

Akut Serebral Infarkt Olgularında Serum Homosistein Düzeyi

Cengiz Turgut*, M.Ufuk Aluçlu**, Ebru Kale*, Dilek Hamdanoğulları**, Zeki Akkuş***

ÖZET

Homosistein'in venöz trombozda belirgin risk faktörü olarak rol oynadığı belirlenmesine karşın iskemik serebrovasküler hastalıklardaki rolü üzerine olan etkisi tam olarak belirlenememiştir. Bu çalışma amacı bölgemizde meydana gelen akut iskemik serebrovasküler hastalıklardaki serum homosistein düzeyini ve rolünün belirlenmesidir. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji kliniğine Mart – Aralık 2002 tarihleri arasında akut serebral infarkt ön tanısı ile yatırılan 38 hasta çalışma grubu olarak seçildi. Kontrol grubu olarak 32 kişilik sağlıklı hastane personeli seçildi. Sonuçlar istatistiksel olarak student-t testi ile değerlendirildi.

İskemik serebrovasküler hastalık grubunda serum homosistein düzeyi $19.92 \pm 8.69 \mu\text{mol / L}$, kontrol grubunun ise $11.81 \pm 3.47 \mu\text{mol / L}$ olup, serebral infarktli hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.001$). Sonuç olarak yaptığımız çalışma diğer bölgesel çalışmalarda belirtildiği gibi, akut iskemik serebrovasküler hastalıklardaki yüksek serum homosistein düzeylerinin risk faktörü olabileceğini desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Homosistein, Akut iskemik serebral infarkt .

Serum Level of Homocysteine in Acute Ischemic Cerebrovascular Disease**SUMMARY**

The role of homocysteine in ischemic cerebrovascular disease has been investigated in different studies. In this study, we wanted to determine the level and role of homocysteine in ischemic cerebrovascular disease. Thirty-eight patients who were hospitalized with diagnosis of cerebral infarctus in Department of Neurology between March and December 2002 were included to the study group . Control group were choosen from 32 healthy hospital staff. Resuts were evaluated with student-t test, statistically.

While study group's mean level of homocysteine was $19.92 \pm 8.69 \mu\text{mol / L}$, control group's mean level was $11.81 \pm 3.47 \mu\text{mol / L}$. There was statistically significance between two groups ($p < 0.001$). In conclusion, this study also supported that high serum level of homocysteine was a risk factor for ischemic cerebrovascular disease

Key Words: Homocysteine, Acute ischemic cerebrovascular disease.

GİRİŞ

Homosistein, methioninin demetilasyonu ile oluşan sülfürlü bir aminoasit olup, venöz trombozda belirgin risk faktörü olarak rol oynadığı belirlenmesine karşın, iskemik serebrovasküler hastalıklardaki rolü üzerine olan etkisi tam olarak belirlenememiştir. Son yıllarda yapılmış çalışmalarda yükselmiş homosistein seviyesi ve serebral infarkt arasında sıkı bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur

(1). Şiddetli hiperhomo sisteineminin ($>100\mu\text{mol/L}$) arterioskleroz ve serebral tromboemboli nedeni, orta hiperhomosisteineminin ($20-100\mu\text{mol/L}$) ise vasküler risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür (2).

Bu çalışmamızda bölgemizdeki akut serebral infarktli hastalarda serum homosistein düzeylerinin etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

*Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya A.D.

** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.D.

*** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik A.D.



GEREÇ VE YÖNTEM

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniğine Mart–Aralık 2002 tarihleri arasında ani bilinç kaybı, ekstremitelerde güçsüzlüğü şikayeti ile başvurup, akut serebral infarkt ön tanısı ile yatırılan, daha sonra klinik ve radyolojik olarak bu tanısı kesinleşen 38 hasta ve aynı cins yaş grubunda bulunan 32 sağlıklı birey kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Çalışma grubuna dahil edilen hasta ve kontrol grupları güneydoğu Anadolu bölgesi kökenli idi.

Akut serebral infarkt, ani başlangıçlı ve 24 saatten fazla süren fokal nörolojik defisit olarak belirlendi. Bu çalışma için bütün hastaların anamnez, nörolojik muayene bulguları, hematolojik ve biyokimyasal rutin tetkikler (hemogram, sedimentasyon, fibrinojen, glikoz, üre, kreatinin, total lipid, total kolesterol, trigliserit, SGOT, SGPT, GGT, LDH, ALP), EKG, ekokardiografi, p-a akciğer grafisi, BT ve/veya kranial MRI, bilateral a.karotis doppler ultrasonografisini içeren standart protokol uygulandı.

Diabetes Mellitus tip-II, hepatik, renal, hematolojik rahatsızlığı ile kalp kapak ve ritim bozukluğu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalardan serum homosistein ölçümleri için akut dönemde (ilk iki gün içinde) 4.5 ml'lik EDTA'lı tüplere 3-4 ml kan alındı. Alınan kanlar 2–8 °C ısı şartları sağlanarak [Soğutmalı santrifüj (GS-6R Centrifuge Beckman USA)], en geç bir saat içerisinde santrifüj edilmek şartıyla plazmaları ayrıldı. Çalışma bitiminde toplu olarak ölçülmek üzere -20 °C 'de (Heto ultra freze 4420) derin dondurucuda saklandı.

Ölçümler için HPLC (Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi) Shimadzu LC -10 (Japonya) , RF-10AXL Shimadzu fluorescence detector (Japonya), ve homosistein kiti (200 testlik Chromsystems, Almanya) kullanıldı.

Parametrelerin istatistiksel analizleri SPSS 10 paket bilgisayar programında yapıldı. Bulgular student-t testi ile karşılaştırılarak değerlendirildi. P<0.001 düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 38 serebral infarkt'lı olgunun 20 si (% 53) kadın, 18 'i (% 47) erkek olup, yaş ortalamaları 43.87±13.93 yıl olarak bulundu. Kontrol grubunda bulunan 32 olgunun 18'i (%56.25) kadın, 14'ü (%43.75) erkek olup, yaş ortalaması 41.38±11.32 yıl olarak bulundu.

Ortalama serum homosistein düzeyleri hasta grubunda 19.92 ± 8.69 µmol /L , kontrol grubunun ise 11.81 ± 3.47 µmol / L olup , serebral infarkt'lı hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.001).

Homosistein oranları hasta grubunda 17 (% 45), kontrol grubunda 4 (% 12.5) olguda yüksek saptandı. Homosistein düzeyinde hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.01).

Tablo

Değerler	Sayı (n)	X±SD	% 95 güven aralığı		Minimum	Maximum
Kontrol	32	11.81±3.47	Alt sınır (µmol)/L 10.56	Üst sınır (µmol)/L 13.06	5.34	17.16
Hasta	38	19.92±8.69	13.77	24.86	12.19	30.52

TARTIŞMA

Homosistein metionin'den sentezlenen bir amino asit olup, ko-faktör olarak vitamin B₁₂ ve folik asite ihtiyaç duyar ve üç yol ile metabolize edilir. B₆ vitaminine bağlı sistation'ın β-sentetaz enzimi ile sisteine katabolize olur. B₁₂ enzimine bağlı metionin sentetaz ve folik asit ile metionin veya betain homosistein metiltransferaz ile yeniden metillendirilir. Homosistein'in kan düzeyleri genetik enzim çeşitliliğiyle yada diyetle vitamin alınımı ile etkilenebilir (3, 4).

Homosistein vasküler endotel hücrelerinde hasara neden olarak endotelin antikoagülan etkisini değiştirdiği ve düz kas hücrelerinde proliferasyon neden olabileceği belirlenmiştir (5,6). Stamler ve arkadaşları güçlü bir vazodilatör ve trombosit agregasyon inhibitörü olan nitrik oksit endotelial hücrelerden salınımını bozarak trombotik olaylara yol açabileceğini öne sürmüşlerdir (7). McCully yaptığı bir seri

çalışmalar ile homosisteinemi'nin atherotrombik vasküler hastalıkların patojenezinde bir rol oynayabileceğini belirtmiştir (8).

Yüksek homosistein düzeylerinin iskemik vasküler hastalıklar için bir risk faktörü olabileceği ileri sürülmektedir (9-12). Homosisteinin normal değerleri açlıkta 5-15 µmol /L olup, kanda albumine bağlı olarak bulunur (2,13).

Serum homosistein düzeyleri serum kreatinin, kobalamin, folat ve B6 vitamini ile yakın ilişkilidir. Diyet alışkanlıkları ve yaşam şekilleri de etkili olur. Akut inflamatuvar reaksiyonlarda oksidatif stresin artması, serum albumin düzeylerinde azalma oluşması serum homosistein düzeylerinde artışa neden olur (2).

Serebrovasküler ve periferik vasküler hastalığı olanlarda serum homosistein düzeyleri ortalama 15-25 µmol/L olduğu, %23-47 oranında artış gösterdiği bildirilmiştir (2). Bununla beraber böbrek fonksiyon bozukluğunun terminal döneminde ise total homosistein konsantrasyonu 25-50 µmol/L ye ulaşır. Çalışmamızda ortalama homosistein düzeyleri hasta grubunda 19.92 ± 8.69 µmol /L olarak bulundu. Serebral infarktlı bulduğumuz en yüksek değer 24.86 µmol/L olarak tespit edildi (tablo). Bu değerler literatür ile uyumlu olarak bulundu (2,14,15).

Serum homosistein düzeyleri Lindgren'nin yaptığı çalışmada normal, orta ve şiddetli olmak üzere üç grupta değerlendirilmiştir(2). Şiddetli serum hiperhomosisteinemi düzeylerinin (>100µmol /L) arterioskleroz ve serebral tromboemboli oluşması ile yakın ilişki olduğu belirlenmiştir. Orta hiperhomosisteineminin (20-100µmol /L) ise vasküler risk faktörü olabileceği ve tıkaçıcı damar hastalıklarına, koroner ve serebral hastalıklara yol açabileceğini öne sürülmüştür (2,16) Yapılan diğer çalışmalarda serum homosistein düzeylerinin serebral veya periferik tıkaçıcı hastalıklarda %23-47 oranında artış gösterdiği bulunmuştur (2). Çalışmamızda hasta grubunda bulduğumuz serum homosistein değerleri orta düzeydeki yükseklik sınırlarında bulunuyordu.

Lindgren ve arkadaşları çalışmalarında genç serebral iskemili hastalarda serum homosistein düzeylerini yaşlı hastalara oranla daha yüksek bulmuşlardır (2). Çalışmamıza

alınan hasta yaş ortalaması 43.87 ± 13.93 yıl olup, bu çalışmadaki sonucu desteklemektedir.

Homosistein veya ilgili bir metabolitinin neden olduğu atherotrombozun moleküler mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, çok sayıdaki epidemiyolojik kanıt, koroner, serebral ve periferik damarlardaki atheroskleroz için hafif hiperhomosisteineminin bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (17,18).Bu konuda yapılmış olan çok sayıda bölgesel çalışmalarda sonucu destekler niteliktedir (19).

Sonuç olarak; yüksek homosistein düzeylerinin serebral iskemik vasküler hastalıklarda risk faktörü olduğunu ve homosistein düzeylerini kontrol altına alınmasının bu riski azaltabileceğinden koruyucu tedavide yer alması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Tsai Michael Y, Garg Uttam, Key Nigel S, et al. Molecular and Biochemical approaches in the identification of heterozygotes for homocystinuria. *Atherosclerosis*, 1996; 122: 69-77.
2. Lindgren A, Brattström I, Norrving B, et al. Plasma Homocysteine in Acute and Convalescent Phases After Stroke. *Stroke*, 1995; 26: 795-8002.
3. Selhub J, Jacques P F, Wilson PWF, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA*, 1993; 270: 2693-2698.
4. Jacques PF, Bostom AG, Williams RR, et al. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase and plasma homocysteine metabolism. *Circulation*, 1996; 93: 7-9.
5. Tsai JC, Perrella MA, et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994; 91: 6369-73.
6. Tang L, Mamotte CD, et al. The effect of homocysteine on DNA synthesis in cultured human vascular smooth muscle. *Atherosclerosis*, 1998; 136: 169-73.
7. Stanler JS, Osborne JA, et al. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium derived relaxing factor and



related oxides of nitrogen. J Clin Invest, 1993;91:308-18.

8. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: Implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. Am J Pathol, 1969;56:111-128.

9. Kang S-S, Wong PWK, Malinow MR. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease. Annu Rev Nutr, 1992;12: 279-298.

10. Kang S-S, Wong PWK, Norusis M, Messer JV. Protein – bound homocysteine: A possible risk factor for coronary artery disease. J Clin Invest, 1986; 77: 1482- 1486.

11. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullman D, Tishler PV, Hennekens Ch. A Prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. JAMA, 1992; 268: 877-881.

12. Kang S-S, Passen EL, Ruggie N, Wong PWK, Sora H. Thermolabile defect of methylenetetrahydrofolate reductase in coronary artery disease. Circulation, 1993; 88: 1463-1469.

13. Ueland Per M, Refsum H, Stabler SP, Malinow M R, Anderson A, Allen R H. Total homocysteine in plasma or serum. Methods and clinical applications. Clin Chem. 1993;39: 1764- 1779.

14. Perry IJ, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SB, Ueland PM, Shaper AG. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle – age British men. Lancet 1995; 346:1395-1398.

15. Evers S, Koch H-G, Grotemeyer K-H, Lange B, Deufel T, Ringelstein E-B. Features, symptoms, and neurophysiological findings in stroke associated with hyperhomocysteinemia. Arch Neurol. 1997; 54: 1276-1282.

16. Jun-Hyun Yoo, Chin-Sang Chung, Soo-Sang Kang. Relation of plasma Homocysteine to Cerebral Infarction and Cerebral Atherosclerosis. Stroke, 1998;29: 2478-2483.

17. Kang S, Wong PW, Malinow MR. Hyperhomocysteinemia as risk factor for occlusive vascular disease. Ann Rev Nutr. 1992;12: 279-298.

18. Bushey CJ, Beresford Sa, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease probable benefits of increasing folic acid intakes. JAMA. 1995; 274: 1049-1057.

19. Velioglu Sibel K, Boz C, Arı N, Uydu Hüseyin A, Özmenoglu M. Skemik strokta akut ve subakut dönemde homosistein düzeyleri. Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi., 2003;9: 1-5.

