

Homosistein

Homosistein ve Koroner Kalp Hastalığı

Koroner Kalp Hastalığında (KKH) en önemli risk faktörlerinden birisinin kandaki homosistein düzeyinin artışı olduğu ileri sürülmektedir. Son on yıl içerisinde yoğunlaşan araştırmalarda bu olgu giderek önem kazanırken genel tıp uygulamalarında henüz kolesterol düzeylerinin ölçümü kadar popülarite kazanmamıştır. Konuyla ilgilenen bilim adamları ateroskleroz ve KKH oluşumunda yüksek homosistein düzeylerinin rolü ile ilgili önemli bulgular elde etmektedir.

1969 yılında homosisteinin KKH'na neden olabileceğini ilk kez dile getiren Kilmer Mc Cully'dir. Massachusetts General Hospital'da teşhisleri tamamıyla farklı metabolik hastalıkları olan iki hastasında homosistinüri ve damarlarda ileri derecede aterosklerotik değişiklikler saptanmıştır.

Mc Cully her iki hastasının ortak yönlerinin yüksek serum homosistein düzeyleri olduğunu ve bu olgunun arteryel hasara neden olabileceğini ilk kez ileri sürmüştür. Mc Cully'nin yüksek serum homosistein düzeylerinin ateroskleroz ve KKH'na neden olduğuna dair düşünceleri ve yorumları o yıllardaki işini kaybetmesine neden olabilecek kadar tepki almıştır.

1990 yılında Mc Cully homosisteinin ateroskleroza neden olduğu doğrultusundaki görüşlerini kanıtlamak için kapsamlı bir çalışma daha yapmış, 194 vakalık otopsi incelemesinde diabetes mellitus, hipertansiyon ve yüksek kolesterol düzeyi gibi ateroskleroza yol açtığı bilinen risk faktörlerinin oranlarını araştırmıştır. Sonuçta bazı vakalarda yüksek kolesterol düzeyleri ile ateroskleroz düzeyi arasında yakın bir ilişki olduğu saptanmıştır. Ancak ilginç olan önemli bir bulgu vakaların %74'ünde kolesterol düzeylerinin normal (200 mg/dl) değerinin altında olduğudur. Bu çalışmanın önemli bir sonucu KKH'nın diyabet, hipertansiyon veya kolesterol düzeyleri söz konusu olmadan da ortaya çıkabileceği gerçeğidir.

Mc Cully'nin ısrarlı çalışmaları ve diğer araştırmacıların bu görüşü destekleyen bulgularıyla yüksek serum homosistein düzeylerinin ateroskleroz ve KKH nedenlerinden birisi olduğu gerçeği açıklık kazanmıştır.

Bilimsel araştırma verileri kolesterol düzeylerinin düşük olduğu durumlarda özellikle homosistein olmak üzere diğer risk faktörlerinin Lp(a) ve HDL kolesterol düzeylerinin de araştırılması gerektiğini göstermektedir. Genest ve Mc Namara grubunun bir çalışmasında KKH olan ve erkeklerden oluşan bir grupta vakaların üçte birinin kolesterol düzeylerinin normal sınırlar içerisinde olduğu ancak dörtte üçünün HDL kolesterol düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır. Bu grupta ilerleyen yıllarda kardiyovasküler hastalık risklerinin yüksek olduğu ve HDL kolesterol düzeyleri düşük olan bireylerin relatif olarak total kolesterol düzeylerinin de düşük olduğu görülmüştür. HDL kolesterol'ün ateroskleroza karşı koruyucu bir unsur olduğu bir kez daha doğrulanmıştır.

Lipoprotein(a), plazminojen benzeri bir moleküldür. Ancak Lp(a), plazminojen ile yarışıp trombolizis'i inhibe etme özelliğine sahiptir. Çeşitli araştırmalarda Lp(a) ve ateroskleroz arasında yakın bir ilişkinin varlığı saptanmış ve bunun kolesterol düzeylerinin normal sınırlarda olması halinde bile geçerli olduğu görülmüştür. Lp(a) düzeylerindeki yüksekliğin kalıtsal olduğu ve pratik olarak diyet veya egzersizle düşürülemediği bilinmektedir.

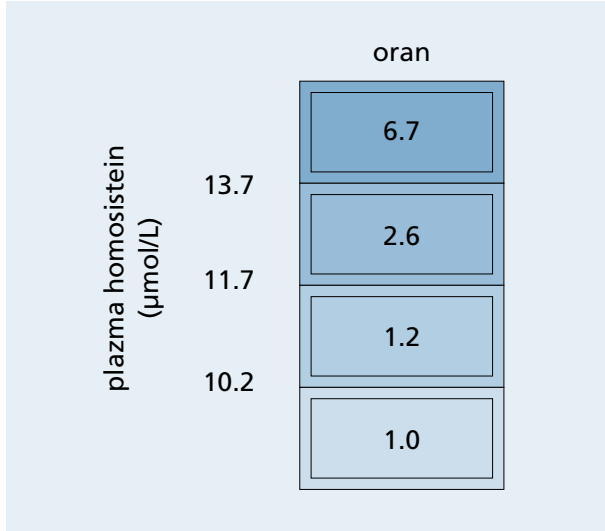
60 yaşından genç erkeklerin yaklaşık 1/4'ünde kalp krizi nedeni olarak serum Lp(a) düzeylerinin yüksek olması sorumlu tutulmaktadır. Klasik risk faktörleri ile açıklamayan ve genetik faktörlere bağlanan Koroner Kalp Hastalıklarının temelinde yatan önemli nedenlerden birisi Lp(a)'dır. Homosisteinin pıhtı ile Lp(a) arasındaki ilişkiyi artırıcı özelliğe sahip olması nedeniyle homosistein düzeylerinin artması bu riski daha yüksek boyutlara taşımaktadır.

Homosistein'in KKH'da Sebep Sonuç İlişkisi

Çeşitli araştırmalarda homosistein'in yüksek serum düzeyleri ile aterosklerozun şiddeti arasında bir bağlantı olduğu ileri sürülmektedir.

1955'de Robinson'un yayınladığı çalışma bulgularına göre artan homosistein serum düzeyleri ile KKH risk artışı arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Bu pozitif korelasyon homosistein ve ateroskleroz / KKH arasında doz-etki ilişkisinin kanıtını oluşturmaktadır. Araştırmacı grup söz konusu doz-etki ilişkisinin KKH ile kolesterol düzeyleri arasındaki basit ilişkiden daha anlamlı olduğunu saptamışlardır. Bulgulara göre homosistein konsantrasyonundaki her 5 $\mu\text{mol/L}$ lik kademeli artış KKH oluşum riskini % 240 oranında artırmaktadır.

Serum homosistein düzeylerinin artışı ile KKH arasındaki ilişkiyi araştıran bir başka çalışmada da serum homosistein düzeylerindeki düzenli artışın KKH riskini 6.7 kata varan oranlarda artırdığı dramatik bir biçimde gözlenmiştir.



Düzeğe bağımlı etki teorisi ile ilgili ileri araştırmalarda KKH olan vakaların tıkalı koroner arter sayısı ile homosistein düzeyleri arasında da yakın bir ilişki olduğu görülmüştür.

Ubbink ve arkadaşları, ateroskleroz ve homosistein düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmak üzere yaptıkları çalışmada KKH olan 163 erkek vakasının total serum homosistein ve kolesterol düzeyleri ölçülerek koroner anjiyografileri yapılmıştır. Vakaların % 41.9'unda hiperhomosisteinemi saptanmıştır, iki veya üç koroner arteri tıkalı vakalarda ise homosistein düzeylerinin anlamlı biçimde yüksek olduğu görülmüştür. Elde edilen bulgular serum homosistein düzeylerindeki yükselme ile tıkalı koroner damar sayısı arasında doğru orantılı bir ilişki olduğunu da göstermektedir. Spesifik bir örneklemede spor sonrası göğüs ağrısı şikayeti olan iki vakadan birincisinde serum homosistein düzeyi

13.6 $\mu\text{mol/L}$ ve bir koroner damarda kısmi tıkanıklık saptandı. Diğer vakada ise serum homosistein düzeyi 18.2 $\mu\text{mol/L}$ ve üç majör koroner arterin tıkalı olduğu görüldü. Bu karşılaştırma serum homosistein düzeyleri ile tıkalı koroner damar sayısı arasındaki doğru orantıyı göstermektedir.

Ubbink grubunun çalışmasında vakaların ancak % 34.9'unda serum kolesterol düzeylerinin yüksek olduğu ve bu yüksek düzeylerle tıkalı koroner damar sayısı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı saptandı.

Von Eckardstein ve arkadaşları üç yıl sonra yaşları 36-65 arasında değişen KKH 199 erkek vakayı incelemişlerdir ve Ubbink grubu bulgularını doğrulamışlardır. Homosisteini kardiovasküler hastalık risk faktörü olarak değerlendirilen araştırmacılar KKH olan vakaların serum homosistein düzeylerinin kontrollere kıyasla % 20 daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Aynı zamanda homosistein düzeylerinin daralan veya tıkanan koroner damar sayısı ile orantılı olduğunu, ancak serum kolesterol düzeyleriyle tıkalı damar sayısı arasında orantısız bir ilişki bulunmadığını saptamışlardır.

Utah Tıp Fakültesi'nden Hopkins de konuyu önemli bir katkıda bulunarak kadınlarda homosistein düzeyleri ile KKH arasındaki ilişkinin varlığını ilk kez göstermiştir. Serum homosistein düzeyleri 19 $\mu\text{mol/L}$ ve üzerinde olan kadınlarda KKH riskinin serum homosistein düzeyi 9 $\mu\text{mol/L}$ veya daha az olan kadınlara kıyasla 12.8 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Erkeklerde yapılan benzer karşılaştırmada bu oranın 13.8 kat olduğu görülmektedir. Bu çalışmada da diğerlerinde olduğu gibi kan homosistein düzeylerinin KKH da bağımsız bir risk faktörü olarak önem taşıdığı gözlenmiştir.

Yeni yapılan bir çalışmada 60 yaşın altında, kalp, beyin ve ekstremitelerde damarlarında daralma saptanan 750 vaka ile aynı yaş gruplarındaki 800 sağlıklı kişi karşılaştırılmış ve homosistein serum düzeylerini etkileyen folat, kobalamin ve pridoksal fosfat gibi bileşiklerin etkileri incelenmiştir. Homosistein düzeyi yüksek olan % 20'lik grubun ateroskleroz riskinin diğer % 80'lik gruba göre 2.2 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur. Sigara içen kişilerde homosistein düzeyleri de yüksek olduğunda arter tıkanma riski 4 katına çıkmakta ve hipertansiyon eşlik eden vakalarda da 11 kata varan risk artışı görülmektedir.

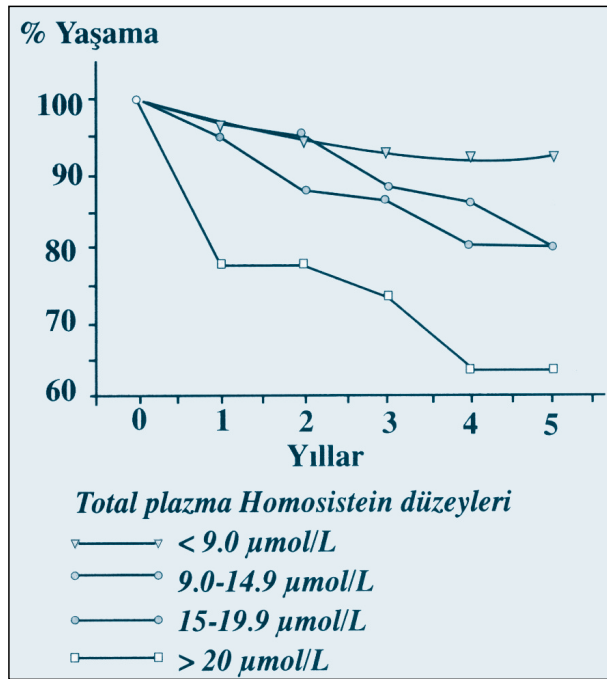
KKH olan vakaların tümünde kolesterolü etken risk faktörü olarak sorumlu tutmak mümkün değildir. Ayrıca tıkalı koroner arter sayısı ile kolesterol düzeyleri arasında da orantısız bir ilişki mevcut değildir. Elde edilen bulgulara göre homosisteinin aterogenezde kolesterolden çok daha anlamlı bir rolü olduğu ve serum düzeylerindeki artışın KKH riskini orantısız olarak artırdığı gözlenmektedir.

Kroner Arter Hastalığında Plazma Homosistein Düzeyleri ve Mortalite

Toplam mortalite ile total homosistein düzeyleri arasında kademeli bir doz-yanıt ilişkisi mevcuttur. 5 yıllık bir takip sürecinde plazma homosistein düzeyleri 9.0 $\mu\text{mol/L}$ 'den düşük vakalarda %3.8 mortalite oranı , 9.0-14.9 $\mu\text{mol/L}$ düzeyindeki vakalarda %8.6 ve 15 $\mu\text{mol/L}$ 'den yüksek vakalarda ise %24.7 olarak saptanmıştır.

Rasmussen ve arkadaşları yaş ve cinsiyete bağlı total homosistein düzeylerinin dağılımını araştırmışlardır. 182 normal olgunun 0.95 intervalde bulguları değerlendirildiğinde elde edilen veriler aşağıdaki normal değer aralıklarını oluşturmaktadır. bu değerler diğer araştırmacıların bulguları ile uyumludur.

2 ay-10 yaş	3.3-8.3 $\mu\text{mol/L}$
11-15 yaş	4.7-10.3 $\mu\text{mol/L}$
16-65 yaş	4.45-12.4 $\mu\text{mol/L}$
66-99 yaş	5.0-20 $\mu\text{mol/L}$

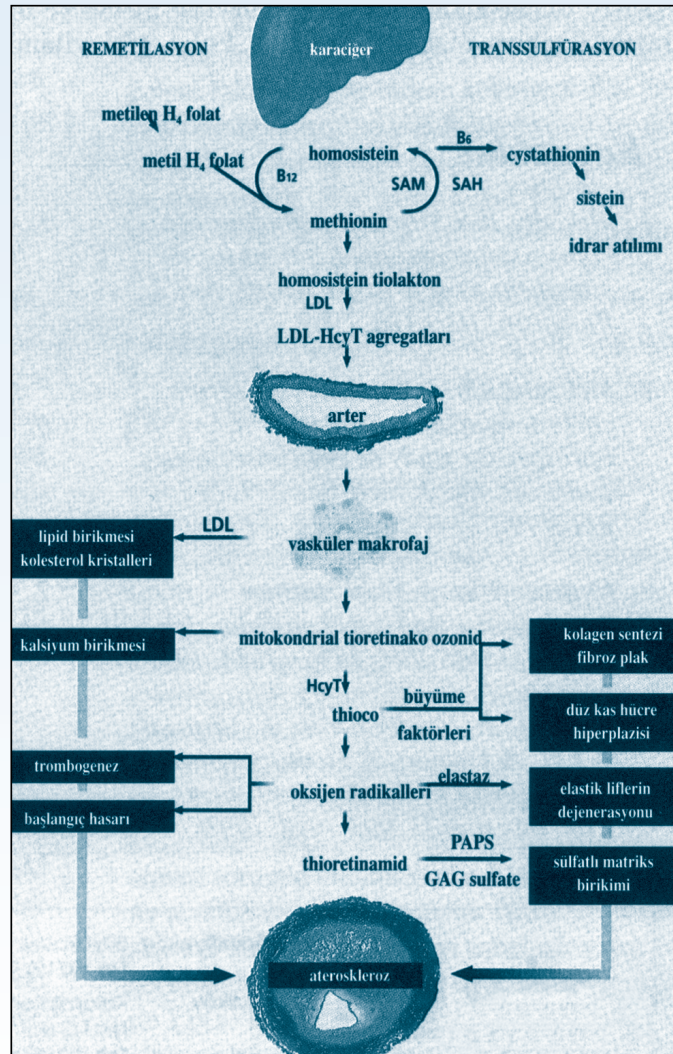


Ateroskleroz Patogenezi

Genetik, diyet, toksik ve hormonal faktörler nedeniyle homosistein remetilasyonu veya transsülfürasyonu azaldığı için methioninin homosistein tiolakton'a dönüşümü artar. B12 vitamini ve folat, homosisteinin methionine remetilasyonunu aktive eder. B6 ise homosisteinin irreversible transsülfürasyonunu gerçekleştirerek sistein ve idrar metabolitlerine dönüşmesini sağlar. Homosistein tiolakton fazlası LDL'yi LDL agregatlarına dönüştürür ve bu agregatlar kan dolaşımı esnasında arterlerdeki vasküler makrofajlar tarafından tutulurlar. Köpük hücreleri lipidleri ve kolesterolü serbestleştirerek fibrolipid plakların oluşumuna neden olurlar.

Köpük hücrelerinden aynı zamanda serbestleşen homosistein tiolakton mitokondrilerde thioco oluşumuna ve dolayısıyla düz kas hücreleri hiperplazisi ve fibroza neden olur. Oksijen radikallerindeki artış ise başlangıç hasarın oluşmasına, thioretinamid oksidasyonu ile glukozaminoglikan sülfatlarının oluşumuna, elastaz aktivasyonuna, kalsiyum birikmesine, sonuçta da aterosklerotik plakların patolojik karakter kazanmasına neden olmaktadır.

Çeşitli araştırmalarda elde edilen bulgulara göre homosistein aterogenezi uyarmasına yol açan hücrel ve fizyopatolojik olaylar yanda özetlenmiştir.



Homosistein ve Vasküler Hasar

Kükürt içeren bir amino asit olan homosisteinin aterosklerotik plaklar oluşturmak üzere arter duvarlarındaki hücre ve dokulara etki mekanizması halen araştırılmaktadır. Endotel ve düz kas hücre kültürlerinde yapılan deneysel çalışmalarda homosisteinin hidrojen peroksit oluşumuna neden olduğu ve Insulin-like growth factor, platelet-derived growth factor ve cyclin oluşumu üzerinden hücresel büyümeyi kontrol ettiği saptanmıştır. Bu etkilerin sonucunda da

aterosklerotik plakalarda düz kas hücre hiperplazisine ve endotelial dejenerasyona yol açtığı öne sürülmektedir.

Homosisteinin trombojenik olması; tromboksan oluşumunun artmasına, Lp(a)'nın fibrine bağlanma artışına, Nikrik oksidi (NO) antagonize etmesine, hasarlanmış arter duvarında trombosit agregasyonunu arttırmasına, Protein C ve trombomodulin'in inhibisyonuna ve faktör XII'nin aktivasyonuna neden olmaktadır.

Tedavi ve Korunma

Homosistein plazma düzeylerinde genel olarak normal değer aralıkları kadınlarda 6-10 µmol/L erkeklerde 8-12 µmol/L dir. Vasküler hastalık riskinin artan homosistein düzeyleriyle orantılı olduğu ve 14 µmol/L' nin üzerindeki değerlerde riskin çok arttığı çalışmaların çoğunda ortak bulgu olarak saptanmıştır.

Bol miktarda sebze ve meyve yenilmesi, günlük doz olarak 10 mg B6, 0.1 mg B12 ve 1.0 mg folat takviyesiyle yapılan diyet araştırmalarında homosistein düzeylerinde düşme saptanmıştır.

Vasküler hastalıkların etiyolojisi ve patogeneğinde homosisteinin oynadığı rolün anlaşılması önleyici ve tedavi edici çalışmalara yeni boyutlar kazandırmıştır.

Öncelikli ve önemli önlemlerin başında taze meyve ve sebze yenilmesinin teşvik edilmesi ve pişirme sırasında tahrip olan B6,B12 ve Folat gibi vitaminlerin takviye edilmesi gerekmektedir.

Referans Kaynaklar

1. McCully, K.S. Vascular pathology of homocysteinemia: Implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. Am.J. Pathol 56,111-128,1969
2. McCully, K.S. atherosclerosis, serum cholesterol and homocysteine theory:A retrospective study of 194 consecutive autopsies. Am.J.Med.Sci. 299, 217-221. 1990
3. Nygard,O. et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile, JAMA, 274,1526-1533,1995
4. Ubbink,J.B.,VanderMerWe,A., Vermaak, W.J.H.,& Delport ,R. Homocysteinemia and response to vitamin supplements Clin. Investig. 71, 993-998,1993
5. Van den Berg.,et al Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in young patients with peripheral arterial occlusive disease. Eu.J.Clin. Invest 25(3), 176-181, 1995
6. Graham, I.M.,et al.Plasma homocysteine as a Risk Factor for Vascular Disease. The European Concerted Action Project. JAMA,277(22),1775 -1781,1997
7. Lily,L.Wu.,Hopkins,P.N.,et al. Plasma homocysteine as a risk factor for early familial Coronary Artery Disease. Clin. Chem. 40 (4),552-561,1994

