

KORONER ARTER HASTALARINDA HOMOSİSTEİN VE D-DİMER İLİŞKİSİ

Fehime B. AKSUNGAR¹, Müge CANER²,
Müslüm ŞAHİN³, Nuri KURTOĞLU³

ÖZET

Amaç: Son yıllarda yapılan çalışmalarda, hiperhomosisteineminin, endotel işlevlerinin bozarak prokoagülan faktörlerin aktivasyonuna ya da antikoagülan mekanizmaların bozulmasına neden olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda, serum yüksek homosistein seviyeleri ve fibrin oluşumu arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Yöntem: Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde koroner anjiyografi uygulanan 150 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar, anjiyografik değerlendirmeye göre patolojik (3 damar hastası olan, 102 hasta) ve normal (damar tıkanıklığı olmayan, 48 hasta) olarak ikiye ayrıldı. Hastalardan anjiyografi öncesi plazma ve serum örnekleri alındı. Serum örneklerinde total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), trigliseridler, üre nitrojeni (BUN), kreatinin ve homosistein, plazma örneklerinde ise protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), fibrinojen ve fibrin yıkım ürünleri (D-dimer) çalışıldı.

Bulgular: Protrombin zamanı (PT), aPTT, fibrinojen, BUN ve kreatinin seviyeleri iki hasta grubunda da fizyolojik sınırlarda bulundu. Kolesterol ve LDL seviyeleri ile homosistein seviyeleri arasında bir korelasyon yoktu. Patolojik ve normal grup ortalaması karşılaştırıldığında homosistein ve D-dimer seviyeleri açısından anlamlı fark tespit edildi. Ayrıca tüm hastaların homosistein ve D-dimer seviyeleri karşılaştırıldığında iki parametre arasında pozitif korelasyon ($r = 0.72$) saptandı. D-dimer seviyeleri yüksek bulunan patolojik grup hastalarının, %76.9'unda, homosistein seviyeleri de yüksek idi.

Sonuç: D-dimer yüksekliği, fibrin oluşumu ve bunun sonucunda fibrinolitik aktivitenin arttığını göstermektedir. Homosistein ve D-dimer seviyelerinin aynı hastalarda yüksek bulunması, hiperhomosisteinemi ve fibrin oluşumuna yakınlık arasında bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir.

İÇERİK ÖZETİ

Çalışmamıza, koroner anjiyografi uygulanan 150 hasta dahil edildi. Hastalar, anjiyografik değerlendirmeye göre patolojik ve normal olarak ikiye ayrıldı. Hastalardan anjiyografi öncesi plazma ve serum örnekleri alındı. Serum örneklerinde lipid seviyeleri, homosistein, plazma örneklerinde ise pıhtılaşma testleri ile fibrinojen ve D-dimer çalışıldı. Patolojik ve normal grup ortalaması karşılaştırıldığında, pıhtılaşma testleri ve fibrinojen seviyeleri açısından anlamlı bir fark bulunamadı. Homosistein ve D-dimer seviyeleri arasında iki grupta anlamlı fark tespit edildi. D-dimer seviyeleri yüksek bulunan patolojik grup hastalarının, %76.9'unda, homosistein seviyeleri de yüksek saptandı. Homosistein ve D-dimer seviyelerinin aynı hastalarda yüksek bulunması, hiperhomosisteinemi ve fibrin oluşumuna yakınlık arasında bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir.

HOMOCYSTEINE AND D-DIMER GENERATION IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

Aim: Recent studies suggest that, hyperhomocysteinemia may stimulate procogulant factors or impair anti-coagulant mechanisms by effecting normal endothelial functions. We have investigated the relationship between high homosistein levels and fibrin generation.

Method: 150 patients who had coronary angiography in Maltepe University, School of Medicine Hospital are studied. Patients were classified as pathologic (102 patients with three vessel disease) and normal (48 patients with no vessel disease) according to angiographic evaluation. Serum and plasma samples were taken from the patients before angiography. Total cholesterol, low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), triglycerides, blood urea nitrogen (BUN), creatinine and homocysteine levels were measured in serum samples and prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT), fibrinogen and fibrin degradation products (D-dimer) were measured in plasma samples.

1 Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul

2 Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

3 Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Results: Prothrombin time, aPTT, fibrinogen, homocysteine, D-dimer, BUN and creatinine levels were in physiologic limits in all patients. No significant correlation was found with homocysteine levels and total cholesterol levels or LDL levels. However, in pathologic group, 76.9% of patients who had high D-dimer levels, had high homocysteine levels, too.

Conclusion: Our findings regarding high D-dimer levels and high homocysteine levels being in the same patients suggest that, there may be a positive correlation between high D-dimer levels and hyperhomocysteinemia.

SUMMARY

We have investigated the relationship between high homocysteine levels and fibrin generation. 150 patients who had coronary angiography were studied. Patients were classified as pathologic and normal according to angiographic evaluation. Clotting tests, lipid levels, fibrinogen, D-dimer and homocysteine levels were measured in blood samples. In pathologic group, 76.9% of patients who had high D-dimer levels, had high homocysteine levels, too. Our findings suggest that, there may be a positive correlation between high D-dimer levels and hyperhomocysteinemia.

GİRİŞ

Koroner damar hastalıklarının altında yatan patofizyoloji dünyada ve ülkemizde birçok grup tarafından araştırılmaktadır ve gün geçtikçe yeni mekanizmalar üzerinde durulmaktadır. Aterosklerotik damar hastalıklarında, hiperhomosisteineminin önemli bir bağımsız risk faktörü olduğu bilinmektedir (1). Yüksek plazma homosistein düzeylerinin kardiyovasküler hastalık oluşumundaki rolü ve mekanizmaları ise günümüzde hala tartışılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda hiperhomosisteineminin, endotel işlevlerini bozarak prokoagülan faktörlerin aktivasyonuna ya da antikoagülan mekanizmaların bozulmasına neden olabileceği düşünülmektedir (2,3). Homosistein, metiyonin ve sistein arasındaki metabolik yolda rol alan mikst bir aminoasittir. Metiyonin katabolizmasında bir çok B vitamini koenzim olarak görev yapmaktadır. Sağlıklı popülasyonlarda folik asit, vitamin B12 ve pridoksin eksikliğinde hafif hiperhomosisteinemi bildirilmiştir (4,5).

Çapraz bağlanmış fibrinin, plazminle parçalanması sonucu açığa çıkan D-dimer (Fibrin yıkım ürünü) seviyeleri, dolaşımdaki fibrin döngüsünü göstermektedir (6). Akut venöz tromboembolizm veya sepsis gibi hastalıklarda plazma D-dimer seviyeleri çok yüksek bulunmaktadır (>2000ng/mL) (7). Hafif yüksek plazma D-dimer seviyeleri (500-2000 ng/mL) ise koroner kalp hastalığına da bağlı olabilen intra-arteryel kökenli fibrin döngüsünün arttığını göstermektedir (7,8).

Çalışmamız, üniversitemizde halen yürütülmekte olan, koroner kalp hastalarında, genetik olarak arteryel tromboza yatkınlık üzerine yapılan geniş çaplı araştırmanın bir bölümüdür. Bu bölümde koroner arter hastalarında homosistein seviyeleri ve fibrin oluşumu üzerine etkileri araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, Maltepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri tarafından Nisan-Temmuz 2003 tarihleri arasında koroner anjiyografi uygulanan 48-69 (ortalama 57 ± 6.2) yaşları arasında 64 kadın, 86 erkek toplam 150 hasta dahil edildi. Diabetes mellitusu olan, hipertansif hastalar ve antikoagülan tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Selektif koroner anjiyografi sağ femoral yol kullanılarak Judkins tekniği ile yapıldı. Koroner arterler sol anterior oblik ve sağ anterior oblik pozisyonlarda kraniyal ve kaudal açılımlar da kullanılarak görüntülendi. Sol ana koroner arter, sol ön inen arter (LAD), sol sirkumfleks arter ve sağ koroner arterlerin her birinde ya da bunların büyük yan damarlarında, lümen çapında en az %50 darlığa neden olan aterom plakları anlamlı kabul edildi. Koroner anjiyografi görüntüleri bu konuda deneyimli iki araştırmacı tarafından birbirinden bağımsız olarak değerlendirildi.

Hastalar, cinsiyet farkı önemsenmeden, anjiyografik değerlendirmeye göre, 3 damar tıkanıklığı olan (102 hasta-patolojik grup-43 kadın 59 erkek) ve damar tıkanıklığı olmayan kontrol hastaları (48 hasta-normal grup-21 kadın, 27 erkek) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Hastalardan, anjiyografi öncesi plazma ve serum örnekleri, anjiyografi sonrası ise sadece plazma örnekleri alındı. Serum örneklerinde total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), trigliseridler, üre nitrojeni (BUN), kreatinin, vitamin B12, folik asit ve homosistein, plazma örneklerinde ise protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), fibrinojen ve fibrin yıkım ürünleri (D-dimer) çalışıldı. Biyokimyasal parametreler, Dimension RxL (Dade-Behring-ABD), vitamin B12 ve folik asit, Access (Beckman-Coulter, İngiltere) otoanalizörleri ile çalışıldı. Homosistein, FPIA yöntemi ile (IMX-Abbot-ABD), D-dimer, ELFA yöntemi ile (VIDAS-BioMérieux-Fransa), PT, aPTT, ve fibrinojen ise mikrokoagülometre (Sigma-ABD) ile çalışıldı. Anjiyografi sonrası alınan plazma örneklerinde, yapılan invazif (örseleyici) işlemin fibrin oluşumu üzerine etkisinin olup olmadığını gösterebilmek amacıyla sadece D-Dimer düzeyleri ölçüldü. İstatistiksel karşılaştırmalar, tek yönlü ANOVA testi, korelasyon analizleri ise Spearman Rank korelasyon testi kullanılarak yapıldı ve 0.05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

İki hasta grubu arasında, total kolesterol ve LDL seviyeleri açısından belirgin bir fark saptanamadı ancak HDL seviyeleri normal grupta hafif olarak yüksek saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 1). Kolesterol ($r = 0.23$) ve LDL ($r = 0.17$) seviyeleri ile homosistein seviyeleri arasında bir korelasyon bulunamadı. Patolojik ve normal grup arasında PT, aPTT, BUN, kreatinin, fibrinojen seviyelerinin ortalaması karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. D-dimer ve homosistein seviyelerinin ortalaması karşılaştırıldığında ise, patolojik grup hastalarında her iki parametre de istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 1).

Tablo 1. Patolojik (3 damar hastası) ve normal (damar hastası olmayan-kontrol grubu) hasta ortalamalarının karşılaştırılması. Değerler ortalama \pm SD olarak verilmiştir.

		Patolojik	Normal
Tot. Kolesterol	(mg/dL)	296 \pm 42	283 \pm 36
LDL	(mg/dL)	204.3 \pm 32	216.3 \pm 17
HDL	(mg/dL)	22 \pm 7.2	38 \pm 5.6*
VLDL	(mg/dL)	68 \pm 12	52 \pm 21
Trigliserid	(mg/dL)	259 \pm 32	211 \pm 36
Fibrinojen	(mg/dL)	315 \pm 45	357 \pm 73
Homosistein	(μ mol/L)	20.78 \pm 8.4	16.95 \pm 7.8**
D-dimer	(ng/mL)	742 \pm 87	385 \pm 75**
PT	(saniye)	12.3 \pm 0.9	12.9 \pm 0.6
aPTT	(saniye)	29.8 \pm 0.8	29.3 \pm 0.5
BUN	(mg/dL)	19 \pm 5.3	21 \pm 3.2
Kreatinin	(mg/dL)	0.9 \pm 0.58	0.9 \pm 0.61
Vitamin B12	(pg/mL)	282 \pm 53.2	247 \pm 76.5
Folik Asit	(ng/mL)	16 \pm 6.2	18 \pm 3.4

* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$

Patolojik grup hastalarından elde edilen bulgular daha detaylı olarak incelendiğinde, her iki parametre için ortalama değerleri yükselten 26 hasta tespit edildi. Bu 26 (%25.4) hastada D-dimer seviyeleri, fizyolojik sınırın üzerindeydi ve yine aynı hastaların 20 tanesinde (%76.9) homosistein seviyeleri de yüksek (> 12.0 μ mol/L) bulundu (Tablo 2).

Patolojik grupta yukarıda bahsedilen 26 hastanın dışında kalan 76 hastada ortalama D-dimer düzeyleri 416 ± 58 ng/mL, homosistein düzeyleri ise 18.15 ± 5.3 μ mol/L olarak bulundu. Bu değerler kontrol grubunun ortalama değerleri ile karşılaştırıldığında sayısal olarak yüksek bulunmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Tüm hastaların değerleri karşılaştırıldığında, D-dimer ve homosistein düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r = 0.71$, $p < 0.001$, güven aralığı 0.66-0.75). Öl-

çülen parametrelerin ortalama \pm SD değerleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 2. Plazma D-dimer seviyeleri yüksek bulunan 26 patolojik grup hastasının, fibrinojen, D-dimer ve homosistein değerleri gösterilmiştir.

Hasta No	Fibrinojen (mg/dL)	D-dimer (ng/mL)	Homosistein (μ mol/L)
7	351	567	11,89
12	296	1023	9,6
14	249	2158	18,19*
18	380	1509	14,56*
21	240	1020	11,72
26	302	1348	15,01*
27	310	2567	23,41*
33	251	2108	17,51*
39	340	1545	18,96*
41	270	1574	17,46*
47	296	540	10,92
53	315	2500	22,31*
62	350	1043	17,05*
66	275	1710	11,06
67	321	2670	17,53*
72	296	1237	16,4*
75	265	554	11,79
78	318	518	13,61*
89	340	2005	21,92*
95	313	1034	17,81*
97	251	562	16,44*
103	390	1051	18,46*
125	293	561	13,57*
129	305	2556	19,43*
136	270	1012	18,23*
145	371	1089	25,36*

*Fizyolojik sınırın (< 12 μ mol/L) üzerinde bulunan homosistein düzeyleri.

Toplam 150 hastadan, 4'ünde (%2.6) D-dimer seviyeleri, anjiyografi öncesinde < 500 ng/mL iken, anjiyografi sonrasında 1000-2000 ng/mL arasında bulundu.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, 3 damar tıkanıklığı olan patolojik hasta grubuyla, hasta olmayan kontrol grubu karşılaştırıldığında patolojik grup hastalarında homosistein seviyeleri yüksek saptanmıştır. Hafif hiperhomosisteinemi olan insan ve hayvanlarla yapılan son çalışmalarda, homosistein ve damar hastalığı ilişkisinin altında yatan mekanizmalar daha anlaşılır hale gelmiştir. Bu tür çalışmalarla, plazma yüksek homosistein düzeylerinin, hem damar duvarındaki endotel tabakasına hasar verdiği hem de pıhtılaşma sistemin-

de bozukluk yarattığı gösterilmiştir. Bu bulguların da ışığında hiperhomosisteineminin etki mekanizmaları çok-etkenli olarak kabul edilmektedir (4,9) ve hiperhomosisteinemi sonucu gelişen endotel hücre hasarı, muhtemelen patolojik sürecin başlangıcıdır (10). Homosistein araştırmaları birliği (Homocysteine Studies Collaboration) tarafından yapılan bir meta-analiz sonucunda, yüksek plazma homosistein düzeyleri, inme ve koroner kalp hastalıklarında birinci derece risk faktörü olarak ilan edilmiştir (1). Plazma homosistein düzeyleri vitamin B12 ve folat düzeyleriyle yakından ilişkilidir (4,5), ancak çalışmamızın sonucunda bu iki vitamin ve homosistein düzeyleri uyumlu bulunmamıştır. Bu uyumsuzluk, homosistein metabolizmasının düzenleyici enzimlerinden biri olan metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enziminde ya da diğer enzimlerde aktivasyon değişikliğine neden olabilecek gen polimorfizimleri ile açıklanabilir. Bu konuya moleküler düzeyde yapılan genetik araştırmaların sonuçları ışık tutacaktır.

Çalışmamızda, ayrıca tüm hastalar incelendiğinde, plazma D-dimer düzeyleri yüksek bulunan 3 damar hastalarının % 79.6'sında homosistein düzeyleri de yüksek bulunmuştur. D-dimer yüksekliği, fibrin oluşumu ve/veya fibrinolitik aktivitenin arttığını göstermektedir (6,7,8). Önceden bilinen vasküler hastalığı olmayan bireylerde bile, plazma D-dimer düzeylerinin fizyolojik sınırların üzerinde olmasının, koroner kalp hastalığı açısından % 70 daha fazla risk oluşturduğu gösterilmiştir (6,11). Çalışmamızda, homosistein ve D-dimer seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptanmış olması, hiperhomosisteinemi ve fibrin oluşumuna yatkınlık arasında bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan çok değişkenli bir araştırmada, kronik inflamasyon ve fibrinojene göre yapılan düzeltmelerden sonra bile homosistein ve D-dimer düzeylerinin patolojik açıdan uyumlu olduğu gösterilmiştir (2).

D-dimer ve homosistein yüksekliğinin bir arada bulunduğu patolojik grup hastalarının anjiyografik incelemeleri tekrar değerlendirildiğinde, aterosklerotik lezyonlar ve endotel yapısında diğer patolojik grup hastalarına göre bir fark tespit edilememiştir. Bu değerlerin birlikte yüksekliğinin nedenleri, deneysel veya moleküler düzeyde planlanan doku araştırmaları ile incelenmelidir. Fibrinojen ve D-dimer, koagülasyon sisteminin aktivasyonunu gösteren parametreler arasında olmasına rağmen hastalarımızın plazma fibrinojen ve D-dimer düzeyleri birbiriyle uyum içinde değildir. Bundan önce yapılmış çalışmaların bazılarında da bu iki parametre arasında minimal korelasyon rapor edilmiş ve bu çalışmalar, D-dimer'ı koroner arter hastalıkları açısından bağımsız risk faktörü olarak ilan etmişlerdir (6,11,12). Fibrinojen, karaciğerde sentezlenen bir plazma proteindir. Pıhtılaşmanın son aşamasında rol alır ve aynı zamanda bir akut faz proteindir. Koagülasyon zinciri ak-

tive olunca, fibrinojenden fibrinopeptid A ve B parçaları ayrılır ve geride kalan kısım polimerize fibrin halini alır. Plazma fibrinojen düzeyleri, inflamatuvar reaksiyonlarda 24-48 saat içinde yükselmektedir. Dolayısı ile vücuttaki herhangi bir akut inflamatuvar cevap sırasında plazma D-dimer ve fibrinojen düzeylerinin uyumu bozulabilmektedir. Bununla birlikte, çalışmamızda fibrinojen ölçümleri, Clauss yöntemi ile yapılmıştır. Clauss yöntemi,, pıhtılaşabilen fibrinojen ölçümü temeline dayanmaktadır ve rutin laboratuvarlarda otomatize mikrokoagülometrelerle çalışılmaktadır. Ancak, özellikle plazmada aynı anda fazla miktarda fibrin yıkım ürünü de varsa fibrin oluşumu sırasında polimerizasyon baskılanmakta ve pıhtılaşma zamanı yanlış olarak uzamış tespit edilebilmektedir (13). Bunun sonucunda da fibrin miktarları yine yanlış olarak düşük bulunabilmektedir. Sweetnam ve arkadaşları, fibrinojen ölçümlerinde, ısı-çöktürmesi ile nefelometrik olarak konsantrasyon ölçümlerinin özellikle minimal değişikliklerde ve kardiyovasküler hastalık takiplerinde daha hassas olduğunu göstermişlerdir (14).

Çalışmamızda, koroner anjiyografi ile değerlendirilen ve 3 damar tıkanıklığı olduğu tespit edilen hastalarda diğer biyokimyasal parametrelerin yanı sıra plazma homosistein, D-dimer ve fibrinojen seviyelerinin karşılaştırılması yapılmıştır. Bulgularımız, yüksek homosistein seviyelerinin yüksek D-dimer seviyeleri ile birlikte olduğunu göstermiş ve klinik olarak, hastaların koroner arter hastalığı risk değerlendirmesi sırasında, homosisteinin yanı sıra, plazma D-dimer düzeylerinin de izlenmesinin yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda elde edilen bulguların, daha fazla sayıda hasta popülasyonu ile yapılan çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Bu çalışmada, aynı zamanda koroner anjiyografi öncesi ve sonrası fibrin oluşumunda bir değişiklik olup olmadığı araştırılmış ve elde edilen bulgulara göre, yapılan invazif (örseleyici) işlemin, fibrinolitik aktivitede belirgin bir değişikliğe neden olmadığı saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke. JAMA 2002;288:2015-2022
2. Klerk M, Verhoef P, Verbruggen B. Effect of homocysteine reduction by B-vitamin supplementation on markers of clotting activation. Thromb Haemost. 2002, 9 ;88(2): 230-5
3. Soysal D, Savaş S, Susam İ, Çevik Ç, Göldeli E, Sözmen E. The association of plasma homocysteine, cardiac risk factors and serum nitrite in patients with coronary artery disease, cardiac syndrome X and healthy subjects. Anadolu Kardiyol Derg, 2003;3:26-34

4. Selhub J: Homocysteine metabolism. *Annu Rev Nutr* 1999; 19:217-246
5. Schreiner PJ, Wu KK, Malinow MR, Stinson VL, Szklo M, Nieto FJ, Heiss G: Hyperhomocyst(e)inemia and hemostatic factors: The atherosclerosis risk in communities study. *Ann Epidemiol* 2002;12:228-236
6. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L: Fibrin D-dimer and coronary heart disease. Prospective study and Meta-Analysis. *Circulation* 2001;103: 2323-2327
7. Lowe GDO, Rumley A. Use of fibrinogen and fibrin D-dimer in prediction of arterial thrombotic events. *Thromb Haemost.* 1999; 82: 667-672
8. Lip GYH, Lowe GDO. Fibrin D-dimer: a useful clinical marker of thrombogenesis? *Clin Sci Mol Med.* 1995; 89: 205-214
9. Gerdes VE, Hovinga HA, Ten Cate H, Macgillavry MR, Leijte A, et al: Homocysteine and markers of coagulation and endothelial cell activation. *J Thromb Haemost* 2004;2(3):445-451
10. Schreiner PJ, Wu KK; Malinow MR. Hiperhomocysteinemia and hemostatic factors: the atherosclerosis risk in communities study. *Ann Epidemiol* 2002, 5,12 (4):228-36
11. Lowe GDO, Yarnell JWG, Sweetnam PM et al: Fibrin D-dimer, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor, and the risk of major ischaemic heart disease in the Caerphilly study. *Thromb Haemost* 1998;79:129-133
13. Tataru M-C, Heinrich J, Junker R, et al: D-dimers in relation to the severity of arteriosclerosis in patients with stable angina pectoris after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999;20:1493-1502
14. Wagner C., Dati F. Fibrinogen. In Thomas L. Editor, 1st edition, *Clinical Laboratory Diagnostics, Use and assessment of clinical laboratory results.* TH-Books;1998.p611.
15. Sweetnam PM, Yarnell JWG, Lowe GDO, et al: The relative power of heat-precipitation nephelometric and clottable (Claus) fibrinogen in the prediction of ischemic heart disease: The Caerphilly study and Speedwell studies. *Br J Haematol* 1998;100:582-588

İletişim Adresi:

Yard. Doç. Dr. Fehime Benli Aksungar,
Maltepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi,
Atatürk Cad. Çam Sok., No 3/A, Maltepe, İstanbul
Tel: 0 (216) 399 9750
Fax: 0 (216) 370 9719, 0(216) 457 5979
E-mail: fehimebenli@gmail.com