

# İnmeli Popülasyonda Akut Dönemde Plasma Homosistein, Folat, Vitamin B12, Protein C Ve Protein S Düzeyleri

**Dr. M. Fazıl Genç**

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

**Doç. Dr. Sibel Karşıdağ**

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Şef Yardımcısı

**Doç. Dr. Feriha Özer**

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Klinik Şefi

**Uzm. Dr. Yasemin Döventaş**

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Kliniği

**Uzm. Dr. Macit Koldaş**

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Klinik Şefi

İletişim:

Sibel Karşıdağ

Başak Şehir 2. Etap

D141 Daire:19

İkitelli/İSTANBUL

Tel : 0212 529 44 00 / 1430

Fax: 0212 589 62 29

E-mail: karsidags@yahoo.com



## İnmeli Popülasyonda Akut Dönemde Plasma Homosistein, Folat, Vitamin B12, Protein C Ve Protein S Düzeyleri

**ÖZET** Günümüzde serebrovasküler hastalıklarda hiperhomosisteinemi sıklığıyla ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışma bu gözlemi teyit etmeyi amaçlamıştır. Plasma homosistein konsantrasyonu sağlıklı kontrol grubuna göre strok grubunda önemli derecede yüksek bulunmuştur ( Hasta grubu:

19.29.4, Kontrol grubu: 154,  $p=0.006$ ). Hasta grubunda plasma folat düzeyi, protein C ve S düzeyleri kontrol grubuna göre önemli düzeyde düşük bulunmuştur, ancak vitamin B12 düzeyi kontrol grubundan anlamlı farklılık göstermemiştir. Hiperhomosisteinemi stroklu 96 hastanın 20'sinde saptanmıştır (%21). Homosistein konsantrasyonu kan folat ve plasma kreatinin düzeyi ile korele bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** inme, homosistein, folat, vitamin B12, protein C, protein S.

## Plasma Homocystein, Vitamin B12, Folate, Protein C And S Levels In Stroke Population At Acute Stage

**ABSTRACT** Currently, there had been so many studies about frequency of hyperhomocysteinemia in cerebrovascular disease. This study confirms this observation. Plasma homocysteine concentration was significantly increased in stroke group than the healthy control group ( Patient group: 19.29.4,

Control group: 154,  $p=0.006$ ). In patient group, plasma folate level, protein C and S levels were significantly lower than the control group but serum vitamin B12 level was not found different from control group. Hyperhomocysteinemia was present in 20 of 96 patient with stroke (21%). Homocysteine concentration correlated the values for blood folate and plasma creatinine level.

**Key Words:** stroke, homocystein, folate, vitamin B12, protein C, protein S

### GİRİŞ

İskemik inme risk faktörleri içinde aterotromboza eğilim oluşturan faktörler ve embolizme yol açan faktörler ön planda yer almaktadır. Bu faktörlerin bir kısmı tedavi edilebilir olması nedeniyle, önem taşımaktadır. Aterotromboza eğilim oluşturan risk faktörleri içinde homosistein son yıllar içinde gündeme oturmuştur ve tedavi edilebilir olması nedeniyle önem arz etmektedir (33,35,50, 55).

Çalışmamızda inmeli olgularda total homosistein düzeyi ve homosistein metabolizmasında önemli rol alan vitamin B12, folik Asit düzeylerinin araştırılması, hiperhomosisteinemi ile protein C ve S düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır.

### MATERYEL METOD

2001 - 2002 tarihleri arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji kliniğinde iskemik ve/veya hemorajik serebrovasküler hastalık tanısı ile yatırılan ve olayın ilk haftası içinde bulunan 96 hasta prospektif olarak çalışmaya alınmıştır.

Tüm hastalarda, biyokimyasal tetkikler, EKG, bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT), transtorasik ekokardiyografi (TTE) ve karotis-vertebral dopler USG incelemeleri yapılmıştır. Herhangi bir hastalık tanımlamayan, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 48 birey kontrol grubu olarak seçilmiştir. Subaraknoid kanama, yer kaplayan lezyon, enfeksiyon gibi nedenlere bağlı serebrovasküler olaylar çalışma dışı bırakılmıştır. Herhangi bir nedenle vitB6, vitB12 ve folat içeren preperat ve methotrexate yada benzeri etki gösteren ilaç alımı tanımlayan hastalar, renal, hepatik yetmezliği olan hastalar ve tetkik yapılamayan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Hastalar yaşlarına göre 3 gruba ayrılmıştır : 28 - 40 yaş arası birinci grup, 42-60 yaş arası ikinci grup, 62-90 yaş arası üçüncü grup. Bütün hastalar hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), hiperkolesterolemi, hipertrigiliseridemi, kalp hastalıkları, periferik damar hastalığı, sigara kullanımı ve ailede inme öyküsü açısından değerlendirilmiştir.

Önceden saptanmış hipertasyonu olan hastalar ve antihipertansif ilaç kullanan hastalar yada klinikte yattığı süre içinde arter kan basıncı 140/90 mmHg üzerinde olan hastalar hipertansif olarak kabul edilmiştir (23).

Önceden DM tanısı almış, antidiabetik ilaç kullanan hastalar yada klinikte yattığı süre içinde açlık kan şekeri 140mg/dl üzerinde seyreden hastalar diabetik olarak kabul edilmiştir (10).

Her hasta için total kolesterol ve trigliserid değerleri ölçülmüştür, >200 mg/dl olan hastalar hiperkolesterolemi (+) ve hipertrigliseridemi (+) olarak gruplandırılmıştır (48).

EKG bulguları; normal, sol ventrikül hipertrofi bulguları, myokard infaktüsü (MI), ve atrial fibrilasyon olarak gruplandırılmıştır.

Etyolojik olarak inmeler TOAST sınıflamasına göre geniş arter aterosklerozu, kardiyoembolizm, küçük arter oklüzyonu, diğer belirlenebilen etyolojiler ve sebebi belirlenemeyen inmeler olmak üzere 5 grupta toplanmıştır (1).

Hastalardan inme gelişiminden sonra ilk hafta içinde alınan kanda homosistein, vitamin B12 ve folik asit düzeyleri "Chemiluminescent Enzyme

Immunoassay" metoduyla BİODPC'nin İMMULİTE 2000 hormon analizöründe günlük olarak çalışılmıştır. Protein C ve protein S düzeyleri ise sitratlı tüpe alınan 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek -20°C de dondurularak saklanan plazma örneklerinde "The Binding Site" firmasının hazırlamış olduğu plaklarla Oudein'in tek çizgisel, immunodifüzyon tekniğinden Manchini'nin geliştirdiği basit radial immunodifüzyon tekniğine göre çalışılmıştır (21,38,46,54).

Grupların istatistiki karşılaştırmasında parametrik verilerde Student-t testi, parametrik olmayan verilerde ki-kare testi kullanılmıştır.

### BULGULAR

Çalışmaya alınan 28-90 yaşları arasında 96 inmeli hastanın ve 48 kontrol grubunun demografik özellikleri, homosistein, vitamin B12, folik asit, protein C ve S değerleri tablo 1' de gösterilmektedir (Tablo 1).

Görüldüğü gibi hasta grubunda homosistein anlamlı derecede yüksek, buna karşın folik asit, protein C ve S değerleri kontrol grubundan

**Tablo 1:** Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri, homosistein, vit B12 , folik asit, protein C ve S düzeyleri

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p
Denek Sayısı	96	48	
Yaş ortalaması (yıl)	64,5 ± 13 (28-90)	61 ± 8 (45-79)	0,1
K/E	46/50	23/25	0,5
Homosistein (mol/L) (min-mak)	19,2 ± 9,4 (3-50)	15 ± 4 (7-33)	0,006 *
Vit B12 (min-mak) (pmol/l)	312 ± 140 (100-976)	295 ± 133 (144-804)	0,4
Folik asit (min-mak) (ng/ml)	5,6 ± 4,5 (1,1-24)	7,3 ± 3 (1-19)	0,02 *
Protein C (min-mak) (mg/L)	2,05 ± 0,8 (0,42-6,35)	2,6 ± 0,8 (1-5)	< 0,0001 *
Protein S (min-mak) (mg/L)	11,7 ± 8,4 (1,4-37,8)	18 ± 8 (4-37)	< 0,0001 *

\* p < 0,05

anlamli derecede düşük bulunmuştur. **Tablo 2'** de hasta grubunda diğ er risk faktörlerinin dağılımı görülmektedir. HT,DM, hiperkolesterolemi önde gelen risk faktörleri olarak dikkat çekmektedir.

Çalışmamızda kontrol grubunun ortalama homosistein düzeyi  $15 \pm 4$   $\mu$ mol/l olarak saptanmıştır. Ortalama değ ere 2 standart sapma ekleyerek homosistein sınır değ eri olarak 23  $\mu$ mol/L değ eri saptanmış ve bu değ er ve üzerindeki homosistein değ erleri anormal olarak kabul edilmiştir. Bu değ erlendirmeye göre 96 hastanın 20'sinde hiperhomosisteinemi saptanmış ve inmeli hasta grubumuzda hiperhomosisteinemi saptanma oranı %21 olarak belirlenmiştir.

**Tablo 3'**de etyolojik gruplandırma ve bu gruplarda hiperhomosisteinemi saptanma oranı görülmektedir. Herbir gruba düş en hasta sayısı az olmakla birlikte geniş arter, kardiyembolik grup ve sebebi bilinmeyen inmelerde hiperho-

mosisteinemi oranı diğ er gruplara göre yüksektir ancak istatistiki karşılaştırmada anlamlı fark saptanmamıştır (p:0.17).

**Tablo 4'** de yaş a göre 3 gruba ayrılan hasta grubunda ( Grup I yaş aralığı:28-40, grup II yaş aralığı: 41-60, grup III yaş aralığı: 61-90 ) demografik özellikler ve laboratuvar parametrelerinin dağılımı görülmektedir.

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'de homosistein düzeyi kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( sırasıyla p: 0.005, p:0.004, p:0.01). Vitamin B12 düzeyleri ve folik asit düzeyleri kontrol grubundan istatistiki düzeyde anlamlı farklılık göstermemiştir, ancak tüm yaş gruplarındaki hastalarda folik asit düzeyleri kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur. Protein S düzeyi, Grup 1'de kontrol grubundan anlamlı derecede düşük (p: 0.03), Grup 3'de ise gerek

**Tablo 2:** Hasta grubunda saptanan risk faktörleri

	%	%	
Hipertansiyon	58,3	Ailede SVH	9,4
Diabetes Mellitus	22,9	Özgeçmişte SVH	14,6
Hiperkolesterolemi	17,7	Kalp yetmezliği	16,7
Sigara	12,5	Miyokard enfarktüsü	6,3
Alkol	4,2	İskemik kalp hastalığı	9,4
Obezite	14,6		

**Tablo 3:** Etiyolojik nedene göre olgu dağılımları ve hiperhomosisteinemi saptanma oranı

	%	n	Hiperhomosisteinemi saptanan hasta sayısı n	Hiperhomosisteinemi saptanan hasta yüzde oranı %
Geniş Arter Hastalığı	6,3	6	2	33
KE inme	16,7	16	5	31
Laküner infarkt	11,5	11	2	18
Birden çok sebepli inme	14,6	14	2	14
Sebebi bilinmeyen inme	31,3	30	8	27
Hemorajik SVH	19,8	19	1	5

**Tablo 4:** Yaş gruplarına göre risk faktörleri ve laboratuvar parametreleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Kontrol Grubu
Hasta sayısı	8	26	62	48
Yaş ortalaması (min-mak)	33,3 ± 4,3 (28-40)	54,1 ± 4,8 (42-60)	72,8 ± 6,4 (62-90)	61 ± 8 (45-79)
Hipertansiyon (%)	12,5	65,4	61,3	
Diabetes Mellitus (%)	0	31	23	
Hiperkolesterolemi (%)	12,5	23,1	16	
Sigara kullanımı (%)	37,5	19,2	6,5	
İskemik kalp hastalığı(%)	12,5	8	10	
Myokard enfarktüsü(%)	0	8	6,5	
Ailede SVH öyküsü(%)	0	4	13	
Özgeçmişte SVH öyküsü(%)	0	23	13	
Kalp Yetmezliği(%)	0	15,4	19,4	
Alkol(%)	0	11,5	1,6	
Obezite(%)	12,5	15	14,5	
AKŞ(mg/dl)	91,2 ± 39	202,6 ± 146	146,4 ± 76,5	
Kreatinin(mg/dl)	0,9 ± 0,2	1,1 ± 0,3	1,02 ± 0,3	
Kolesterol(mg/dl)	160,5 ± 37	201 ± 38	184,8 ± 49,2	
Trigliserid(mg/dl)	151,6 ± 96	150 ± 85	114,7 ± 51,6	
HDL(mg/dl)	38,1 ± 7	38,9 ± 15	40,5 ± 20,3	
LDL(mg/dl)	91 ± 26	132 ± 37	115,9 ± 43,5	
VLDL(mg/dl)	32 ± 19,7	30,7 ± 17,2 (7-50)	22,7 ± 10,2	
Homosistein(mol/L)	23 ± 16 (7-50)	20,3 ± 10,2 (7-50)	18,3 ± 7,8 (3-40,9)	15 ± 4 (7-33)
Vit B12(pmol/l)	255 ± 95 (151-473)	310 ± 89 (176-563)	320 ± 160 (100-976)	295 ± 133 (144-804)
Folik asit(ng/ml)	4 ± 4,8 (1-15)	5,6 ± 5 (1-24)	5,94 (1-24)	7,3 ± 3 (1-19)
Protein C(mg/L)	2,2 ± 1	2,1 ± 1,1	1,9 ± 0,7	2,6 ± 0,8
Protein S(mg/L)	10 ± 9	14,1 ± 9,3	10,9 ± 7,9	18 ± 8

Protein C gerek Protein S düzeyleri kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p < 0,0001$ ) (Tablo 5,6,7).

Hasta grubunda homosistein düzeyi ile diğer laboratuvar parametrelerinin arasındaki korelasyon analizi Tablo 8'de görülmektedir. Homosistein düzeyi ile kreatinin düzeyi arasında anlamlı pozitif

korelasyon, folik asit düzeyi ile homosistein düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır.

Hasta grubunda diğer demografik özellikler ve risk faktörleri ile hiperhomosisteineminin birlikteliği değerlendirildiğinde aşağıda belirtilen oranlar saptanmıştır:

**Tablo 5:** Genç yaş grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılması

	<b>Grup 1</b> (yaş > 40, n=8)	<b>Kontrol</b> (n=48, K/E=23/25)	<b>P</b>
Homosistein	23 ± 16	15 ± 4	0.005 *
Vit B12	255 ± 95	295 ± 133	0.3
Folik asit	4 ± 4.8	7.3 ± 3	0.1
Protein C	2.2 ± 1	2.6 ± 8	0.4
Protein S	10 ± 9	18 ± 8	0.03 *

**Tablo 6:** Orta yaş grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılması

	<b>Grup 2</b> (40 < yaş < 60, n=26)	<b>Kontrol</b> (n=48, K/E=23/25)	<b>P</b>
Homosistein	20.3 ± 10	15 ± 4	0.004 *
Vit B12	310 ± 89	295 ± 133	0.5
Folik asit	5.6 ± 5.1	7.3 ± 3	0.16
Protein C	2.1 ± 1	2.6 ± 8	0.1 *
Protein S	14.1 ± 9	18 ± 8	< 0.0001 *

**Tablo 7:** İleri yaş grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılması

	<b>Grup 3</b> (yaş > 60, n=62)	<b>Kontrol</b> (n=48, K/E=23/25)	<b>P</b>
Homosistein	18.3 ± 7	15 ± 4	0.01 *
Vit B12	320 ± 160	295 ± 133	0.3
Folik asit	5.9 ± 4	7.3 ± 3	0.06
Protein C	1.9 ± 0.6	2.6 ± 8	< 0.0001 *
Protein S	11 ± 8	18 ± 8	< 0.0001 *

**Tablo 8:** Homosistein düzeyi ile diğer laboratuvar parametreleri arasında korelasyon analizi

	Homosistein düzeyi	P
AKŞ	- korelasyon	0.27
Kreatinin	+ korelasyon	<0.001*
Total kolesterol	+ korelasyon	0.94
Trigliserid	+ korelasyon	0.23
HDL kolesterol	- korelasyon	0.37
LDL kolesterol	+ korelasyon	0.77
VLDL kolesterol	+ korelasyon	0.24
Vit B12	- korelasyon	0.33
Folik asit	- korelasyon	0.01*
Protein C	- korelasyon	0.4
Protein S	- korelasyon	0.55

Hasta grubunda erkek hastalarda hiperhomosisteinemi oranı %28; kadınlarda %13 bulunmuştur (p=0,04). Obez olan hastalarda hiperhomosisteinemi oranı %43, olmayanlarda ise %17 olarak bulunmuştur (p=0,04). Hipertansiyonlu hastalarda hiperhomosisteinemi oranı %25, hipertansiyon olmayan grupta ise %15,4 olarak bulunmuştur (p=0,27). DM' li hastalarda hiperhomosisteinemi oranı %23, DM li olmayan grupta ise %20 olarak bulunmuştur (p=0,73). Hiperkolestolemlili hastalarda hiperhomosisteinemi oranı %35, hiperkolestolemlili olmayan grupta ise %20 olarak bulunmuştur (p=0,15). Sigara içen hastalarda hiperhomosisteinemi oranı %33, sigara içmeyenlerde ise %19 olarak bulunmuştur (p=0,32). İKH'lı hastalarda hiperhomosisteinemi oranı %33, İKH'lı olmayanlarda ise %20 olarak bulunmuştur (p=0,39). MI geçiren hastalarda hiperhomosisteinemi oranı %33, MI geçirmeyenlerde ise %20 olarak bulunmuştur (p=0,49). Ailede SVH öyküsü hastalarda hiperhomosisteinemi oranı %11, olmayanlarda ise %22 olarak bulunmuştur (p=0,39).

Kalp yetmezliği olan hastalarda hiperhomosisteinemi oranı %31, olmayanlarda ise %19 olarak bulunmuştur (p=0,25). Özgeçmişte SVH öyküsü hastalarda hiperhomosisteinemi oranı %21, olmayanlarda ise %21 olarak bulunmuştur (p=0,93).

Alkol kullanan hastalarda hiperhomosisteinemi oranı %25 kullanmayanlarda ise %21 olarak bulunmuştur (p=0,89).

### TARTIŞMA

Homosistein, proteinlerin yapısına katılmayan, kükürtlü bir aminoasittir. Normal olarak diyetle alınmaz, vücuttaki tek kaynağı esansiyel bir aminoasit olan metionindir (12). Plazmada %70'i albümine bağlı, diğer kısmı serbest halde bulunur (55). Serbest halde bulunan kısım stabil değildir, hemen homosistin ve sistein-homosisteine dönüşür (50). Total homosistein düzeyi plazmada gerek bağlı halde olan homosistein gerekse serbest halde bulunan homosistin ve sistein-homosistein gibi disülfid bileşiklerini kapsar (32,55). Homosisteinin hücre içindeki metabolizması, remetilasyon ve transsülfürasyon yolu ile sağlanır. Homosistein metabolizması bazı vitaminlerle yakından ilişkilidir, remetilasyon yolunda B12 vitaminine bağımlı enzimler, transsülfürasyon yolunda B6 vitaminine bağımlı enzimler rol alır (19).

Bu enzimlerin fonksiyonlarının normal düzeyde olması, aktiviteleri için vitamin B12, vitamin B6 ve folik asidin beslenme ile yeterli oranda alınması gereklidir. Yine homosistein metabolizmasındaki önemli faktörlerden birisi de böbrek fonksiyonlarıdır. Homosistein esas olarak böbrekler yoluyla vücuttan atılmaktadır. Dolayısıyla homosistein metabolizması normal olsa da böbrek fonksiyonlarının bozulması homosisteinin kanda birikmesine neden olacaktır (5,11,25,40). Homosistein metabolizmasındaki değişiklikler pek çok ateroskleroz, tıkaçıcı tip vasküler hastalık, iskemik kalp hastalığı, inme, periferik arteriyel tıkaçıcı hastalık, venöz tromboz, malignite ve nöral tüp defekti gibi patolojilerde bir risk faktörü olarak görülmektedir (6,9,13,14,18,20,28,29,31,34,35,37,46,49,53).

1969 yılında homosisteinin koroner kalp hastalığına (KAH) neden olabileceğini ilk kez dile getiren Kilmer McCully'dir (33). 1990 yılında McCully'nin çalışmalarında ve daha sonra yapılan bir çok çalışmada yüksek serum homosistein düzeylerinin ateroskleroz, serebrovasküler hastalık ve koroner hastalık ile ilişkisi saptanmıştır (4,6,7,13,15,20,26,28,35,41,43,44,50,55).

Normal total plazma homosistein konsantrasyonu açıklık durumunda 5-15 micromol/L



arasındadır (50). Bazı yayınlarda 12-15 micromol/L arasındaki değerler "sınır" olarak kabul edilir (46). Bu değerler yaşla birlikte artış gösterir, erkeklerde ve menapoz sonrası kadınlarda daha yüksektir (2). Kang ve ark., 15-30 µmol/L arasını hafif, 30-100 µmol/L arasını orta, 100 mol/L'nin üzerini de ağır hiperhomosisteinemi olarak sınıflandırmışlardır (28). Açlıkta normal homosistein konsantrasyonuna sahip kişilerde yine de hiperhomosisteinemiden şüphe ediliyorsa oral metionin yükleme testi yapılabilir. Bu testte metionin verilmeden önce ve 100 µmg/kg oral olarak verildikten sonra 6. veya 8. saatlerde kan homosistein düzeyleri ölçülür. Eğer metionin yüklemesinden sonra ölçülen homosistein konsantrasyonu kontrol grup ortalaması +2 standart sapma (SD) değerinden daha fazla ise hiperhomosisteinemi olarak kabul edilir (2,50).

Bizim çalışmamızda kontrol grubunun ortalama homosistein düzeyi  $15 \pm 4$  µmol/l olarak saptanmıştır. (Ortalama değer + 2 standart sapma) değeri olarak saptanan 23 µmol/L değeri "sınır değeri" olarak kabul edilmiştir. Bu değer, çalışmalarda verilen 15 µmol/l değerinin üstünde bir değerdir. Farklı toplumlarda ırksal, etnik veya beslenme alışkanlıkları göz önüne alınarak homosistein sınır düzeyleri farklılık gösterebilir. Bu nedenle çalışmamızda kendi kontrol grubumuzun değerleri dikkate alınmıştır.

Erkeklerde daha yüksek olmakla birlikte genel popülasyonda hiperhomosisteinemi yaygınlığı % 5-7, aterosklerotik hastalarda ise %20-30 olarak belirtilmiştir (28). Bizim tıkaçıcı ve hemorajik serebrovasküler hasta grubumuzda hiperhomosisteinemi saptanma oranı %21 olarak belirlenmiştir. Erkeklerde %28, kadınlarda %13 oranında olup bu değerler aterosklerotik hasta grubundaki değerler ile paralellik göstermektedir.

Plazma homosistein konsantrasyonu genetik ve beslenme faktörleri tarafından düzenlenir. Hiperhomosisteinemi, homosistein metabolizmasındaki enzimlerde genetik bir defekten oluşabilmektedir. Enzim yetersizliklerinde homosistein düzeyi ağır yada orta derecede yüksek saptanmaktadır. Homosistein metabolitlerinin plazma ve idrarda ölçülmesi homosistein metabolizmasındaki defektlerin gösterilmesinde oldukça önemli bilgiler sağlamakla birlikte kesin tanı fibroblast kültürlerinde enzim aktivitesinin gösterilmesi ile konur. Ancak bu teknik çok az

laboratuvarında yapılabilmektedir (36).

Edinsel nutrisyonel hiperhomosisteinemi nedenlerinden en yaygın görülenleri folat ve B12 vitamininin yetersiz alımıdır (8,27). B6 vitamininin yetersiz alınımı da özellikle transsülfürasyon yolu bozukluğuna neden olabilmektedir (45). Verhoef ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyetle alınan folik asit, B6 ve B12 vitamin yetersizliğinin, Kuzey Amerika ve Avrupa'da özellikle yaşlılar arasında oldukça yaygın olduğu saptanmıştır (52). Bu vitamin düzeylerindeki eksikliğin hafif veya orta düzeylerde, nadiren ağır düzeyde hiperhomosisteinemiye neden olabileceği belirtilmektedir. B6, B12 ve folik asit düzeyleri ile kan homosistein konsantrasyonu arasında negatif bir korelasyon vardır. Tüm hiperhomosisteinemi vakalarının 2/3'ünde bu maddelerin bir veya birden fazlasının noksanlığı saptanmaktadır. Çalışma grubumuzda da hiperhomosisteinemi hafif ve orta düzeylerde. Homosistein düzeyi ile folik asit ve B12 vitamin düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmıştır, ancak sadece folik asit ile homosistein arasındaki korelasyon istatistiki anlamlılık taşımaktadır. Bu durum, folik asite göre vitamin B12 depolarının daha geç boşalması, eksikliğinin daha geç ortaya çıkması ile ilgili olabilir.

Kronik hastalıklar içinde kronik böbrek yetmezliği, hiperhomosisteinemiye neden olan önemli hastalıklardan birisidir. Glomerüler filtrasyon hızı ile kan homosistein düzeyi arasında negatif bir korelasyon vardır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kreatinin artışı ile birlikte kan homosistein düzeyi artarak genelde normalin 4 katına kadar çıkabilmektedir (51). Bu artış son dönem böbrek yetmezliği hastalarındaki ateroskleroz oluşumundaki hızlanmayı kısmen açıklayabilmektedir. Bunun dışında hipotiroidizmde homosistein düzeyinde artış olabileceği gösterilmiştir. Hipotiroidide vasküler hastalıkların sık görülmesinde bu faktörün rolü olabilir (33). Çeşitli malign hastalıklarda (lösemi, meme, over, pankreas) da hiperhomosisteinemi varlığı gösterilmiştir (39). Transforme hücrelerin homosisteini kullanmadığı ve proliferen olan hücrelerin endojen homosisteini metabolize edemediği belirtilmektedir. Pernisiyöz anemili hastalarda da homosistein yüksekliği saptanmıştır. Yine psöriasisli vakalarda ve tip I diabetli hastalarda da homosistein düzeyi yüksek bulunmuştur (24). Homosistein düzeyi

yüksek diabetik hastalarda retinopati, nefropati ve kardiyovasküler hastalık sıklığının daha fazla olduğu bildirilmektedir.

Pek çok ilaç kullanımı hiperhomosisteinemiye neden olabilmektedir. Nitroz oksit, metotreksat, karbamazepin, valproik asit, fenitoin, folat metabolizmasını bozmakta ve hiperhomosisteinemiye neden olmaktadır (17,24,39). Azauridin, izoni-azid, sikloserin, hidralazin, penisilamin, prokar-bazin, B6 antagonisti etkisi ile plazma homosistein düzeyini yükseltebilir (16). Menapoz sonrası östrojen replasman tedavisi ise homosisteini düşürmektedir. Teofilin, pridoksal fosfat sentezini antagonize ederek hiperhomosisteinemiye neden olmaktadır. Hiperkolesterolemi tedavisinde bir-likte kullanılan kolestipol ve niasin, folat absorpsiy-onunu bozarak hiperhomosisteinemi yapabilir (3). Sigara ise pridoksal fosfat sentezini azaltır. Sigara içen hastalarda daha yüksek plazma homo-sistein düzeyi saptanmıştır (43). Çalışma grubu-muzda da sigara içen hastalarda hiperhomo-sisteinemi oranı %33, sigara içmeyenlerde ise %19 olarak bulunmuştur.

Clark ve ark., serebrovasküler hastalığı olanların %42'sinde, periferik hastalığı olanların %28'inde, koroner arter hastalığı olanların %30'unda hiperhomosisteinemi saptamışlardır (13). Bizim çalışmamızda serebrovasküler hasta grubunun tümü dikkate alındığında %21 oranında hiperhomosisteinemi saptanırken, ilave olarak iskemik kalp hastalığı olanlarda hiperhomo-sisteinemi oranı %33, miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda %33', hipertansiyonlu hasta-larda %25'e çıkmaktadır. Buna karşın ser-brovasküler hastalık geçirmesine rağmen iskemik kalp hastalığı olmayanlarda %20, myokard enfark-tüsü geçirmeyenlerde %20, hipertansiyonu ol-mayanlarda %15 oranında saptanmıştır. Sere-brovasküler hastalığa eklenen her aterosklerotik süreçte hiperhomosisteinemi oranı daha da artıyor gözükmektedir. Toplam 27 çalışmanın meta-analizinde plazma homosistein düzeyinde her 5 mol/L artış için risk oranı koroner arter hastalığında 1.6, serebrovasküler hastalıkta 1.5 olarak bulunmuştur (6). Hiperhomosisteineminin kardiyovasküler hastalıklara yol açma mekanizması tam olarak anlaşılammakla birlikte endotel hücre hasarı, artmış trombosit adhezivitesi ve koagu-lasyon faktörlerinde oluşturduğu değişikliklerle ateroskleroza neden olduğu ileri sürülmektedir.

Homosisteinin endotel hücrelerinden nitrik oksit salınımını azalttığı, bu yolla endotel hücre-lerinin koruma kapasitesinin azaldığı ve hücrelerin harabiyete uğradığı gösterilmiştir (47). Endotele verdiği harabiyetle trombosit adhezivitesini arttırdığı, selektif olarak trombomodulin aktivi-tesini ve salınımını azalttığı, protein C aktivitesini azalttığı, faktör V' i indüklediği, antitrombin III' ü azalttığı, doku plazminojen aktivatörün proteolitik aktivitesini bozduğu, lipoprotein (a)'nın fibrine bağlanmasını artırarak oluşan bu komple-ks ile plazmini inhibe edip trombozu kolaylaştırdığı, serbest oksijen radikallerinin oluşu-mu ve lipid peroksidasyonu gibi olaylarda da yer aldığı ileri sürülmektedir (22,30,31,36,42,47). Çalışmamızda homosistein düzeyi ile Protein C ve Protein S düzeyi arasında negatif korelasyon aptanmıştır. Genç yaş grubunda Protein S ve ileri yaş grubunda gerek protein C gerek protein S değerleri kontrol grubunun değerlerinden anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu durum hiper-homosisteinemiye bağlı gelişmiş olabilir.

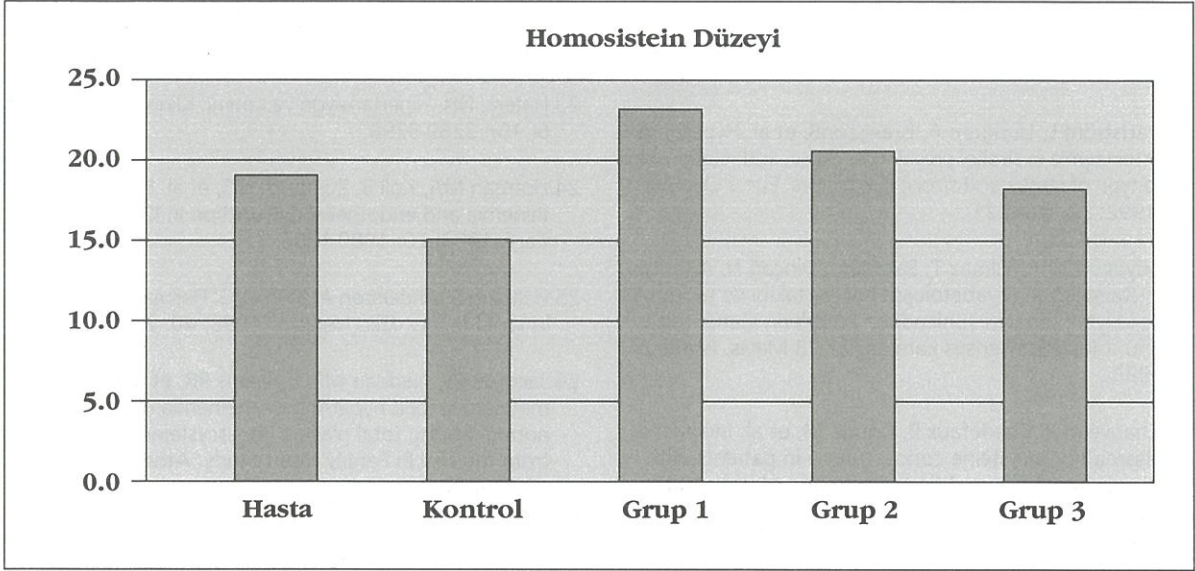
Hiperhomosisteineminin altında yatan neden-lere göre tedavi değişmesine rağmen çoğu vakada vitamin takviyesi plazma homosistein düzeyini normale döndürmektedir. Toplam 12 klinik çalışmanın meta- analizinden elde edilen sonuçlar günde 0.5-5.7 mg folik asit verilmesinin plazma homosistein düzeyini %25 oranında azalttığı, ilaveten B12 vitamini verilmesinin %7'lik ek bir düşme daha sağladığını göstermiştir (31).

Folik asit ve B12 vitamini dışında B6 vitamini verilmesinin de plazma homosistein düzeyinde bağımsız olarak düşme sağlayabileceği gösterilm-iştir (6).

Günümüzdeki yaklaşım kombine vitamin (folik asit, B12 ve B6 vitaminleri) tedavisi şeklindedir. Hiperhomosisteinemi saptanan hastalarda bu vitamin düzeylerinin normal olması tedaviye başlanması için engel değildir. Normal folik asit, B12 ve B6 vitamin düzeylerinde de tedavi ile homosistein düzeyinde beklenen düşüşün sağlandığı gösterilmiştir. Bununla birlikte plazma homosistein düzeyinde sağlanan düşmenin vasküler hastalık sıklığını azalttığına ilişkin henüz yeterli prospektif çalışma yoktur. Folik asit ve B vitaminlerini bolca içeren sebze, meyva, balık, baklagiller gibi besinlerin beslenme içindeki payının artırılması tavsiye edilmektedir (6).

Sonuç olarak, homosistein tek başına veya

Şekil 1: Homosistein düzeyinin gruplara göre grafiksel gösterimi



diğer risk faktörlerinin katkısıyla aterosklerotik süreci hızlandırıyor gözükmetedir. Kardiyembolik, geniş arter ateroskleroza, laküner enfarkt, sebebi belirlenemeyen inme gibi değişik etyolojilere sahip, birçok aterosklerotik süreci hızlandıran risk faktörü taşıyan dağınık serebrovasküler hasta popülasyonumuzda genç-orta-ileri yaş grubu olmak üzere tüm yaş gruplarında homosistein düzeyi kontrol grubundan anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu hastalarda hiperhomosisteinemi, serebrovasküler hastalıklardan sorumlu bağımsız, tek faktördür denemez. Ancak serebrovasküler hastalarda diğer ateroskleroza bağlı hastalıkların ilavesi ile hiperhomosisteinemi oranlarının belirgin artması aterosklerotik süreç ile direkt veya indirekt bağlantısını göstermektedir. Daha çok sayıda vaka ile prospektif çalışmalar gerekmele birlikte aterosklerotik hastalıkların primer profilaksisinde, tedavisi vitamin replasmanı ile mümkün olan hiperhomosisteinemini dikkate alınması gerektiği kanısındayız.

#### KAYNAKLAR

1. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle J, et al., and the TOAST investigators. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Stroke- 1993; 24(1): 35-41.
2. Andersson A, Brattström L, Israelsson B, et al. Plasma homocysteine before and after methionine loading with regard of age, gender and menopausal status. Eur J Clin Invest -1992; 22: 79-87.
3. Blankenhorn DH, Malinow MR, Mack WJ. Colestipol plus niacin therapy elevates plasma homocysteine levels. Coronary Artery Dis- 1991; 2: 357-360.
4. Bostom AG, Boushey CJ, Beresford SA, et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease:probable benefits of increasing folic acid intakes. JAMA- 1995; 274: 1049-1057.
5. Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. Kidney Int- 1997; 52: 10-20.
6. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS,et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. JAMA - 1995; 274: 1049-1057.
7. Brattström LE, Hardebo JE, Hultberg BL. Moderate homocysteinemia-a possible risk factor for arteriosclerotic cerebro-vascular disease. Stroke- 1984;15:1012-6.

8. Brattstrom L, Israelsson B, Lingarde F, et al. Higher total plasma homocysteine in vitamin B12 deficiency than in heterozygosity for homocystinuria due to cystathionine b-synthase deficiency. *Metabolism*- 1988; 37: 175-178.
9. Brattström L, Lindgren A, Israelsson B, et al. Hyperhomocysteinaemia in stroke: prevalence, cause, and relationships to type of stroke and stroke risk factors. *Eur J Clin Invest*- 1992; 22: 214-221.
10. Büyükdevrim , Yılmaz T, Satman İ, Dinçaç N, Altuntaş Y, Karşıdağ K. Diyabetolojide tanıyı, takibi ve prognozu belirleyen, tedaviyi yönlendiren kriterlerin standardizasyonu. Ulusal konsensus kararları 27-28 Mayıs, İstanbul, 1993.
11. Chauveau P, Chadeaux B, Coudé M, et al. Increased plasma homocysteine concentration in patients with chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab*- 1992; 18:196-8.
12. Christenson RH, Azzazy HME. Amino Acids. In: Burtis CA, Ashwood ER. Eds. *Textbook of Clinical Chemistry*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania. 1999, 460-461.
13. Clarke R, Daly L, Robinson K, et al. Hyperhomocysteinemia: An independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med*- 1991; 324: 1149-55.
14. Coull BM, Malinow MR, Beamer N, et al. Elevated plasma homocystein concentration as a possible independent risk factor for stroke. *Stroke*- 1990;21:572-576.
15. D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood*- 1997;90: 1-11.
16. Drell W, Welch AD. Azaribine-homocystinemia-thrombosis in historical perspectives. *Pharmacol Ther*- 1989; 41: 195-206.
17. Ermens AAM, Refsum H, Ruprecht J, et al. Monitoring cobalamin inactivation during nitrous oxide anesthesia by determination of homocysteine and folate in plasma and urine. *Clin Pharmacol Ther*- 1991; 49: 385-393.
18. Evers S, Koch HG, Grotemeyer KH, et al. Features, symptoms, and neurophysiological findings in stroke associated with hyperhomocysteinemia. *Arch Neurol*- 1997;54:1276-1282.
19. Finkelstein JD. Methionine metabolism in mammals. *J Nutr Biochem*- 1990; 1:228-237.
20. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. The European Concerted Action Project. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA*- 1997; 277: 1775-1781.
21. Gruber A, Griffin JH. Direct detection of activated protein C in blood from human subjects. *Blood*- 1992; 79: 2340-2348.
22. Hajjar KA. Homocysteine-induced modulation of tissue plasminogen activator binding to its endothelial cell membrane receptor. *J Clin Invest*- 1993; 91:2873-2879.
23. Hatemi HH. Hipertansiyon ve tanımı. *Klinik Gelişim*-1994; 6( 10): 3289-3290.
24. Hofman MA, Koll B, Zumbach MS, et al. Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in IDDM. *Diabetes Care*- 1997; 20: 1880-1886.
25. Hultberg B, Andersson A, Sterner G. Plasma homocysteine in renal failure. *Clin Nephrol*- 1993; 40: 230-5 .
26. Jacques PF, Nadeau MR, Williams RR, et al. Post-methionine load hyperhomocysteinemia in persons with normal fasting total plasma homocysteine: initial results from the NHLBI Family Heart Study. *Atherosclerosis*- 1995; 116: 147-51.
27. Kang SS, Wong PWK, Norusis M. Homocysteinemia due to folat deficiency. *Metabolism*- 1987; 36: 458-462.
28. Kang SS, Wong PWK, Malinow MR. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nutr*- 1992; 12:279-298.
29. Kang SS, Passen EL, Ruggie N, et al. Thermolabile defect of methylenetrahydrofolate reductase in coronary artery disease. *Circulation*- 1993;25:1924-1930.
30. Lenta SR, Sadler JE. Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine. *J Clin Invest*- 1991; 88: 1906-1912.
31. Malinow MR, Kang SS, Taylor LM, et al. Prevalance of hyperhomocysteinemia in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation*-1989;79:1180-1188.
32. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocysteine, diet, and cardiovascular diseases: A statement for healthcare professionals from the nutrition committee, American Heart Association. *Circulation*- 1999, 99: 178-182.
33. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia. *Am J Pathol*-1969; 56: 111-128.
34. Molgaard J, Malinow MR, Lassvik C, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for intermittent claudication. *J Intern Med*- 1992;231:273-279.
35. Montalescot G. Homocysteine: the new player in the field of coronary risk. *Heart*- 1996; 76: 101-102.
36. Mudd SH, Levy HL, Skovby F. Disorders of transsulfuration. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. Eds. *The metabolic basis of inherited disease*. 6th ed. McGraw-Hill, New York; 1989:693-734.
37. 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;346:1395-1398.
38. Refsum H, Helland S, Ueland PM. Radioenzymic determination of homocysteine in plasma and urine. *Clin Chem*-1985;31:624-628.
39. Refsum H, Wesenberg F, Ueland PM. Plasma homocysteine in children with acute lymphoblastic leukemia. Changes during a chemotherapeutic regimen including methotrexate. *Cancer Res*- 1991; 51: 828-835.
40. Robinson K, Gupta A, Dennis V, et al. Hyperhomocysteinemia confers an independent increased risk of atherosclerosis in end-stage renal disease and is closely linked to plasma folate and pyridoxine concentrations. *Circulation*- 1996; 94: 2743-8.
41. Robinson K, Arheart K, Refsum H, et al. Low circulating folate and vitamin B<sub>6</sub> concentrations: risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. *Circulation*- 1998; 97: 437-443.
42. Rodgers MM, Conn MT. Homocysteine, an atherogenic stimulus, reduces protein C activation by arterial and venous endothelial cells. *Blood*- 1990;75:895-901.
43. Sacco RL, Roberts JK, Jacobs BS. Homocysteine as a risk factor for ischemic stroke: an epidemiological story in evolution. *Neuroepidemiology*- 1998;17:167-173.
44. Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, et al. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*- 1995; 332: 286-291.
45. Smolin LA, Crenshaw TD, Kurtyca D, et al. Homocysteine accumulation in pig fed diets deficient in vitamin B<sub>6</sub>: Relationship to atherosclerosis. *J Nutr*- 1983; 133: 2022-2033.
46. Stabler SP, Marcell PD, Podell ER, et al. Quantitation of total homocysteine, total cysteine, and methionine in normal serum and urine using capillary gas chromatography-mass spectrometry. *Anal Biochem*- 1987;162:185-196.
47. Stabler JS, Osborne JA, Jaraki M, et al. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest*- 1993; 91: 308-318.
48. Tokgözoğlu L. Türklerde kolesterol ve trigliserid değerleri . In: Onat A, Avcı GŞ, Soydan İ, Koylan N, Sarısoy V, Tokgözoğlu L. Eds. TEKHARF Türk erişkinlerinde kalp sağlığının dünü ve bugünü. Tekharf çalışmasının sağladığı üç boyutlu harita. Karakter Color Matbaası, Eylül 1996-İstanbul.
49. Tunçbilek E, Alikaşifoğlu M, Akdalı B, Hancıoğlu A, Boduroğlu K. Türkiye’de konjenital malformasyon sıklığı, dağılımı, risk faktörleri ve yenidoğanların antropometrik değerlendirmesi. TÜBİTAK Matbaası, Ankara ,1996.
50. Ueland PM, Refsum H. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease, and drug therapy. *J Lab Clin Med*1989- 114:473-501.
51. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, et al. Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. *Clin Chem*- 1993; 39: 1764-1779.
52. Verhoef P, Stampfer MJ, Buring JE, et al. Homocysteine metabolism and risk of myocardial infarction: relation with vitamins B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, and folate. *Am J Epidemiol*- 1996;143: 845-859.
53. Verhoef P, Hennekens CH, Mallinow MR, et al. A Prospective study of plasma homocysteine and risk of ischemic stroke. *Stroke*-1994;25:1924-1930.
54. Vester B, Rasmussen K. High performance liquid chromatography method for rapid and accurate determination of homocysteine in plasma and serum. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*- 1991;29:549-554.
55. Wu LL, Wu J, Hunt SC, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for early familial coronary artery disease. *Clin Chem*- 1994; 40: 552-561.

