

Serum homosistein düzeyinin ileri sistolik kalp yetersizliği olan hastalarda bir yıllık sağkalımı öngörmedeki değeri

The value of serum homocysteine in predicting one-year survival in patients with severe systolic heart failure

Dr. Ahmet Selami Tekin, Dr. Cihan Şengül,[#] Dr. Barış Kılıçaslan, Dr. Olcay Özveren,^{*} Dr. Güliz Kozdağ[†]

Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul;

[#]Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul;

^{*}Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul;

[†]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği, Kocaeli

ÖZET

Amaç: Kalp yetersizliği (KY) temel bir halk sağlığı problemi olup önemli derecede mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Bu nedenle sağkalım belirteçlerinin KY tedavisini yönlendirmedeki önemleri giderek artmaktadır. Son zamanlarda yayımlanan bazı çalışmalarda, kan homosistein düzeyleri KY gelişimi için yeni bir risk faktörü olarak bildirilmektedir. Çalışmamızda serum homosistein düzeyinin KY'li hastaların sağkalımını öngörmedeki değerini araştırdık.

Çalışma planı: Çalışmaya, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%35 olan KY'li 70 hasta (44 erkek, 26 kadın; ort. yaş 60±12; dağılım 28-83 yıl) alındı. Klinik, ekokardiyografik ve biyokimyasal parametreler çalışma başlangıcında ölçüldü ve tüm hastalar izlemeye alındı. Kardiyak nedenli ölüm çalışmanın sonlanım noktası olarak kabul edildi.

Bulgular: On iki aylık izlem süresi sonunda hastaların 14'ü (%20) öldü. Ölen hastaların serum homosistein düzeyi sağ kalan hastalara kıyasla anlamlı düzeyde yüksekti (20.8±5.8 ve 16.9±5.1 µmol/l, p=0.029). Serum homosistein düzeyinin >17.45 µmol/l olması %71.4 özgüllük ve %67.9 duyarlılık oranları ile 1 yıl sonunda gelişen ölümleri uygun kestirim değeri ile saptadı (ROC eğrisi altındaki alan: 0.855, %95 GA 0.792-0.965, p<0.001). Çok değişkenli Cox regresyon analizinde serum homosistein düzeyi sağkalımın tek belirteci olarak saptandı.

Sonuç: Serum homosistein düzeyi KY bulunan hastalarda orta dönemde mortalitenin önemli bir belirteci olabilir.

ABSTRACT

Objectives: Heart failure (HF) is a major public health problem responsible for high morbidity and mortality rates. Thus, the importance of survival predictors in directing the treatment of HF is gradually increasing. In some recently published studies, plasma homocysteine has been presented as a newly recognized risk factor for development of HF. In the present study, we investigated the value of serum homocysteine levels in predicting the survival of patients with HF.

Study design: Seventy HF patients (44 males, 26 females; mean age 60±12; range 28 to 83 years) with left ventricle ejection fractions <35% were included in our study. Clinical, echocardiographic, and biochemical parameters were measured at baseline, and all patients were followed. Cardiac death was established as the end point of the study.

Results: At the end of the 12 month follow-up period, 14 patients (20%) had died. Serum homocysteine levels were significantly higher in the deceased patients compared to the patients who survived (20.8±5.8 vs. 16.9±5.1 µmol/l, p=0.029). A serum homocysteine level of >17.45 µmol/l predicted death at the end of the first year with 71.4% specificity and 67.9% sensitivity (ROC area under curve: 0.855, CI 95% 0.792-0.965, p<0.001). Multivariate Cox regression analysis showed that the serum homocysteine level was the only parameter predicting survival.

Conclusion: Serum homocysteine level may be an important predictor of mid-term mortality in patients with HF.

Geliş tarihi: 21.02.2012 Kabul tarihi: 22.08.2012

Yazışma adresi: Dr. Cihan Şengül, Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, 34245 Gaziosmanpaşa, İstanbul.

Tel: +90 212 - 615 38 38 e-mail: drcsengul@yahoo.com

© 2012 Türk Kardiyoloji Derneği

Kalp yetersizliği (KY) artan tedavi olanaklarına rağmen hala yüksek mortalite ve morbidite oranları ile seyreden bir hastalıktır.^[1]

Birçok klinik araştırma sonucunda yüksek plazma homosistein düzeyleri ile trombotik ve vasküler aterosklerotik hastalık arasında ilişki bulunmuştur.^[2,3] Bununla birlikte son zamanlarda yapılan çalışmalarda hiperhomosisteinemi, KY gelişimi için yeni bir risk faktörü olarak ortaya konmuştur.^[4] Yüksek homosistein düzeylerinin endotel aracılı vazodilatasyonu bozarak ve miyokart üzerine negatif inotropik etkide bulunarak KY'nin gelişimine ve ilerlemesine neden olduğu öne sürülmektedir.^[5,6] Herman ve ark.^[7] serum homosistein seviyelerinin KY'nin ciddiyeti ile arttığını bildirmişlerdir. Framingham Kalp Çalışması'na katılan bireylerde yapılan bir incelemede izlem sırasında kalp krizi geçirmeyenlerde dahi yükselmiş homosistein düzeyleri KY riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur.^[8] Bununla beraber homosisteineminin KY'li hastalarda mortaliteyi öngördürdüğünü bildiren çalışmaların sayısı azdır.^[9,10]

Bu çalışmada, plazma homosistein düzeyinin KY bulunan hastalarda birinci yılın sonunda kalp kaynaklı mortalite üzerindeki etkileri değerlendirildi.

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma, hastanemiz kardiyoloji servisinde yatan veya polikliniğe başvuran, ejeksiyon fraksiyonu (EF) < %35 olan ve koroner anjiyografileri yapılmış KY'li 70 hasta (44 erkek, 26 kadın; ort. yaş 60±12; dağılım 28-83 yıl) üzerinde yapıldı. Çalışma hastanemizin etik kurulu tarafından onaylandı ve çalışmaya katılan tüm hastalardan onam belgesi alındı.

Plazma homosistein düzeylerini etkilediği bilindiği için, B vitamini türevleri ve fibrat kullananlar yanında kreatinin düzeyi >2 mg/dl olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Tüm hastaların ayrıntılı hikayeleri alınarak fizik muayeneleri yapıldı. Kullandıkları ilaçlar ve günlük dozları, kan basınçları ve demografik verileri kaydedildi. Hastalarda 12 saatlik açlığı takiben venöz kan örnekleri düz ve sıratlı tüplere alındı. Kan örneklerinde glikoz, toplam kolesterol, trigliserit, HDL ve LDL kolesterol, kalsiyum, ürik asit, yüksek duyarlılık C-reaktif protein (hs-CRP), sedimentasyon, hemogram, tiroit fonksiyon testleri, üre, kreatinin ve beyin natriüretik peptidi (BNP) ölçümleri yapıldı. Kreatinin

klerensi Cockcroft-Gault formülü ile hesaplandı. Serum örnekleri homosistein düzeyleri ölçülmek üzere -80 °C'de dondurularak saklandı.

Homosistein kemilüminesans yöntemiyle IMMUNILITE 2000 cihazında (DPC Diagnostic, LA, USA) ölçüldü.

Tüm hastalara Vivid 7 ekokardiyografi cihazı ve 2.5 MHz transduser ile standart iki boyutlu ekokardiyografik inceleme yapıldı. Sol lateral uzanma pozisyonunda standart parasternal ve apikal görüntülerde sol atriyum çapı, sol ventrikül (LV) boyutları, interventriküler septum ve posterior duvar kalınlıkları ölçüldü. LVEF'si modifiye Simpson yöntemiyle 4 boşluk görüntüleri kullanılarak hesaplandı. Tüm ölçümlerde Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu standartları temel alındı.^[11]

Kalp yetersizliği klinik sınıfı NYHA (New York Heart Association) sınıflamasına göre belirlendi. Hastalar çalışmaya alındıkları günden itibaren izlendi. Klinik izlem, telefon görüşmesi ve kliniğimizde hastaların periyodik muayenesi ile yapıldı. Tüm hastalar ortalama 12.6±1.8 ay (dağılım 7-15 ay) süreyle izlendi. Çalışmamızın sonlanım noktası kalp nedenli ölüm olarak belirlendi.

İstatistiksel analiz

Bu çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) paket programı 11.0 versiyonu kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel, devamlı değişkenler için standart sapma, ortanca, (maksimum-minimum); kategorik değişkenler için yüzde olarak belirlendi. Kategorik değişkenler için ki-kare testi ve Fisher kesin testi, devamlı değişkenler için Mann-Whitney U-testi, kesim değeri için ROC (receiver operating characteristic) eğrisi analizi kullanıldı. Olaysız sağkalım ve mortalite ile ilişkili olabilecek risk faktörleri (yaş, hipertansiyon ve diyabet öyküsü, hemoglobin, kreatinin BNP düzeyleri, EF, homosistein düzeyleri) tek değişkenli Cox regresyon analizi kullanılarak araştırıldı. Tek değişkenli analizde *p* değerleri 0.05'in altında saptanan parametreler çok değişkenli Cox regresyon analizine alındı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık *p*<0.05 düzeyinde kabul edilerek değerlendirildi.

Kısaltmalar:

BNP	Beyin natriüretik peptid
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
hs-CRP	Yüksek duyarlılık C-reaktif protein
KAH	Koroner arter hastalığı
KY	Kalp yetersizliği
NYHA	New York Heart Association

$p < 0.05$ değeri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların 46'sı iskemik, 24'ü iskemik olmayan dilate kardiyomyopatiye sahipti. Hastaların %66'sında ($n=46$) koroner arter hastalığı (KAH), %39'unda ($n=27$) hipertansiyon (HT), %37'sinde ($n=26$) diyabet mevcut olup %14'ü ($n=10$) sigara kullanıyordu. NYHA sınıflandırmasına göre hastaların %20'si ($n=14$) sınıf I, %50'si ($n=35$) sınıf II ve %30'u ($n=21$) sınıf III KY olarak sınıflandırıldı. Hastalar klinik stabilizasyonun ardından çalışmaya alındıkları için NYHA evre IV hasta bulunmamaktaydı.

Hastaların 60'ının EKG'sinde (%84) sinüs ritmi saptanırken, 10'unun EKG'sinde atriyum fibrilasyonu görüldü. Yirmi dört hastada (%34) sol dal bloğu vardı. Toplam 7 hastada (%10) implante edilebilir kardiyak defibrilatör (ICD) mevcut iken hiçbir hastaya kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT) uygulanmamıştı.

Hastaların %83'ü ($n=58$) aspirin, %84'ü ($n=59$) anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü, %14'ü ($n=10$) anjiyotensin reseptör blokleri (ARB), %61'i ($n=43$) beta-bloker, %70'i ($n=49$) furosemid, %57'si ($n=40$) spironolakton, %34'ü ($n=24$) digoksin, %43'ü ($n=30$) tiyazid grubu diüretik, %19'u ($n=13$) nitrat ve %51'i de ($n=36$) statin kullanıyordu. Hastaların diğer demografik, klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de gösterilmiştir.

İzlem süresinde hastaların 14'ünde (%20) kalp nedeni ölüm meydana geldi. Dört hasta yoğun bakım takipleri esnasında kalp yetersizliğinin artması ve pompa yetersizliği nedeni ile, 10'u (%14) ani olarak kaybedildi. Ölen ve sağ kalan hastalar arasında cinsiyet, KAH, HT, diyabet, sigara kullanımı, ilaç kullanımı ve NYHA sınıflandırması bakımından anlamlı bir farklılık bulunmadı. Klinik parametreler incelendiğinde ölen ve sağ kalan hastalar arasında anemi, juguler ven dolgunluğu, ödem, EKG ritmi, LVEF, hipotansiyon ve kreatinin yüksekliği bakımından anlamlı farklılık bulunmadı. Ölenlerde yaş ve homosistein düzeyleri sağ kalan hastalara kıyasla anlamlı derecede yüksek saptandı. Ölen hastaların ortalama yaşları 66 ± 13 iken sağ kalan hastaların 59 ± 12 idi ($p=0.045$). Kalp kaynaklı ölüm görülen hastaların serum homosistein düzeyleri $20.8 \pm 5.8 \mu\text{mol/l}$ iken bu değer sağ kalan hastalarda $16.9 \pm 5.1 \mu\text{mol/l}$ olarak saptandı ($p=0.029$) (Tablo 2). Ani ölüm ile kaybedilen hastala-

Tablo 1. Hastaların demografik verileri, klinik ve laboratuvar özellikleri

	Sayı	Yüzde	Ort.±SS - Medyan
Ortalama yaş (yıl)			60±12
Erkek / Kadın	44 / 26		
BKİ			26±4
NYHA klinik sınıfı			
I	14		
II	35		
III	21		
SKB (mmHg)			115±15
DKB (mmHg)			74±8
EKG'de ritim sinüs / AF	60 / 10		
Jugüler venöz dolgunluk	16		
Ödem	7		
Ekokardiyografi			
Ejeksiyon fraksiyonu (%)			26±8
LVDÇ (mm)			66±8
LVSÇ (mm)			53±9
Sol atriyum (mm)			46±7
Ortalama laboratuvar değerleri			
Homosistein ($\mu\text{mol/l}$)			17.7±5.4
BNP (pg/ml)			588 (2770-38)
hs-CRP (mg/dl)			0.9 (10.4-0.1)
Hemoglobin (g/l)			12.5±1.6
Kreatinin klerensi (ml/dk)			70±20
Potasyum (mEq/l)			4.3±0.5
Kardiyak risk faktörleri			
Sigara kullanımı		14	
Hipertansiyon		39	
Koroner arter hastalığı		66	
Diabetes mellitus		37	
Kullanılan ilaçlar			
Beta-bloker		61	
Diüretik		53	
ACE-inhibitörü		84	
ARB		14	
Digoksin		34	
Aspirin		83	
Nitrat		19	
Statin		51	

NYHA: New York Heart Association; EKG: Elektrokardiyografi; AF: Atriyum fibrilasyonu; EF: Ejeksiyon fraksiyonu; LVDÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı; LVSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı; BNP: Beyin natriüretik peptit; hs-CRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein; KAH: Koroner arter hastalığı; ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim; ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri.

Tablo 2. Ölen ve sağ kalan hastalarda ortalama değerler

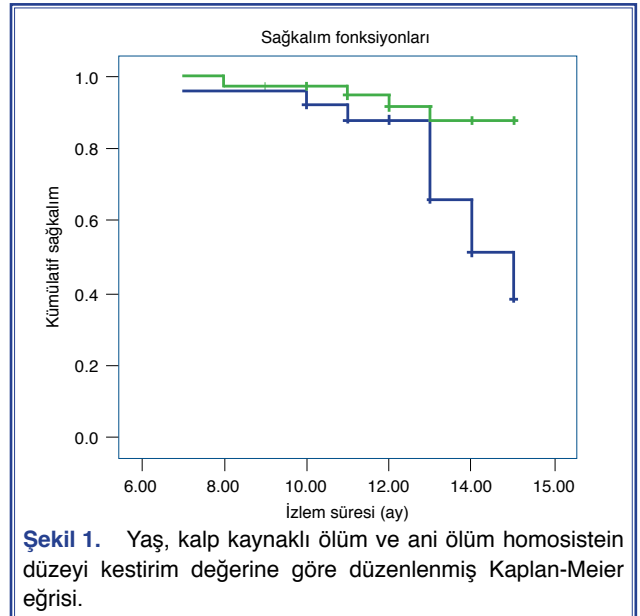
	Sağ kalan hastalar (n=56)		Ölen hastalar (n=14)		p
	Yüzde	Ort.±SS - Medyan	Yüzde	Ort.±SS - Medyan	
Cinsiyet (erkek)	66		50		0.266
Yaş (yıl)		59±12		66±13	0.045
Takip süresi (ay)		12.8±1.6		11.9±2.3	0.247
Beden kütle indeksi		26±4		27±5	0.747
Koronar arter hastalığı	63		79		0.352
Hipertansiyon	38		43		0.713
Diyabet	36		43		0.621
SKB (mmHg)		115±15		117±14	0.622
DKB (mmHg)		73±8		74±9	0.963
ACE-inhibitörü kullanımı	82		93		0.442
Beta-bloker kullanımı	64		50		0.326
LVEF		26±8		24±9	0.412
LVDÇ (mm)		66±9		63±5	0.239
LVŞÇ (mm)		53±10		49±4	0.130
Hemoglobin (g/l)		12.6±1.6		12.3±1.3	0.445
hs-CRP (mg/dl)		1.8 (10.4-0.8)		1.9 (6.4-0.1)	0.464
Kreatinin klerensi (ml/dk)		76±18		60±14	0.207
Sodyum (mEq/l)		139±3.8		138±5.6	0.883
Potasyum (mEq/l)		4.35±0.51		4.28±0.41	0.508
Homosistein (µmol/l)		16.9±5.1		20.8±5.8	0.029
BNP (pg/ml)		395 (680-38)		576 (2770-240)	0.079

SKB: Sistolik kan basıncı; DKB: Diyastolik kan basıncı; ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim; LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; LVDÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı; LVŞÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı; BNP: Beyin natriüretik peptit; hs-CRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein.

rın ortalama serum homosistein düzeyi sağ kalan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (19.8±4.8 µmol/l ve 16.9±5.1 µmol/l, p=0.035).

Korelasyon analizinde serum homosistein düzeyinin yaş ile orta derecede (p=0.001, r=0.397) kreatinin klirensi ile ise hafif düzeyde pozitif korelasyon (p=0.015, r=0.298) gösterdiği saptandı. Bununla beraber homosistein düzeyi ile EF (p=0.087, r=-0.211) ve BNP (p=0.975, r=0.004) arasında herhangi bir korelasyon bulunmadı.

Serum homosistein düzeyinin 17.45 µmol/l ve üzerinde olması kestirim değeri olarak alındığında 1 yıl içinde oluşacak ölümler %71.4 özgüllük ve %67.9 duyarlılık ile saptanabildi (ROC altındaki alan: 0.855, %95 GA 0.792-0.965, p<0.001). Bu değere göre hastalar iki gruba ayrılarak karşılaştırıldı (Tablo 3). Yaş, kalp kaynaklı ölüm ve ani ölüm homosistein düzeyi



Tablo 3. Homosistein eşik değerine göre hastaların karşılaştırılması

	Homosistein düzeyi yüksek		Homosistein düzeyi düşük		p
	Yüzde	Ort.±SS - Medyan	Yüzde	Ort.±SS - Medyan	
Cinsiyet (erkek)	73		55		0.139
Yaş (yıl)		66±9		55±12	<0.001
Takip süresi (ay)		12±1.8		11.9±2.5	0.447
Koroner arter hastalığı	76		57		0.095
Hipertansiyon	36		40		0.777
Diyabet	33		40		0.568
SKB (mmHg)		118±13		112±15	0.128
DKB (mmHg)		74±7		72±9	0.472
ACE-inhibitörü kullanımı	90		80		0.255
Beta-bloker kullanımı	63		60		0.777
LVEF (%)		24±8		27±7	0.139
LVDÇ (mm)		65±6		65±8	0.803
LVSC (mm)		51±7		53±10	0.531
Hemoglobin (g/l)		12.3±1.8		12.6±1.4	0.428
hs-CRP (mg/dl)		0.93 (5.7-0.1)		0.9 (10.4-0.1)	0.603
Sodyum (mEq/l)		139±4		138±4	0.678
Potasyum (mEq/l)		4.34±0.44		4.33±0.52	0.906
BNP (pg/ml)		610 (2770-74)		566 (2010-38)	0.731
Kardiyak ölüm	41		8		<0.001
Ani ölüm	20		10		<0.001

SKB: Sistolik kan basıncı; DKB: Diyastolik kan basıncı; ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim; LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; LVDÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı; LVSC: Sol ventrikül sistol sonu çapı; BNP: Beyin natriüretik peptid; hs-CRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein.

kestirim değerinin üzerinde olan hastalarda anlamlı olarak yüksek saptandı. Bu değere göre Kaplan-Meier yöntemi ile oluşturulan sağkalım grafiği Şekil 1'de gösterilmiştir. Tek değişkenli Cox regresyon analizinde serum homosistein düzeyi mortalite üzerine

anlamlı derecede etkili bulundu ($p=0.02$) (Tablo 4). Yaşın mortalite üzerine olan etkisi ise anlamlılık sınırındaydı ($p=0.053$). Çok değişkenli Cox regresyon analizinde homosistein düzeyi ile yaş birlikte değerlendirildiğinde ise yalnızca homosistein düzeyinin mortalite üzerinde anlamlı etkisinin bulunduğu görüldü (Tablo 5).

Tablo 4. Mortalite için tek değişkenli analiz

	HR	%95 GA	p
Yaş	1	0.99-1.11	0.05
Hipertansiyon	1.2	0.38-4.104	0.713
Diyabet	1.3	0.41-4.44	0.621
Hemoglobin	0.8	0.82-1.2	0.550
Kreatinin	5.8	0.77-44.6	0.086
BNP	1	0.99-1.0	0.460
LVEF	0.9	0.89-1.03	0.311
Homosistein	1.1	1.0-1.2	0.02

HR: Hazard ratio; GA: Güven aralığı; BNP: Beyin natriüretik peptid; LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.

TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçları yüksek serum homosistein düzeyinin, iskemik veya iskemik olmayan dila-

Tablo 5. Homosistein düzeyi ve yaş çokdeğişkenli analizi

	OR	%95 GA	p
Homosistein	1.1	1.02-1.27	0.021
Yaş	1.1	0.9-1.2	0.091

OR: Odds ratio; GA: Güven aralığı.

te kardiyomiyopatiye sekonder KY'li hastalarda orta dönemde mortalite belirteci olarak önemini desteklemektedir.

Homosistein, metioninin demetilasyonu ile oluşan sülfür içeren bir amino asittir.^[12] Gerek klinik gerekse epidemiyolojik çalışmalar yüksek homosistein düzeylerinin kalp-damar hastalıkları için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.^[2,3,13,14] Bu nedenle kalp-damar hastalıklarını azaltmak için kan homosistein düzeylerinin tedavi ile azaltılması öngörülmüş fakat birçok araştırma birbiri ile uyumsuz sonuçlar ortaya koymuştur.^[15,16]

Yüksek homosistein düzeylerinin toplumumuz için de önemli bir risk faktörü olabileceğine dair yayınlar vardır. Yapılan iki çalışmada homosisteinin toplumumuz için önemli kardiyovasküler risk faktörü olabileceği gösterilmiştir.^[17,18] Türk toplumunda homosistein düzeylerinin belirlenmesi amacıyla yapılan bir çalışmada kardiyovasküler hastalığı olmayan sağlıklı bireylerde ortalama serum homosistein düzeyi 11.1 $\mu\text{mol/l}$ olarak saptanmıştır.^[19] Çalışmamızda gerek iskemik kaynaklı gerekse iskemik olmayan KY mevcut hastalarda ortalama homosistein düzeyinin 17.7 $\mu\text{mol/l}$ olarak saptanması, homosisteinin aterotromboz dışında kalp işlev bozukluğu için de bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmaların sonuçlarını destekler niteliktedir.

Sınırlı sayıdaki çalışmada homosisteinin perivasküler ve interstiyel fibroza yol açıp miyokartta esneklik kaybına neden olduğu ve kalbin yeniden şekillenmesine katkıda bulunduğu öne sürülmüştür.^[5,20] Ayrıca homosisteinin miyokardın pompa işlevini azalttığı da bildirilmiştir.^[6] Homosisteinin bu etkileri ile kronik KY'nin seyrini etkilediği görülmektedir.

Serum homosistein seviyelerinin KY'nin ciddiyeti ile arttığı gösterilmiştir.^[7] Gibelin ve ark.^[9] ise yüksek serum homosistein seviyelerinin KY etyolojisinden bağımsız olarak hastalık ciddiyeti ile ilişkili bulunduğunu ve mortalite açısından öngördürücü olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda bu iki çalışma ile benzer sonuçlar saptanmıştır. Birinci yılın sonunda ölen hastaların homosistein düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti.

Homosisteinin QRS aralığını genişlettiği ve kalpte interstisyel fibroza yol açtığı bildirilmiştir.^[21] Artmış homosistein düzeyinin ileti kusurlarına neden olabileceği de gösterilmiştir.^[22] Bu mekanizmalar ile ho-

mosisteinin aritmiye bağlı ölümlere yol açabileceği düşünülmektedir.^[23] Koroner plak rüptürüne sekonder ani kardiyak ölümlerle bağlantısını gösteren çalışmalar da vardır.^[24] Çalışmamızın sonuçları homosistein yüksekliğinin ani ölümlerdeki olası rolünü destekler niteliktedir. Çalışmamız sonucunda ani ölümle kaybedilen hastaların ortalama serum homosistein düzeyleri sağ kalan hastalara kıyasla anlamlı yüksek saptanmıştır. Benzer şekilde homosistein kestirim düzeyine göre yapılan karşılaştırmada ani ölüm homosistein düzeyi yüksek hastalarda daha fazla görülmüştür.

Daha önce birçok çalışmada BNP düzeylerinin KY prognozu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.^[25] Her ne kadar çalışmamızda BNP düzeyi ölen hastalarda sağ kalanlara kıyasla yüksek olsa da aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Çalışmamızda BNP düzeylerinin çok geniş bir aralıkta bulunması, hasta sayısının az ve takip süresinin nisbeten kısa (ortalama 12.6 ay) olması anlamlı farkın ortaya çıkmasını engellemiş olabilir.

Her ne kadar serum homosistein düzeylerinin etkilendiği bilinen klinik durumlardaki hastalar çalışmamıza alınmasa da tüm hastaların vitamin B12 ve folik asit düzeylerinin ölçülmemesi çalışmamızın önemli bir kısıtlılığıdır. Hastaların izlem süresinin kısalığı (ortalama 12.6 ay) ve hasta sayısının prognozu araştırılan diğer çalışmalara göre az olması çalışmamızın diğer bir kısıtlılığıdır.

Sonuç olarak yüksek serum homosistein düzeyi, ileri KY olan hastalarda orta dönemde önemli bir mortalite belirteci olarak saptanmıştır. Gelecekte daha büyük ölçekli ve tedavi kolunun da bulunduğu randomize çalışmalar sonucunda homosistein ve kronik KY arasındaki ilişki daha açık bir şekilde ortaya konularak, homosistein seviyelerini azaltıcı tedavilerin KY mortalite ve morbidite oranlarını değiştirip değiştirmediği saptanmalıdır.

Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.

KAYNAKLAR

1. Van Jaarsveld CH, Ranchor AV, Kempen GI, Coyne JC, van Veldhuisen DJ, Sanderman R. Epidemiology of heart failure in a community-based study of subjects aged \geq 57 years: incidence and long-term survival. *Eur J Heart Fail* 2006;8:23-30.
2. Van Guelpen B, Hultdin J, Johansson I, Witthöft C, Weinehall L, Eliasson M, et al. Plasma folate and total homocysteine

- levels are associated with the risk of myocardial infarction, independently of each other and of renal function. *J Intern Med* 2009;266:182-95.
3. Nygård 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.
 4. Sundström J, Vasan RS. Homocysteine and heart failure: a review of investigations from the Framingham Heart Study. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:987-92.
 5. Vizzardi E, Bonadei I, Zanini G, Fiorina C, Raddino R, Dei Cas L. Homocysteine: a casual link with heart failure?. [Article in Italian] *Minerva Med* 2009;100:421-7. [Abstract]
 6. Kennedy RH, Owings R, Shekhawat N, Joseph J. Acute negative inotropic effects of homocysteine are mediated via the endothelium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287:H812-7.
 7. Herrmann M, Kindermann I, Müller S, Georg T, Kindermann M, Böhm M, et al. Relationship of plasma homocysteine with the severity of chronic heart failure. *Clin Chem* 2005;51:1512-5.
 8. Vasan RS, Beiser A, D'Agostino RB, Levy D, Selhub J, Jacques PF, et al. Plasma homocysteine and risk for congestive heart failure in adults without prior myocardial infarction. *JAMA* 2003;289:1251-7.
 9. Gibelin P, Serre S, Candito M, Houcher B, Berthier F, Baudouy M. Prognostic value of homocysteinemia in patients with congestive heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:813-6.
 10. Naruszewicz M, Jankowska EA, Zymlinski R, Bukowska H, Millo B, Banasiak W, et al. Hyperhomocysteinemia in patients with symptomatic chronic heart failure: prevalence and prognostic importance-pilot study. *Atherosclerosis* 2007;194:408-14.
 11. Henry WL, DeMaria A, Gramiak R, King DL, Kisslo JA, Popp RL, et al. Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography. *Circulation* 1980;62:212-7.
 12. Malinow MR. Homocyst(e)ine and arterial occlusive diseases. *J Intern Med* 1994;236:603-17.
 13. Bostom AG, Selhub J. Homocysteine and arteriosclerosis: subclinical and clinical disease associations. *Circulation* 1999;99:2361-3.
 14. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J Jr, Hankey G, Yusuf S. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999;131:363-75.
 15. Zhou YH, Tang JY, Wu MJ, Lu J, Wei X, Qin YY, et al. Effect of folic acid supplementation on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011;6:e25142.
 16. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group, Armitage JM, Bowman L, Clarke RJ, Wallendszus K, Bulbulia R, et al. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial. *JAMA* 2010;303:2486-94.
 17. Tokgözoğlu SL, Alikashiçoğlu M, Atalar E, Aytemir K, Özer N, Ünsal İ ve ark. Homosistein ve MTHFR genotipinin koroner arter hastalığı risk ve yaygınlığının belirlenmesindeki önemi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999;27:598-603.
 18. Aksoy M, Öç M, Aksoy ŞN, Koldaş M, Mihmanlı MB, Yazıcıoğlu MV ve ark. Bir Türk kohortunda plazma homosistein, folat ve B12 vitamini düzeyinin koroner arter hastalığı risk faktörü olarak önemi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2000;28:481-8.
 19. Aksoy ŞN, Geyikli İ, Saygılı Eİ. Sağlıklı kişilerde plazma homosistein düzeyinin belirleyicileri. *Türk Biyokimya Dergisi* 2006;31:175-81.
 20. Mendes RH, Sirvente RA, Candido GO, Mostarda C, Salemi VM, D'Almeida V, et al. Homocysteine thiolactone induces cardiac dysfunction: role of oxidative stress. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010;55:198-202.
 21. Miller A, Mujumdar V, Palmer L, Bower JD, Tyagi SC. Reversal of endocardial endothelial dysfunction by folic acid in homocysteinemic hypertensive rats. *Am J Hypertens* 2002;15:157-63.
 22. Podrid PJ, Myerburg RJ. Epidemiology and stratification of risk for sudden cardiac death. *Clin Cardiol* 2005;28:13-11.
 23. Givvimani S, Qipshidze N, Tyagi N, Mishra PK, Sen U, Tyagi SC. Synergism between arrhythmia and hyperhomocysteinemia in structural heart disease. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 2011;3:107-19.
 24. Burke AP, Fonseca V, Kolodgie F, Zieske A, Fink L, Virmani R. Increased serum homocysteine and sudden death resulting from coronary atherosclerosis with fibrous plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1936-41.
 25. Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002;105:2392-7.
- Anahtar sözcükler:** Homosistein/kan; kalp yetersizliği/kan; natriüretik peptid, beyin; sağkalım oranı; Türkiye.
- Key words:** Homocysteine/blood; heart failure/blood; natriuretic peptide, brain; survival rate; Turkey.