtığı bildirilmiştir (7). Bu nedenlerden dolayı, toplum sağlığı yönünden KAH'na etki eden faktörlerin bilinmesi ve düzeltilmesi daha da önem kazanmıştır.

Ateroskleroz için bilinen risk faktörlerinin bir çoğu akut koroner sendromlu hastalarda tespit edilemez (8). United Kingdom Heart Disease Prevention Project çalışmasında, bilinen risk faktörleri nedeniyle yüksek riskli kabul edilenlerin

gelecekteki miyokard infarktüslerinin ancak üçte biri olduğu görülmüştür (9). Öte yandan prematür ateroskleroz yaşlılara göre daha ciddi bir klinik seyir izlemekte, farklı risk profili ve prognoz göstermektedir (10,11). Bu nedenle bilinen risk faktörlerinin yanında başka etyolojik faktörlerin varlığı düşünülebilir. Bu amaçla hemostatik sistem dengesizliği üzerinde durulmuştur. Çok çeşitli hemostatik etkenlerin, asemptomatik kişilerde ve koroner arter hastalarında ateroskleroz gelişiminde sorumlu olabileceği ve gelecekteki koroner olaylarla diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak ilişkili olabileceği gösterilmiştir (12-14).

Aterosklerozda bazı çalışmalarda gösterildiği gibi lokal hiperkoagulabilitenin yanında hemostatik sistemde artan prokoagulasyon ve azalan fibrinolizis yönünde bir dengesizlik vardır. Hemostatik sistem yalnızca akut olaylarda değil aterosklerozun başlangıç ve gelişiminde de etkili görülmektedir. Ancak incelenen çeşitli hemostatik değişkenlerin gösterdiği olası risk tahmini ve pratikte kullanımları tam olarak açıklanamamıştır (12-14).

Fibrinojen, koagulasyonun ortak yolunda fibrine dönüşen bir glikoprotein olup karaciğerde yapılmaktadır. Fibrin kan pıhtısının fiziksel temelini teşkil eder ve kalıcı hemostatik plağın iskeletini oluşturur. Asemptomatik ateroskleroz plağının kronik gelişimi ve progresyonundaki hemostatik sistemin önemi, histopatolojik olarak kanıtlanmıştır. Bini ve arkadaşları normal aortada hiç fibrin ve fibrin yıkım ürünü (D-dimer) tespit etmemişler, ancak aterosklerotik plaklarda yoğun fibrin ve fibrin yıkım ürünü saptamışlardır. Bu nedenle fibrinojen ve fibrin yıkım ürünlerinin plak başlangıç ve gelişiminde kritik rol oynadıkları düşünülmektedir (14,15). Semptomatik hastalarda gösterilmiş D-dimer yüksekliğinin , asemptomatik aşırı koroner aterosklerozu olan subklinik hastalarda da mevcut olduğu bildirilmiştir (16).

Normalde dengeli çalışan protrombotik ve antitrombotik mekanizmalar arasındaki denge bozulursa tromboz gelişebilir. Tromboz aterosklerotik lezyonların başlaması ve ilerlemesi olaylarında önemli bir komponent olarak alınmaktadır. Protein C antikoagülan ve profibrinolitik olmak üzere iki ana özelliğe sahiptir. Protein C'nin antiinflamatuvar etkisi de vardır. Yapılan çalışmalar antikoagülan mekanizmaların endotel vazomotor fonksiyonla paralel zarar gördüğüne işaret etmektedir. Ve bunlar ateroskleroz gerilemesi ile iyiye gidüş göstermektedir. Bu zararın artmış kardiyovasküler olay riskiyle birlikteliği düşünülebilir (17).

Antikardiyolipin antikorları, direkt olarak anyonik ve nötral fosfolipidlere karşı oluşan büyük bir antijen grubunun parçasıdır. Özellikle protein C ve S'nin de önemli hedef antijenler arasında yer aldığı belirlenmiştir (18). Şu andaki bilgilerimiz bu antikorlarla ateroskleroz arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Fare deneyleri bu antikorların proaterojenik rolünü desteklemektedir (19,20).

Bilinen klasik risk faktörleri gelecekteki kardiyovasküler olayların yarısından azını önceden bildirir. Ateroskleroz için artmış risk ile ilişkili diğer faktörlerin tanımlanması, aterosklerozun patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına, tedavi edici ve engelleyici yöntemlerin geliştirilmesine olanak sağlayabilir. Bu faktörler diğer risk faktörleriyle beraber değerlendirildiğinde, bunların belirleyicilik seviyesini yükseltebilir. Tanı konulmuş yada konulmamış olgularda gelişebilecek kardiyovasküler olayların olası birer belirteci olabileceği tezi incelemeye değerdir. Ancak mevcut kısıtlı ve çelişkili çalışmaların neticesinde daha fazla klinik ve epidemiyolojik çalışmaya ihtiyaç vardır. Bahsedilen bu değişkenler klinik ve epidemiyolojik amaçlar için uygundur. Kullanımları pratik ve stabildir.

Bu değişkenlerin birer risk faktörü olabileceği gösterilebilirse fibrinojen düşürücü tedavi ve proflaktik antikoagülasyon tedavisi ile risk azaltılabileceği öngörülebilir. Ayrıca prognoz tayininde faydalı olabilirler.

Bu çalışmada, 45 yaşın altındaki erkek ve kadın hastalarla, 45 yaş ve üzerindeki erkek ve 55 yaş ve üzerindeki kadın hastalardan oluşan iki grup hastada, fibrinojen, D-dimer, protein C, protein S ve antikardiyolipin antikor Ig G seviyeleri ile ateroskleroz ve onun risk faktörleri arasındaki ilişki araştırılarak koroner lezyon yaygınlığı ile bir korelasyon olup olmadığını ve noninvaziv tetkikler olarak sağlıklı ve pratik olarak kullanılabilirliğinin incelenmesi planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ATEROSKLEROZ

2.1.1. Tanım:

Ateroskleroz, elastik arterlerin (aorta, karotis, ve iliak arterler), büyük ve orta büyüklükteki müküler arterlerin (koroner ve popliteal arterler) hastalığıdır. Ateroskleroz, damar duvarının kalınlaşması ve esnekliğinin kaybolması ile karakterize arteriyel hastalık grubunun bir parçasıdır. Bu hastalıklar için kullanılan ortak terim arterlerin sertleşmesi anlamına gelen 'arteriyoskleroz' dur. Bu gruptaki diğer hastalıklar, küçük arterler ve arteriyollerin duvarlarında hyalen kalınlaşma ve proliferasyon ile beliren arteriyoskleroz ve müküler arterlerin media tabakasının kalsifikasyonu ile karakterize olan Mönckeberg'in mediyal kalsifik sklerozudur. Aterosklerozun hastalık süreci, primer olarak arter duvarının intima tabakasına sınırlıdır. Bu tabaka lipidler ve inflamatuvar hücreler tarafından infiltre olur ve değişik derecelerde fibrozis gelişir (21). Bu gözlem, aterosklerozu en azından kısmen damar tamiri ile ilgili yanıtların aktivasyonuna bağlı olduğu düşüncesine neden olmuştur. Arteriyel travma, mediyal düz kas hücrelerinin, intima içine göç eden, fibroblasta benzer tamir hücrelerine fenotipik modülasyonunu içeren bir iyileşme reaksiyonu başlatır. Bu hücreler, intima içinde proliferer olur ve ekstraselüler matriksi oluştururlar. Zarar damarın içinden veya dışından gelse de bu reaksiyon aynıdır. Tamir sürecinin hemen hemen tamamen intima tabakasında gelişmesinin nedeni bilinmemektedir. Ama daha uygun mekanik özellikler buna neden olabilir (22).

2.1.2. Patogenez:

2.1.2.1. Tarihsel Gelişim

Ateroskleroz oluşma ve gelişme mekanizmaları, bilim adamlarını 150 yıldan beri şaşırtmıştır. Alman patolog Rudolf Virchow 1856'da, aterosklerozun, lipidleri de içeren plazma komponentlerinin arter duvarında inflamatuvar bir yanıt ortaya çıkardığı zaman geliştiğini öne sürmüştür. Diğer bir patolog, Rokitansky, aterosklerotik lezyonun, arterlerin yüzeylerindeki trombüslerin organizasyonu ile oluştuğunu öne sürmüştür. Son yüzyılın ilk yarılarında, Anitsjkov, aterosklerotik plaklarda büyük lipid depozitlerini gözlemlediği, kolesterolün ateroskleroza neden

olabileceğini öne sürdüğü ve tavşanları kolesterol ile besleyerek insanlardakine benzer lezyonların oluştuğunu gördüğünde önemli bir yol katedilmişti (22).

Moleküler tıbbın gelişmesiyle ateroskleroz patogenezi için daha spesifik hipotezler belirtmek olası hale gelmiştir. Ross ve arkadaşları (23), 1974'de, arteriyal zararın, trombositlerden ve / veya diğer hücrelerden lokal "platelet derived growth faktor" (PDGF) salınımına neden olduğunu öne sürmüştür. Bu durum, düz kas popülasyonunda proliferatif bir yanıtı başlatabilir ve ateroskleroza yol açabilir. Bu tez "hasara cevap hipotezi" olarak adlandırılmıştır. Brown ve Goldstein'in düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptörlerini ve kolesterol metabolizmasını keşfetmesi, "kolesterol hipotezini" nin, etkin farmakolojik ve genetik araçlarla test edilmesine olanak sağlamıştır (24). Deneysel modellerde ve insanlarda, serum kolesterolü (özellikle LDL kolesterolü) ve aterosklerozun derecesi arasında direkt bir korelasyon olduğu açık bir şekilde gösterilmiştir. Bu bulgularla, ateroskleroz patogenezi ile ilgili her hipotezin, bu hastalıkta kolesterolün rolünü açıklamaya çalışması gerektiği ortaya çıkmıştır.

2.1.2.2. Ateroskleroz İndüksiyon Hipotezi

Gen silinmesi veya inaktivasyonu uygulanarak yapılan sıçan deneyleri, patogenezi basamaklarının ayrıntılı olarak incelenmesine olanak sağlamış ve son 10 yıl içinde aterosklerozun anlaşılmasında çok önemli ilerlemelere yol açmıştır (25). Günümüzde, bu çalışmalara dayanarak ortak bir hipotez ortaya konmuştur.

2.1.2.2.1 Düşük Dansiteli Lipoprotein Birikmesi Ve Modifikasyonu

Plazmada LDL seviyeleri yükseldiği zaman, çok miktarda LDL endotelyumdan geçerek intimaya gider. Transendotelyal permeabilitenin arttığı, arteriyel ağacın dallanma bölgelerinde, bu süreç hızlanır. LDL'in intimadan eliminasyonu sınırlıdır, çünkü bu bölgede mikro damarlar eksiktir. Bu nedenle, LDL ekstraselüler matriks içinde tutulur (26). Matriksin proteoglikanlarının LDL'e afinitesi vardır. Böylece LDL matrikse bağlanır ve LDL havuzu oluşur (27). LDL intimada, agregasyon, oksidasyon ve LDL komponentlerinin degradasyonunu içeren bir seri modifikasyona uğrar. Bunlar, muhtemelen , doku makrofajları tarafından oluşturulan oksijen radikallerinin saldırısıyla açıklanabilir (28).

2.1.2.2.2. İnflamatuvar Hücrelerin Toplanması

Düşük yoğunluklu lipoprotein oksidasyonu ile salınan lizofosfatidilkolin

gibi modifiye lipidler, endotel hücrelerini aktive eden sinyal molekülleri olarak rol oynayabilir (29). Bu durum damar hücresi adhezyon molekülü-1'in (VCAM-1) ekspresyonuna yol açar. VCAM-1, monositler ve T lenfositler için bir reseptördür (30). Kemokinler, makrofajlar, endotelial hücreler ve düz kas hücreleri tarafından üretilir. Mekanizması tam olarak açıklanamamış olmasına rağmen, bunların indüksiyonu, lipid birikimi ve oksidasyonu ile ilişkilidir (31). Ayrıca okside kolesterol agregatları, kemotaktik sinyalleri de üreten kompleman aktivasyonunu uyarır (32). Her iki uyarı, mononükleer hücrelerin, endotel tabakasının interselüler yarıklardan, subendotelial intima içine göçünü başlatabilir. Lipid dışında diğer uyarıların, özellikle ısı şok proteinlerinin, endotelyumu aktive ettiği ve monositlerin ve T-hücrelerinin girişini başlattığı gösterilmiştir (33).

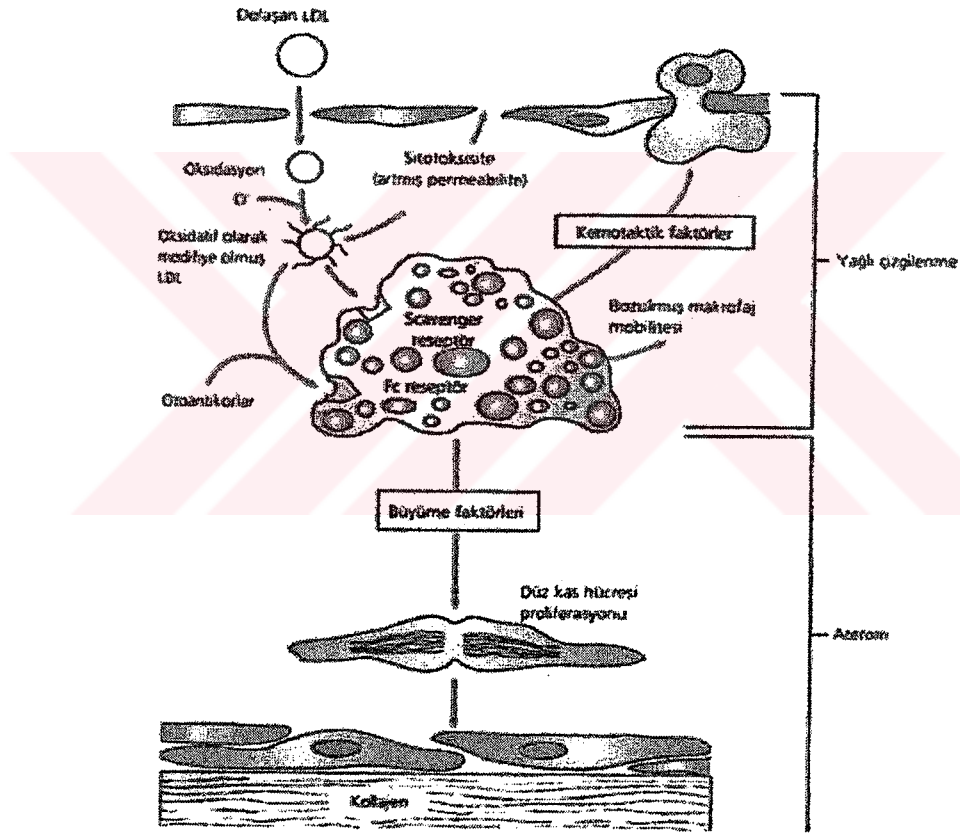
2.1.2.2.3. Köpük Hücre Oluşumu

Makrofaj, okside lipoproteinleri içine alma kapasitesi nedeniyle, kolesterolü biriktirir ve köpük hücresine dönüşür. Köpük hücresi aterosklerozun prototip hücresidir. Makrofaj içine alınan okside LDL'de bulunan kolesterol esterleri hidrolize olur ve serbest kolesterol sitoplazma içine kaçar. Sitolitik enzimler tarafından yeniden esterifiye olarak intraselüler damlacıklar olarak birikmeye başlar (28).

2.1.2.2.4. Antijenler Ve İmmün Aktivasyon

İnsanda, T-hücrelerinin plaktan izole edilmesi ve klonlanması, bunların önemli bir bölümünün okside LDL'i tanıdığını göstermiştir (34). Bu nedenle, LDL, oksidasyonla otoantijene dönüşen bir endojen partikül olarak kabul edilebilir. Okside LDL'e karşı antikolar, ateroskleroza olan hastalar ve deneysel hayvan modellerinde, yüksek titrelere bulunur. Okside LDL'e ek olarak, ısı şok proteini 60, chlamydia pneumoniae proteinleri, sitomegalovirüs ve herpes simpleks tip I gibi aday antijenler öne sürülmüştür (35). Bunlar sadece T-hücre bağımlı antijenler olarak görev yapmazlar, aynı zamanda inflamasyonu başlatmak üzere direkt olarak makrofajlar üzerine de etkilerler. Aktivasyondan sonra üretilen T-hücre sitokinleri, makrofajları, endotelial ve düz kas hücrelerini aktive eden proinflamatuvar sitokinlerdir. Aynı zamanda, inflamasyonu baskılayabilir ve fibrozisi başlatabilir. Değişik T- hücre alt grupları, farklı fonksiyonel yanıtlara yol açan, farklı sitokinleri üretirler. İnsan plağında, T-hücrelerinin çoğu, makrofaj aktivasyonu ve inflamasyona neden olan

Th1 tipindedir (36). En önemli Th1 sitokini, adhezyon moleküllerinin ekspres edilmesi için endotel hücrelerini uyarır ve prokoagulan aktiviteyi başlatan interferon- γ 'dır. İnterferon- γ düz kas hücrelerinin kollajen ve aktin yapımını baskılar ve damar duvarında hücre bölünmesini kontrol eder (35). En önemlisi, majör makrofaj aktive edici sitokindir. Makrofaj uyarımı ile tümör nekroz faktörü (TNF-alfa) ve interlokin-1 gibi inflamatuvar sitokinler ve proteolitik enzimler salınır. Bunun sonucunda büyük miktarlarda toksik oksijen ve nitrik oksid (NO) $^-$ radikalleri üretilir. Ayrıca TNF-alfa prokoagulan aktiviteyi uyarır ve endotel yüzeyinde, fibrinolitik ve antifibrinolitik faktörler arasındaki dengeyi değiştirir (37).



Şekil 2.1. Aterogenez: Yağlı çizgilenme, lipidle yüklü makrofajlarla karakterizedir. (Oksidatif olarak modifiye olmuş LDL gibi lipoproteinleri aldıkları arteriyel subintimaya gelen kan monositlerinden oluşan köpük hücreleri). Yağlı çizgilenmenin ateroma dönüşmesi, düz kas hücrelerinin çoğalması ve fibroblastlara dönüşmesi, kollajenin salınması ve tüm bu prosesi tekrarlamasına bağlıdır. Lezyon ilerledikçe, köpük hücrelerinin ölmesi, geride ekstrasellüler lipit depolanmalarını bırakır, üzerinde fibröz bir başlık gelişir. Lezyon aktif olarak büyüyen yeri ateromatöz lezyonla normal arter duvarı arasında yağ köpük hücrelerinin oluştuğu yerdir (37).

2.1.2.3. Aterosklerotik Lezyon

Uzun yıllar yapılan morfolojik incelemeler sonucunda, yağlı çizgilenmeler, fibröz plaklar ve komplike lezyonlar olmak üzere üç tip aterosklerotik lezyon tarif edilmiştir.

2.1.2.3.1. Yağlı çizgilenmeler:

Yağlı çizgilenme aterosklerozun makroskopik olarak belirlenebilen en erken bulgusudur. Çok sayıda lipid damlacığı ile dolu makrofajların (köpük hücreleri) intimada birikmesinden oluşurlar. Kan akımı yönünde sarı çizgiler şeklinde görülürler. Klinik önemi yoktur. Ancak, hemodinamik zorlanma bölgelerinde gerçek aterosklerotik, fibrin ve yağ içeren plaklara dönüşürler (22).

2.1.2.3.2. Fibröz plaklar:

Lipidler hem makrofaj hem de ekstraselüler matriks içinde bulunurlar. İntima, düz kas hücreleri ve ekstraselüler matriks proteinlerinin birikmesine bağlı olarak kalınlaşmıştır. Lipid ve makrofajlar, çoğunlukla T lenfositleri ve mast hücrelerini de içeren çekirdek bölgesinde daha sık görülür. Düz kas hücreleri ve ekstraselüler matriks, subendotelyal bölgede daha fazla miktarda bulunur ve plağın daha derin bölümünde lipid ve inflamatuvar hücreleri kaplayan fibröz bir şapka oluşturur. Koroner arterlerde fibröz plaklar çoğunlukla damarın sadece bir kısmını kaplar. Fibröz plakların, damar lümenini önemli derecede daraltacak kadar büyüseler bile, sağlam kaldıkları sürece majör klinik semptomu neden olmadıklarına inanılır. İnce fibröz şapkası olan plaklarda yırtılma riski yüksektir (21).

2.1.2.3.3. Komplike lezyonlar:

Lipidler, inflamatuvar hücreler ve fibröz dokuya ek olarak hematoma, kanama ve trombotik depozitleri de içeren plaklardır. Sıklıkla fibröz plak yırtılması sonucu gelişirler. Adventisyal vazo vazorumdan plağa giren kapillerde kanama, fibröz şapka ve luminal yüzeyde fissür, erozyon ve ülserasyonlar diğer nedenlerdir. Koroner aterosklerozda, morbidite ve mortalitenin ana nedeni bu lezyonlardır (21-23).

2.1.3. Plak Aktivasyonu Ve Klinik Sendromların Oluşumu

Lümen hacminin ilerleyici azalması efor anjinası ve intermitan kladikasyon gibi klinik semptomlara yol açabilir. Ancak çok büyük plakların bile asemptomatik

olabilmesi dikkat çekicidir. Araştırmalar akut iskeminin başlamasında trombozun rolünü desteklemektedir. Akut koroner sendrom bulunan hastalara, radyoaktif fibrinojen enjeksiyonu, taze koroner trombuslara inkorporasyonu göstermiştir. Koroner arterlerin histopatolojik olarak incelenmesi, aterosklerotik lezyonlar üzerinde mural trombüslerin saptanmasına olanak sağlamıştır. Bu lezyonların % 80'inde endotelden plak içine uzanan küçük fissürler, % 20'sinde endotelde deskuamasyon bölgeleri vardır (38-40). Bu yüzey defektleri, protrombik subendotelial materyale maruz kalınmasına ve hızlıca trombüs oluşumuna neden olur. Lezyonların çoğunda bulunan fissürler plak yırtılmasının göstergesi olarak kabul edilmiştir. Yırtılma bölgelerinde makrofaj, T-lenfosit ve mast hücrelerinin tespit edilmesi yırtılmayı başlatan olayın inflamatuvar bir mekanizma olduğuna işaret etmektedir (41,42). Bu durum kararsız anjina gibi akut koroner sendromlu olgularda dolaşımda sitokinlerin ve aktive T-hücrelerinin tespit edilmesi ile desteklenmiştir (43). Subendotelial dokuyla karşı karşıya kalan trombositler hemen aktifleşerek yüzeye yapışır ve kümelenmeye başlar. Fibrinojeni bağlayan glikoprotein IIb / IIIa ve von Willebrand faktörü bağlayan glikoprotein Ib trombosit ve doku arasındaki bağlanmayı düzenler. Trombositlerden salınan adenosindifosfat (ADP) ve diğer faktörlerin etkisi ile trombosit membran yapılarının ortaya çıkması humoral pıhtılaşma kaskadının aktivasyonunu başlatır. Humoral pıhtılaşma kaskadı protein doku faktörü (tromboplastin, TF) açığa çıktığı zaman başlar. İmmün aktivasyon plak yırtılması ve tromboplastin ekspresyonunu indükleyerek trombozu başlatır (12). Humoral pıhtılaşma için membran fosfolipidleri ve von Willebrand faktör gibi kofaktörlerde önemlidir. Antikardiyolipin antikorları, direkt olarak anyonik ve nötral fosfolipidlere karşı oluşurlar ki, mevcut bilgilerimiz bu antikorlarla aterogenez arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (18-20).

Solid trombüs oluşumu ile çoğunlukla akut koroner sendrom presipite olabilirse de özellikle fibrinolitik sistem gibi savunma mekanizmaları ile tromboz ortadan kaldırılabılır veya tam obstrüksiyon önlenebilir. Ancak, bir kaç çalışmada gösterildiği gibi, aterosklerotik hastalıklarda lokal hiperkoagulabilitenin yanında hemostatik sistemde artan prokoagulasyon ve azalan fibrinolizis yönünde bir dengesizlik vardır. Bini ve arkadaşları normal aortada hiç fibrin ve fibrin yıkım ürünü (D-dimer) tespit etmemişler, ancak aterosklerotik plaklarda yoğun fibrin ve fibrin

yıkım ürünü saptamışlardır. Bu nedenle fibrinojen ve fibrin yıkım ürünlerinin plak başlangıç ve gelişiminde kritik rol oynadıkları düşünülmektedir (14,15). Protein C antikoagulan, profibrinolitik ve antiinflamatuvar özelliklere sahiptir.

2.1.4. Aterosklerotik Hastalığın Epidemiyolojisi

Geleneksel olarak gelişmiş ülkelerin problemi olarak kabul edilse de gelişmekte olan ülkelerde yaşam süresinin uzaması ve risk altındaki kişilerin fazla olması, Çin gibi ülkelerde felç insidansının yüksek oluşu ateroskleroza dünya genelinde önde gelen ölüm nedeni yapmaktadır. Aterosklerotik hastalıklar içerisinde iskemik kalp hastalıkları % 13.7'lik bir oranla tüm dünyada ilk sıradaki ölüm nedenidir (1). Görüldüğü gibi koroner arter hastalığı toplum sağlığını tehdit eden bir sorundur. Ayrıca pahalı tanı ve tedavi yöntemleri nedeniyle sosyoekonomik bir sorundur. Diğer yandan önemli risk faktörlerinin düzeltilmesiyle aterosklerozun gerilediği gösterilmiştir (7). Bu nedenlerle ateroskleroza etki eden faktörlerin bilinmesi ve düzeltilmesi daha da önem kazanmıştır.

2.1.5. Prematür koroner arter hastalığı

45 yaşın altında görülen koroner arter hastalığı prematür KAH olarak adlandırılmaktadır. Klinik seyri silik olması nedeniyle prevalansın doğru olarak tespit edilmesi zordur.

Yediyüzatmış vakayı kapsayan bir otopsi çalışmasında, 30-34 yaş grubunda erkeklerde % 20, bayanlarda % 8 oranında koroner ateroskleroz tespit edilmiştir. Erkeklerin % 19'unda, bayanların % 8'inde sol ön inen arterde % 40 lezyon tespit edilmiştir. Framingham çalışmasında ise 10 yıllık takipte 45 yaş altında erkeklerde % 12.9, bayanlarda % 5.2 miyokard infarktüsü (MI) tespit edilmiştir (44).

Prematür aterosklerozun klinik şekli, risk profili ve prognozu yaşlı insanlardan farklılık göstermektedir. Sigara içimi bu grupta en yaygın önlenemez risk faktörüdür. Genç yaşta MI geçirenlerde sigara içimi % 73-90 olarak bildirilmektedir (10,11,45). Aile öyküsü, genç hastalarda daha yaygındır. Yapılan bir çalışmada 45 yaş altında aile öyküsü % 41, ileri yaşta ise % 12 olarak bildirilmiştir (10). Lipid anormallikleri daha çok hiperkolesterolemi şeklinde olup yaşlı insanlarla aynı özelliklere sahiptir. Bazı çalışmalarda yüksek trigliserid ve daha düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyeleri bildirilmektedir. Diabetes mellitus ve hipertansiyon daha az sıklıktadır. Genç hastalarda bozulmuş glukoz toleransı % 65

olarak bildirilmektedir (46).

Klinik şekli yaşlılara göre farklı olup anjina pektoristen ziyade, ani ölüm ve anstabil anjina ile ortaya çıkmaktadır. Yapılan bir çalışmada, 45 yaş altında % 24 anjina, % 76 akut koroner sendrom tespit edilirken 45 yaş üstünde % 51 anjina ve % 49 akut koroner sendrom tespit edilmiştir (47).

2.2. KORONER ARTER HASTALIĞINDA RİSK FAKTÖRLERİ

Risk faktörü kavramı, KAH'ndan korunmada strateji geliştirme açısından çok önemli bir adımdır. Temelde, belirli çevresel veya kişiyle ilgili faktörlerin o kişide istatistiksel olarak KAH gelişme olasılığını arttırması anlamına gelir. Pek çok sayıda risk faktörü tanımlanmış olmakla birlikte bunlardan ancak neden sonuç ilişkisi güçlü olanlar, doz-yanıt ilişkisi olanlar, diğer faktörlerden bağımsız olarak etkileri gösterilmiş olanlar ve değişik popülasyonlarda kararlı biçimde etkisi gösterilmiş olanlar major risk faktörü olarak kabul edilirler. Risk faktörleri büyük ölçüde tanımlanmış ve Framingham kohort çalışmasının verileri ile yenilenmiş, ve diğer çalışmalarla değerlendirilmiş ve modifiye edilmiştir (3). Bu risk faktörlerinin önemi Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) geniş bir çalışması (WHO MONICA) ile onaylanmıştır. Bu projenin de gösterdiği gibi, Kuzey Amerika, Avusturalya ve Batı Avrupa'da azalan koroner arter hastalığı prevalansında sigara, HT ve kolesterol ile savaşın büyük rolü olmuştur. Buna karşılık Doğu Avrupa ve Asya'da artan KAH prevalansında, obesite ve diğer çevresel faktörlerde olumsuz yönde gidiş etkili olmuştur (4). Risk etmenlerinin belirlenmesinin ardından, bunları ortadan kaldırmaya yönelik çalışmalar başlamıştır. Çok yönlü risk faktör modifikasyonunun kardiyak mortaliteyi azalttığına yönelik çok sayıda çalışma vardır. Örneğin SCRIP çalışmasında diyet, yaşam tarzı modifikasyonu, egzersiz ve farmakolojik tedavi ile kardiyak olaylarda % 50'ye varan azalma sağlanmıştır (7,48).

Bir risk faktörüyle hastalığın ilişkisinin mutlaka nedensellik anlamı taşımadığı hatırdta tutulmalıdır. Bu anlamda bilinen klasik majör risk faktörlerine (hiperlipidemi, sigara kullanımı, HT, DM gibi) ek olarak son yıllarda yeni bazı risk faktörlerinin de önem taşıdığı öngörülmüştür. Bunlar arasında hemostatik faktörler, serum homosistein düzeyi, insülin direnci sayılabilir (3).

Bir risk faktörünün hastalık ile ilişkisi olduğu gözlemlendikten sonra gelecek olan soru bu ikisi arasında bir nedensellik bağıntısı olup olmadığı sorusudur. Buna en iyi

cevap randomize klinik çalışmalarla verilebilir. Ancak bu, tüm risk faktörleri için her zaman geçerli değildir. Bazı faktörler değiştirilemeyeceği gibi bazılarında da kişileri maruz bırakmak etik değildir. Bu nedenle risk faktörlerinin değerlendirilmesi vaka-kontrol çalışmalarında (retrospektif) olduğu gibi kişide hastalığın bulunup bulunmamasına bakılarak veya kohort çalışmalarında (prospektif) olduğu gibi kişinin ilgili risk faktörüne maruz kalıp kalmadığına bakılarak yapılır (3).

Bilinen risk faktörlerinin bazıları majör risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (49).

Tablo 2.1.KAH'nın majör risk faktörleri

1. Yaş : Erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55 veya erken menopoz.
2. Aile öyküsü : Birinci derecede erkek akrabalarda < 55 yaş, kadın akrabalarda < 65 yaşta Mİ veya ani ölüm bulunması.
3. Sigara içiyor olmak.
4. HT (TA $> 140/90$ mmHg) veya antihipertansif tedavi alıyor olmak.
5. Total kolesterol > 200 mg/dl, LDL-kolesterol > 130 mg/dl.
6. HDL-kolesterol < 35 mg/dl.
7. DM.

Mİ: Miyokard infarktüsü

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

DM: Diabetes Mellitus.

HT: Hipertansiyon

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

Framingham çalışması, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılan MONICA çalışması ve PROCAM çalışması ile değerlendirilen ve onaylanan bu risk faktörlerinin bazıları değiştirilebilir, diğerleri ise değiştirilemez özelliindedir (Tablo 2.2) (3-5,49).

Tablo 2.2.KAH risk faktörleri

Değiştirilemez	Değiştirilebilir
Yaş	Sigara
Cinsiyet	Dislipidemi
İrk	Glukoz intoleransı
Heredité	Hipertansiyon
ACE genotipi	Obesite
Lipoprotein (a) düzeyi	Alkol alımı
Hemostatik faktörler	Sedanter hayat
Familyal dislipidemi	Sosyal faktörler (A tipi kişilik)

ACE : Angiotensin konverting enzim

2.2.1. Dislipidemi

Dislipidemi plazma lipid metabolizmasının bozukluğunu ifade eder ve hiperkolesterolemiden hipoalfalipoproteinemiye kadar değişen farklı şekilleri vardır. Hiperlipidemi ise plazma total kolesterol (TK) ve trigliserid (TG) yüksekliği ifade eder.

Plazmadaki kolesterolün çoğu LDL tarafından taşınır. En aterojen lipoprotein olan LDL düzeyleri, total ve doymuş yağların fazla tüketilmesi, aşırı kalori alınması, obezite ve fiziksel inaktivite ile artar. Ayrıca plazmadan LDL temizlenmesini sağlayan LDL reseptörlerine genetik nedenlerle düşük afinite olması da plazma LDL düzeylerini yükseltir (50).

Serum kolesterolü ile KAH gelişimi arasında sürekli, dereceli ve kuvvetli bir ilişki olduğu erken epidemiyolojik çalışmalardan Framingham ve MRFIT'de gösterilmiştir (3,51). Yaklaşık 400.000 kişinin tarandığı MRFIT çalışmasında total kolesterol ve koroner olaylar arasında adeta lineer bir ilişki olup, eğri 200 mg/dl üzerinde dikleşmektedir (51). Özellikle Lipid Research Clinics-CPPT ve Helsinki çalışmalarından çıkan sonuç, total kolesterol düzeylerinde sağlanacak % 1'lik düşüşün, koroner olayları % 2 oranında azaltacağı şeklindedir (52).

Framingham ve Swedish çalışmalarında serum TG yüksekliği ile KAH riski arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir (3,53). Hipertrigliseridemi ve buna sıklıkla eşlik eden düşük HDL, insülin rezistansı, küçük yoğun LDL ve abdominal obezite

koroner arter hastalığı için risk oluşturur. Diabetes mellitus ve kronik böbrek yetmezliği gibi hipertrigliseridemiye neden olan hastalıklar da artmış KAH riski göstermektedirler.

Yüksek yoğunluklu lipoprotein ateroskleroz gelişiminde koruyucu bir rolü vardır. Aterosklerotik lezyonlardan kolesterolün geri alınmasının HDL tarafından ve muhtemelen reseptör bağlantılı mekanizmalarla sağlandığı hipotezi ileri sürülmüştür. Özellikle apoprotein-A1 içeren HDL, apoprotein-A2 içeren HDL'e göre daha fazla koruyuculuk özelliği içerir. Düşük HDL, yani 35 mg/dl altındaki HDL değerlerinin önemli ve bağımsız bir koroner risk faktörü olduğu bilinmektedir (54).

2.2.2. Hipertansiyon

Hipertansiyon, ateroskerozu hızlandırır ve KAH için bağımsız bir risk faktörüdür. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda hipertansiyonu bulunan fakat diğer kardiyovasküler riski düşük olan hastalarda 8 yıl içinde vasküler olay gelişme riski % 4.6 belirlenirken diğer risk faktörlerinin varlığında % 70.8 olarak bulunmuştur. Hiperkolesterolemi ile HT arasındaki ilişkide insülin rezistansı ve hiperinsülinemi rol oynayabilir (55). Hipertansiyon aterogeneze birbiriyle bağlantılı birkaç mekanizma üzerinden katkıda bulunur. Endotel disfonksiyonu HT'un erken evrelerinden itibaren ortaya çıkar. Endotele bağımlı vazodilatatörlere yanıtın azalması, lipoproteinlere karşı damar permeabilitesinin artması, endotelin üretimi ve artmış lökosit yapışabilirliği endotel disfonksiyonunun aterogenezi destekleyen olumsuz etkileridir. Hipertansif süreç, hem küçük, hem de büyük arterlerin yapısal yeniden biçimlenmesi ile ilişkili olabilir. Küçük arterlerde damar düz kası kütlesi artmadan lümen daralır. Büyük arterlerde ise yeniden biçimlenme esnasında lümen genişler. Vasküler hücre büyümesi ve proliferasyonu HT tarafından uyarılabilir. Hipertansiyon ve KAH arasındaki ilişki hipertansif sayılamayacak değerlerde başlamaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda gerek sistolik gerekse de diastolik kan basıncı arttıkça KAH insidansının arttığı gösterilmiştir. Kan basıncının düşürülmesi ile KAH ve inme riskinin azaltıldığı randomize çalışmalarla gösterilmiştir (56,57).

2.2.3. Sigara

Bütün risk faktörleri içinde en önlenebilir olanı sigara içimidir. Diğer risk faktörlerinden bağımsız olmakla beraber onlarla sinerjik etki gösterebilir. Çok sayıda

epidemiyolojik çalışma sigara içenlerde ölümcül koroner olayların % 70 arttığını göstermiştir (58,59).

Kardiyovasküler hastalıklar ile sigara arasındaki ilişki kanıtlanmış olsa da, bu ilişkinin altında yatan mekanizmalar yeterince aydınlık değildir. Sigara, aterom plaklarının, özellikle de abdominal aorta ve alt ekstremitelerdekilerin sıklığında bir artmaya yol açmaktadır. Sigaranın aterojenik etkilerini kan fibrinojen konsantrasyonunu yükselterek, trombosit tepkilerini artırarak ve sekonder polisitemiyi indükleyerek kan viskozitesini arttırmak yoluyla yaptığı düşünülmektedir. Aynı zamanda damar duvarında immünolojik reaksiyonları başlatır. Ek olarak, endotel disfonksiyonu tarafından indüklenen değişmiş vasküler reaktivite ve / veya nikotin, damar tonusunun artmasını kolaylaştırır. Sigara, ayrıca HDL kolesterolünü azaltır ve LDL kolesterolün oksidasyonunu, muhtemelen sigara dumanındaki serbest radikaller yoluyla kolaylaştırır, endotelden lipid permeabilitesini artırır. Bir hipoteze göre de sigara dumanı ve içindeki metabolitler mutajenik bir etki göstererek damar düz kas hücrelerinin monoklonal proliferasyonuna yol açabilirler (55,60).

2.2.4. Diabetes Mellitus

Diabetik hastalarda KAH sıklığı 2-4 kat daha fazla olup, tip 2 DM'de en sık ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Diabetes mellitus, dislipidemi, HT, obezite ve insülin rezistansı ile ateroskleroz arasında sıkı bir ilişki vardır. Bu faktörlerin etkisi ile oluşan endotel hasarı aterosklerozun ilk bulgusudur (61-63). Endotel hasarında, azalan nitrik oksid üretimi ve artan oksijen radikallerine bağlı mekanizmaların etkisi gösterilmiştir (64). Ayrıca endotel disfonksiyonunun inflamatuvar sitokinlerle bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Bir çok epidemiyolojik çalışmada bazal sitokin seviyelerindeki artışın tip 2 DM ve santral obezite gelişimi ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Yakın dönemlerde yapılan çalışmalarda, visceral yağlanmada azalma veya farmakolojik ajanlarla sitokin aksının değiştirilmesi ile endotel disfonksiyonunda belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (65,66). Oluşan endotel hasarı monosit ve trombositlerin adhezyonuna neden olur. Monositler endotele göç edip, makrofaj haline gelir. Daha sonra lipid depolayıp köpük hücreleri oluştururlar. Hiperglisemi bazik fibroblast büyüme faktörünü de içeren bir çok büyüme faktörünü etkiler. Buna ek olarak, kollajen tip IV, fibronektin ve laminin

gibi bağ dokusu bileşenlerini artırır. Ayrıca inflamatuvar hücre toplanmasına ve hücresel proliferasyona neden olan glikolizasyon ürünlerinin üretimine neden olur (67). Önemli bir vazokonstriktör olan endotelin 1'i artırır. Hiperinsülinemi ve insülin direnci düz kaslarda kolesterol sentezini uyarır, düz kas hücre proliferasyonunu artırır. Düşük yoğunluklu lipoprotein bağlanmasını ve kan basıncını artırır. Protrombotik yolları uyarır. Diabetes mellituslu hastalarda okside LDL ve lipoprotein(a) artışlarına rastlanabilir. Anormallik olmasa bile lipoproteinlerin glikolizasyonu fonksiyon bozukluklarına neden olur. Örneğin glukoz apo B 100 içeren HDL tromboksan yapımını artırır ve antitrombolitik prostoglandinleri azaltır. Diabetik hastalarda trombosit aktivitesi, von Willebrand faktörü ve FVIII artmış, doku plazminojen aktivatör inhibitörü azalmasına bağlı olarak fibrinoliz bozulmuştur. Hiperglisemi, hiperinsülinemi, insülin direnci, büyüme faktörleri ve sitokinler düz kas hücre proliferasyonunu uyarıp aterosklerotik plakta yoğun bağ doku birikimine neden olur (67,68).

2.2.5. Obesite

Şişmanlık, KAH ile ilgili erken dönem epidemiyolojik çalışmalarda tek değişkenli (univariate) analizler sonucunda bir risk belirleyicisi olarak gözükmiştir. Karın bölgesindeki yağ birikimi KAH riski açısından çok daha önemlidir.

Vücut kitle indeksi (kilo / metre olarak tanımlanan boyun karesi) ile mortalite arasında doğrusal bir ilişki vardır. Şişmanlık ile HT, glukoz intoleransı, trigliserid yüksekliği ve HDL düşüklüğü genelde birlikte olur, bunlar da artmış koroner riske katkıda bulunurlar (69).

2.2.6. Sedanter hayat

Düzenli egzersizin hem kardiyovasküler sisteme, hem de kardiyak risk faktörlerinden kan basıncı, lipid profili, glukoz toleransı, obezite ve tromboza eğilim üzerinde olumlu etkilerinin olduğu bilinmektedir. Fizik aktivite azlığının KAH riskini iki kat arttırdığı gösterilmiştir (70).

2.2.7. Psikososyal faktörler

Stres ve A tipi kişilik yapısının KAH gelişiminde rölatif ve düşük risk oluşturduğuna inanılmaktadır. Bu faktörlerin etkisi mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Ancak aşırı adrenerjik stimülasyon ile artan kan basıncı ve koroner vazokonstriksiyon, stres altındaki kişilerde değişen lipid profili şüphelenilen

etmenlerdir. Ayrıca sinir sistemi aktivitesinde yaptıkları değişikliklerle koroner arterleri etkileyen bir hiperkoagulabiliteye neden olabilirler (71). Yapılan yeni bir meta analizde D-dimer ile koroner olay riski arasında kuvvetli ilişki olduğu gösterilmiştir (72).

2.2.8. Yaş ve cinsiyet

Koroner arter hastalığının klinik belirtileri kadınlarda yaklaşık 20 yıllık bir gecikmeyle ortaya çıkmaktadır. Bu korunmuşluk iki cins arasındaki hormonal farklılık sonucudur. Erkeklerde puberteyle birlikte artan testosteronun etkisi ile LDL kolesterol yükselip HDL kolesterol düşer. Kadınlarda ise puberte dönemiyle birlikte östrojen seviyeleri rölatif olarak yükselir. Östrojen HDL’i arttırırken TG ve LDL’i düşürür. Doğal veya yapay olarak menopoza girmiş kadınlarda ise HDL düşerken LDL ve TK yükselir. Sonuçta KAH riski erkeklerle aynı düzeye ulaşır.

Arterlerde dihidrotestosteron, progesteron ve östrojen reseptörleri mevcuttur ve bu hormonlar ateroskleroz ve sekellerinin gelişimini doğrudan etkileyebilirler. Vaka-kontrol çalışmalarında postmenopozal dönemde hormon replasman tedavisi ile anjiyografik olarak gösterilmiş koroner lezyonlarda azalma olduğu gösterilmiştir. Ancak bu etkiler henüz tatminkar bir şekilde ortaya konmamıştır. Sonuçta cinsiyet farkının nedenlerinin önemli bir kısmı halen iyi bilinmemektedir (73).

2.2.9. Aile öyküsü

Aile öyküsü olan kişilerde erken KAH riski 12 kat artar. Bu artan risk, kısmen, genetik temelleri bilinen lipid metabolizma bozuklukları, DM ve HT gibi kardiyak risk faktörlerine atfedilebilir. Bu nedenle ateroskleroza yönelik aile anemnezi alınırken yalnızca KAH’na yönelik değil DM, HT, obesite ve lipid metabolizma bozuklukları gibi hastalıklar hakkında da bilgi edinilmelidir.

Moleküller biyolojideki gelişmeler ile bu risk faktörünün adı altında bir çok yeni risk faktörü ve genetik sorumluları bir bir aydınlatmaktadır. Lipid metabolizma bozukluğu, trombotik eğilim sağlayan genler, homosistein düzey belirleyicileri, anjiyotensin dönüştürücü enzim genotip belirleyicileri, endotel fonksiyon belirleyicileri ve daha birçok etmen aydınlatıldıkça koroner riski oluşturan genler ortaya çıkmaktadır (73).

2.2.10. Alkol

Alkol kullanımı ile KAH arasındaki ilişki pek çok araştırmada incelenmiştir. Alkolün HDL-kolesterolü yükselttiği bilinmesine rağmen, farklı çalışmalarda farklı subfraksiyonların artışı gözlenmiştir. Alkol kullanımının KAH sıklığı ve şiddetine olumlu etki oluşturduğu henüz kesinleştirilmiş olmamakla birlikte, pek çok çalışmada görülen alkol suistimali ve mortalite hızlarındaki artış, primer olarak dilate kardiyomyopati yapıcı etkisi ve HT oluşturması nedeniyle aterosklerozdan korunmak amacıyla alkol kullanımı önerilmemektedir (74).

2.2.11. Hiperhomosisteinemi

Yüksek homosistein seviyelerinin ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olduğuna dair gözlemsel bulgular artmaktadır. Epidemiyolojik veriler, homosisteinin endotelyum için toksik olduğunu gösteren laboratuvar çalışmaları ile desteklenmiştir. Bu veriler, folat kullanımıyla homosistein seviyelerinin kolayca düşürülmesi nedeniyle önemlidir (75).

2.2.12. Lipoprotein(a)

Artmış lipoprotein(a) [Lp(a)] seviyeleri, özellikle yüksek LDL düzeyleriyle beraberse artan bir KAH riski oluştururlar. Ancak, östrojen replasman tedavisi, niasin, neomisin dışında Lp(a) düzeylerini düşürücü özellikte farmakolojik ajan yoktur. Kaldı ki, kişinin LDL düzeyleri düşürülünce Lp(a) yüksekliğinin oluşturduğu risk azalmaktadır. Dolayısıyla tek başına Lp(a) düşürmenin etkisi bilinmemektedir (76).

2.2.13. İnfeksiyon

Doksanlı yıllarda infeksiyöz olayların ateroskleroza yol açan endotel hasarını başlattığı öne sürülmüştür. Özellikle Chlamydia Pneumoniae önemli bir organizma olarak suçlanmıştır (77).

2.2.14. Hemostazis ve koagülasyon faktörleri

2.2.14.1. Normal koagülasyon sistemi

Kan akımı damar yatağı içinde, belli bir akışkanlık ve hızda kesintisiz olarak devam eder. Normal şartlarda kanama veya tromboz oluşmaz. Herhangi bir nedenle damar hasarı olduğunda, aynı anda başlayan ve birlikte çalışan mekanizmalarla zedelenme bölgesinde hızlıca pıhtı meydana gelir. Bir süre sonra bu pıhtı belli bir hızla eritilir. Bu olayların kusursuz bir denge şeklinde sürdürülmesini sağlayan

sistem hemostatik sistemdir. Bu sistemde trombositler, koagulasyon proteinleri ve fibrinolitik sistem esas rolü oynar (78).

Pıhtı oluşumu damar hasarına yanıt olarak oluşan vazokonstriksiyonla başlar. Endotel zedelenmesi sonucu ortaya çıkan subendotelyal doku hem trombositlerin yapışması için zemin görevi görür, hem de doku faktörünün (tissue faktör, TF) kaynağıdır. Trombositler subendotelyal dokuya yapışınca aktive olarak serotonin, ADP, kalsiyum, fibrinojen gibi maddeler salarak, daha fazla trombositleri olaya davet eder ve trombosit agregasyonu başlar. Böylece lezyonlu bölgede bir trombosit tıkaçı oluşur. Buna primer hemostaz denir. Öte yandan eş zamanlı olarak başlayan pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu ile sağlam ve stabil bir fibrin tıkaç oluşur. Buna da sekonder hemostaz adı verilir (79).

1964 yılında öne sürülen kaskad hipotezine göre FXII aktivasyonu ile başlayan intrinsek yol ve subendotelyal bölgeden açığa çıkan TF ile başlayan ekstrinsek yolundaki reaksiyonlar sonucu oluşan son ürünler FX aktivasyonunu sağlarlar ve bundan sonra devam eden ortak yol ise fibrin oluşumu ile biter. Bu teze göre intrinsek yol asıl olandır. Ekstrinsek yol ise daha çok aksesuar niteliktedir. Ancak, FXII, prekallikrein ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen (HMWK) eksikliğinde kanama olmamasını kaskad hipotezi ile açıklamak güçtür. Aynı zamanda, TF aktivasyonu ile FX aktivasyonunun sağlanabilmesi gözönüne alınırsa hemofili A ve B' de neden kanama olduğunu açıklamakta aynı şekilde güçtür. 1977 yılında TF / FVII kompleksinin yalnızca FX'u değil FIX'u da aktive ettiği saptanınca bu faktöründe ortak yola dahil edilmesi düşünülmüştür. Tüm bunlara ek olarak seksenli yıllarda doku faktörü yolu inhibitörünün (TFPI) pıhtılaşma reaksiyonlarındaki önemini anlaşılmaya başlanması ile yeni bir hipotez öne sürülmüştür. Bu teze göre, TF, FVIIa ile kompleks oluşturarak FX ve FIX'u aktive eder. FXa ile birleşen TFPI'nün inhibitör aktivitesi ile TF / FVIIa kompleksi inhibe edilerek FX aktivasyonunun bu aşamadan sonra FIXa ve FVIIIa (intrinsek yol) üzerinden olması sağlanır. FXa, FVa, kalsiyum ve fosfolipid (protrombinaz kompleksi) varlığında protrombin trombine dönüştürülür. Trombin ise fibrinojeni fibrine çevirir. Ortak yoldaki reaksiyonlar sonucu, FXIIIa'nın etkisi ile çözünür olmayan fibrin pıhtısı oluşur (79).

Tablo 2.3 Kanda bulunan pıhtılaşma faktörleri ve eş anlamlıları

PIHTILAŞMA FAKTÖRÜ	EŞANLAMLILARI
Fibrinojen	Faktör I
Protrombin	Faktör II
Doku Faktörü	Faktör III, doku tromboplastini
Kalsiyum	Faktör IV
Proakselerin;Labil faktör	Faktör V
Stabil faktör, Prokonvertin, serum protrombin konversiyon akseleratörü	Faktör VII
Antihemofilik faktör A; Antihemofilik globulin	Faktör VIII
Antihemofilik fatör B, Christmas faktör	Faktör IX
Stuart – Power faktör	Faktör X
Plazma tromboplastin antesedanı	Faktör XI
Hageman Faktör	Faktör XII
Fibrin stabilize edici faktör	Faktör XIII
Prekalikrein	Fletcher Faktör
Yüksek molekül ağırlıklı kininojen	Fitzgerald Faktör; HMWK

Pıhtılaşma neticesinde oluşacak büyük bir pıhtı kan akımını engelleyecektir. Bu nedenle pıhtılaşmayı sadece gerekli bölgede sınırlandırmak üzere koagulasyon inhibitörleri devreye girer. Protein C, protein S ve antitrombin III değişik koagulasyon faktörlerinin inhibitörü olarak görev yaparlar (78).

Hemostazın sürekliliği için görevi biten pıhtının oradan uzaklaştırılması gerekir. Bunu fibrinolitik sistem sağlar. Fibrin oluşurken plazminojende aktive edilir. Aktivasyon, trombin, FXII'ye bağımlı yol ve plazminojen aktivatörleri aracılığı ile olur. Oluşan plazminin etkisi ile eriyen fibrinden fibrin yıkım ürünleri oluşur. Fibrinolizisin azalması tromboz ve kanamalara eğilim yaratacaktır (79).

2.2.14.2. Hemostatik sistem ve ateroskleroz

Bilinen klasik risk faktörleri, gelecekteki kardiyovasküler olayların yarısından azını önceden bildirmektedir (8,9). Bu nedenle farklı etyolojik faktörlerin varlığı düşünülmüş ve hemostatik sistem üzerinde durulmuştur. Yapılan birkaç çalışmada KAH olanlarda lokal bir hiperkoagulabilitenin yanında artmış prokoagulasyon ve azalmış fibrinolizis ile karakterize hemostatik sistem bozukluğu tespit edilmiş ve hemostatik sistemin akut olaylardan başka ateroskleroz başlangıç ve gelişiminde de rol oynayabileceği belirtilmiştir (12-14).

2.2.14.2.1. Protein C

Protein C (PC) vitamin K'ya bağımlı olarak karaciğerde sentez edilerek zimojen şeklinde dolaşıma salınır. Trombin ve endotelial reseptör trombomodulin tarafından aktive edilir. Aktive protein C, FVa ve FVIIIa'yı inhibe ederek antikoagulan etki gösterir. Bu etki protein S varlığında belirgin olarak artar. Ayrıca tam olarak anlaşılabilen bir mekanizmayla plazminojen aktivatör inhibitör-I'i (PAI-I) nötralize ederek profibrinolitik etki gösterir. Protein C'nin antiinflamatuvar etkisinde vardır. Bu etki, tümör nekrozis faktör - alfa'nın nötralizasyonuna ve endotel hücrelerine lökosit adhezyonunun inhibisyonuna bağlanmaktadır (79,80). Bu etkileri nedeniyle azalmış PC düzeylerinin trombüs formasyonunu kolaylaştırıcı potansiyel bir faktör olduğu düşünülmektedir. Tromboz ise ateroskleroz başlangıç ve gelişiminde önemli bir komponent olarak alınmaktadır. Yapılan değişik çalışmalarda PC eksikliğinin derin ven trombozu ve pulmoner tromboemboliye neden olduğu gösterilmiş, ancak ateroskleroz ve KAH ile ilişkisi aydınlatılamamıştır (81).

Protein C eksikliği konjenital ve edinsel olarak iki şekilde görülebilir.

2.2.14.2.1.1. Konjenital protein C eksikliği

Genetik geçiş genellikle otozomal dominant şeklindedir. Toplumda sıklığı 200-300'de bir olarak tahmin edilmektedir. PC eksikliğinin iki şekli vardır.

Tip I'de hem PC antijeni hem de PC aktivitesi düşüktür. Tip II'de ise antijenik PC miktarı normal, ama PC molekülü bozuk ve işlevsizdir. Hastaların çoğu tip I heterozigottur. Protein C düzeyi % 50 civarındadır. Homozigot ve çift heterozigotlarda PC % 0'a yakındır ve ağır trombotik hastalık vardır. Heterozigotların büyük bir kısmı ise asemptomatiktir (78,79).

2.2.14.2.1.2. Edinsel protein C eksikliği

Karaciğer hastalıkları, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, dissemine intravasküler koagülasyon, şok, oral antikoagulan ve kemoterapik kullanımında PC seviyesi azalır. Üremik hastalarda genelde PC seviyesi normaldir, ancak aktivitesi azalmıştır (79).

Tablo 2.4: Edinsel PC eksikliği nedenleri

-
1. Karaciğer hastalıkları (karaciğer sirozu, hepatit, akut hepatik yetmezlik vb)
 2. Dissemine intravasküler koagülasyon (akut veya kronik enfeksiyon, malignite vb)
 3. Şok
 4. Viral ve bakteriyel enfeksiyonlar
 5. Oral antikoagulan tedavi
 6. Kemoterapi (siklofosfamid, 5 florourasil, L-asparaginaz vb)
-

2.2.14.2.2. Protein S

İlk kez 1970 yılında bulunan protein S (PS) 70 kilodalton ağırlığında K vitaminine bağımlı bir proteindir. Plazmada ve trombositlerin alfa granüllerinde bulunur. Plazmada % 40-50'si C4b-bağlayıcı protein'e bağlı, % 50-60'ı ise serbest halde bulunur. Aktif olan kısım serbest olan kısımdır. Protein C'nin FVa ve FVIIIa'yı inaktive ettiği reaksiyonların kofaktörüdür. Ayrıca PC'nin profibrinolitik etkisini artırır (79).

PS eksikliği edinsel ve konjenital olarak iki şekilde görülür.

2.2.14.2.2.1. Konjenital PS eksikliği

İlk kez 1984 yılında tanımlanmıştır. Otozomal dominant kalıtım gösterir. Ancak heterozigotlarda da derin ven trombozu gelişme eğilimi vardır. Hastalığın en sık şekli olan tip I PS eksikliğinde total PS antijeni, serbest PS antijeni ve aktivitesi azalmıştır. Tip II PS eksikliğinde total PS düzeyi normal, serbest PS düzeyi düşüktür. Tip III'de ise yalnızca PS aktivitesi azalmıştır. Homozigot PS eksikliğinde yenidoğan

purpura fulminansı görülebilir. Asemptomatik olabileceği gibi derin ven trombozu, pulmoner emboli ve arteriyel tromboembolik olaylar görülebilir (79,81).

2.2.14.2.2.2. Edinsel PS eksikliği

Karaciğer hastalıkları, oral antikoagulasyon, kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, dissemine intravasküler koagülasyon, oral kontraseptif ve kemoterapik ajan kullanımı PS seviyelerini azaltır (78).

Tablo 2.5: Edinsel PS eksikliği nedenleri.

-
1. Dissemine intravasküler koagülasyon
 2. HIV enfeksiyonu
 3. Karaciğer hastalıkları
 4. Hamilelik
 5. Oral kontraseptif kullanımı
 6. Nefrotik sendrom
 7. Kemoterapi
-

2.2.14.3. Antikardiyolipin antikorlar

Kardiyolipin 4 yağ asidi içeren ve mitokondri iç membranında yerleşen bir proteindir. Total lipidlerin % 20'sini teşkil eder. Membranların çeşitli iyonlara geçirgenliğini azaltmak ve mitokondriyal enzimlerin matriks içinde tutulmasını sağlamak başlıca fonksiyonlarıdır (80,82).

Antikardiyolipin antikorlar (aCL), Ig G, Ig M ve Ig A tabiatında antifosfolipid antikor grubuna dahil antikorlardır. Bu immunoglobulinler kardiyolipin, fosfatidilserin, fosfatidilinositol, fosfatidiletanolamin, fosfatidilgliserol ve fosfatidikasite karşı özel ilgi duyarlar. Bu fosfolipidler ise trombositler, hücre membranı ve çeşitli koagülasyon proteinlerinde bulunurlar ki, bu antikorların etkisiyle yapısal ve fonksiyonel değişikliklere uğrayabilirler (18).

Antifosfolipid (aFL) antikorlar sıklıkla sistemik lupus eritematozis ve antifosfolipid antikor sendromuyla beraber bulunmaktaysa da diğer kollajen doku hastalıkları, bakteriyel, protozoal, fungal ve viral enfeksiyonlar, lenfoproliferatif hastalıklar başta olmak üzere malignensiler ve prokainamid, dolantin, hidralazin gibi

ilaçlara bağlı olarak da oluşabilmektedir. Ayrıca yaş ile birlikte artan sıklıkta, normal sağlıklı bireylerde de bulunabilirler (83).

Bilinen risk faktörlerinin aterosklerozun epidemiyolojik özelliklerinin bir kısmını açıklayabilmesi, öte yandan prematür aterosklerozun yaşlılardakinden daha ağır izlemesinin gözlemlenmesi neticesinde yapılan bir çok yeni çalışma immünolojik mekanizmaları suçlamakta, aterosklerozun kronik inflamatuvar bir hastalık olduğuna işaret etmektedir (19). Bu konudaki bilgilerimiz gen silinmesi yöntemiyle hiperkolesterolemi oluşturulmuş kısıtlı sayıdaki fare deneylerine dayanmaktadır. Okside LDL aterosklerozdaki esas antijen olarak kabul edilmektedir ki; bu deneylerde yüksek aCL antikor seviyeleri bulunan deneklerde okside LDL'e karşı yüksek titrelerde anti okside LDL antikorlar tespit edilmiştir. Bu deneylere dayanan oksidasyon hipotezine göre kardiyolipin başta olmak üzere bir çok fosfolipid hızlıca okside olmakta ve oksidasyon sırasında oluşan neoepitoplara bu moleküllerin immünojenik olmasına neden olmaktadır. Ayrıca aCL antikorlar nitrik oksid ve süperoksit üretiminde de önemli rol oynayarak plazma peroksinitrit düzeylerinde artışa yol açarlar. Peroksinitrit güçlü bir preoksidant maddedir. Bu antikorların antioksidant enzim olan parooksijenaz aktivitesine direkt müdahalesi oksidatif strese katkı yapar (84).

Beta 2 glikoprotein-I karaciğerden salgılanan fizyolojik fonksiyonu tam olarak bilinmeyen bir apolipoproteindir. Hiperlipidemisi olanlarda, klinik trombozu olan ve aCL antikor pozitifliği olanlarda plazma seviyeleri yüksek seviyelerdedir. Antifosfolipid antikor sendromlu hastalarda bu antijeni tanıyan oto antikorların aterosklerotik plak gelişimine sebep olduğunu gösteren kanıtlar vardır. Ateroskleroza meyilli farelerin beta 2 glikoprotein I ile immünizasyonu plak formasyonunu hızlandırmaktadır. Bu aterojenik etki okside LDL'in artmış uptake'ine bağlı olabilir (19,20).

Doğal antikoagulan olan protein C ve S'yi hedef alan aCL antikorların yaratacağı tromboz eğilimi şaşırtıcı değildir. Ayrıca koagülasyon aktivasyonunu bloke eden anneksin V, protrombin, plazminojen hedef antijenler arasındadır ki; tromboz ateroskleroz patogenezinde önemli bir süreçtir (18).

aCL antikorlar klinik pratikte en sık kullanılan ve hakkında en çok bilgi sahibi olunan aFL antikorlardır. Diğerlerinin tromboz ve ateroskleroza katkıları daha

az bilinmektedir. İmmünoglobulin G'nin ateroskleroz patogenezi ve tromboz ile ilişkisi Ig M'ye göre daha kuvvetlidir. İmmünoglobulin A tipi aCL antikorların bu etkileri yoktur (19).

2.2.14.4. Fibrinojen ve D-dimer

Fibrinojen karaciğerde yapılan ve üç farklı polipeptid zincirinden oluşan pıhtılaşma proteindir. Trombinin etkisiyle fibrine dönüşerek pıhtının fiziksel temelini oluşturur ve kalıcı plağın iskeletini oluşturur. Ayrıca normal trombosit fonksiyonu ve yara iyileşmesi için gereklidir. Aynı zamanda bir akut faz reaktanıdır.

Fibrinojen sentezi 4 nolu kromozomun uzun kolu üzerindeki 3 farklı gen tarafından kodlanır. Yüzde 75'i plazmada olup normal plazma konsantrasyonu 160-415 mg/dl' dir.

Trombozis ve inflamasyon ateroskleroz oluşumunda ve ilerleyişinde önemli bir rol oynar (16). Yapılan çeşitli çalışmalarda fibrinojenin kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve klasik risk faktörleriyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda tromboziste yükselmiş fibrinojen seviyeleri diğer risk faktörlerinin etkilerini ortaya çıkaran patolojik yol olabilir (85).

Fibrinojenin kardiyovasküler riski arttırabileceği ile ilgili olarak çeşitli mekanizmalar vardır. Birincisi, glikoprotein IIb / IIIa yolu ile özellikle aktive trombositleri bağlayarak trombosit agregasyonuna katılır. İkinci olarak arter duvarında fibrinojen ve fibrin infiltrasyonu ve düz kas hücresi proliferasyonu yoluyla ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Öte yandan kan viskozitesinin majör bir belirleyeni olması ve arter duvarında oluşturduğu 'shear' etkisi ile ateroskleroza etkili olabilir (85).

Dolaşımdaki D-dimer, fibrin dönüşümünün bir yansımasıdır. D-dimer çapraz bağlı fibrinin plazmin ile parçalanması ile ortaya çıkan indirgenmiş bir üründür. Akut venöz tromboembolide olduğu gibi, koagülasyon sisteminin aşırı aktive olduğu durumlarda D-dimer seviyelerinde aşırı artışlar olur (86). Bu durum koagülasyondaki trombüs formasyonunu ve çapraz bağlı fibrinin minör artışlarını yansıttığını desteklemektedir (87). D-dimer bir fibrinojen yıkım ürünü olmakla beraber hepatik sentezi arttırarak plazma fibrinojen seviyelerini yükseltir. Fibrinojen seviyeleri düzeltildikten sonra D-dimer ile KAH arasındaki kuvvetli ilişkide minimal bir azalma olduğunu gösteren çalışmalar vardır (88). Bu durum D-dimerin inflamatuvar

durumu yansıttığını düşündürmektedir. D-dimerin KAH ve diğer risk faktörleriyle ilişkisini araştıran, ve birbirleriyle uyumsuz olan çalışmalar mevcuttur (16,89). D-dimerin fibrin dönüşümünün ve hemostatik sistem aktivasyonunun global bir belirteci olabileceği düşünülmektedir (16). Bu nedenlerle D-dimer ateroskleroz patogeneğinde artan bir ilgi kazanmıştır.

Hemostatik sistemin ateroskleroz ve KAH ile ilişkisi tamamiyle açıklanamamıştır. Hemostatik sisteme ait birkaç değişkenin diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak risk tahminini gösterdiği çeşitli çalışmalarda belirtilse de, hangi belirtecin rutin klinik uygulamada kullanılabileceği yada hangi belirtecin aterosklerozun fizyopatolojik görünümünü yansıtabileceği ve ilişkili seviyeleri bir soru işareti olarak karşımızdadır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışmanın şekli

Bu çalışma kişide hastalığın olup olmadığına ve ilgili risk faktörlerine maruz kalıp kalmadığına bakılarak yapılan bir vaka-kontrol çalışmasıdır. Çalışmamız için, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığından 04/11/2003 tarih ve 3 nolu yazı ile izin alınmıştır.

3.2 Olgu seçimi

Bu çalışma Ocak 2004 ile Ekim 2004 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kardiyoloji ve İç Hastalıkları kliniklerinde yapıldı. Olgular Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesine başvuran ve Kardiyoloji ünitesince elektif şartlarda koroner anjiyografi yapılarak koroner arter hastalığı tanısı alan ve normal anjiyografiye sahip hastalar arasından seçildi. Koroner arter hastalığı tanısı alan hastalardan, 45 yaşından küçük erkek ve kadın hastalar toplam 40 kişi olmak üzere bir grupta, 45 yaş ve üzerindeki erkekler ile 55 yaş ve üzerindeki kadın hastalar toplam 40 kişi olmak üzere bir grupta toplanarak iki grup oluşturuldu. Kontrol grubu olarak, koroner anjiyografi sonuçlarına göre koroner arterleri normal olan 20 kişi seçildi. Çalışmaya alınan hastalara çalışma öncesinde bilgi verilerek, katılımları için onay alındı. Çalışmaya alınan 45 yaş altındaki (grup 1) 40 hastanın yaş ortalaması $42,12 \pm 2,21$ yıl, erkeklerde 45 yaş ve üzerindeki hastalar ile kadınlarda 55 yaş ve üzerindeki (grup 2) 40 hastanın yaş ortalaması $65,17 \pm 5,18$ yıl, kontrol grubundaki (grup 3) 20 hastanın yaş ortalaması $54,45 \pm 11,6$ yıl idi. Birinci gruptaki bireylerin 28'i (% 70,0) erkek, 12'si (% 30,0) kadın; 2. Gruptaki bireylerin 29'u (% 72,5) erkek, 11'i (% 27,5) kadın; kontrol grubundaki bireylerin ise 13'ü (% 65,0) erkek, 7'si (% 35,0) kadındı.

Hastalardan fibrinojen, D-dimer, PC, PS seviyelerini etkileyebilecek ve aCL Ig G antikor pozitifliğine sebep olabilecek durumu olanlar çalışmaya alınmadı. Bu durumlar aşağıda gösterilmiştir.

1. Akut bakteriyel veya viral infeksiyonu olanlar

2. Kronik infeksiyon ve malignensi tanısı olanlar
3. Karaciğer hastalığı olanlar (Siroz, hepatit vb.)
4. Oral antikoagulan tedavi alanlar
5. Oral kontraseptif veya hormon replasman tedavisi alanlar
6. Nefrotik sendrom tanısı almış olanlar
7. Sistemik lupus eritamatozis veya romatoid artrit gibi kollajen doku hastalığı tanısı alan hastalar
8. Antifosfolipid antikor sendromu tanısı alanlar
9. Tekrarlayan arteriyel veya venöz trombozu olanlar
10. Üç veya daha fazla sayıda açıklanamayan spontan abortusu veya açıklanamayan fetüs ölümü olan kadınlar
11. Otoimmün hemolitik anemi ve immün trombositopenik purpura tanısı olanlar

Çalışmaya bu kriterlere uyan, son 12 hafta içerisinde geçirilmiş akut koroner sendromu, ileri derece sol ventrikül disfonksiyonu ve kapak hastalığı bulunmayan, koroner anjiyografi endikasyonu Cumhuriyet Üniversitesi Tıp fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nin Kardiyoloji Ünitesince belirlenerek elektif şartlarda yapılan toplam 100 hasta alındı. Koroner arter hastaları, 45 yaşın altındaki erkek ve kadınlar (grup 1), 45 yaş ve üstündeki erkekler ile 55 yaş ve üstündeki kadınlar (grup 2) olarak 40'ar kişilik 2 gruba ayrıldı. Normal koroner anjiyografiye sahip hastalar ise kontrol grubu (grup 3) olarak alındı.

Çalışmayı oluşturan vakalar anemnez ve fizik muayene ile değerlendirildi. Yaş, cinsiyet, boy, kilo, öyküsünde HT belirtenler ve / veya kan basınçları farklı zamanlarda yapılan en az üç ölçümde $> 140 / 90$ mmHg olanlar, sigara içenler, birinci derece akrabalarında (erkeklerde 55 yaş, kadınlarda 65 yaştan önce) KAH anemnezi verenler kaydedildi. Vücut kitle indeksi (BMI) vücut ağırlığı boyun karesine bölünerek ($BMI = \text{Kg} / \text{m}^2$) hesaplandı. Hastalar DM ve dislipidemi yönünden sorgulandı. Ayrıca dosyalarından alınan ek bilgilerle kayıtlar doğrulanarak tamamlandı.

Koroner anjiyografide tespit edilen $\geq \% 50$ daraltıcı lezyonlar anlamlı tıkaçıcı koroner arter darlığı olarak kabul edilmekle birlikte, $< \% 50$ lezyonlar da KAH olarak kabul edildi. Koroner lezyonlar tutulan koroner damara göre, sol ana koroner

arter, sol ön inen koroner arter, sirkumfleks koroner arter ve sağ koroner arter olarak gruplandırıldı. Olgular hastalıklı damar sayısına göre üç gruba ayrıldı. Bu gruplar;

1. Tek damar hastalığı (1 DH)
2. İki damar hastalığı (2 DH)
3. Üç damar hastalığı (3 DH) olarak ayrıldı.

Koroner anjiyografi yapılan hastaların koroner arterleri, KAH yaygınlığı hakkında çok daha duyarlı ve nicel bilgi veren Reardon'nun Modifiye Şiddet Skoru hesaplanması için;

- Sol ana koroner arter
- Sol ön inen koroner arter; başlangıcından 1/3 orta ve distal bölümünün birleşme noktasına kadar, major septal dalının 1/3 proksimali ve major diagonal dalının 1/3 proksimali olarak üç segmente ayrıldı.
- Sirkumfleks; başlangıcından 1/3 orta ve distal bölümünün birleşme noktasına kadar ve major obtus marjin dalının 1/3 proksimali olarak iki segmente ayrıldı.
- Sağ koroner arter; başlangıcından itibaren arka inen arter orjini dahil olacak şekilde ve arka inen arterin 1/3 proksimali olarak iki segmente ayrıldı (90).

Reardon'nun modifiye şiddet skorunu tespit etmek için her bir segmentteki aterosklerotik lezyonlar şöyle puanlandı;

- Normal koroner arter: 0 puan
- Lümen çapında < %50 daralma veya düzensizlik: 1 puan
- Lümen çapında %50-74 daralma: 2 puan
- Lümen çapında %75-99 daralma: 3 puan
- Lümen çapında %100 (total oklüzyon) daralma: 4 puan

Toplam şiddet skoru bütün segmentlerin puanlarının toplamından elde edildi (90).

Gruplar sigara içimi, aile öyküsü, HT, DM, TK, LDL, HDL, TG ve BMI' leri tespit edilerek, risk faktörleri yönünden birbirleriyle karşılaştırıldı. Hasta grupları ve kontrol grubunda fibrinojen, D-dimer, PC, PS, aCL Ig G antikor çalışılarak

birbirleriyle karşılaştırıldı. Her üç gruptaki risk faktörlerinin, fibrinojen, D-dimer, PC, PS, aCL Ig G antikor değerleri ile korelasyonuna bakıldı. Grup 1 ve grup 2' deki hastalar, hastalıklı damar sayısı ile fibrinojen, D-dimer, PC, PS, aCL Ig G antikor düzeyleri arasındaki korelasyon açısından ayrı ayrı değerlendirildi. Ayrıca Reardon'un modifiye şiddet skoru kullanılarak, grup 1 ve grup 2'deki hastaların fibrinojen, D-dimer, PC, PS ve aCL Ig G antikor değerlerinin şiddet skoru ile korelasyonuna bakıldı. Çalışmamızda akut koroner olayların dışlanması ve aCL Ig M antikorun ateroskleroz patogenezi ve tromboz ile ilişkisinin Ig G'ye göre daha az olması, Ig A'nın bu etkilerinin hiç olmaması nedeniyle Ig M ve A antikorlar çalışmamıza dahil edilmedi (19).

Çalışmanın laboratuvar örnekleri Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nin Hematoloji laboratuvarı, Mikrobiyoloji laboratuvarı ve Koroner Anjiyografi laboratuvarında çalışıldı.

3.3 Fibrinojen ölçümü: Diagnostica Stago, STA Compact koagülometrede, Fibrin-Prest kiti kullanılarak, Clauss kloting yöntemine göre Hematoloji laboratuvarında çalışıldı.

3.4 D-dimer ölçümü: Diagnostica Stago, STA Compact koagülometrede, STA-Liatest D-di kiti kullanılarak, immuno-türbidimetrik yöntemle Hematoloji laboratuvarında çalışıldı.

3.5 Protein C ölçümü: Diagnostica Stago, STA Compact koagülometrede, STA-Stachrom Protein C kiti kullanılarak, sentetik kromojenik substrat yöntemiyle Hematoloji laboratuvarında çalışıldı.

3.6 Protein S ölçümü: Diagnostica Stago, STA Compact koagülometrede, STA-Liatest Free Protein S kiti kullanılarak, immuno-türbidimetrik yöntemiyle Hematoloji laboratuvarında çalışıldı.

3.7 Antikardiyolipin Ig G antikor ölçümü: Triturus cihazında, Aeskulisa Cardiolipin – GM kiti kullanılarak ELİSA yöntemiyle Mikrobiyoloji laboratuvarında çalışıldı.

3.8 Koroner anjiyografi: Hastaların KAG'leri Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nin Kardiyoloji Ünitesinin Koroner Anjiyografi Laboratuvarında Toshiba İnfinitix cc model, g 1522084 seri nolu cihaz ile yapıldı.

3.9 İstatistiksel yöntem

Çalışmamızın verileri SPSS (SPSS Ver. 10.00) paket programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde varyans analizi, Mann-Whitney U testi, Khi-kare testi, Kruskal-Wallis varyasyon analizi, Tukey testi, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, korelasyon analizi ve çoklu regresyon analizi uygulandı. Verilerimiz tablolarda ortalama \pm standart hata şeklinde belirtildi, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Birinci gruptaki bireylerin 28'i (% 70,0) erkek, 12'si (% 30,0) kadın; 2. Gruptaki bireylerin 29'u (% 72,5) erkek, 11'i (% 27,5) kadın; kontrol grubundaki bireylerin ise 13'ü (% 65,0) erkek, 7'si (% 35,0) kadındı. Cinsiyet yönünden gruplar arası farklılık, Khi-kare testi sonucuna göre istatistiksel olarak önemsizdi ($p > 0,05$), (tablo 4.1).

Tablo 4.1: Grup 1, grup 2 ve grup 3' teki hastaların cinsiyet yönünden dağılımı.

	Cinsiyet (%)	
	E	K
Grup 1	28 (% 70)	12 (% 30)
Grup 2	29 (% 72.5)	11 (% 27,5)
Grup 3	13 (% 65.0)	7 (% 35,0)
p	p > 0,05	

Grup 1: 45 yaş altındaki hastalar.

Grup 2: 45 yaş ve üzerindeki erkek hastalar ve 55 yaş ve üzerindeki kadın hastalar.

Grup 3: Kontrol grubu.

E: Erkek K: Kadın

Hasta gruplarındaki bireylerle kontrol grubundaki bireylerin BMI, TK, LDL, HDL ve TG yönünden karşılaştırılmasında gruplar arası farklılık varyans analizi sonucuna göre istatistiksel olarak önemsizdi ($p > 0,05$), (tablo 4.2).

Tablo 4.2: Grup 1, grup 2 ve grup 3'teki hastaların BMI, TK, LDL, HDL ve TG yönünden karşılaştırılması.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P
	$\bar{x} \pm Se$	$\bar{x} \pm Se$	$\bar{x} \pm Se$	
	n = 40	n = 40	n = 20	
BMI (boy/m ²)	27,87± 3,13	26,65 ± 3,49	26,70 ± 3,06	p > 0,05
T.K (mg/dl)	166,95 ± 44,70	165,05 ± 44,90	176,25 ± 46,99	p > 0,05
LDL (mg/dl)	101,25 ± 24,30	107,70 ± 30,71	109,75 ± 26,15	p > 0,05
HDL (mg/dl)	38,55 ± 9,52	37,97 ± 8,83	41,05 ± 8,25	p > 0,05
TG (mg/dl)	147,47 ± 63,88	170,20 ± 78,30	159,45 ± 71,40	p > 0,05

Grup 1: 45 yaş altındaki hastalar.

Grup 2: 45 yaş ve üzerindeki erkek hastalar ve 55 yaş ve üzerindeki kadın hastalar.

Grup 3: Kontrol grubu.

BMI: Vücut kitle indeksi

TK: Total kolesterol

LDL-K: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

HDL-K: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

TG: Trigliserid

Her üç gruptaki bireylerin aile öyküsü, sigara kullanımı, DM ve HT varlığı yönünden karşılaştırılmasında aile öyküsü, DM ve HT yönünden gruplar arası farklılık Khi-Kare testi sonucu istatistiksel olarak önemsizdi (p > 0.05), (tablo 4.3). Sigara kullanımı yönünden karşılaştırıldığında Khi-kare testi sonucu gruplar arası farklılık önemliydi. En fazla içiçilik 1. Grupta ve hastalığı olanlarda görüldü (p < 0,05), (tablo 4.3).

Tablo 4.3: Grup 1, grup 2 ve grup 3'teki hastaların aile öyküsü, HT, DM ve sigara içimi yönünden karşılaştırılması.

	Aile Öyküsü				HT				DM				Sigara				T
	Var		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var		Yok		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Grup 1	8	20	32	80	20	50	20	50	8	20	32	80	21	52,5	19	47,5	40
Grup 2	6	15	34	85	24	60	16	40	11	27,5	29	72,5	12	30	28	70	40
Grup 3	3	15	17	85	7	35	13	65	2	10	18	90	4	20	16	80	20
Sonuç	p>0,05				p>0,05				p>0,05				p<0,05				100

Grup 1: 45 yaş altındaki hastalar. Grup 2: 45 yaş ve üzerindeki erkek hastalar ve 55 yaş ve üzerindeki kadın hastalar. Grup 3: Kontrol grubu. HT: Hipertansiyon DM: Diabetes mellitus T: Toplam

Tüm hasta bireylerin (1. ve 2. grup), fibrinojen değerleri kontrol grubu (3.grup) ile karşılaştırıldığında, KAH olanlarda, olmayanlara göre fibrinojen

seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$), (tablo4.4).

Tüm hasta bireylerin (1. ve 2. grup), d-dimer değerleri kontrol grubu (3.grup) ile karşılaştırıldığında, KAH olanlarda, olmayanlara göre d-dimer seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$), (tablo 4.4).

Tüm hasta bireylerin (1. ve 2. grup), protein C ve protein S değerleri kontrol grubu (3.grup) ile karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0,05$), (tablo 4.4).

Tablo 4.4: Tüm hasta bireylerin (grup 1, 2), fibrinojen, D-dimer, protein C ve protein S değerlerinin kontrol grubu (grup 3) ile karşılaştırılması.

	Fibrinojen (mg/dl)	D-Dimer (μ g/ml)	Protein C (%)	Protein S (%)
	$\bar{x} \pm Se$	$\bar{x} \pm Se$	$\bar{x} \pm Se$	$\bar{x} \pm Se$
Grup 1-2	347,40 \pm 61,67	0,57 \pm 0,31	90,41 \pm 12,45	84,78 \pm 11,30
Grup 3	266,15 \pm 52,72	0,33 \pm 0,12	95,00 \pm 6,91	90,90 \pm 13,14
Sonuç	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Grup 1: 45 yaş altındaki hastalar.

Grup 2: 45 yaş ve üzerindeki erkek hastalar ve 55 yaş ve üzerindeki kadın hastalar.

Grup 3: Kontrol grubu.

Grup 1, grup 2 ve grup 3'teki hastaların fibrinojen değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0,05$). Gruplara ait fibrinojen değerleri ikişerli olarak karşılaştırıldığında, grup 1 ile grup 3 arasındaki farklılık, grup 2 ile grup 3 arasındaki farklılık ve grup 1 ile grup 2 arasındaki farklılık anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$), (tablo 4.5).

D-dimer yönünden gruplar karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0,05$). Gruplara ait d-dimer seviyeleri ikişerli olarak karşılaştırıldığında grup 2 ile grup 3 arasındaki farklılık anlamlı bulunurken, grup 3 ile grup 1 ve grup 2 ile grup 1 arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p > 0,05$), (tablo 4.5).

Her üç gruptaki bireyler protein C ve protein S yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p > 0,05$), (tablo 4.5).

Tablo 4.5: Grup 1, grup 2 ve grup 3'teki hastaların, fibrinojen, D-dimer, protein C ve protein S yönünden karşılaştırılması.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Sonuç
	$\bar{x} \pm Se$	$\bar{x} \pm Se$	$\bar{x} \pm Se$	
	n = 40	n = 40	n = 20	
Fibrinojen (mg/dl)	336,62± 43,74	367,07 ± 60,60	266,15 ± 52,72	p < 0,05
D-Dimer (µg/ml)	0,50 ± 0,17	0,64 ± 0,40	0,33 ± 0,12	p < 0,05
Protein C (%)	90,65 ± 11,01	92,30 ± 10,85	95,00 ± 6,91	p > 0,05
Protein S (%)	84,67 ± 10,02	84,90 ± 12,57	90,90 ± 13,14	p > 0,05

Grup 1: 45 yaş altındaki hastalar.

Grup 2: 45 yaş ve üzerindeki erkek hastalar ve 55 yaş ve üzerindeki kadın hastalar.

Grup 3: Kontrol grubu.

Kırkbeş yaş altındaki hasta bireylerin, fibrinojen, D-dimer, protein C ve protein S değerlerinin diabetes mellitus ile ilişkisi incelendiğinde, diabetes mellitusu olanlar ile olmayanlar arasında fibrinojen, D-dimer, protein C ve protein S değerleri yönünden farklılık anlamlı bulunmamıştır (p > 0,05), (tablo 4.6).

Kırkbeş yaş altındaki hasta bireylerin, fibrinojen değerlerinin hipertansiyon ile ilişkisi incelendiğinde, hipertansiyonu olanlar ile olmayanlar arasında farklılık anlamlı bulunmuştur. Hipertansiyonu olan hastalarda fibrinojen değerleri, olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p < 0,05), (tablo 4.6).

Kırkbeş yaş altındaki hasta bireylerin D-dimer, protein C ve protein S değerlerinin hipertansiyon ile ilişkisi incelendiğinde, hipertansiyonu olanlar ile olmayanlar arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur (p > 0,05), (tablo 4.6).

Kırkbeş yaş altındaki hasta bireylerin, fibrinojen, D-dimer, protein C ve protein S değerlerinin sigara kullanımı ile ilişkisi incelendiğinde, sigara kullananlar ile kullanmayanlar arasında fibrinojen, D-dimer, protein C ve protein S değerleri yönünden farklılık anlamlı bulunmamıştır (p > 0,05), (tablo 4.6).

Kırkbeş yaş altındaki hasta bireylerin, fibrinojen, D-dimer, protein C ve protein S değerlerinin aile öyküsü ile ilişkisi incelendiğinde, aile öyküsü olanlar ile olmayanlar arasında fibrinojen, D-dimer, protein C ve protein S değerleri yönünden farklılık anlamlı bulunmamıştır (p > 0,05), (tablo 4.6).

Tablo 4.6: Grup 1' deki hastalarda DM, HT, sigara kullanımı ve aile öyküsü ile fibrinojen, D-dimer, protein C ve protein S düzeylerinin ilişkisi.

			Fibrinojen (mg/dl)	D-Dimer (µg/ml)	Protein C (%)	Protein S (%)
			$\bar{x} \pm Se$	$\bar{x} \pm Se$	$\bar{x} \pm Se$	$\bar{x} \pm Se$
DM	Var	n=8	374,75 ± 37,93	0,59 ± 0,16	88,62 ± 11,01	87,62 ± 13,82
	Yok	n=32	342,56 ± 55,88	0,48 ± 0,17	86,56 ± 12,85	83,93 ± 8,96
			p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
HT	Var	n=20	368,80 ± 42,82	0,53 ± 0,18	88,40 ± 10,53	86,80 ± 9,72
	Yok	n=20	329,20 ± 53,49	0,47 ± 0,17	92,90 ± 11,29	82,55 ± 10,10
			p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Sigara	Var	n=21	357,04 ± 54,70	0,50 ± 0,15	82,90 ± 9,62	83,85 ± 8,24
	Yok	n=19	340,10 ± 53,12	0,50 ± 0,19	91,47 ± 13,78	85,57 ± 11,84
			p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
A.Ö.	Var	n=8	345,62 ± 44,94	0,57 ± 0,13	90,87 ± 12,01	86,00 ± 9,51
	Yok	n=32	334,37 ± 43,88	0,48 ± 0,18	90,59 ± 10,95	84,34 ± 10,26
			p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05

Grup 1: 45 yaş altındaki hastalar.

DM: Diabetes mellitus HT: Hipertansiyon A.Ö: Aile öyküsü

Kırkbeş yaş altındaki hasta bireylerin vücut kitle indekslerinin, fibrinojen değerleri ile arasındaki korelasyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($r = 0,55$), (tablo 4.7). Kırkbeş yaş altındaki hasta bireylerin vücut kitle indekslerinin, D-dimer değerleri ile arasındaki korelasyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($r = 0,29$), (tablo 4.7). Kırkbeş yaş altındaki hasta bireylerin vücut kitle indekslerinin, protein C değerleri ile arasındaki korelasyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($r = 0,20$), (tablo 4.7). Kırkbeş yaş altındaki hasta bireylerin vücut kitle indekslerinin, protein S değerleri ile arasındaki korelasyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($r = 0,10$), (tablo 4.7).

Kırkbeş yaş altındaki hasta bireylerin total kolesterol değerlerinin, fibrinojen değerleri ile arasındaki korelasyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($r = 0,09$), (tablo 4.7). Kırkbeş yaş altındaki hasta bireylerin total kolesterol değerlerinin, D-dimer değerleri ile arasındaki korelasyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($r = 0,03$), (tablo 4.7). Kırkbeş yaş altındaki hasta bireylerin total kolesterol değerlerinin, protein C değerleri ile arasındaki korelasyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($r = 0,22$), (tablo 4.7). Kırkbeş yaş altındaki hasta bireylerin total kolesterol değerlerinin, protein S değerleri ile arasındaki korelasyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($r = 0,01$), (tablo 4.7).

Kırkbeş yaş altındaki hasta bireylerin LDL değerlerinin, fibrinojen ile arasındaki korelasyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($r = 0,04$), (tablo 4.7). Kırkbeş yaş altındaki hasta bireylerin LDL değerlerinin, D-dimer ile arasındaki korelasyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($r = -0,08$), (tablo 4.7). Kırkbeş yaş altındaki hasta bireylerin LDL değerlerinin, protein C ile arasındaki korelasyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($r = 0,05$), (tablo 4.7). Kırkbeş yaş altındaki hasta bireylerin LDL değerlerinin, protein S ile arasındaki korelasyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($r = -0,05$), (tablo 4.7).

Kırkbeş yaş altındaki hasta bireylerin trigliserid değerlerinin, fibrinojen ile arasındaki korelasyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($r = -0,05$), (tablo 4.7). Kırkbeş yaş altındaki hasta bireylerin trigliserid değerlerinin, D-dimer ile arasındaki korelasyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($r = 0,04$), (tablo 4.7). Kırkbeş yaş altındaki hasta bireylerin trigliserid değerlerinin, protein C ile arasındaki korelasyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($r = 0,19$), (tablo 4.7). Kırkbeş yaş altındaki hasta bireylerin trigliserid değerlerinin, protein S ile arasındaki korelasyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($r = 0,12$), (tablo 4.7).

Kırkbeş yaş altındaki hasta bireylerin HDL değerlerinin, fibrinojen ile korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilememiştir ($r = 0,13$), (tablo 4.7). Kırkbeş yaş altındaki hasta bireylerin HDL değerlerinin, D-dimer ile korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilememiştir ($r = -0,27$), (tablo 4.7). Kırkbeş yaş altındaki hasta bireylerin HDL değerlerinin, protein C ile korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmiştir ($r = 0,34$), (tablo 4.7). Kırkbeş yaş altındaki hasta bireylerin HDL değerlerinin, protein S ile korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilememiştir ($r = 0,18$), (tablo 4.7).

Tablo 4.7: Grup 1'deki hastaların BMI, TK, LDL, HDL ve TG değerlerinin fibrinojen, D-dimer, protein C, protein S düzeyleri ile ilişkisi.

	Fibrinojen (mg/dl)	D-Dimer (μ g/ml)	Protein C (%)	Protein S (%)
BMI	r = 0,55	r = 0,29	r = 0,20	r = 0,10
T.K	r = 0,09	r = 0,03	r = 0,22	r = 0,01
LDL	r = 0,04	r = -0,08	r = 0,05	r = -0,05
HDL	r = 0,13	r = -0,27	*r = 0,34	r = 0,18
TG	r = -0,05	r = 0,04	r = 0,19	r = 0,12

Grup 1: 45 yaş altındaki hastalar.

BMI: Vücut kitle indeksi TK: Total kolesterol LDL-K: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
HDL-K: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein TG: Trigliserid

Erkeklerde 45 yaş ve üstünde, kadınlarda 55 yaş ve üstündeki hasta bireylerden oluşan gruptaki (2. grup) hastaların, fibrinojen, D-dimer, protein C ve protein S değerlerinin diabetes mellitus ile ilişkisi incelendiğinde, diabetes mellitusu olanlar ve olmayan hastalar arasında, fibrinojen, D-dimer, protein C ve protein S değerleri yönünden anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p > 0,05$), (tablo 4.8).

İkinci gruptaki hastaların fibrinojen, D-dimer, protein C ve protein S değerlerinin hipertansiyon ile ilişkisi incelendiğinde, hipertansiyonu olanlar ve olmayan hastalar arasında, fibrinojen, D-dimer, protein C ve protein S değerleri yönünden anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p > 0,05$), (tablo 4.8).

İkinci gruptaki hastaların fibrinojen, D-dimer, protein C ve protein S değerlerinin sigara kullanımı ile ilişkisi incelendiğinde, sigara kullananlar ile kullanmayan hastalar arasında, fibrinojen, D-dimer, protein C ve protein S değerleri yönünden anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p > 0,05$), (tablo 4.8).

İkinci gruptaki hastaların fibrinojen, D-dimer, protein C ve protein S değerlerinin aile öyküsü ile ilişkisi incelendiğinde, aile öyküsü olanlar ile olmayanlar arasında, fibrinojen, D-dimer, protein C ve protein S değerleri yönünden anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p > 0,05$), (tablo 4.8).

Tablo 4.8: Grup 2' deki hastalarda DM, HT, sigara kullanımı ve aile öyküsü ile fibrinojen, D-dimer, protein C ve protein S düzeylerinin ilişkisi.

			Fibrinojen(mg/dl)	D-Dimer(μ g/ml)	Protein C (%)	Protein S (%)
			$\bar{x} \pm Se$	$\bar{x} \pm Se$	$\bar{x} \pm Se$	$\bar{x} \pm Se$
DM	Var	n=11	348,72 \pm 73,20	0,61 \pm 0,16	97,00 \pm 14,40	83,36 \pm 11,95
	Yok	n=29	344,68 \pm 68,94	0,56 \pm 0,31	92,65 \pm 10,50	85,48 \pm 12,96
			p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
HT	Var	n=24	354,58 \pm 67,49	0,59 \pm 0,26	93,62 \pm 9,13	86,25 \pm 13,32
	Yok	n=16	332,62 \pm 71,82	0,56 \pm 0,30	90,31 \pm 13,08	82,87 \pm 11,48
			p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Sigara	Var	n=12	330,41 \pm 65,96	0,53 \pm 0,30	91,58 \pm 15,48	85,00 \pm 15,82
	Yok	n=28	352,39 \pm 70,67	0,60 \pm 0,27	92,60 \pm 8,49	84,57 \pm 11,24
			p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
A.Ö.	Var	n=6	272,50 \pm 66,59	0,40 \pm 0,13	97,50 \pm 9,00	88,83 \pm 7,46
	Yok	n=34	366,11 \pm 60,51	0,69 \pm 0,41	91,38 \pm 11,00	84,20 \pm 13,23
			p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Grup 2: Erkeklerde 45 yaş ve üzerindeki, kadınlarda 55 yaş ve üzerindeki hastalar.

DM: Diabetes mellitus HT: Hipertansiyon A.Ö: Aile öyküsü

İkinci gruptaki hasta bireylerin vücut kitle indekslerinin, fibrinojen ile arasındaki korelasyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($r = - 0,11$), (tablo 4.9). İkinci gruptaki hasta bireylerin vücut kitle indekslerinin, D-dimer ile arasındaki korelasyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($r = - 0,29$), (tablo 4.9). İkinci gruptaki hasta bireylerin vücut kitle indekslerinin, protein C ile arasındaki korelasyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($r = 0,19$), (tablo 4.9). İkinci gruptaki hasta bireylerin vücut kitle indekslerinin, protein S ile arasındaki korelasyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($r = 0,02$), (tablo 4.9).

İkinci gruptaki hasta bireylerin, total kolesterol değerlerinin, fibrinojen ile arasındaki korelasyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($r = 0,18$), (tablo 4.9). İkinci gruptaki hasta bireylerin, total kolesterol değerlerinin, D-dimer ile arasındaki korelasyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($r = 0,12$), (tablo 4.9). İkinci gruptaki hasta bireylerin, total kolesterol değerlerinin, protein C ile arasındaki korelasyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur ($r = 0,48$), (tablo 4.9). Buna göre total kolesterol arttıkça protein C artmaktadır. İkinci gruptaki hasta bireylerin, total kolesterol değerlerinin, protein S ile arasındaki korelasyon

analizinde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($r = 0,24$), (tablo 4.9).

İkinci gruptaki hasta bireylerin LDL değerlerinin, fibrinojen ile arasındaki korelasyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($r = 0,13$), (tablo 4.9). İkinci gruptaki hasta bireylerin LDL değerlerinin, D-dimer ile arasındaki korelasyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($r = 0,13$), (tablo 4.9). İkinci gruptaki hasta bireylerin LDL değerlerinin, protein C ile arasındaki korelasyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($r = 0,18$), (tablo 4.9). İkinci gruptaki hasta bireylerin LDL değerlerinin, protein S ile arasındaki korelasyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($r = 0,15$), (tablo 4.9).

İkinci gruptaki hasta bireylerin HDL değerlerinin, fibrinojen ile arasındaki korelasyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($r = 0,17$), (tablo 4.8). İkinci gruptaki hasta bireylerin HDL değerlerinin, D-dimer ile arasındaki korelasyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($r = 0,06$), (tablo 4.9). İkinci gruptaki hasta bireylerin HDL değerlerinin, protein C ile arasındaki korelasyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($r = 0,11$), (tablo 4.9). İkinci gruptaki hasta bireylerin HDL değerlerinin, protein S ile arasındaki korelasyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($r = 0,15$), (tablo 4.9). İkinci gruptaki hasta bireylerin TG değerlerinin, fibrinojen ile arasındaki korelasyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($r = 0,03$), (tablo 4.9). İkinci gruptaki hasta bireylerin TG değerlerinin, D-dimer ile arasındaki korelasyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($r = -0,25$), (tablo 4.9). İkinci gruptaki hasta bireylerin TG değerlerinin, protein C ile arasındaki korelasyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($r = 0,35$), (tablo 4.8). İkinci gruptaki hasta bireylerin TG değerlerinin, protein S ile arasındaki korelasyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($r = 0,21$), (tablo 4.9).

Tablo 4.9: Grup 2'deki hastaların BMI, TK, LDL, HDL ve TG değerlerinin fibrinojen, D-dimer, protein C, protein S düzeyleri ile ilişkisi.

	Fibrinojen (mg/dl)	D-Dimer ($\mu\text{g/ml}$)	Protein C (%)	Protein S (%)
BMI	r = -0,11	r = -0,29	r = 0,19	r = 0,02
T.K	r = 0,18	r = 0,12	*r = 0,48	r = 0,24
LDL	r = 0,13	r = 0,13	r = 0,18	r = 0,15
HDL	r = 0,17	r = 0,06	r = 0,11	r = 0,15
TG	r = 0,03	r = -0,25	r = 0,35	r = 0,21

Grup 2: 45 yaş ve altındaki erkek hastalar ve 55 yaş ve üstündeki kadın hastalar

BMI: Vücut kitle indeksi TK: Total kolesterol LDL-K: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
HDL-K: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein TG: Trigliserid

Grup 1 ve grup 2' deki hasta bireylerin hastalıklı damar sayısına göre fibrinojen değerleri karşılaştırıldığında, hastalıklı damar sayısı ile farklılık anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$), (tablo 4.10). Fibrinojen değerleri, hastalıklı damar sayısına göre ikişerli olarak karşılaştırıldığında 1 ve 2 damar tutulumu arasında, 2 ve 3 damar damar tutulumları arasında fark bulunamazken ($p > 0,05$), 1 ve 3 damar tutulumu arasındaki fark önemli bulunmuştur ($p < 0,05$), (tablo4.10). Hasta bireylerin hastalıklı damar sayısına göre D-dimer, protein C, protein S değerleri karşılaştırıldığında, hastalıklı damar sayısı ile farklılık önemsiz bulunmuştur ($p > 0,05$), (tablo 4.10).

Tablo 4.10: Hasta bireylerin hastalıklı damar sayısına göre fibrinojen, D-dimer, protein C ve protein S değerlerinin karşılaştırılması.

	Fibrinojen (mg/dl)	D-Dimer ($\mu\text{g/ml}$)	Protein C (%)	Protein S (%)
	$\bar{x} \pm \text{Se}$	$\bar{x} \pm \text{Se}$	$\bar{x} \pm \text{Se}$	$\bar{x} \pm \text{Se}$
1 DH n=28	323,28 \pm 58,95	0,50 \pm 0,23	93,25 \pm 13,20	84,32 \pm 11,80
2 DH n=27	358,18 \pm 59,85	0,52 \pm 0,16	88,70 \pm 10,20	84,40 \pm 10,43
3 DH n=25	362,76 \pm 60,61	0,59 \pm 0,28	89,08 \pm 13,69	85,72 \pm 12,01
Sonuç	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

DH: Damar hastalığı.

Kırkbeş yaş altındaki hasta bireylerin (grup 1) hastalıklı damar sayısına göre fibrinojen, D-dimer, protein C ve protein S değerleri karşılaştırıldığında, hastalıklı damar sayısı ile farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$), (tablo 4.11).

Tablo 4.11: 1. gruptaki hastaların hastalıklı damar sayısına göre, fibrinojen, D-dimer, protein C ve protein S değerlerinin karşılaştırılması.

	Fibrinojen (mg/dl) $\bar{x} \pm Se$	D-Dimer ($\mu\text{g/ml}$) $\bar{x} \pm Se$	Protein C (%) $\bar{x} \pm Se$	Protein S (%) $\bar{x} \pm Se$
1 DH n=19	326,10 \pm 42,88	0,44 \pm 0,19	94,10 \pm 11,73	85,00 \pm 10,84
2 DH n=11	334,27 \pm 36,45	0,58 \pm 0,09	87,09 \pm 10,96	83,36 \pm 11,19
3 DH n=10	359,20 \pm 48,29	0,53 \pm 0,18	88,00 \pm 8,24	85,50 \pm 7,60
Sonuç	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Grup 1: 45 yaş altındaki hasta bireyler. DH: Damar hastalığı.

Kırkbeş yaş ve üstündeki erkek hastalar ile 55 yaş ve üstündeki kadın hastalardan oluşan grup 2'deki hasta bireylerin hastalıklı damar sayısına göre fibrinojen, D-dimer, protein C ve protein S değerleri karşılaştırıldığında, hastalıklı damar sayısı ile farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$), (tablo 4.12).

Tablo 4.12: 2. gruptaki hastaların hastalıklı damar sayısına göre, fibrinojen, D-dimer, protein C ve protein S değerlerinin karşılaştırılması.

	Fibrinojen (mg/dl) $\bar{x} \pm Se$	D-Dimer ($\mu\text{g/ml}$) $\bar{x} \pm Se$	Protein C (%) $\bar{x} \pm Se$	Protein S (%) $\bar{x} \pm Se$
1 DH n=8	357,75 \pm 38,58	0,70 \pm 0,39	92,62 \pm 5,50	78,25 \pm 3,19
2 DH n=17	373,17 \pm 65,69	0,63 \pm 0,46	91,94 \pm 8,94	87,17 \pm 12,99
3 DH n=15	365,13 \pm 64,75	0,64 \pm 0,34	92,53 \pm 14,87	85,86 \pm 14,49
Sonuç	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Grup 2: 45 yaş ve üstündeki erkek ve 55 yaş üstündeki kadın hastalar. DH: Damar hastalığı.

Tüm hasta bireylerin Reardo'nun modifiye şiddet skoru ile ifade edilen KAH yaygınlığı ile fibrinojen, D-dimer, protein C ve protein S değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır (tablo 4.13).

Birinci gruptaki hasta bireylerin Reardo'nun modifiye şiddet skoru ile ifade edilen KAH yaygınlığı ile fibrinojen, D-dimer, protein C ve protein S değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır (tablo 4.13).

İkinci gruptaki hasta bireylerin Reardo'nun modifiye şiddet skoru ile ifade edilen KAH yaygınlığı ile fibrinojen, D-dimer, protein C ve protein S değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır (tablo 4.13).

Tablo 4.13: 1. ve 2. gruptaki hastaların Reardon'un şiddet skoru ile, fibrinojen, D-dimer, protein C, protein S değerlerinin ilişkisi.

	Grub 1 Şiddet skoru	Grub 2 Şiddet skoru	Grub 1 + 2 Şiddet skoru
Fibrinojen (mg/dl)	r = 0,27	r = 0,12	r = 0,08
D-Dimer (µg/ml)	r = 0,14	r = -0,02	r = 0,03
Protein C (%)	r = -0,03	r = 0,06	r = -0,01
Protein S (%)	r = -0,29	r = 0,02	r = 0,01

Grup 1: 45 yaş altındaki hastalar.

Grup 2: 45 yaş ve üzerindeki erkek hastalar ve 55 yaş ve üzerindeki kadın hastalar.

Tüm hasta bireylerde ve kontrol grubunda aCL antikor Ig G negatif olarak tespit edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Ateroskleroz ve en sık klinik şekli olan iskemik kalp hastalıkları dünya genelinde en sık ölüm nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün hazırladığı rapora göre, 2020 yılında, yaşamı kısıtlayan nedenler listesinde KAH'nın birinci, inmenin dördüncü sırayı alacağı bildirilmektedir (1,2). Ateroskleroz etyolojik, patofizyolojik, klinik ve epidemiyolojik karmaşıklığına rağmen, risk faktörleri büyük ölçüde tanımlanmış, önlenabilir bir hastalıktır (3-5). Bilinen risk faktörlerinin uygun yaklaşımlarla düzeltilmesinin koroner aterosklerozda gerilemeye yol açtığı bildirilmektedir (7). Ancak bilinen risk faktörleri, gelecekteki kardiyovasküler olayların yarısından azını önceden bildirmektedir (8,9). Öte yandan prematür ateroskleroz yaşlılara göre daha ciddi bir klinik seyir izlemekte, farklı risk profili ve prognoz göstermektedir (10,11). Bu nedenlerle KAH toplum sağlığını tehdit eden önemli bir sağlık sorunu, pahalı tanı ve tedavi yöntemleri nedeniyle sosyoekonomik bir problemdir. Bu sebeplere bağlı olarak, toplum sağlığı yönünden KAH'na etki eden faktörlerin bilinmesi ve düzeltilmesi daha da önem kazanmış, farklı etyolojik faktörlerin varlığı düşünülmüştür.

Bu amaçla hemostatik sistem üzerinde durulmuştur. Çeşitli hemostatik değişkenler, sağlıklı olanlarda ve kanıtlanmış aterosklerozu olan bireylerde gelecekteki koroner olaylarla ilişkili bulunmuştur (16). Ancak hemostatik değişkenlerin gösterdikleri olası risk tahmini ile ilgili bilgilerimiz sağlıklı ve hastalıklı bireylerde halen yetersizdir. Örneğin zencilerde fibrinojen seviyeleri daha yüksek olmasına rağmen KAH daha az görülmektedir (91). Henüz hemostatik sistemin ateroskleroz ve KAH ile ilişkisi tamamiyle aydınlatılmış değildir. Hangi testin rutin klinik uygulamada kullanılabileceği ya da hangi testin aterosklerozun fizyopatolojik görünümünü yansıtabileceği ve ilişkili seviyeleri bir soru işareti olarak karşımızdadır.

Trombozis ve inflamasyon yalnızca akut iskemik sendromların fizyopatolojisinde değil aynı zamanda aterosklerozisin başlangıç ve gelişiminde de

önemli rol oynar. Hiperfibrinojenemi, ateroskleroz, trombozis ve inflamasyon arasındaki ilişki karmaşıktır. Fibrinojen lökosit ile endotel etkileşimini artırarak ve trombojenik etkileriyle lezyon oluşmasında ve sonrasındaki kardiyovasküler hastalıklarda anahtar rol oynayabilir. Yapılan histopatolojik çalışmalarda, ülserasyon ve fissürleşme göstermeyen bir çok lezyonda çok miktarda fibrin birikimi gösterilmiştir. Bu fibrin, lipidden zengin çekirdekte veya plağın sağlam yüzeyinde mural trombüs yada plak boyunca yaygın olarak tespit edilmiştir (14,15,92,93).

Yapılan çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda fibrinojen seviyelerinin bağımsız bir risk faktörü olduğu ve diğer risk faktörleriyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Framingham çalışmasında, 1256'sı erkek, 1376'sı bayan toplam 2632 kişi 5 yıl süreyle izlenmiş, fibrinojen seviyeleri hem immünpresipitasyon hem de clauss metoduyla ölçülmüştür. Bu çalışmada, immünpresipitasyon yöntemiyle, yaş, vücut kitle indeksi, DM, HT, TK, TG, sigara ile fibrinojen seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Sadece yüksek HDL seviyeleri ile birlikte düşük seviyelerde fibrinojen seviyeleri tespit edilmiştir. Benzer sonuçlar clauss yöntemiyle de bulunmuş, sadece farklı olarak TG ile arasında korelasyon tespit edilememiştir. Aynı zamanda kardiyovasküler hastalık gelişen her iki cinse ait bireylerde fibrinojen seviyeleri 2 yöntemle de anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (85).

İskoçya Kalp Çalışma grubunun yaptığı çalışmada 4515'i erkek, 4309'u kadın toplam 8824 kişide kardiyovasküler risk faktörleri ve kardiyovasküler hastalığın fibrinojen düzeyleri ile ilişkisi incelenmiştir. Fibrinojen seviyeleri ile ailede prematür KAH öyküsü, sigara öyküsü, yaş, HT, DM, TK, BMI arasında her iki cinste de pozitif ilişki olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada KAH bulunan (geçirilmiş MI ve / veya anjinası bulunan) her iki cinse ait bireylerde fibrinojen seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (94).

Beş yıl süreyle 4860 olgunun takip edildiği Caerphilly çalışmasında hem clauss hemde immünpresipitasyon yöntemiyle KAH gelişimi ile fibrinojen düzeyleri arasında ciddi ilişki tespit edilmiş, multivarite analizi ile fibrinojenin bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (95). Yaklaşık 3 yıl süreyle takibin yapıldığı Speedwell çalışmasında da KAH prevalansı ile fibrinojen düzeyleri arasında immünpresipitasyon yöntemiyle anlamlı ilişki bulunmuş, ancak clauss metoduyla bu ilişki gösterilememiştir (95).

Aaron ve arkadaşlarının (96) yaptıkları çalışmada KAH tespit edilen, 234'ü erkek, toplam 326 hastada fibrinojen düzeyleri, 720 kişiden oluşan kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Diğer risk faktörleriyle fibrinojen düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde yalnızca yaşla doğru orantılı olarak bir korelasyon tespit edilirken, diğer klasik risk faktörleriyle böyle bir ilişki tespit edilmemiştir.

Fibrinojenin, hem KAH hem de risk faktörleriyle olan ilişkisini gösteren bu geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışmalar fibrinojenin diğer risk faktörlerinin etkisini ortaya çıkaran bir mekanizma olabileceğini de düşündürmektedir. Örneğin artan kardiyovasküler risk sigara ile ilişkilidir. Fogari ve arkadaşları (97) fibrinojen seviyelerinin içilen sigara sayısı ile arttığını göstermişlerdir. Obes hastalarda artan kardiyovasküler risk için artan fibrinojen seviyeleri bir neden olabilir. 6 aylık düşük kalorili diyet ile azalan BMI ile birlikte hızla düşen fibrinojen seviyeleri tespit edilmiştir (98). Öte yandan yüksek riske sahip olgularda LDL ile fibrinojen seviyeleri arasında kuvvetli ilişki bulunmuş, yüksek LDL seviyelerine eşlik eden artmış fibrinojen seviyeleri bulunan hastalarda kardiyovasküler olay gelişiminin daha yüksek olduğu görülmüştür (99).

65 yaş ve altında, anjiyografik olarak gösterilmiş koroner arter hastalığı olan 125 hastanın, bilinen KAH olmayan, yaşları 39-45 arasında değişen, 185 birinci dereceden akrabalarının, sağlıklı gönüllülerden oluşan ve aile öyküsü bulunmayan aynı yaş ve cinsiyet özelliklerini taşıyan 185 kişiden oluşan kontrol grubu arasında hemostatik değişkenlerin karşılaştırılmasını içeren bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada 185'er kişiden oluşan vaka ve kontrol grupları risk profili açısından benzer özelliklere sahipti. 65 yaş ve altında gösterilmiş KAH olanlarda ve birinci derece akrabalarında diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak fibrinojen düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak bu çalışmada vaka ve kontrol gruplarında subklinik KAH'nın anjiyografik olarak ekarte edilmemesi bir dezavantajdır (100). Yapılan başka bir çalışmada, bilinen KAH olmayan 630 olgunun koroner arterleri bilgisayarlı tomografi ile koroner kalsifikasyon yönünden araştırılmış ve kalsifikasyon bulunan ve bulunmayan olgular risk faktörlerinin varlığı ve etkileri açısından karşılaştırılmıştır. Koroner kalsifikasyonu bulunan 111 olgunun, kalsifikasyonu bulunmayan 519 bireyle karşılaştırılmasında, kalsifikasyon bulunan

grupta, TK ve LDL seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuş, diğer risk faktörleri ve fibrinojen seviyeleri ile koroner kalsifikasyon varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (101). Yapılan başka bir vaka kontrol çalışmasında prematür KAH bulunan olgularda fibrinojen düzeyleri yüksek olarak tespit edilmiştir (102).

Bizim çalışmamızda da, prematür KAH (1. grup) olan ve KAH bulunan 45 yaş ve üzerindeki erkekler ile 55 yaş ve üzerindeki kadın hastalardan (2. grup) oluşan her iki grupta, kontrol grubuna (3. grup) göre fibrinojen düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda, fibrinojen düzeyleri ile yaş arasında pozitif yönde korelasyon tespit edilmiştir. Ayrıca prematür aterosklerozlu hastalarda fibrinojen seviyeleri ile HT varlığı arasında anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. Her iki hasta grubunda, fibrinojen seviyeleri ile diğer risk faktörleri arasında pozitif bir ilişki tespit edilmekle beraber, bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Yapılan bir çalışmada, 45-64 yaşları arasında koroner anjiyografi yapılmış 2597'si erkek, 446'sı kadın toplam 3043 vakanın % 76'sında anlamlı darlık veya tıkanıklık tespit edilmiştir. Fibrinojen seviyeleri, bir veya daha fazla sayıda koroner lezyonu olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek bulunmuş, ancak tutulan damar sayısına göre ateroskleroz yaygınlığı ile bir ilişki tespit edilememiştir (103). Üçyüziki hastayı içeren, Miche ve arkadaşlarının (104) yaptığı başka bir çalışmada anjiyografik olarak gösterilmiş KAH bulunan hastaların analizinde, fibrinojen düzeyleri hastalıklı damar sayısı ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Ellidokuz kadın hastayı içeren başka bir çalışmada, herhangi bir koroner arterinde % 25 veya daha fazla oranda tıkanıklık mevcut olan hasta grubunda, anjiyografisi normal kontrol grubuna göre fibrinojen düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (105).

Çalışmamızda hasta bireylerin damar tutulumuna göre fibrinojen değerleri karşılaştırıldığında, hastalıklı damar sayısı ile fibrinojen seviyeleri arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Koroner arter hastalığı olan her iki grup, hastalıklı damar sayısına göre kendi içlerinde değerlendirildiğinde, fibrinojen seviyeleri ile tutulan damar sayıları arasında anlamlı korelasyon tespit edilememiştir. Her iki grupta Reardo'nun modifiye şiddet skoruyla ifade edilen KAH yaygınlığı ile fibrinojen düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

Son zamanlarda D-dimer aşağıda belirtilen nedenlerden dolayı artan bir ilgi kazanmıştır. D-dimerin, çapraz bağlı fibrin dönüşümünün ve hemostatik sistem aktivasyonunun global bir belirteci olabileceği düşünölmektedir. Ayrıca D-dimer ölçümü stabil ve pratiktir. Bu yüzden klinik ve epidemiyolojik çalışmalar için uygundur. Öte yandan yapılan histopatolojik çalışmalarda aterosklerotik lezyonlarda fibrinle beraber yüksek miktarlarda fibrin yıkım ürünü (D-dimer) tespit edilmiştir (14,15,92,93).

Yapılan çeşitli çalışmalarda D-dimer seviyelerinin KAH ve klasik risk faktörleriyle ilişkisi araştırılmıştır. Wolfgang ve arkadaşları stabil anjina pektoris nedeniyle koroner anjiyografi yapılan 312 hastada ve 477 yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrol grubunda D-dimer seviyelerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, anjiyografik olarak gösterilmiş KAH olanlarda D-dimer seviyeleri diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak yüksek bulunmuştur. Geniş lipid profili de dahil olmak üzere diğer risk faktörleriyle D-dimer düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (16).

Danesh ve arkadaşlarının (86) yaptığı başka bir çalışmada, 630 gösterilmiş KAH olan hasta, 1269 bireyden oluşan kontrol grubuyla karşılaştırılmış, KAH olan grupta D-dimer seviyeleri diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak yüksek seviyelerde tespit edilmiştir. Diğer risk faktörleriyle ve fibrinojen düzeyleri ile D-dimer seviyeleri arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Aaron ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada KAH olan 326 hastada D-dimer seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yaş ile D-dimer seviyeleri arasında pozitif yönlü bir korelasyon bulunurken diğer risk faktörleriyle herhangi bir ilişki tespit edilememiştir (96).

Prematür KAH olan hastaları içeren bir vaka kontrol çalışmasında, D-dimer seviyeleri yüksek olarak tespit edilmiştir (102). Yapılan başka bir çalışmada 457 vakanın karotis doopler ultrasonografi ile tespit edilen karotis arter hastalığı ile, plazma D-dimer düzeyinin ilişkisi erken ateroskleroz gelişimiyle ilgili olarak incelenmiş, ancak anlamlı bir korelasyon tespit edilememiştir. Bu çalışmada diğer risk faktörleriyle D-dimer arasında bir ilişki tespit edilememiştir (106).

Çalışmamızdaki hasta bireylerin D-dimer seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hasta gruplarımız ve kontrol

grubumuzun ikişerli olarak karşılaştırılmasında, 2. grubumuzda kontrol grubuna göre D-dimer seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Prematür KAH olan 1. grup ile kontrol ve 2. grupların karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Her iki hasta grubumuzda diğer risk faktörleriyle D-dimer seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Bu bulgularımız diğer çalışmalarla uyumludur (16,86,96)..

Lassila ve arkadaşlarının (107) yaptığı bir çalışmada, periferik arterlerde ateroskleroz yaygınlığı ile D-dimer seviyeleri arasında belirgin bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Böyle bir bulgu mantıklıdır; çünkü KAH ile karşılaştırıldığında periferik damar hastalığı daha yaygın bir aterosklerotik yatak içerir.

Wolfgang ve arkadaşlarının (16) yaptığı çalışmada D-dimer seviyeleri ile aterosklerozun koroner damarlardaki şiddet ve yaygınlığı arasında bir ilişki tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda hasta bireylerin damar tutulumuna göre D-dimer değerleri karşılaştırıldığında hastalıklı damar sayısı ile farklılık anlamsız bulunmuştur. Koroner arter hastalığı bulunan her iki grup hastalıklı damar sayısına göre kendi içlerinde değerlendirildiğinde, D-dimer seviyeleri ile tutulan damar sayıları arasında, anlamlı korelasyon tespit edilememiştir. Her iki grupta Reardo'nun modifiye şiddet skoruyla ifade edilen KAH yaygınlığı ile D-dimer düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

Relaksasyon ve kontraksiyon faktörleri arasında, prokoagulan ve antikoagulan maddeler arasında, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar mediatörler arasındaki dengesizlikle karakterize olan endotel disfonksiyonu ateroskleroz patogeneğinde belirgin bir rol oynayabilir. Ateroskleroz gelişiminde erken bir fizyolojik olay olan endotel disfonksiyonu, ilerleyen evrelerde trombotik komplikasyonların gelişiminde önemli bir rol oynar (108). Yapılan bir otopsi çalışmasında, ileri derece koroner aterosklerozu bulunan 18 vakanın koroner arterleri endotelial PC reseptörleri belirlenmek üzere immünohistokimyasal boya (streptavidin-biotin-peroxidase) ile boyanarak, normal koroner arterlere sahip 11 otopsi vakasıyla karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada aterosklerotik olgularda belirgin olarak endotelial PC reseptörlerinde down regülasyon olduğu tespit edilmiştir (109).

Öte yandan yapılan çalışmalarda endotel disfonksiyonu ile paralel zarar gören antikoagulan mekanizmalarda ateroskleroz gerilemesi sırasında iyiye gidiş olduğu gösterilmiştir (17).

Yapılan bir hayvan deneyinde yüksek kolesterolü diyet ile ateroskleroz oluşturulan maymunlarda regresyon diyeti sonrası gerileyen ateroskleroz ile birlikte aktive protein C seviyelerinde belirgin yükselme olduğu görülmüştür (110).

Ancak protein C ve S ile arteriyel trombozis ve ateroskleroz ile ilişkisi aydınlatılamamıştır.

Ateroskleroz ve risk faktörlerinin PC ile ilişkisini araştıran en kapsamlı çalışma ARIC çalışmasıdır. Bu çalışma, aterosklerozis ve onun klinik sendromları için yeni risk faktörlerini belirlemek üzere dizayn edilmiş 12290 kişinin analiz edildiği çok yönlü prospektif bir çalışmadır. İlk değerlendirmesi 1989 yılında yapılmıştır. Protein C seviyeleri kadınlarda erkeklerden, beyazlarda siyahlardan daha yüksek seviyelerde bulunmuştur. Erkeklerde PC ile yaş arasında negatif yönlü bir korelasyon tespit edilirken, kadınlarda pozitif yönlü bir korelasyon tespit edilmiştir. Protein C düzeyi erkek ve kadınlarda BMI, TK, TG, ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Sigara içimi ile PC arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur. Bu çalışmada karotis arter intima-media duvar kalınlığında ultrasonografi ile kalınlaşma tespit edilen 385 hasta ile kontrol grubunun PC düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır (81).

Aaron ve arkadaşlarının (111) yaptıkları çalışmada KAH bulunmayan 14477 bireyi kapsayan ve yaklaşık 5 yıllık bir takip sonrası, KAH ile bazı hemostatik faktörlerin ilişkisini araştıran ikinci değerlendirmesi yapılmıştır. 238'i erkek, 110'u kadın olmak üzere toplam 348 vakada koroner arter hastalığı gelişmiş, ancak PC seviyeleri ile KAH insidansı arasında ilişki tespit edilememiştir.

Thompson ve arkadaşlarının (103) yaptıkları çalışmada ise, 2597'si erkek, 446'sı kadın toplam 3043 olguda PC seviyeleri ile TK ve TG arasında pozitif yönlü bir korelasyon tespit edilmiştir.

Protein C ve protein S eksikliği, tekrarlayan venöz trombozlara predispoze bir durum olup, klinik olarak 40 yaş altında özellikle 3. dekada ortaya çıkar. Arteriyel trombozlar ise daha nadirdir. Broekmans ve Conrad (112) PC ve PS eksikliği olan olgularda arteriyel trombozis sıklığını % 6.3 olarak bildirmişlerdir.

Ateroskleroz ile ilişkileri tartışmalıdır. Kullo ve arkadaşları (113) ateroskleroz için yeni risk faktörlerini detaylı olarak inceledikleri çalışmalarında PC ve PS eksikliğinin aterosklerozu etkilemediğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda, hasta bireyler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında KAH varlığı ile PC ve PS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilememiştir.

Çalışmamızda her iki hasta grubumuzda diğer risk faktörleriyle PC ve PS düzeyleri arasındaki ilişki analiz edilmiştir. Birinci grubumuzda, HDL ile PC seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. İkinci grubumuzda ise, TK ile PC seviyeleri arasında pozitif yönlü bir korelasyon bulunmuştur. Bu bulgularımız diğer çalışmalarla uyumludur (81, 103, 111). Çalışmamızda, DM, HT, BMI ile PC ve PS seviyeleri arasında pozitif yönde, sigara ile negatif yönde bir ilişki tespit edilmekle beraber bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında hasta sayımızın azlığı, ırksal ve etnik farklılıklar bunda etken olabilir. Ayrıca bireylerin risk faktörlerine maruziyet süresi ve şiddeti bu ilişkide etkili olabilir. Ateroskleroz ve KAH ile, PC ve PS seviyelerinin ilişkisi araştırılırken PC ve PS düzeylerine, kardiyovasküler risk faktörlerinin etkileri gözönüne alınmalıdır. Koroner arter hastalığı olanlarda normal ölçülen PC ve PS düzeylerinde bu ilişkiler etkili olabilir.

Yapılan hayvan deneylerinde ateroskleroz şiddeti ile PC seviyeleri arasında negatif korelasyon tespit edilirken, ARIC çalışmalarında KAH varlığı ile PC seviyeleri arasında böyle bir ilişki tespit edilememiştir (81,110,111). Ulrich ve arkadaşlarının (114) yaptığı 225 kişiyi kapsayan çalışmada, angina pectoris nedeniyle koroner anjiyografi yapılan hastalarda, KAH şiddeti ve yaygınlığı ile PC seviyeleri arasında ilişki incelenmiştir. Bu çalışmada, koroner aterosklerozun şiddeti ve hastalıklı damar sayısı ile PC arasında bir ilişki tespit edilememiştir.

Çalışmamızda, hasta bireylerin damar tutulumuna göre PC ve PS değerleri karşılaştırıldığında hastalıklı damar sayısı ile PC ve PS arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir. Her iki hasta grubumuzda Reardo'nun modifiye şiddet skoruyla ifade edilen KAH yaygınlığı ile PC ve PS düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

Bulgularımız diğer çalışmalarla uyumludur (81, 110, 114). Ancak ateroskleroz ve KAH ile, PC ve PS seviyelerinin ilişkisi araştırılırken PC ve PS düzeylerine, kardiyovasküler risk faktörlerinin etkileri gözönüne alınmalıdır. KAH olanlarda normal ölçülen PC ve PS düzeylerinde bu ilişkiler etkili olabilir. Belli risk faktörlerinin PC ve PS düzeyindeki artışla ilişkisi muhtemelen arteriyel trombozise bağlı olabilir. Bu nedenlerle, PC ve PS düzeylerinin KAH ile ilişkili seviyelerini tespit etmek üzere, yaş, cinsiyet, ırksal faktörler ve yaşam şekli gibi faktörlerin de göz önüne alındığı geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bilinen risk faktörlerinin KAH'nın epidemiyolojik özelliklerini kısmen açıklayabilmesi, öte yandan prematür aterosklerozun yaşlılara göre daha ağır izlemesinin gözlenmesi neticesinde yapılan çalışmalarda, ateroskleroz gelişiminde immünolojik mekanizmalar suçlanmakta ve aterosklerozun kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu belirtilmektedir. Bu konudaki bilgilerimiz gen silinmesi yöntemiyle hiperkolesterolemi oluşturulmuş kısıtlı sayıda fare deneyine dayanmaktadır. Bu deneylerde yüksek aCL antikor seviyeleri olan deneklerde okside LDL'e karşı yüksek titrelerde anti-okside LDL antikorlar tespit edilmiştir (19).

Antikardiyolipin antikorların aterosklerotik vasküler hastalık için risk faktörü olup olmadığını incelemek üzere yapılan çeşitli çalışmalar vardır. Charles ve arkadaşlarının (115) yaptıkları çalışmada, anstabil anginası, MI'ü, kladiyasyonu, geçici iskemik atağı ve iskemik inmesi bulunan 864 olgu hiçbir ayrıma tabi tutulmadan aterosklerotik vasküler hastalık olarak kabul edilip, aCL Ig G ve M seviyeleri 40 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Ig M seviyeleri MI geçirenlerde, koroner by pass cerrahisi geçirenlerde, geçici iskemik hastalık ve serebrovasküler hastalık geçirenlerde akut dönemde daha yüksek tespit edilmiştir. Aterosklerotik vasküler hastalık atakları ise Ig G ile pozitif yönde korele bulunmuştur.

Yılmaz ve arkadaşlarının (116) yaptığı toplam 76 hastayı ve 22 sağlıklı kontrol grubunu kapsayan çalışmada Ig G ve Ig M seviyeleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada hasta bireyler, 32 akut MI geçiren hasta, 22 MI öyküsü bulunan kronik KAH olan hasta ve MI öyküsü bulunmayan 22 hasta olmak üzere alt gruplara ayrılmıştır. Bu çalışmada yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, HT, obesite, aile öyküsü ve hiperlipidemi gibi risk faktörleri ile aCL antikorlar arasında korelasyon tespit

edilememiştir. Hasta bireylerin aCL Ig M antikor düzeyleri ile kontrol grubu arasında fark bulunmazken, aCL Ig G antikor seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Koroner lezyon şiddeti ile ise bir korelasyon tespit edilememiştir.

Antikardiyolipin antikorlar ile MI riskinin ilişkisi konusunda, 5 yıllık primer önleme çalışmasındaki hastalarda prospektif bir çalışma yapılmıştır. Akut miyokard infarktüsü geçiren 133 hastada, kontrol grubuna göre aCL Ig G antikor seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (117).

De Caterina ve arkadaşlarının (118) yaptıkları çalışmada ise, aCL Ig G ve M antikorları ile KAH'nın varlığı ve koroner lezyon yaygınlığı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir.

Tsakaris ve arkadaşlarının (119) yaptığı çalışmada ise, anjina pectoris nedeniyle koroner anjiyografisi yapılan 232 hastanın analizinde daha önceden MI öyküsü bulunanlar ile bulunmayan hastalar arasında aCL Ig G antikor pozitifliği açısından fark bulunamamış, ayrıca 2 yıllık takip boyunca gelişen MI ve diğer vasküler trombotik olayların aCL Ig G antikor pozitifliği ile ilişkisi gösterilememiştir. ACL Ig G antikor pozitif bulunan hastalarda, negatif bulunan hastalara göre koroner lezyon yaygınlığı açısından fark bulunamamıştır.

Çalışmamızda tüm hasta bireylerde aCL Ig G antikor negatif olarak tespit edilmiştir. Aterotrombotik vasküler hastalıklarla aCL antikorlar arasında ilişki tespit edilen çalışmalarda, hasta bireyler, anstabil angina, MI ve serebrovasküler hastalıklar gibi akut hastalık bulunan olgulardan oluşmaktadır. Bizim çalışmamız ise stabil koroner arter hastalığı bulunan hastalarda yapılmıştır. Ayrıca, çalışmamızda aCL antikorların pozitif olabileceği antifosfolipid antikor sendromu, sistemik lupus eritamatozus gibi hastalıklar dışlanmıştır. Bulgularımız, stabil koroner arter hastalığı bulunan olgularda yapılan çalışmalarla uyumludur (118, 119). Antikardiyolipin antikorlar toplum genelinde, kronik aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü ve belirteç gibi görünmemektedir. Akut aterotrombotik vasküler hastalığı bulunanlarda ve bunların tekrarlayan ataklarında aCL antikorlar bir risk faktörü ve belirteç olabilirler. Bu olgularda artan aCL antikor (Ig G, Ig M) seviyeleri, hasar gören ve nekroza uğrayan dokulara karşı artan bir immün cevap ile ilişkili olabilir. Birbiriyle çelişen çalışmalar göz önüne alındığında daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılması konuyu aydınlatılabilir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, fibrinojen seviyeleri KAH varlığı ve hastalıklı damar sayısı ile ilişkiliydi. Ancak prematür aterosklerozun yaygınlık ve şiddeti ile fibrinojen seviyeleri arasında bir ilişki yoktu. Çalışmamızda KAH ile d-dimer seviyeleri ilişkili bulundu. Ancak d-dimer seviyeleri ile, hastalığın yaygınlığı, şiddeti ve prematür ateroskleroz arasında ilişki tespit edilmedi. Çalışmamızda KAH varlığı ve şiddeti ile PC ve PS arasında ilişki tespit edilmedi. Koroner arter hastalığı ile ilişkili fibrinojen, d-dimer, PC ve PS seviyelerini tespit etmek üzere, yaş, cinsiyet, ırksal faktörler ve yaşam şekli gibi faktörlerin de göz önüne alındığı geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışmalar konuyu aydınlatılabilir. Antikardiyolipin Ig G antikor tüm hasta bireylerde negatif olarak bulundu. Birbiriyle çelişen çalışmalar göz önüne alındığında daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılması konuyu aydınlatılabilir.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışma, 45 yaşın altında KAH olan toplam 40 erkek ve kadın hasta ile, 45 yaş ve üstündeki erkek ve 55 yaş ve üzerindeki kadın hastaları içeren 40 hasta olmak üzere iki grup hasta ile koroner anjiyografisi normal 20 kişiden oluşan kontrol grubunda planlandı. Hasta gruplarında, fibrinojen, d-dimer, protein C, protein S ve antikardiyolipin antikor Ig G düzeyleri ile ateroskleroz ve onun risk faktörleri ile arasındaki ilişki araştırılarak koroner lezyon yaygınlığı ile bir korelasyon olup olmadığını ve noninvaziv tetkikler olarak pratikte kullanılabilirliğinin incelenmesi planlandı.

Çalışmamızda, prematür KAH olan (1.grup) ve yaşın risk faktörü olduğu KAH olan (2.grup) her iki grupta, kontrol grubuna göre fibrinojen düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

Çalışmamızda fibrinojen düzeyleri ile yaş arasında ve prematür aterosklerozlu hastalarda HT varlığı ile anlamlı korelasyon tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Her iki hasta grubunda, fibrinojen seviyeleri ile diğer risk faktörleri arasında pozitif bir ilişki tespit edilmekle beraber, bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

Çalışmamızda hasta bireylerin damar tutulumuna göre fibrinojen değerleri karşılaştırıldığında hastalıklı damar sayısı ile farklılık anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). 1. ve 2. gruptaki hasta bireyler, hastalıklı damar sayısına göre kendi içlerinde değerlendirildiğinde, fibrinojen seviyeleri ile tutulan damar sayıları arasında pozitif bir ilişki bulunmuş, ancak anlamlı korelasyon tespit edilememiştir ($p > 0,05$). Her iki grupta Reardo'nun modifiye şiddet skoruyla ifade edilen KAH yaygınlığı ile fibrinojen düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p > 0,05$).

Çalışmamızdaki hasta bireylerin d-dimer seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Hasta gruplarımız ve kontrol grubumuzun ikişerli olarak karşılaştırılmasında, 2. grubumuzda, kontrol grubuna göre d-dimer seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

Birinci grup ile 2. grup ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0,05$).

Her iki hasta grubumuzda diğer risk faktörleriyle d-dimer seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir ($p > 0,05$).

Çalışmamızda hasta bireylerin damar tutulumuna göre d-dimer değerleri karşılaştırıldığında, hastalıklı damar sayısı ile farklılık anlamsız bulunmuştur ($p > 0,05$). 1. ve 2. gruptaki hasta bireyler, hastalıklı damar sayısına göre kendi içlerinde değerlendirildiğinde, d-dimer seviyeleri ile tutulan damar sayıları arasında anlamlı korelasyon tespit edilememiştir ($p > 0,05$). Her iki grupta Reardo'nun modifiye şiddet skoruyla ifade edilen KAH yaygınlığı ile d-dimer düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p > 0,05$).

Çalışmamızda, hasta bireyler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında KAH varlığı ile PC ve PS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilememiştir ($p > 0,05$).

Çalışmamızda her iki hasta grubumuzda diğer risk faktörleriyle PC ve PS düzeyleri arasındaki ilişki analiz edilmiştir. Birinci grubumuzda, HDL ile PC seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmiştir ($p < 0,05$). İkinci grubumuzda ise, TK ile PC seviyeleri arasında pozitif yönlü bir korelasyon bulunmuştur ($p < 0,05$). Çalışmamızda, DM, HT, BMI ile PC ve PS seviyeleri arasında pozitif yönde, sigara ile negatif yönde bir ilişki tespit edilmekle beraber bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

Çalışmamızda, hasta bireylerin damar tutulumuna göre PC ve PS değerleri karşılaştırıldığında hastalıklı damar sayısı ile PC ve PS arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir ($p > 0,05$). Her iki hasta grubumuzda Reardo'nun modifiye şiddet skoruyla ifade edilen KAH yaygınlığı ile PC ve PS düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p > 0,05$).

Çalışmamızda tüm hasta bireylerde aCL Ig G antikor negatif olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre fibrinojen seviyeleri hasta bireylerde KAH varlığı ve hastalıklı damar sayısı ile ilişkili görünmektedir. Ancak yaş ve 1. grubumuzdaki HT'u olan hastalar hariç diğer risk faktörleriyle ilişkisi anlamlı değildir.

Çalışmamızda KAH ile d-dimer seviyeleri ilişkili bulunmuştur. Ancak hastalığın yaygınlığı ve şiddeti ile olan ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Yapılan diğer çalışmalara göre hasta sayımızın azlığı ve ölçüm tekniği böyle bir korelasyona izin vermemiş olabilir. Ayrıca yapılan diğer çalışmalardan farklı ırksal ve etnik özellikler bu sonuçlarda etkili olabilir. Geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışmalar bu konunun aydınlanması ve risk faktörleri ile fibrinojen düzeylerinin ilişkisini açıklayabilir.

Çalışmamızda KAH varlığı ve şiddeti ile protein C ve protein S arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Birinci grubumuzda HDL seviyeleri ile, ikinci grubumuzda total kolesterol seviyeleri ile protein C arasında anlamlı korelasyon tespit edilirken diğer risk faktörleriyle böyle bir ilişki tespit edilememiştir. Diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında hasta sayımızın azlığı, ırksal ve etnik farklılıklar bunda etken olabilir. Ayrıca bireylerin risk faktörlerine maruziyet süresi ve şiddeti bu ilişkide etkili olabilir. Ateroskleroz ve KAH ile, PC ve PS seviyelerinin ilişkisi araştırılırken PC ve PS düzeylerine, kardiyovasküler risk faktörlerinin etkileri gözönüne alınmalıdır. Koroner arter hastalığı olanlarda, normal ölçülen PC ve PS düzeylerinde bu ilişkiler etkili olabilir. Belli risk faktörlerinin PC ve PS düzeylerindeki artışla ilişkisi muhtemelen arteriyel trombozise bağlı olabilir. Bu nedenlerle, KAH ile ilişkili PC ve PS düzeylerini tespit etmek üzere, yaş, cinsiyet, ırksal faktörler ve yaşam şekli gibi faktörlerin de göz önüne alındığı geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Antikardiyolipin antikorlar toplum genelinde, kronik aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü ve belirteç gibi görünmemektedir. Akut aterotrombotik vasküler hastalığı bulunanlarda ve bunların tekrarlayan ataklarında aCL antikorlar bir risk faktörü ve belirteç olabilirler. Bu olgularda artan aCL antikor (Ig G, Ig M) seviyeleri, hasar gören ve nekroza uğrayan dokulara karşı artan bir immün cevap ile ilişkili olabilir. Birbiriyle çelişen çalışmalar göz önüne alındığında daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılması konuyu aydınlatılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Jamrozik K. Aterosklerotik hastalığın epidemiyolojisi. (Ed): Dursun A.N. Crawford Kardiyoloji (in), AND Yayıncılık İstanbul 2003; 1:1-2.1.
2. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1269-1276.
3. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH. Primary prevention of coronary heart disease: Guidance from Framingham. A statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction. *Circulation* 1998;97:1876-1887.
4. Keil U, Liese AD, Hense HW. Classical risk factor and their impact on incident non-fatal and fatal myocardial infarction and all-cause mortality in southern Germany. Results from the MONICA Augsburg cohort study 1984 –1992. *Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases. Eur Heart J* 1998; 19: 1197-1207.
5. Cullen P, Schulte H, Assmann G. Smoking, lipoproteins and coronary heart disease risk. Data from the Munster Heart Study (PROCAM). *Eur Heart J* 1998; 19: 1632-1641.
6. Gök H. Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalıklarda Genel Değerlendirme. (Ed): Gök H. Klinik Kardiyoloji (in), Nobel Tıp İstanbul 2002;195-199.
7. Marmot MG. Interpretations of trends in coronary artery disease mortality. *Acta Med Scand* 1985; 701: 58-62.
8. Ridker PM, Hennekens CH. Haemostatic risk factors for coronary heart disease. *Circulation* 1991; 83: 1098-1100.
9. Heller RF, Chinn S, Pedoe HD. How well can we predict coronary heart disease? Findings in the United Kingdom Heart Disease Prevention Project. *Br Med J* 1984; 288: 1409-1411.
10. Hait BD, Gilpin EA, Henning H. Myocardial infarction in young patients: an analysis by age subsets. *Circulation* 1986; 74(4): 712-721.
11. Zimmermon A, Cameron A, Fisher LD. Myocardial infarction in young adults: angiographic characterization, risk factors and prognosis (Coronary Artery Surgery Study Registry). *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 654-662.

12. Libby P. Molecular bases of acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-2850.
13. Fuster V, Fallon JT, Badimon JJ. The unstable atherosclerotic plaque: clinical significance and therapeutic intervention. *Thromb Haemost* 1997;78: 247-255.
14. Smith EB, Keene GA, Grant A. Fate of fibrinogen in human arterial intima. *Arteriosclerosis* 1990;10:263-275.
15. Ernst E, Koenig W. Fibrinogen and cardiovascular risk. *Vasc Med* 1997; 2: 115-125.
16. Wolfgang K, Dietrich R, Albrecht H. Plasma Fibrin D-dimer Levels and Risk of Stable Coronary Artery Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2001;21:1701-1705.
17. Heistad DD, Donald D, Lucille J. Mikamo Lecture: a radical view on the 'superfamily' of cardiovascular risk factors. *Circulation* 2003; 67(10): 805-809.
18. Galli M. Which antiphospholipid antibodies should be measured in the antiphospholipid syndrome? *Haemostasis* 2000; 30 Suppl 2:57-62.
19. Donille N, More M. Antiphospholipid antibodies and atherosclerosis. *Clinical Immunology* 2004; 183-189.
20. Eiji M, Kazuko K, Takao K. Autoantibody – mediated atherosclerosis. *Autoimmunity Reviews* 2002; 348-353.
21. Ross R. Atherosclerosis- an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340: 115-126.
22. Hansson G, Nilsson J. Aterosklerozun Patogenezi. (Ed):Dursun A.N. Crawford Kardiyoloji (in), AND Yayıncılık İstanbul 2003;1:1-1.1.
23. Ross R, Glomset JA, Kariya B. A platelet dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1974; 71: 1207-1211.
24. Brown MS, Goldstein JL. A receptor – mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232: 34-47.
25. Breslow JL. Mouse models of atherosclerosis. *Science* 1996; 272: 685-688.
26. Nordestgaard BG. The vascular endothelial barrier – selective retention of lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 269-273.
27. Camejo G, Olsson U, Bondjers G. Proteoglycans and lipoproteins in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1993; 4:385-391.
28. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 1997; 272; 20963-20966.

29. Navab M, Berliner JA, Watson AD. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arteriosclerosis Thrombosis Vasc Biol* 1996; 16:831-842.
30. Cybulsky MI, Gimbrone MA. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherosclerosis. *Science* 1991; 251: 788-791.
31. Quinn MT, Steinberg S. Endothelial cell-derived chemotactic activity for mouse peritoneal macrophages and effects of modified forms of low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 5949-5953.
32. Seifert PS, Hugo F, Hansson GK. Prelesional complement activation in experimental atherosclerosis. Terminal C5b-9 complement deposition coincides with cholesterol accumulation in the aortic intima of hypercholesterolemic rabbits. *Lab Invest* 1989; 60:747-754.
33. Xu Q, Wick G. The role of heat shock proteins in protection and pathophysiology of the arterial wall. *Molec Med Today* 1996: 372-379.
34. Stemme S, Faber F, Holm J. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized LDL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 3893-3897.
35. Hansson GK. Cell-mediated immunity in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 301-311.
36. Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of proinflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis* 1997; 145:33-43.
37. Libby P, Hansson GK. Immune functions of the vessel wall. *Harwood* 1996:45-64.
38. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984; 310: 1137-1140.
39. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996; 94: 2013-2020.
40. Falk E, Shah, P. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92; 657-671.
41. Van Der Wal AC, Becker AE, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89: 36-44.
42. Kovanen PT, Kaartinen M, Paavonen T. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 1084-1088.

43. Maseri A. Inflammation, atherosclerosis and ischemic events – exploring the hidden side of the moon. *N Engl J Med* 1997; 336: 1014-1016.
44. Kannel WB. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham study. *N Engl J Med* 1984; 311: 1144-1147.
45. Barbash GI, White A. Acute myocardial infarction in the young – the role of smoking. The Investigators of the International Tissue Plasminogen Activator / Streptokinase Mortality Trial. *Eur Heart J* 1995; 16:33-38.
46. Molnberg K, Baverholm D. Clinical and biochemical factors associated with prognosis after myocardial infarction at a young age. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:592.
47. Chen L, Chester. Clinical factors and angiographic features associated with premature coronary artery disease. *Chest* 1995; 108: 364.
48. Forrester JS, Merz NB, Bush TL. Task Force 4. Efficacy of risk factor management. *JACC* 1996; 27: 991-1006.
49. Pehlivanoglu S. Akut Koroner Sendromların Klinik Epidemiyolojisi. (Ed): Kozan Ö. Akut Koroner Sendromlar El Kitabı(in), MI Klübü 2002; 7-27.
50. Pedersen TR, Kjeldshus J, Berg K. The 4S Investigators: Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383- 1389.
51. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Jama* 1986; 256: 2823-2828.
52. The Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results: I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *Jama* 1984; 251: 351-364.
53. Carlson LA, Bottiger LE. Risk factors for ischemic heart disease in men and women. Results of the 19 year follow – up of the Stockholm Prospective Study. *Acta Med Scand* 1985; 218: 207.
54. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *Jama* 1986; 256: 2835-2838.
55. Gök H. Sistemik Hipertansiyon. (Ed): Gök H. Klinik Kardiyoloji(in), Nobel Tıp İstanbul 2002; 619-659.

56. Özerkan F, Önder R. Primer Hipertansiyon. (Ed): Kabalak T, Yılmaz C, Tüzün M. Endokrinoloji el kitabı(in), Nobel Tıp İzmir 2001;733-754.
57. Mac Mahon S, Peto R, Cutler J, ve ark. Blood pressure, stroke and heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774.
58. Jamrozik K, Vessey M, Fowler G. Controlled trial of three different antismoking interventions in general practice *BMJ* 1984; 288: 1499-1503.
59. He J, Vupputuri S, Allen K. Passive smoking and the risk of coronary heart disease – a meta analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 1999; 340: 920-926.
60. Jonas MA, Oates JA, Ockene JK, Hennekens CH: Statement on smoking and cardiovascular disease for health care professionals. *Circulation* 1992; 86: 1664-1669.
61. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA. Impaired nitric oxide – mediated vasodilation in patients with non – insülin dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 567-574.
62. Mc Veigh GE, Brennan GM, Johnston GD. Impaired endothelium – dependent and independent vasodilation in patients with type 2 (non-insülin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992; 35: 771-776.
63. Morris SJ, Shore AC, Tooke JE. Responses of the skin microcirculation to acetylcholine and sodium nitroprusside in patients with NIDDM. *Diabetologia* 1995; 38:1337-1344.
64. Pilote L, Miller DP, Califf RM. Determinants of the use of coronary angiography and revascularization after thrombolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996; 335: 1198-1205.
65. Tomai F, Crea F, Gaspardone A. Unstable angina and elevated C-reactive protein levels predict enhanced vasoreactivity of the culprit lesion. *Circulation* 2001; 104: 1471-1476.
66. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002; 105: 804-809.
67. Marso S. Kardiyovasküler hastalık ve tip 2 DM'un patogenezi. (Ed): Erdoğan M. Diabetes Mellitus ve Kardiyovasküler hastalıklar(in), Türkiye Klinikleri Ankara 2003; 28-35.

68. Yeşil S. Diabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları. (Ed): Kabalak T, Yılmaz C, Tüzün M. Endokrinoloji el kitabı(in), Nobel Tıp İzmir 2001;625-636.
69. Wolk R, Berger P, Ryan J. Body Mass Index: A risk Factor Unstable Angina and Myocardial Infarction in Patients With Angiographically Confirmed Coronary Artery Disease. *Circulation* 2003; 108:2206-2211.
70. Blair SN, Kohl HW, Paffenbarger RS. Physical fitness and all cause mortality in men and women. *Jama* 1989; 262:2395-2401.
71. Freidman M. Type a behavior: Its diagnosis cardiovascular relation and the effect of its modification or recurrence of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1989; 64:12.
72. Von Kanel R, Dimsdale JE. Fibrin D-dimer:a marker of psychosocial distress and its implications for researc in stree-related coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2003; 26(4):164-168.
73. Onat A, Keleş İ, Aksu H ve ark: Türk erişkinlerde toplam ve kardiyak ölümlerin prevalansı: TEKHARF çalışmasının 8 yıllık takip verileri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 1999; 27: 8-14.
74. Regan TJ. Alcohol and the cardiovascular system. *Jama* 1990; 163: 285.
75. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *Jama* 1995; 274: 1049-1057.
76. Simon DI, Ezratty AM, Loscalzo J. Lipoprotein(a) and atherothrombosis. *Curr Opin Lipidol* 1993;8:814-820.
77. Gupta S. Chronic infection in the aetiology of atherosclerosis-focus on *Chlamydia pneumoniae*. *Atherosclerosis* 1999;143:1-6.
78. Konuk N. Pıhtılaşma Bozuklukları. (Ed): Uysal A. *Klinik Hematoloji(in)*, Antıp Ankara 1997; 243-277.
79. Özdemir O. Pıhtılaşma Bozuklukları. (Ed): İliçin G, Biberöglü K, Ünal S. *Temel iç hastalıkları(in)*, Güneş Kitabevi 1996;1:1361- 1382.
80. Yurdakök M. Yenidoğanda antikoagulan proteinler ve fibrinolitik sistem. *Çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi* 2000; 43:185-205.
81. Maureen G, Finch A, Aaron R. Correlation of Plasma Protein C Levels with Cardiovascular Risk Factors in Middle-Aged Adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Thrombosis and Haemostasis* 1993; 70(5): 762-767.

82. Bithell T.C. Blood coagulation. Editors: Lee G.R, Foerster J. Wintrobe' s Clinical Hematology Ninth edition, Lea-Febiger Philadelphia 1993; 566-576.
83. Keser G. Antifosfolipid Sendromu. (Ed): Doğanavşargil E, Gümüşdiş G. Klinik Romatoloji El Kitabı(in), İzmir Güven Kitabevi 2003;1: 267-280.
84. Alves JD, Grima B. Oxidative stress in lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: a gateway to atherosclerosis. *Curr. Rheumatol Rep* 2003; 5(5):383-390.
85. James J, Stec BS. Association of Fibrinogen With Cardiovascular Risk Factors and Cardiovascular Disease in the Framingham Offspring Population. *Circulation* 2000; 102: 634-638.
86. Danesh J, Whincup P, Walker M. Fibrin D-Dimer and Coronary Heart Disease. *Circulation* 2001;103:2323-2327.
87. Lowe GDO, Rumley A. Use of fibrinogen and fibrin D-dimer in prediction of arterial thrombotic events. *Thromb Haemost* 1999; 82:667-672.
88. Lowe GDO, Yarnell JWG, Sweetnam PM. Fibrin D-dimer, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor, and the risk of major ischaemic heart disease in the Caerphilly study. *Thromb Haemost* 1998; 79:129-133.
89. Lee AJ, Fowkes G, Lowe GDO. Determinants fibrin D-dimer in the Edinburgh Artery Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1094-1097.
90. Reardon MF, Nestel PJ, Craig IH. Lipoprotein predictor of the severity of coronary artery disease in men and women. *Circulation* 1985;71:881-888.
91. Kamath S, Lip GYH. Fibrinogen: biochemistry, epidemiology, and determinants. *Q J Med* 2003; 96:711-729.
92. Smith EB. Fibrinogen, fibrin and fibrin degradation products in relation to atherosclerosis. *Clin Haematol* 1986; 15:355-370.
93. Cook NS, Ubben D. Fibrinogen as a major risk factor in cardiovascular disease. *Trends Pharmacol Sci* 1990;11:444-451.
94. Lee AJ, Lowe GD, Woodward M. Fibrinogen in relation to personal history of prevalent hypertension, diabetes, stroke, intermittent claudication, coronary heart disease, and family history: the Scottish Heart Health Study. *British Heart Journal* 1993;69:338-342.
95. Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies. *Circulation* 1991;83:836-844.

96. Aaron R, Folsom, Nena A, Eunsic P. Prospective Study of Fibrinolytic Factors and Incident Coronary Heart Disease. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Vasc Biol* 2001;21:611-617.
97. Fogari R, Zoppi A, Marasi G. Association between plasma fibrinogen levels and cardiovascular risk factors in hypertensive men. *J cardiovasc Risk*. 1994;1:341-345.
98. Ditschuneit HH, Flechtner-Mors M, Adler G. Fibrinogen in obesity before and after weight reduction. *Obesity Res* 1995;3:343-348.
99. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk: results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb* 1994;14:54-59.
100. Mills JD, Mansfield M, Grant PJ. Elevated fibrinogen in the healthy male relatives of patients with severe, premature coronary artery disease. *European Heart Journal* 2002; 23:1276-1281.
101. Allen J, Taylor MD. Do conventional risk factors predict subclinical coronary artery disease? Results from the Prospective Army Coronary Calcium Project. *Am Heart J* 2001;141:463-468.
102. Izar MC, Fonseca FA, Ihara SS. Risk factors, biochemical markers, and genetic polymorphisms in early coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol* 2003;80(4):388-395.
103. Thompson SG, Van de Loo J. ECAT Angina Pectoris Study : Baseline association of haemostatic factors with extent of coronary arteriosclerosis and other coronary risk factors in 3000 patients with angina pectoris undergoing coronary angiography *Eur Heart J* 1993;14:8-17.
104. Miche E, Baller D, Gleichmann U. Fibrinogen and leukocyte number in coronary heart disease. Correlation with angiography and clinical degree. *Z Kardiol* 1995;84(2):92-97.
105. June E, Willam E, Patrick A. Fibrinogen Levels in Women Having Coronary Angiography. *Am J Cardiol* 1996;78:15-18.
106. Salomaa V, Stinton JD, Kark JD. Association of fibrinolytic parameters with early atherosclerosis: the ARIC Study. *Circulation* 1995;92:284-290.
107. Lassila R, Peltonen S, Lepantalo M. Severity of peripheral atherosclerosis is associated with fibrinogen and degradation of cross linked fibrin. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1738-1742.

108. Poredos P. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32(5-6):274-277.
109. Zoltan G, Xin J, Gary L. Down-Regulation of Endothelial Expression of Endothelial Cell Protein C Receptor and Thrombomodulin in Coronary Atherosclerosis. *American Journal of Pathology* 2001;159:797-802.
110. Lentz SR, Miller FJ Jr, Picgors DJ. Anticoagulant responses to thrombin are enhanced during regression of atherosclerosis in monkeys. *Circulation* 2002;106(7):842-846.
111. Aaron R, Kenneth K, Wayne D. Prospective Study of Hemostatic Factors and Incidence of Coronary Heart Disease. The Atherosclerosis Risk in Communities(ARIC) Study. *Circulation* 1997;96:1102-1108.
112. Broekmans AW, Conrad J. Hereditary protein C deficiency. *Contemp Issues Haemost Thromb* 1988;3:160-181.
113. Kullo IJ, Gau GT, Tajik AJ. Novel risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clin Proc* 2000;75:369-380.
114. Ulrich S, Thompson S G, Leopold B. Lack of association between haemostatic variables and presence or the extent of coronary atherosclerosis. *Br Heart J* 1988;59:287-291.
115. Charles J, James E, Trent T. Evidence That Anticardiolipin Antibodies Are Independent Risk Factors for Atherosclerotic Vascular Disease. *Am J Cardiol* 1999;83 (10);1490-1494.
116. Yilmaz E, Adalet K, Yilmaz G. Importance of Serum Anticardiolipin Antibody Levels in Coronary Heart Disease. *Clin Cardiol* 1994;17:117-121.
117. Vaarala O, Manttari M, Manninen V. Anti-cardiolipin antibodies and risk of MI in a prospective cohort of middle-aged men. *Circulation* 1995;91:23-27.
118. De Caterina R, Asconia A, Mazzone A. Prevalence of anticardiolipin antibodies in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990;65:922-923.
119. Tsakaris D.A, Marbet G.A, Burkart F. Anticardiolipin antibodies and coronary heart disease. *E Heart J* 1992;13:1645-1648.