

# Yozgat Yöresinde Yaşayanlarda Hiperhomosisteineminin Sıklığı

*Frequency of hyperhomocysteinemia among people living in Yozgat region*

Hasan Ekim<sup>1\*</sup>, Meral Ekim<sup>2</sup>, Yunus Keser Yılmaz<sup>1</sup>, Muhammet Fevzi Polat<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Yozgat

<sup>2</sup>Bozok Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu, Yozgat

<sup>3</sup>Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Yozgat

## ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızın amacı derin ven trombozu olmayan gönüllülerde serum homosistein, folat, B6 vitamini ve B12 vitamini seviyelerini belirlemek ve birbirleriyle ilişkilerini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızın kapsamına 70 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Biyokimyasal analizler için EIA yöntemi (USCNlife-EIAab'China) kullanılarak homocystein, folik asit, B12 vitamini ve B6 vitamini seviyeleri ölçüldü. Cihazdan elde edilen absorbans değerleri kalibrasyon grafiğinde yerine koyularak örneklerin sonuçları elde edildi.

**Bulgular:** Çalışmamız kapsamına alınan gönüllülerin 35'i erkek, 35'i kadındı, yaşları 17 ile 78 yıl arasında değişmekte ve ortalama yaş 48.9±13.35 yıl idi. Homosisteinemi seviyesi 25 gönüllüde yüksek bulundu. Hiperhomosisteinematik gruptaki gönüllülerin 6'sında folik asit, 4'ünde B12 vitamini ve 3'ünde B6 vitamini seviyeleri normal değerlerin altındaydı. Ortalama homosistein seviyeleri kadınlarda 14.54±6.90 µmol/L, erkeklerde 16.13±10.01 µmol/L olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). Hiperhomosisteinemi tespit edilen 25 katılımcının 6'sında kombine metilentetrahydrofolat redüktaz (MTHFR) C677T ve MTHFR A1298C mutasyonu tespit edildi. Homosisteinemi seviyesi yüksek olanların 10'unda (%40) hipertansiyon tespit edilmişken, homosisteinemi seviyesi normal olan 45 katılımcının ise sadece 7'sinde (%15.5) hipertansiyon tespit edildi (p<0.05).

**Sonuç:** Çalışmamızdan Türk toplumunda hiperhomosisteineminin ender olmadığı ve artmış hipertansiyon riskiyle birlikte olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca, çalışmamızda görüldüğü gibi homosistein seviyesi yüksek olanlarda MTHFR 677 polimorfizmi sıklığı fazladır. Bu yüzden hiperhomosisteinematik olgular bu mutasyon içinde taranmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Homosistein, folat, vitamin B6, vitamin B12, MTHFR

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study is to determine the levels of serum homocysteine, folate, vitamin B6 and vitamin B12 and their relations with each other in volunteers without deep venous thrombosis.

**Materials and Methods:** Seventy apparently volunteers without deep venous thrombosis were included in the study. For biochemical analyses, homocysteine, folic acid, vitamin B12, and vitamin B6 levels were measured by EIA method (USCNlife-EIAab, China). The absorbance values obtained from the device were substituted into the calibration chart to prepare the results of samples.

**Results:** There were 35 male and 35 female patients ranging in age from 17 to 78 years, with a mean age of 48.9±13.35 years old. Twenty five volunteers had hyperhomocysteinemia. In hyperhomocysteinemia group, 6 volunteers had low folic acid level, 4 had low vitamin B12 level, and 3 had low vitamin B6 level. Mean Homocysteine levels were 14.54±6.90 µmol/L in females and 16.13±10.01 µmol/L in males. The difference was significant (p<0.05). Among the 25 participants with hyperhomocysteinemia, 6 had a combination of heterozygous methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677 and heterozygous MTHFR 1298 mutations. Ten (40%) individuals with hyperhomocysteinemia had hypertension, while only 7 (15.5%) of the remaining 45 patients with normal homocysteinemia level had hypertension (p<0.05).

**Conclusion:** The data from this study suggest that increased homocysteinemia levels are not rare in Turkish people and are associated with an increased risk for hypertension. In Turkish individuals with hyperhomocysteinemia, there may be a high rate of MTHFR 677 polymorphism, as seen in this study. Therefore hyperhomocysteinemic patients should be screened for this mutation.

**Key Words:** Homocysteine, folate, vitamin B6, vitamin B12, MTHFR

## Giriş

Hiperhomosisteineminin hem venöz tromboembolizm (VTE) hem ateroskleroz gelişmesinde yeni ve modifiye edilebilen bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. Homosistein metabolizmasının neden olduğu aterosklerozun biyokimyasal mekanizması tam olarak bilinmiyorsa da homosisteinemi seviyesinde artışının direkt olarak damar endotelinde hasara yol açıp, endotelin antikoagülan vasfını bozarak prokoagülan bir vasıf kazandırdığı, düz kas hücrelerinde proliferasyona yol açtığı ve nitrik oksit (NO) salınımını veya etkisini azalttığı gösterilmiştir (1).

Epidemiyolojik birçok çalışma da hiperlipidemi, sigara kullanımı ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin etkilerinden bağımsız olarak hiperhomosisteineminin prematür periferik vasküler, serebrovasküler ve koroner arter hastalıklarıyla ilişkili olduğunu göstermektedir (2,3).

Hiperhomosisteinemi venöz tromboembolizm veya diğer vasküler komplikasyonların (myokard enfarktüsü, inme, periferik dolaşım bozukluğu) gelişmesinde bir risk faktörü olmakla birlikte homosisteinemi seviyesi yüksek olanlarda bu komplikasyonların ne zaman gelişeceğini önceden kestirmek zordur. Ancak riskin azaltılması için beslenme alışkanlıkları gibi çevresel faktörlerin modifiye edilmesi şüphesiz yararlı olacaktır. Bu nedenle toplumda homosisteinemi seviyelerinin araştırılmasının önemli olduğunu düşünüyoruz.

Hiperhomosisteineminin protrombotik olduğu gibi aynı zamanda proaterojenik olduğu da kabul edilmekte olup, homosistein seviyelerindeki artışlar vasküler hastalıklarda oksidatif hasarı potansiyalize etmektedir (4). Homosisteinemi seviyelerindeki artışlarda homosistein metabolizmasında rol oynayan enzimlerin genetik defektleri yanında metabolizmasında kofaktör olarak rol oynayan B grubu vitaminlerin (folat, vitamin B6, vitamin B12) eksiklikleri de rol oynayabileceğinden çalışmamızın kapsamına homosistein ile birlikte bu vitaminler de alınmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Ocak 2015 ile Mayıs 2015 tarihleri arasında Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı Polikliniğine başvuran ve opere edilecek hastalar için kan vericisi adayları olan 70 gönüllü çalışma kapsamına alındı. Çalışmamız Bozok Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik

Kurulunun (Karar no:18/07) onaylamasıyla ve katılımcılardan onam alınmasıyla başlanmış ve Helsinki Deklarasyonu ile uyumlu olarak yürütülmüştür.

Homosistein seviyesini etkileyen ilaçları kullananlar, vitamin tedavisi görenler ve Wells Skoru değerlendirilmesiyle derin ven trombozu şüphesi olan olgular çalışmaya alınmadı.

Tüm olgulardan kan numuneleri alınmadan önce ağır egzersiz yapmamaları ve sigara kullananların bırakması istendi. Bir gece açlık sonrası total serum homosistein, folik asit, vitamin B6 ve vitamin B12 seviyelerini ölçmek için heparinize kan numuneleri alınarak buz üzerine yerleştirildi. Numuneler en geç otuz dakikalık süre içinde santrifüj edildi. Analiz edilinceye kadar -70°C'de derin dondurucuda muhafaza edildi. Homosistein seviyesi yüksek olanlarda mutasyon analizi de yapıldı. Analiz esnasında aşağıdaki laboratuvar işlemleri uygulandı.

Çin menşeli, YH-BIOSEARCH marka, YHB1572Hu katalog numaralı Homosistein ELISA kitlerini kullanarak EIA yöntemi ile Homocysteine değerleri ölçüldü. Çalışmalar sırasında mikropilaya yıkayıcı olarak Almanya menşeli COMBI WASH HUMAN marka-model yıkayıcı kullanıldı. Okumalar ise Hollanda menşeli CHROMATE 4300 marka - model mikropilaya okuyucuda yapıldı. Tüm parametreler 450 nm dalga boyunda okutulmuş, cihazdan alınan absorbans değerleri kalibrasyon grafiğinde yerine koyularak örneklerin sonuçları elde edildi. Homocysteine ek olarak folik asit, vitamin B6 ve vitamin B12 seviyeleri de kitleri kullanılarak aynı yöntemle ölçüldü.

Plazma homosistein seviyelerinin 5 ile 15 µmol/L arasında olması normal değerler olarak kabul edildi ve 15 µmol/L'ün üzerindeki değerler hiperhomosisteinemi olarak değerlendirildi. Homosisteinemi seviyesinin 15 ve 30 µmol/L arasında olması hafif, 30 ve 100 µmol/L arasında olması orta ve 100 µmol/L'ün üzerinde olması ise ciddi hiperhomosisteinemi olarak değerlendirildi (5).

Folik asit konsantrasyonunun 3 ng/ml, vitamin B12 konsantrasyonunun 185 pmol/L ve vitamin B6 konsantrasyonunun 30 nmol/L'nin altında olması normal seviyelerin altı olarak değerlendirildi.

Homosisteinemi seviyesi yüksek olan olgularda faktör V leiden (FVL), protrombin gen mutasyonu (PT G20210A), metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) 677 ve 1298 mutasyonlarının analizi de yapıldı.

Bulgularımız ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. İstatistiksel analiz için paired sample t-test kullanıldı. P<0.05 olması anlamlı olarak değerlendirildi.

## Bulgular

Çalışmamız kapsamına alınan olguların 35 erkek, 35 kadındı, yaşları 17 ile 78 yıl arasında değişmekte ve ortalama yaş ise 48.9±13.35 yıl idi.

Toplam 70 olgunun 25'inde homosistein seviyeleri yüksekti. Hiperhomosisteinematik grupta 15 kadın (% 42.85) ve 10 erkek olgu (% 28.57) vardı. Hiperhomosisteinemi 19 olguda hafif, 6 olgudaysa orta seviyedeydi. Ortalama homosistein seviyeleri kadınlarda 14.54±6.90 µmol/L, erkeklerde 16.13±10.01 µmol/L olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). Çoğunluğu kadınların oluşturduğu hiperhomosisteinematik olguların ortalama yaşı (50.84±13.69 yıl) homosistein seviyesi normal olan olgulardan (48.08±14.31 yıl)

daha yüksek idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (P<0.05). Homosisteinemi seviyesi yüksek olan 6 olguda folik asit seviyesi, 3 olguda vitamin B6 seviyesi ve 4 olguda vitamin B12 seviyesi normal seviyelerin altındaydı (Tablo 1).

Hiperhomosisteinemi tespit edilen 25 olgunun 13'de (%52) MTHFR C677T mutasyonu, 15'inde (%60) MTHFR A1298C mutasyonu tespit edildi. Üç olguda homozigot MTHFR C677T ve 5 olguda kombine heterozigot MTHFR C677T ve heterozigot MTHFR A1298C mutasyonları tespit edildi. Bir olguda ise heterozigot MTHFR C677T, heterozigot MTHFR A1298C ve heterozigot FVL mutasyonları kombineydi. MTHFR mutasyonlarına 4 olguda heterozigot FVL, 1 olguda heterozigot PT G 20210A mutasyonu eşlik etmekteydi. Üç olgudaysa hiçbir mutasyon tespit edilmedi (Tablo 2).

Hiperhomosisteinemi tespit edilen 10 (%40) olgu, homosisteinemi seviyesi normal olan 7 (%15.5) olgu hipertansif idi (p<0.05).

**Tablo 1.** Folik asit seviyesi düşük olan olgularda vitamin B6 ve vitamin B12 seviyeleri ve eşlik eden mutasyonlar

Yaş	Cinsiyet	Folik Asit ng/ml	Vitamin B6 nmol/L	Vitamin B12 nmol/L	Eşlik eden mutasyonlar
49	K	2.88	144	267.26	HOM MTHFR 1298
55	E	0.75	<10	203.45	HET MTHFR 1298
41	E	0.93	<10	50	HET MTHFR 1298
28	K	0.82	13	167.74	HOM MTHFR 1298
51	Ê	1.11	60	164.52	HET MTHFR 677+ HET MTHFR 1298
69	E	0.82	53	57.14	HET MTHFR 677

E:erkek, K: kadın, HET: heterozigot, HOM: homozigot, MTHFR: metilentetrahidrofolat redüktaz.

**Tablo 2.** Homosistein seviyesi yüksek olan olgularda rastlanılan mutasyonlar

Mutasyonlar	Olgu sayısı
HET MTHFR 677	2
HOM MTHFR 677	3
HET MTHFR 677 + HET MTHFR 1298	5
HET MTHFR 677 + HET MTHFR 1298 + HET FVL	1
HET MTHFR 677 + HET PT G20210A	1
HET MTHFR 677 + HET FVL	1
HET MTHFR 1298	4
HOM MTHFR 1298	3
HET MTHFR 1298 + HET FVL	1
HOM MTHFR 1298 + HET FVL	1
WT (Wild Type)	3
Toplam	25

HEM: Heterozigot, HOM: homozigot, MTHFR: metilentetrahidrofolat redüktaz, WT Wild Type.

## Tartışma

Dört karbonlu sülfür ihtiva eden bir amino asit olan homosistein 'HSCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COH' metioninin demetilasyonu ile oluşur. Vücudumuzdaki homosistein iki farklı yolla metabolize olur. Dolaşımdaki homosistein'in %50'si metilasyon siklusuna katılır, diğer %50'si transsülfürasyon yolağına girerek katabolize olur. Transmetilasyon yolağındaysa homosistein ya B12 vitamininin kofaktör olmasıyla metionin sentaz enzimi tarafından metionine dönüştürülür, ya da betain-homosistein metiltransferaz enzimi (BHMT) tarafından yine metionine dönüştürülür. Homosistein transsülfürasyon yolağında ise B6 vitamininin kofaktörlüğünde sistationin-β-sentaz ve sistationin-γ-lyaz enzimleri vasıtasıyla sisteine dönüştürülerek katabolize olur (6).

Dolaşımdaki tüm homosisteinin sadece %1'i serbest homosistein şeklinde bulunur. Toplam plazma homosistein muhtevasının %70'i disülfid köprüleriyle albümine bağlı olarak, %25'i birbirleriyle bağ yapıp disülfid homosistein olarak, %5'i ise sistein-homosistein veya homosistein tiyolaktan olarak bulunur (2).

Çalışmamızda olduğu gibi en sık orta derecede hiperhomosisteinemi görülür ve en sık nedeni ise N5-N10 metilentetrahidrofolat redüktaz'ın nokta mutasyonu nedeniyle alanin yerine valin gelmesiyle termolabil varyant MTHFR C677T oluşmasıdır (2).

Çok yüksek hiperhomosisteinemi ve homosistinüri ile seyreden doğumsal bir enzim defekti (sistationin beta-sentaz eksikliği) sonucu oluşan ve 100 µmol/L üzerindeki seviyelerde seyreden ciddi hiperhomosisteinemi olguları çok ender rastlanmakta olup, görülme sıklığı 100.000'de birdir (7).

Folik asit metabolizmasında önemli bir rolü olan MTHFR enziminde meydana gelen mutasyonlar hücrede folik asit ve homosistein düzeylerini etkilemektedir. Folat eksikliği ve hiperhomosisteinemi ile birlikte azalmış metiyonin konsantrasyonu ve MTHFR 677TT polimorfizminin olması gebelikte komplikasyonlara, doğan çocuklarda doğumsal bozukluklara ve Down sendromuna neden olabilir. Down sendromlu çocukların annelerinde yüksek oranda heterozigot MTHFR C677T mutasyonu ile kombine heterozigot MTHFR A1298C mutasyonu tespit edilmiştir (8). Homozigot MTHFR C677T mutasyonu olanlarda veya heterozigot MTHFR C677T mutasyonu ile kombine heterozigot MTHFR A1298C mutasyonu olanlarda folat

alımını da yetersizse homosisteinemi seviyeleri artabilir (5). Dolayısıyla folik asit yetersizliği homosistein seviyelerini artıran nutrisyonel bir faktördür. Ülkemizde folik asit eksikliğine bağlı nöral tüp defektleri diğer ülkelere göre daha sıktır (9). Bu da çalışmamızın önemini göstermektedir.

Vejeteryanların diyetinde metiyonin ve kolesterol gibi hayvansal proteinler yeterli miktarda olmadığından vejeteryanlarda kardiyovasküler hastalık riskinin düşük olabileceği düşünülse de tam tersi söz konusudur. Çünkü tek başına hiperhomosisteinemi bile koroner arter hastalığı için %10 oranında bağımsız bir risk faktörü olduğundan, B12 vitamini eksikliği nedeniyle homosisteinemi seviyeleri artabileceğinden vejeteryenlerde kardiyovasküler hastalıkların riskinin artmasının olası olduğunu düşünüyoruz. Nitekim vejeteryenlerin kardiyovasküler hastalıklara eğilimi olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (10). Sebze ve meyve ağırlıklı beslenme sağlıklı olmakla birlikte vejeteryan beslenme sağlıklı değildir, vejeteryan beslenme vitamin B12 eksikliği nedeniyle homosisteinemi seviyesini yükseltebilir (11). Çalışmamızda hiperhomosisteinemi tespit edilen 25 olgunun 15'inde (%60) diyetlerinde et miktarının az olduğu, sebze ağırlıklı beslendiklerini ama sebzelerinde çok pişirildiğini tespit ettik. Beslenme alışkanlığının düzenlenmesiyle olumlu sonuçlar alınacağını düşünüyoruz.

Sebzelerde homosistein metabolizmasında vazgeçilmez bir kofaktör olan B12 vitamini olmadığından tüm vejeteryenler hiperhomosisteinemi için risk altındadır (10). Hayvansal ürün yemeyen vejeteryenlerde B12 vitamininin tek kaynağı ince bağırsakların distalinde bulunan bakterilerdir (12). Bu nedenle antibiyotik tedavisi gören vejeteryanlara ve B12 vitamini seviyesi yetersiz olanlara B12 vitamini desteğinin yararlı olacağını düşünüyoruz.

Homosistein seviyesi yüksek olanlarda, damar endotel bütünlüğünün bozulması, vazodilatatör yeteneğinin bozulması ve insülin direnci nedeniyle hipertansiyon gelişiminin hızlanması olasıdır (13). Deneysel çalışmalarda homosistein ile kan basıncı arasında nedensel bir ilişki olduğu ve hiperhomosisteineminin hipertansiyonu indüklediği gösterilmiştir. Klinik çalışmalarda da geçici veya kronik hiperhomosisteinemi ile endotele bağımlı vazodilatasyonun bozulduğu gösterilmiştir (14). Homosistein endoteli ve düz adalelerin derin tabakalarını etkileyerek hipertansiyon gelişmesine katkıda bulunur. Artmış homosistein konsantrasyonu kollajen üretiminin yoğunlaşması ve serin elastazların aktive olmasıyla

fibrozis ve kalsifikasyonu artırır (15). Arter duvarında sertleşmeye neden olarak homosistein kan basıncını yükseltebilir. Çalışmamızda özellikle homosisteinemi seviyesi yüksek olanlarda hipertansiyon sıklığının fazla olmasını hiperhomosisteinemi nedeniyle vasküler endotelial bütünlüğün bozulması ve/veya damar duvarının vazodilatasyon yeteneğinin bozulması sonucu arter duvarının elastikiyetinin kaybolarak sertleşmesiyle açıklayabiliriz.

Epidemiyolojik çalışmalarda da homosistein seviyelerindeki artışın hipertansiyona neden olan modifiye bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Homosisteinemi seviyelerindeki artış hipertansiyon ve tütün kullanımının proaterojenik olan olumsuz etkisini de arttırmaktadır (15). Eninde sonunda hipertansiyonlu olan tüm hastalarda makaslama stres ve proaterojenik süreçlerden dolayı endotelial hasar gelişecektir. Damar hasarları sonucu homosistein partiküllerinin endotel hücrelerinden ekstrasellüler sıvıya doğru aşırı hareketi nedeniyle kanda bu moleküllerin seviyesi artacaktır (15). Artmış homosistein ve S-adenozil homosistein molekülleri nedeniyle metilasyon potansiyelinin azalması endotel hücrelerinin bütünlüğünü riske atar. Ayrıca, homosisteinin tiyolaktone otooksidasyonu esnasında serbest radikaller oluştuğundan ve glutasyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin ekspresyonu da inhibe olur (16).

Homosistein seviyelerindeki artışlarının hipertansiyona yol açmasıyla ilgili hipotez, homosisteinin arteriolar konstriksiyon, renal disfonksiyon ve artmış sodyum reabsorpsiyonu ile arteriyel duvarda sertleşme yapması temel alınarak geliştirilmiştir. Homosistein oksidatif stresi arttırarak vasküler endotelde oksidatif hasara sebep olur, nitrik oksit ile ilgili vazodilatasyonu azaltır, vasküler düz adale hücrelerinin proliferasyonunu uyarır ve damar duvarının elastik yapısını değiştirerek hipertansiyona yol açabilir (17). Homosisteinin vasküler yapıya patojenik bir etkisi olmakla birlikte hipertansiyon gelişmesinin başlangıç safhalarındaki vasküler biyoloji ile homosistein seviyeleri arasındaki ilişkiyle ilgili bilgiler sınırlıdır (18). Bundan dolayı ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Homosisteinemi seviyelerindeki artışlar koroner kalp hastalıkları için de bir risk oluşturmaktadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 15 µmol/L'ün üstündeki homosistein seviyelerinin koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve homosistein seviyeleriyle koroner arter hastalığı arasında önemli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (9).

Koroner arter hastalığı olanlarda olmayanlara göre homosistein seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca, başarılı perkütan koroner girişimlerden ve stent uygulamalarından sonra restenoz gelişmesinde hiperhomosisteinememinin bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (19). Benzer olarak belki de koroner arter cerrahisinden sonra gelişen restenozlarda hiperhomosisteineminin rolü olabileceğini düşünüyoruz. Bundan dolayı stent trombozu geliştikten sonra koroner bypass cerrahisi önerilen hastalarda homosistein seviyelerinin ölçülmesinin tedavi planlanması açısından yararlı olacağını düşünüyoruz.

Folat ve vitamin B12 eksiklikleri homosisteinin metiyonine dönüşümünü azalttığından bu vitaminlerin eksikliğinde hiperhomosisteinemi görülebilir (20). Folat eksikliği olanlarda MTHFR C677T mutasyonu da eşlik ediyorsa homosisteinemi seviyelerinde artış olmaktadır. Çalışmamızda folat seviyesi düşük olan 6 olguda MTHFR mutasyonları da eşlik etmekteydi. MTHFR C677T polimorfizmi ancak folat seviyelerinin düşük olması halinde hiperhomosisteinemiye yatkınlık oluşturur. MTHFR C677T mutasyonu olanlarda folat seviyeleri yeterli hale getirilirse hiperhomosisteinemi ve ona bağlı olarak kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin olmayacağı hipotezi geliştirilmiştir. Bununla birlikte homosistein seviyeleri tayin edilmeden MTHFR analizlerinin yapılmaması gerektiği, ancak homosistein seviyelerinin yüksek olmasını izah edecek bir neden bulunamazsa MTHFR mutasyon analizlerinin yapılmasının başta ekonomik olmak üzere her bakımdan uygun olacağı bildirilmiştir (21).

Çalışmamızda olduğu gibi birçok çalışmada da erkeklerde homosisteinemi seviyesi daha yüksek bulunmuştur. Erkeklerde homosistein seviyelerinin fazla olması erkeklerin daha fazla kas kitlesine sahip olmasından, östrojen ve vitamin seviyelerindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır (22). Ülkemizde yapılan bir çalışmada yetişkinlerin aksine olarak kız çocuklarında homosistein seviyeleri erkek çocuklardan daha yüksek bulunmuştur (15). Muhtemelen yaş, cinsiyet, hormonal ve kas kitlesi değişiklikleri sonucu yetişkinlerde tersi bir durum görülmektedir (23). Ayrıca, erkeklerde BHMT aktivitesi %60 daha fazla olmakla birlikte, kadınlarda transsulfürasyon yolağıyla dönüşüm daha fazladır (6). Muhtemelen bunlardan dolayı erkeklerde homosistein seviyesi daha yüksektir.

Ortalama homosistein seviyesi sağlıklı Japon toplumunda 6  $\mu\text{mol/L}$ , sağlıklı Güney Afrika toplumunda 13  $\mu\text{mol/L}$  ve Avrupa ülkelerindeyse 7.1  $\mu\text{mol/L}$  ile 10.7  $\mu\text{mol/L}$  arasında değişmektedir (23). Ülkemizde sağlıklı Türk toplumunda, ortalama homosisteinemi seviyelerinin 10 ve 12  $\mu\text{mol/L}$  arasında değiştiği bildirilmiştir (5). Ortalama homosistein seviyesi Zonguldak'ta yapılan bir çalışmada kadınlarda  $7.38 \pm 1.36 \mu\text{mol/L}$ , erkeklerde  $9.51 \pm 1.40 \mu\text{mol/L}$  (19), Ankara'da yapılan çalışmada ise kadınlarda  $8.7 \pm 3.3 \mu\text{mol/L}$ , erkeklerde  $10.6 \pm 13.3 \mu\text{mol/L}$  olarak tespit edilmiştir (23). Çalışmamızda ise ortalama homosistein seviyeleri kadınlarda  $14.54 \pm 6.90 \mu\text{mol/L}$ , erkeklerde  $16.13 \pm 10.01 \mu\text{mol/L}$  olup, ülkemiz ve Avrupa ülkelerinin ortalamasının üzerindedir.

Ülkemizde yapılan diğer çalışmalara benzer olarak çalışmamızda da Türk toplumunda erkeklerde homosisteinemi seviyesi kadınlardan daha fazla olduğu halde aksine Fin toplumunda hiperhomositeinemi gelişmesi bakımından kadın ve erkek cinsiyet arasında bir fark bulunmamıştır. Yine Fin toplumunda homosisteinemi seviyeleriyle ateroskleroz, koroner arter hastalığı ve inme arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (19).

Yöremizde ilk defa yapılan Bozok Üniversitesi Bilimsel Projeler Birimi tarafından desteklenen çalışmamızda (kod no: 2015TF/A154) erkeklerde hiperhomosisteinemiye daha sık rastlanmıştır. Homosisteinemi seviyesi yüksek olanlarda homosisteinemi seviyesi normal olanlara göre hipertansiyon sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca hiperhomosisteinemi olanlarda MTHFR 677 ve MTHFR 1298 mutasyonu analizleri ve serum folat ölçümü de yapılmalıdır. Hiperhomosisteinemiye bağlı komplikasyonları azaltmak için beslenme alışkanlıklarının da değiştirilmesinin yararlı olacağını düşünüyoruz.

## Kaynaklar

1. Temel İ, Özerol E. Homosistein metabolizma bozuklukları ve vasküler hastalıklarla ilişkisi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2002; 9(2): 149-157.
2. Sucu M, Karadede AA, Toprak N. Homosistein ve kardiyovasküler hastalıkları. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29(3): 181-190.
3. Woo KS, Chook P, Lolin YI, Cheung AS, Chan LT, Sun YY, et al. Hyperhomocyst(e)inemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. Circulation 1997; 96(8): 2542-2544.
4. Köseoğlu E, Karaman Y. Relations between homocysteine, folate and vitamin B12 in vascular dementia and in Alzheimer disease. Clin Biochem 2007; 40(12): 859-863.
5. Köktürk N, Kanbay A, Aydoğdu M, Özyılmaz E, Bukan N, Ekim N. Hyperhomocysteinemia prevalence among patients with venous thromboembolism. Clin Appl Thromb Hemost 2011; 17(5): 487-493.
6. Cohen E, Levi A, Vecht-Lifshitz SE, Goldberg E, Garty M, Krause I. Assessment of a possible link between hyperhomocysteinemia and hyperuricemia. J Investig Med 2015; 63(3): 534-538.
7. Faeb D, Chiolero A, Paccaud F. Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: Should we (still) worry about it? Swiss Med Wkly 2006; 136 (47): 745-756.
8. Keser N, Pazarbaşı A, Özpak L. Metilentetrahidrofolat redüktaz aktivitesi ve folat metabolizması. Arch Med Rev J 2014; 23(2): 237-256.
9. Tokgözoğlu SL, Alikışifoğlu M, Atalar E, et al. Homosistein ve MTHFR genotipinin koroner arter hastalığı risk ve yaygınlığının belirlenmesindeki önemi. Türk Kardiyol Dern Arş 1999; 27(9): 598-603.
10. Kapoor A, Zuberi NA, Rathore MI, Baig M. Serum homocysteine level in vegetarians in district Tharparker, Sindh. Pak J Med Sci 2015; 31(1): 127-130.
11. Aksoy N, Geyikli İ, Saygılı Eİ. Sağlıklı kişilerde plazma homosistein düzeyinin belirleyicileri. Turk J Biochem 2006; 31(4): 175-181.
12. Karabudak E, Kızıltan G, Cigerim N. A comparison of some of the cardiovascular risk factors in vegetarian and omnivorous Turkish females. J Hum Nutr Diet 2008; 21(1): 13-22.
13. Minareci E, Şadan G. Homosistein metabolizmasını etkileyen ilaçlar ve ilaç etkileşimleri. Türkiye Klinikleri J Pharm Sci 2012; 1(1): 46-58.
14. Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. Nutr J 2015; 14: 6.
15. Dikmen M. Homosistein metabolizması ve hastalıklarla ilişkisi. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2004; 24(6): 645-652.
16. Lim U, Cassano PA. Homocysteine and blood pressure in the third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. Am J Epidemiol 2002; 156(12): 1105-1113.
17. Sengwayo D, Moraba M, Motaung S. Association of homocysteinaemia with hyperglycaemia, dyslipidaemia, hypertension and obesity. Cardiovasc J Afr 2013; 24(7): 265-269.
18. Wang Y, Chen S, Yao T, Li D, Wang Y, Li Y, et al. Homocysteine as a risk factor for

hypertension: a 2-year follow-up study. *PLoS One* 2014; 9(10): e108223.

19. Taskin G, Yilmaz Sipahi E, Yildirimkaya M, Nadirler F, Halloran M, Ayoglu FN, et al. Plasma total homocysteine levels in a healthy Turkish population sample. *Acta Cardiol* 2006; 61(1): 35-42.
20. Wotherspoon F, Laight DW, Shaw KM, Cummings MH. Homocysteine, endothelial dysfunction and oxidative stress in type 1 diabetes mellitus. *BR J Diabetes Vasc Dis* 2003; 3(5): 334-340.
21. Toprak SK, Terzi YK, Şahin F. Thrombosis and risk factors: A comment. *Turk J Hematol* 2012; 29(1): 101-103.
22. Golbahar J, Rezaian G, Bararpour H. Distribution of plasma total homocysteine concentrations in the healthy Iranians. *Clin Biochem* 2004; 37(2): 149-151.
23. Yaman H, Akgul EO, Kurt YG, Cakir E, Gogeldi E, Kunak ZI, et al. Plasma total homocysteine concentrations in a Turkish population sample. *Acta Cardiol* 2009; 64(2): 247-251.