

# Sağlıklı Çocuklarda Plazma Total Homosistein Düzeyleri

## PLASMA TOTAL HOMOCYSTEINE LEVELS IN HEALTHY CHILDREN

Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ,<sup>a</sup> Dr. Birgül KIREL,<sup>a,b</sup> Dr. Özkan ALATAŞ,<sup>c</sup>  
Dr. Hamza MÜSLÜMANOĞLU,<sup>d</sup> Dr. Zübeyir KILIÇ<sup>a,e</sup>

<sup>a</sup>Pediyatri AD, <sup>b</sup>Pediyatrik Endokrinoloji BD, <sup>c</sup>Biyokimya AD, <sup>d</sup>Genetik AD, <sup>e</sup>Pediyatrik Kardiyoloji BD, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, ESKİŞEHİR

### Özet

**Amaç:** Hiperhomosisteinemi serebrovasküler, periferik vasküler ve koroner arter hastalıkları için bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Çocuklarda plazma total homosistein (tHcy) düzeyleri için referans değerleri henüz tespit edilmemiştir. Plazma tHcy düzeyleri genetik ve çevresel faktörler tarafından belirlenmektedir. Bu çalışmada sağlıklı çocuklarda plazma tHcy düzeyleri ve ilişkili olduğu faktörlerin araştırılması planlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmada yaşları 2-17 yıl arasında değişen 29 kız ile yaşları 2-16 yıl arasında değişen 27 erkek, toplam 56 sağlıklı çocukta plazma tHcy düzeyleri ölçüldü.

**Bulgular:** Çalışmamızda median plazma tHcy düzeyi 9.94 µmol/L (1.06-68.1 µmol/L) olarak saptandı. Plazma tHcy düzeylerinin 85. ve 95. persantil değerleri sırası ile 13.1 µmol/L ve 27.9 µmol/L idi. Kız ve erkek çocukları arasında plazma tHcy düzeyleri için fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Plazma tHcy düzeyleri serum folik asit düzeyi ile negatif korelasyon gösterdi ( $r = -0.3$ ,  $p < 0.05$ ). Çocukların %10.7'sinde ( $n = 6$ ) hiperhomosisteinemi (4'ü hafif, 2'si orta derecede) tespit edildi. Hiçbir çocukta ağır derecede hiperhomosisteinemi bulunmadı. Hiperhomosisteinemi saptanan çocukların serum folik asit düzeyleri diğer çocuklardan düşük olarak belirlendi ( $p < 0.05$ ). Hiperhomosisteinemisi olanlarda MTHFR geni C677T mutasyonu için TT genotipi saptanmadı.

**Sonuç:** Sağlıklı çocukların bir kısmında yükselmiş Hcy düzeyleri elde edilmiştir. Bu çocukların hiperhomosisteineminin, risk olarak tanımlandığı hastalıklar açısından takip edilerek koruyucu önlemler alınmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Homosistein, çocuk, folik asit, metilentetrahidrofolat redüktaz

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2007, 16:1-7

### Abstract

**Objective:** Elevated plasma Hcy level is identified as a new independent risk factor for coronary, cerebral and peripheral vascular diseases. The normal reference range of plasma total Hcy levels has not yet been defined in healthy children. Plasma tHcy levels were determined by genetic and environmental factors. In this study we aimed the determine plasma tHcy levels and related factors in healthy children.

**Material and Methods:** Plasma tHcy levels were studied in 29 girls aged between 2-17 years, 27 boys aged between 2-16 years, totally 56 healthy children.

**Results:** Median plasma tHcy levels were 9.94 µmol/L (1.06-68.1 µmol/L). Eighty fifth and 95th percentile values were 13.1 µmol/L and 27.9 µmol/L, respectively. We found no difference between girls and boys for plasma tHcy levels ( $p > 0.05$ ). Plasma tHcy levels were negatively correlated with serum folic acid levels ( $r = -0.3$ ,  $p < 0.05$ ). A 10.7% ( $n = 6$ ) of the children had hyperhomocysteinemia (four of them had mild, two of them had moderate). None of children had severe hyperhomocysteinemia. Serum folic acid levels were lower in children with hyperhomocysteinemia than the children without hyperhomocysteinemia ( $p < 0.05$ ). Any of child who has hyperhomocysteinemia, has MTHFR gene TT genotype.

**Conclusion:** Some of the healthy children have an elevated plasma tHcy levels. These children should be followed-up and protected against disorders associated with hyperhomocysteinemia.

**Key Words:** Homocysteine; adult children; folic acid; methylenetetrahydrofolate reductase (NADPH2)

**H**omosistein (Hcy), protein sentezine katılmayan, sülfür içeren bir aminoasittir. Homosistein gıdalarda eser miktarlarda

bulunmakta olup, vücutta, metioninin demetilasyonu ile ortaya çıkmaktadır.<sup>1-4</sup> Çocuklarda plazma total homosistein (tHcy) düzeyleri için referans değerleri henüz belirlenmemiştir.<sup>5-11</sup> Erişkinler için normal plazma tHcy düzeyleri 5-15 µmol/L arasında değişmekte olup, 15-30 µmol/L arasındaki değerler hafif, 30-100 µmol/L arasındaki değerler orta, 100 µmol/L'nin üzerindeki değerler ağır hiperhomosisteinemi olarak değerlendirilmektedir.<sup>4</sup> Plazma tHcy düzeyleri genetik ve çevresel faktörler tarafın-

Geliş Tarihi/Received: 11.05.2006 Kabul Tarihi/Accepted: 09.10.2006

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ  
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, ESKİŞEHİR  
timboothtr@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2007, 16

1

dan belirlenmektedir.<sup>2-4</sup> Folik asit Hcy'nin metionine dönüşümünde metil grubu vererek substrat rolü oynamakta olup, Hcy konsantrasyonlarını belirleyen en önemli faktördür. Vitamin B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, ve B<sub>12</sub> ise bu metabolik yoldaki enzimlerin kofaktörü olarak rol oynamaktadırlar.<sup>1-2</sup> Ağır form hiperhomosisteinemi, çoğunlukla otozomal resesif olarak geçiş gösteren, Hcy metabolizmasında yer alan metionin sentetaz (MS), 5,10-metilentetrahidrofolatredüktaz (MTHFR) ve sistasyonin-β-sentetaz (SβS) enzimlerinin total eksiklikleri sonucu ortaya çıkmaktadır. Hafif ve orta derecede hiperhomosisteinemi, genetik olarak MTHFR enzimi genindeki mutasyonlar sonucunda, akkiz olarak ise folik asit başta olmak B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> ve B<sub>12</sub> vitamini eksikliklerinde, renal yetmezlik, diabetes mellitus, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, malignensi, hipotiroidi gibi hastalıkların seyrinde ve bazı ilaçların kullanımı sırasında gözlenmektedir. Bu faktörler dışında erişkinlerde kahve, sigara ve alkol tüketiminin hiperhomosisteinemi üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>2-4,9,11,12</sup> MTHFR enzimi geninde en sık rastlanılan mutasyon C677T polimorfizmidir. Homozigot TT genotipinde olan bireylerde enzim termo-labil formda olup, enzim aktivitesi düşmekte ve plazma tHcy düzeylerinde yükselme olmaktadır. Plazma tHcy düzeylerinde yükselmenin folik asit düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>13</sup> İkinci en sık görülen mutasyon A1298C olup, CC genotipi tek başına plazma tHcy düzeylerinde yükselmeye neden olmamaktadır. C677T ve A1298C mutasyonları için birleşik heterozigot bireylerde ise plazma tHcy düzeylerinde yükselme olduğu gösterilmiştir.<sup>14</sup>

Mc Cully<sup>15</sup> 1969 yılında homosistinüri ve çok yüksek plazma tHcy düzeyleri saptanan iki çocuğun otopsilerinde belirgin arteriyel tromboz ve ateroskleroz tespit etmiştir. Daha sonra yapılan deneysel ve epidemiyolojik çalışmalarda yüksek plazma tHcy düzeylerinin koroner arter hastalığı gelişmesinde bağımsız bir risk faktörü olduğu açıklanmıştır. Hiperhomosisteinemisinin aynı zamanda tromboembolik olayların gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>15-18</sup> Çocukluk döneminde tHcy düzeylerinin yüksek olmasının, ateroskleroz gelişimi için risk faktörü olduğu Clarke ve ark. tarafından da gösterilmiştir.<sup>19</sup>

Bu çalışmada sağlıklı çocuklarda plazma tHcy düzeylerini belirlemek ve plazma tHcy düzeyleri ile ilişkili faktörleri araştırmayı planladık.

### Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmaya kronik bir hastalığı olmayan, akut sağlık problemleri ile Pediatri Polikliniğe başvuran, yaşları 2-17 yıl arasında değişen 29 kız ile yaşları 2-16 yıl arasında değişen 27 erkek, toplam 56 sağlam çocuk alındı. Bu çalışmanın protokolü Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışmaya katılan tüm çocukların ailelerine çalışma hakkında bilgi verildi. Tüm çocukların detaylı fizik muayeneleri yapıldı. Boy, vücut ağırlığı (VA) ölçümleri, yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiş standart büyüme eğrileri ile karşılaştırıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ), VA/boy<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>) formülü kullanılarak hesaplandı. Boya göre vücut ağırlıkları (BGVA), cinsiyete göre düzenlenmiş tablolar ile karşılaştırılarak; BGVA standardın %90'ın altındakilerde malnütrisyon olduğuna karar verildi.

Çocukların hepsinden sabah aç iken; Hcy düzeyi çalışılmak için EDTA'lı tüpe 2 cc venöz kan örneği alındı. Hemen santrifüj edilip plazması ayrıldı ve -70°C'de tHcy düzeyi çalışılmaya kadar saklandı. Total Hcy düzeyleri Biyokimya Laboratuvarında, Ceres 900 HDI (Bio-tek Instruments Inc) ELISA cihazı ile AXIS-Shiels AS orijinal kiti kullanılarak belirlendi. Kreatinin klirensi; 38 x boy (cm)/plazma kreatinin düzeyleri formülü ile hesaplandı. Ayrıca eş zamanlı olarak alınan venöz kan örneklerinde serum lipidleri, glukoz, BUN, kreatinin, folik asit, vitamin B<sub>12</sub> ve tiroid fonksiyon testleri çalışıldı. Ayrıca MTHFR enzimi gen polimorfizmi için periferik kandan DNA analizini takiben PCR ile MTHFR geni amplifiye edildi ve MTHFR geni C677T ile A1298C mutasyonları çalışıldı.<sup>13-14</sup>

İstatistiksel analiz SPSS for Windows 11.0 paket programı ile yapıldı. Plazma tHcy düzeyleri dağılımı uygun olmadığından median olarak verildi. Karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi, korelasyonlarda Spearman korelasyon testi kullanıldı. p< 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmamızda median plazma tHcy düzeyi 9.94  $\mu\text{mol/L}$  (1.06-68.1 $\mu\text{mol/L}$ ) olarak saptandı. 85. ve 95. persantil değerleri sırası ile 13.1  $\mu\text{mol/L}$  ve 27.9  $\mu\text{mol/L}$  idi. Plazma tHcy düzeyleri için cinsiyete göre farklılık anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ) (Tablo 1). Çocukların hiçbirinde folik asit ya da vitamin B<sub>12</sub> eksikliği saptanmadı. Plazma tHcy düzeyleri, çalışmada tayin edilen parametrelerden yalnızca serum folik asit düzeyi ile negatif korelasyon gösterdi ( $r = -0.303$ ,  $p < 0.05$ ) (Tablo 2). Yaş ile serum folik asit ve vitamin B<sub>12</sub> düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Çalışma grubundaki olguların %10.7' de ( $n = 6$ ) malnütrisyon vardı. Malnütrisyonu olan ve olmayan çocuklarda plazma tHcy düzeyleri arasında farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Kang ve ark.<sup>4</sup> sınıflamasına göre yapılan değerlendirmede, çocukların %10.7' sinde ( $n = 6$ ) hiperhomosisteinemi tespit edildi. Bu çocukların 4' ünde hafif, 2' sinde ise orta derecede hiperhomosisteinemiye saptandı. Hiçbir çocukta ağır derecede hiperhomosisteinemiye saptanmadı.

**Tablo 1.** Median plazma tHcy düzeyleri.

	Kız (n= 29)	Erkek (n= 27)	Toplam (n= 56)
Plazma tHcy düzeyleri*	9.93 $\mu\text{mol/L}$	9.95 $\mu\text{mol/L}$	9.94 $\mu\text{mol/L}$

\* $p > 0.05$ , kız-erkek

**Tablo 2.** Çalışma grubunun laboratuvar parametreleri.\*

Glukoz (mg/dl)	90.9 $\pm$ 1.8
BUN (mg/dl)	10.5 $\pm$ 0.5
Kreatinin (mg/dl)	0.43 $\pm$ 0.1
GFR (ml/dk)	111.7 $\pm$ 3.9
Total kolesterol (mg/dl)	150.2 $\pm$ 5.6
Trigliserid (mg/dl)	110.2 $\pm$ 5.7
HDL (mg/dl)	47.6 $\pm$ 1.7
LDL (mg/dl)	80.4 $\pm$ 5.9
VLDL (mg/dl)	22.0 $\pm$ 1.1
Folik asit (ng/ml)	15.5 $\pm$ 0.8
Vitamin B <sub>12</sub> (pg/ml)	639.5 $\pm$ 32.8
T3 (pg/dl)	1.75 $\pm$ 0.04
T4 ( $\mu\text{g/dl}$ )	8.44 $\pm$ 0.26
TSH (mu/ml)	2.29 $\pm$ 0.19

Hiperhomosisteinemi saptanan çocukların serum folik asit düzeyleri diğer çocuklardan düşük olarak bulundu (sırasıyla 9.60 ve 15.1 ng/ml,  $p < 0.05$ ). Hiperhomosisteinematik çocukların hiçbirisi MTHFR geni C677T mutasyonu için TT genotipinde değildi. Altı çocuğun 2'si CC, 4'ü CT genotipinde idi. Altı çocuğun MTHFR geni A1298C mutasyonu için, 3'ü AA, 2'si AC, 1'i CC genotipinde idi. Bir olgu birleşik heterozigot olup (CT/CC), bu olgunun plazma tHcy düzeyi 30.1  $\mu\text{mol/L}$  olarak elde edildi.

## Tartışma

Çalışmamızda median plazma tHcy düzeyi 9.94  $\mu\text{mol/L}$  (1.06-68.1 $\mu\text{mol/L}$ ) olarak bulundu. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda sağlıklı çocuklarda plazma tHcy düzeyleri için farklı sonuçlar bildirilmiştir.<sup>5,6,11</sup> Rauh ve ark.<sup>10</sup> Almanya'da 6-17 yaş arasındaki sağlıklı çocuklarda ortalama tHcy düzeylerini erkeklerde 5.7  $\mu\text{mol/L}$ , kızlarda 5.5  $\mu\text{mol/L}$  olarak saptamışlardır. Bu çalışmada hiçbir çocukta 12  $\mu\text{mol/L}$ ' nin üzerinde tHcy düzeyi görülmemiştir. Aynı araştırmacılar, çocuklar için tHcy eşik değerinin 8  $\mu\text{mol/L}$  olarak kabul edilmesini önermişlerdir. De Laet ve ark.<sup>5</sup>, 5-19 yaşları arasındaki Belçika'lı çocuklarda ortalama tHcy düzeylerini 7.41  $\mu\text{mol/L}$  olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada tespit edilen maksimum tHcy değeri 12.2  $\mu\text{mol/L}$  idi. Vilaseca ve ark.<sup>9</sup> İspanya'da yaşları 2 ay-18 yıl arasında olan 195 çocukta ortalama tHcy düzeyini 8.9  $\pm$  0.9  $\mu\text{mol/L}$ , Delvin ve ark.<sup>20</sup> Kanada'da ortalama tHcy düzeylerini 5.8  $\mu\text{mol/L}$ , Chang ve ark.<sup>11</sup> ortalama tHcy düzeylerini 9.71  $\mu\text{mol/L}$ , Greenlund ve ark.<sup>6</sup> ortalama 6.1  $\mu\text{mol/L}$ , Tonstad ve ark.<sup>7</sup> Norveç'te 8-12 yaş arası çocuklarda ortalama 5.5  $\mu\text{mol/L}$  olarak bulmuşlardır. Ülkemizde Altuntaş ve ark.<sup>21</sup> sağlıklı çocuklarda ortalama plazma tHcy düzeylerini 7.77  $\pm$  4.13  $\mu\text{mol/L}$  olarak saptamışlardır. Bu çalışmalar farklı ülkelerde ve farklı yaş gruplarında yapılmıştır. Sağlıklı çocuklarda elde edilen farklı sonuçların, coğrafik, çevresel ve genetik faktörlerin etkisi ile ortaya çıktığı ileri sürülmektedir.<sup>5,6,11</sup> Ülkemizde kardiyovasküler sistem hastalıkları ile tHcy düzeylerini incelemek amacıyla erişkinlerde yapılan çalışmalarda, Sipahi ve ark.<sup>22</sup> kontrol grubu olarak alınan sağlıklı erişkinlerde ortalama tHcy düzeylerini 8.6  $\mu\text{mol/L}$ , Tokgözoğlu ve ark.<sup>23</sup> 15.6  $\mu\text{mol/L}$

ve Soysal ve ark.<sup>24</sup> ise 14.7 µmol/L olarak bulmuşlardır. Bu çalışmalarda, tHcy düzeylerinin ülkemizde diğer ülkelerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Soysal ve ark.<sup>24</sup> tHcy düzeylerindeki bu yüksekliğin çalışma metodlarının farklı olması ile ilgili olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Çocuklarda yapılan çalışmalarda hiperhomosisteinemi tanımı için 85. ve 95. persantil değerlerin ülkelere göre belirlenmesi ve hiperhomosisteinemi tanımlanması için kullanılması önerilmektedir. Chang ve ark.<sup>11</sup> erkek çocuklarında 85. persantil değerini 12 yaşta 12.4 µmol/L, 13 yaşta 12.52 µmol/L, 14 yaş için 13.75 µmol/L, kızlarda ise aynı yaşlar için sırası ile 9.94 µmol/L, 10.98 µmol/L, 11.89 µmol/L olarak tespit etmişlerdir. Greenlund ve ark.<sup>6</sup> ise 1234 çocukta yaptıkları çalışmada tHcy düzeyi için 95. persantil değerini erkek çocuklarda 10.1, kız çocuklarında 11.8 µmol/L olarak ölçmüşlerdir. Çalışmamızda tHcy düzeyleri için sağlıklı çocuklarda 85. persantil değeri 13.1 µmol/L, 95. persantil değeri ise 27.9 µmol/L olarak bulundu. Çalışmamızda saptanan bu değerlerin de diğer çalışmalardan yüksek olduğu görülmektedir. Eğer bu değerler eşik değer olarak alınırsa bizim çalışma grubumuzdaki hiperhomosisteinemi prevalansının daha yüksek olacağı görülmektedir.

Homosistein düzeylerini etkileyen faktörlerden birinin yaş olduğu bildirilmiştir.<sup>5,9,11</sup> Yaş ile tHcy düzeylerinde artış çocuklarda ve erişkinlerde fizyolojik olarak kabul edilmektedir.<sup>1,2</sup> Erişkinlerde yaş ile tHcy düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir.<sup>1,2,12,25</sup> Yaş ile birlikte böbrek fonksiyonlarının azalması, folik asit ve vitamin B<sub>12</sub> düzeylerinde azalma olması, diyetdeki eksiklikler, malabsorbsiyon, Hcy metabolizmasında yer alan SFS ve MS gibi enzimlerin aktiviteilerinin azalması ve ilerleyen yaş ile folik asit yetersizliğine yol açacak malign ve romatizmal hastalıkların insidansının artması gibi birçok faktörün plazma tHcy düzeylerindeki artıştan sorumlu olduğu öne sürülmüştür.<sup>1-2,26,27</sup> Greenlund ve ark.<sup>6</sup> ile Tonstad ve ark.<sup>28</sup> yaş ile tHcy düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda yaş ile tHcy düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Literatürde de çocuklarda, çalışmamızda

olduğu gibi, yaşın tHcy üzerine etkisinin olmadığını gösteren araştırmalar da bulunmaktadır.<sup>8,9</sup> Reddy<sup>8</sup> 0-18 yaş grubundaki çocuklarda ve Vilaseca ve ark.<sup>9</sup> 2 ay-18 yaş arasındaki çocuklarda yaptıkları çalışmalarda yaş ile tHcy düzeyleri arasında ilişki tespit etmemişlerdir.

Çocuklarda tHcy düzeylerinde yaş ile olan değişimin folik asit düzeyleri ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.<sup>1,2,5,6,11</sup> Süt çocukluğu döneminde tHcy düzeylerinin, adolesan döneme göre düşük olduğu saptanmıştır. Süt çocukluğu döneminde düzenli beslenmenin sağlanması ve multivitamin desteği yapılmasına bağlı olarak bu dönemdeki folik asit düzeylerinin adolesan döneme göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu yaş grubunda tHcy düzeylerinin ileri yaşlara göre daha düşük olmasının, folik asit düzeylerinin süt çocukluğu döneminde daha yüksek olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.<sup>5</sup> Bizim çalışmamızda plazma tHcy düzeyleri ile folik asit düzeyleri arasında negatif korelasyon elde edildi. Ayrıca yaş ile bu vitaminlerin düzeyleri arasında bir ilişki görülmedi.

Çocuklarda yaş ile tHcy düzeyleri arasındaki ilişkinin puberte sonrasında Tanner evresi ile bağlantılı olduğu ileri sürülmüştür.<sup>5-7</sup> Çalışmamıza alınan çocuklarda puberte değerlendirmesi yapılmadı. Greenlund ve ark.<sup>6</sup> ile Tonstad ve ark.<sup>28</sup> yaş ile tHcy düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptamıştır. Bu çalışmalarda cinsiyete göre tHcy düzeylerinde farklılık saptanmamış olup ancak Tanner evresi ile tHcy düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Bu sonuç her iki cinste yaş ile tHcy düzeylerinin artmasında diğer bir nedenin puberte olabileceğini akla getirmektedir. Ayrıca bu sonuçlar tHcy düzeylerine cinse özgü hormonların etkisinden çok, pubertede meydana gelen tanımlayamadığımız diğer büyüme ve gelişme faktörlerinin etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Erişkin erkeklerde tHcy düzeylerinin kadınlardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>1,2,12,16,25</sup> Cinsiyete göre olan bu farklılığın nedenlerinden biri erkeklerde kas kitlesinin fazla olması gösterilmektedir.<sup>1,2</sup> Erkeklerde kas kitlesinin artışına bağlı olarak kreatinin sentezinde artış olmaktadır.<sup>5</sup> Kreatinin ve Hcy metabolizması guanidoasetat metil transferaz enzimini ortak kullanmaktadır.<sup>26</sup>

Kreatinin ile tHcy düzeyleri arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir.<sup>5</sup> Cinsiyete göre farklılığın bir diğer nedeni cinsiyet hormonlarının etkisi olduğu, östrojenin tHcy düzeyleri üzerine düşürücü etkisi olduğu bildirilmektedir.<sup>1,2,15,16,25</sup>

Çocuklarda yapılan çalışmaların çoğunda tHcy düzeylerinde cinsiyete göre farklılık saptanmamıştır.<sup>6,8-10</sup> Ancak bazı çalışmalarda postpubertal dönemde tHcy düzeylerinin cinsiyete göre farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. De Laet ve ark.<sup>5</sup> 15 yaşın üzerinde, Chang ve ark.<sup>11</sup> 12-15 yaş arasında ortalama plazma tHcy düzeylerini erkek çocuklarında kız çocuklarından yüksek olarak tespit etmişlerdir. Erkek çocuklarındaki tHcy düzeylerindeki pubertal dönemdeki bu yüksekliğin cinsiyet hormonlarının etkisi ve kas kitlesindeki artış veya ikisinin birlikte etkisi ile olduğu ileri sürülmektedir.<sup>6,11,28</sup> Altuntaş ve ark.<sup>21</sup> kız ve erkek çocuklar arasında plazma tHcy düzeyleri için farklılık saptamamışlardır. Çalışmamızda da plazma tHcy düzeyleri ile cinsiyete bağlı farklılık görülmedi. Çocuklarda cinsiyetin tHcy düzeylerine etkisini değerlendirebilmek için Tanner evresi ve cinsiyet hormonlarının irdelendiği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Total Hcy düzeylerinin en önemli belirleyicisi olarak başta folik asit ve vitamin B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>'nin serum düzeyleri olduğu bildirilmiştir.<sup>1,2,5</sup> Çocuklarda ve erişkinlerde yapılan çalışmaların hemen hemen hepsinde tHcy düzeyleri ile folik asit ve vitamin B<sub>12</sub> düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunduğu gösterilmiştir.<sup>1,2,5,6,8-10</sup> Çalışmamızda plazma tHcy düzeyleri ile serum folik asit düzeyleri arasında negatif korelasyon vardı. Ancak plazma tHcy düzeyleri ile vitamin B<sub>12</sub> düzeyleri arasında ilişki saptamadık. Ayrıca çalışmamızda hiperhomosisteinemi saptadığımız çocukların folik asit düzeyleri diğer çocuklardan düşük olarak bulundu. Folik asit eksikliği durumunda veya folik asitin suboptimal düzeylerinde, tHcy düzeylerinde yükselme olmaktadır. Folik asit desteği ile tHcy düzeylerinde düşme olduğu gösterilmiştir.<sup>1,2</sup> Ayrıca eksiklik olmaksızın folik asit desteği yapılan erişkinlerde, tHcy düzeylerinde %25 azalma olduğu bulunmuştur.<sup>29</sup> Dünya Sağlık Örgütü 6 ng/ml'nin altındaki folik asit düzeylerini koroner arter hasta-

lıkları için risk faktörü olarak kabul etmektedir.<sup>1,23</sup> Folik asit desteği ile koroner arter hastalığı gelişimi riskinde azalma olduğu gösterilmiştir.<sup>1-3</sup> Vitamin B<sub>12</sub> eksikliğinde folik asit eksikliğine göre daha zayıf bir etki ile tHcy düzeylerinde yükselme olduğu gösterilmiştir.<sup>1,2,5,11,30</sup> Vitamin B<sub>2</sub> ve vitamin B<sub>6</sub> da Hcy metabolizmasında kofaktör olarak yer almaktadır. Bu vitaminlerin eksikliklerinin tHcy düzeylerinde değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir. Ancak bu vitaminlerin düzeyleri çalışılmamıştır.<sup>1,2</sup> Malnütrisyonu olan olgularda Hcy metabolizmasında yer alan tüm bu vitaminlerin etkisi olabilir. Ancak çalışmamızda malnütrisyonu olanlar ile olmayanlar arasında tHcy düzeyleri farklı değildi.

Hipotiroidide tHcy düzeylerinin arttığı, hipertiroidide ise tHcy düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir.<sup>31</sup> L-tiroksin tedavisi ile tHcy düzeylerinin normal sınırlara indiği gösterilmiştir.<sup>32</sup> Çalışmamızda plazma tHcy düzeyleri ile tiroid fonksiyon testleri arasında korelasyon saptanmadı.

Total Hcy düzeylerini folik asit düzeyleri ile birlikte en çok etkileyen faktör MTHFR enzimi geninde C677T mutasyonudur.<sup>2,13,17,33</sup> Bu mutasyon için homozigot olan bireylerde folik asit eksikliği olması ya da suboptimal folik asit düzeyleri bulunması durumunda, tHcy düzeylerinde belirgin yükselme olduğu gösterilmiştir.<sup>5,30,33</sup> Bu da çevresel ve genetik faktörlerin birlikte etkili olduğunu göstermektedir. MTHFR enzimi C677T mutasyonu için coğrafi farklılıklar bildirilmesi, tHcy düzeyleri için ülkeler arasındaki farklılıklar için bir etken olarak düşünülebilir.<sup>13,33</sup> Çalışmamızda hiperhomosisteinemi saptanan altı olgudan hiçbiri TT genotipinde değildi. Yalnızca bir olgu birleşik heterozigot (CT/TT) olup bu çocuğun plazma tHcy düzeyi 30 µmol/L idi.

## Sonuç

Hiperhomosisteinemi serebrovasküler, periferik vasküler ve koroner arter hastalıkları için bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmekte olup hiperhomosisteinemisi olan bireylere folik asit desteği önerilmektedir. Aterosklerozun çocukluk çağından başlaması nedeni ile, çocuklarda tHcy düzeyleri için referans ve eşik değerlerinin belir-

lenmesi gerekmektedir. Bu nedenle hiperhomocisteinemi saptadığımız hastalarımız ve sağlıklı çocukların yukarıda bahsedilen hastalıklar için risk faktörü taşıdıklarını söyleyebiliriz. Bu çocukların vasküler hastalıklar yönünden yakın takip edilmeleri ve gerekli önlemlerin alınması gerekmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. De Bree A, Verschuren WM, Kromhout D, Kluijtmans LA, Blom HJ. Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary heart disease. *Pharmacol Rev* 2002;54:599-618.
2. Schneede J, Refsum H, Ueland PM. Biological and environmental determinants of plasma homocysteine. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:263-79.
3. Fonseca V, Guba SC, Fink LM. Hyperhomocysteinemia and the endocrine system: Implications for atherosclerosis and thrombosis. *Endocr Rev* 1999;20:738-9.
4. Kang SS, Wong PW, Malinow MR. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nutr* 1992;12:279-98.
5. DeLaet C, Wautrecht JC, Bresseur D, et al. Plasma homocysteine concentration in a Belgian school-age population. *Am J Clin Nutr* 1999;69:968-72.
6. Greenlund KJ, Srinivasan SR, Xu JH, et al. Plasma homocysteine distribution and its association with parental history of coronary artery disease in black and white children. The Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1999;99:2144-9.
7. Tonstad S, Refsum H, Sivertsen M, Christophersen B, Ose L, Ueland PM. Relation of total homocysteine and lipid levels in children to premature cardiovascular death in male relatives. *Pediatr Res* 1996;40:47-52.
8. Reddy MN. Reference ranges for total homocysteine in children. *Clin Chim Acta* 1997;262:153-5.
9. Vilaseca MA, Moyano D, Ferrer I, Artuch R. Total homocysteine in pediatric patients. *Clin Chem* 1997;43:690-2.
10. Rauh M, Verwied S, Knerr I, Dörr HG, Sönnichsen A, Koletzko B. Homocysteine concentrations in a German cohort of 500 individuals: reference ranges and determinants of plasma levels in healthy children and their parents. *Amino Acids* 2001;20:409-18.
11. Chang JB, Chu NF, Shen MH, Wu DM, Liang YH, Shieh SM. Determinants and distributions of plasma total homocysteine concentrations among school children in Taiwan. *Eur J Epidemiol* 2003;18:33-8.
12. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993;270:2693-8.
13. Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: A common mutation in me-

thylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995;10:111-3.

14. van der Putt NM, Gabreels F, Stevens EM, et al. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: An additional risk factor for neural-tube defects?. *Am J Hum Genet* 1998;62:1044-51.
15. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111-28.
16. Nygard O, Vollset SE, Refsum H, et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA* 1995;274:1526-33.
17. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998;338:1042-50.
18. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: Evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002;325:1202.
19. Clarke R, Daly L, Robinson K, et al. Hyperhomocysteinemia: An independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149-55.
20. Delvin EE, Rozen R, Merouani A, Genest J Jr, Lambert M. Influence of methylenetetrahydrofolate reductase genotype, age, vitamin B-12, and folate status on plasma homocysteine in children. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1469-73.
21. Altuntaş N, Soylu K, Suskan E, Akar N. Homocysteine levels in Turkish children. *Turk J Haematol* 2004;21:79-82.
22. Sipahi E, Taskin G, Kumbasar D, et al. Hyperhomocysteinemia and coronary artery disease in the Turkish population. *Acta Cardiol* 2002;57:415-20.
23. Tokgozoglul SL, Alikasifoglu M, Unsal, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase genotype and the risk and extent of coronary artery disease in a population with low plasma folate. *Heart* 1999;81:518-22.
24. Soysal D, Savas S, Susam I, et al. The association of plasma homocysteine, coronary risk factors and serum nitrite in patients with coronary artery disease, vascular syndrome x and healthy subjects. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2003;3:26-34.
25. Lussier-Cacan S, Xhignesse M, Piolot A, Selhub J, Davignon J, Genest J Jr. Plasma total homocysteine in healthy subjects: Sex-specific relation with biological traits. *Am J Clin Nutr* 1996;64:587-93.
26. Norlund L, Grubb A, Fex G, et al. The increase of plasma homocysteine concentrations with age is partly due to the deterioration of renal function as determined by plasma cystatin C. *Clin Chem Lab Med* 1998;36:175-8.
27. Arnadottir M, Hiltberg B, Nilsson-Ehle P, Yhysell H. The effect of reduced glomerular filtration rate on plasma total homocysteine concentration. *Scand J Clin Lab Invest* 1996;56:41-6.

28. Tonstad S, Joakimsen O, Stensland-Bugge E, et al. Risk factors related to carotid intima-media thickness and plaque in children with familial hypercholesterolemia and control subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16: 984-91.
29. Clarke R, Armitage J. Vitamin supplements and cardiovascular risk: review of the randomized trials of homocysteine-lowering vitamin supplements. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:341-8.
30. 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;73:613-21.
31. Nedrebo BG, Ericsson UB, Nygard O, et al. Plasma total homocysteine levels in hyperthyroid and hypothyroid patients. *Metabolism* 1998;47:89-93.
32. Hussein WI, Green R, Jacobsen DW, Faiman C. Normalization of hyperhomocysteinemia with L-thyroxine in hypothyroidism. *Arch Intern Med* 1999;131:348-51.
33. Botto LD, Yang Q. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: A huge review. *Am J Epidemiol* 2000;151:862-77.