

# Homosisteinin Aterosklerotik Koroner Arter Hastalığındaki Rolü, Lezyon Ağırlığı, B<sub>12</sub> Vitamini ve Folik Asit İle İlişkisi

Dr. Metin GÜRBÜZ, Prof. Dr. Ali AYDINLAR, Y. Doç. Dr. Yeşim İLÇÖL\*, Y. Doç. Dr. Kani GEMİCİ, Dr. İlker ERCAN\*\*, Y. Doç. Dr. İbrahim BARAN, Doç. Dr. Sümeyye GÜLLÜLÜ, Prof. Dr. Jale CORDAN

Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi Kardiyoloji, Biyokimya\* ve Biyoistatistik\*\* Anabilim Dalları, Bursa

## ÖZET

Son yıllardaki çalışmalar, homosistein (Hst) seviyelerindeki yüksekliğin, aterosklerotik koroner arter hastalığı (KAH) gelişimini ve hastalığa yakalanma riskini artırdığını göstermiştir. Biz bu çalışmamızda, Hst'in KAH gelişimindeki rolünü, B<sub>12</sub> vitamini (B<sub>12</sub>) ve folik asit (FA) ve literatürde yeteri kadar incelenmemiş, lezyon ağırlığı ile olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Bu çalışma, haziran 1998 ile ağustos 1999 tarihleri arasında, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (UÜTF) Kardiyoloji Kliniği'nde koroner anjiyografi (KAG) yapılan hastalarda gerçekleştirildi. KAG'ler, çalışmadan habersiz, deneyimli iki kardiyolog tarafından kantitatif olarak değerlendirildi. KAH lezyon ağırlığını göstermek için koroner arter lezyonları Gensini skor sistemine göre puanlandırıldı. Hastalardan serum Hst, B<sub>12</sub> ve FA seviyeleri için kan alındı. Hst'in KAH'daki rolü, B<sub>12</sub>, FA ve lezyon ağırlığı ile olan ilişkisi istatistiksel açıdan incelendi. Çalışmaya alınan 209 hastanın 45'inde KAG normal olarak bulundu. 164 hasta da ise lezyon tespit edildi. KAH olan grupta; ortalama yaş, erkek/kadın oranı, sigara içimi ve diyabet insidansı, B<sub>12</sub>, FA, Hst ve total kolesterol seviyeleri, KAH olmayan gruba göre daha yüksekti ve iki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı (p<0.05). Çalışma grubunda, KAH risk faktörlerini tespit etmek için "Binary Lojistik Regresyon testi" uygulandığında artmış Hst seviyesinin, KAH'na yakalanma riskini 1.6 kat artırdığı tespit edildi (p<0.001). Yapılan grup analizlerinde artmış Hst seviyesi ve Gensini skoru arasında pozitif, B<sub>12</sub> ve FA seviyeleri ile arasında ise negatif, istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olduğu bulundu (sırasıyla p<0.05, p<0.05).

Sonuç olarak çalışmamızda artmış homosistein seviyelerinin KAH için diğer klasik risk faktörlerinden bağımsız bir risk faktörü olduğunu bulduk. Ayrıca Hst seviyeleri yükseldikçe KAH yaygınlık ve şiddetinin arttığı sonucuna vardık.

**Anahtar kelimeler:** Homosistein, B<sub>12</sub> vitamini, folik asit, lezyon ağırlığı

KAH'nın oluşmasında etkili olduğu bilinen klasik risk faktörleri; hastalığın patogenezi, prevalansı ve şiddetindeki bilinen değişimlerin %50'sinden daha

azını açıklamaktadır (1). Son yıllardaki çalışmalar KAH'nın fizyopatolojisinde rol oynayan yeni risk faktörlerinin ortaya çıkmasını sağlamıştır.

Son dönemde tespit edilen yeni KAH risk faktörlerinden biri de Hst'dir. Tüm soruların yanıtlanmaması araştırmacıların dikkatlerini 1990'lı yılların başında, 1960'lı yıllardan beri bilinen vasküler patolojiler ile hiperhomosisteinemi ilişkisine çevirmiştir.

Hst, ilk kez 1962 yılında mental retardasyonlu çocukların idrarlarında tespit edildi. 1964'te ise sistatinyonin β sentetazın (CBS) sebep olduğu homosistinüri ve Hst'in yüksek plazma seviyeleri tanımlandı. Bu hastalarda tromboembolik olaylara daha sık rastlanmıştı. Hastaların %50'sinden fazlasında kardiyovasküler olay görülmüş ve %25'i 30 yaşından önce ölmüştü. 1969 yılında McCully tarafından bu hastalarda düz kas proliferasyonunu, progresif arteriyel stenozu ve hemodinamik değişiklikleri içeren hemostatik değişiklikler tanımlandı (2).

Daha sonra toplumdaki epidemiyolojik çalışmalar, orta derecedeki artmış Hst seviyelerinin ateromatöz-serebrovasküler (3,4), periferik vasküler (5,6) ve trombotik vasküler (derin ven trombozu) (7) hastalıklarının gelişimi için artmış bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Artık bugün KAH'ın gelişimi ile artmış Hst seviyeleri arasındaki ilişki bilinmektedir (8) ve kardiyovasküler hastalıklar için tanımlanan klasik risk faktörlerinden bağımsız bir risk faktördür (9-11).

Biz de bu çalışmada; koroner anjiyografik olarak KAH olanlarla olmayanlar arasında serum Hst düzeyleri arasında fark var mıdır? Hst'in diğer çalışmalarda belirtildiği gibi KAH için bağımsız bir risk faktörü müdür? sorularına yanıt aradık ve serum Hst ile B<sub>12</sub> ve FA düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Ayrıca 1998 yılı itibarıyla bu konudaki literatürleri incelediğimizde Hst düzeyleri ile KAH lezyon ağırlığı arasındaki ilişkinin araştırılmadığını, bu konuda boşluk olduğunu gördük ve çalışmamızı buna göre de düzenledik. Geçen süre içinde aynı düşüncelerle yapılan farklı yöntemlerin kullanıldığı birkaç çalışmayı saptadık (12,13). Bu yönüyle çalışmamızın, KAH lezyon ağırlığı ve homosistein düzeyleri arasındaki ilişkiyi Gensini skor sistemi kullanılarak en iyi ortaya koyan ve ayrıca vaka sayısı olarak da büyük bir çalışma olmasını hedefledik.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma haziran 1998 ile ağustos 1999 tarihleri UÜTF Kardiyoloji Kliniği'ne yatırılarak KAG yapılan hastalarda planlandı. Çalışmaya, UÜTF Etik Kurulu onayı sonrası başlandı.

Çalışmaya alınma kriteri, KAG yapılması olarak kabul edildi. Çalışmaya alınmama kriterleri, kapak hastalığı, iskemik olmayan kardiyomiyopati, aterosklerotik olmayan koroner arter hastalığı olması, Hst seviyesini etkileyen hastalık ya da durumun olması; hipotiroidi veya hipertiroidi, renal yetmezlik, kanser, son 3 ay içerisinde sistemik hastalık, son 1 ay içerisinde akut koroner sendrom, psoriasis, romatoid artrit, Behçet hastalığı, vejeterian olma, kronik alkol kullanımı, Hst seviyesini etkileyebilecek ilaçları yakın zamanda almış olmak, antikonvülzan, oral kontraseptif, hormon tedavisi, vitamin alımı, asetil sistein, penisillamin, metotreksat, L-dopa, kolestramin, nitroz oksit anestezi, Hst seviyesini etkileyebilecek maddeleri yakın zamanda almış olmak; aşırı kahve içimi, aşırı alkol tüketimi olarak değerlendirildi.

Belirtilen tarihler arasında çalışma kriterlerini taşıyan 209 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar için yaş, cins, boy, kilo, kadınlar için menapoz yaşı gibi bilgiler yanında sigara içimi, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve aile öyküsünün sorulduğu bir anket formu dolduruldu. Yine bu forma hastanın son 15 gün içinde yaptırmış olduğu total kolesterol (T-KOL), yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-K), düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-K) ve trigliserid (TG) değerleri kaydedildi. Kan şekeri ve serum kreatin değerleri kontrol edildi.

KAH klasik risk faktörleri olarak; yaş (erkeklerde >45, kadınlarda >55 veya erken menopoz), erkek cinsiyet, sigara içimi, obezite, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve aile anamnezi alındı. Vücut kitle indeksi (VKİ) kg cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle elde edildi. VKİ>29 olanlar obez kabul edildi. En az 1 yıldır düzenli sigara içenler, sigara içiyor olarak belirlendi. Farklı zamanlarda en az 3 ölçümde kan basıncı>140/90 mmHg olanlar ya da antihipertansif tedavi alanlar hipertansif, farklı zamanlarda en az 2 açlık kan şekeri>125 mg/dL olanlar ya da insülin veya oral antidiyabetik ilaçlarla tedavi olanlar diyabetik kabul edildi. T-KOL≥200 mg/dL, HDL<35 mg/dL, LDL>130 mg/dL ve TG>300 (bu çalışma için) mg/dL'den bir veya birden faz-

lasının olması ya da lipid düşürücü tedavi almak dislipidemi olarak tanımlandı. Aile anamnezi, birinci derecede erkek akrabalarda 55 yaşından, birinci derecede kadın akrabalarda 65 yaşından önce miyokard infarktüsü veya ani ölüm bulunması olarak alındı.

Bütün hastalara Judkins tekniği ile 6F diyagnostik kateter kullanılarak selektif KAG yapıldı. 35 mm'lik sine filme 50 "frame/sn" hızla standart 6 sol, 2 sağ pozisyonda toplam 8 film çekildi. Lezyonu daha iyi görebilmek için gerektiğinde pozisyon sayısı artırıldı. Tüm hastalar koroner lezyonun en iyi görüldüğü ve lümeni en fazla daralttığı kabul edilen pozisyon "end diyastolik frame"inde stenoz açısından kantitatif olarak çalışmadan habersiz, deneyimli iki kardiyolog tarafından değerlendirildi. Kardiyologlar arasındaki korelasyon %94'tü.

Stenoz derecesi hesaplanırken, anjiyografik olarak lezyonun en ciddi olduğu yer stenoz çapı, lezyona yakın normal proksimal segment de referans çap olarak alındı. Stenoz yüzdesi=[(referans segment çapı-stenoz çapı)/referans segment çapı] x 100 formülüyle dijital olarak (1993 model Philips DSI) hesaplandı. KAH lezyon ağırlığı (yükü)=lezyon şiddeti (stenoz derecesi) + yaygınlığı olarak alındı. KAH lezyon ağırlığını ortaya koymak için epikardiyal koroner arterlerdeki lezyonlar Gensini skor sistemine (14) göre puanlandırıldı. Bu sisteme göre koroner arterler 15 segmente bölündü. Koroner arterin fonksiyonel önemine, lezyonun yerleşim yerine, sayısına ve stenoz derecesine göre puanlama yapıldı.

KAG yapılan hastalar bir gün hastanede yatırıldı. Hastalardan en az 10 saatlik açlık sonrası sabah supin pozisyonunda antekübital venden "vacutainer" ile 2 kuru tüpe, herbir tüp için 8-10 cc olacak şekilde kan alındı. Tüplerden biri B<sub>12</sub> ve FA tayini için rutin şartlarda farmakoloji laboratuvarına gönderildi. B<sub>12</sub> ve FA seviyelerine serumda DPC GAMBYT CR marka aletle "radioimmunoassay" yöntemiyle bakıldı. B<sub>12</sub>'nin referans aralığı: 200-950 pg/mL, FA'in referans aralığı: 3.0- 17 ng/mL idi. Diğer tüp Hst için değerlendirildi ve içinde buz bulunan bir kap ile en fazla 30 dk. içinde merkez laboratuvarına iletildi. 3000 devir/dk.'da 10 dk süreyle santrifüj edilip serumu ayırdı. Serumlar, -20°C'de toplu olarak çalışılmak üzere depolandı. Çalışma sonunda Hst seviyeleri Sanofi marka aletle "ELISA" yöntemine göre Axis Pasteur kitiyle değerlendirildi (ölçüm Hst'in, S-adenozil-L-homosisteine enzimatik dönüşümü esasına dayalıdır). Hst'in referans aralığı 5-15 µmol/L idi. Çalışma grubu KAH olanlar (Gensini skoru≥1) ve KAH olmayanlar (kontrol grubu, Gensini skoru 0 olanlar) olarak ikiye bölündü. Daha sonra farklılıkları daha iyi analiz edebilmek için KAH lezyon ağırlığı Gensini skoruna göre üç gruba ayrıldı; 0 puan alanlar (KAG'si tamamen normal olanlar, grup1), 1-50 arasında puan alanlar (grup2), 50'den fazla puan alanlar (grup3). Hst seviyeleri de önce normal (Hst≤15 (mol/L) ve anormal olarak (Hst>15µmol/L) ikiye, sonra normal, hafif (15<Hst<25 µmol/L) ve orta (Hst>25 µmol/L) olmak üzere üçe ayrıldı.

KAH olan ve KAH olmayan gruplar arasında klinik özelliklerin karşılaştırılmasında, istatistiksel analizler; parametrik değerler için eşleştirilmemiş t testi, nonparametrik özellikler için ki-kare testi kullanılarak yapıldı.

Hst'nin KAH için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığını araştırmada "Binary Logistic Regresyon testi"nden yararlanıldı. Normal ve anormal Hst seviyelerinde B<sub>12</sub>, FA ve gensini skoru arasındaki ilişki önce Kruskal-Wallis testi ile daha sonra her üç Hst grubu arasında, Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Aynı testler önce KAH olan ve KAH olmayanlarda sonra her üç Gensini skor grubu arasında da B<sub>12</sub>, FA ve Hst için uygulandı. Klasik risk faktörlerinin olup olmamasına göre Hst seviyeleri eşleştirilmiş t testi ile karşılaştırıldı. Korelasyonlar Pearson korelasyon testi ile yapıldı, p<0.05 değeri istatistiki açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 209 hastanın 45'inde KAG tamamen normal olarak bulundu (Gensini skoru:0). 164 hasta da ise anjiyografik olarak KAH mevcuttu (Gensini skoru:1-189). KAH olmayan 45 kişinin 20'si kadın, 25'i erkek, KAH olan 164 kişinin 34'ü kadın, 130'u erkekti. KAH olmayan grubun yaş ortalaması, 53±10, KAH olan grubun 58±10'du. Klinik özellikler açısından, KAH olan grupta yaş ortalaması, erkek cinsiyet, sigara içenlerin oranı ve içilen sigara miktarı ve diyabetli olanların oranı, KAH olmayanlara göre daha fazlaydı ve istatistiki açıdan iki grup arasında anlamlı fark vardı (p<0.05). Hipertan-

siyon, hiperlipidemi, aile anemnezi ve obezite (ayrıca VKİ'ne göre de) açısından anlamlı bir fark yoktu (p>0.05). KAH olmayan grupta serum B<sub>12</sub> ve FA ortalaması, KAH olanlarda ise Hst ve dislipidemi açısından sadece TKOL ortalaması daha yüksekti ve iki grup arasındaki fark istatistiki açıdan anlamlıydı (p<0.05). HDL, LDL, TG; dislipidemi açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu (p>0.05), (Tablo-1).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (15) önerdiği alt sınıra (6 ng/mL) göre serum FA seviyesi normalin altında 98 (%46) hasta (90'ında KAH'sı) vardı. Bunların 73'ü erkekti. Serum B<sub>12</sub> düzeyi normalin altında 24 (%11) hasta vardı ve bunların 18'i erkekti. KAH (-) olup Hst seviyesi anormal olan 2, KAH (+) Hst seviyesi normal olan 19 hasta mevcuttu. Ayrıca hiçbir klasik risk faktörü olmayan KAH (+), Hst seviyesi yüksek 4 hasta vardı.

Çalışma grubunda KAH risk faktörlerini tespit etmek için "Binary Logistic Regresyon testi" uygulandığında Hst yüksekliği, klasik risk faktörlerinden bağımsız bir risk faktörü olarak bulundu ve KAH'na yakalanma riskini 1.6 (odds oranı) kat arttırdığı tespit

Tablo 1. Koroner anjiyografik olarak KAH olanlar ile KAH olmayanların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Klinik Özellikler	KAH (-) n:45	KAH (+) n:164	p değeri
Yaş	53±10	58±10	p<0.005*
Erkek	25(%55)	130(%79)	p<0.001*
Kadın	20(%45)	34(%21)	p<0.001*
VKİ kg/m <sup>2</sup>	26±2.6	26.3±3.3	p>0.05
Obezite	8(%18)	28(%17)	p>0.05
Sigara	13(%29)	80(%49)	p<0.05*
Hipertansiyon	22(%49)	73(%45)	p>0.05
Diyabet	1(%2)	29(%18)	p<0.05*
Dislipidemi	18(%40)	83(%51)	p>0.05
Aile anemnezi	13(%29)	51(%31)	p>0.05
B <sub>12</sub> vitamini ort pg/mL	470±187	317±138	p<0.001*
Folik asit ort ng/mL	8.4±2.7	6.3±3.1	p<0.001*
Homosistein µmol/L	9.9±3.5	22.7±7.2	p<0.001*
TKOL mg/dL	191±33	206±45	p<0.05*
HDL-K mg/dL	39±7.7	41±8	p>0.05
LDL-K mg/dL	118±36	128±36	p>0.05
Trigliserid mg/dL	165±72	188±105	p>0.05

\*İstatistiki açıdan anlamlı olanlar

edildi ( $p<0.001$ , %95 Güven aralığı, alt sınır 1.32, üst sınır 1.98).

Gensini skor grupları karşılaştırıldığında; 1. grup ile 2. grup, 1. grup ile 3. grup arasında serum B<sub>12</sub>, FA ve Hst seviyeleri açısından istatistiksel açıdan anlamlılık tespit edildi ( $p<0.001$ ). Bu anlamlılık 2. ile 3. grup arasında sadece Hst için mevcuttu ( $p<0.001$ ), (Tablo-2).

Normal ve anormal Hst'e göre karşılaştırma yapıldığında; B<sub>12</sub>, FA ve Gensini skoru açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı. Normal, hafif, orta derecede yüksek Hst seviyelerine göre karşılaştırmada ise; normal ile hafif, normal ile orta derecede yüksek Hst grupları arasında B<sub>12</sub>, FA ve Gensini skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı

fark vardı ( $p<0.001$ ). Hafif ve orta derecede yüksek Hst grubunda sadece Gensini skoru açısından fark bulundu ( $p<0.001$ ), (Tablo-3 ve 4).

Klasik risk faktörlerinin olup olmamasına göre Hst seviyeleri; sigara içenlerde ve dislipidemisi olanlarda olmayanlara göre daha yüksekti. Fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $p<0.05$ ). Diyabet, hipertansiyon, aile anemnezi, obezite ve ileri yaş açısından bir fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ), (Tablo-5).

Tüm grupta (Şekil 1);

Gensini skoru ile Hst arasında aynı yönde ( $r=0.7$ ,  $p<0.001$ )

KAH olanlarda;

Gensini skoru ile Hst arasında aynı yönde ( $r=0.669$ ,  $p<0.001$ ),

**Tablo 2. Serum B<sub>12</sub>, FA ve Hst ortalamalarının Gensini skor gruplarına göre karşılaştırılması**

	Gen. grup 1 G. S=0 ort=0	Gen. grup 2 G. S=1-50 ort=25±154	Gen. grup 3 G. S>50 ort=83±25	p değerleri		
				p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
B <sub>12</sub>	470±187	342±154	297±121	$p<0.001$	$p<0.001$	$p>0.05$
FA	8.4±2.7	6.7±3.3	6±2.8	$p<0.001$	$p<0.001$	$p>0.05$
Hst	9.9±3.5	18±5.9	26±6	$p<0.001$	$p<0.001$	$p<0.001$

B<sub>12</sub>: Serum B<sub>12</sub> vitamini ortalaması pg/mL, FA: Serum folik asit ortalaması ng/mL, Hst: Serum homosistein ortalaması µmol/L, Gen: gensini skoru, p<sub>1</sub>: grup1 & grup2, p<sub>2</sub>: grup1 & grup3, p<sub>3</sub>: grup2 & grup3,  $p<0.05$  istatistiki açıdan anlamlı

**Tablo 3. Normal ve anormal homosistein seviyelerine sahip grupların karşılaştırılması**

	Hst seviyesi normal (≤15 µmol/L) olanlar (ort.=9.9±3.2) n=62	Hst seviyesi anormal (>15 µmol/L) olanlar (ort.=24.2±6) n=147	p değeri
B <sub>12</sub> vitamini ort. pg/ml	454±191	306±128	$p<0.001$
Folik asit ort. pg/ml	8.6±3	6±2.8	$p<0.001$
Ortalama Gensini skoru	4.3±13.6	62.2±34.4	$p<0.001$

Gensini skoru ile FA arasında ters yönde ( $r=-0.202$ ,  $p<0.01$ ),

Gensini skoru ile B<sub>12</sub> arasında ters yönde ( $r=-0.219$ ,  $p<0.01$ ),

B<sub>12</sub> ile FA arasında aynı yönde ( $r=0.367$ ,  $p<0.001$ ),

Hst ile FA arasında ters yönde ( $r=-0.225$ ,  $p<0.005$ ),

Hst ile B<sub>12</sub> arasında ters yönde ( $r=-0.196$ ,  $p<0.05$ ), bir korelasyon tespit edilmiştir.

Tüm grupta sigara içenler ve içmeyenler arasında B<sub>12</sub> ve FA düzeyi ortalamalarına bakıldığında; B<sub>12</sub> sırasıyla 331±150 ve 365±170 pg/mL idi ve araların-

**Tablo 4. Homosistein seviyelerine göre gruplarda serum ve Gensini skoru B<sub>12</sub>, FA ortalamalarının karşılaştırılması**

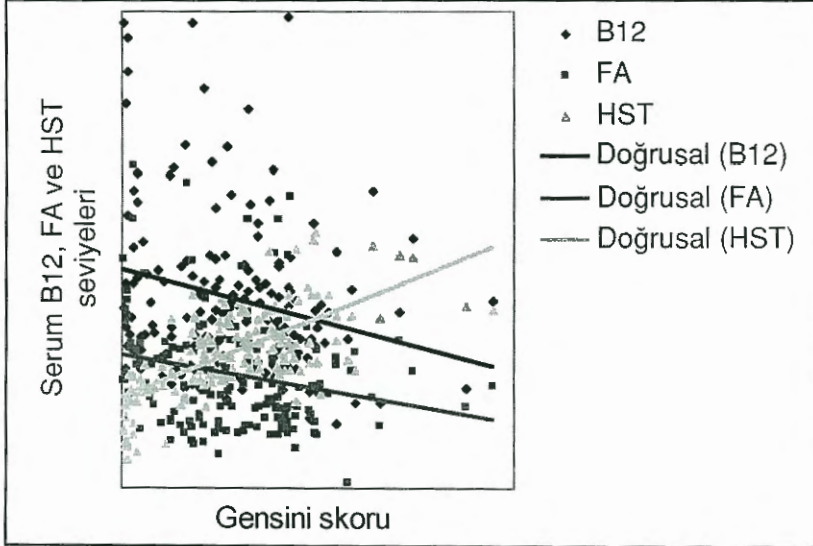
	Hst grup 1 ≤15 µmol/L ort=9.9±3.2	Hst grup 2 15-25 µmol/L ort=20±2.7	Hst grup 3 >25 µmol/L ort=30±4.3	p değerleri		
				p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
B <sub>12</sub>	454±191	317±126	288±125	$p<0.001$	$p<0.001$	$p>0.05$
FA	8.6±3	6±2.7	6±3	$p<0.001$	$p<0.001$	$p>0.05$
Hst	4.3±13.6	51±30	80±33	$p<0.001$	$p<0.001$	$p<0.001$

B<sub>12</sub>: Serum B<sub>12</sub> vitamini ortalaması pg/mL, FA: Serum folik asit ortalaması ng/mL, GS: Ortalama Gensini skoru, p<sub>1</sub>: grup1 & grup2, p<sub>2</sub>: grup1 & grup3, p<sub>3</sub>: grup2 & grup3,  $p<0.05$  istatistiki açıdan anlamlı.

Tablo 5. Klasik KAH risk faktörlerinin varlığına göre homosistein seviyeleri

	Diyabet (+)	Diyabet (-)	p değeri
Homosistein $\mu\text{mol/L}$	n=30 21.4 $\pm$ 6	n=179 20.2 $\pm$ 8.5	p>0.05
Homosistein $\mu\text{mol/L}$	Sigara (+) n=93 21.3 $\pm$ 7.5	Sigara (-) n=116 19.4 $\pm$ 8.7	p<0.05*
Homosistein $\mu\text{mol/L}$	Hipertansiyon (+) n=95 20.3 $\pm$ 8.4	Hipertansiyon (-) n=114 19.1 $\pm$ 7.7	p>0.05
Homosistein $\mu\text{mol/L}$	Dislipidemi (+) n=101 22 $\pm$ 8.6	Dislipidemi (-) n=108 18.8 $\pm$ 7.4	p<0.001*
Homosistein $\mu\text{mol/L}$	Aile anemnezi (+) n=64 20.6 $\pm$ 8.3	Aile anemnezi (-) n=145 19.7 $\pm$ 7.9	p>0.05
Homosistein $\mu\text{mol/L}$	Obezite (+) n=36 20.4 $\pm$ 8.9	Obezite (-) n=173 19.8 $\pm$ 8.4	p>0.05
Homosistein $\mu\text{mol/L}$	İleri yaş (+) n=166 20.7 $\pm$ 8.3	İleri yaş (-) n=43 19.1 $\pm$ 11.9	p>0.05

\*İstatistiki açıdan anlamlı olanlar



Şekil 1. Gensini skoru ile serum B12, FA ve HST seviyeleri arasındaki ilişki

da istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu (p>0.05). FA sırasıyla 6 $\pm$ 2.7 ve 7.4 $\pm$ 3.3 ng/mL idi ve istatistiksel açıdan anlamlı bir fark vardı (p<0.001).

Ayrıca günde içilen sigara sayısı ile Hst düzeyi arasında aynı yönde kuvvetli bir korelasyon mevcuttu

(r=0.6, p<0.001). Yapılan subgrup analizinde KAH olmayanlarla KAH olup hiç risk faktörü olmayanlar karşılaştırıldığında; ikinci grupta istatistiksel açıdan anlamlı olarak B<sub>12</sub> ve FA daha düşük, homosistein seviyeleri ise daha yüksek bulundu (p<0.001) (Tablo-6).

## TARTIŞMA

Koroner arter hastalarının anormal Hst metabolizmasına sahip olduklarından ilk kez Wilcken & Wilcken bahsetmişti (16). Daha sonraki raporlar genellikle klasik risk faktörleri olmaksızın genç hastalardaki prematüre vasküler hastalıklara yönelmişti. Hst'in analizi için güvenilir bir metod geliştirilmesinden sonra, ilerleyen yıllardaki birçok klinik çalışma, kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik arter hastalığı olan birçok kişide artmış Hst seviyesi olduğunu gösterdi. Birçok klinik ve grup çalışması hafif ve orta derecede hiperhomosisteineminin hiperkolesterolemi, sigara ve diyabet ile kıyaslanabilecek ölçüde ateroskleroz için güçlü bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna vardı. Böylece Hst sadece prematüre hastalıkta değil bütün vasküler hastalığı olanlarda bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır.

Homosistinürili çocuklardaki gözlemler, hayvan ve hücre-doku çalışmaları ve takip eden klinik ve epidemiyolojik çalışmalar ateroskleroz için homosistein teorisinin gelişmesini sağlamıştır (17). Bu teori toplumdaki aterogenezisin FA, B<sub>12</sub> ve B<sub>6</sub> vitamininin diyetle eksik alınmasına, Hst metabolizmasının genetik enzim defektlerine bağlı olduğunu öne sürmektedir. Diğer taraftan aterosklerozun majör risk faktörlerin-

**Tablo 6. KAH olmayanlar ile KAH olup hiç risk faktörü olmayanların; Serum B<sub>12</sub>, FA ve Hst ortalamalarına göre karşılaştırılması**

	<b>KAH (-) olanlar</b> Gensini skoru=0 ort G. S=0	<b>KAH (+) ve risk faktörü (-) olanlar</b> Gensini skoru >0 ort G. S=47.5±22	<b>p değeri</b>
<b>B<sub>12</sub> vitamini</b> Ort. pg/ml	470±187	303±163	<b>p&lt;0.001*</b>
<b>Folik asit</b> Ort. ng/ml	8.4±2.7	5.4±2.1	<b>p&lt;0.001*</b>
<b>Homosistein</b> Ort. µmol/L	9.9±3.5	23.3±6.5	<b>p&lt;0.001*</b>

\*İstatistiki açıdan anlamlı olanlar

den, sigara, yaş, cins, hipotiroidizm veya menapoz gibi hormonal faktörler, diyabet ve böbrek yetmezliği gibi hastalıklarda da hiperhomosisteinemi oluşmaktadır. Hst metabolizması değişiklikleri aterosklerozdaki bilinen risk faktörlerinin yanısıra dikkate alınması gereklidir.

Bizim çalışmamızda, Hst yüksekliği, klasik risk faktörlerinden bağımsız bir risk faktörü olarak bulundu ve KAH'na yakalanma riskini 1.6 (odds oranı) kat arttığı tespit edildi. 1995 yılında Boushey ve ark.'nın yayınladığı yaklaşık 4000 kişiyi içeren 27 çalışmanın metaanalizi Hst'in koroner, periferik ve serebral aterosklerotik hastalıklar için bağımsız ve dereceli (seviye arttıkça etkileri de artan) bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (10). Koroner arter hastalığına yakalanmada, Hst'deki her 5 µmol/L'lik artış, kadın ve erkekte sırasıyla 1.8 ve 1.6 kat riski artırmaktaydı. Tokgözoğlu ve ark.'nın çalışmasında 15 µmol/L'nin üzerindeki Hst seviyelerinde KAH için 2.1 kat artmış risk bulunmuştur (12). Wald ve ark. ise 35-64 yaş arasındaki erkeklerde yaptıkları çalışmada, diğer risk faktörlerine göre düzeltme yapıldıktan sonra en yüksek dördte birlik Hst grubunda, en düşük olana göre KAH, 2.9 kat daha fazla görülmüştür (18). Benzer çalışmalarda da bu oran 1 ile 2 arasında değişmektedir. Bizim bulduğumuz değer de daha önceki çalışmalarla uyumluydu.

KAH lezyon ağırlığı ile Hst seviyeleri arasındaki istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyon daha önce yapılan çalışmaları destekler nitelikteydi. Bu çalışmalardan Tsai ve ark.'nın yaptığı çalışma küçük bir grubu (70 kişi) kapsamaktaydı ve ancak düşük kardiyovasküler risk profilli hastalarda bu ilişkiyi gösterebilmişlerdi. Tokgözoğlu ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise lezyon ağırlığını ortaya koymada

KAH grubuna herhangi bir koroner arterde %50'nin üzerinde stenozu olanlar alınmıştı. Bahsedilen çalışmada plaklar ve %50'nin altındaki lezyonlarda Hst seviyeleri değerlendirilmediği için KAH lezyon ağırlığı ile Hst seviyeleri arasındaki ilişkinin tam olarak gösterilemediğini düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda kullandığımız Gensini Skorlama sistemi ile bu lezyonları da değerlendirdik ve bu sisteme göre stenoz %'si arttıkça hastalar daha fazla puan aldı.

Bu açıdan çalışmamız KAH lezyon ağırlığı ile Hst seviyeleri arasındaki ilişkiyi daha iyi gösterdiğine inandığımız bundan öncekilere göre daha büyük ve orijinal bir çalışmadır.

Klasik risk faktörleri mevcut olan hastaların Hst seviyeleri sigara içenlerde ve dislipidemilerde anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu konuda yapılan Nygård ve ark. ve Bergmark ve ark.'nın çalışmalarında içilen sigara sayısı ile Hst seviyeleri arasında bizimkilerde olduğu gibi anlamlı bir ilişki vardı (13,19,20).

Çalışma grubunun %46'sında folik asit Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği seviyenin (6 ng/mL) altındaydı ve bunların çoğunun KAH (+) ve erkek olması dikkat çekiciydi. Tokgözoğlu ve ark.'nın yaptıkları çalışmada da vakaların çoğunda FA seviyeleri düşüktü. "Framingham Kalp çalışması" da yaşlılarda; FA, B<sub>12</sub> ve B<sub>6</sub> vitamininin eksik alımlarının ve düşük serum seviyelerinin toplumda sık olduğunu ve artmış Hst seviyesi ile ilişkisi olduğunu göstermiştir (21). Bu konuda Rimm ve ark.'nın raporu, folat ve B<sub>6</sub> vitamininin diyetle alımı ve kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalite ve morbidite arasında 14 yıllık bir zaman aralığında belirgin bir ters bağıntı ortaya koymuştur (22). Bu bulgular "Framingham Kalp çalışması" ile hemfikir olarak, 80.000 kadını içeren grubun büyük bir kısmının kardiyovasküler hastalığı önleyecek kadar yeterli oranda bu vitaminleri almadığını göstermiştir. En az oranda folat ve B<sub>6</sub> vitamini alan kadınlar en fazla mortalite ve miyokard infarktüsü riskine sahiptir. Bu bulgular, kanıtlanmış KAH olan 587 hastada, prospektif kardiyovasküler mortalite riskini, artmış Hst seviyesine bağlayan Norveç çalışması sonuçlarıyla aynı doğrultudadır (23).

Toplumdaki FA, B<sub>12</sub> ve B<sub>6</sub> vitaminlerinin eksikliği

bu vitaminleri içeren yiyeceklerin yetersiz alımına, işleme, saklama ve satışındaki kayıplara bağlanmaktadır. Bunu herhalde Türkiye gibi taze sebze ve meyvenin bol ve ucuz olduğu bir ülke için yetersiz alım dışında sayılan diğer nedenlere ve sağlıksız yaşam şekillerine (örn. sigara içimi) bağlamak gerekir. Çünkü bizim çalışmamızda sigara içenlerde FA seviyesi içmeyenlere göre daha düşüktü. B<sub>12</sub> seviyelerinde bir farklılık izlenmemesi sigaranın folat katabolizmasını artırdığı teorisini (24) ve Mansoor ve ark.'nın sigara içenlerde daha düşük kofaktör seviyelerini buldukları çalışmayı da desteklemiştir (25). Çalışma grubumuzda sigara içimi ile HST düzeyleri arasında bulunan ilişkiyi sigaranın FA üzerinden yaptığı bir etkiye bağlamaktayız. Ancak sigaranın ateroskleroz üzerindeki olumsuz etkisi bununla sınırlı değildir.

Çalışmamızda da olduğu gibi Hst ile B<sub>12</sub> ve FA seviyelerinin ters yönde korele oluşu ve bu vitaminlerin alınmasıyla genetik defekti olanlarda bile Hst seviyelerinin düştüğüne dair delillerin olması (26-30), şu an büyük randomize çalışmalar olmasa da bu vitaminlerin alınmadan sonra Hst düşüşü ile aterosklerotik plaklardaki gerileme (31), "flow-mediated" endotelial yanıtta düzelme (32) ve daha az KAH'na yakalanma bu vitaminlerin normalin üst sınırına yakın tutulması gerektirdiğini düşündürmektedir.

Bu çalışmanın kısıtlılığı toplum içerisinde bir kesiti 'cross sectional' almasıdır. Hiperhomosisteineminin etkisinden bahsederken bireylerin bu durumla karşı karşıya kalma süreleri bilinmemektedir. Hiperhomosisteineminin koroner arter hastalığındaki nedensel ilişkisini ortaya koymak için daha geniş çaplı ve ayrıntılı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Önümüzdeki birkaç yıl içinde büyük randomize Hst düşürücü tedavi çalışmalarının sonuçlanmasıyla tedavi konusu ve tedavi önerilenlerde vitamin dozları netliğe kavuşacaktır. Şu da unutulmamalıdır ki; aşırı alkol ve kahve alınması ve sigara içimi gibi sağlıksız yaşam şekillerinin düzeltilmesi Hst seviyelerini düşürmekte veya normale döndürebilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Solberg LA, Enger SC, Hjermann I et al: Risk factors for coronary and cerebral atherosclerosis in Oslo Study In Atherosclerosis V (Eds. Gotto AM, Smith LC, Allen B), New York, NY: Springer Verlag, 1980, pp57-62

2. McCully KS: Vascular pathology of homocysteinemia: Implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. Am J pathol. 1969, 56: 111-28

3. Clarke R, Fitzgerald D, O'Brien C et al: Hyperhomocysteinemia: a risk factor for extracranial carotid artery atherosclerosis. Ir J Med Sci. 1992, 161: 61-5

4. Selhub J, Jacques PF, Bostom AG et al: Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid artery stenosis. N Engl J Med. 1995, 332: 286-91

5. Aronow WS, Ahn C: Association between plasma homocysteine and peripheral arterial disease in older persons. Coron Artery Dis. 1998, 9: 49-50

6. Bergmark C, Mansoor MA, Swedenborg J, de Faire U, Svardal AM, Ueland PM: Hyperhomocysteinemia in patients operated for lower extremity ischaemia below the age of 50-effect of smoking and extent of disease. Eur J Vasc Surg. 1993, 7: 391-6

7. den Heijer M, Koster T, Blom HJ et al: Hyperhomocysteinemia as risk factor for deep-vein thrombosis. N Engl J Med. 1996, 334: 759-62

8. Clarke R, Daly L, Robinson K et al: Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. N Engl J Med. 1991, 324: 1149-55

9. Ueland PM, Refsum H, Brattström L: Plasma homocysteine and cardiovascular disease. In: Francis RB Jr, ed. Atherosclerotic Cardiovascular Disease, Hemostasis, and Endothelial Function. New York NY: Marcel Dekker Inc, 1992, pp 183-236

10. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. JAMA. 1995, 274: 1049-57

11. Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K: Homocysteine and coronary atherosclerosis. J Am Coll Cardiol. 1996, 27: 517-27

12. Tokgözoğlu SL, Alikashişoğlu M, Ünsal İ, et al: Methylene tetrahydrofolate reductase genotype and the risk and extent of coronary artery disease in a population with low plasma folate. Heart. 1999, 81: 518-22

13. Tsai W, Li Y, Tsai L et al: Correlation of homocysteine levels with the extent of coronary atherosclerosis in patients with low cardiovascular risk profiles. Am J Cardiol. 2000, 85: 49-52

14. Gensini GG: A more meaningful scoring system for determination of the severity of coronary heart disease. Am J Cardiol 1983, 51: 606-7

15. Food Nutrition Board, National Research Council. Folic acid: Biochemistry and physiology in relation to human nutrition requirement. Washington DC: National Academy of Sciences, 1997

16. Wilcken DE, Wilcken B: The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. J Clin Invest. 1976, 57: 1079-82

17. McCully KS: Homocysteine theory of arteriosclerosis: development of current status. In Gotto AM Jr, Paoletti

R, eds. *Atherosclerosis Reviews*, 11. New York, NY: Raven Press; 1983, pp 157-246

**18. Wald NJ, Watt HC, Law MR, Weir DG, McPartlin J, Scott JM:** Homocysteine and ischemic heart disease. *Arch Intern Med*. 1998, 158: 862-7

**19. Nygård O, Vollset SE, Refsum H et al:** Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile: The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA*. 1995;274:1526-33

**20. Bergmark C, Mansoor MA, Svandal A, de Faire U:** Redox status of plasma homocysteine and related amino-thiols in smoking and non smoking young adults. *Clin Chem*. 1997, 43: 1997-9

**21. Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF, Rush D, Rosenberg IH:** Vitamin status and intake as primary determinants of hyperhomocysteinemia in elderly population. *JAMA*. 1993, 273: 2693-8

**22. Rimm EB, Willet WC, Hu FB et al:** Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among woman. *JAMA*. 1998, 279: 359-64

**23. Nygård O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Forstad M, Vollset SE:** Mortality and plasma total homocysteine in patients with angiographically confirmed coronary artery disease. *New Engl J Med*. 1997, 337: 230-6

**24. Nakazawa Y, Chiba K, Imatoh K, Kotorii T, Sakamoto T, Ishizaki T:** Serum folic acid levels and antipyrine clearance rates in smokers and non-smokers. *Drug and Alcohol Dependence*. 1983, 11: 201-7

**25. Mansoor MA, Kristensen O, Hervig T et al:** Low concentration of folate in serum and erythrocytes of smokers:

Methionine loading decreases folate concentrations in serum of smokers and non-smokers. *Clin Chem*. 1997, 43: 2192-4

**26. Guttormsen AB, Ueland PM, Nesthus I et al:** Determinants and vitamin responsiveness of intermediate hyperhomocysteinemia. The Hordaland Homocysteine Study. *J Clin Invest*. 1996, 98: 2174-83

**27. Guttormsen AB, Ueland PM, Nesthus I, et al:** Determinants and vitamin responsiveness of intermediate hyperhomocysteinemia. The Hordaland Homocysteine Study. *J Clin Invest*. 1996, 98: 2174-83

**28. den Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ, Gerrits WB, Bos GM:** Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: A meta analysis. *Thrombosis and Haemostasis*. 1998, 80: 874-7

**29. Malinow MR, Rajkovic A, Duell PB, Hess DJ, Upson BM:** The relationship between maternal and neonatal umbilical cord plasma homocyst(e)ine suggests a potential role for maternal homocyst(e)ine in fetal metabolism. *Am J Obstet Gynecol*. 1998, 178: 228-33

**30. Arnadottir M, Brattström L, Simonsen O et al:** The effect of high-dose pyridoxine and folic acid supplementation on serum lipid and plasma homocysteine concentrations in dialysis patients. *Clin Nephrol*. 1993, 40: 236-40

**31. Peterson JC, Spence JD:** Vitamin and progression of atherosclerosis in hyperhomocyst(e)inemia. *Lancet*. 1998, 351: 263

**32. Bellamy MF, McDowell IF, Ramsey MW et al:** Hyperhomocysteinemia after an oral methionine load acutely impairs endothelial function in healthy adults. *Circulation*. 1998, 98: 1848-52