

# KORONER ARTER ANJİYOPLASTİ RESTENOZUNUN PROTEİN-C, PROTEİN-S, ANTİTROMBİN-III DÜZEYLERİ, FAKTÖR V LEİDEN VE METİLENTETRAHİDROFOLAT REDÜKTAZ GEN MUTASYONU İLE İLİŞKİSİ

\*Uzm.Dr. İbrahim Halil Kurt, \*\*Prof.Dr. Mustafa Demirtaş, Prof.Dr. M. Akif Çürük

\*Adana Numune eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Bölümü, \*\*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD, \*\*\*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD , Adana

Perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTCA) sonrası gelişen restenoz da çeşitli genetik faktörlerin etkili olduğu belirtilmektedir. Bu çalışmada protein S (PS), protein C (PC), antitrombin III (AT-III) düzeyleri ile faktör V leiden (FVL) ile metilentrhidrofolat redüktaz (MTHFR) gen mutasyonunun koroner arter anjiyoplasti restenozu ile ilişkisi araştırıldı.

Bu amaçla koroner arter anjiyoplasti restenozu saptanan 17 vaka (ortalama yaş 50.7±7.6) ve restenozu olmayan 19 vaka (ortalama yaş 49.7±13.3) 32 erkek, 4 kadın toplam 36 hastanın PC, PS ve AT-III düzeyleri yanında PCR (protein-change reaction) yöntemi ile faktör V leiden ve MTHFR gen mutasyonu araştırıldı. PTCA işlemi elektif şartlarda tek damar, de novo lezyonlara uygulanan olgulardan seçildi.

Koroner arter restenozu olan ve olmayan

## GİRİŞ

Koroner anjiyoplasti işlemi sonrası klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak ilk 6 ayda % 30-40 olguda anjiyografik restenoz meydana gelmektedir<sup>1</sup>. Perkütan koroner anjiyoplasti sonrası tekrar daralmanın mekanizması arteriyel remodeling iken stent restenozunda sorumlu mekanizma neointimal hiperplazidir<sup>2</sup>. Restenoz, perkütan koroner anjiyoplasti işleminin uzun dönem yararını da sınırlamaktadır<sup>3</sup>. Perkütan koroner anjiyoplasti sonrası tekrar daralmanın genetik temelini açıklamak için lipit, homosistein metabolizma genleri, hücre adezyon molekülleri, immün ve inflamatuvar markırları<sup>1,2,3,4</sup>, Nitrik oksit deriveleri<sup>5</sup>, tromboz ve koagülasyon kaskatı mekanizmasıyla ilgili bir çok çalışmalar yapılmıştır<sup>6</sup>.

Protin-S, K vitaminine bağımlı olarak etki gösterir, Protein-S serbest şekli PC'nin kofaktörü olarak görev

vakalarda PC (p=0.44), PS (p=0.09), AT-III (p=0.91) arasında fark bulunmadı. Faktör V Leiden, 2 olguda (%5.6), MTHFR gen mutasyonu ise 1 olguda (%2.3) saptandı. Koroner arter restenoz saptanan bir olgumuzda hem FVLM hem de MTHFR gen mutasyonu mevcuttu. Her iki grupta FVL (p=0.93) ve MTHFR gen mutasyonu (p= 0.3) açısından istatistiksel fark bulunmadı.

Bu çalışmada PS, PC , AT-III düzeyleri ile FVL ile MTHFR gen mutasyonunun koroner arter anjiyoplasti restenozu ile ilişkisi anlamlı bulunmadı.

**Anahtar kelimeler:** Koroner arter hastalığı, Restenoz, Metiletrahidrofolat redüktaz, Faktör V Leiden, Protein-S, Protein-C, Antitrombin-III

(Türk Girişimsel Kard. Der. 2008;12:20-25)

yapmakta olup<sup>7</sup> eksikliğinde tekrarlayan koroner trombozlar görülebilmektedir<sup>8,9</sup>. Protin-S eksikliğinin arterosklerozun illerlemesini hızlandırdığı ileri sürülmektedir<sup>10</sup>.

Protein-C, Primer inhibitör aktivitesi FV ve FVIII-c'yi inhibe etmektedir. PC'nin bu etkisi PS varlığında önemli oranda artar. Protein-C, trombin tarafından aktive edilir ve antikoagülan özellik kazanır. Protein-C eksikliği durumunda PC aktivitesi heterozigotda %30-60 iken homozigotlarda %0 dır.Klinik görünüm sıklıkla venöz tromboz ve pulmoner emboli olup ,arteriyel tromboz oranı ise oldukça düşüktür<sup>11</sup>.

Anti-trombin-III, doğal bir inhibitör olup trombin ve diğer bazı koagülasyon faktörlerine yavaş bir şekilde bağlanarak onları nötralize eder. Serum AT-III düzeyinde azalmanın koroner olay riskini artırdığı belirtilmektedir<sup>12</sup>. Hücre kültürleri ve immüno-histokimyasal yöntemlerle yapılan çalışmalarda damar endotel ve düz kas hücreleri ile aterom plaklarında trombin reseptörleri tespit edilmiştir<sup>13</sup>. Trombin reseptör aktivasyonu koroner arterlerde inflamatuvar ve sklerotik yanıtı hızlandırarak arteriyoskleroz ve restenoz gelişmesine

Yazışma Adresi: Uzm.Dr. İbrahim Halil KURT  
Kurtuluş Mah.10 Sok. Ruhi Çamurdan Apt.  
Kat:5 No:5, ADANA  
Tel.: 0 322 458 32 52  
Fax: 0 322 459 51 63  
E-mail: İbrahimhalilkurt@gmail.com

**Tablo 1:** Koroner arter anjiyoplasti restenozu olan ve olmayan olguların klinik özellikleri

	Restenoz(+)	Restenoz(-)	P
Yaş(yıl)	50.7±7.6	49.7±13.3	0.7
Cins(E/K)	16/1	16/3	0.6
TK*	209.2±30.6	208.3±25.0	0.7
LDL-K*	139.7±31.4	139.0±24.1	0.9
HDL-K*	37.2±8.2	42.2±9.0	0.1
TG*	225.0±124.6	165.9±66.6	0.1
Sigara	16	13	0.6
HT	6	3	0.2
DM	0	2	0.4
Aile hik	6	4	0.3

\*mg/dl

katkıda bulunduğu illeri sürülmektedir<sup>14</sup>.

Faktör V Leiden mutasyonunun daha çok venöz trom-bozla ilişkili bulunmuş olup arteriyel sistem üzerindeki etkisi konusunda tartışmalar devam etmektedir. Koroner risk faktörleriyle birlikte FV Leiden mutasyonunun varlığı koroner kalp hastalığı oranını yükselttiği belirtilmektedir<sup>15</sup>. Başka bir çalışmada koroner risk faktörlerini alterne ederek Miyokard infarktüs riskini artırdığı illeri sürülmüştür. Bu çalışmada FVL mutasyonu, miyokard infarktüsü olan olgularda (%10), kontrol grubunda ise %4 olarak bulunmuştur<sup>16</sup>.

MTHFR genindeki mutasyon sonucu, koroner arter hastalığı için risk faktörü olan serum homosistein düzeyi yükselirken<sup>17</sup>, MTHFR enzim aktivitesinde %17 civarında azalma tespit edilmiştir<sup>18</sup>. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, homosistein düzeyinde yükselme düz kas hücre proliferasyonunu artırdığı, bununla, restenoz yol açtığı belirtilmektedir<sup>19</sup>.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya kliniğimizde son iki yılda elektif şartlarda başarılı PTCA yapılan 14 kadın, 96 erkek toplam 110 hastadan, tek damar, de novo lezyonlara başarılı koroner arter anjiyoplasti işlemi uygulanan ve 6 ay sonra kontrol anjiyografileri yapılan 32 erkek 4'ü kadın toplam 36 olgu alındı. Çalışmaya stent uygulanan hastalar alınmadı.

Koroner anjiyoplasti işlemi sağ femoral arterden Judkins tekniğiyle standard balon kateteri kullanılarak yapıldı. Başarılı PTCA uygulanan arteriyel segmentte lümen çapının %50'den fazla daralması restenoz olarak tanımlandı. Lezyonların değerlendirilmesi, her hasta için en az üç anjiyogram incelenerek karar verildi. Hastalar işlem öncesi oral nitrat, asetil salisilik asit 300 mg/gün ve kalsiyum antagonisti almaktaydı. İşlem sırasında 10.000 Ü heparin intravenöz olarak verildi. İşlem sonrası hastalara

(300 mg/gün) ASA, oral 10-20 mcg/kg/dak, nitroglicerinin iv, 1.000 Ü/saat Heparin (i.v) ve diltiazem 3X60 mg/gün verildi.

AT-III düzeyi chromogenic spektrofotometrede (Stago firması), PS ve PC düzeyleri Enzyme Immuno Assay yöntemiyle tespit edildi.

FV Leiden ve MTHFR gen mutasyonları ise PCR (polimerase chain reaction) yöntemi ile bakıldı. Bu amaçla genomic-DNA izolasyonu yapıldı (wizart genomic DNA purification system, promega). Mutasyonun olduğu gen bölgesini içeren gen dizileri PCR yöntemiyle çoğaltıldı ve FV Leiden mutasyonu için Mnl-1 enzimi, MTHFR gen mutasyonu için ise Hinf-1 enzimi ile PCR ürünleri kesildi. Örnekler %8'lik poliakrilamid jelde değerlendirildi. Agaroz jel elektroforezinde ise (Bio-Rad) DNA parçacıklarının elektriksel alanda anoda hareketleri tayin edildi.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Restenozu olan ve olmayan vakalarda kategorik değişkenler (AT-III, PC, PS) için Student-t testi, kategorik olmayan değişkenler (FVL, MTHFR) için ise Fischer exact testi kullanıldı. Tüm testler için p<0.05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmamızda koroner arter anjiyoplasti restenozu olan (Grup I) ve olmayan (Grup II) vakalarda koroner risk faktörleri benzerdi (p>0.05) (Tablo 1). Çalışmada her iki grupta PTCA uygulanan damar çapları 2.5-3,5 mm arasında olup iki grup damar çapları benzerdi.

Ayrıca sigara kullanan olgularda FV Leiden mutasyon varlığı restenoz ile anlamlı ilişki göstermiyordu (p>0.05).

Çalışmamızda AT-III, PC ve PS oranları Grup I ve Grup II 'de benzerdi (p>0.05) (Tablo 2).

Grup I vakaların birinde (%5.8 ) FV Leiden ile birlikte MTHFR gen mutasyonu tespit edildi. Bu sonuç

**Tablo 2:** Koroner arter anjiyoplasti restenozu olan ve olmayan olguların AT-III, PC ve PS düzeyleri arasındaki ilişki

	Restenoz(+)	Restenoz(-)	P
AT-III	106±8.9	106.4±5.9	0.91
PC	0.9±0.2	0.97±1.0	0.44
PS	84.6±16.7	94.0±11	0.09

AT-III: Antitrombin III, PC: Protein C, PS: Protein S

**Tablo 3:** Koroner arter anjiyoplasti restenozu olan ve olmayan olguların FVL ve MTHFR gen mutasyonlarıyla ilişkisi

	Restenoz(+)	Restenoz(-)	P
<b>FVLM</b>			
Normal	16	18	NS
Heterozigot	1	1	NS
<b>MTHFR</b>			
Normal	16	19	NS
Heterozigot	1	-	NS

P&lt;0.05 anlamlı, FVLM :faktör V leiden mutasyonu, MTHFR:metilentetrahidrofolat redüktaz

Grup II vakalarından farklı değildi (p&gt;0.05) (Tablo 3).

Hastalarımızdaki lezyon yerleri, sol inen arterde 9 (% 25), sirkümfleks arterde 12 (% 33.3) sağ koroner arterde 14 (% 41.7) olarak tespit edildi. Hastaların 17 si (yaş ortalaması 50.7±7.6 yıl) restenozlu ve 19'u (yaş ortalaması 49.7±13.3 yıl) restenozu yoktu.

## TARTIŞMA

Koroner anjiyoplasti sonrası restenoz nedenin araştırıldığı bir çalışmada restenoz belirleyicileri olarak hiperlipidemi, hipertansiyon ve çoklu damar lezyonları bulunmuştur<sup>20</sup>. Ancak koroner anjiyoplasti restenozunu klasik koroner risk faktörleriyle açıklamak her zaman mümkün görülmemektedir.

PS'nin inflamasyonu stimüle eden fibrinojen, total kolesterol, LDL-kolesterol ve koagülasyon faktörleri (VIIc, IXc, Xc) gibi prokoagülan markırları uyarmak suretiyle subklinik arteriyoskleroza yol açabilecekleri illeri sürülmüştür<sup>9</sup>. Ancak başka bir çalışmada ise başarılı koroner aniyoplasti sonrası tekrar daralma ile PS düzeyi arasında ilişki anlamlı bulunmamıştır<sup>21</sup>. AT-III ve protein-C nin de bulunduğu bir çalışmada PTCA sonrası 6 aylık restenozda iki biyolojik faktörle PTCA restenozu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır<sup>22</sup>.

Anti-trombin trombin reseptörlerine bağlanarak trombinin zararlı etkilerini engellemektedir. Trombin, düz kas hücrelerinin ve inflamatuvar yanıtın etkinleşmesinde rol oynayan yerel etkili büyüme faktörlerinden birisidir. Trombosit yüzeyinde bulunan çeşitli integrinler, kollajen ve tromboksan A2 yanında trombin tarafından uyarılmaktadır<sup>11</sup>. Koroner arter hastalığı olan olgularda AT-III düzeyi, sağlıklı

bireylere oranla düşük bulunmuştur<sup>23</sup>. Ancak koroner anjiyoplasti sırasında intrakoroner olarak verilen AT-III'ün akut oklüzyon ve restenoz açısından heparinden üstün bulunmamıştır<sup>24,25</sup>. Başka bir çalışmada PTCA sonrası AT-III aktivitesinde düşüş tespit edilmiştir. Ancak bu düşüş PTCA sonrası uzun dönem devam etmemiştir<sup>26</sup>.

Çalışmamızda Grup I ve Grup II AT-III, PC ve PS oranları benzerdi (p>0.05).

Bazı çalışmalarda ise koroner kalp hastalığı ile FV Leiden mutasyonu arasında ilişki bulunmamıştır<sup>27,28</sup>. 14916 sağlıklı erişkinin 8.6 yıllık takibinde olguların 704'ünde FV leiden mutasyonu görülmüş ve FV leiden mutasyonu olan ve olmayan gruplar arasında miyokard infarktüsü açısından anlamlı ilişki yokken, derin ven tromboz sıklığında istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edilmiştir<sup>29</sup>. Yeni yapılan bir çalışmada femoropopliteal artere anjiyoplasti sonrası restenoz oranı FVL mutasyonu olanlarda olmayanlara oranla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur<sup>30</sup>. Diğer bir çalışmada ise koroner by pass cerrahisi olan hastaların iki yıl takiplerinde kardiyak mortalite ve FVL mutasyonu arasında herhangi bir bağlantı bulunmamıştır<sup>31</sup>.

Sigara içen kadınlarda koroner arter hastalığı riskinin FV Leiden mutasyon varlığında artış olduğu yönündeki görüş ise çalışmaya alınan kadın olgu sayısının yeterli olmaması nedeniyle değerlendirilemedi. Çalışmamızda FV Leiden ile koroner arter anjiyoplasti restenozu arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması arteriyel olaydan ziyade venöz olay riskinin daha fazla olduğu görüşünü desteklemektedir.

MTHFR homosisteinin metionine dönüşümü için gerekli karbon sentezini sağlar. Homosistinemi arteriyoskleroz için bağımsız risk faktörü olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir<sup>32</sup>. Termolabil formdaki MTHFR aktivitesinde azalma homosistinemiye yol açar. Bu formun koroner arter hastalığına yol açtığı belirtilmektedir<sup>33</sup>. Koroner kalp hastalığı ile MTHFR gen polimorfizmi arasında ilişki açık olmasına rağmen Türk toplumunda bu ilişki anlamlı bulunmamıştır<sup>34</sup>. Yapılan bir çalışmada miyokardiyal revaskularizasyon sonrası gelişen major kardiyak olaylarla ile MTHFR gen polimorfizmi arasında ilişki anlamlı bulunmuştur<sup>35</sup>. Başka bir çalışmada hem koroner arter hastalığı ve hem de koroner arter hastalığı risk faktörleriyle MTHFR gen polimorfizmi arasında ilişki anlamlı bulunmamıştır<sup>36</sup>.

MTHFR gen mutasyonu, homosisteinemi damar düz kas hücre büyümesini ve inflamatuvar yanıtta artışa yol açarak, premature ateroskleroz ve restenozu yol açtığı illeri sürülmüştür<sup>37</sup>. Plazma homosistein düzeyinde yükselme, PTCA sonrası major kardiyak olay ve restenoz oranında artışla ilişkili bulunmuştur<sup>38</sup>. PTCA sonrası restenozdan, sorumlu mekanizmanın neointimal hiperplazinin olduğu belirtilmektedir. Bazı çalışmalarda ise MTHFR aktivitesinde azalma sonucu yükselen homosistein düzeyinin restenoz gelişimine katkısının olmadığı belirtilmektedir<sup>39,40</sup>.

MTHFR ve FV Leiden gen mutasyonu birlikte görülebilir. Bu kombinasyon venöz trombo-emboli riskini 10 kat artırırken, arteriyel tromboz riski konusunda yeterli bilgi yoktur<sup>41,42</sup>. Çalışmamızda Grup I ve Grup II de MTHFR gen mutasyonu açısından anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Bu durum arteriyoskleroz ve balon anjiyoplasti restenoz fizyopatolojisi ile gelişim sürecinin birbirinden farklı olmasına bağlanabilir. Ancak sağlıklı sonuç için olgu sayısının ve restenoz izlenim süresinin artırılmasıyla mümkün olacağı kanısındayız.

Sonuç olarak, koroner arter hastalığı ile PC, PS, AT-III düzeyleri ile FV Leiden ve MTHFR gen mutasyonu arasında anlamlı ilişki bildiren çalışmalara rağmen, bizim çalışmamızda koroner arter anjiyoplasti restenozu ile bu faktörler arasında ilişki doğrulanmadı.

## KAYNAKLAR

1. McBride W, Lange RA, Hillis LD. Restenosis after successful coronary angioplasty. Pathophysiology and prevention. N Engl J Med 1988; 318: 1734-37.
2. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Hong MK, Leon MB. Intravascular Ultrasound Assessment of the Mechanisms and Predictors of Restenosis Following Coronary Angioplasty. J Invasive Cardiol. 1997;9:303-14.
3. Völzke H, Grimm R, Robinson DM, Wolff B, Schwahn C, Hertwig S, Motz W, Rettig R. Candidate genetic markers and the risk of restenosis after coronary angioplasty. Clin Sci. 2004;106:35-42.
4. Samani NJ, Martin DS, Brack M, Cullen J, Chauhan A, Lodwick D et al. Insertion deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene and risk of restenosis after coronary angioplasty. Lancet 1995; 345: 1013-16.
5. Marks DS, Vita JA, Folts JD, Keaney JF Jr, Welch GN, Loscalzo J. Inhibition of neointimal proliferation in rabbits after vascular injury by a single treatment with a protein adduct of nitric oxide. J Clin Invest. 1995;96:2630-38.
6. Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, Beverly RK, Psaty BM, Longstreth WT Jr, Raghunathan TE, Koepsell TD, Reitsma PH. Factor V Leiden (resistance to activated protein C) increases the risk of myocardial infarction in young women. Blood. 1997;89:2817-21.
7. Bertina RM. Hereditary protein S deficiency. Haemostasis 1985; 15: 241-46.
8. Nakagami H, Kario K, Mitsuhashi T, Fujikawa H, Ikeda U, Shimada K. Recurrent arterial thrombotic disease on young onset and protein S deficiency. Blood Coagul Fibrinolysis 1998; 9: 667-68.
9. Carrie D, Beard T, Sie P, Boudjemaa B, Delay M, Bernadet P. Simultaneous thrombosis of the left anterior interventricular and right coronary arteries in a 27 year-old patient with protein S deficiency. Arch Mal Coeur Vaiss 1993; 86: 921-24.
10. Kario K, Matsuo T, Tai S, Sakamoto S, Yamada T, Miki T, Matsuo M. Congenital protein C deficiency and myocardial infarction: Concomitant factor VII hyperactivity may play a role in the onset of arterial thrombosis. Thromb Res 1992; 67: 95-99.
11. Nelken NA, Soifer SJ, O'Keefe J, Vu TK, Charo IF, Coughlin SR. Thrombin receptor expression in normal and atherosclerotic human arteries. J Clin Invest. 1992 ;90:1614-21.
12. Hathaway WE. Clinical aspects of antithrombin III deficiency. Semin Hematol 1991;28:19-23.
13. Demers C, Henderson P, Blajchman MA, Wells MJ, Mitchell L, Johnston M, et al. An antithrombin III assay based on factor Xa inhibition pro-

- vides a more reliable test to identify congenital antithrombin III deficiency than an assay based on thrombin inhibition. *Thromb Haemost.* 1993; 69:231-35.
14. Doggen CJ, Cats VM, Bertina RM, Rosendaal FR. Interaction of coagulation defects and cardiovascular risk factors: increased risk of myocardial infarction associated with factor V Leiden or prothrombin 20210A. *Circulation.* 1998 ;97:1037-41.
  15. Cushman M, Rosendaal FR, Psaty BM, Cook EF, Valliere J, Kuller LH, Tracy RP Factor V Leiden is not a risk factor for arterial vascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study. *Thromb Haemost.* 1998;79:912-15.
  16. Kang SS, Wong PW, Susmano A, Sora J, Norusis M, Ruggie N. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: an inherited risk factor for coronary artery disease. *Am J Hum Genet.* 1991;48:536-45.
  17. Kang SS, Passen EL, Ruggie N, Wong PW, Sora H. Thermolabile defect of methylenetetrahydrofolate reductase in coronary artery disease. *Circulation.* 1993;88:1463-69.
  18. Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, Hseh CM, Haber E, Schlegel R, Lee ME. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91:6369-73.
  19. Sakkinen PA, Cushman M, Psaty BM, Kuller LH, Bajaj SP, Sabharwal AK, Boineau R, Macy E, Tracy RP. Correlates of antithrombin, protein C, protein S, and TFPI in a healthy elderly cohort. *Thromb Haemost.* 1998;80:134-39.
  20. Gürlek A, Dağalp Z, Oral D, Omürlü K, Erol C, Akyol T, Tutar E. Restenosis after transluminal coronary angioplasty: a risk factor analysis. *J Cardiovasc Risk.* 1995 ;2:51-55.
  21. Lehmann KG, Gonzales E, Tri BD, Vaziri ND. Systemic and translesional activation of coagulation, fibrinolytic, and inhibitory systems in candidates for coronary angioplasty: basal state and effect of successful dilation. *Am Heart J.* 1999;137:274-83.
  22. Brack MJ, More RS, Pringle S, Gershlick AH. Absence of a prothrombotic state in restenotic patients? *Coron Artery Dis.* 1994 ;5:501-506.
  23. Conlan MG, Folsom AR, Finch A, Davis CE, Marcucci G, Sorlie P, Wu KK. Antithrombin III: associations with age, race, sex and cardiovascular disease risk factors. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Thromb Haemost* 1994;72: 551-56.
  24. Grip L, Blombäck M, Egberg N, Olsson A, Svane B, Velander M. Antithrombin III supplementation for patients undergoing PTCA for unstable angina pectoris. A controlled randomized double-blind pilot study. *Eur Heart J.* 1997;18:443-49.
  25. Schachinger V, Allert M, Kasper W, Just H, Vach W, Zeiher AM. Adjunctive intracoronary infusion of antithrombin III during percutaneous transluminal coronary angioplasty: result of a prospective, randomized trial *Circulation* 1994; 90:2258-66.
  26. Saito Y, Wada H, Yamamuro M, Inoue A, Shimura M, Hiyoyama K, Gabazza EC, Isaka N, Shiku H, Takeya H, Suzuki K, Kumeda K, Kato H, Nakano T. Changes of plasma hemostatic markers during percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with chronic coronary artery disease. *Am J Hematol.* 1999;61:238-42.
  27. Prohaska W, Mannebach H, Schmidt M, Gleichmann U, Kleesiek K. Evidence against heterozygous coagulation factor V 1691 G-->A mutation with resistance to activated protein C being a risk factor for coronary artery disease and myocardial infarction. *J Mol Med.* 1995;73:521-24.
  28. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1995 ;332:912-17.
  29. Benchimol D, Bonnet J, Benchimol H, Drouillet F, Duplaa C, Couffinal T, Desgranges C, Bricaud H. Biological risk factors for restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Int J Cardiol.* 1993;38:7-18.
  30. Vallus G, Dlustus B, Acsády G, Papp Z, Skopál J, Nagy Z, Prohászka Z, Romics L, Karádi I, Nagy B. Factor V Leiden and apolipoprotein E genotypes in severe femoropopliteal atherosclerosis with restenosis. *Clin Chim Acta.* 2007;377:256-60.
  31. Völzke H, Kleine V, Robinson DM, Grimm R, Hertwig S, Schwahn C, Eckel L, Rettig Renin-angiotensin system and haemostasis gene polymorphisms and outcome after coronary artery bypass graft surgery. *Int J Cardiol.* 2005 ;98:133-39.
  32. Deloughery TG, Evans A, Sadeghi A, McWilliams J, Henner WD, Taylor LM Jr, Press RD. Common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Correlation with homocysteine

- metabolism and late-onset vascular disease. *Circulation*. 1996;94:3074-78.
33. Anderson JL, King GJ, Thomson MJ, Todd M, Bair TL, Muhlestein JB, Carlquist JF. A mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is not associated with increased risk for coronary artery disease or myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1206-11.
  34. Yılmaz H, Isbir S, Agachan B, Ergen A, Farsak B, Isbir T. C677T mutation of methylenetetrahydrofolate reductase gene and serum homocysteine levels in Turkish patients with coronary artery disease. *Cell Biochem Funct*. 2006;24:87-90.
  35. Botto N, Andreassi MG, Rizza A, Berti S, Bevilacqua S, Federici C, Palmieri C, Glauber M, Biagini A. C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a risk factor of adverse events after coronary revascularization. *Int J Cardiol*. 2004;96:341-45.
  36. Kölling K, Ndrepepa G, Koch W, Braun S, Mehilli J, Schömig A, Kastrati A. Methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T and A1298C polymorphisms, plasma homocysteine, folate, and vitamin B12 levels and the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2004;93:1201-206.
  37. Thambyrajah J, Townsend JN. Homocysteine and atherothrombosis: mechanisms for injury. *Eur Heart J*. 2000; 21:967-74.
  38. Schnyder G, Roffi M, Flammer Y, Pin R, Hess OM. Association of plasma homocysteine with restenosis after percutaneous coronary angioplasty. *Eur Heart J*. 2002;23:726-33.
  39. Miner SE, Hegele RA, Sparkes J, Teitel JM, Bowman KA, Connelly PW, Banijamali H, Lau HK, Chisholm RJ, Babaei S, Strauss BH. Homocysteine, lipoprotein (a), and restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a prospective study. *Am Heart J*. 2000;140:272-78.
  40. Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, Miletich JP, Malinow MR, Stampfer MJ. Interrelation of hyperhomocyst(e) inemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism. *Circulation*. 1997;95:1777-82.
  41. Hodish I, Matetzky S, Sela BA, Guetta V, Goldenberg I, Doolman R, Freimark D, Hod H. Effect of elevated homocysteine levels on clinical restenosis following percutaneous coronary intervention. *Cardiology*. 2002; 97:214-17.
  42. März W, Seydewitz H, Winkelmann B, Chen M, Nauck M, Witt I. Mutation in coagulation factor V associated with resistance to activated protein C in patients with coronary artery disease. *Lancet* 1995;345: 526.