

SOSYAL SİGORTALAR KURUMU
SAĞLIK İŞLERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ
OKMEYDANI EĞİTİM HASTANESİ
1.DAHİLİYE KLİNİĞİ
ŞEF: Dr. METİN ACAR

AKUT MİYOKARD
İNFARKTÜSÜNDE
SERUM HOMOSİSTEİN
DÜZEYİ

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. MUSTAFA TEMİZEL

İstanbul-2001

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	1
GİRİŞ VE AMAÇ.....	2
GENEL BİLGİLER.....	4
MATERYAL VE METOD.....	33
BULGULAR.....	35
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	46
ÖZET.....	49
KAYNAKLAR.....	51

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini aktaran, bize kişiliği ve davranışları ile hem mesleki hem de insani yönden örnek olan değerli hocam Klinik şefi Dr. Metin ACAR'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım şef yardımcım Dr. Ali Çetin ÖLEK'e, başasistanım Dr. Ertan CEVİZCİ'ye ve değerli uzmanlarım Dr.Yücel ARMAN ve Dr.Melek ÖZER'e,

Eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan zevk duyduğum Uzm.Dr.Ertuğurul AKINCI, Uzm.Dr.Meral MERT, Uzm.Dr.Yavuz BAYIR'a, çok değerli asistan arkadaşlarım Dr.Osman DURMAZ, Dr.Mustafa TEKTAŞ, Dr.Müge KORKMAZ ve Dr.Mustafa ERGÜL'e,

Bu süre zarfında uyum içinde çalıştığımız klinik hemşirelerimiz Mahide KESKİN, Türkan GÜLKANAT, Havva KESER, Gülay NEMLİ, Emine AVCI ve Meral HATİP'e,

Ve hastanemiz başhekimini Uzm.Dr.Elvin DİNÇ'e teşekkürlerimi sunarım.

GİRİŞ VE AMAÇ

Homosistein, metiyonin metabolizması sırasında oluşan kükürtlü bir aminoasittir. Oluştuktan sonra, ya metil grubu ile bağlanarak metiyonine dönüşür veya sistatyonin üzerinden sisteine katabolize olur. Bu metabolik yollardaki herhangi bir bozulma homosistein düzeylerinde artışa neden olarak bazı komplikasyonların gelişmesine yol açar.

Homosistein metabolizmasında yer alan bazı enzimlerin homozigot defektine bağlı olarak, homosistein düzeyleri normalden 20-30 kat yüksek bulunmuş ve bu hastaların önemli bir kısmında erken ateroskleroz, arter ve ven trombozu teşhis edilmiştir. Son yıllarda plazma homosistein değerlerindeki ılımlı artışların da koroner arter, serebrovasküler ve periferik damar hastalıklarına yol açabileceği gösterilmiştir.

Homosisteinemi ile arteriyel hastalık arasındaki ilişki ilk olarak 1960'lı yılların başında Mc Cully tarafından saptanmış, o zamandan günümüze kadar yapılan çok çeşitli çalışmalarda homosisteinin önemi giderek artan bir oranda gösterilmiştir. Bugün artık homosistein koroner ateroskleroz ve iskemik kalp hastalığı için hiperkolesterolemi, diyabet ve hipertansiyon gibi klasik risk faktörleri dışında bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Folik asit, B₆ ve B₁₂ vitaminleri homosistein metabolizmasında kofaktör olarak kullanılır. Bu vitaminlerin eksikliği homosistein konsantrasyonunun yükselmesine neden olur. Özellikle folik asit içeren kombine vitamin tedavileri, plazma homosistein düzeylerini düşürerek olası koroner arter riskinin azalmasına yol açar.

Bu bilgiler ışığı altında biz de çalışmamızda akut Mİ geçiren hastalarda homosistein düzeylerini araştırmayı planladık. Bunun için akut Mİ tanısı alan 100 hasta ile 30 sağlıklı kişiden elde edilen serum örneklerinde homosistein düzeyleri bakıldı.

GENEL BİLGİLER

Gelişmiş ülkelerde bütün ölümlerin en az yarısı kardiyovasküler hastalıklara ve bunların 3/4'ü de aterosklerotik koroner arter hastalığına bağlıdır. 40 yaş ve sonrası ölüm sebeplerinin başında koroner arter hastalığı bulunmaktadır(1). Bizim ülkemizde de TEKHARF çalışması verilerine göre yılda koroner kalp hastalığı kökenli ölümlerin 120.000 olduğu tahmin edilmektedir, ki bu rakam da tüm nedenli ölümlerin %32'sine denk gelmektedir. 2010 yılında koroner kalp hastası sayısının üç milyona yükselmesi ve koroner nedenle hayatını kaybedeceklerin sayısının 250.000'e yükseleceği tahmin edilmektedir(2). Bu tahminler sadece akut koroner olayların tanı ve tedavisiyle yetinilemeyeceğini, risk faktörlerinin daha iyi araştırılması ve korunma önlemlerinin çok daha etkin biçime getirilmesini mutlak zorunluluk haline sokmaktadır.

Koroner kalp hastası şu klinik şekillerden herhangi biriyle karşımıza çıkabilir:

1. Asemptomatik koroner arter hastalığı
2. Ani ölüm
3. Stabil angina pectoris
4. Unstabil angina pectoris
5. Akut miyokard infarktüsü
6. Kalp yetmezliği
7. Kalp aritmileri veya A-V ileti defektleri(3).

AMİ sayılan koroner sendromlar içinde görülme sıklığı ve mortalitesiyle önemli bir klinik tablodur. Miyokard infarktüsü uzamış iskemi sonucu meydana gelen irreversibl kalp kası nekrozudur. Ani koroner arter oklüzyonu AMİ'nin çoğunda ana sebeptir. Aterosklerotik plak hasarı,

intrakoroner trombüs oluşumu ve arteryel spazm etkileşimleriyle oklüzyon gelişir. Mİ'nin klinik olarak belirlenebilmesi için iskeminin uzun süreli (genellikle >30 dk) gelişmesi gerekir. İnfarktüs, geliştiği ventrikül segmentlerine, duvarın katılım derecesine ve oluşturduğu elektrokardiyografik paterne göre sınıflandırılır. Ani total oklüzyon transmural infarktüs yapabilir, yani infarktüs ventrikülün bütün tabakalarını içine alabilir. Arteryel oklüzyon subtotal ise veya rekanalizasyon erken gelişirse yahut kollateral kan akımı bir derece gelişmişse hasar subendokardiyuma sınırlı kalabilir (subendokardiyal infarktüs). Subendokardiyal bölge infarktüs için daha fazla risk altındadır. Çünkü bu bölgenin miyokard perfüzyonu, ana epikardiyal koroner arterlerin epikarddan endokarda doğru olan penetran dallarıyla gerçekleşir. Subendokardiyal infarktüste miyokardın en iç tabakası tutulur ve bu bölge ventrikül kavitesiyle yakınlığından dolayı daha yüksek basınç altındadır. Bu bölgeye kan sunan çok az kollateral vardır ve bu bölgeye kan taşıyan damarlar kontraksiyon yapan miyokard tabakalarını geçerek gelmektedir. Miyokarda doğrudan kan sunan damarın tıkanması durumunda o bölgede ölüm hızlı olur. Komşu dokularda ise nekroz hemen gelişmez. Çünkü bu bölgeler yakınındaki damarlarla da perfüze olurlar. Bu nedenle infarktüs bölgesi dışa doğru yayılım gösterir (infarktüs-injuri-iskemi) (3).

İnfarktüs dokusunun yaygınlığı şu faktörlerle ilişkilidir;

- Tıkanmış damarla perfüze olan miyokard kitlesi
- Etkilenmiş bölgenin O₂ ihtiyacı
- Kollateral damarların yeterliliği
- İskemik olayı değiştirilebilen doku cevabının derecesi(4).

AMİ esnasında gelişen fizyopatolojik olayları 2 evreye ayırmak mümkündür:

1. Akut infarktüs zamanında gelişen erken değişiklikler
2. Miyokardın rekonstriksiyonu esnasında gelişen geç değişiklikler

Erken değişiklikler infarktüsün histolojik evolüsyonu ve miyokard kontraktilitesi üzerine O₂ eksikliğinin fonksiyonel etkisiyle oluşur. Bu değişiklikler damar tılandıktan sonra hemen (2 dk. içinde) başlar ve 2-4 gün içinde miyokard koagülasyon nekrozunun gelişmesiyle son bulur. Akut iskemi durumunda aerobik metabolizma yetersizleşince hücre içi ATP sunumu azalır. Sonuçta hücre içi asidozu gelişir ve ATP'ye bağımlı süreçler bozulur (hücre içi Ca⁺⁺ toplanır, ödem ve hücre ölümü oluşur). AMİ'nin geç döneminde (> 5 gün); nekrotik miyokard makrofajlar tarafından temizlenir ve kollagen depozisyonu ile skar dokusu gelişir. İnfarktüstən yedi hafta sonra fibrozis ve skarlaşma tamamlanır(3,4).

Bir çok sebep miyokard infarktüsüne neden olabilir.

- Tıkalıcı trombüsle birlikte olan ateroskleroz
- Vaskülit sendromları
- Koroner emboli (İnfektif endokardit, yapay kapak vs)
- Konjenital koroner arter anomalileri
- Koroner arter travma veya anevrizması
- Ciddi koroner arter spazmı
- Kan viskozite artışı (polisitemia vera , trombositosis gibi)

- Miyokard oksijen ihtiyacında artış (aort stenozu gibi)

Etyolojik spektrum geniş olmakla beraber koroner arterin tıkanmasına giden yolda temel süreç aterosklerozdur. Koroner arter hastalığı hemen hemen daima ateroskleroz sonucu gelişir. Ateroskleroz hakkında yapılan çalışmalarla patogenezi önemli ölçüde aydınlatılmıştır.

ATEROGENEZİN HÜCRESEL ELEMENTLERİ (3,4,5,6,7)

Ateroskleroz oluşumunda yer alan dört tip hücre belirlenmiştir: endotel hücreleri, düz kas hücreleri, trombositler ve makrofaj /monositler.

1) Endotel hücreleri: Kan damarlarının intima tabakasında bulunur ve çok önemli fonksiyonlar görürler;

- Vasküler lümeninde bulunan kan için bir bariyerdir.
- Antitrombotiktir, zira heparan sülfat ve prostasiklin (PGI₂) gibi antitrombojenik substansların salınımını yapar.
- Potent vazodilatatör olan EDRF'nin (nitrik oksidin kükürtlü formu) salınımını yapar. Potent vazokonstriktör etkili endotelin'in de sentez edildiği yerdir.
- LDL reseptörlerini taşırlar. LDL'nin bağlanıp iç tabakaya geçtiği kısımlardır.
- PDGF ("platelet-derived growth factor") gibi mitojenik ve kemotaktik substansları sentez eder.
- Endotel hücrelerinin dayandığı bazal membranı oluşturan proteinleri sentezler.

Böylece normal durumda endotel koruyucu nontrombojenik bir yüzey oluşturur. Metabolik olarak aktiftir ve vazoaktif substansları yapar. Endotel hücreleri hasar gördüğünde aktivitesi değişir.

2) Düz kas: Aterogenezde yer alan temel mekanizma, intima içinde düz kas hücrelerinin proliferasyonudur. Bu düz kas hücreleri arteriyel mediadan türemiştir. Düz kas hücrelerinin hareketi ve proliferasyonundan sorumlu uyaranlar belirlenmiştir. Düz kas hücrelerin genellikle kontraksiyon fonksiyonu yaptığı düşünülmüşse de gerçekte iki farklı fenotipi vardır. Kontraktil durum ve sentetik durum. Kontraktil durum, düz kas hücrelerinin kontraksiyonunu sağlayan çok sayıda miyofibrillerin varlığı ile karakterizedir. Ayrıca kontraktil durumda anjiotensin II ve epinefrin gibi birçok vazoaktif substanslara cevap vermesi için reseptörler belirgin hale gelir. Sonuçta vasküler rezistans değişir. Uygun stimülasyonu takiben düz kas hücresi kontraktil özelliklerini kaybedebilir ve bunun yerine sentetik durumu ortaya çıkar. Bu durum, sitoplazmada miyofibrillerin kaybı ve belirgin kaba endoplazmik retikulum ve golgi cisimciği varlığı ile karakterizedir. Endotel hücrelerine benzer şekilde düz kas hücrelerinde de sentetik durumda LDL reseptörleri belirgin hale gelir ve bu lipidlerin sindirimini kolaylaştırır. PDGF gibi mitojenik ve kemotaktik faktörler için de reseptörler oluşur. Ayrıca sentetik durumdaki düz kas hücreleri PDGF gibi kendi mitojenik faktörlerini de üretebilirler. Bu etkiler, düz kas hücresinin sentetik duruma dönüşümünü sağlayarak aterosklerotik plak oluşumunda hayati önem taşımaktadır.

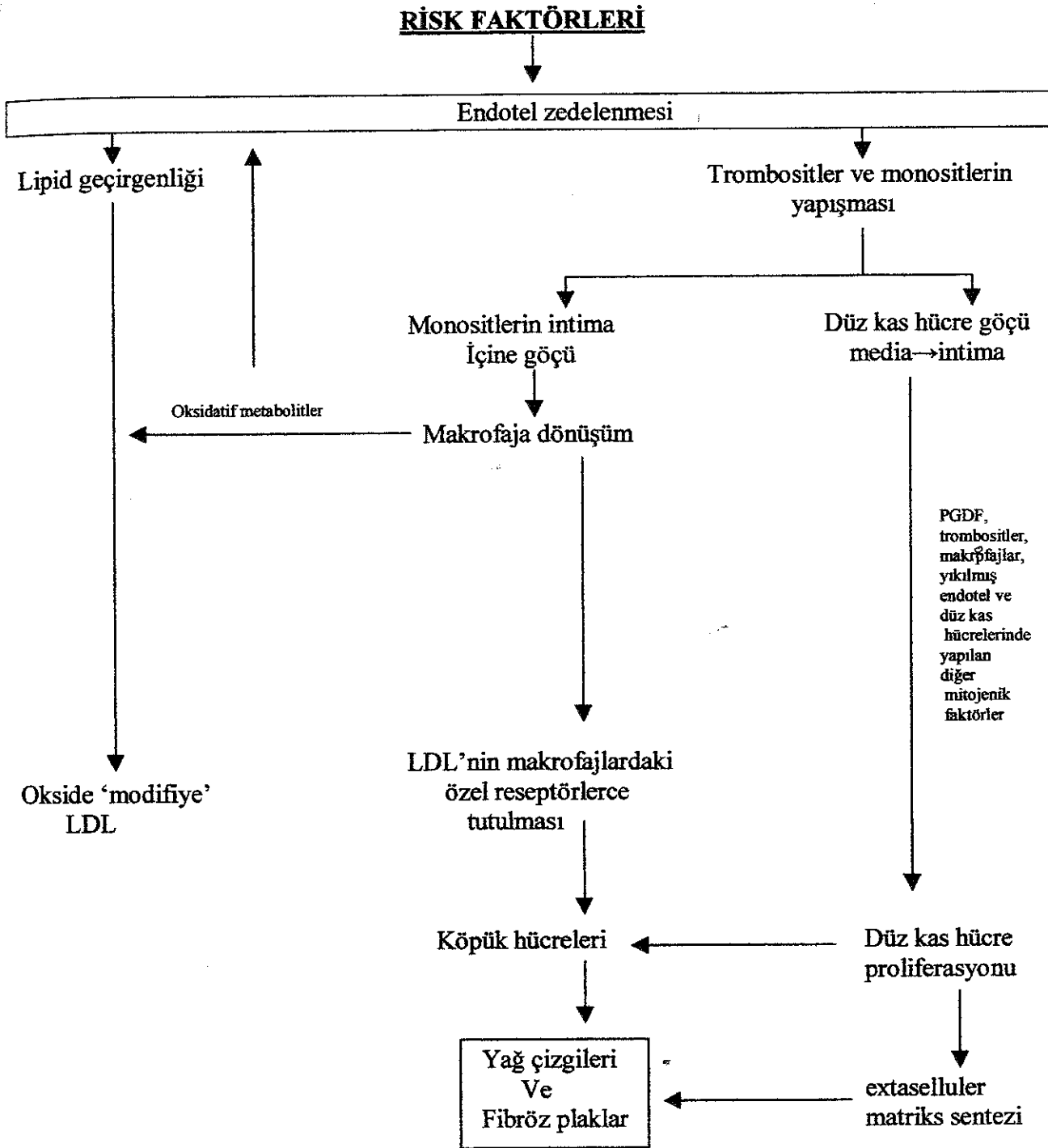
3) Trombositler: Bütün aterosklerotik lezyonlarda görülmezler ancak damar tıkanması, tromboembolizm ve fibröz plak gelişimi gibi klinik komplikasyonların çoğunda belirgin şekilde yer alırlar. Protein sentez yetenekleri sınırlı veya bulunmasa da paketlenmiş potent biyokimyasal substansları içeren iri granüllere sahiptirler. Subendotelyal kollagen veya diğer uyarılarla aktivasyonu gerçekleşirse içeriğini dolaşıma boşaltırlar. Bunlar diğer trombositleri çeken ve fibrin yapımını destekleyen substanslar, kemotaktik faktörler, düz kas hücreleri için atraktif ve onları proliferate eden mitojenler, ADP ve adrenalin gibi damar duvarı hasarını

artıran substanslar olabilir. ADP ve adrenalin vazokonstriksiyon yapmakla ve endovasküler makaslama stresini arttırmakla damar duvarı hasarını üretebilirler. Sonuç olarak, aktive olan trombositler kemotaktik ve mitojenik faktörlerin sekresyonunu artırır. Bunlar da aterosklerotik süreçte düz kas hücre migrasyonu ve proliferasyonunda yer alabilirler.

4) Monosit/Makrofajlar: Bunlar vücudun temizleyici hücreleridir. Dolaşımda kalan monositler ihtiyaç halinde interlökin 1 dahil birçok medyatörle makrofaj olmak için uyarılır. Makrofajlar uyarıldığında kemoatraktif ve mitojenik bileşiklerin salınımını yaparlar. Bunlar da düz kas hücrelerinin migrasyonu ve proliferasyonuna yardım ederler. Düz kas hücreleri gibi makrofajlar da lipoproteinlerin tutulması için LDL reseptörlerini oluştururlar. Bundan başka makrofajlar yağ izlerinde köpük hücrelerinin majör kaynağıdır. Ayrıca süperoksitler ve hidrolazlar gibi yıkıcı kimyasal maddelerin salınımını da yaparlar. Aterosklerotik süreçte kilit element monositlerin hasarlı endotel yoluyla göç ederek aktif makrofajlara dönüşmesidir.

Aterosklerozun gelişiminde primer olayın arteriyel endotel hasarı olduğunu söyleyebiliriz. Kronik hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara gibi faktörlerle endotel hasarı geliştiğinden dolaşan monositler ve trombositler intimanın hasarlı segmentine yapışabilir. Monositler, kemotaktik olarak endotel hücreleri arasında göç ederek subendotelyal boşluğa geçerler. Burada bunlar makrofajlara dönüşürler ve modifiye LDL partikülleri için reseptörler oluşmaya başlar. Sonuçta LDL bu hücrelerde sindirilir ve toplanır. Köpük hücreleri oluşur ki bunlar yağ izlerinin oluşumunu başlatırlar. Endotel disfonksiyonunda lipidler için permeabilite artışı ve makrofajların oksidatif metabolitlerle teması sonucu LDL'nin lokal toplanması kolaylaşır. LDL makrofajların sindirebileceği şekle dönüşür. Monositler ve yapışmış trombositlerden salınan kemotaktik faktörler aynı

zamanda mediadan intimaaya düz kas hücre migrasyonunu da uyarırlar. Ayrıca PDGF ve diğerk growth faktörler, makrofajlar, trombositler ve hasarlı endotelden salınırlar ve hatta düz kas hücreleri kendisi intima içinde proliferere olurlar. Prolifere olan düz kas hücreleri, LDL ve modifiye LDL şeklinde lipidleri sindirirler ve köpük hücreleri oluşur. Bundan başka düz kas hücreleri kollagen, elastin, proteoglikanları içeren ekstrasellüler matriksin sentezini yaparlar. Bunlar hücresele elementleri çevreler; aterosklerozun yağ izleri ve fibröz plaklarına katkıda bulunur (şekil 1).



Aterosklerozun öncü lezyonları yağ izleri (fatty streak), fibröz plak ve komplike lezyondur.

1) Yağ izleri: İleri derecede yağ izleri arterin en iç tabakası üstünde sarı renkli bölgeler olarak görülür. Bunlar <1mm küçük çaplı nokta şekillerinden 1-2 mm genişliğinde ve 1cm kadar uzunluğunda lezyonlara kadar değişir. Yağ izleri mikroskopik olarak incelendiğinde köpük görünümü veren intrasellüler lipidlerle dolu geniş hücrelerin (foam cells) subendotelyal toplanmasıyla karakterizedir. Köpük hücrelerinin bir kısmı düz kas orjinli olsa da esas olarak lipidlerle yüklü makrofajlardır. Yağ izleri komponentleri; makrofaj ve düz kas orjinli köpük hücreleri olarak bilinen geniş lipid yüklü hücrelerin hasarlı veya disfonksiyonel endotel hücreleri altına toplanmasıdır.

2) Fibröz plak: Aterosklerozun en önemli patolojik lezyonudur ve hastalıklı görülen klinik bulguların da kaynağıdır. Fibröz plaklar soluk, gri ve kabarık lezyonlardır. Birçok kişi ateroskleroza arterlerin sertleşmesiyle eşdeğer kabul etse de lezyonlar fiziksel olarak sert veya yumuşak olabilir. Mikroskopik olarak fibröz plaktaki değişikliklerin çoğu intimal tabakada meydana gelir ve burada monosit, lenfosit, köpük hücreleri ve konnektif dokunun toplanması vardır. Bazı lezyonlarda hücre yıkıntılarının nekrotik çekirdeği, köpük hücreleri ve kolesterol kristalleri görülür. Bazılarında da konnektif matriks içinde düz kas hücrelerinden ibaret fibröz bir başlık bulunur. Yağ izlerinden farklı olarak, fibröz plak içindeki köpük hücrelerinin çoğu düz kas orjinlidir. Fibröz plakların majör klinik önemi luminal kan akımına engel olan veya damar duvarının bütünlüğünü bozan komplikasyonların oluşmasıdır.

3) Komplike lezyon: Aterosklerotik plak bir yandan dıştan mekanik stres ve risk faktörlerinin devam etmesi ile yıpranırken, öte yandan içten de yıpranır. Normalde fibröz çatıda yapım ve yıkım dengelidir. Devam eden inflamatuvar süreç nedeniyle plak içi makrofajlar bazı matriks metaloproteinazları salarlar. Bu metaloproteinazlardan kollagenaz, jelatinözB ve stromyelinin plağın fibröz çatısını giderek yıpratır. Plağın fissüre veya rüptüre olması ile de klinik olaylar ortaya çıkar. Plağın üstündeki endotel ayrılınca subendotelyal doku kan ile temasa geçer. Subendotelyal doku, faktör VII ve lipoprotein (a)'dan zengin olup trombojenik özelliktedir. Bu şekilde trombüs oluşumu için bir uyarı ve trombüs gelişimi olur. Oluşan trombüsün damar lümenini parsiyel veya tam olarak tıkaması ile de akut koroner sendromlar meydana gelir.

Aterosklerotik lezyonların klinik olaylara yol açma potansiyeli plak içeriğine bağlıdır. Eğer plak lipidden zengin, inflamatuvar komponenti fazla ve düz kas çatısı ince ise, rüptüre olmaya ve klinik olaylara yol açmaya eğilimi fazla demektir. Yoğun olarak risk faktörlerine maruz kişilerde genelde plak içeriği bu tehlikeli özellikleri taşır. Risk faktör modifikasyonu ile plağı bir miktar stabilize etmenin, yani lipid içeriği ve inflamatuvar özelliği azaltmanın olası olduğu gösterilmiştir.

Günümüz bilgilerine göre ateroskleroz belli bir genetik alt yapı ve riske sahip kişilerde çevresel risk faktörlerinin etkisiyle ortaya çıkan bir hastalıktır. Eskiden sanıldığı gibi kaçınılmaz dejeneratif bir hastalık değildir. Son yirmi yılda yapılan çok sayıda epidemiyolojik çalışma ateroskleroza yol açan etkenleri tanımlamıştır. Bu etkenlerin bazıları koroner arter hastalığının majör risk faktörleri olarak ifade edilmiştir:

1. Yaş
2. Cinsiyet
3. Sigara kullanımı

4. Hiperkolesterolemi
5. Hipertansiyon
6. Diyabetes mellitus
7. HDL kolesterolün düşük olması
8. Aile öyküsü (1,3,4).

Yaş: Batı toplumlarında koroner arter hastalığı riski yaşla birlikte doğrusal olarak yükselmektedir. Her iki cinsiyette, her beş yaş artışında koroner kalp hastalığı mortalitesi iki kat artmaktadır. Erkeklerde 45, kadınlarda 55 yaşın üzerinde olmak tüm çalışmalarda ateroskleroz gelişimi için önemli bir risk olarak belirlemektedir. Miyokard infarktüsüne bağlı ölümlerin %75'i 65 yaşın üzerinde olmaktadır. Bu nedenle ileri yaş grubunda diğer risk faktörlerinin agresif olarak iyileştirilmesi önerilir(8).

Cinsiyet: Erkek cinsiyet birçok çalışmada belli başına bir risk faktörü olarak belirlemektedir. Koroner kalp hastalığı morbiditesi erkeklerde iki kat daha fazladır ve ayrıca ilerlemiş aterosklerotik damar hastalığının erkeklerde kadınlara göre 10-20 yıl daha erken geliştiği bilinmektedir. 55 yaş altındaki erkeklerde koroner kalp hastalığı sıklığı kadınlara kıyasla 3.4 kat daha fazladır. Ancak postmenopozal dönemde koroner arter hastalığı mortalitesi aynı yaştaki erkeğe yakındır. Ayrıca, erken menapoz koroner arter hastalığı riskini de artırmaktadır. Kadınların risk profilinde diyabet, düşük HDL ve yüksek trigliserid düzeyleri erkeklere kıyasla daha güçlü risk faktörleridir(1,8).

Sigara kullanımı: Bütün çevresel etkenler içinde sigara içimi en önlenebilir olanıdır. Birçok çalışma, sigara içenler arasında ateroskleroz, iskemik kalp hastalığı ve ani ölüm riskinin arttığını göstermiştir. Diğer risk faktörlerinden bağımsızdır, ancak onlarla sinerjik etki gösterebilir. Koroner hastalıktan ölüm riski sigara içenlerde 1.35 ile 2.40 kat daha fazladır. Günde bir paket sigara içimi koroner kalp hastalığı riskini 2 kat arttırmaktadır. TEKHARF

çalışmasına göre türk erkeklerinin %60'ı, kadınların %20'si sigara kullanmaktadır ve türk kadınlarının sigara içimi giderek artmaktadır. Sigara ateroskleroz sürecini zamana ve doza bağlı hızlandırmaktadır. Sigaranın aterogenez üzerine etkisini kan fibrinojen düzeyini, trombosit reaktivitesini ve kanın viskozitesini arttırarak yaptığı gösterilmiştir. Ayrıca, sigaraya bağlı gelişen endotelyal disfonksiyon veya nikotinin direkt etkisi ile vasküler tonusta artış oluşmaktadır. Sigara HDL kolesterol düzeyini düşürmekte ve LDL kolesterolün oksidasyonunu arttırmaktadır. Sigaranın bırakılmasını takiben ilk birkaç ay içerisinde Mİ riski ve total kardiyovasküler mortalite oranı belirgin olarak azalmakta ve bu etki takibeden yıllarda azalarak devam etmektedir. Sigaranın bırakılmasından üç yıl sonra koroner kalp hastalığı riski hiç içmeyenler düzeyindedir. Mİ sonrası dönemde sigara içilmeye devam edilmesi reinfarkt ve mortalite riskini iki kat artırmaktadır. Pasif içicilerde de kardiyovasküler mortalite riski içmeyenlere göre yüksektir(1,2,9).

Hiperkolesterolemi: Ateroskleroz için majör risk faktörü olan hiperkolesterolemi hakkında elimizde geniş bulgular vardır:

- Serum kolesterolü ile aterosklerotik damar hastalığı gelişimi arasında sürekli, dereceli ve kuvvetli bir ilişki olduğu yapılan çok sayıda epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir.
- Yüksek kolesterol içeren diyetle beslenen hayvan modellerinde ateroskleroz oluşturulabilmiştir.
- Yüksek serum kolesterol seviyesi bulunan genetik hastalıklı kişilerde diğer risk faktörleri yokluğunda da ateroskleroz gelişebilir.
- Kolesterol aterosklerotik plak için de major bir komponenttir.

Bu riskin büyük bir kısmı LDL kolesterol yüksekliğine bağlanmıştır. LDL kolesterol düzeyindeki %1'lik artış koroner hastalık riskini %2-3 arttırmaktadır. Günümüzde total kolesterol seviyesini 200mg/dl'nin altında

veya LDL kolesterol seviyesinin primer korunmada 130 mg/dl'den, sekonder korunmada 100mg/dl'den az olması arzu edilir. Anjiyografik çalışmalarda antilipemik tedavi sonrası aterosklerotik lezyondaki gerilemenin anlamlı olmadığı düzeyde dahi kardiyovasküler olay oranında belirgin azalma (>%50) olduğu ortaya konmuştur. Bunun en önemli nedeni olarak antilipemik tedavinin plaktaki lipid içeriğini (özellikle LDL) azaltarak plak stabilizasyonunu sağlaması gösterilmiştir. Yapılan primer ve sekonder koruma çalışmalarında plazma kolesterol düzeyindeki azalmayla birlikte Mİ ve kardiyak mortalite oranında %35'lere varan düşme gözlenmiştir(10,11).

Hipertansiyon: AMİ sıklığı ile sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri arasında doğrusal ve pozitif bir ilişki vardır. Risk artışının herhangi bir eşik kan basıncı değerine bağlı olmadığı ve yüksek kan basıncı değerlerinde rölatif riskin 3 kat arttığı belirtilmiştir. Hipertansiyona bağlı koroner olay sıklığındaki artış mekanizması olarak kan basıncı artışına bağlı vasküler hasarın, miyokardın duvar gerilimini ve oksijen ihtiyacını arttırması gösterilmiştir. Hipertansiyonda koroner kalp hastalığı mortalitesi de 2-3 kat artmaktadır. Hipertansiyona sekonder olarak oluşan sol ventrikül hipertrofisi ve renal fonksiyonlarda bozulma kardiyovasküler olay riskini bağımsız olarak arttırmaktadır. Bu nedenle hipertansiyon diyabetes mellitus gibi hem bir risk faktörü, hem de bir hastalıktır. Hipertansiyon tedavisi sonucunda kardiyovasküler olaylarda anlamlı azalma gösterilmiştir. Bir çok çalışmanın metaanalizinin yapıldığı bir çalışmada diyastolik kan basıncındaki 6 mmHg'lık düşüşün koroner kaynaklı olay oranında %14'lük bir azalmaya yol açtığı belirtilmiştir (12,13).

Diyabetes mellitus: Gerek insüline bağımlı, gerek bağımlı olmayan diyabetin önemli bir koroner risk faktörü olduğunu gösteren çok sayıda epidemiyolojik çalışma vardır. Sıklıkla hipertansiyon ve hiperlipidemi ile birlikte bulunduğu için bu riskin derecesini belirlemek güçtür. Diyabetin birden fazla mekanizma

ile ateroskleroza yol açtığı sanılmaktadır. Hipertrigliseridemi ve düşük HDL yanısıra, bazı büyüme faktörleri ve insülinin dolaşımında artmasının aterogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca diyabetik hastalarda plazminojen aktivatör inhibitör düzeylerinde artış ve tromboza eğilimde vardır. Diyabetes mellituslu hastalarda lipoprotein düzeyleri, örneğin LDL kolesterol düzeyi anormal olmayabilir. Ancak lipoproteinler glikalize olabilirler ve bu da fonksiyonlarında anormalliklere yol açar. Diyabetin koroner kalp hastalığı riskini arttırıcı etkisi diğer risk faktörleri ile birlikte bulunduğu daha belirgindir(1,8).

Düşük HDL kolesterol düzeyi: HDL kolesterol ile koroner hastalık riski arasında negatif bir ilişki söz konusudur. HDL düzeylerindeki her %1'lik düşüş koroner hastalık olayını %2-3 arttırmaktadır. HDL kolesterol muhtemelen reseptöre bağlı mekanizmalarla aterosklerotik lezyondaki kolesterolün tersine kana geçişini artırmakta ve LDL'nin oksidasyonunu inhibe ederek aterosklerotik süreci engellemektedir. Düşük HDL, yani 35mg/dl altındaki HDL değerlerinin aterosklerotik damar hastalığı gelişimi için önemli ve bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Türk Kalp Çalışması'na göre ülkemiz erkeklerinin %50'sinde HDL bu değerlerin altında olduğundan düşük HDL düzeylerine sahip olmanın ülkemiz için önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir(10,11).

Aile öyküsü: Aterosklerotik damar hastalığı gelişiminde en güçlü etmenlerden biri aile öyküsüdür. 'Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı', ailede erken kalp hastalığını, 55 yaşın altında baba veya birinci derece erkek akrabada veya 65 yaşın altında anne veya birinci derece kadın akrabada, Mİ veya ani kardiyak ölüm görülmesi olarak tanımlamıştır. Ailesinde prematür aterosklerotik damar hastalığı öyküsü olan kişilerde erken koroner ateroskleroz riski 12 kat artar. Bu yatkınlığın bir kısmı genetik temelleri bilinen çeşitli kardiyak risk faktörlerine bağlı olabilir. Bunlar

arasında tek gen mutasyonuna bağlı lipid metabolizması bozukluklarından başka, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve diğer metabolik bozukluklar gibi daha karmaşık poligenik bozukluklar da sayılabilir(1,8).

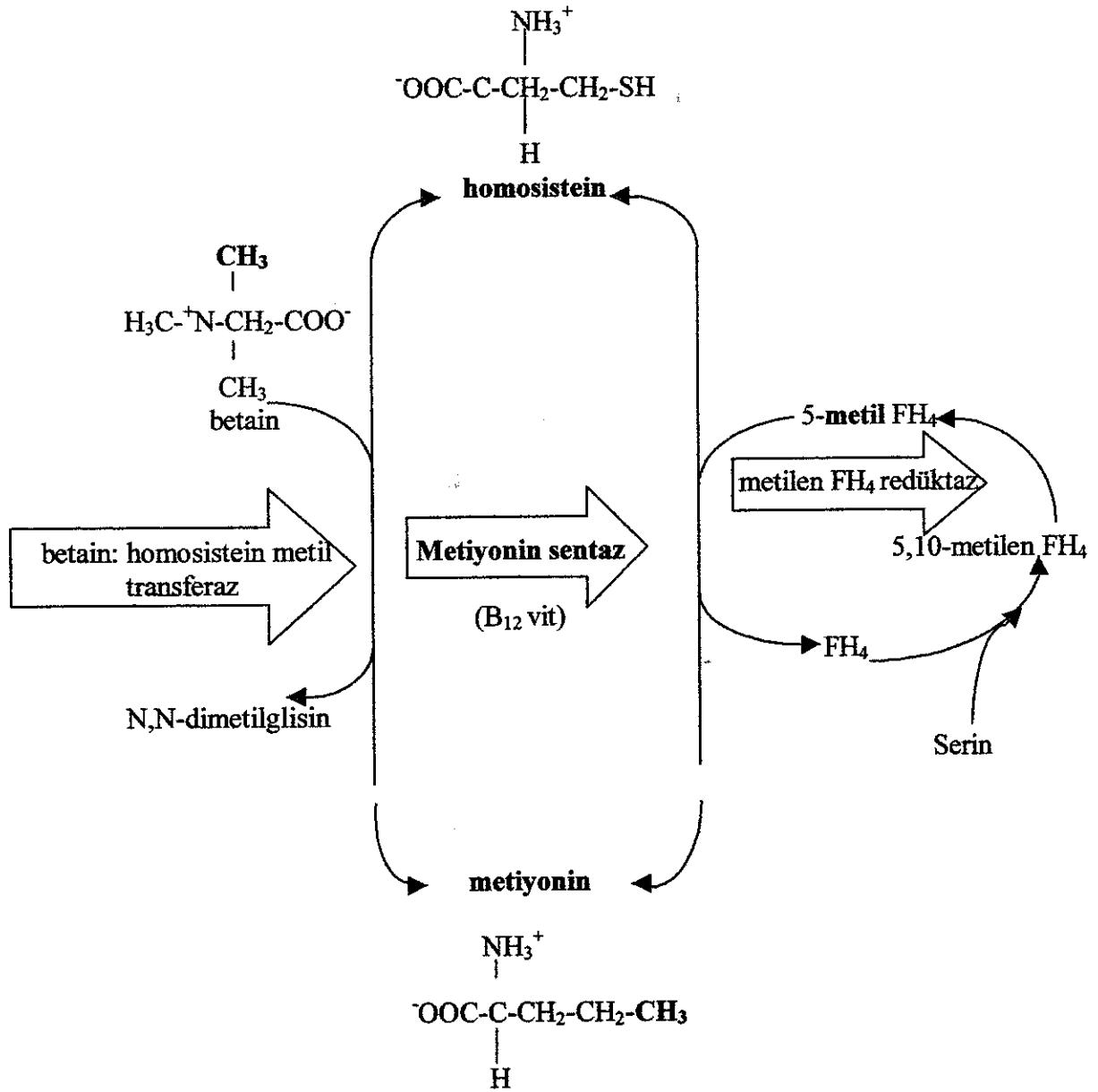
Gelişen ateroskleroza her hastada bu risk faktörleri ile açıklamak mümkün olmamaktadır. Minör risk faktörü olarak adlandırılan bazı risk etmenlerinin de ateroskleroz patogeneğinde katkısı olduğunu söyleyebiliriz. Ancak önemi, major faktörler kadar kuvvetli kanıtlara dayandırılmamıştır. Asıl etkilerinin majör faktörlere eğilim sağlayarak olduğu sanılmaktadır. Minör faktörler arasında obezite, fizik aktivite azlığı, hipertrigliseridemi ve stresli kişilik yapısı sayılabilir. Bu klasikleşmiş risk faktörlerinin yanısıra son zamanlarda bazı yeni risk faktörlerinin de saptandığı görülmektedir. Yeni risk faktörleri arasında hiperhomosisteinemi, lipoprotein (a) yüksekliği, faktörVII yüksekliği, infeksiyöz ajanlar vardır. Bu yeni risk faktörleri ile yapılan çalışmalar henüz yetersiz olmakla birlikte daha geniş epidemiyolojik çalışmalarla bunların da risk faktör modifikasyonu yapılırken göz önüne alınması gerekecektir.

Son yıllarda, yeni risk faktörlerinin arasında, üzerinde en çok durulanlardan birisi de kuşkusuz homosisteindir.

HOMOSİSTEİN:

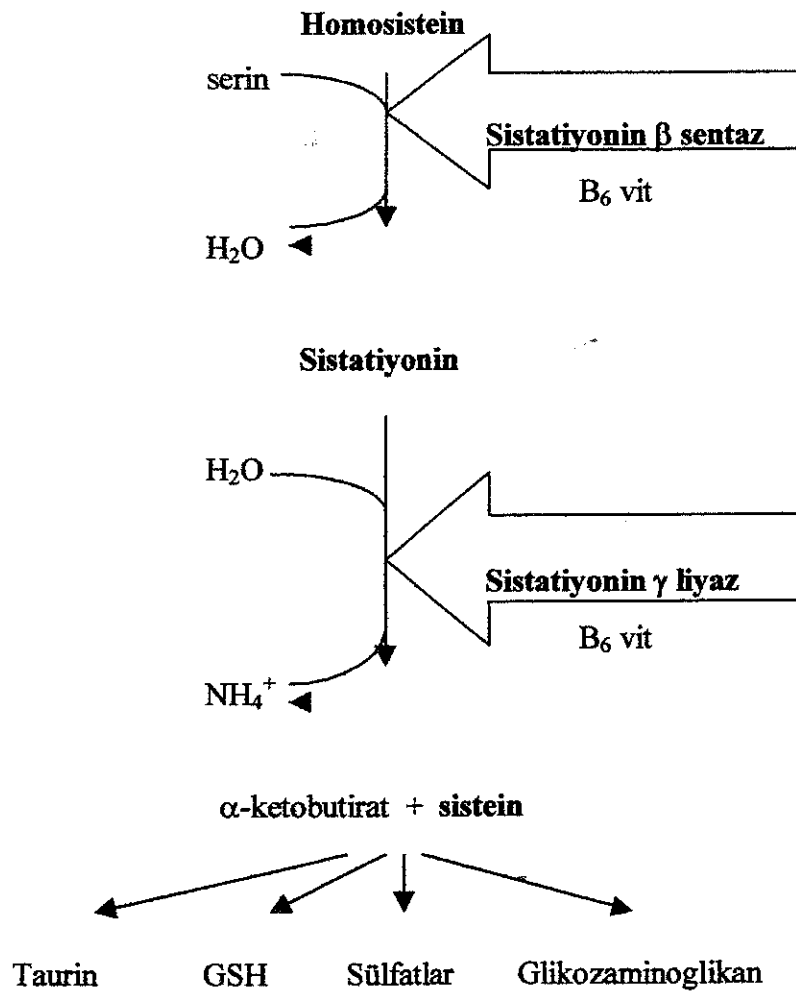
Protein yapısında yer almayan homosisteinin tek kaynağı diyetle alınan metiyonindir. Metiyoninin önemli bir kısmı ATP ile aktive edilerek S-adenozil metiyonin (SAM)'e dönüşür(14). Önemli bir metil vericisi olan SAM, guanidoasetat, nükleik asitler, fosfolipid ve hormonlar gibi çeşitli alıcılara metil grubunu aktarır. SAM'in bu demetilasyon reaksiyonu sonucu S-adenozilhomosistein (SAH) oluşur. SAH daha sonra homosistein ve adenezine hidroliz edilir. Homosistein, bu aşamadan sonra iki yol ile metabolize olur(15). Remetilasyon yolunda, 5-metiltetrahidrofolat (5-metil FH₄) veya betainden metil grubu alarak metiyonin yeniden oluşur (Şekil 2). 5-

metil FH_4 'ın substrat olarak kullanıldığı reaksiyon metiyonin sentaz tarafından katalizlenir. Bütün dokularda gerçekleşen bu reaksiyonda kofaktör olarak B_{12} vitamini kullanılır(16). Buradaki 5-metil FH_4 remetilasyon yolu ile bağlantılı olan folat döngüsünden gelir. Bu döngüde önce folik asit, aktif şekli olan tetrahidrofolat (FH_4)'a dönüşür. FH_4 ,serinden metil grubu alarak 5,10-metilen FH_4 oluşur, sonra metilen tetrahidrofolat redüktaz (metilen FH_4 redüktaz) etkisi ile 5-metil FH_4 meydana gelir. Betainin metil vericisi olarak yer aldığı ve betain-homosistein metil transferaz enziminin katalizlediği reaksiyon ise başlıca karaciğerde bulunur(17) ve B_{12} vitamininden bağımsızdır. Betain bu reaksiyonda metil grubunu verdikten sonra N,N-dimetilglisin ve metiyonin meydana gelir(18).



Şekil 2: Remetilasyon yolu: homosistein, 5-metiltetrahidrofolat (5-metil FH₄) veya betainden metil grubu alarak metiyonine dönüşür. Metil vericisi olarak 5-metil FH₄'ın kullanıldığı reaksiyon B₁₂ vitaminine bağımlı metiyonin sentaz tarafından katalizlenir. Betainin metil vericisi olarak kullanıldığı reaksiyonun enzimi ise betain-homosistein metil transferazdır.

Transsülfürasyon yolunda homosistein, serin ile kondanse olarak sistatyonin oluşur. B₆ vitamininin aktif formu olan piridoksal 5'-fosfat (PLP)'ın kofaktör olarak kullanıldığı bu reaksiyon, sistatyonin β sentez tarafından katalizlenir. Sistatyonin ise PLP'a bağımlı diğer bir enzim olan sistatyonin γ liyaz tarafından, sistein ve α- ketobütirata hidroliz edilir. Sisteinin bir kısmı taurin ve inorganik sülfatlara okside edilirken, bir kısmı glutatyon (GSH) sentezinde kullanılır, fazlası ise idrarla atılır (Şekil 3).



Şekil 3: Transsülfürasyon yolu: homosistein, B₆ vitaminine bağımlı sistatyonin β sentaz enziminin katalizlediği bir reaksiyonla sistatyonine dönüşür. Sistatyonin, B₆ vitaminine bağımlı ikinci bir enzim olan sistatyonin γ liyaz tarafından sistein ve α-ketobütirata hidroliz edilir.

Transsülfürasyon yolu, sistein sentezine ilave olarak homosisteinin fazlasının etkili bir şekilde katabolizmasını ve ayrıca heparin ve heparan sülfat gibi glikozaminoglikanlar için gerekli sülfatları sağlar.

Hücrel homosistein taşıma mekanizması sayesinde, plazma normalde düşük miktarda hcy düzeylerine sahiptir. Bu taşıma mekanizması, transsülfürasyon aracılığıyla olan homosistein katabolizmasını tamamlar. Böylece potansiyel sitotoksik sülfür aminoasidin etkisi sınırlandırılmış olunur (19,20).

Sağlıklı bir insanda t-hcy düzeyleri 5-12 $\mu\text{mol/L}$ arasında değişmektedir (tablo1). Bunun yaklaşık %70-80 arasında değişen kısmını homosisteinin proteine bağlı fraksiyonu, %20-30 arasında değişen kısmını hcy-sistein disülfid ve homosistin formlarından oluşan serbest okside fraksiyonu, %1'lik kısmını ise sülfhidril (indirgenmiş) fraksiyonu oluşturur. Plazmada homosisteinin bağlı olarak bulunduğu proteinlerin önemli bir kısmını albümin teşkil eder.

Tablo1: Hiperhomosisteinin alt grupları:

Normal değer	: 5-12 $\mu\text{mol/L}$
Hiperhomosisteinemi	:
*Iımlı	: 12-25 $\mu\text{mol/L}$
*Orta	: 25-50 $\mu\text{mol/L}$
*Şiddetli	: 50-500 $\mu\text{mol/L}$

Metiyonin metabolizmasına ait bir bozukluk sonucu gelişen hiperhomosisteinemi, hiperkolesterolemide olduğu gibi genetik ve diyetssel nedenlerle meydana gelebilir. Homosistein düzeylerinin plazmada belirli bir dengede tutulması için enzimatik olarak başka ürünlere dönüşmesi gerekir. Homosistein katabolizmasında anahtar rol oynayan enzimlerin genetik defektleri ile kofaktör olarak kullanılan vitaminlerin yetersizliği ve böbrek fonksiyonlarındaki azalma homosistein konsantrasyonlarını arttıran başlıca faktörlerdir (Tablo 2).

Tablo 2: Hiperhomosisteineminin Nedenleri

-Genetik Defektler:

Metilen FH₄ redüktaz

Sistatyonin β sentaz

Metiyonin sentaz

Vitamin B₁₂ transport defekti

Vitamin B₁₂ koenzim sentezi defekti

-Vitamin Yetmezliği:

Folik asit

Vitamin B₁₂

Vitamin B₆

-Demografik Nedenler:

İleri yaş

Erkek cinsiyet

Sigara kullanılması

Alkolizm

-Kronik Hastalıklar:

Böbrek fonksiyon bozukluğu

Sistemik Lupus Eritematozus

Habis tümörler

Solid organ transplantasyonu

Hipotiroidizm

-İlaç Kullanımı:

Metotreksat

Antikonvülsanlar

Nitröz oksid

GENETİK FAKTÖRLER:

Homosistein metabolizmasında yer alan enzimlerin genetik defektleri, bu enzimlerin aktivitelerinde azalmaya yol açarak homosistein düzeylerinin yükselmesine neden olur. Koroner arter hastalığı olanlarda yapılan çalışmalarda homosistein düzeylerinin yükselmesinde genetik defektlerin önemli katkı sağladığı ileri sürülmüştür(21,22,23). *Metilen FH₄ redüktaz* enziminde bir alaninin valin ile yer değiştirmesi sonucu, bu enzimin termolabil varyantı meydana gelir(24). Termolabil metilen FH₄ redüktaz ressesif geçişli bir mutasyondur, genel populasyonun %5'inde , koroner kalp hastalığı olanların %17'sinde, prematüre damarsal hastalığı olan hiperhomosisteinamik kişilerin ise %28'inde bu mutasyona sahip enzimin varlığı saptanmıştır(25,26,27).

B₁₂ vitaminine bağlı bir enzim olan metiyonin sentaz bütün hücre ve dokularda bulunur(28). Bu vitaminin absorpsiyonunda, sistemik transportunda ve koenzim formu olan metilkobalamine dönüşünde var olan doğumsal defekt metiyonin sentaz enziminin aktivitesinde kayba ve buna bağlı olarak hiperhomosisteinemiye neden olacaktır (29,30).

Koenzim olarak B₆ vitaminini kullanan bir enzim olan sistatinyonin β sentaz'ın homozigot defekti nadir bir doğumsal hastalık olan homosistinüriye neden olur. Homosistein katabolizmasındaki azalmaya bağlı olarak plazma homosistein konsantrasyonlarında 400 μ mol/L'e kadar yükselebilir (31) (Tablo 3).

Tablo 3: Hiperhomosisteineminin Sınıflandırılması:

- Şiddetli hiperhomosisteinemi
 - * Sistatyonin β sentaz ve metilen FH_4 redüktazın homozigot defektleri
 - * Metilkobalamin sentezinin genetik bozukluğu
- Orta ve ılımlı hiperhomosisteinemi
 - * Homosistein metilasyonunda bozulma
 - Folik asit eksikliği
 - Vitamin B_{12} eksikliği
 - Termolabil metilen FH_4
- Metiyonin yüklenmesi (Metiyonin yüklenmesi sonucu hcy düzeylerinde anormal yükselme)
 - * Homosistein transsülfürasyonunda bozulma
 - Heterozigot CBS defekti
 - Vitamin B_6 eksikliği

SONRADAN KAZANILMIŞ FAKTÖRLER:

Homosisteinin diyetteki kaynağı L-metiyonindir. Sebze ve meyve % 0,9-1,2 g (ağırlık/ağırlık) metiyonin içerirken, hayvansal proteinler daha yüksek metiyonin içeriğine sahiptir. Kırmızı et ve balık % 2,7 g, inek sütü % 2,9 g metiyonin içerir. Metiyoninin yüksek konsantrasyonlarına maruz kalan hücreler homosistein yapımını arttırabilirler. Metiyonin yüklenmesinin karaciğer hücreleri tarafından homosistein düzeylerini yükselttiği yapılan in vitro deneylerle kanıtlanmıştır (32).

Homosistein metabolizmasının remetilasyon yolunda yer alan metiyonin sentaz enziminin kofaktörü olarak kullanılan B₁₂ vitamini düzeyi ile homosistein konsantrasyonu arasında ters orantı vardır. B₁₂ vitamini eksikliği olanlarda yapılan çalışmalarda, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında homosistein düzeylerinde anlamlı bir yükselik saptanmıştır. Hidroksikobalamin tedavisi sonrasında hcy değerlerinin 14 günde normale döndüğü gözlenmiştir (33).

Folik asit eksikliği daha çok diyetteki yetersizlik, ince barsak patolojisi, alkolizm, ihtiyacın artması, ve folat metabolizmasını etkileyen ilaçların kullanılması sonucu gelişen ve oldukça sık rastlanan bir durumdur. Biyolojik aktif şekli FH₄'dır ve folik asidin indirgenmesi sonucu oluşur. Folik asidin metillenmiş türevi olan 5-metil FH₄, homosisteinden metiyonin sentezinde metil grubu vericisi olarak kullanılır. Vitamin düzeyi ile homosistein konsantrasyonu arasında negatif korelasyon olduğunu ilk kez ortaya koyan Kang ve arkadaşları, bunu ilk önce folat eksikliği olan kişiler üzerinde göstermişlerdir (26).

Yüksek doz oral folik asit tedavisi, folat yetmezliği olan hastalarda plazma total homosistein düzeylerini birkaç gün içinde düşürebilir. Böbrek

yetmezliği hastalarında ise, sistein-homosistein disülfid düzeyleri, folik asit alımından sonraki 2-4 hafta içinde düşmeye başlar. Folik asidin homosistein üzerindeki etkisi normal serum folat seviyesine sahip, damarsal hastalığı olan kişilerde de gösterilmiştir(34).

Sistatyonin β sentaz enziminin koenzimi B₆ vitaminidir. Bu vitaminin eksikliğinde sistatyonin β sentaz enziminin aktivitesi düşer ve bunun neticesinde hem serbest hem de proteine bağlı homosistein düzeylerinde artış meydana gelir (35). B₆ vitamini eksikliği olan sıçanlar üzerinde yapılan bir deneyde metiyonin yüklemesi sonucu homosistein konsantrasyonlarında 35 kat artış gözlenmiştir (36).

Sigara, yüksek kan basıncı, yüksek kolesterol düzeyleri ve sedanter yaşam, plazma homosistein değerlerinin yükselmesi ile ilişkili bulunmuştur (37). Alkoliklerde homosistein konsantrasyonları yükselebilir, mekanizma açık olmamakla birlikte bunun beslenme yetersizliği veya emilim bozukluğuna bağlı olduğu düşünülmektedir (38).

Erkeklerde aynı yaştaki kadınlara oranla homosistein düzeyleri daha yüksek bulunmuştur(39). Postmenopozal kadınlarda homosistein değerleri premenopozal kadınlara göre daha yüksektir (39).

Yaş arttıkça , homosistein değerlerinin de arttığı gözlenmiştir (37).

Böbrek, homosistein katabolizmasında ve vücuttan uzaklaştırılmasında rol oynayan önemli bir organdır. Homosistein metabolizmasının hem remetilasyon hem de transsülfürasyon yolundaki enzimlerin yüksek aktivitesine sahiptir (40,41). Bu nedenle böbrek fonksiyonlarındaki bozulma bu enzim aktivitelerinin düşmesine yol açar. Glomerüler filtrasyon hızı ile t-hcy konsantrasyonları arasında ters yönde bir ilişki vardır (42). Böbreğin homosistein metabolizmasında oynadığı aktif rol hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında, homosistein düzeylerindeki yükselmelerden daha iyi anlaşılmaktadır. Kronik böbrek yetmezliğinin terminal dönemlerinde kalp-

damar sistemi hastalıkları, yüksek mortalite ve morbidite sebeplerinin başında gelir.

Kanserli hastalarda homosistein ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Akut lenfoblastik lösemili hastalar üzerinde yapılan araştırmalarda total plazma homosistein düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu hastalarda tedavi öncesi yüksek olan total homosistein düzeylerinin sitotoksik ilaç tedavisi sonrası dramatik şekilde düştüğü gözlenmiştir (43).

Hipotiroidizm hastalarında (44,45) ve *organ transplantasyonu* yapılan hastalarda (46) homosistein konsantrasyonları yüksek bulunmuş ancak, bu yükselmenin hangi mekanizmalar üzerinden olduğu henüz açıklanamamıştır.

HOMOSİSTEİN İLE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ:

Metotreksat: Bir folik asit analogu olan metotreksat, akut lösemi ve bazı solid tümörlerin tedavisinde kullanılır ve dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek etkisini gösterir. buna bağlı olarak folik asidin hücre içi düzeylerini düşürür. Metotreksat'a direkt olarak maruz kalan kişilerde homosistein seviyeleri yükselir (45,47).

Nitröz oksit: Bir anestezi ajanı olan nitröz oksit, B₁₂ vitamini bağımlı enzim olan metiyonin sentaz aktivitesini azaltır. nitröz okside maruz kalındığında homosistein düzeyleri 8 saat içinde yükselir.

Antikonvülzanlar (Karbamazepin, Fenitoin) : Folat yetmezliği sebebi olan bu ilaç grupları, folik asidin barsak emilimini azaltarak ve folat metabolizmasını arttırarak antifolat etki gösterir. fenitoin tedavisi gören çocuklarda t-hcy düzeyleri yüksek bulunmuştur (45,47).

Penisilamin: Homosistinürili hastalarda serbest ve proteine bağlı homosistein fraksiyonunu etkili bir şekilde düşürdüğü gözlenmiştir (26).

Kortikosteroidler (48), teofilin (49) ve siklosporin (50) homosistein düzeylerini arttırırken, oral kontraseptifler (51) homosistein düzeylerini azaltırlar.

HİPERHOMOSİSTEİNEMİNİN FİZYOPATOLOJİK ETKİLERİ

Damar endoteli üzerine toksik etki gösteren homosistein, aterojenik ve trombojenik aktiviteye bağlı olarak çeşitli komplikasyonlara yol açar. Homosistein, bu toksik etkiler neticesinde endotelyumun normal antikoagülan fenotipini değiştirerek damarsal hastalığa zemin hazırlar. Homosisteinin aterosklerotik etkileri şöyle özetlenebilir:

1. Pıhtılaşma faktörlerinden Faktör V, X, XII'nin aktivitesini arttırır (45,52,53).
2. Antikoagülan özelliğe sahip trombomodulinin salınımını ve protein C aktivitesini inhibe eder (45,52,53).
3. Damar düz kas hücre proliferasyonunu uyarır (54).
4. Prostatiklin oluşumunu azaltır (45,52,53).
5. Lipoprotein (a)'nın fibrine bağlanmasını arttırarak plazminojen aktivasyonunu inhibe eder (54,55).
6. Tromboksan A₂ yapımını uyararak trombosit agregasyonunda artışa neden olur (56).
7. Nitrik oksit oluşumunu azaltarak endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasına yol açar (57).
8. Pıhtılaşma sisteminin ekstremsel yolunda yer alan prokoagülan doku faktörünün salınımını uyarır (53).
9. Doku tipi plazminojen aktivatörünün endotele bağlanmasını engeller (45,52,53).

10. Antitrombin III'ün antikoagülan aktivitesini inhibe eder (58).
11. LDL oksidasyonuna neden olarak endotel hasarına katkıda bulunur (59).
12. Homosistein ile fibrinojen düzeyleri arasında doğru orantı saptanmıştır (54,55,60).
13. Trombosit adezyonunu artırır (61).
14. Antikoagülan etkisi olan heparan sülfat salınımını azaltır ve heparan sülfatın endotel hücreler üzerindeki etkisini bloke eder (54,62).

Homosistein, oksidatif mekanizmalar aracılığı ile damarsal disfonksiyona yol açabilir. Homosisteinin otooksidasyonu süperoksit anyonu ve hidroksil radikalini de içine alan çeşitli sitotoksik reaktif oksijen türlerinin oluşumunda (54,63) ve LDL oksidasyonunda rol oynar (59). Oluşan reaktif oksijen türleri ve LDL oksidasyonunun, aynı zamanda trombomodulin aktivitesini ve NO salınımını inhibe ettiği saptanmıştır (57).

Hiperhomosisteinemide görülen NO'nin oksidatif inaktivasyonu, endotel-bağımlı vazodilatasyonu bozabilir (57). Glutasyon peroksidaz gibi antioksidan enzimler NO'nin oksidatif mekanizmalarla inhibe olmasını önleyebilirler. Ancak aşırı homosisteine maruz kalınması neticesinde, endotelial glutasyon peroksidazın etkinliğinin azaldığı saptanmıştır (64).

Homosistein metabolizmasının transsülfürasyon yolunda meydana gelen inorganik sülfatların oluşumundaki azalmaya bağlı olarak, antikoagülan etki gösteren heparan sülfat gibi glikozaminoglikanların (GAG) sentezinde yetersizlik olur. GAG yapımındaki bu azalma trombotik aktivitenin artmasına yol açar (62). Homosistein metabolizması sırasında oluşan bir ara ürün olan homosistein tiolakton, doku hasarına, proliferatif etkiye ve agregasyon artışına neden olarak aortik intima üzerinde fibröz ve fibrolipid plakların oluşumunda rol oynar (65).

HOMOSİSTEİN İLE İLGİLİ KLİNİK BULGULAR:

Hiperhomosisteinemi ,hiperkolesterolemi gibi toplumun bütün kesimlerinde önemli sağlık problemlerine yol açabilir (66).Plazma hcy konsantrasyonlarındaki yükselme; koroner, periferik ve serebral arter sistemini de içine alan çeşitli klinik bulgulara neden olur (67).Arteryal hastalık ile şiddetli hiperhomosisteinemi arasındaki ilişki, ilk kez Mc Cully adındaki bir araştırmacı tarafından, homosistinürik hastaların otopsilerinde aterotrombotik ve aterosklerotik lezyonların saptanması sonucu gösterilmiştir (68). Klasik homosistinüri ,sistatyonin β sentaz, metilen FH_4 redüktaz ve metiyonin sentaz enzimlerinin genetik defektlerine bağlı olarak meydana gelen nadir görülen doğumsal metabolik hastalıktır ve ilk kez İrlanda'da Carson ile Neill tarafından tanımlanmıştır (69). Otozomal resesif geçişli olan bu hastalıkta iskelet anomalileri, oküler lens dislokasyonu ve mental retardasyon ile birlikte damar endoteli hasarının histopatolojik bulguları , ilerleyici arteriyel daralma ve vazookluziv hastalığa bağlı erken ölüm meydana gelir (70). Homozigot sistatyonin β sentaz defektine sahip hastaların yaklaşık %50'sinde 30 yaşından önce prematür arterioskleroz ve venöz tromboz geliştiği gösterilmiştir (70).

Homosistein konsantrasyonları, semptomatik damarsal hastalığı olanlarda normal kontrol grubuna göre %31 daha yüksek bulunmuştur (71). Vasküler hastalığın prospektif olarak değerlendirilmesi, homosistein düzeyleri ile miyokard infarktüsü arasında ilişki olduğunu göstermiştir(72).Nygard ve arkadaşlarının yaptığı hiperhomosisteinemi ile mortalite arasındaki ilişkiyi

gösteren bir çalışmada, plazma t-hcy düzeyleri 9 $\mu\text{mol/L}$ ve altında olan hastalarda, tanı konulduktan sonraki ilk dört yıl içinde ölüm oranı %3.8 iken, homosistein düzeyleri 15 $\mu\text{mol/L}$ ve daha üzerinde olan hastalarda bu oran %24.7 bulunmuştur (73). Hiperhomosisteinemi ile koroner ateroskleroz arasındaki ilişki yapılan çok çeşitli araştırmalarda ortaya konulmuştur. T-hcy düzeylerindeki her 5 $\mu\text{mol/L}$ yükselmenin koroner arterler üzerinde yarattığı risk ile total kolesterolün her 0.5 mmol/L artması sonucu ortaya çıkan risk eşdeğer bulunmuştur (74). 60 yaşından önce venöz tromboz saptanan kişilerin %25'inde plazma homosistein düzeyleri yüksek bulunmuştur (75). Tekrarlayan venöz tromboembolizm ile ılımlı hiperhomosisteinemi arasındaki ilişkiyi gösteren güçlü deliller vardır (76). Ayrıca yüksek homosistein düzeylerinin, derin ven trombozu riskini de arttırdığı gösterilmiştir . Petri ve arkadaşları yaptıkları bir prospektif çalışmada, hiperhomosisteineminin trombozis ve iskemik felç için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuşlardır (77).

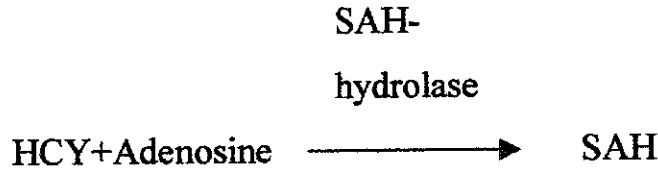
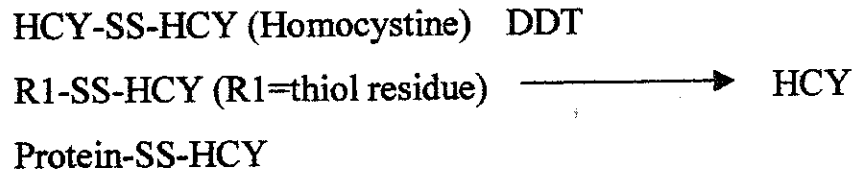
MATERYAL VE METOD

Çalışmaya akut miyokard infarktüsü tanısı ile hastanemiz koroner yoğun bakım ünitesine alınan 77'si erkek, 23'ü kadın toplam 100 hasta alınmıştır. Hastaların yaşları 22-89 arasında olup ortalama yaş 57.24 ± 11.98 (kadın 61.64 ± 12.70 , erkek 56.08 ± 11.35) olarak bulunmuştur. Kontrol grubu olarak sağlıklı 10 kadın, 20 erkek toplam 30 birey alınmıştır. Hastalara akut Mİ tanısı klinik öykü (30 dakikadan uzun süren tipik göğüs ağrısı), karakteristik enzim paterni ve EKG örneklerinde ≥ 2 mm ST elevasyonu veya yeni gelişen patolojik Q dalgası görülmesiyle konuldu. Sayılan kriterlerden en az ikisini bulundurmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalardan birinci günde elde edilen serum örneklerinde özel bir laboratuvar da total homosistein düzeyine bakıldı.

A) SERUM TOTAL HOMOSİSTEİN (t-hcy) DÜZEYLERİ (63,78,79)

Serumda t-hcy," Fluorescence Polarization Immunoassay "(FPIA) yöntemi ile ölçüldü.

Prensip: Örnekteki homosisteinin disulfide ve protein bağları dithiothreitol (DDT) ile indirgenerek serbest homosistein ortaya çıkar. Serbest homosistein S-adenosyl-L-homosistein hidrolaz ile adenosin varlığında S-adenosyl-L-homosisteine dönüşür.



Örnekler serumda çalışıldı ve sonuçlar $\mu\text{mol/L}$ olarak verildi.

Duyarlılık: İMx homosistein deneyinin duyarlılığı %95 güven aralığının üst sınırına tekabül eden $<0.50 \mu\text{mol/L}$ olarak hesaplandı. Bu duyarlılık Homosistein Kalibratör A'dan ($0.0 \mu\text{mol/L}$) 2 standart sapma konsantrasyonu olarak tanımlanır ve sıfırdan farklı , ölçülebilir en düşük konsantrasyonunu temsil eder.

Özgüllük: Kimyasal yapıları veya eşzamanlı kullanımı sonucu İmx Homosistein deneyi ile potansiyel olarak etkileşebilecek bileşimler çapraz reaktivite ile test edildi. Bu bileşiklerin solüsyonları tuzlu suda yapıldı ve seruma ilave edildi. Dilüsyonu hesap etmek amacıyla da kontrol bir seruma tuzlu su ilave edildi.

B) İSTATİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizi epi-info 2000 programında t-testi, Fisher kesin ki kare testi ve Cochran testi kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR

Hasta grubu ile kontrol grubunun bireysel özellikleri ve t-hcy değerleri Tablo 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7’de verilmiştir.

Olgu	Yaş	cinsiyet	Mİ lokalizasyonu	homosistein düzeyi μmol/L
1	63	E	inferior	8,8
2	60	E	anteroseptal	10,8
3	70	E	anterior	15,9
4	42	E	anterior	45,1
5	54	E	inferior	11,3
6	50	E	inferior	15,4
7	70	E	inferior	14,6
8	49	E	anterior	17,4
9	66	E	anterior	14,3
10	44	E	anterior	7,1
11	60	E	inferior	15,9
12	45	E	inferior	22,1
13	35	E	inferior	16,6
14	43	E	anterior	11,1
15	56	E	inferior	13,1
16	52	E	anterior	13,1
17	40	E	anteroseptal	23,7

Tablo 4.1: Hastalara ait bazı özellikler ve test sonuçları

Homosistein normal değerleri:

Erkek < 12 μmol/L

Kadın < 10 μmol/L

Olgu	Yaş	cinsiyet	Mİ lokalizasyonu	homosistein düzeyi μmol/L
18	47	E	anterior	12,8
19	65	E	inferior	19,4
20	52	E	inferior	15,1
21	68	E	anterior	6,1
22	52	E	anterior	17,8
23	77	E	non Q	7,1
24	46	E	anterior	8,1
25	65	E	anterior	7,6
26	45	E	non Q	11,7
27	42	E	inferior	56,1
28	39	E	inferior	20,8
29	60	E	anteroseptal	9,4
30	65	E	inferior	21,1
31	45	E	inferior	17,7
32	40	E	anterior	21,9
33	62	E	inferior	10,6
34	66	E	inferior	10,3
35	75	E	anterior	11,3
36	59	E	anterior	15,3
37	75	E	lateral	23,1

Tablo 4.2: Hastalara ait bazı özellikler ve test sonuçları

Homosistein normal değerleri:

Erkek < 12 μmol/L

Kadın < 10 μmol/L

Olgu	Yaş	cinsiyet	Mİ lokalizasyonu	homosistein düzeyi μmol/L
38	55	E	non Q	9,3
39	63	E	RVMİ +inf	8,8
40	60	E	anteroseptal	10,8
41	89	E	inferior	26,1
42	48	E	anteroseptal	7,4
43	43	E	lateral	10,6
44	66	E	anterior	12,4
45	42	E	anterior	21,3
46	51	E	inferior	12,4
47	66	E	anterior	19,2
48	39	E	inferior	11,1
49	46	E	anterior	8,1
50	51	E	inferior	10,6
51	62	E	non Q	21,2
52	60	E	non Q	9,3
53	51	E	inferior	18,1
54	73	E	anterior	17,7
55	50	E	inferior	7,1
56	66	E	anteroşseptal	21,8
57	66	E	lateral	9,9
58	67	E	non Q	9,3

Tablo 4.3: Hastalara ait bazı özellikler ve test sonuçları

Homosistein normal değerleri:

Erkek < 12 μmol/L

Kadın < 10 μmol/L

Olgu	Yaş	cinsiyet	Mİ lokalizasyonu	homosistein düzeyi μmol/L
59	66	E	RVMİ +inf	16,1
60	62	E	inferior	10,3
61	53	E	inferior	18,1
62	53	E	inferior	16,7
63	50	E	anterior	9,9
64	63	E	RVMİ +inf	8,3
65	38	E	RVMİ +inf	14,4
66	53	E	inferior	8,8
67	66	E	anteroseptal	18,2
68	66	E	non Q	22,3
69	62	E	anterior	25,9
70	38	E	lateral	24,9
71	67	E	inferior	9,1
72	66	E	inferior	16,7
73	60	E	non Q	11,8
74	65	E	anterior	34,9
75	42	E	anteroseptal	20,2
76	56	E	anterior	11,2
77	44	E	anterior	17,3
78	53	K	anterior	7,3

Tablo 4.4: Hastalara ait bazı özellikler ve test sonuçları

Homosistein normal değerleri:

Erkek < 12 μmol/L

Kadın < 10 μmol/L

Olgu	Yaş	cinsiyet	Mİ lokalizasyonu	homosistein düzeyi μmol/L
79	42	K	non Q	7,8
80	68	K	non Q	11,6
81	68	K	non Q	10,8
82	78	K	inferior	16,7
83	72	K	anterior	17,1
84	61	K	inferior	15,2
85	68	K	inferior	16,1
86	70	K	inferior	27,8
87	70	K	anteroseptal	13,9
88	63	K	anteroseptal	15,6
89	46	K	anterior	11,3
90	62	K	inferior	11,1
91	69	K	non Q	11,1
92	77	K	inferior	13,4
93	66	K	anteroseptal	13,2
94	60	K	non Q	16,7
95	47	K	anterior	7,2
96	22	K	inferior	22,8
97	58	K	non-Q	17,1
98	70	K	inferior	20,9
99	61	K	anterior	9,6
100	67	K	inferior	21,1

Tablo 4.5: Hastalara ait bazı özellikler ve test sonuçları

Homosistein normal değerleri:

Erkek < 12 μmol/L, Kadın < 10 μmol/L

Olgu	Yaş	Cinsiyet	Homosistein Düzeyi μmol/L
1	44	E	9,1
2	45	E	7,1
3	36	E	8,3
4	58	E	9,1
5	58	E	13,1
6	61	E	9,5
7	64	E	10,8
8	56	E	9,4
9	55	E	12,4
10	49	E	8,1
11	62	E	9,1
12	45	E	8,8
13	65	E	9,5
14	58	E	8,6
15	49	E	8,9

Tablo 4.6: Sağlıklı kontrol grubuna ait bazı özellikler ve test sonuçları

Homosistein normal değerleri:

Erkek < 12 μmol/L

Kadın < 10 μmol/L

Olgu	Yaş	cinsiyet	homosistein düzeyi μmol/L
16	67	E	9,1
17	47	E	11
18	69	E	2
19	71	E	12,8
20	49	E	10,4
21	41	K	8,6
22	58	K	7,2
23	49	K	5,9
24	53	K	10,1
25	46	K	7,9
26	59	K	9,2
27	69	K	7,5
28	51	K	12,2
29	59	K	11,2
30	57	K	9,3

Tablo 4.7: Sağlıklı kontrol grubuna ait bazı özellikler ve test sonuçları

Homosistein normal değerleri:

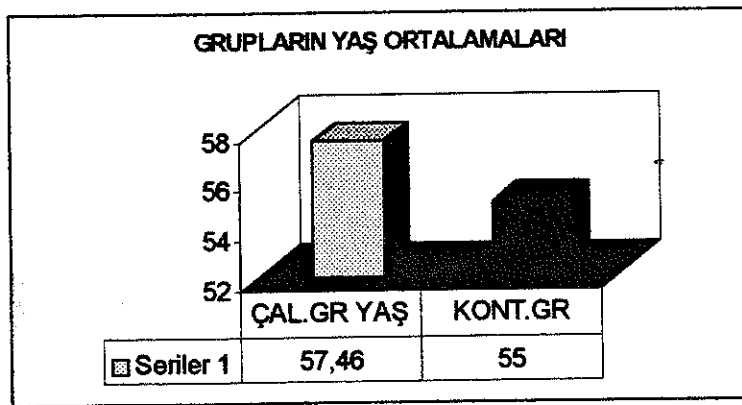
Erkek < 12 μmol/L

Kadın < 10 μmol/L

Hasta ve kontrol gruplarının bulguları ve gruplar arası karşılaştırmalar Tablo 5 , Grafik 1 ve Tablo 6, Grafik 2’de verilmiştir.

Tablo 5: Gruplar arası yaş karşılaştırılması

	Hasta yaş	Hasta cins	Kontrol yaş	Kontrol cins
Vaka sayısı	100	100	30	30
Minimum	22	1	36	1
Maksimum	89	2	71	2
Ortalama	57.46	1.23	55.00	1.333
Std.Sapma	11.77	0.423	8.94	0.4795
Std.Hata	1.177	0.043	1.632	0.08754
	55.12	1.146	51.66	1.154
	59.8	1.314	58.34	1.512



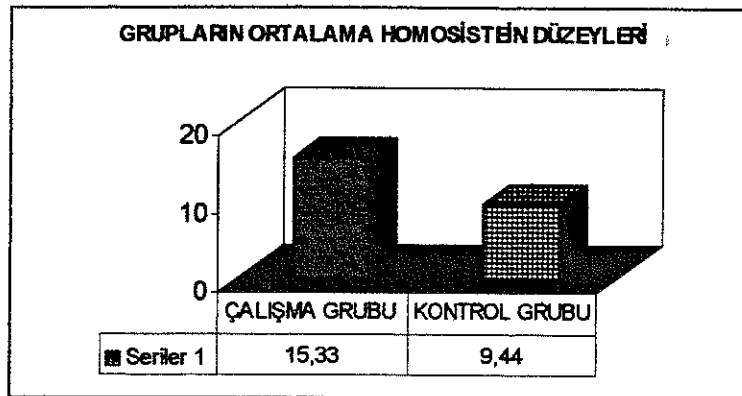
Grafik 1: Gruplar arası yaş karşılaştırılması

Bu veriler t-testi, Fisher kesin ki kare testi ve Cochran testi kullanılarak değerlendirildiğinde:

- P değeri 0.2931 (>0.05)
- Ortalamalar arası fark 2.460+2.330
- %95 güvenlik aralığı -7.027'den -2.107'ye kadar
- R katsayısı 0.008631 bulundu.

Tablo 6: Gruplar arası homosistein düzeyleri karşılaştırılması

	Hasta hcy	Hasta cins	Kontrol hcy	Kontrol cins
Vaka sayısı	100	100	30	30
Minimum	6.1	1	2.0	1
Maksimum	56.1	2	13.1	2
Ortalama	15.33	1.23	9.447	1.333
Std.Sapma	7.554	0.423	1.710	0.4795
Std.Hata	0.7554	0.043	0.3122	0.08754
%95 güven aralığının alt sınırı	13.83	1.146	8.808	1.154
%95 güven aralığının üst sınırı	16.82	1.314	10.09	1.512



Grafik 2: Gruplar arası homosistein düzeyleri karşılaştırılması

Bu veriler t-testi, Fisher kesin ki kare testi ve Cochran testi kullanılarak değerlendirildiğinde:

- P değeri $<0.0001^{***}$
- Ortalamalar arası fark $5.879 + 1.393$
- %95 güven aralığı -8.863 'den -3.376 'ya kadar
- R katsayısı 0.1299 bulundu.

Yukarıda verilen bulguları şu şekilde özetleyebiliriz:

1.AMI geçiren hasta grubunda homosistein düzeyleri ileri derecede anlamlı olarak yüksektir ($p < 0.0001$).

	ÇALIŞMA	KONTROL		
	GRUBU	GRUBU		
	X±SD	X±SD	t	P
HOMOSİSTEİN	15,33±7,55	9,44±1,71	4,22	<0,0001

2.Diğer değişkenler açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir($p > 0.05$)

	ÇALIŞMA	KONTROL		
	GRUBU	GRUBU		
	X±SD	X±SD	t	P
YAŞ	57,46±11,77	55±8,94	1,05	>0,05

TARTIşMA VE SONUÇ

Koroner arterin tıkanmasına giden yolda temel proçes aterosklerozdur. Koroner arter hastalığı hemen daima ateroskleroz sonucu gelişir. Günümüz bilgilerine göre ateroskleroz belli bir genetik alt yapı ve riske sahip kişilerde çevresel risk faktörlerinin etkisiyle ortaya çıkan bir hastalıktır. Eskiden sanıldığı gibi kaçınılmaz dejeneratif bir hastalık değildir. Son yirmi yılda yapılan çok sayıda epidemiyolojik çalışma ateroskleroza yol açan etkenleri tanımlamıştır. Bu etkenlerin bazıları koroner arter hastalığının majör risk faktörleri olarak ifade edilmiştir

Hiperhomosisteinemi, genetik ve diyetsel yetersizlikler nedeniyle ortaya çıkar. Total homosistein (t-hcy) düzeyleri bir çok faktöre bağlı olarak yükseldiği için toplumun bütün kesimlerini ilgilendiren sağlık problemlerine neden olur.

Homosistein konsantrasyonları, çok güçlü mekanizmalarla belirli bir seviyede tutulur. Bu sayede homosistein artışına bağlı zararlı etkiler önlenmiş olur. Hiperhomosisteinemi esas zararlı etkisini damarlar üzerine gösterir. Damar endotelini hasara uğratması ve LDL'de meydana getirdiği kimyasal

değişiklikler neticesinde aterosklerotik lezyonların oluşmasına yol açarken (59) ,pıhtılaşma faktörleri üzerine yaptığı etkilerle (52) ve fibrinolitik sistemin aktivitesini azaltması sonucu (45,53) trombosit agregasyonunda artışa neden olur. Buna bağlı olarak homosistein düzeylerindeki yükselmeler ,sanayileşmiş toplumların en önemli sağlık sorunlarından biri olan kalp-damar sistemi hastalıkları morbidite ve mortalitesinde artış meydana getirir.

Homosistein diyetle alınan L-metiyonin metabolizmasının bir ara ürünü olarak meydana geldiği için, yüksek metiyonin içeriğine sahip olan hayvansal proteinlerle beslenme, ateroskleroz gelişiminde önemli olabilir (32) .Homosistein metabolizmasında aktif rol oynayan folik asit ve B₁₂ vitaminin diyetteki eksikliği de t-hcy değerlerinin yükselmesine neden olan önemli faktörlerden biridir .Bu nedenle düzenli vitamin tedavileri, ateroskleroz ve iskemik kalp hastalığı riskini bir miktar azaltabilir (74) .

SSK Okmeydanı acil servisine göğüs ağrısı nedeniyle başvuran ve klinik, EKG, enzimatik bulgular ile akut Mİ tanısı alan hastalarda serum homosistein düzeyi araştırıldı. Çalışmaya 77 erkek (%77), 23 Kadın (%21) toplam 100 hasta alınmıştır. Hastaların yaşları 22-89 arasında olup, ortalama yaş 57.46±1.177 olarak bulunmuştur. Kontrol grubu olarak 10 kadın, 20 erkek toplam 30 hasta alınmıştır. Bunların yaşları 36-71 arasında olup ortalama yaş 55.00±1.632 olarak bulunmuştur. Koroner yoğun bakıma alınan hastalardan birinci günde kan örneği alınarak özel bir laboratuvar da serum homosistein düzeyine bakıldı. Homosistein normal düzeyleri kadınlarda 6-10 µmol/L, erkeklerde 8-12 µmol/L'dir. Çalışma grubunda ortalama 15.33±0.7554, kontrol grubunda ise ortalama 9.447±0.3129 bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak ileri anlamlıdır (p< 0.0001).Diğer değişken açısından anlamlı fark bulunmamıştır:0.2931 (p>0.05).

1969 yılında homosisteinin koroner kalp hastalığına neden olabileceği ilk kez dile getiren Killmer Mc.Cully'dir(68). Aynı araştırmacı 1990 yılında 194 vakalık otopsi araştırmasında yüksek serum homosistein düzeylerinin ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı nedenlerinden birisi olduğunu ortaya koymuştur (59,65). 1995 yılında Robinson tarafından yayınlanan bulgulara göre artan serum homosistein düzeyleriyle koroner kalp hastalığı risk artışı arasında pozitif korelasyon vardır(80). Ubbink ve arkadaşları koroner kalp hastalığı olan 163 erkek vakanın koroner anjiyografilerinde serum homosistein düzeylerindeki yükselme ile tıkalı koroner damar sayısı arasında doğru orantılı ilişki bulmuşlardır(81). Hatta eldeki bulgulara göre homosisteinin aterogeneizde kolesterolden çok daha anlamlı bir rolü olduğu gözlenmektedir. Bol miktarda sebze ve meyve yenilmesi, günlük doz olarak 10 mg B₆, 0.1 mg B₁₂ vitamini ve 1.0 mg folik asit takviyesi ile yapılan diyet araştırmalarında homosistein düzeylerinde düşme saptanmıştır(74). Dolayısıyla koroner hastalık ile mücadelede bu tedavi yaklaşımlarının rutin uygulamada yer alması çok yakın gelecekte mümkün olacağını ve koroner arter hastalıklarının önleyici ve tedavi edici çalışmalara yeni boyutlar kazandıracağını söyleyebiliriz.

ÖZET

Koroner arter hastalığı hemen hemen daima ateroskleroz sonucu gelişir. Ateroskleroza yol açan etkenler tanımlanmıştır. Bu etkenlerin bazıları koroner arter hastalığının majör risk faktörleri olarak ifade edilmiştir(sigara, cinsiyet, kolesterol gibi). Gelişen ateroskleroza her hastada bu risk faktörleri ile açıklamak mümkün olmamaktadır. Minör risk faktörü olarak adlandırılan bazı risk etmenlerinin de (hiperhomosisteinemi, obezite, hipertrigliseridemi gibi) ateroskleroz patogenezinde katkısı olduğunu söyleyebiliriz.

Protein yapısında yer almayan homosisteinin tek kaynağı diyetle alınan metiyonindir. Damar endoteli üzerine toksik etki gösteren homosistein, aterojenik ve trombojenik aktiviteye bağlı olarak çeşitli komplikasyonlara yol açar. Homosistein, bu toksik etkiler neticesinde endotelyumun normal antikoagülan fenotipini değiştirerek damarsal hastalığa zemin hazırlar.

Hiperhomosisteinemi ,hiperkolesterolemi gibi toplumun bütün kesimlerinde önemli sağlık problemlerine yol açabilir. Plazma hcy konsantrasyonlarındaki yükselme koroner, periferik ve serebral arter sistemini de içine alan çeşitli klinik bulgulara neden olur. Homosistein konsantrasyonları, semptomatik damarsal hastalığı olanlarda normal kontrol grubuna göre %31 daha yüksek bulunmuştur. Hiperhomosisteinemi ile koroner ateroskleroz arasındaki ilişki yapılan çok çeşitli araştırmalarda ortaya konulmuştur. T-hcy düzeylerindeki her 5 $\mu\text{mol/L}$ yükselmenin koroner arterler üzerinde yarattığı risk ile total

kolesterolün her 0.5 mmol/L artması sonucu ortaya çıkan risk eşdeğer bulunmuştur.

Biz yaptığımız çalışmada akut Mİ tanısı alan hastalarda homosistein düzeylerini inceledik ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdık. AMİ geçiren hasta grubunda homosistein düzeyleri ileri derecede anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.0001$).

Bu veriler homosistein metabolizmasında aktif rol oynayan folik asit ve B₁₂ vitamininin çok uzak olmayan bir gelecekte gerek drog, gerek diyetsetel yaklaşım olarak koroner arter hastalıklarını önleyici ve tedavi edici çalışmalara yeni boyutlar kazandıracağını söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Mcİntosh HD: Risk factors for cardiovascular disease and death A clinical perspective. J Am Coll Cardiol 14:24, 1989
2. Onat A, Keles İ, Aksu H ve ark.: Türk erişkinlerde toplam ve kardiyak ölümlerin prevalansı: TEKHARF çalışmasının 8 yıllık takip verileri. Türk Kardiyol Dern Arş 1999;27:8-14
3. Braunwald E (ed.): Heart disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 4th. ed. Vol 1 W.B. Saunders: Philadelphia, 1992
4. Fuster V, et al: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. N Engl J Med 326:242, 310, 1992
5. Lilly LS: Pathophysiology of Heart Disease. 1st ed. Lea-Febiger London, 1993
6. Van der Wal AC, Das PK, Tigges AJ ve ark. Adhesion molecules on the endothelium and mononuclear cells in human atherosclerotic lesions. Am J Pathol 1992;141:1427-1433
7. Aronson D, Rayfield EJ. Atherosclerosis and Coronary Artery Disease-Lippincott-Raven 1996-Philadelphia 327-359
8. Onat A, Şurdum-Avcı G, Şenocak M ve ark: Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması: Türk Kardiyol Dern Arş 1991;19:26-33
9. Onat A, Aksu H, Uslu N ve ark: Türk erişkinlerinde sigara içimi: Kadınlarımızda tiryakilik artma yolunda. Türk Kardiyol Dern Arş 1999;27:697-700
10. Mahley RW, Palaoğlu KE, Atak Z, et al: Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins and apolipoproteins. Lipid Res Clin 1995; 36:839-859

- 11.Simon DI, Ezratty AM, Loscalzo J. Lipoprotein (a) and atherothrombosis. *Curr Opin Lipidol* 1993;8:814-820
- 12.Onat A (Ed. Mektup): Kan basıncının koroner kalp hastalığı belirlemesi üzerine. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999;27:254
- 13.Swales JD: Current clinical practice in hypertension: The EISBERG project. *Am Heart J* 1999;138:231-237
- 14.Finkelstein JD, Martin JJ: Methionine metabolism in mammals: adaptation to excess. *J Biol Chem* 261:1582-1587, 1986
- 15.Selhub J, Miller JW: The pathogenesis of homocysteinemia: interruption of the coordinate regulation by S-adenosylmethionine of the remethylation and transsulfuration of homocysteine. *Am J Clin Nutr* 55: 131-138, 1991
- 16.Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K: Homocysteine and coronary atherosclerosis. *JACC* 27:517-527, 1996
- 17.Finkelstein JD, Kyle WE, Harris BJ: Methionine metabolism in mammals. Regulation of homocysteine methyltransferases in rat tissue. *Arc Biochem Biophys* 146: 84-92, 1971
- 18.Wilcken DEL, Wilcken B, Dudman NPB, Tyrrell PA: Homocystinuria- the effect of betaine in the treatment of patients not responsive to pyridoxine. *New Engl. J Med* 309:448-453, 1983
- 19.Christensen B, Refsum H, Vyntermyr O, Ueland PM: Homocysteine export from cells cultured in the presence of physiological or superfluous levels of methionine: Methionine loading of nontransformed, transformed, proliferating, and quiescent cells in culture. *J Cell Biol* 146: 52-62, 1991
- 20.Ueland PM, Refsum H, Brattstrom L: Plasma homocysteine and cardiovascular disease. In Francis RBJ, ed. *Atherosclerotic Cardiovascular Disease, Hemostasis and Endothelial function*. New York. Marcel Dekker, pp 183, 1992

21. Clarke R, Daly L, Robinson K et al.: Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 324: 1149-1155, 1991
22. Genest JJ, Mc Namara JR, Upson B et al.: Prevalance of familial hyperhomocysteinemia in men with premature coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 11: 1129-1136, 1991
23. Williams RR, Malinow MR, Hunt SC et al.: Hyperhomocysteinemia in Utah sibligs with early coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1: 681-685, 1990
24. Kang SS, Zhou J, Wong PWK: Intermediate homocysteiemia: a thermolabile variant of metylentetra hydrofolat reductase. *Am J Hum Genet* 43: 414-421, 1998
25. Engbersen AMT, Franken DG, Boers GHJ et al.: Thermolabile 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase as a cause of mild hyperhomocysteinemia. *Am J Hum Genet* 56: 142-150, 1995
26. Kang SS, Passen EL, Ruggie N, Wong PWK, Sora H: Thermolabile defect of methylenetetrahydrofolate reductase in coronary artery disease. *Circulation* 88: 1463-1469, 1993
27. Kang SS, Wong PWK, Susmano A et al.: Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: an inherited risk factor for coronary disease. *Am J Hum Genet* 48: 536-545, 1991
28. Finkelstein JD: Methionine metabolism in mammals. *J Nutr Biochem* 1: 228-237, 1990
29. Fenton WA, Rosenberg LE: Inherited disorders of cobolamin transport and metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*, 7 th ed. New York: Mc Graw-Hill 3129-3149, 1995
30. Rosenblatt DS: Inherited disorders of folate transport and metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*, 7 th ed. New York: Mc Graw-Hill 3111-3149, 1995

31. Mudd SH, Skovby F, Levy HL: Disorders of transsulfuration. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular basis of inherited disease, 7th ed. New York: McGraw-Hill 1279-1327, 1995
32. Svardal A, Refsum H, Ueland PM. Determination of in vivo protein binding of homocysteine and its relation to free homocysteine in the liver and other tissues of the rat. *J Biol Chem* 261: 3156-3163, 1986
33. Brattstrom LE, Israelsson B, Lindgarde F, Hultberg B. Higher total plasma homocysteine in vitamin B₁₂ deficiency than in heterozygosity for homocystinuria due to cystathionine B synthase deficiency. *Metabolism* 37:175-178, 1988
34. Malinow MR, Kang SS, Taylor LM, et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 79: 1180-1188, 1989
35. Eloranta TD, Kajander ED, Raina AM: A new method for the assay of tissue S-adenosylhomocysteine and S-adenosylmethionine. Effect of pyridoxine deficiency on the metabolism of S-adenosylhomocysteine, S-adenosylmethionine and polyamines in rat liver. *Biochem J* 160: 287-294, 1976
36. Miller JW, Nadeau MR, Smith J, Smith D, Selhub J: Folate deficiency-induced homocysteinemia in rats: disruption of S-adenosylmethionine's coordinate regulation of homocysteine metabolism. *Biochem J* 298: 415-419, 1994
37. Nygard O, Vollset SE, Refsum H: Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. *J Am Med Assoc* 274: 1526-1533, 1995
38. Cravo ML, Gloria LM, Selhub J: Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: correlation with folate, vitamin B₁₂, and vitamin B₆ status. *Am J Clin Nutr* 63: 220-224, 1996
39. Boers GH, Smals AG, Trijbels FJ: Unique efficiency of methionine metabolism in premenopausal women may protect against vascular disease in the reproductive years. *J Clin Invest* 72:1971-1976, 1983

40. Boston AG, Athrop L: Hyperhomocysteinemia end-stage renal disease: Prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int* 52: 10-20, 1997
41. Janssen MJFM, van der Berg M, Boers GHJ: Hyperhomocysteinemia: A role in the accelerated atherogenesis of chronic renal failure? *Neth J Med* 46: 244-251, 1999
42. Arnadóttir M, Hultberg B, Thysell H: The effect of reduced glomerular filtration rate on plasma total homocysteine concentration. *Scand J Clin Lab Invest* 56: 41-46, 1996
43. Kredich NM, Hershfield MS, Faletta JM et al.: Effect of 2'-deoxycoformycin on homocysteine metabolism in acute lymphoblastic leukemia. *Clin Res* 29: 541 A, 1981
44. McCully KS: Homocysteine and vascular disease. *Nature Med* 2: 386-389, 1996
45. Welch GN, Loscalzo J: Homocysteine and atherothrombosis. *New Engl J Med* 338: 1042-1050, 1998
46. Bergan PB, Jones JD, Olson U: Increase in total plasma homocysteine concentration after cardiac transplantation. *Mayo Clin Proc* 70: 125-131, 1995
47. Ueland PM, Refsum H: Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease, and drug therapy. *J Lab Clin Med* 114: 473-501, 1989
48. Massy ZA, Chadeaux-Vekemans B, Chevalier A: Hyperhomocysteinemia: a significant risk factor for cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transpl* 9: 1103-1108, 1994
49. Weksler BB, Moore A: Pıhtılaşma bozuklukları, *Cecil Essentials of Medicine* (Türkçe). Pp 577-592, 1990
50. Arnadóttir M, Hultberg B, Vladov V, Nilsson-Ehle P, Thysell H: Hyperhomocysteinemia in cyclosporin-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 61: 509-512, 1996

51. Van der Mooren MJ, Wouters MGAJ, Blom HJ: Hormone replacement therapy may reduce high serum homocysteine in postmenopausal women. *Eur J Clin Invest* 24: 733-736, 1994
52. Harpel PJ, Zhang X, Borth W. Homocysteine and hemostasis: pathogenic mechanism predisposing to thrombosis. *J Nutr* 126: 1285-1289, 1996
53. Selhub J, D'Angelo A. Relationship between homocysteine and thrombotic disease. *Am J Med Sci* 316: 129-141, 1998
54. Tsai JC, Perella MA, Yoshizumi M et al.: Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci. USA* 91: 6369-6373, 1994
55. Von Eckardstein A, Malinow MR, Upson B: Effect of age, lipoproteins and hemostatic parameters on the role of homocysteine as a cardiovascular risk factor in men. *Arterioscler Thromb* 14: 960-964, 1994
56. Di Minno G, Davi G, Margaglione et al. Abnormally high thromboxane A₂ biosynthesis in homozygous homocystinuria: evidence for platelet involvement and probucol-sensitive mechanism. *J Clin Invest* 92: 1400-1406, 1993
57. Upchurch GR, Welch GN, Loscalzo G, et al. Homocysteine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase. *J Biol Chem* 272: 17012-17017, 1997
58. Maruyama I, Fukuda R, Kazama M: A case of homocystinuria with low antithrombin activity. *Acta Haematol Jpn* 40: 267-271, 1977
59. McCully KS, Olsszewski AJ and Vezeridis MP. Homocysteine and lipid metabolism in atherogenesis. *Atherosclerosis* 83: 197-206, 1990
60. Ernst E, Resch KL: Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 118: 956-963, 1993

61. Wang J, Dudman NPB, Wilcken DE: Effects of homocysteine and related compounds on prostacyclin production by cultured human vascular endothelial cells. *Thromb Haemost* 6: 1047-1052, 1993
62. Wheeler DC: Cardiovascular disease in patients with chronic renal failure. *Lancet* 348: 1673-1674, 1996
63. O' Brien KD and Chait A: The biology of the artery wall in atherogenesis, *Med Clin Amer* 78: 41-67, 1994
64. Upchurch GR, Wlech GN, Freedman JE and Loscalzo J: *Circulation* 92: 1-228, 1995
65. Mc Cully KS and Vezeridis MP: Histopathological effect of homocysteine thiolactone on epithelial and stromal tissues. *Exp Mol Pathol* 51:159-170, 1989
66. Stampher MJ and Malinow MR: *N Engl J Med* 332:328-329, 1995
67. Malinow MR: Homocysteine and arterial occlusive disease. *J intern Med* 236:603-607, 1994
68. Mc Cully KS: Vascular pathology of homocysteinemia: Implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 56:111-128, 1969
69. Carson NAJ, Neill DW: Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in northern Ireland. *Arch Dis Child* 37:505-613, 1962
70. Mudd SH, Skovby F, Levy HL: The natural history of homocysturia due to cystathionine β synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 37:1-31, 1985
71. Ueland PM, Refsum H, Brattstrom L: Plasma homocysteine and cardiovascular disease. New York. Marcel Dekker, pp 183, 1992
72. Arnesen E, Refsum H, Bona KH: Serum total homocysteine coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 24: 704-709, 1995

73. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Vollset SE: Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 337: 230-236, 1997
74. Bouskey CJ, Beresford SA, Omen GS, Motulsky AG: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 274: 1049-1057, 1995
75. Bienvenue T, Ankri A, Chadeau, Montalescot G, Kamoun B: Elevated total plasma homocysteine, a risk factor for thrombosis; relation to coagulation and fibrinolytic parameters. *Thromb. Res* 70: 123-129, 1993
76. Fermo I, Vigano D'Angelo S, Paroni R. Prevalence of moderate hyperhomocysteinemia in patients with early -onset venous and arterial occlusive disease. *Ann Intern Med* 123: 747-753, 1995
77. Petri M, Roubenoff R, Dallal GE, Selhub J: Plasma homocysteine as a risk factor for arterothrombotic events in SLE. *Lancet* 348: 1120-1124, 1996
78. Sundrehagen E/Axis Biochemicals ASA. Enzymatic Assay for homocysteine and a kit therefor. EP623174/US5631127
79. Refsum H, Ueland PM, Svardal AM. Fully automated fluorescence assay for determining total homocysteine in plasma. *Clin Chem* 1989; 35: 1921-7
80. Robinson K, Mayer E, Jacobsen DW: Homocysteine and coronary artery disease. *Cleve Clin J Med* 61: 438-450, 1994
81. Ubbink JB, van der Merwe A, Delport R: The effect of subnormal vitamin B₆ status on homocysteine metabolism. *J Clin Invest* 98: 177-184, 1996