

Ebeveynleri erken koroner kalp hastalığı geçirmiş çocuklarda endotel işlevi ve trombotik sistem değerlendirmesi

Endotel function and thrombotic system evaluation of children whose parents had early onset coronary heart disease

C. Naci Öner, Rukiye Eker Ömeroğlu*, Kemal Nişli*, Taner Yavuz*, Helen Bornaun*, Ümit Türkoğlu**, Ümrah Aydoğan*, Aygün Dindar*, Türkan Ertuğrul*

Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyolojisi Birimi, Kartal, İstanbul, Türkiye

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı; anne ve/veya babası 55 yaşın altında koroner arter hastalığı (KAH) geçirmiş olan çocuklarda bazı hemostatik ve enflamatuar belirteçlerin düzeylerini araştırmak ve bu belirteçlerin KAH'ın gelişme riskini göstermede etkili olup olmadığını belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu ileriye dönük çalışma Fakülte Yerel Etik Kurul izniyle İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı'nda yapılmıştır. Ailesinde 55 yaş altında KAH olan 43 sağlıklı çocuk aynı yaş ve cinsiyetteki sağlıklı kontrollerle eşleştirilerek doku faktörü (DF), serbest ve toplam doku faktörü yolu inhibitörü (DFYİ), fibrinojen, von Willebrand faktör (vWF) ve yüksek duyarlılık CRP (hsCRP) düzeyi belirlendi. Verilerin analizi SPSS 10 programı ile student-t ve Mann-Whitney U testleri kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Çalışma grubunda vWF düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu [116,3±52,2 ve 86,8±41,4 ng/mL, (p<0,05)]. İki grup arasında DF, toplam ve serbest DFYİ, fibrinojen ve hsCRP yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Çıkarımlar: Özellikle erken yaşta KAH geçirmenin temelinde genetik etmenlerin olduğunun bilinmesine karşın, bizim çalışmamızda ebeveynlerinde erken yaşta KAH öyküsü olan çocuklarda vWF dışındaki hemostatik ve enflamatuar belirteçler bağımsız bir risk etmeni olarak gösterilememiştir. (*Türk Ped Arş 2011; 46: 20-5*)

Anahtar sözcükler: Doku faktörü, doku faktörü yolu inhibitörü, erken yaşta ortaya çıkan koroner arter hastalığı, fibrinojen, von Willebrand faktör, yüksek duyarlılık C-reaktif protein

Summary

Aim: First-degree relatives of patients who have had an acute myocardial infarction prior to age of 55 years have 2-7 times the risk that their peers have. The aim of this study was to investigate some haemostatic and inflammatory markers, in children whose parents had early onset (<55 years) coronary artery disease (CAD), and whether those markers were effective to show CAD risk.

Material and Method: This prospective study was performed in Pediatric Cardiology Department of Istanbul Medical Faculty with the permission of Local Ethic Committee of Faculty. Forty-three healthy children, whose parents had early onset CAD, were matched with age and sex pairs and tissue factor (TF), free and total tissue factor pathway inhibitor (TFPI), fibrinogen, von Willebrand factor (vWF) and high sensitive CRP (hsCRP) were analyzed in both groups. SPSS 10 were performed for analyzing data using Mann-Whitney U and student-t tests.

Results: Study group had higher vWF than control group (116.3±52.2 vs. 86.8±41.4 ng/mL, p<0.05). Tissue factor, total and free TFPI, fibrinogen and hsCRP were not statistically different between the two groups.

Conclusions: Although premature CAD is known to have a particularly strong genetic component, this study showed that haemostatic and inflammatory markers except vWF are not independent risk factors of family history of early onset CAD. (*Turk Arch Ped 2011; 46: 20-5*)

Key words: Early onset coronary heart disease, fibrinogen, high sensitive C-reactive protein, premature coronary heart disease, tissue factor, tissue factor pathway inhibitor, von Willebrand factor

Giriş

Erişkinlerde aterosklerozun yol açtığı koroner arter hastalığı (KAH) tüm dünyada, özellikle batı ülkelerinde önde gelen ölüm nedenlerindedir (1). Türk Kardiyoloji Derneği'nin öncülüğünde 1990 yılından itibaren yürütülen çalışmanın verilerine göre; Türkiye'de iki milyon KAH olgusu olduğu ve bunların her yıl yaklaşık 65 000'inin KAH'tan öldüğü tahmin edilmektedir (2). Son yıllarda KAH patojenezinde rol oynayan genetik ve çevresel etkenler araştırmalarının ilgi odağı durumuna gelmiştir. Erken yaşlarda geçirilmiş KAH'ta genetik etmenler daha ön planda olabileceğinden, ailesinde erken yaşta KAH olan çocuklar, altta yatan biyokimyasal ya da hematolojik bozukluklar yönünden araştırılmışlardır (3,4). Ortaya çıkarılan biyokimyasal ya da hematolojik risk etkenleri belirlendiğinde, çocukluk yaşlarından başlayarak birincil ve ikincil korunma planlarının yapılması da mümkün olacaktır (5,6).

Bu çalışmanın amacı ailesinde erken yaşlarda KAH öyküsü olan sağlıklı çocuklarda hastalığın oluşumunu öngörecek hemostatik ve enflamatuvar belirteçlerden doku faktörü (DF), serbest ve toplam doku faktörü yolu inhibitörü (DFYİ), fibrinojen, von Willebrand faktör (vWF) ile yüksek duyarlılık C-reaktif protein (hsCRP) düzeylerini saptayarak, bu belirteçlerin KAH aile öyküsü nedeni ile risk altında olan çocuklarda artış artmadığının belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'nda ileriye dönük olarak tasarlandı ve Eylül 2005 ile Eylül 2007 arasında yapıldı. Çalışmaya Çocuk Kardiyoloji Polikliniği'ne üfürümü olduğu için getirilen ve ekokardiyografik incelemesinde bir anormallik saptanmayarak masum üfürüm tanısı almış, öyküsünde ebeveynlerinde erken dönemde (≤ 55 yaş) KAH saptanan, 5-18 yaşlar arasında 43 olgu alındı. Olguların 14'ü erkek (%32,6) ve 29'u kız (%67) idi. Bu olgular aynı yaş ve cinsiyetteki sağlıklı kontrollerle eşleştirilerek DF, toplam ve serbest DFYİ, fibrinojen, vWF ve hsCRP düzeyleri belirlendi. Çalışmaya alınmadan önce çalışma ve kontrol grubundaki tüm olgular ve aileleri araştırmaya ilişkin ayrıntılı olarak

bilgilendirildi ve onam formu imzalatıldı. Ayrıca araştırma Fakülte Yerel Etik Kurulu'nca onaylandı.

Çalışma ve kontrol grubundan ayrıntılı öykü alınarak kronik hastalıklarının olmadığından ve sigara içmediklerinden emin olundu. Daha sonra ayrıntılı fizik muayene yapılarak, vücut ölçümleri (ağırlık, boy), kan basıncı ölçümleri yapıldı. Yukarıda söz edilen hastalıkları olanlar, sigara içenler ve kan alındığı gün akut hastalığı bulunanlar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan tüm hastaların, akşam yemeğini izleyen bir gecelik (10-12 saatlik) açlık sonrası sabah kan örnekleri alındı. Doku faktörü, serbest ve total DFYİ "Imubind-tissue factor" kiti (American Diagnostica Inc, US) kullanılarak ELX-800 Biotech-Instruments Inc. ELISA okuyucuda ölçüldü. Serum hsCRP Roche Integra-800 otoanalizöründe turbidimetrik yöntemle ölçüldü. Bu ölçümler Çocuk Biyokimya Laboratuvarı'nda yapılırken plazma fibrinojen ve vWF Çocuk Hematoloji Laboratuvarı'nda ölçüldü. Fibrinojen "Fibri-prest automate 2" kiti (Diagnostica, Stago Inc, France) kullanılarak Clauss yöntemiyle, vWF "vWF ELISA" kiti (Diagnostica, Stago Inc, France) kullanılarak belirlendi.

Çalışmada elde edilen veriler SPSS 10,0 programı kullanılarak değerlendirildi. Değerlendirmede; tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin yanı sıra, niceliksel verilerde normal dağılıma uyan DF, DFYİ, vWF ölçümlerinin karşılaştırmasında "student-t" ve normal dağılıma uymayan fibrinojen ve hsCRP ölçümlerinin karşılaştırmasında "Mann-Whitney U" testi kullanıldı. Ayrıca DF, serbest ve toplam DFYİ, fibrinojen, vWF ve hsCRP'nin ailesinde erken koroner kalp hastalığı olma üzerine etkisi çok değişkenli, geriye dönük, adimsal lojistik regresyon yöntemiyle incelendi. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. P değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

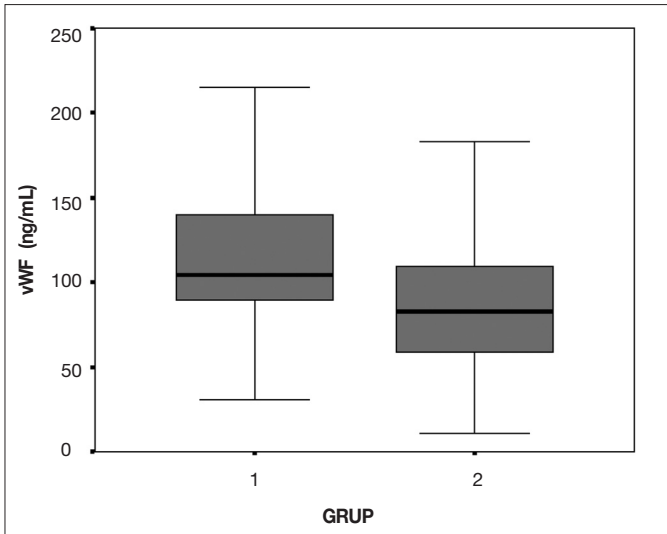
Sonuçlar

Her iki gruptaki olguların 14'ü erkek (%32,6) ve 29'u kızdı (%67,4). Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların yaşları 5-18 yıl arasında değişmekte idi. Çalışma ve kontrol grubunda ortalama yaş $13,3 \pm 3,6$ yıl (en düşük: 5, en yüksek: 18, ortanca: 14 yıl) idi. Çalışma ve kontrol grubunun vücut ölçüm ve kan basıncı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ve Tablo 1'de özetlendi. Ağırlık ve

Tablo 1. Çalışma ve kontrol gruplarının vücut ölçümleri ve kan basıncı değerleri

	Grup	n	Değer	p
Ağırlık (kg)	Çalışma	43	50,2 \pm 15,9 (17-86, 49)	AD
	Kontrol	43	50,7 \pm 3,6 (15,4-85, 51)	
Boy (cm)	Çalışma	43	153 \pm 17 (106-179, 159)	AD
	Kontrol	43	154 \pm 19 (103-179, 159)	
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	Çalışma	43	21,0 \pm 4,14 (13,5-30,8, 21,2)	AD
	Kontrol	43	20,6 \pm 4,1 (12,8-30,5, 21,6)	
Sistolik kan basıncı (mmHg)	Çalışma	43	115,3 \pm 12,2 (89-149, 114)	AD
	Kontrol	43	115,8 \pm 10,0 (89-138, 120)	
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	Çalışma	43	69,4 \pm 8,6 (54-84, 70)	AD
	Kontrol	43	70,1 \pm 8,1 (54-85, 75)	

vücut kitle indeksi hesaplandığında çalışma grubunda dört (%9,3), kontrol grubunda üç çocuk (%6,9) fazla tartılı veya şişman olarak belirlendi. Sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı yaşa göre değerlendirildiğinde çalışma grubunda üç (%6,9), kontrol grubunda iki çocukta (%4,6) hipertansiyon saptandı (>%95 persantil). Çalışma ve kontrol grupları arasında DF, DFYİ, fibrinojen, hsCRP açısından anlamlı fark saptanmazken, çalışma grubundaki vWF değerleri (116,3±52,2 ng/mL), kontrol grubuna (86,8±41,4 ng/mL) göre daha yüksek bulundu (p<0,05). Çalışma ve kontrol grubunun DF, serbest ve total DFYİ, fibrinojen ve vWF düzeyleri, karşılaştırması ve normal değerleri Tablo 2’de özetlenmiştir. Araştırmamızda alınan plazma örneklerinde belirlenen vWF değerleri çalışma grubunda 116,3±52,2 ng/mL (en düşük: 31, en yüksek: 283 ng/mL), kontrol grubunda 86,8±41,4 ng/mL (en düşük: 11, en yüksek: 197 ng/mL) idi. Çalışma grubundaki vWF değerleri, kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı (p<0,05). Çalışma grubunda 12 örnekte, kontrol grubunda beş örnekte vWF değerleri yüksek olarak belirlendi. Araştırmada ayrıca DF, serbest ve toplam DFYİ, fibrinojen, vWF ve hsCRP’nin ailesinde KAH olma üzerine etkisi çok değişkenli, geriye dönük, adimsal lojistik regresyon yöntemiyle incelendi. Doku faktörü, serbest ve total DFYİ, fibrinojen ve hsCRP’nin ailesinde erken yaşta KAH olmayı bağımsız risk etmeni olarak etkilemediği, vWF’nin yüksek



Şekil 1. Çalışma ve kontrol grubundaki olguların vWF değerleri

olmasının ise bağımsız risk etmeni olarak etkili olduğu bulundu [OR: 1,017 (%95 güven aralığında 1,005-1,0029)]. Bu istatistiksel veri vWF’nin değerinin 1 ng/mL artmasının, ailesinde erken yaşta KAH olma olasılığını %1,7 artırdığı anlamına gelmektedir.

Tartışma

Ailesinde erken yaşlarda KAH öyküsünün varlığı, bu hastalığın gelişimi için daha büyük risk etmeni olarak kabul edilmektedir (6). Bu durumun riski artırma mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte ateroskleroza eğilim, tromboza eğilim, enflamasyon olası nedenlerdir (7). Koroner arter hastalığına yol açan ateroskleroza anjiyopatiden daha önce oluşan endotel hasarı, subklinik aterosklerozun en erken belirtisi ve kritik basamağıdır (8). Enflamasyonu, büyüme faktörlerini, hücre adezyonunu, trombozu ve altındaki düz kasın vasküler tonusunu düzenleyen dolaşım salınan endotel hücreleri üretir. Endotelden salınan tromboz ve fibrinolizi düzenleyen hemostatik değişkenlerin artışı, endotelin hasar veya işlev bozukluğunun bir göstergesi olarak düşünülmektedir (9). Bu nedenle birçok araştırmacı ateroskleroza, dolayısı ile KAH’a yol açacak endotel işlev bozukluğunu göstermede özel belirteçler aramışlardır. Trombomodülin, vWF, DF, DFYİ bunlardan birkaçıdır (9-11). Bu çalışma kapsamında ailesinde erken yaşta KAH olan çocuklarda endotel hasar göstergesi olarak DF, DFYİ, vWF ve fibrinojen ile enflamasyon göstergesi olan hsCRP incelenmiştir.

Bu çalışmanın en önemli sonucu ailesinde 55 yaşın altında KAH öyküsü olan çocuklarda vWF’nin yüksek olduğu ve bu belirtecin KAH’ı öngörmeye belirleyici olarak kullanılabileceğidir. Von Willebrand faktör akım stresi fazla olan kapilerlerde hemostaz için gereken, eksikliğinde mukozada kanama eğilimi yaratan önemli bir kan elementidir. Kandaki vWF düzeyinin yüksekliği ise tromboza eğilim yaratır. Ayrıca vWF’nin yüksek olması ateroskleroz oluşumunda önemli bağımsız bir belirteç olarak değerlendirilmektedir. Yüksek akım stresi olan arteriyel bileşmelerde vWF’nin aterom plak oluşumunu hızlandırdığı gösterilmiştir (12). Von Willebrand faktörünün tromboz oluşumunda ve aterosklerozdaki bu önemli rolünün yanı sıra çalışmamıza göre ailesinde erken yaşta KAH olan çocuklarda da yüksek saptanması, erken yaşta başlayan ateroskleroz sürecinin ilk belirteçlerinden biri olarak açıklanabilir. Ölümden sonraki çalışmalarda da

Tablo 2. Çalışma ve kontrol grubunun DF, serbest ve toplam DFYİ, fibrinojen ve vWF düzeyleri ve karşılaştırması				
	Çalışma grubu	Kontrol grubu	Normal değerler	p
DF (pg/mL)	137,9±59,6	131,8±47,4	AD	0-150
Toplam DFYİ (ng/mL)	64,0±15,0	68,2±15,8	AD	0-100
Serbest DFYİ (ng/mL)	19,2±4,5	20,5±4,7	AD	0-20
Fibrinojen (mg/L)	251,8±71,1	243,0±56,0	AD	200-400
vWF (ng/mL)	116,3±52,2	86,8±41,4	<0,05	0-100
hsCRP (mg/L)	1,1±1,2	1,2±1,2	AD	0-0,5

AD: Anlamlı değil, hsCRP: Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein, DF: Doku faktörü, DFYİ: Doku faktörü yolu inhibitörü, vWF: von-Willebrand faktör

aterosklerozun çocukluk döneminde başladığı, birinci on yılın sonunda arterlerde yağlı çizgilenmelerin görüldüğü ve annede hiperkolesterolemi olduğunda yağlı çizgilenmelerin intrauterin yaşamda bile var olduğu bilinmektedir (13). Çalışmamızın sonuçlarına göre aterosklerozun erken belirtisi olarak vWF'nin kullanılabilirliği kanısına varıldı. Oysa Makris ve ark.'ları (14) çalışmamıza benzer şekilde oluşturdukları hasta grubunda babalarında 55 yaşın altında miyokard enfarktüsü (ME) öyküsü olan çocuklarda, sağlıklı kontrollere göre vWF'yi farklı bulmamışlardır. Ancak yalnızca babalarında ME olan çocukların çalışmaya alınması ve kontrol grubunun uygun ve yeterli seçilememesi ile iki çalışmanın sonuçlarının farklılığını açıklayabilir. Buna karşın son yıllarda yapılan başka iki çalışmada ME geçirenlerin çocuklarında FVII ve FXII, fibrinojen, tPAI ile birlikte vWF'yi kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Ancak bu iki çalışmanın yönteminde ebeveynlerin KAH geçirme zamanı dikkate alınmamıştır (15). Von Willebrand faktörünün kan düzeyi normalde %40-%200 arasındadır. Kan grubu 0 olan bireylerde vWF düzeyinin %25 oranında daha düşük olduğu bildirilmiştir (16). Yaş ilerledikçe kan düzeyinde artış görülür. Beta adrenajik uyarılarla, steroid tedavisi ile gebelikte, enflamatuvar hastalıklarda, aterosklerozda, diyabetes mellitusta, böbrek ve karaciğer hastalıklarında ve vaskülitlerde vWF düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir (12). Çalışmamızın önemli bir kısıtlılığı çalışma ve kontrol grubundakilerin kan grubu kaydını almamamızdır. Çalışma ve kontrol gruplarımızı oluşturan hiçbir çocukta vWF'yi artıran kronik hastalık ve ilaç kullanımı öyküsü yoktu.

Araştırmamızda ailesinde erken yaşta KAH olan ve olmayan gruplar arasında fibrinojen düzeyleri arasında farklılık saptanmadı. Fibrinojen pıhtılaşmada en önemli yapı taşlarından biridir. Aktifleşen trombosit bağlanarak kümelenmeyi kolaylaştırır, fibrin oluşumunu başlatır, plazma yoğunluğunu artırır, ayrıca enflamatuvar durumlarda da fibrinojen yüksektir (17). Fibrinojen yüksekliği KAH, tekrar eden kardiyak olaylar, ME'den ölüm için risk etmeni olarak belirlenmiş, KAH'ın risk etmenleri olan sigara içme, şişmanlık, DM ve dislipidemi ile fibrinojen yüksekliği arasında olumlu ilişki bulunmuştur (18). Bizim çalışmamızın sonuçlarına karşın, Makris ve ark.'ları da (14) yaptıkları çalışmada babalarında 55 yaşın altında ME öyküsü olan çocuklarda, sağlıklı kontrollere göre fibrinojeni yüksek bulmuşlardır. Buna karşılık, çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde Shea ve ark.'ları (19) ile Pitsavos ve ark.'ları (20) KAH aile öyküsü olanlarda, plazma fibrinojenini kontrol grubunda yüksek saptamamışlardır.

Araştırmalar, koroner arterdeki hassas aterosklerotik plağın zayıf fibröz şapkasının rüptürü ile akut koroner trombozun oluştuğunu göstermiştir. Bu durumda kana karışan DF, FVII/VIIa'ya bağlanarak pıhtılaşmayı başlatır (21). Koroner lezyonun en trombojenik bileşeni olan plağın lipitten zengin nekrotik merkezi, DF'nin çok fazla olduğu bölgedir. Doku faktörünün FVIIa'ya bağlanması trombin oluşumuna neden olarak, trombosit aktivasyonunu uyarır ve fibrin oluşumu ile koroner arterlerde kısmi veya tam tıkanma sonucu KAH, ME

veya kararsız anjina oluşur (22). Artmış dolaşan DF ile oluşan tromboz, DM, sigara, hiperlipidemi, hipertansiyon ile birlikte kardiyovasküler risk etmeni olarak kabul edilmektedir (23). Çalışmamızda DF ve DFYI değerlerini, ailesinde erken dönemde kalp hastalığı öyküsü olan çocuklarda, sağlıklı kontrollere göre farklı bulmadık. Pıhtılaşma sisteminin aktive olmasındaki çağdaş görüşün temelinde, DF salınım veya belli hücre yüzeylerinde ekspresyonunun artması yer alır. Bu nedenle DF yolunun dizginlenmesi kanın akış dengesi için çok önem kazanmaktadır. Pıhtılaşma sisteminde DF aracılığıyla başlayan ve az miktarda fibrin oluşumu ile sonlanan ilk pıhtılaşma aktivasyonu, endotelden salınan DFYI aracılığı ile engellenir. Yani DFYI, DF ile oluşan pıhtılaşmanın ana inhibitörüdür. Doku faktörü yolu inhibitörü; FXa'yu doğrudan inhibisyonunun haricinde FXa varlığında DF-FVIIa birleşimine negatif geriye dönüşümlü inhibisyon yapar (24,25). Damar endotel DFYI'nin başlıca kaynağıdır ve damarda dolaşan DFYI'nin %50-80'i endotelde saklanır. İnsanlarda ve invitro çalışmalarda, aterosklerotik plaktaki azalmış DFYI bulunması, aterosklerotik lezyondaki arteriyel trombozu azaltmada DFYI'nin DF yolunun bölgesel inhibisyonunda oldukça başarılı olduğu sonucuna varılmıştır (25).

Doku faktörü yolu inhibitörünün, DF'yi engellemenin ötesinde lipoprotein biyokimyasında da etkili olduğu araştırılmıştır. Doku faktörü yolu inhibitörünün lipoprotein lipaz aktivitesini artırdığı ve bu yolla trigliserit hidrolizini de artırdığı belirlenmiştir (26). Brodin ve ark.'ları (26) VLDL uyarısından 10 dakika sonra DFYI RNA'sının artmaya başladığını, endotel hücrelerine bağlanan VLDL ve lipoprotein lipaza yanıt olarak DFYI'nin salındığı sonucuna ulaşmışlardır.

Çalışmamızın farklılığı KAH'da çok defa araştırılan DF ve DFYI'nin, ailesinde erken yaşta KAH olan yakınmasız çocuklarda ilk kez değerlendirilmesidir. Çalışma ve kontrol grupları arasında fark saptanmaması, gelişen aterosklerotik süreçte bu hastalarda olabilecek patofizyolojik değişikliklerde DF ve DFYI'nin henüz değişmemiş olması ile açıklanabilir. Yeni çalışmalarda DFYI'nin antikoagülan aktivitesi ölçülebilmektedir ve sağlıklı bireylerde DFYI'nin antikoagülan aktivitesi ile serbest DFYI'nin kuvvetli uyum gösterdiği bildirilmiştir (27). Bu yeni ölçüm KAH'da ve KAH gelişim riski yüksek bireylerde araştırılmaya devam etmektedir.

Son yıllarda ateroskleroz ile enflamasyon arasındaki ilişkinin tam olarak aydınlatılması, dolaşımdaki bazı enflamatuvar belirteçlerin kardiyovasküler olay gelişme riskini belirlemede yol gösterici olarak kullanılabilirliği düşüncesini doğurmuştur (28). Bu belirteçler arasında en yoğun kanıtlar CRP ile ilişkilidir. Bilinen bir kalp hastalığı olmayan kişilerde ve KAH ile başvuran hastalarda gelişebilecek kalp olaylarını belirlemede CRP'nin yeri olduğunu gösteren çok sayıda veri bulunmaktadır. Orta derecede veya yüksek CRP değerleri, diğer risk etmenlerinin varlığından bağımsız olarak artmış kardiyovasküler olay riskine eşlik etmektedir. C-reaktif protein aterosklerotik plak içerisinde düz kas hücresi ve makrofajlarca da üretilir ve bu da aterosklerotik plağın

duyarlılaşmasında ve rüptüründe rol oynar. C-reaktif protein ayrıca; dolaşan monositleri aktive ederek plak yakınına çeker, endotel işlevlerinin bozulmasına katkıda bulunur, sitokin salınımı ve kompleman sisteminin aktivasyonunu sağlar, hücre dışı matriksin yeniden düzenlenmesini (remodeling) kolaylaştırır. Doku faktörü sentezinin uyarılması ile trombotik olayın başlamasını da CRP sağlar. İnterlökin 1, 6, 18, CD40/CD40 kompleksi de CRP gibi ateroskleroz plağının zayıflamasında ve trombozunda önemli rol oynar. Bu sitokinler bölgesel ve sistemik olarak etki ederler. Bu karmaşık bilmece sonucunda KAH'da monosit ve nötrofillerden, dolaşan trombositlerden, endotel hücrelerinden veya aterosklerotik plağın kendisinden, enflamatuvar yanıtı karşı salınan DF'nin plazma miktarı artar (28,29).

C-reaktif protein artışı damar duvarında artmış enflamatuvar durumun göstergesidir. Birçok risk etmeni olan KAH'lı hastalarda CRP artışı tekrarlayan iskemi, ME ve ani kalp ölümü belirteçidir (29). Çalışmamızda ailesinde erken yaşta KAH öyküsü olan çocuklarda hsCRP'yi sağlıklı kontrollere göre farklı bulmadık. Bu durum yeni gelişen aterosklerotik süreçte hsCRP'nin henüz artmadığını, yani damar duvarındaki enflamasyonun ateroskleroza henüz katkı sağlamadığını gösterebilir.

Ailesinde erken yaşta KAH öyküsü olan çocuklarda yaptığımız bu çalışmada, erken yaş olarak 55 yaş seçilmiştir. Bu konuda yapılmış çoğu çalışmada erken yaş sınırı olarak bizim gibi 55 yaş seçilirken (30-32), Mansur ve ark.'ları (5) 45, Jomini ve ark.'ları (33) erkekte 50 yaş, kadında 55 yaş, Hauser ve ark.'ları (34) ise erkeklerde 51 yaş, kadınlarda 56 yaş, Amerikan Kolesterol Eğitim Programı ise erkekte 55 yaş, kadında 65 yaş seçmiştir (17). Erken yaş olarak 55 yaşından daha düşük eşik belirlemek, özellikle 45 yaş ve altında KAH olan hastaların çoğunda ailevi hiperkolesterolemi olabileceğinden uygun değildir. Daha yüksek yaşlarda riski artıran erken yaş durumu özelliğini kaybeder. Bu nedenle biz de literatürle uyumlu olarak 55 yaş sınır olarak kabul ettik.

Araştırmamızın bir kısıtlılığı risk etkeni olarak sadece aile öyküsü kullanılmasıdır. İleriye dönük çalışmalarda aynı belirteçlerin şişmanlık, hiperlipidemi, diyabet gibi birden fazla risk etkeni taşıyan gruplarda çalışılması ve toplam riskin belirlenmesi yararlı olabilir (35).

Çalışmamızda ailesinde erken yaşta KAH öyküsü olan çocuklarda hemostatik belirteçlerden DF, serbest ve toplam DFYİ, fibrinojen ve enflamatuvar belirteçlerden hsCRP'yi sağlıklı kontrollere göre farklı bulmadık. Bu durum yeni gelişen aterosklerotik süreçte bu belirteçlerin henüz artmadığını, yani damar duvarındaki enflamasyon ve trombotik sürecin ateroskleroza henüz katkıda bulunmadığını düşündürdü. Von Willebrand faktör ise erken aterosklerotik hastalığı öngörmeye belirteç olarak kullanılabilir. Bu konuda geniş çaplı, ileriye dönük, rastgele çalışmalara gereksinim vardır. İleride çalışmamıza benzer araştırmalarda saptanabilecek yeni risk belirteçleri bulunduğu, KAH gelişimi daha önceden belirlenebilecek ve risk altındaki bu çocukların yaşam

biçimi değiştirilerek ve tedavi seçenekleri uygulanarak KAH gelişimi önenebilecektir.

Çıkar çatışması: Bildirilmedi.

Kaynaklar

1. Starc GTJ. Management of hyperlipidemia in children. *Ped Card* 2001; 12: 205-13. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
2. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, ve ark. On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. *TKD* 2001; 29: 8-19.
3. Reis EC, Kip KE, Marroquin OC, et al. Screening children to identify families at increased risk for cardiovascular disease. *Pediatrics* 2006; 118: 1789-97. (Abstract) / (PDF)
4. Murabito JM, Nam BH, D'agostino RB, Lloyd-Jones DM, O'Donnell CJ, Wilson WF. Accuracy of offspring reports of parental cardiovascular disease history: The Framingham offspring study. *Ann Intern Med* 2004; 140: 434-40. (Abstract)
5. Mansur AD, Mattar APL, Rolim AL, et al. Distribution of risk factors in parents and siblings of patients with early coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol* 2003; 80: 582-4. (Abstract) / (Full Text)
6. Nasir K, Michos ED, Rumberger JA, et al. Coronary artery calcification and family history of premature coronary heart disease. Sibling history is more strongly associated than parental history. *Circulation* 2004; 110: 2150-6. (Abstract) / (PDF)
7. Gaeta G, De Michele M, Cuomo S, et al. Arterial abnormalities in the offspring of patients with premature myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000; 343: 840-6. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
8. Chara M, Tousoulis D, Stefanadis C. Early atherosclerosis in children. Diagnostic approaches and therapeutic strategies. *Intern J Cardiol* 2005; 109: 152-9. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
9. Rigla M, Mateo J, Fontjuberta J, Souto JC, Leiva A, Perez A. Normalization of tissue factor pathway inhibitor activity after glycemic control optimization in type 1 diabetic patients. *Thromb Haemost* 2000; 84: 223-7. (Abstract)
10. Onat A, Hergenç G, Yıldırım B, ve ark. Türk erişkinlerde kanda fibrinojen düzeyleri ve bazı risk parametreleri ile ilişkileri. *TKD* 2000; 28: 115-20. (Abstract)
11. Al-Nozha MM, Abdel-Gader AM, Arafah MR, Al-Maatouq MA, Al-Shahid MS, Al-Harhi SS. Tissue factor pathway inhibitor, natural coagulation inhibitors and hemostatic activation markers in patients with acute coronary syndromes. *Saudi Med J* 2005; 26: 937-42. (Abstract)
12. Gürsel T. Von willebrand hastalığı Türk toplumundaki prevalansı, kliniği ve genetik özellikleri. II. Ulusal Tromboz, Hemostaz ve Anjiyoloji Kongresi. Kasım, Türkiye, İstanbul; özet kitabı: 2001:29-32.
13. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, et al. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: fate of early lesions in children (FELIC) study. *Lancet* 1999; 354: 1234-41. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
14. Makris TK, Hatzizacharias AN, Krespi PG, et al. Markers of risk in young offspring with paternal history of myocardial infarction. *Intern J Cardiol* 2003; 89: 287-93. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
15. Pankow JS, Folsom AR, Province MA, et al. Family history of ischemic heart disease and hemostatic variables in middle aged adults. *Thromb Haemost* 1997; 77: 87-93. (Abstract)
16. Nathan DG, Orkin SH. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 5th edition, volume 2. Philadelphia: WB Saunders Company, 2002; 1631-59.
17. Robinson DM, Schwahn C, Alte D, John U, Felix SB, Völzke H. Plasma fibrinogen levels are associated with a strong family history of myocardial infarction. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004; 15:4 97-502. (Abstract)

18. Wilhemsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtien K, Larson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *New Engl J Med* 1984; 311: 501-5. ([Abstract](#))
19. Shea S, Isasi CR, Couch S, et al. Relations of plasma fibrinogen level in children to measures of obesity, the (G-455-->A) mutation in the beta-fibrinogen promoter gene, and family history of ischemic heart disease: the Columbia University BioMarkers Study. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 737-46. ([Abstract](#)) / ([PDF](#))
20. Pitsavos C, Skoumas J, Demellis J, et al. Influence of biological factors on lipid and fibrinogen measurements in young men. An epidemiological study in 2009 recruits. *Eur Heart J* 1998; 19: 1642-7. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
21. Mackman N. Role of tissue factor in hemostasis thrombosis and vascular development. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1015-22. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
22. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high risk plaque. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 937-54. ([Abstract](#)) / ([PDF](#))
23. Sambola A, Osende J, Hathcock J, et al. Role of risk factors in the modulation of tissue factor activity and blood thrombogenicity. *Circulation* 2003; 107: 973-7. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
24. Morange PE, Blankenberg S, Alessi MC, et al. Atherogene Investigators. Prognostic value of plasma tissue factor and tissue factor pathway inhibitor for cardiovascular death in patients with coronary artery disease: the AtheroGene study. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 475-82. ([PDF](#))
25. Caplice NM, Mueske CS, Kleppe LS, Simari RD. Presence of tissue factor pathway inhibitor in human atherosclerotic plaques is associated with reduced tissue factor activity. *Circulation* 1998; 98: 1051-7. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
26. Brodin E, Iversen N, Hansen JB. Impact of native VLDL on tissue factor pathway inhibitor in endothelial cells and interactions between TFPI and lipoprotein lipase. *J Lab Clin Med* 2006; 147: 167-73. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
27. Dahm AE, Andersen TO, Rosendaal F, Sandset PM. A novel anticoagulant activity assay of tissue factor pathway inhibitor I (TFPI). *J Thromb Haemost* 2005; 3: 651-8. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
28. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke* 2001; 32: 2575-9. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
29. Margaglione M, Cappucci G, Colaizzo D, Vecchione G, Grandone E, Di Minno G. C-reactive protein in offspring is associated with the occurrence of myocardial infarction in first-degree relatives. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 198-203. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
30. Samani NJ, Burton P, Mangino M, et al. A genome-wide linkage study of 1933 families affected by premature coronary artery disease. The British Heart Foundation (BHF) Family Heart Study. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 1011-20. ([Abstract](#))
31. Antal M, Regoly-Merei A, Mesko E, et al. Incidence of risk factors in parents with acute myocardial infarction at young age and in their children. *Orv Hetil* 2004; 145: 2477-83. ([Abstract](#))
32. Kelishadi R, Zadegan NS, Nadery GA, Asgary A, Bashardoust N. Atherosclerosis risk factors in children and adolescents with or without family history of premature coronary artery disease. *Med Sci Monit* 2002; 8: 425-9. ([Abstract](#))
33. Jomini V, Oppliger-Pasquali S, Wietlisbach V, et al. Contribution of major cardiovascular risk factors to familial premature coronary artery disease: the GENECARD Project. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 676-84. ([Abstract](#)) / ([PDF](#))
34. Hauser ER, Crossman DC, Granger CB, et al. Genome-wide scan for early-onset coronary artery disease in 438 families. The GENECARD Study. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 436-47. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
35. Guran O, Akalin F, Ayabakan C, Dereli FY, Haklar G. High sensitivity C-reactive protein in children at risk for coronary artery disease. *Acta Paediatr* 2007; 96: 1214-9. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))