



# Faktör VIII Düzeyi İle Koroner Arter Hastalığı Arasındaki İlişki

## The Relationship Between Factor VIII and Coronary Artery Diseases

Cenk Emre Meral, Mehmet Burak Aktuğlu\*, Hür Hassoy\*\*, Zeynep Karaali, Taner Alioğlu, Onur Kırkırlar\*\*\*, Şencan Acar\*\*\*\*, Mehmet Kendir, Sadrettin Özge Erez\*\*\*\*\*, Tuğcan Erus\*\*\*\*\*, Samet Sayılan

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

\*Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

\*\*Ege Üniversitesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

\*\*\*Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı, Edirne, Türkiye

\*\*\*\*Zile Devlet Hastanesi, Tokat, Türkiye

\*\*\*\*\*Artvin Borçka Devlet Hastanesi, Artvin, Türkiye

\*\*\*\*\*İstanbul Silivri Devlet Hastanesi, İstanbul, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Kardiyovasküler hastalıklar dünya çapında mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Kanıtlar, aterosklerotik vasküler hastalıkların patogeneğinde hemostatik sistemin önemli rol oynadığını ortaya koymaktadır. Biz çalışmamızda, koroner arter hastalığı (KAH) ile faktör VIII (F VIII) düzeyleri arasındaki ilişki olup olmadığını saptamayı amaçladık.

**Yöntem:** Çalışmamıza 60 hasta dahil edildi. Hastaların efor testi öncesi ve sonrasında F VIII düzeyleri incelendi, tüm hastalara standart Bruce protokolü uygulandı, test sonucu pozitif olarak saptanan ve uygun olduğu belirtilen hastalara koroner anjiyografi uygulandı.

**Bulgular:** Hastaların egzersiz testi öncesi ve sonrası F VIII düzeylerinin karşılaştırılmasında, egzersiz sonrasında F VIII düzeylerinin ileri düzeyde anlamlı oranda ( $p=0.000$ ) yüksek olduğu bulundu. Sigara içen ve içmeyen hasta grupları arasında, Treadmill egzersiz testi öncesi bazal F VIII düzeyleri karşılaştırılmasında sigara içmeyenler lehine anlamlı istatistiksel fark saptandı ( $p=0.001$ ). Faktör VIII düzeyleri cinsiyete göre değerlendirildiğinde ise, kadın hastalar lehine hem treadmill egzersiz testi öncesi ( $p=0.002$ ), hem de test sonrasında ( $p=0.009$ ) anlamlı fark saptandı. Treadmill egzersiz testi pozitif saptanan 11 hastaya koroner anjiyografi işlemi yapıldı. Koroner anjiyografi sonucuna göre anlamlı darlık veya tıkanma saptanan hastalar ile koroner anjiyografi sonucu normal olarak rapor edilen hastaların F VIII düzeyleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p=0.95$ ).

**Sonuç:** Bizim çalışmamızda da, literatüre benzer şekilde F VIII düzeyinin özellikle kadın hastalarda KAH için yol gösterici olabileceği saptandı. Ancak literatürde de izlendiği gibi, F VIII düzeyinin yangı durumunda artabilmesi ve geleneksel risk faktörleri ile ilgili yapılan çalışmalarda F VIII düzeyi ile hastalıklar, yaş ve cinsiyet arasındaki ilişkinin farklı saptanması nedeniyle, F VIII yüksekliğine bağlı olarak mı KAH geliştiği, yoksa KAH'a yol açan risk faktörlerinin yaptığı endotel hasarı ve yangısal süreç sonucunda mı F VIII düzeylerinde artma olduğu net değildir. (*Haseki Tıp Bülteni 2012; 50: 113-8*)

**Anahtar Kelimeler:** Egzersiz testi, koroner arter hastalığı, Faktör VIII

### Abstract

**Aim:** Cardiovascular diseases are the major cause of morbidity and mortality worldwide. There are some evidences showing a possible role for hemostatic system in the pathogenesis of atherosclerotic vascular diseases. In our study, we aimed to show the relationship between coronary artery diseases and factor VIII (F VIII).

**Methods:** 60 patients were included in the study. Blood samples for F VIII were taken before and after the standard Bruce treadmill stress test. Patients with positive stress test underwent coronary angiography.

**Results:** The F VIII levels after the treadmill test were statistically significantly high ( $p:0.0001$ ) compared to that before the test. A significant difference was determined in favor of female patients both before ( $p=0.002$ ) and after ( $p=0.009$ ) the treadmill exercise test when F VIII levels were assessed by gender.

**Conclusion:** Since the discovery of the important role of thrombosis in the pathogenesis of atherosclerotic diseases, investigators are working on whether the haemostatic status is the primary risk factor in coronary artery disease (CAD). Our study results, similar to the literature, showed that F VIII levels in women can be helpful in the diagnosis and follow-up of CAD. But as shown in other studies, F VIII levels may increase in an inflammatory state. Therefore, further studies are needed to determine whether CAD is caused by high levels of F VIII or risk factors for CAD cause endothelial damage and, thus, high levels of F VIII are the result of an inflammatory process. (*The Medical Bulletin of Haseki 2012; 50: 113-8*)

**Key Words:** Exercise Test; coronary artery disease; Factor VIII

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Mehmet Burak Aktuğlu

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel: +90 212 529 44 00 E-posta: lifeiner@yahoo.com

**Geliş Tarihi/Received:** 02 Nisan 2012 **Kabul Tarihi/Accepted:** 05 Temmuz 2012

Haseki Tıp Bülteni,

Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital,  
published by Galenos Publishing.

## Giriş

Hemostatik sistemin, kardiyovasküler sistem (KVS) hastalıklarında daha önce belirlenmiş olan majör risk faktörleri ile açıklanamayan durumlarda önemli rol oynadığı son yıllarda pek çok araştırmacının yaptığı çalışmalarla gösterilmiştir (1,2). Artmış plazma fibrinojen konsantrasyonu (3-7) ve lökosit seviyesi (5,8,9,10) kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleridir ve lökosit ile fibrinojen birbirlerinin etkilerini artırabilirler (5). İleriye dönük kanıtlar faktör VII (4,6,11), faktör VIII (4,11), von Willebrand faktör (vWF) (11-13), trombosit sayısı (14), aPTT ve doğal antikoagülanlardan protein-C ve antitrombin III'ün (15,16)'ün KVS hastalığı gelişimindeki rollerinin çok daha az ve sınırlı olduğunu göstermektedir.

F VIII, birincil olarak karaciğerden sunulmakla birlikte; dalak, böbrek, lenf nodları, plasenta, pankreas ve kasta da bulunmuştur (17). Plazmada bulunan F V ve F VIII; tek zincir şeklinde sentezlenir ve pek çok yapısal ve işlevsel benzerlik taşırlar (18,19).

Northwick Park Kalp Çalışmaları'nda pıhtılaşma ile, F VIII ve fibrinojenin miyokard infarktüsüyle (MI) güçlü bağları olduğu gösterilmiştir (4). Bu bağlantılar diğer çalışmalarda da onaylanmıştır (3,20,21). Koroner arterlerdeki tıkaçıcı 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. Hiperfibrinojeneminin de hiperkoagülabilité gibi hiperviskozite göstermesi koroner kalp hastalığı ile bağlantısını açıklamaktadır. Pıhtılaşma sisteminin koroner kalp hastalığı için ana belirteç olduğunu gösteren bulgulardan bir diğeri de, yineleyen MI'ların önlenmesinde oral antikoagülanların etkinliğinin gösterilmiş olmasıdır (22,23).

Bazı çalışmalarda diyabetik hastaların F VIII/vWF plazma düzeyleri yüksek saptanmıştır ve bu durum vasküler endotelial zedelenmeye bağlanmıştır. Viskovich ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada: diyabetik hastalarda F VIII/vWF'ün plazma düzeylerinin yükseldiği saptanmış ve bu vasküler endotelial zedelenmeye bağlanmıştır (24).

Son zamanlardaki birkaç çalışmada, genel toplumda genellikle bulunabilen F VIII aktivite yüksekliğinin tromboza eğilim açısından risk faktörü olduğu saptanmıştır. Artmış yaş, hamilelik, inflamatuvar hastalıklar, oral kontrasepsiyon, genetik ve moleküler mekanizmalarla da F VIII artışı olabilir (25).

Biz çalışmamızda koroner arter hastalığının majör risk faktörlerini taşıyan ya da taşımayan stabil angina pektoris tarif eden 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.

## Gereç ve Yöntem

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

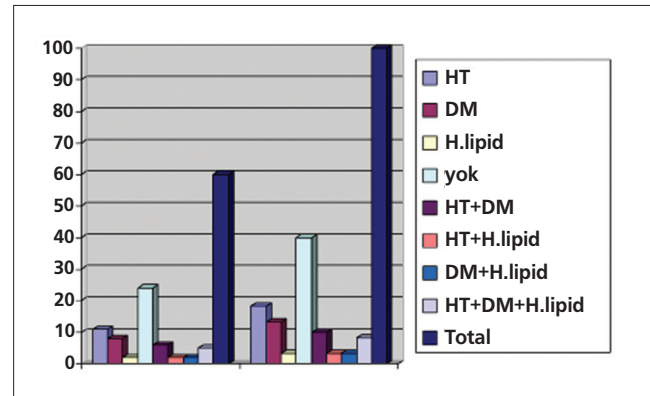
Çalışma dışı bırakılma kriterleri;

1. Kırk yaşın altında olan hastalar,
2. Submaksimal Treadmill egzersiz testi istenmiş olan hastalar,
3. Testin yapımı kontrendike olarak belirlenmiş olan hastalar,
4. Majör 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 KAH veya aile anamnezi), sigara kullanıp kullanmadıkları ve varsa düzenli olarak kullandıkları ilaçlar sorgulandı (Grafik 1). 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 antekubital venden faktör VIII düzeyi değerlendirmek amacıyla yaklaşık 5 ml venöz kan alındı.

Hastalardan, egzersiz testi sonunda derlenme döneminin bitiminde diğer kol antekubital venden test sonrası faktör VIII düzeylerini değerlendirmek amacıyla yine yaklaşık 5 ml 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. Kan örnekleri sabah 08.30- 11.30 saatleri arasında alındı. Alınan kan örnekleri 45 dakika içerisinde santrifüj edilmek üzere biyokimya laboratuvarına gönderildi.



Grafik 1. Özgeçmişlerine göre hastaların dağılımı

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 (17,26-29).

Laboratuvarlar arasında ve kite göre sonuçlar fark gösterdiğinden biz normal sınırları 60-150 IU/dl arası aldık.

Treadmill testi pozitif olarak saptanan hastalardan koroner anjiyografi (KAG) planlananların KAG'i sonuçları hasta kayıt formuna kaydedildi.

Tüm istatistiksel analizler "SPSS for Windows" (SP-SPSS versiyon 13.0) programı kullanılarak analiz edildi. Sonuçlar ortalama±SD (standart sapma) olarak verildi. Faktör VIII değeri ölçümleri ortalama±SD olarak verildi. Sonuçlar; p<0.05 anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

## Bulgular

Çalışmamıza 40'ı erkek (%66.7), 20'si kadın (%33.3) stabil angina pektoris tarif eden ve eforlu EKG testi istenen 60 hasta alındı. 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.

Sigara kullanan ve kullanmayan hastaların treadmill egzersiz testi öncesi bakılan F VIII düzeyleri değerlendirmesinde; sigara içmeyen 38 hastanın ortalama F VIII düzeyi 344.02 IU/dl (±187.17), sigara içen 22 hastanın F VIII düzeyi 211.09 IU/dl (±113.08) olarak bulundu. Sigara kullanan ve kullanmayan hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.001).

Hastaların 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).

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 1).

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 IU/dl

(±175.20), test sonrasında ise 364.13 IU/dl (±173.93) olarak bulundu ve F VIII düzeyleri arasında egzersiz öncesi ve sonrası değerler arasında ileri düzeyde anlamlı fark saptandı (p=0.000) (Tablo 2).

Diyabetik olan ve olmayan hastaların, hem egzersiz testi öncesi F VIII düzeylerinde hem de test sonrası değerlendirmelerinde anlamlı fark görülmedi (p sırasıyla 0.914 ve 0.763).

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).

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. İki grup arasında test öncesi ve sonrası değerlerde anlamlı fark saptanmadı (p sırasıyla 0.857 ve 0.309).

Treadmill egzersiz testi öncesi bakılan F VIII düzeyleri değerlendirmesinde, test sonucu negatif ve pozitif saptanan hastalar arasında sınırda anlamlı bir sonuç elde edilirken (p= 0.057), test sonrası karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p= 0.182).

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 IU/dl (±179.81), negatif saptanan 12

**Tablo 1.** Cinsiyete göre F VIII düzeylerinin değerlendirilmesi

	Cinsiyet	n	Ortalama	Standart sapma	p
F VIII düzeyi, treadmill testi öncesi (IU/dl)	Erkek	40	240.10	±136.70	0.002
	Kadın	20	405.65	±194.23	
F VIII düzeyi, treadmill testi sonrası (IU/dl)	Erkek	40	323.15	±151.38	0.009
	Kadın	20	446.10	±190.52	

**Tablo 2.** Faktör VIII düzeylerinin treadmill egzersiz testi öncesi ve sonrası değerlendirilmesi

	n	Ortalama	Standart sapma	p
F VIII düzeyi, treadmill testi öncesi (IU/dl)	60	295.28	±175.20	0.000
F VIII düzeyi, treadmill testi sonrası (IU/dl)	60	364.13	±173.93	

**Tablo 3.** Treadmill egzersiz testi pozitif saptanan hastaların koroner anjiyografi sonuçlarına göre F VIII düzeylerinin değerlendirilmesi

	KAG sonucu	n	Ortalama	Standart sapma	p
F VIII düzeyi, treadmill testi öncesi (IU/dl)	Normal	3	311.33	±59.18	0.958
	KAH	8	303.87	±230.98	
F VIII düzeyi, treadmill testi sonrası (IU/dl)	Normal	3	369.66	±117.09	0.983
	KAH	8	366.62	±222.64	

hastanın ortalama F VIII düzeyleri 342.75 IU/dl ( $\pm 183.87$ ) saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu ( $p < 0.05$ ). 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 ( $p > 0.05$ ).

Treadmill egzersiz testi pozitif saptanan 11 hastaya koroner anjiyografi uygulandı. Koroner anjiyografi sonucuna göre anlamlı darlık veya tıkanma saptanan hastalar ile koroner anjiyografi sonucu normal olarak rapor edilen hastaların F VIII düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark bulunamadı ( $p = 0.95$ ).

Koroner anjiyografi sonucu damar hastalığı saptanan hastaların ise test öncesi ve sonrası F VIII düzeyleri 303.87 IU/dl ( $\pm 230.98$ ) ve 366.62 IU/dl ( $\pm 222.64$ ) idi. Her iki grupta da anlamlı fark bulunmadı, p değerleri sırasıyla 0.958 ve  $p = 0.983$  bulundu (Tablo 3).

## Tartışma

Bu çalışmamızda daha önceden bilinen koroner arter hastalığı olmayan, ancak KAH'ı için belirlenmiş majör risk faktörlerini taşıyan ya da taşımayan, stabil angina pectoris tarif etmeleri nedeniyle treadmill egzersiz testi değerlendirmesi yapılan 60 hasta değerlendirildi. Çalışmanın sonucunda; KAH belirteci olarak kabul edilen treadmill egzersiz testi pozitif ve normal saptanan hastaların F VIII düzeyleri karşılaştırıldı.

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 hiperkoagülabilitenin, yani pıhtılaşma faktörlerinin yüksek kan düzeylerinin uzun dönemde koroner kalp hastalığı için haberci olabileceğini saptamıştır (30,31).

Koroner tromboz genellikle stabil durumda olan akut iskemik kalp hastalığının aşikar olarak saptanan unstabil angina (32), akut miyokard infarktüsü (31) ve koroner nedenlere bağlı ani ölümlere (33) dönüşmesine neden

olmaktadır. Bu durumda lokal uyarıcı nedenlerin yanı sıra, sistemik trombojenik faktörlerin de koroner trombozun gelişmesinde, boyutunun artmasında ve süreklilik kazanmasında rolü olabileceğini düşündürmüştür (34). Biz de çalışmamızda F VIII düzeylerinin, stabil angina pectorisi olan hastalarda, koroner arter hastalığı gelişimi için öngörülebilir bir risk faktörü olup olmadığını saptamayı amaçladık.

F VIII ile yaşın karşılaştırıldığı geniş kapsamlı çalışmalardan; Northwick Park Kalp Çalışması'nda; ilk koroner arter hastalığı ile F VIII düzeyleri arasında fark saptanmazken, fibrinojen düzeyinin 65 yaş üzerinde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır (4).

ARIC Çalışması'nda ise F VIII düzeyinin yaş ile ilişkisi saptanmamıştır (35). Viel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da F VIII düzeyinin tüm popülasyonda yüksek olabildiği, ancak ileri yaşla birlikte arttığı tespit edilmiştir (36).

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 (37). Aksöyek ve arkadaşlarının 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  $103.8 \pm 8.9$  IU/dl ve  $98.6$  IU/dl  $\pm 4.1$  bulunmuş olup anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır (37,38). 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 (35); koroner arter hastalığının majör risk faktörlerinin (sigara, hipertansiyon, diabetes mellitus 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. Bizim çalışmamızda ise sigara içen ve içmeyen grupların faktör VIII düzeyleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p = 0.001$ ).

Ravanbood ve arkadaşlarının (36) ortalama yaşları 24.5 olan hafif-orta 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. 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 yüksekti ve istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark saptandı ( $p = 0.0001$ ).

Yine ARIC Çalışması'nda koroner arter hastalığına neden olan majör 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.

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 (diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi) bulunan hastaların, bulunmayan hastalarla karşılaştırılmasında da, hem treadmill egzersiz testi öncesi hem de test sonrasında, F VIII düzeyleri arasında istatistiksel fark saptamadık.

Treadmill egzersiz testi pozitif saptanan hasta grubunda, test sonucu normal olarak saptanan hasta grubuna göre F VIII düzeyleri %34.22 daha yüksek saptandı ve istatistiksel 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 istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ).

Treadmill egzersiz testi pozitif saptanan 11 hastaya koroner anjiyografi uygulandı. 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 (38). Ancak literatür incelendiğinde; pıhtılaşma proteinlerinden F VIII üzerine netleşmiş kanıt yoktur ve birbirinden farklı sonuçlar bildirilmektedir. Bunun nedeni 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 majör risk faktörleri olan diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi hastalıklar ile sigara kullanımının endotel hasarına bağlı olarak inflamatuvar bir sürece yol açmaları nedeniyle F VIII düzeyinde yükseklige 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.

## Kaynaklar

1. Charles H, Hennekens, MD, DrPH. Increasing burden of cardiovascular disease. Current knowledge and future firections for research on risc factors. *Circulation* 1998;97:1095-102.
2. Graystone JT, Kuo CC, Wang SP, Altman J. Ane chlamydia psittaci strein, TWAR , isolated in acute respiratory tract infections. *N Engl J Med* 1986;315:161-8.
3. Wilhelmssen L, Svardsudd K, Korsan- Bengsten K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risc factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984;311:501-5.
4. Meade TW, Brozovic M, Chakrabarti RR, et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986;2:533-7.
5. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1987;258:1183-6.
6. Yarnell JWG, Baker IA, Sweetnam PM, et al. Fibrinogen , viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischaemic heart disease: the Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies. *Circulation* 1991;83:836-44.
7. 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;14:54-9.
8. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993;118:956-63.
9. Friedman GD, Klatsky AL, Singelaub AB. The leukocyte count as a predictor of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1974;290:1275-8.
10. Grimm RH, Neaton JD, Ludwig W. Prognostic importance of the white cell count for coronary, cancer and all cause mortality. *JAMA* 1985;254:1932-7.

11. Ernst E, Hammerschmidt DE, Bagge U, Matrai A, Dormandy JA. Leukocytes and the risk of ischaemic disease. *JAMA* 1987;257:2318-24.
12. Cortellaro M, Boschetti C, Cofrancesco E, et al. The PLAT Study: hemostatic function in relation to atherothrombotic ischaemic events in vascular disease patients: principal results. *Arterioscler Thromb* 1992;12:1063-70.
13. 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;66:351-5.
14. 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;332:635-41.
15. 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;84:613-7.
16. Meade TW, Cooper J, Miller GJ, Howarth DJ, Stirling Y. Antithrombin III and arterial disease. *Lancet* 1991;337:850-1.
17. Thompson SG, Fehstrup C, Squire E, et al. Antithrombin III and fibrinogen as predictors of cardiac events in patients with angina pectoris. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:357-62.
18. Gitschier J, Wood WL, Goralka TM, et al. Characterization of the human factor VIII gene. *Nature* 1984;312:326-30.
19. Fass DN, Hewick RM, Knutson GJ, Nesheim ME, Mann KG. Internal duplication and sequence homology in factors V and VIII. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:1688-91.
20. 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;81:6934-7.
21. Balleisen L, Schulte H, Assmann G, Epping PH, van de Loo J. Coagulation factors and the progress of coronary heart disease. *Lancet* 1987;2:461.
22. Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ. Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113:1006-10.
23. A double-blind trial to assess long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction. Report of the Sixty Plus Reinfarction Study Research Group. *Lancet* 1980;2:989-94.
24. Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990;323:147-52.
25. Vukovich TC, Scherthaner G, Knöbi PN, Hay U. The effect of near-normoglycemic control on plasma factor VIII/von Willebrand factor and fibrin degradation products in insulin-dependent diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:84-9.
26. Viel KR, Machiah DK, Warren DM, et al. A sequence variation scan of the coagulation factor VIII structural gene and associations with plasma F VIII activity levels. *Blood* 2007;109:3713-24. Epub 2007 Jan 5.
27. Kasper CK. Treatment of factor VIII inhibitors. *Prog Haemost Thromb* 1989;9:57-86.
28. Gren D. Spontaneous inhibitors to coagulation factors. *Clin Lab Haematol* 2000;22:21-5.
29. Kasper CK. Letter: A more uniform measurement of factor VIII inhibitors. *Thromb Diath Haemorrh* 1975;34:869-72.
30. 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;64:867-74.
31. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984;310:1137-40.
32. De Wood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980;303:897-902.
33. 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.
34. Cushman M, Yanez D, Psaty BM, et al. Association of fibrinogen and coagulation factors VII and VIII with cardiovascular risk factors in elderly. *Am J Epidemiol* 1996;143:665-76.
35. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:242-50,310-8.
36. Folsom AR, Wu K, Rosamand WD, Sharret AR, Chambless LE. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 1997;96:1102-8.
37. Ravanbod R, Turkoman G, Baghoigaor MR, Nadal F. Effect of ergometric exercise on factor VIII coagulant activity in patients with mild and moderate haemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* July 2003;Suppl 1:12-8.
38. Tracy R, Bovill E, Fried L, et al. The distribution of coagulation factors VII, VIII and fibrinogen in adults over the age of 65 years: results from the Cardiovascular Health Study. *Ann Epidemiol* 1992;2:509-19.
39. Aksöyek A, Tütün U, Ayaz S, ve ark. Koroner bypass cerrahisi adayı genç ve yaşlı hastalarda hematolojik faktörlerin değerlendirilmesi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerr Dergisi* 2007;15:18-23.