T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

HOMOSİSTİNÜRİ TANILI HASTALARDA İNVAZİV OLMAYAN TANI YÖNTEMLERİ İLE ATEROSKLEROZUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Bahar ÇALIŞKAN

İstanbul-2008

T.C

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

HOMOSİSTİNÜRİ TANILI HASTALARDA İNVAZİV OLMAYAN TANI YÖNTEMLERİ İLE ATEROSKLEROZUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Bahar ÇALIŞKAN

(Tez Danışmanı: Prof. Dr. Gülden Gökçay)

İstanbul-2008

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca iyi bir hekim olma yolunda kendime örnek aldığım İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı sayın Prof. Dr. Türkan Ertuğrul başta olmak üzere, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü'nün tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,

Tez konumun belirlenmesi ve çalışmamın yürütülmesi ile ilgili her konuda yardımını gördüğüm, değerli görüş ve deneyimlerinden yararlandığım tez danışmanım sayın Prof. Dr. Gülden Gökçay'a,

Çalışma grubundaki olguların ekokardiyografik ve diğer sonografik incelemelerini yaparak görüş ve deneyimlerini benimle paylaşan, birlikte çalışmaktan her zaman zevk aldığım, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden, değerli ağabeyim sayın Doç. Dr. Hüseyin Oflaz'a,

Çalışmam ve eğitimim sırasında güler yüzlerini ve desteklerini eksik etmeyen sayın Prof. Dr. Mübeccel Demirkol ve Prof. Dr. Tolunay Baykal'a,

Çalışmam süresince yardımlarını esirgemeyen Beslenme ve Metabolizma poliklinik çalışanlarına,

Yanımda oldukları için kendimi şanslı saydığım tüm uzman doktor ve asistan doktor arkadaşlarıma,

Bana her zaman destek olan aileme,

Her konuda olduğu gibi, tezimin her aşamasında bana destek olan çok sevgili eşim Yaşar'a,

En içten duygularımla teşekkür eder, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Bahar Çalışkan

İÇİNDEKİLER

ŞEKİL LİSTESİ……..…..V

TABLO LİSTESİ……..VI

KISALTMALAR……..VII

ÖZET…….VIII

SUMMARY……XI

1. GİRİŞ VE AMAÇ……..1

2. GENEL BİLGİLER……...4

2.I. SÜLFÜRLÜ AMİNOASİTLERİN METABOLİZMASI……...4

2.I.A. CBS EKSİKLİĞİNE BAĞLI HOMOSİSTİNÜRİ (HOMOSİSTİNÜRİ TİP I, KLASİK HOMOSİSTİNÜRİ)……..6

2.I.A.1. Göz Bulguları…….....6

2.I.A.2. İskelet Sistemi Bulguları…….....7

2.I.A.3. Santral Sinir Sistemi Bulguları……....7

2.I.A.4. Damar Sistemi Bulguları…….....8

2.I.A.5. Genetik ve Patogenez……..9

2.I.A.6. Tanısal Testler…….....10

2.I.A.7. Prenatal Tanı……...11

2.I.A.8. Tedavi ve Prognoz……..11

2.I.B. METİL KOBALAMİN OLUŞUM KUSURUNA BAĞLI HOMOSİSTİNÜRİ (HOMOSİSTİNÜRİ TİP II)…….13

2.I.C. MTHFR KSİKLİĞİNE BAĞLI HOMOSİSTİNÜRİ (HOMOSİSTİNÜRİ TİP III)…….....14

2.I.C.1. Klinik Bulgular……..15

2.I.C.2. Genetik ve Patogenez……....17

2.I.C.3. Tedavi……18

2.II. ATEROSKLEROZ VE İNVAZİV OLMAYAN YÖNTEMLERLE BELİRLENMESİ…….....20
2.II.A. ATEROSKLEROZ……...20
2.II.A.1. Aterosklerozun Fizyopatolojisi……..20
2.II.A.2. Reaktif Hiperemi Kavramı…….....22
2.II.B.ATEROSKLEROZUN İNVAZİV OLMAYAN YÖNTEMLERLE BELİRLENMESİ …….....22
2.II.B.1. Karotis Arter İntima-Media Kalınlığı (İMK) Ölçümü…….....22
2.II.B.2. Brakiyal Arterin Akım Aracılı Vazodilatasyonu (Flow Mediated Vasodilation, FMD)…….....24
2.II.B.3. Ölçüm Tekniği…….....26

3. GEREÇ VE YÖNTEM……....29
3.I. GEREÇ……..29
3.II. YÖNTEM…….29
3.II.A. EPİDEMİYOLOJİK VE KLİNİK DEĞERLENDİRME…….....29
3.II.B. LABORATUVAR DEĞERLENDİRMELERİ……...…30
3.II.C. ENZİM ANALİZİ…….....30
3.II.D. EKOKARDİYOGRAFİK VE DİĞER SONOGRAFİK İNCELEMELER.....30
3.II.E. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME VE ETİK KURUL ONAYI…….....31

4. BULGULAR…….....32
4.I. HASTA VE KONTROL GRUBUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ…….....32
4.I.A. TEMEL EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLER……..….32
4.I.B. DİYET VE TEDAVİ ÖZELLİKLERİ…….....34
4.I.C. LABORATUVAR BULGULARI…….....34
4.I.D. EKOKARDİYOGRAFİK VE SONOGRAFİK BULGULAR……36
4.II. EBEVEYN VE EBEVEYN KONTROL GRUBUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ…….41
4.II.A. TEMEL EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLER……...41
4.II.B. DİYET VE TEDAVİ ÖZELLİKLERİ…….43
4.II.C. LABORATUVAR BULGULARI…….....43
4.II.D. EKOKARDİYOGRAFİK VE SONOGRAFİK BULGULAR……44

5. TARTIŞMA……...….49

6. SONUÇ VE ÖNERİLER…….…….….60

7. KAYNAKLAR…….…..64

8. ÖZGEÇMİŞ……..…….76

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Sülfürlü aminoasit metabolizması……..5
Şekil 2.2. Homosistein ve metiyoninmetabolizmasında MTHFR'nin rolü……14
Şekil 2.3. Brakiyal USG'nin şematik görünümü. Manşonun ve lineer probun yerleşimi…..26
Şekil 2.4. Brakiyal arterin longitüdinal ultrasonografik görünümü……27
Şekil 2.5. Brakiyal arterin bazal ultrasonografik görünümü……...27
Şekil 2.6. Brakiyal arterin hiperemi sonrası ultrasonografik görünümü…….28
Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubundaki olguların yaş gruplarına göre dağılımı…….33
Şekil 4.2. Hasta ve kontrol grubundaki olguların EF dağılımı……...36
Şekil 4.3. Hasta ve kontrol grubunda EF ile serum homosistein düzeyleri arasındaki korelasyon eğrisi…….37
Şekil 4.4. Hasta ve kontrol grubundaki İVRT değerlerinin dağılımı…….38
Şekil 4.5. Hasta ve kontrol grubundaki FMD değerlerinin dağılımı……..38
Şekil 4.6. Hasta ve kontrol grubunda homosistein ile FMD arası korelasyon eğrisi……..39
Şekil 4.7. Hasta ve kontrol grubundaki İMK değerlerinin dağılımı……...39
Şekil 4.8. Hasta ve kontrol grubunda karotis İMK ile homosistein düzeyleri arasındaki korelasyon eğrisi……...40
Şekil 4.9. Hasta ve kontrol grubunda FMD ile karotis İMK arasındaki korelasyon eğrisi...40
Şekil 4.10. Ebeveyn ve kontrol grubundaki olguların yaş gruplarına göre dağılımı……..43
Şekil 4.11. Ebeveyn ve kontrol grubundaki olguların EF dağılımı……44
Şekil 4.12. Ebeveyn ve kontrol grubundaki olguların IVRT değerlerinin dağılımı……...45
Şekil 4.13. Ebeveyn ve kontrol grubundaki FMD değerlerinin dağılımı……...46
Şekil 4.14. Ebeveyn ve kontrol grubundaki İMK değerlerinin dağılımı……46
Şekil 4.15. Ebeveyn grubundaki İMK ile homosistein değerlerinin korelasyon eğrisi……..47
Şekil 4.16. Ebeveyn ve kontrol grubundaki İMK ile homosistein değerlerinin korelasyon eğrisi……...47

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Endotel fonksiyon bozukluğu ile ilişkili risk faktörleri……..22
Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun temel epidemiyolojik özellikleri…….33
Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunun kan basıncı değerleri ve dakika nabız sayıları ……...34
Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar özellikleri…….....35
Tablo 4.4. Hasta grubunda diyet tedavisine uyum özelliklerine göre homosistein düzeyleri……..35
Tablo 4.5. Hasta grubunda ilaç tedavisine uyum özelliklerine göre homosistein düzeyleri....35
Tablo 4.6. Hasta ve kontrol grubunun ekokardiyografik ve sonografik özellikleri…….41
Tablo 4.7. Hasta grubunda ilaç tedavisine uyum özelliklerine göre homosistein ve FMD değerleri…….41
Tablo 4.8. Heterozigot homosistinüri taşıyıcısı olan ebeveynler ve kontrol grubunun temel epidemiyolojik özellikleri……..42
Tablo 4.9. Ebeveyn ve kontrol grubunun kan basıncı değerleri ve dakika nabız sayıları…...43
Tablo 4.10. Ebeveyn ve kontrol grubunun laboratuvar özellikleri……..…44
Tablo 4.11. Ebeveyn ve kontrol grubunun ekokardiyografik ve sonografik özellikleri……..48

KISALTMALAR

CBS : Sistatiyonin-β-Sentaz

FMD : Flow Mediated Dilation (Akıma bağlı dilatasyon)

İMK : İntima-Media Kalınlığı (IMT: Intima-Media Thickness)

EF : Ejeksiyon Fraksiyonu

IVRT : Isovolumetric Relaxation Time (İzovolümetrik genişleme süresi)

USG : Ultrasonografi

SVA : Serebrovasküler Atak

Mİ : Miyokard İnfarktüsü

MTHFR : 5,10-Metilentetrahidrofolat Redüktaz

THF : Tetrahidrofolat

IQ : Intelligence Quotient (Zeka seviyesi)

EEG : Elektroensefalogram

BT : Bilgisayarlı Tomografi

MR : Magnetik Rezonans

NADPH : Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat

TA : Tansiyon Arteriyel

SAM : S-adenozil Metiyonin

YD : Yenidoğan

PGI_2 : Prostasiklin

EDRF : Endothel Derived Relaxing Factor (Endotel kaynaklı gevşetici faktör)

NO : Nitrik Oksit

IVUS : İntravasküler Ultrasonografi

ÖZET

Homosistinüri otozomal resesif geçişli bir hastalık olup, trans-sülfürasyon basamağında görev alan sistatiyonin sentaz eksikliği ya da remetilasyon basamağında görev alan metiyonin sentaz aktivitesinde eksiklik, tetrahidrofolat metabolizma bozuklukları ya da kobalamin metabolizma bozuklukları sonucu gelişmektedir. Normal açlık plazma homosistein düzeyleri 5-15 μmol/L'dir. 16-30 μmol/L düzeyindeki artışlarda hafif, 31-100 μmol/L düzeyindeki artışlarda orta, >100 μmol /L düzeyindeki artışlarda ise yüksek homosistein seviyelerinden bahsedilir. Homosistinüriye neden olan hastalıklar içinde Sistatiyonin-β-Sentaz (CBS) eksikliğine bağlı homosistinüri en önemli olanıdır. Hiperhomosisteinemide özellikle dört organ ya da organ sistemi belirgin olarak etkilenir; göz (lens dislokasyonu), iskelet sistemi (osteoporoz, dolikostenomeli ve araknodaktili), damar sistemi (ateroskleroz, tromboemboli) ve santral sinir sistemi (mental gerilik, konvülziyon). Düşük metiyonin, yüksek sistin içeren diyet, piridoksin, folat takviyesi, betain ve antitrombotik tedavi ile hastalığın kliniğinde hafifleme sağlanabilir.

Günümüze kadar yapılmış pek çok çalışmada, hiperhomosisteineminin kardiyovasküler hastalık, ateroskleroz, arteriyel ve venöz tromboemboli gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilebileceği gösterilmiştir (1,2,3). İn vitro çalışmalarda, vasküler fonksiyon bozukluğu ve aterosklerozun, homosisteinin reaktif oksijen radikalleri oluşturan oto-oksidatif potansiyeli sonucu geliştiği gösterilmiştir (4). Asıl patoloji, artan kan akımına yanıt olarak normalde beklenen nitrik oksit salınımında ve/veya fonksiyon görmesindeki aksaklık olabilir. Diğer olası mekanizmalar arasında, damar düz kas hücrelerinde artış, ekstraselüler matriks değişimleri ve lipoprotein oksidasyonu sayılabilir. Ayrıca homosistein, endotel üzerine yaptığı tüm bu etkiler nedeni ile, trombin oluşumunu da dolaylı yoldan artırmaktadır.

Sağlıklı endotele sahip damarda artan kan akımına yanıt olarak vazodilatasyon gelişir. Aterosklerozun erken evrelerinde bu akım artışına bağlı gelişmesi beklenen dilatasyon (flow mediated dilation, FMD) bozulmuş olarak izlenir. Aterosklerozun erken evre bulgularından bir diğeri de damar intima-media kalınlığındaki (İMK) artıştır. Yüksek rezolüsyonlu B-mod ultrasonografi (USG) ile damar initma-media kalınlığı ve damarda akıma bağlı vazodilatasyon belirlenebilir.

Çalışmada, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Beslenme ve Metabolizma Polikliniğinden 1989-2007 yılları arasında homosistinüri tanısı ile izlenen ve tedavi edilmekte olan yaşları 10-34 yıl arasında değişen (ortalama: 21.4±7.8 yıl) 17

hasta ve bu hastalar ile yaş, ırk, cinsiyet ve ateroskleroz risk faktörleri açısından benzer olan, yaşları 11-34 yıl arasında değişen (ortalama: 21.5±7.8 yıl) sağlıklı 17 kontrolün brakiyal arter FMD ve karotis İMK'ları ölçüldü. Ölçüm öncesi her iki gruba da ekokardiyografik inceleme yapıldı.

Homosistein düzeyleri hasta grubunda (ortalama: 130.15 ± 62.36 µmol/L) kontrol grubuna (ortalama:11.99 ± 4.38 µmol/L) kıyasla belirgin yüksekti (p=0.000). Hasta ve kontrol grubunda brakiyal arterden ölçülen akıma bağlı dilatasyonun ortalama değerleri sırasıyla %5.66 ± 4.70 ve %13.79 ± 8.31 olup, gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.001). Homosisteinin erken aterogenez üzerine etkilerini gösteren damar İMK artışı hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgindi. Ortalama karotis İMK hasta grubunda 0.73 ± 0.11 mm, sağlıklı kontrollerde 0.46 ± 0.10 mm olup her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.000). Ekokardiyografik incelemeler, hasta grubuna ilişkin ortalama sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) değerinin normal sınırlarda olmakla birlikte, yine normal sınırlarda olan kontrol grubu ortalama EF değerine göre azalmış olduğunu gösteriyordu (ortalama EF değerleri hasta ve kontrol grubu için sırasıyla: %71.42±8.47 ve %77.47±4.14 idi; p=0.014). Kalbin diyastolik fonksiyonunun bir göstergesi olan izovolümetrik genişleme süresi (isovolumetric relaxation time, IVRT) ise hasta grubunda (ortalama 109.46±13.49 msn) kontrol grubu (89.00±7.14 msn) ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha uzun bulundu (p=0.003).

Çalışmanın ikinci bölümünde, yaşları 34-57 yıl arasında değişen (ortalama: 44.2±8.1 yıl) hasta grubundaki olguların 13 sağlıklı, zorunlu heterozigot ebeveyni ve bu ebeveynler ile yaş, ırk, cinsiyet ve ateroskleroz risk faktörleri açısından benzer olan ve çocuklarında hastalık bulunmayan, yaşları 34-57 yıl arasında değişen (44.4±7.7 yıl) 13 sağlıklı kontrolün brakiyal arter FMD ve karotis İMK'ları ölçüldü. Ölçüm öncesi her iki gruba da ekokardiyografik inceleme yapıldı.

Ebeveyn grubu homosistein düzeyleri (ortalama: 14.04 ± 7.11 µmol/L) ile sağlıklı kontrollerin homosistein düzeyleri (ortalama:11.04 ± 2.14 µmol/L) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına karşın (p=0.167), ebeveyn grubunda brakiyal arter FMD değerleri kontrol grubu değerlerine göre belirgin azalmıştı. Ortalama FMD değerleri ebeveyn ve kontrol grubunda sırasıyla % 5.79 ± 5.14 ve %10.17 ± 5.03 olup, arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p=0.038). Ortalama İMK değerleri ebeveyn grubunda 0.62±0.14 mm, kontrol grubunda ise 0.60±0.13 mm olup arada istatistiksel açısından anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.705). Ekokardiyografik bulgular değerlendirildiğinde ebeveyn ve kontrol grupları için EF değerleri sırasıyla %73.11±5.81 ve %75.92±6.59 iken IVRT değerleri

sırasıyla 111.12±11.35 msn ve 106.50±5.66 msn olup her iki değer açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (EF için p=0.259, IVRT için p=0.265).

Çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde, kontrol grubundaki olgulara kıyasla azalmış FMD ve artmış karotis İMK değerlerine sahip homosistinüri hastalarında erken aterosklerotik değişikliklerin başlamış olduğu söylenebilir. Hasta grubundaki artmış IVRT değerleri kalbin diyastolik fonksiyonlarında, normal sınırlarda olmakla birlikte sağlıklı kontrollere göre azalmış EF değerleri ise kalbin sistolik fonksiyonlarında bozulmanın birer göstergesi olarak yorumlanabilir. Ebeveyn grubundaki olgular ile hastalık açısından taşıyıcı olmayan sağlıklı kontrollerin serum homosistein düzeyleri benzer olmasına karşın FMD değerlerinin ebeveyn grubunda daha düşük saptanması, bu bireylerde hastalığı taşıyor olmanın bir sonucu olarak vasküler yapının aterosklerotik değişikliklerden etkilenmeye başlamış olduğunun bir göstergesidir. Diğer sonografik bulgular (IVRT, EF) değerlendirildiğinde, ebeveyn grubu ve kontrol grubundaki olguların kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonları açısından benzer oldukları görülmüştür.

SUMMARY

Homocystinuria is an autosomal recessive inherited metabolic disease, due to the deficiency of either cystathionine synthase enzyme in the transsulfuration step or methionine synthase enzyme in the remethylation step or due to the inborn errors of tetrahydrofolate metabolism or cobalamine metabolism. Homocysteine values in fasting subjects between 5-15 μmol/L, 16-30 μmol/L, 31-100 μmol/L and >100 μmol/L are considered as normal, mildly elevated, moderate and high, respectively. Homocystinuria due to Cystathionine-β-Synthase (CBS) deficiency (classic homocystinuria) is the most common type among homocystinurias. Four type of organs or organ systems are seriously affected by hyperhomocysteinemia; the eye (lens dislocation), the skeletal system (osteoporosis, dolicostenomelia and arachnodactilia), vascular system (atherosclerosis, thromboembolism) and central nervous system (mental retardation, convulsion). Low dietary methionine and high dietary cysteine, pyridoxine and folate supplementation, betaine and antithrombotic therapy may work for clinical improvement.

Recent studies have shown that hyperhomocysteinemia can be considered as an independent risk factor in the development of premature cardiovascular disease, atherosclerosis, arterial and venous thromboembolism. In vitro studies, it has been observed that the auto-oxidative potential of homocysteine causing reactive oxygen radicals can promote vascular dysfunction and atherosclerosis. A key abnormality may be impaired release and/or action of nitric oxide in response to increased blood flow. Other possible mechanisms include smooth muscle cell proliferation, extracellular matrix modification and lipoprotein oxidation. Besides, through its effects on endothelium, homocysteine enhances thrombin production indirectly.

In response to increased blood flow, vasodilatation is observed in a blood vessel with a healthy and properly functioning endothelium. In the early stages of atherosclerosis this flow mediated vasodilatation (FMD) is impaired. Another predictive, early sign of atherosclerosis is the increased intima-media thickness (IMT) of arterial wall. Flow mediated dilation and intima media thickness of the vessel can be determined with a high resolution B-mode USG.

In this study, FMD of brachial arteries and carotid IMT of 17 patients with an age range of 10-34 years (mean age 21.4±7.8), followed at Pediatric Nutrition and Metabolism Department, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, with the diagnosis of homocystinuria between the years 1989-2007 and 17 healthy controls (mean age: 21.5±7.8; range: 11-34 years) whose ages, genders, ethnic groups and risk factors for atherosclerosis are

smilar to those of the patients were evaluated. Before that, echocardiographic assessment had been performed to each group.

Plasma homocysteine levels of the patient group (mean:130.15 ± 62.36 µmol/L) were significantly higher than the levels observed in control group (mean:11.99 ± 4.38 µmol/L) (p=0.000). The mean brachial artery FMD values of the patient and control groups were %5.66 ± 4.70 and %13.79 ± 8.31 respectively and the difference between groups was statistically significant (p=0.001). IMT was increased in the carotid artery of subjects with homocystinuria indicating the contribution of homocysteine to early atherogenesis. The mean carotid IMT of the patient group was determined as 0.73 ± 0.11 mm which was significantly higher than the mean value of the control group. The mean value for healthy controls was 0.46 ± 0.10 mm (p=0.000). The results of echocardiographic assessment showed that the left ventricle ejection fraction (EF) determined in the patient group was in the normal range but decreased when compared to the control group which also had a mean value within the normal range (mean EF values were: %71.42±8.47 and %77.47±4.14 for patients and controls respectively; the difference was statistically significant: p=0.014). Isovolumetric relaxation time (IVRT), an indicator of the diastolic function of heart was found longer in patient group (mean: 109.46±13.49 msn) when compared to control group (mean: 89.00±7.14 msn) and the difference was statistically significant (p=0.003).

In the second part of the study, FMD of brachial arteries and carotid IMT of 13 healthy obligatory heterozygous parents of our homocystinuria patients with an age range of 34-57 (mean age 44.2±8.1 years) and 13 healthy controls (mean age: 21.5±7.8 years; range: 11-34 years) whose children are healthy and whose ages, genders, ethnic groups and risk factors for atherosclerosis are similar to those of the heterozygous parents, were evaluated. Also echocardiographic assessment had been performed to each group.

Altough there was not a statistically significant difference (p=0.167) in plasma homocysteine levels between the heterozygous parents (mean: 14.04 ± 7.11 µmol/L) and healthy controls (mean: 11.04 ± 2.14 µmol/L), the FMD values of the heterozygous parents were reduced compared with control subjects' values. The mean FMD values of heterozygous parents and healthy controls were % 5.79 ± 5.14 and %10.17 ± 5.03 respectively and the difference between groups was statistically significant (p=0.038). The IMT values of the two groups were similar, 0.62±0.14 mm and 0.60±0.13 mm for parent and control groups respectively (p=0.705). The results of echocardiographic assessment showed that the mean EF values were %73.11±5.81 and %75.92±6.59 while the IVRT values were 111.12±11.35 msn and 106.50±5.66 msn for parent and control groups respectively. There was not a statistically

significant difference in EF and IVRT values between the two groups. ($p=0.259$ for EF and $p=0.265$ for IVRT).

The results of this study showed that patients with the diagnosis of homocystinuria have reduced values of FMD and increased values of carotid IMT compared with healthy controls indicating the presence of premature atherosclerotic vascular disease. Increased values of IVRT and decreased values of EF determined in the patient group can be interpreted as the diastolic and systolic dysfunctions of heart respectively. Although the plasma homocysteine levels of parent and control groups were similar, the FMD values of the parents were reduced compared with control subjects' values indicating atherosclerotic vascular disease as a result of heterozygosity. Other sonographic results concerning IVRT and EF showed that the diastolic and systolic functions of heart were similar in parent and control groups.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Transsülfürasyon yolunda esansiyel bir aminoasit olan metiyoninden metil grubu ilavesi ile sentezlenen homosistein sülfür içeren bir aminoasit olup artmış serum konsantrasyonlarının (hiperhomosisteinemi, >15 μmol/L) kardiyovasküler hastalık riski ile doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir (1). Homosistinüri otozomal resesif geçişli, farklı enzim eksikliklerine bağlı bir hastalık olup, trans-sülfürasyon basamağında görev alan sistatiyonin sentaz eksikliği ya da remetilasyon basamağında görev alan metiyonin sentaz aktivitesinde eksiklik, tetrahidrofolat metabolizma bozuklukları ya da kobalamin metabolizma bozuklukları sonucu gelişmektedir.

Günümüze kadar yapılmış pek çok çalışma, artmış serum homosistein düzeylerinin kardiovasküler hastalık riski ve ateroskleroz gelişimi ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (2,3). Hiperhomosisteinemide vasküler hasara neden olan patofizyolojik mekanizmalar halen tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte bu mekanizmaları açıklamaya yönelik yapılan in vitro çalışmalarda, aterotromboz ve vasküler fonksiyon bozukluğunun, homosisteinin reaktif oksijen radikalleri oluşturan oto-oksidatif potansiyeli sonucu geliştiği gösterilmiştir (4). Homosistein yüküne bağlı artmış oksidatif stres nedeni ile majör vazodilatör olan nitrik oksitin (NO) bioyararlılığı azalmakta, hücre membranlarında ve dolaşan lipoproteinlerdeki lipitler peroksidasyona uğramakta, trombosit aktivasyonu tetiklenerek koagülasyona eğilim artmaktadır (5,6). Takip eden süreçte elastik duvar özellikleri bozulmakta, intima ve media kalınlaşması olmakta (düz kas hücre proliferasyonu ve disfonksiyonu sonucu), matriks modifikasyonu gerçekleşmekte ve fibrinolitik sistem disfonksiyonu da tabloya eklenmektedir (6). Heterozigot bireylerde genellikle normal serum homosistein düzeyleri mevcut olup bu bireylerde vasküler patolojilerde artış olup olmadığı konusunda araştırmalar sürmektedir (1). Celermajer ve arkadaşlarının (7) yapmış olduğu bir çalışmada homozigot homosistinüri tanısı ile takip edilmekte olan 9 çocukta vasküler disfonksiyonun varlığı gösterilmiş ancak bu çocukların zorunlu heterozigot ebeveynlerinde vasküler patolojilerde normal popülasyona kıyasla herhangi bir artış saptanmamıştır. Ancak bu çalışmada konuyla ilgili ileri klinik araştırmaların gerekliliği de vurgulanmıştır.

Damar içersindeki kan akımında ani artışa yanıt olarak damar duvarının dilatasyonu reaktif hiperemi olarak adlandırılmaktadır. Sağlıklı bir endotelin vazodilatasyon yapabilme yeteneği ile doğrudan ilişkili olan bu durum, aterosklerozun erken evrelerinde henüz daha plak oluşumu yokken dahi bozulmuş olarak izlenmektedir (8). Bu vazodilatasyon yanıtının

ölçümü ile, hiperhomosisteinemi gibi risk faktörlerinin varlığında, aterosklerozu, konvansiyonel yöntemlerle saptanabilir aşamaya gelmeden tanımak ve erken tedavi girişiminde bulunmak mümkün olmaktadır (9).

Yüksek rezolüsyonlu B-mod eksternal vasküler USG ile brakiyal arterin artmış kan akımına bağlı olarak lümen genişliğindeki artış, böylece endotelin vazodilatasyon yapabilme kapasitesi ölçülebilmekte, homosistein gibi endotele hasar verebilecek risk faktörlerinin varlığında azalmış vazodilatasyon saptanarak henüz aterosklerotik damar değişiklikleri ortaya çıkmadan erken vasküler hasar belirlenebilmektedir (10,11). Damarı korumaya yönelik yapılan tedavilerin etkinliğinin izleminde de brakiyal arter USG güvenilir ve uygulaması kolay bir yöntem olarak kullanım alanı bulmaktadır (9). Günümüze kadar yapılmış olan pek çok çalışmada, koroner arter hastalığı invaziv yöntemlerle kanıtlanmış kişilerde geçmişte brakiyal arterden ölçülen, kan akımı artışına yanıt olarak gerçekleşmesi beklenen vazodilatasyonun bozuk olduğu gösterilmiştir (12,13).

Erken aterosklerotik değişikliklerden bir diğeri de arter duvar kalınlığının artışıdır (14). Yüksek rezolüsyonlu B-mod eksternal vasküler USG ile karotis İMK ölçülerek aterotrombotik patolojiler açısından yüksek riskli hastaları belirlemek mümkün olmaktadır (10,14). Bu yöntem, serum homosistein düzeyi yüksek bireylerde, brakiyal arterde artmış kan akımına bağlı dilatasyon yanıtının ölçümü ile birlikte kullanıldığında, vasküler disfonksiyonu göstermede oldukça duyarlı duruma gelmektedir (15).

Bu çalışmanın amacı, homozigot homosistinüri hastaları ve heterozigot olarak hastalığı taşıyan ebeveynlerinde artmış kardiyovasküler riskin, farklı bir yöntem olan yüksek rezolüsyonlu B-mod eksternal brakiyal arter USG ve karotis İMK ölçmeye yönelik yüksek rezolüsyonlu B-mod karotis USG ile gösterilmesidir. Bu inceleme yöntemi, son zamanlarda uygulanan ve güvenilirliği gittikçe artan, ucuz, kolay ve tekrarlanması olası bir yöntemdir (9,11). Bu sayede rutin poliklinik kontrollerinde serum homosistein düzeyleri ölçülerek izlenen homosistinüri tanılı hastaların vasküler fonksiyonları aterosklerotik değişimler açısından erken dönemde değerlendirilebilecek, trombotik komplikasyonlar açısından yüksek riskli hastalar saptanabilecek, serum homosistein düzeylerini azaltmaya yönelik tedaviler riskli hasta bazında değiştirilebilecek ve hastaların vasküler iyileşme açısından uygulanan tedavilere yanıtları izlenebilecektir. Ayrıca homosistinüri açısından heterozigot olan ebeveynler de İTF Kardiyoloji ABD polikliniğinde değerlendirildikten sonra, bu kişilere de yüksek rezolüsyonlu B-mod eksternal brakiyal arter USG'u ve karotis intima-media kalınlığını ölçmeye yönelik yüksek rezolüsyonlu B-mod karotis USG'u yapılması planlanmıştır. Böylelikle bu bireylerde, hastalığı heterozigot olarak taşıyor olmanın

kardiyovasküler hastalık riskini artırıp artırmadığı konusunda da bilgi edinilebilecektir. Risk artışı belirlenen ebeveynler İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğinden izleme alınacaklardır.

2. GENEL BİLGİLER

Homosistinüri ilk kez 1962 yılında, Carson, Neill ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (16,17). İki yıl sonra Mudd ve arkadaşları enzimatik kusuru göstermişlerdir (18). 39 yıl önce Mc Cully (19), plazma homosistein düzeyi ile aterosklerotik vasküler hastalıklar arasındaki ilişkiye dikkat çekerek hiperhomosisteineminin aterosklerotik damar hastalığına neden olabileceğini bildirmiştir.

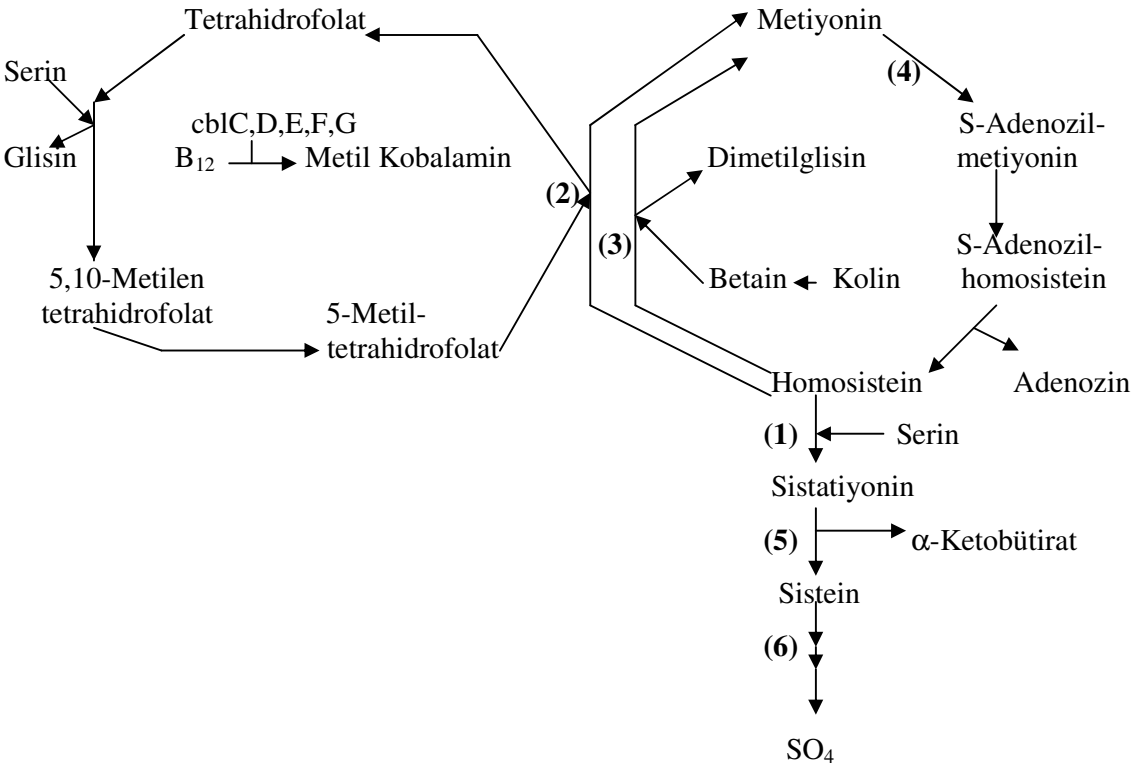
Homosistein insan vücudunda üretilen ve pek çok maddenin yapımında kullanılan, sülfür içeren bir aminoasittir. Beslenme ile alınan metiyoninin metabolizması sırasında ara ürün olarak oluşmaktadır. Hücresel homosistein metabolizması, metiyoninin kullanılabilirliğine, homosisteinin metiyonine remetilasyonu ve sisteine transülfürasyonuna bağlıdır. Birçok vitamin metiyonin ve homosistein metabolizmasında kofaktör ve substrat fonksiyonu görmektedir. Folik asit ve B_{12} vitamini, 5,10-metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) ve metiyonin sentaz enzimleri tarafından katalize edilen metabolik yollarda düzenleyici olarak görev alırlar. B_6 vitamini ise CBS için kofaktördür. Normal açlık plazma homosistein düzeyleri 5-15 μmol/L'dir. 16-30 μmol/L düzeyindeki artışlarda hafif, 31-100 μmol/L düzeyindeki artışlarda orta, >100 μmol/L düzeyindeki artışlarda ise yüksek homosistein seviyelerinden söz edilir (20). Ortalama plazma homosistein düzeyi kadınlarda erkeklere oranla daha düşük olup yaşla birlikte özellikle menapoz sonrasında artış göstermektedir (21). Çocuklarda ise homosistein düzeyleri erişkinlere göre hafif düşüktür (22,23).

Hiperhomosisteinemi kalıtsal geçişli metabolizma hastalıkları sonucu oluşabileceği gibi, hipotiroidizm, böbrek fonksiyon bozukluğu, sistemik lupus eritamatozus, nikotinik asit, teofilin, metotraksat ve L-Dopa gibi ilaç tedavileri sırasında da gözlenebilir (24).

2.I. SÜLFÜRLÜ AMİNOASİTLERİN METABOLİZMASI

Metiyonin, homosistein ve sistein, metilasyon döngüsü ve transsülfirasyon yolu ile birbirlerine bağlıdırlar (Şekil 2.1). Metiyoninin homosisteine dönüşümünü metiyonin S-adenoziltransferaz enzimi katalizler. Böylelikle birçok transmetilasyon reaksiyonunda metil vericisi olarak görev yapan S-adenozilmetiyonin oluşur. Bir sonraki aşamada, daha sonra adenozin ve homosistein olarak ayrışacak olan S-adenozilhomosistein oluşur. Çeşitli faktörlerin etkisi altında, mevcut homosisteinin %50'si tekrar metiyonine dönüştürülür. Bu geri dönüşüm basamağında, B_{12} vitaminine bağımlı 5-metil tetrahidrofolat (THF)-homosistein

metil transferazın katalizlediği reaksiyonla 5-metil THF ya da betain-homosistein metil transferazın katalizlediği reaksiyonla betain metil vericisi olarak görev yapar. B_6 vitaminine bağımlı CBS enziminin rol aldığı reaksiyonda homosistein serin ile birleşerek sistatiyonini oluşturur. Sistatiyonin ise bir başka B_6 vitaminine bağımlı enzim olan γ-sistatyonaz aracılığı ile sistein ve α-ketobütirata dönüşür. Transsülfirasyon yolunun son basamağında molibden kofaktör bağımlı sülfit oksidaz enzimi ile sülfit sülfata dönüştürülür.



Şekil 2.1. Sülfürlü aminoasit metabolizması. **1**, Sistatiyonin β-sentaz; **2**, 5-metiltetrahidrofolat homosistein metiltransferaz; **3**, Betain-homosistein metiltransferaz; **4**, Metiyonin adenoziltransferaz; **5**, γ-sistatyonaz; **6**, Sülfit oksidaz

Metiyonin katabolizması sırasında oluşan homosisteinin büyük çoğunluğu remetilasyon ile tekrar metiyonine dönüşür. Metiyoninin sisteine ve sisteinin inorganik sülfata oksidasyonuna kadar olan basamaklarda birçok bozukluk tanımlanmıştır. CBS eksikliği bunlar arasında en önemli olanıdır. Özellikle dört organ ya da organ sistemi bu enzim

eksikliğinden belirgin olarak etkilenir; göz (lens dislokasyonu), iskelet sistemi (dolikostenomeli ve araknodaktili), damar sistemi (tromboemboli) ve santral sinir sistemi (mental gerilik, serebrovasküler hadiseler). Düşük metiyonin, yüksek sistin içeren diyet, piridoksin, folat ve betainin farklı kombinasyonları ve antitrombotik tedavi ile hastalığın kliniğinde hafifleme sağlanabilir. Metiyonin adenoziltransferaz eksikliği ve γ-sistatyonaz eksikliği genellikle tedavi gerektirmez. İzole sülfit oksidaz eksikliği (ağır formunda) dirençli konvülziyonlar, lens dislokasyonu ve erken ölüm ile sonuçlanır. Tablonun etkin bir tedavisi yoktur.

Normalde homosistein plazma ve idrarda eser miktarda bulunur. Hiperhomosisteinemi ve homosistinürinin üç majör formu tanımlanmıştır. Klinik bulgular her üç grupta da benzerlik gösterir.

2.I.A. CBS EKSİKLİĞİNE BAĞLI HOMOSİSTİNÜRİ (HOMOSİSTİNÜRİ TİP I, KLASİK HOMOSİSTİNÜRİ)

Metiyonin metabolizmasının en sık görülen kalıtsal bozukluğudur. Vücut sıvılarında artmış homosistein ve metiyonin düzeyleri tanısal laboratuvar bulgularını oluşturur. Plazmada sistin yok ya da çok az miktardadır. Etkilenmiş kişilerin yaklaşık % 40'ında rezidüel enzim aktivitesi mevcuttur. Bu kişiler yüksek doz B_6 tedavisine yanıtlı olup tedaviye yanıtsız bireylere göre daha hafif klinik bulgular gösterirler.

Hasta bireyler doğumda normaldirler. Süt çocukluğu döneminde büyüme gelişme geriliği gibi bazı spesifik olmayan klinik bulgulara rastlanabilir. Tanı genellikle üç yaşından sonra, lens subluksasyonu (lens ektopisi) gelişince konur. Göz, iskelet sistemi, santral sinir sistemi ve damar sistemi tipik olarak etkilenmiştir. Tanı için fitohemaglütinin ile uyarılmış lenfositlerde, fibroblast kültüründe ya da karaciğer biyopsi materyalinde enzim analizi yapılabilir. Koryonik villus biyopsi materyali ya da amniyotik hücre kültüründe enzim analizi ile prenatal tanı gerçekleştirilebilir. Farklı ailelerde farklı tiplerde mutasyonlara rastlanmaktadır.

2.I.A.1. Göz Bulguları:

Lens dislokasyonu, miyopi ve glokom sıkça görülen karakteristik göz bulgularıdır. Tablo retinal ayrışma ve dejenerasyon, optik atrofi ve katarakta kadar ilerleyebilir. Miyopi lens dislokasyonunu kolaylaştırır. Lens dislokasyonu tedavi görmeyen hastaların yaşamlarının ilk birkaç yılı içerisinde gelişir ve dördüncü dekadın sonunda neredeyse hastaların tamamında

saptanır. 38 yaşına gelen hastaların yalnızca %3'ünde her iki lens de olması gereken yerdedir. Bu bulgu çoğunlukla tanıya götüren ipucudur. Kimi zaman hastalığın yegane klinik bulgusu olarak karşımıza çıkar. Marfan sendromunda görülenin aksine lensdeki dislokasyon çoğunlukla aşağı doğrudur. Lens ektopisi geliştikten sonra baş ve göz hareketlerini takiben irisde titreme (dans eden iris) belirgin duruma gelebilir. Lensin ön kamaraya doğru yer değiştirmesi nedeniyle papiller blok ve buna bağlı glokom gelişebilir. Elektron mikroskopi, kısmi olarak kırılmış zonüller, anormal zonüler bağlantılar ve süngersi kapsüler yapının varlığını gösterir (25). Hasta kişilerde ailenin diğer bireylerine kıyasla iris, saç ve cilt rengi daha açık olabilir.

2.I.A.2. İskelet Sistemi Bulguları:

Çocukluk çağı sonrasında hemen hemen tüm hastalarda osteoporoza rastlanır. Skolyoz, vertebrada çökme kırıkları ve diğer patolojik kırıklara eğilim artar (26,27). Marfan sendromunda görülen dolikostenomeli bu hastalarda da mevcuttur. Özellikle diz eklemi çevresindeki metafiz ve epifizlerde genişleme dikkat çeker. 2-5. metakarpların boylarının genişliklerine oranı olarak ifade edilen metakarpal indeksin 8.5 üzerinde olması ile karakterize araknodaktili bulgusu hastaların yarısında izlenir. Diğer kemik deformiteleri arasında genu valgum, pes kavus, pektus karinatum ya da ekskavatum sayılabilir. Marfan sendromunda izlenen eklem laksitesinin aksine bu hastalarda özellikle ekstremite eklemlerinde hareket kısıtlılığı mevcuttur. Anormal radyografi bulguları arasında intervertebral disklerde bikonkavite ve yassılaşma, el ve ayak kemiklerinin metafizlerinde dikensi çıkıntılar, karpal kemiklerde genişleme ve 4. metakarp kısalığı sayılabilir.

2.I.A.3. Santral Sinir Sistemi Bulguları:

Santral sinir sitemi bulguları sık ve değişkendir. Bunun nedeni büyük çoğunlukta santral sinir sistemini besleyen damarların hastalığın neden olduğu trombotik süreçten etkilenmesine bağlanmaktadır.

İlerleyici mental gerilik sık olup normal zeka gelişimi de bildirilmiştir. B_6 vitaminine yanıtlı hastalarda ortalama IQ değeri 78 iken, yanıtsız hastalarda bu değer ortalama 64 olarak saptanmıştır (28). Etkilenmiş hastaların yarısından fazlasında psikiyatrik bozukluklar ve davranış sorunları gözlenir. Şizofreni, depresyon ve kişilik bozukluklarına rastlanabilir (29). Yine santral sinir sistemi bulguları olan hastaların %20'sinde EEG'de anormal aktivitenin gösterildiği konvülziyonlara rastlanır. Pek çok hastada geçici ya da kalıcı hemipleji ile

sonuçlanan tipik inme tablosu izlenir. Hastaların az bir kısmında fatal distoniye ilerleyen spazmotik tortikollis gözlenebilir (29,30).

Serebrovasküler hastalık ortaya çıkana kadar BT ve MR görüntüleri normal olabilir. Papilödemi olan ya da olmayan, hemiparezi ile gelen hastalarda, görüntülemelerde infarkt bulgularına rastlanabilir. Serebral venöz ve dural sinüs trombozları BT ile görüntülenip dijital substraksiyon anjiyografi ile kanıtlanabilir (31). Nöropatolojik incelemeler, damar tıkanıklıklarını, eski ve yeni trombüs oluşumlarını, süngersi dejenerasyon ve nöron kaybını göstermiştir (32,33). 18 yaşında distoni ile kaybedilen bir hastada ise beyin histolojisi normal saptanmıştır (34).

2.I.A.4. Damar Sistemi Bulguları:

Vücudun tüm bölümlerindeki arter ve venlerde gelişen tromboembolik komplikasyonlar hastalığın mortalite ve morbiditesinin en önemli nedenidir. Tromboflebit ve pulmoner emboli, beyini besleyen damarlarda tıkanıklıklar sık görülen vasküler hadiselerdir. Bu damar hastalıkları sonucunda optik atrofi, paralizi, konvülziyonlar, kor pulmonale, renal infarktlara bağlı ciddi hipertansiyon gözlenebilir. Özellikle karotis ve renal arterler gibi büyük ve orta boy arterlerdeki tromboz, hastalığa bağlı ölümlerin sık görülen bir nedenidir. İskemik kalp hastalığı nadir görülen bir komplikasyondur. Bir araştırmada 147 hastanın üçte birinde serebrovasküler hastalık saptanmış, bu vakalarında %32'sinde inme gözlenmiştir (28). Aynı çalışmadaki hastaların on tanesinde miyokard infarktüsü (Mİ), %11'inde periferik arter tıkanıklığı, %51'inde periferik venöz tıkanıklık ve %32'sinde pulmoner emboli gözlenmiştir. Cerrahi operasyon sonrasında tromboembolik hadiselerde artış izlenebilir (35).

Hiperhomosisteinemide vasküler hasara neden olan patofizyolojik mekanizmalar halen tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte bu mekanizmaları açıklamaya yönelik yapılan in vitro çalışmalarda, aterotromboz ve vasküler fonksiyon bozukluğunun, homosisteinin reaktif oksijen radikalleri oluşturan oto-oksidatif potansiyeli sonucu geliştiği gösterilmiştir (4). Homosistein yüküne bağlı artmış oksidatif stres nedeni ile majör vazodilatör olan nitrik oksitin (NO) biyoyararlılığı azalmakta, hücre membranlarında ve dolaşan lipoproteinlerdeki lipitler peroksidasyona uğramakta, trombosit aktivasyonu tetiklenerek koagülasyona eğilim artmaktadır (5,6). İzleyen süreçte elastik duvar özellikleri bozulmakta, intima ve media kalınlaşması olmakta (düz kas hücre çoğalması ve disfonksiyonu sonucu), matriks değişimleri gerçekleşmekte ve fibrinolitik sistem disfonksiyonu da tabloya eklenmektedir (6). Plazma homosistein düzeyindeki ufak artışların bile erken vasküler hastalığın gelişiminde rol oynadığına dair kanıtlar bulunmaktadır (36,37). Doppler ekokardiyografi tekniği gibi invaziv

olmayan yöntemler kullanılarak, henüz belirtiler ortaya çıkmadan damarlardaki anormallikler saptanabilir (38). İleri dönemde damar patolojileri anjiyografik olarak gösterilebilir.

Homosisteinin bağ dokusuna olan ilgisi (kollajen yapısında anormal çapraz bağlanmaya neden olur) nedeni ile özellikle aort ve mitral kapakların yapısında bozulma ve kapak yetersizlikleri de izlenebilir.

2.I.A.5. Genetik ve Patogenez:

CBS eksikliği otozomal resesif geçişlidir. İrlanda ve İngilterede 1/50000, Japonyada 1/1000000, tüm dünya genelinde 1/200000-300000 sıklıkta görülür. Enzim düzeyindeki eksiklik fibroblast ve lenfosit kültürlerinde ya da karaciğer dokusunda gösterilebilir. Enzim 63 kD ağırlığında bir tetramer olarak sentezlendikden sonra proteolitik aktiviteye uğrayarak 48 kD boyutuna indirgenir (39). Hasta bireylerden elde edilen fibroblastlar üç gruba ayrılabilir; hiç rezidüel enzim aktivitesi olmayanlar, B_6 vitaminine karşı normal afiniteye sahip azalmış enzim aktivitesi olanlar ve B_6 vitaminine karşı belirgin azalmış afiniteye sahip rezidüel enzim aktivitesi olanlar (40). Kurala uymayan durumlar olmakla birlikte, mevcut rezidüel enzim aktivitesi nedeni ile vakaların %50'sinin in vivo B_6 vitaminine yanıtlı olduğu bilinmektedir. Enzimin, koenzimi olan B_6 vitamini dışında, homosistein ve serin için ayrı bağlanma bölümleri bulunur. S-adenozilmetiyonin (SAM) ve hem, enzimin aktivatörleridirler (41,42).

CBS geni insanda 21. kromozomun uzun kolunda yerleşmiştir. Günümüze kadar 130'dan fazla mutasyon tanımlanmıştır (43). Bazı hastalarda, aynı allel üzerinde iki farklı mutasyon olabilmektedir. B_6 vitaminine yanıtlı olmak gibi klinik ve biyokimyasal değişkenliklerin ise özgül mutasyonlar tarafından belirlendiği bilinmektedir.

Yine lenfosit, fibroblast ve karaciğer hücrelerinde yapılacak CBS enzim analizi ile heterozigotluk belirlenebilir ancak bu yöntemle taşıyıcı ve kontrollerin ayrımında sorun yaşanabilir (44). Taşıyıcıların %90'ında metiyonin yüklemesi sonrası oluşan maksimum plazma homosistein düzeylerinin ölçümü ile ayrım kolaylaşabilir (45). Ayrıca moleküler analiz ile heterozigotlar ve en sık görülen CBS mutasyonları rahatlıkla saptanabilir.

CBS eksikliği, dokularda metiyonin, homosistein ve bu moleküllerin S-adenozil türevlerinin birikimine, sistatiyonin eksikliği ve düşük sistein düzeylerine neden olur. Homosisteinin -SH grubu, kolaylıkla bir diğer homosistein molekülünün ya da diğer bazı moleküllerin -SH grubları ile reaksiyona girerek, homosistin, homosistein-sistein disülfit karışımı ya da proteine bağlı homosistein gibi disülfit bileşimleri oluşumuna neden olur. Biriken homosistein idrarda büyük oranda atılır. Yenidoğan tarama programları kanda artmış metiyonin düzeylerini saptamaya yönelik geliştirilmiştir (46).

Yaygın damar hasarı ve tromboembolik komplikasyonlar gibi pek çok klinik bulgunun ortaya çıkmasından homosistein birikiminin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Metiyonin birikiminin olmadığı, remetilasyon yolundaki patolojilere bağlı gelişen hiperhomosisteinemide de benzer klinik tabloların ortaya çıkması, sorumlu molekülün homosistein olduğu kanısını güçlendirmektedir (47). Tromboemboli, hiperhomosisteinemi nedenli trombosit, endotel hücresi ve pıhtılaşma faktörü fonksiyon bozukluklarının son aşaması olarak düşünülmelidir. Homosistein ayrıca kollajen yapısında anormal çapraz bağlanmaya neden olarak, deri, eklem ve iskelet sistemi patolojilerini oluşturur. Bu nedenle homosisteinin lensdeki kollajen olmayan zonüler liflerden ziyade yine lensde bulunan fibrillinin yapısını bozduğu görüşü ortaya atılmıştır.

2.I.A.6. Tanısal Testler:

İdrarın siyanid-nitroprussid testi ile taranması pozitif sonuçlar verebileceği gibi yalancı negatif sonuçlar da çıkabilir. Bu nedenle test yeterli özgüllüğe sahip değildir. Modifiye bir nitroprussid ayıracı homosistin için daha özgül olabilir (48).

Disülfit yapıdaki aminoasitlerin proteinlere bağlanarak kaybını önlemek için proteinden arındırılmış plazmaya iyon değişim kromatografisi yapılarak ilk tanı aşaması gerçekleştirilebilir. Artmış metiyonin, homosistin ve sistein-homosistein disülfid bileşiği, düşük sistin ve sistatiyonin düzeylerinde artış olmaması CBS eksikliği için tipiktir (48). Bazı hastalar günlük alınan multivitamin preparatlarındaki çok düşük doz B_6 vitaminine bile yanıtlı olabildiklerinden, yapılan testlerde bu hastaların sonuçları yalancı negatif çıkabilir. Homosisteinin %70-80'i proteinlere bağlı bulunduğundan, indirgeyici ayıraçlar kullanılarak homosistein ölçüm öncesinde serbestleştirilir. Normal plazma total homosist(e)in değerleri 15 µmol/L'nin altında olup, tedavi edilmemiş CBS eksikliği olan hastaların çoğunda 200 µmol/L'yi geçer. Hiperhomosisteinemi remetilasyon kusurlarına bağlı olarak da oluşabilir. MTHFR eksikliği ve 5-metil-THF-homosistein-metiltransferaz eksiklikleri izole olabildikleri gibi sitozolik kobalamin metabolizma bozukluklarına bağlı olarak da fonksiyon bozuklukları gelişebilir. Bu tablolarda CBS eksikliğinden farklı olarak düşük ya da normal plazma metiyonin düzeyleri saptanır. Dikkat edilmesi gereken nokta, CBS eksikliği tanılı kişilerde, yaş ilerledikçe gelişen folat eksikliğine ikincil remetilasyon kapasitesinde azalmaya bağlı olarak metiyonin düzeylerinde düşme eğilimi görüldüğüdür. Hiperhomosisteineminin genetik temelli olmayan pek çok nedeni de bilinmektedir. Örnek olarak, böbrek yetersizliği ve 6-azauridin triasetat, metotreksat, izonikotinik asit hidroksit ve niasin ile kombine edilmiş

kolestipol uygulamaları sayılabilir. Ayrıca bu durumlarda plazma ornitin, bakır ve seruloplazmin düzeylerinde hafif artış ve azalmış serin düzeyleri gözlenebilir.

Kesin tanı, kültürde üretilen deri fibroblastları (40,49), fitohemaglütinin ile uyarılmış lenfositler (50) ve karaciğer biyopsi materyalinde (51) büyük oranda azalmış CBS enzim aktivitesinin gösterilmesi ile konur. Bazı istisnai hastalarda fibroblast kültürlerinde rezidüel enzim aktivitesi izlenirken, klinikte de hastalığın tipik anomalileri gözlenir. CBS eksikliğinin moleküler analizi, tanı aşamasında kazanılmış önemli bir yaklaşımdır. Pek çok ülkede, plazma metiyonin düzeyindeki artışın saptanması yenidoğan (YD) kitle tarama programlarının temelini oluşturmaktadır. Ancak bu tarama testleri, B_6 vitaminine yanıtlı pek çok hastanın gözden kaçmasına neden olan yanlış negatif sonuçlar verebilmektedir (52).

2.I.A.7. Prenatal Tanı:

Riskli gebeliklerde CBS düzeyi ölçümü kültürde üretilmiş amniyositlerde ya da koriyon villus biyopsi materyalinde yapılabilir (53). Mutasyonun yeri bilindiğinde CBS geninin doğrudan analizi hızlı prenatal tanıyı sağlar.

2.I.A.8. Tedavi ve Prognoz:

Tedavinin amacı, normal büyümenin devamını sağlayarak, plazma homosist(e)in miktarını olabildiğince normal düzeylere indirmektir. Metyoninden fakir diyetlerde sistein esansiyel bir aminoasit haline geldiğinden, normal düzeylerde tutulabilmesi için (67±20 µmol/L) günde 200 mg/kg'a kadar takviye edilmesi gerekebilir. Homosistein düzeyleri çeşitli tedavi yaklaşımları ile düşürülebilir. Seçilecek yol, hasta bazında yapılan, metabolik kusura ve sosyal faktörlere dayanan değerlendirme sonrasında belirlenmelidir.

CBS eksikliği olan hastaların yaklaşık yarısı, yüksek doz oral vitamin B_6 tedavisine çoğunlukla kısmi olarak yanıt verir. Tam yanıtlı hastalarda, birkaç haftalık günlük 1000 mg'a kadar değişen düzeylerde (100-1000 mg) yapılacak oral B_6 vitamini tedavisini takiben, açlık plazma homosisteini düşer, hipermetiyoninemi kaybolur ve sistein düzeyleri normal değerlere yükselir. B_6 vitaminine yanıtlılık, prognozu belirleyen en önemli faktör olduğundan, her hastada dikkatle ele alınmalıdır. 1000 mg'ın üzerindeki tedavilerde duyusal nöropati bildirilmiştir. 500 mg'a kadar olan tedaviler güvenli görülmektedir. Son yıllarda B_6 vitaminine yanıtın belirlenmesinde günlük 100 mg'lık miktarın yeterli olabileceği öngörülmektedir. Folat eksikliği B_6 vitaminine cevabı olumsuz etkileyebildiğinden, günlük 5-10 mg olacak şekilde tedaviye eklenmelidir (54).

B_6 vitaminine yanıtsız hastalarda, metiyoninden fakir, sistinden zengin diyet başlanmalıdır (55). Bazen yanıtlı hastalarda da hafif metiyonin kısıtlaması ile daha iyi sonuçlar elde edilebilir. Metiyonin içermeyen sentetik aminoasit karışımları piyasada mevcut olup özellikle küçük çocuklar için uygun ve yararlıdır.

Homosistinüride, diğer aminoasit metabolizma bozukluklarının aksine, enfeksiyon gibi katabolizmanın arttığı durumlarda, daha katı bir diyet uygulama zorunluluğu yoktur. B_6 vitaminine ek olarak, folat ve B_{12} vitamini desteği de önerilmelidir.

Özellikle diyete uyumun güç olduğu durumlarda, diğer tedavilere ek olarak, günlük 85-280 mg/kg olarak oral yoldan verilecek betain bir diğer önemli ve oldukça yararlı homosistein düşürücü tedavidir. Cerrahi öncesinde dozu artırarak maksimum düzeylere çıkmak gerekebilir. Betainin görevi homosisteinin remetilasyonunu sağlamaktır (56). Bu arada metiyonin düzeylerinin de yükselmesine neden olur ancak bu durumun hastalığın patofizyolojisi üzerinde bir etkisi yoktur.

Tromboembolik komplikasyonların önlenmesi amacıyla, dipiridamol (günde dört defa doz başına 100 mg) tek başına ya da aspirin ile birlikte kullanılabilir. Venöz ya da arteriyel trombotik hadiseler gelişmeden önce antitrombotik ya da antikoagülan tedaviler başlanmış olmalıdır. İlk kullanılmaya başlandığında yüksek dozda verilen aspirin, ilacın olası zararlı etkileri nedeni ile minimalize edilmiş ve düşük dozların da etkili olduğu görülmüştür (57).

Birçok kombine tedavinin uygulanmasına karşın, hastaların çoğunda normal homosistein düzeylerine erişmek oldukça zor olmaktadır. Ancak hastalığın uzun dönem komplikasyonlarından korunabilmek için ömür boyu tedavi şarttır. Serbest disülfit yapıdaki homosistinin plazmadan temizlenmesini hedef alan tedavi protokolleri ile iyi sonuçlar elde edilebilmiştir (58). YD döneminde başlanacak düşük metiyoninli diyet ile mental gerilik engellenebilir, lens dislokasyonunun gelişmesi ve ilerlemesi geciktirilebilir ve havale geçirme insidansı azaltılabilir. Geç tanı konmuş vakaların B_6 vitaminine yanıtlı olanlarında, yanıtsız vakalara kıyasla, tromboembolik epizodların daha geç yaşlarda ortaya çıktığı görülür.

Pes planus ve alt ekstremite valgus deformitesi için ortopedik girişimler gerekebilir. Hastalığın önemli sonuçlarından biri olan osteoporozun düzeltilmesi ve kemik mineralizasyonunun sağlanabilmesi için bifosfonat gibi ajanların kullanılması konusunda kesin veriler bulunmamaktadır. Lens ektopisi için ise cerrahi girişim şarttır.

Erken tanı konduğunda tedavi başarısı arttığından YD tarama programları oldukça önem kazanmaktadır. Heterozigot olarak hastalığı taşıyan kimselerde ya da farklı nedenlere bağlı hiperhomosisteinemisi olan hastalarda vitaminler ile koruyucu tedavi yapılmasının yararı henüz kesinleşebilmiş değildir.

2.I.B. METİL KOBALAMİN OLUŞUM KUSURUNA BAĞLI GELİŞEN HOMOSİSTİNÜRİ (HOMOSİSTİNÜRİ TİP II)

Metabolizmada kofaktör olarak görev alan kobalaminin, öncelikle diyetle alınarak emilmesi, kan dolaşımı ile taşındıktan sonra özgül reseptörleri ve taşıyıcı proteinleri ile hücre içerisine alınması gereklidir (59). Intraselüler alandaki işlenişi oldukça karmaşık olup tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Lizozomal kobalaminin sitozole bırakılmasından sonra cob(III)alamin, cob(I)alamine indirgenir. Sonraki basamakta kobalamin, ya mitokondride adenozil gurubu alarak mitokondriyal metilmalonil-CoA mutaz enziminin koenzimi olan adenozilkobalamine ya da sitozolde indirgenip metil gurubu alarak metiyonin sentaz enziminin koenzimi olan metilkobalamine dönüştürülür.

Metilkobalamin, homosisteinin metiyonine remetilasyonu sırasında görev alan enzimin kofaktörü olarak görev yapar. Metilkobalamin oluşumu aşamasında rol alan kobalaminin intraselüler metabolizmasında en az beş farklı kusur tanımlanmıştır. Kusurlu kobalaminler cblC, cblD, cblE, cblG ve cblF kompleman grubundan olarak sıralanabilir (60). CblC, cblD ve cblF kompleman grubuna sahip kişilerde, metilkobalaminin yanı sıra adenozilkobalamin oluşumunda da sorun olduğu için homosistinüriye ek olarak metilmalonik asidüri de görülür. Bu kişilerde tartı alamama, beslenme güçlüğü, letarji, hipertonisite, ilerleyici nörolojik disfonksiyon görülür. CblE ve cblG kompleman grubundaki hastalarda metilkobalamin oluşum kusuru nedeniyle yalnızca homosistinüri izlenir. Bu grup hastalar oldukça az görülür (11 adet cblE, 19 adet cblG hastası tanımlanmıştır) (60).

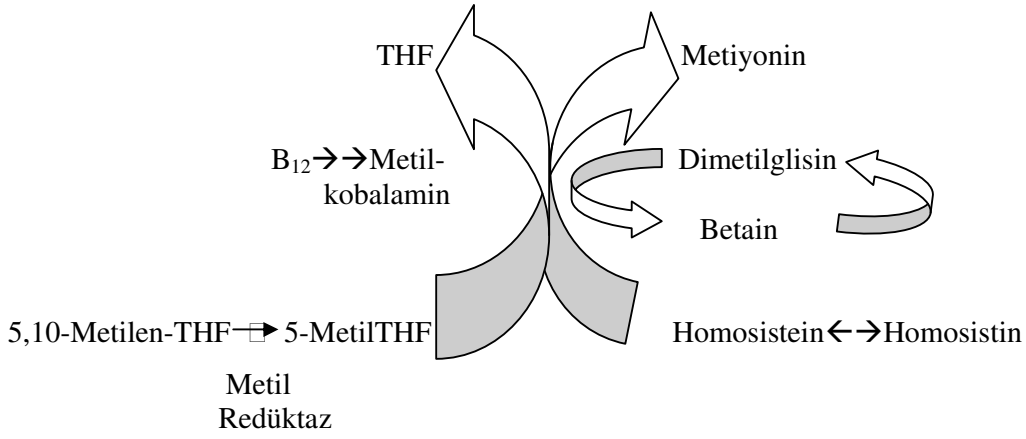
Tüm hasta guruplarında izlenen klinik bulgular benzerdir. Hayatın ilk aylarında kusma, beslenme güçlüğü, letarji, hipotoni ve gelişme geriliği izlenebilir. Ancak cblG yapısına sahip bir hasta, hafif gelişme geriliği dışında, 21 yaşında ellerde uyuşma ve yürüme güçlüğü başlayana kadar asemptomatik olarak kalmıştır (60). Laboratuvar bulguları arasında megaloblastik anemi, homosistinüri ve hipometiyoninemi önemlidir. Megaloblastik aneminin varlığı bu grup hastaları, MTHFR eksikline bağlı gelişen homosistinüri hastalarından ayırt etmede yardımcıdır. Hipometiyoninemi varlığı ise hem kobalamin metabolizma bozukluklarına bağlı homosistinüri (tip II) hastalarını hem de MTHFR eksikliğine bağlı gelişen homosistinüri (tip III) vakalarını, CBS eksikliğine bağlı homosistinüri (tip I) vakalarından ayırt etmede önemlidir (CBS eksikliğinde artmış metiyonin düzeylerine rastlanır).

Tanı, fibroblast kültürleri aracılığı ile konabilir. Amniyotik hücre kültüründe yapılacak incelemeler ile prenatal tanı gerçekleştirilebilir.

Hidroksikobalamin formundaki vit B_{12} tedavisi (1-2mg/24 saat) ile klinik ve biyokimyasal bulgular düzeltilebilir. Tedavi sonuçları hastalıklar ve hastalığa sahip aynı aileden bireyler arasında değişkenlik gösterir.

2.I.C. MTHFR EKSİKLİĞİNE BAĞLI HOMOSİSTİNÜRİ (HOMOSİSTİNÜRİ TİP III)

Pürin, timidilat, serin ve metiyonin sentezi için gerekli olan tek karbon üniteleri, başlıca glisin ve serin aminoasitlerinin yapısından kaynak alıp, folik asit ara molekülleri üzerine aktarılarak taşınırlar. Tek karbon ünitesi havuzuna giriş 5,10-metilen-THF aracılığı ile olur. Bu molekül, timidilat sentezine değişmeden katılırken, pürinlerin de novo sentezi için formil-THF'a okside olmalıdır. Metiyonin sentezi sırasında ise, 5,10-metilen-THF, 5-metil-THF'a indirgenir (Şekil 2.2). Bu indirgenme reaksiyonu sırasında, kofaktör olarak rol alan nikotinamid-adenin-dinükleotid fosfat (NADPH) molekülü NADP'e yükseltgenir. Metil-THF homosisteinin metiyonine dönüşümü için gereken metil grubunu sağlar.



Şekil 2.2. Homosistein ve metiyonin metabolizmasında MTHFR'nin rolü

Folik asit, pteroik asidin amid bağı ile bir ya da daha fazla glutamik asit molekülüne bağlanması ile oluşan pteroilglutamik asit yapısındadır. Her glutamik asit bir önceki aminoasitin gama karboksil gurubuna bağlıdır. Biyolojik olarak aktif folik asit moleküllerinin hepsi folik asitin tetrahidro türevleridir.

Redüktaz, sitoplazmik bir enzim olup 1. kromozom p36.3 lokalizasyonunda kodlanır (61). Geninin yapısında 11 adet egzon vardır (62). Birkaç çeşit mutasyon tanımlanmış olup en sık tek bir bazı ilgilendiren "missense" tipi mutasyon saptanır (61,63).

2.I.C.1. Klinik Bulgular:

Hastalığın ağırlığı ve başlangıç yaşına bağlı olarak klinik bulgular farklılık gösterir. Bir yayında, hastalığa sahip hafif mental gerilikleri olan iki kız kardeşten bir tanesinin ilerleyici depresyon, içe kapanma ve akabinde şizofrenik davranış paterni gösterdiği, halüsinasyonlar gördüğü bildirilmiştir (64,65). İzleminde iştah kaybı ve anoreksia nevroza gelişmiştir. B_6 vitamini ve folik asit ile tedavi sonrası psikotik bulgular gerilemiş, tedavinin aksaması ile bulguların tekrarladığı görülmüştür. Kardeşlerin her ikisinin de uzun ve ince olmalarına karşın, hiçbirinde CBS eksikliğindekine benzer iskelet ve göz anomalilerine rastlanmamıştır. Psikotik bulgular geliştiren kardeşte, titreme ve difüz olarak yavaşlamış EEG bulgusu saptanmıştır. Tedaviye uyumun yetersiz olduğu bir dönemde canlı derin tendon refleksleri ve pozitif Babinski yanıtı gözlemlenmiştir. İzleyen süreçte her iki kız kardeşte de ilerleyici periferik nöropati izlenmiştir.

Narisawa (66,67), hastalığın infantil formunu gösteren ve bir yıl içinde ölüm ile sonuçlanan iki vaka bildirmiştir. Benzer bir hasta da Harpey, Rosenblatt ve arkadaşları (68) tarafından bildirilmiştir.

Hastalığa sahip vakalar içerisinde, iki kardeşte farklı bir presentasyon tanımlanmıştır (69). Bu kardeşlerin her ikisinde de ağır derecede zeka geriliği olup bir tanesinde 12 aylık iken, diğerinde ise 18 aylık iken infantil spazmlar gelişmiştir. Kardeşlerden biri hızla kötüleşmiş ve 2.5 yaşında ölmüştür. Wendel (70) ağır mental geriliği olan ve içlerinden birinde erken ölümün gözlendiği iki kız kardeş bildirmiştir. Yaşayan kız kardeşte hipotoni ve atetoid hareketler gözlemlemiştir.

Hastalığın en sık gözlenen prezentasyonu gelişme geriliğidir (69-73). Angelman sendromunun fenotipik bulgularını gösteren bir hasta tanımlanmıştır (73). Hastaların bazılarında mikrosefali dikkat çeker (74). Birçok hastada konvülziyon ve anormal EEG bulgularına rastlanır. Bazı hastalarda psikiyatrik sorunlar dikket çeker. Bilgisayarlı tomografi (BT) ya da manyetik rezonans görüntüleme (MR) ile beyin parankiminde atrofi ya da kusurlu myelinizasyon görülebilir (75).

Shih ve arkadaşları (71), 16 yaşındaki bir hastada, proksimal kas güçsüzlüğü, paytak yürüme gibi miyopatik bulguların ve kollarda sıçrama hareketlerinin varlığından bahsetmişlerdir. Haan ve arkadaşlarının (72) bildirdikleri benzer bir hastada ağır zeka geriliği,

spastisite ve konvülziyonlar tanımlanmıştır. Bu vakanın hayatının ilk 7 yılında hastalık durağan bir gidiş göstermiş olup, sonrasında hızlı bir kötüleşme dönemi ile 7.5 yaşında ölüm görülmüştür. Bu çocuk, hayatının ilk aylarında zayıf emme ve beslenme bulguları göstermiş, ancak bir şekilde ilk aylardaki gelişim basamaklarını başarıyla tamamlamış, yardımsız olmasa da 15 aylık iken yürümeye başlamıştır. Erken çocukluk döneminde mikrosefalik ve spastik olan hastada klonus ve çift taraflı pozitif babinski yanıtı, yüzde belirgin kızarıklık izlenmiştir. EEG'sinde yavaş aktivite ve multifokal epileptiform deşarjlar gözlenmiştir. Otopside, atrofik girusları olan, zayıf miyelinizasyon ve yaygın gliozis gösteren normalden küçük bir beyin saptanmıştır. Yürüyebilen hastaların çoğunda yürüyüş bozuklukları izlenmektedir (74).

CBS eksikliğinde olduğu gibi tip III homosistinüride de trombotik fenomen önem kazanır. Wendel (70) ile Wong ve arkadaşlarının (76) bildirdikleri üzere, yapılmış olan otopsiler sonucunda dural sinüsler ve küçük beyin damarları da dahil olmak üzere vücut genelinde pek çok tromboza rastlanmıştır. Aynı hastalığa sahip altı kardeşten üçünde, yirmili yaşlarda tekrarlayıcı karakterde inme atakları görülmeye başlamış ve bu kardeşlerden ikisi semptomların başlangıcından sonraki ilk yıl içinde kaybedilmiştir. Altı kardeşten ikisinin marfanoid vücut yapısına sahip olduğu ve hiçbirinde lens ektopisi ya da osteoporoz görülmediği bildirilmiştir. Aynı zamanda hastaların hiçbirinde megaloblastik anemi ya da idrarlarında metilmalonik asit saptanmamıştır (77).

Hastalığın başlangıcı ve tanısı doğumdan itibaren erişkin yaşa kadar herhangi bir dönemde olabilir (77). Bir ailenin etkilenmiş iki çocuğundan biri 37 yaşında halen asemptomatik iken, kardeşi, 15 yaşında gelişen güçsüzlük, parestezi, koordinasyon bozukluğu ve hafıza kusurları sonrası erken 20'li yaşlarda tekerlekli sandalyeye bağımlı duruma gelmiştir (77).

Önemli tanı kriteri, plazmada metiyonin konsantrasyonu yükselmeden idrarda homosistin saptanmasıdır. Taze idrarın siyanid-nitroprussid ile reaksiyonu sonrası kırmızı renk değişimi homosistin varlığını kuvvetle destekler. Bildirilmiş olan idrar homosistin düzeyleri 48 mmol/mol kreatinin ile 190 mmol/mol kreatinin değerleri arasında değişmektedir (15-667 µmol/gün) (74). Bu değerler CBS eksikliğinde gözlenen homosistin düzeylerinden düşüktür. Kimi zaman tarama amaçlı yapılan spot testlerin sonuçları normal bile olabilir (78). Plazma total homosistein düzeyleri ise genel olarak 60-185 µmol/L arasında değişmektedir (normali 5-15) (63,74,77,79,80). İdrarda sistatiyonin olabilir ya da olmayabilir. Plazma metiyonin düzeyleri ise düşük saptanır. Bildirilmiş değerler 0-300 µmol/L (65,69,71,74) arasında olup genel olrak 18 µmol/L'nin altında, ortalama 12 µmol/L civarındadır (74). CBS eksikliğinde

ise genellikle yüksek metiyonin düzeylerinin bulunması iki durumu birbirinden ayırt etmede yardımcıdır.

Hastaların çoğunda plazma ve beyin omurilik sıvısı folik asit konsantrasyonları normalden düşüktür (66). B_{12} düzeyleri ise normal saptanır. Yerine koyma tedavisi ile folik asit ve türevleri kanda normal düzeylere ulaşabilir ancak beyin omurilik sıvısında, kan beyin bariyerini aktif transport ile geçebilen tek folat türevi olan 5-metil THF düzeylerinde artış olmaz (66).

2.I.C.2. Genetik ve Patogenez:

Hastalık otozomal resesif kalıtım paterni ile aktarılmaktadır. Hastalığı taşıyan ebeveynlerin kültürde üretilen fibroblast ve lenfositlerinde orta düzeyde bir enzim aktivitesi saptanmıştır (68,81-83). Amnion hücre kültürlerinde yapılan enzim analizi ile prenatal tanı konabilir (68,69). Koriyonik dokuda enzim aktivitesi bulunduğundan villus biyopsi materyali de prenatal tanı için uygundur (68,84). Her iki alleldeki mutasyon biliniyorsa, moleküler analiz ile prenatal tanı yapılabilir ve heterozigotluk belirlenebilir.

Moleküler kusur, MTHFR enzim aktivitesindedir. Kusurlu enzim aktivitesi, karaciğer dokusu, fibroblast kültürü (65,81,82) ve izole edilmiş lenfositlerde (71) gösterilebilir. Yapılan çalışmalarda enzim aktivitesinin kontrol gurubu değerlerinin %1-18'i arasında değiştiği bildirilmiştir (63,65,69,81,82). Lenfositlerde ölçülemeyecek kadar düşük düzeylerde olabilir (71).

Klinik bulguların ağırlığı enzim aktivitesinin düzeyi ile ters orantılıdır. Tarama testlerinden bir tanesi Lactobacillus casei'nin büyümek için metil-THF kullanması ilkesine dayanır (85). Kültürde üretilen normal fibroblastlar homosistin olan ortamda büyürken MTHFR eksikliği olan fibroblastların büyüyememesi bir başka tarama testinin temelini oluşturur (82). Metiyonin sentaz eksikliği olan hücreler de (cblC, D, E, F ve G) bu tarama testini geçemezler.

Hastalığa neden olan mutasyonların heterojen dağılımı nedeni ile farklı ailelerde, değişen düzeyde enzim aktivitelerine bağlı olarak, hastalık farklı klinik fenotiplerde ortaya çıkabilir. Bu görüş ısı ile inaktivasyon çalışmaları tarafından desteklenmektedir (82). Çalışmaya göre, kusurlu enzim yapısına sahip üç aileden ikisinde enzimin ısıya dayanıklılığında azalma saptanırken, üçüncü ailede izlenen yanıtın normal olduğu görülmüştür.

Kang ve arkadaşları (86), enzim aktivitesi kontrolün %50'si olan bazı erişkinlerde termolabil varyantın varlığını ve nörolojik semptomların olmadığını göstermişlerdir. Orta düzeyde hiperhomosisteinemisi olan bu grupta koroner vasküler hastalık gelişimi açısından

artmış risk bulunmaktadır (87-89). Hastalığın erken yaşta başladığı vakalarda da termolabil enzim bulunabilir (90). 222. pozisyondaki alaninin valine dönüşmesi ile sonuçlanan ve sıkça görülen C677T allel mutasyonu termolabiliteden sorumludur (91). Homozigot TT olan hastalarda, heterozigot CT ya da normal CC genotipine sahip bireylere göre daha yüksek homosistein düzeyleri izlenir (92). Ailevi hiperkolesterolemi vakalarında, plazma kolesterol düzeylerini düşürebilmek için verilen kolestiramine yanıt olarak, genotipi CT ve TT olan bireylerde, homosistein düzeyleri yükselirken, folik asit konsantrasyonu her üç grupta da düşme gösterir (93).

Erken başlangıçlı, ağır hastalık tablosu olan bireylerde treonini metiyonine dönüştüren, geç başlangıçlı, nörolojik semptomların hakim olduğu ve termolabil enzim yapısının olduğu iki bireyde ise arginini glutamine dönüştüren mutasyonlar saptanmıştır (77). Mutasyonların çoğu yalnızca tek bir ailede görülür. Genel olarak, neredeyse enzimin tamamının kaybolmasına neden olan mutasyonlar sonucu hastalık daha erken başlayıp daha ağır seyrederken, rezidüel enzim aktivitesinin olduğu durumlarda klinik bulgular hafif ve başlama yaşı daha geçtir (61).

Homosistinürisi olan bir hastada, metiyonin verildikten sonra idrarda sülfat ölçümü ile CBS eksikliği ve MTHFR eksiklikleri birbirlerinden ayırt edilebilir. MTHFR eksikliğinde verilen metiyoninin %65-73'ü 24 saat içerisinde sülfata dönüştürülürken (63), CBS eksikliğinde bu oran %5-10 civarındadır.

MTHFR eksikliği olan hastalarda, beyin omurilik sıvısında nörotransmitter düzeylerinin normalden düşük olduğu gözlenmiştir (74). Enzimin aynı zamanda dihidropteridin redüktaz aktivitesinin olması ve beyinde bu fonksiyonunun aktif olması, enzimin santral sinir sistemindeki nörotransmitter yapımı ile ilgili rolünü açıklayabilir (94). SAM düzeyindeki azalmanın demiyelinizasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (95).

Hiperhomosisteineminin ayırıcı tanısına CBS ve MTHFR eksikliğinin yanı sıra, cblC ve cblD hastalıkları, metiyonin sentaz eksikliği (cblG ile ilişkili) (96) ve metiyonin sentaz redüktaz eksikliği (cblE ile ilişkili) (97) de girer. Ancak bu grup hastaların farkı, erken dönemde gelişme geriliği ve megaloblastik anemi ile başvurmalarıdır.

2.I.C.3. Tedavi:

MTHFR eksikliği folat metabolizmasındaki kalıtsal bir kusura bağlı geliştiğinden, her hastada folat tedavisine klinik ve biyokimyasal yanıtın değerlendirilmesi gereklidir.

Farklı ailelerde değişken sonuçlar elde edilmiştir. Tedaviye alınan ilk hastada, oral yoldan günde 20 mg düzenli folik asit uygulaması ile idrarda homosistin atılımı 10-20 kat kadar azalmış, mental fonksiyonlar iyileşmiş ve psikotik semptomlar kaybolmuştur (65).

Shih (71) tarafından bildirilen hastada da folat tedavisi sonrası idrar homosistin atılımı belirgin ölçüde azalmış ancak klinik bulgularda düzelme olmamıştır. Haan ve arkadaşlarının (72) bildirdikleri hastada ise, günde 1 mg folat tedavisinin homosistin atılımını azaltmadığı ve B_{12} vitamininin de tedavide etkisiz olduğu görülmüştür. Günde 300 mg B_6 vitamini tedavisi ile aynı hastada nörolojik tabloda kötüleşme (emekleme, ayağa kalkma ve destekle yürüme gibi motor fonksiyonlarda kayıp) saptanmıştır. B_6 vitamini kesildikten sonraki sene bu fonksiyonların yavaş yavaş yeniden kazanılmaya başlandığı gözlenmiştir. Bu vakada intramusküler formiltetrahidrofolat uygulamasının klinik durum üzerine olumlu etkisi saptanmamıştır.

Wong ve arkadaşları (76) tarafından tedavi edilen hastada, 60 mg/gün folik asit tedavisinin biyokimyasal veya klinik iyileşme sağlamadığı görülmüştür. Metil-THF folinik asit preparatı olarak kullanıma sunulmuş ve bazı hastalara uygulanmıştır. Singer ve arkadaşlarının (98) bildirdikleri hastada da folik asit ya da folinik asit uygulaması, klinik bulgularda düzelme sağlamadığı gibi, beyin omurilik sıvısı folat düzeylerinde de artış olmamıştır.

Tedavide hedef, beyin omurilik sıvısındaki düzeyi artıracak dozda folat uygulaması olabilir. Bir hastanın folinik asit, metiyonin, B_6 vitamini ve B_{12} vitamini kombine tedavisine yanıt verdiği bildirilmiştir (68). Tüm bu veriler doğrultusunda hastalığın mevcut tedavilere dirençli olduğu söylenebilir (74). Metil-THF'ın tek başına verildiği bir çocukta, spinal kordun subakut kombine dejenerasyonu bildirildiğinden B_{12} vitamini de tedaviye eklenmelidir (99).

Betain metiyonin sentezi için gerekli olan metil grubu vericisi olarak görev yapar ve bu esnada dimetilglisine dönüşür. Betain verilmesi ile CBS eksikliğinde olduğu gibi, MTHFR eksikliğinde de homosistin düzeylerinde düşme izlenir. Günümüze kadar pek çok hastada betain tedavisi başarılı sonuçlar vermiştir (74,79,80,100-102). 2-20 g/gün betain dozları denenmiştir (20-120 mg/kg) (80). Hayatın ilk ayından itibaren betain ve folik asit ile tedavi edilmiş iki hastada 5 yaşında normal kognitif fonksiyonlar saptanmıştır (101).

Sonuç olarak, tedavide folik asit, B_6, B_{12} vitaminleri, metiyonin ve betain denenmiş ve halen kullanılmakta olup bunlar arasında betainin en fazla yararı sağladığı neticesine varılmıştır.

2.II. ATEROSKLEROZ VE INVAZİV OLMAYAN YÖNTEMLERLE BELİRLENMESİ

2.II.A. ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz damar duvarının kalınlaşması ve esnekliğinin kaybolması ile karakterize arteriyel bir hastalıktır. Aterosklerotik süreç, primer olarak arter duvarının intiması ile sınırlıdır (103). Lezyonlar, arter duvarı endoteli ve düz kaslarının hasarlarına karşı aşırı inflamatuar-fibroproliferatif yanıtla ortaya çıkar. Çok sayıda büyüme faktörü, sitokinler ve damar düzenleyici moleküller bu olaya katkıda bulunur. Aterosklerozun temel lezyonu ateromatöz yada fibröz yağlı plaktır. Ateroskleroz yıllar içinde gelişir ve asemptomatik kalabilir. Ateroskleroz, elastik arterlerin (aorta, karotis ve iliyak arterler), büyük ve orta büyüklükteki musküler arterlerin (koroner, karotis, radial, brakiyal, femoral ve popliteal arterler) hastalığıdır. Damarların intimasını tutar ve zamanla damar lümenini daraltır. Ateroskleroz, özgül hücresel ve moleküler yanıtların yer aldığı inflamatuar bir süreçtir.

Ateroskleroz gelişiminde ilk basamak endotelde fonksiyonel bir hasarın oluşmasıdır. Gelişen inflamasyonun her bir aşamasında aterosklerotik lezyonun bir tipi ortaya çıkmakta, en sonunda da komplike aterosklerotik plak oluşmaktadır. Aterosklerozun aşamaları şunlardır:

1- Erken lezyon: yağlı çizgilenmeler
2- İlerlemiş lezyon: fibröz plak
3- Komplike olmuş lezyon : plak ülserasyonu, kalsifikasyon veya hemoraji

2.II.A.1. Aterosklerozun Fizyopatolojisi :

Vasküler endotel fonksiyonları ateroskleroz patogenezinde önemli rol oynar. Endotel yalnızca difüzyona olanak sağlayan bir bariyer olarak işlev görmekle kalmaz, aynı zamanda nontrombotik yüzey devamlılığını, vasküler düz kas proliferasyonunun ve düz kas tonusunun kontrolünü sağlar.

Endotel, vasküler tonusu bazı vazoaktif ajanlar aracılığı ile kontrol eder. Endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) diğer bir deyişle nitrik oksit (NO) sağlam endotelde L-arginin'den üretilir (104). NO sitozolik serbest kalsiyum miktarını azaltarak relaksasyonu sağlar. Endotel aynı zamanda araşidonik asitten prostasiklin (PGI_2) üretir. PGI_2 düz kas relaksasyonu sağlar ve trombositlerin endotele yapışmasını önler (105). Endotel tarafından salgılanan diğer bir vazoaktif peptid endotelin-1'dir. Bu ajan güçlü vazokonstriktördür. Böylece endotel aracılı vasküler tonus vazodilatör ve vazokonstriktör maddelerin dengesi ile ayarlanır. Anormal

yapıdaki endotelin genel vazodilatör maddelere cevabı azalmış veya yok olmuştur. Aşikar koroner arter hastalığı olmayan hastalarda bile ateroskleroz risk faktörleri endotelin vazodilatasyon gibi fonksiyonlarını bozabilir. Bunlar arasında hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara içimi, hiperkolesterolemi ve hiperhomosisteinemi sayılabilir (106-109).

Başlangıç hasarı fiziksel, kimyasal hatta belkide infeksiyöz olabilir. Fiziksel hasar gözönüne alındığında aşındırıcı baskı önemli rol oynar (110). Ateroskleroz hemodinamik değişikliklerin sık olduğu büklüm yerlerini ve dallanma bölgelerini tercih eder. Dolaşımdaki kimyasal ajanlarda erken endotel hasarına katkıda bulunur. Örneğin diyabetiklerde glikozillenmiş son ürünler, sigara dumanındaki maddeler, vazoaktif aminler, immun kompleksler, infeksiyon (herpes virüs, clamydia pneumonia, CMV), x ışınları, artmış plazma homosistein konsantrasyonu, artmış yada modifiye olmuş LDL intimal hasara neden olabilir (111,112).

Hasara uğramış endotel normal homeostatik özelliğini kaybeder, lökosit ve trombositlere karşı adezif bir yüzey haline gelir. Lökositler subendotelyal mesafeye penetre olur. Lipoproteinlere karşı permeabilitesi artar. Hasar aynı zamanda antikoagülan olan endotel yüzeyinin prokoagülan duruma geçmesine ve birçok vazoaktif moleküllerin, sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınmasına yol açar. Bu inflamatuar yanıt durdurulamaz ise inflamatuar alana damar düz kas hücrelerinin migrasyonu ve proliferasyonu ile ara lezyonlar oluşur (neointimal hiperplazi). Böylece arter duvarı kalınlaşır ama arterdeki tedrici dilatasyon sayesinde lümen genişliği bir süre muhafaza edilir (remodeling).

İnflamatuar hücreler olarak granülositlerden çok makrofaj ve T lenfositleri yer alırlar. İnflamasyon devam ettikçe bu hücrelerin göçü ve çoğalması da artar. Aktive olan inflamatuar hücrelerden salınan hidrolitik enzimler, sitokinler ve büyüme faktörleri hasarı daha da ilerletip fokal nekroz alanları geliştirir. Mononükleer hücrelerin birikmesi, düz kas hücrelerinin migrasyonu ve proliferasyonu, fibröz doku oluşumu ile lezyon daha da ilerler, lipid ve nekrotik dokuların oluşturduğu bir çekirdeğin üzerini örten fibröz kapsül ile ilerlemiş komplike lezyon halini alır. Artık arterin kompansatuvar dilatasyonu da yetersiz kalmakta ve lümen daralmaktadır. Erken lezyon, intimada subendotelyal alanda lipid, makrofaj ve düz kas hücrelerinin birikimidir. Tüm erken lezyonların ilerleyerek daha komplike olmuş aterosklerotik lezyonlara dönüşüp dönüşmediği açık değildir. İlerlemiş lezyonlar yani fibröz plaklar ilerleyen yaşlarda daha sık görülür ancak hiperlipideminin bazı genetik tiplerinde genç yaşlarda da görülebilir.

Hiperhomosisteinemiye bağlı arter duvarında oluşan hasarda klasik ateroskleroz tablosundakinden farklı olarak lipit birikimleri yoğun değildir. Bu nedenle kimi yazarlar

tarafından, artmış homosistein düzeylerine bağlı gelişen damar hasarının arterioskleroz olarak tarif edilmesi daha uygun görülmüştür. Önemli olan bir diğer nokta, hiperhomosisteineminin venöz yatağı en az arteriyel yatak kadar sık ve ciddi etkilediğidir (113).

Tablo 2.1. Endotel fonksiyon bozukluğu ile ilişkili risk faktörleri

Dislipidemi
Hipertansiyon
Diabetes Mellitus
Sigara içme
Hiperhomosisteinemi
Menapoz
Yaş
Ailede koroner arter hastalığı öyküsü
NOS (nitrik oksit sentaz) mutasyonları

2.II.A.2. Reaktif Hiperemi Kavramı :

Koroner arterin kısa süreli tıkanıklığı oksijen yoksunluğuna neden olarak küçük çaplı koronerlerin düz kas hücrelerinde gevşemeye yol açar. Tıkanıklığın ortadan kalkması ile birlikte koroner akım kontrol değerinin üzerinde bir artış gösterir. Tıkanıklık sonrası veya reaktif hiperemi sonrası koroner kan akımı 3 ila 5 katı kadar artar. Bu durum, karotis, radiyal, brakiyal, femoral ve popliteal arterler gibi diğer orta boy musküler arterler için de geçerlidir. Adenozin total tıkanıklık, hipoksi ve artmış metabolik gereksinimi izleyerek kan akımının artışında mediyatör olarak rol oynar (114). Akımın aniden sağlanması ile arteriyel duvarda artan aşındırıcı baskı NO salınımını artırarak vazodilatasyon süresini uzatır. Oksijenin vasküler düz kas hücresi üzerine doğrudan gevşetici etkisi de reaktif hiperemiden sorumlu diğer bir mekanizmadır (115).

2.II.B. ATEROSKLEROZUN INVAZİV OLMAYAN YÖNTEMLERLE BELİRLENMESİ

2.II.B.1. Karotis Arter İntima – Media Kalınlığı (İMK) Ölçümü

Karotiste aterosklerozunun gelişmesi ve derecesi ile koroner aterosklerozun gelişimi ve derecesi arasında doğru orantı vardır. Koroner ve karotis aterosklerozunun risk faktörleri ortaktır. Karotis arterinde İMK ölçümü erken aterosklerotik değişikliklerin

değerlendirilmesinde kullanılan invaziv olmayan bir yöntemdir. İMK artışının asemptomatik aterosklerozun göstergesi olduğu kabul edilmektedir. Koroner arter hastalığı ile doğrudan ilişkisi belirlenmiş olup ayrıca sol ventrikül hipertrofisi ve mikroalbüminüri gibi uç organ hasarı ile de ilişkili bulunmuştur (116).

Karotis arter darlığı olan hastalarda koroner arter darlığı olasılığı yüksektir. İMK ≥1 mm olması gelecekteki Mİ ve inme riskindeki artışla ilişkilidir (117-119). Karotis arterin görüntülenmesinin kolaylığı, tekrarlanabilir olması tetkikin en önemli avantajlarıdır. İMK artışı ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi gösteren en önemli çalışmalardan biri ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) çalışmasıdır. Bu çalışmada 45-64 yaş arasındaki, klinik olarak tanı konmuş koroner kalp hastalığı olmayan 7289 kadın ve 5552 erkek birey 4-7 yılizlenmiş, İMK> 1mm üzerinde olan bireylerde, İMK< 1mm olan bireylere göre yeni gelişen kardiyovasküler olay riski anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (120). Amato ve arkadaşlarının (121) çalışmasında koroner arter hastalığı kanıtlanmış veya şüphesi olan 48 hastada intravasküler ultrasonografi (IVUS) ile ölçülen koroner arter İMK ile karotis İMK arasında korelasyon tespit edilmiştir. Karotis İMK>1 mm olan ve konvansiyonel koroner anjiyografide aterosklerotik plağı olmayan hastalarda IVUS ile koroner İMK artmış olduğu saptanmıştır. Koroner aterosklerozun erken evrelerinde intimal kalınlaşma ile birlikte kompansatuvar genişlemenin olması konvansiyonel koroner anjiyografide aterosklerotik değişikliklerin görülmesini engellemektedir. Bu çalışmada koroner aterosklerozun erken evrelerinin tespitinde karotis İMK ölçümünün iyi bir gösterge olduğu vurgulanmıştır. Benzer şekilde Ogata ve arkadaşlarının (122) çalışmasında IVUS yapılan 45 hastada karotis İMK ölçülmüş ve sol ana koroner arterdeki aterosklerotik plak alanı ile ortalama karotis İMK arasında korelasyon bulunmuştur. Hodis ve arkadaşlarının (123) çalışmasında karotis İMK değişiminin gelecekteki kardiyovasküler olay riski gelişimi ile ilişkisi incelenmiş, 40-59 yaş arası koroner arter hastalığı olan 146 erkek hasta ortalama 8.8 yıl izlenmiş ve karotis İMK'daki 0.03 mm/yıl artış 2.2 kat artmış gelecekteki kardiyovasküler olay riski ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca çalışmalarda lipid düşürücü ve antihipertansif tedavi ile karotis İMK ilerlemesindeki değişim azalmış kardiyovasküler olay ile ilişkili bulunmuştur (124,125). American Heart Association (AHA), 45 yaşından sonra koroner kalp hastalığı riskinin değerlendirilmesinde karotis arter İMK ölçümünü önermektedir (117).

Karotis arterin İMK ölçümünde ilk önce her iki karotis kommunis, karotis bulbus, karotis interna ve eksterna arterleri darlık veya aterom plağı yönünden değerlendirilir. Karotis arterinden İMK ölçümü; karotis bulbusunun 15-20 mm proksimalinden olmak üzere karotis kommunisten yapılır. Arter duvarındaki iki parlak ekojen çizgi, intima ve media tabakaları

olarak teşhis edilip kalınlıkları ölçülür. Her bir olguda sağ ve sol karotis arter sistemleri değerlendirilerek ölçümlerin ortalaması alınır (117).

2.II.B.2. Brakiyal Arterin Akıma Bağlı Vazodilatasyonu (Flow Mediated Vasodilation, FMD)

Vasküler endotel vasküler tonusun, hücre gelişiminin, hücreler arası ilişkilerin düzenlenmesinde rol oynayan parakrin bir organdır. Brakiyal arterden USG ile endotele bağımlı vazomotor fonksiyonun belirlenmesi 1992'de Celermajer ve arkadaşları (126) tarafından tarif edilmiştir. Son yıllarda, endotel disfonksiyonu araştırılmasında brakiyal arterin akım aracılı vazodilatasyonunun (FMD) değerlendirilmesi yaygın olarak kullanılmaktadır (126-129). Vasküler endotel, kan akımı ve aşındırıcı baskı artışına karşı dilate olur. Bu durum FMD'nin temelini oluşturmaktadır. FMD'de temel mediyatör endotel kaynaklı nitrik oksittir (NO). Sıcaklık, yiyecekler (kafein, C vitamini, yağ içeriği yüksek gıdalar), sempatik uyarı, egzersiz, sigara içimi, menstrüel siklus ve ilaçlar gibi birçok faktör FMD'yi etkilemektedir (130,131). Çapı 2.5 mm'den küçük ve 5 mm'den büyük arterler; teknik nedenlerle vazodilatasyonu izlemek güç olduğundan FMD ölçümü için tercih edilmezler (129).

Brakiyal arterin FMD ölçümünün doğru analizi yüksek oranda ultrason görüntülerinin kalitesine bağlıdır. Brakiyal arterin longitüdinal görüntülenmesinde ön duvar, arka duvar ve intima tabakası doğru ölçüm için net bir şekilde görüntülenmelidir. Ölçümler aynı kardiyak siklusta yapılmalı, bu nedenle çalışma elektrokardiyografik görüntüleme eşliğinde olmalıdır. Yaş, hipertansiyon öyküsü (muhtemelen NO biyoyararlanımının azalması nedeniyle) brakiyal arterin çap değişimini etkilemektedir. Böylece brakiyal arterin fonksiyonel özellikleri ve görüntüleme tekniğindeki hassasiyet FMD ölçümünü zorlaştırmaktadır. Brakiyal arter FMD ölçümü, doğrudan koroner dolaşım hakkında bilgi vermez, bununla birlikte koroner arterlerin endotelyal fonksiyonu hakkında bilgi verir (132).

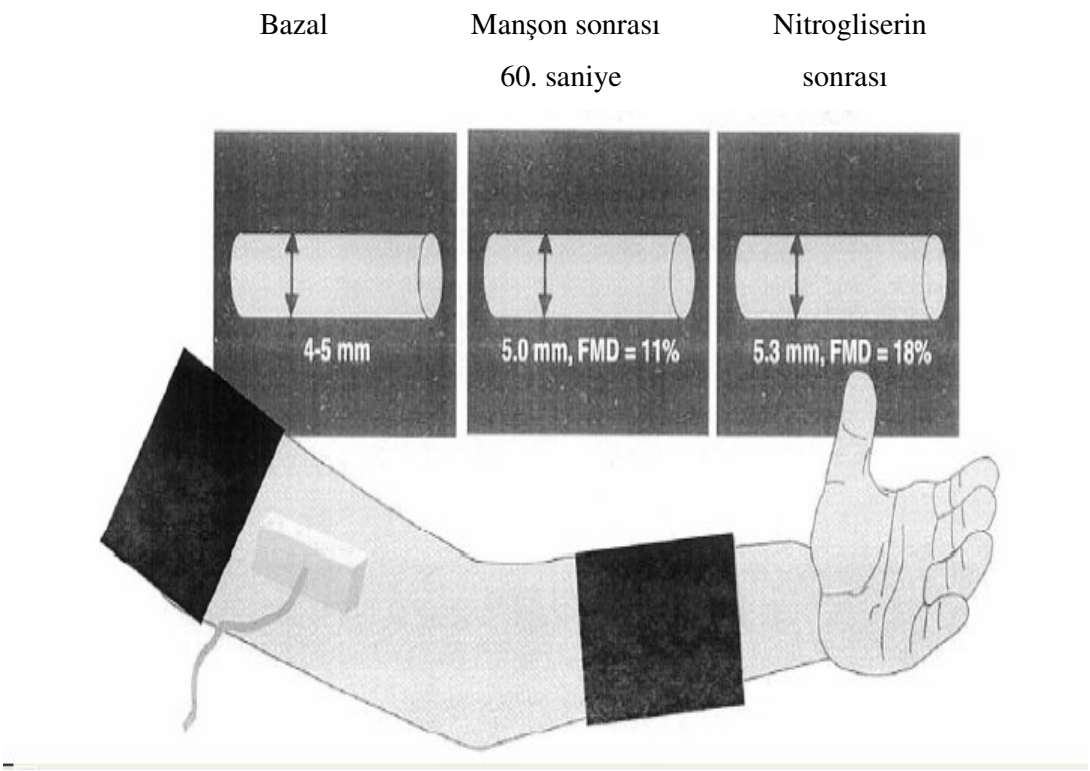
Koroner arter ile brakiyal arter endotel fonksiyonlarının karşılaştırıldığı birçok çalışma yapılmıştır. Anderson ve arkadaşlarının (133) çalışmasında, koroner arter hastalığı değerlendirmesi amacıyla koroner anjiyografi yapılan 50 hastanın koroner vazomotor cevabının değerlendirilmesi amacıyla intrakoroner asetilkolin infüzyonu uygulanmış, ayrıca brakiyal arter USG ile FMD ölçümü yapılmıştır. Çalışma sonucunda koroner arter endotel disfonksiyonu olan hastalarda (asetilkolin infüzyonu sonucunda koroner arterlerde vazokonstriksyon olanlar) brakiyal arterde FMD değerinin düşük olduğu tespit edilmiştir (normal koroner endotel fonksiyonu olanlarda FMD % 10.8 ± 7.6, koroner arter endotel

fonksiyon bozukluğu olanlarda FMD % 4.8 ± 5.5, p< 0.01). Ayrıca koroner arter hastalığı olanlarda, normal koroner arterleri olanlara göre brakiyal arterde FMD değerinin düşük olduğu saptanmıştır (koroner arter hastalarında FMD % 4.5 ± 4.6, normal koroner arterleri olanlarda FMD % 9.7 ± 8.1, p< 0.02). Sonuç olarak koroner arter endotel fonksiyonu ile brakiyal arterin akım aracılı vazodilatasyonu arasında korelasyon olduğu ve brakiyal arter USG ile FMD ölçümünün aterosklerotik kalp hastalığı açısından yüksek riskli grupların değerlendirilmesinde uygun bir yöntem olduğu vurgulanmıştır. Wu WC ve arkadaşlarının (134) çalışmasında göğüs ağrısı nedeniyle miyokard perfüzyon sintigrafisi yapılan 55 hastanın ve 11 sağlıklı bireyin brakiyal arter FMD ölçümü yapılmış, kardiyak risk faktörü olmayan bireylerde FMD % 18.88 ± 8.8, kardiyak risk faktörü olan ve perfüzyon bozukluğu olmayan bireylerde % 7.85 ± 1.66, kardiyak risk faktörü ve perfüzyon bozukluğu olan bireylerde % 5.91 ± 1.07 bulunmuştur. Perfüzyon sintigrafisindeki bozukluk sayısı ile FMD arasında belirgin negatif korelasyon saptanmıştır (r = - 0.40, p< 0.01). Sınır değer, FMD< %7.5 olduğunda miyokard sintigrafisindeki perfüzyon bozukluğu varlığını göstermedeki duyarlılık % 72.5, özgüllük % 73.1 olarak saptanmıştır. Sonuç olarak brakiyal arter USG ile FMD ölçümünün sintigrafik olarak koroner arter hastalığının varlığı ve yaygınlığını göstermede uygun bir yöntem olduğu vurgulanmıştır. Shroeder ve arkadaşlarının (135) çalışmasında koroner arter hastalığı şüphesi ile 122 hastaya koroner anjiyografi ve FMD ölçümü yapılmış, koroner arter darlığı saptanan 101 hastada FMD % 3.8 ± 3.5, darlık olmayan grupta ise FMD % 7± 3.5 bulunmuştur (p<0.01). FMD< % 4.5 olduğunda % 71 duyarlılık ve % 81 özgüllük ile koroner arter hastalığını öngördüğü tespit edilmiştir.

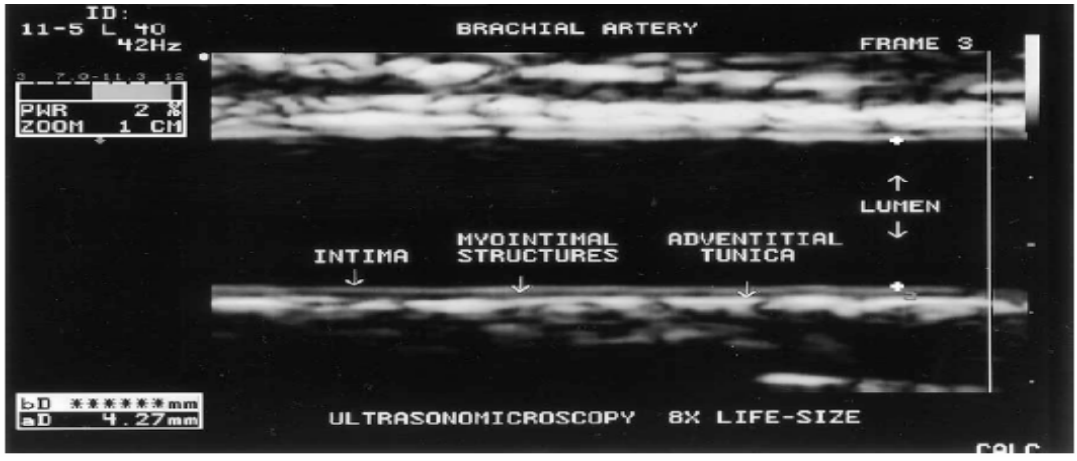
Günümüze kadar FMD ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda kesin bir sınır değer belirlenmiş olmasa da sağlıklı bireylerde FMD değerinin % 7-10 arasında olduğu, koroner arter hastalarında ise % 0-5 arasında olduğu belirtilmektedir (136). Patti ve arkadaşlarının (137) çalışmasında tek damar hastalığı tanısı ile koroner stent implantasyonu yapılan 136 hasta 6 ay süre ile izlenmiş, tüm hastaların stent implantasyonundan 1 ay sonra brakiyal arter USG ile FMD ölçümü yapılmıştır. Klinik olarak stent içi tıkanıklık 20 hastada saptanmıştır (%15). Tekrar tıkanıklık gelişen bu 20 hastada gelişmeyenlere göre FMD değeri belirgin olarak daha düşük bulunmuştur (Stent içi tıkanıklık olanlarda FMD % 4.6 ± 5.8, olmayanlarda % 9.5 ± 6.6, p= 0.002). Ortalama FMD > % 7 olan hastalarda stent lümeninde tıkanıklık gelişme oranı % 4 iken, FMD < % 7 olan hastalarda bu oran % 28 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada perkütan revaskülarizasyon yapılan hastalarda brakiyal arter FMD ölçümünün stent içi tıkanıklık riskinin araştırılmasında uygun bir yöntem olduğu vurgulanmıştır.

2.II.B.3. Ölçüm Tekniği

FMD ölçümü için hasta supin pozisyonda yatarken antekübital çukurun hemen üzerinde brakiyal arter longitüdinal olarak 7-12 MHz'lik lineer prob ile ultrasonografik olarak görüntülenir. Kardiyak siklusun belirlenmesi için görüntüleme EKG monitörizasyonu eşliğinde yapılır. Ön ve arka duvar intimal yüzeylerinin, damar duvarının ve lümenin açık bir şekilde görüldüğü arter segmenti seçilir (Şekil 2.3 ve 2.4).

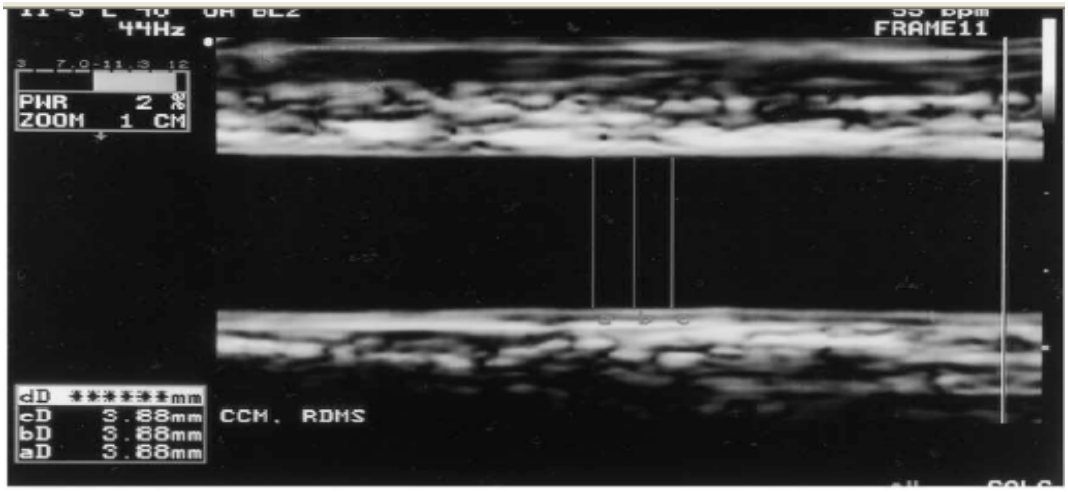


Şekil 2.3. Brakiyal USG'nin şematik görünümü. Manşonun ve lineer probun yerleşimi

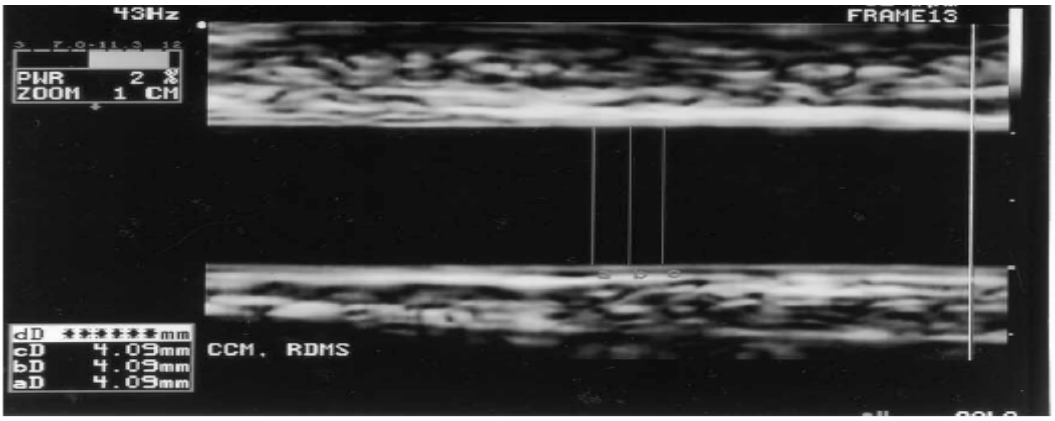


Şekil 2.4. Brakiyal arterin longitüdinal ultrasonografik görünümü

Brakiyal arterin bazal çapı ölçüldükten sonra akım uyarısı yapmak için antekübital çukurun üzerine veya ön kola sfingomanometre cihazı bağlanır ve sistolik kan basıncı değerinin 50mmHg üzerine kadar şişirildikten sonra 5 dakika süre ile arteriyel tıkanıklık sağlanır. 5 dakika sonunda cihazın havası indirilir. Cihazın havası indirildikten sonra brakiyal arterde akım artışı olur. Buna bağlı olarak aşındırıcı baskı artar, vazodilatasyon olur ve brakiyal arterde tıkanıklık sonrası reaktif hiperemi gerçekleşir (Şekil 2.5-2.6). Çalışmalarda manşon yerleşimi için üst kol yada ön kol kullanılmaktadır. Manşon kolun üst kısmına yerleştirildiğinde reaktif hiperemi sonucunda çaptaki değişim yüzdesi, manşonun ön kola sarıldığı duruma kıyasla daha fazladır. Bu durum daha fazla periferik damarın katılımından kaynaklanan akım uyarısı artışı veya iskeminin brakiyal arteri doğrudan etkilemesinden kaynaklanabilir (131).



Şekil 2.5. Brakiyal arterin bazal ultrasonografik görünümü. Üç ayrı lümen çapının ölçümü



Şekil 2.6. Brakiyal arterin hiperemi sonrası ultrasonografik görünümü.

Yapılan çalışmalarda reaktif hiperemiye bağlı maksimal brakiyal arter çap artışının oklüzyonun ortadan kaldırılması sonrası 60. saniyede gerçekleştiği görülmüştür (138,139). Brakiyal arter sistolik çapı diyastolik çapından daha fazladır. Kardiyak siklusun belirlenmesi EKG monitörizasyonu ile sağlanır ve sistolik brakiyal arter çapı ölçülür.

FMD bazal brakiyal arter çapının hiperemiye bağlı % çap değişimini gösteren parametredir.

% Dilatasyon (FMD) = 100 x [(Hiperemik çap – bazal çap) / bazal çap] formülü ile hesaplanır. Sağlıklı endotel için normal değerin ***%7 ve üzerinde*** olması beklenir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.I. GEREÇ

Çalışmaya, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Beslenme ve Metabolizma polikliniğinden 1989-2007 yılları arasında, homosistinüri tanısı ile izlenen ve tedavi edilmekte olan, yaşları 10-34 yıl arasında değişen (ortalama: 21.4±7.8 yıl) 17 hasta ve bu hastalar ile yaş, ırk, cinsiyet ve ateroskleroz risk faktörleri açısından benzer olan, yaşları 11-34 yıl arasında değişen sağlıklı 17 kontrol (ortalama: 21.5±7.8 yıl); heterozigot homosistinüri taşıyıcısı olan, yaşları 34-57 yıl arasında değişen (ortalama: 44.2±8.1 yıl) hasta grubunun 13 sağlıklı ebeveyni ve bu ebeveynler ile yaş, ırk, cinsiyet ve ateroskleroz risk faktörleri açısından benzer olan ve çocuklarında hastalık bulunmayan, yaşları 34-57 yıl arasında değişen (ortalama: 44.4±7.7) 13 sağlıklı kontrol alındı. Tüm grupların epidemiyolojik ve klinik verileri, laboratuvar, ekokardiyografik, brakiyal arter ve karotislere ilişkin sonografik bulguları kullanıldı.

Çalışmaya katılan hastaların 16'sında CBS eksikliği, 1'inde ağır MTHFR eksikliği vardı. Çalışmaya, kobalamin metabolizma bozuklukları ile metiyonin sentaz eksikliğine bağlı homosistinüri hastaları ve termolabil MTHFR mütasyonu taşıyanlar alınmadı.

3.II. YÖNTEM

3.II.A. EPİDEMİYOLOJİK VE KLİNİK DEĞERLENDİRME

Homosistinüri tanısı ile izlenmekte olan ve çalışmaya dahil edilen hastaların İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Beslenme ve Metabolizma polikliniğinde rutin muayeneleri yapıldı. Her hastanın kimlik bilgileri, cinsiyeti, doğum tarihi, muayene sırasındaki tartısı, boyu, vücut kitle indeksi, almakta olduğu tedavi, beslenme alışkanlıkları ve diyete uyumu, egzersiz (haftada 2 saat ve üzerinde), sigara ve ailede hiperhomosisteinemi dışındaki nedenlere bağlı aterotrombotik hastalık öyküsü kaydedildi.

Hasta kontrol grubu, hasta ebeveynleri ve ebeveyn kontrol gruplarının da kimlik bilgileri, cinsiyet, doğum tarihi, tartı, boy, vücut kitle indeksi, varsa almakta oldukları ilaç tedavileri, beslenme alışkanlıkları, egzersiz, sigara ve ailede aterotrombotik hastalık öyküleri alındı.

3.II.B. LABORATUVAR DEĞERLENDİRMELERİ

Tüm hastaların, hasta kontrol grubunun, hasta olguların ebeveynlerinin ve ebeveyn kontrol grubunun plazma homosistein (N: 5-15 μmol/L), trigliserit (N: <150 mg/dL), HDL (N: >40 mg/dL), LDL (N: 100-130mg/dL), VLDL (N: <30 mg/dL) ve total kolesterol (N: 130-200mg/dL) düzeyleri ölçüldü. Homosistein düzeyleri İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Endokrinoloji Laboratuvarı'nda İmmulit 1000 cihazı ile orijinal immulit marka kitler kullanılarak kemiluminesans enzim immünometrik yöntem ile, trigliserit, HDL, LDL, VLDL ve total kolesterol düzeyleri İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda Hitachi DP Moduler otoanalizöründe homojen enzimatik yöntem ile çalışıldı.

3.II.C. ENZİM ANALİZİ

Vakaların CBS ya da MTHFR enzim düzeyi analizleri Almanya'da Münich Üniversitesi Metabolizma Laboratuvarında yapılmış, 16 hasta CBS eksikliği ve 1 hasta ağır MTHFR eksikliği tanısı almıştı. CBS eksikliği tanılı hastaların 2 tanesi B_6 tedavisine tam yanıtlı, 5 tanesi kısmi yanıtlı idi.

3.II.D. EKOKARDİYOGRAFİK VE DİĞER SONOGRAFİK İNCELEMELER

Çalışmaya katılan tüm bireylere VIVID 7 (GE, general electric) cihazı kullanılarak 3 MHz probe ile sol lateral dekübitüs pozisyonunda transtorasik ekokardiyografik ölçümler yapıldı. M-mode ekokardiyografi ve iki boyutlu ölçümler "American Society of Echocardiography" tarafından belirlenen yöntemler ile uyumlu şekilde gerçekleştirildi (140).

Brakiyal arter ölçümleri aynı cihazda 10 mHz lineer prob ile yapıldı. Tüm hastalar ölçümler öncesinde 12 saat süreyle sigara içmediler, kafeinden zengin içecek kullanmadılar, endotel fonksiyonunu etkileyebilecek herhangi bir ilaç almadılar. Hastalar sıcaklığı 20-25 derece olan bir odada, 10 dakika yatar pozisyonda dinlendirildikten sonra işleme alındı. Lineer prob antekübital çukurun 3-7 cm yukarısına yerleştirildi. Ölçüm yapılan kolun sabit tutulmasına özen gösterildi. Longitüdinal yaklaşımla brakiyal arter çapı bazal olarak ölçüldü. Brakiyal arter iç çapı, eş zamanlı EKG'de QRS kompleksine göre zamanlama yapılıp diyastol sonunda ölçüldü. Tansiyon aletinin manşonu ön kola sarıldı ve sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerinde, 5 dakika süre ile tutulup, ön kol iskemisi oluşturuldu. Manşon gevşetildikten

60 saniye sonra brakiyal arter çapı ölçülerek reaktif hiperemiye yanıt olarak oluşan FMD değerlendirildi. Hem bazal hem de iskemi sonrası brakiyal arter çapı için üçer ölçüm yapıldı ve ölçümlerin ortalaması kaydedildi.

% FMD = 100 x [(Hiperemik çap – bazal çap) / bazal çap] formülü ile hesaplandı.

Karotis arterlerinin incelenmesi aynı cihaz ile 10 mHz lineer prob kullanılarak yapıldı. Her iki karotis kommunis, bulbus, karotis interna ve karotis eksterna arterleri incelendi. Karotis arterlerinin İMK ölçümü, karotis bulbusunun 15-20 mm proksimalinden olmak üzere distal karotis kommunisten yapıldı. Arteriyel duvardaki iki parlak ekojen çizgi intima ve media tabakaları olarak teşhis edildi. Her vakada sağ ve sol karotis kommunis arterden ikişer ölçüm yapılarak ortalamaları sağ ve sol karotis arter İMK'ları olarak kayıt edildi. Aterosklerotik plak olan bölgeden ölçüm yapılmadı.

Çalışmaya dilate veya hipertrofik kardiyomiyopatisi olanlar, komplet sol veya sağ dal bloğu olanlar, atriyal fibrilasyon gibi önemli aritmisi olanlar, kronik akciğer, böbrek ve karaciğer yetersizliği gibi ciddi hastalığı olanlar ve menstrüel siklustaki bayanlar alınmadı.

3.II.E. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME VE ETİK KURUL ONAYI

İstatistiki analizler SPSS 15.0 for windows programı kullanılarak yapıldı. Veriler ± standart sapma (SD) olarak ifade edildi. P değeri < 0.05 olması durumunda anlamlı olarak kabul edildi. Gruplar arası ortalamaların karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için eşlenmiş student t testi ve kategorik değişkenler için " chi-square " testi kullanıldı. İki değişken arası korelasyonun araştırılmasında " pearson " korelasyon analizi yöntemi kullanıldı (141). Çalışma, İstanbul Tıp Fakültesi Lokal Etik Kurulu tarafından 21.06.07 tarihinde, 1392 proje numarası ile onaylandı.

4. BULGULAR

Çalışmada; 1) İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Beslenme ve Metabolizma polikliniğinden 1989-2007 yılları arasında homosistinüri tanısı ile izlenen ve tedavi edilmekte olan 17 hasta, 2) Toplumdan seçilmiş sağlıklı 17 kontrol, 3) Hastaların zorunlu heterozigot homosistinüri taşıyıcısı olan 13 sağlıklı ebeveyni ve 4) Yine toplumdan seçilmiş çocuklarında hastalık bulunmayan 13 sağlıklı ebeveyn değerlendirildi.

Tüm vakalar ele alındığında yaşlar 10-57 yıl arasında değişmekte olup; yaş ortalaması 31.4±13.8 yıl bulundu. Homosistinüri tanılı hastaların yaş ortalaması 21.4±7.8 yıl (dağılımı 10-34 yıl), hastaların kontrolü olan grubun yaş ortalaması 21.5±7.8 yıl (dağılımı 11-34 yıl) bulundu. Heterozigot homosistinüri taşıyıcısı olan ebeveynlerin yaş ortalaması 44.2±8.1 yıl (dağılımı 34-57 yıl), ebeveyn kontrol grubunun yaş ortalaması 44.4±7.7 yıl (dağılımı 34-57 yıl) bulundu.

Homosistinüri tanılı hasta ve kontrol grubunda 9'ar (%52.9) kadın ve 8'er erkek (%47.1) bulunmaktaydı. Taşıyıcı ebeveyn ve kontrol grubunda 7'şer kadın (%53.8) ve 6'şar erkek (%46.2) mevcuttu.

4.I. HASTA VE KONTROL GRUBUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

4.I.A TEMEL EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLER

Hasta grubundaki 17 olgunun ortalama tanı konma yaşı 10.16±6.65 yıl idi. En erken tanı konma yaşı 4 yaş, en geç tanı konma yaşı 26 yaş idi. Klinik bulguların başlangıç yaşı ortalaması 7.20±5.04 yıl (dağılımı: 3-26 yıl) idi. Metabolizma polikliniğine başvurudan itibaren 10 hastaya (%59) ilk 1 ay içerisinde, 6 hastaya (%35) 1-3 ay içerisinde ve 1 hastaya da (%6) 3-6 ay içerisinde klinik tanı konulmuştu.

Hasta grubundaki olguların 13'ünde (%76) anne baba arasında akraba evliliği vardı. Bunların 11'i (%85) 1.derece ve 2'si (%15) 2.derece kuzen evliliği idi.

Hastaların 11'inde (%65) göz, 2'sinde (%12) nörolojik, 2'sinde (%12) göz ve nörolojik, 1'inde de (%12) nörolojik ve kardiyovasküler bulguların birlikteliği ile hastalık klinik olarak başlangıç göstermişti. Bir hastada hastalığın tanısı tarama testi ile konulmuştu.

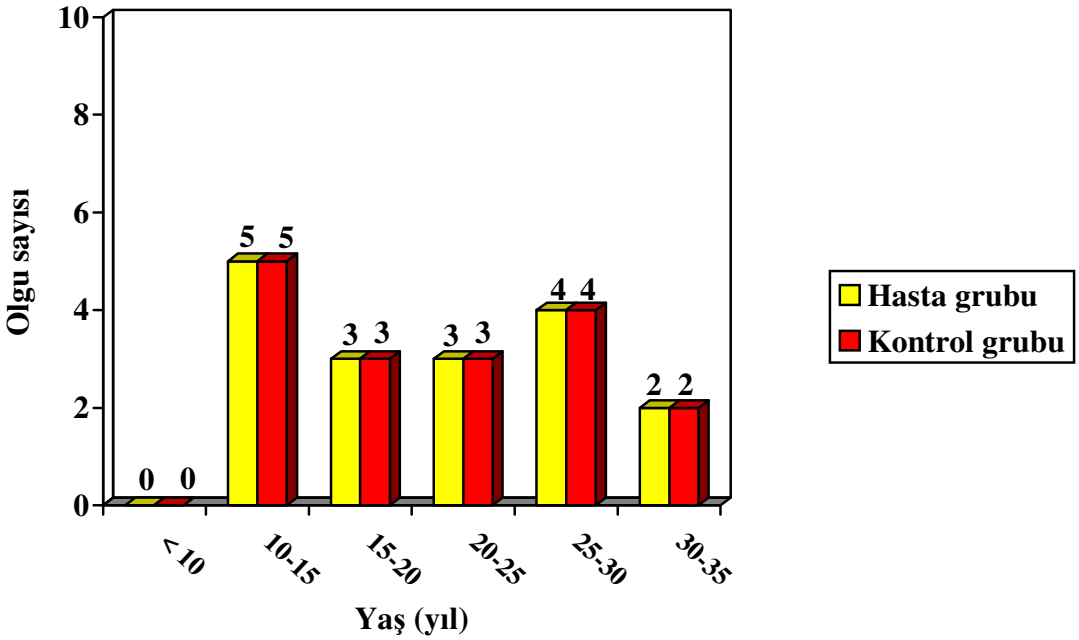
Hasta ve kontrol grubundaki 17'şer olgu yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksi, açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark

bulunmamaktaydı (Tablo 4.1). Her iki gruptaki olguların yaş gruplarına göre dağılımı şekil 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun temel epidemiyolojik özellikleri

	Hasta grubu (n=17)	**Kontrol grubu (n=17)**	***P* değeri**
Epidemiyolojik özellikler			
Cinsiyet (E/K) (olgu sayısı)	8/9	8/9	AD
Yaş (yıl) (Ort ± SD)	21.4±7.8 (10-34)	21.5±7.8 (11-34)	AD
Boy (cm) (Ort ± SD)	158.4 ± 13.6	164.5 ± 15.5	AD
Vücut ağırlığı (kg) (Ort ± SD)	57.7 ± 16.6	57.4 ± 15.5	AD
Vücut kitle indeksi (kg/m^2) (Ort ± SD)	22.7 ± 4.9	20.6 ± 3.4	AD
Sigara içme durumu			
Hiç içmemiş (olgu sayısı)	16	16	AD
Bırakmış (olgu sayısı)	-	-	
Halen içiyor (olgu sayısı)	1	1	AD
Düzenli egzersiz (olgu sayısı)	9 (%52.9)	8 (%47.1)	AD
Eşlik eden hastalık			
Hipertansiyon (olgu sayısı)	-	-	
Diabetes mellitus (olgu sayısı)	-	-	
İskemik kalp hastalığı (olgu sayısı)	-	-	
Geçirilmiş SVA (olgu sayısı)	3 (%17.6)	-	

Kısaltmalar: E: erkek, K: kadın, AD: anlamlı değil, SVA: serebrovasküler atak



Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubundaki olguların yaş gruplarına göre dağılımı

Hasta ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyetleri aynı olan 1'er olgu sigara içmekte idi. Her iki gruptaki olgular düzenli egzersiz açısından değerlendirildiğinde, hasta grubunda 9 (%52.9), kontrol grubunda 8 (% 47.1) olgu düzenli egzersiz yapmakta idi (p=0.73). Her iki gruptaki olgulara hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı ve diyabetes mellitus eşlik etmemekte idi. Hasta grubunda 3 olguda (%17) geçirilmiş SVA öyküsü bulanmakta idi. Olguların ekokardiyografik ve sonografik incelemelerin hemen öncesinde ölçülen sistolik, diyastolik kan basıncı değerleri ve dakika nabız sayıları karşılaştırıldığında hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunun kan basıncı değerleri ve dakika nabız sayıları

	Hasta grubu (Ort ± SD) (n=17)	**Kontrol grubu (Ort ± SD) (n=17)**	***P* değeri**
Sistolik kan basıncı (mmHg)	107.82±19.15	108.53±14.55	0.904
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	68.88±14.70	68.24±9.51	0.880
Dakika nabız sayısı	72.34±14.24	75.12±15.8	0.768

Hasta grubundaki olguların 7'sinin (%41.2) ailesinde kardiyovasküler hastalık öyküsü mevcuttu. Kontrol grubunda ise 6 olguda (%35.3) ailede kardiyovasküler hastalık öyküsü vardı. Her iki grup arasında ailede kardiyovasküler hastalık öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakta idi (p=0.72).

4.I.B. DİYET VE TEDAVİ ÖZELLİKLERİ

Hasta grubunda 4 olgu (%23.5) diyet tedavisine uyumlu, 13 olgu (%76.5) diyet tedavisine uyumsuzdu. Yine hasta grubundaki 3 olgu (%17.6) ilaç tedavisine uyumsuz, 8 olgu (%47) kısmen uyumlu, 6 olgu (%35.4) ise uyumlu bulundu. Kontrol grubundaki olgular özel bir diyet yapmıyor ve herhangi bir ilaç kullanmıyordu.

4.I.C. LABORATUVAR BULGULARI

Hasta ve kontrol grubundaki olguların, ekokardiyografik ve sonografik incelemelerinin yapıldığı gün istenen serum homosistein, trigliserit, HDL, LDL, VLDL ve total kolesterol düzeyleri değerlendirildi. Hasta grubundaki olguların ortalama serum homosistein düzeyi 130.15 ± 62.36 µmol/L (dağılım 42.6-244 µmol/L), kontrol grubunun ortalama serum

homosistein düzeyi ise 11.99 ± 4.38 µmol/L (dağılım 6.7-21.2 µmol/L) idi. Her iki grubun homosistein düzeyleri karşılaştırıldığında, hasta grubunun serum homosistein düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksekti (p=0.000). Hasta ve kontrol grubunun serum homosistein ve lipit profilinin karşılaştırılması Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar özellikleri

	Hasta grubu (n=17)	**Kontrol grubu (n=17)**	***P* değeri**
Laboratuvar bulguları	**(Ort ± SD)**	**(Ort ± SD)**	**(Ort ± SD)**
Serum homosistein (µmol/L)	130.15±62.36	11.99±4.38	0.000
Trigliserid (mg/dL)	76.76±49.39	74.88±40.79	0.904
Total kolesterol (mg/dL)	142.94±36.82	163.53±38.23	0.120
HDL kolesterol (mg/dL)	50.53 ± 13.41	56.12 ± 10.99	0.193
LDL kolesterol (mg/dL)	81.18 ± 28.59	90.53 ± 30.68	0.365
VLDL kolesterol (mg/dL)	13.74 ± 6.95	16.88 ± 9.03	0.264

Hasta grubunda diyet tedavisine uyum özelliklerine göre homosistein düzeyleri karşılaştırıldığında diyet tedavisine uyan hastaların homosistein düzeyleri uymayan hastalara göre daha düşük bulunmasına karşın, iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.088) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hasta grubunda diyet tedavisine uyum özelliklerine gore homosistein düzeyleri

	Diyete uyumsuz (Ort ± SD) (n=13)	**Diyete uyumlu (Ort ± SD) (n=4)**	***P* değeri**
Serum homosistein (µmol/L)	141.17±65.89	94.35±33.78	0.088

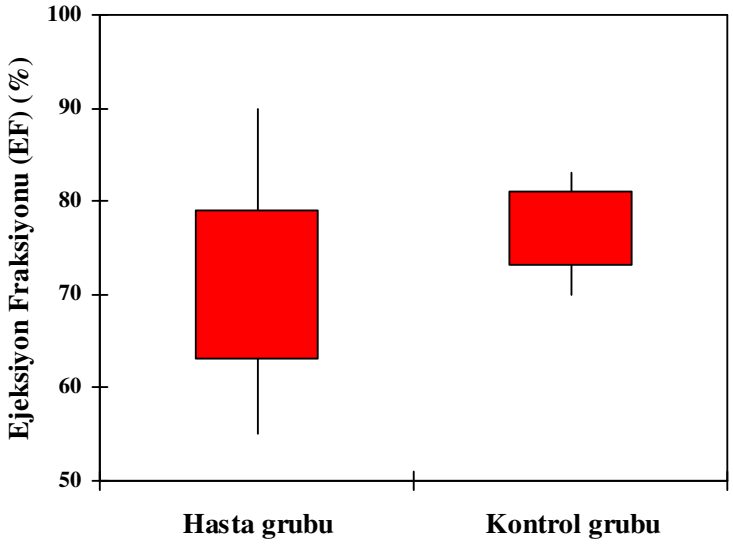
İlaç tedavisine uyum açısından değerlendirildiğinde homosistein düzeylerinin tedaviye uyum ile birlikte istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşüş gösterdiği görüldü (p=0.046) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hasta grubunda ilaç tedavisine uyum özelliklerine göre homosistein düzeyleri

	İlaç tedavisine uyumsuz (Ort ± SD) (n=3)	**İlaç tedavisine kısmen uyumlu (Ort ± SD) (n=8)**	**İlaç tedavisine uyumlu (Ort ± SD) (n=6)**	***P* değeri**
Serum homosistein (µmol/L)	175.33±40.80	147.72±57.60	84.15±53.63	0.046

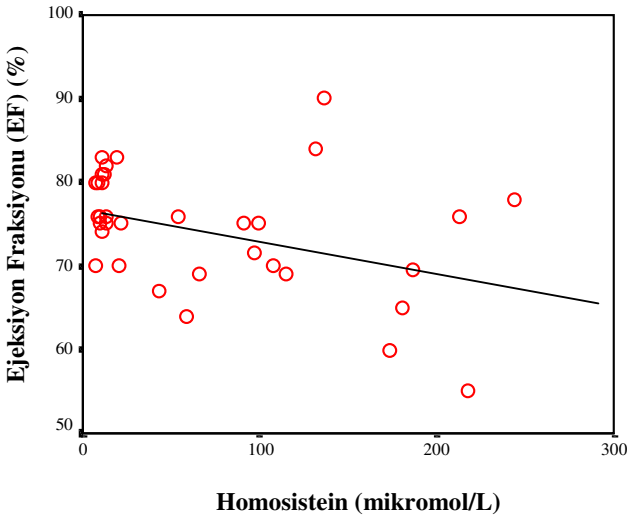
4.I.D. EKOKARDİYOGRAFİK VE SONOGRAFİK BULGULAR

Ekokardiyografik bulgular değerlendirildiğinde hasta grubundaki olguların ortalama sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%71.42±8.47) (dağılım: %55-90), kontrol grubundaki olguların ortalama EF'sinden (77.47±4.14) (dağılım: %70-83) istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük bulundu (p=0.014).



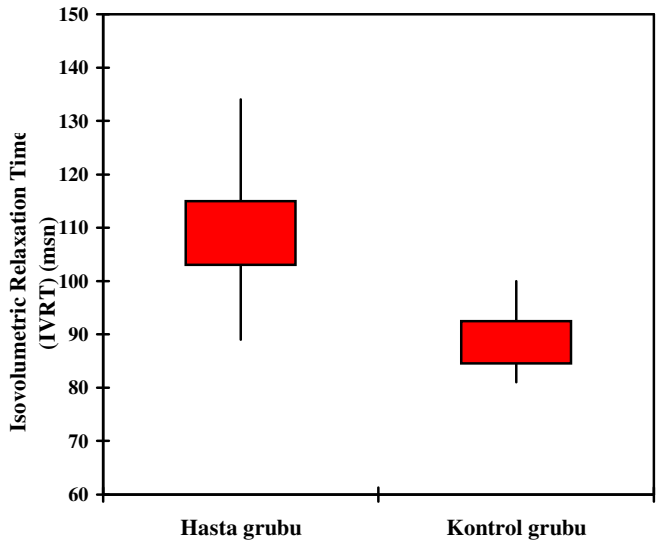
Şekil 4.2. Hasta ve kontrol grubundaki olguların EF dağılımı

Hasta ve kontrol grubunda EF ile serum homosistein düzeyleri arasında negatif korelasyon bulundu (r =-0.376, p=0.029) (Şekil 4.3). Her iki grupta da EF ile yaş, vücut kitle indeksi, trigliserid, LDL, HDL, VLDL ve total kolesterol düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.



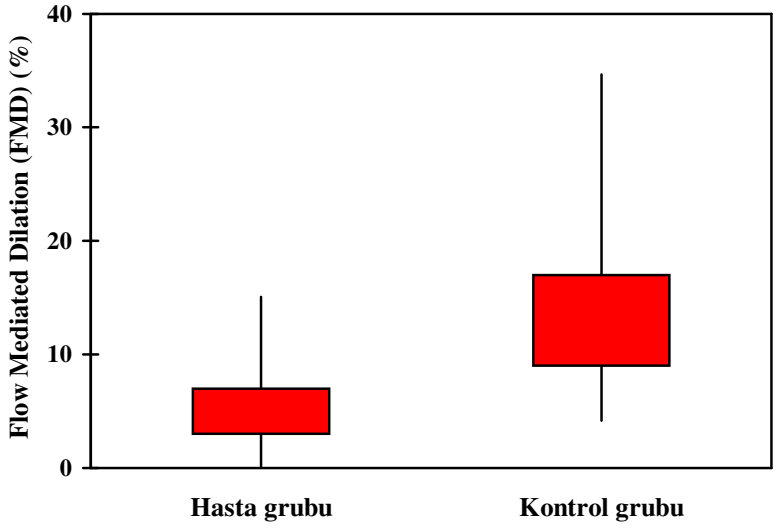
Şekil 4.3. Hasta ve kontrol grubunda EF ile serum homosistein düzeyleri arasındaki korelasyon eğrisi

Ekokardiyografik bulgular değerlendirildiğinde hasta grubunda 8 olguda (%47) 1(+) aort yetersizliği ve 3 olguda (%18) 3(+) aort yetersizliği saptandı. Ayrıca hasta grubunda 4 olguda (%24) 1(+), 1 olguda (%6) 2(+) ve 1 olguda da (%6) 3(+) mitral yetersizliği görüldü. Hasta grubundaki kapak patolojisi olan toplam 13 olgunun 4'ünde aort ve mitral yetersizliği birlikteliği vardı. İzovolümetrik genişleme süresi (isovolumetric relaxation time, IVRT) hasta grubunda (109.46±13.49 msn), kontrol grubu (89.00±7.14 msn) ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha uzun bulundu (p=0.003) (Şekil 4.4). Bu durum hasta grubundaki olguların sol ventrikül kompliyansının azaldığı ve diyastolik disfonksiyonun gelişmeye başladığının bir göstergesidir.



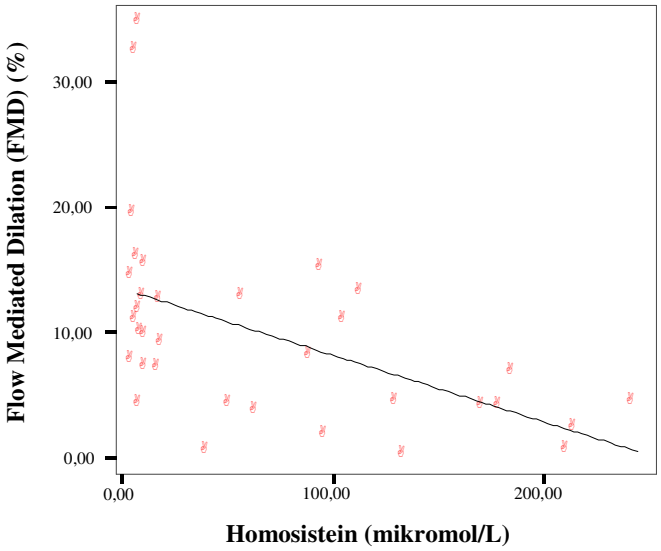
Şekil 4.4. Hasta ve kontrol grubundaki IVRT değerlerinin dağılımı
(IVRT normal değerler: <50 yaş:65-90msn, >50 yaş:70-110 msn)

Hasta (3.20 ± 0.49 mm) ve kontrol (3.31 ± 0.67 mm) grubunun bazal brakiyal arter çap ortalamaları benzerdi (p=0.580). Homosistinüri tanılı hasta grubunda kontrol grubuna göre FMD istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu. Değerler kontrol grubunda ortalama % 13.79 ± 8.31, hasta grubunda ise %5.66 ± 4.70 (p = 0.001) idi (Şekil 4.5). Her iki grupta da FMD ile yaş, vücut kitle indeksi, trigliserid, LDL, HDL, VLDL ve total kolesterol düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.



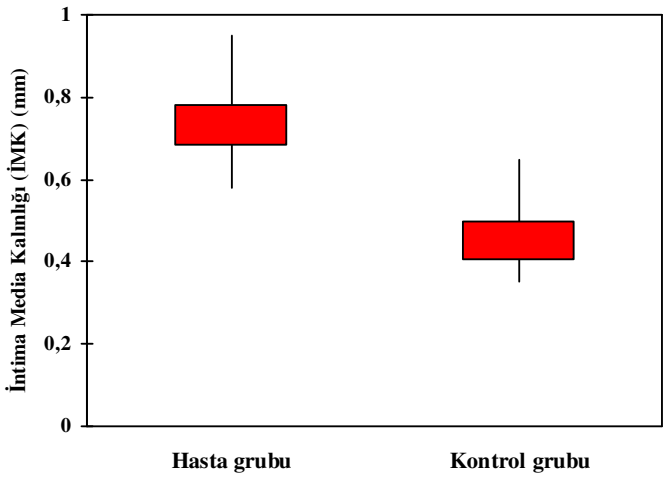
Şekil 4.5. Hasta ve kontrol grubundaki FMD değerlerinin dağılımı

Homosistinüri ve kontrol grubu değerlendirildiğinde FMD ile homosistein düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı (r = -0.503, p=0.002) (Şekil 4.6). Homosistinüri grubu kendi içinde değerlendirildiğinde FMD ile homosistein düzeyi arasında korelasyon saptanmadı (r = -0.275, p=0.286).



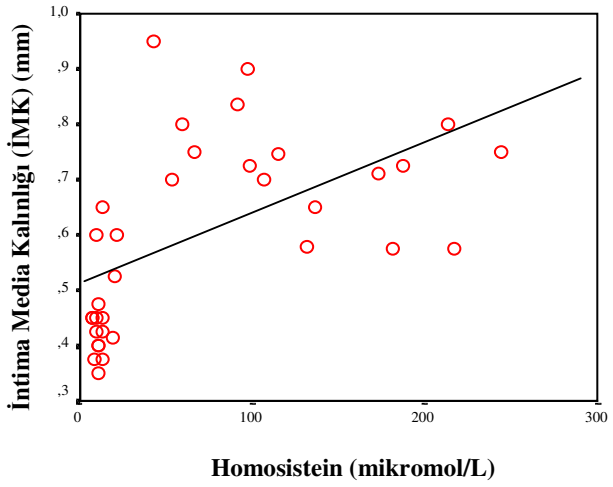
Şekil 4.6. Hasta ve kontrol grubunda homosistein ve FMD arası korelasyon eğrisi

Hasta grubunda kontrol grubuna göre ortalama karotis İMK değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Ortalama İMK kontrol grubunda 0.46 ± 0.10 mm, homosistinüri grubunda 0.73 ± 0.11 mm idi (p=0.00) (Şekil 4.7).



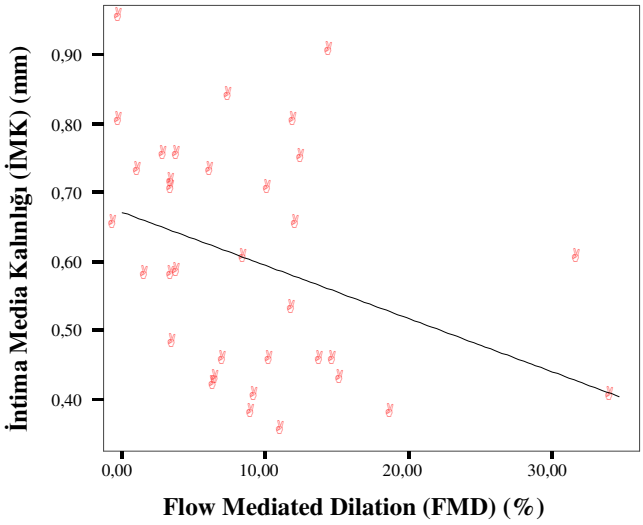
Şekil 4.7. Hasta ve kontrol grubundaki İMK değerlerinin dağılımı

Her iki grupta da İMK ile yaş, vücut kitle indeksi, trigliserid, LDL, HDL, VLDL ve total kolesterol düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. Homosistinüri ve kontrol grubu değerlendirildiğinde karotis İMK ile homosistein düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı (r = 0.661, p=0.000) (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Karotis İMK ile homosistein düzeyleri arasındaki korelasyon eğrisi

Her iki grup karşılaştırıldığında FMD ile karotis İMK arasında negatif korelasyon bulundu (r = -0.398, p= 0.02) (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Hasta ve kontrol grubunda FMD ile karotis İMK arasındaki korelasyon eğrisi

Tablo 4.6. Hasta ve kontrol grubunun ekokardiyografik ve sonografik özellikleri

	Hasta grubu (n=17)	**Kontrol grubu (n=17)**	***P* değeri**
EF (%) (Ort ± SD)	71.42±8.47	77.47±4.14	0.014
IVRT (msn) (Ort ± SD)	109.46±13.49	89.00±7.14	0.003
FMD (%) (Ort ± SD)	5.66 ± 4.70	13.79 ± 8.31	0.001
İMK (mm) (Ort ± SD)	0.73 ± 0.11	0.46 ± 0.10	0.000

EF: Ejeksiyon fraksiyonu, IVRT: İzovolumetrik relaksasyon zamanı, FMD: Flow mediated vasodilation, İMK: İntima-media kalınlığı

Hasta grubunda ilaç tedavisine uyum özelliklerine göre FMD düzeyleri karşılaştırıldığında ilaç tedavisine uyan hastaların FMD düzeyleri uymayan ya da eksik uyan hastalara göre daha yüksek bulunmasına karşın, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hasta grubunda ilaç tedavisine uyum özelliklerine göre homosistein ve FMD değerleri

	İlaç tedavisine uyumsuz (n=3)	**İlaç tedavisine kısmen uyumlu (n=8)**	**İlaç tedavisine uyumlu (n=6)**	***P* değeri**
Serum homosistein (µmol/L) (Ort ± SD)	175.33±40.80	147.72±57.60	84.15±53.63	0.046
% FMD (Ort ± SD)	3.00±2.19	5.58±4.64	7.11±5.66	AD

FMD: flow mediated vasodilation; AD: anlamlı değil

4.II.EBEVEYN VE EBEVEYN KONTROL GRUBUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

4.II.A. TEMEL EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLER

Çalışmada, ayrıca, hastaların zorunlu heterozigot homosistinüri taşıyıcısı olan 13 sağlıklı ebeveyni ve kontrol grubu olarak, çocuklarında hastalık bulunmayan 13 sağlıklı ebeveyn değerlendirildi. Heterozigot homosistinüri taşıyıcısı olan ebeveynlerin yaş ortalaması 44.2±8.1 yıl (dağılımı 34-57 yıl), bu ebeveynlerin kontrol grubunun yaş ortalaması 44.4±7.7 yıl (dağılımı 34-57 yıl) bulundu.

Heterozigot homosistinüri taşıyıcısı olan ebeveyn ve kontrol grubundaki 13'er olgu yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksi, açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamaktaydı (Tablo 4.8). Her iki gruptaki olguların yaş gruplarına göre dağılımı şekil 4.10'da gösterilmiştir.

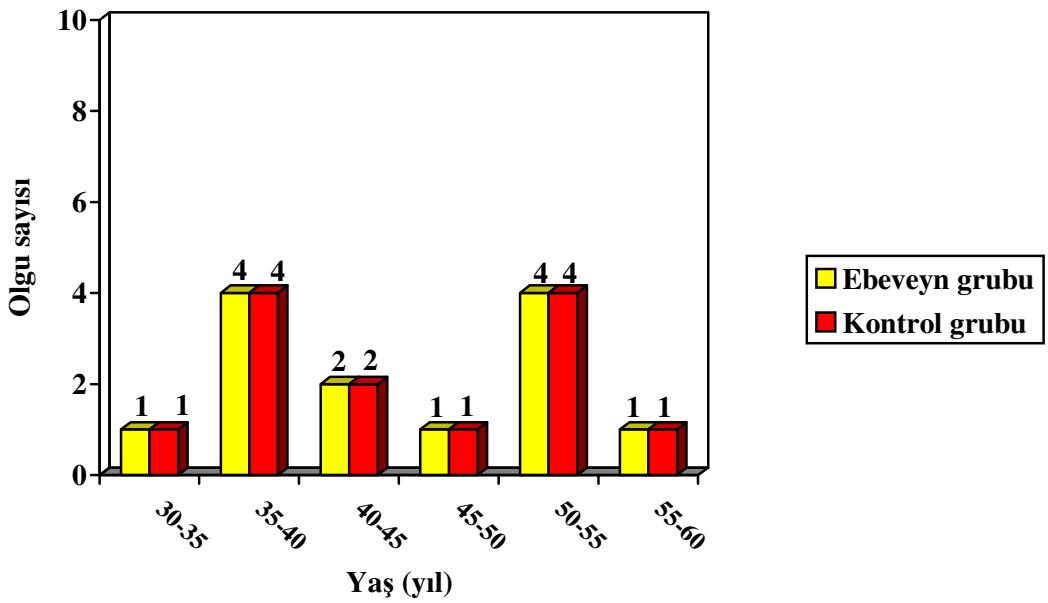
Ebeveyn ve kontrol grubunda 7'şer (%53.8) olgu sigara içmekte idi. Her iki gruptaki olgular düzenli egzersiz yapma açısından değerlendirildiğinde, ebeveyn grubunda 4 (%30.8), kontrol grubunda 3 (% 23.1) olgu düzenli egzersiz yapmakta idi (p=0.69). Her iki gruptaki olgulara hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık ve diyabetes mellitus eşlik etmemekte idi.

Olguların ekokardiyografik ve sonografik incelemelerin hemen öncesinde ölçülen sistolik, diyastolik kan basıncı değerleri ve dakika nabız sayıları karşılaştırıldığında ebeveyn ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 4.9).

Tablo 4.8. Heterozigot homosistinüri taşıyıcısı olan ebeveynler ve kontrol grubunun temel epidemiyolojik özellikleri

	Ebeveyn grubu (n=13)	**Kontrol grubu (n=13)**	***P* değeri**
Epidemiyolojik özellikler			
Cinsiyet (E/K) (olgu sayısı)	6/7	6/7	AD
Yaş (yıl) (Ort ± SD)	44.2±8.1 (34-57)	44.4±7.7 (34-57)	AD
Boy (cm) (Ort ± SD)	163.2 ± 8.0	166.8 ± 9.5	AD
Vücut ağırlığı (kg) (Ort ± SD)	73.8 ± 12.2	70.8 ± 12.2	AD
Vücut kitle indeksi (kg/m^2) (Ort ± SD)	27.9 ± 5.6	25.4 ± 3.0	AD
Sigara içme durumu			
Hiç içmemiş (olgu sayısı)	7	7	AD
Bırakmış (olgu sayısı)	-	-	
Halen içiyor (olgu sayısı)	6	6	AD
Düzenli egzersiz (olgu sayısı)	4 (%30.8)	3 (%23.1)	AD
Eşlik eden hastalık			
Hipertansiyon (olgu sayısı)	-	-	
Diabetes mellitus (olgu sayısı)	-	-	
İskemik kalp hastalığı (olgu sayısı)	-	-	
Geçirilmiş SVA (olgu sayısı)	-	-	

Kısaltmalar: E: erkek, K: kadın, AD: anlamlı değil, SVA: serebrovasküler atak



Şekil 4.10. Ebeveyn ve kontrol grubundaki olguların yaş gruplarına göre dağılımı

Tablo 4.9. Ebeveyn ve kontrol grubunun kan basıncı değerleri ve dakika nabız sayıları

	Ebeveyn grubu (n=13)	**Kontrol grubu (n=13)**	***P* değeri**
Sistolik kan basıncı (mmHg) (Ort ± SD)	118.46±14.49	127.69±16.54	0.143
Diyastolik kan basıncı (mmHg) (Ort ±SD)	76.54±11.07	83.46±13.29	0.162
Dakika nabız sayısı (Ort ± SD)	70.54±15.32	71.42±16.48	0.773

Ebeveyn grubundaki olguların 4'ünün (%31) ailesinde kardiyovasküler hastalık öyküsü mevcuttu. Ebeveyn kontrol grubunda ise 6 olguda (%46) ailede kardiyovasküler hastalık öyküsü vardı. Her iki grup arasında ailede kardiyovasküler hastalık öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakta idi (p=0.420).

4.II.B. DİYET VE TEDAVİ ÖZELLİKLERİ

Her iki grupta da özel bir diyet ya da tedavi uygulayan olgu bulunmamaktaydı.

4.II.C. LABORATUVAR BULGULARI

Ebeveyn ve kontrol grubundaki olguların, ekokardiyografi ve sonografik incelemelerinin yapıldığı gün istenen serum homosistein, trigliserit, HDL, LDL, VLDL ve total kolesterol

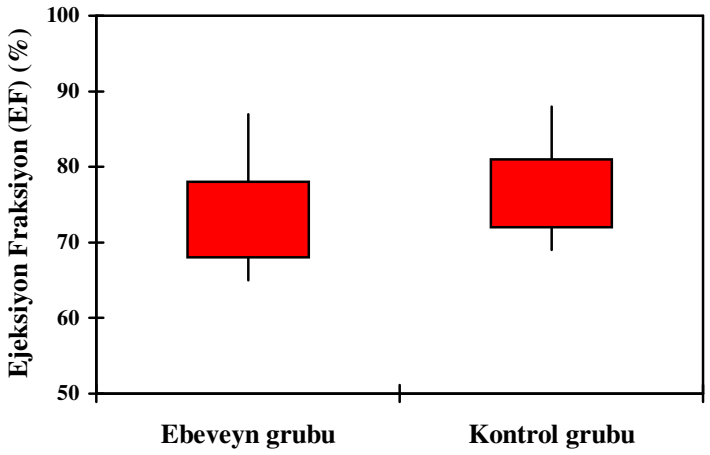
düzeyleri değerlendirildi. Ebeveyn grubundaki olguların ortalama serum homosistein düzeyi 14.04 ± 7.11 µmol/L (dağılım 6.88-30.80 µmol/L), kontrol grubunun ortalama serum homosistein düzeyi ise 11.04 ± 2.14 µmol/L (dağılım 7.38-14.4 µmol/L) idi. Her iki grubun homosistein düzeyleri karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.167). Ebeveyn ve kontrol grubunun serum homosistein ve lipit profilinin karşılaştırılması Tablo 4.10'da gösterilmiştir.

Tablo 4.10. Ebeveyn ve kontrol grubunun temel laboratuvar özellikleri

	Ebeveyn grubu (n=13)	**Kontrol grubu (n=13)**	***P* değeri**
Laboratuvar bulguları	**(Ort ± SD)**	**(Ort ± SD)**	**(Ort ± SD)**
Serum homosistein (µmol/L)	14.04±7.11	11.04±2.14	0.167
Trigliserid (mg/dL)	109.69±47.50	131.92±46.06	0.238
Total kolesterol (mg/dL)	186.85±35.45	204.62±33.87	0.204
HDLTotal kolesterol (mg/dL)	48.54 ± 10.10	50.69 ± 12.65	0.636
LDL kolesterol (mg/dL)	117.25 ± 31.22	126.38 ± 27.66	0.437
VLDL kolesterol (mg/dL)	20.95 ± 8.95	27.54 ± 8.89	0.072

4.II.D. EKOKARDİYOGRAFİK VE SONOGRAFİK BULGULAR

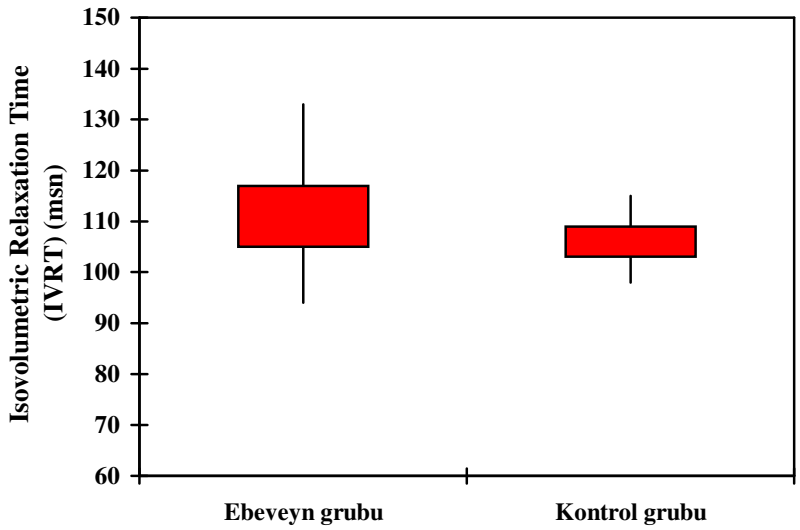
Ekokardiyografik bulgular değerlendirildiğinde ebeveyn grubundaki olguların ortalama EF'si (%73.11±5.81) (dağılım: %65-87) ile kontrol grubundaki olguların ortalama EF'si (75.92±6.59) (dağılım: %69-88) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.259) (Şekil 4.11)



Şekil 4.11. Ebeveyn ve kontrol grubundaki olguların EF dağılımı

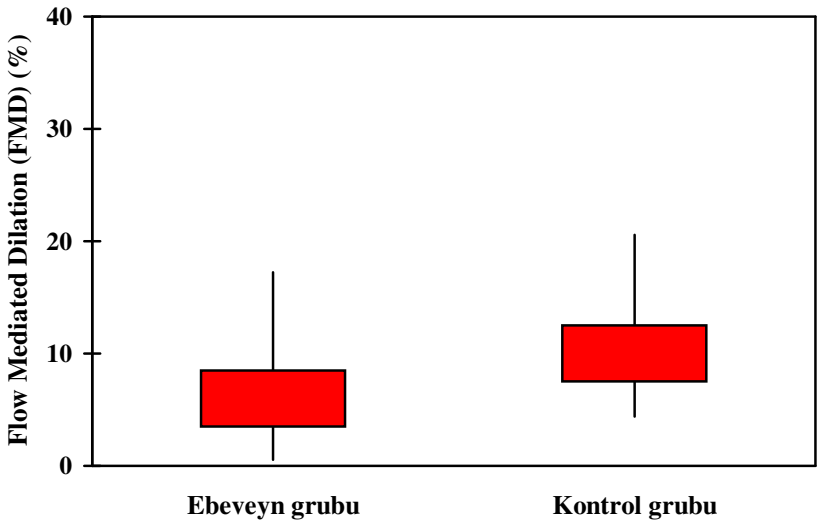
Ebeveyn ve kontrol grubunda EF ile yaş, vücut kitle indeksi, homosistein, trigliserid, LDL, HDL, VLDL ve total kolesterol düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.

Ekokardiyografik bulgular değerlendirildiğinde ebeveyn grubunda 1 olguda (%7) 1(+) aort ve 1(+) mitral yetersizliği birlikteliği, diğer 1 olguda da (%7) 1(+) mitral yetersizliği saptandı. Kontrol grubunda 1 olguda (%7) 1(+) aort ve 1(+) mitral yetersizliği birlikteliği vardı. IVRT açısından değerlendirildiğinde ebeveyn grubu (111.12±11.35 msn) ile kontrol grubu (106.50±5.66 msn) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.265) (Şekil 4.12).



Şekil 4.12. Ebeveyn ve kontrol grubundaki IVRT değerlerinin dağılımı

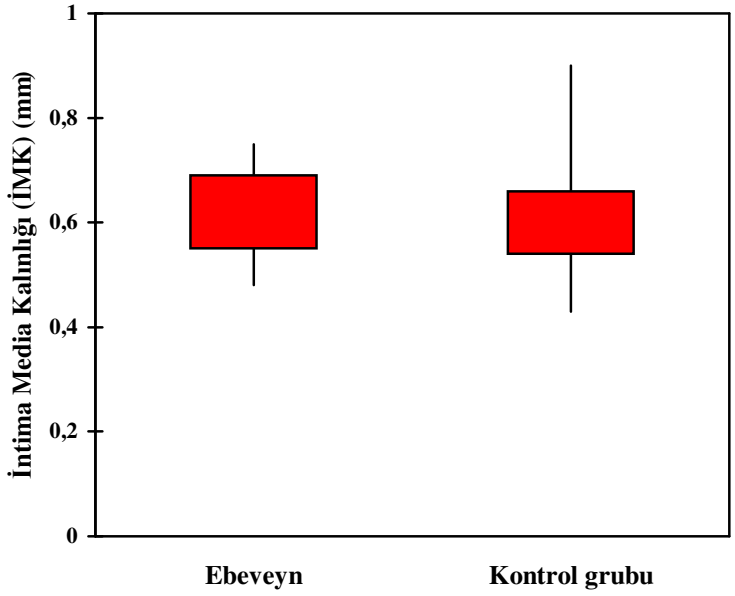
Ebeveyn (3.83 ± 0.65 mm) ve kontrol (3.70 ± 0.41 mm) grubunun bazal brakiyal arter çap ortalamaları benzerdi (p=0.545). Hastalığın zorunlu taşıyıcısı olan heterozigot ebeveynlerin FMD değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu (p=0.038). FMD değerleri, ebeveyn grubunda ortalama % 5.79 ± 5.14 (dağılım: % 0.55-17.25), kontrol grubunda %10.17 ± 5.03 (dağılım: % 4.37-20.57) idi (Şekil 4.13).



Şekil 4.13. Ebeveyn ve kontrol grubundaki FMD değerlerinin dağılımı

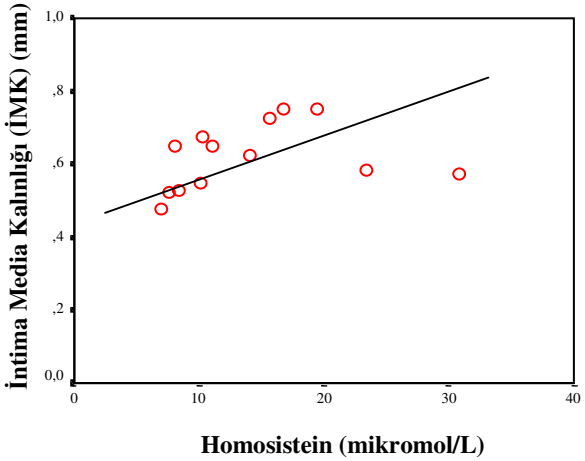
Ebeveyn grubunda FMD değerleri ile EF arasında pozitif korelasyon saptandı (r=0.701, p=0.008). Her iki grupta da FMD ile yaş, vücut kitle indeksi, homosistein, trigliserid, LDL, HDL, VLDL ve total kolesterol düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.

Ebeveyn (0.62±0.14 mm) ve kontrol grubu (0.60±0.13 mm) ortalama karotis İMK açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.705) (Şekil 4.14).

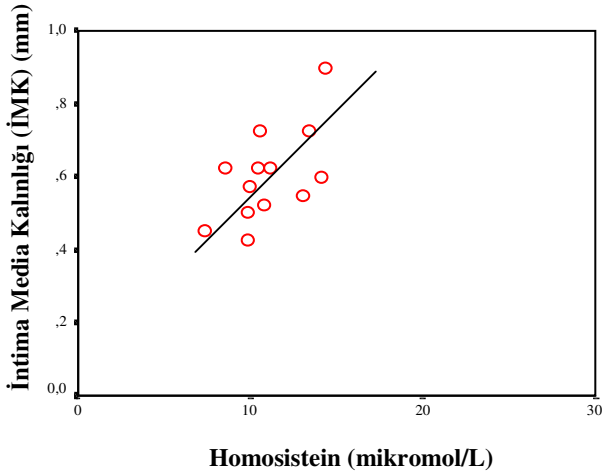


Şekil 4.14. Ebeveyn ve kontrol grubundaki İMK değerlerinin dağılımı

Her iki grup birlikte değerlendirildiğinde, karotis İMK ile homosistein düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı (r=0.583, p=0.002). Gruplar tek başlarına değerlendirildiklerinde her iki grupta da İMK ile homosistein düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardı (ebeveyn grubu; r=0.548, p=0.048, kontrol grubu; r=0.581, p=0.037) (Şekil 4.15) Her iki grupta da İMK ile yaş, vücut kitle indeksi, trigliserid, LDL, HDL, VLDL, total kolesterol düzeyleri ve FMD arasında korelasyon saptanmadı.



Şekil 4.15. Ebeveyn grubundaki İMK ile homosistein değerlerinin korelasyon eğrisi



Şekil 4.16. Ebeveyn kontrol grubundaki İMK ile homosistein değerlerinin korelasyon eğrisi

Tablo 4.11. Ebeveyn ve kontrol grubunun ekokardiyografik ve sonografik özellikleri

	Ebeveyn grubu (n=13)	**Kontrol grubu (n=13)**	***P* değeri**
EF (%) (Ort ± SD)	73.11±5.81	75.92±6.59	0.259
IVRT (msn) (Ort ± SD)	111.12±11.35	106.50±5.66	0.265
FMD (%) (Ort ± SD)	5.79 ± 5.14	10.17 ± 5.03	0.038
İMK (mm) (Ort ± SD)	0.62±0.14	0.60±0.13	0.705

EF: ejeksiyon fraksiyonu, IVRT: İzovolumetrik relaksasyon zamanı, FMD: Flow mediated vasodilation, İMK:İntima-media kalınlığı

5. TARTIŞMA

Homosistein hayvansal proteinde oldukça fazla miktarda bulunan metiyoninin demetilasyonu ile oluşan ve sülfidril grubu içeren bir aminoasittir. Plazmada, %1 oranında serbest tiyol olarak, %70-80 oranında albümin başta olmak üzere diğer plazma proteinlerine bağlanmış disülfit şeklinde ve %20-30 oranında da bir diğer homosistein molekülü ya da sistein de dahil olmak üzere diğer tiyollere bağlanarak serbest dimer yapılar şeklinde bulunur (113). Hücresel homosistein metabolizması, metiyoninin kullanılabilirliğine, homosisteinin metiyonine remetilasyonu ve sisteine transülfürasyonuna bağlıdır. Birçok vitamin metiyonin ve homosistein metabolizmasında kofaktör ve substrat fonksiyonu görmektedir. Folik asit ve Vitamin B_{12}, MTHFR ve metiyonin sentaz enzimleri tarafından katalize edilen metabolik yollarda düzenleyici olarak görev alırlar. Vitamin B_6 ise CBS için kofaktördür. Normal açlık plazma homosistein düzeyleri 5-15 μmol/L'dir. 16-30 μmol/L düzeyindeki artışlarda hafif, 31-100 μmol/L düzeyindeki artışlarda orta, >100 μmol/L düzeyindeki artışlarda ise yüksek homosistein seviyelerinden söz edilir (20).

Homosistinüri otozomal resesif geçişli bir hastalık olup, trans-sülfürasyon basamağında görev alan sistatiyonin sentaz eksikliği ya da remetilasyon basamağında görev alan metiyonin sentaz aktivitesinde eksiklik, tetrahidrofolat metabolizma bozuklukları ya da kobalamin metabolizma bozuklukları sonucu gelişmektedir.

Günümüze kadar yapılmış pek çok çalışma, artmış serum homosistein düzeylerinin kardiovasküler hastalık riski ve ateroskleroz gelişimi ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (2,3). Hiperhomosisteinemide vasküler hasara neden olan patofizyolojik mekanizmalar günümüzde tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte bu mekanizmaları açıklamaya yönelik yapılan in vitro çalışmalarda, aterotromboz ve vasküler fonksiyon bozukluğunun, homosisteinin reaktif oksijen radikalleri oluşturan oto-oksidatif potansiyeli sonucu geliştiği gösterilmiştir (4). Homosistein yüküne bağlı artmış oksidatif stres nedeni ile majör vazodilatör olan nitrik oksitin (NO) bioyararlılığı azalmakta, hücre membranlarında ve dolaşan lipoproteinlerdeki lipitler peroksidasyona uğramakta, trombosit aktivasyonu tetiklenerek koagülasyona eğilim artmaktadır (5,6). İzleyen süreçte elastik duvar özellikleri bozulmakta, intima ve media kalınlaşması olmakta (düz kas hücre proliferasyonu ve disfonksiyonu sonucu), matriks modifikasyonu gerçekleşmekte ve fibrinolitik sistem disfonksiyonu da tabloya eklenmektedir (6). Heterozigot bireylerde genellikle normal serum

homosistein düzeyleri olup bu bireylerde vasküler patolojilerde artış olup olmadığı çeşitli çalışmalara konu olmuş, ancak halen tam olarak kesinleşebilmiş değildir (1).

Çalışmada, 17 homosistinüri hastasının (16 CBS eksikliği, 1 ağır MTHFR eksikliği) kardiyovasküler hastalıklar açısından normal popülasyona göre artmış riskleri, brakiyal arter FMD ve karotis İMK ultrasonografik ölçümleri ile belirlendi. Öncesinde her hastaya ve kontrolüne ekokardiyografik inceleme yapılarak kalbin sistolik, diyastolik ve kapak fonksiyonları değerlendirmeye alındı. Ayrıca günümüze kadar pek çok kez araştırma konusu olmuş heterozigot homosistinüri taşıyıcısı bireylerin (çalışmadaki hastaların sağlıklı ebeveynleri) normal popülasyondan bireylere (toplumdan seçilmiş, çocuklarında hastalık bulunmayan sağlıklı ebeveynler) kıyasla kardiyovasküler hastalıklar açısından artmış risklerinin olup olmadığı da aynı invaziv olmayan yöntemler ile saptandı. Yine bu gruba ve kontrollerine de öncesinde ekokardiyografik inceleme yapıldı.

Hasta grubundaki 17 olgunun ortalama tanı alma yaşları 10.16±6.65 yıl idi. En erken tanı alma yaşı 4 yaş, en geç tanı alma yaşı 26 yaş idi. Klinik bulguların başlangıç yaşı ortalaması 7.20±5.04 yıl (dağılımı: 3-26 yıl) idi. Hastalık akut metabolik ataklara yol açmadığından ve hastaların büyük çoğunluğunun ilk şikayetleri göz ile ilgili olduğundan ilk olarak göz kliniğine başvurmuşlar ve kimi hastalar bir süre izlendikten sonra Metabolizma Polikliniği'ne yönlendirilmişlerdi. İlk klinik bulgu ile tanı alma arasında geçen sürenin nedeni olarak hastaların diğer kliniklere öncelikli olarak başvuru yapmış olmaları gösterilebilir. Hasta grubunun % 77'sinde ilk bulgu lens dislokasyonuna bağlı görme kusuru idi.

Otozomal resesif kalıtım paterni gösteren diğer hastalıklarda olduğu gibi homosistinüri vakalarında da akraba evliliğine sıkça rastlanmaktadır. Hasta grubundaki olguların 13'ünde (%76) anne baba arasında akraba evliliği vardı. Bunların 11'i 1.derece ve 2'si 2.derece kuzen evliliği idi.

Çalışmanın amacı, hiperhomosisteineminin damar yapısı ve fonksiyonları üzerine olumsuz etkisini göstermek olduğundan, homosistein düzeyi dışında kalan tüm değişkenler hasta, ebeveyn ve her iki grubun kontrol grupları için homojen tutulmaya çalışıldı. Yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi gibi faktörler damar çapı üzerine etkilidir. Yine yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, tansiyon arteriyel değerleri (TA), sigara içme, egzersiz ve diyet özellikleri, eşlik eden hastalıklar (hipertansiyon, diyabet gibi), ailede kardiyovasküler hastalık öyküsü, serum lipit profilinin, FMD değerleri ve ateroskleroz gelişimi üzerine önemli etkileri olduğundan (130,131) çalışma gruplarının tüm bu göstergeler açısından benzer özelliklere sahip olmasına özen gösterildi.

Hasta ve kontrol grubundaki 17'şer olgu yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksi açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu. Hasta ve kontrol grubunda aynı yaş ve cinsiyetteki 1'er olgu sigara içmekte idi. Her iki gruptaki olgular düzenli egzersiz açısından değerlendirildiğinde, hasta grubunda 9 (%52.9), kontrol grubunda 8 (% 47.1) olgu düzenli egzersiz yapmakta olup iki grup arasında istatistiksel anlamı olan bir fark yoktu (p=0.73). Her iki gruptaki olgulara da hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı ve diyabetes mellitus eşlik etmiyordu. Hasta grubunda 3 olguda (%17) geçirilmiş serebrovasküler atak (SVA) öyküsü vardı. Hasta grubundaki olguların 7'sinin (%41.2), kontrol grubunda ise 6'sının (%35.3) ailesinde kardiyovasküler hastalık öyküsü vardı. Her iki grup arasında ailede kardiyovasküler hastalık öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0.72). Anlık TA değerlerinin FMD üzerine etkili olduğu düşünülecek olursa, hasta ve kontrol grubundaki olguların ekokardiyografik ve sonografik incelemelerinin hemen öncesinde ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmamasının önemi anlaşılabilir (sistolik tansiyon için p=0.904, diyastolik tansiyon için p=0.880).

Hasta ve kontrol grubundaki olguların, ekokardiyografik ve sonografik incelemelerinin yapıldığı gün istenen serum homosistein, trigliserit, HDL, LDL, VLDL ve total kolesterol düzeyleri değerlendirildi. Hasta grubundaki olguların ortalama serum homosistein düzeyi 130.15 ± 62.36 µmol/L (dağılım 42.6-244 µmol/L), kontrol grubunun ortalama serum homosistein düzeyi ise 11.99 ± 4.38 µmol/L (dağılım 6.7-21.2 µmol/L) idi. Her iki grubun homosistein düzeyleri karşılaştırıldığında, hasta grubunun serum homosistein düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksekti (p=0.000). Homosisteinin damar yapısı üzerindeki etkisini ortaya çıkarabilmek için, erken aterosklerotik değişikliklere ve FMD değerlerinde değişikliklere neden olan serum lipit profillerinin de hasta, ebeveyn ve bu grupların kontrollerinde benzer olması gerekmektedir. Hasta ve kontrol grubunun serum lipit profillerinin karşılaştırılması sonucu, trigliserit (p=0.904), total kolesterol (p=0.120), HDL (p=0.193), LDL (p=0.365), VLDL (p=0.264) için her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmaması homosistein ile FMD ve İMK arasındaki korelasyonu gösteren çalışmanın güvenilirliğini artırmaktadır.

Hiperhomosisteineminin tedavisinde diğer pek çok metabolik hastalıkta da olduğu gibi ilaç tedavisinin yanı sıra diyet tedavisi de önem kazanmaktadır. Diyete uyum ile plazma homosistein düzeyleri etkin olarak düşürülebilir (55). Çalışmadaki hasta grubunda 4 olgu (%23.5) diyet tedavisine uyumlu, 13 olgu (%76.5) diyet tedavisine uyumsuzdu. Hasta grubunda diyet tedavisine uyum özelliklerine göre homosistein düzeyleri karşılaştırıldığında

diyet tedavisine uyan hastaların homosistein düzeyleri (ortalama 94.35±33.78 µmol/L) uymayan hastalara göre (ortalama 141.17±65.89) daha düşük bulunmasına karşın, iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.088). Bunun nedeni hasta sayısının az olmasına bağlandı. İlaç tedavisine uyum açısından değerlendirildiğinde ise, hasta grubundaki 3 olgu (%17.6) ilaç tedavisine uyumsuz, 8 olgu (%47) kısmen uyumlu, 6 olgu (%35.4) ise uyumlu bulundu. İlaç tedavisine uyumsuz hastalarda serum homosistein düzeyi ortalama 175.33±40.80 µmol/L, kısmen uyumlu olanlarda 147.72±57.60 µmol/L, tedaviye uyumlu vakalarda ise 84.15±53.63 µmol/L bulundu. Literatürde bildirilen veriler (55,142) ile uyumlu olarak, bu çalışmadan elde edilen sonuçlar doğrultusunda, homosistein düzeylerinin tedaviye uyum ile birlikte istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşüş gösterdiği izlenmiştir (p=0.046).

Johan Sundström ve arkadaşları (143), 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada, homosisteinin sol ventrikül kitlesi, serbest duvar ve septum kalınlığını artırıcı yönde etki ettiğini ve sistolik fonksiyonları bozabileceğini göstermişlerdir. Ölçümlerini daha çok sol ventrikül duvarları ve boşluğunun çapı üzerinde yoğunlaştırmışlardır. Çalışmadaki ekokardiyografik bulgular değerlendirildiğinde, her iki grubun ortalama EF değerleri normal sınırlar içerisinde olmakla birlikte, hasta grubundaki olguların ortalama EF'si (%71.42±8.47; dağılım: %55-90), kontrol grubundaki olguların ortalama EF'sinden (77.47±4.14; dağılım: %70-83) istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük bulundu (p=0.014). Hasta ve kontrol grubunda EF ile serum homosistein düzeyleri arasında negatif korelasyon vardı (r =-0.376, p=0.029). Hiperhomosisteineminin EF üzerine olan negatif etkisi, homosisteinin koroner damar yapısı üzerine olumsuz etkilerine ikincil gelişen perfüzyon bozukluğu ve miyokard hasarı ile açıklanabilir. Literatürde hiperhomosisteineminin sol ventrikül EF'si üzerine etkisini tanımlayan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışma konu ile ilgili ileri araştırmaların gerekliliğini vurgulayabilir.

Homosisteinin bağ dokusuna olan afinitesi (kollajen yapısında anormal çapraz bağlanmaya neden olur) nedeni ile özellikle aort ve mitral kapakları taşıyan bağ dokusu yapısında bozulma ve kapak yetersizlikleri de izlenebilir (144). Çalışmadaki ekokardiyografik bulgular değerlendirildiğinde hasta grubunda 8 olguda (%47) 1(+) aort yetersizliği ve 3 olguda (%18) 3(+) aort yetersizliği saptandı. Ayrıca hasta grubunda 4 olguda (%24) 1(+), 1 olguda (%6) 2(+) ve 1 olguda da (%6) 3(+) mitral yetersizliği görüldü. Hasta grubundaki kapak patolojisi olan toplam 13 olgunun 4'ünde aort ve mitral yetersizliği birlikteliği vardı. Kapak hastalığı olan vakaların ikisi geçmişte akut romatizmal ateş tanısı almış olduklarını

söyleseler de öykülerindeki bulgular akut romatizmal ateş ile uyumlu değildi. Kontrol grubundaki olguların hiçbirinde kapak patolojisine rastlanmadı.

Kalbin diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan göstergelerden biri de IVRT'dir. Normal değerler <50 yaş için 65-90 msn, >50 yaş için 70-110 msn olarak kabul edilir. Çalışmada, hasta grubunun IVRT değerleri (109.46±13.49 msn), kontrol grubu değerleri (89.00±7.14 msn) ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha uzun bulundu (p=0.003). Bu durum hasta grubundaki olguların sol ventrikül kompliyansının azaldığı ve diyastolik disfonksiyonun gelişmeye başladığının bir göstergesidir. Literatürde, homosisteinin, hayvan modelleri üzerinde, sol ventrikül hipertrofisi ve kardiyak fibrozise, kardiyak matriks metalloproteinaz aktivitesinde artışa ve sonuçta diyastolik disfonksiyon gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (145). Yüksek homosistein düzeylerinin insanlarda da hayvanlardakine benzer etkiler yapması olasılığı uzamış IVRT'nin nedenini açıklayabilir. Literatürde homosistinüri hastalarında diyastolik disfonksiyonu IVRT ölçümü ile değerlendiren bir yayın olmayıp, bu çalışma ileri araştırmaların gerekliliğini ve önemini vurgulayabilir.

Sağlıklı endotel, damar içerisindeki kan akımında ani artışa yanıt olarak dilatasyon oluşturur. Reaktif hiperemi olarak adlandırılan bu durum, aterosklerozun erken evrelerinde henüz daha plak oluşumu yokken bile bozulmuş olabilir (8). Bu vazodilatasyon yanıtının ölçümü ile, hiperhomosisteinemi gibi risk faktörlerinin varlığında, aterosklerozu, invaziv konvansiyonel yöntemlerle saptanabilir aşamaya gelmeden tanımak ve erken tedavi girişiminde bulunmak olasıdır (9). Günümüze kadar yapılmış olan pek çok çalışmada koroner arter hastalığı invaziv yöntemlerle kanıtlanmış kişilerin geçmişte brakiyal arterden ölçülen akım aracılı vazodilatasyonunun bozuk olduğu gösterilmiştir (12,13). FMD olarak adlandırılan ve brakiyal arterden alınan bu ölçümlerin, koroner endotelin fonksiyonlarını ve koroner arterler dahil vücuttaki pek çok damarın trombotik olaylara yatkınlığını öngörmedeki değeri oldukça yüksektir. Celermajer ve arkadaşları (7) yaptıkları bir çalışmada, yaşları 4-17 arasında değişen 9 homozigot homosistinüri hastasında FMD'nin sağlıklı popülasyona oranla anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada ise hasta (3.20 ± 0.49 mm) ve kontrol (3.31 ± 0.67 mm) grubunun bazal brakiyal arter çap ortalamaları benzerdi (p=0.580). Bazal ölçümlerin benzer olması FMD değerlerindeki farkın güvenirliğini artıran bir göstergedir. Çalışmada, FMD değerleri kontrol grubunda % 13.79 ± 8.31, hasta grubunda ise %5.66 ± 4.70 (p = 0.001) olup homosistinüri tanılı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu. Bu sonuç homosistinüri hastalarında bozulmuş endotel fonksiyonunun net bir göstergesi olup, hastaların Mİ ve SVA gibi

aterotrombotik süreçlere yatkınlığının arttığının kesin bir işareti olarak yorumlanabilir. Çalışmada, her iki grupta da FMD ile yaş, vücut kitle indeksi, trigliserid, LDL, HDL, VLDL ve total kolesterol düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. Homosistinüri ve kontrol grubu değerlendirildiğinde grupların FMD ile homosistein düzeyleri arasında negatif korelasyon vardı ($r = -0.503$, $p=0.002$). Bu sonuç Celermajer'in (7) yaptığı çalışma ve literatürdeki benzer çalışmalarla (10,15,146) paralellik göstermektedir. Celermajer çalışmasında homosistinüri hastalarının FMD değerlerini sağlıklı kontrollere göre düşük bulmuş ancak hasta grubunun kendi içerisinde homosistein değerinin artışı ile FMD değerinde düşüş saptamamıştır. Benzer şekilde bu çalışmada da homosistinüri grubu kendi içinde değerlendirildiğinde FMD ile homosistein düzeyi arasında korelasyon saptanmadı ($r = -0.275$, $p=0.286$). Bunun nedeni olarak, ölçüm anındaki homosistein düzeylerinden bağımsız olarak, uzun yıllar hastalığa sahip olmanın getirdiği bir etkiyle damar fonksiyonlarındaki bozulmanın çok önceden gelişmiş olması gösterilebilir.

Erken aterosklerotik değişikliklerden bir diğeri de arter duvar kalınlığının artışıdır (14). Karotis İMK ölçülerek aterotrombotik patolojiler açısından yüksek riskli hastaları belirlemek mümkün olmaktadır (10,14). Tonstad ve arkadaşlarının (147) yaptığı çalışmada homosistein düzeyindeki artışın karotis İMK ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir. Rubba ve arkadaşları (148) yaptıkları çalışmada ise yaş ortalamaları 24 olan 12 CBS eksikliğine bağlı homosistinüri hastasının karotis İMK'larının sağlıklı kontrollerinkinden farklı olmadığını bildirmişlerdir. Megnien ve arkadaşlarının (14) 3-34 yaş arası (ortalama 13 yaş) 14 homozigot homosistinüri hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, İMK değerleri hasta grupta kontrol gruba göre belirgin artmış olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ise hasta grubunda ortalama karotis İMK değeri (0.73 ± 0.11 mm) kontrol grubu ortalama değerine göre (0.46 ± 0.10 mm) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p=0.000$). Her iki grupta da İMK ile yaş, vücut kitle indeksi, trigliserid, LDL, HDL, VLDL ve total kolesterol düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. Homosistinüri ve kontrol grubu değerlendirildiğinde grupların karotis İMK değerleri ile homosistein düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardı ($r = 0.661$, $p=0.000$) . Her iki grup karşılaştırıldığında FMD ile karotis İMK arasında negatif korelasyon bulundu ($r = -0.398$, $p= 0.02$). Endotelin hiperhomosisteinemi nedeni ile yapısal hasara uğraması ve antitrombotik fonksiyonlarını kaybetmesi sonucu FMD düşmekte ve karotis İMK artmaktadır. Her iki bulgunun aynı hastadaki birlikteliği kişinin vasküler ağacının aterotrombotik süreçlere olan artmış yatkınlığının güvenilir bir kanıtıdır.

Hasta grubunda ilaç tedavisine uyum özelliklerine göre homosistein düzeylerinin anlamlı ölçüde değiştiği vurgulanmıştı. Çalışmanın homosistinüri hastalarına ilişkin bölümünde son

olarak ilaç tedavisine uyum ile FMD değerleri karşılaştırıldı. İlaç tedavisine uyan hastaların FMD değerleri (%7.11±5.66) kısmen uyan (%5.58±4.64) ya da uymayan (%3.00±2.19) hastalara göre daha yüksek bulunmasına karşın, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. Bunun nedeni ölçümlerdeki homosistein düzeylerinin son dönemdeki ilaç uyumunu yansıtmasından ancak FMD değerinin çok daha uzun süreler ilaç uyumunun iyi olması ile düzelebilmesinden kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmada, ayrıca, hastaların zorunlu heterozigot homosistinüri taşıyıcısı olan 13 sağlıklı ebeveyni ve kontrol grubu olarak, çocuklarında hastalık bulunmayan 13 sağlıklı ebeveyn değerlendirildi. Her iki gruptaki olgular yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksi açısından değerlendirildiğinde arada istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamaktaydı. Ebeveyn ve kontrol grubunda aynı yaş ve cinsiyetteki 7'şer (%53.8) olgu sigara içmekte idi. Her iki gruptaki olgular düzenli egzersiz yapma açısından değerlendirildiğinde, ebeveyn grubunda 4 (%30.8), kontrol grubunda 3 (% 23.1) olgu düzenli egzersiz yapmakta olup arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.69). Her iki gruptaki olgulara hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık ve diabetes mellitus eşlik etmemekte idi. Ebeveyn grubundaki olguların 4'ünün (%31), ebeveyn kontrol grubundaki olguların ise 6'sının (%46) ailesinde kardiyovasküler hastalık öyküsü vardı. Her iki grup arasında ailede kardiyovasküler hastalık öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakta idi (p=0.420). Damar yapısı ve fonksiyonlarına etkili tüm bu göstergelerin gruplar arasında homojen olması, FMD ve karotis İMK üzerine hiperhomosisteineminin bağımsız tek faktör olarak etkisini gösteren sonuçları güvenilir kılmaktadır. Anlık TA değerlerinin de FMD üzerine etkili olduğu düşünülecek olursa, ebeveyn ve kontrol grubundaki olguların ekokardiyografik ve sonografik incelemelerinin hemen öncesinde ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmamasının da önemi anlaşılabilir (sistolik tansiyon için p=0.143, diyastolik tansiyon için p=0.162).

Ebeveyn ve kontrol grubundaki olguların, ekokardiyografik ve sonografik incelemelerinin yapıldığı gün istenen serum homosistein, trigliserit, HDL, LDL, VLDL ve total kolesterol düzeyleri değerlendirildi. Ebeveyn grubundaki olguların ortalama serum homosistein düzeyi 14.04 ± 7.11 µmol/L (dağılım 6.88-30.80 µmol/L), kontrol grubunun ortalama serum homosistein düzeyi ise 11.04 ± 2.14 µmol/L (dağılım 7.38-14.4 µmol/L) idi. Her iki grubun homosistein düzeyleri karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.167). FMD ve İMK değerleri üzerine önemli etkileri olan serum lipit profilinin ebeveyn ve kontrol grubunda karşılaştırılması sonucu, trigliserit (p=0.238), total

kolesterol (p=0.204), HDL (p=0.636), LDL (p=0.437) ve VLDL (p=0.072) için her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmaması homosistein ile FMD ve İMK arasındaki korelasyonu gösteren çalışmanın güvenilirliğini artırmaktadır.

Ekokardiyografik bulgular değerlendirildiğinde ebeveyn grubundaki olguların ortalama EF'si (%73.11±5.81) (dağılım: %65-87) ile kontrol grubundaki olguların ortalama EF'si (75.92±6.59) (dağılım: %69-88) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.259). Ebeveyn ve kontrol grubunda EF ile yaş, vücut kitle indeksi, homosistein, trigliserid, LDL, HDL, VLDL ve total kolesterol düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. Ebeveyn grubunda 1 olguda (%7) 1(+) aort ve 1(+) mitral yetersizliği birlikteliği, diğer 1 olguda da (%7) 1(+) mitral yetersizliği saptandı. Kontrol grubunda 1 olguda (%7) 1(+) aort ve 1(+) mitral yetersizliği birlikteliği vardı. IVRT açısından değerlendirildiğinde ebeveyn grubu (111.12±11.35 msn) ile kontrol grubu (106.50±5.66 msn) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.265). Bu sonuçlar doğrultusunda heterozigot bireylerin kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonları ile kapak hastalıkları açısından taşıyıcı olmayan sağlıklı bireylerden farklı olmadıkları söylenebilir.

Heterozigot homosistinüri taşıyıcısı bireylerin aterosklerotik hastalıklara artmış bir eğilimlerinin olup olmadığı günümüze kadar pek çok araştırmaya konu olmuştur. Clarke (149), çocuklarında CBS eksikliği olan 25 zorunlu heterozigot ebeveynin boyun arterlerini ultrasonografik olarak incelemiş ve aterosklerotik plak oluşumu açısından sağlıklı bireylere kıyasla herhangi bir fark saptamamıştır. Ruba ve arkadaşlarının (38) 13 zorunlu heterozigot ebeveyn üzerinde yaptıkları bir çalışmada, ebeveynlerin 7 tanesinin iliak arterinde duvar yapısında anormallik ya da kısmi tıkanıklık, 6 tanesinde ise akım azalmasına neden olmayan karotis lezyonu tanımlamışlardır. De Valk ve arkadaşları (150), 23 heterozigot bireyin karotis ve bazı perifer damarlarının İMK değerlerini, taşıyıcı olmayan kontrollerinki ile benzer bulmuşlardır. Megnien ve arkadaşlarının (14) yaptıkları çalışmada ise 14 homozigot homosistinüri tanılı hasta ve bu hastaların 15 zorunlu heterozigot ebeveyninin karotis İMK değerleri incelenmiş, İMK homozigot bireylerde sağlıklı popülasyona göre belirgin artmış bulunurken, heterozigot bireylerin sonuçlarının sağlıklı kişilerin sonuçlarından farklı olmadığı görülmüştür. Yap ve arkadaşları (151), CBS eksikliği olan İrlandalı bir grup hastanın, 34-74 yaş arası (ortalama 51.5 yaş) 36 ebeveynini klinik olarak değerlendirmiş, beraberinde bağ dokusu hastalığı olan pulmoner emboli geçirmiş bir ebeveyn dışında hiçbirinde geçirilmiş ya da mevcut tromboembolik hadiseye rastlamamışlardır. Celermajer ve arkadaşlarının (7) yaptıkları çalışmada, yaşları 4-17 arasında değişen 9 homozigot homosistinüri hastasında ve bu hastaların 14 zorunlu heterozigot ebeveyninde brakiyal artere ilişkin FMD değerleri

incelenmiş, homozigot bireylerde FMD sağlıklı kontrollere göre belirgin azalmış saptanırken, zorunlu heterozigot bireylerde FMD 'nin taşıyıcı olmayan kontrollerinkinden farklı olmadığı gösterilmiştir.

Bu çalışmada zorunlu heterozigot homosistinüri taşıyıcısı ebeveynlerin FMD ve karotis İMK değerleri çocuklarında hastalık bulunmayan sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslanarak incelendi. Bazal brakiyal arter çap ölçümlerinin benzer olması iki grup arasındaki FMD değerlerindeki farkın güvenirliğini artıran bir göstergedir. Çalışmada, ebeveyn (3.83 ± 0.65 mm) ve kontrol (3.70 ± 0.41 mm) grubunun bazal brakiyal arter çap ortalamaları benzerdi (p=0.545). Hastalığın zorunlu taşıyıcısı olan heterozigot ebeveynlerin FMD değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu (p=0.038). FMD değerleri, ebeveyn grubunda % 5.79 ± 5.14 (dağılım: % 0.55-17.25) iken kontrol grubunda %10.17 ± 5.03 (dağılım: % 4.37-20.57) idi. Sonuçta, her iki grubun, plazma homosistein düzeylerinin ve FMD üzerine etkili olabilecek ve ateroskleroza yol açabilecek diğer ölçütlerinin benzer olmasına karşın FMD'lerinin farklı olduğu görüldü. Heterozigot ebeveynlerde FMD'nin daha düşük olması, homosistein gibi bilinen ya da bilinmeyen diğer aterojenik faktörlere hücresel düzeyde olan duyarlılığın artmış olmasından kaynaklanıyor olabilir. De Groot ve arkadaşları (152), 10 mM homosistin içeren kültür ortamına zorunlu heterozigot bireylerden ve taşıyıcı olmayan kontrollerden aldıkları endotel hücrelerini ekmişlerdir. Heterozigot bireylerden alınan hücrelerin fonksiyonlarının ve hayatta kalma sürelerinin normal bireylerden alınan hücrelere göre belirgin azalmış olduğu görülmüştür. Normal sınırlar içerisinde görünen homosistein düzeyleri heterozigot bireyler için protrombotik etki gösteriyor olabilir ya da bu bireylerde homosistein dışında diğer aterojenik faktörlere duyarlılık artmış olabilir. Heterozigot bireylerde açlık plazma homosistein düzeyleri çoğu zaman normal ya da hafif yüksek olsa bile bu bireyler, metiyonin yüklemesi sonrası normal bireylerde gözlenen yanıta oranla artmış homosistein düzeyleri gösterebilirler (153,154). Bu durum enzim aktivitesindeki kısmi eksiklikten kaynaklanıyor olabilir. Heterozigot bireylerde, normal sınırlarda gözüken ölçüm anındaki homosistein düzeylerinden bağımsız, gün içerisinde vücuda alınan metiyonin miktarı ile ilişkili olarak homosistein düzeyleri aralıklı artışlar gösteriyor olabilir. Homosistein ya da diğer aterojenik faktörlere kalıtsal duyarlılığın da tabloya eklenmesiyle heterozigot bireylerde, FMD gibi aterosklerozun erken aşama göstergelerinde bozukluk izlenmesi açıklanabilir. Literatürde, Celermajer ve arkadaşlarının (7) çalışması dışında heterozigot bireylerde FMD ölçümünü konu alan başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Celermajer'in (7) çalışmasından farklı olarak bu çalışmada heterozigot bireylerde, normal homosistein düzeylerine karşın, FMD'nin, henüz ateroskleroz

klinik olarak aşikar duruma gelmeden bozulmuş olabileceği gösterildi. Daha evvel söz edilmiş olan, heterozigot bireylerde artmış ateroskleroz riskini iddia eden çalışmaların yanı sıra, damar lümeni içerisinde plak ve İMK'da artış saptanmamış olması nedeni ile heterozigot bireylerde aterotrombotik risk olasılığında bir artışın olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (14,38,148,149). Oysa ki, FMD aterotrombotik hastalık gelişiminde bu aşamaların hepsinden önce bozulmakta ve gereken önlemler alınmadığında süreç belli bir süre sonra aterosklerozun plak ya da İMK artışı gibi makroskopik aşamalarına ilerlemektedir. Bu noktada FMD ölçümü üzerinde durulması gereken hassas bir değerlendirme ölçütü olarak karşımıza çıkmakta ve aterosklerotik hastalık varlığını ortaya çıkarmada ilk planda araştırılması gereken göstergelerden biri olmaktadır. Bu bağlamda çalışma konu ile ilgili tartışmalara yeni bir boyut katıp, heterozigot bireylerde henüz klinik ya da makroskopik anatomik bulgular ortaya çıkmadan erken dönem aterosklerotik süreçlerin varlığı ile ilgili araştırmaların gerekliliğini vurgulayabilir.

Çalışmada ebeveyn grubunda FMD değerleri ile EF arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0.701$, $p=0.008$). FMD ile yaş, vücut kitle indeksi, homosistein, trigliserid, LDL, HDL, VLDL ve total kolesterol düzeyleri arasında korelasyon yoktu. FMD artışı ile paralel EF'nin artmasına neden olarak, FMD'nin artışı ile birlikte koroner arterler ve diğer damarlarda aterotrombotik süreçlere olan yatkınlığın azaldığı ve iyi perfüzyona bağlı olarak organ düzeyinde fonksiyonların iyileştiği düşünülebilir. Ayrıca sağlıklı endotele sahip, iyi fonksiyon gören damar ağına karşı çalışan kalbin atım hacminin de iyi olması beklenen bir bulgudur. Literatürde heterozigot bireylerde FMD ve EF ilişkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışma konu ile ilgili yeni araştırmalara ışık tutabilir.

Çalışmada, heterozigot ebeveyn ve kontrol grubu karotis İMK açısından da değerlendirildi. Ortalama İMK değerleri ebeveyn grubunda 0.62 ± 0.14 mm, kontrol grubunda ise 0.60 ± 0.13 mm saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.705$). Bu sonuç, Megnien (14), Clarke (149) ve De Valk'ın (150) yaptıkları çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Heterozigot ebeveynlerin taşıyıcı olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında FMD değerlerinin azalmış, ancak karotis İMK değerlerinin benzer olduğu görüldü. Çalışmadaki heterozigot bireylerin kontrol grubundaki normal bireylere kıyasla trombotik hastalıklara daha yatkın ve aterosklerozun erken evresinde oldukları söylenebilir. Yeterli sürenin sonunda heterozigot bireylerde aterosklerozun, İMK artışı gibi makroskopik bulguları da gelişebilir ve her iki grup arasında karotis İMK açısından da fark olabilir. Çalışmada, iki grup birlikte değerlendirildiğinde, karotis İMK ile homosistein düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0.583$, $p=0.002$). Gruplar tek başlarına

değerlendirildiklerinde her iki grupta da İMK ile homosistein düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardı (ebeveyn grubu; r=0.548, p=0.048, kontrol grubu; r=0.581, p=0.037). Ayrıca, her iki grupta da İMK ile yaş, vücut kitle indeksi, trigliserid, LDL, HDL, VLDL, total kolesterol düzeyleri ve FMD arasında korelasyon saptanmadı. Artan homosistein düzeyine ikincil İMK artışı sonucundan yola çıkarak homosisteinin damar intima-media yapısı üzerine olumsuz etkisi bir kez daha doğrulanabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmaya, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Beslenme ve Metabolizma polikliniğinden 1989-2007 yılları arasında, homosistinüri tanısı ile izlenen ve tedavi edilmekte olan, yaşları 10-34 yıl arasında değişen (ortalama: 21.4±7.8 yıl) 17 hasta ve bu hastalar ile yaş, ırk, cinsiyet ve ateroskleroz risk faktörleri bakımından benzer olan, yaşları 11-34 yıl arasında değişen sağlıklı 17 kontrol (ortalama: 21.5±7.8 yıl), heterozigot homosistinüri taşıyıcısı olan, yaşları 34-57 yıl arasında değişen (ortalama: 44.2±8.1 yıl) hasta grubundaki olguların 13 sağlıklı ebeveyni ve bu ebeveynler ile yaş, ırk, cinsiyet ve ateroskleroz risk faktörleri bakımından benzer olan ve çocuklarında hastalık bulunmayan, yaşları 34-57 yıl arasında değişen (ortalama: 44.4±7.7 yıl) 13 sağlıklı kontrol alındı. Tüm grupların epidemiyolojik ve klinik verileri, laboratuvar, ekokardiyografik, brakiyal arter ve karotislere ilişkin sonografik bulguları değerlendirildi.

Hasta grubundaki 17 olgunun ortalama tanı alma yaşları 10.16±6.65 yıl idi. En erken tanı alma yaşı 4 yaş, en geç tanı alma yaşı 26 yaş idi. Klinik bulguların başlangıç yaşı ortalaması 7.20±5.04 yıl (dağılımı: 3-26 yıl) idi. Hasta ve kontrol grubundaki 17'şer olgu yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksi, sigara içme, egzersiz, eşlik eden hastalıklar (hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı ve diyabetes mellitus), ailede kardiyovasküler hastalık öyküsü, ekokardiyografik ve sonografik incelemelerinin hemen öncesinde ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, serum lipit profili açısından benzerdi. Hasta grubundaki olguların ortalama serum homosistein düzeyi 130.15 ± 62.36 µmol/L (dağılım 42.6-244 µmol/L), kontrol grubunun ortalama serum homosistein düzeyi ise 11.99 ± 4.38 µmol/L (dağılım 6.7-21.2 µmol/L) idi. Her iki grubun homosistein düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubunun serum homosistein düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksekti (p=0.000).

Hasta grubunda diyet tedavisine uyum özelliklerine göre homosistein düzeyleri karşılaştırıldığında diyet tedavisine uyan hastaların homosistein düzeyleri (ortalama 94.35±33.78 µmol/L) uymayan hastalara göre (ortalama 141.17±65.89) daha düşük bulunmasına karşın, iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.088). Bunun nedeni hasta sayısının az olmasına bağlandı. İlaç tedavisine uyumsuz hastalarda serum homosistein düzeyi ortalama 175.33±40.80 µmol/L, kısmen uyumlu olanlarda 147.72±57.60 µmol/L, tedaviye uyumlu vakalarda ise 84.15±53.63 µmol/L bulundu. Homosistein düzeylerinin tedaviye uyum ile birlikte istatistiksel açıdan anlamlı derecede

düşüş gösterdiği izlendi (p=0.046). Bu verilere dayanarak homosistinüri hastalarında diyet ve ilaç tedavisine uyumun plazma homosistein düzeylerini etkili olarak düşürebilme açısından oldukça önemli olduğu ve hasta izlemi sırasında özenle üzerinde durulması gerektiği söylenebilir.

Çalışmadaki ekokardiyografik bulgular değerlendirildiğinde, her iki grubun ortalama EF değerleri normal sınırlar içerisinde olmakla birlikte, hasta grubundaki olguların ortalama EF'si (%71.42±8.47; dağılım: %55-90), kontrol grubundaki olguların ortalama EF'sinden (77.47±4.14; dağılım: %70-83) istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük bulundu (p=0.014). Hasta ve kontrol grubunda EF ile serum homosistein düzeyleri arasında negatif korelasyon vardı (r =-0.376, p=0.029). Hasta grubunda 8 olguda 1(+) , 3 olguda 3(+) aort yetersizliği, 4 olguda 1(+), 1 olguda 2(+) ve 1 olguda da 3(+) mitral yetersizliği görüldü. Hasta grubundaki kapak patolojisi olan toplam 13 olgunun 4'ünde aort ve mitral yetersizliği birlikteliği vardı. Kontrol grubundaki olguların hiçbirinde kapak patolojisine rastlanmadı. Bir diğer ekokardiyografik bulgu olan IVRT değerleri, hasta grubunda (109.46±13.49 msn), kontrol grubu (89.00±7.14 msn) ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha uzun bulundu (p=0.003). Bu durum hasta grubundaki olguların sol ventrikül kompliyansının azaldığı ve diyastolik disfonksiyonun gelişmeye başladığının bir göstergesidir. EF'nin normal sınırlarda olmakla birlikte, homosistein düzeyleri ile negatif korele olarak kontrol grubuna göre daha düşük olması, artmış kapak hastalığı insidansı, sol ventrikül kompliyansında azalma ve diyastolik disfonksiyonun bir göstergesi olan IVRT'nin uzamış olması nedeni ile hasta grubuna düzenli aralıklarla ekokardiyografik incelemeler yapılarak EF, IVRT ve kapak patolojileri yakından izlenmelidir.

Çalışmada hasta (3.20 ± 0.49 mm) ve kontrol (3.31 ± 0.67 mm) grubunun bazal brakiyal arter çap ortalamaları benzerdi (p=0.580). FMD değerleri kontrol grubunda ortalama % 13.79 ± 8.31, hasta grubunda ise ortalama %5.66 ± 4.70 (p = 0.001) olup homosistinüri tanılı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu. Homosistinüri ve kontrol grubu değerlendirildiğinde grupların FMD ile homosistein düzeyleri arasında negatif korelasyon vardı (r = -0.503, p=0.002). Bu sonuçlar homozigot homosistinüri hastalarında bozulmuş endotel fonksiyonunun net bir göstergesi olup, hastaların Mİ ve SVA gibi aterotrombotik süreçlere yatkınlığının arttığının kesin bir işareti olarak yorumlanabilir. Homozigot homosistinüri tanılı hastalar ateroskleroz ve komplikasyonları açısından yakın izlem altında tutulmalı, plazma homosistein ve lipit düzeyleri sıkı bir şekilde izlenmeli, antitrombotik tedavi her hastada mutlaka uygulanmalıdır.

Çalışmada hasta grubunda ortalama karotis İMK değeri (0.73 ± 0.11 mm) kontrol grubu ortalama değerine göre (0.46 ± 0.10 mm) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p=0.000). Homosistinüri ve kontrol grubu değerlendirildiğinde grupların karotis İMK ile homosistein düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardı (r = 0.661, p=0.000) . Her iki grup karşılaştırıldığında FMD ile karotis İMK arasında negatif korelasyon bulundu (r = -0.398, p= 0.02). Endotelin hiperhomosisteinemi nedeni ile yapısal hasara uğraması ve antitrombotik fonksiyonlarını kaybetmesi sonucu FMD düşmekte ve karotis İMK artmaktadır. Her iki bulgunun aynı hastadaki birlikteliği kişinin vasküler ağacının aterotrombotik süreçlere olan artmış yatkınlığının güvenilir bir kanıtıdır. Hasta grubundaki artmış karotis İMK değerleri olgularda ateroskleroz gelişmeye başladığını bir kez daha kanıtlamaktadır. Bu noktada homosistein düşürücü ve antitrombotik tedavi önem kazanmaktadır. Hastaların izlemi sırasında ani olarak gelişebilecek nörolojik bulguların varlığında tromboemboliye ikincil SVA ilk düşünülmesi gereken klinik tablo olmalıdır. Brakiyal arter FMD değerinde azalma, karotiste İMK artışı koroner arterlerin durumunu bire bir yansıtan göstergelerdir. Homozigot homosistinüri hastaları sağlıklı bireylere kıyasla ilerleyen yaşlarda artmış Mİ geçirme olasılığına sahiptirler. Bu nedenle bu hastalarda, ilgili olabilecek en ufak bir klinik bulgu varlığında Mİ öncelikle akla gelmelidir.

Heterozigot homosistinüri taşıyıcısı olan ebeveyn ve kontrol grubundaki 13'er olgu yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksi, sigara içme, egzersiz, eşlik eden hastalıklar (hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı ve diabetes mellitus), ailede kardiyovasküler hastalık öyküsü, ekokardiyografik ve sonografik incelemelerinin hemen öncesinde ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, serum lipit profili açısından benzerdi. Ebeveyn grubundaki olguların ortalama serum homosistein düzeyi 14.04 ± 7.11 µmol/L (dağılım 6.88-30.80 µmol/L), kontrol grubunun ortalama serum homosistein düzeyi ise 11.04 ± 2.14 µmol/L (dağılım 7.38-14.4 µmol/L) idi. Her iki grubun homosistein düzeyleri karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.167). Ekokardiyografik bulgular değerlendirildiğinde ebeveyn grubundaki olguların ortalama EF'si (%73.11±5.81) (dağılım: %65-87) ile kontrol grubundaki olguların ortalama EF'si (75.92±6.59) (dağılım: %69-88) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.259). Ebeveyn grubunda 1 olguda 1(+) aort ve 1(+) mitral yetersizliği birlikteliği, diğer 1 olguda da (%7) 1(+) mitral yetersizliği saptandı. Kontrol grubunda 1 olguda 1(+) aort ve 1(+) mitral yetersizliği birlikteliği vardı. IVRT açısından değerlendirildiğinde ebeveyn grubu (111.12±11.35 msn) ile kontrol grubu (106.50±5.66 msn) arasında istatistiksel açıdan anlamlı

bir fark bulunmadı (p=0.265). Bu sonuçlar doğrultusunda, ekokardiyografik bulgular açısından heterozigot bireylerin sağlıklı kontrollerden farklı olmadıkları söylenebilir.

Çalışmada, ebeveyn (3.83 ± 0.65 mm) ve kontrol (3.70 ± 0.41 mm) grubunun bazal brakiyal arter çap ortalamaları benzerdi (p=0.545). Hastalığın zorunlu taşıyıcısı olan heterozigot ebeveynlerin FMD değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu (p=0.038). Ortalama FMD değerleri, ebeveyn grubunda % 5.79 ± 5.14 (dağılım: % 0.55-17.25) iken kontrol grubunda %10.17 ± 5.03 (dağılım: % 4.37-20.57) idi. Ebeveyn grubunda FMD değerleri ile EF arasında pozitif korelasyon vardı (r=0.701, p=0.008). Ortalama İMK değerleri ebeveyn grubunda 0.62±0.14 mm, kontrol grubunda ise 0.60±0.13 mm saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel açısından anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.705). Karotis İMK ile homosistein düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı (r=0.583, p=0.002). Gruplar arası homosistein düzeyleri ve karotis İMK değerleri arasında fark olmaması heterozigot bireylerde aterosklerotik hastalık riskindeki artışı maskeleyebilir. Oysa ki, azalmış FMD değerleri, heterozigot bireylerin kontrol grubundaki normal bireylere kıyasla ateroskleroz, SVA ve Mİ gibi ciddi tromboembolik hastalıklara daha yatkın olduklarını göstermektedir. Çalışmanın sonuçları doğrultusunda, hastalığın zorunlu heterozigot taşıyıcısı ebeveynlerin, ateroskleroz ve tromboembolik hadiselerin önlenmesi açısından kardiyoloji polikliniklerinden rutin izlemi önerilebilir. Bu bireylerin serum lipit profili, hipertansiyon, diyabet gibi aterojenik faktörler açısından yakın izlemi, diyet ve egzersizlerine özen göstermeleri gerekmektedir. Endotel kaynaklı antitrombotik fonksiyonlarda azalma olduğu düşünülen heterozigot ebeveynler antitrombotik tedaviden de yarar görebilirler.

7. KAYNAKLAR

1. Hankey GJ., Eikelboom JW. (1999): Homocysteine and vascular disease, Lancet, 354, 407-413.
2. Boushey CJ., Beresford SA., Omenn GS., Motulsky AG. (1995): A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes, JAMA, 274, 1049-57.
3. Refsum H., Ueland PM., Nygard O., Vollset SE. (1998): Homocysteine and cardiovascular disease, Annu Rev Med , 49, 31-62.
4. Cook S., Hess OM. (2005): Homocysteine and B vitamins, Handb Exp Pharmacol, 170, 325-38.
5. van Guldener C., Stehouwer CD. (2000): Hyperhomocysteinemia, vascular pathology, and endothelial dysfunction, Semin Thromb Hemost, 26(3), 281-9.
6. Coppola A., Davi G., De Stefano V. (2000): Homocysteine, coagulation, platelet function, and thrombosis, Semin Thromb Hemost, 26(3), 243-54.
7. Celermajer DS., Sorensen K. (1993): Impaired endothelial function occurs in the systemic arteries of children with homozygous homocystinuria but not in their heterozygous parents, J Am Coll Cardiol, 22, 854-8.
8. Jong SC., van den Berg M. (1998): Hyperhomocysteinemia and atherotrombotic disease, Semin Thromb Hemost, 24(4), 381-5.
9. Dorup I., Sorensen KE. (1998): Non-invasive assessment of endothelial function, Ugeskr Laeger, 160(23), 3376-82.
10. Slyper AH. (2004): What vascular ultrasound testing has revealed about pediatric atherogenesis, and a potential clinical role for ultrasound in pediatric risk assessment, The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism, 89(7), 3089-3095.
11. Celermajer DS. (1998): Testing endothelial function using ultrasound, J Cardiovasc Pharmacol, 32 Suppl 3, 29-32.
12. Suwaida JA., Hamasaki S., Higano ST. (2000): Long term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction, Circulation,101, 948-954.
13. Schachinger V., Britten MB., Zeiher AM. (2000): Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease, Circulation, 101, 1899-1906.
14. Megnien JL., Gariepy J., Saudubray JM. (1998): Evidince of carotid artery wall hypertrophy in homozygous homocystinuria, Circulation, 98, 2276-81.

15. Groner JA., Joshi M. (2006): Pediatric precursors of adult cardiovascular disease: Noninvasive assessment of early vascular changes in children and adolescents, Pediatrics, 118(4), 1683-91.
16. Freeman JM., Finkels "schizophrenia". (1972): A new defect in methionine metabolism with reduced methylene-tetrahydrofolate-reductase activity, Pediatr Res, 6, 423 (abstr).
17. Freeman JM., Finkelstein JD., Mudd SH. (1975): Folate responsive homocystinuria and "schizophrenia": a defect in methylation due to deficient 510-methylene-tetrahydrofolate reductase activity, N Eng J Med, 292, 491.
18. Singer H., Butler I., Rothenberg S., et al. (1980): Interrelationships among serum folate, CSF folate, neurotransmitters and neuropsychiatric symptoms, Neurology, 30, 41.
19. McCully KS. (1969): Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis, Am J Pathol, 56, 111-128 (abstract).
20. Kang SS., Wong PWK. (1992): Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease, Ann Rev Nutr, 12, 279-98.
21. Refsum H., Ueland PM., Nygard O., Vollet SE. (1998): Homocysteine and cardiovascular disease, Annu Rev Med, 49, 31.
22. Reddy MN. (1997): Reference ranges for total homocysteine in children, Clin Chim Acta, 262, 153 (abstract).
23. Vilaseca MA., Moyano D., Ferrer I., Artuch R. (1997): Total homocysteine in pediatric patients, Clin Chem, 43, 690.
24. Rene Malinow., Andrew G. (1999): Homocysteine, Diet and Cardiovascular Disease, Circulation, 99, 178-82.
25. Guenther BD., Sheppard CA., Tran P., et al. (1999): The structure and properties of methylenetetrahydrofolate reductase from Escherichia Coli suggest how folate ameliorates human hyperhomocystinemia, Nat Struct Biol, 6, 359.
26. Harpey JP., Rosenblatt DS., Cooper BA., et al. (1981): Homocystinuria caused by 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase deficiency: a case in an infant responding to methionine, folinic acid, pyridoxine and vitamin B_{12} therapy, J Pediatr, 98, 275.
27. Christensen E., Brandt NJ. (1985): Prenatal diagnosis of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase deficiency, N Eng J Med, 310, 50 (letter).
28. Mudd SH., Skovby F., Levy HL., et al. (1985): The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency, Am J Hum Genet, 37, 1.
29. Abbott MH., Folstein SE., Abbey H., Pyeritz RE. (1987): Psychiatric manifestations of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency: prevalence, natural

history, and relationship to neurologic impairment and vitamin B_6 – responsiveness, Am J Med Genet, 26, 959.

30. Berardelli A., Thompson PD., Zaccagnini M., et al. (1991): Two sisters with generalized dystonia associated with homocystinuria, Mov Disord, 6, 163.
31. Schwab FJ., Peyster RG., Brill CB. (1987): CT of cerebral venous sinus thrombosis in a child with homocystinuria, Pediatr Radiol, 17, 244.
32. Carson NA., Dent CE., Field CM., Gaull GE. (1965): Homocystinuria: Clinical and pathological review of ten cases, J Pediatr, 66, 565.
33. Dunn HG., Perry TL., Dolman CL. (1966): Homocystinuria. A cause of mental defect and cerebrovascular thrombosis, Neurology, 16, 407.
34. Kempster PA., Brenton DP., Gale AN., Stern GM. (1988): Dystonia in homocystinuria, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 51, 859.
35. Jackson GM., Grisolia JS., Wolf PL., et al. (1984): Postoperative thromboemboli in cystathionine beta-synthase deficiency, Am Heart J, 108, 627.
36. Kang S-S., Wong PWK., Malinow MR. (1992): Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease, Annu Rev Nutr, 12, 279-88.
37. Boushey CJ., Beresford SA., Omenn GS., Motulsky AG. (1995): A quantitative assessment of plasma homocystein as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes, JAMA, 274, 1049-57.
38. Rubba P., Faccenda F., Pauciullo P., Carbone L., Mancini M. (1990): Early signs of vascular disease in homocystinuria: a noninvasive study by ultrasound methods in eight families with cystathionine beta-synthase deficiency, Metabolism, 39, 1191-95.
39. Skovby F., Kraus JP., Rosenberg LE. (1984): Biosynthesis and proteolytic activation of CBS in rat liver, J Biol Chem, 259, 588.
40. Fowler B., Kraus J., Packman S., Rosenberg LE. (1978): Homocystinuria: evidence for three distinct classes of cystathionine β-synthase mutants in cultured fibroblasts, J Clin Invest, 61, 645-53.
41. Kery V., Bukovska G., Kraus JP. (1994): Transsulfuration depends on heme in addition to pyridoxal 5'-phosphate. CBS is a heme protein, J Biol Chem, 269, 25283.
42. Kerry V., Elleder D., Kraus JP. (1995): Delta-aminolevulinate increases heme saturation and yield of human CBS expressed in Escherichia Coli, Arch Biochem Biophys, 316, 24.
43. Kraus JP., Kozich V., Janosik M. (accessed 2004): Cystathionine beta-synthase internet mutation database, http://www.uchsc.edu/cbs/cbsdata/cbsmain.htm.

44. Mudd SH., Finkelstein JD., Irreverre F., Laster L. (1964): Homocystinuria: An enzymatic defect, Science, 143, 1443.
45. Clarke R., Daly L., Robinson K., et al. (1991): Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease, N Eng J Med, 324, 1149.
46. Peterschmitt MJ., Simmons JR., Levy HL. (1999): Reduction of false negative results in screening of newborns for homocystinuria, N Eng J Med, 341, 1572.
47. Baumgartner R., Wick H., Ohnacker H., Probst A., Maurer R. (1980): Vascular lesions in two patients with congenital homocystinuria due to different defects remethylation, J Inherited Metab Dis, 3, 101-3.
48. Fowler B., Jacobs C. (1998): Post and prenatal diagnostic methods for the homocystinurias, Eur J Pediatr, 157, 88-93.
49. Uhlendorf BW., Mudd SH. (1968): Cystathionine β-synthase in tissue culture derived from human skin: enzyme defect in homocystinuria, Science, 160, 1007-9.
50. Goldstein JL., Campbell BK., Gartler SM. (1972): Cystathionine β-synthase activity in human lymphocytes: induction by phytohemagglutinin, J Clin Invest, 51, 1034-37.
51. Finkelstein JD., Mudd SH., Irreverre F., Laster L. (1964): Homocystinuria due to cystathionine β-synthase deficiency: the mode of inheritance, Science, 146, 785-87.
52. Naughten ER., Yap S., Mayne PD. (1998): Newborn screening for homocystinuria, Irish and world experience, Eur J Pediatr, 157, 84-87.
53. Fowler B., Borresen AL., Boman N. (1982): Prenatal diagnosis of homocystinuria, Lancet, 2, 875.
54. Wilcken B., Turner B. (1973): Homocystinuria. Reduced folate levels during pyridoxine treatment, Arch Dis Child, 48, 58-62.
55. The Ross Metabolic Formula System (1997). Nutrition Support Protocols. Ross Products Division, Colombus.
56. Wilcken DE., Wilcken B., Dudman NPD., Tyrrell PA. (1983): Homocystinuria-the effect of betain in the treatment of patients not responsive to pyridoxine, N Eng J Med, 309, 448-53.
57. Di Minno G., Davi G., Margaglione M., et al. (1993): Abnormally high thromboxane biosynthesis in homozygous homocystinuria. Evidence for platelet involvement and probucol-sensitive mechanism, J Clin Invest, 92, 1400-1406.
58. Wilcken DE., Wilcken B. (1997): The natural history of vascular disease in homocystinuria and the effects of treatment, J Inherit Metab Dis, 20, 295-300.

59. Rosenblatt D.S., and Fenton, W. A. (2001) in The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (Scriver, C.R., Beaudet, A. L., Sly, W. S., and Valle, D., eds) 8th Ed., pp. 3897-3933, McGraw-Hill, Inc., New York
60. Rezvani I., Rosenblatt D.S. (2000): Metabolic Diseases. In: Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B.(eds), Textbook of Pediatrics, 16th ed, Philadelphia, pp. 351-52.
61. Goyette P., Sumner JS., Milos R., et al. (1994): Human methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): isolation of cDNA mapping and mutation identification, Nature Genetics, 7, 145.
62. Goyette P., Pal A., Milos R., et al. (1998): Gene structure of human and mouse MTHFR, Mamm Genome, 9, 652.
63. Goyette P., Christensen B., Rosenbatt DS., Rozen R. (1996): Severe and mild mutations in cts for the methylenetetrahydrofolate (MTHFR) gene and description of 5 novel mutations in MTHFR, Am J Hum Genet, 59, 1268.
64. Freeman JM., Finkelstein JD., Mudd SH., UhlendorfBW. (1972): Homocystinuria presenting as reversible "schizophrenia". A new defect in methionine metabolism with reduced methylene-tetrahydrofolate-reductase activity, Pediatr Res, 6, 423 (abstr).
65. Freeman JM., Finkelstein JD., Mudd SH. (1975): Folate responsive homocystinuria and "schizophrenia": a defect in methylation due to deficient 5,10-methylene-tetrahydrofolate reductase activity, N Eng J Med, 292, 491.
66. Narisawa K., Wada Y., Saito T., et al. (1977): Infantile type of homocystinuria with N5,10-methylenetetrahydrofolate reductase defect, Tohoku J Exp Med, 121, 185.
67. Narisawa K. (1979): Brain damage in the infantile type of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency, Folic Acid Neuro Psychiatry Intern Med, 35, 391.
68. Harpey JP., Rosenblatt DS., Cooper BA., et al. (1981): Homocystinuria caused by 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency: a case in an infant responding to methionine folinic acid pyridoxine and vitamin B_{12} therapy, J Pediatr, 98, 275.
69. Christensen E., Brandt NJ. (1985): Prenatal diagnosis of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency, N Eng J Med, 313, 50 (letter).
70. Wendel U., Claussen U., Diekmann E. (1983): Prenatal diagnosis for methylenetetrahydrofolate reductase deficiency, J Pediatr, 102, 938.
71. Shih VE., Salem MZ., Mudd SH., et al. (1972): A new form of homocystinuria due to N(5,10)-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency, Pediatr Res, 6,395 (Abstract).

72. Haan EA., Rogers JE., Lewis GP., Rowe PB. (1985): 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. Clinical and biochemical features of a further case, J Inherit Metab Dis, 8, 53.
73. Arn PH., Williams CA., Zori RT., et al. (1998): Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency in a patient with phenotypic findings of Angelman syndrome, Am J Med Genet, 77, 198.
74. Erbe RW. (1986): Inborn errors of folate metabolism: in Folates and Pterins, Vol 3 (Nutritional Pharmacological and Physiological Aspects) (eds RL Blakley, VM Whitehead). John Wiley, New York, 413.
75. Sewell AC., Neirich U., Fowler B. (1998): Early infantile methylenetetrahydrofolate reductase deficiency: a rare cause of progressive brain atrophy, J Inherit Metab Dis, 21, 22 (Abstract).
76. Wong PWK., Justice P., Hruby M., et al. (1977): Folic acid nonresponsive homocystinuria due to methylenetetrahydrofolate reductase deficiency, Pediatrics, 59, 749.
77. Visy JM., LeCoz P., et al. (1998): Homocystinuria due to 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency revealed by stroke in adult siblings, Neurology, 41, 1313.
78. Fowler B., Jakobs C. (1998): Post and prenatal diagnostic methods for the homocystinurias, Eur J Pediatr, 157, S88.
79. Ronge E., Kjellman B. (1996): Long term treatment with betaine in methylenetetrahydrofolate reductase deficiency, Arch Dis Child, 74, 239.
80. Sakura N., Ono H., Homura H., et al. (1998): Betaine dose and treatment intervals in therapy for homocystinuria due to 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency, J Inherit Metab Dis, 21, 84.
81. Rosenblatt DS., Erbe RW. (1977): Methylenetetrahydrofolate reductase in cultured human cells I. Growth and metabolic studies, Pediatr Res, 11, 1137.
82. Rosenblatt DS., Erbe RW. (1977): Methylenetetrahydrofolate reductase in cultured human cells II. Genetic and Biochemical studies of methylenetetrahydrofolate reductase deficiency, Pediatr Res, 11, 1141.
83. Wong PWK., Justice P., Berlow S. (1977): Detection of homozygotes and heterozygotes with methylenetetrahydrofolate reductase deficiency, J Lab Clin Med, 90, 283.

84. Shin YS., Pilz G., Enders W. (1986): Methylenetetrahydrofolate reductase and methylenetetrahydofolate methyltransferase in human fetal tissues and chorionic villi, J Inherit Metab Dis, 9, 275.
85. Cooper BA., Rosenblatt DS. (1976): Folate coenzyme forms in fibroblasts from patients deficient in 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase, Biochem Soc Trans, 4, 921.
86. Kang S-S., Wong PWK., Susmano A., et al. (1991): Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: an inherited risk factor for coronary artery disease, Am J Hum Genet, 48, 536.
87. Kang SS., Wong PWK., Bock H-GO., et al. (1991): Intermediate hyperhomocysteinemia resulting from compound heterozygosity of methylenetetrahydrofolate reductase mutations, Am J Hum Genet, 48, 546.
88. Kang SS., Zhou J., Wong P., et al. (1988): Intermediate homocysteinemia: a thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase, Am J Hum Genet, 43, 414.
89. Kang SS., Wong PWK., Zhou J., et al. (1988): Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase in patients with coronary artery disease, Metabolism, 37, 611.
90. Hyland K., Smith I., Bottiglieri T., et al. (1988): Demyelination and decreased S-adenosylmethionine in 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency, Neurology, 38, 459.
91. Frosst P., Blom HJ., Milo R., et al. (1995): A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common methylenetetrahydrofolate reductase mutation causes thermoinstability, Nat Genet, 10, 111.
92. Goyette P., Frosst P., Rosenblatt DS., Rozen R. (1995): Seven novel mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and genotype/phenotype correlations in severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency, Am J Hum Genet, 56, 1052.
93. Tonstad S., Refsum H., Ose L., Ueland PM. (1998): C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene predisposes to hyperhomocysteinemia in children with familial hypercholesterolemia treated with cholestyramine, J Pediatr, 132, 365.
94. Burton EG., Sallach HJ. (1975): Methylenetetrahydrofolate reductase in rat central nervous system: intracellular and regional distribution, Arch Biochem Biophys, 166, 483.
95. Hyland K., Smith I., Bottiglieri T., et al. (1988): Demyelination and decreased S-adenosylmethionine in 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency, Neurology, 38, 459.

96. Watkins D., Ru M., Hwang H-Y., et al. (2002): Hyperhomocysteinemia due to methionine synthase deficiency cblG: structure of the MTR gene genotype diversity and recognition of common mutation P1173L, Am J Hum Genet, 71, 143.
97. Zavad'akova P., Fowler B., Zeman J., et al. (2002): CblE type of homocystinuria due to methionine synthase reductase deficiency: clinical and molecular studies and prenatal diagnosis in two families, J Inherit Metab Dis, 25, 461.
98. Singer H., Butler I., Rothenberg S., et al. (1980): Interrelationships among serum folate CSF folate neurotransmitters and neuropsychiatric symptoms, Neurology, 30, 419.
99. Clayton PT., Smith I., Harding B., et al. (1986): Subacute combined degeneration of the cord dementia and Parkinsonism due to an inborn error of folate metabolism, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 49, 920.
100. Wendel U., Bremer HJ. (1987): Betaine in the treatment of homocystinuria due to 5,10-methylene THF reductase deficiency, Eur J Pediatr,142, 147.
101. Brandt NJ., Christensen E., Skovby FD., Jernes B. Treatment of MTHF reductase deficiency from the neonatal period. Proc SSIEM 24th Annual Symposium 1986, Amersfoort, The Netherlands, 23 (Abstract).
102. Holme E., Kjellman B., Ronge E. (1989): Betaine for the treatment of homocystinuria caused by methylenetetrahydrofolate reductase deficiency, Arch Dis Child, 64, 1061.
103. Ross R. (1999): Atherosclerosis-an inflammatory disease, N Eng J Med, 340, 115-26.
104. Furchgott RF., Zawadski JV. (1980): The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine, Nature, 288, 373.
105. Vanhoutte PM. (1987): Endothelium-dependent contractions in arteries and veins, Blood vessels, 21, 141.
106. Panza JA., Quyyumi AA., Epstein SE. (1990): Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension, N Engl J. Med, 323, 22.
107. Nitenberg A., Valensi P., Sachs R., et al (1993): Impairment of coronary vascular reserve and Ach-induced coronary vasodilatation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function, Diabetes, 42, 1017.
108. Celermajer DS., Sorenson KE., Georgadopoulos D., et al (1993): Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversibl impairment of endothelium-dependent dilatation in healty young adults, Circulation, 88, 2149.
109. Levine GN., Keaney JF., Vita JA. (1995): Cholesterol reduction in cardiovascular diseases. Clinical benefits and possible mechanisms, N Eng J Med, 332, 512-21.

110. Fuster V., Badimon L., Badimon JJ., Chesebro JH. (1992): The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary sendroms, N Eng J Med, 326, 242-50.
111. Fabricant CG., Fabricant J., Litrenta MM., Minick CR. (1978): Virus induced atherosclerosis, J Exp Med, 148, 335.
112. Muhlestein JB., Hammond EH., Carquist JF., et al. (1996): Increased insidans of Chlamydia species within the coronary arteries of patients with symtomatic atherosclerosis versus other forms of cardiovascular disease, J Am Coll Cardiol, 27, 1555.
113. Brattström L., Wilcken D. (2000): Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect?, Am J Clin Nutrition, 72, 315-23.
114. Hanley FL., Grattan MT., Stevens MB., Hofman JIE. (1986): Role of adenosine in coronary autoregulation, Am J physiol, 5250, 558-66.
115. Dole WP., Nuno DW. (1986): Myocardial oxygen tension determines the degree and pressure range of coronary autoregulation, Circ. Research, 59, 202-15.
116. Simon A., Gariepy J., Chiori G., Megninen JL., Levenson J. (2002): Intima media thickness : a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk, Journal of hypertension, 20, 159-69.
117. Greenland P., Abrams J., Aurigemma GP., et al. (2000): Prevention conference V: Beyond secondary prevention: Identifying the high risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden, Writing group III, Circulation, 101(1), E16-E22.
118. Howard G., Sharrett AR., Heiss G., et al. (1993): Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators, Stroke, 24(9), 1297-1304.
119. O'Leary DH., Polak JF., Kronmal RA., et al. (1999): Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group, New Eng J Med, 340(1),14-22.
120. Chambless LE., Heiss G., Folsom AR., et al. (1997): Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, Am J Epidemiol, 146, 483-94.
121. Amato M., Montorsi P., Ravani A., et al. (2007): Carotid intima-media thickness by B-mode ultrasound as surrogate of coronary atherosclerosis: correlation with

quantitative coronary angiography and coronary intravascular ultrasound findings, Eur Heart J, 28(17):2094-101.

122. Ogata T., Yasaka M., Yamagishi M., et al. (2005): Atherosclerosis found on carotid ultrasonography is associated with atherosclerosis on coronary intravascular ultrasonography, J Ultrasound Med, 24, 469-74.
123. Hodis HN., Mack WJ., Labree L., Selzer RH., et al. (1998): The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events, Ann Intern Med, 128, 262-69.
124. Espeland MA., O'leary DH., Terry JG., Morgan T., Evans G., Mudra H. (2005): Carotid intima-media thickness as a surrogate for cardiovascular disease events in trials of HMG-CoA reductase inhibitors, Curr Control Trials, Cardiovasc Med, 6, 3.
125. Wang JG., Staessen JA., Li Y., Van Bortel LM., Nawrot T., et al. (2006): M. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials, Stroke, 37, 1933-40.
126. Celermajer DS., Sorenson KE., Gooch VM., et al. (1992): Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis, Lancet 340, 1111-15.
127. Laurent S., Lacolley P., Brunel P., Laloux B., Pannier B., Safar M. (1990): Flow-dependent vasodilation of brachial artery in essential hypertension, Am J Physiol, 11990, 258, H1004-11.
128. Anderson EA., Mark AL. (1989): Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans, Circulation, 79, 93-100.
129. Sorenson KE., Celermajer DS., Spiegelhalter DJ., et al. (1995): Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility, Br Heart J, 74, 247-53.
130. Hashimoto M., Akishita M., Eto M., et al. (1995): Modulation of endothelium-dependent flow mediated dilatation of brachial artery by sex and menstrual cycle, Circulation, 92, 3431-35.
131. Correcti MC., Anderson TJ., Benjamin EJ., Celermajer D., et al. (2002): Guidelines for the Ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery, J Am Coll Cardiol, 39, 257-65.
132. Takase B., Uehata A., Akima T., et al. (1998): Endothelium-dependent flow mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease, Am J Cardiol, 82(12), 1535-39.

133. Anderson TJ., Uehata A., Gerhard MD., et al. (1995): Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations, J Am Coll, 26(5), 1235-1241.
134. Wu WC., Sharma SC., Choudhary G., Coulter L., Coccio E., Eaton CB. (2005): Flow mediated vasodilation predicts the peresence and extent of coronary artery disease assessed by stress thallium imaging, J Nucl Cardiol, 12, 538-44.
135. Schroeder S., Enderle MD., Ossen R., et al. (1999): Non-invasive determination of endothelium-mediated vasodilation as a screening test for coronary artery disease, Am Heart J, 138, 731-39.
136. An L. Moens, I. Goovaerts, Marc J. Claeys, Christiaan J. Vrints. (2005): Flow Mediated Vasodilation; a diagnostic instrument or an exprimental tool?, Chest, 127, 2254-63.
137. G. Patti., V. Pasceri., R. Melfi., et al. (2005): Impaired flow mediated dilation and risk of restenosis in patients undergoing coronary stent implantation, Circulation, 111, 70-75.
138. Uehata A., Lieberman EH., Gerhard MD., et al. (1997): Noninvasive assessment of endothelium-dependent flow mediated dilation of the brachial artery, Vasc Med, 2, 87-92.
139. Correcti MC., Plotnick GD., Vogel RA. (1995): Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilation using high frequency ultrasound, Am J Physiol, 268, 1397-1404.
140. Henry WL., DeMaria A., Gramiak R., et al. (1980): Report of the American Society of Echocardiography Commitee on nomenclature and standarts in two dimensional echocardiography, Circulation, 62, 212-17.
141. Özdemir O. (2005): Medikal İstatistik, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, s. 31, 218-20.
142. Yap S., Boers GH., Wilcken B., et al. (2001): Vascular Outcome in Patients With Homocystinuria due to Cystathionine β-Synthase Deficiency Treated Chronically, Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 21, 2080-5.
143. Sundström J., Sullivan L., Selhub J., et al. (2004): Relations of plasma homocysteine to left ventricular structure and function: the Framingham Heart Study, European Heart Journel, 25, 523-30.
144. Vlad P. (1971): Mitral Valve Anomalies in Children, Circulation, 43, 465-66.

145. Joseph J., Washington A., Joseph L., et al. (2002): Hyperhomocysteinemia leads to adverse cardiac remodeling in hypertensive rats, Am J Physiol Heart Circ Physiol, 283(6), H2567-74.
146. Brattström L., Wilcken D. (2000): Homocysteine and cardiovascular disease : cause or effect ?, Am J Clin Nutr, 72, 315-23.
147. Tonstad S., Joakimsen O., Stensland-Bugge E., et al. (1996): Risk factors related to carotid intima-media thickness and plaque in children with familial hypercholesterolemia and control subjects, Arterioscler Thromb Vasc Biol, 16, 984-91.
148. Rubba P., Mercuri M., Faccenda F., et al. (1994): Premature carotid atherosclerosis: does it occur in both familial hypercholesterolemia and homocystinuria? Ultrasound assessment of arterial intima-media thickness and blood flow velocity, Stroke, 25(5), 943-50.
149. Clarke R. (1990): Homocysteinemia and Vascular Disease: Proceedings on an EC Comac Epidemiology Expert Group Workshop, 1989. Luxembourg, Commission of the European Communities, CD-NA-12834-EN-C, p41.
150. De Valk HW., Van Eeden MKG., Banga JD., et al. (1996): Evaluation of the presence of premature atherosclerosis in adults with heterozygosity for cystathionine-β-synthase, Stroke, 27, 1134.
151. Yap S., O'Donnell KA., O'Neill C., et al. (1999): Factor V Leiden (arg506gln), a confounding genetic risk factor but not mandatory for the occurance of venous thromboembolism in homozygotes and obligate heterozygotes for cystathionine-β-synthase deficiency, Thromb Haemost, 81, 502.
152. De Groot PG., Willems C., Boers GHJ., et al. (1983): Endothelial cell dysfunction in homocystinuria, Eur J Clin Invest, 13, 405.
153. Boers GHJ., Smals AGH., Trijbels FJM., et al. (1985): Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease, N Eng J Med, 313, 709.
154. Clarke R., Daly L., Robinson K., et al. (1991): Hyperhomocysteinemia: An independent risk factor for vascular disease, N Eng J Med, 324, 1149.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Bahar Çalışkan

Doğum tarihi: 23.05.1978

Doğum Yeri: Malatya

Adres: İstasyon Caddesi, Moda Sitesi, A Blok, No: 48/6, Yeşilköy, İstanbul.

Mesleki ünvanı: Doktor

Eğitim Durumu:

1983-1988: Cumhuriyet İlkokulu, Isparta

1988-1991: Özel Ortadoğu Lisesi, İstanbul

1991-1992: Özel Gökdil Lisesi, İstanbul

1992-1993: Özel Kültür Lisesi, İstanbul

1993-1995: Özel Kültür Fen Lisesi, İstanbul

1995-2001: İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi

2002-2003: Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği

2003-2004: İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

Yabancı Dil: İngilizce

Katıldığı kurslar:

2004: Neonatal Resüsitasyon Programı
2005: Pediatrik EKG ve Disritmi
2007: Çocuklarda İleri Yaşam Desteği

Posterler:

Çalışkan B., Kılıç Ayşe., Ünüvar E., Oğuz F., Sıdal M. (2004): Erken başlangıçlı psöriazis, 26. Pediatri Günleri, İstanbul, 20-22 Nisan 2004.

Karakoç Ç., Somer A., Keser M., Gürler N., Akman A., Çalışkan B., Hatipoğlu N., Salman N., Yalçın I. (2006): Çocukluk çağında deri şarbonu, Ankem Klinikler ve Tıp Bilimleri Kongresi, Antalya, 04-08 Haziran 2006.