

## Aterosklerotik Koroner Arter Hastalığı Tespit Edilenlerde Plazma Homosistein Düzeyi

Bektaş Battaloğlu\*, Nevzat Erdil\*, Vedat Nisanoglu\*, Feridun Koşar\*\*, Kazım Şahin\*\*\*,  
Elif Özerol\*\*\*, İsmail Temel\*\*\*

\* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi AD, MALATYA

\*\* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD, MALATYA

\*\*\* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Biyokimya AD, MALATYA

Amino asit metabolizması veya homosistein metabolizmasına ait kalıtsal bozukluklar v asküler hastalıkların patogeneğinde söz edilmektedir. Biz koroner arter hastalığının (KAH) teşhisinde homosistein seviyesinin saptanmasının klinik önemini araştırdık. Çalışma hastaları (n=80) anjiyografik sonuçlara dayanarak normal koroneri olan grup (n=30) ve koroner arter hastalığı olan grup (n=50) olarak katogorize edildi. Koroner arter hastalığı olan hastalar normal kontrol grubundan daha yüksek homosistein düzeylerine sahipti(19.47 ±7.13'e karşın 9.21±5.14 nmol/ml, p<0.001). Koroner arter hastalarında yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyleri daha düşük (31±12'e karşın 47±16 nmol/ml, p<0.05), ve trigliserit düzeyleri daha yüksek idi (198 ±56'e karşın 142±24 mg/dl, p<0.05). Fakat KAH grubu ile kontrol grubu arasında plazma total kolesterol ve düşük dan siteli lipoprotein düzeyleri açısından önemli bir fark yoktu. Ayrıca KAH grubu ile kontrol grubunda hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM) ve sigara içiciliğinin yüzdesi açısından önemli bir fark vardı (Hepsi için, p<0.05).

Bizim verilerimiz hiperhomosisteineminin ateroskleroz için risk faktörlerine sahip hastalarda yüksek prevalansa sahip olduğunu göstermektedir. Ateroskleroz için risk faktörleri incelemesinde homosistein seviyesine de rutin bakılmalı ve tedavi edilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Homosistein, Koroner arter hastalığı

### Plasma Homocysteine Levels in Patients with Atherosclerotic Coronary Artery Disease

Inherited disorders of amino acid metabolism or homocysteine metabolism have been implicated in the pathogenesis of vascular disease. The authors investigated the clinical significance of homocysteine level determination in diagnosis of coronary artery disease (CAD). The study patients (n=80), based on angiographic results, were categorized as a normal coronary group (n=30) and a CAD group (n=50). Patients with coronary artery disease had a higher homocysteine level than control subjects (19.47 ±7.13 vs 9.21±5.14 nmol/ml, p<0.001). High density lipoprotein (HDL) cholesterol levels were lower (31 ±12 vs 47±16 nmol/ml, p<0.05) and triglycerides levels were higher (198±56 vs 142±24 mg/dl, p<0.05) in patients with coronary artery disease. However plasma total cholesterol and low density lipoprotein (LDL) cholesterol levels were not significantly different between patients with coronary disease and control subjects. In addition the percentage of hypertension (HT), diabetes mellitus (DM), and cigarette smokers between CAD and control groups differed significantly (for all, p<0.05). Our data suggest that hyperhomocysteinemia is highly prevalent in patients with risk factor for atherosclerosis. Homocysteine level should be measured routinely in patients with risk factors for atherosclerosis and treated.

**Key words:** Homocysteine, Coronary artery disease

Bazı doğumsal metabolik bozukluklar koroner arter hasta lığının (KAH) gelişmesine neden olabilir.<sup>1</sup> Hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet, sigara ve pozitif ailesel öykü gibi KAH'na neden olabilecek risk faktörleri olmaksızın birçok hastada KAH görülebilir.<sup>1-3</sup> Son zamanlarda birçok çalışmada hiperhomosisteinemin in KAH için bir risk faktörü

olduğu rapor edilmiştir.<sup>2-9</sup> Artmış homosistein düzeylerinin vasküler hastalığın gelişmesi ve ilerlemesine yol açmasının olası mekanizmaları trombosit, pıhtılaşma faktörleri ve endotel üzerindeki etkilerini içermektedir.

Homosistein bir aminoasit olan metioninin metabolizması esnasında ortaya çıkan bir ara metabolittir ve konsantrasyonu genetik, patolojik ve nutrisyonel faktörler tarafından etkilenir.<sup>2</sup> Homosistein vasküler endotelyumda direkt kimyasal hasarlanma yaparak elastik laminanın zedelenmesine ve lipoprotein-proteoglikan kompleksinin damar duvarında birikmesine neden olur.<sup>6</sup>

Daha önce hiperhomosisteinemi düzeyleri ile koroner arter hastalığı arasında bir ilişkinin olduğunu gösteren birçok çalışma<sup>5,10-14</sup> olmasına rağmen bu çalışmayı biz kendi hasta ve normal kontrol grubundan oluşan çalışma popülasyonumuzda; anjiyografik olarak KAH saptanan hastalar ile anjiyografik olarak KAH tespit edilmeyen bireylerde plazma homosistein düzeyleri karşılaştırmak ve KAH ile homosistein arasında bir ilişkinin olup olmadığını araştırmak için planladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

**Hastalar:** Bu çalışma göğüs ağrısı semptomlarıyla başvuran ve koroner anjiyografi sonucunda koroner arter hastalığı tesbit edilen 50 hastayı ve koroner anjiyografisi normal 30 hastadan oluşan kontrol grubunu içeriyordu. Gruplar, yaş, cinsiyet yönünden benzer hastalardan oluşturuldu.

**Kan Örneklerinin Toplanması:** Homosistein düzeyleri için kan örnekleri koroner anjiyografiden 1 gün sonra brakial venden uygun bir şekilde alınarak, K<sub>3</sub>-EDTA içeren tüplere konuldu. Alınan kan örnekleri hemen laboratuvara ulaştırıldı ve uygun şekilde ayrılarak çalışma gününe kadar bekletildi. Homosistein düzeyleri

Smolin ve Schneiderin metoduna dayanarak kromatografi ve elektrokimyasal yöntemiyle ölçüldü. Sonuçlar nmol/ml olarak ifade edildi. Diğer testler için kan örnekleri 8-10 saat açlıktan sonra koroner anjiyografi esnasında brakial venden alındı. Total kolesterol, trigliserid Hitachi-911 oto analizatöründe (Boehringer mannheim-Almanya) enzimatik kolorimetrik yöntem ile ölçüldü. HDL kolesterol mg-fosfatungustat çöktürme yöntemi ile manüel olarak ölçüldü. Ayrıca, LDL kolesterol Friedewald formülüyle hesaplandı.

**Anjiyografik Analiz:** Koroner anjiyografi femoral arterden perkütan girişim yoluyla yapıldı. Tüm koroner anjiyografiler hastaların kimliği ve klinik özelliklerini bilmeyen deneyimli iki gözlemci tarafından değerlendirildi. Lumeni %75'den fazla daraltan lezyonlar önemli koroner arter hastalığının bir göstergesi olarak kabul edildi.

**İstatistiksel Analiz:** Bağımsız gruplar arasında parametrik karşılaştırmalar student-t testi ile yapıldı. Gruplar arası parametrik olmayan karşılaştırmalar ki-kare testi ile yapıldı. Tüm değerler ortalama±SD olarak ifade edildi. P<0.05 olduğunda anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışma grubu koroner anjiyografilerinde koroner arter hastalığı olanlar (KAH grubu, n=50) ve olmayanlar (Kontrol grubu, n=30) olarak iki grupta değerlendirildi. Her iki grupta yaş ve cinsiyet açısından bir fark yoktu. Gruplara göre hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Grup1'de yaş ortalaması 52±9 yıl iken Grup2'de ise 49±7 yıl idi. KAH grubu ile kontrol grubu klinik ve laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırıldığında, homosistein (p<0.001) hipertansiyon (p<0.05), sigara içimi (p<0.05), diyabetes mellitus (p<0.05), trigliserit (p<0.05), HDL-kol (p<0.05), arasında an-

**Tablo 1.** Koroner arter hastalığı olan ve olmayan grubun klinik ve laboratuvar özellikleri.

	KAH grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=30)	P değeri
Yaş	52±9	49±7	A.D
Cins (E)	83 (%64)	84 (%61)	A.D
Sigara içimi (+/)	35 (%70)	18 (%60)	<0.05.
Hipertansiyon (+/)	32 (%64)	16 (%53)	<0.05
Diabetes Mellitus(+/)	5 (%10)	2 (%6)	<0.05
Homosistein (nmol/ml)	19.47±7.13	9.21±5.14	<0.001
Total kolesterol (mg/dl)	224.13±54.23	198.70±35.39	AD
LDL kolesterol (mg/dl)	135.56±52.67	129.89±38.76	AD
Tg(mg/dl)	198±56	142±24	<0.05
HDL(mg/dl)	31±12	47±16	<0.05

Değerler ortalama + standart sapma olarak ifade edildi. A.D : Anlamlı değil (P>0.05).

lamli fark bulunurken, total kolesterol, LDL -kol diğer parametre ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p>0.05$ ).

## TARTIŞMA

Plazma homosistein seviyesinde belirgin yükselmeye neden olan homosisteinin metabolik bozukluğunun ciddi ve hayatı tehdit edici vasküler komplikasyonlara neden olduğu bildirilmiştir.<sup>1</sup> Genest J. ve ark.ları yaptıkları çalışmada KAH olan hastalarda homosistein seviyesinin normal koroner arterleri olan kontrol grubundan daha yüksek olduğunu rapor ettiler.<sup>1</sup> Homosistein düzeyinde orta derecede yükselme KAH ve periferik damar hastalığı için bir risk faktörüdür.<sup>6,10-13</sup>

Homosistein bir amino asit olan metioninin metabolizması esnasında ortaya çıkan bir ara metabolittir. Homosisteinin yaklaşık % 50'si transsülfürasyon yolu na girerek sisteine dönüşür; geri kalanı ise remetilasyon yolu ile metionine dönüşür. Bu reaksiyonlar esnasında vitamin-B6 (Pirodoksın), vitamin-B12 (Kobalamin) ve folat ko-faktör olarak rol oynar.<sup>2</sup> Dolayısıyla homosisteinin enzim defektleri sonucu yükselmesi durumunda bu vitaminler tedavide önemli rol oynayabilir. Yapılan bir çalışmada vitamin-B6 eksikliği olan hastalarda bu vitaminin yerine konulması ile metionin intoleransının düzeldiği rapor edildi.<sup>6</sup> Bu çalışmada kontrol grubu ile KAH grubunda homosistein ve diğer koroner arter hastalığı için risk teşkil eden faktörler karşılaştırıldı. KAH grubunda sırası ile homosistein düzeyleri düzeyleri ( $p<0.001$ ), hipertansiyon ( $p<0.05$ ), sigara içimi ( $p<0.05$ ), diyabetes mellitus ( $p<0.05$ ), trigliserit ( $p<0.05$ ), HDL -kol ( $p<0.05$ ) daha yüksekti ve bu istatistiksel açıdan anlamlıydı, fakat total kolesterol, LDL -kol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Bu bulgular koroner arter hastalığında homosistein düzeylerinin diğer çalışılan parametrelere göre daha anlamlı bir şekilde yüksek olabileceğini göstermektedir. Bizim çalışmamızın sonucunu doğrulayan yada benzer sonuçları olan literatürde birçok çalışma<sup>6-14</sup> vardı. Ayrıca benzer sonuçların çıkmasını tüm bu çalışmaların aynı klinik tabloya sahip grupları içermesine ve çalışılan parametrelerinin aynı yöntemlerle ölçülmesine bağlayabiliriz. Homosistein seviyesinin 15 mikro -mol/L olması orta derecede hiperhomosisteinemi olarak tanımlanır.<sup>14</sup> Bi-

zim çalışmamızda KAH grubunda ortalama plazma homosistein seviyesi  $19.47 \pm 7.13$  ng/ml olarak ölçüldü. Buda KAH grubumuzun ortalama homosistein düzeyleri açısından yüksek derecede hiperhomosisteinemiye sahip olduğunu gösteriyordu.

Sonuç olarak, bizim çalışmamıza göre plazma homosistein seviyesi KAH için bir risk faktörüdür. Bu yüzden aterosklerotik koroner arter hastalığı risk faktör değerlendirilmesine rutin plazma homosistein düzeylerine bakılması ve hiperhomosisteinemi tespit edilen hastalarda süratle tedavi edilmesi gerektiğine inanılmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Genest JJ, McNamara JR, Salem DN, Wilson PWF, Schaefer EJ, Malinow MR. Plasma homocystein levels in men with premature coronary artery disease. J Am Cardiol 1990;16:1114-9.
2. Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. J Am Cardiol 1996;27:517-27.
3. Tsai WC, Li YH, Tsai LM, Chao TH, Lin LJ, Chen TY, Chen JH. Correlation of homocysteine levels with the extent of coronary atherosclerosis in patients with low cardiovascular risk profiles. Am J Cardiol 2000 ;85:49-52.
4. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Chalane S, Fowler B, Graham I. Hyperhomocysteinemia : an independent risk factor for vascular disease. N Engl J Med 1991;324:1149-55
5. Nygard O, Vollset SE, Refsum H, Stensvold I, Tverdal A, Nordrehaug JE, Ueland PM, Kvale G. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. JAMA 1995;274:1526-33.
6. Chai AU, Abrams J. Homocysteine: a new cardiac risk factor? Clin Cardiol 2001;24:80-4
7. Gürbüz M, Aydınlar A, İlçöl Y, Gemici K, Ercan İ, Baran İ, Güllülü S, Cordan J. Homosisteinin Aterosklerotik Koroner Arter Hastalığındaki Rolü, Lezyon ağırlığı, B12 Vitamini ve Folik Asit İle İlişkisi. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29:695-702
8. Sucu M, Karadede AA, Toprak N. Homosistein ve Kardiyovasküler Hastalıkları Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29:181-190
9. Blum A, Lupovitch S, Khazim K, Peleg A, Gumanovsky M, Yeganeh S, Jawabreh S. Homocysteine levels in patients with risk factors for atherosclerosis. Clin Cardiol 2001;24:463-66.
10. Malinow MR, Kang SS, Taylor LM. Prevalence of hyperhomocyst(e)inemia in patients with peripheral arterial arterial occlusive arterial disease.Circulation 1989;79:1180-8.
11. Brattstrom LE, Hardebo JE, Hultberg BL. Moderate homocysteinemia: a possible risk factor for atherosclerotic cerebrovascular disease.Stroke 1984;15:1012-6.
12. Wilcken DEL, Reddy SG, Gupta VJ. Homocysteinemia, ischemic heart disease, and carrier state for homocystinuria. Metabolism 1983;32:363-70.
13. Israelson B, Brattstrom LE, Hultberg BL. Homocysteine and myocardial infarction. Atherosclerosis 1988;72:227-33.
14. Ali A, Mehra MR, Lavie CJ, Malik FS, Murgu JP, Lohmann TP, Li S, Lin HC, Milani RV. Modulatory impact of cardiac rehabilitation on hyperhomocysteinemia in patients with coronary artery disease and normal lipid levels. Am J Cardiol 1998;82:1543-44.

## Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Bektaş Battaloğlu  
İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi  
Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı  
44069 Malatya  
Tel: 422 3410660-3910  
Fax: 422 3410728  
E-mail: bbattaloglu@inonu.edu.tr