

## Homosistein, Vasküler Hastalık ve Tromboz

Dr. Mehmet TURGUT, Dr. Ali BAKAN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓ Arteriosklerozun etiyolojisi ve patogenezi açıklamaya dönük bütün ilerlemelere rağmen, bir çok hastada oluşumunu açıklayacak nedenler bulunmamaktadır. Miyokard infarktüsü olan hastaların birçoğunda sigara içimi, hipertansiyon, diyabetes mellitus, obezite ve hiperkolesterolemi gibi iyi bilinen risk faktörlerinden hiçbiri tespit edilememektedir. Son zamanlarda hiperhomosisteinemin aterosklerozis ve tromboz için bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur. Homosistein, proteinlerin yapısında bulunmayan, remetilasyon ve transsülfürasyon yollarıyla metabolize edilen bir aminoasiddir. Yapılan çalışmalarda, KAH olanların %21'inde, SVH olanların %24'ünde, periferik arter hastalığı olanların %32'sinde ve kontrollerin %2'sinde hiperhomosisteinemi bulunduğu tespit edilmiştir. Hiperhomosisteinemin en sık nedeni metabolizmasında kofaktör olarak görev alan vitamin kofaktörlerin (folik asid, vitamin B<sub>12</sub> ve vitamin B<sub>6</sub>) besinsel eksikliğidir. Halen, vitamin tedavisi ile homosistein seviyelerinin düşürülmesinin klinik etkileri hakkında yeterli bulunmamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Homosistein, vasküler hastalık, arteriosklerozis, tromboz, koroner arter hastalığı

### ✓ Homocysteine, Vascular Disease and Thrombosis

Despite considerable progress in our understanding of atherosclerosis, we cannot entirely explain its occurrence in the general population. Many patients with myocardial infraction have none of the conventional risk factors for coronary artery disease, including hypertension, smoking, diabetes mellitus, hypercholesterolemia and a family history of the disease. An elevated plasma homocysteine concentration has recently been identified as an independent risk factor for atherosclerosis and thrombosis. Homocysteine is a non-protein forming, sulfur amino acid whose metabolism is at the intersection of two metabolic pathways: remethylation and transsulfuration. Hyperhomocysteinemia is detected in 21% of patients with coronary artery disease, % 24 of patients with cerebrovascular disease, 32% of patients with peripheral artery disease and 2% of the control subjects. Nutritional deficiencies in the vitamin cofactors (folate, vitamin B<sub>12</sub> and vitamin B<sub>6</sub>) required for homocysteine metabolism is the most frequent causes of the hyperhomocysteinemia. At present time, however, there is no data on the clinical effect of homocysteine lowering therapy.

**Key words:** Homocysteine, vascular disease, atherosclerosis, thrombosis, coronary artery disease

Arteriosklerozun etiyolojisi ve patogenezi açıklamaya dönük bütün ilerlemelere rağmen, bir çok hastada oluşumunu açıklayacak nedenler bulunmamaktadır. Miyokard infarktüsü olan hastaların birçoğunda sigara içimi, hipertansiyon, diyabetes mellitus, obe-

site ve hiperkolesterolemi gibi iyi bilinen risk faktörlerinden hiçbiri tespit edilememektedir<sup>(1)</sup>. Bu hastalarda bütün çalışmalar bütün bu faktörlerden bağımsız bir risk faktörünü tespit etmeye odaklanmıştır. Son yıllarda herhangi bir risk faktörü tespit edilemeyen ate-

roskleroza hastalarda, hiperhomosisteinemin bağımsız bir risk faktörü olduğu yapılan sayısız çalışmayla ortaya konmuştur<sup>(2,16)</sup>.

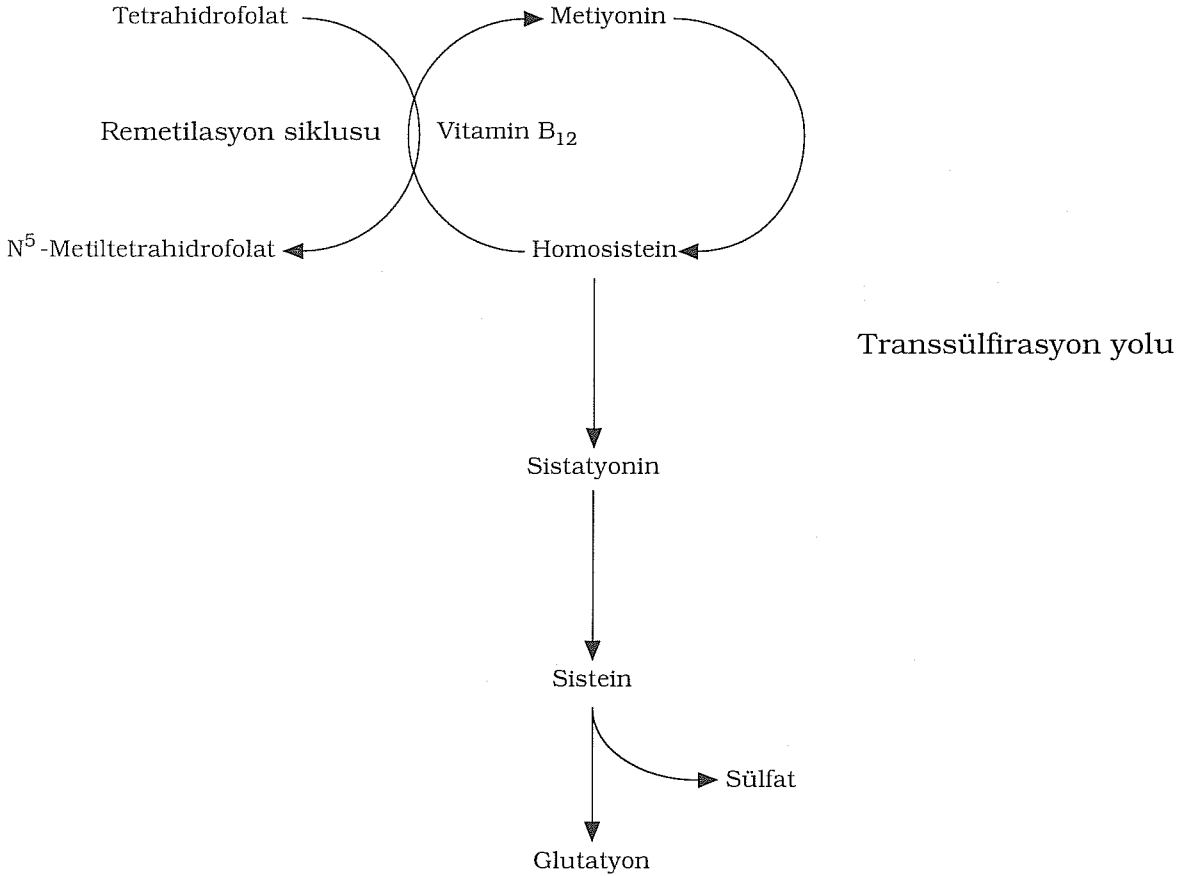
Hiperhomosisteinemi ile vasküler hastalık ve tromboz arasındaki ilişki, ilk olarak bundan yaklaşık 30 yıl önce, Harvard Üniversitesi patoloğlarından Dr. Kilmer S. McCully tarafından doğuştan bir metabolizma hastalığı olan homosistinüri çocuklarda yapılan otopsi çalışmalarında ortaya konmuştur<sup>(3)</sup>. Bu buluş o zamanlar yeteri kadar ilgi görme- se de, daha sonra yapılan çalışmalar da pe- riferik vasküler, serebrovasküler ve koroner arter hastalığında homosistein seviyelerinde artma tespit edilmiştir. Özellikle son yıllarda

homosistein seviyelerinde artma ile vasküler hastalık ve tromboz arasında ilişki olduğunu gösteren pek çok çalışma yayınlanmıştır<sup>(2,4,16)</sup>.

### Homosistein Metabolizması

Homosistein, proteinlerin yapısında bu- lunmayan ve methionin metabolizması sıra- sında tüm dokularda oluşan sülfür içeren bir aminoasiddir. Remetilasyon ve transsülfirasyon siklusu olmak üzere iki ana metabolik yolla metabolize edilir<sup>(4-7)</sup> (Şekil).

Remetilasyon siklusunda homosistein, metionin sentetazın katalize ettiği bir re- aksiyon sonucu methionine dönüşür. Bu re- aksiyonun gerçekleşmesi için homosisteine



Şekil. Homosistein metabolizması.

metil gurubu katılması gerekir. Burada metil vericisi 5,10-metiltetrahidrofolat (MTHF) veya betaindir. MTHF'nin katıldığı reaksiyon tüm dokularda olur ve vitamin B<sub>12</sub>'ye bağımlıdır. Betainin metil vericisi olduğu reaksiyon ise karaciğer ve böbrekte olur ve vitamin B<sub>12</sub>'den bağımsızdır. Methionin, S-adenozilmetionin sentetazın sentezlediği bir reaksiyonla ATP varlığında S-adenozil metiyonine (SAM) dönüşür. SAM bir çok reaksiyonda metil vericisi olarak görev yapar. Bu metilasyon reaksiyonu sonucu S-adenozil homosistein oluşur. Daha sonra S-adenozil homosistein (SAH). SAH hidrolazın katalizlediği reaksiyonla homosisteine dönüşür<sup>(4-7)</sup>.

Eğer ortamda fazla metiyonin varsa veya sistein sentezine ihtiyaç varsa homosistein transsülfirasyon yoluna girer. Bu yolda homosistein, vitamin B<sub>6</sub> bağımlı bir enzim olan sistasyon beta sentetazın katalizlediği bir reaksiyonla, serinle birleşerek sistasyonini oluşturur. Sistasyonin daha sonra pridoksal fosfata bağımlı sistasyoninaz enziminin katalizlediği bir reaksiyonla α-ketoglutarat ve sisteine dönüşür. Sistein, taurin ve inorganik sülfata dönüşür veya değişikliğe uğramadan böbreklerden atılır. Bir kısmı da homosisteinle birleşerek sistein-homosistein mikst disülfidi oluşturur<sup>(4-7)</sup>.

Normalde plazma veya serum homosistein seviyeleri, her ne kadar çeşitli laboratuvarlar arasında bazı farklılıklar gösterse de, ortalama 10 mikromol/L dir. Ancak yaş ve cinsiyete göre bu seviyelerde değişiklik olur. Homosistein plazma veya serumda radioenzimatik assay, gass-kromatografi, mass-spektrofotometri, high performans likid kromatografi ve aminoasid analizörleri ile bakılabilir<sup>(14)</sup>.

#### **Hiperhomosisteineminin Patogenezi**

Hiperhomosisteinemiden, homosistein metabolizmasının remetilasyon veya transsülfirasyon yolunda rol alan enzimlerin defekti

ve bu enzimlerin kofaktörü olan vitaminlerin eksiklikleri sorumludur<sup>(4-7)</sup> (Tablo).

#### **Tablo. Hiperhomosisteinemi Nedenleri**

##### **Genetik**

Cystathionin β-Sentetaz eksikliği  
Metionin Sentetaz eksikliği  
Metilennetetrahidrofolat homosistein  
Metiltransferaz eksikliği

##### **Yaş ve Cinsiyet**

Homosistein konsantrasyonları yaşla artar  
Erkeklerde kadınlardan fazladır

##### **Renal Fonksiyonlar**

Serum kreatini konsantrasyonları yükseldikçe  
homosistein düzeyleri yükselir

##### **Beslenme Durumu**

Vitamin B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub> ve folik asid eksikliği

##### **Sistemik hastalıklar**

Hipotiroidizm, karsinomlar (over, meme, pankreas)

##### **İlaçlar**

Methotrexate, Fenitoin, Teofilin ve Metformin

Bu enzim defektlerinin en klasik olanı kalıtsal bir hastalık olan homosistinüride gözlenen homozigot sistasyonin beta sentetaz (CBS) eksikliğidir<sup>(8)</sup>. Enzim defekti bu enzimi kodlayan genlerdeki mutasyona bağlıdır. Enzim defektine neden olan çok sayıda mutasyon tespit edilmekle birlikte, en sık gözlenenler 8 nolu eksone lokalize 833TC ve 919GA ile 12 no.lu eksonun tam delesyonuna neden olan 1224-2AC mutasyonlarıdır<sup>(15)</sup>. Bu hastalarda plazma homosistein düzeyleri 400 µmol/dl gibi çok yüksek düzeylere çıkabilmektedir. Konjenital homosistinürili hastaların bir kısmı vitamin B<sub>6</sub> tedavisine cevap vermektedir. Hiperhomosisteinemi vakalarının bir kısmından CBS enzimi kodlayan genlerdeki heterozigot defektler sorumludur<sup>(10)</sup>.

Diğer enzimleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar da plazma homosistein düzeylerinde yükselmeye neden olabilir. Bu enzimlere örnek olarak MTHFR (metiltetrahidrofolat redüktaz) verilebilir. MTHFR eksikliğine neden olan 14 mutasyon tespit edilmiştir. 1986 yılında Kaang<sup>(11)</sup> ve arkadaşları MTHFR enziminin termolabil bir varyantını tespit etmiştir<sup>(9,10)</sup>. Etkilenen kişilerin lenfosit ekstraktlarında 46 derecede 5 dakika ısıtmayı takiben enzim aktivitesi normalin %30'una iner. Erken gözlemler termolabil MTHFR mutasyonunun genel populasyonda %5, koroner arter hastalığı olanlarda ise %17 civarında olduğunu göstermiştir<sup>(12)</sup>.

Premenapozal kadınlarda plazma homosistein düzeyleri postmenapozal düzeylere göre %20 oranında düşük olup, bu durum östrojenin ateroskleroza karşı koruyucu etkisini kısmen açıklar<sup>(4,6)</sup>.

Son dönem böbrek yetmezliği vakalarında %83 oranında hiperhomosisteinemi görülmektedir. SDBY'de görülen hiperhomosisteineminin kesin nedeni belli değildir; ancak bir çok mekanizma suçlanmaktadır. Normal böbreğin aminoasid metabolizmasındaki rolü iyi bilinmektedir. Fakat homosisteinin böbreklerden itrahi çok düşük düzeylerde (%2) olduğu için atılımın azalması önemli bir faktör değildir. Böbreklerde homosistein katabolizmasının azalması ve B<sub>12</sub>, folik asid ve B<sub>6</sub> atılımının diyaliz hastalarında artması en önemli mekanizmalar olarak düşünülmektedir<sup>(11,12)</sup>.

Plazma homosistein düzeylerinde artmaya neden olan diğer belki de en önemli faktör vitamin eksiklikleridir. Homosistein metabolizmasında rol alan enzimlerin kofaktörleri olan vitamin B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub> ve folik asidin eksikliği hiperhomosisteineminin en sık nedenidir. Proteinden zengin diyet tüketimi vitamin eksikliklerini egzajere etmektedir<sup>(4)</sup>.

Yaşla birlikte homosistein düzeylerinde

yükselme olmaktadır. Kesin mekanizması bilinmemekle beraber birçok faktör sorumlu tutulmaktadır. Homosistein metabolizmasındaki anahtar enzimlerin aktivitesinde veya kofaktörlerin seviyelerinde azalma belli başlı faktörlerdir. Erkek cinste homosistein düzeyleri, kadınlara göre daha yüksektir. Kadınlarda menapoz sonrası düzeyler, premenapozal seviyelere göre %20 oranında daha fazladır. Bu farklıktan menapoz öncesi seviyeleri yüksek olan cinsiyet hormonları sorumlu tutulmaktadır<sup>(4,6,17)</sup>.

Sigara içimi de plazma homosistein düzeylerinde yükselmeye neden olmaktadır. Bundan plazma tiyol redox durumunun değişmesi ve vitamin seviyelerindeki azalma sorumludur<sup>(6)</sup>.

Bir çok ilaç plazma homosistein düzeylerinde yükselmeye neden olur. Bunlar arasında folik asid metabolizmasıyla etkileşime giren fenitoin ve methotrexate sayılabilir. Teofilin de B<sub>6</sub> vitamini ile etkileşime girerek homosistein düzeylerinde yükselmeye neden olabilir<sup>(4,6)</sup>. Bir oral antidiyabetik olan metformin de homosistein düzeylerinde yükselmeye neden olur<sup>(13)</sup>.

Normalde homosistein plazmada %80 oranında plazma proteinlerine bağlı olarak bulunur. Kalan kısmı ise genellikle 3 şekilde bulunur: a) homosistein dimerleri (homosistein, okside şekli), b) mikst disülfid (homosistein-sistein), c) çok ufak miktarlarda serbest homosistein. Genellikle remetilasyon yolundaki bozukluklarda plazma homosistein düzeylerinde belirgin bir artma olurken, ağızdan verilen methionin sonrası yükselme gözlenmez. Ancak transülfirasyon yolundaki bozukluklarda açlık plazma homosistein düzeyleri hafif artarken, metionin sonrası düzeyler belirgin olarak artar. Bu verilere göre homosistein metabolizmasını değerlendirilirken methionin testini de yapmak gerekir<sup>(4,7,12)</sup>.

Hiperhomosisteinemide vasküler hasar ve

tromboza eğilim mekanizmaları

HH ile tıkaçıcı arter hastalığı, tromboz ve inme arasındaki ilişki bir çok çalışma tarafından ortaya konmuş olsa da, bütün bunlardan tek başına homosisteinin sorumlu olup olmadığı açık değildir<sup>(4)</sup>.

Homosisteinin yaptığı endotel hasarı ve tromboza eğilimi açıklayan mekanizmalar kesin olarak belli olmasa da, muhtemel birçok faktörler ileri sürülmektedir. Bunlar kısaca şöyle özetlenebilir.

Deneysel çalışmalar göstermiştir ki hiperhomosisteinemiye bağlı tromboz eğilimi endotel hasarı ve disfonksiyonundan kaynaklanmaktadır. İnsan ve hayvanlarda yapılan çalışmalar, homosistein endotel hücrelerinde hasara neden olduğu ve bunu sonucu platelet adezyonu, takiben de trombüs oluşumunu arttırdığını göstermiştir<sup>(4,6,15)</sup>.

Hiperhomosisteineminin endotele primer sitotoksik etkisi oksidatif hasar kanalıyla olmaktadır. Homosistein plazmada otooksidasyona uğrayarak hidrojen peroksit ve süperoksit dönüşür. Oluşan bu oksijen derivelere endotel hasarından sorumlu tutulmaktadır. Süperoksit oluşuktan sonra endotel hücre yüzeyinde lipid peroksidasyonunu başlatır ve LDL oksidasyonuna neden olur<sup>(4,18)</sup>.

Son yıllarda yapılan araştırmalar, regülasyonu bozulmuş homosistein metabolizmasının önemli bir ürünü olan homosistein tiyolaktonu ortaya çıkarmıştır. Homosistein tiyolakton LDL ile reaksiyona girerek, LDL-homosistein tiyolakton agregatları oluşturur. Bu da makrofajlar tarafından fagosite edilir ve erken aterosklerotik plaktaki köpük hücrelerine inkorpore olur. Homosistein tiyolakton bu plaklar içinde proteinleri açile eder, dolayısıyla damar duvarındaki oksidatif işlemi arttırarak aterogenezi hızlandırır<sup>(19)</sup>.

Yapılan araştırmalara göre herhangi bir vasküler patoloji olmadan homosisteinin endotele bağlı vazodilatasyonu bozduğunu

göstermiştir. Normal endotelium salgıladığı nitrik oksit sayesinde homosisteini detoksifiye eder. Homosistein düzeylerinde uzun süren yükseklikler endotelial nitrik oksit sentezini bozar. Azalmış nitrik oksit düzeyleride homosisteine bağlı endotel hasarını arttırır<sup>(4,6,20)</sup>.

Homosisteinin otooksidasyonu sonucu süperoksit, hidrojen peroksit ve hidrosil radikali gibi bir çok aktif oksijen türleri ortaya çıkmasına rağmen, hiperhomosisteinemiye bağlı vasküler toksititeden esas olarak hidrojen peroksit sorumludur. Hidrojen peroksit oluşuktan sonra hücre duvarını geçerek, intrasellüler katalaz veya glutatyon peroksidaz tarafından inaktive edilir. Homosistein glutatyon peroksidazı inhibe ederek bu işlemin oluşumunu engeller<sup>(4,6)</sup>.

Homosistein insan ve rat aorta düz kas hücrelerinde proliferasyonu arttırır. Bu etki nitrik oksidin inhibisyonuna bağlı olabileceği gibi, direk olarak siklin A ve D1'in ekspresyonunun indüksiyonuna da bağlı olabilir. Homosisteinle beslenen ratlarda, aortta siklin bağımlı kinaz proteini ve siklin bağımlı kinaz mRNA seviyelerinde artma gözlenmiştir. Aortta artmış kollogen seviyesinin bir göstergesi olan total homosistein ve hidroksiprolin seviyelerinde artma gösterilmiştir<sup>(21-23)</sup>.

Homosistein endotel toksitesine ek olarak tromboz oluşumunu arttırır. Tromboza eğilim endotel hasarı dışında bir çok faktörden kaynaklanmaktadır. Homosistein nonspesifik olarak endotel hücre kültürlerinde prostosiklin sentezini inhibe ederken, faktör V'i aktive eder. Protein C'yi inhibe ettiği, trombomodülinin ekspresyonunun ise down regüle ettiği, 1-5 mmol homosisteininin ise t-PA'yı spesifik olarak bloke ettiği gösterilmiştir. Homosistein trombomodülinin ekspresyonunu azaltır, doku faktörünü indükler ve heparan sülfat ekspresyonunu süprese eder<sup>(4,15)</sup>.

Çocukluk çağında homozigot CBS eksikliğine bağlı homosistinürili hastalarda tromboemboli, serebrovasküler hastalıklar ve ateroskleroz sık görülür. Bu hastalarda tromboemboli A-2 biyosentezi anormal olarak artmıştır. Aspirin verilmesi ise seviyeleri normale getirir<sup>(15)</sup>.

Hiperhomosisteinemi, KAH, SVH, tromboemboli ilişkisi ve diğer hastalıklarla ilişkisi

Hiperhomosisteinemi ile ateroskleroz ve tromboemboli arasındaki ilişki ilk olarak bundan 30 yıl kadar önce McCully tarafından konjenital homosistinürili çocuklarda yapılan otopsi çalışmalarında tespit edilmiştir. CBS eksikliği olan bu hastalarda, arteriosklerozis, tromboembolik komplikasyonlar, iskelet anomalileri, lens ektopisi ve mental retardasyon tespit edilmiştir<sup>(3)</sup>.

Takiben genç ve vasküler problemi olan hastalarda hafif homosisteineminin rolünü araştırmak için bir çok çalışma yapılmış, ancak bu ilişkiyi ortaya koymak 1972 yılında Sardharaw<sup>(24)</sup> ve arkadaşları tarafından hafif hiperhomosisteinemi vakalarının methionin yüklenmesini takiben gösterilebileceğinin tespit edilmesine kadar mümkün olmamıştır. Çünkü sadece açlık homosistein düzeyleri ile hafif yükselmeleri, özellikle heterozigot CBS defektlerini tespit etmek mümkün olmamaktaydı. Bu nedenle o zamanlarda hafif hiperhomosisteinemi vakalarını tespit etmek için methionin yüklemesi yapmak gerekirdi. Bu gelişmelerden sonra başta KAH olmak üzere bir çok hastalığın etiopatogenezinde hiperhomosisteineminin rolü araştırılmaya başlandı.

İlk olarak 1978 yılında Wilcken ve arkadaşları<sup>(25)</sup> koroner arter hastalığı olan kişilerde methionin yüklemesini takiben homosistein düzeylerinde hafif yükselme tespit etmişlerdir. Bu hafif homosisteinemi ile vasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışmadır. Daha sonra KAH, periferik arter

hastalığı ve SVH'la hafif hiperhomosisteinemi arasında pozitif bir ilişki olduğu değişik çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çalışmalarda hiperhomosisteineminin hiperlipidemi, hipertansiyon ve obesite gibi risk faktörlerinden bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. O tarihten bu zamana kadar homosisteinle, vasküler hastalık ve tromboz başta olmak üzere birçok hastalık arasında ilişki olduğunu gösteren sayısız çalışma yapılmıştır. Artık hiperhomosisteineminin hiperlipidemi, hiperkolesterolemi ve sigara gibi bağımsız bir koroner risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Wilcken'in çalışmasını takiben, 1978 yılında Boer's ve arkadaşları<sup>(26)</sup> prematür periferik arteriel ve serebrovasküler hastalığı olan kişilerin % 28'inde metionin yüklenmesi sonrası hiperhomosisteinemi tespit etmişlerdir. Vasküler hastalığı olan kişilerde metionin yüklemesini takiben görülen hiperhomosisteinemin bağımsız bir risk faktörü olduğu, 1991 yılında Clarke<sup>(27)</sup> ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmayla teyid edilmiştir.

Daha sonra metionin yüklemesiyle bir çok merkezde yüzlerce çalışma yapılmıştır. 1994 yılı itibarıyla yapılan bir metaanaliz çalışmasında<sup>(28)</sup> yaklaşık 750 hasta, 200 kontrol kullanılmış ve KAH olanlarda %21, SVH olanlarda % 24, periferik arter hastalığı olanlarda %32 ve kontrollerde %2 hiperhomosisteinemi bulunduğu tespit edilmiştir.

80'li yılların sonuna doğru geliştirilen metodlarla total, sebest ve proteine bağlı homosisteini tespit etmek mümkün olmuştur. Eger açlık homosistein seviyeleri belirgin olarak düşük değilse, bu yöntemle normo veya hiperhomosisteinemi ayırt etmek mümkün olmaktadır. Açlık veya bazal plazma homosistein seviyeleri 1992 yılına kadar 1400 hasta ve 1500 kontrol hastasında bakılmıştır. Koroner arter hastalığı olan kişilerde %10-24, SVH ve periferik arter hastalığında %23-47 ve

kontrollerde %7 oranında hiperhomosisteinemi tespit edilmiştir<sup>(29)</sup>.

1995 yılında Boushey tarafından yayınlanan makale 2500 koroner arter hastası, 900 serebrovasküler, 700 periferik arter hastası ve binlerce koroner arter hastasında yapılan homosistein çalışmalarını analiz etmiştir. Yüksek homosistein düzeylerine göre hastalıkların relatif risk oranlarını hesaplamışlardır. Bu değerler KAH için 1.5-1.9, SVH için 2-3 ve periferik arter hastalığı için 2.9-15.8 olarak bulunmuştur<sup>(30)</sup>.

Ön sonuçları 1995, kesin sonuçları da Haziran 97'de yayınlanan European Concerted Action Project çalışmasında plazma homosistein seviyeleri ve vasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. 60 yaşında altında 750 aterosklerotik vasküler hasta ve 150 kontrol çalışmaya alınmıştır. Bu hasta ve kontrollerde plazma homosistein, vitamin B12, folik asid ve B6 bazal ve metiyonin sonrası bakılmıştır. Homosistein seviyelerinin koroner arter hastalığı diğer risk faktörlerinden bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır<sup>(31)</sup>.

1997 yılında yapılan çalışmaların hepsinde<sup>(32)</sup> plazma homosistein seviyeleriyle periferik arter hastalığı, KAH ve SVH arasındaki pozitif ilişki olduğu tezi desteklenmiştir. Ancak Kasım 97'de yayınlanan (Multiple Risk Factor Interval Trial) MRFIT çalışmasında plazma homosistein düzeyleriyle KAH arasında zayıf bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür<sup>(33)</sup>.

Yaşlı koroner arter hastalarında plazma homosistein düzeyleri ile ilgili çalışmalarda fikir birliği yoktur. Bots ve arkadaşlarının yaptığı ve 1997'de yayınlanan Rotterdam çalışmasında<sup>(34)</sup>, 55-74 yaş grubunda hiperhomosisteinemi ile koroner arter hastalığı arasında pozitif ilişki bulunurken, 75 yaşın üstündeki hastalarda ise böyle bir ilişki gösterilememiştir. Ancak sonuçları 1 ay sonra yayınlanan bir çalışmada ise 35 yaşlı ko-

roner arter hastalığı homosistein düzeyleri arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Yaşlı erkek koroner arter hastalarında %43 hiperhomosisteinemi tespit edilirken, bu oran koroner arter hastalığı olmayanlarda %18 civarında bulunmuştur. Yaşlı bayanlarda ise bu oranlar KAH olanlarda %37, olmayanlarda ise %12 civarında bulunmuştur.

Yüksek homosistein seviyeleriyle izole sistolik hipertansiyon arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur<sup>(36)</sup>.

Sonuç olarak, hiperhomosisteinemi koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörüdür. Birkaç istisna hariç yapılan tüm çalışmalar bu konuda hem fikirdir.

Mc Cully'nin ilk orjinal makalesinde<sup>3</sup> tespit ettiği gibi hiperhomosisteinemi vakalarında tromboz ve tromboza eğilim siktir. Hernekadar homosisteinüri vakalarındaki vasküler komplikasyonların %50'sini venöz trombozlar<sup>(37)</sup> oluştursada, venöz trombozla homosisteinemi arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar arteriel hastalıkla ilgili olanlara göre daha azdır. Bu çalışmalardan bir kısmı da venöz trombozla hiperhomosisteinemi arasında pozitif bir ilişki gösterememiştir. Brattstrom ve ark<sup>(38)</sup>, 1991 yılında 42 venöz trombozlu hastalarda yaptıkları çalışmada, tromboza eğilimle plazma homosistein seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır. Benzer sonuçlar Amundsen ve arkadaşlarının<sup>(39)</sup> 35 hasta üzerinde yaptığı çalışmalarda elde edilmiştir. Ancak yapılan diğer çalışmalarda venöz trombozla plazma homosistein düzeyleri arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Bienvenue ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada<sup>40</sup> venöz trombozu olan hastalarda %30.4, arteriel trombozu olan hastalarda ise %37.5 oranında hiperhomosisteinemi tespit edilmiştir. Falcon ve arkadaşları<sup>41</sup> venöz trombozu olan hastalarda %8.8 oranında açlık, %17.7 oranında

metionin sonrası hiperhomosisteinemi tespit etmişlerdir. Çeşitli hasta gurublarında yapılan birçok çalışmada venöz trombozla hiperhomosisteinemi arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur.

Aktive protein C rezistansı vakalarında olduğu gibi, bütün homosisteinemi vakalarında tromboza eğilim görülmemektedir. Muhtemelen hiperhomosisteinemi vakalarında, tromboza eğilim oluşturan ek bir veya birkaç faktör mevcut olabilir. Hiperhomosisteinemi ile beraber en sık görülen koagülasyon anomaliisi faktör V Leidendir. Yapılan birçok çalışma hiperhomosisteinemi ile faktör V Leidenin birlikte görülme sıklığının arttığını göstermiştir<sup>(42,43)</sup>.

Yukarıda bahsedilen durumların dışında birçok hastalığın etiopatogenezinde hiperhomosisteinemi suçlanmaktadır. Bunlar arasında spontan düşükler, abruptio plasenta, preterm doğumlar, düşük doğum ağırlıkları, nörol tüp defektleri, osteoporozis, diabetik mikroangiopati, nöropsikiyatrik hastalıklar ve premenstürel sendrom sayılabilir.

Bunlardan özellikle nörol tüp defektleri ile folat metabolizmasındaki bozukluk arasındaki ilişki dikkat çekicidir. Doğum öncesi ve doğum sırasında folat verilmesiyle nöral tüp defektlerinin %70'i önlenmektedir. Bunların bir kısmından MTHFR enzimidaki termolabil mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır. MTHFR enzimidaki bu mutasyon yapılan bir araştırmaya göre populasyonun %11'inde bulununmaktadır<sup>(44)</sup>.

### Hiperhomosisteinemide Tedavi

Plazma homosistein düzeylerinde yükselme sıklıkla, homosistein metabolizmasında rol alan enzimlerin kofaktörü olan vitaminlerin eksikliğine bağlıdır. Hiperhomosisteineminin arterioskleroz riskini arttırdığı düşünülürse, verilecek vitamin tedavisinin koroner arter hastalığı ve tromboemboliye bağlı

mortalite ve morbititeyi azaltması beklenir. Vitamin desteği vakaların büyük çoğunluğunda plazma homosistein düzeylerini azaltır. Yapılan bir metaanaliz çalışmasında verilen folik asid desteğinin arterioskleroz ve tromboemboliye bağlı mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir<sup>(15)</sup>.

Konjenital homosistinürili hastalarda verilen yüksek doz B6 vitaminin homosistein düzeylerini azaltmaktadır<sup>(15)</sup>.

Ancak verilen vitamin desteğinin uzun dönemde koroner arter hastalığı ve tromboemboliye bağlı mortaliteyi azalttığını kesin olarak söyleyebilmek için, daha kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır<sup>(15)</sup>.

Geliş tarihi : 16.02.1998

Yayına kabul tarihi : 09.07.1998

Yazışma adresi:

Dr. Mehmet TURGUT

Denizevler 349/8

Atakum/SAMSUN

### KAYNAKLAR

1. Thompson GR, Wilson PW. Koroner risk faktörleri. 1995. Science Press, Turgut Yayıncılık, İstanbul
2. Boers GHJ. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for arterial and venous disease. A review of evidence and relevance. *Thromb Haemost* 1997; 78: 520-522
3. McCully KS:Vascular pathology of homocysteinemia: Implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111
4. Welch NG, Upchurch RG and Lascalo J. Homocysteine, oxidative stress, and vascular disease. *Hospital practice* 1997; 32: 81-92
5. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. *Harper's Biochemistry*. Appleton&Lange Norwalk, Connecticut/San Mateo, California. 1988
6. Moghadasi MH, Manus BM, Frohlich JJ. Homocysteine and coronary artery disease: clinical evidence and genetic and metabolic background. *Arch Intern Med*.1997; 157: 2299-2308
7. Selhub J, Miller JW. Pathogenesis of



- homocysteinemia: interruption of the coordinate regulation by S-adenosylmethionine of remethylation and transsulfuration of homocysteine. *Am J Clin Nutr* 1991; 55: 131-138
8. Mudd SH, Skovby F, Levy HL et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine- $\beta$ -synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985; 37:1-31
  9. Kaang SS, Zhou J, Wong PW et al. Intermediate homocysteinemia: a thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet* 1988; 43: 414-421
  10. Rozen R. Genetic predisposition to hyperhomocysteinemia: deficiency of methylenetetrahydrofolate reductase. *Thromb Haemostasis* 1997; 78: 523-526
  11. Bauer FW et al. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int* 1997; 52: 10-20
  12. Dennis VW, Nurko S, Robinson K. Hyperhomocysteinemia: detection, risk assessment. *Thromb Haemostasis* 1997; 6:483-488
  13. Carlsen SM, Folling I, Grill V et al. Metformin increases total serum homocysteine levels in non-diabetic male patients with coronary heart disease. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 57:521-527
  14. Cheng TO. Standardization (external and internal) of HPLC assay for plasma homocysteine. *Clin Chem* 1997; 43:1653-1655
  15. D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood* 1997; 90: 1-11
  16. Boushey C, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1995; 274: 1049-1057
  17. Selhub J et al. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993; 270:2693
  18. Loscalzo J: The oxidant stress of hyperhomocysteinemia. *J Clin Invest* 1996; 98: 24
  19. Jakubowski H: Metabolism of homocysteine thiolactone in human cell cultures: Possible mechanism for pathological consequence of elevated homocysteine levels. *J Biol Chem*. 1997; 272: 1935
  20. Stamler JS et al. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1993; 308: 91
  21. Tsai JC, Wang H, Perrella MA et al: Induction of cyclin A gene expression by homocysteine in vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1996; 7: 146-153
  22. Lubec B, Arbeiter K, Hoeger H, Lubec G. Increased cyclin dependent kinase in aortic tissue of rats fed homocysteine. *Thromb Haemostasis* 1996; 75: 542-545.
  23. Lubec B, Labudova O, Hoeger H et al. Homocysteine increases cyclin-dependent kinase in aortic rat tissue. *Circulation* 1996; 94: 2620-2625
  24. Sarddharwalla IB, Fowler B, Robinson AJ et al. Detection of heterozygotes for homocystinuria. *Arc Dis Child*. 1974; 49: 553-559.
  25. Wilcken DEL, Wilcken B. The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. *J Clin Invest*. 1976; 57: 211-215.
  26. Boers GHJ, Smals AGH, Trijbels JMF et al. Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease. *N Eng J Med*. 1985; 313: 709-715.
  27. Clarke R, Daly L, Robinson K et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Eng J Med* 1985; 313: 709-715.
  28. Boers GHJ. Hyperhomocysteinemia: a newly recognized risk factor for vascular disease. *Neth J Med* 1994; 45:34-41.
  29. Ueland PM, Refsum H, Brattström L. Plasma homocysteine and cardiovascular disease. In: Francis RB Jr (eds) *Atherosclerotic cardiovascular disease, hemostasis, and endothelial function*. New York: Marcel Dekker, 1992; pp 183-236
  30. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA*. 1995; 274: 1049-1057.

31. Graham IM, Daly LE, Refsum HM et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997; 11: 1775-1781.
32. Montalescot G, Ankri A, Chadeaux-Vekemans B et al. Plasma homocysteine and the extent of atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 1997; 60: 295-300.
33. Evans RW, Shaten BJ, Hempel JD et al. Homocyst (E)ine and cardiovascular disease in Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1944-1953.
34. Bots ML, Launer LJ, Lindemans J et al. Homocysteine, atherosclerosis and prevalent cardiovascular disease in the elderly: The Rotterdam Study. *J Intern Med* 1997; 242: 339-347.
35. Aronow WS, Ahn C. Association between plasma homocysteine and coronary artery disease in older persons. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1216-1218.
36. Sutton-Tyrrel K, Bostom A, Selhub J, Zeigler-Johnson C. High homocysteine levels are independently related to isolated systolic hypertension in older adults. *Circulation* 1997; 96: 1745-1749.
37. Hirsh J, Prins MH, Samama M. Approach to the thrombophilic patient, in Colman RW et al (ed). *Hemostasis and Thrombosis: Basic and Clinical Practice*. Philadelphia: Lippincott Company 1994; p 1543
38. Brattstrom L, Tengborn L, Lagerstedt C et al. Plasma homocysteine in venous thromboembolism. *Haemostasis* 1991; 21: 51-57.
39. Amundsen T, Ueland PM, Waage AA. Plasma homocysteine levels in patients with deep venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1321-1323.
40. Bienvenue T, Ankri A, Chadeaux B et al. Elevated total plasma homocysteine, a risk factor for thrombosis; relation to coagulation and fibrinolytic parameters. *Thromb Res* 1993; 70: 123-129.
41. Falcon CR, Cattaneo M, Panzeri D et al. High prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with juvenile thrombosis. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1080-1083.
42. Mandel H, Brenner B, Berant M et al. Coexistence of hereditary homocystinuria and factor V Leiden- effect on thrombosis. *N Eng J Med* 1996; 334: 763-768.
43. D'Angelo A, Fermo I, Viganò et al. Coexistence of hereditary homocystinuria and factor V Leiden- effect on thrombosis. *N Eng J Med* 1996; 335: 288.
44. Wilcken DE. MTHFR 677 C T mutation, folate intake, neural-tube defect, and risk of cardiovascular disease. *Lancet* 1997; 350: 603-604.

