

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ ve HİPERHOMOSİSTEİNEMİ

CHRONIC RENAL FAILURE AND HYPERHOMOCYSTEINEMIA

Işlay Nadir, Neval Duman*

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

* Nefroloji Bilim Dalı, ANKARA

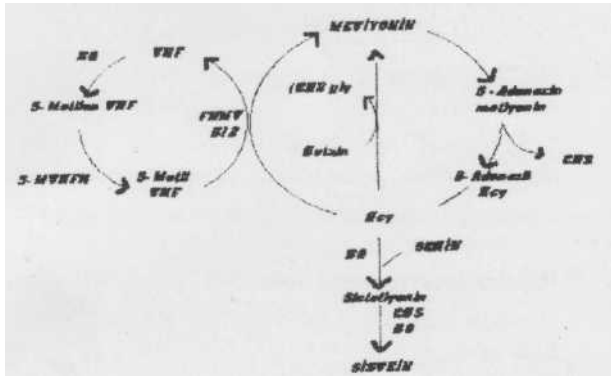
Homosistein methioninin demetilasyonu meydana gelen sülfidril gurubu aminoasit içeren esansiyel bir amino asittir. Son yapılan retrospektif ve prospektif çalışmalarda artmış total plazma homosistein düzeyi, kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (1).

Mc Culley ve Wilson 1975 de homosistinürül çocukların otopsi materyallerine dayanarak aterosklerozda homosistein teorisini ileri sürmüşlerdir. Son 5 yıl içerisinde bir çok çalışmada hiperhomosisteinemi ; aterosklerozda sigara, kolesterol ve obezite gibi majör risk faktörleri içinde sayılmaya başlanmıştır.

Homosistein metabolizması: (Şekil 1)

F-olat Siklosu

Humosistein Siklosu



Methionin özellikle hayvansal proteinlerde bulunan esansiyel (eksojen) bir amino asittir. Vücutta sistein ve şistin yapılmaması, methionin varlığında olur. Sistein sentezinde ilk kademe, methioninin aktive olarak, S- adenosil methionin haline gelmesidir. S- adenosil methionin sentezinde adenosil gurubu, ATP den methionin kükürdüne taşınmaktadır. Spesifik transferaz

enzimleri ile S- adenosilmethionin metil gurubunu alıcı moleküle taşınarak S-adenosilhomosistein oluşur. S- adenosil homosistein, adenosin ve homosisteine hidroliz olur. Homosistein, serinle sistationin sentetaz kataliziyle hidrolize olarak sistationini oluşturur (B6 vitamini kofaktör olarak görevlidir). Sistationin de sistationaz kataliziyle sistein ve homoserine parçalanır (2).

Homosisteinin methionine metillenmesinde ise betain (trimetilglisin) görevlidir. Yine 5- metütetrahidrofolat homosisteinin methionine metillenmesinde kullanılır. Bu metillenme tepkimesinde kofaktör olarak B12 vitamini gereklidir.

Sonuçta homosistein metabolizmasında ; folik asit, B6 vitamini, B12 vitamini kofaktör olarak görev alır (3).

Plazma total homosistein düzeyi ortalama 5-15 mikromol/litredir. Total plazma homosistein miktarının 10-15 mikromol / litre arasında olması önemli bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu nedenle üst sınır 10 mikromol / litre kabul edilir. Bu düzey erkeklerde daha yüksektir. Her iki cinste yaş ile artış gösterir. Homosisteinin %80'ni proteine (özellikle albümine) bağlanır. Albümine yüksek oranda bağlandığından hipotalbüminemide total homosistein düzeyi önemli ölçüde etkilenir. Total homosistein düzeyi ölçümü için kan yada serum kullanılır. Plazma düzeyi, serum düzeyinden %25 daha azdır. Sağlıklı ölçüm için kanın sabah açken alınması gereklidir (4).

Homosisteinin diyetdeki kaynağı L-metiyonindir. meyve-sebzelerin 100 gramında 0.9-1.2 gram, tahılda 1.4 gram, et ve balıkta 2.7 gram, yumurtada 3.2 gram metiyonin bulunmaktadır.

Genel popülasyonda homosistein düzeyi ve kardiyovasküler risk:

Homosistein; kardiyovasküler, serobrovasküler ve periferik vasküler hastalıklarda bağımsız risk faktörü

olarak kabul edilmektedir (2). Aterosklerotik koroner ve vasküler hastalığı olanlar, sağlıklı populasyon ile karşılaştırıldığında homosistein düzeyi yüksek bulunmuştur. Spesifik olarak homosistein düzeyinde artış ekstrakranial karotid ateroskleroz ile ilişkili bulunmuştur. Boushey ve arkadaşları homosistein düzeyinde 10 mikromol / litre üzerindeki her 5 mikro mol / litre artışın koroner hastalık riskini erkekler için 1.6 kat, kadınlar için 1.8 kat artırdığını bildirmişlerdir. Her iki sex için serebrovasküler hastalık artış riski 1.5 kattır. Total homosistein düzeyinde 5 mikro mol / litre artış, kolesterol düzeyinde 200mg/dl üzerindeki artış riskine eşittir. (4,5)

Bir çalışmada, daha önce miyokard enfektüsü geçiren 271 hastada homosistein düzeyi, aynı yaş, sigara içen kontrollerle karşılaştırıldı. Hasta gurubunda homosistein düzeyi 11.5±4, kontrol gurubunda 10.5±2.5 olarak saptandı. Pometti ve arkadaşları hiperhomosisteinemi saptanan 167 hastayı 23 ay takip ederek kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisini belirlemeye çalışmışlar. 55 hastada %33 kardiyovasküler olay gelişmiş ve 31 hasta ölmüştür. Kardiyovasküler hastalık nedeniyle ölen hastalarda homosistein düzeyi 48.6±43 mikro mol / litre düzeyinde oldukça yüksek saptanmıştır.

Literatürde homosistein düzeyi ve vasküler hastalık ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. **Tablo 1'** de bu çalışmalardan bazıları ve sonuçları görülmektedir.

Tablo 1: Homosistein düzeyi ve vasküler hastalıklarla ilişkisi

Çalışma	Vasküler hastalık	Hasta sayısı	Kontrol	Hey Hasta	Hey Kontrol
Stampfer (5)	koroner	271	271	7.1-15.1	7.7-13.3
Arnesen (4)	koroner	123	491	8 -17.4	7.6- 15
Perry (6)	serebral	107	118	13.7	11.9
Graham (7)	yaygın	750	800	11.25	9.73

Tablo 1' de görüldüğü gibi yüksek homosistein düzeyi kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörüdür.

Zıt olarak Salimon ve arkadaşları daha önce kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda düşük homosistein düzeyi rapor etmişlerdir.

Homosisteinin anjiyotoksik etkisiyle ilgili çalışmalar da mevcuttur. Lentz ve arkadaşları

maymunlarda yüksek metiyonin diyetiyle orta derecede hiperhomosisteinemi indüklediler. Metiyonin alanlarda bacaklarda %42 oranında kan akımı azaldı. Ayrıca vasküler yapılarda strüktürel değişiklik olmaksızın, asetilkolin ve ADP gibi endotelium bağımlı vazodilatatörlere cevap azaldı. Tawakol ve arkadaşları hiperhomosisteinemi ve kontrol bireylerde aterosklerotik olmayan periferik arterlerde, yüksek rezolüsyonlu vasküler ultrasonografi kullanarak, endotelium bağımlı-bağımsız vazodilatasyonu çalıştılar. Endotelium bağımlı vazodilatasyon; kontrol bireyler ile karşılaştırıldığında, hiperhomosisteinemi bireylerde önemli derecede azaldığı gözlemlendi. Ancak endotelium bağımsız vazodilatasyonda fark saptanmadı. Yine Chook ve arkadaşları hiperhomosisteinemi bireylerde endotelium bağımlı vazodilatasyonun anlamlı düşük olduğunu gösterdiler. Bu çalışmalar hiperhomosisteinemi vasküler disfonksiyonda nitrik oksit sisteminin etkilendiğini göstermektedir (8).

Endotelial hücrelerde homosisteinin direk etkilerini gösteren çalışmalarda mevcuttur. Lubec ve arkadaşları homosisteinle beslenen farelerde vasküler "üz kas hücrelerinde proliferasyon saptadılar.

Homosisteinin ateroskleroz oluşturmada net bir mekanizma açıklanamamıştır. Etkin olduğu düşünülen mevcut mekanizmalar şunlardır.

- Direk etkiyle endotelial hücre hasarı (Hayvan deneyleriyle in vitro gösterilmiş)
- Vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyon
- Endotelium bağımlı vazodilatasyon kaybı
- Platelet ve koagülasyon faktörlerinin fonksiyonunda bozulma
- Endotelial antitrombotik ürünlerin kaybı
- Düşük dansiteli lipoproteinlerin artmış oksidasyonu
- Tromboksan A2 ile meydana gelen platelet agregasyonuna artmış cevap
- Lipoproteinlerin fibrine bağlanmasının hızlanması

Hiperhomosisteinemi nedenleri:

- Vitamin eksikliği (B6 vitamini, B12 vitamini, folik asit)
- Kronik böbrek yetmezliği
- Enzim defekti (genetik anormallikler)

Homosistein metabolizmasında klasik ama nadir defekt; Cystathionine-Synthase eksikliğidir. Bu homosistinüri olarak adlandırılır. Hastaların çoğu 30 yaşından önce tromboembolik hastalık ile başvurur. İkinci yaygın genetik defekt MTHFR enzim

mutasyonudur. MTHFR de mutasyon ile termolabil MTHFR meydana gelir. Termolabil MTHFR prevalansı genel populasyonda %5 iken koroner arter hastalarında %17 olarak saptanmıştır.

Akkiz hiperhomosisteineminin 2 yaygın nedeni vardır. KBY ve vitamin eksikliği (folik asit, B6 vitamini, B12 vitamini).

KBY' de homosistein düzeyinde yükselme bir çok çalışmada gösterilmiştir. Hastaların %85-100'ünde hiperhomosisteinemi mevcuttur. Serum homosistein düzeyi 2-3 kat yükselmiştir. Homosistein düzeyindeki bu yükselme; serum kreatin düzeyi, serum albümin düzeyi ve glomeruler filtrasyon hızı ile orantılıdır. Arnadotti ve arkadaşları glomeruler filtrasyon hızı 5-105 ml/dk arasında olan 77 hastada total homosistein düzeyini araştırmışlar ve total homosistein düzeyi ile glomerular filtrasyon hızının ters orantı gösterdiğini saptamışlardır.

Böbrek fonksiyonunun bozulmasıyla homosistein düzeyinde progressif yükselmeyi gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (Tablo 2).

Tablo 2: Böbrek fonksiyon bozukluğu ve serum homosistein düzeyi arasındaki ilişki

	N	Serum Kreatinini	Kreatinin Klirensi	Homosistein	Metod
Wilcken (9)	22	Normal	-	2.1 -4.1	Free
	19	4.3-11.1	-	4.8 -11.6	
Soria (10)	45	Normal	-	7.7 -8.3	Total
	25	<3.4	-	16.5- 19.9	
	18	3.4-6.8	-	24.1-30.5	
	10	>6.8	-	25.6-29	
Chauveau (11)	45	-	Normal	6-10.4	Total
	28	-	30-75	8.1 -24.3	
	29	-	10-30	5.6 -41	
	22	-	<10	15.1-43.9	

Bu çalışmaların hepsinde hastalar dialize girmiyor ve folat desteği almıyor. Bu çalışmalar KBY' nin erken evrelerinde hiperhomosisteineminin görülmeye başladığını ve üremik hastalarda arterioskleroz için risk faktörü olduğunu gösterir.

Robinson ve arkadaşları, HD yada PD programında olan 176 hastada total homosistein düzeyini araştırdılar. Plazma homosistein düzeyini, böbrek yetmezliği gurubunda 25-28 mikro mol / litre saptarken, kontrol gurubunda 9.4-11.8 mikro mol / litre saptadılar.Önemli bir noktada böbrek yetmezlikli hastalar multivitamin desteği alıyordu ve vitamin B 12 konsantrasyonu kontrol gurubundan %72 oranında yüksekti. Andreas Vychytil ve arkadaşları 154 periton diyalizli hastada total homosistein düzeyine bakmışlar. Periton diyalizli hasta gurubunda 25.6±19.8, kontrol gurubunda 9.7±3.3 bulmuşlardır.(12) Son yıllarda yapılan bir çok çalışmada hemodializ ve periton diyaliz hastalarında homosistein düzeyi normal populasyondan 2-4 kat anlamlı yüksek bulunmuştur.

Hultberg ve arkadaşları KBY' li hastalarda total homosistein düzeyinden ziyade serbest homosistein düzeyinin arttığını gösterdiler. Serbest homosistein aterogenezi sorumlu faktör olarak kabul edildi.

KBY' de hiperhomosisteineminin etyolojisi tam anlaşılamamıştır. Anne ve arkadaşları KBY de hiperhomosisteinemi kinetiğini araştırdılar. KBY' li 8 hastaya peroral homosistein yükledi ve plazmadan homosisteinin eliminasyonu araştırıldı. KBY' li grupta homosistein klirensinin, sağlıklı kontrollere göre %70 azaldığı, homosistein yarı ömrünün 4 kat uzadığı görüldü. Bu çalışmada hastalara yüksek doz folik asit verildi ancak homosistein yarı ömrü etkilenmedi. Sonuçta KBY'li hastalarda total homosistein klirensinin belirgin olarak azaldığı bulundu. Bu çalışma homosistein metabolizmasında böbreğin rolünü gösterir.(13) Ayrıca başarılı renal transplantasyon sonrası homosistein konsantrasyonunun azalmasıyla da bu desteklenir. Arnadottir ve arkadaşları renal transplantasyon yapılan 55 hastada transplant sonrası homosistein düzeyinin transplant öncesi döneme göre belirgin azaldığını buldular. Böbrek transplantasyon öncesi total homosistein düzeyi 37±21.3 iken transplantasyon sonrası 27.7±14.8 olarak bulundu. Ancak bu düzey sağlıklı populasyondan iki kat yüksektir. Homosistein düzeyinde azalma böbrek fonksiyonunun düzelmesine oranla daha azdır. Bu da post transplant homosistein düzeyi üzerine başka faktörlerin de etkili olabileceğini düşündürür.(14)

Sirkülasyondaki homosisteinin %20'si serbesttir ve glomerullardan filtre olur. Ancak % 99 tubullardan reabsorbe olur. İdrarla atılan homosistein düzeyi % 1 den azdır. İdrarla atılan bu oran KBY' de hiperhomosisteinemi nedenini tek başına açıklamaz. Homosistein düzeyi serum kreatin düzeyi ile ilişkilidir. Ama bu ilişkinin mekanizması açık değildir.

KBY' de hiperhomosisteineminin mevcut

Düşük metiyonin diyetinin başarılı olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Ancak KBY' li hastalarda düşük metiyonin diyeti protein malnütrisyonunu indüklediğinden önerilmez.

Tüm bu çalışmalara rağmen homosistein düzeyini düşürmenin kardiyovasküler hastalık veya tromboembolik hastalık tedavisinde veya önlenmesinde faydalı olduğunu gösteren çalışma yoktur (normal populasyon veya KBY' li hastada).

Sonuçta homosistein ile ilişkili önemli noktalar şu şekilde özetlenebilir.

Hiperhomosisteinemi genel popülasyonda kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörüdür.

Homosisteinemi KBY li hastalarda yükselmiştir. Glomeruler filtrasyon hızı ile ters orantılıdır.

Yüksek homosistein düzeyi KBY de artmış kardiyovasküler hastalık riski ile beraberdir.

Yüksek doz folik asit, B6 vitamini, B12 vitamini kombinasyonu hiperhomosisteinemi tedavisinde kullanılabilir.

Ancak bu düşüşün kardiyovasküler hastalık riskini azaltmada etkinliği henüz net değildir. Gelecekte bununla ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Andrew G, Boston and Lori Lathiop: Hyperhomocysteinemia in end stage renal disease. *Kidney Int* 1997;22:10-20.
2. Jane Y. Yeun: The role of Homocysteine in ESRD. *Seminars in Dialysis* 1998;11:95-101.
3. Green R, Jacobsen DW: Clinical implications of hyperhomocysteinemia. In *Folate in Health and Disease*, 1995, pp.75-122
4. Arnesen E, Refsum HM, Bona KH: Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 1995;24: 704-709.
5. Stampfer MJ, Malinow MR, Willet WC: A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992;268:877-881.
6. Perry IJ, Refsum H, Morris RW: Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke. *Lancet* 1995;346 :1395-1398.
7. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K: Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1997;277: 1775-1781.
8. Woo KS, Chook P, Lolin YI: Hyperhomocysteinemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 1997;21:2542-4.
9. Wilcken Del, Gupta VJ: Sulfur containing aminoacyde in CRF. *Eur J Clin Invest* 1979;9:301-7.
10. Sona C, Chedeffaux B: Concentrations of total homocysteine in plasma in CRF. *Clin Chem* 1990;36: 2137-2138.
11. Chauveau P, Chedeffaux B: Miner Electrolyte metab. 1996;22:106-9.
12. Andreas V, Manuela F, Gabriela W: Major determinant of hyperhomocysteinemia in peritoneal dialysis patients. *Kidney International* 1998;53: 1775-82.
13. Anne B. Guttersen , Per M. Deland : Kinetic basis of hyperhomocysteinemia in patients with CRF. *Kidney International* 1997;52; 495-502.
14. Margret Arnadottir , Bjorn Hutberg : Serum total homocysteine concentration before and after renal transplation. *Kidney International*. 1998;54: 1380-4.
15. Robinson K, Mayer E, Jacobsen DW. Homocysteine and coronary artery disease. *Cleve Clin. J., Med*. 1994;61:438-450.
16. Tsunenabu T, Susanne M. Bergman: Homocysteine, B vit, and vascular access thrombosis in patients treated with hemodialysis. *Am. J. of Kidney* 1998;32: 475-81.
17. Sae-Yang Hong, Dong-Ho Yang. Plasma homocystein, Vit B6, Vit B12 and folic acide in ESRD. *Am J Nefrol* 1998;18:367-372.