

71051

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
Doç. Dr. Hasan GÖK
Anabilim Dalı Başkanı

KORONER ARTER HASTALIĞINDA
FİBRİNOJEN
VE FAKTÖR VII'NİN ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet ALTINBAŞ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Hasan GÖK

KONYA-1996

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
3. MATERYAL VE METOD	19
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA.....	30
6. ÖZET.....	36
7. SUMMARY	38
8. KAYNAKLAR	40

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübesiyle yol gösteren, yakın ilgi ve desteğini gördüğüm S.Ü. Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı hocam sayın Doç.Dr. Hasan GÖK'e, yetişmemde emeği geçen kliniğimizdeki öğretim üyeleri Doç.Dr. H.Hüseyin TELLİ, Yrd.Doç.Dr. Bayram KORKUT Yrd.Doç.Dr. V.Gökhan CİN'e ayrıca rotaasyona gittiğim kliniklerdeki tüm hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında yardım ve katkılarını esirgemeyen başta hocam Doç.Dr. Hasan GÖK olmak üzere Y.Doç.Dr. Bayram KORKUT, çalışmamdaki hematoloji parametrelerinin tayininde yardımcı olan Prof.Dr. Ümran ÇALIŞKAN'a, değerli laboratuvar teknisyenlerine, eşim Dr.Emine ALTINBAŞ'a ve diğer tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

DR. Ahmet ALTINBAŞ

1. GİRİŞ

Atherosklerotik koroner arter hastalığı (KAH), komplikasyonları ile batı toplumlarında 40 yaş ve sonrası morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Atheroskleroz gelişimi klinik bulguların oluşmasından yıllar önce çocukluk döneminde başlayan ilerleyici bir hastalıktır(1).

Son 25 yıl içinde gelişmiş ülkelerde kardiyovasküler sistem (KVS) hastalıklarına bağlı mortalitede çok önemli azalma olmasına rağmen, KVS hastalıkları halen toplum sağlığını tehdit eden en önemli hastalık grubunu oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 60 yaşına gelmeden önce her 3 erkekten ve her 10 kadından birinin önemli bir KVS hastalığına yakalandığı bildirilmektedir(2). Gelişmiş toplumlarda KVS hastalıklarının herhangi bir formu % 8 oranında tespit edilmiştir (3).

KAH her iki cinsiyet için en öldürücü KVS hastalığıdır. ABD'de 35 yaşın üstündeki popülasyonda ölümlerin % 25'ten fazlası , 75 yaşın üstündekilerde ise tüm ölümlerin % 70'i KAH sonucu olmaktadır(4). Ani ölümlerin % 75'inden fazlasında geçirilmiş miyokard infarktüsü (Mİ) belirlenmiştir(3). Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelere ise beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak gelişmiş ülkelere göre KAH prevalansının daha az olmasına rağmen, oluşan KAH'a bağlı mortalite oranları daha yüksektir(5).

Görüldüğü gibi KAH toplum sağlığını tehdit eden önemli bir sağlık sorunudur. KAH komplikasyonlarıyla birlikte toplumumuzda da yaygın bir şekilde görülmekte, pahalı tanı ve tedavi yöntemleri gerektiren özellikleri nedeniyle bir sosyoekonomik problemdir. Diğer taraftan, önemli atherosklerotik risk faktörlerinin uygun yaklaşımlarla modifikasyonunun koroner atheroskleroziste regresyona yol açtığı bildirilmiştir(6). Bu nedenlerden dolayı, toplum sağlığı yönünden KAH'a etki eden faktörlerin bilinmesi, mümkünse düzeltilmesi daha da önem kazanmıştır.

Mevcut bilgilerimizle sigara içme, dislipidemi, hipertansiyon ve bilinen diğer atherosklerotik risk faktörleri; bu hastalığın oluşumunda etkili nedenlerin ancak bir kısmını açıklayabilmektedir(7). Bundan dolayı henüz bilinmeyen ve/veya risk oluşturduğu kesinlik kazanmamış olan başka faktörlerin de KAH etyopatogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (8).

Koagülasyon sistemi ve atherosklerozis arasındaki ilişki uzun zamandan beri kabul görmektedir; trombotik sürecin atherosklerozisle ilişkisi olduğuna dair hipotez ilk kez

1852'de **Rokitansky** (9) tarafından ileri sürülmüştür. Atherogeneziste fibrinojenin rolü ilk olarak 1946'da **Duguid** (10) tarafından bahsedildi. Duguid koroner aterosklerotik plağın büyümesinde, fibrin müral trombüsün ilgisinin olabileceğini önerdi. Daha sonraları geniş plakların müral trombüsün tekrarlayan ataklarını gösteren tabakalar sergiledikleri gösterildi. Bundan başka hastalanmış arter intimasında ve aterosklerotik plak içerisinde fibrinojen ve yıkım ürünleri histokimyasal ve immünolojik olarak tespit edilmiştir. Keza intravasküler fibrin birikiminin plazma fibrinojen düzeyi ile ilişkili olduğu ortaya çıkarılmıştır. **Duguid**'in atherogeneziste fibrinojenin rolünden bahsetmesinden (koroner plağın büyümesinde fibrin müral trombüsün rolünün olabileceğini ileri sürdü) bu yana major arteriyel damarlarda aterosklerotik sürecin trombozise bağımlı olduğu düşünülmektedir (11).

Son 10 yılda transmüral Mİ'nün trombolitik tedavisindeki gelişmeler, koroner anjiyografideki imaj kalitesinin artışı, anjiyoskopi ve intravasküler ultrasound (İVUS)'un kullanım alanına girmesi gibi gelişmeler ani ölüm, Mİ ve unstabl angina pectoris(UAP) patogenezinde trombozisin öneminin saptanmasına yardım etmiştir (11).

Meade ve ark. (12) (1980) plazma fibrinojen düzeylerinin orta yaş erkeklerde, iskemik kalp hastalıklardan (İKH) sonraki olaylar için kolesterolden daha iyi bir belirleyici olduğunu rapor ettiler. Bu bulgular hepsi prospektif olan **Northwick Park Heart Study (NPHS)** (13) ve diğer çalışmalarda da saptanmıştır (14-15). İKH'nın insidansı ile yüksek fibrinojen düzeylerinin birlikteliğinin saptanmış olması nedeniyle; fibrinojenin, KAH'nın kritik trombotik komponentine yardım ettiği ileri sürülmüştür. Bununla birlikte fibrinojenin aterosklerotik plak gelişiminin daha erken evreleriyle de ilgisinin olabileceği fikri ; kesitsel çalışmalarda koroner aterosklerozisin varlığı, aterosklerotik plağın kapsamı veya şiddetiyle fibrinojen düzeylerinin anlamlı olarak pozitif ilişkilerinin gösterilmesiyle desteklendi (17-19). Daha yeni çalışmalarda önemli KAH bulunan hastaların stabil döneminde ölçülen plazma fibrinojen düzeylerinin, daha sonraki kardiyovasküler olaylar ve mortalite ile pozitif ilişki gösterdiği bulunmuştur (20,21).

Meade ve ark. (13) NPHS'de iskemik kardiyak olaylarda fibrinojen artışı yanında, orta yaş erkeklerde aktif faktör VII düzeylerinde de bağımsız bir artış olduğunu buldular. **NPHS**'de faktör VII prokoagülan düzeyinin, orta yaş erkeklerde iskemik kardiyak olaylar için bağımsız bir belirleyici olduğu gösterildi. Ayrıca **The Prospective Cardiovascular Münster Study**'de hem kadınlarda hemde erkeklerde kan trigliserid düzeyleriyle İKH ve faktör VII prokoagülan aktivitesinin pozitif korelasyonu tespit edildi (22-23).

Dalaker ve ark.(24) İKH için yüksek risk taşıyan orta yaş erkeklerde faktör VII prokoagulan aktivitesinin artmış olduğunu rapor ettiler. **Hoffman ve ark.** (25) İKH için yüksek risk taşıyan kişilerde total faktör VII'nin artmış olduğunu tespit ettiler. Bu artış, aktif faktör VII ile birlikte değildi ve zymogen faktör VII' deki artışı yansıtıyordu. Faktör VIIc hiperaktivitesinin İKH'nın fizyopatolojisine katkısı ve koroner trombozis oluşturan mekanizmalar henüz tam anlaşılamamıştır. Bazı invitro verilere dayanılarak, faktör VIIc'deki artışın başlıca trombin formasyonu ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (26,27).

Bu prospektif klinik çalışmada KAH tanısı alan ve bu nedenle koroner anjiyografi yapılan olgularda, serum fibrinojen ve faktör VII düzeyleri ile diğer risk faktörlerinin etkilerini, fibrinojen ve faktör VII'nin KAH oluşumuna etki edip etmediğini, eğer böyle bir etki varsa bunun bağımsız bir etki olup olmadığını, fibrinojen ve faktör VII'nin damar seçiciliğinin olup olmadığının araştırılması amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

Atherosklerozis 20'nci yüzyılın ikinci yarısını çok ilgilendiren ve geniş sosyo-ekonomik boyutları olan bir sağlık sorunudur (28). Batı toplumlarındaki ölümlerin en başta gelen nedeni olup, genel olarak çocuklukta başlayan ve ilerleyici seyir göstererek orta/geç erişkin döneminde klinik bulgu oluşturan bir hastalık sürecidir (1).

Arterler normalde intima bölgesinde kalınlaşma, elastisite kaybı, kalsiyum içeriğinde ve damar çapında artma gibi değişikliklerle karakterize bir yaşlanma süreci gösterirler. Bu doğal yaşlanma olayının aksine atherosklerozis; özellikle aorta, koroner arter, karotis arteri, iliak ve femoral arterler gibi büyük arterleri ilgilendiren lokal, patolojik bir olaydır (29).

Yirmi yıl öncesine kadar ilerlemiş lezyonlarda lipid ve ölü doku parçacıklarının birikmesiyle oluşan bir süreç olarak düşünülen atherosklerozis, şimdi pek çok etkenin rol oynadığı bir süreç olarak bilinmektedir (30). Bu nedenle grekçe “**athero**” (yulaf lapası) ve “**sclerozis**” (sertleşme) kelimelerinin birleştirilmesinden türetilen atherosklerozis deyimini bu patolojik durumu tam olarak ifade etmez, ancak genel kabul görmüştür (31).

Atherosklerozis, ileri dönem lezyonları 3 ana biyolojik mekanizma sonucu oluşan multifaktöriyel bir olaydır;

a . Değişik derecelerde T-lenfosit ve makrofaj birikimiyle birlikte olabilen intimal düz kas hücre proliferasyonu,

b . Prolifere olmuş intimal düz kas hücrelerinin kollajen/elastik lif ve proteoglikandan oluşan çok aşırı miktarda konnektif doku meydana getirmesi,

c . Öncelikle hücrelerde olmak koşuluyla , hücrelerde ve hücreleri çevreleyen konnektif dokuda lipid birikimi,

Bu 3 ana biyolojik mekanizmanın rölatif etkisi, değişik lezyonlarda oldukça büyük farklılık gösterebilmektedir. Bu nedenle bir kısım atherosklerotik lezyon fibröz ve yoğun karakterde iken diğerleri büyük miktarda lipid ve nekrotik dokudan ibaret olabilir.

2.1. Atherosklerozis için önerilen hipotezler

Atherosklerotik lezyonun patogeneziine ait ilk teoriler **Virchow**, **Rokitansky** ve **Duguid** tarafından ileri sürülmüştür (31). **Rokitansky** tarafından ileri sürülüp, **Duguid** ve

Robertson (29) tarafından modifiye edilen **“incrustation hipotezi”**ne göre arteriyel zedelenme yerinde oluşan küçük trombüs içine düz kas hücrelerinin ilerlemesiyle trombüs organize olmaya başlar ve daha sonra fibrin depolanması, intimal kalınlaşma, lipid birikimi ve fibroblastların organizasyonu söz konusu olur (31). Endotel hücre zedelenmesinin gösterilmesi, monosit ve trombosit etkileşimleri ile büyüme faktörlerinin salınımına bağlı gelişen düz kas hücre göçünün ve proliferasyonunun belirlenmesi bu hipotezi güçlendirmiştir (32).

“Lipid hipotezi” veya **“filtrasyon hipotezi”** olarak değiştirilen **Virchow**’un **“inhibition hipotezi”**ne göre, arter duvarında düşük dereceli bir zedelenme inflamatuvar cevaba yol açar ve bunun sonucunda kan lipidleri intimaya geçerler. İntimaya geçen lipidler asit mukopolisakkaridlerle bileşikler oluştururlar. Lipidlerin temizlenmesi için gerekli mekanizmaların kaybı nedeniyle bu birikim devam eder (31,33).

1973’te bu iki hipotez, arter duvarına ilişkin yeni hücrel ve biyomoleküler bilgilerle desteklenerek, atherosklerozisin **“hasara (injury) cevap hipotezi”** olarak adlandırıldı (30). Sonraları daha yeni bilgilerle de modifiye edildi (31,34,35).

1973 yılında formüle edilen ikinci görüş **“monoklonal hipotez”** dir. Buna göre atherosklerotik lezyonlar bir ölçüde neoplastik bir oluşum olarak düşünülmektedir (31).

2.1.1. Hasara(injury) cevap hipotezi; Bu hipoteze göre, endotelial hasar anahtar olaydır. Endotelial hasar (mekanik,düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL), immünolojik, toksik, viral v.b. nedenler sonucu) çeşitli derecede ve karakterde endotel disfonksiyonu oluşturur; sonuçta endotelin permeabl bariyer özelliği bozulabilir, nontrombojenik yüzey özelliği kaybolabilir, endotelden salınan vazodilatör ve vazokonstriktör moleküllerin oranı değişebilir.Yine endotel hücrelerinde büyüme faktörleri ile lipolitik enzimlerin yapım ve salınımlarının artması endotel hücre turnover’ini artırabilir. Böylece endotelial hasar, endotel hücrelerinde fonksiyonel değişikliklere, hücrel etkileşimlere ve bunların sonucu atherosklerotik lezyonun oluşumuna sebep olan hücrel olaylar zincirini başlatabilir.

“Hasara cevap hipotezi”ne göre erken atherosklerotik lezyonların gelişiminde yer alan önemli olaylar şu şekilde gruplanabilir;

a . Vasküler hasar (injury) ; *Tip 1* . Önemli morfolojik değişim olmaksızın endotel hücrelerinin fonksiyonel değişimi,

Tip 2 . Endotelial hasar ve intima harabiyetinin oluşması,

Tip 3 . Media tabakasında da hasar oluşması(36).

b . Monosit-makrofaj-köpük hücre (foam cell) aktivitesi, lipoproteinlerin ve immün mekanizmaların rolü,

c . Düz kas hücre çoğalması ve göçü,

d . Fibröz doku sentezi (29).

Atherosklerotik plaklar genellikle, sürekli endotel zedelenmesinin olduğu yerlerde gelişirler (37). **Ku ve ark.**(38) arter şebekesinde maksimum türbülans yerlerinin, atherosklerotik lezyonun tercih yerleri olduğunu gösterdiler. Böyle yerlerde, trombositlerin yapışma ve yığılmasıyla müral trombüste oluşabilmektedir(31,39).

Plazma lipoproteinlerinden özellikle okside-LDL artışı endotel üzerine toksik etki yapar. Bu artış dolaşımdaki başta monositler olmak üzere, lokositleri ve muhtemelen trombositleri de etkiler. Monositler endotele yapışır ve hasarlı endotel hücreleri arasından subendotelial alana göç ederek “çöpçü (scavenger) hücre” olarak fonksiyon gösteren makrofaj hücrelerine dönüşürler. Makrofajlara dönüştükten sonra bu hücreler scavenger reseptörleri aracılığıyla bu alana göç etmiş olan okside-LDL'yi içine alarak ileride yağ çizgilerini (fatty streak) oluşturacak olan köpük hücrelerini (foam cell) oluştururlar (40,41). Endotelial hasar oluşturabilen LDL, bu mikroçevrede hasar oluşturabilirken, biriken makrofajlar da endotelde daha fazla hasar oluşumuna katkıda bulunabilirler. Ayrıca aktive olan makrofajlar; sentezleyip salgıladıkları (en az dört) büyüme faktörleri yoluyla düz kas hücreleri ile fibroblastların migrasyonunu, proliferasyonunu ve bu hücrelerin yeni konnektif doku formasyonunu stimüle ederek, intimal fibromusküler proliferatif lezyonun oluşumuna belirgin katkıda bulunurlar.

Atherosklerotik lezyonun oluşumunda rol alan endotel hücreleri, makrofajlar, trombositler ve düz kas hücrelerinin hepsinden büyüme faktörleri salgılanabilir. Atherosklerozda rol alan en az 4 büyüme faktörü (PDGF, FGF, EGF-benzeri faktör, ve TGF-B) bilinmesine rağmen, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), esas olarak düz kas hücreleri üzerine olan kemotaktik ve mitojenik etkileri nedeniyle atherosklerozise katkıda bulunan en önemli büyüme faktörüdür. PDGF, ayrıca LDL reseptörlerini artırarak LDL bağlanmasını, kolesterol sentezini, endositozisi ve iyonların hücreye girmesini artırır. Aktin

liflerinin reorganizasyonunu ve hücre şeklinin değişimini kolaylaştırır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, anjiotensin-II'den bile daha potent bir vazoaftif etkisinin olduğu bildirilmiştir (42).

Bazı fibröz plaklarda atherosklerotik süreçteki ilerleme kompleks biyolojik olaylar nedeniyle yavaş olurken, çoğunda hızlı ilerleme söz konusudur. Akım özellikleri nedeniyle, bazı özel anatomik bölgelerde oluşan endotelial hasar ve endotel hücreleri arası bağlantıların bozulması nedeniyle oluşan endotel retraksiyonu sonucu, trombositler subendotelial alandaki köpük hücreleri ve/veya konnektif doku ile karşılaşarak adhezyon/agregasyon gelişir. Bu olaylar sonucunda müral trombüs oluşumunda ve ayrıca 4 potent büyüme faktörü salgılayarak proliferatif fibromusküler lezyon gelişmesinde rol alabilir.

Endotel hasarı oluşturan etkilerin devam etmesi ile oluşan kısır döngü sonucunda, atherosklerotik lezyonlar ilerleme göstererek klinik bulgu verecek duruma gelirler.

2.1.2. Monoklonal Hipotez; Lyon'un inaktif X-kromozomu hipotezine dayanan ve **Benditt** (43) tarafından gerçekleştirilen otopsi çalışmasından sonra ortaya atılan bu hipoteze göre; her bir atherosklerotik lezyon virüsler, kimyasal ajanlar ve/veya diğer mutajenler tarafından değişikliğe uğratılmış bir hücreden oluşan benign neoplazmdır. Son zamanlarda araştırmacılar çalışmalarını özellikle herpes virüsü gibi bazı virüsler üzerine yoğunlaştırmışlar ve viral etkiyle uyarılan bazı lezyonların, monoklonal lezyonlar olabileceğini destekleyen sonuçlar bulunmuştur. Bu konuda farklı yorum ve yaklaşımlarda mevcuttur (44).

2.2. Atherosklerotik Lezyon

Atherosklerozisin klinik etkileri başlıca koroner, karotis ve vertebrobasiler arterler gibi orta büyüklükteki musküler arterlerde görülür. Aorta ve iliak arterler gibi büyük arterler de etkilenebilir. Bunların etkilenmesi klinikte anevrizmal genişleme ve bu genişlemenin meydana getirdiğı problemler şeklinde karşımıza çıkar.

Atherosklerozisin en erken lezyonu olan “yağ çizgisi” genellikle bebeklerde, çocuklarda ve gençlerde; ilerlemiş lezyon olan “fibröz plak” ise erken yetişkinlik döneminde görülür ve yaşla birlikte ilerleme gösterir.

2.2.1. Yağ çizgisi(fatty streak) : Yağ çizgisi atherosklerotik lezyonun makroskopik olarak belirlenebilen en erken bulgusudur. Sary tarafından çocuklarda ve genç erişkinlerde yapılan bir çalışma sonucunda ortaya konmuştur. Köpük hücrelerinde aşırı miktarda depo edilmiş olan lipidler nedeniyle makroskopik olarak arter duvarında sarımsı

renkli lezyonlar şeklinde görülür. Yağ çizgilerinin çoğunlukla lipid yüklü makrofajlardan ve daha az miktarda lipid yüklü düz kas hücrelerinden oluştuğu gösterilmiştir. Ayrıca **Stary** (45) çocuk ve genç erişkinlerde koroner arterlerdeki yağ çizgilerinin yerleşim yerlerinin daha yaşlı bireylerdeki fibröz plak yerleşim yerleriyle aynı olduğunu gözlemiştir. **Mc Gill** (46) bir derleme çalışmasında koroner arterlerdeki yağ çizgi-lenmelerinin zamanla daha geniş yer kapladığını ve ilerlemiş lezyonlara dönüştüğünü bildirmiştir.

2.2.2. Yaygın intimal kalınlaşma: Atherosklerotik lezyonun bu evresinde değişik oranda konnektif doku ile çevrelenen intimal düz kas hücresi artışı söz konusudur. Bu intimal kalınlaşmanın gelişimsel bir süreç mi, yoksa artan strese bağlı bir cevap mı olduğu henüz kesinlik kazanmamıştır (31).

2.2.3. Fibröz plak : Atherosklerozisin en ileri evre lezyonu “fibröz plak” olarak adlandırılır. Eğer fibröz plak tromboz, hemoraji ve/veya kalsifikasyon gibi durumlarla birlikteyse “komplike lezyon” olarak adlandırılır.

Fibröz plak makroskopik olarak beyaz renklidir ve lümene doğru çıkıntı yapar. Eğer yeterince büyürse kan akımına engel olabilir. Bu plaklar çok sayıda intimal düz kas hücresi ile makrofaj ve T-lenfositleri içerirler. Prolifere olmuş düz kas hücreleri kollagen, elastik lifler ve çok miktarda proteoglikan ile çevrilidirler. Bu lezyonlar karakteristik olarak fibröz bir tabaka ile örtülüdürler (31). Bazı fibröz plaklar yoğun fibröz yapıda ve rölatif olarak az lipid içerirken, diğerleri lipid içeriği açısından zengin olabilirler. Bu risk faktörleri ile ilgili bir durumdur ; ağır sigara içicilerde fibröz plaklar yoğun fibröz yapıdayken, hiperkolesterolemik hastaların ilerlemiş lezyonlarında ise bol lipid içeriği saptanmıştır (47).

Fibröz plakların vücuttaki dağılımında bazı özellikler tespit edilmiştir; atherosklerotik lezyonlar abdominal aortada, aortadan ayrılan büyük damarların çıkış yerlerinde daha belirgindir. Koroner arterlerin ilk 6 cm’lik bölümü atherosklerozisten daha fazla etkilenir (48). Hipertansif hastalarda ise karotis ve basiler arter atherosklerozisi daha sık görülür.

İlerlemiş atherosklerotik lezyonun klinik etkileri 2 şekilde ortaya çıkabilir;

a . Atherosklerotik fibröz plağın yırtılması, çatlaması, kanaması sonucu gelişen trombo-embolik olaya bağlı lümen tıkanması,

b . Anevrizmal dilatasyon (genellikle aort gibi büyük arterlerde)

2.2.4. Trombozis: Atherosklerozun başlaması ve gelişmesinde rol alan önemli bir olay da trombozistir. Bu etkisi şu şekillerde oluşabilir ;

a . Atherosklerotik lezyonun başlamasına ve gelişmesine katkıda bulunan mural trombüs oluşumu,

b . İlerlemiş atherosklerotik lezyon üzerine tıkalıcı trombüs oluşumu ile UAP ve/veya akut miyokard infarktüsü (AMİ) gelişmesi. Transmüral AMİ'den ölen hastaların çoğunun koroner arterlerinde taze trombüs tespit edilmiştir. Non-Q Mİ geçiren ve bu nedenle ölenlerin koroner arterlerinde ise trombüs oluşumu daha seyrek bulunmuştur.

2.3. ATHEROSKLEROTİK RİSK FAKTÖRLERİ

“Risk faktörleri” kavramı ve bu faktörlerin KAH ile ilişkileri büyük prospektif epidemiyolojik çalışmalar sonucu ortaya atılmış ve bu konu ile ilgilenenlerce büyük kabul görmüştür. Bu çalışmalar, sağlıklı görünen bireylerde sonradan gelişen KAH sıklığı ile plazma kolesterol düzeyi, sigara içimi, hipertansiyon, diabetes mellitus, obezite, yaş ve erkek cinsiyet gibi özellikler arasında bir ilişkinin varlığını göstermiştir (31,49). Risk faktörü yaklaşımı halen yaygın olarak kullanılmaktadır. Risk faktörü ; hastalık gelişimini tahmin için kullanılabilecek parametre ve/veya ayırteci özellik şeklinde ifade de edilebilir. Ayrıca hastalığa sebep olabilecek bir ajandır ancak varlığı mutlaka gerekli değildir.

1968-1979 yılları arasında risk faktörlerinin modifikasyonu ve modern tedavi yöntemleri ile KAH'a bağlı ölümlerde progressif olarak %20 oranında bir azalma saptanmıştır. **Goldman ve Cook** (50) mortalitedeki bu düşüşün yarıdan fazlasını, serum kolesterol seviyesini ve sigara içme alışkanlığını azaltan hayat tarzı değişikliklerine bağlamışlardır. Hipertansiyon tedavisindeki gelişmeler ise KAH'a bağlı mortaliteyi etkilememiştir çünkü anti-hipertansiflerin çoğu serum lipid seviyelerini artırmaktadır.

2.3.1. Dislipidemi

Dislipidemi, KAH ile ilgili değiştirilebilir 3 büyük risk faktöründen birisidir. Diğer ikisi hipertansiyon ve sigara içmedir. Dislipidemi plazma lipid metabolizmasının bozukluğunu ifade eder ve hiperkolesterolemiden hipoalfalipoproteinemiye kadar değişen farklı şekilleri vardır. Hiperlipidemi ise plazma total kolesterol (TK) ve trigliserid (TG) düzeylerinin, yaş ve cinsine göre 95nci persantilin üzerindeki değerlerini ifade eder. Burada ortalamadan iki standart sapma söz konusudur (31).

Atherosklerotik plakların kolesterolle yüklü oldukları 19uncu yüzyıldan beri bilinmektedir. Ancak lipidlerin atherosklerozisteki rollerine ilişkin ilk bilimsel veriler, bu yy başlarında **Anitschkow ve ark.**'nın (51) kolesterolle besledikleri tavşanlarda deneysel atherosklerozisi göstermelerine dayanır. Bu çalışma sonucu ortaya attıkları "atherosklerozisin lipid hipotezi" artmış LDL ve/veya azalmış yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL) seviyeleri şeklinde karşımıza çıkan dislipideminin atherosklerozisin ve KAH'nın başlama ve progresyonunda anahtar rol oynadığını belirtir. Son yıllarda yapılan büyük çalışmalarda lipid hipotezini destekleyen sonuçlar alınmıştır; **Yedi Ülke Çalışmasında** (52) KAH, düşük kolesterol ve satüre olmayan yağ içerikli diyet tüketimi fazla olan Japonya ve Akdeniz ülkelerinde, yüksek kolesterol ve satüre yağ içeriği yüksek olan diyet tüketimi fazla olan Amerika Birleşik Devletleri, Hollanda, Finlandiya gibi ülkelerden daha az oranda tespit edilmiştir. **Framingham Çalışması** (53) ve **Multipl Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)**'da (54), KAH insidensinin serum kolesterol seviyesi ile pozitif ilişki gösterdiği tespit edilmiştir (55).

Framingham ve Swedish (56) çalışmalarında serum TG seviyesi artışıyla KAH riski arasında pozitif ilişki tespit edilmiştir. Diabetes mellitus (DM), kronik böbrek yetmezliği, ailevi kombine hiperlipoproteinemi (FCH) ve hipoproteinizm gibi hipertrigliseridemiye sebep olan hastalıklarda artmış KAH riski göstermektedirler. Diğer taraftan hipertrigliseridemi, artmış KAH riskini gösteren HDL ile apolipoprotein-A1 (apo-A1) azalması ve apolipoprotein-B100 (apo-B100) artışı gibi anormalliklerle birliktelik gösterebilmektedir.

Lipid hipotezini esas alan bazı kontrollü klinik çalışmalar, serum kolesterol seviyesinin düşürülmesinin KAH riskini azaltacağını göstermiştir. Bu sonuçlar **Yusuf ve ark.**'nın (57) gerçekleştirdikleri 40000'den fazla hastayı içeren 22 randomize çalışmanın metaanalizi ile desteklenmiştir. Bu metaanaliz sonucuna göre tedavi görmüş olgularda, tedavi görmeyenlere göre koroner olay oranında %23 azalma saptanmıştır. Bir çalışmada tip-II hiperlipoproteinemisi ve anjiyografik olarak KAH bulunan olgularda lipid seviyesinin düşürülmesiyle anjiyografik olarak tespit edilen plakların progresyon hızında azalma ve hatta regresyon gözlenmiştir (58).

2.3.2. Sigara İçme

. Diğer risk faktörleri ile etkileşebilen değiştirilebilir majör bir risk faktörüdür. Değişik mekanizmalarla atherosklerozis olayını etkilemektedir;

a . *Lipid profili değişikliği*: Ağır sigara içicilerde (≥ 25 adet/gün), sigara içmeyenlere göre düşük HDL, yüksek LDL ve yüksek TG seviyeleri tespit edilmiştir. Bu lipid profiline olan etkisinin mekanizması, henüz kesin olarak bilinmemektedir (59).

B . *Kan basıncı değişikliği*: Sigara kan basıncı üzerine değişik etkiler yapabilmektedir. Tütün dumanının ani inhalasyonu kan basıncını yükseltirken, bazı epidemiyolojik çalışmalarda kronik sigara icilerinde sigara içmeyenlere göre daha düşük kan basıncı değerleri tespit edilmiştir. Bu etki sigara icilerin daha düşük kilolu olmalarıyla izah edilmiştir.

c . *Koagülasyon sistemi değişikliği*: **Framingham alışması**'nda (60) KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilen fibrinojen seviyeleri , sigara içenlerde içmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Sigara içenlerde trombosit agregasyonunda artma ve prostasiklin oluşum ve salınımında azalma ile endotel hücre disfonksiyonu oluşturduğu bildirilmiştir (61).

d - *Koroner tons değişikliği*: Sigara dumanından absorbe edilen nikotin potent bir adrenerjik agonisttir ve plazma norepinefrin düzeyini artırarak koroner vazospazm ve vasküler zedelenmeye yol açtığı ifade edilmiştir.

Birçok çalışmada sigara içenlerin içmeyenlere göre KAH riskinin 2 kat fazla olduğu bildirilmiştir. **Framingham alışması**'nda, sigara içmeyi bırakanların AMİ riskinin 2 yıl içinde azaldığı grlmştir.

2.3.3. Hipertansiyon

Atherosklerozis gelişmesinde rol alan ve değiştirilebilir bir diğer majör risk faktörüdür. Hipertansiyon, genelde diğer risk faktörleriyle birlikte olup onlarla sinerjik etki oluşturur. Antihipertansif ilaçlardan diüretikler ve beta-blokerler dislipidemiye artırabilir ama bu etkinin klinik önemi henüz tam olarak bilinmemektedir. Diğer taraftan antihipertansif tedavide metoprolol alan hastalarda atherosklerotik ölüm oranlarının azaldığı tespit edilmiştir (62).

Hayvan deneylerinde, hipertansiyon ve arterlerde pulsatil genişlemenin; düz kas hücre çoğalmasına ve arter duvarında elastin, kollagen ve glikozaminoglikanların miktarının artmasına yol açabileceği gösterilmiştir (63).

Kaplan (64) antihipertansif ilaç çalışmalarının metaanalizi sonucunda; antihipertansif tedavinin KAH mortalitesinde % 14 ve serebrovasküler inmeye bağlı mortalitede ise % 42'lik bir azalma oluşturduğunu saptamıştır. **Yusuf ve ark.** (57) tarafından yapılan 14 çalışmayı içeren bir metaanalizde ise ; 5 yıllık takip sonunda 14 çalışmanın 9'unda inme oranlarında belirgin bir düşüş tespit edilmesine rağmen, KAH insidensinde böyle belirgin bir etki tespit edilmemiş ve bu sonuç yaygın kullanılan bazı antihipertansif ilaçların; glikoz toleransı, lipid seviyeleri ve insülin rezistansı üzerine olan olumsuz etkilerine bağlanmıştır.

2.3.4. Aile öyküsü

Austin ve ark. (65) küçük, yoğun LDL, çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (VLDL) gibi atherojenik lipoproteinler için dominant Mendeliyal geçiş tanımlamışlardır. Erken atheroskleroz gelişen hastaların birinci derece akrabalarında, değiştirilebilir risk faktörleri yüksek oranda bulunmuştur. En az bir üyesinde hiperlipidemi, HDL düşüklüğü, hipertansiyon ve prematür KAH için pozitif aile anamnezi (erkeklerde 55, kadınlarda 65 yaştan önce) bulunan aileler, KAH gelişmesi için yüksek riskli ailelerdir (66). Prematür atherosklerozun gelişme oranı pozitif aile anamnezi olanlarda 1-4 kat daha fazladır.

Belirgin bir risk faktörüne atfedilemese de, pozitif aile anamnezi KAH için bağırsız bir risk faktörüdür çünkü henüz bilinmeyen etkili başka risk faktörlerinin olduğuna inanılmaktadır (67).

2.3.5. Diabetes mellitus

Diabetes mellitus, atheroskleroz için kesin kabul görmüş bir risk faktörüdür. DM'lu hastalarda gelişen koroner olayların mekanizması da multifaktöriyeldir;

a - Hipertansiyon ve dislipidemi gibi diğer risk faktörleri diabetik hastalarda, normal kişilere göre daha sık bulunur.

b - Diabetik hastalarda trombosit agregasyonu artmıştır. Bu hastaların sıkı kan şekeri kontrolünün, trombosit agregasyonunda önemli rol alan tromboksan A2 sentezini azalttığı tespit edilmiştir.

c - İnsülin rezistansının diabetik ve non-diabetik olgularda atherosklerozis gelişimi için bir risk faktörü olduğu birçok çalışmada ispatlanmıştır (68-70).

Diabetik olgularda retina ve böbreği etkileyen mikrovasküler hastalığın, kan glikoz seviyesinin normale düşürülmesi ile gerilediğinin bilinmesine rağmen, aynı etkinin makrovasküler atherosklerotik hastalık ve komplikasyonları azalttığı henüz kesinlik kazanmamıştır.

2.3.6. Obesite

Obesite, genel olarak ideal kilonun % 20 ve daha fazla artması olarak tanımlanır ve vücut kitle indeksi (BMI) obesiteyi en iyi tespit eden yöntem olarak kabul edilir. Obesitenin bağımsız bir risk faktörü olduğu henüz kesinlik kazanmamıştır. **Framingham çalışması**'nda diğer risk faktörleriyle oldukça yakın ilişki göstermesine rağmen, çok değişkenli analiz sonucu bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır.

Obesite, sigaranın olası iştah azaltması nedeniyle; sigara dışındaki tüm risk faktörleriyle (hipertansiyon, dislipidemi, insülin rezistansı, diabet, fibrinojen yüksekliği v.b.) pozitif korelasyon gösterir (71).

Değişik çalışmalarda KAH riski için vücut yağ dağılımının önemine dikkat çekilmiştir. Karın bölgesindeki yağ birikiminin daha fazla hipertansiyon ve KAH riski taşıdığı tespit edilmiş ve bel / kalça oranının obesiteden daha anlamlı bir risk belirleyicisi olduğu belirtilmiştir. Diğer yandan kadınlarda karın içi yağlanmanın erkeklere nazaran daha fazla risk oluşturduğu gözlenmiştir (72).

2.3.7. Fiziksel aktivite

KAH'dan korunmada ve AMİ sonrası fiziksel aktivitenin rolü halen araştırılmaktadır. Son zamanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar olumlu sonuçları desteklemektedir. 12 büyük ekzersiz çalışmasını içeren bir metaanaliz, ekzersizin istatistiki olarak anlamlı fayda oluşturduğunu ve çok değişkenli analizde bu etkinin bağımsız bir etki olduğunu göstermiştir (73).

Fiziksel aktivitenin atherosklerozis üzerine etkileri multifaktöriyeldir;

a - Kan basıncı kontrolü : Düzenli ekzersiz, hangi mekanizma ile olduğu tam olarak bilinmese bile, hem sistolik hem de diastolik kan basıncını düşürür. Periferik vasküler rezistans düşüşü, renin-anjiyotensin-aldesteron sisteminin baskılanması ve prostasiklin aktivite artışı kan basıncı düşüşünde rol alan muhtemel mekanizmalar olarak düşünülmektedir (74).

b - Lipid profili deęiřiklięi : Yoęun ekzersizin total kolesterol ve LDL'yi dūřurdūęu, HDL ve apo-A1'i artırdıęı biręok ęalıřmada gōsterilmiřtir.

c - Glikoz toleransında dūzelme : Dūzenli ekzersizin kan glikoz seviyesini dūzeltmesine raęmen, bu etkinin mortalite ۇzerine etkisi henūz bilinmemektedir.

d - Sekonder etkiler : Uzun sūreli ekzersiz; ideal vūcut kilo temininde, kalp hızı ve kan basıncı kontrolūnde, lipid seviyelerinin optimal dūzeyde tutulmasında ve sigaranın terkedilmesinde ۆnemli rolū vardır.

2.3.8. Fizyolojik faktōrler ve davranış şekilleri

Stres ve tip-A kiřilik yapısının risk faktōrū modifikasyonunda kısmi rollerinin olmasına raęmen, KAH geliřiminde rōlatif ve oldukęa dūřuk risk oluřturduęuna inanılmaktadır. Bu iki parametrenin atherogenezi hangi mekanizmalarla etkileyebileceęi henūz kesin olarak bilinmemekte, fakat birkaę faktōrden řūphe edilmektedir ;

a - Ařın adrenerjik stimūlasyon ile kan basıncını yūkseltmesi,

b - Periferik adrenerjik reseptōr aktivitesinin artıřı ve bunun sonucunda koroner vazokonstrūksiyon oluřması,

c - Stres altındaki kiřilerin lipid deęerlerinde deęiřiklikler geliřmesi; ancak bu deęiřikliklerin KAH riski yōnūnden etkisi tam bilinmemektedir (75).

2.3.9. Yaş, Estrojenler ve cinsiyet

Premenapozal kadınlarda, aynı yař grubundaki erkeklere gōre KAH oldukęa seyrek oluřmakta (40 yař ۆncesi erkek/kadın oranı 8/1) ve KAH'nın klinik belirtileri kadınlarda yaklařık 10 yıllık bir gecikmeyle ortaya ęıkmaktadır. Kadınlara bu korunmuřluęu iki cins arasındaki hormonal farklılıęın bir sonucudur. Puberteyle birlikte erkeklerde testosteron, kadınlarda ise ۆstrojen seviyeleri dolařımda rōlatif bir artıř gōsterir. Puberteye kadar her iki cinsten HDL seviyeleri benzer iken, puberteden sonra erkekte testosteron etkisiyle (HDL-2 fraksiyonunda daha belirgin olmak ۇzere) HDL'de dūřuř olur. ۆstrojen HDL'yi artırırken TG ve LDL'yi dūřūrtür. Progesteron ve analogları ise hem HDL'yi hem de TG'yi dūřūrtür.

Doęal ve/veya yapay olarak menapozu girmiř kadınlarda ۆstrojenin rōlatif eksiklięine baęlı olarak lipid profili deęiřir; HDL seviyesi dūřerken total kolesterol ve LDL yūkselir. Bu deęiřiklikler sonucunda perimenapozal ve daha ileriki dōnemlerde (>60yař),

kadınlarda KAH gelişme riski erkekler ile aynı düzeye ulaşır (76). Postmenapozal kadınlarda, daha atherojenik olan küçük ve yoğun LDL partiküllerinin arttığı gözlenmiştir. Vak'a-kontrol çalışmalarında. postmenapozal dönemde östrojen replasman tedavisi uygulanan kadınların koroner lezyonlarında (anjiyografik olarak tespit edilmiş) anlamlı düzeyde azalma olduğu tespit edilmiştir (77).

Mann ve ark. (78), oral kontraseptif kullanan kadınların AMİ geçirme riskinin kullanmayanlara göre 4-5 kat arttığını tespit etmişlerdir. Bu nedenle oral kontraseptif kullanımı düşünüldüğünde her hasta bireysel olarak ele alınmalı, tromboembolik olay ve KAH riski yüksek olanlarda fayda/zarar oranına dikkat edilmelidir.

2.3.10. Alkol

Alkolün KVS üzerine etkileri oldukça komplekstir. Alkol, primer olarak dilate kardiyomiopati oluşmasına neden olabilir. Aşırı alkol kullanımı hipertansiyon meydana getirir (79). Birçok çalışmada düşük doz alkol tüketimi ile KAH arasında negatif bir ilişki tespit edilmesine rağmen, alkolün bu koruyucu etkisi diğer bazı araştırmacılar tarafından ortaya konamamıştır. Alkolün HDL'yi yükselttiği bilinmesine rağmen, farklı çalışmalarda farklı subfraksiyonların (HDL-2, HDL-3 ve/veya kombine) artışı gözlenmiştir (80). Diğer taraftan düşük doz alkol kullanımının 8 haftada apo-A1 seviyesini 9mg/dl arttırdığı ve apo-A1/apo-B100 oranını yükselttiği saptanmıştır. Bu lipid ve apoprotein değişikliklerine rağmen, alkol kullanımının KAH prevalansı ve şiddetine olumlu etki oluşturduğu henüz kesinleşmemiştir. Pek çok çalışmada görülen alkol suistimali ve artmış mortalite hızlarındaki artış nedeniyle otorler atherosklerozisten korunmak amacıyla alkol kullanımını önermemektedirler.

2.3.11. Diğer Faktörler

Atherosklerozis oluşumunda etkili olduğu düşünülen fakat etkileri henüz kesin olarak belirlenememiş ve/veya anlaşılamamış olan başka faktörler de bildirilmiştir ; eser elementler (81,82), hiperürisemi (83), aşırı kahve tüketimi (84), hiperkalsemi (85), vazektomi (86), hiperinsülinemi (87), su sertliği (88), kalp transplantasyonu (89) ve hiperkoagülabilité.

2.3.12. Hemostazis ve koagülasyon faktörleri

2.3.12.1. Hiperkoagülabilité

Framingham Çalışması'nı da içeren bir kısım epidemiyolojik çalışmalar, fibrinojen seviyesi ile KAH riski arasında güçlü bir ilişkinin varlığını göstermiştir. Bu ilişki bir anjiyografik çalışmada da gözlenmiştir (90).

Plazminojene benzer yapısıyla Lp(a), trombolizis inhibisyonunda etkili olabilir. Ancak bu husus açık değildir. Trombosit agregasyonunun koroner ateroskleroziste arttığı bildirilmiştir (91).

2.3.12.2 Fibrinojen

Fibrinojen, koagülasyonun ortak yolunda fibrine dönüşen plazma proteindir. Fibrin kan pıhtısının fiziksel temelini teşkil eder ve kalıcı hemostatik plağın iskeletini meydana getirir. Fibrinojen normal trombosit fonksiyonu ve yara iyileşmesi için de gereklidir.

Biyokimyası ; Rölatif olarak insolubl glikoprotein olup, molekül ağırlığı 340000'dir. 1482 aminoasit içerir. Fibrinojen molekülü; 10000 molekül ağırlığında 2 karbonhidrat salkımı ve birkaç kalsiyum bağlayıcı yer içermekte olup 9 nm çapında ve 45 nm uzunluğundadır.

Fibrinojen sentezi 4 nolu kromozomun uzun kolu üzerindeki 3 farklı gen tarafından kodlanır. Fibrinojenin % 75'i plazmada olup normal plazma konsantrasyonu 160-415 mg/dl'dir. Turnover hızı 1.7-5 gr/gün (30-60 mg/kg/gün)'dür. Fibrinojen deriveleri, plazmadaki fibrinojenin yaklaşık % 20'sini oluşturur.

Fibrinojen bir akut faz reaktanıdır ve yapım hızı çeşitli nonspesifik stimuluslarla büyük oranda artabilir. Tavşanlarda trombin, prostaglandin E1 ve çeşitli vazodilatörlerin fibrinojen üretimini uyarır. Pirojenler ve diğer bakteriyel ekstratların neden olduğu hiperfibrinojenemi, lökositler üzerine olan bir etki ile oluşturuluyor olabilir. Doku kültürlerinde serbest yağ asitleri insan karaciğeri dilimlerinde fibrinojen sentezini artırmaktadır. Bu fenomen spesifik regülatör sürecin şüpheli kısmını yansıtabilir (92).

Plazma fibrinojen düzeyi ile anjiyografik olarak tespit edilen KAH bulunan olgularla ve başlangıçta sağlıklı ancak gelecekte KAH gelişecek olan hastalar arasında ilişki gösterilmiştir. Yine plazma fibrinojen konsantrasyonu ile Mİ sonrası ilk yıl içerisinde KAH nedeniyle gelişen ölümler arasında bir doğru orantı gösterilmiştir. Ayrıca UAP bulunan hastalar arasında, plazma fibrinojen düzeyleri yüksek olanlarda AMİ gelişmesi daha sıktır (11).

KAH ile ilişkili olabilecek yüksek plazma fibrinojen konsantrasyonu için birkaç mekanizma önerilmiştir:

a - Fibrinojen fragmanları jenerasyonu mitojenik ve kemotaktik özelliklere sahiptir. Bu özellikler ve fibrin depozisyonunun lizis yoluyla atheromatöz plağın gelişmesinde, fibrin ve fibrinojenin doğrudan bir ilişkisi olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır,

b - Fibrinojen molekülünün tromboz riskiyle ilişkili olan kan viskozitesi üzerine güçlü bir pozitif etkisi mevcuttur,

c - Plazma fibrinojen konsantrasyonu pıhtılaşma başladığı zaman fibrin şekillenmesi ve depozisyon miktarını etkiler,

d - Yüksek plazma fibrinojen düzeyi trombosit agregasyon yeteneğini olumlu etkiler,

Bununla birlikte atherosklerotik lezyonlar, inflamatuvar cevabın bazı özelliklerini içermektedirler. Ancak fibrinojen akut faz reaktanı olduğu için bireysel plazma düzeylerinin çok değişken olması muhtemeldir (11).

Scottish Heart Healty Study (93)'de plazma fibrinojen düzeyleri ile; sigara, total kolesterol, BMI, yaş ve menapoz gibi diğer risk faktörleri arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Böylece fibrinojenin diğer risk faktörlerinin özelliklede sigara içiminin atherojenik aktivitesinde aracılık edebileceği hipotezi ortaya atılmıştır.

Plazma fibrinojen konsantrasyonu ile tüketilen tütünün miktarı arasında doz-cevap ilişkisinin mevcut olduğu gösterilmiştir. Bu doz-cevap ilişkisi kadınlarda erkeklere göre daha zayıftır. Ancak KAH ile plazma fibrinojen düzeyleri arasındaki ilişkinin, sigara içimiyle tam olarak açıklanamayacağı ifade edilmiştir. Fibrinolitik sistem üzerinde, sigara içiminin akut ve kronik etkilerinin farklı olduğu gösterilmiştir. Şöyle ki sigara içiminin akut etkisi sonucu doku plazminojen aktivatörü (tPA) düzeyinde bir artış gelişirken, kronik içicilerde endotelial hücrelerin daha az tPA aktivitesi ürettikleri görülmüştür.

Plazma fibrinojen konsantrasyonu artışının BMI'den ziyade, bel/kalça oranı ile yakın ilişkili olduğu bulunmuştur. **İkinci MONUCA Ausburg Survey**'inde; plazma fibrinojen düzeyinin erkeklerde bel/kalça oranı ile, kadınlarda ise BMI ile daha yakın bir ilişki içinde olduğu tespit edilmiştir. Düşük sosyal sınıf ve kötü psikososyal durumlar, plazma fibrinojen artışı ile ilişkilidir. Orta derecede alkol tüketimi plazma fibrinojen düzeyinde azalmaya neden olur(11).

2.3.12.3. Faktör VII

Faktör VII bir proenzim olup, koagülasyonun ekstrensek yolunda doku faktörü ile birlikte fonksiyon gören tek zincirli bir glikoproteindir. % 9 oranında karbonhidrat içerir.

Molekül ağırlığı kullanılan metod ve materyalin kaynağına göre 48000-100000 arasında değişir. Her molekül karboksi glutamik asit artıkları içerir. Faktör VII, elektroforetik olarak alfa veya beta globülin gibi davranır . İnsan plazmasında bu proenzimin konsantrasyonu 3mg/dk olarak hesaplanmıştır. Keza lenf sıvısında da tespit edilmiştir.

Faktör VII, plazma proteinleri içinde en hızlı biyolojik turnover'a sahiptir. Biyolojik yarılanma süresi 4-6 saattir. Bu hızlı katabolizmanın sebebi henüz bilinmemektedir (92).

Nortwick Park Heart Study'de (14), orta yaşlı erkeklerin olası KAH riskinin belirlenmesinde bağımsız bir belirleyici olduğu tespit edildi. Serum faktör VII düzeyi, vücut ağırlığı, plazma TG ve kolesterol düzeyleriyle pozitif korelasyon göstermektedir. Birkaç kesitsel çalışmada, önemli KAH'ı olan veya KAH riski taşıyan gruplarda, faktör VII aktivitesinin artmış olduğu belirlenmiştir. Bu durum faktör VII'nin spesifik aktivitesi ile birlikte kitlesinin de artışı nedeniyledir. Bu grupların faktör VIIc'deki artış sebebi, faktör VII kitlesindeki artıştır ve plazma aktif faktör VII'nin daha geniş fraksiyonunun varlığı ile ilişkisi yoktur. Faktör VIIc'deki artışın bir kısmı, fosfolipaz C'ye duyarlı olan faktör VII fraksiyonuna da kısmen bağlı olabilir. Faktör VIIc gibi, fosfolipid ve faktör VII kompleksinin plazma düzeyi, plazma TG konsantrasyonu ile direkt olarak ilişkilidir. Plazmada fosfolipid-faktör VII kompleksinin düzeyi ile plazma TG konsantrasyonuna etkili diyet arasında direkt bir ilişkinin varlığı da ileri sürülmüştür.

Diyet çalışmaları plazma lipoprotein ve faktör VII arasındaki ilişkiyi vurgulamıştır. Diyetle yağ ilavesinin faktör VIIc'de hızlı bir artışa neden olduğu gösterilmiştir. Miller ve ark. gün boyunca gelişen plazma TG konsantrasyonundaki değişiklikleri, 160 dakika geç olarak faktör VIIc değişikliklerinin izlediğini göstermişlerdir. Onlara göre TG'den zengin lipoproteinler, faktör VII'nin reaktivitesi üzerine akut etki göstermektedirler. Bunun tersi olarak faktör VII'deki uzun süreli bir artış, faktör VII protein konsantrasyonundaki artışla birlikte olabilir(11).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma, Haziran-1995 ile Ağustos-1995 tarihleri arasında, klinik olarak KAH tanısı konularak Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Kateterizasyon ve Anjiyografi Laboratuvarı'nda koroner anjiyografisi çekilen ve koroner arterlerinde tıkalı lezyon ($\geq$ % 50) tespit edilen 29 olgu (**KAH grubu**) ile klinik olarak sağlıklı bireylerden oluşan 17 olguda (**kontrol grubu**) yapıldı.

Özellikle kronik böbrek yetmezliği ve karaciğer parankim yetmezliği gibi ciddi sistemik hastalığı, ileri derecede sol ventrikül disfonksiyonu, primer dislipidemisi olanlar ile > 6 ay lipid düzeylerini olumsuz yönde etkileyen ilaç (β -bloker, diüretik vb.) kullanan olgular çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya alınan olgular atherosklerotik risk faktörleri yönünden değerlendirildi. Yaş, cinsiyet, boy, kilo, öyküsünde hipertansiyon belirtenler ve/veya kan basınçları farklı zamanlarda yapılan en az 3 ölçümde $> 160/90$ mmHg olanlar, sigara içme süresi ve günlük içilen sigara sayısı, birinci derecede akrabalarında (erkeklerde 55 yaş, kadınlarda 65 yaştan önce) KAH anamnezi verenler kaydedildi. Daha sonra vücut kitle indeksi (BMI) ve sigara içimi skorlandı ; sigara içmeyenlere 1 puan, sigarayı bırakışının üzerinden > 1 yıl geçen eski içicilere 1.4 puan, 24 adet/gün sigara içenlere 2.2 puan, >25 adet/gün sigara içenlere 2.9 puan verildi (94).

Çalışma grubundaki olguların hepsinden serum kan şekeri, total kolesterol, HDL, LDL, TG, fibrinojen ve faktör VII seviyelerinin tesbiti için 12 saatlik açlık kan örnekleri alındı. Glukoz, total kolesterol, HDL, LDL ve TG düzeyleri hastanemiz Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında aynı gün standart yöntemlerle çalışıldı. Plazma fibrinojen ve faktör VII seviyesi tayini için alınan kan numunesinin (0.5 cc trisodyumsitrat + 4.5 cc kan) plazması ayrıldı. Önceden tanımlandığı gibi (95), plazma fibrinojen ve faktör VII seviyesi tayinleri hastanemiz Hematoloji laboratuvarında aynı gün yapıldı.

Endikasyon konulan olgularda; perkütan femoral arter yolu ve seldinger tekniği kullanılarak sol kalp kateterizasyonu, 30° sağ ön oblik ile 60° sol ön oblik pozisyonlarda biplan ventrikülografi ve multipl projeksiyonlarda selektif sol + sağ koroner anjiyografi yapıldı (96). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) "area length" metoduyla anjiyo laboratuvarı dijital görüntüleme sisteminin bilgisayarında, sol ventrikül diyastol sonu basınç (LVEDP) ise "catheter transducer" metoduyla Q-cath kaydedicinin basınç trasesinden hesaplandı (97,98). Koroner anjiyografiler farklı iki deneyimli kardiyolog tarafından ayrı ayrı

zamanlarda birbirinden habersiz olarak değerlendirildi. Herhangi bir projeksiyondaki $\geq$ % 50 daraltıcı lezyon/lezyonlar, önemli tıkalı koroner arter darlığı olarak kabul edildi. Tıkalı koroner lezyonlar tutulan koroner damara [sol ana koroner arter (LMCA), sol ön inen koroner arter (LAD), sirkumfleks koroner arter (Cx) ve sağ koroner arter (RCA)] göre gruplandırıldı. Önemli yan dallardaki tıkalı lezyonlar, ilgili damarın lezyonu olarak değerlendirildi. Tıkalı koroner lezyonlar ayrıca damar hastalığı sayısına göre [1 damar hastalığı (1 VD), 2 damar hastalığı (2 VD), 3 damar hastalığı (3 VD)] 3 gruba ayrıldı (99).

Koroner arter hastalığı grubundaki olguların koroner arterleri, KAH'ın yaygınlığı hakkında çok daha duyarlı ve nicel bilgi veren Reardon'un modifiye şiddet skoru (100) hesaplanması için segmentlere ayrıldı ; LMCA ; LAD: proksimal-orta-distal ; Cx: proksimal-distal ve RCA: proksimal-distal.

Reardon'un modifiye şiddet skorunu tespit etmek için her bir segmentteki tıkalı lezyonlar aşağıdaki gibi puanlandı; normal koroner arter: 0 puan, lümen çapında $<$ %50 daralma veya düzensizlik: 1 puan, % 50-75'lik daralma: 10 puan, % 76-89'luk daralma: 15 puan, % 90'lık daralma (subtotal oklüzyon): 20 puan ve total oklüzyon: 25 puan olarak değerlendirildi. Toplam şiddet skoru bütün segmentlerin puanlarının toplamından elde edildi (100).

İstatistiksel Analiz

Olguların istatistiksel analizinde ; ortalamaların ve standart sapmaların ($m \pm SD$) karşılaştırılmalarında "Students t" testi, orantısal ilişkinin kıyaslanmasında "Chi square" testi, değişkenler arası ilişkinin değerlendirilmesinde korelasyon analizi kullanıldı. Bağımsız değişkenin bağımlı değişkene etkisinin gücü ve bu etkinin bağımsız olup olmadığı ise çoklu regresyon analizi (adım adım regresyon) ile değerlendirildi. İstatistiksel analizlerin tümünde $p < 0.05$ değeri istatistikî olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma grubumuz 41'i (% 89.1) erkek, 5'i (%10.9) kadın ve yaş ortalaması 54.6 ± 1.3 yıl, yaş aralığı 36-66 olan 46 olgudan oluşmaktaydı.

Çalışma grubumuzu oluşturan KAH grubu ile kontrol gruplarındaki olgu sayısı, cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması **Tablo 1**'de sunuldu.

Tablo 1. Çalışma gruplarındaki olguların bazı özellikleri

	n	cinsiyet (E)	yaş ortalaması (yıl)
KAH grubu	29	26 (% 89.6)	55.2 ± 1.7
Kontrol grubu	17	15 (% 88.2)	53.6 ± 1.9

KAH: Koroner arter hastalığı, E: Erkek

Koroner arter hastalığı grubu 26'sı (%89.6) erkek, yaş ortalaması 55.2 ± 1.7 yıl olan 29 olgudan, **kontrol grubu** ise 15'i (%88.2) erkek ve yaş ortalaması 53.6 ± 1.9 yıl olan 17 olgudan oluşmaktaydı. Çalışma grubumuzu oluşturan 2 grup arasında yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı yönünden oldukça ileri derecede benzerlik vardı.

Koroner arter hastalığı grubunun yaş, cinsiyet, BMI, hipertansiyon, sigara skoru, aile anamnezi gibi klinik ve total kolesterol, HDL, LDL, TG, fibrinojen ve faktör VII gibi laboratuvar bulguları **Tablo 2**'de sunuldu.

Tablo 3'te KAH grubunun atherosklerotik lezyonlarının yeri ve şiddeti, tıkalı damar hastalığı sayısı, LVEF, LVEDP ve Reardonun modifiye yaygınlık skoru özetlendi.

Tablo 4'te ise kontrol grubunun klinik (yaş, cinsiyet, BMI, hipertansiyon, sigara skoru, aile anamnezi) ve laboratuvar bulguları (total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, fibrinojen, faktör VII) verildi. Koroner arter hastalığı grubu ile kontrol grubu atherosklerotik risk faktörleri (yaş, cinsiyet, BMI, hipertansiyon, sigara skoru, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, fibrinojen, faktör VII) yönünden **Tablo 5**'te karşılaştırıldı.

Tablo 2. KAH grubunun klinik ve laboratuvar özellikleri

No	Yaş (yıl)	Cinsi -yet	BMI (kg/m ²)	HT	DM	Sigara skoru	Here- dite	Kolest. (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	TG (mg/dl)	FI (mg/dl)	F VII (%)
1	52	K	29	+	-	1	-	266	91	177	91	358	98
2	62	E	27.2	-	-	2.9	+	230	28	174	140	329	100
3	66	E	24.5	-	-	1	-	170	40	117	203	372	114
4	64	E	29	-	-	1.4	+	225	46	154	74	445	124
5	40	E	31.1	+	-	2.9	+	261	39	171	153	434	129
6	41	E	19.8	+	+	2.2	-	206	38	152	150	330	92
7	66	E	22.8	+	-	1	-	216	46	154	81	434	85
8	55	E	22.3	-	-	2.2	-	235	48	140	235	445	114
9	59	E	22.9	+	-	1.4	-	205	40	136	145	321	101
10	62	K	25.9	-	-	1	+	273	32	233	91	380	92
11	52	E	26.9	-	-	1	-	219	43	139	186	486	119
12	65	E	28.4	+	-	1.4	+	223	62	143	90	456	114
13	56	E	26.6	-	-	2.2	-	223	50	155	92	491	135
14	46	E	23.7	-	-	1.4	-	237	48	135	268	442	96
15	50	E	23.1	-	+	1	+	140	45	58	186	372	114
16	51	E	24.4	-	-	2.2	-	269	46	185	190	342	104
17	40	E	36.7	+	-	2.2	+	217	47	127	213	403	110
18	50	E	23.4	+	-	2.2	+	241	36	177	140	396	112
19	52	E	23.9	+	-	1.4	+	298	47	210	156	416	110
20	37	E	26.3	-	-	2.2	-	194	35	121	189	376	107
21	55	E	29.7	-	-	2.2	-	300	36	215	245	362	118
22	65	E	27.8	-	+	1.4	-	172	54	101	88	392	102
23	61	K	24.2	+	+	1	-	185	30	72	413	503	142
24	65	E	24.6	-	-	1	+	265	44	201	101	482	129
25	65	E	27.4	-	-	1.4	+	275	57	163	158	429	142
26	50	E	27.3	-	-	2.2	-	193	50	113	150	482	129
27	65	E	26.9	+	-	1.4	-	211	50	141	103	503	135
28	65	E	24.8	-	-	2.2	+	226	39	168	94	492	131
29	45	E	23.9	-	-	2.2	+	194	27	133	170	471	126

BMI: Vücut kitle indeksi, E: Erkek, K: Kadın, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, Kol: Kolesterol, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, TG: Trigliserid, F I: Fibrinojen, F VII: Faktör VII

Tablo 3. KAH grubunun koroner anjiyografi bulguları

No	LMCA	LAD	Cx	RCA	Damar hastalığı sayısı	LVEF (%)	LVEDP (mmHg)	Şiddet skoru
1	-	%40	%80	%80	1	%70	12	16
2	-	%20	-	%100	1	%46	15	26
3	-	%80	%25	%40	1	%71	15	17
4	-	%20	%35	%90	1	%75	15	22
5	-	%98	-	-	1	%60	10	20
6	-	%90	-	-	1	%48	15	20
7	-	%75	-	%70	1	%54	12	20
8	-	%80	-	-	1	%66	10	21
9	-	%95	-	-	1	%67	15	20
10	-	%80	-	%80	2	%68	12	30
11	-	%50	%100	%30	2	%52	10	36
12	-	%75	%95	%45	2	%75	15	41
13	-	%80	-	-	2	%35	18	26
14	%40	%96	%60	%45	2	%75	10	31
15	-	%75	%80	%40	2	%82	10	31
16	-	%80	%80	%45	2	%62	12	31
17	-	-	%100	%85	2	%63	10	41
18	-	%70	-	%75	2	%64	12	21
19	-	%75	%85	%35	2	%48	10	26
20	-	%98	-	%75	2	%77	10	30
21	-	%45	%100	%85	2	%72	12	50
22	-	%50	%80	%30	2	%72	15	31
23	-	%90	%85	%100	3	%52	12	60
24	-	%70	%80	%70	3	%53	12	35
25	-	%85	%80	%95	3	%68	15	51
26	-	%50	%70	%75	3	%35	18	30
27	-	%75	%70	%80	3	%70	12	35
28	-	%100	%98	%80	3	%80	12	60
29	-	%65	%100	%70	3	%63	15	45

LMCA: Sol ana koroner arter, LAD: Sol ön inen koroner arter, Cx: Sirküfleks koroner arter, RCA: Sağ koroner arter, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LVEDP: Sol ventrikül diyastol sonu basıncı

Tablo 4. Kontrol grubunun klinik ve laboratuvar özellikleri

No	Yaş (yıl)	Cinsi- yet	BMI (kg/m ²)	HT	DM	Sigara skoru	Here- dite	Kolest. (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	TG (mg/dl)	FI (mg/dl)	FVII (%)
1	56	K	34	+	-	1	+	219	69	123	89	345	114
2	47	K	31	+	-	1	+	235	68	148	96	356	114
3	36	E	29	-	-	1	+	129	32	71	58	291	96
4	65	E	22.5	+	-	1	-	178	20	145	63	443	100
5	65	E	30.4	-	+	1	-	120	39	66	73	301	93
6	54	E	26.3	-	+	1	+	262	49	181	163	276	86
7	47	E	27.8	-	-	1	-	187	26	99	260	316	92
8	55	E	22.5	+	-	1	-	229	61	138	48	282	90
9	62	E	18.8	-	-	1	-	172	46	114	59	403	100
10	60	E	22.5	+	-	1.4	-	210	40	146	128	434	81
11	47	E	28.7	+	-	1.4	-	183	32	125	152	282	104
12	46	E	23.9	-	-	2.2	-	121	34	82	24	329	100
13	44	E	30.5	+	-	2.2	+	172	20	91	216	439	119
14	55	E	26.1	-	-	1.4	-	125	42	70	126	344	94
15	56	E	27.4	-	-	1.4	+	130	41	81	122	301	92
16	56	E	25.1	-	-	2.2	-	170	48	106	87	305	84
17	60	E	24.5	-	-	1	+	171	42	116	63	266	78

E: Erkek, K: Kadın, BMI: Vücut kitle indeksi, HT: Hipertansiyon, Kol: Kolesterol, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, TG: Trigliserid, F I: Fibrinojen, F VII: Faktör VII

Koroner arter hastalığı ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet dağılımı, BMI, hipertansiyon, heredite ve diabetes mellitus gibi risk faktörleri yönünden fark yoktu. KAH grubunda sigara skoru ($p<0.05$), total kolesterol ($p<0.0002$), LDL ($p<0.001$), TG ($p<0.01$), fibrinojen ($p<0.00001$) ve faktör VII ($p<0.0001$) kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti.

Koroner arter hastalığı grubundaki bir, iki ve üç damar hastalığı olan olguların risk faktörleri yönünden karşılaştırılması **Tablo 6**'da verildi.

Koroner arter hastalığının daha yaygın olduğu olguların bulunduğu üç damar hastalığı grubu ile hem bir hem de iki damar hastalığı gruplarının risk faktörleri açısından karşılaştırılmasında; fibrinojen (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.005$) ve faktör VII'nin ($p<0.0005$, $p<0.00001$) üç damar hastalığı grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi. Diğer risk faktörleri üç grup arasında farklılık göstermiyordu.

Tablo 5. KAH ve kontrol grubundaki olguların atherosklerotik risk faktörleri ve bazı laboratuvar parametreleri yönünden karşılaştırılması

	KAH grubu (n:29)	Kontrol grubu (n:17)	p
Yaş(yıl)	55.2±1.7	53.6±1.9	AD
Cinsiyet (erkek)	26(%89.6)	15(%88.2)	AD
BMI (kg/m ²)	25.8±0.6	26.5±0.9	AD
Hipertansiyon	11 (% 37.9)	7 (% 41.2)	AD
Diabetes mellitus	4 (% 13.8)	2 (% 11.8)	AD
Aile anamnezi	13 (% 44.8)	7 (% 41.2)	AD
Sigara skoru	1.7±0.1	1.3±0.1	<0.05
Kolesterol (mg/dl)	226.5±7.1	177.2±10.5	<0.0002
HDL (mg/dl)	44.6±2.3	41.7±3.5	AD
LDL (mg/dl)	150.5±7.3	111.9±7.9	<0.001
Trigliserid (mg/dl)	161.9±13.8	107.5±15.1	<0.01
Fibrinojen (mg/dl)	418.7±10.6	336.1±14.4	<0.00001
Faktör VII (%)	114.6±2.9	96.3±2.8	<0.0001

KAH: Koroner arter hastalığı, BMI: Vücut kitle indeksi, HDL:Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, TG: Trigliserid, AD: Anlamlı değil

Tablo 6. Bir, iki ve üç damar hastalığı olan olguların atherosklerotik risk faktörleri yönünden karşılaştırılması

	1 VD grubu (n:9)	2 VD grubu (n:13)	3 VD grubu (n:7)	p1	p2	p3
Yaş (yıl)	56.1±3.3	52.4±2.3	59.4±3.2	AD	AD	AD
Cinsiyet (erkek)	8(%88.8)	12(%92.3)	6(%85.7)	AD	AD	AD
BMI (kg/m ²)	27.8±1.2	25.1±0.7	24.6±1	AD	AD	AD
Hipertansiyon	5(%55.5)	4(%30.7)	2(%28.5)	AD	AD	AD
Diabetes Mellitus	1(%11.1)	2(%15.4)	1(%14.3)	AD	AD	AD
Aile anamnezi	3(%33.3)	6(%46.2)	4(%57.1)	AD	AD	AD
Sigara skoru	1.7±0.2	1.6±0.1	1.6±0.2	AD	AD	AD
Kolesterol (mg/dl)	223.8±9.8	231.2±12.9	221.8±13.6	AD	AD	AD
HDL (mg/dl)	46.2±5.9	44.7±2.3	42.4±4.2	AD	AD	AD
LDL (mg/dl)	152.8±6.5	153.7±13.7	141.5±15.7	AD	AD	AD
Trigliserid (mg/dl)	141.3±18.1	164.1±16.9	184.1±43.8	AD	AD	AD
Fibrinojen (mg/dl)	385.3±17.9	408.7±13	480.3±9.6	AD	<0.001	<0.05
Faktör VII (%)	106.3±4.9	110.2±3	133.4±2.4	AD	<0.0005	<0.00001

1VD: Bir damar hastalığı, 2 VD: İki damar hastalığı, 3 VD: Üç damar hastalığı, BMI: Vücut kitle indeksi, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, AD: Anlamlı değil

Reardon'un modifiye şiddet skoru ile ifade edilen KAH ile risk faktörleri arasındaki korelasyon **Tablo 7**'de gösterildi.

Tablo 7. Koroner arter hastalığı ile risk faktörlerinin korelasyonu

	r	p
Yaş (yıl)	0.172	AD
Cinsiyet (erkek)	- 0.099	AD
BMI (kg/m²)	- 0.184	AD
Hipertansiyon	- 0.179	AD
Diabetes mellitus	0.122	AD
Aile anamnezi	0.204	AD
Sigara skoru	- 0.013	AD
Kolesterol (mg/dl)	0.035	AD
HDL (mg/dl)	- 0.216	AD
LDL (mg/dl)	- 0.107	AD
Trigliserid (mg/dl)	0.431	< 0.05
Fibrinojen (mg/dl)	0.447	< 0.05
Faktör VII (%)	0.556	< 0.01

BMI: Vücut kitle indeksi, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, AD: Anlamlı değil

Reardon'un modifiye şiddet skoru ile ifade edilen KAH ile trigliserid ($p<0.05$), fibrinojen ($p<0.05$) ve faktör VII arasında ($p<0.05$) pozitif korelasyon vardı. Diğer risk faktörleriyle KAH arasında korelasyon tespit edilmedi.

Atherosklerotik risk faktörlerinin Reardon'un modifiye şiddet skoru ile ifade edilen KAH'na etkilerinin gücü ve oluşturdukları etkinin bağımsız olup olmadığı çoklu regresyon analizi ile **Tablo 8**'de gösterildi. Çalışmamızda risk faktörlerinin KAH üzerine bağımsız bir etkisi gözlenmedi.

Tablo 8. Atherosklerotik risk faktörlerinin koroner arter hastalığına etkisinin çoklu regresyon analizi ile karşılaştırılması

	p
Yaş (yıl)	0.944
Cinsiyet (erkek)	0.207
BMI (kg/m ²)	0.870
Hipertansiyon	0.545
Diabetes mellitus	0.500
Aile anamnezi	0.916
Sigara skoru	0.289
Kolesterol (mg/dl)	0.924
HDL (mg/dl)	0.303
LDL (mg/dl)	0.318
Trigliserid (mg/dl)	0.899
Fibrinojen (mg/dl)	0.341
Faktör VII (%)	0.220

BMI: Vücut kitle indeksi, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol

KAH grubunda fibrinojen ve faktör VII'nin diğer risk faktörleri ile korelasyonu **Tablo 9'** da sunuldu.

Tablo 9. Koroner arter hastalığı grubundaki olgularda, fibrinojen ve faktör VII'nin diğer risk faktörleriyle korelasyonu

	Fibrinojen		FaktörVII	
	r	p	r	p
Yaş (yıl)	0.219	AD	0.168	AD
Cinsiyet (erkek)	0.030	AD	0.087	AD
BMI (kg/m)	-0.259	AD	-0.167	AD
Hipertansiyon	-0.066	AD	-0.152	AD
Diabetes mellitus	-0.139	AD	0.055	AD
Aile anamnezi	0.075	AD	0.194	AD
Sigara skoru	-0.144	AD	0.087	AD
Kolesterol (mg/dl)	-0.076	AD	-0.026	AD
HDL (mg/dl)	0.024	AD	-0.070	AD
LDL (mg/dl)	-0.172	AD	-0.181	AD
Trigliserid (mg/dl)	0.041	AD	0.261	AD

BMI: Vücut kitle indeksi, HDL:Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, AD: Anlamlı değil

Çalışmamızdaki KAH grubunda fibrinojen ve faktör VII ile diğer risk faktörleri arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi.

Damar seçiciliği yönünden atherosklerotik risk faktörlerinin araştırılmasında, herbir epikardiyal büyük koroner damarın kontrol grubu ile karşılaştırılması **Tablo 10**'da sunuldu. Kontrol grubu ile; LAD grubunun karşılaştırılması **p1**, Cx grubunun karşılaştırılması **p2**, RCA grubunun karşılaştırılması ise **p3** olarak ifade edildi.

Tablo 10. Damar seçiciliği yönünden atherosklerotik risk faktörlerinin karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n:17)	LAD grubu (n:24)	Cx grubu (n:17)	RCA grubu (n:16)	p1	p2	p3
Yaş (yıl)	53.6±1.9	55.4±1.9	55.5±2	56.5±2.4	AD	AD	AD
Cinsiyet (erkek)	15(%88.2)	22(%91.7)	15(%88.2)	13(%81.3)	AD	AD	AD
BMI (kg/m ²)	26.5±0.9	25.6±0.7	25.2±0.7	25.6±0.7	AD	AD	AD
Hipertansiyon	7(%41.2)	9(%37.5)	6(%35.3)	6(%37.5)	AD	AD	AD
Diabetes mellitus	2(%11.7)	4(%16.7)	3(%17.6)	1(%6.2)	AD	AD	AD
Aile anamnezi	7(%41.2)	10(%41.7)	8(%47.1)	9(%56.2)	AD	AD	AD
Sigara skoru	1.3±0.1	1.6±0.1	1.6±0.1	1.7±0.1	AD	AD	<0.05
Kolesterol (mg/dl)	177.2±10.5	222.1±7.8	228.8±10.9	231.9±8.7	<0.001	<0.001	<0.0005
HDL (mg/dl)	41.7±3.5	43.6±1.7	48±3.4	43.3±3.8	AD	AD	AD
LDL (mg/dl)	111.9±7.9	146.5±8.2	145.9±10.9	157.7±10.1	<0.005	<0.01	<0.001
Trigliserid (mg/dl)	107.5±15.1	163.8±15.5	176.6±20.9	159.6±22.3	<0.01	<0.01	AD
Fibrinojen (mg/dl)	336.1±14.4	426.9±11.5	434.7±13.3	428.8±14.3	<0.00001	<0.00001	<0.00001
Faktör VII (%)	96.3±2.8	115.9±3.3	118.7±3.5	117.5±4.4	<0.0001	<0.00001	0.0002

BMI: Vücut kitle indeksi, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, LAD: Sol ön inen koroner arter, Cx: Sirkülfleks koroner arter, RCA: Sağ koroner arter, AD: Anlamlı değil

Sadece bir olguda tıkalı KAH olarak LMCA hastalığı belirlendi ve istatistiksel olarak yeterli veri oluşturulmaması nedeniyle istatistiki değerlendirmeye alınmadı. Çalışmamızda; yaş, cinsiyet, BMI, hipertansiyon, diabetes mellitus, heredite ve HDL'nin damar seçicilik özelliğinin olmadığı; sigara içmenin RCA için seçicilik özelliği taşıdığı; kolesterol, LDL, fibrinojen ve faktör VII'nin ise her üç büyük koroner arter için seçicilik

özelliği taşıdığı tespit edildi. TG ise LAD ve Cx için seçicilik özelliği gösteriyordu. Her üç büyük koroner arter için seçicilik gösteren total kolesterol ve LDL, en güçlü seçiciliği RCA için gösterdi. TG, LAD ve Cx için eşit derecede seçicilik gösterirken, RCA için herhangi bir seçiciliği yoktu. Keza Fibrinojen ve faktör VII her üç büyük koroner arter için seçicilik gösterdi; fibrinojen bu üç damar arasında seçicilik bakımından fark göstermezken ($p<0.00001$), faktör VII en güçlü seçiciliği Cx için gösterdi ($p<0.00001$).



5. TARTIŞMA

KAH'ı koroner arteriyografi ile değerlendirilmiş bir, iki, üç damar hastalığı grupları ve kontrol grubunda, serum total kolesterol, HDL, LDL, TG ve plazmada fibrinojen, faktör VII ölçümleri yapılarak, bunların KAH için risk faktörü olma, KAH'ın varlığını haber verme ve hastayı kontrol olgusundan ayırt edebilme güçlerini; hastalığın yaygınlığı ve birbirleriyle ilişkilerini; damar seçicilik yönünden değerlerini araştırmak istedik. Aynı amaçlar doğrultusunda, bilinen risk faktörleri olan yaş, cinsiyet, hipertansiyon, sigara içme, ailede KAH öyküsü, diabetes mellitus ve vücut kitle indeksini de değerlendirmeye aldık.

1852'de Rokitansky (9) tarafından trombotik süreçlerin atherogenezi ile ilişkisi olduğuna dair ilk hipotezden beri koagülasyon sistemiyle ateroskleroz arasındaki ilişkinin varlığı kabul edilmektedir. Bu konu **1946'da Duguid** (10) tarafından yeniden gündeme getirilmiş ve bu konuyla ilgili çalışmalar tekrar hız kazanmıştır. Atherogenezi fibrinojenin olası rolünden ilk kez Duguid bahsetmiş ve koroner plağın büyümesinde fibrin müral trombüsün rolü olabileceğini ileri sürmüştür. Daha sonraları geniş plakların müral trombozisin tekrarlayan episotlarını gösteren tabakalar sergiledikleri gösterilmiştir. Keza aterosklerotik plak içerisinde ve ilgili arter intimasında fibrinojen ve yıkım ürünleri tespit edilmiş ve bunun plazma fibrinojen düzeyiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (11).

Son yıllarda hemostatik sistemin KAH'ın predispozisyonu veya presipitasyonundaki rolü hususunda yapılan çalışmalar hız kazanmıştır; 1980'de KAH'ın bir prospektif epidemiyolojik çalışması olan **Northwick Park Heart Study Çalışması**'nda (13) yaş ortalaması 52 olan orta yaş erkeklerde hem fibrinojen hemde faktör VII düzeylerinin KAH'ın gelişmesinde sonraki olaylar yönünden kolesterolden daha iyi bir belirleyici olduğu tespit edilmiştir.

Framingham Çalışması'nda (60), 1968'deki 10. kontrol esnasında 47-79 yaş grubunda KVS hastalığı olmayan 554'ü erkek, 761'i kadın 1315 olgunun fibrinojen düzeyleri ölçülmüştür. Fibrinojen değerleri 126-696 mg/dl arasında ve ortalaması 291 ± 0.56 mg/dl olarak belirlenmiştir. Kadınlardaki ortalama fibrinojen değerleri, erkeklere göre yaklaşık 10 mg/dl daha yüksek bulunmuştur. 12 yıllık takipte 214 olguda KVS hastalığı ve 92 olguda ise serebrovasküler hastalık geliştiği gözlenmiştir. KAH tespit edilen olgularda ortalama fibrinojen değeri >312 mg/dl olarak tespit edilmiştir. Ayrıca her iki cinsiyet için 60 yaşın altında, KAH riskinin fibrinojen düzeyleriyle progresif olarak arttığı gözlenmiştir. Kadınlarda ise yaş artışı ile beraber bu etkinin zayıfladığı ve 70 yaş üzerinde ise

ilişkinin ortadan kalktığı tespit edilmiştir. Stroke riski, erkeklerde fibrinojen düzeyleriyle progresif artış gösterirken kadınlarda böyle bir ilişki gözlenmemiştir.

The Scottish Heart Health Study (SHHS) Çalışması'nda (93); İskoçya'da 22 merkezde 40-59 yaşları arasındaki 4515 erkek ve 4309 kadından oluşarı 8824 olguda kardiyovasküler risk faktörleri ile fibrinojen düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Ortalama fibrinojen düzeyleri kadınlarda 300 mg/dl, erkeklerde ise 250 mg/dl olarak tespit edilmiştir. Fibrinojen düzeyi ile yaş, sigara içme, total kolesterol ve BMI arasında her iki cinstede de pozitif ilişki olduğu saptanmıştır. Fibrinojen ile total kolesterol ve BMI ilişkisi erkeklere nazaran kadınlarda daha güçlü olarak bulunmuştur. Ayrıca kadınlarda sistolik hipertansiyon ve postmenapozal dönem ile fibrinojenin pozitif ilişkisi gösterilmişken, oral kontraseptif kullanan kadınlarda fibrinojen düzeyleri daha düşük olarak belirlenmiştir. Bundan başka sigara içenlerde, fibrinojen düzeylerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu son bulgu **NPHS** ile uyumludur. Keza fibrinojen üzerine sigara içmenin doz-cevap etkisi, farklı bir çalışmada da tespit edilmiştir. Sigara tarafından artırılan fibrinojen düzeyleri, trombosit reaktivitesi artışıyla kan viskozitesi artışına yardım edebilir. Akut sigara içimi arter duvarı sertliğini artırarak pulsatil indeksini azaltır. Bu olayların atheroskleroz olasılığını etkileyebileceği sonucuna varılmıştır. Çalışmadaki fibrinojen üzerine çeşitli faktörlerin etkilerini inceleyen multivariete analiz sonuçları, erkek ve kadında farklılık göstermiştir. Bu kardiyovasküler morbiditede, cinsiyet farklılığının bir yansıması olabilir.

Sonuç olarak birçok risk faktörünün fibrinojen düzeylerini değiştirerek KAH riskini etkilediği ifade edilmiştir.

ECAT Angina Pectoris Çalışması (19)Avrupada 18 merkezde 45-64 yaşlarında koroner anjiyografi yapılmış olan 2597'si erkek, 446'sı kadın toplam 3043 olguda, 1984-1987 yılları arasında yapılmıştır. Olguların 726'sının (%24) koroner anjiyografisinde anlamlı darlık veya tıkanıklık bulunamamıştır. Anlamlı darlık veya tıkanıklık mevcut olan hastalarda, olmayanlara göre fibrinojen, plazminojen, plazminojen aktivatör inhibitör (PAI), tPA'nın ortalama düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, faktör VII düzeyleri arasında anlamlı farklılık belirlenmemiştir. Ayrıca fibrinojen düzeylerinin koroner lezyonun şiddetiyle pozitif ilişki gösterdiği, ancak böyle bir ilişkinin diğer hemostatik testlerde olmadığı belirlenmiştir. Bundan başka, sigara içicilerde diğer gruplara göre daha yüksek fibrinojen düzeyleri saptanmıştır. BMI ile fibrinojen düzeyleri arasında da anlamlı korelasyon gözlenmiştir. Faktör VII aktivitesi, protein C ve plazminojen; TG ve kolesterol

konsantrasyonları ile güçlü bir ilişki gösterirken; pek çok fibrinolitik parametre ise sadece TG düzeyi ile anlamlı ilişki göstermiştir.

Bu çalışmada fibrinojenin, önemli daralma bulunan damar sayısından ziyade tıkanıklık bulunan damar hastalığı sayısı ile daha anlamlı birlikteliği saptanmıştır. Aynı sonuçlar PAI için de geçerlidir. Fibrinojenin KAH bulunan hastalarda belirgin artış gösterdiği ve atheroskleroz gelişmesinde fibrinojenin etkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

Hoffman ve ark. (26) yaş ortalaması 32.4 yıl olan 15 düşük riskli, yaş ortalaması 34.9 yıl olan, birinci derece akrabalarında KAH mevcut olan 20 yüksek riskli ve halen KAH'ı bulunan yaş ortalaması 49.7 yıl olan 15 olguda yaptıkları çalışmada: Düşük riskli grupla karşılaştırıldığında, gerek yüksek riskli grupta ve gerekse KAH bulunan grupta faktör VII antijeni ve faktör VII koagülant aktivitesinin anlamlı derecede yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Faktör VII düzeyindeki bu artış, aktif faktör VII'e değil, faktör VII zimogen düzeyi artışına atfedilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları önceki çalışmalar ile birleştirildiğinde; faktör VII düzeyinin, KAH riski için faydalı bir belirleyici olabileceği sonucu ortaya çıkmıştır.

Toshikazu ve ark.' nın (101) yaptığı çalışmada, 69 (57 erkek, 12 kadın) KAH bulunan hasta, 29 (12 erkek, 16 kadın) olgudan oluşan sağlıklı kontrol grubu ile zimogen veya aktif faktör VII düzeyi yönünden araştırılmıştır. KAH grubunda kontrol grubuna göre, faktör VII prokoagülant aktivitesinde ve daha belirgin olarak da faktör VII antijen düzeyinde anlamlı yüksek değerler tespit edilmiştir. Faktör VII düzeyindeki artışın aktif faktör VII'den değil, yükselmiş faktör VII zimogen düzeyinden kaynaklandığı sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada KAH bulunanlarda faktör VII düzeyi ile serum TG ve apoprotein CIII düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. KAH olan grupta, yükselmiş faktör VII düzeylerinin primer olarak zimogen faktör VII ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.

The Prospective Cardiovascular Munster Study Çalışması'nda (22,23) her iki cinsten de kardiyovasküler hastalık ile TG düzeyleri ve BMI ile faktör VII prokoagülant aktivitesi arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur.

Dalaker ve ark. (24) yaş ortalaması 42 yıl olan KVS hastalığı riski yüksek erkeklerde, faktör VII prokoagülant aktivite düzeyinde yükselme tespit etmişlerdir. Faktör VII prokoagülant aktivitesindeki bu yükselmenin, fosfolipaz C'ye duyarlı plazma faktör VII'nin en azından kısmi katkısı ile oluştuğu ve plazma TG düzeyi ile anlamlı pozitif ilişki gösterdiği belirtilmiştir. Bu çalışmada ayrıca AMİ geçiren erkeklerde, fosfolipaz C-sensitif faktör VII'nin varlığı rapor edilmiştir. Anjiyografik olarak tespit ettiğimiz tıkalı KAH grubunda, kontrol

grubuna göre plazma fibrinojen seviyesi anlamlı düzeyde yüksek idi ($p < 0,00001$). Çalışma gruplarımız arasındaki risk faktörleri açısından farklılık sadece fibrinojen seviyesi ile sınırlı değildi. KAH grubunda; sigara skoru, total kolesterol, LDL, TG ve faktör VII seviyeleri de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Diğer risk faktörleri (yaş, cinsiyet, obezite, hipertansiyon, diabetes mellitus, heredite ve HDL) iki grup arasında anlamlı farklılık göstermiyordu.

ECAT çalışması'nda fibrinojen düzeylerinin KAH'nın şiddeti ile pozitif ilişki gösterdiği belirlenmiştir. **Toshikazu ve ark.**'nin çalışmasında ise kontrol grubuna göre iki damar hastalığı olan olgularda faktör VII antijen düzeyleri ve üç damar hastalığı olan olgular da ise faktör VII antijen, faktör VII prokoagulant aktivitesi, faktör VII aktivitesi düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunurken, HDL ise üç damar hastalığı grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş göstermiştir. Koroner arter hastalığı grubundaki olgular; KAH yaygınlığının bir ölçüsü olan bir, iki ve üç damar hastalığı ayırımıyla değerlendirilip, bu şekilde belirlenen hastalığın yaygınlık farkına risk faktörlerinin etkisi araştırıldığında; çalışmamızdaki bu üç grup arasında; bir ve iki damar hastalığı olan olgulara göre üç damar hastalığı olan olgularda fibrinojen ve faktör VII düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek idi (sırasıyla: $p_2 < 0,001$, $p_2 < 0,001$, $p_3 < 0,005$, $p_3 < 0,00001$). Yaş, cinsiyet, BMI, HT, DM, aile anamnezi, kolesterol, HDL, LDL ve TG için 3 grup arasında anlamlı farklılık yoktu.

Bizim çalışmamızda; KAH grubundaki fibrinojen düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı farklılıkla yüksek bulundu ($p < 0,0001$). Faktör VII seviyesi ise KAH grubunda, kontrol grubuna göre fibrinojen seviyelerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı farklılıkla yüksekti ($p < 0,00001$ ' karşın $p < 0,0001$).

Koroner arter tıkalıcı lezyonların, damar hastalığı sayısına göre ayırımının KAH'nın yaygınlığını kabaca yansıttığı belirtilmiştir. Bu sebeple biz de risk faktörleriyle KAH'nın şiddeti arasındaki korelasyonu Reardon'un modifiye şiddet skorunu da kullanarak araştırdık. Çalışmamızda, tıkalıcı KAH olan olgularda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olan fibrinojen ve faktör VII ile Reardon'un modifiye şiddet skoru ile ifade edilen KAH arasında çoklu regresyon analizinde anlamlı ilişki tespit edilmezken, korelasyon analizinde aterosklerotik risk faktörlerinden TG, fibrinojen, faktör VII ile KAH'nın yaygınlığı arasında pozitif korelasyon belirlendi (sırasıyla: $p < 0,05$, $p < 0,05$, $p < 0,01$). Çoklu regresyon analizinde ise Reardon'un modifiye şiddet skoru ile ifade edilen KAH için bağımsız etkili risk faktörü tespit edilmedi.

Negri ve ark.'nın (102) çalışmasında Reardon'un modifiye şiddet skoru ile ifade edilen KAH ile fibrinojen arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilirken, TG, total kolesterol, HDL, BMI arasında böyle bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda KAH grubundaki olguların plazma fibrinojen ve faktör VII seviyeleri ile diğer atherosklerotik risk faktörlerinin (yaş, cinsiyet, BMI, HT, aile anamnezi, sigara skoru ve lipid profili) korelasyon incelemesinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi

Framingham Çalışması 'nda her iki cinsiyette de fibrinojen düzeyleriyle hipertansiyon, glikoz intoleransı, sigara içme arasında anlamlı ilişki varken, ayrıca kadınlarda hematokrit düzeyi ve BMI ile de pozitif ilişki saptanmıştır. Her iki cinsiyette de serum kolesterol düzeyleriyle fibrinojen arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Multivaryant analizde; fibrinojenin KVS hastalıkları üzerine bağımsız etkisi yalnız erkeklerde, KAH üzerine etkisi ise her iki cinste de tespit edildi.

SHHS Çalışması'nda fibrinojen düzeyi ile yaş, sigara içme, total kolesterol ve BMI arasında pozitif ilişki olduğu saptanmıştır. **Toshikazu ve ark.** faktör VII düzeyleri ile serum TG düzeyi arasında anlamlı korelasyon olduğunu, yaş ve HDL ile böyle bir ilişki olmadığını, total kolesterolün ise faktör VII prokoagulant aktivitesi ve faktör VII aktivitesi ile anlamlı korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir.

ECAT Çalışması'nda fibrinojen ile sigara içimi ve BMI arasında, faktör VII ile de serum TG ve total kolesterol düzeyleri arasında anlamlı korelasyon olduğu belirlenmiştir.

Damar seçiciliği açısından olguların değerlendirilmesinde, sadece bir olguda tıkalı sol ana koroner arter lezyonu tespit edildi ve bu olgu istatistiksel değerlendirme için yeterli veri oluşturmadığından değerlendirme dışı tutuldu. Diğer hastalıklı epikardiyal büyük koroner damar grupları kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında; total kolesterol ve LDL kontrol grubuna göre her üç epikardiyal büyük koroner arter hastalığında da yüksek idi ancak RCA lezyonları daha anlamlı istatistiki değerlere sahipti. Oysa TG, LAD ve Cx hastalığında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı oranda yüksek iken, RCA hastalığında anlamlı fark yoktu. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, fibrinojen ve faktör VII seviyeleri her üç epikardiyal büyük koroner arter lezyonlarında da istatistiki olarak anlamlı derecede yüksekti. Faktör VII'nin Cx selektivitesi LAD ve RCA selektivitesinden daha fazla iken ($p < 0,00001$ 'e karşın $p < 0,0001$), fibrinojen LAD, RCA, Cx arasında bu tür farklılık göstermedi ($p < 0,00001$).

Damar seçiciliği ile ilgili literatür taramasında bulabildiğimiz çalışmalar; Avşar ve ark. (94)'nın " Atherosklerotik KAH'da lipid, lipoprotein ve apoproteinlerin tanı ve ayırt edicilik değerlerinin araştırılması" konulu çalışma ile Korkut ve ark.(103)'nın "KAH'nda insülin ve C-peptidin rolü" konulu çalışmalar olup, her iki çalışmada da fibrinojen ve faktör VII çalışılmamıştır. Damar seçiciliği ile fibrinojen ve /veya faktör VII ilişkisini araştıran çalışma bulunmadığı için bu konuyu tartışma imkanımız olmadı.

Sonuç olarak; KAH olan olgularda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olan plazma fibrinojen ve faktör VII seviyeleri ile, anjiyografik olarak ve Reardon'un modifiye şiddet skoru ile ifade edilen KAH arasında korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilirken, çoklu regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki belirlenmedi. Fibrinojen ve faktör VII'nin farklı risk faktörleri ile korelasyonunda ise diğer çalışmalarda belirtilen anlamlı ilişkiler saptanmadı. Ancak KAH'da koagülasyon faktörü düzeylerinin tutulan damar ile ilişkisini araştıran yeni ve geniş çalışmaların yapılması gerektiği kanaatine varıldı.

6. ÖZET

Bu prospektif klinik çalışmamızda; plazma fibrinojen ve faktör VII seviyelerinin KAH oluşumuna etki edip etmediğini, eğer böyle bir etki varsa bunun bağımlı mı yoksa bağımsız bir etki mi olduğunu, fibrinojen ve faktör VII ile diğer aterosklerotik risk faktörleri arasındaki korelasyonları araştırmayı amaçladık.

Çalışma, klinik olarak KAH tanısı konularak koroner anjiyografisi çekilen ve koroner arterlerinde tıkalı lezyon (≥ 50) tespit edilen 29 olgu (KAH grubu) ile klinik olarak sağlıklı olan bireylerden oluşan 17 olguda (kontrol grubu) yapıldı.

Aterosklerotik risk faktörleri (yaş, cinsiyet, obezite, sigara içimi, hipertansiyon, diyabet ve heredite) yönünden değerlendirildikten sonra, çalışmaya alınan olguların hepsinden açlık total kolesterol, LDL, HDL, TG, fibrinojen ve faktör VII seviyeleri tespit edildi. KAH grubundaki olgularda KAH'nın yaygınlığının bir ölçüsü olan Reardon'un modifiye şiddet skoru hesaplandı ve KAH kantitatif olarak bu skor ile ifade edildi.

Çalışmaya 41'i (% 89.1) erkek, 5'i (% 10.9) kadın ve yaş ortalaması 54.6 ± 1.3 yıl, yaş aralığı 36-66 yıl olan 46 olgu alındı. KAH grubu 26'sı erkek (% 89.6), yaş ortalaması 55.2 ± 1.7 yıl olan 29 olgudan; kontrol grubu ise 17'si erkek (% 88.2) ve yaş ortalaması 53.6 ± 1.9 yıl olan 17 olgudan oluşmaktaydı. Çalışma grubumuzu oluşturan 2 grup arasında yaş ve cinsiyet yönünden ileri derecede benzerlik vardı. KAH ve kontrol grupları arasında BMI, hipertansiyon, diyabet, heredite gibi risk faktörleri yönünden fark yoktu. KAH grubunda sigara skoru ($p < 0.02$), total kolesterol ($p < 0.0002$), LDL ($p < 0.01$), TG ($p < 0.01$), fibrinojen ($p < 0.00001$) ve faktör VII ($p < 0.0001$) kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Kantitatif olarak Reardon'un modifiye şiddet skoru ile ifade edilen KAH ile risk faktörlerinden TG ($p < 0.05$), fibrinojen ($p < 0.05$) ve faktör VII ($p < 0.01$) arasında

korelasyon (pozitif) vardı. KAH üzerine bağımsız etki eden risk faktörü belirlenmedi. KAH grubunda hem fibrinojen hem de faktör VII ile diğer risk faktörleri korelasyon göstermedi.

Sonuç olarak, bu çalışmada; KAH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olan plazma fibrinojen ve faktör VII seviyeleri ile Reardon'un modifiye şiddet skoru ile kantitatif olarak ifade edilen KAH arasında çoklu regresyon analizinde istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmezken, korelasyon analizinde anlamlı bir ilişki belirlendi. Fibrinojen ve faktör VII'nin diğer risk faktörleriyle korelasyonunda ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi. KAH'da koagülasyon faktörü düzeylerinin tutulan damar ile ilişkisini araştıran yeni ve geniş çalışmaların yapılması gerektiği kanaatine varıldı.



7. THE ROLE OF FIBRINOGEN AND FACTOR VII IN CORONARY ARTERY DISEASE

SUMMARY

In this prospective clinical study, we aimed to investigate; the impact of fibrinogen and factor VII on coronary artery disease (CAD); if there is an effect, the type of this effect (dependent or independent ?); and the association of fibrinogen and factor VII with other risk factors.

Twenty-nine patients with obstructive ($\geq 50\%$) CAD (CAD group) and 17 apparently healthy people (control group) were included in the study. There were 41 (89.1 %) male and 5 (10.9 %) female, aged between 36-66 years with a mean age of 54.6 ± 1.3 years in the study population.

After evaluation for atherosclerotic risk factors (age, sex, obesity, cigarette smoking, hypertension, diabetes mellitus and heredity), fasting total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol (HDL), low density lipoprotein cholesterol (LDL), tryglyceride (TG), fibrinogen and factor VII were measured. Modified score of Reardon in the CAD group was determined angiographically and used as a quantitative measure of CAD.

CAD group [26 (89.6 %) male, mean age 55.2 ± 1.7 years] and control group [17 (88.2 %) male, mean age 53.6 ± 1.9 years] were well matched for age and sex. In the comparison between two study groups, cigarette smoking ($p < 0.02$), total cholesterol ($p < 0.0002$), LDL ($p < 0.01$), TG ($p < 0.01$), fibrinogen ($p < 0.0001$) and factor VII ($p < 0.0001$) were significantly higher in the CAD group with no difference in obesity, hypertension, diabetes mellitus, heredity. CAD, which was quantitatively defined by modified score of Reardon, showed significant correlation (positive) with TG ($p < 0.05$),

fibrinogen ($p < 0.05$) and factor VII ($p < 0.01$) whereas no correlation with other risk factors. In the both correlation and stepwise regression analysis there was no association of risk factors on CAD.

In conclusion, this study showed that; although when compared to control group CAD group had significantly higher fibrinogen and factor VII levels and there was statistically significant correlation of fibrinogen and factor VII with CAD, however, this correlation was not independent. On the other hand, fibrinogen and factor VII showed no statistically significant correlation with other risk factors. We concluded that we need further study in interrelation of coagulation factors with CAD selectivity.



8. KAYNAKLAR

1. Clark LT. Atherogenesis and thrombosis: Mechanism, pathogenesis, and therapeutic implications. *Am Heart J* 1992; 123: 1106-1109.
2. Gordon T, Kannel WB. Premature mortality from coronary heart disease: The Framingham Study. *JAMA* 1971; 215: 1617-1625.
3. National Center for Health Statistics. Vital statistics of the United States, 1988, vol II, Mortality. PtA. US Government printing office. 1991.
4. Kannel WB, Thom TJ. Incidence, prevalence and mortality of cardiovascular diseases. In: Schlant RC, Alexander RW, eds. *The Heart*. New York: MC Graw- Hill Inc. 1994; 185-197.
5. Marmot MG. Interpretations of trends in coronary artery disease mortality. *Acta Med Scand* 1985; 701(Suppl.): 58.
6. Cannon PJ. Eicosanoids and blood vessel wall. *Circulation* 1984; 70:01.
7. Werko L. The enigma of coronary heart disease and its prevention. *Acta Med Scand* 1987; 221: 323-333.
8. Jarret RJ. Is insulin atherogenic? (editorial). *Diabetologia* 1988; 31: 71-75.
9. Rokitsansky CV. *A Manual of Pathologic Anatomy*. The Sydenham Society, London: 1852; 265-275.
10. Duguid JB. Thrombosis as a factor in the pathogenesis of aortic atherosclerosis. *J Pathol Bacteriol* 1946; 58: 207-212.
11. Hamsten A. The hemostatic system and coronary heart disease. *Thromb Res* 1993;70: 1-38.
12. Meade TW, North WRS, Chakrabarti R, et al. Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study. *Lancet* 1980; i: 1050-1054.
13. Meade TW, Mellows S, Brozovic M. et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park heart study. *Lancet* 1986;ii:533-537.
14. Yarnell JWG, Fehily AM, Milbank J, Kubicki AJ, Eastham R, Hayes TM. Determinants of plasma lipoproteins and coagulation factors in men from Caerphilly, South Wales. *J Epidemiol Commun Health* 1983; 37: 137-140.

15. Kannell WB, D'Agostino RB, Belanger AJ. Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: Insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113: 1006-1010.
16. Meade TW, Miller GJ, Rosenberg RD. Characteristics associated with the risk of arterial thrombosis and the prethrombotic state. In: Fuster V, Verstraete M, eds. *Thrombosis in cardiovascular disorders*. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 79-97.
17. Thompson WD, Smith EB. Atherosclerosis and the coagulation system. *J Pathol* 1989; 159: 97-106.
18. Broadhurst P, Kelleher C, Hughes L, Imeson JD, Raftery EB. Fibrinogen, factor VII clotting activity and coronary artery disease severity. *Atherosclerosis* 1990; 85: 169-73.
19. Thompson SG, van de Loo J. ECAT Angina Pectoris Study: Baseline associations of haemostatic factors with extent of coronary arteriosclerosis and other coronary risk factors in 3000 patients with angina pectoris undergoing coronary angiography. *Eur Heart J* 1993; 14: 8-17.
20. Cooper J, Douglas AS. Fibrinogen level as a predictor of mortality in survivors of myocardial infarction. *Fibrinolysis* 1991; 5: 105-108
21. Thompson SG, van de Loo J, Haverkate F. Principal results of the ECAT Angina Pectoris Study (Abstract). *Thromb Haemostas* 1991; 65: 816
22. Balleisen L, Bailey J, Epping P-H, Schulte H, van de Loo J: Epidemiological study on factor VII, factor VIII, and fibrinogen in an industrial population. I. Baseline data on the relation to age, gender, body weight, smoking, alcohol, pill-using, and menopause. *Thromb Haemostas* 1985; 54: 475.
23. Balleisen L, Assmann G, Bailey J, Epping P-H, Schulte H, van de Loo J: Epidemiological study on factor VII, factor VIII, and fibrinogen in an industrial population. II. Baseline data on the relation to blood pressure, blood glucose, uric acid, and lipid fractions. *Thromb Haemostas* 1985; 54: 721.
24. Dalaker K, Smith P, Amesén H, Prydz H: Factor VII-phospholipid complex in male survivors of acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1987; 222: 111.
25. Hoffman C, Shah A, Sodums M, Hultin MB: Factor VII activity state in coronary artery disease. *J Lab Clin Med* 1988; 111: 475.
26. Hoffman CJ, Miller RH, Lawson WE, Hultin MB: Elevation of factor VII activity and mass in young adult at risk of ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 941.

27. Miller GJ, Seghatchian MJ, Walter SJ, Howarth DJ, Thompson SG, Esnouf MP, Meade TW: An association between the factor VII activity and thrombin activity induced by surface/cold exposure of normal human plasma *Br J Haematol* 1986; 62: 379.

28. National Heart, Lung and Blood Institute: Arteriosclerosis 1981: Report of the Working Group (NIH Publication No 81-2034). Vol. 2. Bethesda, US Department of Health and Human Services. 1981. pp 5-9.

29. Giuliani ER, Fuster V, Gersh BJ, Mc Goon DC. Cardiology Fundamentals and Practice: Atherosclerosis. 2th ed. St. Louis: Mosby- Year Book, 1991: 1172-1275.

30. Ross R, and Glomset J. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell. *Science* 1973; 180: 1332.

31. Braunwald E. Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine: The Pathogenesis of Atherosclerosis and Risk Factors for Coronary Artery Disease. 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1992: 1106-1116.

32. Ross R. The Pathogenesis of atherosclerosis- an update. *N Engl J Med* 1986; 314: 488-500.

33. Virchow R. Cellular Pathology. In: As Based Upon Physiological and Pathological Histology (Translated from the second German edition by F Chance). New York: Dover Publications. 1971.

34. Ross R, and Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1976; 295: 369.

35. Ross R. Atherosclerosis - a problem of the biology of arterial wall cells and their interaction with blood components. *Arteriosclerosis* 1981; 1: 293.

36. Fuster V, Lie JT, Badimon L, et al. Spontaneous and diet- induced coronary atherosclerosis in normal swine and swine with von Willebrand disease. *Arteriosclerosis* 1985; 5: 67-73.

37. Caplan BA, Schwartz CJ. Increased endothelial cell turnover in areas of in vivo Evans Blue uptake in the pig aorta. *Atherosclerosis* 1973; 17: 401-417.

38. Ku DN, Giddens DP, Zarins CK, et al. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation: positive correlation between plaque location and low and oscillating shear stress. *Arteriosclerosis* 1985; 5: 293-302.

39. Sternerman MB. and Ross R. Experimental arteriosclerosis: I. Fibrous plaque formation in primates. an electron microscope study. *J Exp Med* 1972; 136: 769.
40. Schwartz CJ. Kelley JL. Nerem RM. et al. Pathophysiology of the atherogenic process. *Am J Cardiol* 1989; 64: 23G-30G.
41. Parthasarathy S. Quinn MT, Schwenke DC. et al. Oxidative modification of beta-very low density lipoprotein. Potential role in monocyte recruitment and foam cell formation. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 398.
42. Ross R. Rainess EW. Bowen-pope DF. The biology of platelet-derived growth factor. *Cell* 1986; 46: 155.
43. Benditt EP, Benditt JM. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973; 70: 1753.
44. Fialkow PJ. Use of genetic markers to study cellular origin and development of tumor in human females. *Adv Cancer Res* 1972; 15: 191.
45. Stary HC. Evolution of atherosclerotic plaques in the coronary arteries of young adults. *Arteriosclerosis* 1983; 3: 471a.
46. McGill HC Jr. President problems in the pathogenesis of atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1984; 4: 443.
47. Ross R, Wight TN, Strandness E and Thiele B. Human atherosclerosis: I. Cell constitution and characteristics of advanced lesions of the superficial femoral artery. *Am J Pathol* 1984; 114: 79.
48. Strong JP, Eggen DA and Oalman MC. The natural history, geographic pathology, and epidemiology of atherosclerosis. In: Wissler RW and Geer JC, eds. *The Pathogenesis of Atherosclerosis*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1972: p. 20.
49. Goldman L, Cook EF. The decline in ischaemic heart disease mortality rates: An analysis of the comperative effects of medical interventions and change in lifestyle. *Ann Intern Med* 1984; 101: 825.
50. Kuller LH. Epidemiology of cardiovascular disease: Current perspectives. *Am J Epidemiol* 1976: 104: 425
51. Farmer JA. Gotto AM. Risk factors for coronary artery disease. In: Braunwald E, ed. *Philadelphia: WB Saunders Company*, 1992; 1125-1160.

52. Keys A (ed.): Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970; 4 (Suppl 1).
53. Kannel WB, Dawber TR, Kağan A, Revotskie N, Stokes J. Factors of risk in the development of coronary heart disease- six year follow- up experience in the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1961; 55: 333-340.
54. Kannel WB, Neton JD, Wentworth D, et al. Overall and coronary heart disease mortality rates in relation to major risk factors in 325 348 men screened for the MRIFT. *Am Heart J* 1986; 112: 825-836.
55. Simons LA. Interrelations of lipids and lipoproteins with coronary artery disease mortality in 19 countries. *Am J Cardiol* 1986; 57: 5G.
56. Carlson LA, Bottiger LE. Risk factors for ischaemic heart disease in men and women. Results of the 19 year follow-up of the Stockholm Prospective Study. *Acta Med Scand* 1985; 218: 207.
57. Yusuf S, Wittes J, Freidman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factors modification. *JAMA* 1988; 260: 2259.
58. Brensike JF, Levy RI, Kelsey SF. Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary arteriosclerosis: Results of the NHLBI Type II Coronary Intervention Study. *Circulation* 1984; 69: 313.
59. Tiwari AK, Gode JD, and Dubey GP. Effect of cigarette smoking on serum total cholesterol and HDL in normal subjects and coronary heart disease patients. *Indian Heart J* 1989; 41: 92.
60. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1987; 258: 1183-1186.
61. Winniford MD, Wheelan KR, Kremers MS, et al. Smoking-induced coronary vasoconstriction in patients with atherosclerotic coronary artery disease: Evidence for adrenergically mediated alterations in coronary artery tone. *Circulation* 1986; 73: 662.
62. Wikstrand J, Warnold I, Olsson G, et al. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from the MAPHY study. *JAMA* 1988; 259: 1976.
63. Fischer GM, Swain ML, Cherian K. Increased vascular collagen and elastin synthesis in experimental atherosclerosis in the rabbit: variation in synthesis among major vessels. *Atherosclerosis* 1980; 35: 11-20.

64. Kaplan NM. Cardiovascular risk reduction: The role of antihypertensive treatment. *Am J Med* 1991; 90: 19S.
65. Austin MA, King MC, Vranizan KM, and Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990; 82: 495.
66. Schieken RM. The management of the family at high risk for coronary heart disease. *Cardiol Clin* 1989; 7: 467.
67. Jorde LB, Williams RR. Relation between family history of coronary artery disease and coronary risk variables. *Am J Cardiol* 1988; 62: 708
68. Pyörälä K, Savolainen E, Kaukola S, Haapakoski J. Plasma insulin as coronary heart disease risk factor: relationship to other risk factors and predictive value during 9 1/2 - year follow-up of the Helsinki policemen study population. *Acta Med Scand* 1985; 701 (Suppl): 38-52.
69. Fontbonne A, Charles MA, Thibault N, et al. Hyperinsulinemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: the Paris Prospective Study, 15 -year follow - up. *Diabetologia* 1991; 34: 356-361.
70. Welborn TA, Weame K. Coronary heart disease and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care* 1979; 2: 154-160.
71. Kannel WB, Gordon T. Physiological and medical concomitants of obesity: the Framingham study. In: Bray GA, ed. *Obesity in America*: Washington DC, US: Department of Health, Education and Welfare, 1979; pp. 125-163. NIH publication no. 79-359.
72. Peiris AN, Sothmann MS, Hoffmann RG, et al. Adiposity, fat distribution and cardiovascular risk. *Ann Intern Med* 1989; 110: 867.
73. Shepard RJ. Exercise in the tertiary prevention of ischaemic heart disease: Experimental proof (Review). *Can J Sport Sci* 1989; 14: 74.
74. Jennings G, Nelson L, Nestel P, et al. The effects of changes in physical activity on major cardiovascular risk factors, hemodynamics, sympathetic function, and glucose utilization in men. A controlled study of four levels of physical activity. *Circulation* 1986; 73: 30.
75. Friedman 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: 12c.
76. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, et al. Menopause and risk factors for coronary artery disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 641.

77. Sullivan JM, Vander- Zwag R, Lemp GF, et al. Postmenopausal estrogen use and coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1988; 108: 358.
78. Mann JL, Vessey MP, Thorogood M, Doll R. Myocardial infarction in young women with special reference to oral contraceptive practice. *Br Med J (Clin Res)* 1985; 2: 241.
79. Regan TJ. Alcohol and the cardiovascular system. *JAMA* 1990; 163: 285.
80. Hartung GH, Reeves RS, Krock LP, et al. Effect of alcohol and exercise on plasma HDL subfractions and apolipoprotein AI in middle aged men. *Circulation* 1985; 72 (Suppl III): 452.
81. Klevay LM. Copper and ischaemic heart disease. *Bio-Trace Element Res* 1983; 5: 245.
82. Broze GJ Jr. Endothelial injury, coagulation, and atherosclerosis. *Coronary Artery Dis* 1991; 2: 131.
83. Brand FN, McGee DL, Kannel WB, et al. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 11.
84. Wilson PW, Garrison RJ, Kannel WB, et al. Is coffee consumption a contribution to cardiovascular disease? Insights from the Framingham Study. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1169.
85. Weinstein DB, Heiden JG. Antiatherogenic effects of calcium channel blockers. *Am J Med* 1988; 84: 102.
86. Liu SC, Fang GH. Serum autoimmunity in vasectomized men and its relation to atherosclerotic coronary artery disease? *Clin Reprod Fertil* 1985; 3: 343.
87. Zavaroni J, Bonora E, Pagliara M, et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl Med* 1989; 320: 702-706.
88. Crawford MD, Clayton DG, Stanley F, Shaper AG. An epidemiological study of sudden death in hard and soft water areas. *J Chronic Dis* 1977; 30: 69.
89. Foster DW. Insulin resistance- a secret killer? *N Engl J Med* 1989; 320(1): 733-734.
90. Yarnell JWG, Baker IA, Sweetnam PM, et al. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischaemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies. *Circulation* 1991; 83: 836.
91. Jaschonek K, Karsch KR, Weisenberger H, et al. Platelet prostacyclin binding in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 259.

92. Bithell TC. Blood coagulation. In: Lee GR, Foerster J, Athens JW, Lukens JN. Wintrobe's clinical hematology. Philadelphia: Lea and febiger, 1993; 566-611.
93. Lee AJ, Smith WCS, Lowe GDO, Tunstall-Pedoe H. Plazma fibrinogen and coronary risk factors: The Scottish Heart Health Study. J Clin Epidemiol 1990; 9: 913-919.
94. Aşar A. Atherosklerotik koroner arter hastalığında lipid, lipoprotein ve apoproteinlerin tanı ve ayırtedicilik değerlerinin araştırılması (Uzmanlık tezi). Konya: S.Ü. Tıp Fakültesi, 1994.
95. Zucker S, et al. Preparation of quality control specimen for coagulation. Am J Clin Pathol 1970; 53: 924-927.
96. Baim DS, Grossman W. Percutaneous approach, including transseptal catheterization and apical left ventricular puncture. In: Grossman W, Baim DS, eds. Cardiac catheterization, angiography and intervention. Malvern: Lea and rebiger, 1991:69.
97. Fifer MA, Grossman W. Measurement of ventricular volumes, ejection fraction, mass, wall stress and regional wall motion. In: Grossman W, Baim DS, eds. Cardiac catheterization, angiography and intervention. Malvern: Lea and rebiger, 1991; 300-318.
98. Grossman W. Pressure measurement. In: Grossman W, Baim DS, eds. Cardiac catheterization. angiography and intervention. Malvern: Lea and rebiger, 1991; 123-142.
99. Galjee MA, Visser FC, DEcock CC, Eeige Van MJ. The prosnestic value, clinical and angiographic characteristics of patients with early postinfarction angina after first myocardial infarction. Am Heart J 1993; 125(1):48-55.
100. Reardon MF, Nestel PJ, Craig IH, Harper RW. Lipoprotein predictors of the severity of coronary artery disease in men and women. Circulation 1985; 71:881-888.
101. Toshikazu S, Kazunobu Y, Tadashi M, et al. Elevation of factor VII activity and mass in coronary artery disease of varying severity. Clin Cardiol 1991;14: 731-736.
102. Negri M, Sheiban I, Arigliano PL, Tonni S, et al. Interrelation between angiographic severity of coronary artery disease and plasma levels of insulin, C-peptide and plasminogen activator inhibitor-1. Am J Cardiol 1993; 72: 397-401.
103. Korkut B. Koroner arter hastalığında insülin ve C-peptidin rolü (Uzmanlık tezi). Konya: S.Ü. Tıp Fakültesi. 1995.