

Miyokard İnfarktüsü Geçiren Genç Hastalarda Risk Faktörü Olarak Homosistein ve Lipoprotein (a)'nın Önemi ve Etkileşimleri

Uz. Dr. Murat SUCU, Yrd. Doç. Dr. A. Aziz KARADEDE, Uz. Dr. Ali Vahip TEMAMOĞULLARI, Yrd. Doç. Dr. M. Sıddık ÜLGEN, Doç. Dr. Sabri BATUM*, Prof. Dr. Nizamettin TOPRAK
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, *Merkez Laboratuvarı, Diyarbakır

ÖZET

Plazmada homosistein ve lipoprotein (a) [LP(a)] yüksekliğinin koroner arter hastalığında risk faktörü olarak etkileri son zamanlarda sık araştırılmış olmakla birlikte, çalışma ve meta analiz sonuçları hala çelişkilidir. Ayrıca toplumumuzda genç yaşta koroner arter hastalığı olanlar arasında, bunların risk faktörü olarak önemini araştırılan yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu amaçla akut miyokard infarktüsü geçiren 45 yaş altı 92 hasta ve 30 kontrol grubu üzerinde homosistein ve Lp(a)'nın risk faktörü olarak önemlerini ve birbirleri ile olan etkileşimlerini araştırdık. Miyokard infarktüsü geçiren hastalarda plazma homosistein düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmakla birlikte [geometrik ort. 12.4 µmol/L (%95 CI 10.9-13.9) ve 10.0 µmol/L (%95 CI 5.1-14.9)], Lp(a) her iki grupta benzer düzeydeydi. Homosistein ve lipoprotein düzeyleri dört dilime ayrıldığında homosisteinin dördüncü diliminde MI riskinde anlamlı artış saptandı. Lipoprotein (a) için dilimler arasında anlamlı fark yoktu. Ayıca olguların tümü, kontrol grubunda saptanan homosistein ve lipoprotein (a) düzeylerinin %90 persantiline göre ayrıldığında, üstünde kalanlarda homosisteinin hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizde (p=0.01, OR 1.87 %95 CI 1.34-2.75) MI için anlamlı bağımsız risk faktörü olduğu saptandı. Lipoprotein (a)'nın, homosisteinin miyokard infarktüsündeki risk oranını artırıcı etkisi de yoktu. Kırk beş yaş altında infarktüs için en ciddi bağımsız risk faktörleri sigara içiciliği (p=0.0004) ile total kolesterol/HDL oranı (p=0.01) idi. Sigara içenlerde homosistein düzeyi içmeyenlere göre daha yüksekti (p=0.004). Sonuç olarak 45 yaş altında plazma homosistein yüksekliğinin miyokard infarktüsü için önemli bir bağımsız risk faktörü olabileceği kanısına varıldı. Lipoprotein (a) yüksekliğinin ise bu grupta miyokard infarktüsü için bağımsız bir risk oluşturmadığı ve homosisteinin etkisini artırıcı bir özelliğinin olmayabileceği saptandı.

Anahtar kelimeler: miyokard infarktüsü, homosistein, lipoprotein (a)

Plazma homosistein seviyesindeki artış ile vasküler hastalık arasındaki klinik ilişki, ilk defa 1969 yılında McCully tarafından ortaya konmuştur (1). Araştırma-

cı, plazma homosistein seviyesi yüksek ve homosisteinürisi olan iki çocuğun otopsisinde yaygın arteriyel tromboz tespit etmiştir. Ağır hiperhomosisteinemi seyrek olmakla beraber, hafif hiperhomosisteineminin genel popülasyonda yaklaşık %5-7, aterosklerotik damar hastalarında ise %13-47 olduğu tahmin edilmektedir (2). Hafif hiperhomosisteinemi hastalar ağır hiperhomosisteineminin veya homosistinürinin klinik bulgularının hiçbirini vermedikleri gibi, erken koroner arter hastalığı ve hatta tekrarlayan arteriyel ve venöz tromboz açısından da 30-40 yaş civarında semptomatik olmaya başladılar. Homosisteinin neden olduğu aterosklerozun moleküler mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, bol sayıda epidemiyolojik kanıt koroner, serebral ve periferik damarlardaki ateroskleroz için hafif hiperhomosisteineminin bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (2,3).

Lipoprotein (a) [Lp (a)] ise yapı olarak disülfid köprüleri ile apoprotein (a)'ya bağlanmış olan bir düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) partikülüdür (4). Bunun da koroner arter hastalığı için ciddi bir risk faktörü olduğu ve hastaların yaklaşık 1/3'de yükseldiği tespit edilmiştir (4). Homosisteinin, Lp(a)'dan apo (a)'yı ayırarak serbestleşen apo(a) üzerinde ek bir lizin bağlanma yeri yarattığı ve bunun fibrine artmış bir afinite gösterdiği düşünülmektedir (5). Homosisteinin pek çok koroner risk faktörünün etkisini potansiyalize ettiği gösterilmiş olmakla birlikte LP(a) ile etkileşimi hakkında yeterli klinik veri yoktur.

Yüksek homosistein ve yüksek Lp(a) ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi gösteren retrospektif çalışma sonuçları olmakla birlikte, prospektif çalışmalar ve meta analizler bu sonuçları tam olarak yapılmış sadece iki vaka kontrolü çalışmada, homosistein ile koroner arter hastalığı arasında ilişki gös-

terilmiştir (12,13). Fakat bu çalışmalarda koroner arter hastalığının tüm klinik şekilleri bir arada incelenmiş ve her hangi bir yaş grubu ayrımı da yapılmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda akut miyokard infarktüsü geçiren 45 yaş altı hastalarda homosistein ve Lp(a)'nın koroner risk faktörü olarak önemlerini ve birbirlerinin etkilerini artırıp artırmadıklarını araştırmayı amaçladık.

MATERYEL ve METOD

Çalışmaya 15'i kadın (ort. yaş 38.2±6.4) 107'si erkek (ort. yaş 39.7±4.4) toplam 122 (ort. yaş 39.5±0.4) kişi alındı. Çalışma gruplarını miyokard infarktüsü geçiren 45 yaş altı hastalar ve 45 yaş altı kontrol grubu oluşturmaya çalıştık.

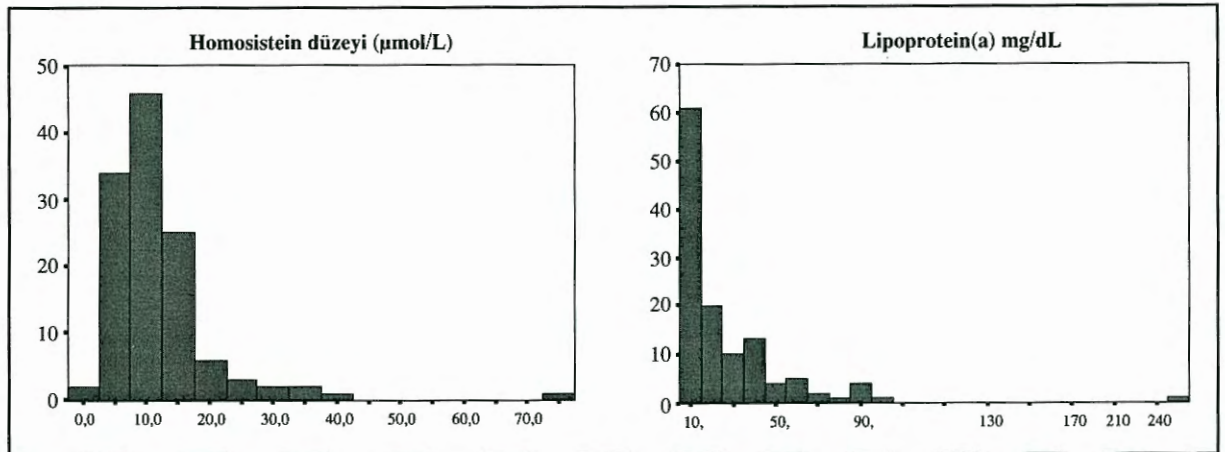
Hasta grubu, hastanemize Mayıs 1999-Eylül 2000 tarihleri arasında akut miyokard infarktüsü tanısıyla yatırılan 45 yaş altı hastalardan oluştu. Renal, hepatik ve tiroid hastalığı olanlar kardiyomiopati veya kapak hastalığı olanlar, belirgin psikiyatrik bozukluğu olanlar, antikonvülzan tedavi görenler, kronik alkol bağımlısı olanlar ve vitamin ilacı kullanma alışkanlığı olanlar çalışmaya alınmadı. Akut miyokard infarktüsü tanısı için kriter olarak, hastanın tipik göğüs ağrısının olması, kreatin kinaz-MB'nin normalin iki katından daha fazla yükselmesi ve iki komşu ekstremitte derivasyonunda 1 mm, iki komşu göğüs derivasyonunda ise 2 mm ST yüksekliğinin olması alındı.

Kontrol grubu, kardiyoloji kliniğinde yatan her hangi bir hastayı ziyarete gelen ve hastayla kan bağı olmayan hasta yakınlarından (hastanın komşusu, iş arkadaşı, eşinin akrabaları gibi) seçildi. Her hangi bir şikayeti olmayan, fizik muayenesi, EKG, hemogram ve sedimentasyon hızı normal olan 45 yaş altı 30 sağlıklı kişi alındı. Bunlardan 6'sı kadın, 24'ü erkek ve yaş ortalamaları 37.2±5.4 yıl idi.

Laboratuvar araştırması; Çalışmaya alınan hastalardan koroner yoğun bakım ünitesine alındıktan hemen sonra, medikal tedaviye başlanmadan önce antekübital venden homosistein ve lipoprotein (a) ölçümü için, 4.5 ml'lik EDTA'lı tüpe 3-4 ml kan alındı. En geç iki saat içinde kanlar santrafüje edilerek serumları ayrıldı. Total kolesterol, trig-

liserid, HDL, LDL, folat ve B12 vitamini ölçümü için de boş tüplere 7-8 ml kan alınarak hemen serumları ayrıldı. Tüm örnekler araştırma bitiminde toplu halde çalışılmak üzere -20°C'lik derin dondurucuda saklandı. Kan örneklerindeki total homosistein seviyesi immunoassay yöntemi ile (Axis Biochemicals ASA, Norway) ölçüldü. Ölçüm metodunun temeli, homosisteinin S-adenozil-L-Homosisteine dönüşümü ve takiben S-adenozil-L-Homosisteinin enzim-linked immunoassay yöntemi ile ölçülmesiydi. Lp(a) ölçümleri nefelometrik yöntem kullanılarak Dade Behring 100 cihazı ile yapıldı. Serum folat ve B12 düzeyi ölçümleri ise flosan chemistry enzim immunoassay yöntemi ile Tosoh ALA 21 otoanalizöründe yapıldı. Hematokrit, hemoglobin, lökosit ve sedimentasyon için 4-5 ml kan örnekleri alınarak, bekletilmeden Cell-Dyn 3500R Abbott cihazında çalışıldı. Total kolesterol, trigliserid ve HDL ölçümleri standart enzimatik metodlarla, Abbott Aeroset Toshiba cihazı ile çalışıldı. "LDL=total kolesterol-HDL-trigliserit/5" formülüne göre LDL düzeyi hesaplandı. Total kolesterolün (TK) HDL'ye bölünmesi ile TK/HDL oranı hesaplandı.

İstatistiksel analiz: Bilgisayar ortamında SPSS 8.0 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Gruplara ait kantitatif değerler ± standart sapma, kalitatif değerler % olarak verildi. Plazma homosistein konsantrasyonları sağa çarpık dağılım gösterdiği için logaritmik transformasyon uygulanarak dağılım normale getirildikten sonra Student t testi uygulandı (şekil 1). İstatistik analizde olguların logaritmik değerleri kullanıldı. Grupların ortalama plazma homosistein ve Lipoprotein (a) düzeyleri ise %95 güven aralığında (CI) geometrik ortalama olarak ifade edildi. İki grubun kantitatif değişkenleri arasındaki fark Student t testi ile, kalitatif değişkenler arasındaki fark ise kıkare testi ile değerlendirildi. MI için risk oranını belirlemede plazma homosistein ve Lipoprotein (a) düzeyleri dört dilime (kuartil) ayrılarak çok değişkenli analize tabi tutuldu. Bu dilimlerin regresyon analizine homosistein ve lipoprotein (a) değerleri yanında çalışma grubumuz için risk faktörü olarak tespit edilen sigara, hipertansiyon, total kolesterol, LDL ve TK/HDL oranı dahil edildi. Miyokard infarktüsü için bağımsız risk faktörlerinin araştırılmasında multipl lojistik regresyon analizi kullanıldı. Homosistein ve lipoprotein (a)'nın kontrol grubundaki %90 persantil değerleri miyokard infarktüsü için risk değerlendirme sınırı olarak alındı.



Şekil 1. Çalışma grubunda plazma homosistein ve lipoprotein (a) konsantrasyonlarının dağılımı

Homosistein ve Lp(a)'nın birbirleriyle ve diğer risk faktörleriyle ilişkilerini araştırmada bivariyete korelasyon analizi yapıldı. Sonuçların tümünde $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 122 olgunun 92'sini ilk kez akut miyokard infarktüsü ile müracaat eden hastalar, 30'unu ise sağlıklı kontrol grubu vakaları oluşturmaktaydı. Bu gruplara ait klinik verilerin karşılaştırması tablo 1'de özetlenmiştir. Buna göre cinsiyet ve yaş yönünden gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Koroner arter hastalığının geleneksel risk faktörlerinden hiperkolesterolemi ($p=0,03$), hipertansiyon ($p=0,005$), sigara ($p=0,001$) miyokard infarktüsü grubunda daha sıkı. Her iki grubun plazma lipid değerleri karşılaştırıldığında total kolesterol ($p=0,03$), LDL ($p=0,005$), total kolesterol/HDL ($p=0,006$) ora-

nı açısından da iki grup arasında da anlamlı fark bulundu. Koroner arter hastalığı grubunda kontrol grubuna göre daha düşük ejeksiyon fraksiyonu ($p=0,03$) bulundu.

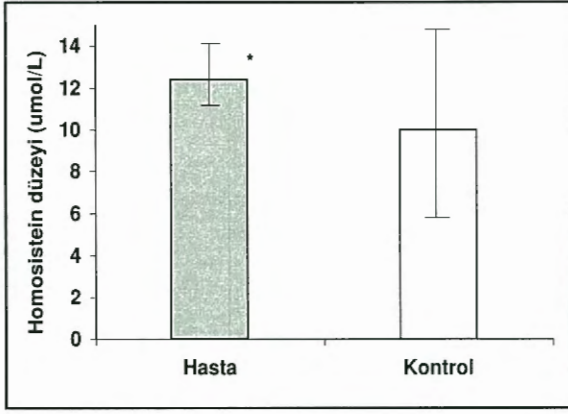
Plazma Homosistein ve Lp(a) seviyeleri: Çalışmadaki vakaların total homosistein düzeyleri sağa çarpık dağılım gösterdiği için logaritmik transformasyon yapıldıktan sonra istatistiksel analizleri yapıldı (şekil 1). Değerler geometrik ortalama olarak verildi. Buna göre plazma homosistein düzeyinin tüm çalışma grubunda geometrik ortalaması 11.8 (%95 CI 10.2-13.4) olarak, kontrol grubunda 10.0 $\mu\text{mol/L}$ (%95 CI 5.1-14.9), miyokard infarktüslü hastalarda ise 12.4 $\mu\text{mol/L}$ (%95 CI 10.9-13.9) olarak saptandı (şekil 2). İki grubun logaritmik verileri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark olduğu saptandı ($p=0,002$). Hasta ve kontrol grupları arasında logaritmik Lp(a) değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiyordu. Lipoprotein (a) düzeyinin geometrik ortalaması hasta grubunda 15.9 mg/dL kontrol grubunda 20.7 mg/dL idi ($p=0.05$).

Tablo 1. Kontrol ve hasta grubunun klinik ve lipid parametrelerinin karşılaştırılması

	KONTROL (n=30)	HASTA (n=92)	p
Yaş	37.2±5.4	40.3±4.1	AD
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	6/24	8/84	AD
Nabız (dk/vuru)	70.6±9.1	81.6±16.0	AD
Sistolik KB (mmHg)	128±16.1	124.8±24.4	AD
Diyastolik KB (mmHg)	76±7.5	78,8±14.7	AD
İnfarktüs Lokalizasyonu			
Anteriyor MI	-	48(%52.1)	-
İnferiyor MI	-	44(%47.8)	-
Geçirilmiş MI	-	12(%13)	-
İnfarktüs Öncesi Angina			
Angina Yok	-	42(%45,6)	-
Yeni Başlayan	-	21(%22,8)	-
Kronik Angina	-	29(%31,5)	-
EF(%)	60,3±3,8	52,7±8,1	0,03
Sigara	13(%43,3)	76(%82,6)	0,0001
Diyabet	1(%3,3)	6(%6,6)	AD
Hipertansiyon	2(%6,66)	21(%22,8)	0,05
Aile Anamnezi	7(%23,3)	39(%42,3)	AD
Hiperkolesterolemi	7(%23,3)	43(%46,7)	0,03
Obesite (BMI >26)	4(%13,3)	21(%22,8)	AD
Total Kolesterol(mg/dL)	198,3±45,8	254,1±17,6	0,03
HDL (mg/dL)	40,2±7,2	38,6±7,9	AD
LDL (mg/dL)	107,7±36,5	131,1±39,9	0,005
TK/HDL	4,97±1,54	5,87±1,52	0,006

KB; kan basıncı, MI; miyokard infarktüsü, EF; ejeksiyon fraksiyonu, TK; total kolesterol, BMI; vücut kitle indeksi

Plazma homosistein ve lipoprotein (a) düzeyleri dördlük dağılıma (kuartil) göre gruplandırıldı. Gruplar arasında klinik ve lipid değişkenler açısından anlamlı fark görülmedi. Dördlük grupların KAH sıklığı homosistein için sırasıyla %61, %66, %80 ve %93, lipoprotein (a) için %70, %68, %74 ve %89 bulundu (tablo 2). Homosistein düzeyinde birinci dördlük dilimin odds oranı 1 kabul edilerek diğer gruplarınkı buna göre hesaplandığında, odds oranları sırasıyla 1.12, 1.70, ve 4.12 belirlendi ve tüm gruplar arasındaki odds oranındaki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p=0.001$). Özellikle 4. dördlük gruptaki artış anlamlı idi ($p=0.01$). Aynı şekilde hesaplanan lipoprotein (a)'nın dördlük dilimlerinin odds oranları arasında ise fark tespit edilmedi. Kontrol grubunda, plazma homosistein ve Lipoprotein (a) seviyelerinin %90 persantil değerleri sırasıyla 14.1 $\mu\text{mol/L}$ ve 36.8



Şekil 2. Miyokard infarktüsü geçiren 45 yaş altı hastalar ve kontrol grubunun %95 güven aralığına göre homosistein düzeylerinin geometrik ortalamaları * p=0.002

mg/dL ölçüldü. Bu sınırların üzerinde seviyesine sahip olanlar altında olanlarla karşılaştırıldığında, odds oranı homosistein için 3.21 (%95 CI, 1.04-9.83, p=0.01) lipoprotein (a) için 1.32 (%95 CI 1.12-15.5 p=0.01) bulundu.

Plazma folat ve B12 vitamin düzeyleri yönünden, kontrol ve KAH grubunda anlamlı fark saptanmadı (folat; kontrol 6.7±18.9 ng/ml, MI grubu 4.6±3.4 ng/ml p=0.1 ve vitamin B12; kontrol 316±144.4 pmol/L, MI grubu 312±122.1 pmol/L p=0.9). Kontrol grubunun alt %10 persantil değeri folat için 3.3 ng/ml, B12 için 160.8 pmol/L olarak ölçüldü. Bu seviyelerin altında yer alan olgular bu seviyelerin üzerinde kalan olgularla karşılaştırıldığında, MI riskinde artışın folat için anlamlı olduğu görüldü (folat; OR 1.3 [%95 CI, 1.12-1.69], p=0.01 ve B12 vitamin; OR 1.0 [%95 CI, 0.62-1.65], p=1.0).

Tablo 2. Plazma homosistein ve Lipoprotein (a) plazma düzeylerinin dördünlük dağılımına (kuartil) göre miyokard infarktüsü genç hasta sıklığı ve odds oranları

	n	MI (%)	OR	%95 CI	p
Homosistein (µmol/L)					
<6.8	31	19 (61)	1	-	-
6.8-9.9	30	20 (66)	1.12	(0.65-1.95)	0.7
10-14.7	31	25 (80)	1.33	(0.84-2.44)	0.08
>14.7	30	28 (93)	1.54	(1.18-3.23)	0.01
Lipoprotein(a) (mg/dl)					
<9.7	30	21 (70)	1	-	-
9.7-14.8	32	22 (68)	0.9	(0.58-1.63)	1.0
14.9-35.9	31	23 (74)	1.1	(0.62-1.98)	0.7
>35.9	29	26 (89)	2.2	(0.80-6.09)	0.1

MI; miyokard infarktüsü hasta, OR; odds oranı, CI; güven aralığı

Tablo 1'de tek değişkenli analizde KAH risk faktörleri olarak saptanan tüm değişkenler (sigara, hipertansiyon, total kolesterol, LDL, total kolesterol/HDL ve lipoprotein (a)) plazma homosistein düzeyinin %90 persantilin üstünde (>14.1 µmol /L) olması ile birlikte multipl lojistik regresyon analizine girdiğinde yüksek homosistein düzeyinin miyokard infarktüsü için hala anlamlı oranda bağımsız bir risk faktörü olarak kaldığı belirlendi (p=0.01 OR 1.87 %95 CI 1.34-2.75) (tablo 3). Lojistik regresyon analiz sonucuna göre sigara içiciliği (p=0.0004), total kolesterol /HDL oranı (p=0.01)da 45 yaş altındaki miyokard infarktüsü hastalar için diğer bağımsız koroner risk faktörleri idi. Tek değişkenli analizde risk faktörleri arasında görülen total kolesterol ve LDL'nin multivariete analizde çalışma grubumuzdaki genç MI'li hastalar için bağımsız risk faktörü olmadıkları saptandı. Lipoprotein (a) düzeyinin %90 persantilin

Tablo 3. Multipl lojistik regresyon analizine göre miyokard infarktüsü prediktörleri

DEĞİŞKEN	p	Odds oranı	%95 CI
Sigara	0,0004	2.84	1,80-6,8
Hipertansiyon	0,19	1.24	0.51-2.21
Total kolesterol	0,27	1.11	0.38-3.44
LDL	0,7	0.90	0.23-3.61
TK/HDL	0,01	2.21	1.12-3.10
Homosistein	0,01	1.87	1,34-2,75
Lp (a)	0,68	1,31	0,99-1,07

Odds oranı hesaplamada homosistein ve lipoprotein (a) [Lp(a)] için kontrol grubunun %90 persantilin üstü, TK/HDL oranı için 4.5'un üstü yüksek değer olarak alındı. CI; güven aralığı, TK; total kolesterol

üstünde olması tek başına risk faktörü olarak görülse bile multivariete analizde, diğer koroner arter risk faktörleri ile birlikte değerlendirildiğinde, miyokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörü olmadığı saptandı (p=0.68). Ayrıca multipl lojistik regresyon analizinde bağımsız değişken olarak Lp(a)'nın analize eklenmesinden önce ve sonra, homosisteinin risk oranında herhangi bir değişiklik olmadı. Yani homosisteinin miyokard infarktüsüyle olan risk ilişkisine lipoprotein (a)'nın her hangi bir katkısı da yoktu.

Homosisteinin geometrik ortalama düzeyleri sigara içenlerde 12,8 µmol/L (%95 CI 7.1-14.1) ve içmeyenlerde 9,1 µmol/L (%95 CI 7.7-12.6) olarak bulundu (p=0.004). Ayrıca korelasyon analizinde homosistein ile sigara içiciliği arasında oldukça anlamlı ilişki saptandı (r=31, p=0.0001). Logaritmik homosisteinin değerinin lipid parametreleri folat ve B12 vitaminin ile ilişkisi de değerlendirildi. Bunun total kolesterol, trigliserid, folat ve B12 düzeyi ile ilişki göstermediği, ancak TK/HDL (r=22 p=0.01) ve HDL (r=-23 p=0.01) ile anlamlı korelasyon gösterdiği tespit edildi. Fakat Lp (a) ile sigara ve lipid parametreleri arasında ise herhangi bir ilişki saptanmadı.

TARTIŞMA

Hiperhomosisteineminin hangi nedenlerle ateroskleroza yol açtığı konusunda farklı mekanizmalar bildirilmiştir. Bunlardan en çok kabul göreni toksik etki ile endotelde oluşan hasar ve endotel fonksiyonlarındaki bozulmadır (14). Yapılan çalışmalarda hayvanlarda damar içine yüksek dozda homosistein verilmesi ile endotel hücrelerinde deskvamasyon ve aylar içinde gelişen ateroskleroza yol açtığı gösterilmiştir. İn vitro çalışmalarda da homosistein ile endotel hasarı, endotele bağlı genişlemede azalma ve düz kas hücre proliferasyonu saptanmıştır. Ayrıca artan homosistein değerleri ile trombosit agregasyonunda artma gözlenir. Bunun nedeninin tromboksan A₂ sentezinde artma ve prostasiklin sentezinde azalma olduğu düşünülmektedir. Ayrıca homosistein artışıyla fibrinolizis ile ilgili parametrelerde de bozulma meydana gelir. Faktör V, X ve XII aktive, antitrombin III ve faktör C inhibe olurken, Lp(a)'nın fibrine bağlanması artmaktadır (14).

Özellikle genç ve orta yaşlı hastaların seçildiği çalış-

malarda, plazma homosistein düzeyinin hafif yüksekliğinin miyokard infarktüsü, inme ve diğer arteriyel ve venöz damar hastalıkları için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (9,15). Ayrıca Kang ve arkadaşları homosistein metabolizmasının önemli bir enzimi olan metiltetrahidrofolat redüktazın (MTHFR) termolabil formunun toplumda %5'in üzerinde olduğunu ve bunun erken koroner arter hastalığı ile ciddi ilişkisinin olduğunu saptamışlardır (16). Türk toplumunda homosistein düzeyi ve bunun koroner arter hastalığı ile olan ilişkisini araştıran iki çalışma olmasına rağmen, özellikle toplumumuzdaki genç popülasyonda görülen miyokard infarktüsü ile olan bağlantısı bilinmemektedir (12,13). Bu amaçla planladığımız toplam 122 kişiyi kapsayan vaka kontrollü çalışmamızda, miyokard infarktüsü tanısı konmuş hasta gurubu ile klinik olarak sağlıklı olduğu kabul edilen kontrol grubunu karşılaştırdık. Yaş ve cinsiyet açısından grupların benzer olmasına dikkat ettiğimiz araştırmamızda miyokard infarktüsü grubunda ortalama homosistein düzeyini kontrol grubundan daha yüksek bulduk. Plazma homosistein düzeyi dört dilime ayrıldığında 4. Dilimde, yani düzeyin >14.1 µmol/L olduğunda, odds oranının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığını saptadık. Ayrıca plazma homosistein düzeyinin kontrol grubunun %90 persantili üstünde olmasının daha alt seviyede olanlara göre tek değişkenli analizde 3.21, çok değişkenli analizde 1.87 kat daha fazla miyokard infarktüsü riskine sahip olduğunu belirledik. Tüm bu veriler bize, plazma homosistein düzeyinin genç nüfusta da miyokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir. Sonuçlarımız toplumumuz üzerinde yapılan önceki iki çalışma sonuçları ile de uyumludur. Homosisteinin koroner arter hastalığı için risk oranı Aksoy ve ark. tarafından 2.35 (çok değişkenli analizde 2.45), Tokgözoğlu ve ark. tarafından 2.1 olarak bulunmuştur (12,13).

Tokgözoğlu ve ark.'nın kullandığı aynı ölçüm yöntemini (immünoassey) kullanmamıza rağmen çalışmamızdaki ortalama homosistein değerlerinin hem hasta (18.5'e karşı 11.8), hem de kontrol grubunda düşük çıkması (15.6'ya karşı 10.0), yine muhtemelen genç popülasyon seçmemizden kaynaklanmaktadır. Çünkü homosistein genel olarak gençlerde daha düşük düzeyde bulunmakta ve yaşla artış göstermektedir (14). Ayrıca bu farklılıkta Tokgözoğlu ve ark tarafından aritmetik ortalamının, çalışmamızda ise geo-

metrik ortalamasının alınmasının da katkısı olabilir. Plazma homosistein dağılımı gibi sağa çarpık dağılımlarda bazı uç değerler ortalamayı yükseltebilir. Aksoy ve ark.'nın homosistein değerleri farklı ölçüm yöntemi kullanılmasına rağmen bizim sonuçlarımıza oldukça yakındır (hasta 12.6, kontrol 11.1). Şunu da vurgulamak gerekir ki, bizim de kullandığımız immünoassey yönteminin genel olarak basit, ucuz, hızlı, güvenilir olduğu ve çalışma sonuçlarını fazla etkilemediği kabul edilmektedir (17).

Akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda kan örneklerinin ne zaman alınması gerektiği konusunda oldukça çelişkili açıklamalar bulunmaktadır. Akut miyokard infarktüsünün ilk 24 saatinde homosistein düzeylerinin en az 72 saat sonra ölçülenden %40 daha düşük olduğu ve infarktüs sonrası dönemde yeniden arttığını savunan çalışma olmasına rağmen, bu dönemde homosisteinin kan tablosunda hiç değişiklik olmadığını hatta akut faz reaktanı gibi hareket ederek yükseldiğini gösteren çalışmalar da vardır (21-23). Fakat akut koroner sendromlu hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda kan örnekleri genel olarak hastaneye müracaatları sırasında alınmıştır (24). Biz de, çalışmamıza katılan hastalarımızın kan örneklerini kliniğimize başvurdukları anda her hangi bir medikal tedavi başlanmadan önce aldık. Fakat bu konu, üzerinde daha fazla araştırmayı gerektiren bir soru işareti olarak durmaya devam etmektedir.

Sigara kullanımı genç miyokard infarktüslü hastalarda çok önemli bir yer tutmaktadır. Sigara içiciliği genç hastalarda %70-91 oranında risk faktörüyken, yaşlı hastalarda bu oran %40 olarak tespit edilmiştir (18). Türk toplumunda da sigara bağımlılığı 20-39 yaş arasında en yüksek oranda (%67) olup yaş ilerledikçe azalmaktadır (19). Çalışmamızda toplumumuzdaki gençlerde miyokard infarktüsü için en ciddi bağımsız risk faktörünün sigara içiciliği olduğunu saptadık (p=0.0004). Yakın tarihli bir çalışmada da, miyokard infarktüsü geçirmiş olanlar arasında sigara kullananların kullanmayanlara göre folat düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur (20). Sonuçlarımızda da folat düzeyi kontrol grubunun %10 persantilin altında olanlarda MI geçiren hastanın daha fazla olduğunu ve sigara içenlerde homosistein düzeyinin içmeyenlere göre daha yüksek olduğunu tespit ettik. Bu sonuçlar sigaranın aterogenez üzerine etkisinin bir başka yolunun homosistein metabolizması üzerinden olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamız-

da sigaradan sonra en önemli bağımsız risk faktörlerinden birinin TK/HDL oranının olduğunu saptadık. Toplumumuzda KAH riski yönünden lipid parametreleri arasında total kolesterol yüksekliğinden çok, düşük HDL ve özellikle TK/HDL oranının önemli olduğu Mahley ve ark. yaptığı epidemiyolojik çalışmada da gösterilmiştir (25). Sonuçlarımız bununla uyumluluk göstermektedir.

Homosistein çalışmalarına benzer şekilde retrospektif vaka kontrol çalışmalarının çoğunda, Lp(a) yüksekliği ile KAH arasında da ilişki ortaya konmuştur (4-8). Ancak prospektif çalışmalar hala çelişkili sonuçlar ortaya koymaktadır. Örneğin "Lipid Araştırma Klinikleri Yakın Takip Çalışması" "Framingham Yeni Nesil Kohort" ve GRIPS çalışmalarında Lp(a) >30 mg/dl olmasının miyokard infarktüsü için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilirken, "Doktorların Sağlık Çalışması" ve "Helsinki Kalp Çalışması" sonuçlarında koroner olay ile Lp(a) arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (4,6-8,26). Ayrıca genç hastalarda homosistein ile Lp(a) arasında etkileşimi araştıran iki çalışmada tamamen zıt sonuçlar elde edilmiştir (27,28). Çalışmamızda lipoprotein (a) düzeyi MI ve kontrol grubunda anlamlı farklılık göstermiyordu. Kontrol grubuna göre Lipoprotein (a) seviyesi dördünlük dilime ayrıldığında bile hiçbir dilimde MI açısından anlamlı fark olmadı. Ayrıca kontrol grubunun %90 persantili üzerindeki (>36.8 mg/dL) lipoprotein (a) seviyesini, MI riski açısından tek yönlü analizde anlamlı saptasak bile, çok değişkenli analizde bunun MI için bağımsız bir risk faktörü olmadığını tespit ettik. Toplumumuz üzerinde yapılan diğer çalışmalarda ise Dinçer ve ark. Lp(a) değeri yüksek olan koroner arter hastalarının daha genç yaşta olduğunu tespit etmelerine rağmen, Bilen ve ark., bizim sonuçlarımıza benzer şekilde, genç hastalarda KAH ile Lp(a) arasında bir ilişki saptamamışlardır (29,30). Genç erkek ve kadınları kapsayan toplam 1153 kişilik yeni bir vaka kontrolü çalışmasında, ne homosistein ne de Lp(a)'nın tek başlarına genç kadınlarda koroner hastalık için risk faktörü olmadığı, fakat birlikte yüksek olmalarının risk oluşturabileceği saptanmıştır (5). Ancak genç erkeklerde homosistein ile birlikte Lp(a) yüksekliğinin bulunmasının homosisteinin koroner risk etkisine herhangi bir katkısının olmadığı görülmüştür. Bu sonuç bizim Lp(a) ile ilgili bulduğumuz sonuçlarla tam bir paralellik göstermektedir. Bizim çalışmamızda da

hem kontrol hem de hasta grubunun büyük bir bölümünü erkekler oluşturmaktaydı. Sonuçlarımız, Lp(a) düzeylerindeki artışın akut koroner sendrom riskinde artışla birtakım göstermediğini ve miyokard infarktüsü riskini artırmada homosisteine ek bir katkısının olmayabileceği görüşünü desteklemektedir.

Çalışmamızın önemli eksikliği, homosistein yüksekliğinin önemli bir nedeni olan MTHFR gen polimorfizminin (677TT) çalışma grubumuzda araştırılmamış olmasıdır. Bu duruma özellikle genç popülasyonda daha sık rastlanmaktadır. Fakat hem genel hem de genç erkek ve kadın popülasyon üzerinde yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda MTHFR gen polimorfizminin koroner arter hastalığı ve miyokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörü olmadığı saptanmıştır (31,32). Ayrıca Tokgözoğlu ve ark.'nın bu konuda Türk toplumu üzerinde yaptıkları çalışma sonucu da bunlarla paralellik göstermektedir (12).

KAYNAKLAR

1. McCulley KS: Homocysteine and vascular disease. *Nat Med* 1996;2:386-9
2. Kang SS, Wong PW, Malinow MR: Hyperhomocystenemia as risk factor for occlusive vascular disease. *Ann Rev Nutr* 1992;12:279-98
3. Bushey 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
4. Cremer P, Nagel D, Labort B. et al: Lp(a) as a predictor of myocardial infarction in comparison to fibrinogen, LDL cholesterol and other risk factors: result from the prospective Gottingen Risk Incidence and Prevalence Study (GRIPS). *Eur J Clin Invest* 1994;24:444-53
5. Foody JM, Milberg JA, Robinson K, Pearce GL, Jacobsen DW, Sprecher DL: Homocysteine and lipoprotein(a) interact to increase coronary artery disease risk in young men and women. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:493-9
6. Genest J, McNamara JR, Ordovas JM, et al: Lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A-I and B and lipoprotein (a) abnormalities in men with premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1992 ;19:792-802
7. Schaefer E, Lamon-Fava S, Jenner J, et al: Lipoprotein (a) levels and risk of coronary heart disease in men *JAMA* 1994;271:999-1003
8. Ridker P, Hennekens C, Stamfer M: A prospective study of lipoprotein (a) and risk of future myocardial infarction. *JAMA*. 1993;270:2195-9
9. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al: Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European Concerted Action Project. *JAMA* 1997;277:1775-81
10. Folsom AR, Nieto FJ, McGovern PG, et al: Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 1998;98:204-10
11. Cleophas TJ, Hornstra N, Hoogstraten van B, van der Meulen J: Homocysteine, a risk factor for coronary artery disease or not? a meta analysis. *Am J Cardiol* 2000;86:1005-9
12. Tokgözoğlu SL, Alikashiöğlu M, Atalar E, ve ark: Homosistein ve MTHFR genotipinin koroner arter hastalığı risk ve yaygınlığının belirlenmesindeki önemi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999;27:598-603
13. Aksoy M, Öç M, Aksoy Nur Ş, ve ark: Bir Türk kohortunda plazma homosistein, folat ve B12 vitamini düzeylerinin koroner arter hastalığı risk faktörü olarak önemi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2000;475-80
14. Welch GN, Lasczko J: Homocysteine and atherothrombosis. *New Engl J Med* 1998;338:1042-50
15. Whincup PH, Refsum H, Perry IJ et al: Serum total homocysteine and coronary heart disease: prospective study in middle aged men. *Heart* 1999;82:448-54
16. Kang SS, Passen EL, Ruggie N, Wong PWK, Sora H: Thermolabile defect of methylenetetrahydrofolate reductase in coronary artery disease. *Circulation* 1993;88:1463-9
17. Frantzen F, Faaren AL, Alheim I, Nordhei AK: Enzyme conversion immunoassay for determining total homocysteine in plasma or serum. *Clin Chem* 1998; 44: 311-6
18. Choudhury L, Marsh JD: Myocardial infarction in young patients. *Am J Med* 1999;107:254-61
19. Onat A: Türkiye kalp raporu 2000. *Türk Kardiyoloji Derneği*. İstanbul 2000;36-7
20. Christensen B, Landaas S, Stensvold I, et al: Whole blood folate homocysteine in serum, and risk of first acute myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1999;147:317-26
21. Egerston W, Sillberg J, Crooks R, Ray C, Xie L, Dudman N: Serial measures of plasma homocysteine after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996 Apr 1;77(9):759-61
22. Auer J, Eber B: Homocysteine and fibrinolysis in acute occlusive coronary events. *The Lancet* 1999;354:1474-5
23. Senarentne MP, Griffiths J, Nagendran J: Elevation of plasma homocysteine levels associated with acute myocardial infarction *Clin Invest Med* 2000;4:220-6
24. Torbjorn O, Antia S, Marianne H, et al: Serum homocysteine concentration as an indicator of survival in patients with acute coronary syndroms. *Arch Intern Med* 2000;160:1834-40
25. 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;37-43

26. Jaunhiainen M, Koskinen P, Ehnholm C et al: Lipoprotein (a) and coronary heart disease risk; a case-control study of the Helsinki Heart Study participants. *Atherosclerosis* 1991;89:59-67

27. Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, James BC, Vincent GM, Williams RR: Lipoprotein (a) interactions with lipid and nonlipid risk factors in early familial coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2783-92

28. Valentine RJ, Kaplan SH, Green R, Jacobsen DW, Myers SI, Clagett GP: Lipoprotein (a) homocysteine and hypercoagulable states in young men with premature peripheral atherosclerosis: a prospective, controlled analysis. *J Vasc Surg.* 1996;23:53-61

29. Dinçer H, Kahraman M, Okay T: Yüksek serum Lp(a) değerleri ile koroner arter hastalığının ağırlık ve yaygınlık derecesi arasındaki ilişki. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1995;23:73-7

30. Bilen E, Özdemir K, Aydın M, Daniş G, Korkut B, Gök H: Prematür aterosklerozda lipoprotein (a) ve apolipoproteinlerin değeri. *Türk J Cardiol* 1999;2:165-70

31. Brattstrom L, Wilcken DE, Ohrvick J, Brudin L: Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease: the result of a meta-analysis. *Circulation* 1998;98:2520-6

32. Ardissino D, Mannucci PM, Merlini PA, et al: Prothrombotic genetic risk factors in young survivors of myocardial infarction. *Blood* 1999;94:46-51