

Koroner bypass cerrahisi adayı genç ve yaşlı hastalarda hematolojik faktörlerin değerlendirilmesi

Evaluation of hematologic factors in young and elderly candidates for coronary artery bypass grafting

Ayşen Aksöyek, Ufuk Tütün, Selime Ayaz, Ali Baran Budak, Ahmet Tulga Ulus,
Ali İhsan Parlar, Sevinç Yılmaz, Salih Fehmi Katırcıoğlu

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara

Amaç: Kanıtlanmış koroner arter hastalığı (KAH) bulunan ve koroner bypass ameliyatı planlanan 35 yaş ve altındaki genç hastalar ile 60 yaş ve üstündeki yaşlı hastalar arasında bazı endotelial, trombotik ve antitrombotik faktörler bakımından fark olup olmadığı araştırıldı.

Çalışma planı: Çalışma için, KAH nedeniyle koroner arter bypass greftleme ameliyatı planlanan hastalar arasından, 35 yaşından genç 30 hasta (ort. yaş 31.0±0.3) ve 60 yaş veya üstü 24 hasta (ort. yaş 66.3±1.6) rastgele seçildi. Kontrol grubuna gönüllü ve sağlıklı 24 birey (ort. yaş 31.1±0.8) alındı. Gruplar yaş, cinsiyet, beden kütle indeksi, sigara içme alışkanlığı; diyabet, hipertansiyon, periferik damar hastalığı, ailede erken KAH varlığı; total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol, trigliserid, protein C, protein S, aktif protein C direnci, antitrombin III, plazminojen, plazminojen aktivatör inhibitörü, von Willebrand faktörü, D-dimer, lupus antikoagülanı ve koagülasyon faktörlerinin (F I, F II, F VII, F VIII, F IX, F XII, F XIII) serum düzeyleri bakımından karşılaştırıldı.

Bulgular: Genç hastalarda plazminojen aktivatör inhibitörü düzeyleri daha yüksek ve ailede erken KAH daha fazlaydı; yaşlı hasta grubunda ise von Willebrand faktörü daha yüksek, hipertansiyon sıklığı daha fazla bulundu. Hem genç hem de yaşlı hastalarda, sağlıklı bireylere göre LDL, F I, F XIII, lupus antikoagülanı düzeyleri yüksek; HDL düzeyleri düşük bulundu. Diğer faktörler gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi.

Sonuç: Genç hastalarda gözlenen yüksek plazminojen aktivatör inhibitörü düzeyleri artmış protrombotik aktiviteyi; ailede erken KAH'nin daha çok gözlenmesi genetik faktörleri akla getirirken; yaşlı hastalarda yüksek bulunan von Willebrand faktörü bozulmuş endotelial fonksiyonu düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: Yaş faktörü; biyolojik belirteç/kan; koroner hastalık; risk faktörleri.

Background: We investigated whether some endothelial, thrombotic, and antithrombotic markers differed between young (age <35 years) and elderly patients (age ≥60 years) who were candidates for coronary artery bypass grafting following the diagnosis of coronary artery disease (CAD).

Methods: Thirty patients <35 years of age (mean age 31.0±0.3 years) and 24 patients ≥65 years of age (mean age 66.3±1.6 years) were randomly selected among patients undergoing coronary bypass surgery. Twenty-four healthy volunteers (mean age 31.1±0.8 years) comprised the control group. The patients and the controls were examined in terms of age, gender, body mass index, smoking status, the presence of diabetes, hypertension, peripheral vascular disease, a family history of premature CAD, and plasma levels of total cholesterol, high-density (HDL) and low-density (LDL) lipoprotein cholesterol, triglycerides, protein C, protein S, resistance to activated protein C, antithrombin III, plasminogen, plasminogen activator inhibitor, von Willebrand factor, D-dimer, lupus anticoagulant, and coagulation factors F I, F II, F VII, F VIII, F IX, F XII, F XIII.

Results: Young patients exhibited significantly higher plasminogen activator inhibitor levels and a higher prevalence of family history of early onset CAD. Elderly patients had higher levels of von Willebrand factor and a higher prevalence of hypertension. Compared to the controls, both young and elderly patients had higher levels of LDL-C, F I, F XIII, and lupus antibody, and lower HDL-C levels. The other markers did not differ significantly between the groups.

Conclusions: Elevated levels of plasminogen activator inhibitor and a more pronounced family history of early onset CAD in young patients suggest increased prothrombotic activity and genetic susceptibility, respectively. On the other hand, elevated von Willebrand factor activity in elderly patients is suggestive of endothelial dysfunction.

Key words: Age factors; biological markers/blood; coronary disease; risk factors.

Geliş tarihi: 20 Mart 2006 Kabul tarihi: 19 Haziran 2006

Yazışma adresi: Dr. Ayşen Aksöyek, Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, 06100 Sıhhiye, Ankara.
Tel: 0312 - 306 12 29 e-posta: aaksoyek@yahoo.com

Sanayileşmiş ülkelerde en sık ölüm nedeni olan koroner arter hastalığı (KAH) artık sadece batı toplumlarıyla sınırlı kalmamaktadır. Irksal risk faktörlerinin yanında, inflamatuvar ve protrombotik faktörler de teknolojik ilerlemelerle birlikte son yıllarda ilgi çekmeye başlamıştır.

Ateroskleroz, yaşam boyunca devam eden patolojik bir süreçtir ve erken yaşta semptomatik olan hastalarda tekrarlayan kardiyak olay ve ölüm riski daha yüksek olmaktadır. Akut miyokard infarktüsü geçiren genç hastaları inceleyen birçok çalışma yayımlanmış ve çeşitli risk faktörleri ortaya konulmuştur. İnfarktüs geçirmiş genç hasta tipik olarak, ailesinde prematür KAH öyküsü olan, çok sigara içen, dislipoproteinemi ve yetersiz fibrinolitik fonksiyonu olan ve oral veya intravenöz glukoz yüklemesine hiperinsülinemi yanıtı veren hasta olarak tanımlanmaktadır.^[1]

Bu çalışmada, kanıtlanmış KAH bulunan ve koroner bypass ameliyatı planlanan 35 yaş ve altındaki genç hastalar ile 60 yaş ve üstündeki yaşlı hastalar arasında bazı endotelial, trombotik ve antitrombotik faktörler bakımından fark olup olmadığı araştırıldı.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışma grupları. Nisan 2000-Şubat 2003 arasında, KAH nedeniyle koroner bypass ameliyatı planlanan hastalar arasından, 35 yaşından genç 30 hasta ve 60 yaş veya üstü 24 hasta rastgele seçildi. Kontrol grubuna hastane çalışanları arasından gönüllü ve sağlıklı 24 birey alındı. Çalışma Hastane Eğitim ve Planlama Komisyonu tarafından değerlendirilip kabul edildi ve her hastadan çalışmaya gönüllü olarak katıldığına dair yazılı onay alındı.

Tüm kan örnekleri sabah, planlanan cerrahi işlem öncesi hasta gece aç bırakıldıktan sonra alındı. Kan alımı sırasında hiçbir hastada viral, enfeksiyöz veya immünolojik bir hastalık bulunmamaktaydı. Hastalardan alınan örnekler biyokimya uzmanları tarafından çift-kör teknikle çalışıldı. Tüm hastalarda sigara içme alışkanlığı, beden kütle indeksi, hipertansiyon, diyabet, serum total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyleri, ailede

erken KAH öyküsü gibi majör risk faktörleri incelendi. Protein C, protein S, aktif protein C direnci (APCR), antitrombin III, plazminojen, plazminojen aktivatör inhibitörü, von Willebrand faktörü, pıhtılaşma faktörleri (F I, F II, F VII, F VIII, F IX, F XII, F XIII), D-dimer ve lupus antikoagülanı düzeylerini içeren hematolojik parametreler tüm hastalarda çalışıldı.

Hipertansiyon, kan basıncı ölçümlerinde sistolik kan basıncının 150 mmHg, diyastolik kan basıncının 90 mmHg üzerinde olması veya hastanın antihipertansif tedavi görmesi olarak tanımlandı. Oral antidiyabetik veya insülin tedavisi gören veya ikiden fazla ölçümde açlık kan şekeri değerleri 120 mg/dl üzerinde olan hastalar diyabetli kabul edildi.

Öykü alımı sırasında bütün hastalar KAH risk faktörleri açısından sorgulandı ve tam fizik muayene yapıldı. Kolesterol düzeyleri, hastalar kardiyoloji bölümüne başvurduklarında, henüz lipid-kolesterol düşürücü ilaç tedavisine başlamadan alınmış kan örneklerinin kayıtlarından elde edildi. Hastalar koroner anjiyografi ile KAH tanısı konduktan yaklaşık bir ay sonra ameliyata alındı. Hastaların özellikleri Tablo 1'de gösterildi.

Kan örneği alınması ve inceleme işlemleri. Venöz kanlar (9 birim), saat 9:00 ile 10:00 arasında, 0.105 M trisodyum sitrat (1 birim) içeren silikonlu tüplere (Vacutainer, Becton Dickinson, New Jersey, ABD) alındıktan sonra 20 °C'de 15 dakika süreyle 4500 devir/dk ile santrifüj edildi. Santrifüj işleminden hemen sonra plazma örnekleri Eppendorf tüplerine aktararak -40 °C'de donduruldu ve hepsi bir seferde analiz edildi.

Total kolesterol ve trigliserid düzeyleri enzimatik yöntemlerle (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) ölçüldü. Yüksek yoğunluklu lipoprotein düzeyleri, sodyum fosfotungustat-magnezyum klorid presipitasyonunu takiben ölçüldü. Düşük yoğunluklu lipoprotein düzeyleri Friedwald formülüne göre hesaplandı.

Lökosit, trombosit, eritrosit, beyaz küre, hematokrit ve hemogloblin sayımları Sysmex 9000 (Roche Diagnostics) cihazında yapıldı.

Tablo 1. Koroner arter hastalarının ve kontrol grubunun özellikleri

	Yaş <35 (n=30)			Yaş ≥60 (n=24)			Kontrol grubu (n=24)		
	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS
Yaş			31.0±0.3			66.3±1.6			31.1±0.8
Beden kütle indeksi (kg/m ²)			26.2±0.6			27.6±0.6			25.8±0.4
Kadın sayısı*	1	3.3		1	4.2		6	25.0	
Sigara içen sayısı	21	70.0		10	41.7		16	66.7	
Diabetes mellitus	1	3.3		2	8.3		-		
Hipertansiyon*	2	6.7		11	45.8		1	4.2	
Aile öyküsünde erken KAH*	13	43.3		2	8.3		6	25.0	
Periferik damar hastalığı	1	3.3		1	4.2		-		

KAH: Koroner arter hastalığı; *p<0.05.

Koagülasyon tarama testleri, koagülasyon faktörleri, inhibitörleri ve fibrinoliz testleri Dade Behring Sistemi (BCS, Dade Behring, Marburg, Almanya) esas alınarak gerçekleştirildi. Bu teknikler şu şekilde uygulandı:

(i) Protrombin zamanı (PT) ve aktif parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ölçümleri konvansiyonel yöntemlerle yapıldı. Sonuçlar bir koagülometreye (BCS, Dade Behring) kaydedildi.

(ii) D-dimer düzeyleri, D-dimer plus test (Dade Behring) yöntemiyle ölçüldü. Bu, insan plazmasında *cross-linked* fibrin degradasyon ürünlerinin (D-dimer) kantitatif analizi için geliştirilen ve Dade Behring Coagulation Analyzer cihazında yapılan, lateks ile zenginleştirilmiş turbidimetrik bir testtir.

(iii) İnsan plazmasında koagülasyon faktörlerinin (F VII, F VIII, F IX, F X, F XI, F XII) belirlenmesi, koagülometrik yöntemlerle, *in vitro* diyagnostik ayraçlar kullanılarak yapıldı.

(iv) APCR, modifiye APCR kiti kullanılarak otomatik koagülometre (BCS System, Dade Behring) ile ölçüldü.

(v) İnsan plazmasında von Willebrand faktörün ristotetin kofaktör aktivitesinin belirlenmesi için trombosit agglütinasyon yöntemi ve *in vitro* diyagnostik ayraçlar kullanıldı.

(vi) Antitrombin aktivitesi, Berichom ATIII kullanarak sentetik kromojenik substrat yöntemiyle ölçüldü.

(vii) Protein C ve protein S aktiviteleri koagülometrik yöntemle ölçüldü.

(viii) Plazminojen ve antiplazmin aktiviteleri kromojenik substrat yöntemiyle ölçüldü.

(ix) Lupus antikoagülanı, modifiye Dilute Russel Viper Venom yöntemiyle (LA Tarama Ayraçı/LA2 konformasyon ayraçı) belirlendi.

(x) Fibrinojen düzeyleri Claus yöntemiyle belirlendi.

(xi) Plazminojen aktivatör inhibitör düzeyleri, aktiviteyi temel alan fonksiyonel testlerle belirlendi.

İstatistiksel analiz. Tüm değerler ortalama \pm standart sapma (SS) olarak ifade edildi. Gruplar arası ölçümler ANOVA, Benferroni ve ki-kare testleriyle analiz edildi. $P<0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Kontrol grubunda, hasta gruplarına göre daha fazla kadın hasta vardı ($p=0.0001$). Genç hasta grubunda aile öyküsünde prematür KAH sıklığı daha fazla iken, yaşlı hasta grubunda hipertansiyon sıklığı daha fazlaydı ($p<0.05$). Bu özellikler Tablo 1’de özetlendi.

Genç hasta grubunda total kolesterol ve LDL düzeyleri, sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek bulunurken, yaşlı hasta grubuna göre yüksek olma eğilimindeydi, ancak bu farklılık anlamlılığa ulaşmadı. Bu bulgularla uyumlu olacak şekilde, genç hasta grubunun HDL düzeyleri sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşüktü ($p<0.05$; Tablo 2).

Doğal antikoagülan protein düzeyleri (antitrombin III, protein C, protein S) açısından üç grup arasında an-

Tablo 2. Koroner arter hastalarında ve kontrol grubunda biyokimyasal ve hematolojik değerler (ort. \pm SS)

	Yaş <35 (n=30)	Yaş \geq 60 (n=24)	Kontrol grubu (n=24)
Total kolesterol (mg/dl)*	231.9 \pm 11.2	201.9 \pm 9.2	172.0 \pm 10.4
HDL-kolesterol (mg/dl)*	34.8 \pm 1.2	39.5 \pm 2.5	42.1 \pm 2.1
LDL-kolesterol (mg/dl)*	166.1 \pm 13.2	130.5 \pm 9.5	102.8 \pm 6.8
Trigliserid (mg/dl)	205.9 \pm 13.5	172.4 \pm 17.9	155.2 \pm 39.8
Antitrombin III (%)	118 \pm 6.0	117.1 \pm 3.0	115.5 \pm 5.4
Protein C (%)	93.0 \pm 6.4	90.4 \pm 6.0	103.0 \pm 8.7
Protein S (%)	104.0 \pm 11.3	-	93.6 \pm 10.3
Aktif protein C direnci (NR)	2.2 \pm 0.1	2.2 \pm 0.07	2.3 \pm 0.2
Faktör I (fibrinojen) (g/dl)*	3.6 \pm 0.2	3.6 \pm 0.2	2.6 \pm 0.09
Faktör II (protrombin) (%)	117.7 \pm 6.	105.1 \pm 3.2	110.7 \pm 5.5
Faktör VII (%)	112.6 \pm 6.6	109.0 \pm 4.9	121.7 \pm 9.5
Faktör VIII (%)	103.8 \pm 8.9	98.6 \pm 4.1	77.6 \pm 7.6
Faktör IX (%)	160.1 \pm 16.2	149.5 \pm 8.4	153.1 \pm 11.7
Faktör XII (%)	116.0 \pm 10.5	96.1 \pm 4.9	101.9 \pm 5.5
Faktör XIII (%)*	97.1 \pm 7.9	110.0 \pm 4.7	68.5 \pm 11.8
von Willebrand faktörü*	97.2 \pm 8.3	135.7 \pm 10.9	75.8 \pm 8.2
Plazminojen aktivator inhibitörü (U/ml)*	4.8 \pm 0.5	3.0 \pm 0.4	4.2 \pm 0.5
Plazminojen (%)	138.3 \pm 6.9	130.0 \pm 2.9	123.9 \pm 5.8
Lupus antikoru (saniye)	80.7 \pm 6.7	75.9 \pm 3.1	57.0 \pm 2.9
D-dimer (μ g/l)	207.1 \pm 25.5	248.6 \pm 16.3	206.4 \pm 21.5

* $p<0.05$.

lamli fark yoktu ($p>0.05$). Aktif protein C'ye direnç tüm gruplarda benzerdi. F I (fibrinojen) ve F XIII dışındaki koagülasyon faktör düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi. Fibrinojen düzeyleri genç ($p=0.005$) ve yaşlı ($p=0.04$) hasta gruplarında sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksekti (Tablo 2).

Endotelial faktörler incelendiğinde, von Willebrand faktör düzeyleri, genç hasta grubu ve sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında yaşlı hasta grubunda en yüksekti ($p=0.01$ ve $p=0.001$). Plazminojen aktivatör inhibitörü düzeyleri diğer gruplarla karşılaştırıldığında, genç hasta grubunda anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 2).

Lupus antikoagülanı düzeyleri, genç hastalarda sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksekti (Tablo 2).

TARTIŞMA

Koroner arter hastalığı için Framingham çalışmasında ortaya konan majör risk faktörlerinden (yüksek serum total kolesterol ve LDL düzeyleri, düşük HDL düzeyi, diyabet, sigara kullanımı, yüksek kan basıncı ve ileri yaş) farklı olarak, son yıllarda erken başlayan KAH ve risk faktörleri üzerine araştırmalar giderek daha fazla ilgi çekmektedir.^[2]

Akut miyokard infarktüsünün patogenezinde intrakoroner trombüsün oynadığı önemli rol göz önüne alındığında, son yıllarda hiperkoagülabiliteye eğilim yaratan faktörler dikkat çekmeye başlamıştır. Genç hastalarda miyokard infarktüsünün gelişiminde trombozun katkısının önemli olabileceğine inanılmaktadır ve tromboza genetik yakınlık Ardissino ve ark.^[3] tarafından ortaya konmuştur.

Fibrinojen, hem inflamatuvar hem de protrombotik bir belirteç olarak yaygın kabul gören bir risk faktörüdür.^[4-9] Yüksek fibrinojen düzeylerinin, kan viskozitesinin artmasında, trombosit agregasyonunda, fibrin oluşumunda ve hatta aterosklerotik plak oluşumunda rolü olabileceği gösterilmiştir.^[10] Çalışmamızda, genç ve yaşlı hasta grubunda, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında fibrinojen düzeyleri yüksek bulunmuştur.

Koagülasyon faktörleri dikkate alındığında, F VII ve F VIII düzeyleri veya koagülan aktiviteleri ile koroner trombotik olaylar arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar vardır.^[4,11-13] Çalışmamızda, olasılıkla metodolojideki bazı farklılıklar ve hasta sayısının az olması nedeniyle aynı sonuçları gözleyemedik. Faktör XII eksikliğinin, fibrinolitik sistem aktivasyonundaki bozulmaya bağlı olarak tromboembolizm ile ilişkili olduğu ve koroner bypass endikasyonu konmuş hastalarda F XII düzeylerinin sağlıklı yetişkinlere göre düşük bulunduğu bildirilmiştir.^[14,15] Diğer yandan, F XII aktivasyonunun vasküler endotelin hasarını yansıtabileceği ve F XII konsantrasyonu ile koroner arter darlığı arasında kuv-

vetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir.^[16] Çalışmamızda, F XII konsantrasyonları açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. Yalnızca koagülasyonun son basamağında görev alan F XIII düzeyleri, yaşlı hasta grubunda sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Faktör II düzeyleri ise üç grupta da birbirine yakın bulundu; bu sonuç diğer çalışmalarla uygunluk göstermektedir.^[17]

Faktör V Leiden (APCR), venöz trombotik tıkanıklıklar için risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Dacosta ve ark.nın^[18] çalışmasında, F V Leiden aktivasyonu, KAH olan 45 yaşın altındaki hastalarda, koroner arterleri normal olan kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş; ancak, bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Benzer sonuçlar başka çalışmalarda da bildirilmiştir.^[17,19] Çalışmamızda da F V Leiden aktivasyonu hasta gruplarında daha yüksek olsa da, bu fark anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda, fibrinolitik sistem ve aktivasyon süreciyle ilgili olarak, doğal antikoagülan proteinler C ve S, antitrombin III, plazminojen, plazminojen aktivatör inhibitörü ve D-dimer düzeyleri çalışılmış, sadece plazminojen aktivatör inhibitörü genç hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Plazminojen aktivatör inhibitörü ile ilgili olarak literatürde çelişkili sonuçlar vardır.^[11,20] Koroner arter hastalarında antitrombin III düzeylerinin düşük bulunduğu çalışmalardan^[20-22] farklı olarak, çalışmamızda antitrombin III düzeyleri hasta gruplarında, anlamlı olmasa da, daha yüksek bulunmuştur. Her üç grupta da birbirine yakın bulunan plazminojen ve D-dimer düzeyleri, büyük bir hasta grubunu inceleyen prospektif bir çalışma olan ARIC çalışmasıyla (Atherosclerosis Risk in Communities) paralellik göstermektedir.^[23]

von Willebrand faktörün koroner arter hastalığındaki rolü konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir.^[24-27] Bozulmuş endotel fonksiyonunun ve inflamasyonun bir göstergesi olan von Willebrand faktörü aktivitesi çalışmamızda yaşlı hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Arteriyel ve venöz tromboz ve gebeliğin erken sonlanması ile karakterize antifosfolipid sendromu (Hughes Sendromu), primer bir hastalık veya sistemik lupus eritematosus gibi otoimmün hastalıklarla ilişkili olabilir. Plazmadaki fosfolipid bağlayıcı proteinleri hedef alan antikardiyolipin antikoru, lupus antikoagülanı ve IgG antikoru, bu sendromda bulunan temel antifosfolipid antikordur. Sistemik lupus eritematosusa ait klinik belirtiler olmadan, yüksek titrede antikardiyolipin antikorduruna sahip ve trombotik olaylara eğilimli hastaların bulunabileceği ve antikardiyolipin antikordurunun miyokard infarktüsü için risk faktörü olduğu bildirilmiştir.^[28] Sistemik lupus eritematosuslu hastalarda iskemik kalp hastalığı sık görülmektedir.^[29,30] Çalışmamızda, KAH olan hastalarda lupus antikoru titreleri sağlıklı bi-

reylere göre yüksek bulunmuştur. Bu antikorlar spesifik olmadığından ve inflamatuvar faktör olarak da kabul edilebileceğinden, bu sonuç KAH'nin inflamatuvar temelini gösteren bir bulgu olarak da yorumlanabilir.

Cerrahi bir klinik olarak, KAH tanısıyla koroner bypass endikasyonu konan genç hastalar esas çalışma grubumuzu oluşturmuştur ve doğal olarak hasta sayısı azdır. Bu nedenle, çalışmamız epidemiyolojik bir çalışma olarak değerlendirilmemelidir. Diğer büyük çalışmalarla F VII, F VIII ve plazminojen düzeyleri açısından ortaya çıkan uyumsuz sonuçlar metodolojik farklılıklardan ve grupların küçük olmasından kaynaklanmış olabilir. Araştırılan çeşitli risk faktörlerinin rollerinin keşif edilmesi için daha büyük gruplarla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, KAH olan genç hastalar yaşlı hastalardan, plazminojen aktivatör inhibitörü düzeylerinin daha yüksek olması ve aile öyküsünde erken KAH'nin daha fazla görülmesiyle ayrılmıştır. Bu bulgu, genç hasta grubunda artmış protrombotik aktiviteyi ve genetik faktörlerin etkisini yansıtabilir. Öte yandan, yaşlı hastalarda, hipertansiyon sıklığı ve von Willebrand faktörü düzeyleri genç hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu ise, yaşlı hastalarda, vasküler yaşlanmayla uyumlu bir şekilde bozulmuş endotel fonksiyonuna işaret etmektedir. Hem yaşlı hem de genç hastalarda, sağlıklı bireylere göre yüksek bulunan LDL-kolesterol, F I, F XIII, lupus antikor ve düşük bulunan HDL-kolesterol düzeyleri diğer risk faktörleri olarak öne çıkmıştır.

KAYNAKLAR

1. Malmberg K, Bavenholm P, Hamsten A. Clinical and biochemical factors associated with prognosis after myocardial infarction at a young age. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:592-9.
2. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
3. Ardissino D, Mannucci PM, Merlini PA, Duca F, Fèveau R, Tagliabue L, et al. Prothrombotic genetic risk factors in young survivors of myocardial infarction. *Blood* 1999;94:46-51.
4. Scarabin PY, Arveiler D, Amouyel P, Dos Santos C, Evans A, Luc G, et al. Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction. Plasma fibrinogen explains much of the difference in risk of coronary heart disease between France and Northern Ireland. The PRIME study. *Atherosclerosis* 2003;166:103-9.
5. Pearson TA. New tools for coronary risk assessment: what are their advantages and limitations? *Circulation* 2002;105:886-92.
6. Yarnell JW, Patterson CC, Sweetnam PM, Lowe GD. Haemostatic/inflammatory markers predict 10-year risk of IHD at least as well as lipids: the Caerphilly collaborative studies. *Eur Heart J* 2004;25:1049-56.
7. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WR, et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986;2:533-7.
8. Smith FB, Lee AJ, Fowkes FG, Price JF, Rumley A, Lowe GD. Hemostatic factors as predictors of ischemic heart disease and stroke in the Edinburgh Artery Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3321-5.
9. Wilhelmssen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984;311:501-5.
10. Folsom AR. Hemostatic risk factors for atherothrombotic disease: an epidemiologic view. *Thromb Haemost* 2001;86:366-73.
11. Ho CH, Wang SP, Jap TS. Hemostatic risk factors of coronary artery disease in the Chinese. *Int J Cardiol* 1995;51:79-84.
12. Gorog DA, Rakhit R, Parums D, Laffan M, Davies GJ. Raised factor VIII is associated with coronary thrombotic events. *Heart* 1998;80:415-7.
13. Cortellaro M, Boschetti C, Cofrancesco E, Zanussi C, Catalano M, de Gaetano G, et al. The PLAT Study: hemostatic function in relation to atherothrombotic ischemic events in vascular disease patients. Principal results. PLAT Study Group. Progetto Lombardo Atero-Trombosi (PLAT) Study Group. *Arterioscler Thromb* 1992;12:1063-70.
14. Halbmayer WM, Haushofer A, Radek J, Schon R, Deutsch M, Fischer M. Prevalence of factor XII (Hageman factor) deficiency among 426 patients with coronary heart disease awaiting cardiac surgery. *Coron Artery Dis* 1994;5:451-4.
15. Wendel HP, Jones DW, Gallimore MJ. FXII levels, FXIIa-like activities and kallikrein activities in normal subjects and patients undergoing cardiac surgery. *Immunopharmacology* 1999;45:141-4.
16. Zito F, Drummond F, Bujac SR, Esnouf MP, Morrissey JH, Humphries SE, et al. Epidemiological and genetic associations of activated factor XII concentration with factor VII activity, fibrinopeptide A concentration, and risk of coronary heart disease in men. *Circulation* 2000;102:2058-62.
17. Redondo M, Watzke HH, Stucki B, Sulzer I, Biasiutti FD, Binder BR, et al. Coagulation factors II, V, VII, and X, prothrombin gene 20210G- a transition, and factor V Leiden in coronary artery disease: high factor V clotting activity is an independent risk factor for myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1020-5.
18. Dacosta A, Tardy-Poncet B, Isaaz K, Cerisier A, Mismetti P, Simitsidis S, et al. Prevalence of factor V Leiden (APCR) and other inherited thrombophilias in young patients with myocardial infarction and normal coronary arteries. *Heart* 1998;80:338-40.
19. Wu AH, Tsongalis GJ. Correlation of polymorphisms to coagulation and biochemical risk factors for cardiovascular diseases. *Am J Cardiol* 2001;87:1361-6.
20. Saigo M, Abe S, Ogawa M, Yamashita T, Biro S, Minagoe S, et al. Imbalance of plasminogen activator inhibitor-I/ tissue plasminogen activator and tissue factor/tissue factor pathway inhibitor in young Japanese men with myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2001;86:1197-203.
21. Khare A, Ghosh K, Shetty S, Kulkarni B, Mohanty D. Combination of thrombophilia markers in acute myocardial infarction of the young. *Ind J Med Sci* 2004;58:381-8.
22. Cavusoglu Y, Gorenk B, Alpsoy S, Unalir A, Ata N, Timuralp B. Evaluation of C-reactive protein, fibrinogen and antithrombin-III as risk factors for coronary artery disease. *Isr Med Assoc J* 2001;3:13-6.

23. Folsom AR, Aleksic N, Park E, Salomaa V, Juneja H, Wu KK. Prospective study of fibrinolytic factors and incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:611-7.
24. Wiman B, Andersson T, Hallqvist J, Reuterwall C, Ahlbom A, deFaire U. Plasma levels of tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 complex and von Willebrand factor are significant risk markers for recurrent myocardial infarction in the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2019-23.
25. Rothenbacher D, Brenner H, Hoffmeister A, Mertens T, Persson K, Koenig W. Relationship between infectious burden, systemic inflammatory response, and risk of stable coronary artery disease: role of confounding and reference group. *Atherosclerosis* 2003;170:339-45.
26. Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, Espinola-Klein C, Schlitt A, Rippin G, et al. Relation of markers of inflammation (C-reactive protein, fibrinogen, von Willebrand factor, and leukocyte count) and statin therapy to long-term mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002;89:901-8.
27. Mills JD, Mansfield MW, Grant P. Elevated fibrinogen in the healthy male relatives of patients with severe, premature coronary artery disease. *Eur Heart J* 2002;23:1276-81.
28. Vaarala O, Manttari M, Manninen V, Tenkanen L, Puurunen M, Aho K, et al. Anti-cardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men. *Circulation* 1995;91:23-7.
29. Kabakov AE, Tertov VV, Saenko VA, Poverenny AM, Orekhov AN. The atherogenic effect of lupus sera: systemic lupus erythematosus-derived immune complexes stimulate the accumulation of cholesterol in cultured smooth muscle cells from human aorta. *Clin Immunol Immunopathol* 1992;63:214-20.
30. Petri M, Roubenoff R, Dallal GE, Nadeau MR, Selhub J, Rosenberg IH. Plasma homocysteine as a risk factor for atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1996;348:1120-4.