

FİZİKSEL TIP**ROMATOİD ARTRİTTE PLAZMA HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİ**

PLAZMA HOMOCYSTEINE LEVELS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Özden ÖZYEMİŞÇİ-TAŞKIRAN MD*, Erinç KESKİN MD**, Aylin SEPİCİ MD***, Murat TULMAÇ MD****

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi Anabilim Dalı

** Sincan Bilgi Tıp Merkezi

*** Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

**** Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Romatooid artritte (RA) kardiyovasküler hastalık oranlarının arttığı bilinmektedir. Bilinen klasik risk faktörleri dışında, plazma homosistein düzeylerinin ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmadaki amacımız, RA'lı hastalar ile kontroller arasında plazma homosistein düzeyleri açısından fark olup olmadığını araştırmaktır. Yirmi dokuz RA hastası ile 28 kontrol çalışmaya alındı. Plazma homosistein düzeylerinin RA'lı hasta grubunda kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu bulundu (sırasıyla, 16.84 ± 7.91 ve 10.46 ± 4.02 $\mu\text{mol/L}$; $p < 0.001$). Lipid profili, vitamin B12 ve folik asit açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmaya katılan tüm bireylerin homosistein düzeyleri yaş, sedimentasyon hızı ve CRP düzeyleri ile pozitif yönde korele idi (sırasıyla; $r = 0.460$, $p = 0.000$; $r = 0.389$, $p = 0.004$ ve $r = 0.462$, $p = 0.015$). Ayrıca hemoglobin düzeyleri ile homosistein düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu saptandı ($r = -0.346$, $p = 0.01$). Sonuç olarak, hiperhomosisteinemi oranlarının RA'lı hastalarda daha yüksek olduğu gözlemlendi. Fakat RA'lı hastalarda, ana sonuç ölçümleri olarak miyokard infarktüsü ve kardiyak nedenli ölüm gibi kardiyovasküler olayların araştırıldığı daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anabitar Kelimeler: homosistein, romatooid artrit, inflamasyon, ateroskleroz, metotreksat, vitamin B12

SUMMARY

An increased incidence of cardiovascular disease has been known in rheumatoid arthritis. Apart from the known classical risk factors, plasma homocysteine concentrations are thought to be an independent risk factor for atherosclerosis. Our goal was to compare plasma total homocysteine concentrations in patients with rheumatoid arthritis and control subjects. Twenty-nine RA patients and 28 control subjects were enrolled in this study. Plasma homocysteine levels were found to be higher in rheumatoid arthritis group than in the control subjects (16.84 ± 7.91 and 10.46 ± 4.02 $\mu\text{mol/L}$ respectively; $p < 0.001$). There were no significant differences between lipid profiles, vitamin B12 and folic acid levels of the two groups. Among all the subjects in this study, homocysteine levels were found to be positively correlated with age, sedimentation rate and CRP levels ($r = 0.460$, $p = 0.000$; $r = 0.389$, $p = 0.004$ and $r = 0.462$, $p = 0.015$, respectively). Also a negative correlation was found between the hemoglobin and homocysteine levels ($r = -0.346$, $p = 0.01$). As a result, higher prevalence of hyperhomocysteinemia has shown in RA patients. But prospective studies are required with end-points like cardiovascular events i.e. myocardial infarcts or cardiac deaths in RA patients.

Key Words: homocysteine, rheumatoid arthritis, inflammation, atherosclerosis, methotrexate, vitamin B12

GİRİŞ

Homosistein, sülfür içeren esansiyel bir amino asittir ve metioninin metabolizmasında meydana gelen bir ara üründür. Genetik ve edinilmiş olmak üzere bir çok faktör plazmadaki homosistein düzeylerini etkilemektedir. Homosistein metabolizmasındaki bazı enzimlerin (sistasyon beta sentetaz; 5, 10 metilentetrahidrofolat redüktaz gibi) doğuştan eksikliklerinde plazma homosistein konsantrasyonları ciddi şekilde yükselir ve hastaların % 50'sinde 30 yaşından önce vasküler bozukluklar şeklinde kendini gösterir (1). Homosistein düzeyinin yaşla birlikte arttığı ve erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir (1). Ayrıca çeşitli kronik hastalıklar (böbrek yetmezliği, kanser, tiroid hastalıkları, çeşitli gastrointestinal bozukluklar, romatoid artrit), vitamin eksiklikleri (Vitamin B2, B6, B12 ve folik asit), ve bazı ilaçlar da (tamoksifen, östrojen, insulin, anti epileptikler, metotreksat, steroid, vitamin B6 antagonistleri) çeşitli mekanizmalarla homosistein seviyelerini etkilemektedir.

İlk kez 1969 yılında McCully tarafından homosistein ve damar hasarı arasındaki ilişkinin gözlenmesi, hiperhomosisteineminin ateroskleroz için bir risk faktörü olarak araştırılmasına yol açmıştır (2). Retrospektif ve prospektif epidemiyolojik çalışmaların değerlendirildiği bir metaanalizde hiperhomosisteinemi, koroner kalp hastalıkları için bağımsız bir risk faktörü olarak ortaya çıkmıştır (3).

Homosisteinin, endotel hücre hasarı, düz kas hücrelerinde proliferasyon; LDL oksidasyonunda artış ile trombosit aktivasyonunda artış; endotel kaynaklı nitrik oksit (NO) biyoyararlanımında azalma gibi çeşitli mekanizmalarla koroner kalp hastalıkları riskini artırdığı düşünülmektedir (1). Patogenezi tam olarak anlaşılammış olmasına rağmen önlenabilir bir risk faktörü olduğu için çok önemlidir.

Romatoid artrit (RA) hastalarında kardiyovasküler hastalığa bağlı olarak morbidite ve mortalite artmıştır (4). Hipertansiyon, sigara, hiperlipidemi gibi bilinen risk faktörleri yanında inflamasyonun ve homosistein düzeylerinin de ateroskleroz patogenezinde rol oynadıkları düşünülmektedir. RA'da metotreksat kullanımı, artmış vitamin B6 katabolizması, salazoprin ve steroid kullanımı, kronik inflamasyonun homosistein seviyelerini ve kardiyovasküler hastalık riskini etkilediği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (5-8).

Bu çalışmadaki amacımız, RA'lı hastalar ile kontroller arasında plazma homosistein düzeyleri açısından fark olup olmadığını ve folik asit ve vitamin B12 düzeylerini etkileyen faktörlerin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Şubat 2002-Mart 2003 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoloji polikliniğinde takip edilen 29 RA'lı hasta çalışmaya alındı. RA tanısı 1987 ACR (American College of Rheumatology) kriterlerine göre konulmuştur. Kronik böbrek yetmezliği ve karaciğer hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Kontrol grubu olarak 28 gönüllü çalışmaya dahil edildi. Gönüllü bireyler, inflamatuvar kaynaklı olmayan kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları nedeni ile başvuran ve bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan kişiler arasından seçildi. Hasta ve kontrol grubunu oluşturan bireylerden bilgilendirilmiş gönüllü onay formu alındı.

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan bireylerden sabah aç karına kuru biyokimya tüplerine (eritrosit sedimentasyon hızı hariç) alınan kan örnekleri soğukta korunarak mümkün olan en kısa sürede 2000 xg'de 15 dakika santrifüj edilip serumları ayrılarak, homosistein çalışılması için -70°C'de analiz süresine kadar saklandı. Diğer parametreler günlük çalışıldı.

Klinik değerlendirme

RA hastalarının, hastalıkla ilişkili (hastalık süresi, sabah tutukluğu, kullandığı ilaçlar, eşlik eden diğer sistemik hastalıklar) hikayeleri alındı. Sistemik muayenelerinin ardından aktif eklemlerin kaydını de içeren ayrıntılı kas-iskelet sistemi muayeneleri yapıldı. Hastalardan nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar dahil önceden kullanmakta oldukları ilaçları çalışma için bırakmamaları istendi.

Kardiyak yakınması olan 6 hasta (3 hastanın homosistein seviyesi yüksek iken diğer 3 hastanın homosistein seviyeleri normaldi) ve yakınması olmayan 6 hasta (5 hastanın homosistein seviyeleri normal sınırlarda iken diğer hastanın seviyesi yüksek) olmak üzere toplam 12 RA hastasının EKG ve ekokardiyogramlarını da içeren ayrıntılı kardiyolojik muayeneleri yapıldı. Diğer hastaların muayeneleri çeşitli sebeplerden dolayı (ulaşım zorluğu, hastaya ait kişisel sebepler gibi) yapılmadı.

Laboratuvar ölçümleri

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) VES-matic 20 sedimentasyon cihazında, serum C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ise Array 360 System, Beckman Nefelometre ile çalışıldı. Serum homosistein tayini, redüksiyona uğratarak serbest hale geçirilen tiyol gruplarının fluorojenik bir ajanla kompleksinin oluşturulması ve oluşan floresans özellikteki kompleksin yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ile miktarının tayin edilmesi esasına dayanmaktadır (9, 10). Vitamin B12 ve folik asit düzeyleri kompetitif enzim immunoassay yöntemini esas alan TOSOH AIA-21, System Analyser, otoanalizörü ile çalışıldı (TOSOH Bioscience, N.V., Tessengerlo, Belgium). Total kolesterol ve trigliserid düzeyleri CHOD-PAP metodu, HDL-kolesterol ise immunoinhibisyon metodu esas alınan enzimatik yöntemle Olympus AU 400 otoanalizörü ile çalışıldı (Olympus Diagnostica GmbH, Irish Branch, Clare, Ireland).

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler, SPSS 10.0 paket programında yapıldı. RA ve kontrol gruplarının ortalamalarının karşılaştırılmasında, bağımsız gruplarda t testi ve Mann Whitney-U testi kullanıldı. RA grubu homosistein seviyeleri 17 µmol/L'nin üzerinde ve altında olmak üzere ikiye ayrıldı. Gruplar arasında farklılıkların tespiti için Mann Whitney-U testi kullanıldı. Hipertansiyon, diabetes mellitus ve diğer sistemik hastalıkların varlığı ve metotreksat ve diğer hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçların kullanımlarının homosistein düzeylerini etkileyip etkilemediğini saptamak için ki-kare testi uygulandı. Homosistein düzeylerinin hastalık süresi, tutulan eklem sayısı ve laboratuvar ölçümleri ile ilişkisi Pearson korelasyon analizi kullanılarak araştırıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan RA'lı hastaların 25'i (%86.2) kadın, 4'ü (%13.8) erkek idi. Kontrol grubunun 21'i (%75) kadın, 7'si (%25) erkek idi. RA grubunun yaş ortalaması 55.2±15.5 yıl; kontrol grubunun 49.3±14.1 yıl idi. İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0.14 ve 0.28).

Romatoid artrit hastalık süresi ortalama 12 yıl (1-40 yıl) idi. Aktif tutulumu olan eklem sayısı ortalama 7,2 (0-23) idi. Sekiz hasta sabah tutukluğundan yakınıyordu (sabah tutukluğu süresi ortalama 110.6 dakika idi). Hastaların 22'sinde romatoid faktör pozitif iken 7 hasta seronegatif.

Romatoid artritli hastaların 17'si (%58.6) metotreksat kullanıyordu. Metotreksat dozları en az 7.5 ve en fazla 15 mg/hafta idi. Metotreksat kullanan hastaların hepsi folik asit suplementasyonu alıyordu. Hastalardan 14'ü (%48.3) salazoprin, 7'si (%24.1) steroid ve 3'ü (%10.3) klorokin kullanmaktaydı.

Romatoid artrit eşlik eden hastalıklardan hipertansiyon hastaların 13'ünde (%44.8), bilinen koroner arter hastalığı 1 hastada, diabetes mellitus ve tiroid hastalıkları da 2 hastada mevcuttu.

Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar değerleri Tablo-1'de gösterilmektedir. RA grubunda ortalama homosistein düzeyleri 16.84±7.91 µmol/L iken kontrol grubunda 10.46±4.02 µmol/L olarak bulundu (p<0.001). ESH, RA hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek iken hemoglobün değerlerinin anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi (sırasıyla p=0.04 ve p<0.001). Lipid profili, vitamin B12 ve folik asit açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo-1. Romatoid artrit ve kontrol grubunun laboratuvar değerleri.

	RA grubu	Kontrol grubu
ESH (0-20 mm/saat)	37.2±29.0	18.2±11.2*
Hemoglobin (13-17 g/dl)	12.6±1.2	14.0±1.3**
Kolesterol (112-200 mg/dl)	190.5±35.4	198.8±48.9
Trigliserid (40-200mg/dl)	104.2±38.7	121.8±66.0
LDL-Kolesterol (0-130 mg/dl)	114.3±30.4	124.0±39.2
HDL-Kolesterol (35-65 mg/dl)	55.2±16.2	53.0±9.9
Homosistein (5,5-17 µmol/L)	16.84±7.91	10.46±4.02**
Vitamin B12 (142-725 pmol/l)	321.8±161.8	319.6±150.4
Folik asit (3,1-20 ng/ml)	11.68±6.58	11.87±8.50

* p<0.05

** p<0.01

RA: romatoid artrit, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı

Romatoid artrit grubunda homosistein seviyesi 17 µmol/L'in üzerinde olan hasta sayısı 10 (%34.5) iken kontrol grubunda sadece 1 (%3.6) hastanın homosistein seviyesi 17µmol/L'in üzerindeydi.

Romatoid artritli hastalar homosistein seviyeleri 17µmol/L'in üzerinde ve altında olmak üzere iki gruba ayrıldıklarında hiperhomosisteinemi olan hastaların yaşlarının daha büyük olduğu görüldü (Tablo-2). Homosistein seviyesi yüksek olan hastaların yaş ortalaması 63.9±12.0 yıl iken düşük olanların yaş ortalaması 50.6±15.4 yıl idi (p=0.04). Hastalık süresi, sabah tutukluğu, aktif eklem sayısı, diğer sistemik hastalıkların varlığı, kullanılan ilaçlar ile ESH, CRP, hemoglobün, lipid profili ve vitamin B12 açısından gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. Her iki grubun da folik asit değerleri normal

sınırlar içinde olmasına rağmen homosistein seviyeleri yüksek olan RA'li hastalarda diğer grup ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı (sırasıyla 7.50 ± 3.63 ng/ml ve 13.78 ± 6.79 ng/ml, $p=0.02$).

Tablo-II. Romatoid artrit grubunda hiperhomosisteinemi olan ve olmayanların hastalığa ait bazı özellikleri ve laboratuvar değerleri.

	Homosistein >17 µmol/L	Homosistein <17 µmol/L
	n=10	n=19
Yaş	63.9±12.0*	50.6±15.4*
K/E oranı	8/2	17/2
Hastalık süresi (yıl)	11.0±11.6	13.1±11.4
Sabah tutukluğu oranı	%30	%26
Tutulan eklem sayısı	8.8±7.5	6.4±4.7
Hipertansiyon varlığı	%70	%32
Diabetes mellitus varlığı	0	%11
Tiroid hastalığı varlığı	0	%11
Metotreksat kullanım oranı	%40	%68
Salazoprin kullanım oranı	%40	%53
Steroid kullanım oranı	%40	%15.8
ESH (0-20 mm/saat)	42.9±28.8	34.0±29.5
CRP (0-6 mg/l)	20.9±24.4	9.4±12.2
Hemoglobin (13-17 g/dl)	12.3±1.4	12.8±1.1
Kolesterol (112-200 mg/dl)	193.9±26.7	188.8±39.6
Trigliserid (40-200mg/dl)	120.3±51.7	95.6±28.1
LDL-Kolesterol (0-130 mg/dl)	120.3±22.2	111.6±33.7
HDL-Kolesterol (35-65 mg/dl)	49.9±13.0	57.5±17.3
Vitamin B12 (142-725 pmol/l)	288.4±176.1	339.4±156.3
Folik asit (3.1-20 ng/ml)	7.50±3.63*	13.78±6.79*

*: $p<0.05$

K/E: kadın/ erkek, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C reaktif protein

Çalışmaya katılan tüm bireylerin homosistein düzeyleri yaş, ESH ve CRP düzeyleri ile pozitif yönde korele idi (sırasıyla; $r=0.460$, $p=0.000$; $r=0.389$, $p=0.004$ ve $r=0.462$, $p=0.015$). Ayrıca hemoglobin düzeyleri ile homosistein düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu saptandı ($r=-0.346$, $p=0.01$).

Kardiyolojik muayenesi yapılan 12 hastanın homosistein seviyeleri 4'ünde yüksek iken 8'inde normal sınırlar içindeydi. Homosistein düzeyleri yüksek olan 4 hastanın 3'ünde nefes darlığı ve çarpıntı gibi yakınmalar vardı ve yapılan kardiyolojik muayenede 2 hastada aterosklerotik kalp hastalığı teşhis edildi. Homosistein düzeyleri normal olan 8 hastanın 3'ünde kardiyak yakınma mevcut iken hiçbirinin muayenesinde patoloji saptanmadı.

TARTIŞMA

Son yıllarda RA'lı hastaların koroner kalp hastalığından ölüm oranlarının normal popülasyondan daha yüksek olduğunun ortaya çıkması, buna neden olabilecek risk faktörlerinin yoğun olarak araştırılmasına yol açmıştır.

Ateroskleroz ve RA'da gözlenen inflamatuvar ve immünolojik

olayların benzerliğinin bu artmış riskle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (11). CRP'nin insan endotel hücrelerinde adezyon molekül ekspresyonunu artırarak ateroskleroz olayının inflamatuvar komponentini hızlandırdığı ileri sürülmektedir (8).

Romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda B6 vitamininin hızlanmış katabolizması veya artmış kullanımı olduğu ileri sürülmektedir. RA'da B6 vitamininin karaciğer ve periferik dokulardan inflamasyon ile ilişkili olaylarda koenzim olarak kullanılmak üzere mobilize olduğu düşünülmektedir (8,12). Düşük B6 vitamin düzeylerinin alta yatan inflamatuvar olaya bağlı artmış koenzim kullanımını yansıtmaları olasıdır.

Romatoid artrit kronik inflamatuvar bir hastalık olması yanında tedavisinde kullanılan ilaçların da aterosklerozu arttırabileceği araştırılmaktadır. Kortikosteroidler direkt aterosklerotik etki veya hiperlipidemi, hiperglisemi, hipertansiyon ve obezite gibi klasik risk faktörlerini arttırarak ateroskleroz riskini arttırır.

Landewe ve ark.larının yaptığı retrospektif epidemiyolojik çalışmada, aterosklerotik damar hastalığı ve/veya hipertansiyon hikayesi olan RA'lı hastalardan metotreksat tedavisi alanların daha yüksek kardiyovasküler mortalite riskine sahip oldukları fakat diğer hastalık modifiye eden ilaçlarla tedavide aynı riskin olmadığı gösterilmiştir (7).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda yüksek plazma homosistein seviyelerinin kardiyovasküler hastalık açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (1). RA'lı hastalarda gözlenen yüksek homosistein seviyelerinin de (13,14) artmış kardiyak morbidite ve mortaliteyi etkilediği düşünülmektedir. Fakat homosistein seviyelerindeki yüksekliğin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır ve bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmaktadır.

Solomon ve ark.larının yaptığı çalışmada RA hastaları ve kontroller arasında lipid profili ve homosistein düzeylerinde fark saptanmamış, fakat inflamasyon ile ilgili parametrelerde belirgin farklılık olduğu gösterilmiştir (6). Dolayısıyla kardiyovasküler hastalık riskindeki artışın inflamasyonla ilişkili olabileceğini ileri sürmektedirler.

Yxfeldt ve ark.ları da yaptıkları çalışmada homosistein ile inflamasyon derecesinin ilişkili olduğunu göstermişlerdir (15).

Bu çalışmada, RA'lı hastalarda homosistein seviyeleri kontrol-

lere göre anlamlı olarak daha yüksekti. Lipid profili, vitamin B12 ve folik asit düzeyleri açısından fark saptanmazken, RA'lı hastalarda sedimentasyon hızlarının daha yüksek ve hemoglobin düzeylerinin daha düşük olduğu gözlemlendi. Bu sonuçlar, RA'da vitamin eksikliklerinden ziyade altta yatan inflamasyonun homosistein metabolizmasını etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Romatoid artrit tedavisinde kullanılan ilaçların, özellikle metotreksatın homosistein metabolizması ile ilişkisi olduğu ileri sürülmektedir. Metotreksatın dihidrofolat redüktaz enzimini etkileyip hücre içinde folat eksikliğine neden olarak homosistein metabolizmasını etkilediği düşünülmektedir. Fakat metotreksat tedavisindeki hastaların büyük çoğunluğu folik asit preparatları kullandığı için olası yan etkilerin önlenildiği de düşünülmektedir.

Romatoid artrit hastalarında metotreksat kullanımının homosistein seviyeleri üzerindeki etkileri tartışmalıdır. Homosistein düzeylerindeki yüksekliğin metotreksat kullanımına bağlı olduğunu öneren çalışmalar (5,14,16) olduğu gibi bu görüşü desteklemeyen çalışmalar (13) da bulunmaktadır. Bu durum metilentetrahidrofolat redüktaz gen polimorfizmi ile açıklanmaya çalışılmaktadır (17). Bu genin homozigot veya heterozigot mutasyonlarında homosistein düzeyleri artmaktadır (5). Ayrıca metotreksat uygulanma zamanı ile homosistein için kan örneği alınması arasındaki sürenin çalışmalar arasında farklılık göstermesi de çalışmalardaki değişik sonuçları açıklayabilir (16).

Yüksek doz metotreksat kullanan (>25 mg/hafta) hastalarda, ilaç uygulanmasından sonraki ilk 48 saat içinde plazma homosistein düzeylerinde geçici fakat anlamlı yükseklik olduğu ve bir sonraki metotreksat dozuna kadar homosisteinin bazal değerlerine indiği gösterilmiştir. Homosisteinde her hafta gözlenen bu artışın olasılıkla homosistein maruziyetini artırıp kardiyovasküler riski arttırdığı ileri sürülmektedir (16). Bu çalışmada folat kullanımının homosisteindeki bu geçici artışları engellemediği de gösterilmektedir.

Bunun yanı sıra, yapılan epidemiyolojik çalışmalar, metotreksat tedavisine folik asit eklenmesinin homosistein düzeylerini ve kardiyovasküler mortaliteyi önemli derecede azalttığını göstermiştir (18,19).

Yxfeldt ve ark.ları homosistein seviyeleri 12 µmol/L'in üzerin-

de olan romatoid artritli hastaları 12 ay boyunca, vitamin B (B6, B12 ve folik asit) kombinasyonu ile tedavi etmişler ve homosistein seviyelerinde anlamlı azalma tespit etmişlerdir (15).

Ayrıca salazoprin ve metotreksatın birlikte kullanımı, metotreksatın tek başına kullanımı ile karşılaştırıldığında homosistein düzeylerinde daha fazla artışa neden olabilmektedir (5). Bu durum, salazoprinin folat absorpsiyonu ve metabolizması üzerinde metotreksata aditif etki göstermesi şeklinde yorumlanmaktadır.

Tüm bu çalışmaların aksine, Choi ve ark.larının 1240 RA'lı hastayı ortalama 6 yıl süreyle takip ettikleri çalışmada, metotreksat kullanan hastalarda kardiyovasküler riskte azalma olduğunu göstermişlerdir (18). Metotreksatın ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülen inflamatuvar mekanizmaları inhibe ederek bunu sağladığı ileri sürülmektedir.

Aktif RA'lı hastalarda puls steroid tedavisi ile de homosistein düzeylerinde hızlı ve uzun süreli azalma tespit edilmiştir (20). Betain-homosistein metiltransferaz enzimi üzerindeki etkisi düşünülse de steroid tedavisinin inflamasyon derecesini azaltarak homosistein düzeylerini etkilediği ileri sürülmektedir.

Bizim çalışmamızda metotreksat, salazoprin, klorokin ve steroidin homosistein seviyelerini etkilemediği görüldü. Hastaların yarıdan fazlası metotreksat, yarisına yakını da salazoprin kullanıyor olmasına rağmen hasta sayısının az olması, olası ilaç etkilerini saptamamızı engelliyor olabilir. Ayrıca metotreksat kullanan hastaların hepsinin folik asit kullanıyor olmasının da, metotreksatın homosistein metabolizması üzerindeki etkisinin açık bir şekilde ortaya çıkmasını engelleyebileceğini düşünmekteyiz.

Bazı çalışmalarda folik asit kullanan hastalardan, çalışmadan belirli bir süre önce vitaminlerini almamaları önerilmektedir. Fakat bu durumun hastanın günlük yaşayışını ve gerçekte maruz kaldığı riskleri göstermediğini düşünerek bu çalışmada hastaların kullandıkları ilaçlar değiştirilmemiştir.

Çalışmamızda, homosistein seviyesi yüksek olan RA'lı hastaların yaşlarının daha fazla olduğu fakat cinsiyet açısından fark olmadığı görüldü. Yaşın homosistein üzerindeki etkisi intestinal emilimde ve renal fonksiyonlarda azalma ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Homosistein seviyeleri 17 µmol/L'nin üzerinde olan RA'lı hasta grubunda, hipertansiyonu olan hasta sayısının,

homosistein seviyesi normal olan RA grubundakinin 2 katından daha fazla olduğu bulundu, fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu bulgu da homosistein ve ateroskleroz arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. ESH, CRP gibi inflamatuvar göstergeler ile lipid profili de hiperhomosistinemisi olan grupta istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksekti.

Homosistein seviyeleri yüksek olan RA'lı hastalarda folik asit seviyeleri de anlamlı olarak daha düşük bulundu. Metotreksat kullanım oranları ve dozları arasında fark olmaması hasta sayısının yetersizliği nedeniyle olabileceği gibi folik asit metabolizmasını etkileyebilecek başka faktörlerin de olabileceğini düşündürmektedir. Aktif RA'lılarda daha sık gözlenen yetersiz beslenme ve bağırsaklardan yetersiz emilim de folik asit eksikliğine yol açıyor olabilir.

Homosistein seviyeleri yüksek olan hastaların daha fazla kardiyovasküler riske sahip oldukları sonucuna bu çalışma ile varılamaz. Klinik ve laboratuvar olarak değerlendirilen risk faktörlerinin miyokard infarktüsü gibi aterosklerotik kalp hastalığına ait ana son ölçümler açısından değerlendirilmesi daha kapsamlı bilgilere ulaşılmasını sağlayacaktır.

Romatoid artrit kronik inflamasyon, kullanılan çeşitli ilaçlar ve vitamin eksikliklerine bağlı olarak ortaya çıkan homosistein düzeylerindeki artış da aterosklerozun diğer klasik risk faktörleri kadar önemlidir. Vitamin preparatlarının ilavesi ve yaşam şeklinde değişiklik (sigara, alkol ve fiziksel aktivite gibi) ile önenebilir bir risk faktörü olması RA hastalarında bu parametrenin önemini artırmaktadır. Folik asit, metotreksatın etkilerini önlemesi yanında kardiyovasküler riskte de belirgin azalma sağlamaktadır. İnflamasyonu etkin bir şekilde baskılayan metotreksatın tedavi etkinliğini değiştirmedeği gösterilen folik asitin her hastaya mutlaka önerilmesi gerekmektedir.

Romatoid artritli hastalarda, ana sonuç ölçümleri olarak miyokard infarktüsü ve kardiyak nedenli ölüm gibi kardiyovasküler olayların araştırıldığı daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. De Bree A, Verschuren WM, Kromhout D, et al. Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary heart disease. *Pharmacol Rev* 2002;54(4):599-618.
2. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56(1):111-28.
3. Danesh J, Lewington S. Plasma homocysteine and coronary heart disease: systematic review of published epidemiological studies. *J Cardiovasc Risc* 1998;5(4):229-32.
4. Wallberg-Jonsson S, Ohman ML, Dahlqvist SR. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. *J Rheumatol* 1997;24(3):445-51.
5. Haagsma CJ, Blom HJ, van Riel PL, et al. Influence of sulphasalazine, methotrexate, and the combination of both on plasma homocysteine concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999;58(2):79-84.
6. Solomon DH, Curhan GC, Rimm EB, et al. Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50(11):3444-9.
7. Landewe RB, van den Borne BE, Breedveld FC, et al. Methotrexate effects in patients with rheumatoid arthritis with cardiovascular comorbidity. *Lancet* 2000;355 (9215): 1616-7.
8. Friso S, Jacques PF, Wilson PW, et al. Low circulating vitamin B(6) is associated with elevation of the inflammation marker C-reactive protein independently of plasma homocysteine levels. *Circulation* 2001;103(23):2788-91.
9. Krijt J, Vackova M, Kozich V. Measurement of homocysteine and other aminothiols in plasma: advantages of using tris(2-carboxyethyl)phosphine as reductant compared with tri-n-butylphosphine. *Clin. Chem* 2001; 47(10):1821-28.
10. Vester B, Rasmussen K. High performance liquid chromatography method for rapid and accurate determination of homocysteine in plasma and serum. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1991; 29:549-54.
11. Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation* 1999;100(21):2124-6.
12. Chiang EP, Bagley PJ, Selhub J, et al. Abnormal vitamin B(6) status is associated with severity of symptoms in pa-

- tients with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2003;114 (4): 283-7.
13. Hernanz A, Plaza A, Martin-Mola E, et al. Increased plasma levels of homocysteine and other thiol compounds in rheumatoid arthritis women. *Clin Biochem* 1999;32(1): 65-70.
 14. van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, et al. Homocysteine and folate status in methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(6): 658-65.
 15. Yxfeldt A, Wallberg-Jonsson S, Hultdin J, et al. Homocysteine in patients with rheumatoid arthritis in relation to inflammation and B-vitamin treatment. *Scand J Rheumatol* 2003;32(4):205-10.
 16. Hoekstra M, Haagsma CJ, Doelman CJ, et al. Intermittent rises in plasma homocysteine in patients with rheumatoid arthritis treated with higher dose methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2005;64(1):141-3.
 17. Berkun Y, Levartovsky D, Rubinow A, et al. Methotrexate related adverse effects in patients with rheumatoid arthritis are associated with the A1298C polymorphism of the MTHFR gene. *Ann Rheum Dis* 2004;63(10):1227-31.
 18. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359(9313):1173-7.
 19. Whittle SL, Hughes RA. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(3):267-71.
 20. Lazzarini PE, Capecchi PL, Bisogno S, et al. Reduction in plasma homocysteine level in patients with rheumatoid arthritis given pulsed glucocorticoid treatment. *Ann Rheum Dis* 2003;62(7):694-5.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr Özden Özyemişçi-Taşkıran
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı
Beşevler/ Ankara