

Sağlıklı Kişilerde Plazma Homosistein Düzeyinin Belirleyicileri

[Determinants Of Plasma Homocysteine Levels In Healthy People]

¹Ş. Nur Aksoy,
²İclal Geyikli,
³E. İlker Saygılı

¹Yrd.Doç. Gaziantep Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Gaziantep
²Yrd.Doç. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, Gaziantep
³Öğr. Görv. Gaziantep Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Gaziantep

Yazışma Adresi
[Correspondence Address]

Dr. Ş. Nur Aksoy

Gaziantep Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu
Üniversite Kampüsü, Kilis Yolu Üzeri, Gaziantep
Telefon: (342) 3601200/ 2189
Fax: (342) 3604423
E- posta: naksoy@gantep.edu.tr

Kayıt tarihi 28 Şubat 2006; kabul tarihi 16 Ekim 2006
[Received 28 February 2006; accepted 16 October 2006]

ÖZET

Yüksek plazma homosistein düzeyinin kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda, genel bir popülasyondan sağlanan bir çalışma grubunda, plazma homosistein konsantrasyonunun kişilerin demografik, yaşam tarzı özellikleri ve kan vitamin düzeyleri ile ilişkisi araştırılmıştır. Sağlıklı 126 kişide homosistein ve vitamin konsantrasyonları ölçülmüştür. Tüm olgular demografik, yaşam tarzı ve diyet özelliklerini içeren bir anket formunu doldurmuşlardır. Homosistein değerleri erkeklerde kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur (11.8, 10.6 $\mu\text{mol/L}$; $p < 0.05$). Sigara içmeyenlerde az-orta içenlere (10.0, 11.1 $\mu\text{mol/L}$; $p < 0.05$) ve ağır içenlere göre (10.0, 12.2, $\mu\text{mol/L}$; $p = 0.007$) homosistein düzeyi daha düşük bulunmuştur. Homosistein, meyve-sebze tüketimi yüksek olan grupta düşük olan gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (10.4, 12.8; $p < 0.01$). Homosistein konsantrasyonunun serum folat ($r = -0.39$, $p < 0.0001$) ve serum B12 vitamini ($r = -0.25$, $p < 0.005$) ile negatif, yaş ile pozitif ilişkili olduğu görülmüştür ($r = 0.029$; $p < 0.001$). Ayrıca, vücut kitle indeksi ile homosistein arasında da zayıf bir ilişki bulunmaktadır. Multivariate analiz ile tekrar değerlendirildiğinde mevcut anlamlı ilişkilerin devam ettiği görülmüştür. Homosistein düzeyleri ile fiziksel aktivite ve serum lipitleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Yine, homosistein konsantrasyonu ile eğitim düzeyi ve gelir durumu arasında da anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Sonuç olarak, sağlıklı bu çalışma grubunda, homosistein düzeyi belirleyicilerinin cinsiyet, yaş, sigara, meyve ve sebze tüketimi, vücut kitle indeksi, serum folat ve B₁₂ vitamini olduğu kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Homosistein, cinsiyet, yaş, sigara, meyve, sebze, folat, B₁₂, vücut kitle indeksi

ABSTRACT

Elevated plasma homocysteine is considered to be an independent risk factor for cardiovascular diseases. In the present study, relations between plasma homocysteine and demographics, lifestyle factors and blood vitamin concentrations were investigated in a population-based sample. Homocysteine and vitamin concentrations were measured in the 126 healthy people aged 31-73 year. All participants completed the questionnaires about factors including demographics and lifestyle factors, and dietary records. Homocysteine values were higher in men as compared to women (11.8 vs. 10.6 $\mu\text{mol/L}$; $p < 0.05$). Non-smokers had lower homocysteine levels as compared to light-moderate smokers (10.0 vs. 11.1 $\mu\text{mol/L}$; $p < 0.05$) and as compared to heavy smokers (10.0 vs. 12.2 $\mu\text{mol/L}$; $p < 0.01$). Homocysteine was significantly lower in the highest fruit and vegetable intake group than in the lowest intake group (10.4 vs. 12.8; $p < 0.01$). The homocysteine concentration was negatively associated with serum folate ($r = -0.39$, $p < 0.0001$) and serum vitamin B12 ($r = -0.25$, $p < 0.005$), and was positively associated with age ($r = 0.029$; $p < 0.001$). There was also a weak correlation between body mass index and homocysteine. Multivariate analysis after adjusting for several potential confounders confirmed the previous associations. No association was found between homocysteine levels and physical status or blood lipids. Homocysteine levels were not also associated with education or the financial status of the participants. In conclusion, in this healthy group, the significant predictors of homocysteine concentration were sex, age, smoking, fruit and vegetable intake, body mass index, serum folate, and serum vitamin B₁₂.

Key Words: Homocysteine, sex, age, smoking, fruit, vegetable, folate, B₁₂, body mass index

GİRİŞ

Homosistein, metioninin demetilasyonu ile oluşan sülfür içeren esansiyel olmayan bir amino asittir (1). Epidemiyolojik çalışmalar kandaki yüksek total homosistein konsantrasyonunun kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (2-6). Yüksek homosistein konsantrasyonu toplumumuz için de önemli bir risk faktörü olabilir. Çünkü, Türk toplumu nisbeten total kolesterol seviyesi düşük, buna karşılık koroner arter hastalığı sıklığı yüksek bir topluluktur. Homosistein gibi lipid dışı risk faktörleri bunda rol oynayabilir. Nitekim yapılan iki çalışmada homosisteinin toplumumuz için önemli kardiyovasküler risk faktörü olabileceği gösterilmiştir (7,8).

Yüksek homosisteinin konsantrasyonunun kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olabileceğinin gösterilmesi halk sağlığı açısından bu amino asidin kandaki düzeyini belirleyen etkenlerin belirlenmesini önemli kılar. Homosisteinle ilgili yapılan çalışmalar genellikle bu amino asidin kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde bir risk faktörü olabileceğini ve bunu nasıl bir mekanizma ile oluşturabileceğini göstermeye yöneliktir. Oysa, halk sağlığı açısından sağlıklı kişilerde homosistein düzeyini belirleyen etkenleri ortaya koymaya yönelik çalışmalara da gereksinim vardır. Bu konuda diğer toplumlarda yapılan az sayıda çalışmada plazma homosistein konsantrasyonu çeşitli biyokimyasal ölçümler, demografik veriler, yaşam tarzı ve diyet özellikleri ile ilişkili bulunmuştur. Biyokimyasal ölçümlerden serum folat ve B₁₂ düzeyi azaldıkça homosistein konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (9,10). Yaşla birlikte homosistein artışının, erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (11,12). Sigara ve homosistein arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (13,14). Yine, vücut kitle indeksi (BMI) ile homosistein arasında pozitif bir ilişki gösterilmiştir (14). Fazla meyve ve sebze tüketiminin, aerobik egzersizin homosistein konsantrasyonunu düşürdüğü ortaya konmuştur (12). Bazı çalışmalarda serum lipid düzeyleri ile de ilişki bildirilmiştir (12,13). İnsanların gelir ve eğitim düzeyleri ile homosistein konsantrasyonları arasında ise fark bulunmamıştır (12). Ülkemizde bu konuda yapılmış bir çalışma yoktur. Kesitsel bu çalışmamızda, sağlıklı kişilerden oluşan bir çalışma grubunda, plazma homosistein konsantrasyonunu belirleyen etkenlerin ortaya konmasını amaçladık. Bu amaçla, önceki çalışmalarda plazma homosistein düzeyini etkilediği bildirilen parametrelerin çalışma grubumuzdaki sıklığını araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Grubu

Biyokimya Kliniği Laboratuvarına tetkik amacı ile gönderilen hastaların yakınlarından daha önce herhangi bir hastalığı bulunmayan, fizik muayenesi ve EKG'si normal, sağlıklı 126 kişi çalışma grubunu oluşturdu. Vitamin kullanan kişiler çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma protokolü yerel etik kurul tarafından kabul edildi. Çalışma öncesi olguların onayları alındı.

Çalışmaya katılan olgulara yaşları sorularak cinsiyeti ile birlikte araştırma formuna kaydedildi. Her bir olgunun beslenme özellikleri, fiziksel aktivite dereceleri, sigara ve alkol alışkanlıkları, eğitimi ve ailesinin geliri gibi sosyo-kültürel özellikleri sorgulandı. Kiloları tartılarak ve boyları ölçülerek BMI hesaplandı. Elde edilen sonuçlara göre her bir veri için olgular üç gruba bölündü:

Haftada tüketilen meyve-sebze sıklığına göre bitkisel beslenme özelliği az (1-2 gün/hafta), orta (3-5 gün/hafta) ve yüksek (6-7 gün/hafta) olarak sınıflandırıldı. Fiziksel aktivitelerine bakılarak sedanter yaşayanlar, orta derecede egzersiz yapanlar (0.5-4 saat/hafta yürüyüş veya benzeri aktivite) ve aktif egzersiz yapanlar (>4 saat/hafta yürüyüş veya benzeri aktivite) şeklinde üç grup oluşturuldu. Sigara kullanımlarına göre sigara içmeyenler, az-orta sigara içenler (≤20 adet/gün), ve ağır sigara içenler (>20 adet/gün) olarak sınıflandırıldı. Eğitim düzeylerine göre olgular ilköğretim (<5-8 yıl), ortaöğretim (9-11 yıl) ve üniversite mezunu (>11 yıl) olup olmamalarına bakılarak az, orta ve yüksek eğitimliler olarak üçe ayrıldı. Yine, ailenin gelir düzeyine göre düşük (<500 YTL), orta (500-1500 YTL) ve yüksek gelirli (>1500 YTL) şeklinde sınıflandırma yapıldı. Hesaplanan BMI'ye göre de çalışma grubu normal (BMI <24 kg/m²), fazla kilolu (BMI 24-28 kg/m²) ve obez (BMI >28 kg/m²) olmak üzere üçe ayrıldı.

Laboratuvar İncelemeleri

Çalışmaya alınan kişilerden bir gecelik açlık sonrası antekubital venden homosistein ölçümü için 4.5 ml'lik EDTA'lı tüplere 3-4 ml kan alındı. En geç 1 saat içerisinde santrifüj edilerek plazma ayrıldı, 2-8 °C ısı şartları sağlanarak ölçümün yapılacağı laboratuvara nakledildi. Folat, B₁₂ vitamini, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid ve glikoz ölçümü için ise 10 ml'lik tüplere 7-8 ml kan alındı. Bunlar da aynı süre içinde serumlarına ayrılarak çalışma bitiminde toplu halde çalışılması için -20 °C'de derin dondurucuda 5-7 hafta süre ile saklandı.

Total kolesterol, trigliserid ve HDL standart enzimatik metodlarla, Hitachi 902 otoanalizöründe (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) ölçüldü. Friedewald formülüne (LDL = total kolesterol-HDL-trigliserit/5) göre LDL düzeyi hesaplandı.

Serum folat ve B12 vitamini düzeyi ölçümleri, "chemiluminescent enzyme immunoassay" yöntemi ile "Immulite" otoanalizöründe (DPC, Los Angeles, CA, USA) yapıldı. Homosistein düzeyi ölçümü yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi ile yapıldı (An HP 1100 series HPLC, Agilent Technologies, CA, USA). Bu yöntem ile total homosistein düzeyi ölçümü, değişik homosistein formlarındaki disülfid bağlarının sodyum borohidrid ile indirgenmesi, monobrombiman ile ayrıştırılması ve ayrışan homosisteinin HPLC cihazında floroskopik okuma ile ölçülmesi prensibine dayanmaktadır.

İstatistiksel Analiz

Çalışma, kesitsel tanımlayıcı bir araştırma olarak düzenlendi. Çalışma grubuna ait kantitatif değişkenler ortalama \pm standart sapma, kalitatif değişkenler % olarak ifade edildi. Plazma homosistein konsantrasyonları sağa çarpık dağılım gösterdiği için logaritmik transformasyon uygulanarak dağılım normal hale getirildi. Homosisteinin plazma düzeyleri % 95 güven aralığında (CI) geometrik ortalama olarak ifade edildi ve analizlerde logaritmik değerler kullanıldı. Grupların karşılaştırılması ANOVA ile yapıldı. Folat ve B₁₂ vitamini düzeyleri onluk dilimlere bölünerek alt % 10 persantil değerinde yer alan olguların homosistein konsantrasyonları üst % 10 persantilde yer alanlar ile kıyaslandı. Homosistein ile sürekli değişkenler arasındaki bağıntı ise Pearson korelasyonu ile değerlendirildi. Univariante analizde anlamlı bulunan tüm değişkenler multivariate analiz ile tekrar değerlendirildi. Testlerin tümünde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalar "SPSS for Windows 11.0" istatistik programı ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışma grubunun genel klinik özellikleri incelendiğinde yaş aralığı 31 ile 73 yıl arasında değişmekteydi. Ortalama yaş 56.3 ± 9.8 yıldır. Olguların 30'u kadın (% 23), 96'sı erkekti. Elli kişi (% 39) sigara kullanmaktaydı. Çalışma grubunun ortalama serum lipit düzeyleri ile folat ve B₁₂ konsantrasyonlarını içeren diğer özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

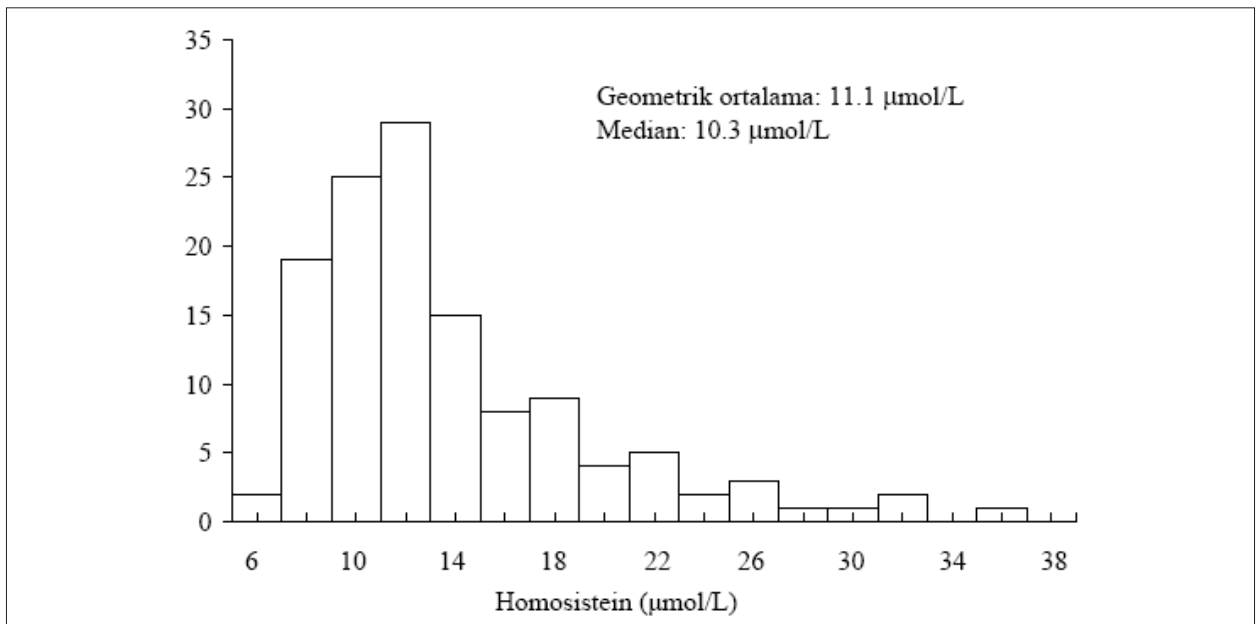
Çalışma grubunun plazma homosistein düzeyi 3.4 ile 36.5 $\mu\text{mol/L}$ arasında değişmekte idi. Tüm çalışma grubunun plazma homosistein konsantrasyonu dağılımı Şekil 1'de gösterilmektedir. Sağa çarpık bu dağılımının

Tablo 1. Çalışma grubunun demografik özellikleri, kan lipid-lipoprotein ve vitamin düzeyleri

	Çalışma grubu n=126
Yaş (yıl)	56.3 \pm 9.8
Cinsiyet (% kadın)	30 (% 23)
Sigara	50 (% 39)
Total kolesterol (mg/dl)	191 \pm 41
Trigliserid (mg/dl)	144 \pm 74
HDL (mg/dl)	46.1 \pm 10
LDL (mg/dl)	116 \pm 35
Folat (ng/ml)	8,8 \pm 4,1
B12 vitamini (pmol/L)	357 \pm 163

normal dağılıma uyması için logaritmik transformasyon yapılmış ve buna göre geometrik ortalama 11.1 $\mu\text{mol/L}$ (% 95 CI, 10.8-11.3 $\mu\text{mol/L}$) olarak hesaplanmıştır. Grubun median değeri ise 10.3 $\mu\text{mol/L}$ olarak bulunmuştur.

Homosisteinin klinik veriler ile ilişkisi incelendiğinde, yaş arttıkça homosistein düzeyinin de arttığı görülmüş ve aralarında anlamlı pozitif bir ilişki bulunmuştur ($r = 0.029$ ve $p < 0.001$) (Şekil 2). Yine, plazma homosistein konsantrasyonunun cinsiyete göre değiştiği ve erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (11.8 ve 10.6 $\mu\text{mol/L}$; $p < 0.05$). İki cinsiyet arasında yaşın sonuç üzerine etkisini ortadan kaldırmak için yaşa göre düzeltilmiş homosistein değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılığın devam ettiği görülmüştür ($p < 0.05$).



Şekil 1. Çalışma grubunda plazma homosistein konsantrasyonlarının dağılımı

Homosisteinin yaşam biçimi ile ilgili faktörler ve sosyo-kültürel özelliklerle ilişkisi Tablo 2’de gösterilmiştir. Beslenme alışkanlığına göre meyve-sebze tüketimi fazla olan bitkisel beslenme özelliği yüksek kişilerde homosistein düzeyi bitkisel beslenme özelliği az olan kişilere göre daha düşük bulunmuştur. Fiziksel aktiviteye göre oluşturulan alt grupların homosistein konsantrasyonları arasında anlamlı fark saptanamamıştır. Sigara içimi ile plazma homosistein düzeyleri arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu görülmüştür. Sigara içmeyenlerin homosistein konsantrasyonları hem az-orta hem de ağır içenlere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Sigara içmeyenlerin homosistein konsantrasyonlarının kadınlarda 3.5 ile 15.0 µmol/L arasında (geometrik ortalama 9.1 µmol/L), erkeklerde ise 3.4 ile 16.1 µmol/L arasında (geometrik ortalama 10.6 µmol/L) değiştiği tespit edilmiştir. Sosyo-kültürel özelliklere bakıldığında hem eğitim düzeyinin hem de ailenin ekonomik durumunun plazma homosistein konsantrasyonuna etkisi olmadığı

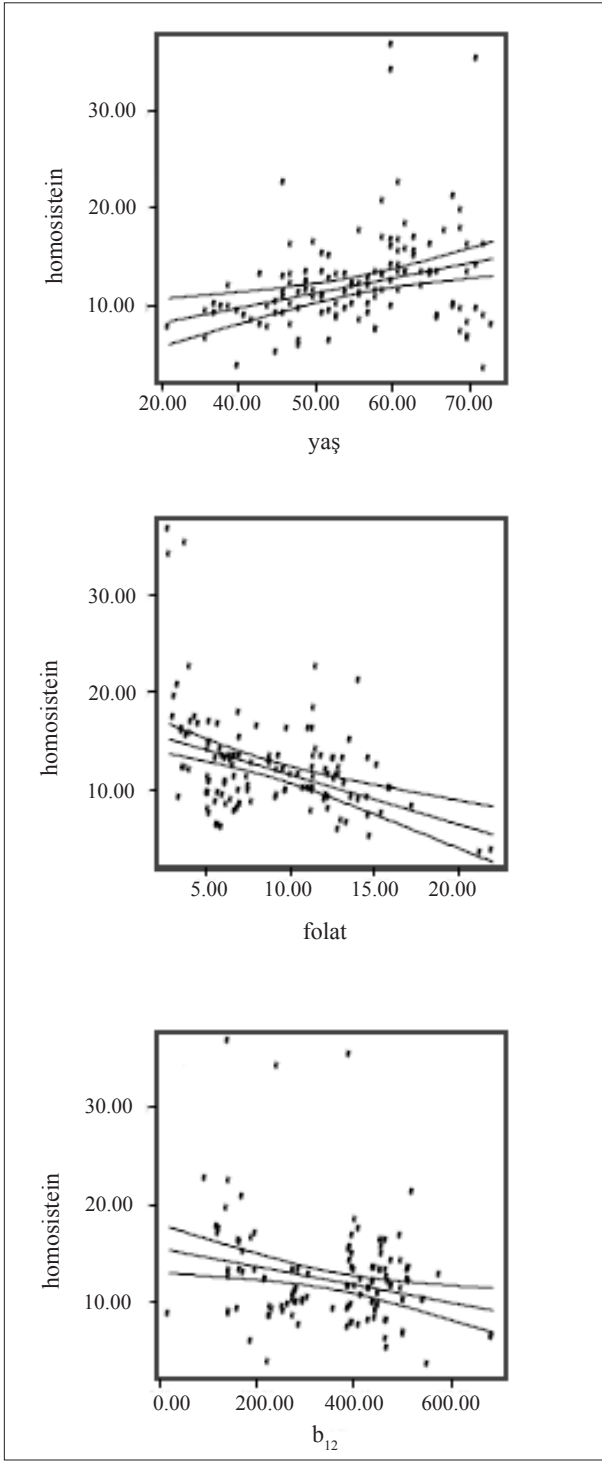
görülmüştür. Olgular BMI’ya göre değerlendirildiğinde ise obez grubun homosistein konsantrasyonu normal gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Çalışma grubunun serum folat düzeyleri onluk persantillere ayrıldığında alt birinci onluğun kesim noktası 4.9 ng/ml olarak bulunmuştur. Alt birinci onlukta yer alan kişilerin homosistein konsantrasyonlarının üst onlukta yer alanlara göre belirgin olarak yüksek olduğu gözlenmiştir (14.5’a karşı 10.2 µmol/L; $p < 0.001$) (Şekil 3). Pearson korelasyonu ile de plazma homosistein ve serum folat düzeyleri arasında anlamlı negatif ilişki saptanmıştır ($r = -0.39$, $p < 0.0001$) (Şekil 2). B₁₂ vitamini düzeyinin alt birinci onluğunun kesim noktası ise 189 pmol/L olarak bulunmuş ve üst onlukla karşılaştırıldığında alt birinci onluğun homosistein konsantrasyonunun hafif derecede yüksek olduğu görülmüştür (11.6’ya karşı 10.8 µmol/L; $p < 0.05$). Yine, homosistein ile B₁₂ vitamini arasında anlamlı negatif ilişki bulunmuştur ($r = -0.25$, $p < 0.005$) (Şekil 2).

Tablo 2. Yaşam biçimi ile ilgili faktörlere ve sosyo-kültürel özelliklere göre düzenlenmiş grupların ortalama homosistein değerleri.

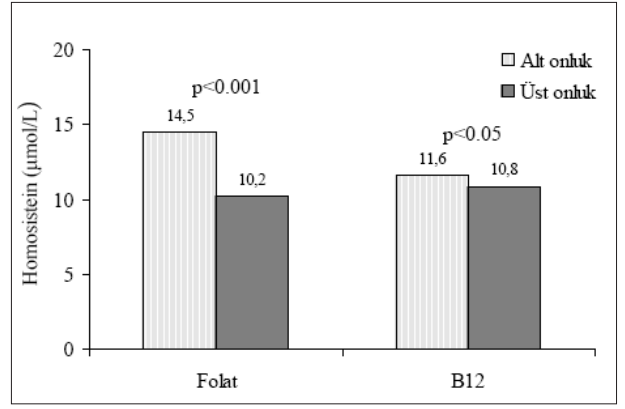
	Homosistein µmol/L	ANOVA p*	Multivariate p*
Bitkisel beslenme			
Az (1-2 gün/hafta)	12.8		
Orta (3-5 gün/hafta)	12.1		
Yüksek (6-7 gün/hafta)	10.4	0.01	0.02
Fiziksel aktivite			
Sedanter (<0.5 saat/hafta)	11.8		
Orta (0.5-4 saat/hafta)	10.8		
Aktif (> 4 saat/hafta)	11.0	AD	AD
Sigara			
İçmeyenler	10.0		
Az-orta (≤20 adet/gün)	11.1		
Ağır (>20 adet/gün)	12.2	0.007	0.01
Eğitim			
İlköğretim (<5-8 yıl)	11.4		
Ortaöğretim (9-11 yıl)	10.8		
Üniversite (>11 yıl)	11.1	AD	AD
Gelir düzeyi			
Düşük (<500 YTL)	11.0		
Orta (500-1500 YTL)	10.5		
Yüksek (>1500 YTL)	10.8	AD	AD
Vücut kitle indeksi			
Normal (<24 kg/m²)	10.7		
Fazla kilolu (24-28 kg/m²)	10.9		
Obez (28 kg/m²)	11.9	0.02	0.04

*İlk ve üçüncü sıradaki gruplar karşılaştırıldığında. AD: Anlamlı değil.



Şekil 2. Plazma homosistein konsantrasyonunun yaş, folat ve ve B12 vitamini ile korelasyonu ve regresyon eğrisi (% 95 güven aralığında). Homosistein ile yaş arasında pozitif, folat ve B12 vitamini ile negatif korelasyon saptandı.

Serum lipit düzeyleri (total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserit) ve homosistein arasında ilişki olup olmadığı Pearson korelasyonu ile araştırılmış, ancak anlamlı bir bağıntı bulunamamıştır ($p > 0.05$). Çalışma grubunda alkol kullanımı sıklığı azdı. Bu nedenle, homosistein ile alkol tüketimi arasındaki ilişki değerlendirilememiştir.



Şekil 3. Folat ve B12 vitamini alt ve üst onluklarının homosistein düzeylerinin karşılaştırılması

Homosistein düzeyini belirleyen anlamlı tüm klinik ve laboratuvar parametreleri multivariate analiz ile tekrar değerlendirildiğinde homosistein ile yaş, erkek cinsiyet, bitkisel beslenme özelliği, sigara alışkanlığı, BMI, serum folat ve B₁₂ vitamini düzeyleri arasındaki anlamlı ilişkinin devam ettiği görülmüştür.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, sağlıklı 126 kişide plazma homosistein düzeyinin çeşitli demografik, klinik, biyokimyasal ve yaşam tarzı özellikleri ile ilişkisi araştırılmıştır. Bunlardan yaş, erkek cinsiyet, bitkisel beslenme özelliği, sigara alışkanlığı, BMI, serum folat ve B₁₂ vitamini düzeyleri ile homosistein arasında anlamlı ilişki olduğu, bu faktörlerin sağlıklı kişilerdeki homosistein düzeyini belirleyen başlıca etkenler olduğu görülmüştür.

Homosistein ile yaş arasındaki ilişki çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (11,13). Framingham'ın çalışmasında, 65 yaşın üzerindeki kişilerin homosistein düzeyi 45 yaş altındaki kişilerden % 23 daha yüksek bildirilmiştir (9). Bu yükseklik renal fonksiyonun yaşla ilişkili azalmasına bağlı olabileceği gibi homosistein metabolizmasındaki "cystathionine β -synthase" ve olası diğer enzimlerin yaşla ilişkili azalmasından da kaynaklanabilir (15,16). Yine, yaşla birlikte azalan serum folat ve B₁₂ vitamini düzeyleri de homosistein yüksekliğine katkıda bulunabilir (17,18).

Çalışma grubumuzun erkeklerinde kadınlara göre homosistein düzeyi 1.2 $\mu\text{mol/L}$ daha yüksek bulunmuştur. Ganji ve ark., NHANES III çalışmasında erkeklerde kadınlara göre 1.9 $\mu\text{mol/L}$ daha yüksek homosistein düzeyi bildirmişlerdir (11). Literatürde yer alan diğer çalışmalarda da benzer şekilde homosistein konsantrasyonunun erkek cinsiyette daha fazla olduğu gösterilmiştir (3,12,13). Bu fazlalığı açıklayan çeşitli nedenler ileri sürülmektedir. Genetik ve antropometrik farklılıklar (11,19), seks hormonlarının etkisi (13), meyve-sebze tüketimindeki ve sigara alışkanlığındaki farklılıklar (12,20,21) ile erkeklerde görülen daha düşük serum folat ve B₁₂ vitamini düzeyleri (11) bu nedenlerin başlıcalarıdır.

Çalışmamızda meyve-sebze tüketimi fazla, bitkisel beslenme özelliği yüksek kişilerde plazma homosistein düzeyinin bitkisel beslenme özelliği az kişilere göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. Fung ve ark., 466 olguda meyve-sebze, işlenmemiş tahıl ve kümes hayvanları etinden zengin beslenenlerde kırmızı et, yağlı süt ürünleri ve işlenmiş tahıldan zengin beslenenlere göre serum folat düzeyinin daha yüksek, buna karşılık homosistein düzeyini daha düşük bulmuşlardır (22). Yine, Oshaug ve ark. ekmek ve sebze tüketimi ile homosistein arasında negatif bir ilişki bildirmişlerdir (23). Benzer ilişki diğer çalışmalarda da gösterilmiştir (12,13). Bu şekilde, meyve-sebze ağırlıklı beslenmenin serum folat düzeyini yükselterek homosisteini düşürdüğü kabul edilmekle birlikte vejetaryen diyet önerilmemektedir. Çünkü, bu defa B₁₂ vitamini düşüklüğüne bağlı homosisteinde yükselme ortaya çıkmaktadır (24).

Ağır sigara içenlerin homosistein konsantrasyonu sigara içmeyenlere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Sigara ile homosistein arasındaki ilişki daha önce yapılan çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Kato ve ark. günde 20 adedin üzerinde sigara içen kadınlarda homosistein düzeyinin % 18 daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (25). Yine, Nygard ve ark. her sigaranın homosistein konsantrasyonunu kadınlarda % 1, erkeklerde % 0.5 oranında artırdığını göstermişlerdir (13). Sigaranın homosistein düzeyini nasıl yükselttiği tam bilinmemekle birlikte esas olarak vitamin düzeyini olumsuz etkileyerek homosistein yüksekliğine yol açtığı düşünülmektedir (26). Çünkü sigara içenlerde bir taraftan meyve-sebze tüketimi, buna bağlı vitamin alımı azalırken diğer taraftan vitamin ihtiyacının arttığı gösterilmiştir (26).

Çalışmamızda, plazma homosistein düzeyini belirleyen biyokimyasal parametrelerin folat ve B₁₂ vitaminleri olduğunu bulunmuştur. Folat ve B₁₂ vitamini ile homosistein arasındaki ters ilişki daha önceki çalışmalarda da açık şekilde gösterilmiştir. Her iki vitamin de homosisteinin metabolizmasında çok önemli yere sahiptir. Homosisteinin remetilasyon yolu ile metiyonine metabolize olması metiyonin sentaz (homosistein metil transferaz) enzimi aracılığı ile olur. Bu enzimin kofaktörü B₁₂, substratı ise metiltetrahidrofolatdır. Folat ve B₁₂ vitaminlerinin dışarıdan yetersiz alımı veya başka nedenlere bağlı serum konsantrasyonlarının düşmesi homosisteinin yükselmesine yol açmaktadır (27,28). Bunun tersi de doğrudur. Folat ve B₁₂ vitamini alımının artırılması plazma homosisteinin düşmesini sağlamaktadır (14).

Plazma homosistein düzeyininin obezlerde normal kilolu kişilere göre hafif derecede daha yüksek olduğu gözlenmiştir. BMI ile homosistein arasındaki ilişki Panagiotakos ve ark. tarafından da gösterilmiş ve BMI'daki her 5 kg/m² artışın homosistein konsantrasyonunu % 10 yükselttiği bildirilmiştir (10).

Fiziksel aktivite ile homosistein arasındaki ilişki ilk olarak Hordaland Çalışmasında gösterilmiş (13), ancak daha sonra yapılan bazı çalışmalar bu sonucu desteklememiştir (12,29). Biz de çalışma grubumuzun fiziksel aktivite derecesi ile homosistein konsantrasyonları arasında

anlamlı ilişki saptamadık. Çelişkili bu sonuçların yapılan egzersizin tipi, yaş gibi bazı faktörlerden kaynaklandığı; ağır izotonik egzersizin homosisteini azalttığı, izometrik egzersizin artırdığı, yaşlılarda yapılan egzersizin genç-sağlıklı kişilere göre homosisteini düşürdüğü düşünülmektedir. Çalışma grubumuzun sağlıklı kişilerden oluşması, düzenli-ağır egzersiz yapan kişi sayısının az olması bulgumuzun farklılığını açıklayabilir.

Çalışmamızda olguların eğitim ve gelir düzeyleri ile plazma homosistein konsantrasyonları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Benzer bir sonuç ATTICA Çalışmasında da bildirilmiştir (12). Yine, olgularımızın serum kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL düzeyleri ile plazma homosistein düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu konuda genel, sağlıklı topluluklarda yapılan diğer çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda anlamlı ilişki bulunmazken (30), bazılarında homosistein ile total kolesterol arasında pozitif; HDL ile negatif ilişki bildirilmiştir (12,13). Plazma homosistein düzeyi ile lipidler arasında biyokimyasal bir ilişki henüz gösterilmemiştir. Bildirilen anlamlı ilişki kötü lipid profilinin sıklıkla birlikte bulunduğu meyve ve sebzedeki fakir beslenme ile kısmen açıklanabilir.

Olgularımızda alkol kullanımı sıklığının azlığı nedeniyle homosistein ile alkol tüketimi arasındaki ilişki değerlendirilememiştir. Bu konuda diğer toplumlarda yapılan çalışmaların çoğunda alkol tüketimi ile homosistein arasında pozitif bir ilişki bildirilmiştir (11,29).

Çalışmanın değişik bölgeleri temsil eden olgularla zenginleştirilerek geliştirilmesi daha faydalı olacaktır.

Teşekkür

Bu çalışma, Türk Kardiyoloji Derneği Araştırma Destek Fonu'ndan sağlanan mali destek ile yürütülmüştür. Ayrıca, homosistein ölçümlerindeki titiz çalışmalarından ve katkılarından dolayı Düzen Laboratuvarlarına teşekkür ederiz.

Kaynaklar

- [1] Malinow MR. (1994) Homocysteine and arterial occlusive diseases. *J Intern Med.* 53, 603-607.
- [2] Montalescot G. (1996) Homocysteine: the new player in the field of coronary risk. *Heart.* 76, 101-102.
- [3] Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. for The European Concerted Action (1997) Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA.* 277, 1775-1781.
- [4] Fallest-Strobl PC, Koch DD, Stein JH, McBride PE. (1997) Homocysteine: a new risk factor for atherosclerosis. *American Family Physician.* 56, 1607-1610.
- [5] Bostom AG, Selhub J. (1999) Homocysteine and arteriosclerosis. *Circulation.* 99, 2361-2363.
- [6] Eikelboom JW, Lonn E, Genest J Jr, Hankey G, Yusuf S. (1999) Homocyst (e) ine and cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 131, 363-375.
- [7] Tokgözoğlu SL, Alikışifoğlu M, Atalar E. (1999) Homosistein ve MTHFR genotipinin koroner arter hastalığı risk ve yaygınlığının belirlenmesindeki önemi. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 27, 598-603.

- [8] Aksoy M, Öç M, Aksoy ŞN, Koldaş M, Mihmanlı MB, Yazıcıoğlu MV, Gürsürer M, Emre A, Er A, Öz İ, Ersek B. (2000) Bir Türk kohortunda plazma homosistein, folat ve B12 vitamini düzeyinin koroner arter hastalığı risk faktörü olarak önemi. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 28, 481-488.
- [9] Jacques PF, Bostom AG, Wilson PWF, Rich S, Rosenberg IH, Selhub J. (2001) Determinants of plasma total homocysteine concentrations in the Framingham offspring cohort. *Am J Clin Nutr.* 73, 613–621.
- [10] Hustad S, Ueland PM, Vollset SE, et al. (2000) Riboflavin as a determinant of plasma total homocysteine: effect modification by the methyl-enetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. *Clin Chem.* 46, 1065-1071.
- [11] Ganji V, Kafai MR. (2003) Demographic, health, and blood vitamin determinants of serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr.* 77, 826-833.
- [12] Panagiotakos DB, Pitsavos C, Zeimbekis A, Chrysohoou C, Stefanadis C. (2005) The association between lifestyle-related factors and plasma homocysteine levels in healthy individuals from the “ATTICA” Study. *Int J Cardiol.* 98, 471-477.
- [13] Nygard O, Vollset SE, Refsum HM. (1995) Total homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA.* 274 (19), 1526-1533.
- [14] Rasmussen LB, Ovesen L, Bulow I, Knudsen N, Laurberg P, Perrild H. (2000) Folate intake, lifestyle factors, and homocysteine concentrations in younger and older women. *Am J Clin Nutr.* 72,1156-1163.
- [15] Norlund L, Grubbb A, Flex. (1998) 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.* 36, 175–178.
- [16] Gartler SM, Hornung SK, Motulsky AG. (1981) Effect of chronologic age on induction of cystathione synthase, uroporphyrinogen I synthase, and glucose-6-phosphate dehydrogenase activities in lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 78, 1916–1919.
- [17] Tucker KL, Selhub J, Wilson PW, Rosenberg IH. (1996) Dietary pattern relates to plasma folate and homocysteine concentrations in the Framingham Heart Study. *J Nutr.* 126, 3025–3031.
- [18] van Asselt DZ, de Groot LC, van Staveren WA. (1998) Role of cobalamin intake and atrophic gastritis in mild cobalamin deficiency in older Dutch subjects. *Am J Clin Nutr.* 68,328–334.
- [19] Jacobsen D.W. (1998) Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease. *Clin.Chem.* 44, 1833-1843.
- [20] Harmon DL, Woodside JV, Yarnell JW, McMaster D, Young IS, McCrum EE, Gey KF, Whitehead AS, Evans AE. (1996) The common ‘thermolabile’ variant of methylene tetrahydrofolate reductase is a major determinant of mild hyperhomocysteinaemia. *QJM.*89 (8), 571-577.
- [21] Nygard O, Refsum H, Ueland PM, Stensvold I, Nordrehaug JE, Kvale G, Vollset SE. (1997) Coffee consumption and plasma total homocysteine: The Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr.* 65 (1), 136-143.
- [22] Fung TT, Rimm EB, Spiegelman D, Rifai N, Tofler GH, Willett WC, Hu FB. (2000) Associations between dietary patterns and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular disease risk. *Am J Clin Nutr.* 73, 61-66.
- [23] Oshaug A, Bugge KH, Refsum H. (1998) Diet, an independent determinant for plasma total homocysteine. A cross sectional study of Norwegian workers on platforms in the North Sea. *Eur J Clin Nutr.* 52, 7-11.
- [24] Krajcovicova-Kudlackova M, Blazicek P, Kopcova J, Bederoova A, Babinska K. (2000) Homocysteine levels in vegetarians versus omnivores. *Annals of Nutrition and Metabolism.* 44, 135-138.
- [25] Kato I, Dnistrian AM, Schwartz M, Toniolo P, Koenig K, Shore RE, Zeleniuch-Jacquotte A, Akhmedkhanov A, Riboli E. (1999) Epidemiologic correlates of serum folate and homocysteine levels among users and non-users of vitamin supplement. *Int J Vitam Res.* 69, 322-329.
- [26] Piyathilake CJ, Macaluso M, Hine RJ, Richards EW, Krumdieck CL. (1994) Local and systemic effects of cigarette smoking on folate and vitamin B-12. *Am J Clin Nutr.* 60, 559-566.
- [27] Kang SS, Wong PW, Norusis M. (1987) Homocysteinemia due to folate deficiency. *Metabolism.* 36 (5), 458-462.
- [28] Brattstrom L, Israelsson B, Lindgarde F, Hultberg B. (1988) Higher total plasma homocysteine in vitamin B12 deficiency than in heterozygosity for homocystinuria due to cystathionine β-synthase deficiency. *Metabolism.* 37, 175-178.
- [29] de Bree A, Verschuren WMM, Blom HJ, Kromhout D. (2001) Lifestyle factors and plasma homocysteine concentrations in a general population sample. *Am J Epidemiol.*154, 150-154.
- [30] Rothenbacher D, Fischer HG, Hoffmeister A, Hoffmann MM, Marz W, Bode G, Rosenthal J, Koenig W, Brenner H. (2002) Homocysteine and methylenetetrahydrofolate reductase genotype: association with risk of coronary heart disease and relation to inflammatory, hemostatic, and lipid parameters. *Atherosclerosis.* 162, 193–200.