

TC  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TURGUT ÖZAL TIP MERKEZİ  
GÖĞÜS KALP DAMAR CERRAHİSİ

138672

KORONER ARTER HASTALIĞINDA PLAZMA  
HOMOSİSTEİN VE CHLAMYDİA  
PNEUMONİA'NIN YERİ

138672

TEZ YÖNETMENİ  
YRD. DOÇ.DR.ERDAL EGE

UZMANLIK TEZİ  
DR. MUSTAFA EMMİLER  
MALATYA 2002

## ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince eğitimime büyük katkısı olan ve tez hazırlama döneminde bilgi, tecrübe ve görüşleriyle beni destekleyen hocam Prof. Dr. Mustafa PAÇ'a,

Büyük katkısını gördüğüm tez danışmanım Yrd.Doç.Dr. Erdal EGE'ye,

Bölüm hocalarım Doç.Dr.Ömer SOYSAL'a, Yrd.Doç.Dr.Bektaş BATTALOĞLU'na, Yrd.Doç.Dr. Hasan Berat CİHAN'a, Yrd.Doç.Dr.Akın KUZUCU'ya, Yrd.Doç.Dr. Öner GÜLCAN'a, Yrd.Doç.Dr.Vedat NİSANOĞLU'na, Yrd.Doç.Dr.Nevzat ERDİL'e,

Huzur dolu bir ortamı birlikte paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, özellikle tez hazırlanması döneminde büyük katkısını gördüğüm Dr. Mehmet ÖZGEL'e,

Uzun ve yorucu bir eğitim döneminde hoşgörü ve desteğini esirgemeyen aileme ve eşime,

Tüm çalışma ekibi ve mesai arkadaşlarıma

TEŞEKKÜR EDERİM.

	<b>Sayfa</b>
<b>1-GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>3</b>
<b>2-GENEL BİLGİ</b>	<b>4</b>
2.1-Koroner Arter Hastalığı	4
2.2- Koroner Arter Hastalığında insidans ve epidemiyoloji	4
2.3-Ateroskleroz	5
2.3.1-Aterosklerozun patogenezi	5
2.3.2-Aterosklerozun gelişme mekanizmaları	6
2.3.2.1-Hasara cevap hipotezi	6
2.3.2.2-Monoklonal hipotez	6
2.3.3-Aterosklerotik lezyonların makroskopisi	7
2.3.3.1-Yağlı çizgiler	7
2.3.3.2-Fibröz plak	7
2.3.3.3-İlerlemiş lezyon	8
2.3.4-Ateroskleroza katılan hücreler	8
2.3.4.1-Endotel hücreleri	8
2.3.4.2-Düz kas hücreleri	9
2.3.4.3-Makrofajlar	9
2.4-Koroner arter hastalığında risk faktörleri	10
2.5-Homosisteinin KAH'daki rolü	13
2.5.1-Homosistein	13
2.5.2-Homosisteinin metabolizması	14
2.5.3-Homosisteinin epidemiyolojisi	14
2.5.4-Homosistein ve kardiyovasküler hastalıklar	15
2.5.5- Homosisteinin aterosklerozdaki rolü	15
2.5.6- Homosistein, Folat ve VitB12	16
2.5.6.1-Folik asit	16
2.5.6.2-VitB12	17

2.6-Chlamydia pneumonia'nın KAH'daki rolü	17
<b>3-MATERYAL VE METOD</b>	<b>19</b>
3.1-Materyal	19
3.1.1-Aletler	19
3.1.2-Kitler	19
3.1.3-Çalışma materyali	20
3.2-Metodlar	21
3.2.1-Total Homosisteinin belirlenmesi	21
3.2.2-Folat çalışma metodu	22
3.2.3-VitB12 çalışma metodu	23
3.2.4-İMA'da Chlamydia pneumonia ve histopatoloji çalışması	24
3.2.4.1-İMA'da Chlamydia pneumonia çalışması için örneğin hazırlanması	24
3.2.4.2- İMA'da histopatolojik değerlendirme	25
<b>4-BULGULAR</b>	<b>25</b>
4.1-Hastalarda elde edilen verilerin istatistiksel analizi	25
4.2-KAH nedeniyle opere edilen hastaların değerleri ve analizi	26
4.3-Sonuçların istatistiksel olarak analizi	28
<b>5-TARTIŞMA</b>	<b>29</b>
<b>6-ÖZET</b>	<b>35</b>
<b>7-ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>37</b>
<b>8-KAYNAKLAR</b>	<b>38</b>

## 1-GİRİŞ VE AMAÇ:

Koroner arter hastalığı(KAH) insan hayatında yaşam kalitesi mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli sorun olarak güncelliğini korumaktadır. KAH, büyük oranda sakatlığa, üretim ve maliyet kaybına yol açmaktadır. Avrupa'da KAH'lı erkeklerde 45 yaş üzerinde, kadınlarda ise 65 yaş üzerinde en sık ölüm sebebidir(1). Son yıllarda infeksiyöz etkenlerin çok başarılı kontrolü nedeniyle yaşam beklentisinde büyük düzelmeler olmuştur. Ancak 40-50 yaşlar sonrası yaşam beklentisindeki bu iyileşme KAH gelişimi riskindeki artma nedeniyle daha az belirgindir. İstatistiklerin iyi tutulduğu ABD'de her yıl 600 bin kişi KAH nedeniyle hayatını kaybetmekte ve bunların yarısında olay anında oluşmaktadır(2). KAH'larının kontrolü ve önlenmesindeki sağlık politikaları, geleneksel olarak risk faktörlerinin kontrolüne dayanmaktadır. Medikal tedavi, revaskülarizasyon ve koruyucu hekimlik ile KAH'dan sağ kalma oranları yeni yöntem ve yaklaşımlarla iyileştirildiği için riskli hasta sayısında artış vardır. Avrupa ülkelerinde KAH'ı morbidite ve mortalitesinde belirgin sosyo-ekonomik farklılıklar tesbit edilmiştir(3). Sosyo-ekonomik farklılığı oluşturmada en önemli etkenin psikososyal faktörler olduğu düşünülmektedir. Düşük sosyo-ekonomik gruptaki çok ağır iş stresi ve sosyal destekteki eksikliğin bu farklılığa yol açtığı düşünülmektedir(4). Son yıllarda KAH'a yol açan klasik risk faktörleri (ailesel predispozisyon, hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet mellitus, sigara vb) yanında, bazı yeni risk faktörleri de belirlenmiştir ve bu yeni risk faktörleri ile ilgili yeni kanıtlar ortaya çıkmıştır. Homosistein, infeksiyöz ajanlar(C.Pneumonia, H.Pylori, CMV, HSV. P.Gingivalis), lipoprotein(a)

yüksekliği, protrombotik faktörler yeni risk faktörleri arasında sayılmaktadır.

Biz de çalışmamızda KAH'ı nedeniyle KABG operasyonuna alınan hastalarda klasik risk faktörleri yanında plazma homosistein düzeyi ve bu homosistein düzeyi ile yakından ilişkili serum vit B12, folat düzeyleri ile birlikte greft materyeli olarak kullandığımız LİMA, aortektomi spesmenlerinde Clamydia DNA'sı PCR yöntemiyle araştırıldı bu yeni risk faktörlerinin KAH ile olan ilişkileri sorgulandı. Ayrıca İMA'da aterosklerozun histopatolojik klasifikasyonu yapıldı

## **II.GENEL BİLGİ**

2.1.Koroner arter hastalığı:KAH kalbin oksijen ihtiyacı, kan sunumunu geçtiğinde değişik klinik şekillerde ortaya çıkan bir durumdur. Kardiyovasküler hastalıklar insan hayatındaki en önemli sakatlık üretim ve maliyet kaybına yol açan etmendir. Son 20 yılda aterosklerotik hastalıktan ölümlerde ciddi azalmalar görülmüştür. KAH'dan ölümlerde %38, Strokla bağlı ölümlerde ise %53 azalma sağlanmıştır. Bu azalmalar muhtemelen diyet ve yaşam tarzında iyileşme, hipertansiyon ve diğer risk faktörlerinin başarı ile tedavi edilmesi ile ilişkilidir(5).

### **2.2.KAH'da insidans ve epidemiyoloji:**

Gelişmiş ülkelerde ölümlerin en az yarısı kardiyovasküler hastalıklara ve bunlarında  $\frac{3}{4}$ 'ü KAH'a bağlıdır ve özellikle 40 yaşından sonra bu risk artmaktadır. Genel olarak erkekler kadınlardan(4:1) daha fazla hastalığa tutulur. 40 yaşından önce KAH'ı görülme oranı 8:1 iken 40-60 yaş arası bu oran 4:1'e inmekte ve 70 yaşından sonra oran eşitlenmektedir. Erkeklerde pik insidans 50-60 yaşlarında, kadınlarda ise 60-70 yaş arasındadır. KAH'da sosyo-ekonomik durumları ile yakından

ilişkilidir ve düşük sosyo-ekonomik durumu olan kadın ve erkekler yüksek sosyo-ekonomik gruptakilere göre fazla yağlı gıda ve sigara kullanırken daha az oranda sebze ve meyve tüketmektedir(6)

:

## **2.3 Ateroskleroz**

İskemik kalp hastalığı yetersiz kan akımına bağlı olarak oluşur. Patolojik

mekanizma koroner arterlerin daralmasıdır. Bunun en sık sebebi ise aterosklerozdur(%99). Bunun yanında arteritler, embolizm, koroner mural trombüs ve koroner lümen daralmasına bağlı olarak da nadiren gelişebilir.

### **2.3.1.Aterosklerozun patogenezi;**

Tüm dünyada olduğu gibi bizim ülkemizde de mortalite ve morbilitenin en sık nedeni aterosklerozdur. Ateroskleroz yaşla oluşan kaçınılmaz bir son olmaktan öte bir çok risk faktörünün etkisiyle gelişen kronik inflamatuvar ve infektif bir süreçtir.

Bu süreçte uzun zaman periyodu içerisinde aterom plağı giderek büyür, zamanla plağın yırtılmasına ve üzerine trombüsün eklenmesi sonucu koroner damarlarda tıkanıklık akut koroner olayları meydana getirmektedir. Ateroskleroz çocukluk çağından itibaren gelişmeye başladığı günümüzde anlaşılmıştır(10).

Aterosklerozun öncü lezyonları;Yağ izleri(fatty streak) ve öncü plaktır. Yağ izleri aterosklerozun en erken görülen bulgusudur ve 3 yaşın altındaki çocuklarda bile gösterilmiştir(10). Bu yağ izleri mikroskobik olarak incelendiğinde köpük görünümü veren lipidlerle dolu makrofaj ve düz kas hücrelerine rastlanır.

## **2.3.2. Aterosklerozun gelişme mekanizmaları;**

### **2.3.2.1. Hasara cevap hipotezi:**

Aterosklerozda zedelenmeye yanıt hipotezi bugün için üzerinde en çok araştırma yapılan ve veri birikimiyle desteklenen en uygun yaklaşım olarak kabul edilir. Bu hipotezde başta aterojenik lipidler olmak üzere çeşitli risk faktörlerinin etkisiyle intimal hasar başlar. Aterosklerotik lezyonun oluşumunu ilk olarak endotelin bozulması ile tetiklenir. Endoteli bozucu etmenler okside LDL, diabetes mellitus, hipertansiyon, sigara, homosistein ortak moleküler mekanizmalarla bazı kanalları aktive ederek endotel hücreesindeki bazı genlerin uyarılması ile pek çok büyüme ve adezyon moleküllerinin sentezi artar. Bunun sonucu olarak endotel özelliğini değiştirerek prokoagulan, büyüme faktörü ve adezyon molekülü olan aktive endotel haline gelir. Endotelin lipid okside etme hızının ve inflamatuvar yanıt şiddetinin ve inflamatuvar yanıt şiddetinin genetik olarak belirlendiği sanılmaktadır.

Mononükleer hücrelerin migrasyonu, düz kas hücrelerinin medya tabakasından olaya katılması ve bütün bu hücrelerin proliferasyonu, özellik değiştirmiş endotelde lipid depolanması ve matriks yapının artması ile lezyon giderek büyür. Düz kas hücreleri kontraktıl özelliğini yitirerek sentez yapıcı özellik kazanırlar ve elastin, kollojen ve proteoglikanlar sentezlerler. Bu lezyona fibröz plak denir ve fibröz plağın rüptüre veya fissüre olup üzerine trombüsün eklenmesiyle damar tıkanır ve akut koroner olaylar meydana gelir(7,8,9)

### **2.3.2.2..Monoklonal hipotez:**

Hasara cevap hipotezinin karşıtı olan bu varsayımda ise birincil olay düz kas hücrelerinin çoğalmasdır. Aterosklerotik plak üzerinde yapılan izoenzim çalışmalarından bu sonuca varılmıştır. Virüsler, kimyasal ajanlar veya diğer mitojenlerin etkisi ile gelişen hücre



transformasyonundan oluşan benign neoplaziler aterosklerotik lezyonu oluşturmaktadır(7,8,9)

### **2.3.3.Aterosklerotik lezyonların makroskopisi:**

#### **2.3.3.1. Yağlı çizgiler (fatty-streak)**

Makroskopik olarak aterosklerozda ilk görülen lezyon çocukluk çağından itibaren oluşan yağlı çizgilenmelerdir. Bu çizgilenmelerle aterosklerotik plakların dağılımında benzerlik söz konusudur. Daha da önemlisi bu çizgilenmelerle plaklar arasında geçiş özellikleri taşıyan lezyonların varlığı gösterilmiştir. Yapılan otopsilerde 10-14 yaş arası çocuklarda koroner damarlarda yağlı çizgilenme vakalarının %50 de gözlenmiştir(10).

Ateroskleroz gelişiminde ilk oluşan değişiklik monosit ve T lenfositlerinin endotele yapışması, subendotelyal bölgeye hareketi ile oluşur. Lipit içeren makrofajlar köpük hücresi olarak adlandırılır. Yağlı çizgilenmelerde ki lipidin çoğu tipik olarak hücre içindedir.

Bu yağlı şeritler 2-10 mm boyutlarında makroskopik olarak kabarık olmayan, lipit bakımından zengin olan lezyonlardır.

#### **2.3.3.2.Fibröz plak.**

25 yaş civarında gelişmeye başlar. Görünüm olarak beyazdır ve lümeneye doğru uzayıp lümeni tıkaya bilir. Fibröz plak gelişiminde intimada gerçekleşen esas olay düz kas hücrelerinin migrasyonu ve proliferasyonudur. Bağ dokusu oluşumuyla fibröz bir kapsül oluşur.

Monoklonal antikorlarla yapılan histokimyasal çalışmalarda fibröz plağın en dışında düz kas hücreleri, bağ dokusu matriksi ve makrofajlardan oluşan fibröz kapsül, biraz içerde makrofaj (genelde lipid yüklü) ve değişen sayılarda T lenfositler, daha içte nekrotik artıklar ve ekstrasellüler lipid, en içte ise prolifer olmuş düz kas hücrelerinin bulunduğu gösterilmiştir. (7,10,9)

### **2.3.3.3 İlerlemiş (Komplike) Lezyon**

Yaşla beraber görülme sıklığı artar nekrotik, lipidden zengin kas kısmı miktar olarak fazladır. Kanama, kalsifikasyon, ülserasyon, trombotik olay gelişebilir. Trombüsün organizasyonu ile plak daha da büyüyerek lümeni tıkayabilir. Medya tabakasında düz kas hücreleri azalıp atrofiye olarak anevrizmatik değişiklikler oluşabilir.

Trombozis koroner arter lümenini hızla daraltan ve miyokard infarktüsüne neden olan komplikasyonlardan en yaygın olarak görülenidir.(9,11)

### **2.3.4.Aterosikleroza katılan hücreler**

#### **2.3.4.1 Endotel hücreleri**

Normalde kontraksiyona, düz kas hücre profilerasyonu ve migrasyonuna, koagülasyona engel olup oluşmuş pıhtının çözülmesine yardım eden endotel hücreleri, aynı zamanda inflamatuvar hücrelerin adezyonu ve migrasyonuna engel olurlar.

Ateroskleroz gelişen yerdeki endotel hücreleri ise bu özelliklerini kaybederek prokoagulan, proinflamatuvar, okside olmuş LDL, antifibrinolitik ve düz kas hücre proliferasyonunu artırıcı hale dönüşürler.

Bu hücreler normalde Endotelin Kaynaklı Gevşeme Faktörü-Nitrik Oksit

(EDRF-NO), prostasiklin, Endotel Kaynaklı Hiperpolarizasyon Faktörü (EDHF) gibi vazodilatör ajanlar üretir. Bu ajanlardan özellikle EDRF-NO damardaki düz kas hücrelerinde dilatasyon ve proliferasyon yapar. Yine bu endotel hücreleri endotelin, tromboksan gibi vazokonstriktör maddeler üretir. Fizyolojik şartlarda endotel hücrelerinden genelde vazodilatörler mediatör üretimi özellikle de EDRF-NO üretimi hakimdir.

Birçok etmenle değişime uğramış endotel hücreleri ise daha az EDRF-NO üretirken, düzeyi daha artmış oranda monosit adhezyonu artıran; Vasküler Hücre Adezyon Molekülü (VCAM), Hücreler Arası Adezyon Molekülü-1 (ICAM-1), Monosit Kemotaktik Protein-1 (MCP-1),

Monosit Diffarasyonu Uyarıcı Faktör (M-CSF) ve düz kas hücreleri için mitojenik-kemotaktik olan; Torombosit Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF) ve Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF) gibi moleküllerin oluşumu artar.

Aktive olan bu endotel hücreleri aynı zaman da LDL'nin oksidasyonunu sağlayarak hücre düzeyindeki oksidan travmayı artırır. Okside olmuş bu LDL ise ateroskleroz gelişimine çok önemli katkılarda bulunur.(9,11)

#### **2.3.4.2.Düz Kas Hücreleri**

Aterosklerozdaki uyarıları takiben medya tabakasından kaynaklanan düz kas hücreleri intimada çoğalırlar ve arter duvarının intimasında bulunan proteoglikanlardan dermatan sülfat plazmanın LDL'ni bağlar. Aterosklerotik lezyonlarda çoğalan bu tip hücreler plağın oluşumunda rol oynayabilirler(9,12).

#### **2.3.4.3. Makrofajlar**

Beş yaşından küçük çocuklarda bile koroner arterlerin intimasında lipid yüklü makrofajlara otopsi vakalarında rastlanmıştır ve yaşla birlikte artmaktadır ve bu yapı aterosklerozda en erken identifiye edilmiş lezyondur(9). Bu konuda en popüler hipotez artmış LDL ve apoprotein-B'nin intimaya infiltre olması ve makrofajlar tarafından alınmasıdır. Sonuç olarak makrofajlar ateroskleroz faktörü majör faktörü olarak görülmektedir.

Aterosklerotik lezyonlar tipik olarak büyük koroner arterlerin 1/3 proksimal yada orta bölümünde oluşma eğilimindedir ve sıklıkla da dallanan noktanın hemen altında kan akım paterninin bozulmasına yol açar. Bu lezyonlar en yaygın olarak LAD ana dalında , sağ ve Cx arterde ve ana dallarında oluşma eğilimindedir ve plak damarın orijinal genişliğinde %70'den daha fazla lümen daralması yaparsa kan akımı içim rezistans teşkil ederek bir basınç gradyenti meydana gelir. Distal ve intramiyokardial arteriollerin tutulumu daha az yaygındır.Eğer distal ve

intramiyokardial arterlerin tutulumu görülürse bu durumda diyabet, kollajen doku hastalıkları, ailesel hiperlipidemi akla gelmelidir. Aterosklerozda koroner arterlerin proksimal olarak etkilenmesi tıkanan koroner arterlerin bypass greftlemesini çoğu vakada efektif olmasını sağlar.

#### **2.4.KAH'ta risk faktörleri**

KAH'da risk faktörlerinin tanımlanmasında son 20- 30 yıldır çok büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. yapılan geniş epidemiyolojik çalışmalar sonucunda hastalığa yol açan majör risk faktörleri belirlenmiştir ve bu majör risk faktörleri şunlardır.

**2.4.1.Yaş;** Erkeklerde 45, kadınlarda 55 yaş üzeri olmak tüm çalışmalarda ateroskleroz gelişimi için önemli bir risk olarak belirmektedir.

**2.4.2.Cinsiyet;** Erkek cinsiyet birçok çalışmada başlı başına bir risk olarak belirmektedir. Ayrıca ilerlemiş aterosklerotik damar hastalığının erkeklerde başlı başına bir risk olarak belirmektedir. Ayrıca patolojik aterosklerotik damar hastalığının erkeklerde kadınlardan 10-20 yıl daha erken geliştiği bilinmektedir.

**2.4.3.Sigara kullanımı;** Risk faktörleri içerisinde sigara içimi en önlenebilir olanıdır. Sigara içenler arasında ateroskleroz, iskemik kalp hastalığı ve ani ölüm riskini 1.35 ile 3.50 kat daha fazla görülmüştür.(13)

**2.4.4.Hiperkolesterolemi;** 200 mg/dl üzeri kolesterol değerleri ile aterosklerotik damar hastalığı gelişimi arasında sürekli, dereceli ve kuvvetli bir ilişki olduğu yapılan çok sayıda epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir.

**2.4.5. Hipertansiyon;** Yüksek diyastolik değerler daha önemlidir. Diyastolik tansiyonun 95mmHg üzerinde olması KAH riskini 2-3 artırmaktadır.

2.4.6. **Diabetes mellitus:** Diyabetiklerde ki risk artışı lipoproteinlerin etkisi veya trombosit adezyonundaki artışla ilgilidir. Serum glikoz seviye kontrolünün riski azalttığı gösterilememiştir. İnsülin'in kendisinde büyüme faktörü olup düz kas hücre proliferasyonunu uyarır.

2.4.7. **HDL kolesterolün düşük olması:** HDL kolesterolün 35mg/dl altında olması ateroskleroz gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür.

2.4.8. **Aile öyküsü:** Ailede prematür KAH olması da bağımsız ve çok önemli bir risk faktörüdür. Birinci derece erkek akrabaların 55 yaşından, birinci derece kadın akrabalarından 65 yaşından önce MI veya ani ölüm bulunması(10).

Bu anlatılan major risk faktörleri yanında üzerinde yoğun çalışma yapılan yeni risk faktörleri şunlardır ve çalışmamız bu konuları içerdiği için üzerinde daha geniş durulacaktır.

- 1- Hiper homosisteinemi
- 2- Lipo protein (a) yüksekliği
- 3- Protrombotik faktörler
- 4- İnfeksiyon

#### **Hiperhomosisteinemi:**

Çok yüksek plazma homosistein düzeylerinin aterosklerotik damar hastalığı, tromboza eğilim ve erken ölüme yol açtığı uzun sereden beri bilinmektedir. Ancak hafif yükselmiş homosistein düzeylerinin bile risk faktörü olabileceği düşüncesi yenidir. Aslında hiperhomosisteineminin vasküler hasara yol açabileceği homosisteinüri hastalığının ilk kez 1962 yılında tanımlanmasıyla ortaya çıkmıştır. Otozomal resesif geçişli bu hastalıkta sistasyon-B-sentetaz enzimi eksik olduğundan plazmada homosistein düzeyleri çok yüksek değerlere ulaşır. Hatta idrarla homosistein bile atılır. Plazmada fazla miktarda dolaşan homosisteinde

vasküler hastalığa yol açar. Bu hastalığa genelde 30 yaşından önce ateroskleroz ve tromboembolilerle kaybedilirler. Bu hastalığın tanımlanması ve klinik belirtilerinin şekillenmesinden sonra hafif homosistein yüksekliğinin de koroner arter hastalığı için yeni bir risk faktörü olabileceğine dair yayınlar başlamıştır(16). Bu çalışmalar dan en genişlerinden biri olan Physicians Health Trial çalışmasında 15000 vaka 5 yıl süre ile izlendiğinde, homosistein düzeyleri en yüksek olan %5'lik grupta ölüm ve koroner olay gelişme riski diğerlerine göre 3.4 kat fazla bulunmuştur(14). Bu risk artışı yukarıda kısaca bahsedilen klasik risk faktörlerinden tamamen bağımsızdır. Nasıl kolesterol artışı ile KAH insidansı artıyorsa homosistein düzeyi artışına paralel olarak koroner risk artar. Özellikle homosistein düzeyi 15 mmol/lit üzerinde olması durumunda KAH için bağımsız bir risk faktörü görüşü hakimdir. Hiperhomosisteineminin strok ve serebrovasküler hastalık için risk faktörü olduğu başka çalışmalarda da gösterilmiştir(15,16)

Plazma homosistein düzeylerinde hafif yükselme aslında bir çok nedenle oluşan ve nadir olmayan bir patolojidir. Homosistein düzeylerini hafif artıran çok sayıda çevresel ve genetik neden tanımlanmıştır.

Bütün bu bulgular hiperhomosistineminin göz ardı edilemeyecek bir risk faktörü olduğu konusunu sağlamlaştırmıştır. B12, B6, folat eksikliğinin giderilmesi ile plazma homosistein düzeyini %21 düşürmenin mümkün olduğu görülmüştür.(9) ABD'de 1998 yılında itibaren koruyucu hekimlik amacıyla tüm kahvaltılı gevreklerine folat suplementasyonu yapılması zorunlu kılınmıştır.

### **Lipoprotein (a) yüksekliği:**

Lipoprotein(a) konsantrasyonları, toplumlar arasında yaygın olarak değişiklik gösterebilmektedir. Avrupalı bireylerin çoğunda düşük düzeylerde bulunmuştur. Lipoprotein(a)'nın düzeyleri genetik olarak belirlenmektedir. Bazı çevresel etkenlerle de lipoprotein(a) değerleri

yükselmektedir. Bunlar menopoz, nefrotik sendrom, diabetes mellitus ve psöriasisdir. Lipoprotein (a) yüksekliği KAH gelişimi, yaygınlığı, MI ve inme için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir ve hem aterogeneze hem de trombogeneze katkıda bulunur(17,18).

#### **Protrombotik faktörler:**

Faktör 7, Plazminojen aktivatör inhibitörü I, von Willebrand faktörü ve fibrinojen düzeylerinin artışı koroner arter hastalığı riskini arttırmaktadır. (19). Akut koroner sendromlu hastalarda bu faktörlerin artışının da koroner olay belirgin olarak arttırdığı kanıtlanmıştır. Ancak bunların düzeylerinin düşürülmesinin koroner riski azalttığına dair yeterli çalışma yoktur.

#### **İnfeksiyonlar ve inflamasyon**

KAH gelişiminde inflamasyonun önemli bir rol oynadığı ilk kez plak histoloji spesmeninde yoğun inflamasyon ve makrofaj infiltrasyonu göstermesi ile anlaşılmıştır (20). Bunu izleyen bir çok çalışmada, akut koroner sendromla başvuran hastalarda CRP, serum amyloid proteini ve sedimentasyon hızı yüksek bulunmuştur. CRP düzeyleri yüksek olan hastalarda MI, inme ve diğer vasküler olayların sıklığı belirgin olarak artmıştır. Bütün bu bulgular aterosklerozun patogenezinde infeksiyon ve inflamasyonun yoğun bir rol oynadığının saptanması ile tetiği çeken ajanlar araştırılmaya başlanmıştır.

## **2.5. HOMOSİSTEİN'İN KAH'DAKİ ROLÜ:**

### **2.5.1..Homosistein:**

Homosistein proteinlerin yapısal elamanları arasındaki 20 amino asit arasına dahil olmayan ve sülfür içeren bir amino asit'dir. Homosistein metiyoninin intrasellüler metabolizmasının ürünü olup, hücre içi konsantrasyonu, kan konsantrasyonunu belirler ve kanda değişik formlarda bulunur. Bunların tümüne total homosistein(THC) denir

veTHC'nin normal plazma konsantrasyonu 10mol/l dir(21). Homosisteinin 3 moleküler formu bulunmaktadır.Bu 3 formu hem serbest hem de protine bağılı şekilde bulunur. Proteine bağılı olan kısım total havuzun %80'i kadardır.

### **2.5.2.Homosisteinin metabolizması:**

İnsanlarda organik kükürtün en önemli kaynağı, metionin ve sisteindir. Metionin esansiyeldir, ancak sistein esansiyel değildir. homosistein esansiyel bir amino asit olan metionin metabolizmasından türetilmiş sülfür içeren bir amino asit'tir. Metiyonin insan proteinlerinin doğal bir bileşenidir. Metiyoninin ana fonksiyonu ATP oksidasyonundan sonra diğerk molekülere metil gurupların transferini yapar. Molaküllere metil guruplarının transferi esnasında bir ara ürün olarak homosistein meydana gelmektedir. 're-metilasyon' yollarında enzimler yada kofaktörlerin eksikliğinde plazma homosistein seviyesinde anormal artış gözlenir(22). Plazma homosistein konsantrasyonları B vitaminleri ve folatın esansiyel kofaktör olarak görev aldığı transülfürasyon ve re-metilasyon reaksiyonları arasındaki dengenin bir sonucudur. Homosisteinin aşırı üretimi vasküler hasarı ve sonuç olarak aterotrombojenezisi hızlandırır(16).

### **2.5.3.Homosisteinin epidemiyolojisi**

Homosisteinin plazma seviyelerini etkileyen faktörlerin dağılımı geniştir ve bunlar,genetik, nutrisyonel,farmakolojik ve patolojik olabilir.

Normal plazma homosisteini için herhangi bir aralık verilmemekle birlikte 5-15mol/L normal olarak kabul edilmektedir. Bir çalışmada 15.8mol/L'nin üzerindeki KAH insidansının 3 kat arttığı bildirilmiştir(23). Erkeklerde kadınlardan daha yüksektir ve menopoz sonrasındaki kadınlarda, menopoz öncesine göre daha yüksektir(24).



Semptomatik ateroskleroza olan hastalarda plazma homosistein ve hipertansiyon arasında ilişki gözlenmemişken, semptomatik ateroskleroza olmayan hastalar üzerinde yapılan iki çalışmada plazma homosistein ile yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında korelasyon bulunmuştur(25).

#### **2.5.4.Homosistein düzeylerini arttıran faktörler:**

-Folat, vit B6 ve vitB12 eksikliği

-Sekonder olarak renal bozukluğa neden olabilecek hastalıklarda(DM gibi) hiperhomosisteinemi görülür.

-Homosistein metabolizmasında görev alan enzimlerin eksikliği

-Sigara içimi ve tedavi için alınan ilaçlar(kortikosteroidler, siklosporin, metotreksat, penisilamin, Fenitoin ve tamoksifen vb.(26,27,28,29,30)

#### **2.5.5.Homosistein ve kardiovasküler hastalıklar:**

Hiperhomosisteinemi ile birlikte seyreden nadir genetik bozukluğa sahip olan çocuklarda AMI ve erken yaşlarda felçlerin görülme oranı arasında ilişkinin görülmesi nedeniyle homosisteinin KAH üzerindeki etkilerinin daha yoğun araştırmasına neden olmuştur(31,32 )

Normalin üzerinde plazma homosistein düzeylerine sahip olanların %30-40'da prematür kardiyovasküler hastalık bulunmuştur(33,34).27 çalışma baz alınarak yapılmış ve 4000 hastayı kapsayan son bir metaanalizde genel popülasyonda KAH'ın riskleri içinde %10'luk kısmın homosisteine ait olduğu hesaplanmıştır. yine bu metaanalizde plazma homosistein düzeyindeki 5mol/L bir artış 20mg/L kolesterolün artışı kadar KAH riskini arttırmaktadır(35,36)

Kaplan Meiere'e göre homosistein konsantrasyonu 9mol/L'nin altında olan hastalarda mortalite %4, 9-14.9mol/L arasında olanlarda

mortalite riski %8.6 ve 15mol/L'nin üstünde olanlarda risk %25 dir. Homosistein düzeyi 20mol/L üstünde olanlarda risk oldukça yüksek bulundu.(40)

#### **2.5.6.Homosisteinin aterosklerozdaki rolü:**

Homosisteinin çeşitli mekanizmalarla aterotrombojenezi ilerlettiği tahmin edilmektedir. Yüksek homosisteinin bazı endotelial hücre yüzey antikoagülanlarının aktivitelerini bozduğu düşünülmektedir ve invivo çalışmalar hiperhomosisteineminin trombositlerden üretilen tromboksan A2'yi artırdığı ve endotelden üretilen prostasiklini azalttığını göstermiştir(41,25)

#### **2.5.7.Homosistein, folat ve vitamin B12:**

Birçok çalışmaya göre yüksek plazma homosisteini oral folat alımı ile bir çok kişide normale getirilebilir ve folat etiyolojiden bağımsız olarak homosistein düzeylerini normale indirgeyebilir. Vit B12 folata göre bu konuda daha az etkilidir.

Folik asit, B12 ve B6 alımının plazma homosistein konsantrasyonunu sırasıyla %41.7, %14.8 ve %45 oranında düşürdüğü gözlenmiştir. Folik asit alımının oldukça az yan etkileri vardır, ancak tanısı konmamış vit B12'ye bağlı anemiyi maskeleyebilir ve buna bağlı nörolojik komplikasyonlar gelişebilir. Hiperhomosisteineminin kardiyovasküler riskin artırdığı düzey bilinmemektedir ancak şu anda folat kullanımı tavsiye edilmektedir, bunun klinik getirilerinin ileride araştırılacağı beklenmelidir. Her şeye rağmen folik asit kullanımı herkese önerilmelidir ve buda KAH'ı olanlara, prematüre aterosklerozi olanlar, diğer risk faktörlerini taşıyanlar ve çocuk doğuracak kadınları içermelidir. Multivitamin preparatları ile günlük folat alımı güvenilir ve ucuzdur ayrıca KAH gelişimini ve progresyonunu önleyebilir(39,40,42)

### **2.5.7.1.Folik asit:**

Folik asitin biyolojik aktif şekli olan tetrahidrofolik asit(THFA) görevi tek karbonlu birimleri taşımaktır. Homosisteinden metionin oluşumunda folik asit ve vit B12 birlikte görev alır. Vit B12 eksikliğinde folik asit DNA sentezi için gerekli timin sentezini içeren reaksiyonları gerçekleştirmez(43).

Vücuttaki folat depolarının az oluşu nedeniyle folat eksikliğinin en önemli nedeni diyetle alımındaki yetersizliktir(44).

Folat eksikliğinde büyümede yavaşlama ve megaloblastik anemi meydana gelmektedir ve eritropoetik stem hücrelerinde pürin ve timidin sentezinin azalmasına bağlı olarak DNA sentezinin yavaşlaması, hücre bölünmesini etkilemektedir.

### **2.5.7.2.Vitamin B12:**

Vit B12 hayvansal besinlerden alınabilen vücutta sentezlenmeyen bir vitamindir ancak vücutta depolanan Vit B12 diyetle alınmasa bile, yıllarca yetebilecek düzeyde olduğu için eksikliğine çok sık rastlanmaz.

Folat ve Vit B12 normal DNA sentezinde kritik role sahiptirler ve eritrosit maturasyonu için gereklidirler.eksikliğinde ise megaloblast hücreler gelişir ve eritrositin yaşam süreleri kısalmır(45,46).

## **2.6.CLAMYDİA PNEUMONİA'NIN KAH'DAKİ ROLÜ**

KAH gelişiminde inflamasyonun önemli rol oynadığı ilk kez 1966 yılında plak histoloji spesmeninde yoğun inflamasyon ve makrofaj infiltrasyonunun gösterilmesi ile anlaşılmıştır(46). Yine akut koroner sendromla başvuran hastalarda CRP, serum amyloid proteini ve sedimentasyon hızının yüksek bulunmuştur(20,47). Bütün bu bulgular aterosklerozun patogeneğinde inflamasyonun çok önemli bir rol oynadığını göstermiştir.

Günümüzde ateroskleroz gelişimine katkıda bulunabilmeği düşünülen infeksiyöz ajanlardan başlıcaları C.pneumonia, Helikobacter pylori, Sitomegalovirüs, Herpesvirüs, Porphyromonas gingivalistir. İnfeksiyöz ajanların KAH gelişimine katkıları değişik mekanizmalarla açıklamada en kabul gören mekanizmalardan birincisi direkt endotel hasarıdır. İkincisi ise enflamatuar yanıtın çeşitli sitokinleri indüklemesidir. Böylece serbest radikal oluşumu artar, NO salınımı azalır, ve trombositler aktive olur. Bütün bunların sonucunda da vazokonstriksiyon , trombüs oluşumu ve LDL oksidasyonu gelişir.

C.pneumonia, intrasellüler hücre içi patojendir ve erişkinlerde görülen pnömonilerin yaklaşık %10'unu oluşturur. KAH olan kişilerde C.pneumonia'ya karşı antikor pozitifliği sağlam kontrollere göre birçok araştırmada yüksek bulunmuştur. KAH olanlarda farklı çalışmalarda C.pneumonia antikor pozitifliği %50-80 arasında değişmektedir(48). Helsinki kalp çalışmasında da klasik risk faktörleri göz önüne alınsa da C.pneumonia antikor pozitifliğini koroner olay riskini 2-3 kat arttırmaktadır(48). Bunun yanı sıra atarektomi spesmenlerinde de C.pneumonia mikroorganizmasının varlığı gösterilmiştir. Farsak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada damar biyopsilerinde C.pneumonia DNA'sı PCR yöntemiyle bakıldığında aterom plaklarında %31 oranında mikroorganizma gösterilmişken, sağlıklı damarların hiçbirinde gösterilememiştir. C.pnömonia sıklıkla arteriyel sisteme yerleşir(49).

Klasik tedavi yanında roksitromisin verilen 205 hatayı kapsayan bir çalışmada ise antibiyotik alan grupta koroner olay ve ölümleri azaltmanın mümkün olduğu gösterilmiştir(50). Ancak C.pneumonia'nın KAH gelişimine en baştan beri mi eşlik ettiği yoksa sadece plak rüptürünü tetikleyen bir ajan mı olduğu kesin bilinmemektedir.

Bütün bu yeni risk faktörü ile ilgili çalışmalar ve klasik risk faktörlerini gösteren çalışmaların kanıtladığı, aterosklerozun yaş ve

yıpranma ile gelişen bir sklerozdan çok yoğun bir metabolik-çevresel ve belki infeksiyöz travmaya karşı damar duvarının verdiği enflamatuvar yanıt olduğudur. KAH' dan korunmada klasik kılavuzlarda yer almayan bu risk faktörleri veriler artıp kanıtlar güçlendiğinde belki de tedavi ve korunmanın yeniden düzenlenmesini sağlayacaktır.

### **3- MATERYAL VE METOD**

#### **3.1.MATERYEL**

##### **3.1.1.ALETLER**

1. Immulate 2000 Otoanalizör	:LOS ANGELES(USA)
2-Derin Dondurucu	:BOSCH
3-Axis Otoanalizör	EIA Package Insert
4-Immulate 2000 Ot0analizör	LOS ANGELES(USA)
5-Otomatik Pipet	EPPENDORF
6-Santrifüj	HETTİCH ROTİNA 46-R
7- Vortex	LABİNCO L-46

##### **3.1.2. KİTLER**

###### **a –Total Homosistein**

- 1-Axis-Shield AS Homosistein reagent pack
- 2-Axis-Shield AS Homosistein kalibratör
- 3-Axis-Shield AS Homosistein kontrol

###### **b-Folat**

- 1-Immulate 2000 folat reaktif
- 2-Immulate 2000 folat kalibratör
- 3-Immulate 2000 kontrol

## **c-Vitamin B<sub>12</sub>**

1-Immulate 2000 VB12 Reaktif

2-Immulate 2000 kalibratör

3-Kontrol Ligand

### **3.1.3.ÇALIŞMA MATERYALİ**

Bu araştırma İnönü Üniversitesi Tıp fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi göğüs-Kalp-damar Cerrahisi Kliniğinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmamıza konu olan hastalar, Kardiyoloji Kliniğinde daha önceden anamnez, klinik muayene, standart veya egzersiz EKG testi, Koroner anjiyografi ile koroner kalp hastalığı teşhisi konan, Kardiyoloji ve Göğüs-Kalp-Damar Cerrahisi ortak konseyi kararı ile koroner bypass ameliyatı önerilen ve bu ameliyatı kabul eden hastalardan oluşmaktadır.

Çalışmaya alınan hasta grubu özellikle serebral veya periferik damar hastalığı olmayan, karaciğer fonksiyon testleri normal ve böbrek fonksiyonlarını yansıtan üre ve kreatinin değerleri normal olan bireylerden oluşmuştur. Homosistein düzeyi ile yakından ilişkili Folat ve Vitamin B12 düzeylerini etkileyen faktörler anamnez ve hasta takip formları incelenerek elimine edildikten sonra hasta seçimine özen gösterilmiştir. Hastalar çalışma konusunda bilgilendirilerek onayları alınmıştır.

Kan örnekleri hastalardan 8 saatlik açlık sonrasında takiben operasyon öncesi 10mlt venöz kan alınmış olup uygun şekilde serum ve plazmalar ayrıştırılarak derin dondurucuda saklanmıştır. Çalışmada greft olarak kullanılmayan İMA'nın uç parçası ve aort aortektomi parçası tüplere alınarak C. pnömonia DNA'sı PCR'da çalışılmak için derin dondurucuda saklanmıştır.

## 3.2.METODLAR

### 3.2.1 Total Homosisteininin belirlenmesi

Tüm solüsyonların ve striplerin kullanımdan önce oda sıcaklığında olduğundan emin olunması ve kitlerin gecedan oda sıcaklığında tutulması sağlıklı sonuç elde edilmesi için önerildiğinden buna dikkat edildi.

#### Çalışma Prosedürü

1- Kullanım öncesi solüsyon(SPS) kullanım için hazırlandı ve bir saat içinde kullanıldı. 10 örnek çalışacak şekilde ayarlandı.

A solüsyonu 4,5mL Kahverengi renktedir. (Fosfat buffer, %0,09  $\text{NaN}_3$  içerir).

B solüsyonu 0,25mL Beyaz renktedir. (Adenosine/Dithiothreitol, Citric acid içerir).

C solüsyonu 0,25mL Beyaz renktedir. (Bovine S-Adenosine-L-Homocysteine Hydrolase, Gliserol, Methylparabene içerir).

2- Kontrol solüsyonu, örnek ve kalibratör SPS ile dilüe edilir. 25mcL Kalibratör/Örnek/Kontrol+50mcL SPS ile iyice karıştırıldı. 30dakika 37°C'de inkübe edildi. İnkübasyon için cam veya plastik tüplere kondu ve üstleri parafinle örtüldü.

3- Üzerine 500mcL D solüsyonu(Enzim inhibitör) konup iyice karıştırıldı. 15 dakika boyunca 18-25 °C'de inkübe edilir

4- 500mcL E solüsyonu(Adenozin deaminaz) konuldu ve iyice karıştırıldı. 5 dakika 18-25 °C'de bekletir

#### Mikrotitre Plakasının Prosedürü

5- 4. basamaktaki kontrol sıvısı a-SAH ile kaplı mikrotitre stripe 25mcL pipetle kontrol kalibratör ve örnek dilüe eder.

- 6- 200mcL F solüsyonu(a-SAH antibody) ile 30 dakika boyunca 18-25°C'de inkübe eder.
- 7- 3x400mcL ile dilüe eder ve yıkar
- 8- 100mcL G solüsyonu(Enzyme conjugate) 20 dakika 18-25°C'de inkübe eder.
- 9- 3x400mcL ile dilüe eder ve yıkar
- 10- 100mcL H solüsyonu(Substrat solution) eklenerek 10 dakika 18-25°C'de inkübe edilir.
- 11- 100 mcL S solüsyonu(Stop solution) eklenir.
- 12- 15dakika boyunca 450nm'de karıştırır ve okur.

### **3.2.2 Folat**

#### **Çalışma prensibi**

İmmulate 2000 Los Angeles otoanalizör cihazında folat ölçümü kemiluminesen tekniği kullanılarak ,yarışmalı enzim immünassey metoduyla yapıldı.

Hastadan alınan serumdaki folat Lite reaktifinde bulunan akridinyum ester işaretli folat la solid fazdaki paramanyetik partiküllere kovalant olarak bağlanmış küçük miktardaki folat bağlayan proteine bağlanmak için yarışır. Örnekteki endojen folat bağlayan proteinlerden folat'ı ayırtmak için sodyum hidroksit ve folat DDT kullanıldı.

Sisten kalite kontrol numuneleri ve hasta numuneleri için aşağıdaki basamakları uygular.

-150 ml örnek

-50 ml DDT

-75 ml sodyum hidroksiti çalışma küvetine koyup 37C 2,5 dakika inkübe eder.

-100 ml, Lite Reagent koyup 37C 2,5 dakika inkübe eder.  
Reagent suyu ile küveti ayırır, aspire eder ve yıkar.



-Kemiluminesen reaksiyonu başlatmak için 300'er ml Reagent I ve Reagent II ilave eder ve sonuçları ng/ml cinsinden verir.

Hasta örneğindeki folat miktarı ile sistem tarafından tespit edilen ışık miktarı arasında ters bir orantı vardır.

Normal serum folat değeri: 1.1-20ng/ml (7.2) dir. Immulate 2000 oto analizöründe serum örnekleri tercih edildi. Kan örnekleri açken standart kan alım tekniklerine uyularak yapıldı. Kan örnekleri daha sonra çalışmak üzere -85 C'de derin dondurucuda saklandı. Folat ışıkta moleküler değişime uğradığından örnekler analiz öncesi ışıktan korundu.

Serum hacmi tek bir çalışma için en az 150ml olmalıdır. Hemolitik, lipemik ve ikterik serumlar kullanılmadı. Eritrositlerde daha yüksek oranda folat bulunduğundan, hemolitik serumlarda eritrositlerden çıkan folat, ölçülen miktarı önemli derecede arttırırlar

### **3.2.3. Vitamin B<sub>12</sub>**

#### **Çalışma prensibi:**

Immulate 2000 Los Angeles Otoanalizör cihazında vitamin B<sub>12</sub> tayini kemiluminesem tekniği kullanılarak yarışmalı enzim immunoassey metodu ile yapıldı.

Vakalardan alınan serumdaki vitamin B<sub>12</sub> ve Lite reaktifinde akridinyum ester işaretli vitamin B<sub>12</sub>, solid fazda paramanyetik partiküllerle kovalan bağlı az miktardaki saf intrinsek faktör için çalışır.

Sodyum hidroksit ve DDT numunedeki vitamin B<sub>12</sub>'yi endojen bağlayıcı proteinlerden ayırıştırır ve sistem otomatik olarak aşağıdaki basamakları izler.

- 100 mikrolitre serum
- 115 mikrolitre sodyum hidroksit ve DDT'yi çalışma küvetine koyar.
- 200 mikrolitre solid faz koyup 37C'de 5 dakika inkübe eder.

- 200 mikrolitre Lite Reagent koyup,37C'de 2.5 dakika inkübe eder.
- Reagent suyu ile küvetleri ayırır, aspire eder ve yıkar.
- Kemiluminesen reaksiyonu başlatmak için 300 mikrolitre Reagent I ve Reagent II ekler.
- Sonuçları pg/ml cinsinden vermiştir.

Numunedeki vitamin B<sub>12</sub> miktarı ile sistem tarafından tesbit edilen, ışık ünitesi arasında ters orantı vardır.

### **3.2.4. İMA'da C.Pnomonia ve histapatoloji çalışması**

Tüm hastalarda operasyon sırasında çıkarılan İMA'nın artan uç kısmı alınarak ameliyat odasında steril şartlarda iki parçaya bölündü ve bir parçası patolojik muayene, bir parçası da PCR değerlendirilmesine gönderildi.

#### **3.2.4.1. İMA'da C.Pnomonia çalışması için örneğin hazırlanması ve değerlendirilmesi:**

Örneklerden Tris EDTA tampon içerisinde steril steril bistüri kullanılarak -20C'de çok sayıda kesit alındı. Spesmen örnekleri 10mM Tris-HCL(pH 8.3), 1mM EDTA ve 100mikrogram/ml de proteinaz K içerisine ekilerek 60C'de 1 saat ve 96C de 10 dakika tutuldu. DNA'sı fenol -kloroform-izomilik alkol ve mutlak alkol ile muamele edilerek ayrıldı. Daha sonra %70 lik etanol ile yıkandı, örnekler kurutuldu ve 25 mikrolitre steril distile su ile ve 5 mikrolitre DNA süspansiyonu içine muamele edildi. Her PCR reaksiyonu karışımı(50mikroL) içinde 5 mikroL genomik DNA, 20pmol HL-1 primer(5'-GTT GTT CAT GAAA GGC CTA CT-3), 20 pmol HR-1 primer(5'-TGC ATA ACC TAC GGT GTG

TT-3')2.5 unite Taq DNA polimeraz (Promega Corporation, USA), 200mikromol mix deoksitükleosid trifosfat, 10mM Tris -HCl (PH 8.0), 50 mM KCL, ' .5mM MgCl<sub>2</sub> vardı

Reaksiyon karışımı ısı çeviricisinde (MJ Research Inc. PTC-200, Peltier Thermal Cycler Massachusetts, USA) 94C'de dakikada 40 devirile 1 dakika, yine 48C'de 1dakika ve 72C'de 1dakika(14) çevrildi. Amplifikasyon ürünleri %1.5 jel içeren etidium bromid ile UV ışık altında elektroforeze tutuldu.

#### **3.2.4.2. İMA'da histopatolojik değerlendirme:**

İMA örnekleri %4'lük formol ile fixe edildi ve dereceli alkol solusyonu ile muamele edildi. Xylen ile temizlendi ve parafin ile kaplandı. 4-5 mikronluk kesitlere ayrılıp hemotoxilen ve eosin ile boyandı ve ışık mikroskobunda incelendi. Lezyonlar AHA'ya göre sınıflandırıldı

## **4. BULGULAR**

### **4.1. Hastalardan elde edilen sayısal verilerin istatistiksel analizi**

Hasta ve kontrol grubuna ait sayısal verileri Windows SPSS 10'da Mann-Whitney-U Testi uygulanarak karşılaştırıldı. Yapılan bu istatistiki çalışmada  $p < 0,05$ 'in altındaki değerler anlamlı kabul edildi.

#### 4.2.KAH'lığı nedeniyle opere edilen grubun değerleri ve analizi:

Sıra	Yaş	E/K	HT	DM	Sigara	THYC	Folat	VitB12	Aort C.Pneumonia PCR	IMA C.Pneumonia PCR	IMA Histopato
1	68	E	-	-	+	18,85	4,69	207	-	-	-
2	60	K	-	-	-	12,7	5,02	257	-	-	-
3	50	E	-	-	-	24,08	5,72	234	-	-	Miksoid de
4	58	K	+	-	-	10,71	5,72	474	-	-	-
5	52	E	-	-	-	24,21	5,45	219	-	+	TipII ASK
6	58	E	-	-	-	27,02	5,4	214	-	-	-
7	69	K	-	-	-	11,45	3,69	242	-	-	-
8	60	E	-	-	-	18,43	6,39	217	-	-	-
9	51	E	-	-	-	21,02	5,1	179	-	-	-
10	59	K	-	+	-	13,96	11,2	201	-	-	-
11	45	E	-	-	+	17,4	5,7	173	-	-	-
12	57	E	-	-	-	18,09	4,17	191	-	-	-
13	55	K	-	-	-	6,89	2,02	154	-	-	-
14	60	E	+	-	-	38,8	10,4	209	-	-	-
15	54	K	+	-	-	19,82	1,98	149	-	-	-
16	46	K	-	+	-	24,66	2,77	432	-	-	-
17	43	E	-	-	+	12,42	7,7	192	-	-	-
18	42	E	-	+	-	20,8	3,7	199	-	-	-
19	44	K	-	+	-	33,23	5,21	133	-	+	Tip II ASK
20	56	K	+	-	-	12,6	5,09	191	-	-	-
21	51	E	-	-	+	9,95	10,7	139	-	-	-
22	67	E	-	-	-	28,19	11,14	129	-	-	-
23	67	K	-	-	-	8,5	5,9	259	-	-	-
24	66	E	-	-	+	11,54	11,1	134	-	-	-
25	63	K	-	-	-	9,54	10,09	227	-	-	-
26	61	E	-	-	-	19,9	13,3	265	-	-	-
27	47	K	-	-	-	9,9	4,4	172	-	+	Tip III ASK
28	68	E	+	-	-	6,45	8,3	375	-	-	-
29	52	K	-	-	-	7,71	2,69	179	-	-	-
30	73	E	-	-	+	6,44	5,8	429	-	-	-

### Kontrol grubu

Sıra	Yaş	E/K	THYC	Folat	VitB12	Sıra	Yaş	E/K	THYC	Folat	VitB12
1	50	E	7,46	7,7	342	11	46	K	9,82	8,01	215
2	53	E	6,7	9,3	348	12	47	K	7,09	5,61	401
3	48	E	11,56	10,2	230	13	45	K	8,71	6,82	171
4	48	E	9,81	7,33	348	14	48	K	7,01	5,6	260
5	60	E	8,37	9,6	293	15	46	K	11,6	7,32	270
6	55	E	12,09	5,55	342	16	49	K	10,85	6,25	382
7	50	E	8,6	7,52	201	17	45	K	6,51	7,8	403
8	47	E	15,1	9,57	349	18	47	K	10,79	6,3	240
9	61	E	11,04	5,7	283	19	44	K	7,52	9,6	251
10	45	K	3,34	6,8	481	20	52	K	8,76	6,95	178

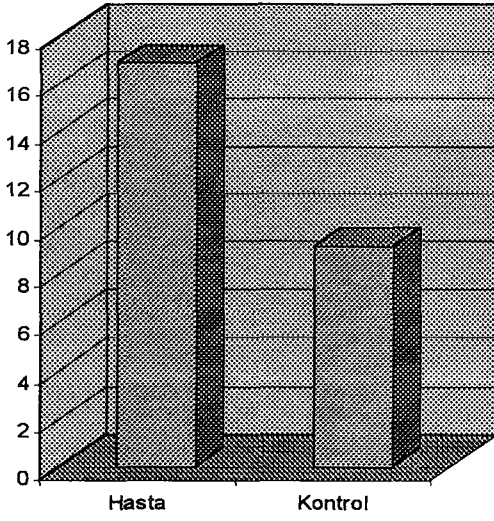
### Hasta ve Kontrol Grubunda Verilerin Karşılaştırılması

		Vaka	Orta a	
THCY(mcmol/L)	Hasta	30	16,84	+ 7,73
	Kontrol	20	9,14	+ 2,60
	Total	50	13,76	+ 7,25
Folat(ng/mlt)	Hasta	30	6,35	+ 3,06
	Kontrol	20	7,48	+ 1,50
	Total	50	6,80	+ 2,59
VitB12(pg/mlt)	Hasta	30	225,83	+ 89,53
	Kontrol	20	299,40	+ 83,70
	Total	50	255,26	+ 93,74

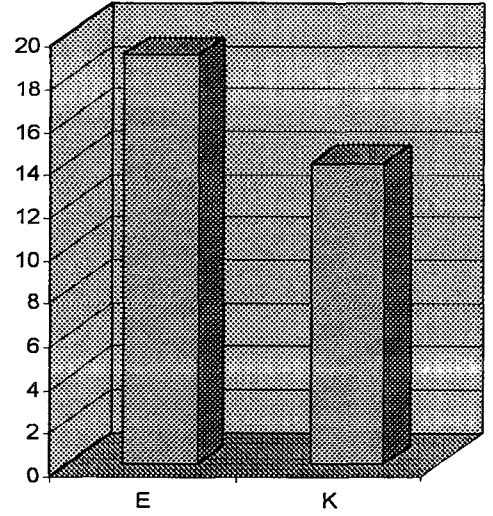
### Hasta Grubunda Erkek ve Kadınlar Arası Verilerin Karşılaştırılması

		Sayı	Orta Lama
THCY(mcmol/L)	E	17	19,03 + 8,30
	K	13	13,97 + 6,07
	Toplam	30	16,84 + 7,73
Folat(ng/mlt)	E	17	7,34 + 2,93
	K	13	5,06 + 2,83
	Toplam	30	6,35 + 3,06
VitB12(pg/mlt)	E	17	217,94 + 78,42
	K	13	236,15 + 104,74
	Toplam	30	225,83 + 89,53

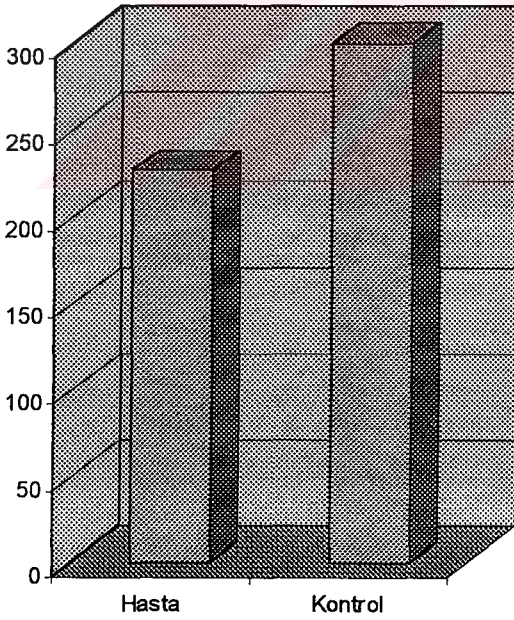
Vaka Kontrol Homosistein Düzeyleri



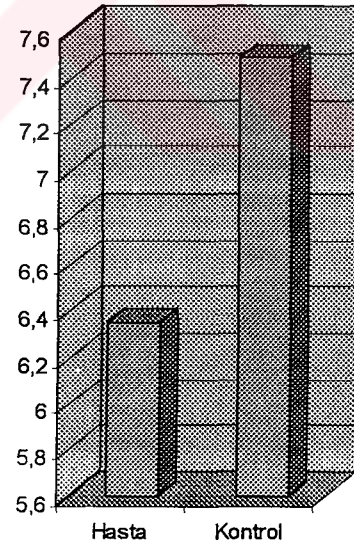
Erkek/Kadın Homosistein Düzeyleri



Vaka Kontrol VitB12 Düzeyleri



Vaka Kontrol FOLAT Düzeyleri



### 4.3. Sonuçların istatistiksel olarak analizi:

1-KAH'ı nedeniyle opere edilen grup ile kontrol grubunun plazma total homosistein değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmuştur( $p<0,05$ )

2-KAH'ı nedeniyle opere edilen grup ile kontrol grubunun serum Folat değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmuştur( $p<0,05$ )

3- KAH'ı nedeniyle opere edilen grup ile kontrol grubunun serum VitB12 değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmuştur( $p<0,05$ )

4-KAH'ı nedeniyle opere edilen 30 hastanın İMA'sının 4(%13)'ünde C.Pneumonia DNA'sı PCR ile pozitif bulunmuştur. Bu 4 hastanın 3'ünde ise İMA'da histopatolojik ateroskleroz görülmüştür.

5- KAH'ı nedeniyle opere edilen 30 hastanın İMA'sının 4(%13)'ünde histopatolojik olarak ateroskleroz görülmüştür. Bu vakalardaki ateroskleroz AHA'a göre sınıflandırılmıştır Bu 4 hastanın 3'ünde de C.Pneumonia pozitif bulunmuştur.

## 5.TARTIŞMA

Gelişmiş ülkelerde ateroskleroz ve bunun sonucu meydana gelen KAH ölüme yol açan nedenlerin en başında gelir. Çalışmaların çok büyük bir kısmı Ateroskleroz üzerine yoğunlaşmıştır. Hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara, diyabet, ailesel yatkınlık ve cinsiyet gibi klasik risk faktörleriyle hastalığın yüksek prevalansı tam olarak açıklanamamaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda bilinen risk faktörleri yanında apoprotein B, lipoprotein(a), fibrinojen, CRP, homosistein ve infeksiyonlar( C.pneumoniae, H.pylori, CMV, HSV) gibi yeni risk faktörlerinin de önemi artmaktadır.

Homosistein yüksekliği ile KAH arasındaki ilişki ilk olarak Klimer McCully tarafından bir hipotez olarak sunulmuştur(37). Günümüze kadar

yapılan çok sayıda retrospektif vaka kontrol çalışmaları(52,53,54) sayıları her geçen gün artan prospektif ko-hort çalışmasında(14,37), artmış plazma homosisteinin KAH gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaların meta-analizinde , plazma homosistein değerinde 5mikromol/L artışın KAH riskini 1.6 kat arttırdığı bildirilmiştir(32). Uygun diyet ve vitamin takviyesi ile düzeltilebilecek hiperhomosisteineminin, ülkemiz için ne denli önemli risk faktörü olduğunu gösteren veriler azdır. Tokgözoğlu ve ark.nın 242 kişiyi kapsayan vaka kontrol çalışmasında(18.5mikromol/L) ve Aksoy M.ve ark.nın 294 kişide yapılan vaka kontrol çalışmasında(12.6micromol/L) yüksek homosistein değerleri bize toplumumuzda diğer risk faktörlerinden bağımsız bir KAH risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.(55,56)

KAH'ın risk faktörlerinin incelendiği bir çok çalışmada homosisteinden de bahsedilmektedir. Boushey C.J ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada homosisteinin KAH'ın risk faktörleri içinde %10 oranında sorumlu olduğunu hesaplamışlardır. Bunu takip eden birçok çalışma bu görüşü desteklemektedir.

Plazma total homosistein düzeyi cinsiyetler arasında da farklılıklar göstermektedir. Erkek cinsiyette kadın cinsiyetten daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Kadınlarda da menopoz sonrası homosistein düzeyi menopoz öncesine göre artmaktadır. Yine kadınlarda plazma homosisteinin hormonal tedavi ile menopoz sonrası da düşürüldüğü görülmüştür. Ayrıca hamilelik sırasında plazma homosistein düzeylerinde düşme gözlenmiştir.(38)

Bizim çalışmamızda da 17 erkek 13 kadın, toplam 30 hasta KAH nedeniyle koroner by-pass ameliyatına alınmıştır. Bu hastaların ortalama homosistein düzeyleri  $16.84 \pm 7.73$  mikromol/L tir. Erkeklerde bu ortalama  $19.03 \pm 8.30$  mikromol/L iken kadınlarda ise ortalama homosistein değeri  $13.97 \pm 7.25$  mikromol/Ldir. Bizim araştırmamızda da literatüre uygun



olarak homosistein düzeyi erkeklerde, kadınlara oranla daha yüksek görülmüştür.(38)

Ngard O. ve çalışma gurubu tarafından yapılan vaka kontrol çalışmada plazmadaki total homosistein yüksekliğinin mortalite de güçlü bir gösterge olduğu savunulmuştur. Ancak bu çalışmada homosisteinin KAH'ta bağımsız bir risk faktörümü, yoksa diğer risk faktörleri ile korelasyon gösterip göstermediği sorusu yanıtlanamamıştır.(37)

Bir başka çalışmada ise gerek plazma homosisteini ve gerekse plazma vitaminlerinin plazma homosisteini ile karşılaştırıldıklarında hem folat düzeyinin hem de B12 ve B6 vitaminleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu çalışmaya katılan bireylerin %30'u normali altı beslenme değerlerine sahip bulunmuştur. Nöral tüp defektlerini engellemek amacı ile yapılan folat takviyeleri total homosistein düzeylerinde belirgin bir azalmaya yol açmıştır(16).

Fransız ve Kanadalı demeklerde Dr. Genest ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada folat, B12 ve homosisteinin KAH'taki rolünü belirlemek için yapılan çalışmada bu vitaminler ile total plazma homosistein düzeyleri arasında ters bir korelasyon bulmuşlardır.(39)

Folat alımının homosistein düzeylerini azalttığına ilişkin bulgular Boushey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gösterilmiştir. Yapılan bir çok çalışmalarda da folat tedavisi alanlarda plazma total homosistein düzeylerinin azaldığı rapor edilmiştir.(32)

Kuzey İrlanda ve Fransa'da kontrol deneklerinde ve MI geçirenlerde plazma total homosistein konsantrasyonunu Malinow ve arkadaşları ölçmüşler ve İrlandalılarda Fransızlardan daha yüksek plazma homosistein düzeyi rapor etmişlerdir. MI'da genel risk artışının yanı sıra homosistein konsantrasyonunun İrlandalılar da yüksek bulunması bu toplumda KAH'ın insidansındaki artışı açıkladığı konusunda görüş birliğine varmışlardır. (40)

Vasküler hastalığı olan kişilerde plazma homosistein konsantrasyonu normal sağlıklı guruplardan 1,5-5 kat daha fazla bulunmaktadır.(41) Bizim çalışmamızda da KAH nedeniyle opere edilen hastalarda homosistein düzeyi yüksek bulunmuştur.(16.84±7,73)

Kang ve arkadaşları (21) serum folat seviyelerinin sınırda düşük olmasının orta derecede hiperhomosisteinemiye neden olduğunu göstermişlerdir.

Brattstorm ve arkadaşları da B12 vitamini eksikliğinin hafif ve orta derecede hiper homosisteinnemiye yol açtığını göstermişlerdir.(25) Başka bir çalışmada ise yüksek folat tedavisinin yüksek homosistein konsantrasyonunu azaltmak için gerekli olduğunu savunmaktadır

Plazma homosistein düzeyinin çok yüksek olduğu hastalarda genetik ve enzimsel bozukluğun söz konusu olabileceği akılda tutulmalıdır. Bizim çalışmamızda da bir vakada 38.8mikromol/L olan homosistein düzeyinin klinik tabloyu ağırlaştırdığını düşünmekteyiz ve bu hastalarda genetik ve enzimsel patoloji olabileceği düşünülmüştür.

Sağlıklı bireylerde plazma homosistein referans değerleri 5-15 micromol/L ortalama konsantrasyonunun ise 10 umol/L olduğu rapor edilmiştir.(9) Hiperhomosisteinemi plazma homosistein konsantrasyonunun 15 micromol/L yi aştığı durumları tanımlamaktadır.Çalışmamızda ise bu değer 16.84±7,73 mikromol/ml olarak bulunmuştur. Buna karşın kontrol grubu değerlerimiz 9.13±2,60 mikromol/ml seviyelerinde bulunmuştur.Yine bizim çalışmamızda serum folat(6.35±3,06) ve Vit B12 (225.83±89,53) düzeyi düşük bulunmuştur.

C. pneumonia, intrasellüler hücre içi bir patojendir ve erişkinlerdeki pnömonilerin yaklaşık %10'dan sorumludur. KAH olanlarda chlamydia antikor pozitifliği %50-80 arasında değişmektedir.Helsinki kalp çalışmasında da klasik risk faktörleri göz önüne alınsa da chlamydia antikor pozitifliği koroner olay riskini 2-3 kat

arttırmaktadır(51). C.Pneumonia Aterosklerotik artere yerleşimi tercih eder. Ateroskleroz tablosunu ağırlaştırır. Bununla birlikte C.pneumonia İMA ve safen ven de aterosklerozla birlikte olması çok nadirdir. Farsak B ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da C.pneumoniae DNA'sı PCR yöntemiyle bakıldığında aterosklerotik plaklarında %31 oranında mikroorganizma gösterilmişken sağlıklı damarların hiçbirinde pozitif bulunmamıştır(50). Wong ve ark. yaptığı bir çalışmada ilk CABG yapılan 5 hastanın 2'sinde İMA'da C.Pneumonia PCR pozitif bulmuşlardır. Redo CABG yapılan hastaların %26'ında İMA greftinin enfekte olduğunu PCR ile tespit etmişlerdir.(58). Koroner arter endarterektomi spesmenlerinde %39 oranında PCR pozitif C.pneumonia tespit edilmiştir. Safen ven greftlerinde ise %11 oranında tespit edilmiştir. Kuo ve ark. otopsi olgularında koroner arter aterosklerotik plaklarında %36 oranında PCR pozitif C.pneumonia tespit etmişlerdir(57). Özsan ve ark yaptıkları 31 vakalık çalışmada 10 hastada indirekt immunfloresan antikor yöntemiyle endarterektomi spesmenlerinde C.pneumonia pozitifliği bildirmişlerdir(32). Bizim çalışmaya aldığımız hastaların 3 tanesine endarterektomi uygulanmış ve bu spesmenlerin birinde de mikroorganizma gösterilmiştir. İMA'da yapılan C.pneumonia PCR çalışmasında 30 vakanın 4 tanesi pozitif bulunmuştur. Opere edilen hastaların, İMA'sında yapılan histopatolojik değerlendirmede 30 vakanın 4'ünde aterosklerozla rastlanmıştır ve bunlarda AHA'ya göre klasifiye edilmiştir. ROXIS çalışmasında da akut koroner sendromlu 205 hastaya klasik tedavi yanısıra roksitromisin verildiğinde, antibiyotik alan grupta koroner olay ve ölümleri azaltmanın mümkün olduğu gösterilmiştir(37). Ancak C.pneumonia aterosklerozun gelişimine en baştan beri mi eşlik ettiği yoksa plak yırtılmasını tetikleyen etken olup olmadığı kesin bilinmemektedir.

Bütün klasik risk faktörleri ve yeni risk faktörleri ile ilgili çalışmaların bize kanıtladığı, aterosklerozun yaş ve yıpranma ile gelişen skleroza ilave belki de ondan daha önemli yoğun bir çevresel-metabolik ve enfeksiyöz yüke karşı damar duvarının verdiği inflamatuvar yanıt olduğunu akla getirmektedir.



## 6. ÖZET

KAH'da major risk faktörü belirlenmiştir. Bunlar hiperlipidemi, hipertansiyon, cinsiyet, diyabet ve sigaradır. Yapılan çok sayıda ileriye dönük ve geriye dönük vaka kontrollü çalışmada yeni risk faktörleri arasında yüksek homosistein düzeyi, lipoprotein(a), enfeksiyonlar(C.pneumonia, HSV, CMV, P. Gingivalis, H.pylori) araştırılmaktadır. Bizde çalışmamızda yüksek homosistein düzeyi ve bunu etkileyen Folat ve VitB12 ile birlikte, İMA'da C.Pneumonia DNA'sı PCR yöntemiyle araştırıldı. Ayrıca İMA'da histopatolojik ateroskleroz çalışılarak bunların KAH'lığı ile ilişkisini araştırıldı. Homosistein yüksekliği genetiksel, nütrisyonel, farmakolojik ve patolojik olarak multifaktöriyel kökenlidir.

Folat ve VitB12 eksikliği potansiyel olarak sitotoksik homosistein birikimine neden olmaktadır.

Çalışmamızda KAH'lığı nedeniyle bypass operasyonu yapılan 17 erkek, 13bayan toplam 30 hastada açlık sonrası 8. Saatte preoperatif alınan ve derin dondurucuda saklanan örneklerde; plazma homosistein, serum folat ve vitB12 seviyelerini, ayrıca ameliyat sırasında hazırlanan İMA'nın uç kısmında C.Pneumonia PCR ve histopatolojik ateroskleroz araştırıldı.

Plazma homosistein değeri CABG olan grubumuzda ortalama  $16.84 \pm 7.73$  mcmol/L iken, sağlıklı kontrol grubunda  $9.13 \pm 2.60$  mikromol/L idi ve istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu( $p < 0.05$ ) Ayrıca homosistein değerleri erkeklerde( $19.03 \pm 8.30$ ), kadınlara( $13.97 \pm 6.07$ ) oranla daha yüksekti ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı( $p > 0.05$ ). Vakalarda serum folat düzeyi ortalama  $6.35 \pm 3.06$  ng/mlt iken, sağlıklı kontrol grubunda  $7.47 \pm 1.50$  (mikromol/L olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark

bulundu ( $p<0,05$ ). Vakalarda serum vitB12 değeri  $225,83\pm 89,53$ pcg/ml olarak bulundu ve kontrol grubu ise  $289\pm 83,70$  pcg/ml olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu( $p<0,05$ ) .

30 hastada İMA C.Pneumonia PCR çalışıldı. 4(%13) hastada pozitif olarak bulundu ve İMA'da yapılan histopatolojik aterokleroz çalışmasında yine 4(%13) hastada ateroskleroz tespit edildi. AHA klasifikasyonuna göre 1 adet miksoid dejenerasyon 2 adet Tip II ateroskleroz ve 1 adet Tip III ateroskleroz' rastlandı. Tip III ateroskleroz'a rastlanan 44 yaşındaki bayan hastada İMA C.Pneumonia PCR pozitif idi ve aynı hasta operasyonu takip eden 9.ayda anjinal şikayetlerle başvurduğunda yapılan anjiografide ise nativ damarlarda yeniden aterosklerotik lezyonlara rastlandı.

KAH'ı nedeniyle opere edilecek hastalarda İMA'da C.Pneumonia DNA'sı PCR yöntemiyle ve yine İMA'da histopatolojik olarak ateroskleroz incelemesi, gelecekte İMA greftinin açıklığını belirlemede yardımcı olabilir.

KAH'a neden olan klasik majör risk faktörleri yanında, yeni risk faktörleri(Homosistein, folat, vit B<sub>12</sub>, enfeksiyonlar, vb) ile ilgili araştırmaların çoğalması ve verilerin artması ile birlikte bu yönde kanıtlar güçlenirse, KAH'ı ve akut koroner olayları önlemede, aşıllardan vitaminlere, antibiyotiklerden yeni antiinflamatuvarlar ve antitrombotiklere kadar uzanan yeni tedavi ve korunma alternatifleri elimizde olacaktır.

## 7.ÖZGEÇMİŞ

1970 yılında Antalya'nın Korkuteli ilçesi **Küçükköy** kasabasında doğdum. İlk ve orta eğitimimi Korkuteli'de, lise eğitimimi Antalya'da tamamladım. 1986-1993 yılları arasında Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde okudum. 1993-1996 yılları arası Kahramanmaraş merkez Karacasu sağlık ocağında çalıştım.

1996 yılı Nisan dönemi Tıpta Uzmanlık sınavında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kalp Damar Cerrahisi bölümünü kazandım, halen bu bölümde çalışmaktayım. Orta derece İngilizce ve Almanca biliyorum.

## KAYNAKLAR

- 1-Sans S, Kestebot H, Kroumhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on cardiovascular mortality and morbidity statistic in Europe. Eur Heart J. 1997;18:1231-48
- 2-Gök H. Klinik kardiyoloji 1. Baskı 1996:sf 97
- 3- Mermot MG, Shipley MJ, Rose G. Inequalities in death-specific explanations of a general pattern. Lancet 1984;1003-06
- 4-Bosma H, Marmot MF, Hemingway H, Nicolson A, et al. Low job central and risk of coronary heart disease in the Whitehall study. Br.Med J 1997;314:558-65
- 5-Gök H. Klinik kardiyoloji 1. Baskı 1996:sf 107
- 6-Leupker RV, Rosamond WD, Murphy R et al. Socioeconomic status and coronary heart disease risk factor trends. The Minnesota Heart Survey. Circulation 1993;88:2172-79
- 7-Onat D. Berkten B. Ateroskleroz. Temel iç hastalıkları 1996:304-312
- 8-Ross R. Normal arterial anatomy and function. Oxford Textbook of pathology.1993(2a) 795-812
- 9- Tokgözoğlu L. Özer N. Aterosklerozun patogenezi. Koroner Kalp Hastalıkları 1997:129-165
- 10-Sipahioğlu F. Arter duvarı metabolizması. Kardiyoloji 1998:455-463
- 11-Meade T. W. Ateröm, Tromboz ve Koroner Kalp kalp Hastalığının Epidemiyolojisi. Koroner Kalp Hastalıklarında yeni ufuklar 1995:178-182
- 12-Murray K. Bilitan E. Glikoproteinler ve proteoglikanlar. Harper'in Biyokimyası



- 13-Gök H. Klinik Kardiyoloji I Baskı 1996:100-102
- 14-Stampfer MJ, Malinow MR et al A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. JAMA 1992;268;877-81
- 15-Perry IJ, Refsum H, Morris RW et al. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. Lancet 1995; 346:1395-98
- 16-Selhub J, Jacques PF, Bostom AG et al. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. N Engl J Med 1995; 332:2868-91
- 17-Simon DJ, Ezratty AM, Loscalzo J. Lipoprotein (a) and atherothrombosis, Curr Opin Lipidol 1993;8:814-20.
- 18-Loscalzo J, Weinfield M, Fless GM, et al.Lipoprotein (a) fibrin binding and plasminogen activation. Arteriosclerosis 1990; 10:240-5
- 19-Yan XC, Jing TY, Resnick LM, Philips GB. Relation of hemostatic risk factors for coronary heart disease and to sex hormones in men. Arterioscler Thromb 1993; 13:467-71.
- 20-Freidman M, Van den Bovenkamp G. The pathogenesis of a coronary thrombus. AM J Pathol 1966; 48:19-31
- 21-Önvural B. Aterosklerozda Homosistein ve vitaminler. Klinik biyokimya derneği, Ateroskleroz sempozyum program ve özet el kitabı. 1999(4): 28.
- 22-Carl A. B. Synthesis of methionine. Tietz Textbook of clinical Second Edition 1994:662-663
- 23-Chacko K.A. Plasma homocysteine levels in patients with coronary heart disease. Indian Heart Journal.1998(May-June):295-299

- 24-Ueland P.M et al. Plasma homocysteine, as a risk for vascular disease: plasma levels in health disease and drug therapy. *J. Lab. Clin. Med.* 1989;(114):473-501
- 25-Nehler M. R.Taylor L.M.Porter J.M. Homocysteinemia as a risk factor for atherosclerosis. *Cardiovascular Surgery* 1997; Vol:5 No:6 pp559-567
- 26-Bergmark C. Mansoor M.A.Suardal A. et al. Plasma homocysteine and related aminothiols in smoking and non-smoking young adult. *Clin. Chem.* 1997;43:1997-1999.
- 27-Berwanger C. S et al. Homocysteine and vascular disease.*Br.J.Surg.*1995;82:726-731
- 28-Selhub J. Et al. vitamin status and intake as primary determinant of homocysteinemia in elderly patients. *JAMA* 1993;(270)2693-2698
- 29-Soria C. Chadeaux B. Et al. Concentrations of Total Homocysteine in plasma in Chronic Renal Failure. *Clin: Chem:* 1990; Vol:36 No:12pp2137
- 30-Ueland P. M. Et al. Plasma Homocysteine, as a risk for vascular disease : plasma levels in health disease and drug therapy. *J.Lab Med* 1989(114);473-501.
- 31-Baulot M. Et al Salivary Homocystein concentrations. *Clin. Chem.* 1992 Vol :38 No:8pp:1504-1505
- 32-Boushey C.J. et al. A quantitative assesment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274:1049-1059
- 33-Ozsan M, Güngör, C et al Chlamydia and atherosclerotic coronary arterial disease in Turkey. *Acta Cardiol* 2000;5:295-300
- 34-Genest J. J. Et al Plasma homocysteinene levels in men with premature coronary artery disease. *J. Am. Coll Cardiol.*1990;16:1114-1119
- 35-Jeremy D. et al. Relation of a common Mutation in Methylenetetrahydrofolate Reductase to plasma Homocysteinene and

- early onset Coronary Artery Disease. *Clinical Biochemistry*. 1998;Vol: No:2pp:95-100
- 36-Malinow M. R. Andrew G.B.et al. Homocysteine, Diet, and Cardiovascular Disease. *AHA Nutrition committee* 1999;178-182
- 37-Nygaard O.Nordrehaug J. E. Refsum E. Et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patient with coronary artery disease *N. Engl. J. Med.* 1997; 337:230-236.
- 38-Jacques P. F. Rosenberg I. Et al Serum homocysteine concentrations in adolescent and adult Americans : result from the third National Health and Nutrition Examination survey(NHANES III) *Am. J. Clin. In pres.*
- 39-Dalery K. Genest J. Selhub J.et al. Homocysteine and coronary artery disease in French Canadian subjects: relation with vitamins B12, B6 pyridoxal phosphate, and folate. *Am. J. Cardiol* 1995; 75:1107-1111
- 40-Malinow M.R. Ducimetiere P. Luc G. et al Plasma homocysteine levels and graded risk for myocardial infarction: findings in two populations at contrasting risk for coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 1996;126:27-34
- 41-Stacey L. A. Ila M.A. Kevin M.A. et al. Homocysteine and Cardiovascular Disease *JABFP* 1998 (Sept-Oct) Vol:11 No:5pp391-398.
- 42-Dierkes J. Bisse E. Nauck M. et al The diagnostic value of serum homocysteine concentration as a risk for Coronary Artery Disease *Clin. Med.* 1998 V.36 N.7 pp453-457
- 43-Önvural B. Aterosklerozda Homosistein ve Vitaminler. *Klinik Biyokimya derneği, ateroskleroz özel sempozyumu program ve özet el kitabı* 1998(4):28
- (41)38- McCully K. S. Homocysteine and vascular disease. *Nature Med.* 1996;(2) 386-389.
- 44-McNeely M. D. Kaplan L. A. Folic acid. *Methods in clinical chemistry: teory, analysis and correlation* 1987:539-542

- 45- Brewster M. A. Kaplan L. A. Vitamins. *Clinical Chemistry: tory analysis and correlation* 1989:760-793
- 46-Saracoğlu Ö. F. Vitaminler. *Temel ve Klinik Bilimler-I* 1996:248-254
- 47-Ridker PM, Cushman M, Stamfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. İnflamation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apperent healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336:973-9
- 48-Patella V, Marino I, Arbustini E, Lamparter-Schummert B, Verga L, Adt m, Marone G. Stem cell factor in mast cells and increased mast cell density in idiopathic and ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1998; 97:971-8
- 49-Saikku P, Leinonen M, Tenkanen I et al. Chronic C.pneumonia infection as risk factor for coronary heart disease in the Helsinki heart study. *Ann Intern Med* 1992; 116:273-8.
- 50-Farsak B, Yıldırım A, Akyön Y et al. Chlamydiapneumonia and helicobacter pylori are present only in human atherosclerotic plaques but not the healthy segments. *Eur Heart J* 1999;20-9
- 51-Robinson K. et al for the European COMAC group: Low circulating folate and viyamin B<sub>6</sub> concentrations: risk factörs for stroke, peripherral vascular disease, and folate. *Am J Cordiol* 1995;75:1107-11
- 52-Graham IM,Daly LE et al.The European Concerted Action Project: Plasma homocysteine as a risk factör for vascular disease. *JAMA* 1997;277:1775-81
- 53-Rob,inson K, Mayer EL, et al: Hyperhomocysteinemia and low pyridoxal phosphate: common and independent reversible risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1995;92:2825-30
- 54-Wu LL, Wu J, Hunt SC et al; Plasma homocysteine as a risk factor for early familial coronary artery disease. *Clin. Chem.* 1994;40:552-61

- 55-Tökgözođlu SL, Alikayıfoğlu M,Atalar et al:Homosistein ve MTHFR genotipininkoroner arter hastalığı risk ve yaygınlığının belirlenmesindeki önemi. Türk Kardiyoloji Der. Arş. 1999;27:598-603
- 56-Aksoy M, Öç M,Aksoy N et al. Bir Türk Kohortunda Plazma homosistein, folat ve B12 vitamini düzeylerinin KAH2da risk faktörü olarak önemi. Türk Kardiyoloji Derneği Ars. 2000;28:481-487
- 57-Kuo CC, Shor A, et al. Demonstration of Chlamydia pneumoniae in atherosclerotic lesions of coronary arteries. J Infect Dis 1993;4:841-849
- 58-Wong Y, Thomas et al. The prevalence of Chlamydia pneumoniae in atherosclerotic and normal blood vessels of patients undergoing redo and first time coronary artery bypass graft surgery. J. Am coll. Cardiol 1999;33:152-156

