

T.C.  
F.Ü. TIP FAKÜLTESİ  
BİYOKİMYA VE KLİNİK BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

KORONER KALP HASTALARINDA DİSLİPİDEMİ İLE YENİ  
RİSK FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI

111890

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gürkan ÇIKIM

111890

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM VE ARAŞTIRMA  
BİLİM VE TEKNOLOJİ BAKANLIĞI

ELAZIĞ-2002

**DEKANLIK ONAYI**

Prof. Dr. S. Sırrı KILIÇ

Dekan

Prof. Dr.....

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur

*S. Kılıç*

Doç.Dr.M.Ferit GÜRSU  
Biyokimya A.B.D. Bşk.

**Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç.Dr.M.Ferit GÜRSU  
Biyokimya A.B.D. Bşk.

**Danışman**

**Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri**

Doç.Dr.M.Ferit GÜRSU  
Biyokimya A.B.D. Bşk.

Doç.Dr. Bilal Üstündağ

Doç. Dr. Halit Canatan

Y. Doç. Dr. Saadet Akarsu

Y. Doç. Dr. Damis Çolak

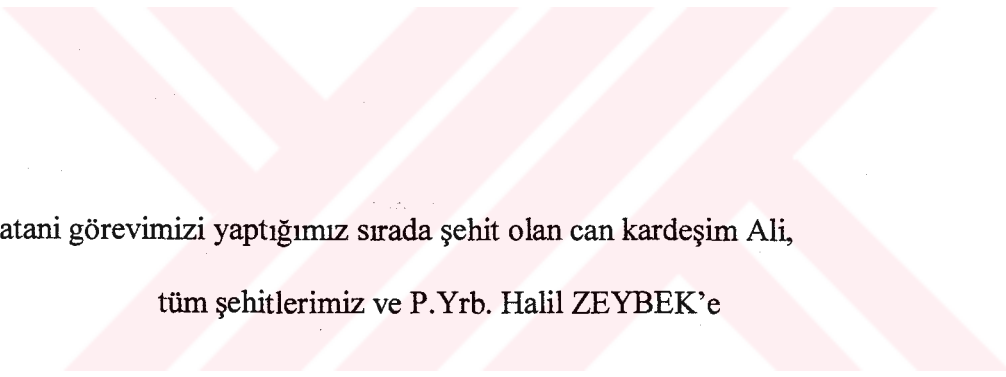
*[Signature]*

*[Signature]*

*[Signature]*

*[Signature]*

*[Signature]*



Vatani görevimizi yaptığımız sırada şehit olan can kardeşim Ali,  
tüm şehitlerimiz ve P.Yrb. Halil ZEYBEK'e

## TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana her konuda yardımcı olan deneyimlerinden faydalandığım, desteğini her zaman yanımda bulduğum, bilgi ve becerilerimin artmasında büyük katkıları olan değerli hocam Doç. Dr. M. Ferit GÜRSU'ya teőekkürü borç bilirim.

Çalışmalarım esnasında ve eğitimim sırasında tüm katkılarından dolayı Anabilim Dalımızda görev yapmakta olan değerli hocalarım ve asistan arkadaşlarım ile Kadın Doğum Anabilim Dalı öğretim üyesi Y. Doç. Dr. Hüsnü ÇELİK'e sonsuz teőekkür ederim. Bu çalışmayı 426 nolu proje ile destekleyen Fırat Üniversitesi Araştırma Fonu (FÜNAF) yönetici ve personeli ile tüm hayatım boyunca beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan aileme ve eşime teőekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

		Sayfa No
1	ÖZET	1
2	ABSTRACT	2
3	GİRİŞ	3
3.1	Ateroskleroz	5
3.1.1	Patogenez	5
3.2.	Koroner kalp hastalığı risk faktörleri	7
3.2.1.	Değiştirilemez risk faktörleri	7
3.2.1.1.	Yaş	7
3.2.1.2.	Cinsiyet	7
3.2.1.3.	Ailesel yatkınlık	8
3.2.2.	Değiştirilebilir risk faktörleri	8
3.2.2.1.	Sigara	8
3.2.2.2.	Hipertansiyon	8
3.2.2.3.	Diabetes mellitus	9
3.2.2.4.	Diyet	9
3.2.2.5.	Obezite	10
3.2.2.6.	Sedanter yaşam	10
3.2.2.7.	Hiperlipidemi	10
3.2.2.7.1.	Fosfolipitler	11
3.2.2.7.2.	Trigliseritler	11
3.2.2.7.3.	Kolesterol	12

3.2.2.7.4.	Lipoproteinler	14
3.2.2.7.5.	Şilomikronlar	14
3.2.2.7.6.	VLDL	14
3.2.2.7.7.	IDL	14
3.2.2.7.8.	LDL	14
3.2.2.7.9.	HDL	15
3.2.2.7.10.	Apolipoprotein A	15
3.2.2.7.11.	Apolipoprotein B	15
3.2.2.8.	Psikososyal etkenler	16
3.3.	Yeni risk faktörleri	17
3.3.1.	Homosistein	18
3.3.1.1.	Homosistein metabolizması	19
3.3.1.1.1.	Transsülfürasyon	20
3.3.1.1.2.	Remetilasyon	20
3.3.1.2.	Homosistein formları	23
3.3.1.2.1.	Homosistein-sistein karışımı olan disülfid	23
3.3.1.2.2.	Total, proteine bağlı ve serbest homosistein	23
3.3.1.3.	Homosistein düzeyleri ve ölçümü	24
3.3.1.3.1.	Oral metiyonin yükleme testi	24
3.3.1.3.2.	Örneklerin toplanması ve saklanması	24
3.3.1.3.3.	İdrar homosistein düzeyleri	25
3.3.1.4.	Hiperhomosisteinemi nedenleri	25
3.3.1.4.1.	Genetik nedenler	26

3.3.1.4.2.	Edinsel nedenler	28
3.3.1.4.2.1.	Vitamin eksiklikleri	28
3.3.1.4.2.1.1.	Folat metabolizması ve eksikliği	28
3.3.1.4.2.1.2.	Vitamin B12 (kobalamin) eksikliği	29
3.3.1.4.2.2.	Kronik hastalıklar	31
3.3.1.4.2.3.	Fizyolojik nedenler	32
3.3.1.4.2.4.	İlaçlar	32
3.3.1.5.	Homosistein, koroner arter ve hastalıklar	32
3.3.1.6.	Hiperhomosisteinemi etki mekanizması	33
3.3.1.7.	Hiperhomosisteinemi tedavisi	35
3.3.4.	Lipoprotein(a)	36
3.3.5.	VonWillebrand faktör	37
4.	GEREÇ VE YÖNTEM	39
5.	BULGULAR	46
6.	TARTIŞMA	64
7.	KAYNAKLAR	77
8.	ÖZGEÇMİŞ	84

## TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
<b>Tablo 1.</b> Lipoproteinler ve temel görevleri	16
<b>Tablo 2.</b> Plazma homosistein düzeyleri	19
<b>Tablo 3.</b> Hiperhomosisteinemi nedenleri	26
<b>Tablo 4.</b> Çalışmadaki alt gruplar	40
<b>Tablo 5.</b> Hasta ve kontrol grubuna ait klinik ve lipit parametreler	47
<b>Tablo 6.</b> KKH yönünden çoklu riske sahip grup ile sağlıklı grubun parametreleri	49
<b>Tablo 7.</b> Homosistein ve diğer lipit parametreleri arasındaki bağıntı analizi	50
<b>Tablo 8.</b> Lp(a) ve diğer lipit parametreleri arasındaki bağıntı analizi	53
<b>Tablo 9.</b> VWF ve diğer lipit parametreleri arasındaki bağıntı analizi	53
<b>Tablo 10.</b> KKH alt gruplarına ait parametreler	57

## ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. Aterosklerozun gelişim aşamaları	7
Şekil 2. KKH'na bağlı ölümlerin ve serum kolesterol düzeylerinin bazı ülkelere göre dağılımı	12
Şekil 3. Lipoproteinlerin aterosklerozdaki rolü	17
Şekil 4. Metiyonin metabolizmasının kükürtlü amino asitleri	21
Şekil 5. Homosistein döngüsü	22
Şekil 6. Homosistein formları	23
Şekil 7. Folik asit reaksiyonları	28
Şekil 8. Hasta grubunda homosistein ve VWF düzeyleri	50
Şekil 9. KKH olan grupta homosistein dağılımı	51
Şekil 10. KKH olan grupta Lp(a) dağılımı	51
Şekil 11. KKH olan grupta VWF dağılımı	52
Şekil 12. KKH olan gruplar ile kontrol grubu homosistein düzeyleri	58
Şekil 13. KKH olan gruplar ile kontrol grubu Lp(a) düzeyleri	59
Şekil 14. KKH olan gruplar ile kontrol grubu VWF düzeyleri	59
Şekil 15. KKH olan gruplar ile kontrol grubu ApoA düzeyleri	60
Şekil 16. KKH olan gruplar ile kontrol grubu ApoB düzeyleri	60
Şekil 17. KKH olan gruplar ile kontrol grubu HDL düzeyleri	61
Şekil 18. KKH olan gruplar ile kontrol grubu kolesterol düzeyleri	61
Şekil 19. KKH olan gruplar ile kontrol grubu LDL düzeyleri	62
Şekil 20. KKH olan gruplar ile kontrol grubu trigliserit düzeyleri	62
Şekil 21. KKH olan gruplar ile kontrol grubu VLDL düzeyleri	63

## KISALTMALAR

ACAT: Ail KoA Kolesterol Ail Transferaz

ApoA: Apolipoprotein A

ApoB: Apolipoprotein B

DM: Diabetes Mellitus

DYA: Doymuş yağ asitleri

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HT: Hipertansiyon

IDDM: İnsüline bağımlı diyabet

IDL: Orta dansiteli lipoproteinler

KKH: Koroner kalp hastalığı

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

Lp(a): Lipoprotein(a)

MONICA: Monitoring of trends and determinants in cardiovascular disease

MRFIT: Multiple risk factor intervention trial

MS: Metiyonin sentaz

MTHFR: Metilen tetrahidrofolat redüktaz

NCEP: National cholesterol education program

NIDDM: İnsüline bağımlı olmayan diyabet

PROCAM: Prospective cardiovascular münster study

TEKHARF: Türk erişkinleri kalp hastalığı ve risk faktörleri

TG: Trigliserit

VKİ: Vücut kitle indeksi

VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein

VWF: VonWillebrand Faktör

## 1. ÖZET

Koroner kalp hastalığı (KKH)'na yol açan nedenler ve bu nedenlerin ortadan kaldırılması yaşamsal açıdan çok önemlidir. Özellikle plazma homosistein düzeylerindeki yüksekliğin KKH'na yakalanma riskini arttırdığına dair pek çok çalışma yapılmış, ancak plazma homosistein düzeylerindeki yükselme sonucu oluşan mekanizma tam olarak açıklanamamıştır. Bu amaçla kardiyojji kliniğinde koroner nedenlere bağılı olarak yatan ve tekli risk faktörü içeren (diyabetik, hipertansif, sigara içen, diyabetik hipertansif ve risk içermeyen) 72 koroner kalp hastası ve bunların ikinci derece yakınlarında (52 sağlıklı birey) yeni risk faktörlerinden plazma homosistein, vonWillebrand faktör ve lipoprotein(a) ile serum lipit bileşenlerinin düzeyleri araştırılmış ve lipit düzeyleri ile yeni risk bileşenlerinin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Plazma homosistein, vonWillebrand faktör ile lipoprotein (a) ve lipit düzeylerini değıştirdiğı belirlenen yaş, cinsiyet, beslenme ve vücut kitle indeksleri gibi faktörleri elimine etmek için 50 yaş grubu erkek ve vücut kitle indeksleri (VKİ) aynı olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Sonuçlar incelendiğinde tekli risk gruplarına sahip koroner kalp hastasında homosistein, vonWillebrand faktör ile lipoprotein(a) ve kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), orta dansiteli lipoprotein (IDL), trigliserit, apolipoproteinA (apoA), apolipoproteinB (apoB) düzeylerinde kontrol grubu sonuçlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Alt grupların plazma homosistein, vonWillebrand faktör ve lipoprotein(a) düzeylerini risk içermeyen grup ile karşılaştırdığımızda ise diyabetik hipertansif grup haricinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilememiştir. Gruplar arasında bağıntı analizi yapıldığında ilgi çeken bir nokta ortaya çıkarılmış, plazma homosistein düzeylerindeki artışa paralel olarak plazma vonWillebrand

faktör düzeylerinde de artış olduğu bulunmuştur ( $r=0.408$ ,  $p<0.05$ ). KKH'da plazma homosistein düzeylerindeki yükselme koagülasyon sisteminde bozulmaya yol açmaktadır.

Sonuç olarak plazma homosistein, vonWillebrand faktör ve lipoprotein(a) düzeylerinin beslenme koşulları, VKİ'leri benzer olan ve bölgemizde yaşayan ortalama 50 yaşlarındaki erkek hastalarda önemli bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Özellikle plazma homosistein ve vonWillebrand faktör düzeyleri yüksek olan hastaların korunmasına yönelik tedbirler alınması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Koroner Kalp Hastalığı, Dislipidemi, Homosistein, von Willebrand faktör, Lipoprotein(a).

## 2. ABSTRACT

Reasons behind development of coronary heart disease (CHD) and their elimination are vitally important for life. There are several studies indicating that elevated plasma homocysteine levels result in increased risk for CHD, nevertheless exact mechanisms resulting from increased plasma homocysteine levels needed to be clarified. For these purpose, levels of plasma homocysteine, a new risk factor, vonwillebrand factor (vWb) and lipoprotein(a) and serum lipid components were determined and compared in 72 CHD patients who were hospitalized in our cardiology clinic and their second degree relatives (52 healthy individuals). CHD patients were chosen to have single risk factor (diabetes, hypertension, smoking, diabetic hypertension and without risk). In order to eliminate factors (age, sex, diet, BMI etc.) affecting plasma homocysteine, vWb factor and lipoprotein (a) levels; male patients with similar obesity and age group (mean age 50 years ) were recruited in to the study. Upon examination of results, homocysteine, vWb factor, Lp(a) and lipid (cholesterol, LDL, HDL, VLDL-cholesterol, triglyceride, apoA, apoB) levels were found to be statistically significantly high in CHD patients with single risk factor group compared to controls ( $p < 0.05$ ). When levels of homocysteine, vWb factor and Lp(a) in subgroups were compared with the group without risk, except diabetic hypertensive group, there was no statistically significant differences. When relationship among the groups were examined, an interesting relationship was discovered; plasma vWb factor levels were increasing parallel to plasma homocysteine levels ( $r = 0.408$  ,  $p < 0.05$ ). Increase in plasma homocysteine levels in CHD patients causes irregularities in coagulation system.

In conclusion, in male patients living in Elaziğ and vicinity with similar age (mean age 50 years), diet and BMI; plasma homocysteine, vWb factor and Lp(a) levels were determined to be risk factors. Therefore, precautions must be taken for patients especially with high plasma homocysteine and vWb factor levels.

Key words: Coronary heart disease, Dislipidemia, Homocysteine, vonWillebrand factor, Lipoprotein(a).

### 3. GİRİŞ

Günümüzde koroner kalp hastalığı (KKH), bir çok ülkede olduğu gibi ülkemizde de ölüm nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır. Toplumumuzdaki her altı kişiden birisi 60 yaşından önce, koroner kalp hastalığı nedeniyle ölmektedir (75). Bu nedenle KKH, mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerindedir. Avrupa ülkelerinde KKH sıklığı araştırıldığında, 40 yaş üzerindeki erkeklerde ve 60 yaş üzerindeki bayanlarda ölüm nedenleri arasında birinci sırada yer aldığı saptanmıştır (88). KKH'nın nedenleri ve korunma yolları ilgili çeşitli epidemiyolojik çalışmalar yapılmıştır. İlk kez Amerika Birleşik Devletleri'nde "Ulusal Kolesterol Eğitim Program (National Cholesterol Education Program; NCEP)"da KKH için risk faktörleri tanımlanmış, korunmaya yönelik hedefler belirlenmiş ve tedavi programları hazırlanmıştır (55).

Framingham çalışmasında da risk faktörleri tanımlanmış; sigara içimi, serum HDL kolesterol düzeylerinin düşüklüğü, hipertansiyon, serum kolesterol düzeylerinin yüksekliği ile diabetes mellitusun en önemli risk faktörleri olduğu ortaya çıkartılmıştır (8).

KKH, koroner arterlerde tıkanmaya bağlı olarak miyokardın beslenememesi sonucunda iskemiye bağlı patolojik olaylar olarak tanımlanmaktadır. KKH etiolojisinde bir çok etken rol oynamakta ve en çok ateroskleroz suçlanmaktadır. KKH ile ilgili iki tür korunma şekli vardır. Primer korunma KKH olmayan kişilerde hastalığın gelişimini engellemek için risk faktörlerini kontrol altına almak, sekonder korunma ise KKH bulunanlarda tekrarlayıcı koroner olayları engellemek ve koroner kalp hastalığına bağlı mortaliteyi azaltıcı tedavileri düzenlemektir (27). Günümüzde arter duvarında lipid birikiminin azaltılması ve fiziki/hemodinamik hasarın azaltılması gibi yöntemler uygulanırken konunun birçok kişiyi kapsamaması nedeni ile

geleceğe yönelik olarak çeşitli önleme çalışmalarının yapıldığı görülmektedir. Bunlardan antioksidanlar kullanılarak oksidatif stresin azaltılması, insülin rezistansının azaltılması, lipoprotein(a) düzeyleri ile homosistein düzeylerinin azaltılması, proaterojenik stokin veya büyüme faktörlerinin azaltılması, aterosklerotik plak içerisine inflamatuvar hücre girişinin engellenmesi ve proteoglikan sentezinin inhibisyonu gibi KKH oluşumunu ve ilerlemesini engelleyici koruma çalışmaları yapılmaktadır (57).

### **3.1 ATEROSKLEROZ**

Ateroskleroz kronik, ilerleyici, lipitten zengin santral bölüm içeren, intimada yer alan yağlı fibröz plaklarla karakterizedir. Diğer şekli ise çok daha az görülen ve musküler arterlerin mediasında kalsifikasyonlar ile karakterize Mönckebergin sklerozudur (79).

Aterosklerozdaki temel lezyon lümeneye doğru genişleyen, altındaki mediayı zayıflatan, tromboza zemin hazırlayan ve aterom adı verilen intimal yerleşimli plaklardır. Koroner arterlerde ateroskleroz sonucu daralma, bu olayın sonucunda da azalan kan akımına bağlı olarak dokularda iskemik değişiklikler olmakta ve KKH meydana gelmektedir. Aterosklerozun en sık görüldüğü yerler koroner ve serebral arterler ile aortadır (79).

Ateroskleroz Bağımsız Devletler Topluluğu, Avustralya, Avrupa ve Kuzey Amerika gibi gelişmiş kıtalarda çok sık gözlenirken Afrika ve Asya gibi kıtalarda daha az görülmektedir. Bu duruma diyetin doymuş ve doymamış yağ asitleri içeriği neden olarak gösterilmektedir (24).

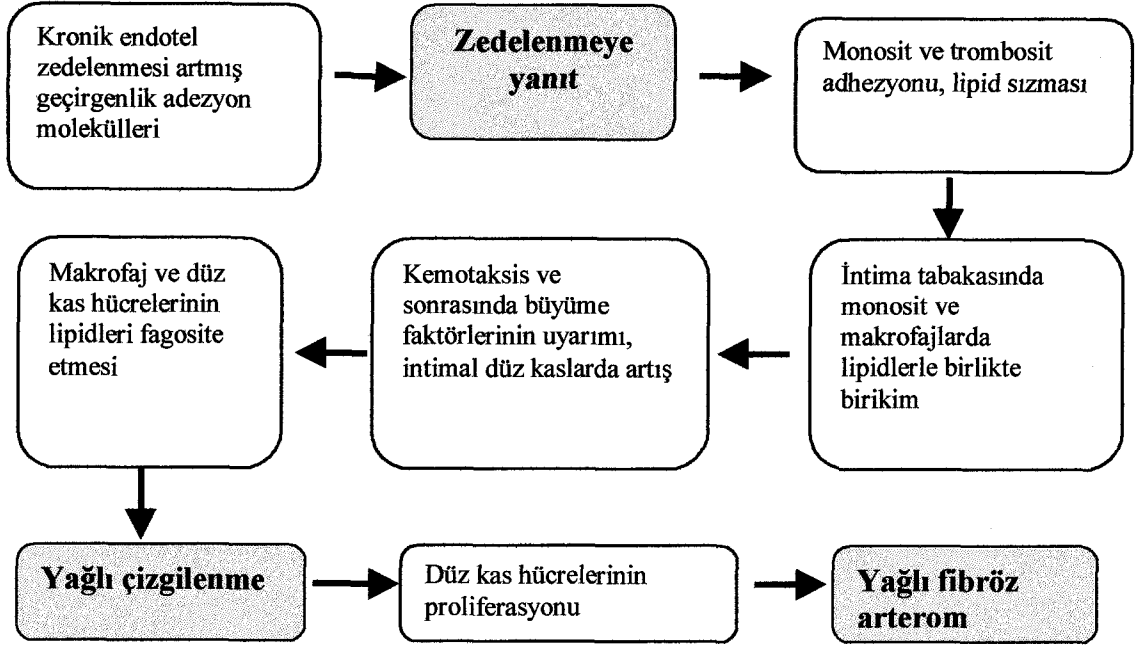
#### **3.1.1 Patogenez:**

Patogeneze ait bir çok teori olmasına rağmen günümüzde en kabul göreni “zedelenmeye yanıt” teorisidir. Bu teori şu şekilde sınıflandırılmıştır (29):

1. Endotelin fonksiyon bozukluğuna yol açan nedenlere maruz kalması ve sonuçta permeabilite artışı olması ve endotelde fokal, hafif zedelenme alanlarının oluşması.
2. Aterogenez oluşumunda başlıca faktörlerden olan LDL, okside LDL, VLDL gibi lipidlerin zedelenmiş endotele ulaşmaları ve bölgesel olarak toplanması.
3. Bu bölgesel alanlara monosit ve makrofajların göç etmesi, T lenfositlerin ve düz kasların aktive olması.
4. İntimadaki aktive ve proliferen olan düz kas hücrelerinin tüm hücrelerle birlikte bağ dokusu oluşturmaları gibi çeşitli nedenlere bağlı olarak endotel zedelenmesi oluşması.

Sonuçta bütünlüğü bozulan endotelde geçirgenlik artmakta, böylece lipidler ve kanda dolaşan hücreler (makrofaj, monosit) subendotelyal aralığa girerek makrofajlar tarafından fagosite edilmekte ve böylece köpüksü hücreler oluşmaktadır. Köpüksü hücreler de birleşerek aterosklerozun temel lezyonu olan yağlı çizgilenmeleri oluşturmaktadır. Daha sonra köpüksü hücrelerin çevresinde düz kas hücreleri proliferen olarak yağlı fibro-ateroma dönüşmektedir. Bu lezyona sonraki aşamalarda kollajen, elastin ve proteoglikan eklenmekte, fibröz kep meydana gelmekte, tüm bu olayların neticesinde ise olgun ateromatöz plaklar oluşmaktadır (29).

Aterosklerotik plakların olduğu yerde trombüs oluşmakta, bu oluşan trombüsler emboliye neden olmaktadır. Ayrıca ileri evrelerde lezyonlar aşırı derecede kalsifiye olarak arterler daralmaktadır (şekil 1). Endotel bütünlüğünün bozulması kanın laminar olan akımını, tırbülan akıma dönüştürmekte ve sonuç olarak kanın endotele adezyonu artmakta, böylece trombüs oluşumu kolaylaşmaktadır. Aterogenezde şekil 1'de sunulan bütün bu durumlarda adhezyon molekülleri, selektinler, belirgin lenfosit infiltrasyonu ile hücreyel lipoprotein geri emilimi ve sitokinlerin meydana çıkışını regüle eden faktörler pek iyi bilinmemektedir.



Şekil 1. Aterosklerozun gelişim aşamaları (79).

## 3.2 KORONER KALP HASTALIĞI RİSK FAKTÖRLERİ

### 3.2.1 Değiştirilemez risk faktörleri

**3.2.1.1 Yaş:** KKH, hem erkeklerde hem de kadınlarda yaşla birlikte baskın olarak artmaktadır. Kadınlarda özellikle menapozdan sonra östrojenin azalmasına bağlı olarak bu oran daha da artmaktadır. Yaşlanma ile birlikte aterojenik lipidlerin yüksekliği ve yaşlanma ile KKH insidansı arasında pozitif ilişkinin varlığı gösterilmiştir. Ancak yaşlılarda çeşitli serum lipoprotein- kolesterol fraksiyonlarının dağılımı hakkında çok az bilgi mevcuttur. Yaşlanma ile total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeylerinde artış 55 yaş üzerinde durmakta, 65 yaş üzerinde ise giderek azalmaktadır. Halbuki 60 yaş ve üzeri yaşlıları kapsayan bir çalışmada yüksek serum homosistein düzeyleri oldukça dikkat çekmektedir (20,47).

**3.2.1.2 Cinsiyet:** Çoğu yaşta diğer risk faktörleri elimine edildiğinde erkeklerde KKH daha fazla görülmektedir (62). Ancak ileri yaşlarda özellikle menapozdan sonra kadınlardaki hormonal değişimlere bağlı olarak risk eşitlenmektedir.

**3.2.1.3 Ailesel yatkınlık:** KKH etiolojisinde genetik özelliklerin çok etkili olduğu bilinmektedir. Ailesel hiperkolesterolemi gibi dislipidemilerde KKH gelişme riski oldukça yüksektir. Aile öyküsü olan kişilerde KKH riskinin 12 kat daha arttığı belirtilmektedir (55). İkiz kardeşlerde yapılan çalışmalarda aterom plakların yerlerinin aynı olduğu saptanmıştır (40). KKH'nın ailesel risk faktörleri özgün gen mutasyonları olmaksızın kalıtım ve çevre faktörlerini birbirinden ayırmak oldukça zordur. Aile öyküsü olarak bilinen bu geniş risk faktörün dislipidemi ve trombotik eğilim sağlayan genler gibi birçok etmen aydınlatıldıkça koroner riski oluşturan özellikleri ortaya çıkmaktadır. Gelecekte gen tedavisi ve diğer müdahaleler yapılarak bu risk faktörünü düzenlemek mümkün olacaktır. Bir çok çalışmada önceden geçirilmiş kalp krizinin, oluşan iskemiye ve diğer nedenlere bağlı olarak KKH'nı arttırdığı da tespit edilmiştir (42).

### **3.2.2 Değiştirilebilir Risk Faktörleri**

**3.2.2.1 Sigara:** Sigara ile KKH ilişkisi uzun yıllardır bilinmektedir. Bu ilişki sigara kullanım süresine ve dozuna bağlı olarak artmaktadır. Sigara bırakıldıktan sonra risk giderek azalmakta ve birinci yılın sonunda % 50'ye düşmekte, onuncu yılın sonunda ise risk ortadan kalmaktadır (48). Bir başka çalışmada sigaranın KKH riskini 2-3 kat arttırdığı saptanmıştır (78). Sigara, lipidlerin özellikle LDL-kolesterolün oksidasyonunu sağlamakta ve bu da arter duvarına zararlı etki yapmaktadır (21). Zararlı etkilerinden diğer birisi ise sigara içimiyle oluşan karbonmonoksit ve nikotinin etkisiyle endotel zedelenmesi ve ateroskleroza zemin hazırlayan arterom plak oluşumunun arttırılmasıdır.

**3.2.2.2 Hipertansiyon:** Sistolik kan basıncının > 140mmHg, diastolik kan basıncının > 90mmHg olmasına hipertansiyon denilmektedir. KKH için oldukça güçlü bir risk faktörüdür. Hipertansiyon endotel disfonksiyonu yaparak vazodilatör yanıtı

azaltmakta ve bunlara bağımlı olan mekanizmaları aktive ederek ateroskleroza neden olmaktadır. Sistolik ve diastolik kan basıncı artımı ile KKH mortalitesi arasında güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır (87,98). Özellikle orta yaş kadınlarda KKH açısından hipertansiyon önemli bir etkidir.

**3.2.2.3 Diabetes Mellitus:** Hem tip 1 hem de tip 2 diabetes mellitus (DM) KKH ile yakından ilişkilidir. DM, özellikle kadınlarda kardiovasküler hastalıkların oluşumunda çok önem taşımaktadır. Tip 2 diabetikler, tip 1 diabetiklere oranla daha fazla kardiovasküler riske sahiptir. DM endotelde proteinlerin non-enzimatik glikolizasyonuna neden olarak yapıyı hasara uğratmakta, ayrıca LDL kolesterolün oksidasyonunu ve köpük hücre oluşumunu arttırmaktadır. DM genellikle hipertrigliseridemi, hipertansiyon ve obezite gibi risk faktörleri ile birlikte dir. Diabetes mellitusda ateroskleroz, diyabetik olmayanlara oranla daha erken yaşlarda başlamakta ve daha hızlı seyir göstermektedir (1).

**3.2.2.4 Diyet:** Diyet, KKH için önemli risk faktörüdür. Diyette yer alan doymuş yağ asitleri (DYA) kolesterolü arttırmaktadır. DYA yerini doymamış yağ asitlerinin alması ile serum LDL kolesterol düzeyleri azalmakta, HDL kolesterol düzeyleri ise değişmemektedir. DYA ile kompleks karbonhidratlar yer değiştirdiğinde hem HDL, hem de LDL kolesterol düzeyleri azalmakta ancak LDL/HDL kolesterol oranı değişmemektedir. Diyette yüzde dördten az alınan doymamış yağ asitlerinin KKH riskinde anlamlı bir artışa neden olduğu belirtilmektedir (76). İki birim poliansatüre yağ, bir birim satüre yağın etkisini karşıladığından KKH'ni önlemek açısından diyet mutlaka doymamış yağ asiti içermelidir (55). Diyette sebze ve meyveler de bulunmalıdır. Özellikle sebzeler antioksidan vitaminler açısından zengin olup KKH'ni azaltıcı yönde etki etmektedir.

**3.2.2.5 Obezite:** Obezite, KKH için bağımsız bir risk faktörüdür. Obezite ideal vücut ağırlığının % 20 daha fazlası olarak tanımlanmaktadır. Son zamanlarda obezite birimi olarak vücut kitle indeksini kullanmak yaygın hale gelmiştir. Bu ölçüt vücut ağırlığının boyun karesine oranıyla bulunmaktadır. Obezite, KKH için risk faktörleri olan hipertansiyon, diabet, serum trigliserid düzeylerinin yüksekliği ve HDL düzeylerinin azalmasına olumsuz etki yapmaktadır. Vücut kitle indeksinin bir birim artışı % 4-5 daha fazla KKH'na neden olmaktadır (49).

**3.2.2.6 Sedanter yaşam:** Fiziksel inaktivitenin KKH ile yakın ilişkide olduğu saptanmıştır (101). Düzenli olarak yapılan fiziksel aktivitenin vücut ağırlığı, kan basıncı, plazma lipitleri ve glukoz metabolizması üzerine olumlu etkileri bir çok araştırmada ortaya konulmuştur (6). Her defasında 20 dakikadan fazla süren egzersizin sürekli ve haftada en az 3-4 gün olması halinde KKH riskinin önemli ölçüde azaldığı belirtilmektedir (25).

**3.2.2.7 Hiperlipidemi:** KKH'na en fazla yol açan risk faktörü olarak bilinmektedir. Plazma lipidleri genelde dört ana gruba ayrılmaktadır. Bunlar; yağ asitleri, kolesterol ve kolesterol esterleri, fosfolipidler ve trigliseridler olarak bilinmektedir. Yağ asitleri, C zincirinin uzunluğu, çift bağın sayısı ve pozisyonu açısından farklılık göstermektedirler. Yağ asitleri doymuş (satüre) yani yapısında çift bağ içermeyen, doymamış yani yapısında bir ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asiti olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Monoansatüre yağ asitleri bir, poliansatüre yağ asitleri birden daha fazla çift bağ içermektedir. Yağ asitleri plazmada serbest ve albümine bağlanarak ya da lipoproteinler aracılığı ile kompleks lipidler halinde taşınırlar. Hiperlipidemi dislipideminin bir parçası olup bir ya da daha fazla lipit fraksiyonunun plazmada normalden daha fazla miktarlarda bulunması olarak tanımlanmaktadır. Hiperlipidemi, KKH'nın oluşumunda çok önemli faktör olarak bilinmektedir.

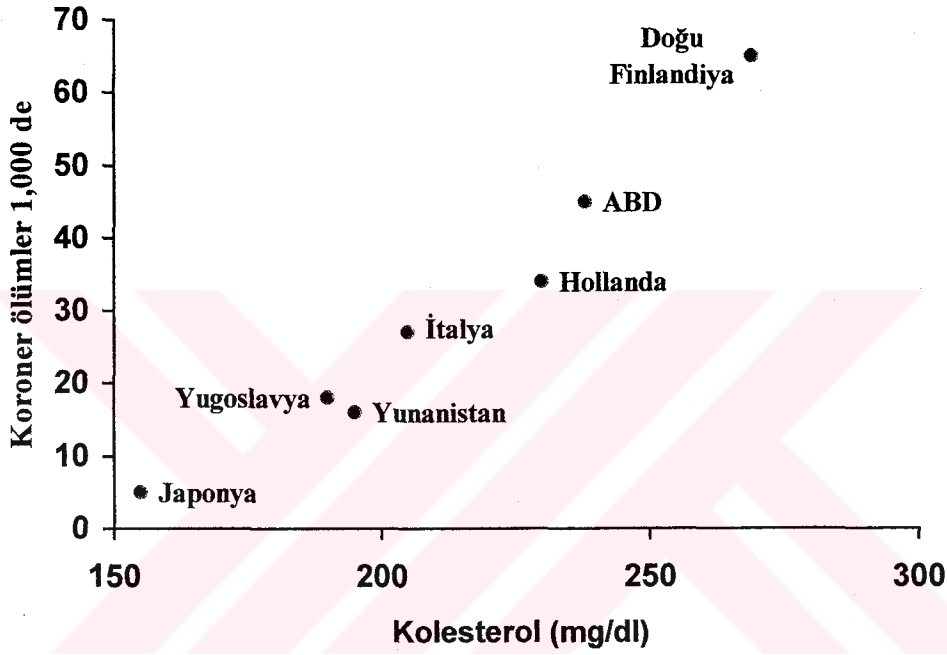
Dislipidemiler değişik araştırmacılar tarafından farklı şekillerde tanımlanmıştır. Dislipidemi, lipit metabolizması bozukluklarında pirimer ve başka bir hastalığa bağlı olarak geliştiğinde sekonder diye iki ana gruba ayrılmaktadır. Sekonder dislipidemiler daha sık görülür ve altta yatan neden ortadan kaldırılmadıķça ciddi tehlike doğurur. Dislipidemilerin değerlendirilmesinde laboratuvar incelemeleri önemli yer tutmaktadır. Çünkü lipit düzeylerinde bozukluk olan kişilerin çoğu asemptomatiktir (77).

**3.2.2.7.1 Fosfolipitler:** Fosfolipitlerde ana yapıyı gliserol oluşturmaktadır. Gliserolün  hidroksil grubunun ikisi yağ asidleri ile diğeri ise fosfat ile esterleşmiş olarak bulunmakta, bu yapı fosfatidik asit olarak adlandırılmaktadır. Fosfatidik asit, etonalamin, kolin, serin gibi hidrofilik moleküller ile birleşerek memeli dokularında fosfatidilkolin (lesitin), fosfatidilserin, fosfatidiletanolamin (kefalin) gibi molekülleri oluşturmaktadır (101).

**3.2.2.7.2 Trigliseritler:** Vücutta en çok bulunan kompleks lipitlerdir. Yağ asitlerinin depolanma şeklidir. Trigliseritler (TG) bir gliserol molekülüne esterleşmiş  yağ asidi molekülünden oluşmaktadır. Hipertrigliserideminin KKH için risk faktörü olup olmadığına dair bir çok çalışma yapılmıştır. Framingham çalışmasında yüksek trigliserit düzeylerinin kadınlarda KKH için risk oluşturduğu gösterilmiştir (13). Ülkemizde KKH risk faktörlerini araştıran Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı Risk Faktörü (TEKHARF) alışmasında 1736 kişide TG tayini yapılmış bunların % 7'sinde KKH saptanmıştır (75). Yaş ve HDL kolesterol oranları dikkate alınarak erkek ve kadınlarda TG düzeylerine göre dört gruba ayrılmışlar ve kadınlarda aterojeniteyi yansıtan TG düzeyinin 140-212 mg/dl olduğu bulunmuştur. TG düzeyi < 140 mg/dl olan grup ile 170-250 mg/dl olan grup karşılaştırıldığında 140 mg/dl nin

üzerindeki trigliserit düzeylerinin KKH riskini özellikle kadınlarda % 71 oranında arttığı tespit edilmiştir (75).

**3.2.2.7.3 Kolesterol:** Kolesterol, dokularda ve plazma lipoproteinlerinde serbest kolesterol ya da uzun zincirli yağ asitleriyle kompleks yapmış şekli olan ester kolesterol olarak bulunmaktadır. İnsanlarda total plazma kolesterolü, yaklaşık olarak 4-6.5 mmol/L dir (77).



**Şekil 2.** Koroner kalp hastalığına bağlı ölümler ve serum kolesterol düzeylerinin bazı ülkelere göre karşılaştırılması (95).

Vücuttaki kolesterol diyetle alınan kolesterol ve endojen kolesterol olarak iki kaynaktan gelir. Diyet kolesterolünün tamamı hayvansal kaynaklı olup bitkiler kolesterol içermezler. Endojen kolesterol ise karaciğer, deri, adrenal, beyin ve barsaklar gibi çok çeşitli hücrelerde üretilmektedir. Japonya gibi deniz ötesi ülkelerde gıda rejimi deniz ürünlerine dayanmakta olduğundan mortalite oranı da azalmaktadır. Plazmada kolesterol, lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) enzimi ile esterleştirilmekte bu enzim de apoA-I taşıyan HDL alt grupları ile birlikte bulunmaktadır. HDL'deki kolesterol esterleştiğinde dokulardaki kolesterolü bağlayıp

HDL<sub>2</sub> vasıtasıyla karaciğere taşınmakta, buna “tersine kolesterol taşınımı” denilmektedir. Plazmada kolesterol seviyeleri LDL reseptörleri aracılığıyla düzenlenmektedir. LDL reseptörleri hücre membranında kltrin adı verilen cep tarzı oluşumlarda bulunmaktadır. Bu reseptörlere bağlanan kolesterol reseptörlerle birlikte endositozla lizozomlara alınmakta ve burada bir dizi reaksiyondan sonra parçalanmaktadır. Açıl koa kolesterol açıl transferaz (ACAT) enzimi ile kolesterol hücre içinde esterleştirilmekte esterleşen kolesterol karaciğerde hormonlar ya da safra asitleri gibi diğer steroidlerin yapımında kullanılmaktadır. Serbest kolesterol genellikle hücre memranlarında olduğu halde, ester kolesterol, arterom plaklarında ve plazmada bulunmaktadır. Bu nedenle ateroskleroz açısından esterleşmiş kolesterol serbest kolesterole oranla daha önemlidir. Kolesterol ile KKH arasındaki pozitif ilişki çok iyi bilinmesine rağmen, KKH gelişenlerin %80’inin serum kolesterol düzeylerinin hastalık gelişmeyenler ile aynı olduğu ve çoğunun çok yüksek kolesterol düzeyinin olmadığı da bilinmektedir (95). Kolesterol düşürücü tedavinin aterosklerotik olayları %50 oranında geriletmediği belirtilmesine rağmen, tedaviden en fazla yararlanacak olacak kişileri tespit ederek tedavi için hedef kitlesi belirlemek, son zamanlarda üzerinde durulan konuların başında yer almaktadır (32).

**3.2.2.7.4 Lipoproteinler:** Kompleks lipitler, kanda lipoprotein adı verilen suda çözünür makromolekül kompleksleri halinde taşınmaktadırlar. Lipoproteinlerin genel fonksiyonu çözünmeyen lipitlerin kanda çözünebilir lipit ve protein şeklinde taşınması için görev almasıdır (Tablo 1). Bu lipitler arasında kolesterol ve esterleri, trigliseritler, fosfolipitler bulunmaktadır. Lipoproteinlerle ilişkili olan ve yüzeylerinde bulunan protein yapısındaki moleküllere ise apolipoproteinler denmektedir. Bunların görevi ise lipoproteinlerin hücre yüzeyindeki reseptörlere

bağlanması, polar olmayan lipitlerin stabilizasyonu ve lipoproteinlerin metabolizmasıdır (38).

**3.2.2.7.5 Şilomikronlar:** Şilomikronlar, plazma lipoproteinlerinin en büyük olanlarıdır. Bu lipoproteinler, % 98-99 lipit, % 1-2 protein içerirler. Şilomikronlar, postprandial olarak bulunmakta, ince barsak epitel hücreleri tarafından üretilmektedirler. Yapılarında apo B-48, apo A-I, apo A IV, apo C ve apo-E bulunmaktadır. Metabolizmalarında lipoprotein lipaz enzimi etkilidir. Lipoprotein lipaz şilomikronlardaki trigliseritleri hidrolize ederek yağ asitlerinin oluşumunu sağlamaktadır. Bu yağ asitleri enerji deposu olarak yağ dokusunda ya da tekrar trigliserit oluşumunda kullanılmaktadır (77). Şilomikron kalıntıları karaciğerde apo-E reseptörleri aracılığı ile temizlenmektedir.

**3.2.2.7.6 Çok düşük dansiteli lipoprotein (Very low density lipoprotein, VLDL):** Bu partiküller, % 85-90 lipit ve % 10-15 proteinden oluşmaktadır. Karaciğer tarafından sentez edilmektedir. Yapılarında apo-B'nin hepatik formu olan apo-B100, apo-C ve apo-E bulunmaktadır. VLDL, daha çok lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz ile metabolize edilmektedir. Temel işlevi, karaciğer tarafından sentez edilen trigliseritleri periferik dokulara taşımaktır. Bu nedenle bazı VLDL tipleri aterojeniktir. Büyük kısmı kolesterolden zengin olan küçük parçacıklara (IDL) dönüşmektedir. VLDL, LDL için öncüdür (63,74).

**3.2.2.7.7 Orta dansiteli lipoproteinler (Intermediate density lipoprotein, IDL):** VLDL metabolizması sırasında oluşmaktadır. Plazmada oldukça az miktarlarda görülmektedir. LDL öncülü olarak kabul edilmektedir. Yapısında başlıca apo-B100 ve apo-E içermektedir. Plazmadan temizlenemediği durumlarda kalıntılar hastalığı olarak bilinen ateroskleroza yol açan hastalık meydana gelmektedir (79).

**3.2.2.7.8 Düşük dansiteli lipoproteinler (Low density lipoprotein, LDL):** LDL, plazmadaki kolesterolün yaklaşık % 70'ini taşımakta, yaklaşık olarak % 75 lipit ve % 25 protein içermektedir. Yapısında çok az miktarda apo-E bulunmasına karşın ana protein apo-B100'dür. VLDL'nin hidrolizi ile oluşmaktadır. LDL, hepatositler tarafından alınarak kandan temizlenmekte, bu olaya da hücre yüzeyinde bulunan LDL reseptörleri aracılık etmektedir. Kanda LDL düzeyleri arttığında subendotelial alanlardaki makrofajlar tarafından fagozite edilerek aterosklerozun temel lezyonu olan köpük hücrelerini ve dolayısı ile yağlı çizgilenmeyi oluşturmaktadır. LDL reseptörlerinin yapısının bozulması ya da LDL'nin kendi yapısının değişimi, kanda LDL düzeylerini yükseltmekte KKH için doğrudan risk oluşturmaktadır (38).

**3.2.2.7.9 Yüksek dansiteli lipoproteinler (High density lipoprotein, HDL):** HDL, küçük partiküller halindedir ve HDL<sub>2</sub> ve HDL<sub>3</sub> olmak üzere iki temel alt gruba ayrılmaktadır. Yaklaşık % 50 protein ve % 50 lipit içermektedir. HDL'de bulunan başlıca apolipoproteinler apo-AI, apo-AII, apo-C ve apo-E dir. Dolaşımdaki apo-E lerin yaklaşık % 50'si HDL'de bulunmakta olup bu fraksiyon HDL<sub>1</sub> olarak kabul edilmektedir. HDL karaciğer, barsaklar, şilomikron ve VLDL tarafından gelen yüzey maddesinden türetilmektedir (76). (Şekil 3). HDL, kolesterolü periferik dokulardan karaciğere taşımaktadır. Bu taşınım şekline 'ters kolesterol taşınımı' denilmektedir. HDL, ayrıca LDL'nin oksidasyonunu da azaltmakta, bu etkisiyle de aterosklerozdan dolayısı ile KKH'dan koruyucu etki göstermektedir (33).

**3.2.2.7.10 Apolipoprotein A :** HDL'nin iki ana proteini apoprotein A<sub>1</sub> ve apoprotein A<sub>2</sub> olarak tanımlanmaktadır. HDL'nin yaklaşık olarak % 60'ını apoprotein A<sub>1</sub> ve % 30'nu apoprotein A<sub>2</sub> oluşturmaktadır. Apolipoprotein A<sub>1</sub>, karaciğer ve barsakta üretilmekte olup plazmada kolesterolü esterleştirilen lesitin kolesterol açıl transferaz enziminin aktivasyonunu sağlamaktadır. Serumda apo-A<sub>1</sub> düzeylerinin düşük olarak

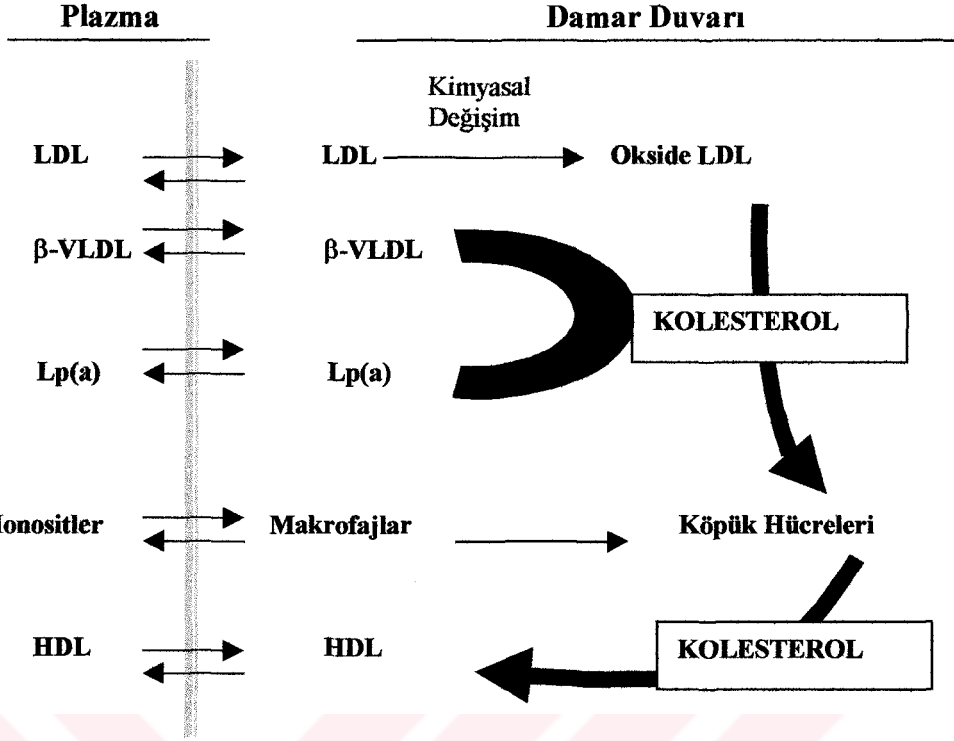
bulunmasının KKH riskini önceden belirlemede etkili bir parametre olduğu ileri sürülmektedir (38).

**3.2.2.7.11 Apolipoprotein B:** Apolipoprotein B (apo-B), insan plazmasında apo-B 48 ve apo-B 100 olmak üzere iki şekilde bulunur. Apo-B 100; LDL, VLDL ve IDL'nin yapısında bulunur. Apo-B 48 ise daha çok şilomikronların yapısında bulunmaktadır. Bir molekül lipoprotein partikülüne karşılık, bir molekül apo-B molekülü olduğundan plazmadaki ölçümü aterojenik lipoprotein partiküllerinin bir ölçütü olup aterosklerozun göstergesi olarak kabul edilmektedir (38).

**Tablo 1.** Lipoproteinler ve temel görevleri (79).

Lipid sınıfı	Tanımlama	Temel lipid içeriği	Temel bileşik apoproteinler
Şilomikron	Diyetle alınan trigliseridi barsaktan diğer dokulara taşımaktadır.	Diyetle alınan trigliserid, kolesterol	B48, C, E
Şilomikron artığı	Lipoprotein lipaz etkisi ile temizlenen trigliseridlerden arta kalan şilomikronlardır.	Diyetle alınan kolesterol	B48, C, E
Çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL)	Temel olarak trigliseriti olmak üzere az miktarda kolesterolü karaciğerden perifere taşımaktadır.	Endojen trigliserid	B100, C, E
Ara dansiteli lipoprotein (IDL)	Bir çok trigliseritin lipoprotein lipaz etkisi ile oluşan VLDL türevidir	Endojen kolesterol	B100, E
Düşük dansiteli lipoprotein (LDL)	IDL vasıtasıyla VLDL türevidir. Aterosklerozun en güçlü nedenlerinden birisidir	Endojen kolesterol	B100
Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)	Kolesterolü periferik dokulardan KC'ye taşımaktadır.	Kolesterol	A <sub>1</sub> , A <sub>2</sub> , E

**3.2.2.8 Psikososyal etkenler:** Günümüzde psikososyal faktörler oldukça önem taşımaktadır. Stres, KKH için oldukça önemli bir risk faktörüdür. Aşırı derecede saldırgan, aceleci ve yarışmacı özellikler gösteren tip ile rahat, telaşsız ve kolayca tatminkar olan tip karşılaştırıldığında birinci tip kişiliğin KKH olma riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır (58).



Şekil 3. Lipoproteinlerin aterosklerozdaki rolü (24).

### 3.3 YENİ RİSK FAKTÖRLERİ

Risk faktörleri fikri ve bunların KKH'nın sıklığı ile ilişkisi batı ülkelerinde yapılan epidemiyolojik incelemelerden doğmuştur. Özellikle endüstrileşmiş ülkelerde KKH sıklığının toplumun risk faktörleri anlatılarak bilinçlendirmesi ile KKH'na bağlı ölümlerde kayda değer azalmalar tespit edilmiştir. Çoğu zaman bir risk faktörü klinik olarak önemli bir hastalığın gelişme riskini önceden haber veren bir özellik mahiyetindedir. Bazı risk faktörleri ise KKH oluşumunda direkt olarak neden olabilirler. Geniş anlamda risk faktörü, hastalık gelişme riskini önceden bildirmesinin yanı sıra oluşumundan da sorumludur. Bu tanımlamaya uyan bir çok faktör olmasına karşın son zamanlarda üzerinde en çok durulan risk faktörleri serum homosistein, vonWillebrand faktör ve lipoprotein(a) düzeyleridir (36,89,104).

### 3.3.1 HOMOSİSTEİN

Hiperhomosisteineminin KKH'na neden olduğu 1962 yılında Dr.McCuly (66) tarafından homosistinürinin tanımlanmasıyla birlikte ortaya çıkmıştır. Günümüzde KKH'nın önceden belirlenmesine yönelik bir çok çalışma yapılmış, bir çok parametre araştırılmıştır. Bu çalışmalarda hiperlipideminin özellikle kolesterolün başlıca sorumlu faktör olduğu savına rağmen son yıllarda bazı koroner kaynaklı ölümlerde serum lipit düzeylerinin normal olması araştırmacıları başka faktörleri incelemeye yöneltmiştir. Amerika Birleşik Devletlerin de yapılan bir çalışmada KKH'dan dolayı ölenlerin sadece % 14'ünde kolesterol yüksekliği % 57' sinde ise serum homosistein düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (95). Daha sonra yapılan araştırmalarda KKH oluşumunda plazma homosistein düzeyi artışının, kolesterolden çok daha önemli bir parametre olduğu fikri ileri sürülmüştür (42). Homosistein, kükürt içeren ve proteinlerin yapısına katılmayan bir amino asit olup ilk kez 1932 yılında tanımlamıştır (14). Normal olarak diyetle alınmayıp, metiyonin metabolizması sırasında bir ara ürün olarak oluşmakta ve plazmada % 70-80'i albumine bağlı, diğer kısmı ise serbest halde bulunmaktadır (105). Serbest halde bulunan kısım stabil değildir, hemen homosistin ve sistein-homosisteine dönüşmektedir (94). Total homosistein düzeyi, hem bağlı olan kısmı hem de serbest olan kısmı yansıtmaktadır. 1962 yılında, mental retarde kişiler incelenmiş iki kardeşte homosistinüri saptanmıştır (14). Aynı yıllarda anomalili doğan ve mental retarde olan bir kısım bebeklerin idrarında homosistein tespit edilmiştir (26). Daha sonra araştırmacılar, araştırmalarını homosistinüri üzerine yoğunlaştırmışlar ve bu araştırmaların sonucunda Skovby ve arkadaşları (90), homosistinürili bir hastadan aldıkları karaciğer doku biyopsisinde sistatyonin beta sentaz eksikliğini saptamışlardır.

Araştırmacılar, homosistinüride mevcut olan homosistein ile hastalığın kliniği arasında bir ilişki olup olmadığını araştırdıklarında bu hastalarda tromboembolizm, prematür ateroskleroz, mental retardasyon gibi bulguların ortaya çıktığını ve bu bulgular ile serum homosistein düzeyleri arasında pozitif bir korelasyonun varlığını saptamışlardır (11). Daha sonraki yıllarda homosistein ölçümünde hassas tekniklerin geliştirilmesi ile homosistein serum düzeyinin bir çok hastalıkta gösterge olabileceği gösterilmiştir (Tablo 2). Hafif ile orta derecedeki hiperhomosisteinemi günümüzde kardiovasküler hastalığı olanlarda sıkça gözlenmektedir (35). Hiperhomosisteinemi, son yıllarda kalp-damar hastalıkları için sigara, hipertansiyon, şişmanlık ve dislipidemi üzerine bağımsız bir risk faktörü olarak eklenmiştir (24,60).

**Tablo 2.** Plazma homosistein düzeyleri (35).

<b>HAFİF FORM</b>	16-30 µmol/L
<b>ORTA FORM</b>	31-100 µmol/L
<b>ŞİDDETLİ FORM</b>	100 > µmol/L

Folat ve kobalamin (B<sub>12</sub>) vitaminleri ile de ilişkili olan homosisteinin bu vitaminlerin eksikliği sonucu oluşan nöral tüp defektlerinde yüksek düzeylerde olduğu saptanmıştır. KKH olan kişilerde serum homosisteini ile folat ve B<sub>12</sub> vitaminleri arasında negatif bir ilişki olduğu belirlenmiştir (93).

### **3.3.1.1 HOMOSİSTEİN METABOLİZMASI**

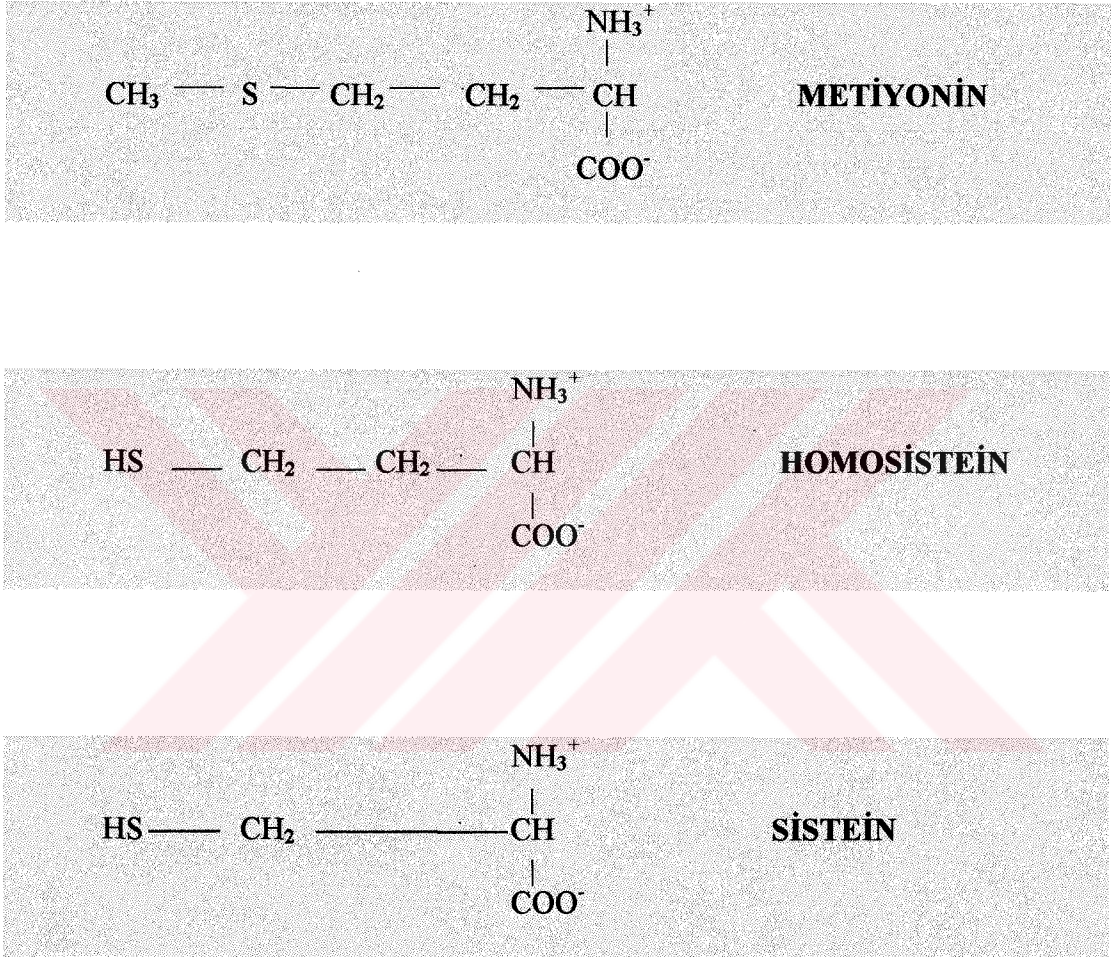
Homosistein, metiyonin metabolizması sırasında oluşmakta ve proteinlerin yapısına girmemektedir. Metiyonin, esansiyel bir amino asit olduğundan vücutta metiyoninden sentez edilen homosistein de kaynağı itibariyle esansiyel amino asitler arasında sayılmaktadır. Homosistein metabolizmasında remetilasyon ve transsülfürasyon olmak üzere başlıca iki yol vardır (68).

Homosistein metabolizmasında her iki yol aynı öneme sahip olup bu yollar yarı yarıya kullanılmaktadır. Diyetle alınan metiyonin, metiyonin adenziltransferaz enzimi ile demetile olarak metil vericisi olan S-adenozilmetiyonine, S-adenozilmetiyonin ise yapısında bulunan metili, glisin gibi metil alıcılarına vererek çoklu transferaz enzimleriyle S-adenozilhomosisteine dönüştürmektedir. S-adenozilhomosistein, hidrolaz enzimi tarafından homosistein ve adenezine ayrılmakta, meydana gelen homosistein ise hem remetilasyona girerek metiyonine, hem de serin ile birleşerek sistatyonine dönüşmektedir (31).

**3.3.1.1.1 Transsülfürasyon:** Bu yol özellikle ortamda fazla miktarda metiyonin varsa kullanılmakta ve sistatyonin oluşumu geriye dönüşümlü değildir. Böylece homosistein tekrar metiyonin öncülü olarak kullanılamamaktadır. Homosistein, serin amino asidi ile sistatyonin beta sentaz enzimi vasıtasıyla birleşerek sistatyonu oluşturmaktadır. Bu enzim kofaktör olarak B<sub>6</sub> vitamininin aktif formu olan pridoksal 5 fosfatı kullanmaktadır. Sistatyonin, gama sistatyonaz enzimi tarafından sisteyne ve alfa ketobütirata metabolize olmaktadır. Bu enzim de kofaktör olarak pridoksal fosfatı kullanmaktadır. Daha sonra oluşan sisteyn, glutatyonun yapısına girmekte ya da sülfata dönüşerek glikozaminoglikanların yapısına katılmaktadır. Diğer yandan homosistein ile birleşerek sisteyn-homosistein disülfid bileşiklerini de oluşturabilmektedir (104).

**3.3.1.1.2 Remetilasyon:** Bu yolda görevli olan enzimler betain-homosisteinmetiltransferaz (BHMT) enzimi ile metionin sentaz (5-metiltetrahidrofolat-homosisteinmetiltransferaz) enzimidir. BHMT enzimi böbrekte az miktarda olmak üzere temel olarak karaciğerde bulunmakta, metil vericisi olarak betaini kullanmaktadır. Metionin sentaz enzimi ise hayvan dokularında yaygın olarak bulunmakta, 5-metiltetrahidrofolatı metil vericisi, vitamin B<sub>12</sub>'yi ise kofaktör olarak

kullanmaktadır (93). Metilen tetrahidrofolat redüktaz enzimi bu reaksiyonda katalizör görevi yapmaktadır. 5-metiltetrahidrofolat, metionin sentaz ile metil grubunu kaybederek tetrahidrofolata, tetrahidrofolat da tekrar folik asit ile birleşerek metilen tetrahidrofolat redüktaz enzimi ile 5-metiltetrahidrofolata dönüşmektedir. Döngü bu şekilde devam etmektedir (14).



**Şekil 4.** Metiyonin metabolizmasının kükürtlü amino asitleri (26).

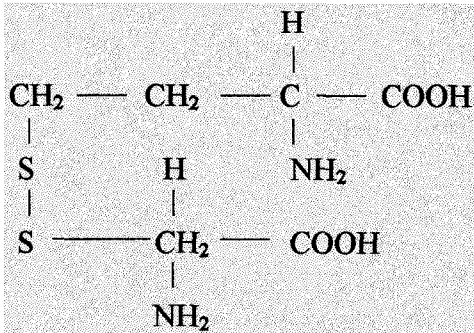


### 3.3.1.2 HOMOSİSTEİN FORMLARI

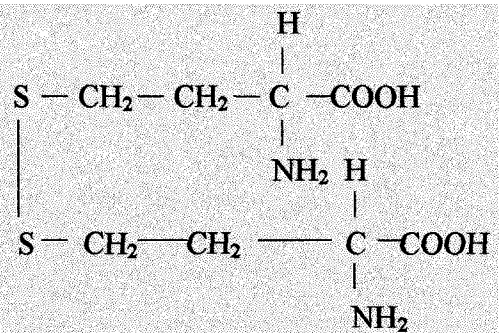
**3.3.1.2.1 Homosistein-sistein karışımı olan disülfid:** Bu form, ilk kez 1978 yılında Wicken (109) tarafından açlıkta erkeklerin plazmasında asit ile deproteinize edilerek saptanmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda erkeklerde, kadınlara oranla homosistein düzeylerinin yüksekliği ve bu formun varlığına ait bulgular kanıtlanmıştır (8,102). Jousilahti ve arkadaşları (49) yaptıkları çalışmada, premenopozal kadınlarda açlık sonrası ve metiyonin yüklemesi yapıldıktan sonra ölçülen homosistein-sistein karışımını erkeklerin ve postmenopozal kadınların homosistein düzeylerine oranla daha düşük bulmuşlardır.

**3.3.1.2.2 Total, proteine bağlı ve serbest homosistein:** Proteine bağlı homosistein formu ilk kez Kang ve arkadaşları tarafından saptanmıştır (53). Bu form yaklaşık olarak total homosisteinin %70'ini oluşturmaktadır. Daha sonra yapılan çeşitli çalışmalarda bağlı homosisteinin hangi proteine bağlandığı araştırılmış ve büyük çoğunlukla albumine bağlandığı belirlenmiştir. Taze hazırlanmış plazmanın asit ile deproteinizasyonu sonucu presipite olan kısım proteine bağlı olan homosisteini yansıtmakta, çözünür olan kısım ise serbest homosisteini oluşturmaktadır. Solubl kısım homosistein-sistein disülfid, homosistin ve homosistein içermektedir. Proteine bağlı olan kısım ile solubl olan kısmın bileşimi total homosisteini oluşturmaktadır.

#### Homosistein sistein disülfid



#### Homosistin



Şekil 6. Homosistein formları (26).

**3.3.1.3 HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİ VE ÖLÇÜMÜ:** Homosistein düzeyleri genel olarak total plazma homosisteini ya da total serum homosisteini olarak ölçülmektedir. Bu ölçüm, serbest ve proteine bağlı olan kısmı içermektedir. Normal total plazma homosistein düzeyi 5-15 µmol/L arasındadır (35). Bazı araştırmacılar, 12-15 µmol/L olan düzeyleri “sınırdan” olarak kabul etmektedirler. Ancak homosisteinin normal düzeylerini belirlerken bazı parametrelerin göz önüne alınması gerekmektedir. Yapılan bir çok araştırmada plazma homosistein düzeylerinin yaşlanma ve cinsiyet (erkeklerde) ve postmenapozal kadınlarda artış gösterdiği saptanmıştır (49). Normal homosistein düzeylerine sahip kişilerde homosistein artışından şüphe edildiğinde oral metiyonin yükleme testi yapılabilmektedir.

**3.3.1.3.1 Oral metiyonin yükleme testi:** Bu test, oral metiyoninin verilmesini müteakiben hücre içi homosistein üretiminin indüklenerek homosisteinin üretimi ve kullanımı arasındaki dengenin araştırılmasını amaçlanmaktadır. Kişiye metiyonin verilmeden önce ve verildikten sonra 6., 8. saatlerde plazma homosistein ölçümü yapılmaktadır. Kullanılan oran 100 mg/kg olup oral olarak verilmektedir. Metiyonin yüklemesinden sonra ölçülen oran, açlık düzeyine göre 2 standart deviasyon'dan daha fazla ise test anlamlıdır (109). Bu durum, homosistein metabolizmasındaki muhtemel bir defekti göstermektedir.

Homosistein ölçümü çeşitli yöntemlerle yapılmaktadır. Bunlardan bazıları, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) (107), aminoasit kromatografisi (105), gaz kromatografisi-kütle spektrofotometresi (GCMS) (94) ELISA ve radyoenzimatik ölçümdür (80).

**3.3.1.3.2 Örneklerin toplanması ve saklanması:** Homosistein ölçümünde örnekler, mümkün olduğu kadar hızlı bir şekilde oda ısısından uzaklaştırılıp buz içine konmalı ya da dondurulmalıdır. Oda ısısında 2 saat bırakılan örneklerin homosistein

düzeylerinde %3-5 artış olduğu, 1 saat bırakılan örneklerde ise bir değişim olmadığı belirtilmektedir (23).

**3.3.1.3.3 İdrar homosistein düzeyleri:** İdrarla plazma total homosisteinin düzeyinin çok küçük bir kısmı atılmaktadır. Bu atılım renal kreatinin klirensinin %0.3'ü kadar olup 3.5-10  $\mu\text{mol/L}$  dir (80). Ancak homosisteinin sadece idrar düzeyinin saptanmasının klinik olarak anlamlı olmadığı açıklanmıştır (80).

#### **3.3.1.4 HİPERHOMOSİSTEİNEMİ NEDENLERİ**

Plazma homosistein düzeylerinin 15  $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde olması hiperhomosisteinemi olarak kabul edilmektedir (35). Plazma homosistein düzeyleri hem genetik hem de besinsel olarak düzenlenmektedir. Hiperhomosisteineminin oluşumunda yer alan besinsel nedenler arasında homosisteinin metabolize olmasında kofaktör olarak görev yapan folik asit, vitaminB<sub>6</sub> ve vitamin B<sub>12</sub>'nin kısmi ya da tam eksikliği sayılabilmektedir. Genetik nedenler arasında homosisteinin metabolize olmasında görevli enzimlerin genetik olarak yetersizliği sonucu plazma homosistein düzeylerinin yükselmesi sayılabilmektedir. Bir çok araştırmacı hiperhomosisteinemi sınıflandırmışlar ve sınıflandırmada çeşitli faktörleri göz önüne almışlardır. Bunlardan birisi de Fallest-Strobl ve arkadaşlarının yaptığı sınıflamadır (24). Bu sınıflamada hiperhomosisteinemi sınıflandırılırken edinsel, genetik, kronik hastalıklar ve ilaç kullanımına bağlı nedenler ana başlıklar olarak kullanılmıştır. Bu sınıflamaya ek olarak hiperhomosisteinemi nedenleri arasına fizyolojik nedenler de ilave edilmiştir (Tablo 3). Ayrıca akut lenfoblastik lösemi, hipogonadizm, kronik atrofik gastrit, malabsorbsiyon sendromları, gastrointestinal sistem cerrahileri, patolojik gebelikler ile ilaçlardan niasin, siklosporin ve steroidler de yer almaktadır (32).

**Tablo 3.** Hiperhomosisteinemi nedenleri (24 )

<b>Genetik nedenler</b>	<b>Fizyolojik nedenler</b>	<b>İlaç kullanımı</b>
Folik asit eksikliği Vitamin B <sub>12</sub> eksikliği Vitamin B <sub>6</sub> eksikliği	Cinsiyet Yaş Sigara içimi	Antikonvülzanlar Metotreksat Nitröz oksit Teofilin
<b>Edinsel nedenler</b>	<b>Kronik hastalıklar</b>	
Sistasyonin β sentaz eksikliği MTHFR eksikliği-defekti Metiyonin sentaz eksikliği-defekti Vitamin B <sub>12</sub> transport defekti Vitamin B <sub>12</sub> koenzim sentez defekti	Kronik böbrek yetmezliği Hipotroidi Psöriazis	

#### 3.3.1.4.1 Genetik nedenler:

##### **Homosistinüri**

Homosistinüri, doğumsal metabolik bir bozukluk olup toplumdaki görülme sıklığı 1/200.000'dir. Ancak İrlanda, İsveç gibi bazı ülkelerde daha sıktır. Homosistinüri idrara fazla miktarda homosistin çıkışı ile karakterize bir hastalıktır (11,22). Sistasyon β-sentaz ve metilentetrahidrofolat (MTHFR) eksikliği vardır. Homozigot ve heterozigot formları tanımlanmış olup en yaygın ve en ağır görülen formu homozigot olan formdur. Homosistinüride enzim aktivitesi % 0-2 arasındadır. Bu enzimin geni 21. kromozomda bulunmaktadır. Çok farklı mutasyonları olup plazma homosistein düzeyleri, mutasyonların farklılığına göre değişim göstermektedir. Genel klinik bulgular arasında, mental retardasyon, prematüre vasküler hastalık, ektopia lentis, iskelet deformiteleri ve tromboembolizm sayılmaktadır (109). Heterozigot sistasyon-β sentaz eksikliğinde homosistein düzeyi daha az yükselmektedir. Tablo daha hafiftir ve plazma homosistein konsantrasyonları 20-40 μmol/L arasındadır. Toplumda görülme sıklığı % 0.3-1 arasındadır. Bu formda olan hastalar pridoksin tedavisine olumlu cevap vermektedirler (11).

Homozigot (ağır tip) formun diğer bir nedeni de remetilasyon basamağında görev alan MTHFR enziminin homozigot ve heterozigot eksikliğidir. Homozigot olan form oldukça ciddi klinik bulgular oluşturmakta, nörolojik fonksiyon bozukluğu psikomotor retardasyon, periferik nöropati, arteriyel, venöz tromboz ve buna bağlı olarak inme gibi çeşitli patolojiler ortaya çıkmaktadır. Otozomal resesif olarak kalıtılmaktadır. Heterozigot olan MTHFR eksikliği nisbeten daha iyi prognoz göstermektedir. Bu formda nörolojik bozukluk görülmemektedir. MTHFR enziminin çeşitli mutasyonları tanımlanmıştır. Genelde görülen mutasyon, 677. nkleotiddeki sitozinin timine dönüşmesidir. Bu durumda MTHFR enziminin aktivitesi azaltmakta ve buna bağlı olarak hafif ya da orta derecede hiperhomosisteinemiye meyil artmaktadır (50). Bu mutasyon etnik farklılık göstermekte ve kardiovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmektedir (69). Diğer ağır hiperhomosisteinemi nedenleri arasında metil kobalamin sentez bozukluğuna bağlı metiyonin sentaz enzimidaki aktivite bozukluğu sayılmaktadır (26).

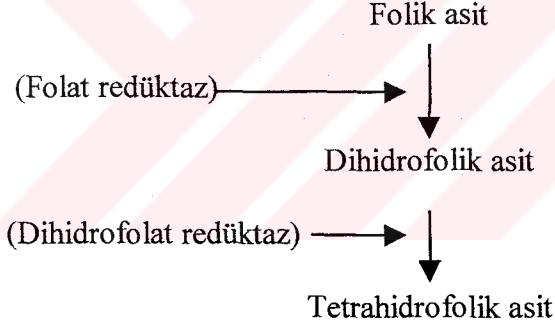
Tanıda plazma ve idrar homosistin düzeylerinin yksekligi önemlidir. Sistation  $\beta$ -sentaz eksikliğinde plazmada yüksek metiyonin ve düşük ya da normal sistation düzeyleri bulunmaktadır (90). MTHFR eksikliğine bağlı remetilasyon kusurunda ise plazmada homosistein ve sistation yüksek, idrarda homosistin yüksek, plazma metiyonin düzeyi ise düşük olarak bulunmaktadır (11). Kesin tanı fibroblast kültüründe enzim aktivitesinin gösterilmesi ile konulmakta, tedavide heterozigot formlar için pridoksin kullanılmaktadır (22).

Yapılan bir çalışmada konjenital kalp defektli çocukları olan annelerde plazma homosistein düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiş ve oluşan bu defektlere hiperhomosisteineminin neden olabileceği düşünülmüştür (54).

### 3.3.1.4.2 Edinsel Nedenler

**3.3.1.4.2.1 Vitamin Eksiklikleri:** Hiperhomosisteinemi etiolojisinde en sık rastlanılan etkidir. Hiperhomosisteinemi tanısı alanlarda ilk uygulanan tedavi yönteminde vitamin takviye edilmektedir (46) .

**3.3.1.4.2.1.1 Folat metabolizması ve eksikliği:** Folik asit pteridin halkası, p-aminobenzoik asit ve glutamik asitten meydana gelmektedir. Folik asidin etkin şekli tetrahidrofolik asittir. Bu forma dönüşümü için iki reaksiyona ihtiyaç göstermektedir. (Şekil 7). Birinci reaksiyonda folik asit, folat redüktaz enzimi ile dihidrofolik aside, ikinci reaksiyonda ise dihidrofolat redüktaz ile aktif formu olan tetrahidrofolik aside dönüşmektedir. Reaksiyonda hidrojen vericisi olarak NADPH'ler kullanılmaktadır. Folik asit, birçok besinde özellikle en fazla ıspanak, marul, pırasa gibi yeşil yapraklı sebzelerde, meyvelerden ise en fazla limon, muz ve kavunda bulunmaktadır (47).



**Şekil 7.** Folik asit reaksiyonları (18).

Günlük ihtiyaç 50 µg dır. Toplam vücuttaki miktarı 5mg kadardır. Folik asidin günlük alımı günlük ihtiyacın onda birine düşerse 4 ay içerisinde megaloblastik anemi gelişmektedir. Folik asit gereksinimi hemolitik anemilerde, alkolizmde, büyüme çağında, gebelikte ve laktasyonda artmaktadır (37). Folik asit, proksimal jejunumdan absorbe olmakta ve aktif transportla hücre içerisine alınmaktadır. Enterohepatik sıklusa girmektedir. Safrada seruma oranla 2-10 kez daha fazla bulunmaktadır. Folik asit her gün vücutta belirli miktarlarda

yıkılmaktadır. Folik asidin yıkım ürünü, p-aminobenzoil glutamattır. Ayrıca böbreklerde proksimal tubulusta reabsorbe ve sekrete edilmektedir (93).

**Folik asit ve homosistein:** Folik asit, homosistein metabolizmasında çok önemli bir yere sahiptir. Homosisteinin metiyonine dönüşümünde vitamin B<sub>12</sub> ile birlikte remetilasyon basamağında görev almaktadır. Eksikliğinde ise plazma homosistein düzeylerinin yükselmesi neticesinde periferik vasküler bozukluklar ve son yıllarda önemle üzerinde durulan doğumsal nörolojik rahatsızlıklar meydana gelmektedir.

Morrison ve arkadaşları (71) yaptıkları çalışmada 5056 kişiye 15 yıl süreyle klinik takip uygulamışlar ve folat eksikliği olanlarda koroner arter hastalığını folat seviyesi yüksek olanlara oranla 1.69 kat daha yüksek bulmuşlardır. Rimm ve arkadaşları (82) yaptıkları çalışmada kadınlarda KKH risk faktörlerini kontrol altına alarak 14 yıl takip etmişler ve yeterli miktarlarda folik asit ile B<sub>6</sub> vitamini kullananlarda KKH ve buna bağlı olarak miyokard infarktüsü gelişiminde bu vitaminleri almayanlara oranla azalma tespit etmişlerdir.

Bir çok çalışmada folik asit eksikliğinde homosistein düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (46,102). Plazmada folik asit normal olmasına rağmen bazı durumlarda doku folik asit eksikliği de olabilmektedir.

**3.3.1.4.2.1.2 Vitamin B<sub>12</sub> (kobalamin eksikliği):** Vitamin B<sub>12</sub>, hayvansal gıdalarda bulunan bitkiler tarafından sentez edilmeyen bir vitamindir. Bitkilerden sadece baklagillerde bulunmaktadır ve bunun nedeni de bu bitkilerin kök hücrelerindeki mikroorganizmalar tarafından sentez edilmesidir. Vitamin B<sub>12</sub>'nin az miktarları çok etkili olduğu için en etkili vitamin kabul edilmektedir. Vitamin B<sub>12</sub> dört gruba ayrılmaktadır:

1. Siyanokobalaminler: Vücutta çok az bulunan formdur. B<sub>12</sub> vitaminin ticari şeklidir.
2. Hidroksikobalaminler: Vücutta en fazla tutulan formdur.

3. Adenozil kobalaminler: Kobalaminin amid türevidir. Koenzim fonksiyonu görmektedir.

4. Metil kobalaminler: İnsan plazmasının en çok bulunan formudur. Erişkinlerde günlük gereksinim miktarı 5 µg dır. Günlük zorunlu kayıp çok az olduğundan vitamin B<sub>12</sub> eksikliği uzun yıllar sonra oluşmaktadır. B<sub>12</sub> vitamini özellikle homosisteinin metionine dönüşümündeki remetilasyon basamağında etkilidir. Metil tetrahidrofolat, homosistein metiltransferaz enzimi ve B<sub>12</sub> vitamini etkisi ile homosisteini metilleyerek metiyonine dönüştürmektedir. Diğer görevli olduğu basamak ise propiyonatın metabolizması sonucu oluşan metil malonilCoA'nın süksinil CoA'ya dönüşümüdür (59).

#### **B<sub>12</sub> Vitamini Eksiklikleri:**

1. Diyetle alım eksikliği: Özellikle vejeteryanlarda ve psikiyatrik bozukluğu olanlarda görülmektedir.

2. İntrinsik faktör eksikliği: İntrinsik faktör (IF) mide kardiası ve paryatal hücreleri tarafından salgılanmaktadır. Vitamin B<sub>12</sub>'nin emilimi için gerekli olan bir glikoproteindir. Vitamin B<sub>12</sub> ile intrinsik faktör bir kompleks oluşturmakta ve ileumdan emilmekte bu emilim sonucunda da ileal hücrelerde B<sub>12</sub> vitamini serbest kalıp kana karışmaktadır. Oral olarak alınan B<sub>12</sub> vitamini 3-4 saat sonunda kanda görülmeye başlamakta ve 12 saat sonra vitamin pik düzeylere ulaşmaktadır. Vitamin B<sub>12</sub> kanda transkobalamin adı verilen plazma proteinlerine bağlanarak dokulara taşınmaktadır. İntrinsik faktör (İF) eksikliğinde vitamin B<sub>12</sub> emilemeyecek ve dokulara ulaşamayacaktır. İF eksikliği midedeki konjenital, atrofik gastrit ya da mideye yapılan cerrahi girişimler sonucu meydana gelmektedir.

3. İnce barsaklarla ilgili patolojilerde vitamin B<sub>12</sub>'nin emilimi bozulmaktadır.

4. İlaç kullanımları sonucunda ince barsak etkilenmekte ve emilim bozulmaktadır.

5. Vitamin B<sub>12</sub>'nin taşınımını sağlayan transkobalaminin yokluğu da eksikliğe yol açmaktadır. Yapılan bir çok çalışmada B<sub>12</sub> vitamininin eksikliğinde homosistein düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (59,93).

**3.3.1.4.2.2 Kronik hastalıklar:** Homosisteinin atılımı böbrekten olmaktadır. Bu nedenle böbrekleri etkileyen hastalıklar homosistein düzeylerini yükseltmektedir. Özellikle akut ve kronik böbrek yetmezliklerinde plazma homosistein düzeyleri oldukça yükselmektedir (15,44). Çeşitli malign hastalıklarda (lösemi, lenfoma, over, meme, pankreas kanserleri) hücrelerin yeterince olgunlaşmadan kana salınımları, homosisteinin metabolizmasında görev alan enzimlerin yeterince gelişmemesi, ayrıca transforme hücrelerin endojen homosisteini metabolize edememelerinden dolayı homosistein düzeyleri yükselmektedir (81). Psöriasisli vakalarda ve diyabetlilerde de plazma homosistein düzeyleri artmakta olup nefropati, retinopati ve koroner kalp hastalığı olan komplikasyonlu diyabetik hastalarda düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Yapılan bir araştırmada diyabetik hastalarda plazma homosistein düzeylerinin ile glomerüler filtrasyon hızıyla ters orantılı, serum kreatin düzeyleri ve sigara içimiyle ise doğru orantılı olarak arttığı bulunmuştur (72). Hipotroidisi olanlarda da plazma homosistein düzeylerinin yükseldiği saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda hipotroidik kişilerde glomerüler filtrasyon hızının düşüklüğü ve buna bağlı olarak homosisteinin yeterince atılamadığı, ayrıca homosisteinin metabolize olmasını sağlayan MTHFR enziminin gereksinim duyduğu kofaktörü flavin adenin dinükleotid (FAD) bileşiğinin yapısal bozukluğu hiperhomosisteineminin nedeni olarak gösterilmektedir (70). Gastrointestinal cerrahilerde mideye yapılan girişimlerde paryetal ve diğer mide bezleri hasara uğramakta, vitamin B<sub>12</sub>'nin emilimini sağlayan IF salınımı bozulmakta ve böylece hiperhomosisteinemi meydana gelmektedir. Ayrıca barsaklara yapılan cerrahi girişimler, barsakların yapısını bozmakta, böylece homosistein

metabolizmasında görevli olan vitaminlerin emilimi olmamakta buna bağılı olarak da serum homosistein düzeyleri yükselmektedir. Nöral tüp defektli fetüs taşıyan annelerde de homosistein düzeyleri yüksek bulunmuştur (58).

**3.3.1.4.2.3 Fizyolojik nedenler:** Erkeklerde kadınlara oranla homosistein düzeyleri daha yüksek olarak bulunmuştur (62). Bu fark, özellikle menapozdan önce daha anlamlı iken menapoz ve sonrasında aradaki fark kapanmaktadır. Postmenapozal dönemdeki kadınlarda homosistein düzeyleri ile östradiol düzeyleri arasında ters orantılı bir ilişki mevcuttur. Bu kadınlara uygulanan hormon replasman tedavisi ile homosistein düzeyleri azalmaktadır (49). Ayrıca artmış plazma homosistein düzeylerinin fizyolojik nedenleri arasında ileri yaşlarda orantılı olarak arttığı gösterilmiştir (26).

**3.3.1.4.2.4 İlaçlar:** İlaçlar hiperhomosisteinemi gelişiminde oldukça önemli role sahiptir. Genel anesteziye kullanılan nitroz oksit çok kuvvetli metiyonin sentaz inhibitörüdür (23). Antiepileptik ilaçlardan karbamazepin, valproik asit, fenotioin ve metotreksat gibi ilaçlar, vitaminlerin emilimini engelleyerek folat metabolizmasını bozmakta ve plazma homosistein düzeylerini yükseltmektedirler (103). Kolesterol düşürücü ilaçlardan bazıları olan kolestipol ve niasin de homosistein metabolizmasını etkilemektedirler (30). Atrovastatin ve fibrat türü kolesterol düşürücü ilaçları kullananlarda da plazma homosistein düzeylerinin yükseldiği tespit edilmiştir (27,32). Astım tedavisinde bronkodilatatör olarak kullanılan teofilin, pridoksal fosfat sentezini antagonize ederek hiperhomosisteinemiye neden olmaktadır.

### **3.3.1.5 HOMOSİSTEİN, KORONER ARTER VE VASKÜLER HASTALIKLAR**

Homosisteinin koroner kalp hastalıkları ve vasküler hastalıklar ile ilişkisi uzun yıllardan beri bilinmektedir. Bir çok araştırma, koroner kalp hastalığı için plazma homosistein düzeyleri yüksekliğinin bağımsız bir risk faktörü olduğunu

göstermiştir (20,3). MTHFR enzim eksikliği olanlarda koroner kalp hastalığı riski en az iki kat artmıştır (69). MTHFR enziminin termolabil varyantı en sık görülen varyantı olup normal popülasyonda görülme sıklığı % 5'iken, koroner kalp hastalığı olanlardaki oranı % 17'dir (52). Ayrıca koroner kalp hastalığı olanlarda homosistein düzeylerine bakılmaksızın vitamin B<sub>12</sub> ve folat düzeyleri araştırılmış, sağlıklı olan gruba oranla KKH olan grupta bu vitaminlerin serum düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (93,18). Clark ve arkadaşları, metiyonin yükleme testi yapılan koroner kalp hastalarının % 30'unda ağır hiperhomosisteinemi saptamışlardır (17). Robinson ve arkadaşları, yaklaşık 750 hasta grubunu 800 kontrol grubu ile karşılaştırmışlar ve plazma homosistein düzeylerini periferik, serebral ve koroner arter hastalıklarına sahip olanlarda yaklaşık % 80 artmış olarak bulmuşlardır (84). Yapılan kapsamlı bir çalışmada 5 yıl boyunca 15 bin hasta gözlemlenmiş ve bu hastalarda periyodik olarak homosistein düzeylerine bakılmıştır. Miyokard infarktüsü geçirme oranlarına bakıldığında serum homosistein düzeyleri 15 µmol/L den düşük olan hastaların sadece % 5'inin MI geçirdikleri, 15 µmol/L den yüksek homosistein düzeylerine sahip olan hastaların ise % 90'ının MI geçirdikleri tespit edilmiştir (49). Ayrıca yüksek homosistein düzeylerinin serebrovasküler olayları ve venöz tromboz riskini arttırdığını gösteren bir çok çalışma vardır (20,47,43). Tekrarlayıcı tromboembolik atakların % 25'inde, ilk defa geçirenlerin ise % 10'unda plazma homosistein düzeylerinde yükseklik saptanmıştır (51).

### **3.3.1.6 HİPERHOMOSİSTEİNEMİ VE ETKİ MEKANİZMASI**

Homosistinüri nedenli ölümlerde yapılan incelemelerde arteriyel ve venöz tıkaçlar, odaksal venöz patolojiler, koroner, serebral, ve karotid arterlerde aterosklerotik değişiklikler saptanmıştır. Daha sonra araştırmalar yoğunlaşmış ve bu değişikliklerin sadece homosistinüride olduğu gibi genetik nedenli hastalıklarda

değil, hiperhomosisteinemi olan diğer hastalıklarda da meydana geldiği gözlemlenmiştir (64). Hiperhomosisteinemi patogeneziine yönelik bir çok araştırma yapılmış ve bu araştırmalar sonucunda genelde homosisteine bağlı aterojenik olaylar iki alanda toplanmıştır. Bunlar damar endotelindeki fonksiyonel anomaliler ile endotel hasarıyla başlayıp bunu takip eden trombosit aktivasyonu, pıhtılaşma faktörlerinin modifikasyonu ve trombüs formasyonu sonucu endotel üzerine daha toksik etki göstermesidir (12). Bu etkisini homosisteinin taşıdığı sülfür gruplarının otooksidasyona uğraması, hidrojen peroksiti katalizlemesi ve endotelde fonksiyonel bozulmaya neden olması ile göstermektedir (97). Homosistein düzeylerinin artmasının bir sonucu da endotelde bulunan ve lipit peroksidasyonunu engelleyen glutatyon peroksidaz aktivitesinin baskılanmasıdır (106). Araştırmacılar yaptıkları bir çalışmada homosisteinin timidin alınımında ve siklik-mRNA düzeylerinde artışa yol açtığını, bunun sonucunda damar düz kas hücrelerinde proliferasyona neden olduğunu ve sonuç olarak endotel hasarı yaptığını saptamışlardır (100). Ayrıca homosistein düzeylerinin artması, tromboksan B<sub>2</sub> sentezini ve tromboksan A<sub>2</sub> aktivitesini arttırmakta bu da damarların endotel yapısında spazm ve iskemi oluşturmaktadır (22). Homosistein ayrıca LDL kolesterolün oksidasyonuna neden olarak LDL'nin plazmadan temizlenmesini sağlayan reseptörlere bağlanmasını engellemekte, okside LDL'nin serum düzeyini arttırmakta ve endotelde köpük hücrelerine dönüşümleri sağlayarak ateroskleroza zemin hazırlamaktadır. Homosisteinin yukarıda bahsedilen tüm etkileri sonucunda damar endoteli hasara uğramakta, yapısı bozulmakta, trombotik eğilim artmakta ve lipitler okside olmaktadır. Bu mekanizmalar sonucunda plazma kolayca koagüle olmakta, bu da koroner kalp hastalığı başta olmak üzere periferik arter hastalıklarına neden olmaktadır. Stamler ve arkadaşları yaptıkları çalışmada homosisteinin, vasküler

endoteli koruyucu özelliği olan nitrik oksit salınımını azalttığını, salınan nitrik oksitle homosisteinin birleşerek S-nitrozo-homosisteine dönüştüğünü ve bu bileşiğin antitrombosit ve endotele toksik etki gösterdiğini saptamışlardır (97). Koagülasyon sisteminde normalde trombomodülin protein C'yi aktif hale getirmekte, aktif protein C ise Faktör Va ve Faktör VIIIa'yı inaktive ederek trombin oluşumunu önlemektedir. Ancak homosistein, trombomodülin bağımlı protein C aktivasyonunu engelleyerek trombotik etki yapmaktadır (97).

### 3.3.1.7 HİPERHOMOSİSTEİNEMİ TEDAVİSİ

Hiperhomosisteinemi tedavisinde ilk basamak, homosisteinin temel kaynağı olan metiyoninin kısıtlanmasıdır. Metiyoninin temel kaynağı ise hayvansal besinler özellikle de siyah etdir. Bu nedenle homosistein düzeylerini düşürmede, kişisel beslenmenin düzenlenmesi büyük bir önem taşımaktadır (18).

Tedavide ikinci ve en önemli basamak ise homosisteinin metabolize olmasını sağlayan enzimlerin kofaktörü olan vitamin B<sub>12</sub>, vitamin B<sub>6</sub> ve folik asit alınımıdır (45). Bir çok çalışmada folik asit, vitamin B<sub>12</sub> ve vitamin B<sub>6</sub>'nın yüksek homosistein düzeyleri ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (3,45,58,59,102). Yapılan ondan fazla çalışmanın ortak analizinde günlük 0.5-5.7 mg folat verilmesi homosistein düzeyini yaklaşık 6 hafta sonunda % 25 oranında azaltmaktadır. Ayrıca vitamin B<sub>12</sub> verilmesi ile % 7 daha azalmaktadır (18,59). Sağlıklı bireylerde de folat uygulamasıyla homosistein düzeyleri azalmaktadır (65). Sistatyonin β sentaz aktivitesinin yokluğu ile karakterize homosistinüride vitamin B<sub>6</sub> verilmesinin yüksek olan homosistein düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (90). Rimm ve arkadaşları (82) yaptıkları çalışmada 14 yıl boyunca bireylerin beslenme alışkanlıklarını incelemişler, folat ve vitamin B<sub>6</sub> alan bireyleri aldıkları dozlara göre sınıflamışlar, günde 0.4 mg dan daha fazla folat, 3 mg dan daha fazla vitamin B<sub>6</sub> alan grupta homosistein düzeylerini ve

koroner arter hastalığını en az, düşük dozda vitamin alan grupta ise en fazla bulmuşlardır.

Tek başına B<sub>6</sub> vitamini verilmesi plazma homosistein düzeyinde anlamlı düşüşler meydana getirmemektedir. Folat alınımının günlük 100 µgr artırılması ile homosistein düzeylerinde 1 ayda yaklaşık olarak % 6'lık bir düşüş olacağı ve buna bağlı olarak koroner kalp hastalığı riskinin % 5 azalacağı saptanmıştır (26,65).

Son yıllarda tedavi yaklaşımı, kombine olarak vitamin verilmesi yönündedir. Günlük olarak 400 µgr folat, 5 mEq'dan daha az demir, 1-2 µgr vitamin B<sub>12</sub>, 10-40 mg B<sub>6</sub> vitamini içeren multivitamin kompleksi ve ek olarak 800 µgr folat verilmektedir. Tedaviye 8 -10 hafta devam edilerek homosistein düzeyleri önemli ölçüde düşürülmektedir (14).

**3.3.4 LİPOPROTEİN (a):** Lipoprotein (a) [Lp(a)] diğer plazma lipoproteinlerinden farklı bir yapıda olup bileşimi LDL'ye benzemektedir. Ancak LDL'den daha çok trigliserid taşımaktadır. Protein kısmı ise tek bir makromolekül oluşturmak üzere bir disülfid bağı ile bağlanmış iki farklı proteinden oluşmaktadır. Bu protein de LDL ve VLDL'nin başlıca yapısal proteini olup LDL reseptörüne bağlanmaktadır. İkinci protein hidrofilik yapıda ve Lp(a)'ya özgü bir glikoproteindir. Yapısındaki apo(a), Lp(a)'ya antijenik bir özellik kazandırmakta ve Lp(a), fibrinolitik sistemin bir proenzimi olan plazminojene yapısal benzerlik göstermektedir (89). Lp(a)'nın molekül ağırlığının içerisindeki nöraminik asitin oldukça fazla olması nedeni ile LDL'den 6 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir (9). Lp(a) düzeyleri, genetik ve çevresel faktörlerle düzenlenmekte, bu düzeyler de değişik toplumlarda 0-100 mg/dl arasında değişmektedir. Ancak bu dağılım bireylerin sadece küçük bir oranında 30 mg/dl'nin üzerinde olup daha düşük konsantrasyonlara doğru saptmaktadır. Cinsiyet, yaş ve fiziksel aktivite Lp(a) düzeylerini değiştirmemekte ve post-miyokard

infarktüsünün 3 aylık döneminde Lp(a) düzeyleri yükselmektedir. Nefrotik sendrom, kontrol edilemeyen diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, psöriasis gibi hastalıklarda Lp(a) düzeyleri yükselmektedir. Ciddi karaciğer hastalıklarında ve nikotinik asit tedavisinde serum Lp(a) düzeylerinde düşüşler tespit edilmiştir. Lp(a), LDL metabolizmasından tamamen bağımsız olarak karaciğerden salınmakta, fibrinojene ve ekstraselüler matrikse affinitesi daha fazla olduğundan dolayı subendotelyal alanda LDL'den daha fazla kalmaktadır. Bu nedenle aterogenezin oluşumuna LDL'den daha fazla katkıda bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda Lp(a) yüksekliğinin KKH gelişimi ve yaygınlığı için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (9). Yüksek düzeyde Lp(a), aterosklerotik plakların yüzeyinde oluşan mikrotrombüslerin çözümünü inhibe etmek suretiyle ateroskleroz gelişimini sağlamaktadır. Ayrıca Lp(a)'nın plazminojene yapısal olarak benzerliği yüzünden fibrinojen ve fibrin reseptörlerine bağlanmak için plazminojen ile yarıştığı, bu nedenle de trombotik etkilere yol açtığı belirtilmektedir (37).

**3.3.5 VONWILLEBRAND FAKTÖR:** Yapısında 200 bin ile 240 bin arasında multimerler bulunan ve ağırlığı 500 bin ile 20 milyon arasında değişen büyük bir moleküldür. Multimerleri oluşturan monomerler arasında disülfit bağları bulunmaktadır. Multimerler, trombosit veya diğer hücreler için bağlanma alanı içermektedir. Bunlar trombositler arasında, trombositlerle diğer endotel hücreleri arasında ya da trombositlerle ekstraselüler matriks proteinleri arasında çeşitli intraselüler köprüler oluşturmaktadırlar. vonWillebrand faktör 12. kromozomda lokalize olan bir gen tarafından kodlanmakta, endotel hücrelerinden ve trombositlerden salınmaktadır. Endotelden salınan vonWillebrand faktör, weibel-palade cisimciği adı verilen endotel hücrelerinde depolanmaktadır. Bunların görevi trombositlerin kollojene yapışmalarını sağlamaktır. Bu olayı gerçekleştirirken

yüzeyindeki GpIb glikoproteinini kullanmaktadır. Trombositlerde bulunan vonWillebrand faktör  $\alpha$  granüllerinden salgılanmakta olup, trombositlerin aktivasyonunu ve daha sonra kümeleşmesini sağlamaktadır. Bu olayda trombositlerin yüzeyinde bulunan GPII b ve GPIII a aracılık etmektedir. Ayrıca bu iki glikoproteine fibrinojen de bağlanarak pıhtılaşmayı arttırmaktadır. Yukarıda belirtildiği gibi vonWillebrand faktör, pıhtı oluşumunda önemli bir etki yapmaktadır. Homosisteinin vonWillebrand faktör ve faktör V'in düzeyini ve aktivasyonunu arttırarak antitrombin III'ün ise hücre yüzeyine bağlanımını azaltarak trombotik etki oluşturduğu belirtilmektedir (12).

### AMAÇ

Yüksek homosistein ve Lp(a) ile KKH arasındaki ilişkiyi gösteren pek çok çalışma olmakla birlikte bu konuda ülkemizde yapılmış çalışmalarda genellikle hastalığın farklı klinik şekillerinde serum homosistein ve lipoprotein(a) düzeylerinin araştırıldığı ve miyokard enfarktüsünde serum homosistein ve lipoprotein(a) düzeylerinin yükseldiği belirtilmiştir. Ancak serum homosistein ve Lp(a) düzeylerinin hangi biyokimyasal mekanizma ile arttığına dair yeterli bilgi ve bulgu sunulamamıştır. Yine Kardiyoloji Kliniklerinde konu ile ilgili retrospektif çalışmalar yapılmış ancak hiperhomosisteineminin hangi metabolik olayları etkilediği ve hangi biyokimyasal prosesinde bozukluk oluşturduğuna dair kanıtlar açıklanamamıştır. Bu çalışmada özellikle bölgemizde giderek artan kalp hastalıklarının bilinen nedenlerinden başka yeni risk faktörü olarak tanımlanan plazma homosistein, Lp(a) ve vonWillebrand faktör düzeylerinin risk oluşturup oluşturmadığını tespit etmek, bu parametrelerin birlikte veya tek başlarına hangi biyokimyasal prosesi bozduğunu araştırmak amaçlanmıştır. Ayrıca koroner kalp hastalığının alt grupları olarak belirlediğimiz herhangi bir risk içermeyen, hipertansif, diyabetik, sigara içen ve hem

diyabetik hem de hipertansif koroner kalp hastalarındaki plazma homosistein, Lp(a) ve vonWillebrand faktör düzeyleri ile lipit bileşenlerinin konvansiyonel risk faktörleriyle etkileşimini ve bu risk gruplarındaki düzeylerini belirlemek çalışmamızın başka bir amacıdır. Bu amaçla yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, beslenme, sosyal ve ekonomik gelir düzeyleri birbirine yakın olan hasta ve sağlıklı bireyler çalışmaya alınmış böylece bu faktörlerin etkisi elimine edilmeye çalışılmıştır. Bu şekilde belli yaş grubunda aynı beslenme alışkanlıklarına sahip, sosyal ve ekonomik gelir düzeyleri ile vücut kitle indeksleri birbirine yakın olan sağlıklı ve koroner kalp hastalığı olan bireylerin serum lipit bileşenleri ile yeni risk faktörleri arasındaki ilişkiyi biyokimyasal olarak açıklamak daha kolay olacaktır. Bu çalışmanın diğer bir amacı da parametrelerin analizinde en uygun yöntemin modifiye edilerek Fırat Tıp Merkezi laboratuvarlarında rutine alınması ve klinikler tarafından kullanılmasının sağlanması olacaktır. Ayrıca KKH olan bireyler bu parametreler yönünden eğitilerek bilinçlendirilmeye çalışılacak ve yakın bir gelecekte tıpkı Avrupa ülkelerinde olduğu gibi check-up programlarına bu parametreler de dahil edilecektir. Serum homosistein düzeyleri yüksek olan bireylere korumaya yönelik olarak vitamin takviyesi önerilecek homosistein düzeyinin günümüzde kolesterol düzeyi kadar tehlikeli olduğu anlatılacaktır.

#### 4. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Şubat 2000 – Haziran 2001 tarihleri arasında Fırat Tıp Merkezi Kardiyoloji kliniği ve polikliniğine göğüs ağrısı şikayetiyle başvuran miyokard infarktüsü geçirmiş veya yapılan koroner anjiyografi sonucunda kritik lezyonu olan ve beraberinde ilgili damara ait segmentte kontraksiyon kusuru izlenen hastalardan seçilen olgular alınmıştır. Daha sonra KKH grubundan alt gruplar oluşturulmuş, bu gruplar diyabetik, hipertansif, hem diyabetik hem hipertansif, sigara içen ve KKH olup hiçbir konvansiyonel risk taşımayanlar olmak üzere beş alt gruba ayrılmıştır (Tablo 4).

**Tablo 4.**Çalışmadaki alt gruplar.

---

Grup I: KKH olup hiçbir konvansiyonel risk taşımayan grup
Grup II: KKH olup konvansiyonel risk gruplarından diabetes mellitusu olan grup
Grup III: KKH olup konvansiyonel risk gruplarından hipertansiyonu olan grup
Grup IV: KKH olup konvansiyonel risk gruplarından hem diyabeti hem de hipertansiyonu olan grup
Grup V: KKH olup konvansiyonel risk gruplarından sigara içen grup

---

Bu çalışma yapılırken 250 koroner kalp hastası taranmış, 62 hastanın konvansiyonel risklerden sadece birisini taşımakta olduğu, 10 hastanın ise bilinen hiçbir risk grubunu taşımadığı tespit edilmiştir. İlgili dal uzmanı ile yapılan görüşmeler ile tanı ve tedavi prosedüründen diğer hastalarda birden fazla risk grubu tespit edilmiş olduğundan bu bireyler çalışma dışı bırakılmıştır.

#### **Çalışma grubu:**

Çalışmaya alınan hastaların adı-soyadı, yaşı, boyu (metre), ağırlığı (kilogram), cinsiyeti, miyokard infarktüsü, diabetes mellitus, hipertansiyon, alkol, ilaç ve sigara içimi öyküsü ve aterosklerotik kalp hastalığı yönünden aile öyküsü

olup olmadığı oluşturulan forma kaydedilmiştir. Hastalarda renal, tiroid ve hepatik hastalığı olanlar ile kardiyomiyopati ya da kapak hastalığı olanlar, tanı almış psikiyatrik bozukluğu olanlar, antikonvülzan tedavi görenler, alkol bağımlıları ve vitamin kullanma alışkanlığı olanlar çalışmaya alınmamıştır. Çalışmaya dahil olan hastalardan 5'er ml kan alınarak plazma ve serumları ayrılmış lipoprotein(a) ve lipid parametreleri serumda, homosistein ve VonWillebrand faktör düzeyleri plazmada çalışılmıştır.

Daha önceden hipertansiyon tanısı alan hastalar ve sistolik kan basıncı  $>140$  mmHg, diastolik kan basıncı  $>90$  mmHg olanlar hipertansif olarak kabul edilmiştir. Tansiyon iki kez oturur pozisyonda sağ koldan ölçülmüştür. Sistolik ve diastolik kan basınçları 5 dakika dinlenmeden sonra ve iki ölçüm arasında en az 3 dakika olacak şekilde ölçülmüştür. Arteriyel tansiyon ölçümleri standart civalı erişkin tipi sfigomanometre ile değerlendirilmiştir. Kan şekeri ölçümlerinde WHO tarafından kabul edilen kriterler olan açlık kan şekeri  $\geq 140$  mg/dl veya postprandiyal 2. saatte kan şekeri  $>200$  mg/dl bulunanlar (55) ve anamnezinde daha önceden diyabet tanısı alanlar diyabetik olarak kabul edilmiştir. Bu hastaların seçiminde DM yaşı, komplikasyon içerip içermedikleri ve kullandıkları ilaçlar dikkate alınmıştır. Çalışmaya alınanlarda obezite ölçütü olarak vücut ağırlığının (kg) boyun karesine ( $m^2$ ) bölünmesiyle elde edilen vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılmıştır. Çalışmaya alınan erkeklerin obez olmamalarına,  $VKİ < 30$   $kg/m^2$  olmasına dikkat edilmiştir. Boy ölçümü ayakkabısız metre olarak, vücut ağırlığı ise ağır dış giysiler çıkartılarak kg olarak ölçülmüştür.

Aile öyküsü, birinci dereceden akrabalarında 45 yaşından önce KKH tanısı konulan kişilerin bulunup bulunmamasına göre değerlendirilmiş ve aile öyküsü bulunanlar çalışma dışında bırakılmıştır. Halen sigara içenler ve daha önce uzun ya

da kısa süreli içip bırakanlar sigara içimi yönünden pozitif risk faktörü sayılmış ve çalışmaya alınmıştır.

**Kontrol grubu:** Son bir ay içerisinde herhangi bir şikayeti olmayan, herhangi bir diyet yapmayan, genel olarak bir hastalığa ait ilaç kullanmayan, herhangi bir cerrahi operasyon geçirmemiş, hipertansiyon, diabetes mellitus gibi kronik bir hastalığı olmayan, sigara içmeyen, aile öyküsü bulunmayan ve aralarında akrabalık bağı olmayan tamamen sağlıklı kişilerden oluşturulmuştur. Kontrol grubunda anamnez, tam kan sayımı, fizik muayene, EKG tetkikleri yapılmış ve grup sağlıklı olarak bulunmuştur.

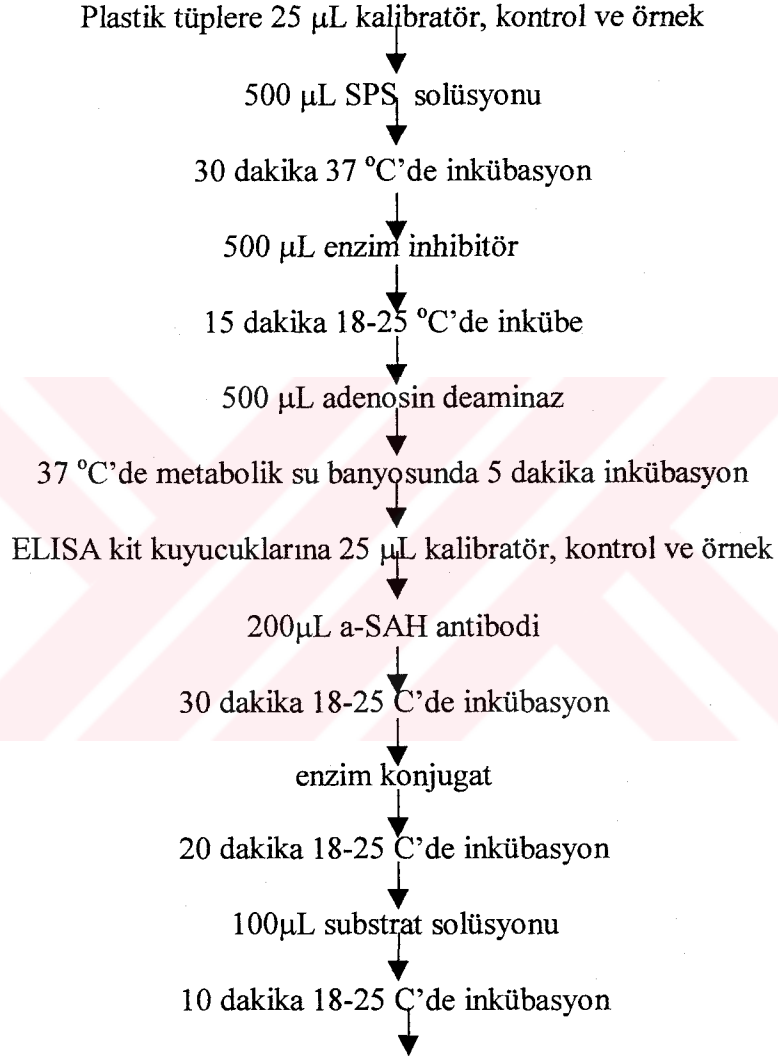
Hastalardan en az 12 saat açlık sonrası sabahları lipit parametreleri, homosistein, lipoprotein(a) ve VonWillebrand faktör için kan alınmıştır. Lipit parametreleri için alınan kan, herhangi bir materyal içermeyen düz biyokimya tüpüne, homosistein ve VonWillebrand faktör için alınan kan, antikoagülan olarak EDTA içeren tüplere konulmuştur. Biyokimya tüplerine alınan kanlar yarım saat bekletilmiş ve 3500 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır. Serumlar iki kısma bölünmüştür. Birinci kısım serumlardan bekletilmeden; total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, VLDL kolesterol, trigliserit, glukoz, ölçümleri hassas Olympus AU 600 (Japan) oto analizörlerinde yapılmıştır. Diğer serumlar haftalık olarak ölçülecek şekilde Lp(a), apo-A, apo-B çalışılmak üzere -20 °C'de derin dondurucuda saklanmıştır.

Homosistein ve VonWillebrand faktör için alınan kanlar santrifüj edilerek plazmaları ayrılmış ve en fazla 1 ay sonra çalışılmak üzere -20 °C'de saklanmıştır.

Tüm örnekler toplandıktan sonra plazma homosistein düzeyleri, ELISA (enzyme linked-immunosorbent assay) yöntemiyle ölçülmüştür. Ölçüm yönteminin temeli; L-homosisteinin enzimatik olarak S-adenozil- L-homosisteine dönüşümü

sonucu oluşan anti-SAH antikorlarının ölçümüne dayanmaktadır. Bu yöntem aşağıdaki basamaklardan oluşmaktadır:

Çalışmaya başlamadan bir saat önce olmak üzere ilk önce assay buffer, adenosin, SAH-hidrolaz karıştırılarak örnek ön hazırlık, SPS (Sample Pre-Treatment Solüsyon), solüsyonu hazırlanmıştır.



son basamakta 100 µL stop solüsyonu eklenerek 450 nm dalga boyunda 15 dakika içerisinde ELX<sub>800</sub> (USA) cihazında ölçülmüş ve sonuçlar µmol/L olarak verilmiştir.

Çalışmada, Axis (Biochemicals ASA, Normay) marka ticari kitler kullanılmıştır.

Toplanan örneklerin VonWillebrand faktör düzeyleri, plazmada ELISA yöntemiyle ölçülmüştür. Plazmalar çözüldükten sonra örnek sulandırma solüsyonu ile 1/100 oranında sulandırılmıştır. Reaksiyon basamakları aşağıda gösterilmiştir.

ELISA kit kuyucuklarına standart ve örneklerden 100 $\mu$ L

↓  
oda ısısında bir saat inkübasyon

↓  
yıkama solüsyonu 4 kez yıkama

↓  
100 $\mu$ L konjugat

↓  
oda ısısında bir saat inkübasyon

↓  
4 kez ile yıkama

↓  
100  $\mu$ L substrat

↓  
oda ısısında 20 dakika inkübasyon

↓  
Son basamakta ise 50 $\mu$ L stop solüsyonu eklenerek 450 nm dalga boyunda ELX<sub>800</sub> cihazında ölçülmüş ve sonuçlar mU/ml olarak verilmiştir. Yaptığımız çalışmada IMUBIND (Biochemicals, Norway) marka ticari kitler kullanılmıştır.

### **ELİSA (Enzyme Linked-Immunsorbent Assay)**

Bu yöntem antijen antikor ilişkisini, antikorla bağlanmış bir enzimin aktivitesini araştırmak temeline dayanmaktadır. ELISA yöntemiyle hem küçük hem de büyük moleküller kolaylıkla ölçülebilmektedir. Diğer yöntemlere oranla daha ucuzdur. ELISA yöntemi üç kısma ayrılmaktadır.

**1- Yarışmalı metod:** Bu yöntemde tüpün kenarına kovalent olarak bağlanmış olan antikora işaretli ve işaretlenmemiş olan antijenler bağlanmak için yarışır. Serbest antijen ve enzim belirleyicisi ile işaretli antijen ortama eklenir. Hasta antijeni ile enzim işaretli antijen antikora bağlanmak için yarışır. Ortamda bulunan bağlanmamış antijenler yıkandıktan sonra enzim substratı eklenir. Belirli bir reaksiyon süresinden sonra ürün absorbansı ölçülür ve enzimatik aktivite hesaplanır. Hasta antijeni fazla ise daha fazla antikora bağlanır ve sonuçta daha az enzim harcanır.

**2-İndirekt metod:** Bu yöntem daha çok immünoglobülinlerin ölçümünde kullanılmaktadır. Tüpün kenarına bağlanan antijen diğer taraftan da örnekteki proteinlere bağlanarak kompleks meydana getirir. Bağlanmamış kısım yıkanarak ortamdan uzaklaştırılır. Enzim markerleri eklenerek inkübe edilir ve inkübasyondan sonra antiglobülin/ enzim kompleksi tekrar yıkanarak ortamdaki fazlalıklar uzaklaştırılır. Daha sonra substrat eklenerek oluşan ürün belirlenir. Bu metotta enzim aktivitesi ile konsantrasyon doğru orantılıdır. Daha fazla immünoglobülin bağlanırsa daha fazla enzim/antiglobülin kompleksi oluşur.

**3-Sandviç metodu:** Küçük moleküllerin ölçümünde kullanılır. Antikora antijen bağlanır ve daha sonra yıkanır. Yıkama işlemi bittikten sonra ortama ikinci bir enzim/antikor kompleksi eklenir. Sonuçta antikor/antijen/ikinci antikor-antijen kompleksi meydana gelir. Ortamdan fazla olan antikor/enzim kompleksi uzaklaştırılarak (yıkama ile) enzim aktivitesi belirlenir. Bu metotta da enzim aktivitesi ile konsantrasyon doğru orantılıdır.

Hastalardan ve kontrollerden alınan serumlarda Lp(a), apo-A ve apo-B haftalık olarak Space protein analizöründe çalışılmış ve sonuçlar Lp(a) için mg/dl, apo-A ve apo-B için g/dl olarak verilmiştir.

**İstatiksel analiz:** Çalışmada elde edilen verilerin istatiksel analizi SPSS 9.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Ana gruplardaki değerlendirmeler Student t testi ile karşılaştırılmış, sonuçların tümünde  $p < 0.05$  değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir. Gruplara ait kantitatif değerler  $\pm$  standart sapma olarak, kalitatif değerler ise % olarak verilmiştir. Alt gruplar arasında Kruskal Wallis varyans analizi yapılmış,  $p < 0.05$  bulunması üzerine Mann-Whitney U testi ile de ikili karşılaştırma yapılmıştır. Homosistein , Lp(a) ve VWF düzeyleri ile diğer risk faktörleri arasındaki ilişkilerini araştırmada Spearman's korelasyon analizi yöntemi kullanılmıştır.

## 5. BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 124 olgunun 72'sini hasta grubu 52'sini ise kontrol grubu oluşturmaktadır. Bu gruplara ait klinik veriler tablo 4'te özetlenmiştir. Her iki grubun ortalama yaşları, genel yaş ortalaması  $50.5 \pm 8.07$  yıl (hasta grubu)  $48.3 \pm 6.9$  yıl (sağlıklı kontrol grubu) olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ( $p>0.05$ ). Cinsiyetin etkisini elimine etmek için hasta ve kontrol grubu erkek bireylerden oluşturulmuştur. Etkisini elimine etmeye çalıştığımız bir diğer faktör de vücut kitle indeksi olup her iki grupta da anlamlı olmayan bir değişimin varlığı görülmüştür ( $p>0.05$ ). Çalışmamızda ilk önce sahip olunan ve olunmayan risk faktörleri gözetilmeksizin KKH grubu ile tamamen sağlıklı kontrol grubu parametreleri karşılaştırılmıştır. Her iki gruba ait veriler tablo 5'te gösterilmiştir.

Homosistein düzeyleri hasta grubunda  $18.9 \pm 10.5$   $\mu\text{mol/L}$ , kontrol grubunda  $11.8 \pm 2.4$   $\mu\text{mol/L}$  olarak bulunmuştur. Çalışma grubundaki düzeyler kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik göstermektedir ( $p<0.05$ ). KKH açısından diğer risk faktörleri incelendiğinde kolesterol düzeyleri hasta grubunda  $205.4 \pm 50.6$  mg/dl, kontrol grubunda ise  $190.2 \pm 37.2$  mg/dl olarak bulunmuştur. Fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ). Sırasıyla  $189.2 \pm 61.3$  ve  $164.6 \pm 54.3$  mg/dl olarak bulunan trigliserit düzeyleri arasındaki fark da istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Serum LDL düzeyleri hasta grubunda  $130.6 \pm 34.1$  mg/dl, kontrol grubunda ise  $121.5 \pm 32.$  mg/dl olarak bulunmuştur. Fark yine istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). HDL düzeyleri hasta grubunda  $41.2 \pm 14.1$  mg/dl, kontrol grubunda  $46.2 \pm 12.6$  mg/dl'dir ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ). Hasta ve kontrol grubunda sırasıyla  $36.6 \pm 12.5$  mg/dl,  $31.5 \pm 11.5$  mg/dl olarak bulunan VLDL düzeyleri de istatistiksel olarak

anlamli bulunmüstür ( $p<0.05$ ). Lp(a) düzeyleri hasta grubunda  $33.8 \pm 11.8$  mg/dl, kontrol grubunda  $20.8 \pm 14.6$  mg/dl olarak tespit edilmiştir. Bu farkında istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ( $p<0.05$ ).

**Tablo 5.** Hasta ve kontrol grubuna ait klinik ve lipit parametreleri

	Hasta(n=72)	Kontrol(n=52)
Yaş (yıl)	$50.5 \pm 8.07$	$48.3 \pm 6.9$
Cinsiyet	72 E	52 E
VKİ ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$26.7 \pm 2.3$	$25.1 \pm 2.7$
Sistolik kan basıncı (mmHg)	>140	< 140
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	> 90	$\leq 90$
Sigara	14/ 72 (%19)	-----
Diyabet	12 / 72 (%16)	-----
Hipertansif	18 / 72 (%25)	-----
Diyabetik hipertansif	18 / 72 (%25)	-----
Risk taşımayan	10 / 72 (%15)	-----
Total kolesterol (mg/dl)	$205.4 \pm 50.6$	$190.2 \pm 37.2$
Trigliserid (mg/dl)	$189.2 \pm 61.3$	$164.6 \pm 54.3$
HDL (mg/dl)	$41.2 \pm 14.1$	$46.2 \pm 12.6$
LDL (mg/dl)	$130.6 \pm 34.1$	$121.5 \pm 32$
Total kolesterol/HDL	$5.1 \pm 1.52$	$4.7 \pm 1.54$

ApoA düzeyleri hasta grubunda  $0.72 \pm 0.28$  g/dl, kontrol grubunda  $1.2 \pm 0.1$  g/dl olarak tespit edilmiş olup bu fark da yine istatistiksel olarak anlamlı bulunmüstür ( $p<0.05$ ). Hasta grubunda  $1.22 \pm 0.6$  g/dl, kontrol grubunda  $0.8 \pm 0.2$  g/dl bulunan

ApoB düzeyleri arasındaki farkında istatistiksel olarak anlamlılığı belirlenmiştir ( $p<0.05$ ). Von Willebrand faktör düzeyleri hasta grubunda  $221.7 \pm 11.8$  mU/ml kontrol grubunda  $86.9 \pm 19.5$  mU/ml olarak bulunmuş olup bu fark da istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ( $p<0.05$ ).

Hasta grubunda homosistein, Lp(a) ve VWF düzeyleri ile diğer parametrelerin korelasyonunu incelediğimizde homosisteinin VWF ile zayıf ve orta derecede ( $r=0.408$ ) pozitif bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu korelasyona göre bağıntı katsayısının p değeri  $<0.05$  olarak bulunmuş ve serum homosistein ve VWF düzeyleri arasında bağıntının istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir. Belirtme katsayısı  $r^2$  %16.6 olarak hesaplandığında hastaların % 16.6'sında serum homosistein düzeyleri arttıkça VWF düzeylerinin de arttığı bu artışın tesadüfi bir artış olmadığı sonucu ortaya çıkartılmıştır. Bu grupta, serum kolesterol düzeylerinin LDL düzeyleri ile ( $r = 0.349$ ), trigliserit düzeylerinin VLDL düzeyleri ile ( $r = 0.932$ ), LDL düzeylerinin ApoB düzeyleri ile ( $r = 0.301$ ) ve HDL düzeylerinin apoA düzeyleri ile ( $r = 0.349$ ) pozitif korelasyon ve istatistiksel açıdan önemlilik ( $p<0.05$ ) gösterdiği tespit edilmiştir.

Kontrol grubunda ise homosistein ile diğer parametreler arasında orta veya iyi düzeyde korelasyon bulunmadığı saptanmıştır. Bu grupta Lp(a) ve VWF düzeyleri ile diğer lipit parametreleri arasında da zayıf ya da orta derecede bir ilişki saptanamamıştır. Serum kolesterol düzeyleri ile LDL düzeyleri arasında ( $r=0.476$ ,  $p<0.05$ ), trigliserit düzeyleri ile VLDL düzeyleri arasında ( $r=0.609$ ,  $p<0.05$ ) korelasyon saptanmıştır. Homosistein ile diğer parametrelerin bağıntı analiz sonuçları Tablo 6'da gösterilmiştir.

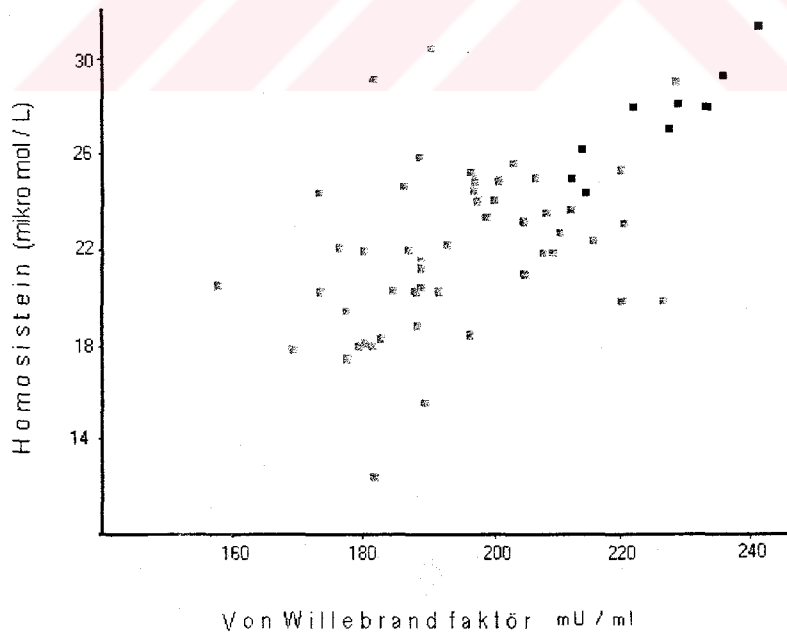
**Tablo 6.** Koroner kalp hastalığı yönünden yüksek riskte sahip grup ile sağlıklı olan gruptaki bireylerin biyokimyasal parametreleri.

	Homosis- tein	Kolesterol	Trigliserid	LDL	HDL	VLDL	Lp (a)	Apo A	Apo B	WVF
Koroner Kalp Hastalığı açısından yüksek riskte sahip olgulular (n=72)	18.9 ± 10.5	205.4 ± 50.6	189.2 ± 49.1	130.6 ± 34.1	41.2 ± 14.1	36.6 ± 12.5	33.8 ± 11.8	0.72 ± 0.28	1.22 ± 0.6	221.6 ± 17.4
Sağlıklı bireyler (n=52)	11.8 ± 2.4	190.2 ± 37.2	164.6 ± 54.3	121.6 ± 32	46.2 ± 12.6	31.5 ± 11.5	20.8 ± 14.6	1.2 ± 0.1	0.8 ± 0.2	86.9 ± 19.5
P değeri	P < 0.05	P < 0.05	P < 0.05	P < 0.05	P < 0.05	P < 0.05	P < 0.05	P < 0.05	P < 0.05	P < 0.05

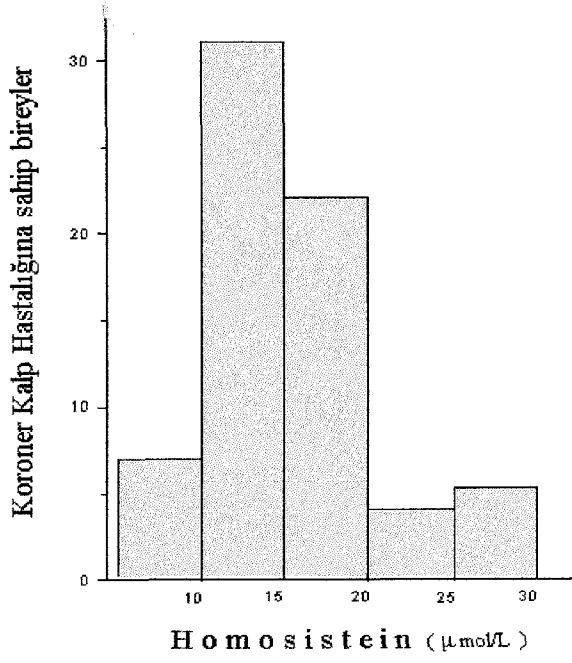
**Tablo 7.** Homosistein ve diğer lipit parametreleri arasındaki bağıntı analizi (r) sonuçları

	Hasta	Kontrol
<b>Kolesterol</b>	0.209 <sup>b</sup>	0.055 <sup>b</sup>
<b>TG</b>	-0.037 <sup>b</sup>	0.077 <sup>b</sup>
<b>LDL</b>	-0.046 <sup>b</sup>	0.020 <sup>b</sup>
<b>HDL</b>	-0.029 <sup>b</sup>	0.145 <sup>b</sup>
<b>VLDL</b>	-0.117 <sup>b</sup>	0.109 <sup>b</sup>
<b>Lp(a)</b>	0.113 <sup>b</sup>	0.234 <sup>b</sup>
<b>ApoA</b>	-0.064 <sup>b</sup>	0.038 <sup>b</sup>
<b>ApoB</b>	0.101 <sup>b</sup>	0.043 <sup>b</sup>
<b>VWF</b>	0.408 <sup>a</sup>	0.103 <sup>b</sup>

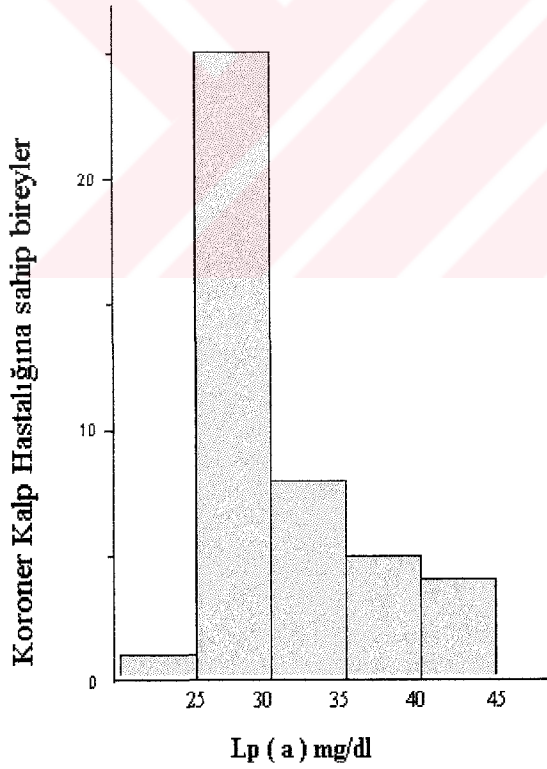
Sperman bağıntı analiz yöntemi ile a=  $p < 0.05$  ve b=  $p > 0.05$  olarak verilmiştir.



**Şekil 8.** Hasta grubunda homosistein ve VWF düzeyleri .

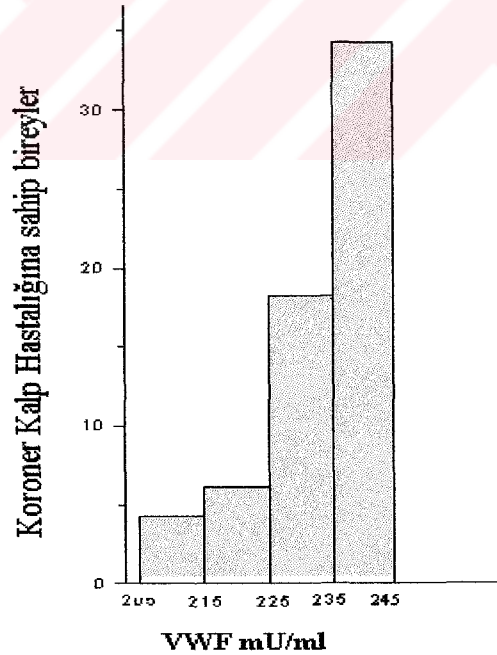


Şekil 9. KKH olan grupta homosistein dağılımı.



Şekil 10. KKH olan grupta Lp(a) dağılımı.

KKH'na sahip bireylerin homosistein, Lp(a) ve VWF değerleri geometrik ortalama olarak verildiği zaman (şekil 9,10,11) total homosistein değerlerinin bu bireylerin ortalama %50'sinde 10-20 mikromol d¼zeylerinde, kalan %30-40'lık kısmında ise 20 mikromol değerlerinin üzerinde olduğu g¼r¼lmektedir. Lipoprotein(a) d¼zeylerinde eğrinin sağa şarpık dağılım g¼sterdięi ve t¼m KKH grubunda ortalama serum lipoprotein(a) d¼zeylerinin 30 mg/dl' nin üzerinde olduğu g¼r¼lmektedir. Tersine VWF d¼zeylerinin sola şarpık dağılım g¼sterdięi ve t¼m KKH grubunda ortalama plazma VWF d¼zeylerinin 225 mU/ml üzerinde olduğu saptanmıştır. Buna g¼re KKH'nın bir çoğunda plazma homosistein d¼zeyleri 15 mikromol, Lp(a) d¼zeyleri 30 mg/dl ve VWF d¼zeyleri ise 225 mU/ml üzerinde yer almaktadır.



şekil 11. KKH olan grupta VWF dağılımı.

**Tablo 8.** Lp(a) ve diğ er lipit parametreleri arasındaki bağı ntı analizi (r) sonuçları.

	<b>Hasta</b>	<b>Kontrol</b>
<b>Homosistein</b>	0.113 <sup>b</sup>	0.234 <sup>b</sup>
<b>Kolesterol</b>	0.270 <sup>b</sup>	0.077 <sup>b</sup>
<b>TG</b>	0.114 <sup>b</sup>	0.275 <sup>b</sup>
<b>LDL</b>	0.247 <sup>b</sup>	0.142 <sup>b</sup>
<b>HDL</b>	0.047 <sup>b</sup>	0.093 <sup>b</sup>
<b>VLDL</b>	0.067 <sup>b</sup>	0.055 <sup>b</sup>
<b>ApoA</b>	-0.280 <sup>b</sup>	-0.138 <sup>b</sup>
<b>ApoB</b>	0.059 <sup>b</sup>	0.100 <sup>b</sup>
<b>VWF</b>	0.264 <sup>b</sup>	0.196 <sup>b</sup>

Sperman bağı ntı analiz yöntemi ile a= p<0.05 ve b= p>0.05 olarak verilmiştir.

**Tablo 9.** VWF ve diğ er lipit parametreleri arasındaki bağı ntı analiz (r) sonuçları.

	<b>Hasta</b>	<b>Kontrol</b>
<b>Homosistein</b>	0.408 <sup>a</sup>	0.103 <sup>b</sup>
<b>Kolesterol</b>	0.049 <sup>b</sup>	0.140 <sup>b</sup>
<b>TG</b>	0.021 <sup>b</sup>	0.020 <sup>b</sup>
<b>LDL</b>	0.280 <sup>b</sup>	0.073 <sup>b</sup>
<b>HDL</b>	-0.024 <sup>b</sup>	-0.165 <sup>b</sup>
<b>VLDL</b>	-0.051 <sup>b</sup>	-0.093 <sup>b</sup>
<b>Lp(a)</b>	0.264 <sup>b</sup>	0.196 <sup>b</sup>
<b>ApoA</b>	0.245 <sup>b</sup>	0.184 <sup>b</sup>
<b>ApoB</b>	0.141 <sup>b</sup>	0.070 <sup>b</sup>

Sperman bağı ntı analiz yöntemi ile a= p<0.05 ve b= p>0.05 olarak verilmiştir.

Alt gruplar ile yapılan çalışmada konvansiyonel risk taşımayan KKH olan grup I ile sağlıklı kontrol grubu homosistein düzeyleri, risk taşımayan grup I'de  $16.5 \pm 3.4$   $\mu\text{mol/L}$ , kontrol grubunda  $11.8 \pm 2.4$   $\mu\text{mol/L}$  olarak bulunmuş farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ( $p < 0.001$ ). Kolesterol düzeyleri grup I'de  $206.2 \pm 18.6$  mg/dl, kontrol grubunda ise  $190.2 \pm 37.2$  mg/dl olarak bulunmuş, bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Trigliserit düzeyleri grup I'de  $185.5 \pm 35$  mg/dl, kontrol grubunda  $164.6 \pm 54.3$  mg/dl olarak bulunmuş ve ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ( $p > 0.05$ ). Grup I'de ve kontrol grubunda  $132.4 \pm 31$  mg/dl,  $121.6 \pm 32$  mg/dl olarak bulunan LDL düzeyleri arasındaki farkında istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ( $p < 0.05$ ). HDL düzeyleri grup I'de  $34.5 \pm 7.4$  mg/dl, kontrol grubunda  $46.2 \pm 12.6$  mg/dl olarak bulunmuş ve HDL düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ( $p < 0.001$ ). Risk taşımayan KKH olan grupta  $32.7 \pm 7.1$  mg/dl, kontrol grubunda ise  $31.5 \pm 11.5$  mg/dl olarak bulunan VLDL düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunamamıştır ( $p > 0.05$ ). Lp(a) düzeyleri grup I'de  $24.5 \pm 6$  mg/dl, kontrol grubunda  $20.8 \pm 14.6$  mg/dl olarak bulunmuş istatistiksel açıdan anlamlı olmayan farklılık tespit edilmiştir ( $p > 0.05$ ). ApoA düzeyleri risk grup I de  $0.85 \pm 0.25$  g/L, kontrol grubunda  $1.2 \pm 0.1$  g/L olarak bulunmuş farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ( $p < 0.001$ ). ApoB düzeyleri grup I'de  $0.88 \pm 0.41$  g/L, kontrol grubunda  $0.80 \pm 0.2$  olarak bulunmuş aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir ( $p > 0.05$ ). VWF düzeyleri grup I'de ve kontrol grubunda  $216.5 \pm 12.8$  mU/ml,  $86.9 \pm 19.5$  mU/ml olarak bulunmuş olup aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ( $p < 0.001$ ). Grup I ve Grup II parametreleri karşılaştırıldığında homosistein, kolesterol, trigliserit, LDL, HDL, VLDL, apoA ve

VWF düzeyleri arasındaki fark ise anlamlı bulunamamıştır ( $p>0.05$ ). Lp(a) ve ApoB düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

Grup I ve Grup III parametreleri karşılaştırıldığında homosistein, kolesterol, trigliserit, LDL, VLDL, apoA ve VWF düzeyleri arasında anlamlılık tespit edilememiştir ( $p>0.05$ ). HDL, apoB ve Lp(a) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür ( $p<0.05$ ).

Grup I ve Grup IV parametreleri karşılaştırıldığında homosistein, Lp(a), apoB ve VWF düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuşken ( $p<0.05$ ). diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ ).

Grup I ve Grup V parametreleri karşılaştırıldığında homosistein, Lp(a) kolesterol, trigliserit, LDL, HDL, VLDL, apoA, apoB ve VWF düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır ( $p>0.05$ ).

Grup II ile Grup III parametreleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ ).

Grup II ile Grup IV parametreleri karşılaştırıldığında homosistein ve Lp(a) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmişken ( $p<0.05$ ). diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı tesbit edilememiştir ( $p>0.05$ ).

Grup II ile Grup V parametreleri karşılaştırıldığında HDL, apoB ve Lp(a) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmiş ( $p<0.05$ ), diğer parametreler arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ ).

Grup III ile Grup IV biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldığında yine aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ ).

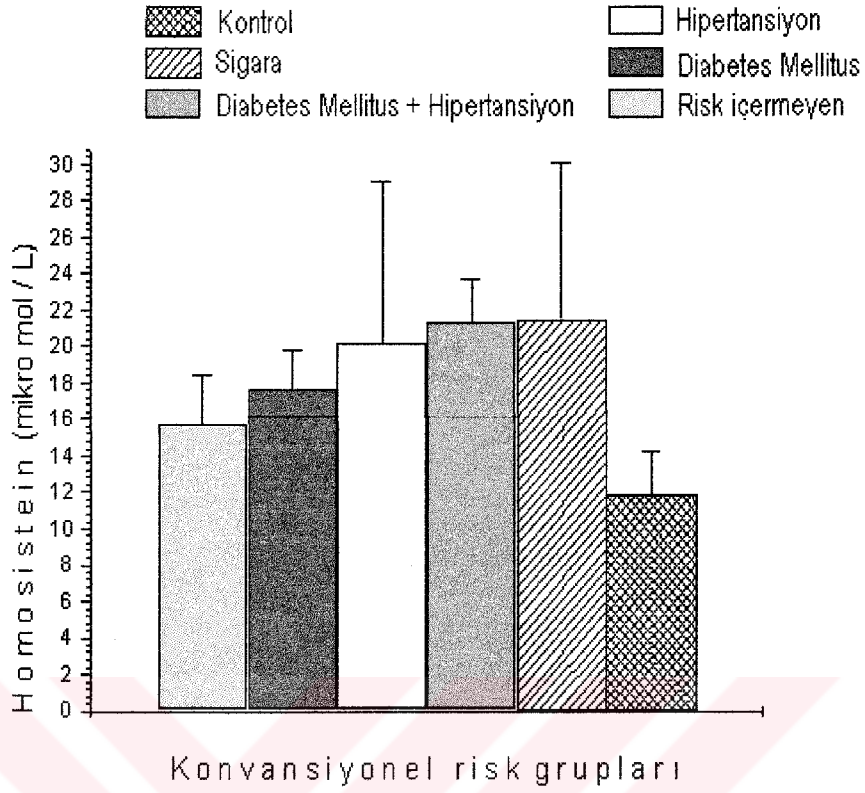
Grup III ile Grup V parametreleri karşılaştırıldığında HDL, Lp(a) ve apoB arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmışken ( $p<0.05$ ) diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ ).

Grup IV ile Grup V parametreleri karşılaştırıldığında Lp(a), apoB ve VLDL arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış ( $p<0.05$ ), yine diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ ). Bu değerler Tablo 10'da gösterilmiştir.



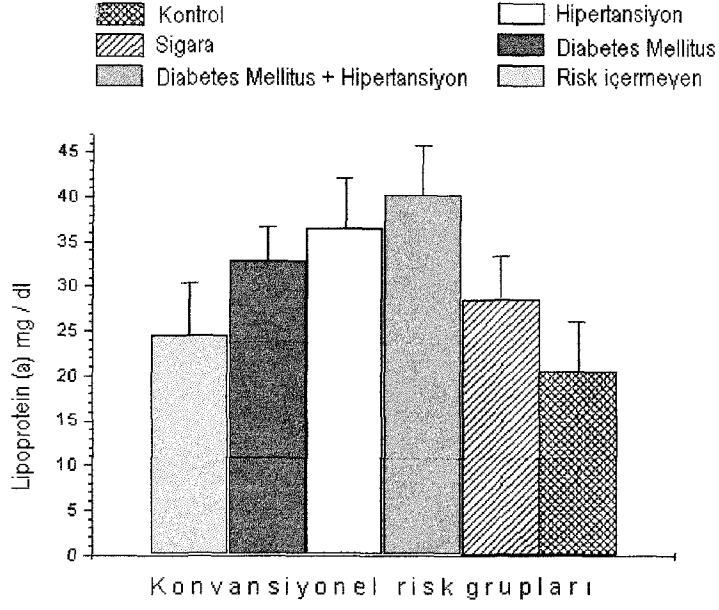
Tablo 10. KKH alt gruplarına ait lipit parametreleri ile homosistein, lipoprotein(a) ve VWF düzeylerini gösteren tablo

	Homosistein	Kolesterol	Trigliserid	LDL	HDL	VLDL	Lp (a)	Apo A	Apo B	WVF
Koroner kalp hastalığı olup risk faktörü içermeyen hastalar	16.5± 4.1	206.2 ± 35.9	188.5 ± 35.8	132.4 ± 31.3	43.5 ± 7.4	32.7 ± 7.3	24.5 ± 6.1	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.4	216.5 ± 12.8
Diabetik KKH	17.4± 4.1	206.8 ± 38.2	189.4 ± 60.6	128.6 ± 24.4	42.2 ± 8.4	33.5 ± 6.6	32.9 ± 3.8	0.7 ± 0.1	1.7 ± 0.5	219.6 ± 13.1
Hipertansif KKH	20.1± 6.2	204.2 ± 48.5	193.7 ± 49.3	124.5 ± 25.9	40.3 ± 9.2	37.7 ± 7.4	36.6 ± 5.5	0.7 ± 0.1	1.3 ± 0.4	223.8 ± 9.2
Diabetik ve Hipertansif KKH	21.7± 3.4	208.4 ± 50.3	180.7± 62.3	128.8 ± 21.5	37.3 ± 10.4	35.5 ± 5.4	40.2 ± 5.6	0.7 ± 0.1	1.4 ± 0.3	228 ± 4.5
Sigara kullanan KKH	21.3± 7.4	202.5 ± 38.9	192.7± 55.6	136.7± 15.3	42.5 ± 10,7	31.6 ± 4.5	28.6 ± 4.8	0.7 ± 0.1	0.9 ± 0.3	218.1 ± 15,9

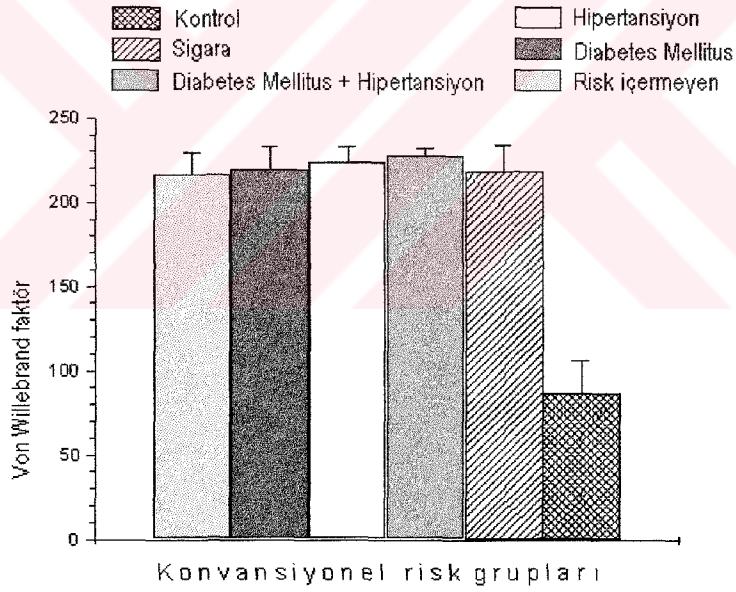


**Şekil 12.** KKH olan gruplar ile kontrol grubu homosistein düzeyleri.

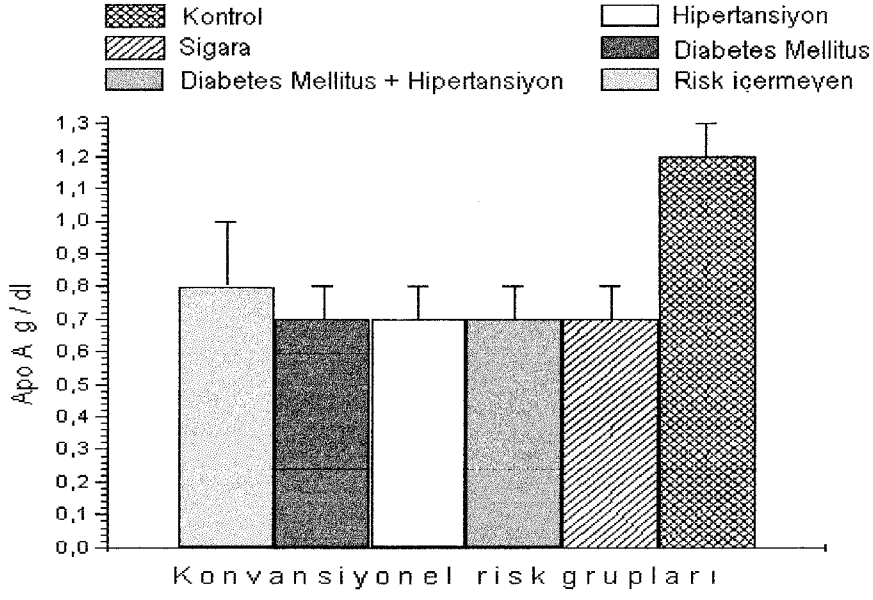
Alt gruplar ve kontrol grubu homosistein değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p < 0.001$ ). Alt gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında ise risk içermeyen grup ile sigara içen, hipertansif ve diyabetik grup arasında anlamlı farklılık görülmüştür. Kontrollere göre diğer KKH alt grupları plazma homosistein düzeylerinde bu farklılık daha da göze çarpmaktadır. Diğer alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ).



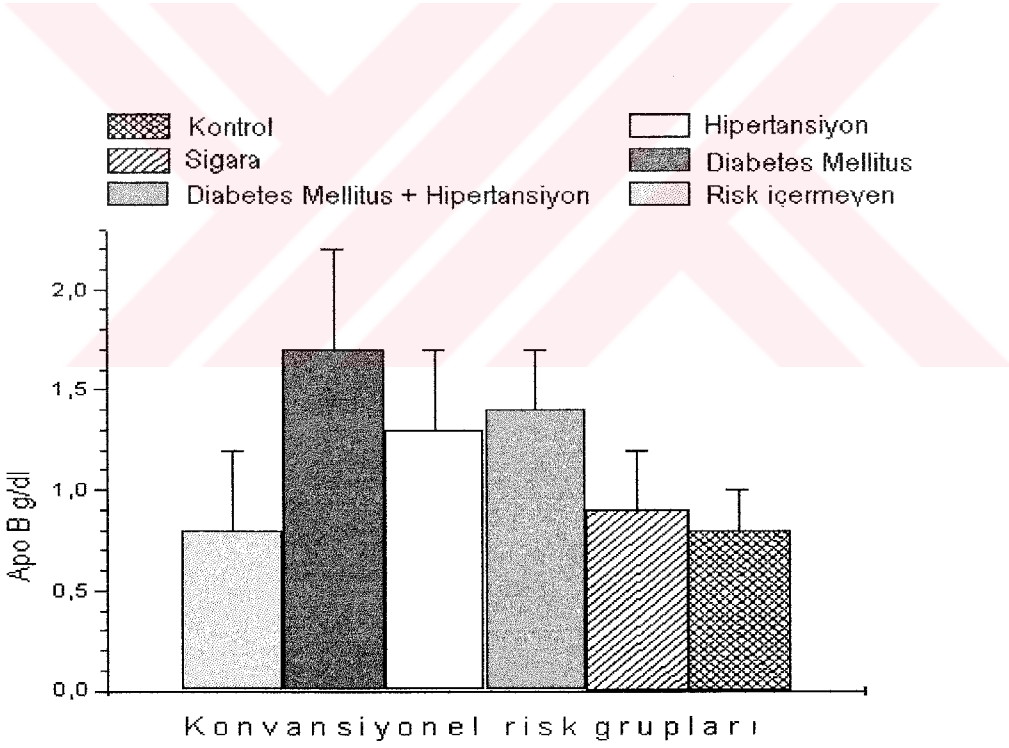
**Şekil 13.** KKH olan gruplar ile kontrol grubu Lp(a) düzeyleri.



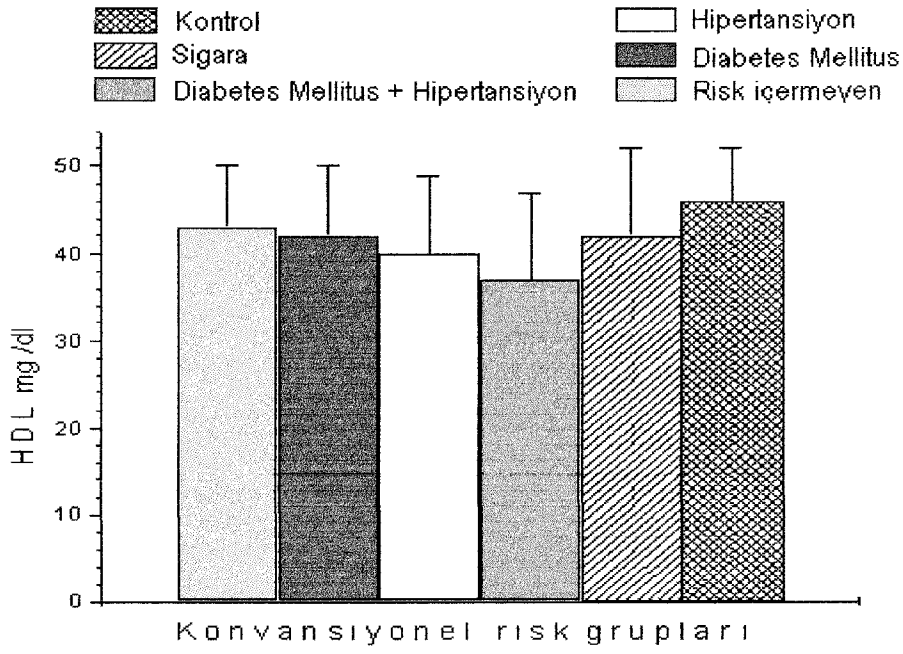
**Şekil 14.** KKH olan gruplar ile kontrol grubu VWF düzeyleri.



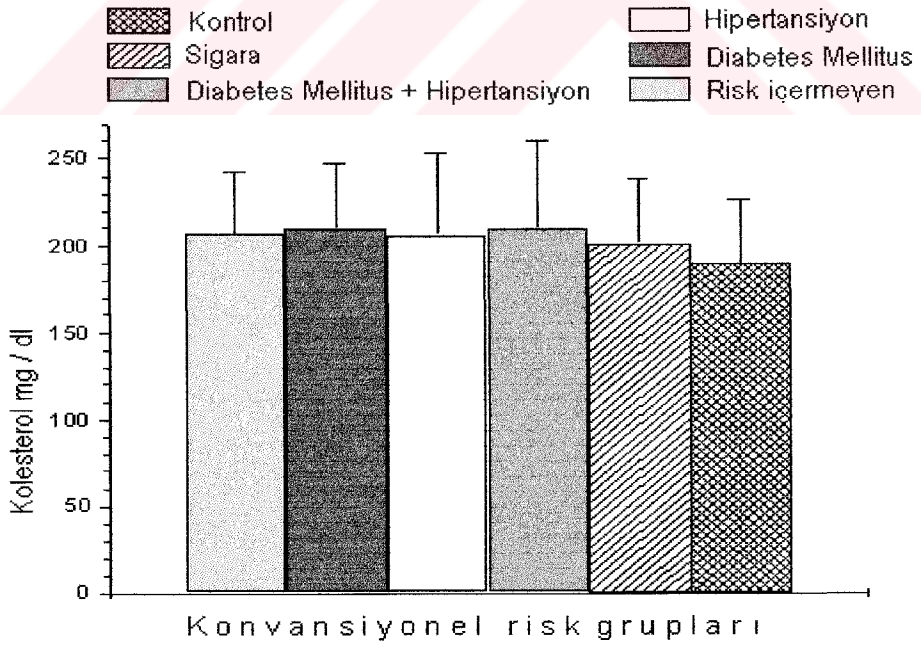
Şekil 15. KKH olan gruplar ile kontrol grubu ApoA düzeyleri.



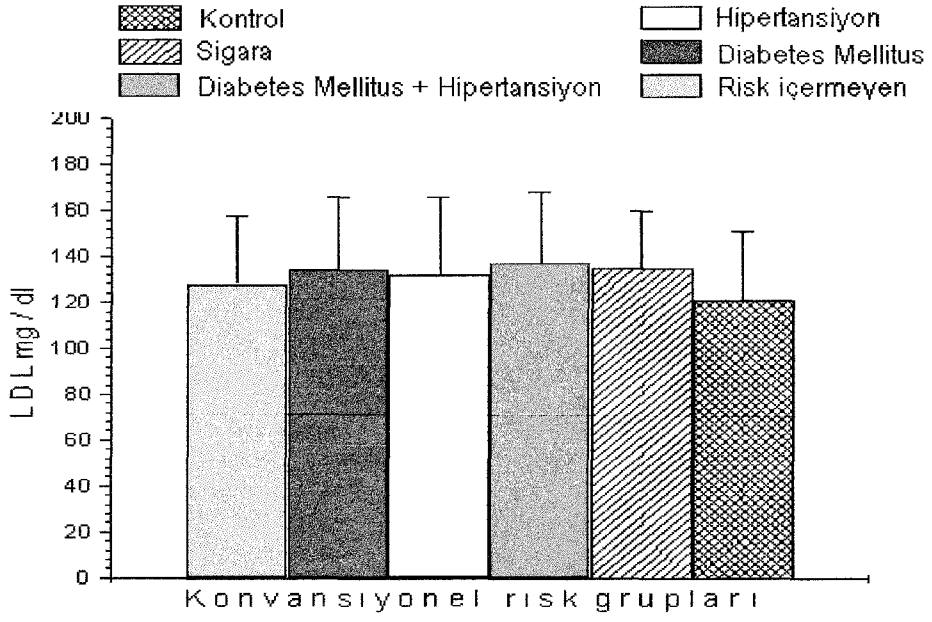
Şekil 16. KKH olan gruplar ile kontrol grubu ApoB düzeyleri.



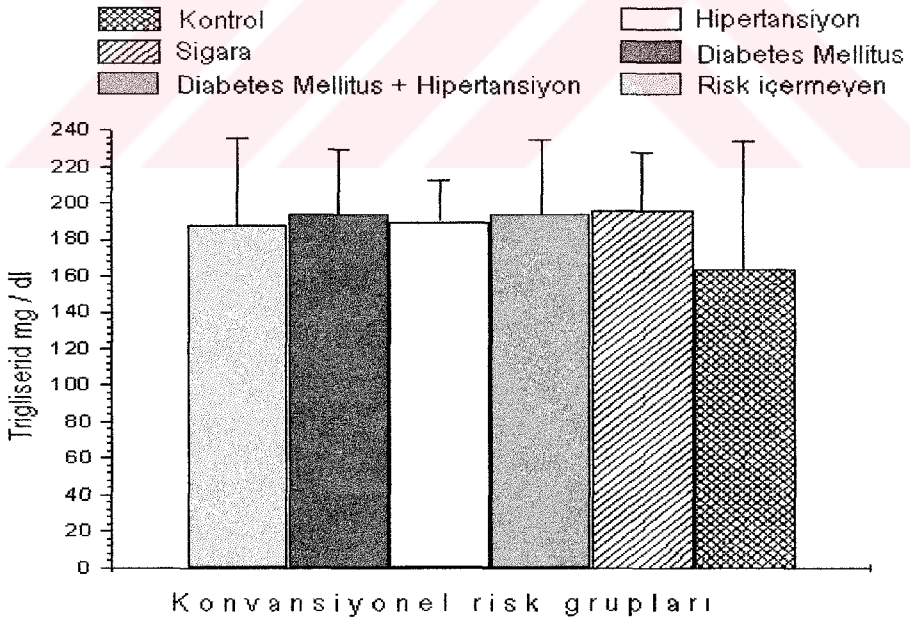
**Şekil 17.** KKH olan gruplar ile kontrol grubu HDL düzeyleri.



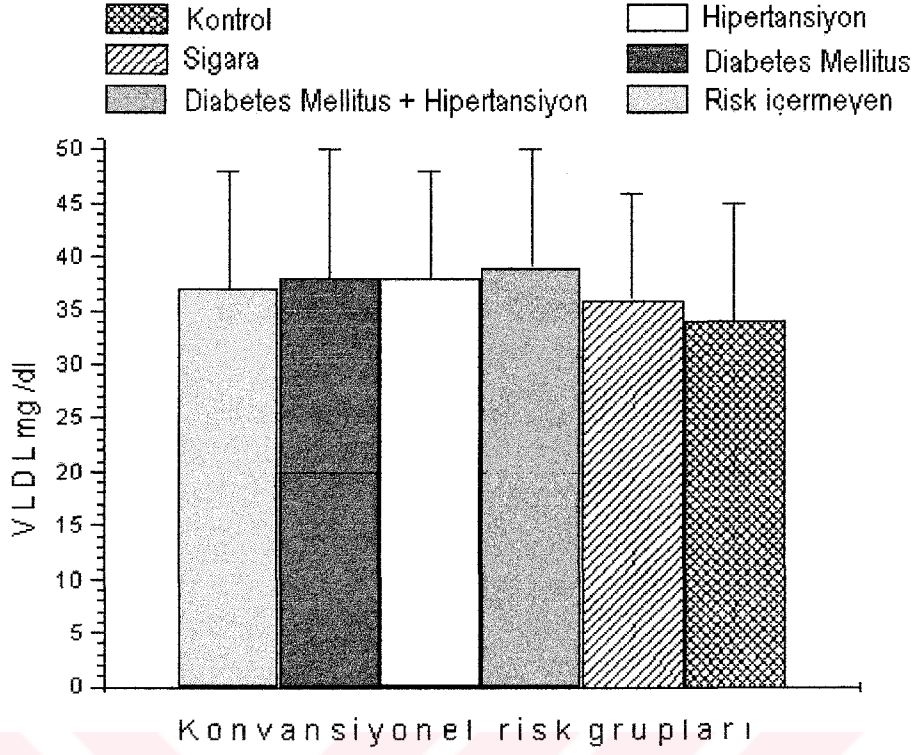
**Şekil 18.** KKH olan gruplar ile kontrol grubu kolesterol düzeyleri.



Şekil 19. KKH olan gruplar ile kontrol grubu serum LDL düzeyleri.



Şekil 20. KKH olan gruplar ile kontrol grubu serum trigliserit düzeyleri.



**Şekil 21.** KKH olan gruplar ile kontrol grubu serum VLDL düzeyleri.

## 6. TARTIŞMA

Ülkemizde koroner kalp hastalığına bağlı ölümler, son yıllarda birinci sırada yer aldığından KKH gelişimine neden olan risk faktörleri ve korunma yollarının bilinmesi çok önemlidir. Konvansiyonel risk grubu arasında bulunan diyabet, hipertansiyon, sigara içimi gibi risk faktörleri KKH için en yaygın nedenler arasındadır. Lipit parametrelerinin, özellikle serum kolesterol düzeylerinin KKH gelişiminde önemli rol oynadığı yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (28). Araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda serum kolesterol düzeyleri açısından bakıldığında bu düzeylerin A.B.D, Finlandiya, Hollanda, İtalya gibi ülkelerde yüksek, Japonya da daha düşük olduğu belirlenmiştir (95). KKH'nın gelişimi ve mortalitenin kolesterol düzeyinin yüksek olduğu ülkelerde yüksek, diğer ülkelerde ise daha düşük olduğu belirtilmektedir. Ülkemizde ortalama serum kolesterol düzeylerinin düşük olmasına karşın KKH sıklığının yüksek olduğunun çeşitli çalışmalar ile belirtilmesi sonucu serum kolesterol yüksekliği dışında başka etkenlerin mevcudiyetini araştırmak amaçlanmıştır. KKH üzerine yapılan araştırmalarda yeni risk faktörleri üzerine yeterli çalışma yapılmamıştır. Son dönemlerde tespit edilen KKH için yeni risk faktörleri olarak serum homosistein düzeylerinin bağımsız bir risk faktörü olarak ortaya çıktığı görülmektedir. Ülkemizdeki KKH ve beraberindeki mortalite ve morbiditenin sıklığı düşünüldüğünde erken belirteç olarak serum homosistein, lipoprotein(a) ve VWF düzeylerinin saptanması, KKH sıklığının erken teşhisi ve tedavisi açısından çok büyük önem arz etmektedir.

Çalışmamızda KKH için bağımsız risk faktörü olarak kabul edilen plazma homosistein, VWF ve Lp(a) düzeylerinin bölgemizde de KKH açısından risk faktörü olup olmadığını, KKH'nın bilinen nedenlerinden olan lipit parametrelerinin

düzeylerini saptayarak KKH'na etkilerini ortaya çıkarmayı ve homosistein, VWF, Lp(a) ile bu parametrelerin tek başlarına ya da aralarındaki korelasyonunu tespit ederek toplumumuzda KKH için bağımsız risk faktörü olup olmadığının saptanması amaçlanmıştır. Ayrıca bu çalışmada KKH için etiyolojik faktörlerden olan diyabet, hipertansiyon ve sigara içiminin homosistein, Lp(a) ve VWF ile ilişkisini belirlemek de amaçlanmıştır.

Çalışmada koroner anjiyografi ile belirlenmiş veya daha önce miyokard infarktüsü geçirmiş KKH grubu ile tamamen sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunu karşılaştırdığımızda serum homosistein, lipoprotein(a) ve VWF düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu saptanmıştır. Yine bu gruplarda homosistein düzeyi ile lipit parametreleri, lipoprotein(a) ve VWF düzeylerini bağıntı analizi ile değerlendirdiğimizde oldukça ilgi çekici sonuçlar alınmıştır. Plazma homosistein düzeylerinin VWF ile ilişkili olduğu ilk kez bu çalışmada ortaya çıkartılmıştır. Analiz sonuçlarına göre plazma homosistein düzeyleri arttıkça VWF düzeyleri de artmaktadır. İlişki orta düzey bir ilişki ( $r=0.408$ ) olmasına karşın p değeri açısından anlamlıdır ( $p<0.05$ ). Bir çok çalışmada plazma homosistein düzeylerinin ateromatöz-serebrovasküler, periferik vasküler ve trombotik vasküler (derin ven trombozu) hastalıklarının gelişimi için artmış bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmesine karşın plazma homosistein düzeylerinin, klasik risk faktörleri dışında parametrik olarak VWF'ün serum düzeyleri ile paralel olarak yüksekliği tarafımızdan saptanmıştır. Toplam 250 KKH hastasının tarandığı çalışmamızda yaş, cinsiyet, beslenme, sosyal yaşam koşulları ve vücut kitle indeksleri gibi bütünüyle lipit analizlerini etkileyen faktörler çalışma kapsamı dışında tutulmuştur. Plazma homosistein düzeyleri de dahil bir çok parametrenin hormonal değişimlerden de etkilenmesi nedeni ile cinsiyet faktörü de elimine edilmiştir. Sonuçta 72 erkek KKH

hastası çalışmaya alınmış, bu hastaların durumlarını öğrenmeye gelen, hiç bir sağlık problemi ve şikayeti olmayan 52 erkek birey kontrol olarak seçilmiştir. Özellikle 45 yaş altı ve üstü hastaların seçildiği çalışmalarda plazma homosistein düzeylerindeki hafif yüksekliğin miyokard infarktüsü, inme ve diğer arteriyel ve venöz damar hastalıkları için risk olduğu belirtilmiş, ancak miyokard infarktüsü geçirmiş veya tanısı konulmuş hasta gruplarında plazma homosistein düzeyleri ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki tam olarak açıklanamamıştır (99).

Bostom ve arkadaşları (8) tarafından yapılan bir çalışmada 10 yıl boyunca 60 yaş üstü kadın ve erkeklerde kardiyovasküler nedeni ölümler araştırılmış ve homosisteinin bu ölümlere neden olan bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Dalery ve arkadaşları (18) ise 380 erkek, 204 kadın olmak üzere toplam 584 kontrol grubu ve 123 erkek ile 27 kadın olmak üzere toplam 150 KKH tanısı konmuş hastada plazma homosistein düzeyini karşılaştırdıklarında, KKH grubunda anlamlı yükseklik tespit etmişlerdir. Clarke ve arkadaşları (17) ise KKH grubu ve kontrol grubu plazma homosistein düzeylerini karşılaştırdıklarında KKH olan grupta homosistein düzeylerinin % 30 oranında arttığını saptamışlardır. Boushey ve arkadaşları (10) 1995 yılında yaklaşık 4000 kişinin kapsadığı 27 çalışmanın meta analizini yapmışlar ve bu çalışmalar sonucunda artmış homosistein düzeylerinin fatal, nonfatal koroner ve periferik aterosklerotik damar hastalıklarında etkin olduğunu saptamışlardır. Ayrıca plazma homosistein düzeylerinin artmasıyla aterosklerotik olayların artımı arasında lineer bir ilişki olduğunu ve her 5  $\mu\text{mol/L}$  artış için risk oranının, KKH da 1.6, serebral olaylarda 1.5 kat artış olduğunu tespit etmişlerdir. Artan homosistein düzeylerinin etki mekanizması tam olarak açıklanamamasına rağmen normal olan koagülasyon sistemini bozan, koagülasyonu artıran neden olduğu (28), trombomodülin aktivitesini azaltarak protein C aktivitesini azalttığı ve

protein C'nin inaktive ettiği koagülasyonun temel faktörlerini harekete geçirdiği (86), endotel hücrelerindeki doku faktörünü aktive ettiği (28), doku plazminojen aktivatörü olan endotel hücre reseptörlerini aktive ettiği (36), serum fibrinojen düzeylerini arttırdığı (108) ve lipitlerin (özellikle LDL olmak üzere) oksidasyonunu sağlayarak onların damar cidarında köpük hücrelerinin oluşturmasını sağladığı gösterilmiştir (28). Hiperhomosisteineminin hangi nedenler ile ateroskleroza yol açtığı konusunda farklı mekanizmalar bildirilmektedir. Bunlardan en çok kabul göreni toksik etki ile endotelde oluşan hasar ve endotel fonksiyonlarındaki bozulma olarak ifade edilmektedir. Ayrıca homosistein artışına bağlı olarak fibrinolizis ile ilgili parametrelerde de bozulma meydana geldiği, faktör V, X, XII aktive olurken antitrombin III ve faktör C'nin inhibe edildiği, Lp(a)'nın fibrine bağlanmasının arttığı belirtilmektedir (111). Graham ve arkadaşları (34). homosisteinin KKH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve homosistein düzeyinde 5 µmol/L artışın miyokard enfarktüsü risk oranını kadınlarda 1.42 (0.99-2.55), erkeklerde 1.35 (1.1-1.6) kat arttırdığını saptamışlardır.

Stampfer ve arkadaşlarının (96) yaptığı çalışmada 15000 erkek vaka 5 yıl gözlemlenmiş ve plazma homosistein düzeyleri yüksek olanlarda KKH gelişme riskinin homosistein düzeyleri normal sınırlar içinde olanlara göre 3 kez arttığı belirtilmiştir. Robinson ve arkadaşları (84) ise çeşitli vasküler hastalığı olan 750 kişi ile 800 sağlıklı kişinin homosistein düzeyini karşılaştırmışlar, yüksek homosistein düzeyinin KKH, inme ve periferik vasküler hastalıklar için bağımsız bir risk olduğunu saptamışlardır.

Ülkemizde homosisteinin KKH' nin bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren yeterli çalışma yoktur. Tokgözoğlu ve arkadaşları (99) 242 vakada yaptıkları çalışmada KKH grubunda  $18.5 \pm 7.6$  µmol/L, kontrol grubunda  $15.6 \pm 10$

$\mu\text{mol/L}$  olarak saptamışlar, artmış homosistein düzeylerinin KKH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu açıklamışlardır. Özellikle bölgemizde KKH'nın yoğun olarak görülmesine, beslenme alışkanlığına bağlı olarak doymuş yağlardan zengin besinlerin tüketilmesi buna karşın zengin vitamin kaynaklarının kullanılmaması, dolayısı ile lipit parametrelerinin ve homosistein gibi diğer risk bileşenlerinin düzeylerinin artmasının neden olduğu düşünülmektedir. Bölge halkının lipit parametreleri ve diğer risk faktörleri hakkında bilgilendirilmesinin ve beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesi yörede KKH'nı önleme açısından çok önemli olacağı düşünülmektedir. Çalışmamızda serum Lp(a), homosistein, VWF ve lipit parametrelerinin düzeyleri belirlenmiş, birbirleriyle ilişkileri araştırılmış, sonuç olarak homosistein, Lp(a) ve VWF'ün bölgemizde de bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Hasta grubu homosistein düzeyleri ile VWF arasındaki orta düzey korelasyon ve istatistiksel açıdan önem arz eden sonuç konuyla ilgili literatürde yeterli çalışma olmadığından homosisteinin zedelenmiş endotelde VWF'ün etkisini artırarak kanın koagüle olmasını kolaylaştırması ile açıklanabilir. Bu mekanizmayı hatırladığımızda bir korelasyonun olabileceği düşünülebilir.

Daha önceki çalışmalarda KKH ve kontrol grubundaki homosistein düzeyleri farklılık göstermektedir. Robinson ve arkadaşları (85) plazma homosistein düzeylerini sırasıyla 13.9 ve 11.2  $\mu\text{mol/L}$ , Wu ve arkadaşları (112) 13.4 ve 10.1  $\mu\text{mol/L}$ , Stamfer ve arkadaşları (96) 11.1 ve 10.5  $\mu\text{mol/L}$  olarak saptamışlardır. Tokgözoğlu ve arkadaşları (99) tarafından yapılan çalışmada plazma homosistein düzeylerini KKH olan grupta 18.5 ve kontrol grubunda ise 15.6  $\mu\text{mol/L}$  olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise plazma homosistein düzeyleri sırasıyla  $18.9 \pm 10.5$  ve  $11.8 \pm 2.4$   $\mu\text{mol/L}$  olarak bulunmuştur. Çalışmamızdan elde ettiğimiz bu sonuçlar, Tokgözoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile daha uyumlu olmakla

birlikte literatürdeki çalışma sonuçlarından daha yüksektir. Bunun nedeni, ülkemizdeki homosistein düzeylerinin diğer ülkelere oranla daha yüksek olması şeklinde açıklanabilir. Ayrıca Tokgözoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KKH hasta grubunu miyokard infarktüsü geçirmiş ve koroner anjiyografi ile tanı konulmuş kişiler oluşturmuş, bizim çalışmamızda da hasta grubu aynı kriterlere göre seçilmiştir. Diğer taraftan daha önceki çalışmalar HPLC (High Performance Liquid Chromatography) yöntemiyle, Tokgözoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışma RIA (radyoimmünassay) yöntemiyle, yaptığımız çalışma ise ELISA (Enzyme Linked-İmmünosorbent Assay) yöntemiyle yapılmıştır. Çalışma yöntemleri arasındaki farklar homosistein düzeyleri arasında farklılıklar yaratabilmektedir (80).

Belirlediğimiz KKH alt gruplarımıza baktığımızda tüm gruplarımızda (risk içermeyen grupta  $16.5 \pm 3.4$   $\mu\text{mol/L}$ , diyabetik olanlarda  $17.4 \pm 3.5$   $\mu\text{mol/L}$ , hipertansif olanlarda  $20.1 \pm 6.2$   $\mu\text{mol/L}$ , hem hipertansif, hem de diyabeti olanlarda  $21.7 \pm 3$   $\mu\text{mol/L}$ , sigara içenlerde  $21.3 \pm 7.4$ ) homosistein düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek olarak tespit edilmiştir. Nygard ve arkadaşları (74) yaptıkları çalışmada, total plazma homosisteini ile KKH için konvansiyonel risk grupları arasındaki ilişkiyi incelemişler, yaş, hipertansiyon, sigara içimi, düşük fiziksel aktivite ve erkeklerde plazma homosistein düzeylerinin yüksek olduğunu ve yüksek olan olgularda KKH gelişiminin daha fazla olduğunu saptamışlardır. Chico ve arkadaşları (16) yaptıkları çalışmada tip 2 diyabeti olanlarda orta derecede hiperhomosisteinemi varlığında kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riskinin arttığını göstermişlerdir. Hoogeveen ve arkadaşları (41) ise yaptıkları çalışmada artmış homosistein düzeylerinin, özellikle tip 2'de KKH gelişiminde önemli risk faktörü olduğunu tespit etmişlerdir. Smulders ve arkadaşları (91) yaptıkları çalışmada tip 2 diyabeti olanlarda homosistein düzeyi artmış ve normal olan vakaları alarak kardiyovasküler hastalık

gelişimi açısından değerlendirmişler ve herhangi bir farklılık görememişlerdir. Wollesen ve arkadaşları (110) ise diyabetteki artmış homosistein düzeylerinin KKH' nı arttırdığına dair herhangi bir kanıt bulamamışlardır. Hultsberg ve arkadaşları (44) gibi bir kısım araştırmacılar ise diyabette kardiyovasküler olayların gelişimini glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ve kreatin klerensi ile ilgili olduğunu, özellikle diyabetik nefropati gelişiminde, azalmış kreatin klerensi nedeniyle homosisteinin atılımının azalması ve böylece KKH gelişiminde rol oynadığını saptamışlardır. Norlund ve arkadaşları (73) yaptıkları çalışmada plazma homosistein düzeyi yüksekliği ile serum kreatinin ve sistatin C ile korelasyon saptamışlar ve kardiyovasküler olayların atılamayan homosistein nedeni ile arttığını belirlemişlerdir. Nabila ve arkadaşlarının (72) 183 NIDDM'lu vakada yaptıkları çalışmada hastaları albumin/ kreatinin oranına göre mikro, normo, makroalbuminürik olarak gruplamışlar ve bu vakaların GFR'nı değerlendirerek serum homosistein düzeyleri ile serum kreatin, sistatin C düzeylerini karşılaştırmışlar, GFR azaldıkça homosistein düzeylerinin arttığını ve artan homosistein düzeyleri ile serum kreatinin ve sistatin C' nin pozitif korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada sigara içenlerin içmeyenlere oranla plazma homosistein düzeylerinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Yaptığımız çalışma Chico (16), Hoogeveen (41), Nygard ve arkadaşlarının (74) yaptıkları çalışmalar ile uyumluluk gösterirken Smulders (91), Wollesen (110) ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile uyumluluk göstermemektedir. Bu farklılık Smulders, Wollesen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda seçtikleri vakalarla bizim çalışmamızda seçtiğimiz vakaların özelliklerinin farklı olmasından kaynaklanabilir. Çalışmamızdaki diyabetli vakaların hepsi uzun süreli (> 8 yıl) diyabet hastası olup komplikasyon içermediği saptanmıştır. Çalışmamız ve diğer çalışmalardan yola çıkıldığında homosistein ile diyabet ilişkisini değerlendirirken

diyabetin süresi, şiddeti, kontrolü gibi parametrelerin de önemli olduğu, komplikasyon içeren diyabet hastalarında homosistein düzeylerinin daha da yüksek olduğu düşünülmektedir.

Bortolotto ve arkadaşlarının (7) yaptıkları çalışmada 236 hipertansif hastada arteriyel sertliği ele almışlar, arteriyel sertliği femoral ve karotid nabız hızına göre belirlemişlerdir. Bu hastaların 40'ı hipertansif koroner kalp hastalarından, 194'ü sadece hipertansif hastalardan oluşmakta iken iki grubun plazma homosistein düzeyleri kontrol grubu plazma homosistein düzeylerine oranla yüksek bulmuşlardır. Hipertansif KKH olan gruba sadece hipertansif olan grubun plazma homosistein düzeylerini karşılaştırdıklarında KKH olan grupta anlamlı olarak yükseldiğini tespit etmişlerdir. Sonuç olarak hipertansif kardiyovasküler olayların gelişiminde homosisteinin önemli bir faktör olduğunu saptamışlardır Bortolotto ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile yaptığımız çalışma (hipertansif KKH,  $20.1 \pm 6.2 \mu\text{mol/L}$ ) uyumlu olup, çalışmamızda hipertansif koroner kalp hastalarında homosistein düzeyleri artmış olarak saptanmıştır. Sigara içimi ile KKH arasında güçlü bir ilişkinin olduğu çeşitli çalışmalarda saptanmıştır (19). Bu durum, sigara içiminin oksidatif stres yarattığı, C reaktif protein gibi akut faz reaktanlarını oluşturduğu bunların da damar cidarını bozduğu, trombosize geçici iskemilere ve tekrarlayan inflamasyona dolayısıyla KKH'na neden olduğu şeklinde açıklanmaktadır (19,48,56). Homosisteinin de oksidan stresi arttırdığı çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (61). Avrupada aynı anda 19 merkezde yapılan "The European Concerted Action" çalışmasında bizim çalışmamızla uyumlu olarak sigara içen bireylerde homosistein düzeylerinin yüksek olduğu, bunun da KKH için artmış bir risk olduğu saptanmıştır (34). Tekli risk faktörüne sahip alt grupların homosistein düzeylerini risk taşımayan diğer alt grubun homosistein düzeyi ile karşılaştırdığımızda sadece diyabetik

hipertansif olan grubun homosistein düzeyinde anlamlı bir fark bulunmuşken, diğer risk faktörlerini taşıyanlarla herhangi bir anlamlılık tespit edilememiştir. Alt grupların homosistein düzeylerini birbiri ile karşılaştırdığımızda sadece diyabetik grup ile diyabetik hipertansif grubun homosistein düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmıştır. Diğer gruplar arasında herhangi bir anlamlılık bulunamamıştır. Diyabetik hipertansif gruptaki bu farklılığın nedeni KKH'na yol açan iki risk faktörünü aynı anda içermesi olabilir. Birden fazla risk grubunu aynı anda içeren olgularda plazma homosistein düzeylerinin daha da yükseldiği belirtilmektedir (14).

Çalışmamızda KKH grubu ve kontrol grubu serum parametreleri karşılaştırıldığında kolesterol, trigliserit, LDL, VLDL, Lp(a), apoA, apoB ve VWF düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu saptanmıştır. HDL de ise istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu saptanmıştır.

Ülkemizde yurt genelini kapsayan Türk erişkinlerinde ateroskleroz ile ilgili risk faktörlerini inceleyen en önemli çalışmalardan birisi Türk erişkinleri kalp hastalığı ve risk faktörleri (TEKHARF) çalışmasıdır. Bu çalışma ülkemizdeki 20 yaş ve üzerindeki 3689 kişiyi kapsamış olup, risk faktörlerinin dağılımını belirlemiştir (75). Çalışmamızda tamamen sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda kolesterol, trigliserit, LDL ve VLDL değerleri TEKHFARF çalışmasına göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki bu yüksekliğin bölgemizdeki beslenme alışkanlığına bağlı bir faktör olabileceği düşünülmektedir.

Serum kolesterolü ile KKH'nın bağıntılı olduğunu gösteren önemli çalışmalar Multiple risk factor intervention trial (MRFIT) ve Framingham çalışmasıdır (2,95). Özellikle framingam çalışmasından çıkan sonuç, total kolesterolde sağlanacak %1 oranındaki düşüşün KKH oranında %2 düşüş sağlayacağı yönündedir. Trigliserit düzeylerindeki artışın da KKH'nı arttırdığına dair çalışmalar mevcuttur. Bunlardan

birisi de Prospective cardiovascular münster study (PROCAM) çalışması olup trigliserit düzeylerinin sağlıklı erkeklere oranla KKH olan erkeklerde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (4). Yine bu çalışmalarda serum LDL kolesterol artışı ile KKH artışının doğru orantılı olarak değiştiği ortaya çıkarılmıştır. Yine VLDL kolesterolün aterogenezin dolayısı ile KKH'nın gelişiminde rol oynadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (5). McLean (67) ve arkadaşları ile Bostom ve (9) arkadaşları, artmış Lp(a) düzeylerinin ateroskleroza neden olduğunu göstermişlerdir Yapılan çalışmalarda ApoB düzeylerindeki yükselmenin, KKH gelişimi açısından önemli bir risk oluşturduğu saptanmıştır (63). HDL ve apoA düzeylerindeki artış ise KKH'dan koruyucu etki oluşturmaktadır. Ters kolesterol taşınım sistemi ile kolesterol, periferik dokulardan HDL yardımı ile karaciğere taşınmakta böylece ateroskerozdan korumaktadır. ApoA ise HDL'nin alt varyantıdır ve LCAT enzimini aktive etmektedir. Bu enzimde kolesterolün esterleşmesini sağlayarak zararlı etkilerinden korumaktadır. Bu nedenle artmış apoA düzeyleri de KKH' dan koruyucu etki oluşturmaktadır (33). Serum VonWillebrand faktör düzeylerindeki artış antitrombin III aktivitesini azaltıp koagulan sistemi aktive ederek ve antikoagulan sistemi baskılayarak KKH'na zemin hazırlamaktadır (77). Yaptığımız çalışmalarda diyabetik grup ile risk içermeyen grup parametrelerini karşılaştırdığımızda Lp(a) ve apoB düzeylerinde, hipertansif grup ile risk içermeyen grup parametrelerini karşılaştırdığımızda ise Lp(a), apoB ve HDL düzeylerinde anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Yine hipertansif ve diyabetik grup ile risk içermeyen grup parametrelerini karşılaştırdığımızda Lp(a), apoB ve VWF düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Sigara içen grup ile risk içermeyen grup parametrelerini karşılaştırdığımızda ise tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Yukarıdaki sonuçlara baktığımızda risk gruplarında Lp(a)

ve yapısındaki apo B-100 (ApoB)'ün, risk içermeyen gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği tespit edilmiştir. Konvansiyonel risk faktörleri ile Lp(a)'nın etkileşimi ve böylece Lp(a)'nın yapısının değişimi sonucunda serumda yüksek düzeylerde kalması bunun nedeni olarak açıklanmaktadır. Sonuçta risk içeren hastalarda Lp(a)'nın KKH gelişiminde diğer lipid parametrelerinden daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Sonuçlarımız literatür ile uygunluk göstermektedir. Diğer grupları kendi aralarında karşılaştırdığımızda yine Lp(a) düzeylerinin hipertansif ve diyabetik grupta diyabetik ve sigara içen gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı, hipertansif gruptan ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan şekilde yüksek olduğu saptanmıştır.

ABD'de yapılan geniş kapsamlı çalışmada KKH nedeni ile ölenlerin sadece %14'ünde kolesterol yüksekliği saptanması (95), öte yandan Türkiye de olduğu gibi bir çok ülkede kolesterol düzeylerinin düşük, KKH'na bağlı ölümlerin ise yüksek olması bunların sadece bilinen lipid parametrelerinden kaynaklanmadığının göstergesidir. Yapılan araştırmalar yeni risk faktörlerinin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Araştırmacılar, tarafından halen ateroskleroz, dolayısı ile KKH oluşumunun en önde gelen nedenlerinden birisinin de homosistein düzeyindeki artış olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda plazma homosistein düzeyi, KKH gelişiminden sorumlu bağımsız bir risk faktörü olarak görülmektedir. Ancak plazma homosistein düzeylerinin VWF düzeyleri ile paralel bir parametrik artış gösterdiği ve bu artışın tesadüfi bir artış olmadığı bağıntı analizleri sonucu ile ilk kez tarafımızdan gösterilmiştir. Yine bu çalışmanın sonucunda, KKH da serum lipoprotein (a) düzeyindeki artışın diğer lipid parametrelerindeki artış ile ilgisinin olmadığı gösterilmiştir. Plazma homosistein düzeylerindeki artışın önemli bir belirteç olabildiği bu hastaların 2 yıllık takipleri yapıldığı zaman plazma homosistein ve

VWF düzeyleri yüksek bulunan bazı hastaların takibinde 3 hastadan, ikisinin tekrar MI öyküsü ile Kardiyoloji kliniğine yatırıldığı, bir hastanın ise inme gibi bir durumla karşılaşarak Nöroloji kliniğinde müşahade altına alındığı öğrenilmiştir. Plazma homosistein ve VWF düzeyleri yüksek olan bu hastalardan birinin öldüğü, diğerlerinin ise tedavilerine son ana kadar devam edildiği ilgili dal uzmanları tarafından bildirilmiştir. Yaptığımız çalışmanın sonucunda homosisteinin, KKH' nın tanısında rutin biyokimyasal belirteçler olarak bilinen kolesterol, trigliserit, LDL gibi lipit parametrelerinin yanında yer alması gerektiği ortaya çıkmıştır. Ayrıca alt gruplar olarak tanımladığımız diyabetik, hipertansif, sigara içen koroner kalp hastalarında plazma homosistein düzeylerinin risk içermeyen koroner kalp hastaları ve sağlıklı kişilere oranla artmış olarak tespit edilmesi, risk gruplarıyla homosistein etkileşiminin ve değişiminin daha çok olduğunu, KKH' na daha fazla yol açma potansiyeli taşıdığını göstermiştir. Bu nedenle risk içeren ya da içermeyen KKH olanların diyetlerine rutin olarak homosisteinin etkilerini azaltan, metabolize edilmesini sağlayan folat ve vitamin B<sub>12</sub> eklenmesi, yine KKH olmayan ancak KKH için risk faktörleri taşıyan kişilerin diyetlerine de KKH önleme açısından yine folat ve vitamin B<sub>12</sub> takviyesi yapılması gerektiği düşünülmüştür. Türkiye ve dünyadaki çeşitli ülkelerde KKH'na bağlı ölümlerin birinci sırada yer almakta olduğu dikkate alınırsa hastalığın gelişiminden sorumlu olduğunu düşündüğümüz plazma homosistein düzeylerinin önemi daha da iyi anlaşılacaktır. Bu çalışmanın önem arz eden bir diğer sonucu ise homosistein düzeylerindeki yükselmenin KKH'na yol açtığı görüşünün tarafımızca da uygun olduğu görüşünün desteklenmesidir. Ancak bu konuda bir diğer görüş olan tüm KKH'da plazma homosistein düzeylerinin yükseldiği fikri yaptığımız çalışmalar neticesinde doğrulanamamıştır. Ülkemizde bu

konu ile ilgili halen yeterli çalışma da olmadığından başka çalışmalarında yapılmasına gerek vardır.



## 7. KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association Consensus statement. (1990). Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 13(suppl) 1:53-59.
2. Anderson KM, Castelli WP, Lewy D. (1987). Cholesterol and mortality: 30 years follow-up from the Framingham study. *JAMA*. 257:2176-80.
3. Arnesen E, Refsum H, BonaaKH, Ueland PM, Forde OH, Nordrehaug JE. (1995). Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol*. 24:704-709.
4. Assman G, Schulte H. (1989). Results and conclusions of the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study In: G. Assmann (ed). *Lipid Metabolism Disorders and Coronary Heart Disease*. München, MMV Medizin Verlag, p 96.
5. Barbir M, Wile D, Trayner I, Aber VR, Thomson GR. (1988). High prevalence of hypertriglyceridemia and apolipoprotein abnormalities in coronary artery disease. *Br Heart J*.60:397-403.
6. Blair SN. (1995). Changes in physical fitness and all cause mortality a prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA*.73: 1093-98.
7. Bortolotto L, Safar M, Billaud E, Lacroix C, Asmar R, London G, Blacher J. (1999). Plasma homocysteine, aortic stiffness and renal function in hypertensive patients. *Hypertension*. 34 (2): 837-842.
8. Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg IH, Selhup J (1999). Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. *Arch Intern Med*. 24; 159 (10): 1077-1080.
9. Bostom G, Cupples LA, Jenner JL. (1996). Elevated plasma lipoprotein (a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. *Arch Intern Med*. 276: 544-548.
10. Boushey CJ, Bersford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. (1995). A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*. 274:1049-1057.
11. Brattstrom L, Israelsson B, Lingarde F, Hultberg B. (1988). Higher total plasma homocysteine in vitamin B12 deficiency than heterozygosity for homocystinuria due cystathionine b-synthase deficiency. *Metabolism*. 37: 175-178.
12. Brattström L, Israelson B, Tengbora L. (1989). Homocysteine, factor VII, and antithrombin III in subjects with difference gene damage for cystathionine  $\beta$  synthase. *J Inherit Metab Dis*. 12:475-482.
13. Castelli WP. (1986). The triglyceride issues a view from Framingham. *Am Heart J*. 112: 432-437.
14. Challe J, Doldy V. (1997). *Homocysteine the secret killer*. Keats Publishing, Inc. New Canaan , USA.
15. Chauveau P, Chadeaux B, Coude M, Aupetit J. (1993). Hyperhomocysteinemia a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Arch Intern Med*. 41:72-77.
16. Chico A, Perez A, Cordoba A, Arcelus R, Carreras A, Blanco F. (1998). Plasma homocysteine is related to albumin excretion rate in patients with diabetes mellitus a new link between diabetic nephropathy and cardiovascular disease. *Diabetologia*. 41:684-693.

17. Clarke R, Daly L, Robinson K. (1991). Hyperhomocysteinemia: An independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med.* 324: 1149-1155.
18. Dalery K, Luise S, Selhup J, Latour Y. (1995). Homocysteine and Coronary Artery Disease in French Canadian Subject: Relation With Vitamins B12, B6, Pyridoxal Phosphate, and folate. *Am J Cardiol.* 75: 1107-1111.
19. Das I. (1985). Raised C-reactive protein levels in serum from smokers. *Clin Chim Acta.* 153:9-13.
20. Den Heijer M, Blom HJ, Gerrits WBJ. (1995). Is hyperhomocysteinemia a risk factor for recurrent venous thrombosis?. *Lancet.* 345: 882-885.
21. Department of Health and Human Services. (1983). The health consequences of smoking: cardiovascular disease a report of the surgeon general. DHSS publication (PHS) 84. Washington, DC, Office on smoking and health, US Government Printing Office.
22. Di Minno G, Davi G, Margaglione M. (1993). Abnormally high thromboxane biosynthesis in homozygous homocystinuria. *J Clin Invest.* 92: 1400-1406.
23. Ermens AAM, Refsum H, Ruprecht J. (1991). Monitoring cobalamin inactivation during nitrous oxide anaesthesia by determination of homocysteine and folate in plasma and urine. *Clin Pharmacol Ther.* 49: 385-393.
24. Fallest-Strobl PC, Koch DD, Stein JH, McBride PE. (1997). Homocysteine: a new risk factor for atherosclerosis. *Am Fam Physician.* 56: 1607-1610.
25. Fletcher GF. (1997). How to Implement physical activity in primary secondary prevention. A statement for healthcare professionals from the task force on risk reduction, American Heart Association. *Circulation.* 96: 355-97.
26. Frankel P, Madsen P. (1998). Homocysteine through the methylation process. The Research Corner, Publications. Thousand Oaks, USA.
27. Frick MH, Elo O, Haapa K. (1987). Helsinki Heart Study: Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle aged men with dyslipidemia: Safety of treatment, changes in risk factors and incidence of coronary heart disease. *N Eng J Med.* 317:1237-1245.
28. Fryer RH, Wilson BD, Gubler DB, Fitzgerald LA, Rodgers GM. (1993). Homocysteine, a risk factor for premature vascular disease and thrombosis, induces tissue factor activity in endothelial cells. *Arterioscler Thromb.* 13: 1327-1333.
29. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. (1992). The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary artery syndromes. *N Engl J Med.* 326: 242-250.
30. Garg R, Malinow M, Pettinger M, Upson B. (1999). Niacin treatment increases plasma homocysteine levels. *Am Heart J.* 138: 1082-1087.
31. Genest J JR, Malinow MR. (1992). Homocysteine and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol.* 3:295-299.
32. Giral P, Bruckert E, Nelly J, Chapman M, Foglietti M, Turpin G. (2001). Homocysteine and lipid lowering agents. A comparison between atorvastatin and fenofibrate in patients with mixed hyperlipidemia. *Atherosclerosis.* 154: 421-427.
33. Gordon DJ, Probstfeld JL, Garrison RJ. (1989). HDL cholesterol and cardiovascular disease four prospective American studies. *Circulation.* 79: 8-15.
34. Graham IM, Daly LE, Refsum HM. (1997). Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA.* 277: 1775-1781.

35. Gruba S, Fink L, Fanceso V. (1996). Hyperhomocysteinemia. *Am J Clin Path.* 106 (6):709-722.
36. Hajjar KA. (1993). Homocysteine induced modulation of tissue plasminogen activator binding to its endothelial cell membran receptor. *J Clin Invest.* 91:2873-2876.
37. Halsted CH. (1980). Folate deficiency in alcoholism. *Am J Clin Nutr.* 33: 2736.
38. Hamsten A, Walldius G, Dahlen G, Johansson B, De faire U. (1986). Serum lipoproteins and apolipoproteins in young male survivors myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 59: 223-35.
39. Hofman MA, Koll B, Zumbach MS. (1997). Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in IDDM. *Diabetes Care.* 20: 1880-1886.
40. Holmes DR. (1981). Coronary artery disease in Twins. *Br Heart J.* 45:193.
41. Hoogeveen E.K, Kostense P.J, Beks P.J, Mackaay A.J, Jacobs J. (1998). Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk of cardiovascular disease especially in non-insulin-dependent diabetes mellitus a population- based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 18: 133-138.
42. Hopkins PN, Williams RR. (1989). Human genetics risk and coronary heart disease: a public health perspective. *Ann Rev Nutr.* 9:303-345.
43. Hugh S. M, Nadira A, Swaminathan R, Sankaralingam A, Moloy J, Powell J. (1997). A common polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene, homocysteine, and ischemic cerebrovascular disease. *Stroke.* 28: 1739-1743.
44. Hultsberg A, Anderson A, Sterner G. (1993). Plasma homocysteine and renal failure. *Clin. Nephrol.* 40:230-235.
45. Israelsson B, Brattström LE. (1988). Homocysteine and myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 71: 227-233.
46. Jacques P, Bostom A, Williams R. (1996). Relations between folat status a common mutation in MTHFR and plasma homocysteine concentrations. *Circulation.* 93: 7-12.
47. Jacobsen DW. (1996). Determinents of hyperhomocysteinemia: a matter of nature and nurture. *Am J Clin Nutr.* 64: 641-642.
48. Jonas MA, Oates JA, Ockene JK, Hennekes CH. (1992). Statement on smoking and cardiovascular disease for health care professionals. *Circulation* 86:1664-9.
49. Jousilahti P, Tuomilehto J, Vartiainen E, Pekkanen J, Puska P. (1996). Body weight, cardiovascular risk factors, and coronary mortality. 15-year follow-up of middle-aged men and women in Eastern Finland. *Circulation.* 93: 1372-1379.
50. Kang SS, Passen EL, Ruggie E, Wong PWK, Sora H. (1993). Thermolabil defect of methylen tetrahydrofolat reductase in coronary artery disease. *Circulation.* 37: 47-53.
51. Kang SS, Wong PW, Malinow MR. (1992). Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Ann Rev Nutr.* 12: 279-298.
52. Kang SS, Wong PW, Susmano A. (1991). Thermolabile methylene tetrahydrofolate reductase an inherited risk factor for coronary artery disease. *Am J Hum Genet.* 48: 536-545.
53. Kang SS, Wong PW, Curley K.(1982).The effect of D-penicillamine on protein-bound homocysteine in homocystinurics. *Pediatr Res.* 16:370-372.

54. Kapusta L, Haagmans M, Steegers E, Cuypers M. (1999). Congenital heart defects and maternal derangement of homocysteine metabolism. *J Pediatr.* 135: 773-4.
55. Kılıçoğlu A. Elazığ ve yöresinde ateroskleroz risk faktörlerinin araştırılması ve mutfak alışkanlıklarının (şavak peyniri ve benzeri yiyeceklerin) iskemik kalp hastalığı gelişimi yönünden önemi. *Firat Üni Tıp Fak Uzmanlık Tezi.* Elazığ 2000.
56. Kuller LH, Trac RP, Shaten J. (1996). Relation of C reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Am J Epidemiol.* 144:537-47.
57. Levy D, Wilson PF, Anderson KM, Castelli WP. (1990). Stratifying the patient at risk from coronary disease: New insights from the Framingham Heart Study. *Am Heart J.* 119: 712.
58. Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, Brust JCM, Gourrent TJ, Podel ER. (1988). Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency. *N Eng J Med.* 318: 1720-1728.
59. Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PW, Stabler SP, Allen RH. (1994). Prevalance of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr.* 60: 2-11.
60. Lindgren F, Israelsson R, Lindgren L. (1995). Plasma homocysteine in acute myocardial infarction. *J Intern Med.* 237:381-386.
61. Loscalzo J. (1996). The oxidan stress of hyperhomocysteinemia. *J Clin Invest.* 98:5-7.
62. Lussier S, Cacan S, Xhignesse M. (1996). Plasma total homocysteine in healthy subjects: sex spesific relation with biological traits. *Am J Clin Nutr.* 64: 587-593.
63. Mahley RW, Weisgraber KH, Innerarity TL, Rall SC Jr. (1991). Genetic defects in lipoprotein metabolism. Elevation of aterogenic lipoproteins caused by impairad catabolism. *JAMA.* 265:78-83.
64. Malinow M, Nieto F, Szklo M. (1993). Carotid artery intimae medial wall thickening and plasma homocysteine in asymptomatic adults. *Circulation.* 87: 1107-1113.
65. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM (1999): Homocysteine, diet and cardiovascular diseases; A statement for healthcare professionals from the nutrition commitee, American Heart Association. 99:178-182.
66. McCully KS. (1969). Vascular pathology of homocysteinemia. *Am J Pathol.* 56: 111-128.
67. McLean JW, Tomlinson JE, Lawn RM. (1987). c DNA sequence of human lipoprotein(a) is homologous to plasminojen. *Nature* 300:132-137.
68. Mineer SE, Evrovski J, Cole D. (1997). Clinical chemistry and moleculer biology of homocysteine metabolism. *An Update Clin Bioch.* 30 (3):189-201.
69. Morita H, Taguchi J, Kurihara H. (1997). Genetic polymorphism of 5,10-methylene tetrahydrofolate reductase as a risk factor for coronary artery disease. *Circulation.* 95: 2032-2036.
70. Morris M, Bostom G, Jacques P, Selhup J, Rosenberg I. (2001). Hyperhomocysteinemia and hypercholesterolemia associated with hypothyroidism in the third US National healthy and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis.* 155: 195-200.
71. Morrison HI, Schaubel D, Desmeules M, Wigle DT. (1996). Serum folate and risk of fatal coronary heart disease. *JAMA.* 275: 1893-1896.
72. Nabila A, Olusegun A.M, Aboyomi A. (2000). Homocysteine and endogenous markers of renal function in type 2 diabetic patients without coronary heart disease. *Diabetes Res Clin Pract* 50:177-185.

73. Norlund L, Grubb A, Fex G, Lksell H, Nilsson J.E. (1998). The increase of plasma homocysteine with age is partly due to the deterioration of renal function as determined by plasma cystatin C. *Clin Chem. Lab Med.* 36: 175-178.
74. Nygard O, Vollset SE, Refsum H. (1995). Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. *JAMA.* 224:1526-33.
75. Onat A, Şurdum-Avcı G, Şenocak M. (1991). Türkiye’de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 4.Kanda kolesterol ve trigliserid düzeyleri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 19:88-96.
76. Onat A. (2000). Halkımızda koroner kalp hastalığının morbidite ve mortalite etmenlerinin nisbi riski. *TEKHARF.* S: 25.
77. Öbek A. (1990). İç hastalıkları. Güneş kitabevi. Bursa.
78. Pagan K, Hou J, Goldenberg R, Cliver S, Tamura T. (2001). Effect of smoking on total homocysteine and B vitamins in mid-pregnancy. *Clin Chim Acta.* 306: 103-109.
79. Rchoen FJ. (1994). Blood Vessels in pathologic basis of disease. Cotran SD, Kumar V, Robins S. W.B. Saunders Company Philadelphia USA. S: 467.
80. Refsum H, Helland S, Ueland PM. (1985). Radioenzymic determination of homocysteine in plasma and urine. *Clin Chem* 31:624-628.
81. Refsum H, Wesenberg F, Ueland PM. (1991). Plasma homocysteine in children with acute lymphoblastic leukaemia. Changes during a chemotherapeutic regimen including methotrexate. *Cancer Res.* 51:828-835.
82. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannuci E. (1996). Dietary folat vitamin B6 and vitamin B12 intake and risk of CHD among a long population of men. *Circulation.* 93: 625.
83. Rimm EB, Willett WC, Hu FB. (1998). Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *JAMA.* 279: 359-364.
84. Robinson K, Arheart K, Refsum H. (1998). Low circulating folate and vitamin B6 concentrations risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. *Circulation.* 97:437-443.
85. Robinson K, Mayer EL, Miller DP. (1995). Hyperhomocysteinemia and low pyridoxal phosphate common and independent reversible risk factors for coronary artery disease. *Circulation.* 92: 2825-2830.
86. Rodgers GM, Cohn MT. (1990). Homocysteine, an atherogenic stimulus, reduces protein C activation by arterial and venous endothelial cells. *Blood.* 75:895-901.
87. Rutan GH, Kuller LH, Neaton JD. (1988). Mortality associated with diastolic hypertension and isolated systolic hypertension among men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation.* 75: 504-514.
88. Sans S, Kestelgot H, Kromhout D. (1997). The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on cardiovascular mortality and morbidity statistics in Europe. *Eur J Hart* 18:1231-1248.
89. Simon DI, Ezratty AM, Loscalzo J. (1993). Lipoprotein (a) and atherothrombosis. *Curr Opin Lipidol.* 8: 814-20.
90. Skovby F (1985): Homocystinuria Clinical, biochemical and genetic aspects of cystathionine  $\beta$  synthase and its deficiency in man. *Acta Pediatr Scand;* 321: 1-21.

91. Smulders Y.M, Rakic M, Slaats E.H, Terskes M, Sijbrands E.J. (1999). Fasting and post-methionine homocysteine levels in NIDDM. Determinants and correlations with retinopathy, albuminuria, and cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 22:125-1342.
92. Stabler SP, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. (1990). Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. *Blood*.76: 871-881.
93. Stabler SP, Lindenbaum J, Savage DG, Allen RH. (1993). Elevation of serum cystathionine levels in patients with cobalamin and folat deficiency. *Blood* 81: 3403-3013.
94. Stabler SP, Marcell PD, Podell ER, Allen RH. (1987). Quantitation of homocysteine, total cysteine, and methionine in normal serum and urine using capillary gas chromatography-mass spectrometry. *Anal Biochem*. 162:185-196.
95. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. (1986). Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded Findings 356222 primary screeners of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) *JAMA* 256:2823-2828.
96. Stampfer MJ, Malinow MR, Willet WC. (1992). A prospective study of plasma homocysteine and risk of myokardial infarction in US physicians. *JAMA*. 268: 877-881.
97. Stampfer MJ, Osborn JA, Jaraki M (1993). Adverse vasculer effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest*. 91: 308-318.
98. Sutton-Tyrrell K, Bostom A, Selhub J. (1997). High homocysteine levels are independently related to isolated systolic hypertension in older adults. *Circulation*. 96:1745-9.
99. Tokgözoğlu SL, Alikashişoğlu M, Atalar E. (1999). Homosistein ve MTHFR genotipinin koroner arter hastalığı risk ve yaygınlığının belirlenmesindeki önemi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 27:589-603.
100. Tsai JC, Peralla MA, Yarkizumi M. (1994). Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*.91: 6369-6373.
101. Turgay M. (1988). Koroner arter hastalıkları. Aşama Matbacılık. Ankara.
102. Ubbink JB, Vermaak WJH, Von-der A, Becker PJ. (1993). Vitamin B12, vitamin B6 and folat nutritional status in men with hyperhomocysteinemia. *Am J Clin Nutr*. 57: 47-53.
103. Ueland PM, Refsum H (1989): Plasma homocysteine a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease, and drug therapy. *J Lab Clin Med*. 114: 473-501.
104. Ueland PM, Refsum H, Brattsröm L. (1992). Plasma homocysteine and cardiovascular disease. New York, Marcel Deckher. 183-236.
105. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Andersson A, Allen RH (1993): Total homocysteine in plasma or serum methods and clinical applications. *Clin Chem*. 39:1764-1779.
106. Upchurc GR, Welch GN, Freedman JE. (1995). Homocysteine attenuates endothelial glutathione peroxidase and thereby patients peroxide mediated injury. *Circulation*. 92: 1-28.
107. Vester B, Rasmussen K. (1991). High performance liquid chromatography method for rapid and accurate determination of homocysteine in plasma and serum. *Eur J Clin Chem Biochem*. 29:549-554.

108. Von Eckardstein A, Malinow MR, Upson B, Heinrich J, Schultz H (1994). Effects of age, lipoproteins and haemostatic parameters on the role of homocysteine as a cardiovascular risk factor. *Arteriscler Thromb.*14: 460-464.
109. Wicken DEL, Dudman NPB.(1992). Homocystinuria and atherosclerosis (Review). *Monogr Hum Genet.* 14: 311-324.
110. Wollesen F, Brastström L, Refsum H, Ueland PM, Berglund L, Berne C. (1999). Plasma total homocysteine and cysteine in relation to glomerular filtration rate in diabetes mellitus, *Kidney Int.* 55: 1028-1035.
111. Wood DA, Riemersma RA, Butler S (1987). Linoleic and eicosapentaenoic acids in adipose tissue and platelets and risk of coronary heart disease. *Lancet.* 24 (8526):177-1783.
112. Wu LL, Wu J, Hunt SC. (1994): Plasma homocysteine as a risk factor for early familial coronary artery disease. *Clin Chem.* 40:552-561.

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON BİRLİĞİ**

## 8. ÖZGEÇMİŞ

1969 yılında Kahramanmaraş ilinde doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Gaziantep ilinde tamamladım. 1986 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesinde Tıp eğitimine başladım ve 1993 yılında mezun oldum. Aynı yıl Aksaray ili Sarıyahşi ilçesinde göreve başladım. 10 ay çalıştıktan sonra askerlik görevimi yapmak üzere ayrıldım ve 1995 yılında askerlik görevimi tamamladım. Aynı yıl Gaziantep iline tayin oldum. 1998 Eylül dönemi TUS sonucunda Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD'da uzmanlık eğitimi yapmaya hak kazandım. 1999 yılı Ocak ayında göreve başladım. Halen aynı ABD'da araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evli ve iki çocuk babasıyım. İngilizce bilmekteyim.