



# BİRÜNİ

## LABORATUVARI

<http://www.biruni.com.tr> e-posta: [info@biruni.com.tr](mailto:info@biruni.com.tr)



## HOMOSİSTEİN

Homosistein; prematür koroner, serebral ve periferik vasküler arterioskleroz için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Homosistein (Hcy) kükürt içeren bir amino asit olmasına karşın, protein yapısına katılmaz ve bir ara metabolit olarak metionin amino asidine metillenir veya transsülfirasyon yolu ile sistationin'e ve daha sonra sistein'e dönüşür. Hcy, plazmada serbest sülfhidril grubu içeren türevler şeklinde veya disülfid yapısındaki "homosistin" olarak ya da karışık disülfhid yapısında, sistein kalıntılarından biri aracılığı ile proteine bağlı olarak bulunur. Kanda "homosistein" düzeyinin ölçümü ile "total homosistein (tHcy)" yani "homosistin" ve "homosistein" miktarı belirlenir.

Proteinden zengin ağır bir yemekten 6-8 saat sonra tHcy konsantrasyonu %10-15 artar. tHcy konsantrasyonlarında diurnal varyasyon görülür (günün ilk yarısında en düşük, gece en yüksek). Plazma tHcy düzeyleri mevsimsel değişim göstermez.

Total homosistein ölçümünün serum yerine plazmada yapılması önerilmektedir. Serum örneğinde elde edilen değerler plazmaya göre daha yüksektir. Kan örnekleri alındıktan sonra eritrositlerden Hcy salınımına bağlı olarak zaman içerisinde tHcy düzeylerinde artış görülür. Kan hücrelerinin hemen santrifüj yapılarak ayrılmasıyla ya da örneklerin santrifügasyona kadar buz içerisinde bekletilmesiyle tHcy düzeylerindeki artış önlenir (Tablo 1).

Tablo 1. Plazma tHcy düzeylerini etkileyen faktörler

Fizyolojik	Hastalıklar
<ul style="list-style-type: none"><li>□ Yaş</li><li>□ Cinsiyet</li><li>□ Gebelik</li><li>□ Menopoz</li><li>□ Böbrek fonksiyonları</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>□ Hipotiroidi</li><li>□ Hipertiroidi</li><li>□ Diyabet</li></ul>
Yaşam Tarzı	Genetik
<ul style="list-style-type: none"><li>□ Sigara kullanımı</li><li>□ Kahve tüketimi</li><li>□ Diyet</li><li>□ Alkol alımı</li><li>□ Egzersiz</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>□ MTHFR C 677 T polimorfizmi</li><li>□ Homosistinüri</li><li>□ Heterozigot CBS enzimi eksikliği</li></ul>

Sağlıklı bir yaşam tarzı süren ve yeterli vitamin alan bireylerde tHcy normal değer üst sınırı 12  $\mu\text{mol/L}$  olarak kabul edilmektedir. tHcy konsantrasyonları yaşa bağlı olarak artmaktadır. Puberteden sonra erkeklerde tHcy konsantrasyonları erkeklerde daha yüksektir. Gebelikte hemodilüsyona ve plazma albumin düzeylerinin azalmasına bağlı olarak tHcy konsantrasyonları düşer.

Dolaşımda Hcy düzeylerinin artması genellikle homosistein metabolizmasında görevli enzimlerden birinin eksikliğini gösterir. Homosistinüri ilk defa 1962 yılında Carson ve Gerritsen tarafından sistationin- $\beta$ -sentetaz (CBS) enzimidaki homozigot bir defekte bağlı olarak tanımlanmıştır. Bu defekt, Hcy ve metionin'in kanda dolaşan çeşitli formlarında artışa yol açmaktadır. Bu durumda klinik olarak optik lensin dislokasyonu, osteoporoz ile ilişkili iskelet anormallikleri, zeka geriliği, psikiyatrik bozukluklar koroner kalp hastalığı (KKH)

ve tromboembolik rahatsızlıklar görülür.

Homosistein'in hasar oluşturma mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Oksidatif stres ve transmetilasyon reaksiyonlarının inhibisyonu olası nedenler olarak düşünülmektedir. Hücresel düzeydeki etkiler olarak endotel hasarı, nitrik oksit (NO) metabolizmasındaki değişiklikler, trombosit aktivasyonu ve düz kas proliferasyonu öne sürülmektedir. Hcy'in tiyolakton'a dönüşümü sonrası bu molekülün LDL'yi modifiye ederek makrofajlar tarafından fagositozunu artırmak suretiyle toksisite'ye yol açtığı düşünülmektedir.

Hcy, kolesterol ile paralel olarak bir KKH risk parametresi olarak kabul edilmektedir. Doğuştan metabolizma bozukluğuna bağlı olarak Hcy düzeylerinin aşırı arttığı bireylerde aterosklerozun gelişmesi, daha az Hcy yüksekliği olan kişilerde ileride KKH oluşma riskinin olabileceği

öngörüsüne yol açmaktadır. Deneysel olarak hiperhomosisteinemi oluşturulan hayvanlarda bu hipotezi destekleyici değişiklikler gözlenmiştir. İnsanlarda hafif ve orta derecede Hcy artışlarının birçok nedeni olabilir. Genetik nedenler arasında sıklıkla CBS'de heterozigot bir defekt, daha

ender olarak metionin sentaz'da veya 5,10-metilentetrahidrofolat redüktaz'da bir defekt olabilir. Nutrisyonel nedenler arasında Hcy metabolizmasında kofaktör olarak görev alan folat, B<sub>12</sub> veya piridoksin (B<sub>6</sub>) vitaminlerinin eksiklikleri yer alır (Tablo 2).

Tablo 2. Homosistein artış nedenleri

- Vitamin B<sub>12</sub> metabolizmasında bozukluk veya folat metabolizmasında bir □□ blok olması ya da vitamin B<sub>12</sub>, folat ve vitamin B<sub>6</sub> eksiklikleri
- Genetik defektler
- Kronik karaciğer veya böbrek yetmezliği
- Kanserler (ALL, meme, over, pankreas kanserleri)
- Menopoz sonrası
- İlaç kullanımı (metotreksat, fenitoin, teofilin)

*Hiperhomosisteinemi*'nin vitamin B<sub>12</sub> ve folat alınıminin artırılması ile birlikte düzeldiği görülmüştür.

Epidemiyolojik çalışmalar orta düzeyde Hcy konsantrasyonları ile KKH arasındaki korelasyon varlığını desteklemektedir. Stampfer ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada toplumda Hcy düzeyleri üst seviyede olan bireylerin %5'inde KKH riskinin 3-4 kat arttığı gösterilmiştir. Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) açısından tHcy diğer risk faktörlerinden bağımsız bir risk faktörüdür. tHcy'nin koagülasyon, endotel ve vasküler fonksiyonlar üzerine olan etkisi hiperhomosisteinemi'de artan KVH riskinin fizyopatolojisini açıklamaktadır. 13-15 µmol/L üzerindeki Hcy değerlerinde KVH riskinin belirgin düzeyde arttığı gösterilmiştir. Tedaviyle tHcy düzeylerinin düşürülmesi koroner ve periferik

ateroskleroz gelişimini yavaşlatmaktadır.

Hcy venöz tromboemboli açısından da risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Hcy;

- Protein C aktivasyonunu azaltarak,
- Faktör V, X ve XII'yi aktive ederek,
- Hücre yüzeyindeki trombomodulin'i □□ azaltarak,
- Doku faktörünü indükleyerek,
- Doku plazminojen aktivatörü'nün □□□□ (T-PA) endotel reseptörlerine □□□□ bağlanmasını önleyerek,
- □ Trombosit adezyonunu artırarak,
- □ Heparin sülfat ekspresyonu □□□□ suprese ederek ve,
- □ T-PA aktivitesini şiddetlendirmek □□□□ yoluyla trombozun gelişmesine yardımcı □ olur.

Plazma tHcy düzeyleri;

- Homosistinüri tanısında,
- Kobalamin ya da folat eksikliği  $\square\square\square$  gelişebilecek riskli bireylerin tesbit  $\square\square\square$  edilmesinde,
- Kalp-damar hastalıkları, vb. için risk  $\square\square$  belirlenmesinde **ÖNEMLİDİR.**

### *Plazma tHcy düzeylerinin klinik yorumu*

tHcy düzeyleri normal değer aralığında üst sınırın altında ve klinik semptom

bulunmuyorsa vitamin eksikliğinin olma ihtimali oldukça düşüktür. tHcy konsantrasyonu üst sınırdan veya sınır değerde olup, bununla birlikte klinik semptomlar görülüyor ise serum vitamin B<sub>12</sub> ve folat düzeylerine bakılmalıdır. Serum folat düzeyi 7.5 nmol/L'nin ve vitamin B<sub>12</sub> konsantrasyonu da 200 pmol/L'nin üzerinde ise vitamin B<sub>12</sub> eksikliği görülme olasılığı çok düşüktür. Serum folat düzeyi 7.5 nmol/L'nin ve vitamin B<sub>12</sub> konsantrasyonu da 200 pmol/L'nin altında ise folat eksikliği vardır (Tablo3).

Tablo 3. Farklı plazma tHcy konsantrasyonlarına göre klinik yorum

tHcy Konsantrasyonları $\square$	Klinik Yorum
15-30 $\mu\text{mol/L}$	Vejeteryan diyet MTHFR C 677 T polimorfizmi Hafif düzeyde folat ya da kobalamin eksikliği Böbrek fonksiyon bozukluğu
30-100 $\mu\text{mol/L}$	Orta/ağır düzeyde kobalamin eksikliği Orta/ağır düzeyde folat eksikliği Böbrek yetmezliği
>100 $\mu\text{mol/L}$	Ağır kobalamin eksikliği Homosistinüri

KVH'lı olgularda ve KVH gelişimi açısından yüksek risk taşıyan bireylerde yüksek tHcy düzeylerinin KVH ve mortalite için prognostik bir faktör olarak kullanılması uygundur. tHcy konsantrasyonu 15 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde olan olgular yüksek risk grubuna dahildir. Bu bireylerin sağlıklı bir yaşam tarzı sürdürmesi ve bilinen risk faktörleri için optimal tedavinin uygulanması oldukça önemlidir.

### *Böbrek yetmezliğinde tHcy düzeyleri*

tHcy ile böbrek fonksiyonu arasında ters bir ilişki vardır. Diyaliz hastalarının çoğunda hiperhomosisteinemi görülür. Renal fonksiyon bozukluğu olan bireylere folik asit takviyesi tHcy düzeylerini düşürmekle birlikte tHcy konsantrasyonları normal değer aralığının üzerinde seyrederek. Renal olgularda KVH başlıca ölüm nedenidir. tHcy konsantrasyonu 30  $\mu\text{mol/L}$  üzerinde olan bireylerde tHcy, KVH açısından mortalite ve morbidite'yi belirler.

### *Psikiyatrik ve algısal bozukluklarda tHcy düzeyleri*

Normal algı fonksiyonu için vitamin B<sub>12</sub> gereklidir. Vitamin B<sub>12</sub> eksikliği psikoz, depresyon, paranoid durumlar ve agresif davranışlar dahil psikiyatrik rahatsızlıklar ile ilişkilidir. tHcy konsantrasyonu ile depresyon arasında da ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Şizofreni olgularında tHcy düzeyleri yüksek bulunmuştur. Alzheimer, vasküler demans veya beyaz cevher hastalığı olan olgularda vitamin B<sub>12</sub> ve folat düzeyleri düşük, tHcy konsantrasyonu ise artmıştır.

### *Gebelik ve tHcy düzeyleri*

Gebelikte plazma tHcy konsantrasyonları düşüktür (5-6 µmol/L). Gebelikte artmış tHcy plasental vaskülopati (preeklampsi, abruptio plasenta, plasenta infarktı, erken doğum, tekrarlayan düşük) ile ilişkilidir. Maternal hiperhomosisteinemi'nin nöral tüp defekti (NTD), orafasiyel yarıklar, ayak şekil bozuklukları, Down sendromu gibi doğumsal bozukluklar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Artan tHcy doğrudan veya dolaylı endotel disfonksiyonu, nörilasyon bozukluğu, mikrofilament sentezinde azalma, DNA metilasyonunun inhibisyonu ve S-adenosil metionin'e (SAM) bağlı metilasyon reaksiyonlarında azalmaya neden olabilir. Düşük folat düzeyi ve yüksek tHcy ile birlikte düşük metionin konsantrasyonu ve MTHFR 677 TT genotipinin varlığı gebelikte komplikasyon gelişimi, doğumsal bozukluklar ve Down sendromu için risk faktörleridir.

### *Önemli Notlar*

❑ Vitamin B<sub>12</sub> veya folat eksikliği ile açıklanamayan hafif veya orta düzeyde hiperhomosisteinemi'lerde mutlaka böbrek fonksiyonu değerlendirilmelidir.

❑ tHcy ile KVH arasındaki ilişkinin değerlendirildiği olgularda mutlaka folat, vitamin B<sub>12</sub> ve kreatinin düzeylerine de bakılmalıdır.

❑ Psikiyatrik, algısal bozukluk veya demans olgularında tHcy, vitamin B<sub>12</sub> ve folat düzeyleri ile birlikte kreatinin düzeyi de belirlenmelidir.

❑ Vitamin eksikliği bulunan anne adaylarında anne ve bebekte optimum vitamin düzeylerinin sağlanması açısından gebelikten önce ve gebelik sırasında da bir kez olmak üzere tHcy düzeylerine bakılmalıdır.

❑ Gebelik komplikasyonlarına maruz kalmış veya doğumsal bozukluğu olan bir bebek doğurmuş annelerde gebeliğin sonlanmasından üç ay sonra tHcy ve vitamin düzeylerine bakılmalıdır.

❑ Yenidoğanlarda CBS eksikliği veya homosistein remetilasyon bozukluğuna bağlı olarak gelişen homosistinüri taraması için tHcy düzeylerine bakılmalıdır.

❑ Yenidoğanların hiperhomosisteinemi yönünden taranması sık görülen neonatal kobalamin eksikliğinin erken tespitinde önemlidir.

❑ 75 yaş üzerindeki bütün bireylerde 3-5 yıl arayla tHcy konsantrasyonlarına bakılmalıdır.

## Kaynaklar

1. Refsum H, Smith DA, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, McPartlin J, et al. Facts and Recommendations about Total Homocysteine Determinations: An Expert Opinion. *Clin Chem* 2004; 50: 3-32.
2. Tolmunen T, Hintikka J, Voutilainen S. Association between depressive symptoms and serum concentrations of homocysteine in men: a population study. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6):1574-1578.
3. Vignini A, Nanetti L, Bacchetti T, et al. Modification induced by homocysteine and low-density lipoprotein on human aortic endothelial cells: an in vitro study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4558-4561.
4. Alessandra F, Perna DI. Possible mechanisms of homocysteine toxicity. *Kidney Int* 2003; 84:137-140.
5. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke. *JAMA* 2002; 288: 2015-2021.
6. Levine J, Stabl Z, Sela BA, Gavendo S, Ruderman V, Belmaker RH. Elevated homocysteine levels in young male patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1790-1792.
7. Ueland PM, Refsum H, Beresford SA, Vollset SE. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 324-332.
8. Walker MC, Smith GN, Perkins SL, Keely EJ, Garner PR. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:660-664.
9. Clarke R, Woodhouse P, Ulvik A, Frost C, Sberliker P, Refsum H, et al. Variability and determinants of total homocysteine concentrations in plasma in an elderly population. *Clin Chem* 1998; 44: 102-107.
10. Moustapha A, Nablawi M, Gupta A, Arheart KL, Jacobsen AW, Robinson K. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation* 1998; 97: 138 - 141.
11. Nygard O, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE. Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: the Hordaland Homocysteine Study *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 263-270.
12. Fiskerstrand T, Refsum H, Kvalheim G, Ueland PM. Homocysteine and other thiols in plasma and urine: automated determination and sample stability *Clin Chem* 1993; 39: 263-271.

### MECİDİYEKÖY

Büyükdere Caddesi  
Gökfiliz İş Merkezi No: 11  
34387 Mecidiyeköy - İstanbul  
Tel. : (0212) 217 41 41  
Faks : (0212) 217 41 10

### KADIKÖY

Cemil Topuzlu Cad. Fazilet Sitesi  
No: 44/1 D: 2 34726  
Çiftahavuzlar - Kadıköy - İstanbul  
Tel. : (0216) 369 17 67  
Faks : (0216) 369 01 61

### BAKIRKÖY

İncirli Caddesi Santral Çıkmaızı  
Toprak Blokları A Blok 1-2  
34147 Bakırköy - İstanbul  
Tel. : (0212) 570 88 60  
Faks : (0212) 570 93 00

### ETİLER

Tepcek Yolu No: 28/A  
34337 Etiler - İstanbul  
Tel. : (0212) 358 51 00  
Faks : (0212) 358 50 56

### NIŞANTAŞI

Valikonağı Caddesi  
Çam Apt. No: 161 D: 10  
34363 Nişantaşı - İstanbul  
Tel. : (0212) 233 22 95  
Faks : (0212) 233 38 42

### ULUS

Etiler Adnan Saygun Cad.  
Uydu Sok. Gündes Apt. No: 2/B  
34340 Ulus - İstanbul  
Tel. : (0212) 287 43 00  
Faks : (0212) 287 33 83

### ERENKÖY

Şemsettin Günaltay Cad.  
Manolya Apt. No: 184/B  
34738 Erenköy - İstanbul  
Tel. : (0216) 411 31 66  
Faks : (0216) 411 20 61

### FINDIKZADE

Millet Cad. Emir Han  
No: 55 Kat: 2  
34096 Fındıkzade - İstanbul  
Tel. : (0212) 633 41 42  
Faks : (0212) 633 49 05

### ACIBADEM

Acıbadem Cad. Aydın Apt.  
No: 109 Kat: 2 D: 5  
34718 Acıbadem - Kadıköy - İstanbul  
Tel. : (0216) 545 72 72  
Faks : (0216) 545 74 77

### YEŞİLKÖY

İstasyon Cad. No: 21 D: 2  
34149 Yeşilköy - İstanbul  
Tel. : (0212) 662 99 77  
Faks : (0212) 662 68 00

### ÇEKMEKÖY

Mimar Sinan Mah. Aydın Menderes Cad.  
Carpe-Diem İş Merkezi Kat: 1 No: 1 D: 7  
34782 Çekmeköy - İstanbul  
Tel. : (0216) 642 43 00  
Faks : (0216) 642 54 84