

# Son Dönem Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda Homosistein Düzeyi İle Diyaliz Teknikleri İlişkisinin İncelenmesi

## Plasma Homocysteine Levels in Patients with Endstage Renal Disease and Their Relations with Dialysing Processes

Selda Demirtaş\*

Gökhan Nergizoğlu\*\*

Levent Karaca\*\*\*

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

\*İbn-i Sina Hastanesi Acil Servis Laboratuvarı, \*\*Nefroloji Bilim Dalı, \*\*\*Biyokimya Anabilim Dalı

### ÖZET

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında Homosistein metabolizmasını etkileyen faktörler hala kesinlik kazanmamıştır. Ancak neredeyse kural olarak bu hastaların hemen tümünde görülen hiperhomosisteineminin renal veya ekstrarenal metabolizmasının azalmasından mı yoksa üremik toksin retansiyonu yoluyla mı geliştiği sorusu üzerine yoğun çalışmalar sürmektedir.

Sunulan çalışma kronik diyaliz tedavisi altında bulunan SDBY hastalarında plazma homosistein (p-Hcy) konsantrasyonu vitamin B12 ve Folat ile birlikte değerlendirilerek diyaliz aralarındaki ilişkiyi incelemek üzere planlandı. Bu grup hastaların aterosklerotik vasküler hastalık gelişimine belirgin bir şekilde duyarlı olduğu ve bunun yol açtığı mortalite yönünden oldukça yüksek riskleri olduğu bildirilmektedir. Ayrıca SDBY hastalarında görülen hiperhomosisteineminin vit-B12 ve folat eksikliği ile ilişkili olması konusunda da son yıllarda tartışmalı yayınlara rastlanmaktadır. Bu çalışmayla bu tip hastalarda diyaliz tedavisi ve diyalizin tipi (periton diyalizi veya hemodiyaliz) ile Hcy, Folat ve Vitamin B12 metabolizmasının bir farklılık gösterip göstermediği araştırıldı.

Çalışmaya son dönem böbrek yetmezliği bulunan 76 hasta dahil edildi . Vakaların 40 tanesi erkek, 36 tanesi kadın olup yaş ortalamaları:  $43.28 \pm 12.58$  idi. Çalışma grubu, 61 tanesi tedavi amaçlı hemodiyaliz (HD), 15 tanesi ise periton diyalizi (PD) uygulanan hastalardan oluşturuldu. 70 sağlıklı gönüllüden alınan kanlar kontrol grubu olarak çalışıldı (31 kadın, 39 erkek olup, yaş ortalaması:  $45.3 \pm 21$ ). Plazma total Homosistein ölçümleri floresans polarizasyon immunoassay (FPIA) yöntemiyle; vitamin B12 ve folat düzeyleri manuel yolla radioimmunoassay prensibine dayalı bir yöntemle gerçekleştirildi.

Elde edilen sonuçlarına göre, Plazma Hcy düzeyi SDBY bulunan hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artmış ( $p < 0.001$ ) olarak bulunurken, vitamin B12 ve Folat düzeyleri bu iki grupta farklılık göstermedi. Kullanılan diyaliz tekniklerine göre aynı parametreler incelendiğinde HD uygulanan hasta grubu ile PD uygulanan hasta grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. Hcy ve vitamin B12 arasındaki korelasyon: ( $r = -0.292$ ,  $p = 0.024$ ) ve Hcy ile Folat arasındaki korelasyon ( $r = -0.423$ ,  $p = 0.001$ ) olup her ikisi de istatistiksel yönden anlamlı idi.

Çalışmamızın sonuçları göstermektedir ki, SDBY'ne ilerlemiş olan klinik durumda başka araştırmacıların sonuçlarının aksine homosistein ile ilişkili aterojenite Vit-B12 ve Folat tan bağımsız olarak belki de direk olarak böbrek yetmezliğinin bir sonucu ve /veya bu tabloyu daha komplike hale getiren bir faktör olabilir. Aynı zamanda aterojenite riski yönünden hemodiyaliz ile periton diyalizi benzer riske sahip olup diyaliz tekniği yönünden bir farklılık göstermemektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Homosistein, Vitamin-B12, folat, Son dönem böbrek yetmezliği, Periton diyalizi, Hemodiyaliz

## ABSTRACT

In chronic renal failure, high plasma homocysteine levels are a common finding and in uremia almost the rule. The cause of hyperhomocysteinemia in ESRD (end stage renal disease) whether it lies in an impaired renal or extrarenal metabolism or through uremic retention toxins, is still under intensive studies.

Present study aimed at evaluating the relationship of p-Hcy (plasma homocysteine) together with serum vitamin B12 and Folate concentrations in ESRD patients under chronic dialysis treatment. This group of patients is characterized by an elevated mortality rate for cardiovascular and cerebrovascular diseases with their high response to develop atherosclerotic vascular disease. It was also compared whether p-Hcy, Vit-B12 and Folate variability occurred between hemodialysis and periton dialysis processes.

A total of 76 cases with ESRD were included in the study (40M, 36F and the mean age was  $43.28 \pm 12.58$ ). Among them, 61 patients were treated with hemodialysis and 15 were treated with periton dialysis. The mean time of dialysis treatment of the whole patients was  $25.2 \pm 14$  months. They were selected those from who have been clinically stable for last 3 months. All cases were dialysed three times a week for four hours on each session using bicarbonate bath. None of them was administered any vitamin preparates during the study. All subjects were tested in the fasting state for the Hcy, serum folate, and serum vitamine B12. Control group was composed of 70 healthy subjects (31 female, 39 male and the mean age was:  $45.3 \pm 21$ ).

Measurement of Plasma Total Homocysteine: The Hcy assays were performed by Fluorescence Polarization Immunoassay. Vitamin B12 and Folate were assayed manually with Radioimmunoassay method.

Statistical Analysis: The mean and SD values were calculated by student-t test and significances were assayed by 2-tailed significance test. Pearson Corelation analysis was used for predicting correlations.

According to our results, plasma Hcys levels significantly increased ( $p < 0.001$ ) in ESRD patients compared to that of control group whereas, vitamin B12 and Folate levels did not show any difference. When we investigated these three parameters with respect to dialysis technique used, it was not any significant difference in the values of Hcys, vitamin B12 and Folate between HD and PD patients. The correlation between Hcys and vitamin B12 ( $r = -0.292$ ,  $p = 0.024$ ) and Hcys and Folate ( $r = -0.423$ ,  $p = 0.001$ ), were statistically significant .

Our investigation is clearly demonstrate that in contrast to some other reports suggesting significant relationship present between serum folate and ESRD-related hyperhomocysteinemia, hyperhomocysteinemia indepently seems to be a consequence as well as a complicating factor of renal failure. In respect to methods of dialysis, hemodialysis and periton dialysis have the similar risk of atherogenity related to homocysteine.

**Key Words:** Homocysteine, Vit-B12, Folate, End-stage renal disease, Peritoneal dialysis, Hemodialysis

## GİRİŞ

Homosistein (Hcy) memeli vücut sıvılarında doğal olarak bulunan bir amino asittir. Esansiyel sülfür içeren bir amino asid olan metioninin transmetilasyon ürünüdür. S-Adenozil metionin (AdoMet) ve S-Adenozil homosistein

(AdoHcy) bu reaksiyonda birer ara üründürler. Homosistein metionine remetile olabilir veya transsülfürasyon yolu ile parçalanır. İlk reaksiyon metil vericisi olarak 5-metiltetrahidrofolat ve kofaktör olarak redüklenmiş kobalamine gereksinim duyar. 5-metiltetrahidro-

folat, 5,10-metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi tarafından katalizlenen bir reaksiyonla oluşur. İkinci remetilasyon reaksiyonu metil vericisi olarak betain kullanır (1). Transsülfürasyon arayolunda homosistein, serin ile kondansasyona uğrayarak sistationine o da sonuçta sistein ve alfa-ketobutirata yıkılır. Her iki reaksiyon da irreversible olup kofaktör olarak B6 vitamininin aktif formu olan pridoksal 5'-fosfata gereksinim duyar (2).

1969'da Mc Cully serum Hcy düzeyi yüksek olan infantlarda ateroskleroz varlığını göstererek aterotrombotik hastalık gelişiminde bunun patogenetik bir rol oynadığını öne sürmüştür (3). O günden bu yana, vasküler hastalık gelişiminde patolojik bir faktör olarak homosisteinin oynadığı rolü anlayabilmek için çok sayıda araştırmalar yapılmaktadır. Hcy'nin aynı zamanda koroner arter sendromu bulunan hastaların mortalite göstergesi olarak güçlü bir prediktör olduğu ve hatta orta derecede bir hiperhomosisteineminin koroner, serebral ve periferik vasküler hastalık tanısında iyi bir indikatör olduğu savunulmaktadır (4,5).

4000 hastayı içeren 27 çalışma bazında yapılan bir meta-analiz verilerine göre, genel popülasyondaki koroner arter sendromunun bir risk faktörü olarak %10 oranında homosisteine atfedilebileceği öne sürülmektedir (5).

Yapılan bir araştırmaya göre, tedavi amacıyla hemodiyaliz (HD) veya periton diyalizi (PD) uygulanan, Hcy düzeyinin yüksek olduğu son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında normal değerlerin üzerindeki 1 mmol/L'lik bir artışın, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak %1'lik bir arteriel tromboz riski ile birlikte olduğu gösterilmiştir (6).

Sunulan çalışma kronik diyaliz tedavisi altında bulunan SDBY olan hastalarda vitamin B12 ve Folat ile birlikte plazma homosistein (p-Hcy) konsantrasyonu ile diyaliz arasındaki ilişkiyi incelemek üzere planlandı. Bu grup hastaların aterosklerotik vasküler hastalık

gelişimine be ligin bir şekilde duyarlı olup kardiovasküler ve serebrovasküler hastalıktan mortalite risklerinin oldukça yüksek olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda diyaliz tedavisi ve diyalizin tipi (PD veya HD )ile Hcy metabolizmasının bir farklılık gösterip göstermediği araştırıldı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

SDBY bulunan total 76 hasta çalışmaya dahil edildi. Vakaların 40 tanesi erkek, 36 tanesi kadın olup yaş ortalamaları:  $43.28 \pm 12.58$  idi. Bu hastalardan 61 tanesi tedavi amaçlı hemodiyaliz uygulananlardan oluşurken (35 erkek, 26 kadın, yaş ortalaması:  $42.13 \pm 12.22$ ) ve 15 tanesi periton diyalizi (7 erkek, 8 kadın ve yaş ortalaması:  $44.43 \pm 12.94$ ) yapılanlardan oluşmakta idi. Sağlıklı 70 adet gönüllü kontrol grubu olarak kullanıldı (31 kadın, 39 erkek olup, yaş ortalaması:  $45.3 \pm 21$ ).

Gerek çalışmaya alınan hastalardan araştırmaya katılmak için ve gerekse Etik Kurul onayı alındıktan sonra hasta grubu oluşturuldu. Son üç aydan beri klinik olarak stabil olan SDBY'li vakaların oluşturduğu hasta grubumuzun ortalama diyaliz tedavisi uygulanma süresi  $25.2 \pm 14$  ay idi. Diyaliz uygulama biçimi haftada üç kez olmak üzere her bir diyaliz seansı bikarbonat banyo kullanılarak dört saatlik bir süreyi kapsamakta idi. Çalışma periodu boyunca hiçbirine herhangi bir vitamin preparatı verilmemesine özen gösterildi. Tüm vakalardan Hcy ile birlikte test edilen vitamin B12 ve Folat için sabah açlık kan örnekleri alındı.

Vitamin B12 ve folat tayini için serum örneğinde çalışılırken Hcy ölçümü için heparinli tüplere alınan kan örnekleri kan alımından hemen sonra buz içinde korunarak laboratuvara ulaştırıldı. Hcy ölçümündeki hata kaynakları açısından preanalitik örnek toplama fazı en belirgin sebep olarak gösterildiğinden tüm kan örnekleri toplandıktan itibaren 20 dakika içinde satrifüj edilerek analize dek  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de dondurularak korundu.

**Plazma total Homosistein ölçümü:** P-Hcy ölçümleri floresans polarizasyon immunoassay (FPIA)

yöntemiyle gerçekleştirildi (IMX, Abbott Diagnostics, Mississauga, ON, Canada). Ölçüm prensibinin ilk aşamasında kan örneğindeki Hcy'nin proteine bağlı moleküler formu ve mixed disülfid S-S bağlarının DDT (ditiotreitol) kullanılarak redüksiyonu sağlandı. Sonuçta tüm moleküler formlar Homosisteine (total homosistein) dönüştürülmüş oldu. İkinci aşamada örnek içindeki Hcy, S-Adenozil-L-homosistein (SAH) hidrolaz ve adenozin varlığında S-Adenozil-L-homosisteine (SAH) dönüştürüldü. Üçüncü aşamada ortama bir anti SAH antikor ve floresanslı bir tracer eklenmesi sonrasında homosistein miktarı cihazın florometre ünitesi tarafından floresans polarizasyonunda kaydedilen değişikliğin ölçümü yoluyla saptandı.

Hcy ölçüm yönteminin kurulmasından sonra Tekrarlanabilirlik çalışması yapıldı (7). Düşük, orta ve yüksek düzeyli kontrol serumlarıyla 5 gün boyunca her seferinde üçer ölçüm yapılarak gün içi tekrarlanabilirlik; 30 günlük bir süre boyunca da bu üç seviyeli kontrolün çalışılması yoluyla günler arası tekrarlanabilirlik çalışması yapıldı (Tablo I).

**Vitamin B12 ve Folat ölçümleri:** Vitamin B12 ve folat düzeyleri manuel yolla radioimmunoassay prensibine dayalı bir yöntemle yapıldı (ICN Pharmaceuticals, Inc. Orangeburg, NY, USA).

**Tablo I.** Homosistein ölçümlerine ait Tekrarlanabilirlik çalışması verileri (n=20).

Kontroller	Mean (µmol/L)	SD	Total CV
Low	7.10	0.269	3.8
Medium	12.41	0.276	2.23
High	26.10	0.785	3.01

**Tablo III.** Son dönem böbrek yetmezlikli olgularda saptanan Plazma Hcy, Vit-B12 ve Folat düzeyi ile uygulanan Diyaliz tipi arasındaki ilişkinin incelenmesi.

Diyaliz grupları	Homosistein (µmol/L)	Vitamin B12 (pg/ml)	Folat (ng/ml)
HD (N=61)	25.30 ± 12.63	550.5 ± 437	13.7 ± 12.2
PD (N=15)	29.07 ± 12.41	608.1 ± 485.8	12.3 ± 11.4
TOTAL (N=75)	26.04 ± 12.60	562.1 ± 444	13.4 ± 12

**İstatistiksel analiz:** Hasta ve kontrol grubu örneklerinin ortalama ve SD değerleri ile değerlendirilmeleri student-t test ile, anlamlılık düzeyi ise 2-tailed significance test yardımıyla hesaplandı. Korelasyon analizleri ise Pearson korelasyon testi yoluyla saptandı.

## BULGULAR

Çalışmamızın sonuçlarına göre, Plasma Hcy düzeyi SDBY bulunan hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artmış ( $p < 0.001$ ) olarak bulunurken, vitamin B12 ve folat düzeyleri bu iki grupta farklılık göstermedi (Tablo II). Kullanılan diyaliz tekniklerine göre aynı parametreler incelendiğinde HD uygulanan hasta grubu ile PD uygulanan hasta grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (Tablo III). Hcy ve vitamin B12 arasındaki korelasyon: ( $r = -0.292$ ,  $p = 0.024$ ) ve Hcy ile folat arasındaki korelasyon ( $r = -0.423$ ,  $p = 0.001$ ) olup her ikisi de istatistiksel yönden anlamlı idi.

**Tablo II.** Son dönem böbrek yetmezlikli olgularda saptanan Homosistein, Vit-B12 ve Folat düzeylerinin Kontrol Grubu değerleriyle karşılaştırılması.

Analit	Hasta (N=74) Mean ± SD	Kontrol (N=70) Mean ± SD
Homosistein (µmol/L)	26.04 ± 12.60*	12.3 ± 09
Vitamin B12 (pg/ml)	562.1 ± 444	480 ± 298
Folate (ng/ml)	13.4 ± 12	14.55 ± 19

\* Hasta ve kontrol değerleri arasındaki istatistiksel yönden anlamlı fark olarak  $p < 0.001$  kabul edildi.

## TARTIŞMA

Hcy insan kanında üç ayrı formda bulunmak tadır. a) serbest halde, b) disülfid Hcy şeklinde ve c) disülfid Hcy- sistein karışımı halinde Bu üç moleküler form hem serbest hem de

proteine bağlı şekilde bulunabilmekle birlikte proteine bağlı formu total vücut havuzunu n %70-80'ini oluşturur. Total Hcy'nin plazma konsantrasyonu iki metabolik prosesin balansı ile ayarlanmaktadır. Bunlar: homosisteinin demetilasyonu ile sisteine sistationin-beta sentaz (CBS) enzimi aracılığıyla transsülfürasyonu (21).

Hiperhomosisteinemi genel popülasyonda ateroskleroza bağımsız bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak, hiperhomosisteinemi ile vasküler olaylar arasındaki ilişki çok kompleks olup yüksek düzeydeki Hcy nin ne şekilde ateroskleroza uyardığı konusu tam anlamıyla açıklık kazanmamıştır. Deneysel çalışmalar Hcy'nin lipoprotein oksidasyonunu hızlandırdığı, düz kas, hücrelerinde proliferasyon yaparak endotelial disfonksiyonu indüklediğini öne sürmektedir (8)

Kronik üremik hastalarda prematür ve progresif oklüsiv vasküler hastalık riski oldukça yüksek olup diyalizli hastaların %40'ından fazlasının ölümüne yol açtığı bilinmektedir (9). Mekanizma tam anlamıyla bilinmemekle birlikte hipertansiyon, lipid metabolizma hastalıkları, glukoz intoleransı, sigara, ve anemi ile inflamasyonun ilişkili olabileceği üzerinde durulmaktadır (9-11). Buna ek olarak, üremik hastalarda malnütrisyondan, kardiyak hastalığa predispozan faktör olabileceği gibi önceden var olan kalp yetmezliğini ağırlaştırarak kötü prognoza katkıda bulunabileceği üzerinde durulmaktadır (11). Bu durumun diyaliz işleminin tipi, süresi ve dializerin gücü ile değişebileceği vurgulanmaktadır (12). Biz bunların tümünün kompleks bir şekilde birbiriyle ilişki halinde olup total mortaliteyi etkileyebileceğini düşünmekteyiz. Zira, bu tip hastalarda nutrisyonel durum bozukluğu olarak en sık görülen tablo hipoproteinemi, hipoalbuminemi ve amino asit metabolizma bozukluğu olması nedeniyle, mortalite yönünden önemli bir risk faktörü olduğundan yaşam kalitesini büyük oranda etkilemektedir (11-13).

Bizim çalışmamızın sonuçları SDBY hastalarında plazma Hcy düzeyinin yüksek olduğunu göstermiştir. Bu bulgu, genel olarak literatürle

uyumludur. SDBY hastalarında hiperhomosisteinemi mekanizması oldukça kompleks olup henüz tam bir açıklık kazanmamıştır. Bu güne kadar öne sürülen mekanizmalar arasında; plazma Hcy ninin klirensinin azaldığı ve/veya plazmada yanlanma ömrünün arttığı (9), hepatik up-take yetersizliği, esansiyel kofaktör veya substratların kullanılabilirliğinin azaldığı (12) sirkülasyonda enzim inhibitörleri bulunduğu (14), ve bazı yayınlara göre remetilasyondaki azalma nedeniyle hiperhomosisteinemi olduğu şeklinde ortaya atılmış hipotezler mevcuttur (15).

SDBY hastalarında remetilasyondaki azaldan çeşitli faktörler sorumlu tutulabilir. Bunlardan en çarpıcı bulgu olarak stabil bir izotop tekniği kullanılarak yapılan bir çalışmada hemodiyaliz hastalarında Hcy'nin metionine dönüşümünün büyük oranda azalması gösterilebilir (16).

SDBY olan hastalarda hiperhomosisteinemi nedenini açıklamak için en çok kabul gören görüş azalmış folat ve/veya vit-B12 olduğu hipotezidir. En son araştırmaların tamamına yakını hiperhomosisteinemi ile vit-B12 arasında bir ilişki olmadığı yönünde olup (12-14) bizim sonuçlarımızla uyumludur. Bu hastalarda folat metabolizma bozukluğu ise hala tartışma konusudur. İlişki olduğunu savunan araştırmacılar hiperhomosisteinemiye folat düşüklüğünün eşlik ettiğini, folat tedavisi sonrasında homosistein düzeyinde değişen oranlarda anlamlı düşmeler olduğunu saptamışlar ve ESRD hastalarında homosistein düşürme tedavisi olarak yüksek doz folatın uygulanması gerektiğini savunmuşlardır (12-14). Ancak bu hastalara sadece folat içeren rejim uygulanmasının plazmada artmış olan Hcy düzeyinin normal düzeylere indirmeye yetmediğini bulmuşlardır (17,18). Bu hastalarda folat düşüklüğünün nedenini arayan bazı araştırmacılar da folatın transmembranöz transportunda yetersizlik olduğu görüşünü savunup kullanılan diyalizerin performansı ile yakın ilişkili olabileceğini öne sürmektedirler. Yüksek akım hızı ve yüksek geçirgenlikli diyalizerlerin kullanılması durumunda vitamin B12 ve folat

kaybının bu işlem sırasında arttığı bilinmektedir (19,20). Bizim hastalarımızda kullandığımız dializer ise konvansiyonel tipte olup böylesi yan etkileri son derecede düşüktür. Bu nedenle diyaliz uygulanan ESRD hastalarının bu yönden de ele alınmasının uygun olacağı görüşündeyiz.

SDBY hastalarında görülen hiperhomosisteinemi durumunun sadece üremi veya folat metabolizması ile ilişkili olmayıp aynı zamanda genetik olarak saptanan mutasyona uğramış bir MTHFR genotipi sonucunda gelişebileceği ve bu durumun böbrek hastalığının SDBY progresyonundan sorumlu olabileceğini öne süren bunun tam aksine bu enzim genotipinde herhangi bir değişiklik bulmadığını belirten araştırmacılar mevcuttur (13,14).

Bizim sonuçlarımız değerlendirildiğinde hiperhomosisteinemi varlığına rağmen vitamin B12 kontrol grubuna göre normal olması literatür ile uyumlu bulunmuştur. Folat düzeyinin ise homosistein ile ( $r = -0.423$ ,  $p = 0.001$ ), vit-B12'ye göre ( $r = -0.292$ ,  $p = 0.024$ ) çok daha anlamlı bir şekilde korelasyon göstermiş olması da beklenen bir bulgudur. Ancak çalışma grubumuzu oluşturan hastaların plazma folat konsantrasyonlarının normal sınırlarda olması ve bunun uygulanan diyaliz tipine göre bir değişiklik göstermemesi bizi bu hastalarda hiperhomosisteinemiye yönelik farklı bir değerlendirme yapmaya itmiştir. Nitekim bizim hastalarımız çalışma süremiz boyunca hiçbir vitamin tedavisi uygulanmamış oldukça homojen bir grubu temsil etmektedir.

HD ve PD uygulanan ESRD li 82 hastayı içeren bir grupta yapılan benzer bir çalışma ile tümünde Hcy düzeyi yüksek olan bu hastalarda, folat ve vit-B12 düzeylerinin kontrol grubu ile bir farklılık göstermediği bulunmuştur. Bu araştırmacılar iyi bir korelasyon olmasının bu hastalarda serum folat düzeyinin hiperhomosisteinemi üzerinde bir belirteç olduğu anlamına gelmediğini vurgulamaktadırlar (22).

Anwar ve ark.'nın 114 ESRD'li hastada yaptıkları bir başka çalışmada hiperhomosisteinemi-

nin görüldüğü saptanan tüm vakalarda rezidüel glomerular filtrasyon hızı (GFR) ölçütü olarak bakılan Sistatin C ile Kreatinin düzeylerinin hiperhomosisteinemi ile çok anlamlı bir korelasyon gösterdiğini saptayarak bunun bağımsız belirteç olduğu göz önüne alındığında hiperhomosisteineminin hem böbrek yetmezliğinin bir sonucu hem de tabloyu ağırlaştırıcı bir faktör olduğunu öne sürmüştür (14).

Yapılan yoğun araştırmalara rağmen kronik böbrek yetmezliğinde görülen hiperhomosisteineminin nedeni hala kesinlik kazanmamış olup renal veya ekstrarenal metabolizmasında yetersizlik nedeniyle mi yoksa üremik retansiyon toksinleri yoluyla mı oluştuğu bilinmemektedir. Homosistein düzeyi yükselmiş genel popülasyonda ve ESRD hastalarında homosistein artışına bağlı çeşitli toksik etki mekanizmaları söz konusudur. Homosistein hücreler için zararlıdır çünkü; 1- oksidatif stresi başlatır, 2- nitrik oksite bağlanır, 3- homosisteinlenmiş proteinler üretir 4- S-adenozil homosistein gibi moleküllerin akümüülasyonuna yol açar. S-adenozil homosistein biyolojik transmetilasyonların potent bir inhibitörüdür. Makromoleküllerin hipometilasyonu kronik böbrek yetmezliği ve üreminin olası fonksiyonel sonuçları olarak görülen ortak özelliklerdir (23). Gerçekten de homosistein artışının neden olduğu S-adenozil homosistein yüksekliğinin üremik hastalarda metilasyon reaksiyonlarını inhibe ettiği bulunmuştur (24). Üremik hastalarda hiperhomosisteineminin tedavisi için çeşitli öneriler ortaya atılmaktadır. Bu önerilerden biri olan vitamin B6 tedavisinin ve B12 tedavisinin yararı tartışmalı olup folat tedavisi ile Hcy düzeyinde en fazla %30 kadar düşüklük sağlayabildiği belirtilmektedir (25). Bu konudaki bir başka yaklaşımda transmetilasyon reaksiyonundaki azalmayı kompanse etmeye yönelik olarak hastalara MTHFR tedavisi uygulanmasının (15 mg/gün) oldukça iyi bir sonuç verdiği belirtilmektedir (26).

Sonuç olarak çalışmamızın sonuçları göstermektedir ki, folat ve Vit B12 düzeyinden

bağımsız olarak hiperhomosisteineminin ESRD hastalarında böbrek fonksiyon bozukluğu ile beraber ele alınması gerekli olup, diyaliz tedavisi gerektiren bu tip hastalarda homosistein yüksekliği ile ilişkili aterojenitede hemodiyaliz ve periton diyalizi benzer riske sahiptir ve diyaliz tekniği yönünden bir farklılık göstermemektedir. Bu konuda kesin yargıya varmadan önce, hastaların diyaliz öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılırken transmetilasyonla ilgili detaylı araştırmaya yönelik yeni bir çalışma planlanması gereği üzerinde durmaktayız. Üremik hastalarda yapılacak benzer çalışmaların hiperhomosisteinemi patogenezi ve tedavisine açıklık getireceği kanısındayız.

#### KAYNAKLAR

1. Finkelstein JD. Methionine metabolism in mammals. *J Nutr Biochem* 1990; 1: 228-237.
2. Nelson DL, Cox MM, Lehninger Principles of Biochemistry, Worth Publishers 2000, Third edition, Part III: Bioenergetics and Metabolism: Biosynthesis of amino acids, nucleotides, and related molecules; p: 831.
3. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia. *Am J Pathol* 1969; 56: 111-123.
4. Kang SS, Wong PW, Malinow MR. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nutr* 1992; 12: 279-298.
5. Welch GN. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1042-1050.
6. Moustapha A, Naso A, Nahlawi M, Gupta A, Artheat KL, Jacobsen DW. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation* 1998; 97: 138-41.
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Evaluation of precision performance of clinical chemistry devices- Second edition: Tentative Guideline. NCCLS document 1992, EP5-T2. NCCLS Villanova, Pennsylvania 190085.
8. Van Guldener C, Robinson K. Homocysteine and renal disease. *Semin Thromb Hemost* 2000; 2(3): 313-324.
9. Bergström J, Lindholm B. Malnutrition, cardiac disease and mortality: An integrated point of view. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 1-10.
10. Suliman ME, Qureshi AR, Barany P, Stenvinkel P, Jose C, Filho D, Anderstam B, Heimbürger O, Lindholm B, and Bergström J. Hyperhomocysteinemia, nutritional status, and cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 57: 1727-1735.
11. Mc Donalds SP, Whiting MJ, Tallis GA, Barbara JA. Relationship between homocysteine and related aminoacids in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2001; 55(6): 465-70.
12. Matthew EH, Braden JM, Floyd FS, Peter JB, Nairne WS-Douglas, Fung E, Parsons HG. Vitamin B12 decreases, but does not normalize, homocysteine and methylmalonic acid in end stage renal disease: A link with glycine metabolism and possible explanation of hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease. *Metabolism* 2003; 52(2): 168-172.
13. Anwar W, Gueant JL, Abdelmoutaleb I, Adjalla C, Gerard P, Erraess N, Moutabarrek A, Namour F. Hyperhomocysteinemia is related to residual glomerular filtration and folate but not to methylenetetrahydrofolate-reductase methionine synthase polymorphisms, in supplemented end stage renal disease patients undergoing hemodialysis. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39(8): 747-52.
14. de Meer K, van den Akker JT, Smulders Y, Stam F, Stehouwer CD, Finglas P. In vivo stable isotope measurements of methyl metabolism: application pathophysiology and interventions. *Food Nutr Bull* 2002; 23(3): 113-9
15. Dennis VW, Robinson K. Homocysteinemia and vascular disease in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 57: S11-S17.
16. Guldener C van, Kulik W, Berger R, Dijkstra DA, et al. Homocysteine and methionine metabolism in ESRD: A stable isotope study. *Kidney Int* 1999; 56: 1064-1071.
17. Van Guldener C, Janssen MJFM, Lambert J, et al. Folic acid treatment of hyperhomocysteinemia in peritoneal dialysis patients: No change in impaired endothelial function after long-term folic acid therapy. *Perit Dial Int* 1998; 18: 282-289.
18. Van Guldener C, Janssen MJFM, Lambert J, et al. No change in impaired endothelial function after long-term folic acid therapy of hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transp* 1998; 13: 106-112.
19. Jenette JC, Goldman ID. Inhibition of the membrane transport of folates by anions retained in uremia. *J Lab Clin Med* 1975; 86: 834-843.
20. Nutritional effect of dialysis therapy. Sanaka T. *Artificial Organs* 2003; 27(3) p: 224.
21. Miner SE. Clinical chemistry and Molecular Biology of Homocysteine metabolism: An Update. *Clin Biochem* 1997; 30: 189-201.
22. De Vecchi AF, Bamonti-Catena F, Finazzi S, Campolo J, Taioli E, Novembrino C, Colucci P, Accinni R, De Franceschi M, Fasano MA, Maiolo AT. Homocysteine, vitamin B12, and serum and erythrocyte folate in peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Perit Dial Int* 2000; 20(2): 169-73.

Demirtaş S. ve ark.

23. Perna AF, Ingrosso D, Lombardi C, Cesare CM, Acantora F, Satta S, De Santo NG. Homocysteine in uremia. American Journal of Kidney Diseases 2003; 41(3) Suppl- 1: pp s123-s126.
24. Perna AF, Ingrosso D, De Santo NG, Galletti P, Zappia V. Mechanism of erythrocyte accumulation of methylation inhibitor S-adenosylhomocysteine in uremia. Kidney Int 1995; 47: 247-253.
25. Sunder-Plassman G, Födinger M, Buchmayer H, et al. Effect of high dose folic acid therapy on hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients: Results of the Vienna Multicenter study. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 1106-1116.
26. Perna AF, Ingrosso D, De Santo NG, Galletti P, Zappia V. Metabolic consequences of folate induced reduction of hyperhomocysteinemia in uremia. J Am Soc Nephrol 1997; 8: 1899-905.

---

**Yazışma adresi:**

Dr. Selda Demirtaş  
İbn-i Sina Hastanesi, Acil Servis Laboratuvarı,  
Samanpazarı - Ankara  
Tel: 0 312 310 33 33/3193  
Fax: 0 312 310 63 71  
GSM: 0 535 304 90 74

---