

Homosistein Metabolizmasını Etkileyen İlaçlar ve İlaç Etkileşimleri

Drug Effects and Interactions on Homocysteine Metabolism: Review

Uz.Dr. Edibe MİNARECİ,^a
Prof.Dr. Gülay ŞADAN^a

^aFarmakoloji AD,
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Antalya

Geliş Tarihi/Received: 02.05.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 23.06.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Uz.Dr. Edibe MİNARECİ
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Farmakoloji AD, Antalya,
TÜRKİYE/TURKEY
dredibe@hotmail.com
edibekarasu@akdeniz.edu.tr

ÖZET Homosistein metionin metabolizması sırasında oluşan ve sülfür içeren bir aminoasittir. Transsülfürasyon veya remetilasyon yollarından birini kullanarak metabolize olur. İlımlı (hafif) hiperhomosisteinemi olarak adlandırılan homosistein düzeyleri (15-30 µmol/L); koroner, serebrovasküler ve periferik vasküler hastalığı olanların yaklaşık %20-30'unda bulunabilir. Plazma homosistein düzeylerinin yükselmesi ile oluşan hiperhomosisteinemi başta miyokard infarktüsü ve inme gibi damar hastalıkları olmak üzere kronik böbrek yetmezliği, gebelik komplikasyonları, nöral tüp defektleri ve diğer konjenital malformasyonlar, çeşitli nöropsikiyatrik hastalıklar, Alzheimer hastalığı, demans ve yaşlılıkta kognitif bozukluklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Ayrıca, bu hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde kullanılan ilaçların da homosistein metabolizmasını ve dolayısıyla plazma düzeylerini etkilemeleri olasıdır. Nitekim yapılan çalışmalarda, günümüzde sıklıkla kullanılan antihipertansif, hipolipidemik, antidiyabetik, antiepileptik, antiromatizmal ve antiinflamatuvar ilaçlar ile hormonların homosistein metabolizmasını etkiledikleri gösterilmiştir. Bu gibi durumlarda ilaca bağlı homosistein düzeyinin yükselmesi, ilaçtan beklenen yararlı etkilerin azalmasıyla sonuçlanacaktır. Örneğin; hiperlipidemi tedavisinde kullanılan fibrik asit deriveleri homosistein düzeylerinde artmaya neden olurken, statinlerin homosistein düzeylerini etkilemediği ya da azalttığı bulunmuştur. Yaygın olarak kullanılan diğer bir ilaç grubu olan antihipertansiflerde de durum farklı değildir. Diüretik tedavisi genel olarak homosistein düzeylerini yükseltirken, beta-blokerler homosistein düzeylerini azaltmıştır. Konunun klinik açıdan önemi nedeni ile bu derlemede, birçok hastalıkta bir risk faktörü olarak kabul edilen homosisteinin metabolizmasını etkileyen ilaçlar ve ilaç etkileşimlerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Homosistein; ilaç etkileşimleri; ilaç etkileri

ABSTRACT Homocysteine is a sulfur-containing amino acid generated as an intermediate product in methionine metabolism. Homocysteine could be metabolized by remethylation or transsulphuration. Homocysteine levels that have found approximately 15-30 µmol/L and named as moderate hyperhomocysteinemia, could be seen in 20-30% of population who has coronary, cerebrovascular and peripheral disease. Hyperhomocysteinemia due to increasing plasma homocysteine levels is not only a risk factor for vascular diseases such as myocardial infarction, stroke but also, renal failure, pregnancy complications, neuronal tube defects, neuropsychiatric diseases, Alzheimer disease, demans, and cognitive disorders at senility. In addition, drugs used for the prevention or treatment of these diseases may effect homocysteine metabolism and then homocysteine levels. It has been reported that homocysteine levels are affected by mostly used drugs including antihypertensive drugs, lipid-lowering drugs, antidiabetic drugs, antiepileptic drugs, antirheumatic/ant inflammatory drugs and hormones. In these situations, a drug-induced homocysteine increase may reduce the desired protective and beneficial drug effects. Fibric acid derivatives which are used as lipid-lowering drugs, are associated with an increase of homocysteine. On the other hand, other mostly used lipid-lowering drugs, statins, do not influence or decreased homocysteine concentrations. Other clinical study results are not different in the other classes of drugs like antihypertensive drugs. Usually, an increase homocysteine level has been shown after treatment with diuretics whereas a decrease was observed with beta blockers. According to the clinical significance of this issue, we aimed to summarize the current knowledge on the effect of important classes of drugs on homocysteine metabolism and drug interactions.

Key Words: Homocysteine; drug interactions; drug effects

Esansiyel aminoasit metioninin normal bir metaboliti olan homosistein sülfidril içeren bir aminoasittir. Plazma veya serumda ölçülen total homosistein; homosistein, homosistin ve karışık disülfidlerin bir kombinasyonudur. Homosistein metionin metabolizmasında bir ara ürün olarak bulunur ve insan vücudundaki tüm hücrelerde mevcuttur. Başlıca metilasyon (demetilasyon ve remetilasyon) ve transsülfürasyonla metabolize olur. Organizmada bulunan tüm homosistein, diyetdeki proteinlerden kaynaklanan metioninin demetilasyonu ile oluşur. Pek çok dokuda homosistein, metilasyon siklusu olarak adlandırılan bir döngü ile metionin sentaz ve metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimleriyle metionine remetile olur. Metionin sentezi ile ilgili reaksiyonda B₁₂ vitamini bir kofaktör ve metil-tetrahidrofolat bir substrattır. Metil-tetrahidrofolat, MTHFR ile katalize olan bir reaksiyonla folat siklusunda oluşur. Bu nedenle bu enzimler homosisteinin metionine remetilasyonunda güçlü indirekt etki gösterirler. Normalde homosisteinin %50'si metilasyon siklusuna girer ve diğer %50'si irreversibl transsülfürasyon yolağında katabolize olur. Bu reaksiyon B₆ vitaminine bağımlı sistationin-β-sentaz enzimi tarafından başlatılır. Homosistein ve serinden oluşan sistationin, sistein ve α-ketobutirata ayrılır. Transsülfürasyon burada tamamlanır ve sistein daha sonra inorganik sülfat, taurin, glutasyon veya pirüvata dönüşür. Bu döngü, vücuttan sülfürün atılımının bir yoludur.

Homosistein potansiyel olarak sitotoksiktir. Bu nedenle homosisteinin hücre içinde birikimi, ya onun toksik olmayan metabolitlere dönüşümünü ya da dolaşıma taşınmasını gerektirir. Böylece plazma düzeylerinde artma, genelde homosistein homeostazındaki bozukluğu yansıtır. Wilcken ve ark., ilk kez 1976 yılında koroner arter hastalığı olanlarda homosistein metabolizmasının sıklıkla anormal olduğunu bildirmişlerdir.¹

Hiperhomosisteinemi, homosistein konsantrasyonlarına göre sınıflandırılmış ve 15-30 µmol/L düzeyler ılımlı, 30-100 µmol/L düzeyler orta ve 100 µmol/L'den yüksek düzeyler ise şiddetli hiperhomosisteinemi olarak adlandırılmıştır. Homosistein düzeyleri karşılaştırıldığında yaklaşık 15-30 µmol/L

olarak bulunan ve ılımlı (hafif) hiperhomosisteinemi olarak adlandırılan bu değer; koroner, serebrovasküler ve periferik vasküler hastalığı olanların yaklaşık %20-30'unda bulunabilir.

Gittikçe artan epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar, plazma homosistein düzeylerinde orta dereceli yükselme ile kardiyovasküler hastalık riski arasında güçlü, doz-bağımlı, pozitif bir korelasyon bulunduğunu ortaya koymuştur.² Nitekim biz de, yaptığımız bazı deneysel çalışmalarla homosisteinin değişik damar preparatlarının reaktivitesini farklı mekanizmalarla değiştirdiğini ve bunun da kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli olabileceğini göstermiştik.³⁻⁵ Orta derecede artan plazma homosistein düzeyleri ile sadece damar hastalıklarının değil, aynı zamanda kronik böbrek yetmezliği, gebelik komplikasyonları, nöral tüp defektleri ve diğer konjenital malformasyonlar, çeşitli nöropsikiyatrik hastalıklar, Alzheimer hastalığı, demans ve yaşlılıkta kognitif bozukluklar arasında bir ilişki olduğu doğrulanmıştır. Böylece homosistein plazma düzeylerinin saptanması, kardiyovasküler hastalıkların yanı sıra diğer yaygın görülen hastalıkların da oldukça yararlı bir ön belirleyicisi durumuna gelmiştir. Önemli bir görüş, homosistein metabolizmasına folik asit, B₁₂ ve B₆ vitaminlerinin karıştığıdır. Plazma ve serumdaki homosistein, folik asit ve B₁₂ vitaminlerinin eksikliğinin tanısında ve izlenmesinde de yararlı bir belirleyicidir. Ayrıca, tek başına veya B₁₂ ve B₆ vitamini ile kombine folik asit verilmesi, belirgin vitamin eksikliği olmayan kişilerde bile plazma homosistein düzeyini azaltmanın etkili bir yoludur. Diğer taraftan vitaminlerle homosistein düşürücü tedavi, vasküler ve diğer hastalıkları önlemenin bir diğer yöntemidir.

Çeşitli ilaçların homosistein düzeylerini etkilediği gösterilmiştir. Bu çalışmada, yukarıda değinilen hastalıklarda bir risk faktörü olarak kabul edilen homosisteinin metabolizmasını etkileyen ilaçlar ve etkileşimler gözden geçirilecektir.

■ HİPOLİPİDEMİK İLAÇLAR VE HOMOSİSTEİN
Hipertrigliseridemi, karışık hiperlipidemi ve diyabetik hiperlipidemili hastaların tedavisinde kullanılan fibrik asit türevleri-fibratlar (fenofibrat,

bezafibrat, siprofibrat, gemfibrozil) ve nikotinik asit (niasin) gibi ilaçlar plazma homosistein düzeylerini yükseltmektedir.⁶ Homosistein düzeylerindeki bu artış, ilaçların yararlarını teorik olarak olumsuz yönde etkilemektedir. Bu ilaçlara bağlı hiperhomosisteineminin tedavisi ile kardiyovasküler morbiditeyi ve mortaliteyi azaltmada çok daha etkili olunabilir. Çünkü, homosistein aterosklerotik plak oluşumunu hızlandırmakta ve damar endotel hücre fonksiyonunu bozmaktadır.

Fibratların homosisteine etkileri kısa ve uzun dönem epidemiyolojik çalışmalarla incelenmiştir.^{7,8} Olasılıkla gemfibrozil dışındaki fibratlar serum kreatinin ve homosistein düzeylerini anlamlı olarak artırabilir.⁹ Fibratların homosistein düzeyini artırıcı etkisinin bu sınıf ilaçlara ait bir etki olup olmadığını araştırmak amacıyla, Tip IV hiperlipidemili ve/veya yüksek dansiteli lipoprotein [High-density lipoprotein (HDL)] düzeyleri düşük hastalarda siprofibrat ve bezafibratın homosistein düzeylerine etkisine bakılmıştır. Siprofibrat ile tedavi edilenlerde plazma homosistein düzeylerinde %57 artma saptanırken, bezafibrat verilenlerde %17'lik bir azalma bulunmuştur.

Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda yapılan çalışmada, yaklaşık üç yıl boyunca fenofibrat tedavisi alanlarda tedaviye başladıktan sekiz hafta içinde, plazma homosistein düzeylerinde artma olduğu ve bu artışın mekanizmasının tam olarak bilinmediği belirtilmiştir. Ancak, çalışmanın sonunda fenofibrat-aracılı homosistein düzeylerindeki artışın, koroner arter hastalığının gelişimine veya klinik olaylarda fenofibratın yararlı etkilerini azaltmadığı gösterilmiştir.⁷ Tip 2 diabetes mellitusu olan ve 200 mg/gün fenofibrat tedavisi alan 4895 hastanın izlendiği "Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD)" çalışmasında ise homosistein düzeylerinde ortalama 4 µmol/L artma izlenmiştir. Ancak, bu çalışmada pulmoner embolizmde gözlenen hafif artışın homosistein ile ilişkisi anlaşılamamıştır.⁸

Fibratlarla, özellikle fenofibrat, sınıf etkisi olarak gözlenen homosistein düzeylerindeki yükselmenin mekanizmasına yönelik çeşitli hipotezler bulunmaktadır. İlk olarak fibratların kreatin-kreatinin yolağını etkiledikleri düşünülmektedir. Feno-

fibrat, glomerüler filtrasyon hızını değiştirmeden kreatininin metabolik üretimini hızlandırmakta ve böylece kreatinin plazma düzeylerinin yükselmesi homosistein düzeyini de arttırmaktadır.¹⁰ Çünkü, kreatininin, metil grubu S-adenozilhomosistein ve homosisteine karşılık olarak S-adenozilmetionin tarafından verilmektedir.¹¹ İkinci olarak, fenofibratların böbrekteki siklooksijenaz enzimini bloke ederek böbrek prostaglandin sentezini inhibe etmesi, homosistein düzeylerindeki yükselmeden ve glomerüler filtrasyonun azalmasından sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda durumun dikkatle izlenmesi gerekmektedir.¹² Fenofibratın homosistein düzeylerini yükseltmesinde sorumlu olabilecek üçüncü mekanizma, peroksizom proliferasyon-aktive reseptör-alfa (PPAR-α) aktivasyonunun homosistein metabolizmasını etkileyebileceğidir. PPAR-α'dan yoksun farelerde yapılan bir çalışmada, fenofibrat tedavisinden sonra homosistein düzeylerinde yükselme gözlenmemiştir.¹³

PPAR-α aktivasyonu yapmayan gemfibrozil, bu özelliği ile fenofibratlardan ayrılmaktadır. Önceki çalışmalardan birinde gemfibrozilin homosistein düzeyini yükseltmediği gösterilmesine karşın, daha sonra yapılan geniş kapsamlı ve uzun süreli bir kohort çalışması olan "Lopid Coronary Angiography Trial (LOCAT)"da, koroner arter hastalığı bulunan ve HDL düzeyleri düşük olan 395 erkek hastada 16 ay boyunca kullanılan gemfibrozilin homosistein düzeylerinde plasebo grubuna göre %18 oranında artmaya neden olduğu gösterilmiştir.^{14,15} LOCAT çalışmasının sonuçlarından biri olan, yüksek homosistein düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişkinin varlığı daha önce Nygard ve ark. tarafından da gösterilmiştir.¹⁶ Her ne kadar bu sonuçlar ile çelişen çalışmalar bulunsun da, bunun nedeni popülasyon farklılığı, kullanılan gemfibrozil dozu, olgu sayısının azlığı ve çalışma süresinin kısalığı gibi bazı faktörlere bağlanmıştır.^{14,15}

Kolesterol ve özellikle düşük dansiteli lipoprotein [low-density lipoprotein (LDL)]'in azaltılmasında statinlerin önemi büyüktür. Homosistein düzeylerini etkilemeleri konusunda statinler ile yapılan çalışma sayısı çok azdır. Vladimirova-Kitova LG ve ark.'nın çalışmasında, günlük 40 mg simva-

statin kullanımının plazma homosistein düzeylerini etkilemediği, doz 80 mg'a çıkarıldığında homosistein düzeylerinde anlamlı bir düşmenin olduğu izlenmiştir.¹⁷ Bunun yanı sıra atorvastatinin homosistein ile indüklenen oksidatif stres ve apoptozisi (programlı hücre ölümü) inhibe ettiğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.¹⁸

Nikotik asit, plazmada total kolesterol düzeyini düşürmesinin yanı sıra, HDL düzeylerini de yükseltebilmektedir. Nikotik asidin (B₃ vitamini) fizyolojik dozu 20 mg/gün iken, lipid düşürücü etki için doz 1.5-3 g'dır.¹⁹ Periferik arter hastalığı olan 52 hastada yapılan bir çalışmada, 100-1000 mg/gün nikotik asit kullanımının homosistein düzeylerini %17 oranında yükselttiği izlenmiştir.²⁰ Sıçanlarda non-fizyolojik dozlarda (1000 mg/kg) nikotik asit kullanımının homosistein düzeylerini arttırdığı, B₆ vitamin düzeylerini ise azalttığı gözlenmiştir.²¹ Homosistein düzeylerindeki nikotik asit-aracılı bu değişikliğin lipid-düşürücü etkide önemli bir kısıtlayıcı faktör olabileceği ileri sürülmektedir. Bunun yanı sıra, tedaviye B₆ vitamininin eklenmesi hiperhomosisteinemi düzeltmiştir. Bugün için nikotik asidin homosisteine ve ilişkili vitaminlere etkisi tam olarak bilinmediğinden, bu konuda daha çok çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.

Yağ asitlerinin homosistein düzeylerine etkisinin araştırıldığı çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. N3 yağ asitleri şiddetli hipertrigliseridemi tedavisinde kullanılmaktadır. N3 yağ asidi uygulamasının homosistein düzeylerini azalttığını, arttırdığını veya değiştirmedikini gösteren yayınlar vardır.²²⁻²⁴

Omega-3 çoklu doymamış yağ asidi tüketiminin metabolik hastalıklara karşı koruyucu olabileceği düşünülmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar için geçerli risk faktörlerinden biri olan homosistein artışına karşı da günlük omega-3 yağ asidi kullanımının olumlu etkileri bulunmaktadır. Tip 2 DM'li hastalarda iki ay boyunca 3 g/gün dozunda omega-3 yağ asidi tüketimi homosistein düzeylerini düşürmüştür.²⁵ Omega-3 yağ asitleri fetal büyüme için de oldukça önemlidir. Daha önceki epidemiyolojik çalışmalarda annedeki plazma folik asit, vitamin B₁₂ ve homosistein düzeyleri ile preeklampsi arasında bir ilişkinin varlığına dikkat çekilmiştir.^{26,27} Plazma

homosistein düzeylerinin yükselmesi ile oluşan vasküler değişiklikler preeklampside plasentada gözlenenlere çok benzemektedir. Preeklampitik ve normal gebelerde yapılan bir çalışmada, gruplar arasında folik asit ve vitamin B₁₂ düzeyleri birbirine benzer iken, homosistein düzeyleri preeklampsi grubunda yüksek bulunmuştur. Ayrıca, plazma homosistein düzeyleri ile eritrosit dokozaheksaenoik asit düzeyleri arasında ters orantı saptanmıştır.²⁸ Ancak, preeklampsi gelişim riskinin önlenmesi için hamilelik süresince dokozaheksaenoik asit takviyesinin gerekliliği hakkında daha çok çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda plazma total homosistein düzeylerinin yükselmesi oldukça sık görülür.²⁹ Bu durum hastalarda kardiyovasküler olayların gelişme riski için güçlü bir gösterge olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, bu hastalarda omega-3 yağ asidi uygulanmasının plazma homosistein düzeylerine bir etkisi olmadığı bulunmuştur.³⁰

■ ANTİHIPERTANSİF İLAÇLAR VE HOMOSİSTEİN

Homosistein düzeylerinin kan basıncı, özellikle sistolik kan basıncı ile pozitif ilişkisini gösteren yayınlar olmasına karşın, aksini ileri süren çalışmalar da mevcuttur. Örneğin; hipertansiyon çalışmaları için yaygın bir şekilde kullanılan spontan hipertansif sıçanlarda, homosistein düzeylerinde anlamlı bir yüksekliğin bulunmadığı gösterilmiştir.³¹⁻³⁴ Antihipertansif ilaçların homosistein düzeylerini yükseltmesi, bu ilaçların kan basıncını düşürmelerine bağlı kalbi koruyucu etkilerini azaltması açısından oldukça önemli klinik bir sorundur. Homosisteinin, damar endotel bütünlüğünün bozulması, insülin direnci ve vazodilatör kapasitenin azalması gibi mekanizmalar aracılığı ile hipertansiyon gelişimini hızlandırması olasıdır.³⁵ Homosistein düzeylerinde her 5 µmol/L'lik artmanın erkeklerde sistolik kan basıncında 0,7 mmHg, kadınlarda 1,2 mmHg; diyastolik kan basıncında ise erkeklerde 0,5 mmHg, kadınlarda 0,7 mmHg yükselmeye neden olduğu bulunmuştur.³⁶

Diüretiklerle yapılan çalışmalarda, bu ilaçların genel olarak homosistein düzeylerinde artmaya neden oldukları bildirilmiştir.³⁷ Morrow ve

ark., hipertansif hastalarda uygulanan kronik (en az altı ay boyunca) diüretik tedavisinin homosistein düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir artmaya neden olduğunu göstermişlerdir.³⁸ Ancak, diüretik tedavisinin suda çözünen vitaminlerde azalmaya neden olduğu bilinmesine karşın, bu çalışmada, gruplar arasında serum B₆ ve B₁₂ vitaminlerinin konsantrasyonlarında farklılık bulunmamıştır.

Hidroklorotiazidin total plazma homosistein düzeylerini ve glomerüler filtrasyon hızının yeni ve duyarlı bir göstergesi olan sistatin C ile kreatinin düzeylerini de anlamlı olarak artırdığı saptanmıştır.³⁹ Belki de bu nedenle, araştırmacılar tarafından hidroklorotiazidin oluşturduğu homosistein düzeylerindeki yükselme böbrek fonksiyonlarındaki bozulmaya bağlanmıştır. İlaça bağlı böbrek fonksiyon değişikliklerinin genel olarak homosistein düzeylerinde bir artmaya neden olduğu kabul edilirse, hiperhomosisteineminin sık karşılaşılabilen bir durum olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Bu nedenle, hipertansiyon tedavisinde hidroklorotiazidin LDL kolesterolde ve glukoz düzeylerinde artma, hipokalemi gibi bilinen istenmeyen etkilerine hiperhomosisteinemiye de eklemek olasıdır. Hid-roklorotiazid tedavisinde olduğu gibi homosistein, kreatinin ve sistatin C düzeylerinde yükselme, fibratlardan fenofibrat ve bezafibrat tedavisi sırasında da izlendiğinden, bu olası etkileşim nedeni ile antihipertansif ve hipolipidemik tedavinin birlikte kullanıldığı olgularda, dikkatli olunması klinik açıdan önemlidir.^{14,40}

Ntaios ve ark.nın 2010 yılında yayımladıkları meta-analizde, hipertansiyon tedavisinde kullanılan beta-blokerlerin total homosistein düzeylerinde 1,88 µmol/L azalmaya neden olduğu bildirilmiştir.³⁷ Türkiye’de yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar alınmıştır. Korkmaz ve ark.nın 65 hipertansif hastada yaptığı bir çalışmada, 100 mg/gün metoprolol alan olgularda, tedavinin 1. ve 5. aylarında homosistein düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşme gözlenmiştir.⁴¹ Araştırmacılar, metoprololün bu özelliği nedeni ile hipertansiyon tedavisinde ek bir fayda sağlayacağı görüşünde olduklarını belirtmişlerdir. Hipertansiyon tanısını yeni almış 120 hastada yapılan diğer

bir çalışmada, 100 mg/gün metoprolol süksinat kullanımının tedavinin 4. ayının sonunda plazma homosistein düzeylerini anlamlı derecede (bazal 13,5±4,5 µmol/L, tedavi sonrası: 12,4±4,9 µmol/L; p=0,001) düşürdüğü, özellikle bu düşmenin kadın hastalarda daha belirgin olduğu gösterilmiştir.⁴²

Diğer yandan, homosistein düzeylerinin yüksek olduğu bilinen koroner arter ektazisi olan hastalarda beta-bloker, metoprolol süksinat ve kalsiyum kanal blokeri, diltiazemin plazma homosistein düzeylerine etkisi değerlendirildiğinde, her iki ilacın da homosistein düzeylerinde anlamlı azalmaya neden olduğu saptanmıştır.^{43,44} Aynı şekilde, esansiyel hipertansiyon tanısı alan 273 hastada klinikte hipertansiyon tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, kalsiyum kanal blokerleri, beta-blokerler ve hidroklorotiazidin plazma homosistein düzeylerine etkisi değerlendirilmiştir.⁴⁵ Hipertansif hastalarda beta-bloker ve ADE inhibitörü kullanımını homosistein düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya neden olmuştur. Yüksek homosistein düzeylerinin anjiyotensin II ve endotelin ile sinerjistik etki göstererek arterlerde kasılmaya yol açtıkları bilindiğinden, bu çalışmada ADE inhibitörlerinin neden olduğu homosistein düzeylerindeki azalma olasılıkla, ilaç kullanımına bağlı endotel ve böbrek fonksiyonlarının düzelmesiyle ilişkilendirilmiştir.⁴⁶ ADE inhibitörlerinden enalaprilin esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda plazma homosistein düzeylerine etkileri değerlendirilmiş ve bazal homosistein düzeyleri <10 µmol/L olan hipertansif hastalarda tedavi sonrası homosistein düzeylerinde artma gözlenirken; homosistein düzeylerinin ≥10 µmol/L olduğu hipertansif hastalarda ise belirgin bir değişme izlenmemiştir.⁴⁷

Aslında literatürde, kalsiyum kanal blokerlerinin plazma homosistein düzeylerine etkisi ile ilişkili çok az çalışma bulunmaktadır. Önceki çalışmalar ile uyumlu olarak Muda ve ark.nın yaptığı çalışmada da, kalsiyum kanal blokerlerinden amlodipinin homosistein düzeylerine belirgin bir etkisi bulunmamıştır.⁴⁸ Bu sonuç araştırmacılar tarafından, az sayıda denek kullanılmasına bağlanmıştır.

İNSÜLİN, ORAL HİPOGLİSEMİK İLAÇLAR VE HOMOSİSTEİN

Çeşitli hormonlar homosistein metabolizmasını modüle etmesine karşın düzenleyici mekanizmalar açık değildir. DM'ye eşlik eden hiperhomosisteinemi oldukça karmaşık bir süreçtir ve bu durum, bilinen risk faktörleri ile açıklanamayan DM hastalarındaki kardiyovasküler hastalık riskini bir dereceye kadar açıklayabilir.

DM'de homosistein metabolizması değiştiğinde ve sonuçta hiperhomosisteinemi ortaya çıktığında çok ciddi diyabet komplikasyonları beklenir. İnsülinin homosistein metabolizmasını düzenleyen enzimleri etkilediğini ve homosistein düzeylerinin DM'de azaldığını veya arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur.⁴⁹⁻⁵³

Streptozosin ile deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda, düşük veya yüksek doz insülin uygulanmasının homosistein metabolizmasına etkileri incelendiğinde diyabetik sıçanlarda homosistein düzeylerinin azaldığı gözlenmiştir.⁵⁴ Bu azalma doz-bağımlı olarak insülin ile normale dönmüştür. Çalışmanın sonuçları araştırmacılar tarafından insülinin, transsülfürasyon ve remetilasyon reaksiyonunda rol oynayan enzimlerin aktivitesini ve böylece homosisteinin metionin ve sisteine dönüşümünü hızlandırmasına bağlanmıştır. Bu çalışma ile uyumlu olarak Jacobs ve ark.nın yaptığı diğer bir çalışmada da, sıçanlarda DM varlığında homosistein katabolizmasında görevli transsülfürasyon ve remetilasyon enzimlerinin aktivitesinin artmasına bağlı olarak homosistein düzeylerinin düştüğü, insülin uygulamasının ise enzimlerin aktivitelerini normale döndürdüğü gözlenmiştir.⁵⁰ Diğer yandan, homosistein düzeylerinin DM durumunda arttığını gösteren çalışmalarda ise bu durum diyabete bağlı nefropati nedeni ile homosisteinin böbreklerden atılamaması ile ilişkilendirilmiştir.^{51,52,55} Diğer bir çalışmada, streptozosin ile oluşturulan diyabet modelinde homosistein düzeylerinin düştüğü ve bunun proteinlerin üriner atılımı ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Plazmadaki homosistein, serbest ve proteine bağlı şekillerde bulunduğundan, nefropatiye bağlı aşırı protein kaybının homosisteinin

proteine bağlı fraksiyonunda azalmaya neden olabileceği ileri sürülmüştür.⁵³

Metformin, Tip 2 DM'de önemli bir tedavi yaklaşımıdır. Bununla birlikte metformin, vitamin B₁₂ düzeylerini azaltarak hiperhomosisteinemiye neden olabilir. Tip 2 DM'li 745 hastada 16 hafta boyunca uygulanan metformin tedavisinin folik asit ve vitamin B₁₂ düzeylerini azalttığı (sırasıyla %7, %14) homosistein düzeylerinde ise %4'lük ılımlı bir artmaya neden olduğu gösterilmiştir.⁵⁶ Nitekim diğer bir çalışmada Hoogeveen ve ark., en az altı ay süreyle günde 500-2550 mg metformin tedavisi alan insüline bağımlı olmayan diabetes mellituslu hastalarda serum total homosistein düzeyinin kısmen daha yüksek olduğunu, sonuçların erkekler ve kadınlar arasında değişmediğini, serum homosistein düzeyindeki yükselme ile metformin dozu ve tedavi süresi arasında ilişki olmadığını göstermişlerdir.⁵⁷ Ayrıca, uzun süre metformin tedavisi alan insüline bağımlı olmayan DM'li hastalarda metforminin homosisteini artırıcı etkisinin folat verilmesiyle düzeltilebileceğini belirtmişlerdir.

DM'de sıklıkla orta dereceli hiperhomosisteineminin eşlik etmesi yüksek risk grubundaki hastalar için tehlike oluşturmaktadır. Yeni sınıf antidiyabetik ilaçlar olan glitazonlar, PPAR- γ reseptör agonistidir. Fibratların PPAR- α aracılı olarak homosistein metabolizmasını etkilediği bilindiğinden, glitazonların da homosistein ve kreatinin düzeylerini etkileyebileceği olasılığı akla gelmektedir. Bu nedenle, rosiglitazonun homosistein düzeylerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; kontrole göre homosistein düzeyi yüksek DM'li hastalarda rosiglitazon tedavisinin homosistein düzeyini arttırmadığı bulunmuştur. Bunun da glitazonlar için açıkça olumlu bir etki olabileceği ileri sürülmüştür.⁵⁸

Kentte yaşayan Avustralya yerlisi 212 kadın ve 153 erkekte, plazma homosistein düzeyi ve bu düzeylerin popülasyonlardaki diğer risk faktörleri ile ilişkisini saptamak için; plazma homosistein düzeyi, yaş, seks, sigara öyküsü, metformin tedavisi, aterosklerotik vasküler hastalık öyküsü, serum kreatinin düzeyi, eritrosit folat ve vitamin B₁₂ serum

düzeyleri değerlendirilmiştir.⁵⁹ Çalışmada, erkeklerde elde edilen homosistein düzeylerinin yaş ve yoğun sigara içimi ile ilişkili olarak kadınlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Metformin tedavisi alanlarda ve aterosklerotik vasküler hastalık öyküsü olanlarda da homosistein düzeyi daha yüksek izlenmiştir. Homosistein düzeylerinin serum kreatinin, eritrosit folat ve vitamin B₁₂'nin serum düzeyleri ile de ilişkili olduğu, Avustralya yerlilerinin yüksek homosistein plazma düzeylerine vasküler hastalık öyküsünün eşlik ettiği, sigara öyküsünün ve beslenmede folat ile B₁₂ vitamin eksikliğinin bulunduğu ileri sürülmüştür. Bunlar potansiyel reversibl risk faktörleri olduğundan konuya ilişkin halk sağlığını teşvik edici faaliyetlerin bu popülasyondaki yüksek kardiyovasküler hastalık prevalansını azaltabileceği öngörülmüştür.

Polikistik over sendrom (PKOS)'lu kadınlarda ateroskleroz riski artmaktadır. Vrbikova ve ark., metforminin, bu hastalarda ateroskleroz için risk faktörü olan homosistein düzeylerinde artmaya neden olduğunu göstermişlerdir.⁶⁰ PKOS'lu hastalarda plazma homosistein düzeyleri ile insülin direnci ve beden kitle indeksinin araştırıldığı bir çalışmada, homosistein düzeylerinin yüksek olduğu ve insülin direnci ile korelasyon gösterdiği de bildirilmiştir.⁶¹

SEKS HORMONLARI, HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ VE HOMOSİSTEİN

Kadınlarda başlıca ölüm nedenleri arasında yer alan kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığı özellikle menopoz sonrası artmaktadır. Bu durum kadınlık hormonunun (östrojen) koruyucu etkilerinin azalmasına ve kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilen homosistein düzeylerinin yükselmesine de bağlanabilmektedir.⁶² Literatürde düşük ve yüksek doz hormon replasman (östrojen) tedavisinin homosistein düzeylerine etkisinin farklı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.^{63,64} Aynı yaşlardaki 93 premenopozal ve 93 postmenopozal kadında yapılan bir çalışmada, postmenopozal dönemde homosistein düzeylerinin yükseldiği saptanmıştır.⁶⁵

Yapılan diğer çalışmalarda, östrojenin homosistein düzeylerini indirekt (gen ekspresyonunu etkileyerek) veya direkt (homosistein sentezi üzerinden) etkileyerek azalttığı bulunmuştur. Aynı şekilde 13 sağlıklı postmenopozal kadında yapılan çift-kör, plasebo-kontrollü, randomize çalışmada, homosistein düzeylerinin, gen DNA metilasyonunun östrojen replasman tedavisine paralel bir şekilde artması ile ilişki olarak azaldığı gösterilmiştir.⁶⁶ Farklı seks hormonlarının [östradiol, folikül stimüle edici hormon, progesteron, testosteron, dehidroepiandrosteron (DHEA-S), kortizol] premenopozal ve postmenopozal kadınlarda homosistein düzeylerine etkisi araştırıldığında, menopozda homosistein düzeylerinin arttığı, östradiolün homosistein düzeylerini azalttığı, bunun yanı sıra premenopozal kadınlarda DHEA-S'nin plazma homosistein konsantrasyonunu düşürdüğü bulunmuştur.⁶⁷ Diğer yandan, sıçanlarda oluşturulan deneysel menopoz modelinde hormon replasman tedavisinin (östrojen) homosistein düzeylerine etkisinin incelendiği bir çalışmada, homosistein düzeylerinin tedavi alan grupta arttığı gösterilmiştir.⁶⁸

Diğer çalışmalardan farklı olarak, postmenopozal Türk kadınlarında bazal homosistein düzeylerinin normal sınırlar içinde yer aldığı ve bu durumun genetik ve diyet özelliklerine bağlanabileceği ileri sürülmüştür. Nitekim 29 sağlıklı postmenopozal Türk kadınında altı ay süre ile intranazal 17 β-östradiol tedavisinin 3. ayında homosistein düzeyleri arasında fark bulunmaz iken, 6 ayda homosistein düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır.⁶⁹

Diğer yandan 25 sağlıklı postmenopozal kadında metionin-yükleme testi ile ekzojen östrojenin etkilerini araştırılan randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, 12 hafta boyunca oral tek başına 4 mg 17 β-östradiol veya 10 mg dihidrogesteron ile kombine hormon replasman tedavisinin tedavi öncesinde ve sonrasında, her iki grupta da açlık homosistein düzeylerinde %12'lik anlamlı bir düşmeye, metionin yüklemesi sonrası ise homosistein düzeylerinde %20'lik bir yükselme ile birlikte vitamin B₆ düzeylerinde %25'ten fazla bir azalmaya neden olduğu kaydedilmiştir.⁷⁰ Hormon rep-

lasman tedavisinin açlık homosistein ve B₆ düzeylerini düşürmesi ve yükleme sonrası homosisteinde artma oluşturması, homosistein-metionin metabolizmasının postmenopozal kadınlarda hormon tedavisi ile düzenlendiği hipotezini destekler nitelikte bulunmuştur. Tüm bu sonuçlar göz önüne alındığında, homosistein-östrojen etkileşiminin sonuçlarının önemine ilişkin daha çok çalışmaya gereksinim duyulduğu akılda tutulmalıdır.

Menopozla ilişkili olarak östrojen ve psikolojik stresin plazma total homosistein düzeylerine etkisi premenopozal ve postmenopozal kadınlarda incelenmiştir. Her iki grup arasında homosistein düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca, aynı çalışmada postmenopozal kadınlarda stresin veya oral hormon replasmanının (östrojen veya östrojen + medroksiprogesteron asetat) homosistein düzeylerine etkisinin olmadığı gözlenmiştir.⁷¹

Postmenopozal kadınlarda, transdermal veya oral olmak üzere farklı yollarla östradiol uygulamasının ve buna bir progestojen olan gestoden eklenmesinin, homosistein düzeylerine etkisi araştırılmıştır. Oral östradiol tedavisinin, transdermal östradiol tedavisine ya da oral östradiole gestoden eklenmesine göre homosistein konsantrasyonunu daha fazla azalttığı bulunmuştur. Bu bulgu karaciğer metabolizması ile ilişkilendirilmiş ve bu değişikliklere gestodenin olumsuz bir etkisinin olabileceği ileri sürülmüştür.⁷²

Postmenopozal kadınlarda plazma homosistein düzeylerine östrojen ve progesteron etkinliğinin yanı sıra düşük düzeyde androjen etkinliği olan tibolanın etkisi de araştırılmıştır. Tibolanın serum lipid profiline yararlı etkisi bildirilmesine karşın postmenopozal kadınlarda serum homosistein düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif bir düşmeye neden olduğu bulunduğundan, olası kardiyovasküler koruyucu rolünün homosistein düzeylerine etkisi ile ilişkili olamayacağı bildirilmiştir.⁷³

Plazma total homosistein düzeyleri erkeklerde premenopozal kadınlara göre daha yüksektir. Ancak, bu farklılığın seks steroidleri ile ilişkili olup olmadığını belirlemek için dört ay süreyle 17 transseksüel erkeğe etinil östradiol ile antiandrojen sip-

roteron asetat kombinasyonu ve 17 transseksüel kadına testosteron esteri uygulanmıştır. Dördüncü ayın sonunda plazma total homosistein düzeylerinin östrojen + antiandrojen verilen erkeklerde azaldığı, kadınlarda ise arttığı gösterilmiştir. Bu değişikliklerin, çapraz seks hormonlarının vermesinden sonra kreatinin ve albumin düzeylerindeki değişiklikleri yansıttığı gibi, anabolik/katabolik etkilere bağlı olarak hem primer ve hem de sekonder olabileceği ileri sürülmüştür.⁷⁴

Östrojen replasman tedavisi postmenopozal kadınlarda homosistein düzeyini azaltabilmesine karşın androjenik hormonların total homosistein düzeylerine etkisi bilinmemektedir. Bu nedenle testosteronun suprafizyolojik dozlarının 19 yaşındaki 14 sağlıklı erkek haltercide etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; testosteronun tek başına veya aromataz inhibitörü testolakton ile birlikte uygulanmasının ortalama total homosistein düzeylerinde anlamlı değişikliğe neden olmadığı ve sağlıklı erkeklerde kısa süreli yüksek doz testosteron uygulamasının açlık plazma total homosistein düzeylerini etkilemediği bulunmuştur.⁷⁵

Tamoksifen tedavisi miyokard infarktüsü riskini azaltmaktadır. İtalya'da meme kanserinin önlenmesine yönelik bir çalışmaya katılan 35-70 yaşları arasındaki sağlıklı 66 kadında plasebo ve 20 mg/gün tamoksifen uygulanmasının etkisi araştırılmıştır.⁷⁶ Sonuçta altı ay boyunca tamoksifen uygulamasının sağlıklı kadınlarda plazma total homosistein düzeylerini azalttığı ve bu etkinin tamoksifenin miyokard infarktüsünde koruyucu etkisine katkıda bulunabileceği bildirilmiştir. Aynı şekilde, diğer bir selektif östrojen reseptör modülatörü olan raloksifenin de plazma homosistein düzeylerini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur.⁷⁷ Raloksifen ile gözlenen bu etki tedavi süresi ile ilişkili bulunmuş ve bazal homosistein düzeyi daha yüksek olan kadınlarda ise homosisteindeki azalmanın daha belirgin olduğu saptanmıştır.⁷⁸

■ ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR VE HOMOSİSTEİN

Kronik antiepileptik ilaç tedavisi alan hastaların genel popülasyona göre hiperhomosisteinemiye ve folat düzeylerinde düşmeye daha eğilimli oldukları görülmüştür.^{79,80} Bir karaciğer enzim indükleyici

antiepileptik olan karbamazepinde olduğu gibi, klasik antiepileptik ilaçlardan fenitoin, fenobarbital ve primidon kullanan hastalarda da plazma homosistein düzeylerinde yükselme, serum ve eritrosit folat düzeylerinde ise azalma olduğu gözlenmiştir.⁸¹ Yeni antiepileptik ilaçların etkileri merak konusudur. Nitekim, yeni jenerasyon antiepileptik ilaçlardan lamortijilin ve levetirasetam kullananlarda homosistein düzeylerinin normal olduğu bulunmuştur.⁸²

Ashında bu ilaçların folat ve homosistein metabolizmasına etkileri hakkında çok az şey bilinmesine karşın, enzim indükleyiciler olarak farklı karaciğer enzimlerinin aktivitelerini direkt etkiledikleri düşünülmektedir. Aynı çalışmada, valproik asit kullanılmasının folat ve homosistein düzeylerini etkilemediği bulursa da, aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur.^{81,83,84}

Uzun süreli antiepileptik ilaç kullanan çocukların %15.5'inde hiperhomosisteinemi izlenmektedir. Çoklu ilaç tedavisi ve tedavinin uzun süreli olması da hiperhomosisteinemi riskini arttırmaktadır. Bu çocuklarda folik asit destek tedavisi homosistein düzeylerini belirgin derecede düşürmektedir.⁸⁵ Sonuç olarak, hiperhomosisteineminin serebrovasküler hastalık ve beyin atrofisinin gelişimine katkıda bulunduğu göz önüne alınırsa, ilaçların oluşturduğu hiperhomosisteineminin folat takviyesi ile normale döndürülebileceği akılda tutulmalıdır.

ANTIROMATİZMAL-ANTIİNFLAMATUAR İLAÇLAR VE HOMOSİSTEİN

Teorik olarak antiromatizmal ve antiinflamatuvar ilaçların B vitaminleri (folik asit, vitamin B₆) ile homosistein metabolizmasını etkiledikleri bilinmekte, bu nedenle bu hastalarda genellikle yüksek homosistein düzeyleri izlenmektedir. Metotreksat tedavisi alan romatoid artritli hastalarda serum folik asit ve vitamin B₆ düzeylerinin azaldığı, homosistein düzeylerinin ise yükseldiği gösterilmiştir.⁸⁶ Sülfasalazin, metotreksat ya da ikili tedavinin plazma homosistein düzeylerine etkileri değerlendirildiğinde, ikili tedavi alan romatoid artritli hastaların homosistein düzeylerinde metotreksat tedavisine göre daha ısrarlı bir yükselme

olduğu izlenmiştir. Sülfasalazin alan grupta ise plazma homosistein düzeylerinde ancak hafif ve geçici bir artma bulunmuştur.⁸⁷ Çalışmada, ilaçların klinik etkinliği ile homosistein konsantrasyonları arasında bir ilişki gözlenmemiştir. Ankilozan spondilitli hastalarda da homosistein düzeyleri sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.⁸⁸ Bu çalışmada, sülfasalazin veya metotreksat kullanımının homosistein düzeylerini artırıcı etkileri yönünden iki ilaç arasında fark olmadığı gözlenmiştir. Metotreksat plazma homosistein düzeylerini direkt olarak arttırmasının yanı sıra, hücre içi 5-metil-tetrahidrofolat havuzlarını azaltıp, homosisteinin metionin sentaz aracılı metionine dönüşümünü azaltarak da indirekt yoldan homosistein düzeylerini yükseltmektedir. Tedaviye sülfasalazin eklenmesi, folat eksikliğini arttırarak homosistein düzeylerini daha da yükseltmektedir. Sülfasalazinin etki mekanizması, hücre içi folat metabolizmasına etkili enzimleri ve folatın intestinal absorpsiyonunu azaltması şeklinde açıklanabilir. Ankilozan spondilitli hastalarda genel popülasyona göre mortalite hızı yüksektir.⁸⁹ Bu artışta kardiyovasküler hastalıklar önemli bir paya sahiptir. Metotreksat/sülfasalazin tedavisine folik asit eklenmesinin kardiyovasküler hastalık ve mortalite riskini azaltacağı göz ardı edilmemeli ve bu hastalar kardiyovasküler hastalık riski açısından mutlaka izlenmelidir.⁹⁰

BESLENME, YAŞAM TARZI VE HOMOSİSTEİN

Geleneksel beslenme ve yaşam tarzı ile gelişmesi olası hastalıklar arasındaki ilişki gün geçtikçe önem kazanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1999-2004 yılları arasında yapılan bir çalışmada, cinsiyetin, ırkın ve yaşın yanı sıra vitamin/mineral kullanımının plazma homosistein düzeylerinin belirlenmesinde önemli faktörler olduğu belirtilmiştir.⁹¹ Homosistein düzeyleri erkeklerde, beyaz ırkta, 60 yaş üzerinde, vitamin takviyesi almayanlarda daha yüksek bulunmuştur. Yaş, cinsiyet ve vitamin düzeylerinin yanı sıra diyet, sigara kullanımı alkol-kahve-çay tüketimi, fiziksel aktivite gibi yaşam şekline ait faktörler de homosistein düzeylerini etkileyebilir. Yapılan çalışmalarda, sigara içenlerde içmeyenlere göre homosistein düzeyleri-

nin anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir.^{92,93} Aynı şekilde, fiziksel egzersiz yapma-yanlarda ve sağlıklı beslenenlerde de homosistein düzeyleri yüksek bulunmuştur. Ayrıca, sigara içenlerde homosistein metabolizmasını düzenleyen vitaminlerin (folat, vitamin B₆, vitamin B₁₂) düzeyleri de düşük bulunmuştur.

Bira ve çay tüketimi homosistein düzeyleri ile negatif korelasyon göstermiştir. Bira tüketiminin etkilerinde yaş faktörü de önemlidir. Özellikle genç yaşlarda homosistein düzeyleri arasındaki negatif korelasyon daha belirgindir. Bira tüketiminde izlenen negatif korelasyonun nedeni ise biranın içerdiği yüksek miktarlardaki B₆ vitaminine bağlanmıştır.⁹⁴

Genellikle alkollü içeceklerin tüketimi ile homosistein arasındaki ilişki j biçimli dağılım (küçük değerlerin frekansları düşük, büyük değerlerin frekanslarının yüksek olduğu, biçimi "J" harfine benzeyen istatistiksel dağılım) şeklindedir. Ancak, büyük miktarlarda alkol tüketimi ile etanolün neden olduğu B₁₂ vitamini depleksyonu total homosistein düzeylerini arttırmaktadır.⁹⁵ Homosistein metabolizmasında bir kofaktör olan folatın, alkol yoksunluğu sırasında yükselen homosistein düzeyini düşürdüğü saptanmıştır. Homosistein düzeyinin düşürülmesi alkol yoksunluğunda tedavi değeri taşıyabilir. Böylece, folatın alkol yoksunluğunda

yeni bir tedavi stratejisi olabileceği sonucuna varılmıştır.⁹⁶

Filtre edilmiş veya edilmemiş kahvenin tüketilmesinin sağlıklı gönüllülerde total homosistein konsantrasyonuna etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, filtre edilmemiş kahve tüketenlerde homosistein düzeylerinin yükseldiği izlenmiştir.⁹⁷ Kahve içindeki iritan maddelerin azaltılması, onun homosistein düzeyine istenmeyen etkisinin azalması ile sonuçlanmıştır. Bu nedenle kardiyovasküler hastalığı olan kişilere filtre edilmiş kahve tüketmeleri konusunda bilgilendirme yapılmalıdır.

Sonuç olarak; plazma homosistein konsantrasyonlarının yükselmesi başta kardiyovasküler sistem hastalıkları olmak üzere birçok hastalık için bağımsız bir risk faktörüdür.⁹⁸ Hiperhomosisteineminin eşlik ettiği bu hastalıkların tedavisinde kullanılan bazı ilaçların vücuttaki homosistein metabolizmasını etkiledikleri ve birbirleriyle etkileşime girebildikleri birçok çalışmada gösterildiğinden, klinisyenlerin ilaçların homosistein metabolizmasına etkileri ve ilaç etkileşimleri konusunda bilgi sahibi olmaları önemli görünmektedir. Ayrıca, beslenme ve yaşam tarzının da homosistein düzeylerini etkileyebileceği bilindiğinden, kişisel alışkanlıklarda yapılacak değişikliklerin homosistein konsantrasyonlarını azaltabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Wilcken DE, Wilcken B. The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. *J Clin Invest* 1976;57(4):1079-82.
2. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J Jr, Hankey G, Yusuf S. Homocysteine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999;131(5):363-75.
3. Tasatargil A, Sadan G, Golbasi I, Karasu E, Turkay C. Effects of short-term exposure to homocysteine on vascular responsiveness of human internal mammary artery. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;43(5):692-7.
4. Tasatargil A, Sadan G, Karasu E, Ozdem S. Changes in atrium and thoracic aorta reactivity to adenosinergic and adrenergic agonists in experimental hyperhomocysteinemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47(5):673-9.
5. Tasatargil A, Sadan G, Karasu E. Homocysteine induced changes in vascular reactivity of guinea-pig pulmonary arteries: role of the oxidative stress and poly (ADP-ribose) polymerase activation. *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20(3):265-72.
6. Desouza C, Keebler M, McNamara DB, Fonseca V. Drugs affecting homocysteine metabolism: impact on cardiovascular risk. *Drugs* 2002;62(4):605-16.
7. Genest J, Frohlich J, Steiner G. Effect of fenofibrate-mediated increase in plasma homocysteine on the progression of coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2004;93(7):848-53.
8. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskiran MR, et al; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9500):1849-61.
9. Harats D, Yodfat O, Doolman R, Gavendo S, Marko D, Shaish A, et al. Homocysteine elevation with fibrates: is it a class effect? *Isr Med Assoc J* 2001;3(4):243-6.
10. Hottelart C, El Esper N, Rose F, Achard J, Fournier A. Fenofibrate increases creatinemia by increasing metabolic production of creatinine. *Nephron* 2002;92(3):536-41.
11. Mudd SH, Poole JR. Labile methyl balances for normal humans on various dietary regimens. *Metabolism* 1975;24(6):721-35.
12. Khan KNM, Paulson SK, Verburg KM, Lefkowitz JB, Maziasz TJ. Pharmacology of cyclooxygenase-2 inhibition in the kidney. *Kidney Int* 2002;61(4):1210-9.

13. Luc G, Jacob N, Bouly M, Fruchart JC, Staels B, Giral P. Fenofibrate increases homocysteinemia through a PPAR α -mediated mechanism. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;43(3):452-3.
14. Westphal S, Dierkes J, Luley C. Effects of fenofibrate and gemfibrozil on plasma homocysteine. *Lancet* 2001;358(9275):39-40.
15. Syväne M, Whittall RA, Turpeinen U, Nieminen MS, Frick MH, Kesäniemi YA, et al. Serum homocysteine concentrations, gemfibrozil treatment, and progression of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2004;172(2):267-72.
16. Nygård O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337(4):230-6.
17. Vladimirova-Kitova LG, Deneva TI. Simvastatin and asymmetric dimethylarginine-homocysteine metabolic pathways in patients with newly detected severe hypercholesterolemia. *Clin Lab* 2010;56(7-8):291-302.
18. Bao XM, Wu CF, Lu GP. Atorvastatin inhibits homocysteine-induced oxidative stress and apoptosis in endothelial progenitor cells involving Nox4 and p38MAPK. *Atherosclerosis* 2010;210(1):114-21.
19. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999;341(7):498-511.
20. Garg R, Malinow M, Pettinger M, Upson B, Hunninghake D. Niacin treatment increases plasma homocysteine levels. *Am Heart J* 1999;138(6):1082-7.
21. Basu TK, Makhani N, Sedgwick G. Niacin (nicotinic acid) in non-physiological doses causes hyperhomocysteinemia in Sprague-Dawley rats. *Brit J Nutr* 2002;87(2):115-9.
22. Olszewski AJ, McCully KS. Fish oil decreases serum homocysteine in hyperlipemic men. *Coron Artery Dis* 1993;4(1):53-60.
23. Bourque C, St-Onge MP, Papamandjaris AA, Cohn JS, Jones PJ. Consumption of an oil composed of medium chain triacylglycerols, phytosterols and N3 fatty acids improves cardiovascular risk profile in overweight women. *Metabolism* 2003;52(6):771-7.
24. Grundt H, Nilsen DWT, Hetland Ø, Azam Mansoor M, Aarstrand T, Woie L. Atherothrombotic risk modulation by n-3 fatty acids was not associated with changes in homocysteine in subjects with combined hyperlipidemia. *Thromb Haemost* 1999;81(4):561-5.
25. Pooya Sh, Jalali MD, Jazayeri AD, Saedisomeolia A, Eshraghian MR, Toorang F. The efficacy of omega-3 fatty acid supplementation on plasma homocysteine and malondialdehyde levels of type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc* 2010;20(5):326-31.
26. Makedos G, Papanicolaou A, Hitoglou A, Kalogiannidis I, Makedos A, Vrazioti V, et al. Homocysteine, folic acid and B12 serum levels in pregnancy complicated with preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 2007;275(2):121-4.
27. Sanchez SE, Zhang C, Rene Malinow M, Ware-Jauregui S, Larrabure G, Williams MA. Plasma folate, vitamin B12 and homocysteine concentrations in preeclamptic and normotensive Peruvian women. *Am J Epidemiol* 2001;153(5):474-80.
28. Kulkarni A, Mehendale S, Pisal H, Kilari A, Dangat K, Salunkhe S, et al. Association of omega-3 fatty acids and homocysteine concentrations in pre-eclampsia. *Clin Nutr* 2011;30(1):60-4.
29. Dülger H, Gür T, Sayarlıoğlu H, Şekeroğlu MR, Erkoç R, Beğenik H. [Homocysteine levels and lipid profile in hemodialysis patients]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007;27(4):491-5.
30. Beavers KM, Beavers DP, Bowden RG, Wilson RL, Gentile M. Omega-3 fatty acids supplementation and total homocysteine levels in end-stage renal disease patients. *Nephrology (Carlton)* 2008;13(4):284-8.
31. Hu LF, Li JW, Wang XQ, Xu RA, Xu XG, Jiang HY, et al. Dynamic monitoring of total plasma homocysteine in spontaneously hypertensive rats by LC-MS. *Pharmazie* 2010;65(10):720-2.
32. Sutton-Tyrrell K, Bostom A, Selhub J, Zeigler-Johnson C. High homocysteine levels are independently related to isolated systolic hypertension in older adults. *Circulation* 1997;96(6):1745-9.
33. Jacques PF, Bostom AG, Wilson PW, Rich S, Rosenberg IH, Selhub J. Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort. *Am J Clin Nutr* 2001;73(3):613-21.
34. Nygård O, Vollset SE, Refsum H, Stensvold I, Tverdal A, Nordrehaug JE, et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA* 1995;274(19):1526-33.
35. Rodrigo R, Passalacqua W, Araya J, Orellana M, Rivera G. Homocysteine and essential hypertension. *J Clin Pharmacol* 2003;43(12):1299-306.
36. Lim U, Cassano PA. Homocysteine and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002;156(12):1105-13.
37. Ntaios G, Savopoulos C, Chatzopoulos S, Mikhailidis D, Hatzitolios A. Iatrogenic hyperhomocysteinemia in patients with metabolic syndrome: a systemic review and metaanalysis. *Atherosclerosis* 2011;214(1):11-9.
38. Morrow LE, Grimsley EW. Long-term diuretic therapy in hypertensive patients: effects on serum homocysteine, vitamin B6, vitamin B12 and red blood cell folate concentrations. *South Med J* 1999;92(9):866-70.
39. Westphal S, Rading A, Luley C, Dierkes J. Antihypertensive treatment and homocysteine concentrations. *Metabolism* 2003;52(3):261-3.
40. Dierkes J, Westphal S, Luley C. Serum homocysteine increases after therapy with fenofibrate or bezafibrate. *Lancet* 1999;354(9174):219-20.
41. Korkmaz ME, Atar I, Tayfun E, Yıldırım A, Ulucam M, Ozin B, et al. Effects of beta-blocker and spironolactone on plasma homocysteine levels. *Int J Cardiol* 2003; 91 (2-3): 259-60.
42. Atar I, Korkmaz ME, Demircan S, Atar IA, Bozbaş H, Aydınlıalp A, et al. Beta blocker effects on plasma homocysteine levels in patients with hypertension. *Atherosclerosis* 2005;181(2):399-402.
43. Kosar F, Sincer I, Aksoy Y, Ozerol I. Elevated plasma homocysteine levels in patients with isolated coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis* 2006;17(1):23-7.
44. Demir M, Ozaydın M, Varol E, Doğan A, Altınbaş A. Effects of metoprolol and diltiazem on plasma homocysteine levels in patients with isolated coronary artery ectasia. *Anadolu Kardiyol Derg* 2009;9(1):69-70.
45. Poduri A, Kaur J, Thakur JS, Kumari S, Jain S, Khullar M. Effect of ACE inhibitors and beta-blockers on homocysteine levels in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2008;22(4):289-94.
46. Tyagi SC, Smiley LM, Mujumdar VS. Homocysteine impairs endocardial endothelial function. *Can J Physiol Pharm* 1999;77(12):950-7.
47. Fan FF, Huo Y, Wang X, Xu X, Wang BY, Xu XP, et al. Effect of enalapril on plasma homocysteine levels in patients with essential hypertension. *J Zhejiang Univ Sci B* 2010;11(8):583-91.
48. Muda P, Kampus P, Zilmer M, Ristimäe T, Fischer K, Zilmer K, et al. Effect of antihypertensive treatment with candesartan or amlodipine on glutathione and its redox status, homocysteine and vitamin concentrations in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2005;23(1):105-12.
49. Lopes R, Neves L, De'Almeida V, Conceicao G, Gabriel A Jr. Total plasmatic homocysteine and von Willebrand factor in experimental diabetes mellitus. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88(4):424-9.
50. Jacobs RL, House JD, Brosnan ME, Brosnan JT. Effects of streptozotocin-induced diabetes and of insulin treatment on homocysteine metabolism in the rat. *Diabetes* 1998;47(12):1967-70.
51. Hofmann MA, Kohl B, Zumbach MS, Borcea V, Bierhaus A, Henkels M, et al. Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in IDDM. *Diabetes Care* 1997;20(12):1880-6.

52. Buyschaert M, Dramais A, Wallemacq PE, Hermans MP. Hyperhomocysteinemia in Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(12):1816-22.
53. Unlüçerçi Y, Bekpınar S, Gürdöl F, Seferoğlu G. A study on the relationship between homocysteine and diabetic nephropathy in rats. *Pharmacol Res* 2002;45(3):249-52.
54. Gursu MF, Baydas G, Cıkım G, Canatan H. Insulin increases homocysteine levels in a dose-dependent manner in diabetic rats. *Arch Med Res* 2002;33(3):305-7.
55. Hultberg B, Agardh E, Andersson A, Brattström L, Isaksson A, Israelsson B, et al. Increased levels of plasma homocysteine are associated with nephropathy, but not severe retinopathy in Type 1 diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 1991;51(3):277-82.
56. Wulffélé MG, Kooy A, Lehert P, Bets D, Ogerop JC, Borger van der Burg B, et al. Effects of short-term treatment with metformin on serum concentrations of homocysteine, folate and vitamin B12 in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *J Intern Med* 2003;254(5):455-63.
57. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jakobs C, Bouter LM, Heine RJ, Stehouwer CD. Does metformin increase the serum total homocysteine level in non-insulin-dependent diabetes mellitus? *J Intern Med* 1997;242(5):389-94.
58. Stulc T, Kasalova Z, Krejci H, Dolezalova R, Ceska R. Effect of rosiglitazone on homocysteine and creatinine levels in patient with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2005;183(2):367-8.
59. Shaw JT, McWhinney B, Tate JR, Kesting JB, Marczak M, Purdie D, et al. Plasma homocysteine levels in indigenous Australians. *Med J Aust* 1999;170(1):19-22.
60. Vrbíková J, Bičíková M, Tallová J, Hill M, Stárka L. Homocysteine and steroids levels in metformin treated women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002;110(2):74-6.
61. Aktaran S, Akarsu E, Çelik A, Altunören O. [Correlation of elevated plasma homocysteine levels with insulin resistance regardless of obesity in polycystic ovary syndrome]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2007;27(4):508-12.
62. Dimitrova KR, DeGroot K, Myers AK, Kim YD. Estrogen and homocysteine. *Cardiovasc Res* 2002;53(3):577-88.
63. Cagnacci A, Generali M, Pirillo D, Baldassari F, Volpe A. Effects of low- or high hormone therapy on fasting and post-methionine homocysteine levels in postmenopausal women. *Climacteric* 2006;9(5):388-95.
64. Steegers-Theunissen RP, Boers GH, Steegers EA, Trijbels FJ, Thomas CM, Eskes TK. Effects of sub-50 oral contraceptives on homocysteine metabolism: a preliminary study. *Contraception* 1992;45(2):129-39.
65. Hak AE, Polderman KH, Westendorp IC, Jakobs C, Hofman A, Witteman JC, et al. Increased plasma homocysteine after menopause. *Atherosclerosis* 2000;149(1):163-8.
66. Friso S, Lamon-Fava S, Jang H, Schaefer EJ, Corrocher R, Choi SW. Oestrogen replacement therapy reduces total plasma homocysteine and enhances genomic DNA methylation in postmenopausal women. *Brit J Nutr* 2007;97(4):617-21.
67. Bednarek-Tupikowska G, Tupikowski K, Bohdanowicz-Pawlak A, Bidzińska B, Szymczak J, Filus A, et al. [Evaluation of the influence of sex hormones on homocysteine concentration in pre- and postmenopausal women]. *Pol Merkuri Lekarski* 2005;18(104):189-91.
68. Ozer G, Bayram M. The effects of hormone replacement therapy on homocysteine and vascular histopathological changes. *Clin Exp Med* 2006;6(3):115-8.
69. Kiran H, Kiran G, Cetin MT. Intranasal 17 β -estradiol treatment and homocysteine levels in postmenopausal women. *Int J Gynecol Obstet* 2006;95(2):169-70.
70. Smolders RG, de Meer K, Kenemans P, Teerlink T, Jakobs C, van der Moeren MJ. Hormone-replacement influences homocysteine levels in the methionine-loading test: a randomized placebo controlled trial in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;117(1):55-9.
71. Farag NH, Barshop BA, Mills PJ. Effects of estrogen and psychological stress on plasma homocysteine levels. *Fertil Steril* 2003;79(2):256-60.
72. Smolders RG, van der Moeren MJ, Teerlink T, Merkus JM, Kroeks MV, Franke HR, et al. A randomized placebo-controlled study of the effect of transdermal vs. oral estradiol with or without gestodene on homocysteine levels. *Fertil Steril* 2003;79(2):261-7.
73. Celik H, Ayar A, Tug N, Cikim G, Kilic N, Parmaksiz C. Effects of tibolone on plasma homocysteine levels in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2002;78(2):347-50.
74. Giltay EJ, Hoogeveen EK, Elbers JM, Gooren LJ, Asscheman H, Stehouwer CD. Effects of sex steroids on plasma total homocysteine levels: a study in transsexual males and females. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(2):550-3.
75. Zmuda JM, Bausserman LL, Maceroni D, Thompson PD. The effect of supraphysiologic doses of testosterone on fasting total homocysteine levels in normal men. *Atherosclerosis* 1997;130(1-2):199-202.
76. Cattaneo M, Baglietto L, Zighetti ML, Bettegal D, Robertson C, Costa A, et al. Tamoxifen reduces plasma homocysteine levels in healthy women. *Br J Cancer* 1998;77(12):2264-6.
77. Walsh BW, Paul S, Wild RA, Dean RA, Tracy RP, Cox DA, et al. The effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(1):214-8.
78. Christodoulakos G, Lambrinoudaki I, Panoulis C, Rizos D, Coutoukos J, Creatas G. Effect of raloxifene, estrogen, and hormone replacement therapy on serum homocysteine levels in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2003;79(2):455-6.
79. Caccamo D, Condello S, Gorgone G, Crisafulli G, Belcastro V, Gennaro S, et al. Screening for C677T and A1298C MTHFR polymorphisms in patients with epilepsy and risk of hyperhomocysteinemia. *Neuromolecular Med* 2004;6(2-3):117-26.
80. Tan TY, Lu CH, Chuang HY, Lin TK, Liou CW, Chang WN, et al. Long-term antiepileptic drug therapy contributes to the acceleration of atherosclerosis. *Epilepsia* 2009;50(6):1579-86.
81. Apeland T, Mansoor MA, Strandjord RE. Antiepileptic drugs as independent predictors of plasma total homocysteine levels. *Epilepsy Res* 2001;47(1-2):27-35.
82. Belcastro V, Striano P, Gorgone G, Costa C, Ciampa C, Caccamo D, et al. Hyperhomocysteinemia in epileptic patients on new antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2010;51(2):274-9.
83. Tamura T, Aiso K, Johnston KE, Black L, Faught E. Homocysteine, folate, vitamin B-12 and vitamin B-6 in patients receiving antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsy Res* 2000;40(1):7-15.
84. Verrotti A, Pascarella R, Trotta D, Giuva T, Morgese G, Chiarelli F. Hyperhomocysteinemia in children treated with sodium valproate and carbamazepine. *Epilepsy Res* 2000;41(3):253-7.
85. Huemer M, Ausserer B, Graninger G, Hubmann M, Huemer C, Schlachter K, et al. Hyperhomocysteinemia in children treated with antiepileptic drugs is normalized by folic acid supplementation. *Epilepsia* 2005;46(10):1677-83.
86. Hornung N, Ellingsen T, Stengaard-Pedersen K, Poulsen JH. Folate, homocysteine, and cobalamin status in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate, and effect of low dose folic acid supplement. *J Rheumatol* 2004;31(12):2374-81.
87. Haagsma CJ, Blom HJ, van't Hof MA, Giesendorf BA, van Opperenraaij-Emmezaal D, van de Putte LB. Influence of sulphasalazine, methotrexate, and the combination of both on plasma homocysteine concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58(2): 79-84.

88. Başkan BM, Sivas F, Aktekin LA, Doğan YP, Ozoran K, Bodur H. Serum homocysteine level in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2009;29(12):1435-9.
89. Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondyloarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2004;34(3):585-92.
90. Gonzalez-Lopez L, Sanchez-Hernandez JD, Aguilar-Chavez EA, Cota-Sanchez AR, Lopez-Olivo MA, Villa-Manzano AI, et al. Hyperhomocysteinemia in ankylosing spondylitis: prevalence and association with clinical variables. *Rheumatol Int* 2008;28(12):1223-8.
91. Ganji V, Kafai MR. Demographic lifestyle, and health characteristics and serum B vitamin status are determinants of plasma total homocysteine concentration in the post-folic acid fortification period, 1999-2004. *J Nutr* 2009; 139(2):345-52.
92. O'Callaghan P, Meleady R, Fitzgerald T, Graham I; European COMAC group. Smoking and plasma homocysteine. *Eur Heart J* 2002;23(20):1580-6.
93. Husemoen LL, Thomsen TF, Fenger M, Jørgensen T. Effect of lifestyle factors on plasma total homocysteine concentrations in relation to MTHFR (C677T) genotype. *Inter99* (7). *Eur J Clin Nutr* 2004;58(8):1142-50.
94. van der Gaag MS, Ubbink JB, Sillanaukee P, Nikkari S, Hendriks HF. Effect of consumption of red wine, spirits, and beer on serum homocysteine. *Lancet* 2000;355(9214):1522.
95. Koehler KM, Baumgartner RN, Garry PJ, Allen RH, Stabler SP, Rimm EB. Association of folate intake and serum homocysteine in elderly persons according to vitamin supplementation and alcohol use. *Am J Clin Nutr* 2001;73(3): 628-37.
96. Bleich S, Löffelholz K, Kornhuber J. [Folate against hyperhomocysteinemia. A new approach for the prevention and therapy of alcoholism-associated disorders]. *Nervenarzt* 2004;75(5):425-30.
97. Bukowska H, Goracy I, Chelstowski K, Naruszewicz M. [The assessment of the influence of natural coffee and its modified form on the level of homocysteine, vitamin B6 and folic acid in healthy volunteers]. *Pol Merkur Lekarski* 2006;20(116):176-9.
98. Dikmen M. [Homocysteine metabolism and association with diseases: a review]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2004;24(6):645-52.