

Sekonder Raynaud Fenomenli Hastalarda Homosistein Düzeyleri

Homocysteine Levels in Patients with Secondary Raynaud's Phenomenon

Ceyda Kabaroğlu*

Kenan Aksu**

Gökhan Keser**

Fahrettin Oksel**

Işıl Mutaf*

Sara Habib*

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

*Klinik Biyokimya Bilim Dalı, **Romatoloji Bilim Dalı

ÖZET

Amaç: Raynaud fenomeni, ayak ve ellerde bulunan küçük arterlerdeki kan akımının geçici olarak azalmasıyla karakterizedir. Sekonder Raynaud ise romatoid artrit ve skleroderma gibi kollagen damar hastalıklarına eşlik eder. Arterial hastalıklar ve hiperhomosisteinemi arasındaki ilişki yapılan çalışmalarda gösterilmiş ve hiperhomosisteinemi bir risk faktörü olarak bildirilmiştir. Bu çalışmadaki amacımız, homosistein ilişkili vaskulopati ve Raynaud fenomeni arasındaki benzer patogeneze yola çıkarak, sklerodermaya sekonder Raynaud fenomen'li hastalarda homosistein düzeylerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 20 sekonder Raynaud fenomenli hasta ve 25 sağlıklı kişi dahil edilmiştir. Her iki gruptaki olgulardan bir gece açlık sonrası homosistein, vitamin B12 ve folik asid düzeyleri için kan alınmıştır. Plazma homosistein düzeyleri yüksek preformanslı sıvı kromatografi ile, serum vitamin B12 ve folik asid düzeyleri otomatik immünassay yöntemlerle çalışılmıştır. Sonuçlar ortalama \pm standard sapma olarak verilmiştir.

Bulgular: Plazma homosistein düzeyleri karşılaştırıldığında, sekonder Raynaud fenomenli olgularda kontrol grubuna kıyasla yüksek homosistein düzeyleri bulunmuştur (sırasıyla, 12.68 ± 2.78 $\mu\text{mol/L}$, 9.29 ± 2.54 $\mu\text{mol/L}$, $p < 0.05$). Serum vitamin B12 düzeyleri iki grup arasında anlamlı fark göstermezken, folik asid düzeyleri hasta grubunda anlamlı düşük bulunmuştur ($p < 0.05$).

Sonuç: Sklerodermaya sekonder Raynaud fenomeni gösteren hastalarda saptanan yüksek homosistein düzeyleri folik asit eksikliğine bağlanmıştır. Bu hastalarda tedavi aşamasında beslenme durumunun gözden geçirilmesi ve hiperhomosisteinemiye yol açabilecek faktörlerin ortadan kaldırılmasının, hastalarda izlenen kardiyovasküler morbidite riskinin azaltılmasına katkıda bulunacağı sonucuna varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Raynaud fenomeni, homosistein, folik asid

ABSTRACT

Aim: Raynaud's phenomenon is characterized by transient reduction in blood supply through the small arteries in the hands and feet. Secondary Raynaud's phenomenon accompanies collagen vascular diseases such as rheumatoid arthritis and scleroderma. The relationship between hyperhomocysteinemia and arterial disease is well-documented and hyperhomocysteinemia is considered to be a risk factor. Because of the shared similar pathogenesis of homocysteine-associated vasculopathy and Raynaud's phenomenon,

we aimed to investigate the homocysteine levels in patients with Raynaud's phenomenon secondary to scleroderma.

Materials and Methods: 20 patients with secondary Raynaud's phenomenon and 25 healthy individuals were included in this study. After a night's fasting blood samples were drawn for the assessment of homocysteine, vitamin B12 and folic acid levels. Plasma homocysteine levels were measured on high performance liquid chromatography. Serum vitamin B12 and folic acid levels were determined on automatec immunassay systems. All data are expressed as mean \pm standard deviation.

Results: Plasma homocysteine levels were higher in the patients with Raynaud's phenomenon compared to the healthy controls ($12.68 \pm 2.78 \mu\text{mol/L}$, $9.29 \pm 2.54 \mu\text{mol/L}$, respectively, $p < 0.05$). Although serum vitamin B12 levels did not differ between the groups, folic acid levels were lower in the patient group ($p < 0.05$).

Conclusion: Higher homocysteine concentrations observed in patients with Raynaud's phenomenon secondary to scleroderma have been attributed to folic acid deficiency. When planning treatment strategies for these patients, it would be wise to go over the nutritional status and to reduce the factors influencing hyperhomocysteinemia. As a result, the increased risk of morbidity from cardiovascular disease seen in these patients will be reduced.

Key Words: Raynaud's phenomenon, homocysteine, folic acid

GİRİŞ

Raynaud fenomeni (RF), ayak ve ellerde bulunan küçük arterlerdeki kan akımının geçici olarak azalmasıyla karakterizedir (1). Bu fenomen genelde primer olarak seyreder. Sekonder Raynaud ise romatoid artrit ve sklerodrema gibi kollagen damar hastalıklarına eşlik eder ve daha ağır bir klinik tabloya neden olur (2). Homosistein, amino asitlerin transmetilasyonu sırasında oluşan esansiyel olmayan bir amino asittir. Arterial hastalıklar ve hiperhomosisteinemi arasındaki ilk ilişki 1975'de McCulley tarafından gösterilmiştir (3). 1997'de Upchurch ve arkadaşları homosisteinin hidrojen peroksit düzeylerini arttırarak, endotel hücrelerinin bu toksik maddeyi uzaklaştırma yeteneğini bozduğunu öne sürmüştür (4). Tawakol ve arkadaşları hiperhomosisteineminin endotel bağımlı vazodilatasyonda bozukluğa yol açtığını belirtmişlerdir (5). RF patogeneğinde endotel bağımlı venodilatasyon bozukluğu ise Bedarida ve arkadaşları tarafından öne sürülmüştür (6).

Homosistein düzeylerini genetik ve genetik olmayan faktörler kontrol etmektedir. Genetik olmayan faktörler arasında en iyi bilinenler düşük folat, vitamin B6 ve/veya vitamin B12 düzeyleri, renal yetmezlik, ilaç tedavisi ve kollagen doku hastalıklarıdır (7,8).

Raynaud fenomeni gösteren hastaların patogeneğinde vasküler komponent ile ilgili savlar literatürde öne sürülmüşse de, RF'nin primer olarak endotel veya vazomotor disregulasyondan kaynaklanan klinik bir durum olup olmadığı konusu kesinlik kazanmamıştır (6).

Bu çalışmadaki amacımız, homosistein ilişkili vaskulopati ve RF arasındaki benzer patogeneze yola çıkarak, Sklerodermaya sekonder RF'li hastalarda homosistein düzeylerini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

20 sekonder RF'li hasta ve 25 sağlıklı kişi çalışmaya dahil edilmiştir. RF tanısı, normal nabız varlığında bilateral ve simetrik olarak el parmaklarında soğuk ya da artmış emosyonel durum sonrasında karakteristik üçfazlı değişimin görölmesi olarak tanımlanmıştır (9).

Travmatik vazospastik hastalığı, periferik damar hastalığı, sinir basısı, hematolojik anomalileri (soğuk agglutinin varlığı, polistemi ve makroglobulinemi, ilaca bağılı vazospazm dahil) olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca, hiperhomosisteinemiye yol açtığı bilinen ilaçları kullananlar, kanserli olgular, böbrek yetmezliği olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Sistemik hastalığı, anemi ve homosistein ölçümleri ile etkileşebilecek olan ilaç kullanımı olmayan sağlıklı kişiler kontrol grubuna dahil edilmiştir.

Her iki gruptaki olgulardan bir gece açlık sonrası homosistein, vitamin B12 ve folik asid düzeylerinin tayini için kan alınmıştır. Plazma total homosistein ölçümü, EDTA üzerine alınan kan örneklerinde, Poete Pothoff tarafından tanımlanmış bir yöntemle yüksek performanslı sıvı kromatografide yapılmıştır (10). Serum vitamin B12 ve folik asid düzeyleri kemilüminesans immunassay metod ile ölçülmüştür.

İstatistiksel Analiz

Hasta ve kontrol grupları arasındaki anlamlılık SPSS 10.0 istatistik paket programında hesaplandı. İki grup arasındaki fark Mann-Whitney U non-parametrik test ile hesaplanıp, tüm sonuçlar ortalama \pm standard sapma olarak verilmiştir.

BULGULAR

Tablo 1'de çalışmaya dahil edilen gruplara ait demografik ve klinik bilgiler yer almaktadır. Grup 1 yaş ortalaması 33.45 ± 10.68 yıl olan 20 sekonder RF'li hastadan oluşmaktadır. Grubun %65'i kadın, %35'i erkek olgulardan oluşmaktadır. Kontrol grubunda yer alan 25 sağlıklı olgunun, Grup 2, yaş ortalaması 32.11 ± 8.51 yıldır. Bu gruptaki cinsiyet dağılımı hasta grubuna benzemektedir (%60 kadın ve %40 erkek). Her iki grup arasında yaş değişkeni farklılık göstermemektedir.

Plazma homosistein düzeyleri karşılaştırıldığında, sekonder RF'li olgularda kontrol grubuna kıyasla yüksek homosistein düzeyleri bulunmuştur (sırasıyla, 12.68 ± 2.78 $\mu\text{mol/L}$, 9.29 ± 2.54 $\mu\text{mol/L}$ $p < 0.05$).

Serum vitamin B12 düzeyleri iki grup arasında anlamlı fark göstermezken, folik asid düzeyleri sekonder RF'li olgularda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulunmuştur (sırasıyla 17.28 ± 8.02 nmol/L, 26.00 ± 7.07 nmol / L, $p < 0.05$).

TARTIŞMA

Homosistenin normal metiyonin metabolizması sonucu oluşan bir ara üründür. Dolaşımında artmış homosistein düzeyleri ve trombotik ve aterosklerotik hastalıklar arasındaki ilişki deneysel ve klinik çalışmalarda ortaya konmuştur (11-13). Elde edilen sonuçlar yükselmiş homosistein düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (14). Hiperhomosisteineminin periferik arter hastalığına sahip genç hastalarda vasküler fonksiyonlarda bozukluğa yol açtığı gözlemlenmesi, homosistein düzeylerinin yol açtığı hasar ile ilgili olarak iki hipotezin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Birincisi yüksek homosistein düzeylerinin özellikle endotel kökenli vazodilatasyon fonksiyonunda önemli rol oynayan nitrik oksid düzeylerini düşürdüğü (15), diğeri ise endotel hasarının oksidatif stres ile ilişkili olduğu şeklindedir. İkinci hipoteze göre, homosistein üzerindeki sulfidril grupları superoksid anyon oluşumunu arttırmakta, endotelial disfonksiyona yd açan oksidatif olayların

Tablo 1. Sekonder Raynaud fenomenli hastalar ve sağlıklı kontrollere ait demografik ve laboratuvar bilgileri.

	Sekonder Raynaud Fenomenli hastalar Grup 2 (n=20)	Sağlıklı Kontrol Grup 1 (n = 25)
Yaş, yıl	33.45 ± 10.68	32.11 ± 8.51
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	7/13	10/15
Hemoglobin (g/L)	11.08 ± 1.67	12.17 ± 1.06
Vitamin B12 (pmol/L)	205.37 ± 144.27	262.22 ± 101.22
Folat (nmol/L)	$17.28 \pm 8.02^*$	26.00 ± 7.07
Homosistein ($\mu\text{mol/L}$)	$12.68 \pm 2.78^{**}$	9.29 ± 2.54

* Grup 1 < Grup 2, $p < 0.05$, ** Grup 2 < Grup 1, $p < 0.05$

daha da etkin hale gelmesine neden olmaktadır (16). Endotelial disfonksiyon dışında prokoagulan bir ortam oluşturduğu konusunda yapılan çalışmalar da mevcuttur.

RF etiopatogenezi tam olarak aydınlatılmamış fakat endotel disfonksiyonunun önemli role sahip olabileceği öne sürülen klinik bir durumdur (5). Homosistein ilişkili vaskulopati ve RF arasındaki benzer patogenezi, bazı kollagen doku hastalıklarında homosistein düzeylerinin araştırılmasına temel oluşturmaktadır.

Plazma homosistein düzeyleri ve RF arasındaki ilişki tartişmalı bir konudur. Yakın zamanda yapılmış bir çalışma primer ve sekonder Raynaud hastalarının, sağlıklı kontrolere göre daha yüksek homosistein düzeyleri sergilediğini göstermişse de, çalışmayı yapan grup ilaç kullanımı, cinsiyet, renal fonksiyon gibi homosistein düzeylerini etkileyecek faktörleri tartişmamıştır (7). Biz ise bu çalışmaya, genetik olmayan faktörleri içermeyen hastaları dahil ederek, homosistein düzeylerinin olası etkileşimini nlediğimizi düşünüyoruz. Sonuçlarımızla uyumlu olarak farklı romatolojik hastalıklarda izlenen RF ve yükselmiş homosistein düzeyleri arasındaki ilişki başka çalışmalarda da gösterilmiştir (17,18). Toplum bazlı yapılan alışmalar Raynaud fenomenini gösteren hastaların kardiyovasküler morbidite açısından yüksek risk gösterdiğini işaret etmektedir (19). Bu risk, hiperhomosisteinemisinin potansiyel bir komplikasyonu olabilir, nkn tek başına yüksek homosistein düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar açısından oluşan riskin %10'undan sorumlu olduğu vurgulanmaktadır (20).

Çalışmamızda sekonder RF'li hastalarda gözlediğimiz yüksek homosistein düzeyleri aynı grupta izlenen düşük folik asid düzeyleri ile açıklanabilir. Homosisteinin metabolizmasında gerekli olan folik asidin eksikliği, hücre içi ve plazma homosistein düzeylerinin artmasına neden olmaktadır. 10 μ mol/l düzeyini geçen homosistein düzeyleri, hücre için sitotoksik kabul edilmekte ve vasküler

hastalığı olanların %40'ında izlenmektedir (20). Plazma homosistein düzeyleri, genetik ve nutrisyonel faktörler tarafından kontrol edilmektedir. Nutrisyonel faktörlerden folik asid eksikliği, uygun bir suplementasyon programı ile düzeltilebilir bir durumdur. Derin venöz trombozu veya kardiyovasküler hastalık tanısı almış kişilerde profilaktik olarak folik asid suplementasyonu önerilmektedir (20,21). Suplementasyon sonucu özellikle geçen hastalarda plazma homosistein düzeylerinde azalmalar saptanmıştır (22). Yüksek homosistein düzeylerinin genetik nedenleri arasında ise en çok bilinen metilen tetrahidrofolat redüktaz eksikliği, Marasini ve ark. (17) tarafından skleroderma ve primer Raynaud fenomenini gösteren hastalarda incelenmiş, çalışmanın sonunda beslenmeyle ilgili faktörlerin daha öncelikli olduğu rapor edilmiştir.

Sonuç olarak, Raynaud fenomeninde izlenen hiperhomosisteinemiyi bu hastaları tromboz ve ilişkili hastalıklar için yüksek risk sınıfına sokmaktadır. Tedavi protokollerinin oluşturulması sırasında beslenme durumunun gözden geçirilmesi, folik asid eksikliği gibi tedavisi kolay ve etkili hiperhomosisteinemiyi nedenleri ortaya çıkaracaktır. Homosistein düzeylerinin düşürülmesi ile Raynaud fenomenli hastaların kardiyovasküler hastalık geliştirme riskinin de azaltılması mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Herrick AL. Treatment of Raynaud's phenomenon new insights and developments. *Curr Rheumatol Rep* 2003; 5(2): 168-74.
2. Generini S, Matucci Cerinic M. Raynaud's phenomenon and vascular disease in systemic sclerosis. *Adv Exp Med Biol* 1999; 455: 93-100.
3. McCully KS. Homocysteine theory of arteriosclerosis. *Atherosclerosis* 1975; 22: 215-27.
4. Upchurch GR, Welch GN, Fabian AJ, et al. Homocysteine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase. *J Biol Chem* 1997; 272: 17012-17.
5. Tawakol A, Omland T, Gerhard M, Wu JT, Creager MA. Hyperhomocysteinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation* 1997; 95: 1119-21.

6. Bedarida G, Kim D, Blascke TF, Hoffman BB. Venodilatation in Raynaud's disease. *Lancet* 1993; 342: 1451-4.
7. Levy Y, George J, Langevitz P, et al. Elevated homocysteine levels in patients with Raynaud's syndrome. *J Rheumatol* 1999; 26: 2383-5.
8. Chauvea P, Chadeaux B, Coude M, et al. Increased plasma homocysteine concentration in patients with chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1992; 18: 196-8.
9. Cheng TT, Chiu CK. Elevated homocysteine levels in patients with Raynaud's phenomenon secondary to SLE. *Clin Rheumatol* 2002; 21: 251-254.
10. Poele-Pothoff MT, Van der Berg M, Franken DG, et al. Three different methods for the determination of total homocysteine in plasma. *Ann Clin Biochem* 1995; 32: 218-20.
11. Ueland PM, Refsum H. Plasma homocysteine, a risk factor for premature vascular disease. *Nord Med* 1989; 104: 293-8.
12. Brattstrom L, Tengborn L, Lagerstedt C, Israelsson B, Hultberg H. Plasma homocysteine in venous thromboembolism. *Haemostasis* 1991; 21: 51-7.
13. Glueck CJ, Shaw P, Lang JE, Tracy T, Wang Y. Evidence that homocysteine is an independent risk factor for atherosclerosis in hyperlipidemic patients. *Am J Cardiology* 1995; 75: 132-6.
14. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Eng J Med* 1998; 338: 1042-50.
15. Jia L, Furchgott RF. Inhibition by sulphhydryl compounds of vascular relaxation induced by nitric oxide and endothelium-derived relaxing factor. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 267: 371-8.
16. Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocysteinemia. *J Clin Invest* 1996; 98: 5-7.
17. Marasini B, Casari S, Bestetti A, et al. Homocysteine concentration in primary and systemic sclerosis associated Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 2000; 27: 2621-3.
18. Roubenoff R, Dellaripa P, Nadeau MR, et al. Abnormal homocysteine metabolism in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 718-22.
19. Cerinic MM, Generini S, Pignone A. New approach to the treatment of Raynaud's phenomenon. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9: 544-56.
20. Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, et al. DACH-LIGA homocystein (german, austrian and swiss homocysteine society): consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases: guidelines and recommendations. *Clin Chem Lab Med* 2003 Nov; 41(11): 1392-403.
21. Omenn GS, Beresford SA, Motulsky AG. Preventing coronary heart disease: B vitamins, and homocysteine. *Circulation* 1998; 97: 421-4.
22. Assanelli D, Bonanome A, Pezzini A, Albertini F, et al. Folic acid and vitamin E supplementation effects on homocysteinemia, endothelial function and plasma antioxidant capacity in young myocardial infarction patients. *Pharmacol Res* 2004; 49: 79-84.

Yazışma adresi:

Dr. Ceyda Kabaroğlu
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Biyokimya Bilim Dalı, İzmir
Tel : 0 232 343 82 71
GSM : 0 532 244 26 71
e-posta : ceyda@med.ege.edu.tr
