

# Bir Türk Kohortunda Plazma Homosistein, Folat ve B<sub>12</sub> Vitamini Düzeylerinin Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörü Olarak Önemi

Dr. Mehmet AKSOY, Dr. Mete ÖÇ, Dr. Ş. Nur AKSOY \*, Dr. Macit KOLDAŞ \*,  
Dr. Müjgan B. MIHMANLI, Dr. M. Vefik YAZICIOĞLU, Dr. Metin GÜRSÜRER, Dr. Ayşe EMRE,  
Dr. Ahmet ER\*, T.Bio. İbrahim ÖZ (\*), Dr. Birsen ERSEK  
Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezi (\*) Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Biyokimya Kliniği, İstanbul

## ÖZET

Plazma homosistein düzeylerindeki yükselme, son yıllarda bağımsız yeni bir koroner arter hastalığı (KAH) risk faktörü olarak önem kazanmıştır. Ancak, bu yeni KAH risk faktörünün Türk toplumundaki klinik önemi yeterince bilinmemektedir. Bu amaçla, çalışmamızda, bir Türk kohortunda, plazma homosistein düzeyi ve bu düzeyin belirlenmesinde rol oynayan plazma folat ve B<sub>12</sub> vitamini ile KAH arasındaki ilişki araştırıldı. KAH tanısı konmuş 168 kişiden oluşan hasta grubu ile 126 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunda plazma homosistein, folat ve B<sub>12</sub> vitamini düzeyleri ile diğer konvansiyonel risk faktörleri incelendi. KAH grubunda plazma homosistein düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (geometrik ortalama 12.6 [95% CI 12.4-12.8], 11.1 [10.8-11.3] µmol/L; p=0.001). Homosistein değerleri beşlik gruplara (kuantil) ayrıldığında birinci gruba göre ikinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci gruplarda KAH riskinde anlamlı artış saptandı (yaşa göre düzeltilmiş odds oranları 1.43, 1.87, 2.15, 2.37; p=0.05). Ayrıca kontrol grubu homosistein düzeyinin %90'ını üzerindeki olgular bu değerlerin altındaki olgular ile karşılaştırıldığında KAH için yaşa göre düzeltilmiş odds oranı 2.35 (%95 CI, 1.21-4.74, p=0.009) belirlendi. Plazma homosistein düzeyini, diğer risk faktörleri ile birlikte çok-değişkenli analiz ile değerlendirdiğimizde homosisteinin bağımsız bir risk faktörü olarak kaldığını gördük. (p=0.02). Plazma folat düzeyi ortalamaları açısından hasta ve kontrol grupları arasında fark yoktu (8.1±3.5 vs 8.8±4.1 ng/ml; p=0.1). Bununla birlikte, kontrol grubu folat düzeyinin %10'u altındaki olguların KAH için odds oranı 2.05 (%95 CI, 1.02-4.11, p=0.03) bulundu. B<sub>12</sub> vitamini düzeyleri açısından da iki grup arasında fark yoktu (341±137, 357±163 pmol/L; p=0.3). Ancak, kontrol grubu B<sub>12</sub> düzeyinin %10'u altındaki olgularda KAH için odds oranında anlamlı artış görülmüdü (1.19: (% 95 CI, 0.51-2.80), p=0.6). Diğer taraftan, plazma folat ve B<sub>12</sub> konsantrasyonları ile homosistein düzeyi arasında anlamlı ters ilişki saptandı (r=-0.37, p<0.0001; r=-0.29, p=0.001). Sonuç olarak, artmış plazma homosistein düzeyinin Türk toplumunda bağımsız KAH risk faktörü olabileceği kanısına varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Homosistein, folat, B<sub>12</sub> vitamini, koroner arter hastalığı

Alındığı tarih: 7 Ocak 2000 , revizyon 30 Mayıs 2000  
Yazışma adresi: Mehmet Aksoy, Sofular mah. Kızıtaşı Kızanlık cad. No:4/5 Müftüoğlu apt. 34260 Fatih, İstanbul  
Tlf: (0532) 674 65 88

Türk toplumu, total kolesterol seviyesi nisbeten düşük bir Akdeniz ülkesi olmasına rağmen koroner arter hastalığı (KAH) sıklığı yüksek bir topluluktur (1-3). Bu sıklığa neden olan faktörlerin belirlenmesi ülkemiz toplum sağlığı açısından önemli bir veri olacaktır. Bu nedenle, son yıllarda bağımsız bir KAH risk faktörü olarak dikkati çeken plazma homosistein düzeyinin (4-8), Türk toplumundaki KAH sıklığı üzerine etkisinin ortaya konmasının önemli bir bulgu olabileceğini düşündük. Bu konuda Tokgözoğlu ve ark. tarafından yeni yayınlanan bir çalışmada (9), Türk toplumunda plazma homosistein düzeyi oldukça yüksek, homosistein ile ters ilişkili olan plazma folat düzeyi ise oldukça düşük bulunmuştur. Ayrıca, ülkemizde düşük folat düzeyine bağlı nöral tüp defekti sıklığının diğer ülkelere göre daha fazla bulunması (10,11), plazma folat ve homosistein düzeyinin, Türk toplumundaki KAH sıklığı üzerine etkisinin belki de daha fazla olabileceğini düşündürmektedir. Uygun diyet ve vitamin alınımları ile plazma homosistein düzeyinin düşürülebilmesi (5,12), bu risk faktörünün KAH gelişimindeki etkisini önenebilir hale getirmekte, dolayısıyla konunun önemini daha da artırmaktadır. İşte bu nedenle, çalışmadaki amacımız, Türk toplumunda plazma homosistein, folat ve vitamin B<sub>12</sub> düzeyleri ile KAH riski arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

## MATERYEL VE METOD

Çalışmaya 62'si kadın, 232'si erkek toplam 294 vaka dahil edildi. Ortalama yaşı 56.6±9.6 yıl olan olguların yaş aralığı 31 ile 79 arasındaydı. Çalışma grubu, hasta ve kontrol grubu olarak ikiye ayrıldı.

**Hasta grubu:** Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezi'nde, Mayıs-Temmuz 1999 tarihleri arasında tanısal amaçla koroner anjiyografi uygulanan kişiler çalışmaya alındı. Bunlardan KAH belirlenen ardışık 168 kişi

hasta grubunu oluşturdu. Grubun ortalama yaşı 56.8±9.5 yıl, 32'si kadın, 136'sı erkekti. Son 3 ay içinde miyokard infarktüsü geçirenler, renal, hepatik ve tiroid hastalığı olanlar, kardiyomyopatisi veya valvüler hastalığı bulunanlar, belirgin psikiyatrik bozukluk saptananlar, antikonvülzan tedavi görenler, kronik alkol kullananlar ile vitamin alanlar çalışmaya dahil edilmedi.

**Kontrol grubu:** Haseki Eğitim Hastanesi, Biyokimya Kliniği Laboratuvarına, tetkik amacı ile gönderilen hastaların yakınlarından herhangi bir hastalık tespit edilmemiş, fizik muayenesi, akciğer grafisi ve EKG'si normal, sağlıklı 126 kişi kontrol grubunu oluşturdu. Bunların yaş ortalaması 56.3±9.8 yıl, 30'u kadın, 96'sı erkekti. Seçilen kişilerin KAH grubuna yaş ve cinsiyet açısından uygun olmasına dikkat edildi.

**Araştırma formuna kaydedilen bilgiler:** Çalışmaya katılan olguların tümüne adları, yaşları sorularak cinsiyeti ile birlikte araştırma formuna kaydedildi. Koroner arter hastalığı ile ilgili konvansiyonel risk faktörleri sorgulandı. Daha önceden diyabeti olduğu bilinen veya açlık kan şekeri 126 mg/dl'nin üzerinde bulunan kişiler diyabetik kabul edildi. Yine, önceden hipertansiyonu olduğu bilinen, antihipertansif ilaç kullanan ya da diyastolik kan basıncı 90 mmHg'nin üzerinde ölçülen kişiler hipertansif kabul edildi. Ailede erken yaşta (erkeklerde 55, kadınlarda 65 yaşın altında) KAH öyküsü varlığı araştırıldı. Olguların sigara kullanımını sorgulanarak halen sigara içenler ile daha önce sigara kullanıp, KAH geliştikten sonra bırakan olgular belirlendi. Hasta grubunda başka vasküler hastalık varlığı (klodikasyo, inme) araştırıldı. Miyokard infarktüsü geçirip geçirmedığı, anjiyoplasti veya by-pass ameliyatı uygulanıp uygulanmadığı soruldu. Bel ve kalça ölçümleri yapılarak bel/kalça oranı hesaplandı.

#### Laboratuvar incelemeleri

**Kan örneklerinin toplanması:** Çalışmaya alınan hastalardan bir gecelik açlık sonrası antekubital venden homosistein ölçümü için 4.5 ml'lik EDTA'lı tüplere 3-4 ml kan alındı. En geç 1 saat içerisinde santrifüje edilerek serumlar ayrıldı, 2-8°C ısı şartları sağlanarak ölçümün yapılacağı laboratuvara nakledildi. Folat, B<sub>12</sub> vitamini, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid ve glikoz ölçümü için ise 10 ml'lik tüplere 7-8 ml kan alındı. Bunlar da aynı süre içinde serumlarına ayrılarak çalışma bitiminde toplu halde çalışılması için -20°C'de derin dondurucuda 5-7 hafta süre ile saklandı.

**Lipid ölçümü:** Total kolesterol, trigliserid ve HDL ölçümü standart enzimatik metodlarla, Hitachi 9000 otoanalizöründe yapıldı. "LDL=total kolesterol-HDL-trigliserit/5" formülüne göre LDL düzeyi hesaplandı<sup>(13)</sup>. Total kolesterolün (TK) HDL'ye bölünmesi ile TK/HDL oranı hesaplandı.

**Folat, B<sub>12</sub> vitamini ve homosistein ölçümü:** Serum folat ve B<sub>12</sub> vitamini düzeyi ölçümleri, "chemiluminescent" enzim immunoassay yöntemi ile "Immulate" otoanalizöründe (DPC, Los Angeles, CA, USA) yapıldı. Homosistein düzeyi ölçümü "high performance liquid chromatography (HPLC)" yöntemi<sup>(14)</sup> ile yapıldı. Bu yöntem ile total homosistein düzeyi ölçümü, değişik homosistein formlarındaki disülfid bağlarının sodyum borohidrid ile indirgenmesi, monobrombiman ile ayrıştırılması ve ayrışan homosistein

teinin HPLC cihazında floreskopik okuma ile ölçülmesi prensibine dayanır.

#### Koroner anjiyografi

Phillips Integris H 3000 cihazında Judkins tekniği kullanılarak yapıldı. Sol damar sisteminin en az dört, sağ damar sisteminin en az iki plandan görüntüsü alındı. Görüntüler aynı kardiyolog tarafından hastaların laboratuvar sonuçları bilinmeksizin değerlendirildi. Darlıkların yüzdesi yanındaki normal segmente %100 değeri verilerek kıyaslama ile belirlendi. Epikardiyal damarların en az birisinde %50 ve üzerindeki darlık saptanması KAH tanısı için kriter kabul edildi.

#### İstatistiksel analiz

Hasta ve kontrol grubuna ait kantitatif değişkenler ortalama ± standart sapma, kalitatif değişkenler % olarak ifade edildi. Plazma homosistein konsantrasyonları sağa çarpık dağılım gösterdiği için logaritmik transformasyon uygulanarak dağılım normal hale getirildi. Homosisteinin plazma düzeyleri %95 güven aralığında (CI) geometrik ortalama olarak ifade edildi ve analizlerde logaritmik değerler kullanıldı. İki grubun kantitatif değişkenleri arasındaki fark Student t testi ile, kalitatif değişkenleri arasındaki fark ki-kare testi ile değerlendirildi. KAH risk oranının (odds oranı) belirlenmesi için plazma homosistein değerleri beşlik gruplara (quintil) bölündü ve alt 1. beşlik grubun odds oranı 1 kabul edilerek diğer gruplarınki buna göre hesaplandı. Ayrıca kontrol grubu homosisteininin %90 persantili üzerindeki ölçümlerin bu değer altındaki ölçümlere göre odds oranı belirlendi. Folat ve B<sub>12</sub> vitamini için ise %10 persantil değerleri alt sınır alınarak bu sınırın altındaki ölçümlerin bu sınırın üzerindeki ölçümlere göre KAH risk oranı saptandı. Odds oranlarının karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Tek-değişkenli analizde KAH risk etkeni olan tüm değişkenler, multipl lojistik regresyon analizi ile değerlendirilerek homosisteinin diğer risk faktörlerinden bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı araştırıldı. Homosisteinin diğer KAH risk faktörleri ile ilişkisi "stepwise" lineer regresyon analizi ile incelendi. İlişkinin anlamı bulunduğu sayısal değişkenlerle bağıntı ise Pearson korelasyonu ile değerlendirildi. Testlerin tümünde p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### BULGULAR

##### Çalışma grubunun özellikleri

Çalışmaya alınan toplam 294 kişinin 168'i KAH grubu, 126'sı kontrol grubu vakalarından oluşmaktaydı. Bu gruplara ait klinik verilerin karşılaştırılması tablo 1'de özetlenmiştir. Buna göre, iki grup aynı yaştaki olgulardan oluşmaktaydı. Cinsiyet yönünden aralarında anlamlı fark yoktu. KAH konvansiyonel risk faktörlerinden diyabet (p=0.02) ve hipertansiyon (p=0.0003) KAH grubunda kontrol grubuna göre daha sıktı. Halen veya geçmişte sigara kullananların oranı, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı

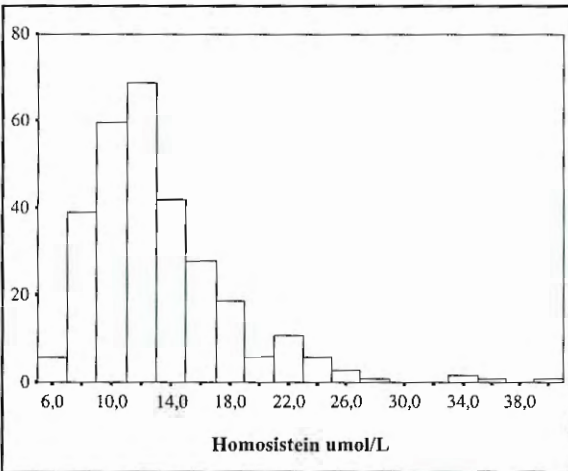


olarak daha fazla idi (p=0.001). Yine, ailede erken KAH hikayesi, hasta grubunda kontrol grubuna göre daha sıkı (p=0.002). Ayrıca, KAH grubunda bel/kalça oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.002). KAH grubundaki hastaların %7'sinde klodikasyon, %6'sında inme anamnezi mevcuttu. %46'sı önceden miyokard infarktüsü geçirmişti. %5'ine anjiyoplasti, %4'üne by-pass ameliyatı uygulanmıştı.

İki grubun plazma lipid fraksiyonları karşılaştırıldığında, total kolesterol (p=0.02), trigliserid (p=0.05) ve LDL (p=0.002) düzeyleri KAH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Plazma HDL düzeyi (p=0.0001) ile total kolesterolün HDL'ye bölünmesi ile elde edilen TK/HDL oranları (p=0.0001) açısından da iki grup arasında ileri derecede anlamlı fark tespit edildi.

#### Plazma homosistein, folat ve B<sub>12</sub> vitamini seviyeleri

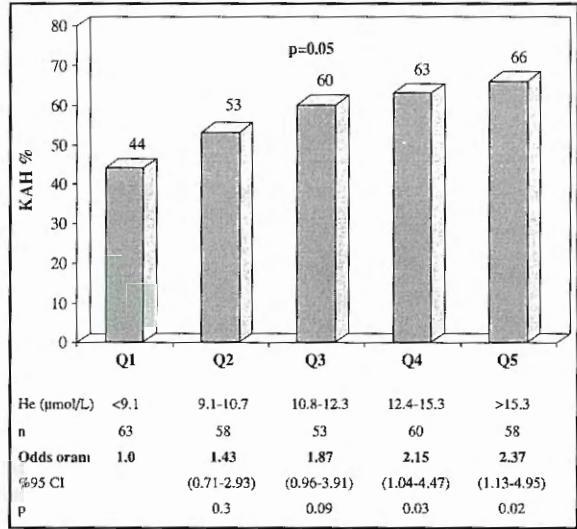
Tüm çalışma grubunun plazma homosistein konsantrasyonu dağılımı şekil 1'de gösterilmektedir. Sağa çarpık bu dağılımın normal dağılıma uyması için logaritmik transformasyon yapıldı ve buna göre geometrik ortalaması 11.9 µmol/L (%95 CI, 11.7-12.2 µmol/L) hesaplandı. Olgular KAH ve kontrol grubu olarak ikiye ayrıldığında, KAH grubunda plazma homosistein düzeyinin geometrik ortalaması 12.6 µmol/L (%95 CI, 12.4-12.8 µmol/L), kontrol grubunun 11.1 µmol/L (%95 CI, 10.8-11.3 µmol/L) bulundu ve iki grubun logaritmik verileri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptandı (p=0.001). İki



Şekil 1. Çalışma grubunda plazma homosistein konsantrasyonunun dağılımı

grubun median değerleri ise sırasıyla 11.6 ve 10.3 µmol/L olarak belirlendi.

Plazma homosistein düzeyi beşlik dağılıma (quintil) göre gruplandırıldığında, beşlik grupların ortalama yaşları sırasıyla 54.2±8, 55.4±9, 56.9±8, 57.7±10 ve 58.8±10 bulundu (p=0.01). Beşlik gruplar arasında diğer klinik ve lipid değişkenler açısından anlamlı fark görülmedi. Beşlik grupların KAH sıklığı sırasıyla %44, %53, %60, %63 ve %66 bulundu (Şekil 2). Birinci beşliğin yaşa göre düzeltilmiş odds oranı 1 kabul edilerek diğer grupları bu buna göre hesaplandığında odds oranları sırasıyla 1.43, 1.87, 2.15 ve 2.37 belirlendi ve tüm gruplar arasındaki odds oranındaki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p=0.05). Özellikle 4. beşlik gruptan itibaren artış anlamlı idi (p=0.03). Kontrol grubunda, plazma homosistein düzeyinin %90 persantil değeri ise 16.1 µmol/L ölçüldü. Bu sınırın üzerinde homosistein seviyesine sahip olanlar bu sınırın altındakilerle karşılaştırıldığında yaşa göre düzeltilmiş odds oranı 2.35 (%95 CI, 1.21-4.74, p=0.009) bulundu.



Şekil 2. Plazma homosistein düzeyinin beşlik dağılımına (quintil) göre KAH sıklığı ve buna göre hesaplanan yaşa göre düzeltilmiş "odds" oranları (%95 güven aralığında). Q: quintil, He: Homosistein, CI: Güven aralığı

Plazma folat düzeyi, kontrol grubunda 8.8±4.1 ng/ml, KAH grubunda 8.1±3.5 ng/ml bulundu ve aralarında anlamlı fark saptanmadı (p=0.1). Kontrol grubunun alt %10 persantil değeri 4.9 ng/ml ölçüldü. Bu seviyenin altında yer alan olgular bu seviyenin üzerinde kalan olgularla karşılaştırıldığında KAH riskinde artış görüldü (odds oranı=2.05 [%95

CI, 1.02-4.11],  $p=0.03$ ). Plazma B<sub>12</sub> vitamini ise kontrol grubunda  $357\pm 163$  pmol/L, KAH grubunda  $341\pm 137$  pmol/L bulundu ve aralarında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.3$ ). Kontrol grubuna ait B<sub>12</sub> vitamini konsantrasyonlarının alt %10 persantil değeri 189.4 pmol/L ölçüldü. Bu seviyenin altında yer alan olgular bu seviyenin üzerinde kalan olgularla karşılaştırıldığında KAH riskinde artış görülmedi (odds oranı=1.19 [%95 CI, 0.51-2.80],  $p=0.6$ ).

Tablo 1'de tek-değişkenli analizde KAH risk faktörü olarak anlamlı bulunan tüm klinik ve lipid değişkenler, plazma homosistein düzeyi ile beşlik gruplar arasında fark saptanan yaş birlikte multipl lojistik regresyon analizine girdiğinde, plazma homosistein düzeyi bağımsız ve anlamlı risk faktörü olarak kaldı ( $p=0.02$ ) (Tablo 3). Çok-değişkenli analiz sonucuna göre diğer bağımsız KAH belirleyicileri olarak diyabet ( $p=0.03$ ), hipertansiyon ( $p=0.01$ ), sigara ( $p=0.02$ ), trigliserid ( $p=0.01$ ) ve TK/HDL ( $p<0.0001$ ) saptandı. Bel/kalça oranı ve LDL'nin KAH risk faktörü olarak önemi ise istatistiksel anlamlılık sınırına yakındı ( $p=0.06$ ). Bu modelde

Tablo 1. Koroner arter hastalığı ve kontrol gruplarının klinik özellikleri ve plazma lipid düzeylerinin karşılaştırılması.

	KAH n=168	Kontrol n=126	p
Yaş (yıl)	56.8±9.5	56.3±9.8	0.6
Cinsiyet (%kadın)	32 (%19)	30 (%23)	0.3
Diyabet	25 (%14)	8 (%6)	0.02
Hipertansiyon	75 (%44)	31 (%24)	0.0003
Sigara	99 (%58)	50 (%39)	0.001
Ailede erken KAH	74 (%44)	35 (%27)	0.002
Bel/kalça oranı	0.96±0.04	0.94±0.05	0.002
Klodikasyo	12 (%7)	-	-
İnme	10 (%6)	-	-
Miyokard infarktüsü	78 (%46)	-	-
Anjiyoplasti	9 (%5)	-	-
By-pass	8 (%4)	-	-
Total kolesterol (mg/dl)	203±44	191±41	0.02
Trigliserid (mg/dl)	165±97	144±74	0.05
HDL (mg/dl)	38.4±8	46.1±10	0.0001
LDL (mg/dl)	130±36	116±35	0.002
TK/HDL	5.46±1.50	4.22±1.17	0.0001

Tablo 2. Multipl lojistik regresyon analizine göre koroner arter hastalığı prediktörleri

Değişken	$\chi^2$	p	Odds oranı	%95 CI
Bel/kalça	3.4	0.06	-	-
Diyabet	4.2	0.03	2.57	1.12-5.92
Hipertansiyon	5.8	0.01	2.49	1.50-4.14
LDL	3.2	0.06	-	-
Log-homosistein	5.1	0.02	2.45	1.24-4.84
Sigara	4.7	0.02	2.18	1.36-3.49
Trigliserid	5.9	0.01	2.15	1.42-4.13
Aile hikayesi	3.1	0.07	-	-
TK/HDL	29.5	0.0001	4.34	2.68-7.35
Yaş	0.1	0.6	-	-

Odds oranı hesaplamalarında homosistein için kontrol grubunun %90 persantili, trigliserid için 200 mg/dl, TK/HDL için 4.5'un üzeri yüksek değerler olarak alındı. Bu modelde TK/HDL yerine total kolesterol ve HDL ayrı olarak girildiğinde total kolesterol bağımsız risk faktörü olarak bulunmadı ( $p=0.1$ ); HDL ise anlamlı risk faktörü olarak tespit edildi ( $\chi^2=21.9$ ,  $p<0.0001$ ). Odds oranı 2.84 (%95 CI 1.82-5.14) hesaplandı. CI: Güven aralığı.

Tablo 3. Çeşitli çalışmalara ilişkin ortalama plazma homosistein değerleri.

Çalışma	Homosistein (µmol/L)	
	KAH grubu	Kontrol grubu
Wu ve ark. (19)	13.4	10.1
Graham ve ark. (6)	11.2	9.7
Dalery ve ark. (17)	11.7	9.7
Stampfer ve ark. (7)	11.1	10.5
Robinson ve ark. (15)	13.9	11.2
Robinson ve ark. (18)	11.7	10.2
Tokgözoğlu ve ark. (9)	18.5	15.6
Çalışmamız	12.6	11.1

TK/HDL oranı yerine total kolesterol ve HDL ayrı değişkenler olarak girildiğinde ise HDL anlamlı ve bağımsız risk faktörü olarak kalırken ( $p<0.0001$ ) total kolesterol bağımsız risk faktörü olarak belirlenmedi ( $p=0.1$ ). Anlamlı bulunan risk faktörlerine ilişkin odds oranları %95 güven aralığında aynı tabloda özetlenmiştir.

### Plazma homosistein düzeyinin diğer KAH risk faktörleri ile ilişkisi

Plazma homosistein düzeyinin diğer KAH risk faktörleri ile ilişkisini araştırmak için kontrol grubundaki tüm değişkenlere "stepwise" lineer regresyon analizi uygulandı. Logaritmik homosistein değerleri bağımlı değişken, tablo 1'de gösterilen klinik ve labo-

ratuvar bulguları ile plazma folat ve B<sub>12</sub> vitamini düzeyleri de bağımsız değişken olarak girildi. Sigara içimi ile ilişki halen sigara içen olgularda araştırıldı. Analiz sonucunda klinik değişkenlerden yalnızca yaşla (p=0.01), laboratuvar bulgularından da yalnızca plazma folat (p<0.0001) ve B<sub>12</sub> vitamini (p=0.003) düzeyleri ile anlamlı ilişki saptandı. Plazma lipid düzeyleri ile homosistein konsantrasyonları arasında anlamlı ilişki görülmedi. Plazma homosistein düzeyi ile ilişkili bulunan değişkenler Pearson korelasyonu ile değerlendirildiğinde ise logaritmik homosistein konsantrasyonları ile yaş arasında anlamlı pozitif ilişki (r=0.28, p=0.001), folat (r=-0.37, p<0.0001) ve B<sub>12</sub> vitamini (r=-0.29, p=0.001) konsantrasyonları arasında ise anlamlı negatif ilişki saptandı.

## TARTIŞMA

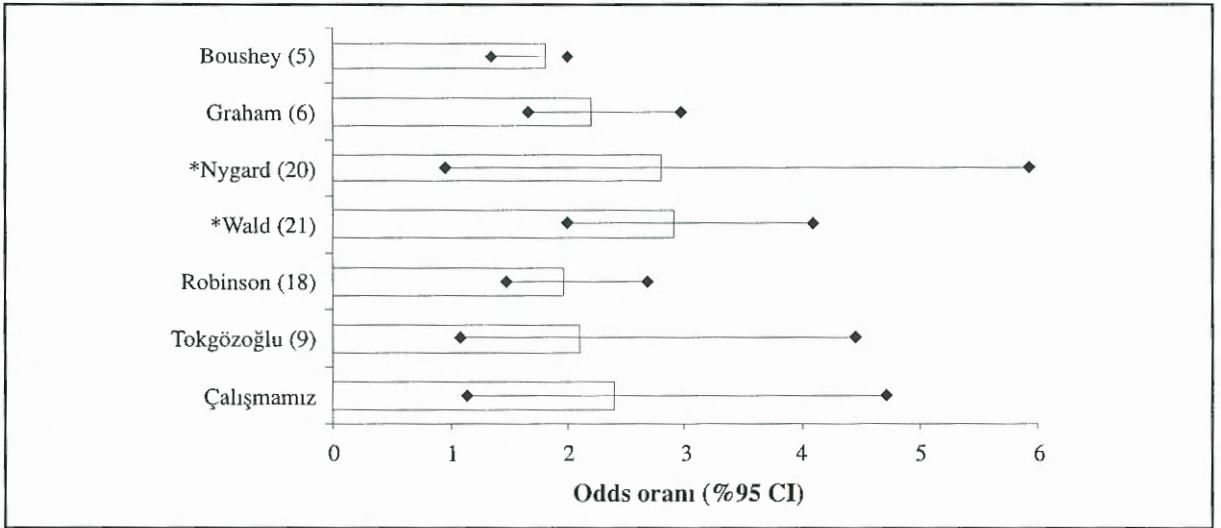
Günümüze kadar yapılan çok sayıda retrospektif vaka kontrol (case-control) çalışmaları (6,15-19) ile az sayıdaki prospektif kohort çalışmasında (7,20), artmış plazma homosisteinin KAH gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaların bir meta-analizinde, plazma homosistein düzeyinde her 5 µmol/L artışın KAH risk oranını 1.6 kat artırdığı ve bu artışın total kolesteroldeki 0.5 µmol/L (19 mg/dl) artışa eşdeğer olduğu bildirilmiştir (5). Uygun diyet ve vitamin alınımı ile düzeltilebilir bir patoloji olan hiperhomosisteineminin, ülkemizde ne denli önemli bir risk faktörü olduğunu gösteren yeterli sayıda çalışma yoktur. Bu konuda Tokgözoğlu ve ark. tarafından 242 kişide yapılan ve yeni yayımlanan bir vaka kontrol çalışmasında (9), Türk toplumunda plazma homosistein düzeyinin oldukça yüksek, folat düzeyinin ise oldukça düşük bulunması, hiperhomosisteineminin ülkemizde KAH risk faktörü olarak öneminin belirlenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu amaçla planladığımız, toplam 294 kişide yapılan vaka kontrol çalışması tipindeki araştırmamızda, koroner anjiyografi ile KAH tanısı konmuş hasta grubu ile klinik olarak sağlıklı olduğu kabul edilen kontrol grubunu karşılaştırdık. Yaş ve cinsiyet açısından grupların birbirine benzer olmasına dikkat ettiğimiz araştırmamızda, KAH grubunun ortalama homosistein düzeyini kontrol grubuna göre daha yüksek bulduk. Plazma homosistein düzeyini beşlik gruplara (quartil) göre sınıflandırdığımızda, 1.

gruba göre üst gruplarda odds oranının arttığını, bu artışın 4. gruptan sonra istatistiksel olarak anlamlı olduğunu tespit ettik. Ayrıca, kontrol grubunun %90 persantili üzerindeki homosistein seviyesinin daha alt seviyelere göre 2.35 kat daha fazla KAH riskine sahip olduğunu belirledik. Tek-değişkenli analizde anlamlı bulunan plazma homosistein düzeyini, diğer risk faktörleri ile birlikte multipl lojistik regresyon analizi ile değerlendirdiğimizde ise homosisteinin bağımsız bir risk faktörü olarak kaldığını gördük. Tüm bu veriler bize, plazma homosistein düzeyinin toplumumuzda diğer risk faktörlerinden bağımsız bir KAH risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, plazma homosistein düzeyinin toplumumuzda da bağımsız bir KAH risk faktörü olduğunu göstermesi açısından Tokgözoğlu ve ark. (9) tarafından bildirilen sonuçlar ile uyumludur. Bu çalışmada, plazma homosistein değerlerinin 15 µmol/L'nin üzerinde olmasının KAH için risk oranı 2.1 (%95 CI, 1.07-4.4) olarak bildirilmiştir (9). Ülkemizde homosisteinin risk faktörü olarak önemini araştıran bu iki çalışmada bulunan odds oranlarının, TEKHARF çalışmasında (2), 200 mg/dl'nin üzerinde total kolesterol düzeyleri için bildirilen odds oranlarına (erkeklerde 2.21, kadınlarda 2.34) eşdeğerde olması bu risk faktörünün toplumumuzda KAH gelişimindeki önemini açıkça ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, bu konuda prospektif kohort çalışmalarının yapılması faydalı olacaktır.

Hiperhomosisteinemi, ülkemiz için önemli bir KAH risk faktörü olarak görünse de, toplumumuzda total kolesterol seviyesindeki nisbi düşüklüğe rağmen görülen artmış KAH sıklığını açıklayacak düzeyde görünmemektedir. Hernekadar, Tokgözoğlu ve ark. tarafından bildirilen plazma homosistein konsantrasyonlarının, literatürde diğer toplumlar için bildirilen sonuçlara göre yüksek olması (Tablo 3), ayrıca ülkemizde düşük folat düzeyine bağlı nöral tüp defekti sıklığının diğer ülkelere göre daha fazla bulunması (10,11), plazma homosistein düzeyinin Türk toplumundaki KAH sıklığı üzerine etkisinin belki de daha fazla olabileceğini düşündürse de, çalışmamızda ve Tokgözoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında elde edilen odds oranlarının (2.35 ve 2.1), Şekil 3'te diğer toplumlar için bildirilen odds oranlarına benzer bulunması bu düşüncüyü desteklememektedir. Dokuz çalışmanın meta-analizinde (5) bildirilen odds oranı





Şekil 3. Yüksek plazma homosistein düzeyine ilişkin değişik çalışmalarda bildirilen odds oranları. \*Prospektif çalışmalar.

1.8'dir. Değişik Avrupa ülkelerinden vakaların katılımı ile yapılan iki çalışmada (6,18) elde edilen odds oranları sırasıyla 2.2 ve 1.96'dır. İki prospektif çalışmada (20,21), KAH mortalitesine ilişkin bildirilen odds oranları ise 2.8 ve 2.9'dur. Bu çalışmalarda bildirilen odds oranlarının sonuçlarımıza benzer bulunması, hiperhomosisteineminin ülkemizde diğer toplumlardakine benzer oranlarda KAH riskini artırdığını düşündürmektedir. Ayrıca, çalışmamızda elde edilen ortalama homosistein değerlerinin literatürde diğer toplumlar için bildirilen sonuçlara (6,7,15,17-19) uygun olması da bu düşüncüyü desteklemektedir (Tablo 3).

Tokgözoğlu ve ark. (9) tarafından bildirilen yüksek homosistein değerleri, kullanılan yöntemlerdeki farklılıktan veya çalışma grubunun özelliğinden kaynaklanabilir. Homosisteinin, hem hasta hem de kontrol gruplarında yüksek bulunması yöntem farklılığını daha çok düşündürmektedir. Bu çalışmada bildirilen ortalamalar, aritmetik ortalamalardır ve plazma homosistein dağılımı gibi sağa çarpık dağılımlarda bazı uç değerler ortalamayı yükseltebilir (22). Graham ve ark.'nın çalışmasında, homosisteinin aritmetik ortalaması %20 oranında daha yüksek bulunmuştur (6). Bu nedenle, genellikle logaritmik transformasyonun uygulandığı ve geometrik ortalamanın kullanıldığı çalışmamız ile yukarıdaki diğer çalışmalara (6,7,15,17-19) göre daha yüksek homosistein konsantrasyonları elde edilebilir. Ayrıca, Tokgözoğlu ve ark.'nın çalışmasında homosistein ölçümünde kullanılan radyoenzimatik yöntem, bizim çalışmamızda ve diğer çalış-

maların çoğunluğunda kullanılan HPLC yöntemine göre homosistein düzeyini 1 µmol/L kadar yüksek vermektedir (23). Çalışma grubunun plazma folat düzeyleri düşük (hasta grubunda 5.1 ng/ml, kontrol grubunda 7.0 ng/ml) vakalardan oluşması da, yüksek plazma homosistein konsantrasyonlarının, çalışma grubundan kaynaklanan bir nedeni olabilir.

Daha önce yapılan çalışmalarda, Türk toplumundaki KAH sıklığında diğer toplumlara göre daha önemli risk etkeni olduğu bildirilen düşük plazma HDL düzeyi ile özellikle yüksek TK/HDL oranını (24), çalışmamızda, biz de en önemli risk faktörleri olarak bulduk (Tablo 2). Tek-değişkenli analizde risk faktörü olarak belirlenen total kolesterol ve LDL'nin çok-değişkenli analizde anlamlı bulunmamasını ise KAH grubunda kolesterol düşürücü tedavi alan hastaların (%25 oranında) varlığına bağlıyoruz.

Çalışmamızda, KAH ve kontrol grupları arasında plazma folat düzeyinin ortalama değerleri açısından anlamlı fark bulmadık. Yine B<sub>12</sub> vitamini düzeyinin ortalama değerini iki grupta benzer bulduk. Bununla birlikte, kontrol grubu folat düzeyinin %10 persantili (4.9 ng/ml) altında KAH riskinin 2 kat arttığını saptadık. B<sub>12</sub> vitaminin %10 persantili altında ise KAH riskinde böyle anlamlı bir artış görmedik. Ancak, onun da folat ile birlikte homosistein düzeyi ile anlamlı ters ilişki göstermesi, bu maddelerin plazmada azlığının dolaylı olarak KAH risk etkeni olabileceğini düşündürmektedir. Bildirilen kohort çalışmalarında, plazma folat düzeyinin KAH mortalitesi ile iliş-

kisi gösterilirken (25,26), bazı retrospektif çalışmalarda, düşük folat düzeylerinin KAH riskini anlamlı olarak artırdığı kanıtlanmıştır (6,18). Tokgözoğlu ve ark., düşük folat düzeyinin odds oranını 2.42 olarak bildirmişler, KAH ve kontrol gruplarının B<sub>12</sub> vitamini düzeyleri arasında ise anlamlı fark bulmamışlardır (9). Yine çok sayıda çalışmada, plazma folat ve B<sub>12</sub> vitamini ile homosistein düzeyleri arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir (5-7,9,15,17-19,27). Bu çalışmalarda bildirilen -r değerleri çalışmamızda elde edilen bulgulara çok yakındır. Tüm bu literatür bilgileri, çalışmada ulaştığımız sonuçları desteklemektedir.

Daha önce yapılan çalışmaların çoğunluğunda, plazma homosistein seviyesi ile konvansiyonel KAH risk faktörleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir. Biz de çalışmamızda, plazma kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL düzeyleri, diyabet, hipertansiyon, sigara gibi konvansiyonel risk faktörleri ile plazma homosistein düzeyi arasında ilişki bulmadık. Yaş ile plazma homosistein düzeyi arasında ise pozitif bir ilişki saptadık. Yaşla homosistein düzeyindeki artışın zamanla homosistein metabolizmasındaki enzim aktivitelerinde azalmaya ve böbrek klirensindeki düşmeye bağlı olduğu sanılmaktadır (28).

KAH için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunan hiperhomosisteineminin, kardiyovasküler hastalıklara yol açma mekanizması tam olarak anlaşılama-makla birlikte, homosisteinin ağırlıklı olarak endotel hücre hasarı, düz kas proliferasyonu, LDL oksidasyonu ve protrombotik etkilere yol açarak ateroskleroz oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir (29-31).

Sonuç olarak, hiperhomosisteinemi, KAH gelişimi için ülkemizde de önemli bir risk faktörü olarak belirtmektedir. Bununla birlikte, diğer toplumlara göre daha önemli bir risk faktörü olduğunu destekleyecek yeterli kanıt yoktur. Bu konuda özellikle kohort çalışmalarının yapılmasına gereksinim vardır. Plazma folat ve B<sub>12</sub> vitamini düzeyleri ise homosistein ile ters ilişkisi nedeniyle önem kazanmaktadır. Klinik uygulamada, konvansiyonel risk faktörleri ile açıklanamayan KAH'larında, plazma homosistein düzeyinin belirlenmesi ve yüksek olanların folik asit ve B vitamini tedavisi ile düzeltilmesi önerilmektedir.

## Teşekkür

Bu çalışma, Türk Kardiyoloji Derneği Araştırma Destek Fonu'ndan sağlanan mali destek ile yürütülmüştür. Ayrıca, homosistein ölçümlerindeki titiz çalışmalarından ve katkılarından dolayı Düzen Laboratuvarlarına teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

1. Onat A, Dursunoğlu D, Sansoy V: Relatively high coronary death and event rates in Turkish women. Relation to three major risk factors in 5 year follow up of cohort. *Int J Cardiol* 1997; 61: 69-77
2. Onat A, Şenocak M: Relative risk of factors for coronary heart disease in a population with low cholesterol levels. *Int J Cardiol* 1994; 43: 51-60
3. Onat A, Avcı GŞ, Soydan İ, Koylan N, Sansoy V, Tokgözoğlu SL: Türk erişkinlerinde kalp sağlığının dün ve bugün. Karakter Color Matbaası. İstanbul, 1996
4. Montalescot G: Homocysteine: the new player in the field of coronary risk. *Heart* 1996; 76: 101-2
5. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049-57
6. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. for The European Concerted Action Project: Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1997; 277: 1775-81
7. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, et al: A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268: 877-81
8. Fallest-Strobl PC, Koch DD, Stein JH, McBride PE: Homocysteine: a new risk factor for atherosclerosis. *American Family Physician* 1997; 56: 1607-10
9. Tokgözoğlu SL, Alikashişoğlu M, Atalar E, et al: Homosistein ve MTHFR genotipinin koroner arter hastalığı risk ve yaygınlığının belirlenmesindeki önemi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999; 27: 598-603
10. Tunçbilek E, Alikashişoğlu M, Akdal B, Hancıoğlu A, Boduroğlu K: Türkiye'de konjenital malformasyon sıklığı, dağılımı, risk faktörleri ve yenidoğanların antropometrik değerlendirmesi. TUBİTAK Matbaası, Ankara, 1996
11. Boduroğlu K, Alikashişoğlu M, Anar B, Tunçbilek E: The 677 CT mutation of the MTHFR gene is not a risk factor for neural tube defects in the Turkish population. *Arch Dis in Childhood* (in press)
12. Malinow MR: Homocyst(e)inemia: a common and easily reversible risk factor for occlusive atherosclerosis. *Circulation* 1990; 81: 2004-6
13. Friedewald WT, Levv RI, Frederickson DS: Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol

terol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502

**14. Refsum H, Ueland PM, Svardal AM:** Fully automated fluorescence assay for determining total homocysteine in plasma. *Clin Chem* 1989; 1921-7

**15. Robinson K, Mayer EL, Miller DP, et al:** Hyperhomocysteinemia and low pyridoxal phosphate: common and independent reversible risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1995; 92: 2825-30

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

**17. Dalery K, Lussier-Cacan S, Selhub J, Davignon J, Latour Y, Genest J:** Homocysteine and coronary artery disease in French Canadian Subjects: Relation with vitamins B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub>, pyridoxal phosphate, and folate. *Am J Cardiol* 1995; 75: 1107-11

**18. Robinson K, Arheart K, Refsum H, et al: for the European COMAC group:** Low circulating folate and vitamin B<sub>6</sub> concentrations: risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. *Circulation* 1998; 97: 437-43

**19. Wu LL, Wu J, Hunt SC, et al:** Plasma homocyst(e)ine as a risk factor for early familial coronary artery disease. *Clin Chem* 1994; 40: 552-61

**20. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE:** Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230-6

**21. Wald NUJ, Watt HC, Law MR:** Homocysteine and ischaemic heart disease: results of a prospective study with implications on prevention. *Arch Int Med* (in press)

**22. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V:** Biyoistatistik, Ankara, Özdemir Yayıncılık, 1995. p. 18

**23. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Andersson A, Allen RH:** Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993; 39: 1764-79

**24. Mahley RW, Bersot TP:** Low levels of high-density lipoproteins in the Turkish Population: A risk factor for coronary heart disease. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999; 27: 37-43

**25. Morrison HI, Schaubel D, Desmeules M, Wigle DT:** Serum folate and risk of fatal coronary heart disease. *JAMA* 1996; 275: 1893-6

**26. Rimm EB, Willett WC, Hu FB, et al:** Folate and vitamin B<sub>6</sub> from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *JAMA* 1998; 279: 359-64

**27. Clarke R, Woodhouse P, Ulvik A, et al:** Variability and determinants of total homocysteine concentrations in plasma in an elderly population. *Clin Chem* 1998; 44: 102-7

**28. Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF, Rush D, Rosenberg IH:** Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993; 270: 2693-8

**29. Harker LA, Ross R, Slichter SJ, Scott CR:** Homocysteine induced arteriosclerosis: the role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J Clin Invest* 1976; 58: 731-41

**30. Tsia JC, Perella MA, Yoshizumi M, et al:** Promotion of vascular smooth cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91: 6369-73

**31. Nishinaga M, Ozawa T, Shimada K:** Homocysteine, a thrombogenic agent suppresses anticoagulant heparan sulfate expression in culture porcine aortic endothelial cells. *J Clin Invest* 1993; 92: 1381-6