

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
1. İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ
Şef: Doç. Dr. Mehmet KENDİR

**FAKTÖR VIII DÜZEYİ İLE KORONER ARTER
HASTALIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi)

Dr. Cenk Emre MERAL

Tez Danışmanı
Uzm. Dr. Mehmet Burak AKTUĞLU

İSTANBUL 2009

ÖNSÖZ

Hekimliğin bakmak değil görmek olduğunu, ezber değil gözlemlemek olduğunu, doktorluğun sadece bir meslek değil yaşam felsefesi olduğunu öğreten, klinik bilgi ve deneyimleri ile hekimlik sanatımı, sosyal hayattaki duruşu ve kişiliği ile yaşama sanatımı geliştirmemde çok büyük katkısı olan, asistanlık eğitimim süresince desteğini esirgemeyen;
Hocam Doç. Dr. Mehmet Kendir'e

Asistanlığım boyunca bilgi ve deneyim kazanmamda büyük emeği olan, bakış açımı geliştirmemi sağlayan klinik şef yardımcımız Uzm. Dr. Taner Alioğlu'na

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Süreyyapaşa Göğüs Hast. EAH X. Klinik Şefi Doç. Dr. Atilla Saygı'ya, Haseki EAH İnfeksiyon Hast. Klinik Şefi Doç. Dr. Özcan Nazlıcan'a, İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü'nde çalışma fırsatı bulduğum hocalarıma, Şişli Etfal EAH Biyokimya Klinik Şefi Doç. Dr. Nezaket Eren'e,

Asistanlığımın 80'li yılları, yaş üzüümü, dost ve abim tez danışmanım Uz. Dr. Mehmet Burak Aktuğlu'ya, asistanlığım süresince desteğini hiç esirgemeyen kişiliği ve hekimliği ile örnek aldığım Uz. Dr. Zeynep Ermiş Karaali'ye, birlikte çalışma şansı bulduğum Uzm. Dr. Şule Poturoğlu, Uz. Dr. Şennur Budak Köse ve Uz. Dr. Murat Akyıldız'a,

Asistanlığımı yaşanır kılan, ailem olarak gördüğüm ve aralarında bulunmaktan gurur duyduğum 1. Dahiliye Kliniği Asistan ve Hemşire arkadaşlarıma,

Çalışmamın istatistik analizlerini yapan can dostum E.Ü. Halk Sağlığı A.B.D Uz. Dr. Hür Hassoy'a, tezime olan yardımlarından dolayı Haseki E.A.H Biyokimya Uz. Dr. Filiz Basınoğlu ve Uz. Dr. Hatice Seval'e,

Hayatımı ve her şeyimi borçlu olduğum, koşulsuz sevgiyi gerçek kılan canım aileme teşekkür ederim.

Dr. Cenk Emre Meral

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
A. Koroner Arter Hastalığı.....	3
B. Aterogenezde hücresel olaylar.....	6
C. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri.....	9
D. Faktör VIII ve Koroner Arter Hastalıkları ile İlişkisi.....	17
III. MATERYAL ve METOD.....	24
IV. BULGULAR.....	26
V. TARTIŞMA.....	36
VI. ÖZET.....	42
VII. KAYNAKLAR.....	44

KISALTMALAR

AP: Angina Pektoris

aPTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

ARIC: Toplumdaki Ateroskleroz Riski Çalışması

DM: Diabetes Mellitus

EKG: Elektrokardiyografi

FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü

F V: Pıhtılaşma Faktör 5

F VII: Pıhtılaşma Faktör 7

F VIII: Pıhtılaşma Faktör 8

F IX: Pıhtılaşma Faktör 9

F X: Pıhtılaşma Faktör 10

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HT: Hipertansiyon

ICAM I: İnterselüler Adezyon Molekülü 1

KAG: Koroner Anjiyografi

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

MI: Miyokard İnfarktüsü

NPHS: Northwick Park Kalp Çalışması

PDGF: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü

Plt: Trombosit sayısı

TGF α : Transforming Büyüme Faktörü α

TGF β : Transforming Büyüme Faktörü β

USAP: Unstabil Angina Pektoris

vWF: Von Willebrand Faktör

vWF Ag: Von Willebrand Faktör Antijen

WBC: Lökosit sayısı

I. GİRİŞ ve AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar dünya çapında, mortalite ve morbiditenin majör nedeni olma yolunda gittikçe artan bir rol üstlenmektedir. Çalışmalar, tüm dünyada kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranının 1990 ve 2020 yılları arasında, % 28.9' dan % 36.3'e yükseleceğini göstermektedir (1). Türk Kardiyoloji Derneği'nin öncülüğünde 1990 yılından beri yürütülen TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasının 12 yıllık izlem verilerine göre, Türkiye'de 2.0 milyon koroner kalp hastasının bulunduğu ve yılda 160 bin yurttaşımızın koroner kalp hastalığından öldüğü tahmin edilmektedir. Ülke genelinde yılda 260 bin civarında koroner olay meydana gelmekte, bunların derhal fatal cereyan eden 85 bini çıkarılınca, 175 bin nonfatal koroner olaylı hasta tedaviye aday kalmaktadır. Bunların da dahil olduğu 2 milyon koroner hastadan yaklaşık 75-80 bini ilaveten hayatını yitirmektedir. Böylece toplam koroner hastası halen yılda 90-100 bin kadar artmaktadır (2).

Son iki dekatta koroner arter hastalığına yol açan risk faktörlerini tanımlamada çok büyük gelişmeler kaydedilmiştir. Yapılan geniş epidemiyolojik çalışmalar sonucunda hastalığa yol açan majör risk faktörleri belirlenmiştir. Ancak toplumdaki koroner arter hastalığı prevalansını açıklamada ve bazı hastalarda gelişen prematür koroner arter hastalığı nedenini açıklamada bu klasik risk faktörleri tek başlarına yeterli olamamaktadır. Örneğin akut miyokard infarktüsü veya kararsız anjinalı hastaların yaklaşık yarısı klasik kardiyovasküler risk faktörlerini taşımazlar (3). Bu gözlem, bu konudaki bilgilerimizi tamamlayacak ve risk tabakalandırmasını daha yeterli bir şekilde yapmamızı sağlayabilecek yeni risk faktörlerinin araştırılmasını hızlandırmıştır.

Temel tıp araştırmalarından sağlanan ve giderek artan kanıtlar aterosklerozun, basitce, damar duvarındaki bir lipid birikimini simgelemekten öte, inflamatuvar bir hastalık olduğunu düşündürmektedir (4). Koroner ateroskleroz gelişiminde inflamasyonun önemli bir rol oynadığı ilk kez 1966 yılında Constantinides'in plak histolojik spesimenlerinde yoğun bir inflamasyon ve makrofaj infiltrasyonu göstermesi ile anlaşılmıştır (5). Bugün için, inflamasyonla ilişkili 20'den fazla hücre adezyon molekülü ve yaklaşık 50 proinflamatuvar sitokin tanımlanmıştır (6), ve bunların önemli bir kısmı insan aterosklerotik plaklarında saptanmıştır (7-15). C-Reaktif protein, serum amiloid A ve fibrinojen (akut faz reaktanları) gibi inflamasyonun sistemik belirteçleri asemptomatik erkekler (16) ve kadınlarda (17), kararlı ve kararsız (18-20) anjinası olan hastalarda ve infarktüs sonrası (21) koroner olayları öngörmede güçlü parametreler olarak ortaya çıkmışlardır (22, 23). Vasküler

inflamasyonun diğer önemli belirteçleri arasında devam eden ateroskleroza gösteren ICAM-1 gibi çözümler lökosit adezyon molekülleri de bulunur (24, 25).

Gösterilebilir birtakım deliller aterosklerotik vasküler hastalıkların patogeneğinde hemostatik sistemin önemli rol oynadığını göstermektedir. Sağlıklı yetişkinlerde KVH gelişiminde hemostatik faktörlerin plazma düzeylerinin rol oynayıp oynamadığını gösteren henüz az sayıda prospektif epidemiyolojik çalışma mevcuttur. Artmış plazma fibrinojen konsantrasyonu (26-31) ve WBC seviyesi (29,32-34) kardiovasküler hastalıklar için risk faktörleridir ve WBC ile fibrinojen birbirlerinin etkilerini artırabilirler.(29) Prospektif deliller Faktör-7 (27,30,35), Faktör-8 (27,35), vWF (35-37), PLT sayısı (38), aPTT ve 2 antikoagulan faktör (Protein-C 10 ve Antitrombin-III (39,40) 'ün KVH gelişimindeki rollerinin çok daha az ve sınırlı olduğunu göstermektedir.

Biz bu çalışmada koroner arter hastalığının major risk faktörlerini taşıyan ya da taşımayan stabil angina pectoris tarifleyen ve efor testi ile değerlendirilmesi istenen hastalarda, hemostatik sistemin içinde yer alan faktör VIII düzeyi ile koroner arter hastalığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişkinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

A. KORONER ARTER HASTALIĞI

Koronar arter hastalığı, gelişmiş toplumlarda ölüm ve sakatlığın en önemli nedenidir. Daha da ötesi, genel tahminlere göre -erken ölüm ve sakatlık oranı sağlıklı kişilerden çıkarıldığında- 2020 yılına kadar kardiyovasküler hastalıklar ve özellikle aterosklerozis, toplam hastalık yükünün en önemli global sebebi olmaya devam edecektir (41). 2020 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün hazırladığı yaşamı kısıtlayan önde gelen nedenler listesinde koroner kalp hastalığı birinci, inme dördüncü sırayı alacaktır. Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada epidemik olmaya başlamıştır, aterosklerozis ve sıklıkla eklenen tromboz altında yatan en sık nedenlerdir (42).

Aterosklerozisun belli bir genetik altyapı ve riske sahip kişilerde çevresel risk faktörlerinin etkisiyle ortaya çıkan bir hastalık olduğu, eskiden düşünüldüğü gibi kaçınılmaz dejeneratif bir hastalık olmadığı anlaşılmıştır (43). Koroner arterler kesit kesit incelendiğinde aterosklerozisun bölgesel niteliği daha da iyi anlaşılmaktadır; damarın bir bölümü anormal iken başka bir kısmı normal olabilir (44).

Çok sayıda yaygın ve sistemik risk faktörlerinin hastalığın ortaya çıkışına eğilimi artırmasına karşın, aterosklerozis özellikle dolaşımın çeşitli bölgelerini etkilemekte ve etkilenen dolaşım yatağının özelliğine göre değişik klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır. Koroner arterlerin aterosklerozis, angina pektoris ve miyokard infarktüsüne neden olmaktadır. Santral sinir sistemini besleyen arterlerin aterosklerozis sıklıkla inmelere ve geçici serebral iskemiyeye yolaçmaktadır. Periferik dolaşımdaki aterosklerozis intermittent kladikasyoya, gangrene ve ekstremitelere beslenmesinde tehlikeye neden olmaktadır. Splanknik dolaşımın etkilenmesi sonucu mezenterik iskemiyeye ortaya çıkmaktadır. Aterosklerozis böbrekleri ya doğrudan (renal arter stenozu) ya da sık olarak ateroembolik hastalığın bir parçası olarak etkilemektedir. Aterosklerozisun tüm bulguları darlıktan tıkalı hastalığa uzanan bir sonuç değildir. Aortada bu hastalığın bulguları olarak ektazi ve anevrizma gelişimi sık görülen örneklerdir (41). Aterosklerozis genellikle uzun sessiz dönem sonrası klinik bulgu vermeye başlamaktadır. Hastalık erken çocukluk döneminde başlar ve dekadlar boyunca yavaş yavaş ilerler (41, 45,46).

Normal arter duvarı üç tabakadan meydana gelmektedir. En içte yer alan tabaka kan elemanları ile sürekli temasta olan intima'dır. Tek sıra halinde dizilmiş endotel hücreleri,

bunları destekleyen subendotelial matriks ve bazal membran intimayı meydana getirir. Aterosklerotik lezyonların meydana geldiği tabaka intima tabakasıdır. Orta tabakaya medya adı verilir. Kollajen, elastik lifler ve glikozaminoglikanlardan oluşan bir matriks içerisinde konsantrik olarak dizilmiş düz kas hücrelerinden meydana gelmektedir. En dışta adventisya tabakası bulunur. Gevşek bir bağ dokusu yapısındaki bu tabaka boyuna dizilmiş kollajen liflerinden, vaza vazorumdan ve sinir liflerinin uç kısımlarından oluşur (47).

Damar duvarında aterosklerotik plak gelişimi birçok farklı ancak birbirleri ile yakından ilişkili kompleks patofizyolojik olayların bir sonucu olarak gelişir.

Endotelial hücreler insan vücudunda tüm vasküler yatağın iç kısmını çevreleyen vücudun en büyük dokusudur. Normal endotel yarı geçirgen bir bariyer olarak görev yapar (48,49). Damar sistemi içerisinde kan elemanları ile damar duvarı arasında yer alır. Kanın vasküler yatak içerisinde akışkanlığını sağlayan non-trombojenik bir yüzeydir (50). Birçok vazoaaktif maddenin sentezinden sorumlu metabolik olarak aktif bir dokudur (51-53). Endotelial hücreler ayrıca prokoagülan özelliklere de sahiptir (54).

Endotel disfonksiyonu aterosklerotik plak gelişiminde ilk temel basamağı oluşturur. Endotelial hücreler hücre yüzeylerinde birçok farklı molekül için reseptörlere sahiptir. Düşük molekül ağırlıklı lipoprotein (LDL) reseptörleri bunlardan biridir (55). LDL reseptörlerine bağlanan düşük molekül ağırlıklı lipoproteinler endotel hücreleri tarafından hücre içerisine alınır ve endotel boyunca taşınır. Endotel hücrelerinin LDL reseptörlerine bağlanan düşük molekül ağırlıklı lipoproteinleri okside etmesini takiben makrofajlar tarafından fagosite edilen okside LDL köpük hücrelerinin oluşumuna neden olur. Lezyon ilerledikçe hücre dışında da lipid birikmeye başlar. Özellikle ölen makrofojlardan açığa çıkan kolesterol esterleri bu lipidlerin ana kaynağıdır. Aterosklerotik plak makroskopik olarak görünür hale gelmiştir. Yüzeyi düz ve hafif lümeneye doğru kabarmış olup zengin lipid içeriğinden dolayı yağlı çizgiler şeklinde görülür (56).

Olgunlaşmış aterom plağında lipid çekirdeğinin üstü düz kas hücreleri ve onların ürettiği bağ dokusundan oluşan bir fibröz kapsül ile örtülüdür. Aterosklerotik plağın fibröz kapsülünün mekanik gücü ve stabilitesinden kollajen içeriği ve kalınlığı sorumludur. Fibröz kapsül ne kadar kalın ise plak o kadar stabil, fibröz kapsül ne kadar ince ise plak o derece yırtılmaya yatkındır.

Plak yırtılması genellikle aterosklerotik plağın uzun sürede tamamlanan gelişiminin sessiz fazında olmaktadır. Plak yırtılması yüzeysel ya da derin olabilir.

Hastaların 1/3'lük kısmında plağın yüzeysel yırtılmasından, plağın yüzeysel erozyonu sorumludur. Bu fenomenin oluşmasında lipid yönünden zengin hassas bir plağın

varlığına gerek yoktur. Endotel hücrelerinin yok olması ile açığa çıkan bazal membranda bulunan nonfibriller kollajen trombositleri aktive eder. Bazal laminada bulunan von Willebrand faktörün trombosit üzerindeki glikoprotein reseptörüne bağlanması ile trombosit agregasyonu oluşur. Yüzeysel erozyona neden olan endotel hücre kaybının mekanizmasının apoptotik hücre ölümüne bağlı olabileceği ya da metalloproteinazların endotel hücrelerinin komşu bazal lamina ile olan bağlantılarını yok ederek endotel hücrelerinin deskuamasyonuna neden olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Derin plak yırtılması 2/3'ünden sorumludur. Fibröz kapsülün yırtılması sonucunda açığa çıkan trombojenik maddeler koagülasyon faktörleri ile temas ederek en güçlü prokoagülan olan doku faktörü ve faktör VII'yi aktive ederek koagülasyon kaskatını başlatır.

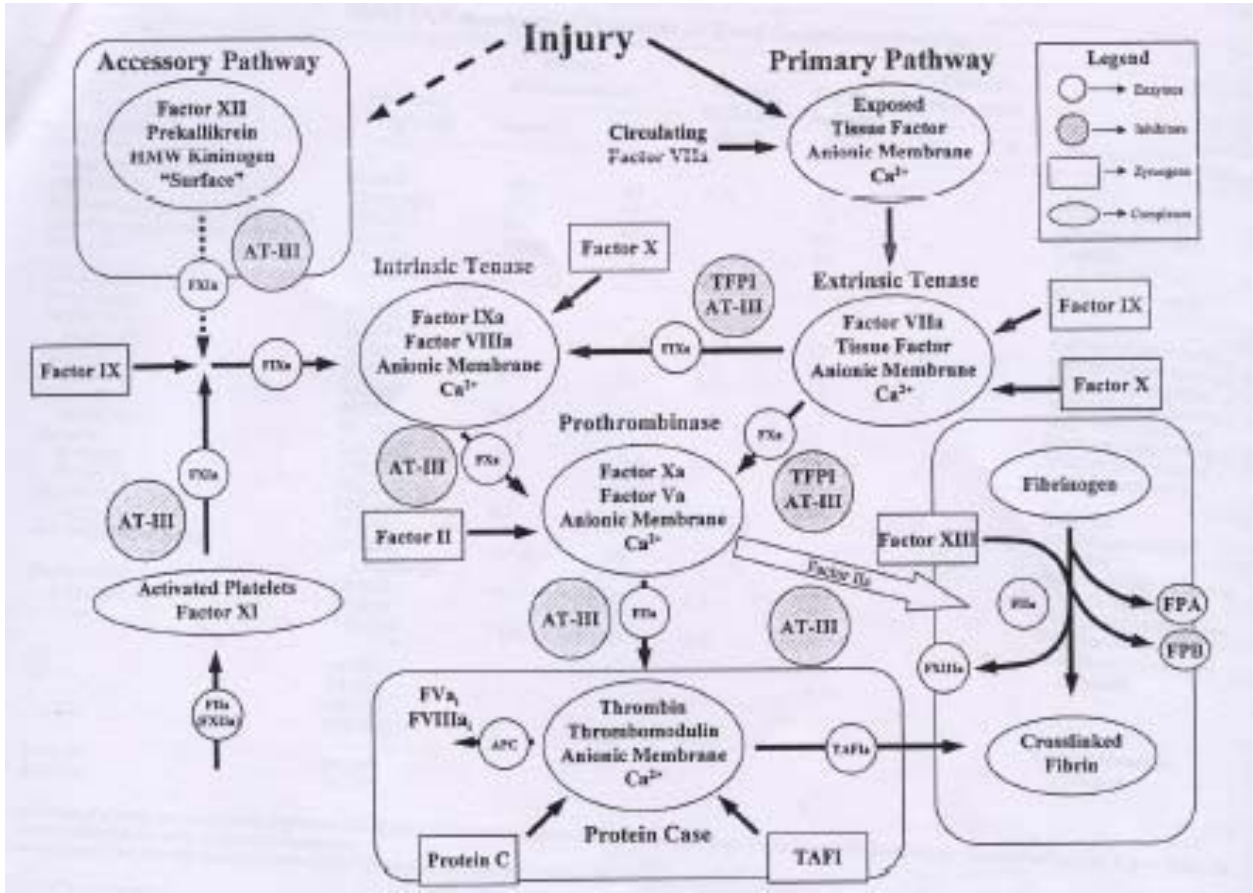
Aterosklerotik plağın yırtılması ile beraber trombüs oluşturacak bir dizi başlar. Plağın yırtılmasını takiben subendotelial matriks içeriğinin kan ile teması sonucu trombosit membranındaki reseptörler, buradan açığa çıkan çeşitli adezyon kuvvet moleküllerinin etkileşimi ile yüzeye yapışır. Trombositlerin yırtık ve ona komşu hasarlı endotelial yüzeye yapışması, trombotik sürecin ilk aşamasıdır. Subendotelial matriksten açığa çıkan ve bu süreci başlatan adezyon moleküllerinden en önemlileri fibronektin, vitronektin, kollajen ve von Willebrand faktördür.

Trombositlerin aktivasyonu; aynı zamanda ADP, tromboksan A₂, epinefrin, trombin gibi maddeler ile trombositlerde sitozolik kalsiyumda artışa, hücre membranında değişikliklere, proteinlerde fosforilasyona ve trombositlerin yüzeyinde aktive olmasını sağlayacak şekilde glikoprotein reseptörlerinde değişikliklere yol açar.

Trombosit yüzeyindeki glikoprotein yapısındaki reseptörlerin aktivasyonu başta fibrinojen ile trombositler arasında köprü oluşturulmasına neden olur. Böylece yırtılan plaktaki trombosit kümesi büyümeye başlar.

Aktive olan trombositler yüzeylerinde faktör X'u aktive ederek intrinsek ve ekstrinsek mekanizmaların ortak yolunu başlatır. Daha sonra protrombinaz kompleksinin aktive olmasıyla protrombin trombine dönüşerek fibrinojenin fibrin haline dönüşmesini sağlar. Ayrıca ateromatöz materyalden açığa çıkan doku faktörü ekstrinsek pıhtılaşma mekanizmasını da aktive ederek trombin oluşmasını sağlamaktadır. Trombin trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu kuvvetle uyarak trombüsün büyümesinde rol oynar. Diğer taraftan aktive olmuş trombositlerden açığa çıkan vazoaktif maddeler güçlü vazokonstriksiyona neden olur. Bu durum hem trombositlerin daha fazla aktivasyonuna yol açar hem de koroner arter lümeninde kan akımında yavaşlamaya neden olarak kan

elemanlarının kümelenmesine yol açar. Plağın yırtılan bölgesi trombosit, distali ve proksimali ise eritrositlerden zengindir (47) .



Şekil I: Hemostaz Mekanizmasına Genel Bakış (57)

B. ATEROGENEZDE HÜCRESEL OLAYLAR

Ateromatöz plakların oluşumunda kronik inflamasyonda kine benzer bir dizi kompleks hücresel olay yer alır (45).

Aterogenez arter endotelinin zedelenmesi ile başlar. Endotel damar iç yüzeyinde tek sıra halindedir, kana geçirgen değildir, pasif bir bariyer olmayıp son derece aktiftir; endokrin, parakrin, otokrin fonksiyonları vardır ve hemostaz ile vasküler fonksiyonların ayarlanmasında başrolü oynar (58- 61). Normalde sağlıklı endotel, kaygan, parlak yüzeyli, vazodilatasyona eğilimli bir yapıdır. Ancak bütün risk faktörleri oksidatif stres, mekanik, hemodinamik şimik etkiler sonucu endotel yapısını bozar (59, 62).

Farklı biçimlerde oluşan endotel hasarından sonra, monositler endotel hücrelerinin arasından kemotaktik yolla subendotelyal bölgeye migrasyon gösterirler, burada scavenger hücreler olan makrofajlara değişim gösterirler. Makrofajlar çöpçü reseptörleri ile modifiye ve okside LDL'yi alırlar (46). Lipidlerin makrofajlar tarafından alınması ile köpük hücreleri oluşur (42, 44). Eğer hasar endotelyal soyulma şeklinde ise trombositler de endotele tutunurlar.

Lezyonun gelişiminin erken döneminde bir kısmı media kökenli düz kas hücreleri intimaya göç ederler ve orada birikirler, çoğalırlar ve bazıları lipidleri alarak köpüksü hücrelere dönüşürler. Hiperkolesterolemi devam ettiği sürece monosit adezyonu, düz kas hücrelerinin subendotelyal göçü ve makrofajlar ile düz kas hücrelerinde lipid birikimi sürer ve en sonunda makroskobik olarak yağlı çizgilenmeler şeklinde olan intimada köpüksü hücre agregatları ile sonuçlanır. Bir çok kişi bunların tam gelişmiş ateromların öncül lezyonları olduğuna inanır (45).

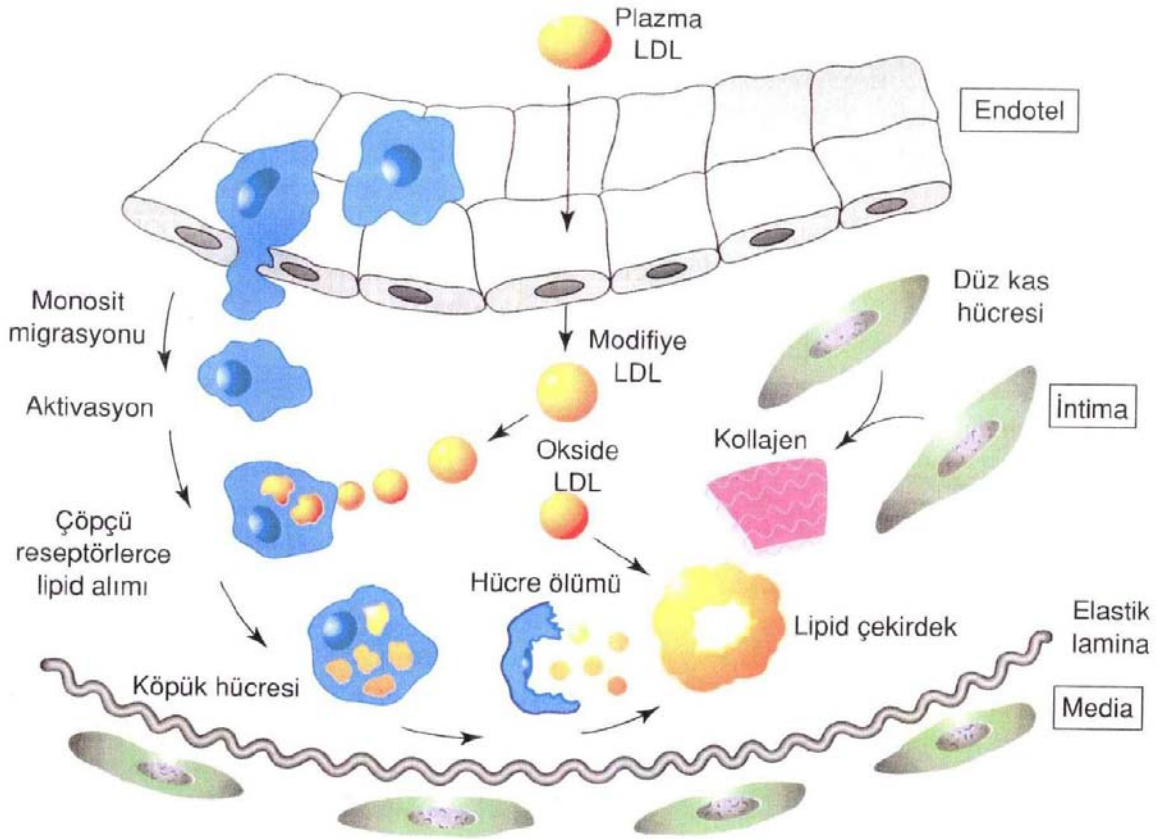
Aterosklerotik süreçte endotelden, trombositlerden, monosit ve makrofajlardan çok çeşitli kemotaktik faktörler ile adhezyon molekülleri, sitokinler ve büyüme faktörleri salgılanmaktadır ve gelişen inflamasyon sonucu düz kas hücre migrasyonu ve proliferasyonu meydana gelmektedir. Sonuçta aterosklerotik plak oluşumunun yanısıra gelişen intimal hiperplazi de damar lümenini daraltmakta ve tıkamaktadır (43, 45, 58, 63).

Normalde düz kas hücreleri kontraktil özellik taşır. Halbuki aterosklerozda düz kas hücreleri sentezleyici özelliğe sahiptir. Aterosklerozda arteriyel düz kas hücreleri kollagen, elastin ve glikoproteinleri sentezleyebilirler. Kolesterolde zengin hale gelip büyüyen erken lezyona mediadan intimaya düz kas hücre migrasyonu başlar ve sonuçta hücre proliferasyonu olur. Hücrelerin mikrozomal içerik ve aktiviteleri artar ve kollagen, elastin ve mukopolisakkarit salgılanması artar. Bu arada PDGF; bağ dokusu proliferasyonunun tetiğini çekmektedir. Subendotelyal lipid depolanması ile lezyon giderek büyür ve arter lümenini kısmen tıkamaya başlar (fibröz plak gelişimi). Bu aşamada klinik olayları başlatacak plak rüptürü henüz yoktur (45, 64- 66).

Düz kas hücrelerinin çoğalmasına bazı büyüme faktörleri karışmaktadır ki, en önemlileri endotel hasarı olan odağa tutunan trombositlerden salınan, fakat yanısıra makrofajlar, endotel hücreleri ve düz kas hücreleri tarafından da yapılan PDGF'dir. Diğer aday mitojenler ise FGF ve TGF-alfa'dır. Farklı büyüme inhibitörleri düz kas proliferasyonunu denetler. Bunlar, endotel hücreleri ve düz kas hücrelerinde mevcut heparin benzeri moleküller ya da endotel hücreleri veya makrofajlardan köken alan TGF-beta'dan oluşur (45).

Gerçekten de gelişmekte olan aterom, hücre adezyonu, lokomasyonu ve replikasyonunda rol alabilen çeşitli sitokinleri eksprese eden ya da oluşumuna katkıda bulunan aktive T hücreleri, monosit- makrofajları, endotelial hücreleri ve düz kas hücreleri ile kronik inflamatuvar reaksiyona benzer (45).

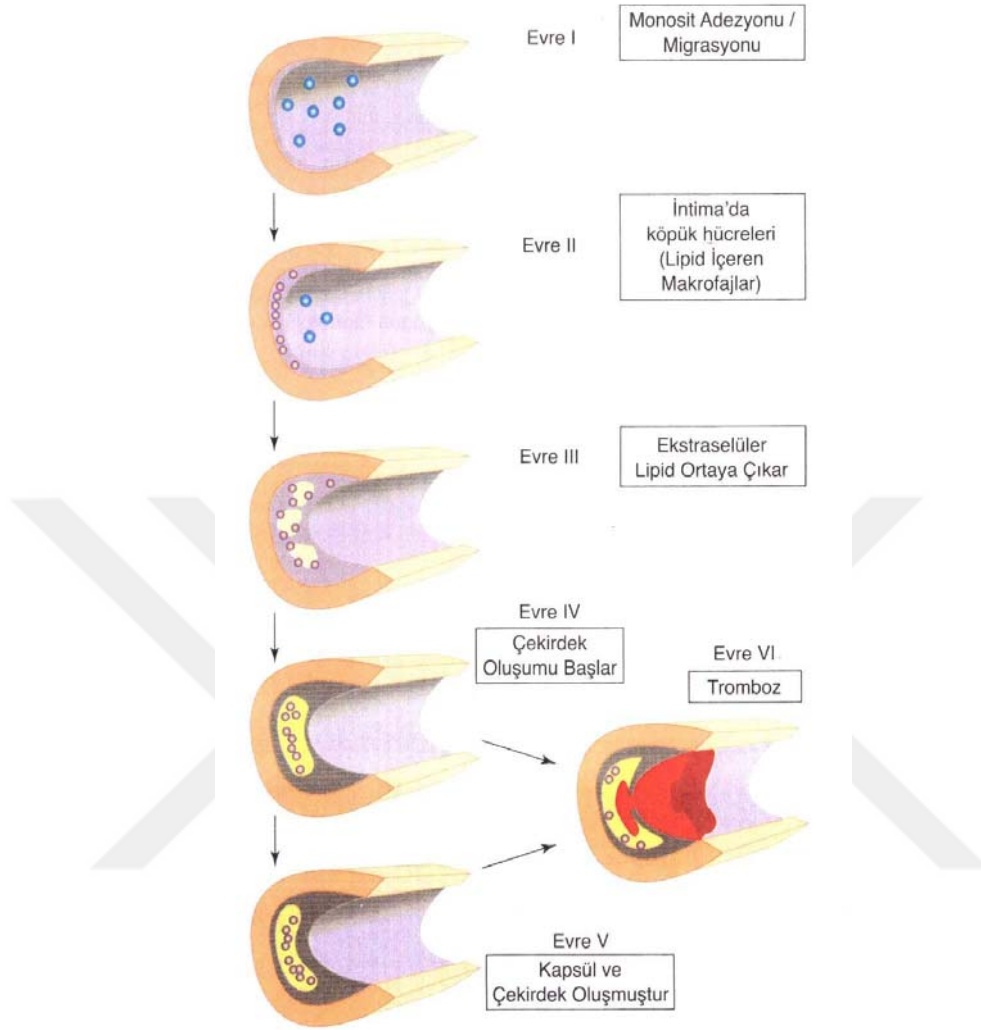
Tipik bir ateroma dört değişikliğe uğrayabilir ve sonuçta komplike plaklar denilen durumlara yol açarlar: Odaksal veya masif kalsifikasyon, luminal yüzeyin fissürleşmesi veya ülserasyonu ile plağın rüptürü, fissürleşmiş veya ülser lezyonların üzerine trombüs gelişmesi, plak içine kanama (45).



Şekil II: Temel Ateroskleroz Süreci: Plazmadaki düşük dansiteli lipoprotein (LDL) intimaya girer, modifiye olur ve endotelde monosit migrasyonu ile sonuçlanan değişiklikleri başlatır. Intimada daha da fazla okside olan LDL, makrofajlar tarafından aktif biçimde alındığında köpük hücreleri oluşur. Makrofaj ölümüyle, lipidler serbest kalarak çekirdeği oluşturur. Endotel hücreleri ve makrofajlar tarafından salınan büyüme faktörleri, düz kas hücresinde büyümeyi ve bağ dokusu matriksinde sentezi uyarırlar.

Histolojik, immünohistokimyasal yöntemler ve elektron mikroskopisi kullanılarak, plaklarla ilgili son derece ayrıntılı morfolojik çalışmalar yapılmıştır. Böylelikle Amerikan Kalp Birliği tarafından plaklar için ayrıntılı bir evreleme şeması

hazırlanmıştır (67).



Şekil III: Amerikan Kalp Derneği'ne göre plak evreleri: Şemada hem evrenin derecesi, hem de her evrede rol oynayan faktörler yer almaktadır.

C. KORONER ARTER HASTALIĞI RİSK FAKTÖRLERİ

Risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavisi asemptomatik kişilerde koroner kalp hastalıklarının önlenmesi (primer koruma) ve belirlenmiş hastalığı olan kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesi (sekonder koruma) için gereklidir.

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nın (NCEP) 2001'de yayınlanan III. Yetişkin tedavi panelinde (ATP III), koroner arter hastalığı risk faktörleri şu şekilde sınıflandırılmıştır (68) :

Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (NCEP ATP III) (68):

1. Lipid risk faktörleri (LDL, Trigliseridler, Non-HDL Kolesterol, HDL düşüklüğü, Aterojenik dislipidemi)

2. Nonlipid risk faktörleri

A. Modifiye edilebilen risk faktörleri

- a. Hipertansiyon
- b. Sigara içiyor olmak
- c. Diyabetes Mellitus
- d. Fazla kiloluluk/Obezite
- e. Fiziksel inaktivite
- f. Aterojenik diyet
- g. Trombojenik/ hemostatik durum

B. Modifiye edilemeyen risk faktörleri

- a. Yaş
- b. Erkek cinsiyeti
- c. Ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü

Koroner Arter Hastalığı İçin Bağımsız Risk Faktörleri (NCEP ATP III) (68):

1. Yaş (erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55)
2. Ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü
3. Sigara içiyor olmak
4. Hipertansiyon (Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı)
5. Düşük HDL kolesterol (HDL < 40 mg/dl)
6. Yüksek LDL kolesterol (LDL ≥ 130 mg/dl)

*HDL > 60 mg/dl ise risk hesaplamalarında bir risk faktörü çıkarılır (Çünkü HDL kolesterol yüksekliği koroner arter hastalığı riskini azaltır).

*DM varlığı koroner arter hastalığı risk eşdeğeri olarak değerlendirilir.

Türk Kardiyoloji Derneği'nin 2002 yılında yayınladığı Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzunda yer alan koroner kalp hastalığı risk faktörleri ise şu şekilde sınıflandırılmıştır (69):

- 1. Yaş** (erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55 veya erken menopoz)
- 2. Aile öyküsü** (birinci derece akrabalarından erkekte 55, kadında 65 yaşından önce koroner arter hastalığı bulunması)
- 3. Sigara içiyor olmak**
- 4. Hipertansiyon** (kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif tedavi görüyor olmak)
- 5. Hiperkolesterolemi** (total kolesterol ≥ 200 mg/dl, LDL-kolesterol ≥ 130 mg/dl)
- 6. Düşük HDL-kolesterol değeri** (< 40 mg/dl)
- 7. Diabetes mellitus** (diyabet bir risk faktörü olmanın yanısıra, koroner kalp hastalığı varlığına eşdeğer bir risk taşıdığından risk değerlendirmesinde ayrı bir yeri vardır.)

LİPİD RİSK FAKTÖRLERİ

Kanda total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri yükseldikçe kardiyovasküler risk artar. Trigliserid ile birlikte bu iki değişkenin normal ve diğer dilim sınırları Tablo 1'de özetlenmiştir (68).

Tablo-I: Lipid düzeylerinin sınıflandırılması (NCEP ATP III):

	Total Kolesterol (mg/dL)	LDL Kolesterol (mg/dL)	Trigliserid (mg/dL)
Optimal		< 100	
Normal	< 200	100- 129	< 150
Sınırdan yüksek	200- 239	130- 159	150- 199
Yüksek	≥ 240	160- 189	200- 499
Çok yüksek		≥ 190	≥ 500

Kanıtlar LDL'nin primer aterojenik faktör olduğunu desteklemektedir ve kontrollü çalışmalar LDL'nin düşürülmesinin koroner kalp hastalığı riskini azalttığını göstermiştir (42). Ayrıca yüksek LDL genetik formlarına sahip insanlar erken aterosklerotik hastalık

göstermektedir (70). Son zamanlarda LDL'nin proinflamatuvar bir ajan olduğu bulunmuştur; aterosklerotik lezyonun en önemli belirtisi olan kronik inflamatuvar cevabı harekete geçirmektedir (71). Yüksek LDL seviyeleri aterosklerozun tüm evrelerinde rol almaktadır; endotel disfonksiyonu, plak formasyonu ve büyümesi, kararsız plak, plak yırtılması ve tromboz. Plazmada yüksek LDL kolesterol seviyelerinin mevcudiyeti LDL partiküllerinin arter duvarında retansiyonunun artmasına, oksidasyonuna ve çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin sekresyonuna neden olur (72). Bu olayların bir sonucu okside LDL tarafından endotel hücre fonksiyonlarının bozulması ve bunun sonucunda nitrik oksid üretimini azalmasıdır. Yüksek LDL kolesterol seviyelerinin tedavi edilmesi asetilkoline karşı normal vazodilatör cevabın geri dönmesine sebep olur (73, 74). LDL ayrıca düz kas hücrelerinin güçlü bir mitojenidir (42).

Hem primer hem de sekonder koruma çalışmalarının toplu sonuçları kolesterol düşürücü tedavinin koroner kalp hastalığı riskini azalttığını göstermiştir (75). Statinler ile yapılan çalışmalar major koroner olaylarda belirgin azalma göstermiştir (76- 80). Ayrıca yapılan çalışmalar LDL düzeylerinde aşırı azalmaların koroner arter hastalığı progresyonunu azalttığı, bazı vakalarda ise gerileme olduğunu göstermiştir (81, 82).

Çalışmalardan elde edilmiş çok sayıda kanıt plazma HDL kolesterol düzeyi ile, daha sonra koroner olay gelişme riski arasında güçlü bir ters ilişkinin varlığını göstermektedir (83, 84). Bu tersine ilişki hem erkekler hem de kadınlar için geçerli olup, koroner kalp hastalarında da asemptomatik kişiler kadar güçlüdür (85). Ortalama 1 mg/dl HDL kolesterol düşmesi koroner kalp hastalığı riskini % 2-3 artırmaktadır (86).

Düşük HDL düzeylerine yol açan pek çok faktör mevcuttur. Bunlar arasında çoğu hastada genetik faktörler önem taşır (87). Edinsel nedenler arasında yaşam tarzı yani sigara, fiziksel inaktivite ve obeziteye yol açan aşırı kalori alımı büyük yer tutar (88- 90). Bunların yanısıra beta blokörler, anabolik steroidler ve progestasyonel ajanlar gibi ilaçlar HDL kolesterolü düşürür. HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında orta derecede güçlü tersine korelasyon vardır ve çeşitli hipertrigliseridemik tablolara düşük HDL kolesterol de eşlik eder (91).

Trigliseridlerle koroner arter hastalığı ilişkisi büyük oranda diyabet, obezite, hipertansiyon, yüksek LDL kolesterol ve düşük HDL kolesterol gibi diğer faktörlerle ilişkilidir (92). Ayrıca, hipertrigliseridemi sıklıkla hemostatik faktörlerle de ilişkili bulunmuştur (93). Ancak yakın zamanda prospektif çalışmaların meta analizi ile sınır da yüksek (150-199 mg/dl) ya da yüksek (200mg/dl'den yüksek) trigliserid düzeylerinin koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (68, 94, 95).

Aterojenik dislipideminin her bir ögesinin bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı tartışması uzun süreden beri devam etmektedir. Her ögenin bağımsız olarak aterojenik olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Trigliseridler için pek çok prospektif çalışmanın metaanalizleri, yüksek serum trigliserid seviyelerinin koroner kalp hastalığı için risk faktörü olduğunu güçlü bir şekilde öne sürmektedir (94, 96). Diğer prospektif çalışmalar düşük HDL kolesterol seviyelerinin bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (97, 98). Daha düşük orandaki veriler, küçük yoğun LDL partiküllerinin normal büyüklükteki LDL kolesterolden daha aterojenik olduğunu öne sürmektedir. Aterojenik dislipidemiye sıklıkla metabolik sendromun diğer aterojenik risk faktörleri eşlik eder (99). Japonya’da yapılan bir çalışmada küçük yoğun LDL’ye sahip kişilerde diyabet varlığından bağımsız olarak daha fazla koroner kalp hastalığı görüldüğü bildirilmiştir (100).

Helsinki Kalp Çalışması (101), Stokholm İskemik Kalp Hastalığı Çalışması (102) ve Bezofibrat İnfarktüs Koruma Çalışması’nda (103) en iyi sonuçlar, aterojenik dislipideminin bir işareti olan yüksek trigliserid seviyelerine sahip olan kişilerde elde edilmiştir. Bu çalışmalar total mortalitede bir azalma ortaya koymamışlardır ve istatistiksel olarak bu güce sahip değillerdir. Bununla beraber bir bütün olarak ele alındığında bu çalışmalar ilaç tedavisi ile aterojenik dislipidemi modifikasyonunun koroner kalp hastalığı riskini azalttığını güçlü bir şekilde öne sürmektedir. Bu bulgular fibratlar ile yapılan anjiyografik çalışmalarda koroner aterosklerozun ilerlemesinin yavaşlaması ile desteklenmektedir (101, 104).

HİPERTANSİYON

Hipertansiyon koroner kalp hastalığı için çok önemli bir risk faktörüdür. Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden hipertansiyon sorumludur. Koroner kalp hastalığı, hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır (105).

Hipertansiyonu olan ve akut miyokard infarktüsü geçirenlerde infarktüs sonrası angina pectoris, sessiz miyokard iskemisi, atriyal fibrilasyon, ventrikül taşikardisi, ventrikül fibrilasyonu, kardiyojenik şok normotansiflere göre daha fazladır. Koroner arter hastalığı olan veya koroner by-pass operasyonu yapılan hipertansiflerde 5 yıllık mortalite normotansiflere göre daha fazladır (106).

Hipertansiyonun koroner olaylara neden oluşundaki olası mekanizmalar, bozulmuş endotel fonksiyonu, endotel lipoprotein geçirgenliğinin artışı, artmış oksidatif stres, akut plak rüptürünü tetikleyen hemodinamik stres, artmış myokardiyal duvar stresi ve artmış

myokardiyal oksijen ihtiyacını içerir. Arteriyel katılığı (stiffness) bir işareti olan geniş nabız basıncı, koroner kalp hastalığını tahmin eden bir faktör olarak önem kazanmaktadır (107).

Hafif orta hipertansiyonu olan 47000 kadın ve erkek üzerinde antihipertansif ilaçlar ile yapılmış olan 17 randomize çalışmanın metaanalizinde inmenin % 38, koroner kalp hastalığının % 16 oranında azaldığı gösterilmiştir (108).

DİYABETES MELLİTUS

Diyabet koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür, erkeklerde ve kadınlarda riski sırasıyla iki ile dört kat artırır (68, 109). Myokard infarktüsü hikayesi olmayan diyabetik hastaların koroner mortalite riski, myokard infarktüsü geçirmiş diyabetik olmayan hastaların riski ile aynıdır (110). Tip 2 diyabeti olan bir hasta myokard infarktüsü geçirdiğinde bu hastaların sağkalım prognozu, diyabeti olmayan koroner kalp hastalığı hastalarından çok daha kötüdür (111, 112).

Tip 2 diyabetli hastalarda artmış kardiyovasküler riskin en önemli belirleyici özelliği, muhtemelen, insülin rezistansı ile birlikte görülen ve diyabetik dislipidemi olarak bilinen anormal lipoprotein profili ile ilişkilidir. Diyabetli hastalarda LDL kolesterol seviyeleri sıklıkla normale yakın seyrederken, LDL parçacıklarının daha küçüldüğü ve yoğunlaştığı ve böylece daha aterosjenik olma eğilimi kazandığı saptanmıştır. Diyabetik dislipidemisinin diğer özellikleri düşük HDL ve artmış trigliseridleri seviyeleridir (41).

Diyabetin ateroskleroza yol açma mekanizmaları: düşük HDL, yüksek trigliserid/ artmış lipoprotein kalıntı partikülleri, artmış LDL, yüksek Lp(a) konsantrasyonu, artmış lipoprotein oksidasyonu, LDL glikasyonu, artmış fibrinojen, artmış trombosit agregasyonu, artmış PAI-1, bozulmuş fibrinoliz, yüksek von Willebrand faktör seviyeleri, hiperinsülinemi ve bozulmuş endotel fonksiyonlarını içerir (42).

Yoğun glisemik kontrolün makrovasküler sonlanma noktalarını azalttığına dair güçlü kanıtlar olmamasına rağmen diyabetik hastalarda yoğun lipid kontrolü koroner kalp hastalığı riskini azaltmaktadır. NCEP ve Amerika Diyabet Birliği (American Diabetes Association, ADA) klavuzu diyabetik hastaların primer korumasında daha düşük bir LDL hedefi (<100mg/dl) belirlemiştir (68, 109). Amerika Kalp Birliği (American Heart Association, AHA) diyabetik hastalarda normale yakın açlık kan şekeri seviyeleri ve normalin \leq %1'inden daha az yüksek seviyelerde HbA1c seviyelerini tedavi hedefi olarak belirlemiştir (109). HbA1c'de sağlanan %1 oranındaki düşmenin mikrovasküler komplikasyonlarda %30 azalma sağladığı gösterilmiştir (113).

OBEZİTE

Obezite AHA tarafından koroner kalp hastalığı için majör bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (114). Obezite, insülin direnci, hiperinsülinemi, tip 2 diyabet, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, düşük HDL kolesterol, düşük yoğun LDL, protrombik faktörler ve sol ventrikül hipertrofisi birliktelik gösterir (115). Obezite artmış kardiyovasküler ve tüm sebeplere bağlı mortalite ile beraberdir (116, 117).

Obezite ile birlikte genelde birçok risk faktörü kümelenmektedir. Hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperglisemi gibi konvansiyonel risk faktörlerinin sıklıkla obezite ile birlikte olması, bağımsız bir risk faktörü olup olmadığının sorgulanmasına yol açmıştır (118). Univaryant analizlerde, pek çok gözlemsel çalışma obezitenin güçlü ve pozitif olarak koroner kalp hastalığı ile korelasyon gösterdiğini saptamıştır. Multivaryant analizlerde, hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi gibi risk faktörleri kontrol edildikten sonra obezitenin bağımsız bir risk faktörü olmadığı gösterilmiştir. Bu durum, obezitenin pek çok kötü etkisinin çeşitli metabolik risk faktörleri üzerinden oluştuğuna işaret eder (42). Bununla birlikte bazı ileriye dönük uzun süreli büyük gözlemsel çalışmalar obezitenin kadın ve erkekte koroner ve kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (119, 120).

Bütün obez kişilerde koroner risk aynı değildir. Obezitenin türü ve derecesi de önemlidir. Tür olarak abdominal (santral) obezitenin insülin rezistansı ile ilişkili olduğu, metabolik sendromun bir parçası olduğu ve koroner arter hastalığı için artmış risk göstergesi olduğu bilinmektedir (121).

Randomize çalışmalardan elde edilen bilgiler, az miktarda kilo kaybının bile koroner riski azaltmak ve metabolik risk faktörlerini düzeltmek açısından önemli olduğunu göstermiştir. Yüzde onluk bir kilo kaybı bile; kan basıncı, kolesterol ve kan şekerinde anlamlı düzelmelere yol açabilmektedir. Yani kişi ideal kilosuna gelemese bile riskini azaltabilmektedir (122). Kilo kaybı; insülin duyarlılığı ve glukoz alımını düzeltir, tip 2 diyabetik hastalarda HbA1c seviyelerini azaltır, kan basıncı ve trigliseridleri düşürür, LDL seviyelerinde hafif bir azalmaya neden olur ve HDL kolesterol seviyelerini yükseltir (2).

SİGARA

Her iki cinsiyet grubunda, gençlerde ve yaşlılarda ve tüm ırk gruplarında içilen sigara miktarı ile koroner kalp hastalığı arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir (123).

Sigara içenlerde miyokard infarktüsü ve kardiyak ölüm riski içmeyenlere göre erkeklerde 2.7, kadınlarda 4.7 kat daha fazla bulunmuştur (124). Sigara içiciliği, mortalitenin en önemli önlenebilir nedenidir (42).

Patofizyolojik çalışmalar sigara içiciliğinin koroner kalp hastalığına neden olma mekanizmaları hakkında pek çok öneri ortaya atmıştır. Sigara içen kişilerde okside LDL de dahil olmak üzere oksidasyon ürünleri artmış olarak bulunmuştur (125). Sigara içiciliği HDL'nin kardiyoprotektif etkilerini ortadan kaldırır. Bu etkiler, karbonmonoksit ve nikotinin direkt etkileri ile birlikte endotel hasarı oluşturur. Bu mekanizmalar yolu ile sigara içenlerde vasküler reaktivite artar (125, 126). Kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalması myokardiyal iskemi eşiğini düşürür ve koroner spazm riskini artırır. Sigara içiciliği aynı zamanda artmış fibrinojen seviyeleri ve artmış trombosit agregasyonu ile birlikte (127).

Sigara kullanımının bırakılması koroner kalp hastalığı olaylarında düşüş ile birlikte (128). Daha önceden sigara içen bir kişinin sigarayı bırakması halinde göreceli riski sigara içmeyen bir kişinin risk seviyelerine bir yıl ya da daha az sürede iner (128). 35 yaşında bir kişinin sigarayı bırakması halinde koroner kalp hastalığı olaylarının azalması ile birlikte yaşam süresinin 3 ile 5 yıl uzadığı hesaplanmıştır (129). Myokard infarktüsü geçirmiş olan bir hastada tekrarlayan olay riski sigara kullanımının bırakılması ile azalır. Sigara içmeye devam eden bir kişi ile karşılaştırıldığında tekrarlayan olay riski %50 oranında azalır (124, 130).

FİZİKSEL İNAKTİVİTE

Fiziksel inaktivite koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür ve riski ortalama olarak iki kat artırır. Haftalık yapılan egzersiz dozu ile kardiyovasküler ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm arasında doza bağlı bir ilişki mevcuttur (131). Fiziksel aktivite insanlarda anjiyografik olarak tanımlanmış koroner aterosklerozun ilerlemesini engeller (132). Daha çok erkekler üzerinde yapılan 50'nin üzerindeki gözlemsel çalışmada fiziksel aktivitenin koroner kalp hastalığı riskini azalttığı saptanmıştır (133). Düzenli fiziksel aktivite ile kilo azalmakta (134), LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri düşmekte, HDL kolesterol düzeyleri yükselmekte (135), insüline duyarlılık artmakta (136), kan basıncı düşmekte (137, 138), endotele bağlı vazodilatasyon (139) ve fibrinolitik aktivite artmaktadır (140).

Yapılacak fizik egzersizin tipi, sıklığı, şiddeti ve süresi önemlidir . Orta riskli grupta bulunan yaşı 45'i aşan erkekler ve 55'i aşan kadınlar ile yüksek riskli kimseler, önce semptomla sınırlı efor testi ile değerlendirilmeli, yapabilecekleri egzersiz düzeyi belirlendikten sonra egzersiz önerilmelidir (141).

YAŞ VE CİNSİYET

Erkeklerde 45 yaş, kadınlarda 55 yaş üzeri koroner kalp hastalığı için güçlü bir risk faktörüdür (46). Erkeklerdeki koroner kalp hastalığı insidansı oranları, 10 yaş daha yaşlı olan kadınlar ile aynıdır (142). 35-55 yaşları arasında koroner kalp hastalığından ölüm oranı beyaz kadınlarda beyaz erkeklerin beşte biridir. Kadınlar lehine olan bu korunma, menopozdan sonra, miyokard infarktüsü sıklığının her iki cinsiyette de aynı olduğu yedinci-sekizinci dekada doğru yavaş yavaş azalır (45).

AİLESEL PREDİSPOZİSYON

35'in üzerinde vaka kontrollü ve ileriye dönük çalışmada, koroner kalp hastalığı ile ailede birinci derece yakınların erken başlangıçlı koroner kalp hastalığı hikayesi arasında ilişki saptanmıştır. Bu risk genellikle diğer risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra da devam eder (143). Koroner hastalık için en güçlü aile hikayesi birinci derece bir yakında erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü olmasıdır. Baba veya diğer birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, anne veya diğer birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce erken koroner arter hastalığı gelişiminin olması, o kişide ateroskleroz gelişim riskini 1,3- 1,6 kat artırmaktadır (42, 46). Erken yaşta koroner kalp hastalığına sahip yakın sayısı arttıkça veya ailede koroner kalp hastalığına yakalanma yaşı azaldıkça, aile öyküsünün tahmin edici değeri artar (144, 145).

D. FAKTÖR VIII ve KORONER ARTER HASTALIKLARI İLE İLİŞKİSİ

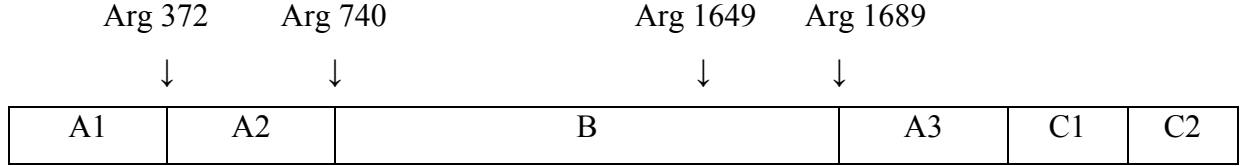
F VIII: Xq 28 (108, 109) kromozom lokalizasyonunda, gen boyutu 186 kb olan, gen bankası numarası NM 000132, DNA boyutu 7053 bp olan ve genetik modeli izlenebilir olan bir proteindir (146).

F VIII primer olarak karaciğerden eksprese olur. F VIII mRNA ayrıca; dalak, böbrek, lenf nodları, plasenta, pankreas ve kasta bulunmuştur (147). F VIII; hepatositlerin karşısında sinusoidal endotel hücrelerinde sentezlenir. Hepatosellüler hastalıklarda, hepatomada ve obstrüktif sarılıkta normal veya artmıştır (148, 149) veya bu durumlarda sentezi artabilir (148, 150).

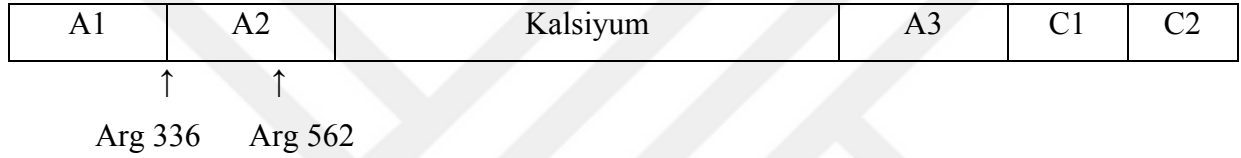
Plazmada bulunan F V ve F VIII; tek zincir şeklinde sentezlenir ve pek çok striktürel ve fonksiyonel benzerlik taşırlar (151, 152). Aktive olduklarında, bu proteinlerin

merkez B bölgeleri proteolizle kesilir. Kofaktör moleküllerin kalan ağır zincir bölgesi (A1- A2) ve hafif zincir bölgesi (A3- C1- C2) kalsiyum bağımlı mekanizmayla bir arada tutulur (bakınız şekil IV).

Faktör VIII :



Faktör VIIIa :



Şekil IV: F VIII ve VIIIa 'nın yapısı.

Faktör VIII aktivasyonu için A1-A2 bölgeleri arasındaki bölünme yerine ilaveten Arg 372 eklenir (153). A2 bölgesinin salıverilmesiyle, kalan üç zincir spontan olarak ayrışır (154, 155). Kofaktör sellüler membranlar vasıtasıyla hücre dışı, transmembranöz bölge ve sitoplazmik bölgeden oluşur. F VIIIa oluşumundan sonra F VIIIa kompleksi ile F IXa, doku faktörü (F VIIa) kompleksi meydana getirilir. F VIIIa- F IXa kompleksi, ya da intrinsek tenase kompleks; F X'u F Xa'ya çevirir (146).

Faktör V ve Faktör VIII sırasıyla serin proteaz faktörler Xa ve IXa için kofaktördür ve FV ve FVIII' in membran bağlayıcı proteinleri homologdur. Bu homolog kompleksler, intrinsek tenase (F IXa- F VIIIa) ve protombinaz (F Xa- F Va) kompleksleri, aktive trombositlerin fosfolipid membran yüzeylerinde bulunur. F V ve F VIII plazmada inaktif formda dolaşır ve trombin ile biyolojik aktif formlarına dönüşürler. F V ve F VIII' in aktivasyonu sonucunda ağır ve hafif zincir oluşur, bu iki heterodimer zincir formu yalnız kalsiyum iyonu ile bir arada tutulur. Her iki kofaktör de aktive protein C ile proteolitik ayrılma ile membran yüzeylerinde inaktive edilir (146).

F VIII mutasyonları:

Koagülasyon faktörlerinin genetik kodlamasına bağlı olarak bulunan mutasyon tipleri genellikle diğer genetik hastalıkların kapsamıyla aynıdır. Örneğin, küçük yerine koyma ve eksilmeler, duyarlı ve duyarsız mutasyonlar. En azından iki genetik mekanizma hastalığı ilk olarak koagülasyon faktörlerinde tanımlanmıştır; F VIII genine taşınabilir unsurların konması (156) ve F VIII geni içinde intrakromozomal rekombinasyonun kanıtı Hemofili A'nın aşağı yukarı % 40'nın sorumlusudur (157).

F VIII İnaktivasyonu:

Aktive protein C bağımlı faktör VIII degradasyonu Arg 336 ve Arg 562'de meydana gelmektedir (158). Önce Arg 336'da bölünme meydana gelir, takiben Arg 562 ayrılır, ana reaksiyonun hızını ikincisi başlatır (158, 159). Arg 562'nin ayrılması sonucunda A2 bölgesinin çözülmesi sonucu F VIIIa aktivitesini komple kaybeder. Protrombinaz kompleksi-F IXa-, F VIIIa'nın aktive protein C tarafından inaktivasyonundan koruyamaz. Bununla birlikte, Arg 562 ayrışımının protein S'e bağlı stimülasyonunu beş misli önleyebilir (159). Protein S, F VIIIa degradasyonunda daha kompleks rol oynamaktadır. APC (aktive protein C) tek başına F VIIIa inaktivasyonunda verimsizdir. Protein S etkinliğini açıkça üç kata kadar artırır (160). C4bBP'nin, F VIIIa degradasyonunda APC kadar önemli etkisi yoktur, ancak protein S'nin APC aktivitesini artırmasına yardımcı olur (161). Çünkü, protein S'nin C4bBP'ye bağlanması sonucunda F VIII'e bağlanabilmesi olasıdır (162, 163).

F VIII Ölçüm Metodları:

1) New Oxford Assay; Yeni Oxford analizi İngiltere'de geliştirilmiştir ve orijinal Oxford analizinin modifikasyonudur (164, 165). Oxford analizinde, çalışma plazma içeriği F VIII konsantrasyonunun inhibitörü ile ekilir (166). Bir parça F VIII konsantrasyonu, 10-20 Ü faktör VIII/ ml içerir. 9 parça çalışılan plazma ile 37 °C'de 4 saat inkübe edilir. Karşılaştırma kontrolü hemofilili hastaların F VIII eksikliği olan 9 parça plazmasıyla 1 parça F VIII konsantrasyonunun ekimi ile yapılır. Kalan F VIII aktivitesi, standart bir veya iki basamak aPTT-F VIII analiziyle ölçülür. Çalışılan plazmada prezente olan F VIII oranı, kontrol plazmanın F VIII düzeyi ile hesaplanır. Kullanılan düzlemsel skala, kalan F VIII yüzdesinin dilüe plazmaya karşı haritasını çıkartır. Bu şekilde kalan % 50 F VIII noktası tesbit edilir. Bir

IU yeni Oxford ünitesi, F VIII aktivitesindeki 0.5 Ü eksikliği tesbit edebilir (146).

2) Bethesda Analizi; Temeli; normal referans plazma ile F VIII'i inaktive etme yeteneği olan çalışılan plazmanın karıştırılmasıdır (164- 167). Normal referans plazma ile test plazmasının seri halinde dilüsyonları ile tampon 37 °C'de 2 saat için inkübe edilir. Kalan F VIII standart tek basamaklı F VIII analiziyle ölçülür. Gözlenen F VIII aktivitesi kontrol plazmadaki aktivite ile bölünür, logaritmik skalada kalan F VIII yüzdesinin, lineer skalada da inhibitör ünitesinin planı çizilir. Bir internasyonel birim, 37 °C'de 2 saatte 0.5 Ü F VIII'i tahrip eden antikor miktarıdır. Örneğin, eğer kontrol F VIII % 60 ve çalışılan plazmadaki değer % 30 ise sonuçta oran 0.5 (U/ml) dir. Dolayısıyla, 1 Bethesda birimi inhibitör çalışılan plazmada prezente olmuştur. Eğer kalan F VIII aktivitesi % 25-75 arasında değilse çalışılan plazma kalan F VIII aktivitesinin % 50'si bulunana kadar dilüe edilir (146).

3) Porcine F VIII inhibitörleri: Porcine F VIII inhibitör analizi, normal plazma yerine porcine faktör VIII (hyate C) konsantrasyonunun dilüsyonunun kullanıldığı Bethesda Analiz protokolüdür (146).

4) İmmunolojik Metod: Temelinde antijene karşı oluşan antikor yanıtı vardır. Analizin spesifikliği, antijene karşı prezente olan antikorun spesifik olarak direkt belirlenmesidir. Prenatal analizlerde, örneğin fetal F VIII- F IX eksikliklerinin saptanmasında önemlidir (168).

5) Nötralizan İnhibisyon Analizi (146)

6) Spesifik Faktör Analizleri (146)

1 gün	1 Ay	6 Ay	1-5 Yaş	6-10 Yaş	11-16 Yaş	Erişkin
1.0+/-0.39	0.91+/- 0.33	0.73+/- 0.18	0.9 (0.59- 1.42)	0.95 (0.58- 1.32)	0.92 (0.53- 1.31)	0.99 (0.5- 1.49)

Tablo II; Faktör VIII referans değerleri (Normal plazmadaki milimetre başına IU/ml değeridir.) (146)

F VIII Düzeyini yükselten nedenler:

Diyabetik hastaların F VIII/ vWF plazma düzeyleri yüksek saptanmıştır ve bu, vasküler endotelial zedelenmeye bağlanmıştır (169).

Kyrle ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 360 hasta 30 ay boyunca izlenmiş, hastalarda sekonder venöz tromboembolizme sebep olabilecek (konjenital defekt, lupus antikoagülan, hiperhomosisteinemi, kanser vb.) nedenler ekarte edildikten sonra kalan 38 hastada rekürren venöz tromboembolizm gelişmiş. Bakılan F VIII düzeyi rekürren grupta 182 +/- 66, diğer grupta 157 +/- 54 saptanmış (P: 0.009) (170).

F VIII koagülan, F VIII ilişkili antijen ve F VIII ristosetin kofaktör aktivitesi kronik böbrek hastalığı olan 68 hastada anlamlı olarak artmış olarak saptanmış. Sonuçlar, ilk evre böbrek hastalığındaki F VIII yüksekliğinin glomeruler endotelial hasara mal edilebileceğini öne sürmektedir. Son dönem böbrek hastalarında da, bununla birlikte F VIII konsantrasyon artışı üremi ile ilişkili nonspesifik nedenlere ve akut faz reaksiyonları benzeri görünmektedir (171).

Son zamanlardaki birkaç çalışma, F VIII aktivite yüksekliğinin, genel popülasyonda genellikle bulunabilen, tromboza risk faktörü teşkil ettiğini saptamaktadır. Artmış yaş, hamilelik, inflamatuvar hastalıklar, oral kontrasepsiyon, genetik ve moleküler mekanizmalarla F VIII artışı olabilir (172).

Ravanbod ve ark.nın yaptığı çalışmada, ılımlı modere hemofili A' lı hastalarda ergometrik egzersizin F VIII:c aktivitesi üzerine etkisi araştırılmış. 10 hemofili hastası (ortalama yaşları 24.5) bisiklet ergometre ile modifiye kabul edilmiş pediatrik protokol ile 23-46 dk. egzersiz yaptırdıktan sonra, F VIII düzeyi egzersiz sonrası 8. dakikada % 30.32, 45. dakikada % 22.29 yüksek olarak saptanmış (173).

F VIII- Tromboz, Ateroskleroz ve Koroner Arter Hastalığı:

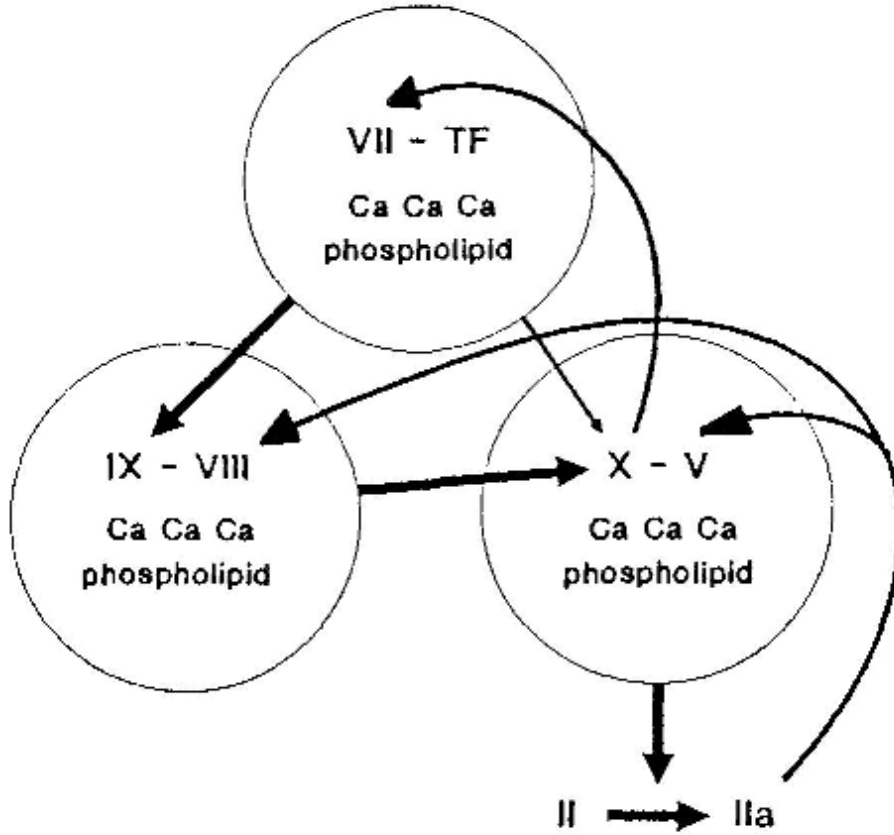
Son yıllarda hemostatik sistemin koroner kalp hastalığının gelişiminde merkezi bir şekilde rol oynadığı açık bir şekilde ortaya sunulmuştur. Bu sadece koroner trombozun miyokard infarktüsünde son adım ve çok önemli bir olay olmasının gösterilmesiyle kalmamış (174, 175) aynı zamanda hiperkoagülobilite yani pıhtılaşma faktörlerinin yüksek kan düzeylerinin koroner kalp hastalığı için uzun dönemli haberciler olduğunu göstermiştir.

Northwick Park Kalp çalışmalarında pıhtılaşma F VIII ve fibrinojenin miyokard

infarktüsüyle güçlü bağları olduğu gösterilmiştir (27). Bu bağlantılar diğer çalışmalarda da onaylanmıştır (26,176,177).

Koroner arterlerdeki okluziv trombüslerin varlığı miyokardiyal infarktüse sebep olur ve F VIII ile fibrinojenin tahmini etkisi koroner kalp hastalığında pıhtılaştırıcı rol üstlenmeleridir. Fibrinojenin kan viskozitesini büyük ölçüde arttırdığı düşünülmektedir. Hiperfibrinojeninin de hiperkoagülobilite gibi hiperviskozite göstermesi koroner kalp hastalığı ile bağlantısını açıklamaktadır. Pıhtılaşma sisteminin koroner kalp hastalığı için ana belirteç olduğunu gösteren bulgulardan bir diğeri de, yinelenen MI'ların önlenmesinde oral antikoagülanların etkinliğinin gösterilmiş olmasıdır (178, 179).

Doku hasarına cevap olarak fosfolipid yüzeyler ve hücre yüzey bağımlı doku faktörü ile kombine olan F VIII ile koagülasyon başlar. Birincil faz olarak F X aktive olur ve ürünü olan F Xa, F VII'yi öncülünden daha yüksek enzimatik potansiyeli olan F VIIa'ya çevirir. Sonrasında işlem alternatif bir yol olan F VIIa'nın F IXa aktiflenmesi ve F IXa'nın predominant olarak F X'u etkilemesiyle devam eder. Son olarak F Xa protrombini trombine yani sistemin ana efektör enzimine aktifler.



Şekil V: Pıhtılaşma Sisteminin Merkez Kısmı.

F VIIa, IXa ve Xa'dan oluşan üç enzim ayrı ayrı F VIII ve F V adlı enzimatik olmayan kofaktörlere ihtiyaç duyarlar. Trombin aktivasyonu ile oluşan güçlü bir pozitif feedback F VIII'i VIIIa'ya, faktör V'ide Va'ya çevirir. Herediter F VIII eksikliğinin sebep olduğu hemofili A'nın ciddi yaralanmalarla bağlantılı olduğunu öğrendiğimizden bu yana F VIII'in sistem için gerekli bir parça olduğunu bilmekteyiz. Plazmada F VIII taşıyıcı proteini olan vWF'ne bağlıdır. Bu iki faktörün seviyeleri bağlantılı ve kan gruplarıyla ilişkilidir. Bu bağlantı, destekleyici fonksiyonu trombosit adezyonu olan vWF'in koroner kalp hastalığı riskinde bir belirteç olması (180- 184), F VIII seviyeleri ve koroner kalp hastalığı gelişimi çalışmalarında probleme neden olmaktadır. vWF'ün F VIII için taşıyıcı bir protein olması nedeniyle Von Willebrand Hastalığı'ndaki gibi düşük seviyedeki vWF, F VIII'in yarı ömründe kısalma ve F VIII'in plazma düzeyinde azalmaya yol açar. Bu Von Willebrand Hastalığı'ndaki kanama problemlerinin ana nedenidir. Normal populasyonda bu faktörlerin seviyesi de birlikte değişir ve kan grubuna bağımlıdır (185). Ateroskleroz gibi koroner kalp hastalıkları için yüksek riskin (~ %20) O kan grubu dışındaki kan gruplarında olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (186-188). Bu benzer şekilde vWF ve F VIII'in yüksek seviyede olmasına neden olmaktadır (189).

III. MATERYAL ve METOD

Çalışmamıza 2008 yılının Nisan ayında, hastanemiz Treadmill Egzersiz Testi laboratuvarına yönlendirilen, stabil angina pectoris tarifleyen, 40 yaş ve üzeri 60 hasta dahil edildi.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri;

1. Kırk yaşın altında olan hastalar,
2. Submaksimal Treadmill Egzersiz Testi istenmiş olan hastalar,
3. Testin yapımı kontrendike olarak belirlenmiş olan hastalar,
4. Major kardiyak risk faktörlerinin haricinde Faktör VIII düzeyini etkilediği bilinen hastalıkları olan hastalar (Kronik inflamatuvar hastalık, kronik karaciğer hastalığı veya bilinen kan hastalığı vb.)

Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, koroner arter hastalığına yol açan geleneksel risk faktörleri (diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, geçirilmiş koroner arter hastalığı veya aile anamnezi), sigara kullanıp kullanmadıkları ve varsa düzenli olarak kullandıkları ilaçlar hasta kayıt formuna kaydedildi.

Treadmill Egzersiz Testine ve çalışmaya alınacak olan hastaların 3 gün öncesinden kullandıkları beta-bloker ve kalsiyum kanal blokeri gibi ilaçları kesildi.

Çalışmaya alınan hastalar, egzersiz testi öncesinde 15 dakika dinlendirildikten sonra tansiyon-nabız ölçümleri yapılmadan önce antecubital venden faktör VIII düzeyi değerlendirmek amacıyla yaklaşık 5 cc venöz kan alındı. Hastalardan, egzersiz testi sonunda derlenme döneminin bitiminde diğer kol antecubital venden test sonrası faktör VIII düzeylerini değerlendirmek amacıyla yine yaklaşık 5 cc kan örnekleri alındı.

Hastalara, Quinton Q 4500 (Instrument co. Seattle, WA USA) ve 3017 Full Vision TMX425, 50/60 Hertz, 9 AMPS (Dr. Newton, Noral Medical, KS USA) Treadmill Egzersiz Testi aletlerinde standart Bruce protokolü ile efor testleri yapıldı.

Hastalardan alınan kan örnekleri; sabah 08.30- 11.30 saatleri arasında alındı. Alınan kan örnekleri 45 dakika içerisinde santrifüj edilmek üzere biyokimya laboratuvarına gönderildi.

Hastaların F VIII düzeyleri biyokimya laboratuvarımızda şu şekilde saptandı; % aktivitesi bilinen bir referans plazmanın, 1:5, 1:10, 1:20, 1:40, 1:80, 1:160, 1: 320 olacak şekilde seri dilüsyonları, bir tampon solüsyon kullanılarak hazırlandı. Bu solüsyonların her

biri , yarı yarıya F VIII'i eksik plazma ile karıştırılarak, mekanik prensibe dayanan Amax 200 cihazı (Amax 200 cihazında Amax F VIII deficient plasma kiti ile çalışıldı) ile aPTT tayinleri yapıldı. Dilüsyonlara karşılık gelen % aktivite değerleri ve bu % değerlerin karşılığında ölçülen aPTT sonuçları kullanılarak bir kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. Test plazmaları da, cihazda tampon ile 1:5 oranında dilüe edildikten sonra, F VIII'i eksik plazma ile eşit oranda karıştırılıp aPTT tayini yapıldı. aPTT ölçümünden elde edilen saniyeler kullanılarak kalibrasyon grafiğinden % aktivite değeri hesaplandı (147, 165- 168).

Treadmill testi pozitif olarak saptanan hastalar, hastanemiz kardiyologları ile konsulte edildikten sonra koroner angiografi önerilen hastalar, KAG laboratuvarı olan dış merkezlere yönlendirildi. Hastaların KAG'i sonuçları, ilgili hastanelerin sekreterliklerinden alındıktan sonra hasta kayıt formuna kaydedildi.

Tüm istatistiksel analizler "SPSS for Windows" (SP-SPSS versiyon 13) programı kullanılarak analiz edildi. Sonuçlar ortalama \pm SD (standart sapma) olarak verildi. Faktör VIII değeri ölçümleri ortalama \pm SD olarak verildi. İki bağımsız grubun ortalamaları arasında fark olup olmadığını saptamak için student t testi, iki bağımlı grubun ortalamaları arasında fark olup olmadığını saptamak için bağımlı gruplarda t testi yapıldı. Standart sapma ortalamadan büyük ve/veya grupların vaka sayıları küçük ise non-parametrik bir test olan Mann-Whitney U testi yapıldı. Gruplar arasında oranları karşılaştırmak için, non-parametrik yöntem olan chi-square testi kullanıldı. Sonuçlar: anlamlılık; $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

IV. BULGULAR

Çalışmamıza 40'ı erkek (%66.7) , 20'si kadın (%33.3) stabil angina pektoris tarifleyen ve Eforlu EKG testi istenen 60 hasta alınmıştır. Tüm hastaların yaş ortalaması 53.62 ± 8.90 (40-77), kadın hastaların yaş ortalaması 52.55 ± 8.56 (41-68) ve erkek hastaların yaş ortalaması 54.15 ± 9.76 (40-77) olarak bulundu (Tablo-1).

Tablo-1: Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

	Kadın (n=20)	Erkek (n=40)	Toplam (n=60)
Yaş	52.55 ± 8.56 (41-68)	54.15 ± 9.76 (40-77)	53.62 ± 8.90 (40-77)

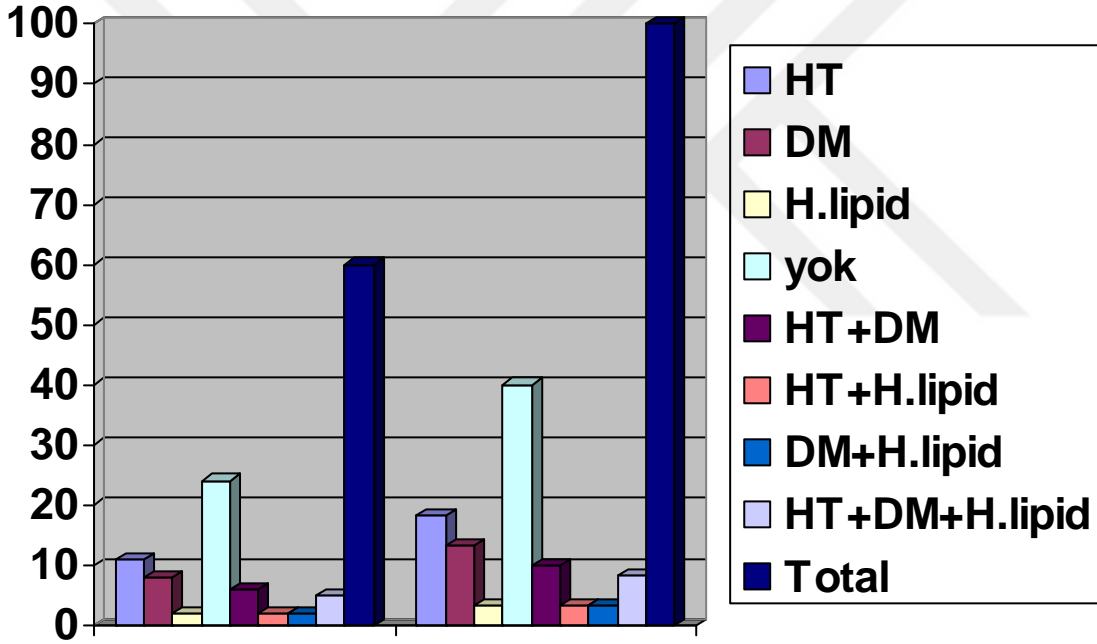
Hastaların sigara kullanma alışkanlıkları değerlendirildiğinde; 38 hastanın daha önce hiç sigara kullanmadığı (%63.3), 22 hastanın ise sigara kullanma alışkanlığının devam etmekte olduğu (%36.7), kadın hastalardan 19'unun sigara kullanmadığı (%95), 1 hastanın kullandığı (%5), erkek hastalardan ise 19'unun sigara kullanmadığı (%47.5), 21 hastanın sigara kullanımının devam ettiği (%52.5) saptandı. Erkek ve kadın hastaların sigara kullanma alışkanlıkları değerlendirildi ve istatistiki olarak ileri derecede anlamlı fark saptandı ($p= 0,000$) (Tablo-2).

Tablo-2: Hastaların sigara kullanma alışkanlıkları

Cinsiyet	Sigara Kullanmayan		Sigara Kullanan		Toplam	
	N	%	N	%	N	%
Erkek	19	47.5	21	52.5	40	100
Kadın	19	95	1	5	20	100
Toplam	38	63.3	22	36.7	60	100

Çalışmaya katılan hastaların özgeçmişleri; koroner arter hastalığı için major risk faktörü olarak değerlendirilen hastalıklar göz önüne alınarak değerlendirildi. 24 hastada özellik saptanmadı (%40), 11 hastada Hipertansiyon (18.3), 8 hastada Diyabetes Mellitus (%13.3), 2 hastada Hiperlipidemi (%3.3), 6 hastada Hipertansiyon + Diyabetes Mellitus (%10), 2 hastada Hipertansiyon + Hiperlipidemi (%3.3), 2 hastada Diyabetes Mellitus + Hiperlipidemi (%3.3) ve 5 hastada HT + DM + Hiperlipidemi (%8.3) olduğu saptandı. (Grafik-1)

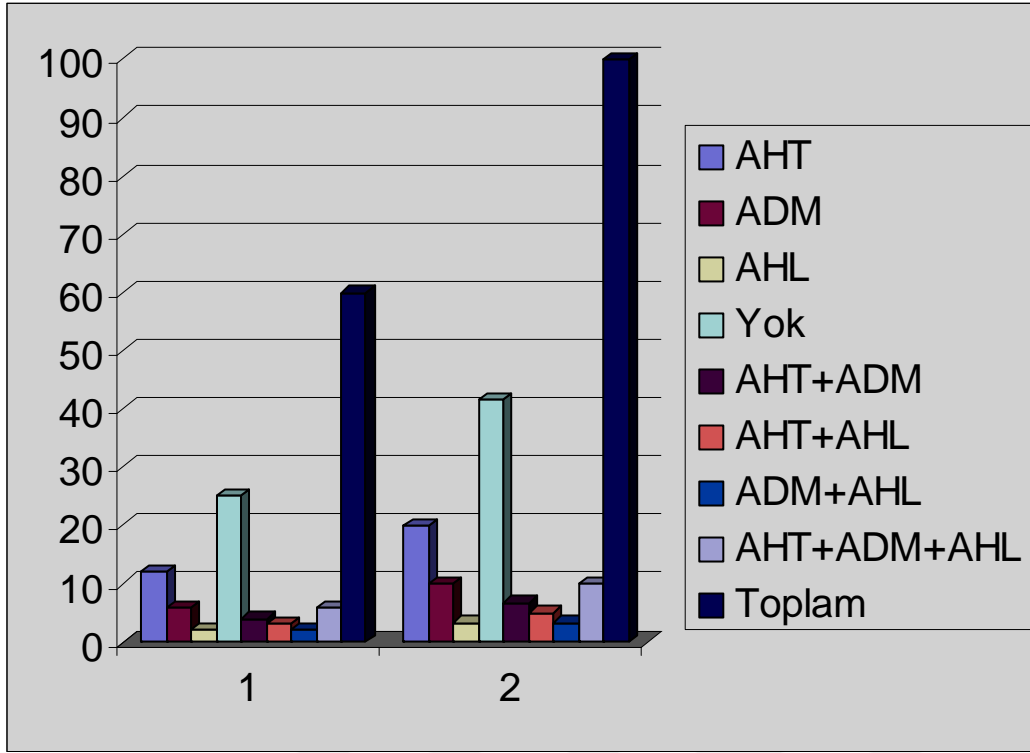
Grafik-1: Özgeçmişlerine göre hastaların dağılımı



HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes Mellitus, H.lipid: Hiperlipidemi

Hastaların risk faktörlerine göre kullandıkları ilaçlar değerlendirildiğinde; 25 hastanın herhangi bir ilaç kullanmadığı (%41.7), 12 hastanın antihipertansif ilaç kullandığı (%20), 6 hastanın antidiyabetik ilaç kullanımı olduğu (%10), 2 hastanın antilipidemik (%3.3), 4 hastanın antihipertansif + antidiyabetik (%6.7), 3 hastanın antihipertansif + antilipidemik (%5), 2 hastanın antidiyabetik + antilipidemik (%3.3) ve 6 hastanın her üç grup ilacı bir arada (%10) kullandığını saptadık. (Grafik-2)

Grafik-2: Hastaların kullandıkları ilaç gruplarına göre dağılımı



AHT: Antihipertansif, ADM: Antidiyabetik, AHL: Antihiperlipidemik

Sigara kullanan ve kullanmayan hastaların Treadmill Egzersiz Testi öncesi bakılan Faktör VIII düzeyleri değerlendirmesinde; sigara içmeyen 38 hastanın ortalama F VIII düzeyi 344,02 ($\pm 187,17$), sigara içen 22 hastanın F VIII düzeyi 211,09 ($\pm 113,08$) bulundu. Sigara kullanan ve kullanmayan hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p= 0,001$). (Tablo-3)

Tablo-3: Sigara içen ve içmeyen hastaların Faktör VIII düzeylerinin karşılaştırması

	N	Ortalama	Standart Sapma	P
F VIII düzeyi sigara içmeyen	38	344,02	$\pm 187,17$	0,001
F VIII düzeyi sigara içen	22	211,09	$\pm 113,08$	

Hastaların yaş gruplarına göre Treadmill Egzersiz Testi öncesi ve sonrası F VIII düzeyleri değerlendirildiğinde; 40-59 yaş arasında olan 48 hastanın ortalama F VIII düzeyleri egzersiz testi öncesi 273,70 (\pm 158,09), 60 yaş ve üzerindeki 12 hastanın ortalama F VIII düzeyleri 381,58 (\pm 218,38) bulundu. Test sonrasında; 40-59 yaş arası hastaların F VIII düzeyleri 345,70 (\pm 156,83), 60 yaş ve üzerindeki hastaların F VIII düzeyleri 437,83 (\pm 223,08) bulundu. Yaş gruplarına göre F VIII düzeyleri değerlendirmesinde; treadmill egzersiz testi öncesi düzeyler arasında sınırda anlamlı fark saptanırken ($p= 0,056$), test sonrası düzeyler arasında fark saptanmadı ($p= 0,199$). (Tablo-4)

Tablo-4: Faktör VIII düzeylerinin; Treadmill Egzersiz Testi öncesi ve sonrasında yaş gruplarına göre değerlendirilmesi

	Yaş Grupları	N	Ortalama	Standart Sapma	P
F VIII düzeyi test öncesi	40-59 yaş	48	273,70	\pm 158,09	0,056
	\geq 60 yaş	12	381,58	\pm 218,38	
F VIII düzeyi test sonrası	40-59 yaş	48	345,70	\pm 156,83	0,199
	\geq 60 yaş	12	437,83	\pm 223,08	

Faktör VIII düzeyinin egzersizle olan ilişkisini değerlendirmek için; F VIII düzeylerinin Treadmill Egzersiz Testi öncesi ve sonrası düzeyleri karşılaştırıldı. Treadmill Egzersiz Testi öncesi F VIII değerleri ortalama 295,28 (\pm 175,20), test sonrasında ise 364,13 (\pm 173,93) bulundu ve F VIII düzeyleri arasında egzersiz öncesi ve sonrası değerler arasında ileri düzeyde anlamlı fark saptandı ($p=0,000$). (Tablo-5)

Tablo-5: Faktör VIII düzeylerinin Treadmill Egzersiz Testi öncesi ve sonrası değerlendirilmesi

	N	Ortalama	Standart Sapma	P
F VIII düzeyi, Treadmill Testi Öncesi	60	295,28	± 175,20	0,000
F VIII düzeyi, Treadmill Testi Sonrası	60	364,13	± 173,93	

Kadın ve erkek hastalar arasında faktör VIII düzeyleri karşılaştırıldığında; kadın hastalarda F VIII düzeyi: Treadmill Egzersiz Testi öncesinde ortalama 405,65 (± 194,23), sonrasında 446,10 (± 190,52), erkek hastaların: test öncesinde F VIII düzeyleri ortalama 240,10 (± 136,70), sonrasında ise 323,15 (± 151,38) idi. Erkek ve kadın hastaların F VIII düzeyleri arasında, hem egzersiz testi öncesi değerlerinde (p= 0,002) hem de sonrası değerlerinde (p= 0,009) anlamlı fark vardı. (Tablo-6)

Tablo-6: Cinsiyete göre F VIII düzeylerinin değerlendirilmesi

	Cinsiyet	N	Ortalama	Standart Sapma	P
F VIII düzeyi, Treadmill testi öncesi	Erkek	40	240,10	± 136,70	0,002
	Kadın	20	405,65	± 194,23	
F VIII düzeyi, Treadmill testi sonrası	Erkek	40	323,15	± 151,38	0,009
	Kadın	20	446,10	± 190,52	

Daha önceden diyabetik olduğu bilinen hastaların faktör VIII düzeyleri, diğer- nondiyabetik- hastalarla karşılaştırıldı. Diyabeti olmayan 39 hastanın: Treadmill Egzersiz Testi öncesi ortalama F VIII düzeyleri 297,10 (\pm 182,25), test sonrasında 369,15 (\pm 185,22), diyabetik olan 21 hastanın: F VIII düzeyleri test öncesinde ortalama 291,90 (\pm 165,59) sonrasında ise 354,80 (\pm 154,67) bulundu. Diyabetik olan ve olmayan hastaların, hem egzersiz testi öncesi F VIII düzeylerinde hem de test sonrası değerlendirmelerinde anlamlı fark görülmedi. P sırasıyla; ($p=0,914$) ve ($p=0,763$) saptandı. (Tablo-7)

Diyabetik olan hastalar, kendi içlerinde Treadmill Egzersiz Testi sonuçları pozitif ve negatif saptananlar olarak iki gruba ayrıldıktan sonra, iki grubun Treadmill Egzersiz Testi öncesi F VIII düzeyleri karşılaştırıldı. Test sonucu pozitif olarak saptanan 7 diyabetik hastanın: ortalama F VIII düzeyleri 333,28 (\pm 233,58), test sonucu negatif saptanan 14 diyabetik hastanın: ortalama F VIII düzeyleri 271,21 (\pm 124,98) bulundu. Diyabetik olan ve Treadmill Egzersiz Testi sonucu pozitif bulunan hasta grubunun F VIII düzeyleri, diyabeti olan ancak test sonucu negatif saptanan gruba göre daha yüksek saptanmasına rağmen anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo-8).

Tablo-7: Diyabetes Mellitusu olan ve olmayan hastaların, Treadmill Egzersiz Testi öncesi ve sonrasında F VIII düzeylerinin değerlendirilmesi

	Diyabetes Mellitus	N	Ortalama	Standart Sapma	P
F VIII düzeyi, Treadmill Testi öncesi	Yok	39	297,10	\pm 182,25	0,914
	Var	21	291,90	\pm 165,59	
F VIII düzeyi, Treadmill Testi sonrası	Yok	39	369,15	\pm 185,22	0,763
	Var	21	354,80	\pm 154,67	

Tablo-8: Diyabetli hastaların Treadmill Egzersiz Testi sonuçlarına göre, test öncesi F VIII düzeylerinin değerlendirilmesi

	Treadmill testi sonucu	N	Ortalama	Standart Sapma	P
F VIII düzeyi, Treadmill Testi öncesi	Pozitif	7	333,28	± 233,58	> 0,05
	Negatif	14	271,21	± 124,98	

Diyabet ile birlikte koroner arter hastalığının diğer geleneksel risk faktörlerini (hipertansiyon, hiperlipidemi) taşıyan hastalar ile, değiştirilemeyen risk faktörleri haricinde özellik taşımayan hastaların faktör VIII düzeyleri Treadmill Egzersiz Testi öncesinde ve sonrasında değerlendirildi. Risk faktörlerinden bir ve/veya daha fazlasını taşıyan hastaların test öncesi ortalama F VIII düzeyleri 291,91 (\pm 169,24), test sonrası F VIII değerleri ortalama 345,30 (\pm 165,70) saptandı. Risk faktörleri taşımayan hasta grubunun test öncesi F VIII sonucu 300,33 (\pm 187,37) sonrası 392,37 (\pm 185,56) bulundu. İki grup arasında test öncesi ve sonrası değerlerde anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p, p=0,857, p=0,309) (Tablo-9).

Tablo-9: Geleneksel risk faktörleri olan ve olmayan hasta gruplarının Treadmill Egzersiz Testi öncesi ve sonrası F VIII düzeylerinin değerlendirilmesi

	Geleneksel Risk Faktörleri (DM±HT±H.lip idemi)	N	Ortalama	Standart Sapma	P
F VIII düzeyi, test öncesi	Var	36	291,91	± 169,24	0,857
	Yok	24	300,33	± 187,37	
F VIII düzeyi, test sonrası	Var	36	345,30	±165,70	0,309
	Yok	24	392,37	± 185,56	

Treadmill Egzersiz Testi sonuçlarına göre hastaların F VIII düzeyleri değerlendirilmesinde; treadmill egzersiz testi sonucu negatif bulunan 39 hastanın test öncesi ve sonrası F VIII düzeyleri sırasıyla 263,79 (\pm 156,78) ve 339,64 (\pm 150,34) bulundu. Treadmill Egzersiz testi sonucu pozitif saptanan 21 hastanın ise sırasıyla test öncesi ve sonrası F VIII değerleri 353,76 (\pm 195,76) ile 409,61 (\pm 207,26) saptandı. Treadmill Egzersiz testi öncesi bakılan F VIII düzeyleri değerlendirilmesinde, test sonucu negatif ve pozitif saptanan hastalar arasında sınırda anlamlı bir sonuç elde edilirken ($p= 0,057$), test sonrası karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ($p= 0,182$). (Tablo-10)

Hastalar; kadın ve erkek olmak üzere 2 gruba ayrıldıktan sonra, Treadmill Egzersiz Testi pozitif ve negatif saptanan hastaların, Treadmill Egzersiz testi öncesi F VIII sonuçları mann whitney u testi ile değerlendirildi. Kadın hastalardan treadmill testi sonucu pozitif saptanan 8 hastanın ortalama F VIII düzeyleri 500,00 (\pm 179,81), negatif saptanan 12 hastanın ortalama F VIII düzeyleri 342,75 (\pm 183,87) saptandı ve ($p< 0,05$) olmak üzere anlamlı fark mevcuttu. (Tablo-11)

Erkek hastalardan Treadmill Egzersiz Testi sonucu pozitif saptanan 13 hastanın ortalama F VIII değerleri 263,76 (\pm 148,26), test sonucu negatif saptanan 27 hastanın F VIII düzeyleri ortalama 228,70 (\pm 132,17) bulundu. Erkek hastalarda treadmill egzersiz testi sonucu pozitif saptanan hastaların, negatif olanlara göre F VIII düzeyleri ortalama %15 daha yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). (Tablo-12)

Tablo-10: Treadmill Egzersiz Testi sonuçlarına göre hastaların F VIII düzeylerinin değerlendirilmesi

	Treadmill testi sonucu	N	Ortalama	Standart Sapma	P
F VIII düzeyi, test öncesi	Negatif	39	263,79	\pm 156,78	0,057
	Pozitif	21	353,76	\pm 195,76	
F VIII düzeyi, test sonrası	Negatif	39	339,64	\pm 150,34	0,182
	Pozitif	21	409,61	\pm 207,26	

Tablo-11: Kadın hastaların Treadmill Egzersiz Testi sonuçlarına göre, test öncesi F VIII düzeylerinin değerlendirilmesi

	Treadmill testi sonucu	N	Ortalama	Standart Sapma	P
F VIII düzeyi, test öncesi	Pozitif	8	500,00	± 179,81	< 0,05
	Negatif	12	342,75	± 183,84	

Tablo-12: Erkek hastaların Treadmill Egzersiz Testi sonuçlarına göre, test öncesi F VIII düzeylerinin değerlendirilmesi

	Treadmill testi sonucu	N	Ortalama	Standart Sapma	P
F VIII düzeyi, test öncesi	Pozitif	13	263,76	± 148,26	> 0,05
	Negatif	27	228,70	± 132,17	

Treadmill Egzersiz Testi pozitif olarak saptanan ve kardiyolojik açıdan yapılan değerlendirmelerden sonra koroner anjiyografisi yapılması planlanan hastalar, koroner anjiyografi sonuçlarına göre: anlamlı derecede koroner arter hastalığı mevcut olan ve koroner anjiyografisi normal sınırlarda saptanan hastalar olarak iki gruba ayrıldıktan sonra F VIII düzeyleri karşılaştırıldı. Koroner anjiyografi sonucu normal saptanan hastaların sırasıyla treadmill egzersiz testi öncesi ve sonrası F VIII değerleri 311,33 (± 59,18) ve 369,66 (± 117,09) idi. Koroner anjiyografi sonucu damar hastalığı saptanan hastaların ise test öncesi ve sonrası F VIII düzeyleri 303,87 (± 230,98) ve 366,62 (± 222,64) idi. Her iki grupta da anlamlı fark bulunmadı, p değerleri sırasıyla (p= 0,958) ve (p= 0,983) bulundu (Tablo-13).

Tablo-13: Treadmill Egzersiz Testi pozitif saptanan hastaların Koroner Anjiyografi sonuçlarına göre F VIII düzeylerinin değerlendirilmesi

	KAG sonucu	N	Ortalama	Standart Sapma	P
F VIII düzeyi, test öncesi	Normal	3	311,33	± 59,18	0,958
	KAH	8	303,87	± 230,98	
F VIII düzeyi, test sonrası	Normal	3	369,66	± 117,09	0,983
	KAH	8	366,62	± 222,64	

F VIII: Faktör 8, KAG: Koroner Anjiyografi, KAH: Koroner Arter Hastalığı

V. TARTIŞMA

Son yıllarda; hemostatik sistemin koroner kalp hastalığının gelişiminde merkezi şekilde rol oynadığı açık bir şekilde ortaya sunulmuştur. Bu sadece koroner trombozun miyokard infarktüsünde son adım ve çok önemli bir olay olmasının gösterilmesiyle kalmamış, aynı zamanda hiperkoagülobilitenin, yani pıhtılaşma faktörlerinin yüksek kan düzeylerinin uzun dönemde koroner kalp hastalığı için haberci olabileceğini saptamıştır (174, 175).

Koroner tromboz genellikle stabil durumda olan akut iskemik kalp hastalığının aşikar olarak saptanan unstabil angina (190), akut miyokard infarktüsü (175) ve koroner nedenlere bağlı ani ölümlere (191) dönüşmesine neden olmaktadır. Bu durumda lokal uyarıcı nedenlerin yanı sıra- örneğin plak yırtılması-, sistemik trombojenik faktörlerin de koroner trombozun gelişiminde, boyutunun artmasında ve süreklilik kazanmasında rolü olabileceğini düşündürmüştür (192). Bu nedenle sistemik trombojenetik faktörlerle ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu nedenler arasında anormal kan akımı (29), trombosit hiperaktivitesi (193, 194), defektif fibrinoliz (195,196) ve artmış hemostatik proteinler (26-30,35) bulunmaktadır.

Biz de çalışmamızda Faktör VIII düzeylerinin, stabil angina pektorisi olan hastalarda, koroner arter hastalığı gelişimi için öngörülebilir bir risk faktörü olup olmadığını saptamayı amaçladık.

Northwick Park Kalp Çalışması'nda: çoğunluğu 65 yaş altı olan hastalarda 16.1 yıllık takipte, ilk koroner arter hastalığı ile Faktör VII, Faktör VIII ve fibrinojen düzeyleri arasında ilişki olup olmadığı araştırılırken, yaş gruplarına göre F VII- F VIII ve fibrinojen düzeyleri arasında fark olup olmadığına bakılmıştır. F VIII düzeyleri arasında fark saptanmazken, fibrinojen düzeyinin 65 yaş üzerinde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır (27).

ARIC Çalışması'nda: 45-64 yaş arası hastalar incelendiğinde, yaşa bağımlı değişken analizlerde F VIII düzeyinin yaş ile ilişkisi saptanmamıştır (180).

Viel ve Arkadaşları'nın yaptığı çalışmada: F VIII düzeyinin tüm popülasyonda yüksek olabildiği, ancak ileri yaşla birlikte arttığı tespit edilmiştir (173).

Kardiyovasküler Sağlık Çalışması'nda ise: 65 yaş üzeri koroner arter hastalığı olan hastaların fibrinojen, F VII ve F VIII düzeylerinin ileri yaş ile birlikte artış gösterdiği bulunmuştur (197).

Aksöyek ve Arkadaşları'nın koroner by-pass cerrahisi adayı genç ve yaşlı hastalarda hematolojik faktörlerin değerlendirilmesi çalışmasında: 35 yaş altı 30 hasta ile 60

yaş ve üzeri 24 hastada sırasıyla F VIII düzeyleri 103.8 ± 8.9 ve 98.6 ± 4.1 bulunmuş olup anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır (198).

Biz de çalışmamızda, hasta gruplarını daha önceki çalışma dağılımlarına uygun olacak şekilde, 40-59 yaş grubu ve 60 yaş ve üzeri olmak üzere ikiye ayırdık. Hastaların faktör VIII düzeyleri arasında anlamlı fark saptamadık.

ARIC Çalışması'nda; koroner arter hastalığının major risk faktörlerinin (sigara, HT, DM ve fiziksel inaktivite) etkilerini plazma fibrinojen, lökosit sayısı ve F VIII düzeylerini artırarak gösterebileceği düşüncesiyle çok değişkenli görece risk analizi yapılmıştır. Yapılan analiz sonucunda F VIII düzeyi ile sigara kullanımı arasında bir ilişki saptanmamıştır (180). Bizim çalışmamızda ise sigara içen ve içmeyen grupların faktör VIII düzeyleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,001$).

Ravanboud ve Arkadaşları'nın ortalama yaşları 24.5 olan ılımlı-moderate 10 hemofili A'lı hastada yaptıkları, ergometrik egzersizin F VIII:c aktivitesi üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada: modifiye kabul edilmiş pediatrik protokol ile 23-46 dk egzersiz yaptırılmıştır. Sonuçta; F VIII düzeyi egzersiz sonrası 8. dakikada % 30.32, 45. dakikada % 22.29 artmış olarak bulunmuş ve anlamlı fark saptanmış (173). Bizim çalışmamızda ise ortalama yaşları 53.6 olan 60 hastaya standart Bruce protokolü uygulandı. Hastaların egzersiz testi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldığında; test sonrası F VIII düzeyleri % 23.3 yükseldi ve istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark saptandı ($p=0,000$).

Viskovich ve Arkadaşları'nın yaptığı çalışmada: diyabetik hastalarda F VIII/vWF'ün plazma düzeylerinin yükseldiği saptanmış ve bu vasküler endotelial zedelenmeye bağlanmıştır (169).

ARIC Çalışması'nda: koroner arter hastalığına neden olan major risk faktörleri ile F VIII düzeyi arasında korelasyon olup olmadığı araştırılırken, diyabet hastaları ile F VIII ve vWF düzeyleri arasında ilişki tespit edilmiş olup, diyabetin F VIII ve vWF düzeylerini artırarak koroner arter hastalığı ve miyokard infarktüsüne yol açabileceği ileri sürülmüştür (180). Biz de çalışmamızda, diyabetin F VIII düzeylerine olan etkisini araştırdık. Diyabeti olan ve olmayan hastaların, treadmill egzersiz testi öncesi ve sonrası F VIII düzeylerini karşılaştırdığımızda istatistiksel fark saptamadık. Diyabeti olan hastaları, kendi aralarında ve subklinik kardiyovasküler hastalık belirteci olarak treadmill egzersiz testi pozitif ve negatif olarak bulunan iki gruba ayırarak yaptığımız F VIII düzeyi karşılaştırmasında da, diyabetik olan ve egzersiz testi pozitif olarak bulunan hastaların F VIII düzeylerinin, test sonucu negatif olan gruba oranla daha yüksek seviyede bulunmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık. Ayrıca, geleneksel risk faktörleri (DM, HT, Dislipidemi) bulunan hastaların,

bulunmayan hastalarla karşılaştırılmasında da, hem Treadmill Egzersiz testi öncesi hem de test sonrasında, F VIII düzeyleri arasında istatistiksel fark saptamadık.

Literatüre bakıldığında; koroner arter hastalığının geleneksel risk faktörlerini taşımayan pek çok hastada koroner arter hastalığı ve komplikasyonlarının gözlenmesi nedeniyle, major risk faktörleri haricinde (sigara, diyabetes mellitus, HT, hiperlipidemi vb) koroner arter hastalığına neden olabilecek belirteçler aranmaya başlanmış ve koroner arter hastalığının patogenezinde trombozun olması nedeniyle hemostatik sistem üzerinde durulmaya başlanmıştır. Bu nedenle özellikle 1980'li yıllardan itibaren, hemostatik sistemde yer alan plazma proteinlerinin düzeyi ile koroner arter hastalıkları arasında korelasyon olup olmadığı araştırılmaya başlanmıştır. Bizim çalışmamızda esas olarak aldığımız Faktör VIII düzeyi ile koroner arter hastalığı arasında ilişki olup olmadığını araştıran çalışmaları inceledik.

Northwick Park Kalp Çalışması'nda (NPHS): 40-64 yaş arası 1511 beyaz erkek 5 yıl süreyle izlenmiştir. Primer sonlanım noktası olarak ilk kardiyovasküler olay alınmıştır. Çalışma sonucunda; populasyonun üçte birindeki yüksek faktör VIII seviyelerinin, koroner kalp hastalığı gelişiminde, faktör VIII düzeyi düşük saptanan üçte birlik kesime göre istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da ($p=0.2$), % 44 düzeyinde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (27).

Caerphilly Kalp Çalışması'nda: 45-59 yaş arasında, 2512 erkek hasta 5 yıl boyunca izlenmiş ve F VIIIc, vWF antijen ve vWF aktivasyonu ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmada; F VIIIc ile vWF antijen arasında belirgin bir korelasyon saptanmış, ancak bu iki parametrenin ayrı ayrı yada birlikte değerlendirilmesinde koroner arter hastalığı ile istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Çalışmanın sonucunda vWF ve F VIIIc ile KAH'ı arasında güçlü bir ilişki olsa da klinik kullanımının düşük olduğu bildirilmiştir. Özellikle arteriyel tromboz saptanan hastalarda vWF Ag'nin bağımsız olarak ilişki gösterdiğinin saptanması da, ya klinik olarak arteriyel vasküler hastalığı kanıtlanmış olanlarda endotel disfonksiyonuna bağlı vWF üretiminde artış olması ya da F VIII/vWF kompleksinin vWF aracılığıyla trombosit fonksiyonlarında kofaktör olması nedeniyle arteriyel trombozlu hastalarda yükselebileceği belirtilmiştir (182)

Toplumdaki Ateroskleroz Riski Çalışması'nda (ARIC): 45-64 yaş arasında, 14777 kadın ve erkek hasta 5.2 yıl takip edilerek, koroner arter hastalığı risk faktörleri ile birlikte plazma hemostatik faktörleri ölçülmüş (fibrinojen, lökosit sayısı, F VIIIc ve vWF) ve koroner arter hastalığı insidansı değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda; kadın ve erkeklerde tek değişkenli analizlerde F VIIIc'nin sadece kadınlarda koroner arter hastalığı ile istatistiksel

anlamli ilişkisi saptanmış ancak koroner arter hastalığına neden olan diğer major risk faktörleri dahil edilerek çoklu değişken analizler yapıldığında yine fark saptanmamıştır (180).

Kardiyovasküler Sağlık alışması'nda: 65 yaş ve üzeri 5024 hastada, subklinik kardiyovasküler hastalık ölçütü olarak fibrinojen, F VII ve F VIII araştırılmıştır. Çalışmada subklinik kardiyovasküler ölçütler olarak sol atriyum boyutu, sol ventrikül kitlesi, maksimum sol veya sağ karotid arter tıkanıklığı, maksimum sol veya sağ internal karotid arter tıkanıklığı (> %80 veya <%80), ventrikül duvar hareketleri, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, EKG (normal veya anormal), kol-bacak kan basıncı ölçümü kullanılmıştır. Çalışma sonucunda; klinik olarak kardiyovasküler hastalığı olmayan serbest alt grupta, yaşa göre düzeltilmiş analizlerde F VIII düzeyinin sol atriyum çapı, anormal duvar hareketi ve kol-bacak kan basıncı ölçümü ile anlamli ilişkisi saptanmıştır. Çoklu değişkenli analizlerde; kol-bacak tansiyon ölçümü ile duvar hareket anormalliği ile F VIII düzeyi arasındaki anlamli ilişkinin devam ettiği bulunmuştur. Duvar hareketleri ile ilişkinin saptanması nedeniyle, F VIII'in anahtar prokoagulan rol oynadığı ileri sürülmekle birlikte, F VIII'inde fibrinojen gibi yangı yanıtli bir plazma proteini olduğu belirtilmiştir. Sonuçta, bazı kanıtların, fibrinojen ile ilgili olanlardan daha az inandırıcı olmakla birlikte, F VIII'inde kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olduğunu desteklediği bildirilmiştir (197,199).

Haines ve Arkadaşları'nın çalışması'nda: miyokard infarktüsü geçirmiş olan 272 hastanın F VIII düzeyleri araştırılmıştır. Bu çalışmada enfarktüs sonrasında F VIII değerlerinin yüksek olduğunun (N düzey: 1.0 IU/ml, Saptanan ortalama değer: 1.4 IU/ml) bulunması üzerine hastalar 1 yıl boyunca izlenmiştir. Ortalama F VIII seviyesi: 1.65 IU/ml olan 68 hastanın öldüğu, ortalama F VIII seviyesi: 1.27 IU/ml olan 204 hastanın ise sağ kaldığı gözlenmiştir. Çalışma sonucunda yükselmiş F VIII düzeylerinin, infarktüse bağımlı ve infarktüsün boyutunun yansıması olabileceği, bu nedenle de F VIII seviyelerinin hiperkoagülobiliteden ziyade infarktüs sonrasında prognostik bir izlem faktörü olabileceği bildirilmiştir (200).

Aksöyek ve Arkadaşları'nın yaptığı çalışmada: kanıtlanmış koroner arter hastalığı bulunan ve koroner by-pass operasyonu planlanan 35 yaş altı 30 hasta, 60 yaş veya üstü 24 hasta ve kontrol grubu olarak 24 hasta incelenmiş. Çalışmanın sonucunda KAH'ı olan genç (F VIII %: 103.8±8.9) ve yaşlı grupta (F VIII %: 98.6±4.1) ya da kontrol grubunda (F VIII %: 77.6±7.6) F VIII düzeylerinin karşılaştırılması sonucunda anlamli fark saptanmamış. Bunun olasılıkla metodolojideki farklılıklar veya hasta sayısının az olmasına bağlı olabileceği bildirilmiştir (198).

Gorog ve Arkadaşları'nın yayınladığı üç vaka sunumunda: 32, 50 ve 58 yaşındaki üç kadın hastada, artmış plazma F VIII düzeyinin akut miyokard infarktüsüyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Vakalardan 50 yaşındaki bayan hastanın; anjiyografik incelemesinde tıkanma, anlamlı daralma veya aterosklerozun diğer kanıtları bulunmamıştır. Sonuç olarak artmış faktör VIII düzeyinin; altta yatan anlamlı aterosklerotik hastalık olmadan da akut trombotik vakaların, örneğin miyokard infarktüsü, nedeni olabileceği öne sürülmüştür (201).

Rosendal ve Arkadaşları'nın 13 yıllık takip süreciyle yaptıkları Hemofili'deki Mortalite Çalışması'nda 717 hasta izlenmiştir. Çalışmada: koroner kalp hastalığı risk profilinin, çalışılan grup ve genel popülasyonla HT ve lipid profili haricinde benzer olduğu, yaş bağımlı risk profilinin ise genel popülasyonla eşit olduğu bildirilmiştir. Çalışma sonucunda; düşük F VIII düzeylerinin hemofili hastalarını koroner kalp hastalıklarına karşı koruduğu, koroner kalp hastalığı mortalitesinin hemofilili grupta % 80 azaldığı bulunmuştur (185).

Bizim çalışmamızda da: daha önceden bilinen koroner arter hastalığı olmayan, ancak KAH'ı için belirlenmiş major risk faktörlerini taşıyan ya da taşımayan, stabil angina pectoris tariflemeleri nedeniyle Treadmill Egzersiz testi değerlendirmesi yapılan 60 hasta değerlendirildi. Çalışmanın sonucunda; KAH'ı belirteci olarak kabul edilen Treadmill Egzersiz Testi pozitif ve normal saptanan hastaların F VIII düzeyleri karşılaştırıldı. Treadmill Egzersiz Testi pozitif saptanan hasta grubunda, test sonucu normal olarak saptanan hasta grubuna göre F VIII düzeyleri % 34.22 daha yüksek saptandı ve istatistiki olarak sınırda anlamlı fark ($p=0,057$) bulundu. Hastalar kadın ve erkek olarak iki gruba ayrıldıktan sonra, Treadmill Egzersiz Testi pozitif ve negatif saptanan kadın ve erkek hastalar, kendi aralarında F VIII düzeyleri karşılaştırılarak değerlendirildi. ARIC çalışmasına benzer şekilde, kadın hastalarda test sonucu pozitif saptanan hastaların negatif saptanan hastalara kıyasla F VIII düzeylerinin anlamlı yüksek olduğu ($p<0,05$) gözlemlendi. Ancak erkek hastalarda Treadmill Egzersiz Testi pozitif saptanan grubun, negatif saptanan gruba oranla F VIII düzeyleri ortalaması %15 yüksek saptanmasına rağmen istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Treadmill Egzersiz Testi pozitif saptanan 11 hastaya koroner anjiyografi işlemi yaptırıldı. Koroner anjiyografi sonucuna göre anlamlı darlık veya tıkanma saptanan hastalar ile koroner anjiyografi sonucu normal olarak rapor edilen hastaların F VIII düzeyleri karşılaştırıldığında ise anlamlı istatistiksel fark bulunamadı ($p=0,95$).

Sonuç olarak: hemostatik sistemin koroner arter hastalığı ve trombotik vakalarda önemli rol oynadığı son yıllarda pek çok araştırmacının yaptığı çalışmalarla gösterilmektedir. Ancak literatür incelendiğinde; pıhtılaşma proteinlerinden F VIII üzerine netleşmiş kanıt

yoktur ve birbirinden farklı sonuçlar bildirilmektedir. Bunda ki sebep; F VIII düzeyi ölçüm farklılıkları, çalışılan hasta grubu sayıları arasındaki farklılıklar, hasta gruplarının benzer risk faktörleri taşımamaları, vWF'ün F VIII'in taşıyıcı proteini olması ve artan vWF düzeyleri ile korele olarak F VIII düzeylerinin de artması, vWF'in trombosit adezyon ve agregasyonu üzerine etkili olması, F VIII'in inflamasyon yanıtında rol oynayan bir protein olduğu için koroner arter hastalığı öncesi değil bazı yayınlarda öne sürüldüğü gibi tromboz veya infarkt sonrası dönemlerde yükselmesi, yine aynı nedenle koroner arter hastalığının major risk faktörleri olan diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi hastalıklar ile sigara kullanımının endotel hasarına bağlı olarak inflamatuvar bir süreç yaratmaları dolayısıyla F VIII düzeyinde yükseliğe yol açmaları sayılabilir. Bizim çalışmamızda da F VIII düzeyinin diğer çalışmalara göre daha yüksek saptanması ölçüm ya da laboratuvar metodoloji farkına bağlı olabilir. Elde ettiğimiz sonuçlar; NPHS çalışmasına benzer şekilde, F VIII düzeyi ile koroner arter hastalığı arasında kısmi bir ilişki saptamakla birlikte kesin istatistiksel anlamlı sonuç bulunamamıştır. Ancak kadın hastalarda, F VIII düzeylerinin erkek hasta grubuna göre anlamlı yüksek saptanması ve yine KAH'ı belirteci olarak kabul edilen Treadmill Egzersiz Testi pozitif saptanan kadın hastalarda normal saptanan kadın hastalara göre anlamlı yükseklik saptanması, belki de sadece kadın hastalar için F VIII düzeyi ölçümlerinin KAH'ı risk belirteci olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür.

VI. ÖZET

Kardiyovasküler hastalıklar dünya çapında, mortalite ve morbiditenin majör nedeni olma yolunda gittikçe artan bir rol üstlenmektedir. Çalışmalar; tüm dünyada kardiyovasküler hastalıklar'dan ölüm oranının 1990 ve 2020 yılları arasında, % 28.9' dan % 36.3'e yükseleceğini göstermektedir (1). Gösterilebilir birtakım deliller, aterosklerotik vasküler hastalıkların patogeneğinde hemostatik sistemin önemli rol oynadığını ortaya koymaktadır. Sağlıklı yetişkinlerde, KVH gelişiminde hemostatik faktörlerin plazma düzeylerinin rol oynayıp oynamadığını gösteren henüz az sayıda prospektif epidemiyolojik çalışma mevcuttur (26-40).

Çalışmamızda 40'ı erkek, 20'si kadın olmak üzere, koroner arter hastalığı'nın geleneksel risk faktörlerini (HT, DM, Dislipidemi, Sigara) taşıyan ya da taşımayan, stabil angina pectoris tarifleyen ve Treadmill Egzersiz Testi değerlendirmesi istenen 60 hasta değerlendirildi. Hastalardan, Treadmill Egzersiz Testi öncesi ve sonrasında, F VIII düzeyleri bakıldı, tüm hastalara standart Bruce Protokolü ile treadmill egzersiz testi yapıldı ve test sonucu pozitif olarak saptanan ve kardiyoloji konsültasyonu ile uygun olduğu belirtilen hastalara koroner anjiyografi işlemi yapıldı.

Çalışmaya katılan hastaların genel özelliklerine göre (yaş, sigara kullanımı, geleneksel KVH risk faktörleri, cinsiyet vb.) F VIII düzeyleri değerlendirildi. Çalışma sonucunda: sigara içen ve içmeyen hasta grupları arasında, Treadmill Egzersiz Testi öncesi bazal F VIII düzeyleri karşılaştırmasında anlamlı istatistiksel fark saptandı ($p=0,001$). Faktör VIII düzeyleri cinsiyete göre değerlendirildiğinde, kadın ve erkek hasta grubu arasında hem treadmill egzersiz testi öncesi ($p=0,002$) hem de test sonrasında ($p=0,009$) anlamlı fark saptandı. Hastaların treadmill egzersiz testi öncesi ve sonrası F VIII düzeylerinin karşılaştırılmasında, egzersiz sonrasında F VIII düzeylerinin ileri düzeyde anlamlı oranda ($p=0,000$) yüksek olduğu bulundu. Çalışma grubu 40-59 yaş grubu ile 60 yaş ve üzeri olmak üzere iki gruba ayrılıp, yaşa bağımlı olarak F VIII düzeyleri arasında fark olup olmadığı değerlendirmesinde treadmill egzersiz testi öncesi değerlerde sınırda anlamlı istatistiksel fark bulunurken ($p=0,056$), test sonrasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,199$). Risk faktörlerinden diyabetik olan hastalar, diğer hastalar ile karşılaştırıldığında ortalama F VIII düzeyleri benzer seviyede saptandı ($p=0,914$).

Hastalar, Treadmill Egzersiz Testi sonucu pozitif saptananlar ve negatif saptananlar olarak iki gruba ayrıldı ve F VIII düzeyleri hem egzersiz testi öncesi hem de

sonrası karşılaştırıldı. KVH riski yüksek, yani egzersiz testi pozitif saptanan hasta grubunda F VIII düzeyleri daha yüksek ve istatistiki olarak sınırdan anlamlı ($p=0,057$) saptandı. Kadın hastalardan; treadmill egzersiz test sonucu pozitif saptananların F VIII düzeyleri, negatif saptananlardan daha yüksek ve anlamlı farklı ($p<0,05$), egzersiz testi pozitif saptanan erkek hastaların F VIII düzeyi sonuçları ise negatif saptananlara oranla daha yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel fark yoktu ($p>0,05$). Treadmill egzersiz testi pozitif saptanan hastalardan, KAG’i işlemi yaptırılan hastalar, anjiyografi sonucu normal ve KAH’ı ile uyumlu bulunan gruplara ayrıldı ve yapılan egzersiz testi öncesi bazal F VIII düzeyleri karşılaştırmasında F VIII değerleri arasında fark saptanmadı ($p=0,958$).

Sonuç olarak: koroner arter hastalığı için belirlenmiş geleneksel risk faktörlerine sahip olmayan pek çok hastada KVH saptanmaktadır. Aterosklerotik hastalıklarda, trombozun önemli rol oynadığının saptanmasından beri de, hemostatik sistemin KAH’da primer risk faktörü olup olmadığı araştırılmaktadır. Bizim çalışmamızda da, literatüre benzer şekilde F VIII düzeyinin özellikle kadın hastalarda KAH’ı için yol gösterici olabileceği saptandı. Ancak literatürde de izlendiği gibi, F VIII düzeyinin inflamasyon durumunda artabilmesi ve geleneksel risk faktörleri ile ilgili yapılan çalışmalarda F VIII düzeyi ile hastalıklar, yaş ve cins arasındaki ilişkinin farklı saptanması nedeniyle, F VIII yüksekliğine bağlı olarak mı KAH’ı geliştirdiği, yoksa KAH’na yol açan risk faktörlerinin yaptığı endotel hasarı ve inflamatuvar süreç sonucunda mı F VIII düzeylerinde artma olduğu net değildir.

VII. KAYNAKLAR :

1. Charles H, Hennekens, MD,DrPH. Increasing burden of cardiovascular disease. Current knowledge and future firections for research on risc factors. *Circulation*. 1998; 97: 1095-1102.
2. TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Prof. Dr. Altan Onat, Prof. Dr. Vedat Sansoy, Prof. Dr. İnan Soydan, Prof. Dr. LaleTokgözoğlu, Prof. Dr. Kamil Adalet. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. Temmuz 2003, İstanbul.
3. Graystone JT, Kuo CC, Wang SP, et al. Ane chlamydia psittaci strein. TWAR , isolated in acute respiratory tract infection. *NEJM* 1986; 315: 161-168.
4. Saikku P, Mattila K, Nieminen MS, et al. Serological evidence of an association of anovel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2: 983-986.
5. Freidman M, Van den Bovenkamp G. The pathogenesis of a coronary trombus. *Am JPathol* 1966; 48: 19-31.
6. Reckless J, Rubin EM, Verstuyft JB, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 but not tumor necrosis factor-alfa is correlated with monocyte infiltration in mouse lipid lesions. *Circulation* 1999; 99: 2310-2316
7. Hansson GK, Libby P. The role of lymphocyte. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ,eds.Atherosclerosis and coronary artery disease. Philadelphia: Lippincott-Raven;1996:557-568
8. Duplaa C, Couffinhall T, Labat L, et al. Monocyte/ macrophage recruitment and expression of endothelial adhesion proteins in human atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis* 1996; 121:253-266
9. Thorne SA, Abbot SE, Stevens CR, et al. Modified low density lipoprotein and cytokines mediate monocyte adhesion to smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 1996; 127:167-176
10. Moyer CF, Sajuthi D, Tulli H, Williams JK. Synthesis of IL-1 alpha and IL-1 beta by arterial cells in atherosclerosis. *Am J Pathol* 1991; 138:951-960
11. Rus HG, Niculescu F, Vlaicu R. Tumor necrosis factor alpha in human arterial wall with atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1991; 89: 247-254
12. Endres M, Laufs U, Merz H, Kaps M. Focal expression of intercellular adhesion

- molecule-1 in the human carotid bifurcation. *Stroke* 1997; 28:77-82
13. Lawn RM, Pearlle AD, Kunz LL, et al. Feedback mechanism of focal vascular lesion formation in transgenic apolipoprotein(a) mice. *J Biol Chem* 1996; 271: 31,367-31,371.
 14. Tipping PG, Hancock WW. Production of tumor necrosis factor and interleukin-1 by macrophages from human atheromatous plaques. *Am J Pathol* 1993; 142: 1721-1728.
 15. Reape TJ, Groot PHE. Chemokines and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999; 147: 213- 225.
 16. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men *N Engl J Med* 1997; 336; 973-979.
 17. Ridker PM, Buring JE, Shih J, et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98:731-733.
 18. Liuzzo G, Biasucci LM, Galimore R, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-424.
 19. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96: 4204-4210.
 20. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: A TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1460-1465.
 21. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al, for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation*. 1998;98:839-844.
 22. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin or leukocyte count with coronary heart disease: Meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1477-1482.
 23. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: More than an epiphenomenon? *Circulation* 1999; 100: 96-102.
 24. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study.

- Circulation 1997; 96; 4219-4225.
25. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, et al. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998; 351: 88-92.
 26. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan- Bengsten K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1984;311:501-505.
 27. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WR, Haines AP, Stirling Y, Imeson JD, Thompson SG. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet*. 1986;2:533-537.
 28. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: the Framingham Study. *JAMA*. 1987;258:1183-1186.
 29. Yarnell JWG, Baker IA, Sweetnam PM, Bainton D, O'Brien JR, Whitehead PJ, Elwood PC. 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;83:836-844.
 30. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assmann G, Van de loo J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk: results from the PROCAM Study in Healthy Men. *Arterioscler Thromb*. 1994;14:54-59.
 31. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med*. 1993;118:956-963.
 32. Friedman GD, Klatsky AL, Singelaub AB. The leukocyte count as a predictor of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1974;290:1275-1278.
 33. Grimm RH, Neaton JD, Ludwig W. Prognostic importance of the white cell count for coronary, cancer and all cause mortality. *JAMA*. 1985;254:1932-1937.
 34. Ernst E, Hammerschmidt DE, Bagge U, Matrai A, Dormandy JA. Leukocytes and the risk of ischaemic disease. *JAMA*. 1987;257:2318-2324.
 35. Cortellaro M, Boschetti C, Cofrancesco E, Zanussi C, Catalano M, de Gaetano G, Gabrielli L, Lombardi B, Specchia G, Tavazzi L. The PLAT Study: hemostatic function in relation to atherothrombotic ischaemic events in vascular disease patients: principal results. *Arterioscler Thromb*. 1992;12:1063-1070.
 36. Jansson J-H, Nilsson TK, Johnson O. Von Willebrand factor in plasma: a novel risk factor for recurrent myocardial infarction and death. *Br Heart J*. 1991;66:351-355.
 37. Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors

- and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med.* 1995;332:635-641.
38. Thaulow E, Eriksen J, Sandvik L, Stormorken H, Cohn PF. Blood platelet count and function are related to total and cardiovascular death in apparently healthy men. *Circulation.* 1991;84:613-617.
 39. Meade TW, Cooper J, Miller GJ, Howarth DJ, Stirling Y. Antithrombin III and arterial disease. *Lancet.* 1991;337:850-851.
 40. Thompson SG, Fechtrup C, Squire E, Heyse U, Breithardt G, van de Loo JCW, Kienast J. Antithrombin III and fibrinogen as predictors of cardiac events in patients with angina pectoris. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:357-362.
 41. Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. 15th Edition. Sf: 1377-1387.
 42. Hurt's the Heart. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10. baskı Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 1. Basım. 2002. Sf:1377-1387.
 43. Thompson GR: A Handbook of Hyperlipidaemia. Current Science Ltd. London, 1990.
 44. Atlas of Coroner Arter Disease, Lippincott- Publishers, Yelkovan Yayıncılık 2000. Sf: 23-54.
 45. Basic Pathology, Kumar, Cotran, Robbins Türkçe, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Temmuz 2000. Sf: 283-289.
 46. İç Hastalıkları . İliçin, Biberoğlu, Süleymanlar, Ünal. Güneş Kitabevi, 2. Baskı, 2003. Sf: 449-474.
 47. Yazıcı H., Hamuryudan V., Sonsuz A. Akut Koroner Sendromlar. Cerrahpaşa İç Hastalıkları, 2005.
 48. Simionescu N, Simionescu M , Plade G. E. Permeability of muscle capillaries to small heme peptides: Existence of patient transendothelial channels. *J. Cell. Biol.* 1975;64: 586.
 49. Renkin E. M. Multipl pathways of capillary permeability. *Circ. Res.* 1997;41:735.
 50. Moncada s, Heman A. G, Higgs E. A, Vane J.R. Differential formation of prostocyclin by layers of arterial wall: An explanation for the antitrombotic properties of vascular endothelium. *Tromb. Res.* 1997;11: 323.
 51. Furchgott R. F. Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. *Circ. Res.* 1983;53: 557.
 52. Gimbrone M. A. Jr, Alexander R. W. Angiotensin II stimulation of prostoglandin

- production in cultured human vascular endothelium. *Science* 1975;189: 219.
53. Lüscher T. F. Imbalance of endothelium derived relaxing and contracting factors. A new concept in hypertension. *Am. J. Hypertension*. 1990;3: 317 .
 54. Jaffe E.A, Hoyer L. W, Nachman R. L. Synthesis of antihemophilic factor antigen by cultured human endothelial cells. *J. Clin. Invest.* 1973;52: 2757.
 55. Steinberg D. Lipoproteins and atherosclerosis. A look back and a look ahead. *Arteriosclerosis* 1983;3: 238.
 56. Sary H. C. Evaluation of atherosclerotic plaques in coronary arteries of young adults. *Arteriosclerosis*. 1983;3:417.
 57. Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rods GM, Paraski F. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Eleventh edition. Lippincott Williams 2004; 677- 715.
 58. Mahley RW. Aterogenezin Hücresel ve Moleküler Biyolojisi Kolesterol Taşınması ve Lipoprotein Metabolizması. (Ed'ler: Gökdemir O, Paloğlu KE), MSD İlaçları A. Ş., İstanbul, 1993.
 59. Harrison DG. Endotelial function and oxidant stres. *Clin Cardiol* 1997; 20: II-11-II-17.
 60. Gibbons H. Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: a new therapeutic target. *Am J Cardiol* 1997; 79: 3-8.
 61. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-6.
 62. Steinberg HO, Bayazeed B, Hook G, et al. Endotelial dysfunction is associated with cholesterol levels in the high normal range in humans. *Circulation* 1997; 96: 3287-3293.
 63. Van der Wal AC, das PK, tiggers AJ, et al. Adhesion molecules on the endothelium and mononuclear cells in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1992; 141: 1427-33.
 64. Jackson CM, Nemerson Y. Blood coagulation. *Anny Rev Biochem.* 1980; 49: 765.
 65. Heldin CH, Westermark B, Wasteson A. Platelet derived growth factor, purification and partial charecterization. *Proc Natl Acad Sci.* 1979; 76: 3722-3726.
 66. Majerus PW, Miletich JP, Kane WP, et al. The formation of thrombus platelet surface. In Mann KG, Taylor FB Jr eds. *The regulation of coagulation*. New York: Elsevier 1980; 215.
 67. Sary H, Chandler A, Dinsmore R, et al. Adefinition of advanced types of atherosclerotic lesions of Council on Atherosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92: 1355-1374.

68. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication No:02-5215. September 2002.
69. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu 2002.
70. Goldstein JL, Kita T, Brown MS. Defective lipoprotein receptors and atherosclerosis: Lessons from an animal counterpart of familial hypercholesterolemia. *N Eng J Med* 1983; 309: 288.
71. Navab M, Berliner JA, Watson AD, et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak: A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler Thromb Vas Biol.* 1996; 16: 831.
72. Flvahan NA. Atherosclerosis or lipoprotein induced endothelial dysfunction: Potential mechanisms underlying reduction in EDRF/ nitric oxide activity. *Circulation* 1992; 85: 1927.
73. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med.* 1995; 332: 481.
74. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AJ, et al. The effect of cholesterol- lowering and antioxidant therapy on the coronary endothelium- dependent coronary vasomotion. *N Eng J Med.* 1995; 332: 488.
75. Gordon DJ. Cholesterol lowering and total mortality. IN: Rifkind BM, ed. *Lowering Cholesterol in High Risk Individuals and Populations.* New York: Marcel dekker; 1995: 33.
76. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Eng J Med.* 1996; 335: 1001.
77. Lipid Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long- Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Eng J Med.* 1998; 339: 1349.
78. Scandinavian Simvastatin Survival Study. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet.* 1994; 344: 1383.

79. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Eng J Med*. 1995; 333: 1301.
80. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/ Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*. 1998; 279: 1615.
81. Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, et al. Lipid lowering and plaque regression: New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993; 87: 1781.
82. Holmes CL, Schulzer M, Mancini GBJ. Angiographic results of lipid- lowering trials: A systematic review and meta-analysis. IN: Grundy SM, ed. *Cholesterol- Lowering Therapy: Evaluation of Clinical Trial Evidence*. New York: Marcel Dekker; 1999: 191
83. Mannien V, Huttunen JK, Heinonen OP, et al. Relationships between baseline lipid and lipoprotein values and the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Am J Cardiol*. 1989; 63: 42-47.
84. Pocock SJ, Shaper AG, Phillips AN. HDL- Cholesterol, triglycerides and total cholesterol in ischaemic heart disease. *Br Med J*. 1989; 298: 998- 1002.
85. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma 2001. Prof. Dr. Hakan Kültürsay. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şti. Sf: 101- 190.
86. Gordon DJ, Probsfelt JL, Garrison JW, et al. High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: Four perspective American Studies. *Circulation* 1989; 79: 8-15
87. Genest J Jr, Martin Munley SS, McNamara SS, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85: 2025- 33.
88. Criqui MH, Wallace RB, Heiss G, et al. Cigarette smoking and plasma high- density lipoprotein cholesterol. The Lipid Research Clinics Program Prevalance Study. *Circulation* 1980; 62 (4Pt): IV70- 6.
89. Wolf RN, Grundy SM. Influence of weight reduction on plasma lipoprpteins in obese patients. *Arteriosclerosis* 1983; 3: 160-9.
90. Wood PD, Stefanick ML, Williams PT, et al. The effects of plasma lipoproteins of a prudent weight-reducing diet, with or without egzercise, in overweight men and women. *N Eng J Med* 1991; 325: 461-6.
91. Genest J Jr, McNamara JR, Ordovas JM, et al. Lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A-1 and B and lipoprotein (a) abnormalities in men with premature coronary artery

- disease. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 792- 802.
92. Reaven GM. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: role in hypertension, dyslipidemia, and coronary heart disease. *Am Heart J*. 1991; 121: 1283-1288.
 93. Grundy SM, Vega GL. Two different views of the relationship of hypertriglyceridemia to coronary heart disease: Implications for treatment. *Arch Intern Med*. 1992; 152: 28-34.
 94. Assmann G, Schulte H, Funke H, et al. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J*. 1998; 19 (suppl M): M8- M14.
 95. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol*. 1998; 81: 7B- 12B.
 96. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level as a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: A meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213.
 97. Miller NE. High-density lipoprotein: A major risk factor for coronary atherosclerosis. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1987; 1: 603.
 98. Vega GL, Grundy SM. Hypoalphalipoproteinemia (low high-density lipoprotein) as a risk factor for coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 209.
 99. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998; 81: 18B.
 100. Kba S, Hirano T, Shibata M et al. Remarkably high prevalence of small dense Low Density Lipoprotein particles in Japanese men with coronary heart disease, irrespective of the presence of diabetes. *JACC* 2001 Supl(A); 1128-1173: 248-A.
 101. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: Primary- prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Eng J Med* 1987; 317: 1237.
 102. Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction of mortality in Stockholm Ischemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med scand* 1988; 223: 405.
 103. Goldbourt U, Brunner D, Behar S, et al. Baseline characteristics of patients participating in Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Eur Heart J* 1998; 19: H42.
 104. Ericsson CG, Hamsten A, Nilson J, et al. Angiographic assessment of effects of

- bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet* 1996; 347: 849.
105. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al: Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 2000; 342: 454-60.
 106. Krams DM, Apsen AJ, Abramowitz BM, et al: Reduction of coronary atherosclerosis by moderate conditioning exercise in monkeys on atherogenic diet. *N Eng J Med* 1981; 305: 1483-9.
 107. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354.
 108. Collins R, Mc Mahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50: 272.
 109. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134.
 110. Haffner SM, Letho S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998; 339: 229.
 111. Stona PH, Muller JE, Hartwell T, et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction; Contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 49.
 112. Smith JW, Marcus FI, Serokman R. Prognosis of patients with diabetes mellitus after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984; 54: 718.
 113. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Eng J Med* 1993; 329: 977-86.
 114. Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: Obesity as major risk factor. *Circulation* 1998; 97: 2099.
 115. Joint National Committee on Prevention, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7 Report). National Institutes of Health; National Heart, Lung and Blood Institute. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.

116. Van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Jaglekerke NJD. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of world. *N Eng J Med* 2000; 342: 1.
117. Calle EE, Thun MJ, Pettrilli JM, et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Eng J Med* 1999; 341: 1097.
118. Seidell J, Verschuren M, van Leer E, et al. Overweight, underweight and mortality. *Arch Intern Med* 1996; 156: 958-63.
119. Hubbert HB, Feinleib M, MacNamara PM, et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26 year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67: 968.
120. Jousilahti P, Tuomiletho J, Vartiainen E, et al. Body weight, cardiovascular risk factors and coronary mortality. *Circulation* 1996; 93: 1372-9.
121. Alpert JS, Flinn RS, Flinn IP. So what's wrong with being fat? *Eur Heart J* 2001; 22: 10-11.
122. Andersen RE, Wadden TA, Bartlett SJ, et al. Relation of weight loss to changes in serum lipids and lipoproteins in obese women. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 350-7.
123. US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: Cardiovascular Disease A Report of the Surgeon General. Washington, DC: Office of Smoking and Health, US Government Printing Office; 1983.
124. Wilhelmsson C, Vedin JA, Elmfeldt D, et al. Smoking and myocardial infarction. *Lancet* 1975; 1: 415-419.
125. Frei B, Forte TM, Ames BN, et al. Gas phase oxidants of cigarette smoke induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma: Protective effects of ascorbic acid. *Biochem J* 1991; 277: 133.
126. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose related and potentially reversible improvement of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88: 2149.
127. Rival J, Riddle JM, Stein PD. Effects of chronic smoking on platelet function. *Thromb Res* 1987; 45: 75.
128. Gordon T, Kannel WB, McGee D, et al. Death and coronary attacks in men after giving up cigarette smoking: A report from the Framingham Study. *Lancet* 1974; 2: 1345.
129. Tsevat J, Weinstein MC, Williams LW, et al. Expected gains in life expectancy from various coronary heart disease risk factor modifications. *Circulation* 1991; 83: 1194.

130. Hermanson B, Omenn GS, Kronmal RA, et al. Beneficial six-year outcome of smoking cessation in older men and women with coronary artery disease: Results from the CASS Registry. *N Eng J Med* 1988; 319: 1365.
131. Fletcher GF, Balady G, Blair SN, et al. Statement on exercise: Benefits and recommendations for physical activity. *Circulation* 1996; 94: 857.
132. Hambrecht R, Niebauer J, Marburger C, et al. Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: Effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 468.
133. Haskell WL. Sedentary lifestyle as a risk factor for coronary heart disease. In: Pearson TA, ed. *Primer in Preventive Cardiology*. Dallas: American Heart Association; 1994: 173.
134. Scholler DA, Shay K, Kushner RF: How much physical activity is needed to minimize weight gain in previously obese women? *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 239- 46.
135. Williams PT: High- density lipoprotein in cholesterol and other risk factors for coronary heart disease in female runners. *N Eng J Med* 1996; 334: 1298- 1303.
136. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RD Jr. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1991; 325: 147- 52.
137. Kelley GA, Kelley KS: Progressive resistance exercise and resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2000; 35: 838- 43.
138. Chakravarthy MV, Joyner MJ, Booth FW: An obligation for primary care physicians to prescribe physical activity to sedentary patients to reduce the risk of chronic health conditions. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 165- 73.
139. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 2000; 342: 454- 60.
140. Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS, et al. Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. *Circulation* 1991; 83: 1692- 7.
141. Franklin BA, Bonzheim K, Gordons S, et al. Safety of medically supervised outpatient cardiac rehabilitation exercise therapy: a 16-year follow-up. *Chest* 1998; 114: 902- 6.
142. Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham Heart Study. *Am J Med* 1984; 76: 4.
143. Hopkins PN, Williams RR. Human genetics and coronary heart disease: A public heart

- perspective. *Annu Rev Nutr* 1989; 9: 303.
144. Rissanen AM. Familial aggregation of coronary heart disease in a high incidence area. *Br Heart J* 1979; 42: 294.
 145. Williams RR, Hopkins PN, Wu LL, et al. Evaluating family history to prevent early coronary heart disease. In: Person TA, ed. *Primer in Preventive Cardiology*. Dallas: American Heart Association; 1994: 93.
 146. Lascalsa J, Schafer AJ. *Thrombosis and Hemorrhage*, 3rd edition. Lipincott Williams& Wilkins. 2002; 21: 369-410.
 147. Gitschier J, Wood WL, Goralka TM, et al. Charecterization of the human factor VIII gene. *Nature* 1984; 312: 326- 330.
 148. Mammen EF. Coagulopathies of liver disease. *Clin Lab Med* 1994; 14: 769- 779.
 149. Green AJ, Ratroff OD. Elevated antihaemophilic factor (AHF, factor VIII) procoagulant activity and AHF like antigen in alcoholic cirrhosis of the liver. *J Lab Clin Med* 1974; 83: 189-197.
 150. Do H, Healey JF, Waller EK, et al. Expression of factor VIII by munine liver sinusoidal endothelial cells. *J Biol Chem* 1999; 274: 19587- 19592.
 151. Fass DN, Hewick RM, Knutson GJ, et al. Internal duplication and sequence homology in factors V and VIII. *Proc Natl Acad SCI USA* 1985; 82: 1688-1691.
 152. Church WR, Jernigan RL, Toole J, et al. Coagulation factors V and VIII and ceruloplasmin constitute a family of structurally related proteins. *Proc Natl Acad SCI USA* 1984; 81: 6934-6937.
 153. Eaton D, Rodriguez H, Veher GA. Proteolytic processing of human factor VIII. Correlation of spesific cleavages by thrombin, factor Xa and activated protein C with activation and inactivation of factor VIII coagulant activity. *Biochemistry* 1986; 25: 505- 512.
 154. Fay PJ, Haidoris PJ, Smudzin TM. Human factor VIIIa subunit structure: reconstitution of factor VIIIa from the isolated A1/A3-C1-C2 dimer and A2 subunit. *J Biol Chem* 1991; 266: 8957- 8962.
 155. Curtis JE, Helgerson SL, Parker ET, et al. Isolation and charecterization of thrombin-activated human factor VIII. *J Biol Chem* 1994; 269: 6241- 6251.
 156. Kazazian HH Jr, Wong C, Youssoufian H, et al. Haemophilia A resulting from de novo insertion of L1 sequences represents a novel mechanism for mutation in man. *Nature* 1988; 332: 164-166.
 157. Lakich D, Kazazian HH Jr, Antanarkis SE, et al. Inversions disrupting the factor VIII

- gene are a common cause of severe haemophilia A. *Nat Genet* 1993; 5: 236- 241.
158. Fay PJ. Regulation of factor VIIIa in the intrinsic factor Xase. *Thromb Haemost* 1999; 82: 193- 200.
159. O' Brien LM, Mastri M, Fay PJ. Regulation of factor VIIIa by human activated protein C and protein S; inactivation of cofactor in the intrinsic factor Xase. *Blood* 2000; 95: 1714- 1720.
160. Dahlback B. Factor V and protein S as cofactors to activated protein C. *Haematologica* 1997; 82: 91- 95.
161. Van del Poel RHL, Meijers JCM, Bouma BN. C4b-binding protein inhibits the factor V-dependent but not the factor V-independent cofactor activity of protein S in the activated protein C-mediated inactivation of factor VIIIa. *Thromb Haemost* 2001; 85: 761- 765.
162. Koppelman SJ, Hackeng TM, Sixmo JJ, et al. Inhibition of the intrinsic factor X activating complex by protein S: evidence for specific binding of protein S to factor VIII. *Blood* 1995; 86: 1062- 1071.
163. Koppelman SJ, Hackeng TM, Sixmo JJ, et al. Inhibition of the intrinsic factor X activating reaction by complement C4b- binding protein, evidence for a specific binding between factor VIII and C4b- binding protein. *Br J Haematol* 1994; 87: 52.
164. Sahud MA. Factor VIII inhibitors. Laboratory diagnosis of inhibitors. *Jemin thromb Haemost* 2000; 26: 195- 203.
165. Kasper CK. Treatment of factor VIII inhibitors. *Prog Haemost Thromb* 1989; 9: 57- 86.
166. Gren D. Spontaneous inhibitors to coagulation factors. *Clin Lab Haematol* 2000; Suppl 1: 21- 25.
167. Anonymous. A more uniform measurement of factor VIII inhibitors. *Thromb Diath Haemorrh* 1975; 34: 869- 872.
168. Thompson AR. Factor IX and prothrombin in amniotic fluid and fetal plasma: constraints on prenatal diagnosis of haemophilia B and evidence of proteolysis. *Blood* 1984; 64: 867- 874.
169. Vukosich TC, Scherthaner G, Knobi PN and Hay U. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1989; Vol 69: 84-89.
170. Paul A, Kyrle MD, Erich M, Mikro H, et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of Recurrent Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 457- 462.
171. Wegmüller E, Grüniger U, Furlan M, et al. *Nephron* 1981; 28 (4): 157- 162.

172. Viel K, Almosy L, Sani JM, Howard TE. Functional re-sequencing of the factor VIII gene- identifying quantitative trait nucleotides (QTNs) underlying the variation in plasma F VIII activity levels in the Gait Project. *Jour of Thrombosis and Haemostasis* July 2003.
173. Ravanbod R, Turkoman G, Baghoigaor MR, Nadal F. Effect of ergometric exercise on factor VIII coagulant activity in patients with mild and moderate hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostosis* July 2003.
174. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary- artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984; 310: 1137- 1140.
175. De Wood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalance of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Eng J Med* 1980; 303: 897- 902
176. Balleisen L, Schulte H, Assmann G, et al. Coagulation factors and the progress of coronary heart disease. *Lancet* 1987;ii: 461.
177. Kannel 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.
178. Sixty Plus Reinfarction Study Research Group: A double- blind trial to assess long-term anticoagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction: report from the Sixty Plus Reinfarction Study Research Group. *Lancet* 1980; ii: 989- 994.
179. Smith P, Arnesen H, Holme I: The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Eng J Med* 1990; 323: 147- 152.
180. Folsom AR, Wu K, Rosamand WD, et al. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 1997; 96: 1102- 8.
181. Smith FB, Lee AJ, Fowkes FGR, et al. Hemostatic factors as predictors of ischemic heart disease and stroke in the Edinburgh Artery Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3321- 5.
182. Rumley A, Lowe GDO, Sweetnam PM, et al. Factor VIII, von Willebrand factor and risk of major ischaemic heart disease in Caerphilly Heart Study. *Br J Haematol* 1999; 105: 110- 116.
183. Thogersen AM, Jansson J-H, Boman K, et al. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation* 1998; 98: 2241- 7.

184. Meade TW, Cooper JA, Stirling Y, et al. Factor VIII, ABO blood group and the incidence of ischaemic heart disease. *Br J Haematol* 1994; 88: 601- 7.
185. Rosendaal FR. Factor VIII and coronary heart disease. *Eur J Epidemiol* 1992; Suppl 1; Vol 8: 71- 75.
186. Kinsbury KJ. Relation of ABO blood-groups to atherosclerosis. *Lancet* 1971; i: 199-203.
187. Medalie JH, Levene C, Papier C, et al. Blood groups, myocardial infarction and angina pectoris among 10.000 adult males. *N Engl J Med* 1981; 285: 1348- 1353.
188. Whincup PH, Phillips AN, Shaper AG: ABO blood groups and ischaemic heart disease in British men. *Br J Med* 1990; 300: 1679- 1682.
189. O'Brien J.R.: Blood group, von Willebrand's factor and heart disease. *Thromb Res* 1990; 59: 221.
190. Zack PM, Ischinger t, Aker UT, Dincer B, Kennedy HL. The occurrence of angiographically detected intracoronary thrombus in patients with unstable angina pectoris. *Am Heart J* 1984; 108: 1408-12.
191. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischaemic death. *N Eng J Med* 1984; 310: 1137-40.
192. Fuster V , Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 1992; 326: 242-50, 310-8.
193. Trip MD, Manger Cats, van Capelle FJL, Vreken J. Platelet hyperreactivity and prognosis in survivors of myocardial infarction. *N Eng J Med* 1990;322:1549-54.
194. Thaulow E, Eriksen J, Sandvik L, Stomorken H, Cohen PF. Blood platelet count and function are related to total cardiovascular death in apparently healthy men. *Circulation* 1991; 84: 613-7.
195. Hamsten A, de Faire U, Walldius G, et al. Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987; 2: 3-9.
196. Wiman B, Hamsten A. Correlations between fibrinolytic function and acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66: 54G-56G.
197. Tracy R, Bovill E, Fried L, Heiss G, et al. The distribution of coagulations factors VII, VIII and fibrinogen in adults over the age of 65 years: results from the Cardiovascular Health Study. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 509-519.
198. Aksöyek A, Tütün U, Ayaz S, et al. Koroner bypass cerrahisi adayı genç ve yaşlı hastalarda hematolojik faktörlerin değerlendirilmesi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerr Dergisi* 2007: 15/1; 18-23.

199. Tracy R.P., Bovill E.G, Yanez D, et al. Fibrinogen and factor VIII, but not factor VII, are associated with measures of subclinical cardiovascular disease in the elderly; results from the cardiovascular health study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1269-1279.
200. Haines A.P., Howarth D, North W.R.S, et al. Haemostatic variables and the outcome of myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1983; 50: 800-803.
201. Gorog D.A, Rakhit R, Parums D, Laffan M, Davies G.J. Raised factor VIII is associated with coronary thrombotic events. *Heart* 1998; 80: 415-417.

