

Bazı Akut Faz Reaktanlarının Gözden Geçirilmesi ve Atheroskleroz Gelişimindeki Rollerini

A REVIEW OF SOME ACUTE PHASE REACTANT AND THEIR ROLES IN DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS

Uğur MUŞABAK*, Ali ŞENGÜL**, Ali İNAL***

* Uz.Dr., GATA İmmünoloji BD,

** Doç.Dr., GATA İmmünoloji BD,

***Yrd.Doç.Dr., GATA İmmünoloji BD, ANKARA

Özet

Değişik stres faktörlerine maruz kalan organizmada sitokinler gibi birçok mediatörler ve akut faz proteinleri üretilmektedir. Enfeksiyon, inflamasyon, egzersiz, ve travma bunlardan birkaçıdır. Bir çok yeni yapılan çalışmada, bu şartlar nedeniyle artmış olan akut faz proteinlerine lipid değişikliklerinin eşlik ettiği ileri sürülmüştür. Bu derlemenin amacı, bazı akut faz proteinlerinin akut faz esnasındaki rollerini hatırlatmak ve atheroskleroz gelişimi üzerine olan etkilerini vurgulamaktır.

Anahtar Kelimeler: Akut faz, Lipoprotein, Atheroskleroz

T Klin İmmünol Romatol 2003, 3:95-99

Summary

A number of mediators such as cytokines, and acute phase proteins are produced in the organism to be exposed to various stress factors. Several of them are infection, inflammation, exercise, and trauma. In many recent studies, it has been suggested that lipid changes associate with increased acute phase proteins in these conditions. The purposes of this review are to remind that the roles of some acute phase proteins at the time of acute phase, and emphasize that they have influences on the development of atherosclerosis.

Key Words: Acute phase, Lipoprotein, Atherosclerosis

T Klin J Immunol Rheumatol 2003, 3:95-99

Başlıcaları; C reaktif protein (CRP), serum amiloid-A proteini (SAA), fibrinojen, ferritin, α -1 antitripsin, α -1 antitripsin, α -1 asit glukoprotein, haptoglobulin, seruloplazmin, kompleman C3 ve C4 proteinleri olan akut faz reaktanları (AFR) ya da akut faz proteinleri proinflamatuvar sitokinler adı verilen interlökin-1 (IL-1), IL-6 ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) gibi sitokinlerin etkisiyle çoğunlukla karaciğerde sentezlenen 30 kadar proteinden oluşurlar (1-3). İnflamasyon, enfeksiyon, neoplazmlar, travma, değişik stres faktörleri gibi birçok farklı koşullarda sentezlerinde artış görülmektedir. Dolayısıyla, herhangi bir hastalığa ya da hastalıklara özgü testler değillerdir. Genellikle inflamasyonun şiddetini ve hastalıkların aktivasyon durumlarını göstermek için kullanıldıkları halde kronik

inflamasyonda genellikle hastalığın şiddeti ile paralel olarak artmamaktadırlar.

Bunların dışında prealbümin (transthyretin), albümin, transferrin ve retinol bağlayıcı protein gibi inflamasyonda serum konsantrasyonları azalan negatif akut faz proteinleri bulunmaktadır (4).

Bu derlemeyi kaleme almaktaki amacımız, yukarıda adı geçen bazı akut faz proteinlerinin ve AFR gibi davranan diğer bazı proteinlerin akut faz yanıtındaki rollerini hatırlatmak, bunun yanında atheroskleroz gelişimi üzerine olan etkilerine dikkati çekmektir.

C-Reaktif Protein

CRP fosfokolin için spesifik bağlanma bölgesi taşıyan, pentamerik yapıya sahip bir akut faz

proteinidir (5). Ayrıca, serum amiloid P (SAP) proteini ile beraber en erken tanımlanan “pentraksin” ailesinin bir üyesidir (6). Başlangıçta bu ailenin yaklaşık olarak 25 kDa ağırlığındaki proteinlerden teşkil edildikleri tespit edilmiştir. Son zamanlarda yine pentraksin ailesine benzeyen ve “uzun pentraksinler” olarak adlandırılan akut faz proteinleri tanımlanmıştır.

CRP, çok duyarlı ve spesifik bir AFR dır. Akut faz yanıtı esnasında serum CRP düzeyleri 1000 katın üzerinde artış gösterir. Yarı ömrü kısa olduğundan inflamasyon sona erdikten sonra hızla normal düzeylere iner. Kandaki normal düzeyleri bireyler arasında farklılık göstermekle beraber ortalama 0.58 mg/dL arasındadır.

CRP'nin komplemanı klasik yoldan aktive etmek ve belirli antijen ve bakterilerin opsonizasyonlarında rol oynayarak fagositozlarını kolaylaştırmak gibi doğal immünite ile ilgili fonksiyonları vardır. Son zamanlarda kromatin ve küçük ribonükleoproteinler gibi nükleer antijenlerle etkileşime girdiği tespit edilmiştir. Diğer taraftan apoptotik ve nekrotik hücrelerden salınan nükleer antijenler ile etkileşime girerek bunların klirensinde rol oynadığı gösterilmiştir. Böylelikle bu antijenlerin dokularda birikmeleri ve belki de otoimmün yanıt oluşturmaları önlenmektedir (5, 7).

Yapılan çalışmalarla CRP'nin kristal yapısı ortaya konulmuş, ligand bağlayan bölgesinin kimyasal kompozisyonu belirlenmiştir (5). Patojenlerin yapılarındaki polisakkaridlerde ve hücre membranlarında bulunan fosfokolin CRP'nin bağlanabileceği oldukça geniş bir hedef spektrumu oluşturur. Hasarlanmış membranlar ve nekrotik hücreler de bu hedefler arasında yer almaktadır. Mültivalen bir liganda bağlanmış olan CRP klasik yoldan C3 konvertaz oluşumunu aktive ederek ligand üzerinde opsonik makromolekül meydana gelmesini sağlar. Ancak CRP C5 konvertazı aktive etmez, bu nedenle de membran atak kompleksi yoluyla membran hasarına neden olmaz. Diğer taraftan CRP opsonin gibi davranarak fagositik hücrelerin üzerinde bulunan Fc reseptörlerine bağlanmaktadır. Böylelikle bu protein başta bakteriyel patojenler olmak üzere apoptotik ve nekrotik hü-

relerin retiküloendotelial sistem (RES) yoluyla klirensini sağlayarak konakçı savunmasında doğal bir rol üstlenmektedir.

Klinik ve laboratuvar çalışmalarında atherom plaklarının oluşumunda ve ilerlemesinde inflamasyonun önemli rol oynadığı gösterilmiş, böylelikle değişik kardiyovasküler hastalıklarda inflamasyon markarı olarak CRP'nin bakılmasını gündeme getirmiştir (8). Prospektif ve epidemiyolojik çalışmalar CRP'nin gelecekte erkek ve kadınlarda gelişebilecek olan koroner kalp hastalığını göstermede güçlü bir prediktör olduğunu ortaya çıkarmıştır. CRP'ye bağlı olan relatif risk diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız bulunmuştur. Bu amaçla kullanılmak üzere son zamanlarda “high-sensitivity CRP” (hs-CRP) ölçümü ile ilgili gelişmeler olmuştur. Ancak bu ölçümlerin toplum değerlerine göre normal değerlerinin belirlenerek kullanılması gerekmektedir. Diğer taraftan önceden beri bilinen CRP'nin lipoproteinleri bağlayabilme özelliği bu proteinin atherotromboz patogeneğinde rol oynadığını destekleyen diğer bir bulgudur (9,10). Ayrıca yükselmiş CRP düzeylerinin sistemik endotel disfonksiyona yol açarak aterosklerotik sürecin ilerlemesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (11).

Viral infeksiyonlar, SLE, dermatomyozit, progresif sistemik skleroz, ülseratif kolit, Sjögren sendromu, lösemi ve serebral infarktüs gibi değişik durumlarda hatalı negatif CRP sonuçlarıyla karşılaşılabilir (12).

Fibrinojen

Plazma fibrinojen düzeyleri genetik ve çevresel faktörlerin etkisi altında karaciğerde sentezlenen bir akut faz proteinidir. Kandaki düzeyi 200-400 mg/dL arasındadır. Birbirine benzemeyen 3 çift polipeptid zincirden oluşmuş bir glukoproteindir (13). Labil bir yapıda olduğu için saklanmış plazmada ölçülemez. İnflamasyon için duyarlı bir gösterge değildir. Plazma düzeyleri geç yükselir ve geç düşer. Sentezi özellikle IL-6'nın kontrolündedir. Bu sitokin aynı zamanda diğer AFR'nın sentezlerini de regüle etmektedir (14).

Literatürlere bakıldığında hemostazda rol oynayan proteinlerle akut faz yanıtı arasında ilişki olduğu bir çok yazar tarafından araştırılmış bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Buna göre akut faz yanıtında von Willebrand faktör ve faktör VIII düzeyleri plazma fibrinojen düzeylerindeki artışa eşlik ederken, doku faktörü aktivitesi ve plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI) üretimi de artmaktadır (15). Ayrıca yapılan çalışmalarda inflamasyonda plazma antitrombin III düzeylerinin arttığı, protein C sisteminin ise baskılandığı bildirilmiştir. Böylelikle hemostatik parametrelerde meydana gelen bu değişiklikler fibrin ve trombositlerin lokal olarak birikmelerine neden olmaktadır.

Diğer taraftan epidemiyolojik çalışma sonuçlarına göre fibrinojen primer kardiyovasküler risk faktörü olarak gösterilmektedir (16,17). Fibrinojenin atherogenezdaki rolünün kanın pıhtılaşması ve reolojisi, trombositlerin agregasyonu ve damar duvarı üzerine olan direk etkisi ile olduğu ileri sürülmektedir. Diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığında ise fibrinojenin damar duvarını zedeleyici etkisi artmaktadır (14). Ayrıca atheroskleroz ve fibrinojen arasındaki ilişkiyi diğer organlarda meydana gelen inflamasyon ya da enfeksiyona bağlayan görüşlerin yanında, atherosklerozun kendisinin inflamatuvar bir fenomen olduğunu destekleyen görüşler de mevcuttur (17). Patogenezdaki farklı görüşlerin birleştikleri ortak nokta, fibrinojen ölçümünün kardiyovasküler risk faktörü olarak değerlendirilmeye alınmasıdır.

Fibrinojenin hemostaz, doku hasarının onarımı ve atheroskleozdaki rolünün yanı sıra pıhtılaşma ve fibrinolizis sonrası meydana gelen ürünlerin, hücre adezyonunu ve yayılımını düzenledikleri, vazokonstrüktör ve kemotaktik aktivite gösterdikleri ve bazı hücreler için mitojen oldukları (endotel, düz kas ve fibroblastlar) gösterilmiştir (13). Son olarak yapılan çalışmalarda bioaktif fibrinojen parçacıklarının ve bu süreçlerde rol oynayan hücre reseptörlerin tanımlanması amaçlanmaktadır.

Serum Amiloid-A Proteinini

Serum amiloid-A proteini aktif monosit ve makrofajlardan salınan sitokinlerin etkisiyle başlıca karaciğerde üretilen bir akut faz proteinidir (19). Molekül ağırlığı 12000 daltondur. Normalde kanda eser düzeyde (3 mg/L) bulunur, ancak inflamasyon ya da diğer uyarıların etkisiyle 24 saat içinde 1000 kat artış gösterebilmektedir (19,20). Literatürde 6 farklı izoformu olduğu bildirilmiştir (21).

Akut faz yanıtında SAA ve CRP başlangıçtan itibaren birkaç saat içinde hızla yükselerek 1-3 günde pik seviyelere ulaşırlar, sonra hızla normale dönerler (22,23). Bu iki proteinin inflamatuvar hastalıkların takibindeki yaraları konusunda yapılan çalışmalarda SAA'nın daha duyarlı bir AFR olduğu sonucu çıkarılmıştır (24). Bir çalışmada da SAA viral enfeksiyonlarda CRP'ye göre daha duyarlı bir gösterge olarak değerlendirilmiştir. Akut miyokard infarktüsü geçirenlerde yapılan bir çalışmada ise SAA'nın infarktüs sonrası dönemde komplikasyon gelişimini ve fatal seyri göstermede duyarlı bir test olduğu gösterilmiştir (25).

Yapılan çalışmalarda SAA'nın lipid metabolizması ve trombosit fonksiyonları üzerine olan etkileri ile atheroskleozda rol oynadığı ileri sürülmüştür. Bir çalışmada SAA'nın yüksek dansiteli lipoprotein (YDL)-3 te bulunan apolipoprotein-AI'in yerini aldığı ve böylelikle molekülün büyüklüğünü arttırarak klirensini hızlandırdığı bildirilirken (26,27), diğer bir çalışmada lesitin kolesterol açıl transferaz enzim aktivitesini inhibe ederek YDL-3'ün YDL-2'ye dönüşümünü inhibe ettiği böylelikle YDL-2 düzeylerinin düşmesine neden olduğu gösterilmiştir (28). YDL düşüklüğünün atheroskleroz ile olan ilgisi düşünüldüğünde SAA'nın bu bakımdan önemi daha iyi anlaşılacaktır. Diğer taraftan, in vitro olarak SAA'nın trombosit aktivasyonunu inhibe ederek vazoaaktif madde salınımını azalttığı gösterilmiştir (29). Bu bulgu ise atherosklerozu karşı koruyucu bir etkidir.

Serum Amiloid-P Proteini

Serum amiloid-P proteini pentraksin ailesine mensup bir proteindir (6,30). Amiloidin P komponentinin serum prekürsörüdür. Siklik pentamerik bir yapıya sahiptir. Kalsiyuma bağlı ligand bağlanma bölgesi bulunmaktadır. Akut faz yanıtı esnasında SAP'nin üretimi 30 µg/mL'ye kadar çıkmaktadır (7).

Serum amiloid-P proteini çeşitli partikülleri opsonize ederek bunların fagositoz yoluyla temizlenmesini sağlamaktadır. Bunu fagositik hücrelerin üzerindeki IgG'nin bağlandığı Fc reseptörlere (FcγR) bağlanarak yapar (30). Diğer taraftan CRP'de olduğu gibi SAP proteini de kromatini bağlayarak FcγR taşıyan hücreler tarafından bu antijenin dolaşımdan klirensini sağlar (7,30,31). Böylelikle sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalığında önemli bir immünojen olan bu antijene karşı koruyucu bir rol oynamaktadır.

Serum amiloid-P proteininin atherogeneze rol oynadığını gösteren kanıtlar da mevcuttur. Li ve arkadaşları atherosklerotik plaklarda bu proteinin varlığına dikkat çekmektedirler (32). Bu araştırmacılar SAP proteininin çok düşük dansiteli lipoprotein (ÇDDL) ve YDL'ye spesifik olarak bağlanabildiğini, ancak düşük dansiteli lipoproteine (DDL) bağlanamadığını göstermişlerdir.

Lipoprotein (A)

Lipoprotein (a) [Lp(a)] yapısal olarak DDL'ye benzeyen kolesterolden zengin partiküllerdir (33). Beyazlara göre siyah ırkta daha yüksek düzeydedir. Başlıca üretim yeri karaciğerdir. DDL'nin yüzeyini kaplayan apo B100, disülfid bağları ile apolipoprotein (a)'yı [apo (a)] bağlayarak Lp (a)'yı meydana getirir. Bir çok çalışmada Lp(a)'nın AFR olarak yükseldiği bildirilmiştir (34,35). Lp(a) düzeyleri bireyler arasında 0-250 mg/dl sınırları içerisinde tespit edilebilmektedir. Atheroskleroz için bağımsız bir risk faktörüdür (33,36). Lp (a)'nın akut strese yükselişi; üretimlerinin artmasına, dolaşımdan klirensinin azalmasına, Lp (a) partiküllerinin inta ve ekstravasküler alanlardaki dağılımlarının değişmesine ya da bu nedenlerin farklı kombinasyonlarla bir arada olmasına bağlanmaktadır (35).

Apo (a) ve plazminojen arasında yapısal olarak benzerlik bulunmaktadır (33,37). Bu nedenle Lp (a)'nın plazminojenin fibrine bağlanmasını engellediği ve doku plazminojen aktivatörünün etkisini ortadan kaldırdığı ileri sürülmüş, böylelikle fibrinolizin bozulduğu bildirilmiştir. Bu araştırmaların birinde Lp (a)'nın damarsal zedelenmenin olduğu bölgede birikerek atherogeneze ve trombogeneze için zemin hazırladığı bildirilmiştir (37). Başka bir çalışmada ise inflamasyonlu dokunun mikrovasküler yapılarında Lp (a)'nın varlığı gösterilmiş ve endotel hücrelerinden PAI-1 üretimini artırarak trombogeneze rol oynadığı ileri sürülmüştür (38). Aynı çalışmada PAI-1 üreten endotel hücrelerinin özgül, protrombotik bir fenotipe sahip olduğu bildirilmektedir.

Görüldüğü gibi atherogeneze ve trombogeneze kompleks bir olaylar zinciri neticesinde ortaya çıkan patolojilerdir. Sitokinler, akut faz proteinleri, lipid metabolizması ve pıhtılaşma sistemi bu zincirin halkalarını teşkil etmektedirler. Son zamanlarda bilim adamları tarafından yapılan hücresel ve moleküler düzeylerdeki çalışmalarla başlangıçta farklı mekanizmalarla farklı etkilere sahip gibi görünen bu sistemlerin patolojik süreçte bazı ortak noktalarda kesiştikleri ortaya çıkarılmış ve bu zincirin nasıl teşkil edildiği konusu aydınlatılmaya başlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Schultz DR, Arnold PI. Properties of four acute phase proteins: C-reactive protein, serum amyloid A protein, alpha 1-acid glycoprotein, and fibrinogen. *Semin Arthritis Rheum* 1990 Dec;20(3):129-47.
2. Engler R. Acute-phase proteins in inflammation. *C R Seances Soc Biol Fil* 1995;189(4):563-78.
3. Dubost JJ, Soubrier M, Meunier MN, Sauvezie B. From sedimentation rate to inflammation profile. *Rev Med Interne* 1994;15(11):727-33.
4. Biolo G, Toigo G, Ciocchi B, Situlin R, Iscra F, Gullo A, Guarnieri G. Metabolic response to injury and sepsis: changes in protein metabolism. *Nutrition* 1997 Sep;13(9 Suppl):52S-57S.
5. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001 Aug;38(2-3):189-97.
6. Goodman AR, Cardozo T, Abagyan R, Altmeyer A, Wisniewski HG, Vilcek J. Long pentraxins: an emerging group of proteins with diverse functions. *Cytokine Growth Factor Rev* 1996 Aug;7(2):191-202.

7. Du Clos TW. The interaction of C-reactive protein and serum amyloid P component with nuclear antigens. *Mol Biol Rep* 1996;23(3-4):253-60.
8. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001 Mar;47(3):403-11.
9. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein and atherothrombosis. *Ital Heart J* 2001 Mar;2(3):196-
10. Arici M, Walls J. End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int* 2001 Feb;59(2):407-14.
11. Fichtlscherer S, Zeiher AM. Endothelial dysfunction in acute coronary syndromes: association with elevated C-reactive protein levels. *Ann Med* 2000 Nov;32(8):515-8.
12. Kawai T. Inflammatory markers, especially the mechanism of increased CRP *Rinsho Byori* 2000 Aug;48(8):719-21.
13. Mosesson MW, Siebenlist KR, Meh DA. The structure and biological features of fibrinogen and fibrin. *Ann N Y Acad Sci* 2001;936:11-30.
14. Margaglione M, Grandone E, Mancini FP, Di Minno G. Drugs affecting plasma fibrinogen levels. Implications for new antithrombotic strategies. *Prog Drug Res* 1996;46:169-81.
15. Cucuianu M, Plesca L, Bodizs G, Colhon D, Brudasca I. Acute phase reaction and the hemostatic balance. *Rom J Intern Med* 1996 Jan-Jun;34(1-2):13-8.
16. Ernst E. Fibrinogen: an important risk factor for atherothrombotic diseases. *Ann Med* 1994 Feb;26(1):15-22.
17. Ernst E. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor--interrelationship with infections and inflammation. *Eur Heart J* 1993 Dec;14 Suppl K:82-7.
18. Malle E, De Beer FC. Human serum amyloid A (SAA) protein: a prominent acute phase reactant for clinical practice. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 427-35.
19. Emery P, Luqmani R. The validity of surrogate markers in rheumatic disease. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 3-8.
20. Strachan AF, Brandt NF, Woo P, et al. Human serum amyloid A protein. The assignment of six major isoforms to three published gene sequences and evidence for two genetic loci. *J Biol Chem* 1989; 264: 18368
21. Kustner I, Broder ML, Karp D. Control of the acute phase response. Serum C-reactive protein kinetics after acute myocardial infarction. *J Clin Invest* 1978; 61: 235-42.
22. Mc Adam KPWJ, Elin RJ, Sipe JD, et al. Changes in Human serum amyloid A protein and C-reactive protein after etiocholanolone-induced inflammation. *J Clin Invest* 1978; 61: 390-4.
23. Benson MD, Cohen AS. Serum amyloid A protein in amyloidosis. Rheumatic and neoplastic diseases. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 36-42.
24. Nakayama T, Sonoda S, Urano T, et al. Monitoring both serum amyloid A protein and C reactive protein as inflammatory markers in infectious diseases. *Clin Chem* 1993; 39: 293-7.
25. Casl MT, Surina B, Glojnaric Spasic I, et al. Serum amyloid A protein in patients with acute myocardial infarction. *Ann Clin Biochem* 1995; 32: 196-200.
26. Coetzee GA, Strachan AF, van der Westhuyzen DR, et al. Serum amyloid A containing human high density lipoprotein 3. Density, size, and apolipoprotein composition. *J Biol Chem* 1986; 261: 9644-51.
27. Kumon Y, Suehiro T, Ikeda Y, et al. Influence of serum amyloid A protein on high density lipoprotein in chronic inflammatory disease. *Clin Biochem* 1993; 26: 505-11.
28. Steinmetz A, Hocke G, Saile R, Puchois P, Fruchart JC. Influence of serum amyloid A or cholesterol esterification in human plasma. *Biochim Biophys Acta* 1989; 1006 (2): 173-8.
29. Zimlichman S, Danon A, Nathan I, et al. Serum amyloid A, an acute phase protein, inhibits platelet activation. *J Lab Clin Med* 1990; 116: 180-6.
30. Bharadwaj D, Mold C, Markham E, Du Clos TW. Serum amyloid P component to Fc gamma receptors and opsonizes particles for phagocytosis. *J Immunol* 2001; 166 (11): 6735-41.
31. Sorensen IJ, Holm Nielsen E, Schroder L, Voss A, Horvath L, Svehag SE. Complexes of serum amyloid P component and DNA in serum from healthy individuals and systemic lupus erythematosus patients. *J Clin Immunol* 2000; 20 (6): 408-15.
32. Li Xa, Yutani C, Shimokado K. Serum amyloid-P component associates with high density lipoprotein as well as very low density lipoprotein but not with low density lipoprotein. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 244 (1): 249-52.
33. Scanu AM, Scandiani L. Lipoprotein (a): structure, biology, and clinical relevance. *Adv Int Med* 1991; 36: 249-70.
34. Heller FR, Parfonry A, Hondekijn JC. The Lipoprotein (a). Significance and relation to atherosclerosis. *Acta Clinica Belgica* 1991; 46(6): 371-83.
35. Maeda S, Abe A, Seishima M, Makino K, Noma A, Kawade M. Transient changes of serum Lipoprotein (a) as an acute phase protein. *Atherosclerosis* 1989; 78: 145-50.
36. Schaefer EJ. Lipoproteins, nutrition, and heart disease. *Am J Clin Nutr* 2002; 75 (2): 191-212.
37. Rouy D, Grailhe P, Nigon F, Chapman J, Angles-Cano F. Lipoprotein (a) impairs generation of plasmin by fibrin bound tissue type plasminogen activator. *Arterioscler-Thromb* 1991; 11 (3): 629-38.
38. Etingin OR, Hajjar DP, Hajjar KA, Harpel PC, Nachman RI. Lipoprotein (a) regulates plasminogen activator inhibitor-1 expression in endothelial cells. A potential mechanism in thrombogenesis. *J Biol Chem* 1991; 266 (4): 2459-65.

Yazışma Adresi: Dr.Uğur MUŞABAK
GATA İmmünoloji BD
06018, Etilik, ANKARA
umusabak@hotmail.com