

ISSN - 1302 - 7948



ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
"DÜZCE TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ"

YIL : 2 / SAYI : 2
ARALIK 2000



YEAR: 2 / NMR : 2
ARALIK 2000

AİBU
MEDICAL JOURNAL

KORONER KALP HASTALIĞINDA YENİ BİR RISK FAKTÖRÜ: HİPERHOMOSİSTEİNEMİ

Yrd. Doç. Dr. Mehmet Yazıcı (*)

Arş. Gör. Dr. Yaşar Sertbaş (**)

* AİBÜ Düzce Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,

** AİBÜ Düzce Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD,

ÖZET

Koronere kalp hastalıklı olguların sadece %50 sinde sebepler kanıtlanmış risk faktörleri olan hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara içimi, yükselmiş total ve LDL kolesterol, düşük HDL kolesterol seviyelerine yüklenmiştir. Bu bulgu aterosklerotik olayla ilgili olası bağlantıya sahip bulunan diğer koroner kalp hastalığı risk faktörlerinin araştırılmasına yol açmıştır. Bu yazıda bu risk faktörlerinden birisi olan hiperhomosisteinemi literatürler ışığında ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hiperhomosisteinemi, koroner kalp hastalığı

A NEW RISK FACTOR FOR CORONARY HEART DISEASE: HYPERHOMOCYSTEINEMIA

SUMMARY

In only 50% of cases of coronary heart disease (CHD) is the cause attributable to the established risk factors of hypertension, diabetes mellitus, cigarette smoking, elevated total and low-density lipoprotein cholesterol levels, decreased high-density lipoprotein cholesterol levels. This finding has led to research examining other markers for CHD that may have a causal link to the atherosclerotic process. One of them is hyperhomocysteinemia and we review of in this article in the light of current literature.

Key Words: Coronary heart disease (CHD), hyperhomocysteinemia.

Erişkin yaş grubunda en önemli mortalite ve morbidite nedeni olan ateroskleroz sıklığı giderek artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün, hasaplarına göre 2005 yılında hemen tüm dünya ülkelerinde bir numaralı ölüm nedeni olacaktır (1). Koroner arter hastalığının neredeyse tamamından sorumlu olan ateroskleroz ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Koroner kalp hastalıklarının oluş mekanizması ile ilgili bilgilerimiz teknolojideki ilerlemelere paralel olarak geçmişe oranla hayli artmış olup gelişen ileri tanı yöntemleri ve tedavideki büyük ilerlemelerle bu alanda dev adımlar atılmıştır. Son yıllarda ise koroner arter hastalığından korunma üzerinde çok büyük gayretle çalışılmaktadır. Günümüz bilgilerine göre ateroskleroz belli bir genetik altyapı ve riske

sahip kişile
arter hastal
aterotrombi
gereğini or
tanımlarını
hiperkolest
düşük olm
azlığı, hem
çok çalış
yazımızda
saptanması
tartışılacak

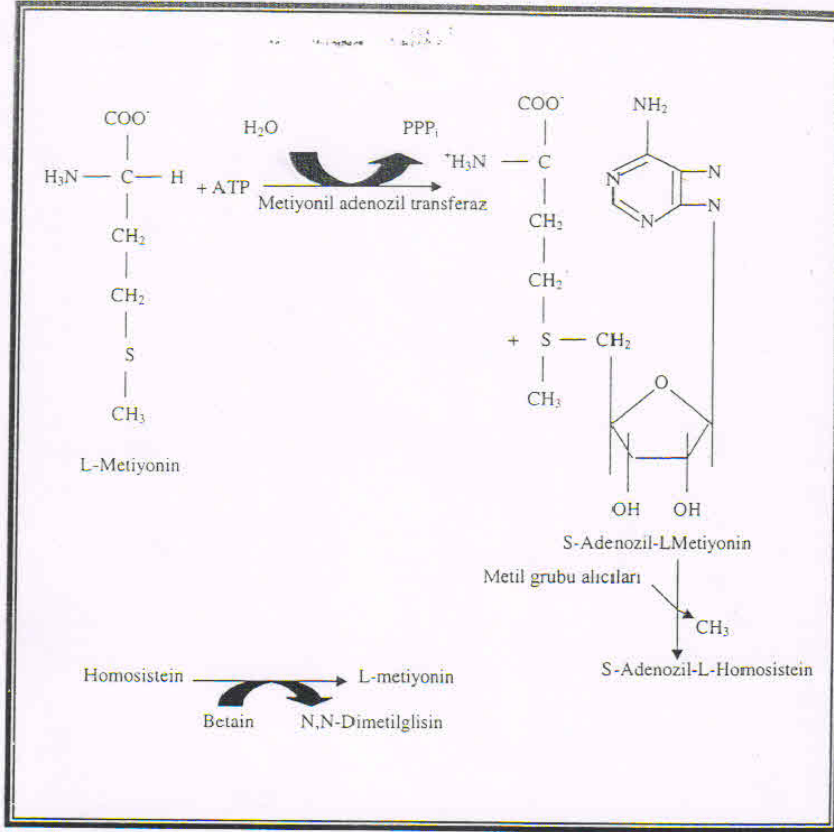
F
aminoasiti
zamanda r
folat, vita
fonksiyonl
metaboliz
genetik vi
hastaların
homosiste
proliferas
yükselme

Y
ve düz ka
homosiste
reaksiyonl
ve homo
hastalarda
homosiste
ve ince
Homosist
bakımınd
konsantra
hidrojen
yüksek d
MCP-1(n
bozmakt
etkileyer
oynar.

sahip kişilerde çevresel risk faktörlerinin etkisiyle ortaya çıkan bir hastalıktır. Koroner arter hastalıklarından sadece %50'sine bilinen klasik risk faktörlerinin neden olması aterosklerotik bir süreci başlatan diğer olası koroner risk faktörlerini araştırma gereğini ortaya koymuştur(2). Son yirmi yılda yapılan birçok çalışmayla risk faktörleri tanımlanmıştır. Majör risk faktörleri olarak adlandırılan klasik faktörleri yaş, cinsiyet, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, diyabetes mellitus, aile öyküsü, HDL kolesterolün düşük olması sigara kullanımı olup son zamanlarda bunlara obezite, fizik aktivite azlığı, hematolojik faktörler ve genetik özellikler eklenmiştir. Son yıllarda üzerinde en çok çalışılan olası risk faktörlerinden biride hiperhomosisteinemi'dir. Bizim bu yazımızda homosisteineminin koroner arter hastalığı üzerinde olası rolünün, saptanması ve risk faktörü olarak değerlendirilerek düzeyinin düşürülmesi tartışılacaktır.

Homosistein, metiyoninin demetilasyonu ile oluşan sülfür içeren bir aminoasittir. Büyük bir kısmı sisteine transsülfürasyon ile katabolize olurken aynı zamanda metiyonine remitelede olabilir. Bu aminoasitin düzeyi beslenmeye özellikle folat, vitamin B6 ve B12 alınmasına bağlıdır. Bunun yanısıra yaş, cinsiyet, böbrek fonksiyonları, hormonal durumlar ve ilaç alımı ile de etkilenir. Homosistein metabolizmasında rol alan enzim ve kofaktörleri kontrol eden genlerdeki yaygın genetik varyasyonda homosistein düzeyinin belirlenmesinde rol oynar(3). Diyabetik hastaların kontrol grubu ile karşılaştırıldıkları bir çalışmada insülin düzeyleri ile homosistein düzeyleri arasında ters bir ilişki saptandı (4). Düz kas hücre proliferasyonu, endotel hücre disfonksiyonu, prokoagulanlar da homosistein yükselmesi ile olası ilişkilidir(5).

Yüksek homosistein düzeylerinin aterosklerozda anahtar rol oynayan endotel ve düz kas hücre fonksiyonlarında bozulmaya neden olduğu düşünülmektedir. Plazma homosistein düzeyleri hücre hasarından sonra artmakta olup hücre hasarları metilasyon reaksiyonlarını spesifik olarak artırmaktadır, buda S-adenozil-L-homosistein oluşumu ve homosistein salınımına neden olmaktadır(şekil:1). Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda böbreğin homosistein metabolizmasındaki görevini yapamamasından dolayı homosistein düzeyleri artmaktadır. Plazma homosistein düzeyleri miyokart infarktüsü ve inme gibi hücre zedelenmesi ile ilgili olaylar sonrasında da yüksek bulunmuştur. Homosisteinin invitro koşullarda lökositlerin hareketleri ve endotele yapışmaları bakımından doğal bir regülatör olduğu görülmüştür. Homosisteinin artan konsantrasyonlarında, normalde hücre tamirinde rol alan nötrofil ve monositler hidrojen peroksitler yolu ile endotel hasarı ve ayrılmalarına yol açar. Homosisteinin yüksek düzeyleri monosit ve nötrofillerin aktive edilmesinde fizyolojik rol oynayan MCP-1(monosit kemoatraktan faktör) ve IL-8 gibi mediyatörlerin yapısında bozmaktadır. Fakat normal düzeylerde ise IL-8'i etkileyerek nötrofilleri, MCP yi etkileyerek monositleri hasarlı dokuya yönlendirir ve doku tamiri için faydalı bir rol oynar.



Şekil:1 S-Adenizil Metiyonin'in sentezi ve kullanılması

Bir çok çalışmada 5-10 $\mu\text{mol/L}$ arasındaki değerlerde homosisteinin hücre tamiri ve endotel fonksiyonları için faydalı olduğu gösterilmiştir. Bunun aksine yüksek düzeydeki homosisteinin lökositlerin endotele yapışmaları, migrasyonları ve böylece lökositte bağımlı endotel hasarı için kuvvetli bir indikatör olup tehlikeli olan düzey tam olarak bilinmemektedir (6). Aterosklerotik damar hastalığı için düzeyinin 15 $\mu\text{mol/L}$ üzerinde olması, bağımsız risk faktörü olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir(7). Plazma homosistein düzeylerinin açlık ve metiyonin yüklemesinden 4-6 saat sonra ölçülmesi önerilmektedir(8). Ayrıca kan alındıktan hemen sonra plazma ayrılarak kan hücrelerinin yapımı ile yalancı yüksek değerler önenebilir(3).

Physicians Health Study çalışmasında homosistein düzeyi belirtilen değerden yüksek bulunanlarda MI geçirme riskinin 3.4 kat artmış olarak saptanmıştır(9).

Homosistein
homosistein
bir klinik
tromboen
düşünülür
bir çalış
homosiste
hiperhom
durumda
redüktaz)
düzeyleri
Bu çalış
asit düze
ve B12 i
homosiste
homosiste
hastalığı
başka ça
damar sa
düzeyleri
hasta gru
grubunda
grupların
göstermi
hiperhom
hastaları
(F1+2) c
bulgular

Bu
olduğu v
hastalıklı
da ateros
yüksek l
hastalığı
yetmezli
plazma b
hücre or
düşürme
bireylerin
araştırıl
alınmış
elektrok
ultrason
ve 250 r

Homosistein metabolizmasının herediter anomalisi oldukça seyrek olup homosisteinürinin eşlik ettiği ve homosistein düzeylerinin 100 µmol /L üzerine çıktığı bir klinik tablo şeklinde ortaya çıkar(10). Bu hastalarda ciddi prematüre ateroskleroz ve tromboembolizmden yüksek homosistein konsantrasyonlarının sorumlu olduğu düşünülmüştür(11). Prematür aterosklerotik kalp hastalığı gelişen hastaların incelendiği bir çalışmada hastaların %32'sinde açlık, %16'sında metiyonin yüklenmesi sonrası homosistein değerleri yüksek olup bu hastaların %8.5 'unda her iki durumda hiperhomosisteinemi gözlenmiştir. Kombine homosisteinemi olarak adlandırılan bu durumda CBS geninde (sistation beta sintaz geni) ve MTHFR (metilen tetrahidrofolat redüktaz) genindeki defektin önemli rol oynadığı saptandı(12). Plazma homosistein düzeyleri bakılan 202 koroner arter hastasının %26'sında yüksek değerler saptanmıştır. Bu çalışmada yüksek homosistein düzeyleri plazma kreatinin düzeyi ile pozitif ve folik asit düzeyleri ile negatif ilişkili olup yaşla, cinsiyetle, fibrinojen düzeyi, lipoproteinler ve B12 ile ilişki saptanmadı(13). Bunun yanısıra yapılan bir başka kontrollü çalışmada homosistein düzeyleri ve vitamin B12 düzeyleri arasında bağlantı olmadığı, homosistein düzeylerinin koroner arter hastalarında daha yüksek olmakla birlikte hastalığın yaygınlığı ile ilişkisi bulunmadığı görülmüştür(14). Buna karşın yapılan bir başka çalışmada ise koroner angiografi ile saptanan koroner arter hastalığının tutulan damar sayı ve darlık derecesi ile anlamlı bir ilişki saptanmıştır (15). Homosistein düzeylerinin yalnızca akut koroner sendromlu hastalarda bakıldığı bir çalışmada bu hasta grubunda da yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu hastaların lipit profillerinin kontrol grubunda olanlarla anlamlı bir farkı olmaması hiperhomosisteineminin hasta gruplarında kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada folat eksikliği ve vitamin B12 düzeyleri ile hiperhomosisteinemi arasında ilişki bulunamadı(16). Yine akut koroner sendromlu hastaların alındığı bir çalışmada yüksek homosistein düzeyleri FVIIa ve Trombin (F1+2) oluşumu ile bağlantılı olup bunların seviyelerinde artışa neden olurlar. Bu bulgular akut koroner sendromlu hastalarda homosisteinin etkilerini açıklayabilir(17).

Bu bilgilerin ışığında homosisteinin gözardı edilmemesi gereken bir risk faktörü olduğu ve tedavi edilmesi gerektiği söylenebilir. Hiperhomosisteineminin koroner arter hastalıkları ile ilişkisi kadar güçlü olmasada serebrovasküler ve periferik damarlarda da aterosklerotik olaylarla ilişkili olması kardiyologlar dışında da birçok klinisyeni yüksek homosistein düzeylerini düşürmeye yönlendirmiştir. Prematür koroner arter hastalığı için aile öyküsü olanlar, kanıtlanmış koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği olanlar tedavi için en uygun adaylardır. Vasküler tıkanmaya ikincil olarak plazma homosistein düzeylerini düşürmenin küçük bir faydası olabilir veya tam tersine hücre onarımını yavaşlatmak suretiyle zararlı olabilir (6). Homosistein düzeyini düşürmenin (folik asit ve B6 vitamini ile) prematüre aterosklerotik hastalığı olan bireylerin sağlıklı kardeşlerinde subklinik aterosklerozun belirteçleri üzerine etkisi araştırılmıştır. Prematür aterosklerozu olan 167 hastanın 158 sağlıklı kardeşi çalışmaya alınmış olup subklinik aterosklerozun başlangıç belirteçleri olarak egzersiz stres elektrokardiyografi, ayak bileği-brakial basınç indeksi, karotid ve femoral ultrasonografi alınmıştır. 158 hastanın 80 tanesi plasebo, 78 tanesi ise 5mg folik asit ve 250 mg B6 vitaminini 2 yıl boyunca aldı. Vitamin tedavisi alan ve plasebo alanlar

karşılaştırıldıklarında açlık ve metionin yüklemesi sonrası alınan homosistein düzeyleri anlamlı olarak azalmıştır. Bu düşüşe paralel olarak hastaların anormal egzersiz elektrokardiyografik bulgularında da önemli bir azalma saptanmıştır($p=0,035$). Bunun hastaların aterosklerotik koroner olay riskini azaltabileceği kanısına varılmıştır. Fakat ayak bileği-brakial basınç indeksi üzerine anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu çalışmada yüksek homosistein konsantrasyonlarındaki tedavi ile düşmenin sağlandığı grupta buna paralel periferik ve karotit arteriyel değişkenler üzerinde daha az olumlu etki saptanmış olup bu sonuç daha önce iddia edildiği gibi periferik damar hastalıklarında homosistein düzeyini düşürmenin çok az klinik fayda sağlayabileceği savı ile de uyumludur(18). Önerilen folik asit miktarı kanıtlanmış vasküler hastalığı olanlarda 1-5 mg olup kronik böbrek yetmezlikli hastalarda 5 mg dir (19). Bazı yazarlar folat dışında vitamin B6 (250 mg/gün), vitamin B12 (0.4 µg/g) besinlere ek olarak verilmesini önermektedir(8). Bu vitaminler ve folik asit verilmesinin koroner arter mortalitesi ve morbiditesini ne ölçüde etkileyeceği devam eden uzun süreli ve daha geniş çapta çalışmalar sonlandığında daha açık ortaya çıkacaktır. Fakat şu an için hiperhomosisteinemi için tromboembolik olaylarda bir risk faktörü olduğu ve vitamin verilmesi ile bu riskin azaltılabileceği söylenebilir(6).

KAYNAKLAR

- 1-Lale Tokgözoğlu: Aterosklerozda Patoloji ve Patogenez.Türkiye Klinikleri Journal of Cardiology S.13/29-32 ,2000.
- 2-Hughes S: Novel risk factors for coronary heart disease:emargin connections. J Cardiovasc Nurs Jan ;14 (2):91-103, 2000
- 3-Langman LJ, Cole DE: Homocysteine:cholesterol of the 90s ? Clin Chim Acta Aug;286 (1-2):63-80, 1999
- 4-Bar-On H, Kidron M, Friedlander Y,Ben-Yehuda A, Selhub J,Rosenberg IH, Friedman G.:Plasma total homocysteine levels in subjects with hyperinsulinemia J Intern Med Feb;247 29:287-94 ,2000
- 5-Genest J Jr. Hiperhomocysteinemia-determining factors and treatment.Can J Cardiol Apr;15 Suppl B:35B-38B,1999
- 6-Nicholas P B, Dudman An alternative view of homocysteine Lancet;354:2072-74, 1999
- 7-Duell PB, Malinow MR.Homocysteine:an important risk factor for atherosclerotic vascular disease. Curr Opin Lipidol;8:28-34, 1997
- 8-Booth GL,Wang EE Preventive health care,2000 update:screening and management of hyperhomocysteinemia for prevention of coronary artery disease events. The Canadian Task Force on Preventive Health Care CMAJ Jul 11;163 (1):21-9, 2000
- 9-Stampfer MJ, Malinow MR, Willet WC et al.Aprospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US phsycians.JAMA;268:877, 1992
- 10-Conri C, Constans J, Parrot F, Skopinski S, Cipriano C:Homocysteinemia:role in vascular disease.Presse Med Apr 8;29 (13):737-41, 2000
- 11-Robinson K, Mayer E, Jacobsen DW . Homocysteinemia and coronary artery disease. Cleve Clin J Med Nov -Dec ;61(6):438-50, 1994

- 12-Tsai MY, Welge BG, Hanson NQ, Bignell MK, Vessy J, Schwichtenberg K, Yang F, Bullemer FE, Rasmussen R, Grafham KJ. Genetic causes of mild hyperhomocysteinemia in patients with occlusive coronary artery disease. *Atherosclerosis* Mar;143 (1):163-70, 1999
- 13-Fernandez-Miranda C, Aranda JL, Gomez Gonzalez P, Diaz -Rubio P, Estenoz J, Gomez de la Camara A. Hyperhomocysteinemia is frequent in coronary artery disease patients Study of 202 patients. *Med Clin (Barc)* Oct 9;113 (11):407-10, 1999
- 14-Abdelmoutaleb I, Danchin N, Aimone-Gastin I, Namour F, Angioi M, Gelot MA, Bennani N, Lambert D, Jeandel C, Gueant JL. Homocysteine, vitamins B6, B12, folate, and risk of coronary artery disease in patients undergoing diagnostic coronary angiography. *Amino Acids*;18:139-46, 2000
- 15-Chao CL, Tsai HH, Lee CM, Hsu SM, Kao JT, Chien KL, Sung FC, Lee YT. The graded effect of hyperhomocysteinemia on the severity and extent of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* Dec;147(2):379-86, 1999
- 16-Turgan N, Boydak B, Habif S, Apakkan S, Ozmen D, Mutaf I, Bayindir O. Plasma homocysteine levels in coronary syndromes. *Jpn Heart J* Nov;40(6):729-36, 1999
- 17-Mohammed K, Al Obaidi, Helen Philippou, Peter J Stubbs, Antonella Adami, Rajiv Amersey, Mark M. Noble, David A. Lane. Relationships Between homocysteine, factor VIIa, and thrombin generation in acute coronary Syndromes. *Circulation*;101:372-377, 2000
- 18-Vermeulen EG, Stehouwer CD, Twisk JW, Van den Berg M, de Jong SC, Mackaay AJ, van Campen CM, Visser FC, Jakobs CA, Bulterjris EJ, Rauwerda JA. Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B6 on progression of subclinical atherosclerosis: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* Feb 12;355 (9203):517-22, 2000
- 19-Wilcken DE. Novel risk factors for vascular disease: the homocysteine hypothesis of cardiovascular disease. *J Cardiovasc Risk* Aug;5 (4):217-21, 1998

Yazışma Adresi

Yrd. Doç. Dr. Mehmet Yazıcı (*)
AİBÜ Düzce Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD
Konuralp /DÜZCE.
Tel:(0380) 541 41 07 Fax: 0 380 541 41 05