

# Homosistein Metabolizması ve Hastalıklarla İlişkisi

## HOMOCYSTEINE METABOLISM AND ASSOCIATION WITH DISEASES: A REVIEW

Dr. Miriř DİKMEN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Tıbbi Biyoloji AD, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, ESKİŐEHİR

### Özet

Homosistein metiyonin metabolizması sırasında oluşan ve sülfür içeren bir aminoasittir. Transsülfürasyon veya remetilasyon yollarından birini kullanarak metabolize olur. Plazma homosistein düzeyi, popülasyonlar arasında farklılık göstermesine rağmen, normal plazma homosistein düzeyi 5-15 µmol/L olarak kabul edilmektedir. Homosistein düzeyi; metabolizmadaki genetik bozukluklar (enzim defektleri gibi), kronik hastalıklar, vitamin ve beslenme eksiklikleri, kişisel özellikler (yaş, cinsiyet vb.) ve bazı ilaçlardan etkilenmektedir. Özellikle; homosistein düzeyi yaşla birlikte artış göstermekte olup, erkeklerde bayanlara göre daha yüksektir. Artmış plazma homosistein düzeyi hiperhomosisteinemiye ve dolayısıyla homosisteinüriye neden olmaktadır. Artan plazma homosistein düzeyi, arteriyel ve venöz trombozis, stok, miyokardiyal infarkt ve kronik renal yetersizlik gibi birçok hastalıklar için önemli risk faktörüdür. Artan homosistein düzeyi folik asit alımı ile normal seviyelere çekilebilir. Bu nedenle birçok hastalık için risk faktörü olan plazma homosisteinindeki artışın nedeninin araştırılması ve diyetle normal düzeylere çekilmesi sağlık açısından önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Homosistein, hiperhomosisteinemi, homosisteinüri, folik asit

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2004, 24:645-652

### Abstract

Homocysteine is a sulfur-containing amino acid generated as an intermediate product in methionine metabolism. Homocysteine is metabolized by one of two pathways: re-methylation or trans-sulphuration. Although plasma homocysteine levels change between populations, it is accepted that mean total homocysteine levels range between 5-15 µmol/L. Homocysteine levels are effected by genetic defects (such as enzyme deficiencies), chronic diseases, vitamin and nutritional deficiencies, individual features (sex, age, etc.) and certain drugs. Homocysteine levels are higher in men than in women and increase with age. Elevated homocysteine levels cause hyperhomocysteinemia and homocystinuria. In addition, hyperhomocysteinemia is a risk factor for some diseases such as arterial and venous thrombosis, stroke, myocardial infarction and chronic renal failure. Increased homocysteine levels can be normalized by the administration of folic acid. Therefore, investigations of the reasons for increased plasma homocysteine and the identification of methods of maintaining normal levels with diet are of significance for health care.

**Key Words:** Homocysteine, hyperhomocysteinemia, homocystinuria, folic acid

### Homosistein ve Metabolizması

Homosistein, metiyonin metabolizması sırasında oluşan ve sülfür içeren bir aminoasittir ve tiol bileşiklerinin metabolik yollarında merkezi görev üstlenmiştir.<sup>1</sup>

Metiyonin esansiyel bir aminoasit olup, ya diyetle alınır, ya endojen proteinlerin bozulması

sonucu ya da homosisteinin remetilasyonu ile oluşur. Metiyonin yeni sentezlenen proteinlerin yapısına katıldığı gibi ATP yardımı ile enzimatik olarak bir sülfonium bileşiği olan S-adenozil metiyonin (SAM)'e de dönüşebilir.<sup>2-4</sup> SAM'ın metil grubu DNA metiltransferaz aracılığıyla koparılarak, S-adenozil homosisteine (SAH) dönüşür. Bunun adenzil kısmının hidrolitik olarak parçalanmasıyla da homosistein oluşur.<sup>4,5</sup>

Vücuttaki homosistein **transsülfürasyon** veya **yeniden metilasyon (remetilasyon)** yollarından birini kullanarak metabolize olur (Şekil 1).<sup>3,6-8</sup>

Transsülfürasyon yolunda; vitamin B<sub>6</sub> bağımlı bir enzim olan sistatyonin β sentetaz (CBS) enzimi

**Geliş Tarihi/Received:** 12.11.2003 **Kabul Tarihi/Accepted:** 06.05.2004

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Miriř DİKMEN

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

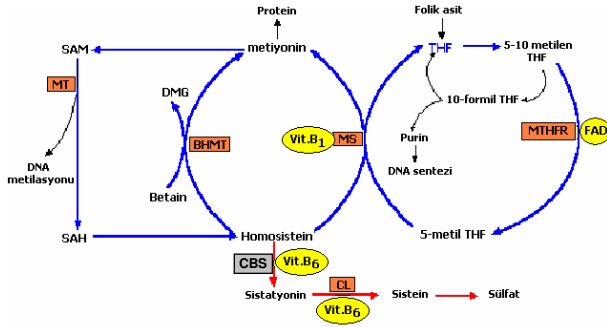
Tıbbi Biyoloji AD, 26480 ESKİŐEHİR

mdikmen@ogu.edu.tr

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2004, 24

645



**Şekil 1.** Homosisteinin transsülfürasyon ve remetilasyon metabolize yolları. (MTHFR: Metilentetrahidrofolat redüktaz, MS: Metiyonin sentetaz, CBS: Sistatyonin β sentetaz, CL: Sistatyonin γ liyaz, BHMT: Betain homosistein metil transferaz, MT: Metil transferaz, SAM: S-adenozil metiyonin, SAH: S-adenozil homosistein, THF: Tetrahidrofolat, DMG: Dimetilglisin).

görev yapar. Homosistein CBS katalizörlüğünde sistatyonine, o da sisteine hidrolize olur. Bu sistein de daha sonra sülfata hidrolize olarak idrarla atılır.<sup>2,3,9</sup>

Remetilasyon yolunda; homosisteinden, metiyoninin yeniden sentezi (remetilasyon) iki farklı yolla gerçekleşir. **Kısa yolda;** betain homosistein metil transferaz (BHMT) enzimi, bir metil vericisi olan betainin metil grubunu, homosisteine aktararak metiyonin oluştururken kendisi dimetilglisine dönüşür. **Uzun yolda** ise 5-metiltetrahidrofolat, bir metil grubu vericisidir. 5-10 metilentetrahidrofolat, metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi aracılığıyla 5-metiltetrahidrofolata dönüşür. 5-metiltetrahidrofolatın bir metil grubu, kobalamin (vitamin B<sub>12</sub>) bağımlı enzim olan metiyonin sentetaz (MS) aracılığı ile homosisteine aktarılarak metiyonin oluşturulurken diğer taraftan da tetrahidrofolat meydana gelir. Bu tetrahidrofolat tekrar 5-10 metilentetrahidrofolata dönüşür.<sup>10,11</sup>

### Plazma Homosistein Düzeyinin Belirlenmesi ve Değerlendirilmesi

Plazmada, total homosisteinin %70'i proteinlere bağlanarak, %25'i disülfid bağı ile birbirlerine bağlanarak (disülfid homosistein) ve %5'i de homosistein tiolacton halinde bulunur.<sup>9</sup> Kang ve ark. aç olarak alınan kandaki total plazma homosistein seviyelerini, normal (5-15 µmol/L), orta (15-30 µmol/L), ara (30-100 µmol/L) ve ağır (100 µmol/L ve üzeri) olarak 4 gruba

ayırışlardır.<sup>9,12,13</sup> Yaşa bağlı olarak homosistein plazma seviyesi hafif artma eğilimi gösterir. Östrojen, total homosistein konsantrasyonunu beslenme ve kas kitlesinden bağımsız olarak düşürdüğü için, erkeklerde homosistein kadınlara göre 1 µmol/L daha yüksek olabilir.<sup>9,14</sup>

### Hiperhomosisteinemi ve Nedenleri

Plazma homosistein düzeyi standardize edilememiş olmakla birlikte, genellikle 5-15 µmol/L düzeyi normal olarak kabul edilmekte ve 16 µmol/L üzerindeki değerler hiperhomosisteinemi olarak kabul edilmektedir.<sup>15</sup> Hiperhomosisteinemi inme oluşumunda önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir.<sup>2,3,16-18</sup> Homosisteinin plazma seviyesinin önemli derecede yükseldiği durumlar, arteriyal ve venöz trombozis, inme, miyokardiyal infarkt ve kronik renal yetersizliği için önemli bir risk oluşturmaktadır.<sup>12,19,20</sup>

Homosistein düzeylerini etkileyen ve hiperhomosisteinemiye neden olan faktörler aşağıda sıralanmıştır:

#### **Metabolizmadaki Genetik Bozukluklar**

CBS eksikliği

MTHFR eksikliği

MS eksikliği

#### **Kronik Hastalıklar**

Kronik böbrek yetmezliği

Akut lenfoblastik lösemi

Diyabet

#### **Vitamin Yetersizliği ve Beslenme Bozuklukları**

Vitamin B<sub>12</sub>

Folat

Vitamin B<sub>6</sub>

#### **Kişisel Özellikler**

İleri yaş

Erkek cinsiyet

Sigara kullanımı

Fiziksel inaktivite

Menapoz

#### **İlaçlar**

Metotreksat (dihidrofolat redüktaz inhibitörü)

Fenitonin ve karbamezapin (folat antagonistleri)

Nitröz oksit (vitamin B<sub>12</sub> antagonisti)

6-azouridin triasetat (vitamin B<sub>12</sub> antagonisti)

### **Metabolizmadaki genetik bozukluklar**

Homosistein metabolizmasında görev alan enzimlerden özellikle CBS, MTHFR ve MS enzimlerinin hatalı veya eksik sentezlenmesi homosisteinemi ve homosisteinüriye neden olmaktadır.<sup>21,22</sup>

Bu enzimlerden CBS enzim eksikliği en yaygın görüleni olup, otozomal resesif geçiş özelliğine sahiptir. Bu enzim geninde en yaygın görülen mutasyon 844ins68'dir.<sup>23</sup> CBS'nin homozigot formu yaklaşık 1/200.000 sıklıkla ortaya çıkar. Ciddi hiperhomosisteinemiye neden olan ve nadir olarak görülen bu enzim eksikliğinin, popülasyonda yetişkin inme oluşumunda, MTHFR enzim eksikliğine göre daha az etkili olduğu açıklanmıştır.<sup>8</sup> Bu kişilerde açlık homosistein konsantrasyonu 200-400 µmol/L'dir.<sup>4,9,24,25</sup> Klinik olarak CBS eksikliğinde mental retardasyon, tromboembolizm, prematüre aterosklerozis, iskelet yapısında bozukluklar, ektopi lentis görülür. Heterozigot formu, yaklaşık %1 ila %2 sıklıkta ortaya çıkar. Bu hastalarda açlık homosistein konsantrasyonu genellikle 20-30 µmol/L'dir. Son çalışmalarda bu tip hastalarda özellikle prematüre ateroskleroz riskinin artmış olduğu gösterilmiştir.<sup>4,9,24,26,27</sup>

MTHFR enzim eksikliği de homosisteineminin yaygın bir nedenidir. MTHFR'nin homozigot formunda ciddi ya da orta hiperhomosisteinemi ve erken ölümler görülür. MTHFR genindeki en yaygın mutasyon 677. kodondaki C→T değişimidir. Bu durumda alanin aminoasiti yerine valin aminoasiti şifrelenir. Bu polimorfizmin homozigot sıklığı popülasyonlara göre değişiklik göstermekte olup %5-10 oranındadır. C677T homozigot mutasyonlu hastalarda plazma homosistein seviyesi genelde 20-40 µmol/L'dir.<sup>4</sup> Homosistein konsantrasyonundaki artışı ciddi ve orta derecede olan kişiler, gelişme geriliği, nörolojik anormallikler, vasküler hastalıklar ve inme için

yüksek risk taşırlar.<sup>4,8,28-30</sup>

Üçüncü olarak, MS enzim eksikliği de hiperhomosisteinemi nedenidir.<sup>9</sup> MS genindeki mutasyonlar da tromboembolik olaylar için genetik bir risk faktörüdür. MS enzim geninde en yaygın olarak A2756G mutasyonu görülür. Bu genlerdeki mutasyonlar, farklı etnik gruplar ve coğrafik bölgeler arasında heterojen dağılım gösterirler.<sup>23,31</sup>

### **Kronik hastalıklar**

Bazı hastalıklar homosistein metabolizmasını etkilemektedir. Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda kreatinin yükselmesine bağlı olarak plazma homosistein konsantrasyonu ortalamasının 4 kat üstüne çıkabilir. Plazma homosistein konsantrasyonu diyalizden sonra azalmakla beraber, bu hastalarda homosistein düzeyindeki artışın bozulmuş metabolizmadan mı, yoksa azalmış atılımdan mı kaynaklandığını göstermek zordur. Terminal dönemdeki renal yetersizlikte arteroskleroz gelişmesi kısmen yükselmiş plazma homosistein konsantrasyonu ile açıklanabilir.<sup>9,32</sup>

Yine hiperhomosisteinemi ve azalan MTHFR gen polimorfizmi ile hipertroidi, Helicobacter pylori enfeksiyonu, kronik gastrit, orak hücre anemisi ve çeşitli kanser tipleri arasındaki ilişki ortaya konmuştur.<sup>1,6,9,33-37</sup>

### **Vitamin yetersizliği ve beslenme bozuklukları**

Homosistein metabolizması için gerekli olan koenzim görevi yapan ve besinle alınan vitamin B<sub>12</sub>, vitamin B<sub>6</sub> ve folat eksikliği hiperhomosisteinemiye neden olabilir. Normal kişilerde serum vitamin B<sub>12</sub>, folat, vitamin B<sub>6</sub> konsantrasyonları ile plazma homosistein konsantrasyonu arasında negatif bir ilişki vardır.<sup>9,38-40</sup>

### **Kişisel özellikler**

Plazma homosistein konsantrasyonu ile yaş ve cinsiyetin yakından ilişkili olduğu bilinmektedir.<sup>30,41</sup> Sağlıklı kişilerde homosistein

düzeyi yaşamın ilk 40 yılı süresince sabittir ancak bu yaştan sonra (özellikle 70 yaşlarında) hızlıca yükselir. Erkeklerde homosistein düzeyi bayanlara göre az da olsa yüksektir. Postmenopozal dönemdeki kadınlarda östrojen destek tedavisinde homosistein düzeyi önemli oranda düşer.<sup>4,42-44</sup>

### İlaçlar

Bazı ilaçlar plazma homosistein konsantrasyonunu arttırıcı etkiye sahiptir. Bunlara örnek olarak metotreksat (methotrexate), 6-azauridin, tamoksifen, antikonvulsanlar (epilepsiyi önleyiciler), nikotinik asit, nitrik oksidi (NO), levodopa (parkinson tedavisinde kullanılan)'yı verebiliriz.<sup>23,45</sup> Metotreksat; folat depolarını azaltarak homosisteinde geçici bir artışa neden olurken, fenitoin; folat metabolizmasını durdurarak, teofilin (fosfodiesteraz inhibitörü) ve sigara kullanımı ise; piridoksal fosfat (vitamin B<sub>6</sub>) kullanımını antogonize ederek hiperhomosisteinemiye yol açarlar.<sup>4,32</sup>

### Hiperhomosisteineminin Etkileri ve Hastalıklarla İlişkisi

Homosisteinik asit gibi homosistein metabolitleri, glutamaterjik N-metil-D-aspartat reseptörleri üzerinde ekzototoksik etki gösterir. Bu etki, glutamatın etkisinden daha fazla olup, hücre içi Ca<sup>+2</sup>'nin artmasına ve proapoptotik proteinlerin aktivasyonu ile de apoptoza neden olur. Homosistein ayrıca SAH metabolize olur. SAH'da, metilasyon reaksiyonlarının inhibisyonu ile nörotoksik bir etki oluşturur. Bu nedenle homosistein düzeyinin artması, nörodejeneratif etkiler için potansiyel bir kaynak olmaktadır.<sup>46</sup>

Hiperhomosisteineminin etkilediği birçok aterosjenik mekanizmalar vardır. Bunlara; damar duvarının intima tabakasının kalınlaşması, damar intima tabakasındaki düz kas hücre proliferasyonunun uyarılması, damar duvarındaki lipid birikiminin artması, endotelial hücrelerin kopmasının zorlaşması, trombosit ve lökositlerin aktivasyonu, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunun artışı, platelet trombaksan sentezinin aktivasyonu, homosistein oksidasyonu sırasında oluşan oksidatif hasarın artması örnek

olarak verilebilir.<sup>26</sup>

Mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, homosisteinin çeşitli düzeylerde damar endotel fonksiyon bozukluğuna neden olduğu kabul edilmektedir. Homosistein, faktör V, X ve XII'nin aktivitesini hızlandırıp, protein C'nin aktivasyonunu baskılayarak, endotelin normal antitrombotik özelliğini değiştirir. Aynı zamanda, endotelde trombodulin ve heparin sülfat salınımını baskılayarak, doku plazminojen aktivatörleri salınımını uyarır. Böylece protrombotik bir ortam yaratarak trombin oluşumunu hızlandırır.<sup>9,19,25,32,47</sup>

Bunlara ilaveten homosisteinin etkilerini oksidatif hasar yaratarak gösterdiğini ortaya koyan kanıtlar da giderek artmaktadır.<sup>48</sup> Homosistein plazmaya katılınca hızlıca disülfid homosistein veya homosistein tiolactona okside olur. Bu reaksiyon sırasında hidrojen peroksit ve süperoksit radikali gibi reaktif oksijen ürünleri oluşur. Oluşan hidrojen peroksit (hidroksil radikali ile), damar endotelinde hasara neden olurken süperoksit radikalleri de, hem endotel hem de LDL partiküllerini etkileyerek lipid peroksidasyonunu başlatır.<sup>9,25,48</sup>

Normal endotel hücreleri, homosisteinin toksik etkilerini ortadan kaldırmak için homosisteini bağlayan NO salgılar. NO'nun bu koruyucu etkisi, endotelin uzun dönemli hiperhomosisteinemiye maruz kalması sonucunda bozulur. Çünkü homosistein, lipid peroksidasyonuna neden olarak endotelial NO sentaz salınımını azaltır. Sonuçta, NO'nun endotelial üretimindeki bozulma, endoteli, homosistein kökenli oksidatif hasara maruz bırakır ve endotel fonksiyon bozukluğu ortaya çıkar.<sup>9,25,49</sup>

Homosisteinin, endotelial hasar oluşturarak ateroskleroza hızlandırmasına ek olarak, damar düz kas hücrelerinin aşırı çoğalmasına da neden olduğu da açıklanmıştır.<sup>3,9,50</sup>

Düşük dansiteli LDL'lerden oluşan kolesterol esterlerinin birikimi, diğer mekaniksel, inflamatuvar mekanizmalar veya hiperhomosisteinemi nedeniyle endotel hücreleri hasara uğrar. Kan monositleri, makrofaj, T lenfositleri endotelial hasarın olduğu bu bölgeye tutunurlar ve orayı aşındırırlar.

Sonuçta; subendotelial bölgeye göç ederler. Orada lipid yüklü köpük hücrelerine dönüşürler. Bu lezyon bir yağ deposu olarak da adlandırılır. Çoğalan intimal düz kas hücrelerinin de buraya katılması ile damar içinde fibröz plak oluşur. Bu oluşuma ek olarak ortaya çıkan endotelial yaralanma veya aşınma bu kısma plateletlerin tutunmasını sağlar. Sonuçta ateromatöz lezyon damar lümenine doğru genişler ve hem aterotromboz hem de embolinin bir kaynağını oluşturur.<sup>51</sup>

Yapılan çalışmalarda plazma homosisteinin orta derecede artışlarının, serebral, koroner ve periferik damar hastalıkları ile ilişkisi olduğu açıklanmıştır.<sup>52</sup>

Boers ve ark. prematür aterosklerotik arter hastalığı olan 75 hastayı, metiyonin yükleme testi ile hiperhomosisteinemi yönünden incelemiş ve serebrovasküler ve periferik vasküler hastalığı olanların yaklaşık 1/3'ünde hiperhomosisteinemi saptamıştır. Clarke ve ark. da benzer bir çalışmada, serebrovasküler hastalıkların %42'sinde, periferik arter hastalıklarının %28'inde, koroner kalp hastalığı olanların ise %30'unda hiperhomosisteinemi olduğunu göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada koroner kalp hastalığı riski normale göre 24 kat daha fazla bulunmuştur.<sup>9</sup>

Ciddi MTHFR eksikliği yaşamın ilk haftaları içinde ya da mümkün olduğunca yetişkinliğin geç dönemlerinde ortaya çıkar. Çocukluğun erken dönemindeki klinik bulgu, gelişme geriliğidir. Motor ve yürüyüş bozuklukları, psikiyatrik ve vücut ölçülerinde anormallikler sıkça gözlenir. Bu hastalarda ölümle ilişkili olabilecek en önemli nöropatolojik bulgular, arter ve serebral venlerin trombozudur. Ciddi MTHFR eksikliği olan erişkin geç dönemde hastaların beyninde, perivasküler değişiklikler, demiyelinizasyon, makrofaj infiltrasyonu, gliosis ve astrositozis görülebilir. Diğer nöropatolojik özellikler, serebral ventriküllerin genişlemesi, internal hidrosefali ve düşük beyin ağırlığıdır.<sup>53</sup>

Bütün bunlar, sonuçta, çeşitli nörolojik ve kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkmasına neden olur.

Serebrovasküler hastalıklar yanında,

homosistein, nörodejeneratif hastalıklarda da önemli rol oynamaktadır.<sup>32</sup>

Ciddi hiperhomosisteinemia (100 µmol/L'den daha yüksek düzeyler), inme oluşumuna neden olan tromboembolik ve aterosklerotik olayların erken ortaya çıkmasına neden olur.<sup>43,47</sup> İnmeli hastalarda plazma homosistein konsantrasyonu ile yaş, kreatinin ve folat konsantrasyonları arasında bir ilişki vardır. Yapılan çalışmalarda plazma homosistein değeri, total anterior sirkülasyon infarktlı hasta grubunda, diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur.<sup>14,54</sup>

Bir çalışmada artan homosistein konsantrasyonunun psikoz, ataksi, nöropati ve demanslı hastalarda güç farkedilen vitamin B<sub>12</sub> eksikliğinin önemli bir göstergesi olduğu ileri sürülmüştür.<sup>32</sup>

Kobalamin, folat, vitamin B<sub>6</sub> gibi vitaminlerin eksikliği gençlerde oldukça yaygındır. Premature vasküler hastalarda, metiyonin-homosistein metabolizmasında bozukluklar görülür. Homosistein metabolizmasındaki bir yolun bozulması, diğer metabolik yolların da bozulmasına neden olur. Plazma homosistein konsantrasyonundaki artış, karotid arter intimal-medial duvar kalınlaşmasına neden olur. Karotid arter intimal-medial duvar kalınlaşması olan bireylerde, MTHFR 677T alelinin, homosistein artışına neden olarak etkili olduğu açıklanmıştır.<sup>14,55,56</sup>

Homosisteinin kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve her 5 µmol/L'lik artışın kardiyovasküler hastalık riskini erkeklerde 1.35, kadınlarda ise 1.42 kat arttırdığı bildirilmiştir. Ayrıca bu değerler, sigara içen ve hipertansif hastalarda daha yüksek bulunduğundan, özellikle bu hastalarda hiperhomosisteinemi tedavisinin gerektiği vurgulanmıştır.<sup>9,40,57,58</sup>

14916 erkek doktor ile yapılan başka bir çalışmada örneklerin homosistein düzeyi, 5 yıl boyunca takip edilmiştir. Çalışma öncesinde ateroskleroz olup olmadığı bilinmeyen bu doktorlardan, plazma homosistein

konsantrasyonları normalin üst sınırından %12 daha fazla olanlarda, miyokard infarktüs riskinin 3.4 kat arttığı bulunmuştur. Çalışmadaki 271 miyokard infarktüsli hastanın %7'sinde, nedenin hiperhomosisteinemiye bağlı olabileceği düşünülmüştür. Buna rağmen çalışmanın daha sonra yayınlanan sonuçlarında, homosistein artışı ile miyokard infarktüsü ve inme arasında bir ilişki kurulamamıştır.<sup>9</sup> Başka bir çalışmada da homosisteinin vasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve her 4 µmol/L'lik artışın koroner kalp hastalığı riskini 1.4 kat arttırdığı ileri sürülmüştür.<sup>59</sup>

Buna karşılık 6 prospektif çalışmada, homosistein düzeyi ile ölümcül olan ve olmayan koroner arter hastalığı ve inme arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Bir meta-analiz çalışmasında, araştırmaların çoğunun heterojen olduğu ve homosisteinin düşünüldüğü gibi kalp üzerine zararlı etkisinin olmadığı fakat sağlıklı yaşantının bir göstergesi olabileceği vurgulanmıştır.<sup>60</sup>

### Hiperhomosisteinemi Tedavisine İlişkin Yaklaşımlar

Artmış homosistein konsantrasyonunun normal seviyelere çekilmesine yönelik uygulamalar, altta yatan nedenlere göre değişmektedir. Bununla birlikte bu yönde en etkili madde folik asittir.<sup>9,61</sup> Folik asidin, vitamin B<sub>6</sub> ve vitamin B<sub>12</sub> ile birlikte veya tek başına kullanımı plazma homosistein seviyesini düşürebilir. Folik asit, vitamin B<sub>12</sub> ile birlikte kullanılırsa, plazma homosistein seviyesini %32, tek başına kullanılırsa %25 oranında düşürür. Homosistein düzeyini düşürme açısından yüksek folik asit dozları (1-5 mg/gün) ile 400 µg'lık doz arasında fark bulunmamıştır. Bu nedenle günlük olarak alınan ve 400 µg folat içeren multivitamin preparatlarının (içinde B<sub>6</sub> ve B<sub>12</sub> vitamini olan) tedavi için yeterli olduğu ileri sürülmektedir.<sup>8,9,32</sup>

#### KAYNAKLAR

1. Rozen R. Methylenetetrahydrofolate reductase in vascular disease, neural tube defects and colon cancer. Chapter 6, Europharma, SA, 1998 (<http://www.boehringer-ingenheim.es/workshop-methionina/anglesa/cap6.htm>)

2. Engbersen AMT, Franken DG, Boers GHJ, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase as a cause of mild hyperhomocysteinemia. *Am J Hum Genet* 1995;56:142-50.
3. Fattal-Valevski A, Bassan H, Korman SH, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency: Importance of early diagnosis. *J Child Neuro* 1999;15:39-543.
4. Perna AF, Castaldo P, Ingrosso D, et al. Homocysteine, a new cardiovascular risk factor is also a powerful uremic toxin. *J Nephrol* 1999;12:230-40.
5. Telefoncu A. Tıp ve Fen Bilimleri İçin Biyokimya. 1. Baskı, İstanbul: Aktaş Tıp Kitapları, Sermet Matbaası; 1988. p.178-9.
6. Cumming AM, Olujuhunge A, Keeney S, et al. The methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism in patients with homozygous sickle cell disease and stroke. *Br J Haematol* 1999;107:569-71.
7. Girelli D, Friso S, Trabetti E, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation, plasma homocysteine and folate in subjects from Northern Italy with or without angiographically documented severe coronary atherosclerotic disease. *Blood* 1998;91:4158-63.
8. Markus HS, Ali Nadira, Swaminathan R, Sankaralingam A, Molloy J, Powell J. A common polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene, homocysteine, and ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 1997; 28:1739-43.
9. Sucu M, Karadere A, Toprak N. Homosistein ve kardiyovasküler hastalıkları. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001;29:181-90.
10. Nelen WLDM, Blom HJ, Thomas CMG, Steegers EAP, Boers GHJ, Eskes TKAB. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism affects the change in homocysteine and folate concentrations resulting from low dose folic acid supplementation in women with unexplained recurrent miscarriages. *Nutrition Org* 1998;128:1336.
11. Schwartz SM, Siscovick DS, Malinow R, Rosendaal FR. Myocardial infarction in young women in relation to plasma total homocysteine, folate, and a common variant in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Circulation* 1997;96:412-7.
12. Daly SF, Molloy AM, Mills JL, et al. The influence of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase genotypes on enzyme activity in placental tissue. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:1214-8.
13. Howard VJ, Sidea EG, Newman GC, et al. Changes in plasma homocyst(e)ine in the acute phase after stroke. *Stroke* 2002;33:473-8.
14. Lindgren A, Brattstrom L, Norrving B, Hultberg B, Andersson A, Johansson BB. Plasma homocysteine in the acute and convalescent phases after stroke. *Stroke* 1995; 26:795-800.
15. Utku U, Çelik Y. Serebrovasküler hastalıklar. In: Balkan S, ed. Ankara: Güneş Kitapevi Ltd Şti; 2002. p.49-61.
16. Hademenos J, Lberts MJ, Awad I, et al. Advances in the genetics of cerebrovascular diseases and stroke. *Neurology* 2001;56:997-1008.

17. Kim Y. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms, folate, and cancer risk: A paradigm of gene-nutrient interactions in carcinogenesis. *Nutrition Reviews* 2000; 58:205-17.
18. Kostulas K, Crisby M, Huang WX, et al. A Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in ischaemic stroke and in carotid artery stenosis, *Euro J Clin Invest* 1998;28:285-9.
19. Reis RP, Azinheira J, Reis HP, et al. Homocysteinaemia after methionine overload as a coronary artery disease risk factor: Importance of age and homocysteine levels. *Coronary Artery Disease* 1995;6:851-6.
20. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factor for systemic atherosclerosis. *Jama* 2001;285:2481-5.
21. Akar N, Akar E, Özel D, et al. Common mutations at the homocysteine metabolism pathway and pediatric stroke. *Thrombosis Research* 2001;102:115-20.
22. Berg K, Malinov MR, Kierulf P, Upson B. Population variation and genetics of plasma homocyst(e)ine level. *Clin Genet* 1992;4:315-21.
23. Zang G, Dai C. Gene polymorphisms of homocysteine metabolism-related enzymes in Chinese patients with occlusive coronary artery or cerebral vascular diseases. *Thrombosis Research* 2001;104:187-95.
24. Estrada DA, Billett HH. Racial variation in fasting and random homocysteine levels. *American J Hematol* 2001; 66:252-6.
25. McDowell IFW, Long D. Homocysteine and endothelial dysfunction: A link with cardiovascular disease. *J Nutr* 2000;130:3695-725.
26. Harmon DL, Doyle RM, Meleady R, et al. Genetic analysis of the thermolabile variant of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for ischemic stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:208-11.
27. Visy JM, Le Coz P, Chadefaux B, et al. Homocystinuria due to 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency revealed by stroke in adult siblings. *Neurology* 1991;1:1313-5.
28. Fletcher O, Kessling AM, et al. MTHFR association with arteriosclerotic vascular disease. *Hum Genet* 1998;103:11-21.
29. Frosst P, Blom RM, Goyette P, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: A common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nature Genetics* 1995;10:111-3.
30. Kang S, Wong PWK, Susmano A, et al. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: An inherited risk factor for coronary artery disease. *J Hum Genet* 1991;48: 536-45.
31. Dilley A, Austin H, El-Jamil M, et al. Thrombosis in pregnancy: The role of factor V leiden, prothrombin 20210 G to A, angiotensin converting enzyme and methylenetetrahydrofolate reductase in a US population. *Obstet Gynecol* 2001;97:630-6.
32. Diaz-Arrastia R. Homocysteine and neurologic disease. *Arch Neurol* 2000;57:1422-8.
33. Diekman MJM, Van Der Put NM, Blom HJ, et al. Determinants of changes in plasma homocysteine in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 2001; 54:197-204.
34. Stern LL, Bagley PJ, Rosenberg IH, Selhub J. Conversion of 5 formyltetrahydrofolic acid is unimpaired in folate-adequate persons homozygous for the C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *J Nutr* 2000;130:2238-42.
35. Gershoni-Baruch R, Dagan E, Israeli D, et al. Association of the C677T polymorphism in the MTHFR gene with breast and/or ovarian cancer risk in Jewish women. *Euro J Cancer* 2000;36:2313-6.
36. Skibola CF, Smith MT, Kane E, et al. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene are associated with susceptibility to acute leukemia in adults. *Med Sci* 1996;96:12810-5.
37. Yi P, Pogtibny IP, James SJ. Multiplex PCR for simultaneous detection of 677C→T and 1298 A→C polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase gene for population studies of cancer risk. *Cancer Letters* 2002;18:209-13.
38. Dekou V, Whincup P, Papacost O, et al. The effect of C677T and A1298C polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene on homocysteine levels in elderly men and women from the British region heart study. *Atherosclerosis* 2001;154:659-66.
39. Kaye JM, Stanton KG, Mccann VJ, et al. Homocysteine, folate, methylenetetrahydrofolate reductase genotype and vascular morbidity in diabetic subjects. *Clin Sci* 2002;102: 631-7.
40. Schmitz C, Lindpainter K, Verhoef P, et al. Genetic polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase and myocardial infarction. *Circulation* 1996;94:1812-4.
41. Kang S, Passen EL, Ruggie N, et al. Thermolabile defect of methylenetetrahydrofolate reductase in coronary artery disease. *Circulation* 1993;88:1463-9.
42. Verhoef P, Hennekens CH, Malinow MR, et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of ischemic stroke. *Stroke* 1994;25:1924-30.
43. Vermeer SE, Dijk EJ, Koudstaal PJ, et al. Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions: The Rotterdam scan study. *Ann Neurol* 2002;51:285-9.
44. Wu Y, Tomon M, Sumino K. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and ischemic stroke: Sex difference in Japanese. *Kobe J Med Sci* 2001;47:255-62.
45. Yasui K, Kowa H, Nakaso K, Takeshima T, Nakashima K. Plasma homocysteine and MTHFR C677T genotype in levodopa-treated patients with PD. *Neurology* 2000; 55:437-40.
46. Meiriroy SP, Dynan KB, Lawson JT, et al. Moderately elevated plasma homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase genotype and risk for stroke, vascular dementia

- and alzheimer disease in Northern Irland. *Stroke* 2002;33:2351-6.
47. Chambers J, Skooner J. Homosisteine: A novel risk factor for coronary heart disease in UK Indian Asians. *Heart* 2001;86:121-2.
48. Hanratty CG, Mcgrath LT, Mcauley DF, et al. The effects of oral methionine and homocysteine on endothelial function. *Heart* 2001;85:326-30.
49. Pullin CH, Wilson JF, Ashfield-Watt PAL, et al. Influence of methylenetetrahydrofolate reductase genotype, exercise and other risk factors on endothelial function in healthy individuals. *Clin Sci* 2002;102:45-50.
50. Korkmaz C, Bozan B, Kosar M, Sahin F, Gülbas Z. Is there an associations of plasma homocysteine levels with vascular involvement in patients with Behçet's Syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:30-4.
51. Bailey LB, Gregory JF. Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and other enzymes: Metabolic significance, risks and impact on folate requirement. *J Nutr* 1999;129:919-22.
52. Brattstrom L, Wilcken DEL, Ohrvik J, Brudin L. Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not vascular disease. *Circulation* 1998;98:2520-6.
53. Fodinger M, Horl WH, Sunder-Plassman G. Molecular biology of 5,10- methylenetetrahydrofolate reductase. *J Nephrol* 2000;13(1):20-33.
54. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular diseases. A statement for healthcare professionals from the nutrition committee, American heart association. *Circulation* 1999;99:178-82.
55. Adachi H, Hirai Y, Fujiura Y, et al. Plasma homocysteine levels and atherosclerosis in Japan. *Stroke* 2002;33:2177-81.
56. Pallaud C, Sass C, Zannad F, et al. APOC3, CETP, fibrinogen and MTHFR are genetic determinants of carotid intima-media thickness in healthy men (The stanislas cohort). *Clin Genet* 2001;59:316-24.
57. Tice JA, Ross E, Coxson PG, Rosenberg I. Cost-effectiveness of vitamin therapy to lower plasma homocysteine levels for the prevention of coronary heart disease effect of grain fortification and beyond. *Jama* 2001;286(8):22-9.
58. Fallon UB, Ben-Shlomo Y, Elwood P, et al. Homocysteine and coronary heart disease in the caerphilly cohort. *Heart* 2001;85:153-8.
59. Arsene E, Refsum H, Bonna KH. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 1995;24(4):704-9.
60. Cleophas TJ, Hornstra N, Hoogstraten B, Der Meulen J. Homocysteine a risk factor for coronary artery disease or not? A meta-analysis. *Am J Cardiol* 2000;86(9):1005-9.
61. Jacques P, Bostom AG, Williams RR, et al. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation* 1996;93:7-9.