

Kronik Böbrek Yetmezlikli Kedilerde Homosistein Düzeyleri

Nilgün ÜREN *
Vildan FİDANCI ****

Ulvi Reha FİDANCI **
Mert PEKCAN **

Ali Haydar KIRMIZIGÜL ***

* Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Şanlıurfa - TÜRKİYE

** Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara - TÜRKİYE

*** Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kars - TÜRKİYE

**** T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı, Ulucanlar, Ankara - TÜRKİYE

Makale Kodu (Article Code): 2009/054-A

Özet

Bu çalışmada kronik böbrek yetmezliği (KBY) tanısı konulan dişi kedilerde serum homosistein düzeylerinin belirlenmesi ve bu değerin serum üre ve kreatinin düzeyleri ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmanın materyalini Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniği'ne getirilen, klinik ve laboratuvar olarak KBY teşhisi konulan 13 hasta ve 8 sağlıklı olmak üzere toplam 21 dişi kedi oluşturdu. Bu kedilerden alınan serum örneklerinden, üre, kreatinin ve homosistein düzeyleri belirlendi. Sağlıklı kedilerde üre, kreatinin ve homosistein değerleri sırasıyla 37.74 ± 4.47 mg/dl, 1.46 ± 0.14 mg/dl ve 13.03 ± 2.81 μ mol/L olarak ölçülürken, KBY'li kedilerde bu değerler sırasıyla 278.81 ± 45.68 mg/dl, 6.14 ± 0.80 mg/dl ve 41.68 ± 9.97 μ mol/L olarak ölçüldü. Sonuç olarak kedilerde KBY olgularında serum homosistein düzeyinin belirlenmesi hastalığın erken tanısına önemli bir katkı sağlayacağı, ayrıca konu ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanılmaması nedeniyle bu konuda yapılacak diğer çalışmalara da ışık tutacağı kanısına varılmıştır.

Anahtar sözcükler: Kedi, Kronik böbrek yetmezliği, Homosistein, Üre, Kreatinin

Homocysteine Levels in Cats with Chronic Renal Failure

Summary

In the present study serum homocysteine levels were determined in female cats diagnosed as chronic renal failure (CRF) and its correlation with serum urea and creatinin levels were investigated. The study was conducted on a total of 21 female cats (13 diseased and 8 healthy cats), admitted to the Department of Internal Medicine Clinics, School of Veterinary Medicine, University of Ankara, diagnosed as CRF upon clinical examination and laboratory results. Serum samples were retrieved from cats and urea, creatinin and homocysteine levels were determined. In healthy cats, urea, creatinin and homocysteine levels were 37.74 ± 4.47 mg/dl, 1.46 ± 0.14 mg/dl and 13.03 ± 2.81 μ mol/L, and in cats with CRF 278.81 ± 45.68 mg/dl, 6.14 ± 0.80 mg/dl and 41.68 ± 9.97 μ mol/L, respectively. In conclusion, determination of serum homocysteine levels in CRF cases occurring in cats could significantly contribute to the early diagnosis of the disease. Furthermore, to the best of our knowledge there is no such study conducted about this subject, it could also contribute for the further studies related to CRF.

Keywords: Cat, Chronic renal failure, Homocysteine, Urea, Creatinin

GİRİŞ

Homosistein, metiyonin metabolizması sırasında oluşan, proteinlerin primer yapısına girmeyen, kükürtlü bir aminoasittir ¹. Vücutta vitamin B₁₂'nin kofaktör olduğu remetilasyon ve vitamin B₆'nın kofaktör olduğu transsülfürasyon yoluyla metabolize edilir ². Homosisteinin plazma seviyesinin yükselmesi vücutta

birçok zararlı etkiye yol açmaktadır. Bunlardan bazıları; serbest radikaller gibi davranarak endotel hasarı oluşturması ve bunun sonucunda da trombosit aktivasyonunun artırması, pıhtılaşma faktörlerinin modifikasyonu, trombus formasyonu gibi koagülasyonu artırıcı etkiler meydana getirmesi, biyolojik membran-

 İletişim (Correspondence)

 +90 414 3128456/2446

 nilgunuren@yahoo.com

larda membran lipidlerinin peroksidasyonuna sebep olması, LDL oksidasyonu yaparak ateroskleroza artırıcı etkiler ortaya çıkarmasıdır ²⁻⁴.

Genetik, diyet, toksik ve hormonal faktörler nedeniyle homosistein remetilasyonu veya transsülfürasyonu azaldığı için metiyoninin homosistein tiolakton'a dönüşümü artar. B₁₂ vitamini ve folat, homosisteinin metiyonine remetilasyonunu aktive eder. B₆ vitamini ise homosisteinin irreversibl transsülfürasyonunu gerçekleştirerek sistein ve idrar metabolitlerine dönüştürmesini sağlar. Homosistein tiolakton fazlası LDL'yi LDL agregatlara dönüştürür ve bu agregatlar kan dolaşımı esnasında arterlerdeki vasküler makrofajlar tarafından tutulurlar. Köpük hücreleri adı verilen bu makrofajlar lipidleri ve kolesterolü serbest bırakarak fibrolipid plakların oluşumuna neden olurlar. Oksijen radikallerindeki artış ise tiyoretinamidoksidasyonu ile glukozaminoglikan sülfatlarının oluşumuna, elastaz aktivasyonuna ve kalsiyumun birikmesi sonucu aterosklerotik plakların patolojik karakter kazanmasına neden olduğu bildirilmektedir ⁵.

Homosisteinin neden olduğu vasküler hasar, direkt endotelial toksisitenin yanısıra trombosit ve pıhtılaşma faktörlerindeki fonksiyonel bozukluklar nedeniyle de gelişmektedir ⁶. Homosisteinin kültüre edilmiş endotelial hücrelerde reaktif oksijen radikalleri oluşumunu arttırdığı ve peroksitleri detoksifiye edecek antioksidan enzimleri inhibe ettiği gösterilmiştir ^{7,8}. Ayrıca hiperhomosisteineminin endotel hücre proliferasyonunu ve endotel bağımlı vazodilatasyonu inhibe ettiği ve endotelin antitrombotik fonksiyonlarını bozduğu da bilinmektedir ⁷.

Kronik böbrek yetmezliğinde (KBY) hiperhomosisteineminin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte değişik görüşler ileri sürülmektedir ⁹⁻¹². Bunlardan biri homosisteinin tubuler geri emiliminin azalacağı ve üremik hiperhomosisteinemde tubüler hücrelerde aktif homosistein katabolizmasının bozulmasına neden olabileceğidir ancak bugüne kadar bu hipotezi destekleyecek kanıt bulunamamıştır ⁹⁻¹¹. Tüm vücut homosistein metabolizmasındaki sistemik bir bozukluk hipotezine göre ise böbrek yetmezliğine bağlı olarak tüm vücut homosistein metabolizmasındaki sistemik bir bozukluğun, defektif homosistein remetilasyonunu ve transmetilasyonuna neden olduğunu ileri sürmektedir. Üremik toksinlerin direkt inhibitör etkileri ve üremide değişmiş folat metabolizması potansiyel neden olarak düşünülmektedir ^{9,12}. Böbrek yetmezliğinde hiperhomosisteineminin böbrek dışı veya sistemik kaynaklı olabileceği yönündeki diğer

çalışmalarda da vitamin ve substrat eksiklikleri, genetik bozukluklar, değişmiş total vücut homosisteini "turnover"i araştırılmaktadır. Bu konuda en çok çalışılan vitaminler folat, kobalamin ve pridoksindir ¹⁰.

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ile plazma homosistein konsantrasyonu arasında kuvvetli bir ilişki bulunmakta ve GFR'nın azalmasının hiperhomosisteinemiye neden olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmektedir ¹³⁻¹⁵.

Bu çalışmada KBY tanısı konulan dişi kedilerde serum homosistein düzeylerinin belirlenmesi, bu parametrenin hastalığın tanısındaki önemi ve serum üre, kreatinin düzeyleri arasındaki ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOT

Çalışma materyalini Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniği'ne getirilen, yaşları 3-12 arasında değişen (13 hasta, 8 sağlıklı) toplam 21 dişi kedi oluşturdu.

Kedilerin V. cephalica accesorius'larından bir defa kan alınarak 3.000 devirde 10 dak santrifüj edilerek serum örnekleri elde edildi. Elde edilen taze serum örneklerinden modifiye Gentzkow Yöntemi ¹⁶ ile üre, Jaffe Yöntemi ¹⁷ ile kreatinin analizleri yapıldı. Homosistein düzeylerini belirlemek için serum örnekleri donduruldu (-80°C) ve yüksek basınçlı likit kromatografi (HPLC) ¹⁸ ile serum homosistein düzeyleri belirlendi. Kontrol ve hasta gruba ait elde edilen bu değerlerin ortalamaları arasındaki fark Student t-test ile değerlendirildi ¹⁹.

BULGULAR

KBY şüphesi olan kedilerin muayenesinde zayıflık, iştahsızlık, halsizlik, sık idrar yapma, sık su içme, kusma, konjunktivalarda solgunluk, tüylerinde karışıklık ve matlık olduğu görüldü. KBY'li ve sağlıklı kedilere ait ortalama serum, kreatinin ve homosistein düzeyleri *Tablo 1*'de verilmiştir.

KBY'li kedilerde ortalama serum üre, kreatinin ve homosistein düzeyleri sırasıyla 278.81±45.68 mg/dl, 6.14±0.80 mg/dl ve 41.68±9.97 µmol/L, olarak bulunurken Sağlıklı kedilerde bu değerler sırasıyla 37.74±4.47 mg/dl, 1.46±0.14 mg/dl, 13.03±2.81 µmol/L olarak bulundu. KBY'li kediler ile sağlıklı kedilerin üre, kreatinin ve homosistein düzeylerinin ortalamaları karşılaştırıldığında hasta kedilerde bu değer-

lerin sağlıklı kedilere göre yüksek olduğu belirlendi. Elde edilen veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında üre değerleri arasındaki fark $P<0.001$ iken kreatinin ve homosistein değerleri arasındaki fark $P<0.05$ olarak bulundu.

Tablo 1. KBY'li ve sağlıklı kedilerde ortalama serum üre, kreatinin ve homosistein düzeyleri ($\bar{x}\pm Sx$)

Table 1. Mean urea, creatinin and homocysteine levels in healthy cats and in cats with CRF ($\bar{x}\pm Sx$)

Parametreler	KBY'li Grup (mean $\pm$ SE) (n=13)	Sağlıklı Grup (mean $\pm$ SE) (n=8)	P
Üre (mg/dl)	278.81 $\pm$ 45.68	37.74 $\pm$ 4.47	$P<0.001$
Kreatinin (mg/dl)	6.14 $\pm$ 0.80	1.46 $\pm$ 0.14	$P<0.05$
Homosistein (μ mol/L)	41.68 $\pm$ 9.97	13.03 $\pm$ 2.81	$P<0.05$

TARTIŞMA ve SONUÇ

Kronik böbrek yetmezliği orta ve ileri yaşlı kediler ile tüm evcil hayvanlarda poliüri, polidipsi ve zayıflama gibi şikayetlerle kendini gösteren en yaygın böbrek hastalığıdır. Böbreklerin kompenzasyon yeteneğinin yüksek olması nedeniyle, sağlam nefronların %10'u kalana kadar böbreklerin glomeruler filtrasyona devam etmesi ve özellikle kedilerin KBY'nin son dönemlerine kadar idrarı konsantre edebilmeleri nedeniyle klinik belirtiler geç ortaya çıkmakta ve böbreklerde dönüşümsüz yapısal bozukluklar oluşturmaktadır^{20,21}. Bu nedenle hastalığın erken tanısı oldukça önemlidir.

Bu çalışmada, hasta hayvanların serum üre (278.81 $\pm$ 45.68 mg/dl) ve kreatinin (6.14 $\pm$ 0.80 mg/dl) düzeylerinin ortalama değerleri ile sağlıklı hayvanlara ait serum üre (37.74 $\pm$ 4.47 mg/dl) ve kreatinin (1.46 $\pm$ 0.14 mg/dl) düzeylerinin ortalama değerleri karşılaştırıldığında bu değerlerin hasta hayvanlarda sağlıklı hayvanlara göre belirgin derecede yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak önemli olduğu belirlendi. Hasta hayvanların üre ve kreatinin değerlerindeki şiddetli artış yapılan diğer çalışmalarla²²⁻²⁴ paralellik göstermektedir. Bu çalışmada kullanılan sağlıklı kedilerin serum üre ve kreatinin düzeyleri üre için 42.8-64.2 mg/dl, kreatinin için 0.8-1.8 mg/dl olan referans değerler içindedir^{25,26}.

Homosistein, esansiyel bir amino asit olan metiyoninin metabolik bir ürünü olup hücre homeostazisinin sağlanmasında hayati öneme sahiptir²⁷. Hiperhomosisteinemi, son evredeki böbrek hastalarının %85-100'ünde kalp damar risk faktörlerinden biri olduğu

bildirilmektedir²⁸. Hultberg ve ark.'ları¹¹ hafif böbrek yetmezliği olgularında, serum kreatinin düzeyinin normal olduğu ve GFR'nin düştüğü durumlarda homosistein düzeyinde bir artış olmadığını bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada kronik böbrek yetmezliği bulunan grupta ise kontrol grubuna göre homosistein düzeyinin yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Bu çalışmada da böbrek yetmezliği olan kedilerde homosistein düzeyinin sağlıklı kedilere göre oldukça yüksek olduğu belirlendi.

Kronik böbrek yetmezliği gösteren hastalarda doğrusal regresyon analizi sonucunda, serum kreatinin konsantrasyonu ile homosistein düzeyi arasında pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir^{29,30}. Bu çalışmada ise, hasta hayvanların serum kreatinin düzeyleri ile homosistein düzeylerinin sağlıklı hayvanlara göre istatistiksel açıdan önemli artışlar göstermesine rağmen bu parametreler arasında herhangi bir korelasyona rastlanmamıştır.

Arnadottir ve ark.³¹ böbrek fonksiyonları azalmış hastalarda plazma homosistein düzeyi ile GFR arasında yüksek bir korelasyonun olduğunu belirtmiş, GFR'nın belirlenmesinde serum homosistein konsantrasyonunun, serum kreatinin konsantrasyonuna göre daha iyi bir parametre olduğunu ifade etmişlerdir. Bu nedenle serum homosistein seviyesinin belirlenmesi, böbrek hastalıklarının erken teşhisinde önemlidir^{31,32}.

Sonuç olarak kedilerde KBY olgularında serum homosistein düzeyi ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamış olması, bu çalışmanın kedilerde böbrek yetmezliklerinin erken tanısına önemli bir katkı sağlayacağı ve konuyla ilgili yapılacak diğer çalışmalara ışık tutacağı kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Kayağar EN: Uzun süreli metotreksat tedavisi alan juvenil idiopatik artritli çocuklarda folik asit desteğinin plazma total homosistein düzeyine etkisi. T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği. *Uzmanlık Tezi*. İstanbul, 2006.
2. Çıkım G, Ozan G, Gülcü F, Baykan D, Gürsu MF: Toksik multinodüler guatrli olgularda homosistein düzeyi ve lipid peroksidasyonu. *Firat Tıp Derg*, 9, 116-119, 2004.
3. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*, 274, 1049-1057, 1995.
4. Brattstrom L, Israelsson B, Tengborn L, Hultberg B: Homocysteine, factor VII, and antithrombin III in subjects with different gene dosage for cystathionine β -synthase.

J Inherit Metab Dis, 12, 475-482, 1989.

5. Homosistein: <http://www.centro.com.tr/download/HOMOSISTEIN.pdf> Accessed: 03.03.2009

6. Ueland PM, Refsum H, Brattström L: Plasma homocysteine and cardiovascular disease. **In**, Francis RB Jr (Ed): *Atherosclerotic Cardiovascular Disease, Hemostasis and Endothelial Function*. pp 183-236. Marcel Dekker, Inc, New York. 1992.

7. Massy ZA, Ceballos I, Chadeaux-Latscha B, Nguyen-Khao T, Descamps-Latscha B, Driieke T, Jungers P: Homocysteine, oxidative stress, and endothelial function in uremic patients. *Kidney Int Suppl*, 59, 243-245, 2001.

8. Upchurch GR, Welch GN, Fabian AJ, Freedman JE, Johnson JL, Keaney JF, Loscalzo J: Homocysteine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase. *J Biol Chem*, 272, 17012-17017, 1997.

9. Bakkaloğlu SV: Homosistein ve kronik böbrek yetmezliği. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 11, 68-73, 2002.

10. Guldener CV, Stam F, Stehouwer CDA: Homocysteine metabolism in renal failure. *Kidney Int Suppl*, 59, 234-237, 2001.

11. Hultberg B, Andersson A, Sterner G: Plasma homocysteine in renal failure. *Clin Nephrol*, 40, 230-234, 1993.

12. Massy ZA: Reversal of hyperhomocyst(e)inemia in chronic renal failure-Is folic or folinic acid the answer? *Nephrol Dial Transplant*, 12, 2810- 2812, 1999.

13. Chauveau P, Chadeaux B, Coude M, Aupetit J, Hannedouche T, Kamoun P: Hyperhomocysteinemia, a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int Suppl*, 43, 72-77, 1993.

14. Blom HJ, Vriese SD: Why are homocysteine levels increased in kidney failure? A metabolic approach. *J Lab Clin Med*, 139, 262-268, 2002.

15. Merouani A, Lambert M, Devlin EE, Genest Jr, Robitaille P, Rozen R: Plasma homocysteine concentration in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol*, 16, 805-811, 2001.

16. Annino JS: *Clinical Chemistry*. Little, Brown and Co. 1964.

17. White WL, Erickson MM, Stevens SC: *Chemistry for the Clinical Laboratory*. 4th ed. IX+756. The Mosby comp. Saint Louis. 1976.

18. Alexander AZ, Eduard LB: Liquid chromatographic determination of total homocysteine in blood plasma with photometric detection. *J Chromatography B*, 800, 275-280, 2004.

19. Kutsal A, Alban O, Arpacık R: İstatistik uygulamalar. X+231, Ankara, 1990.

20. Kurtdele A, Borkü MK: Üriner sistem hastalıkları. **In**, İmren HY (Ed): *Kedi ve Köpek Hastalıkları*. 1. Baskı, s. 203-242. Medisan Yayınevi, 1998.

21. Shaw DH, Ihle SL: Urinary tract disease and fluid and electrolyte disorders. **In**, Shaw DH, Ihle SL (Eds): *Small Animal Internal Medicine*. pp. 323-381. Wolters Kluwer Company, Philadelphia. 1997.

22. Dibartola SP, Rutgers HC, Zack PM, Tarr MS: Clinico-pathologic finding associated with chronic renal disease in cats. *J Am Vet Med Assoc*, 190, 1196-1201, 1987.

23. Deguchi E, Akuzawa M: Renal clearance of endogenous creatinine, urea, sodium and potassium in normal cats and cats with chronic renal failure. *J Vet Med Sci*, 59, 509-512, 1997.

24. Squires RA: Uremia. **In**, Ettinger SJ (Ed): *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 3rd ed. Pp.52-67. W.B. Saunders, Philadelphia, 1996.

25. Altıntaş A, Fidancı UR: Evcil hayvanlarda ve insanda kanın biyokimyasal normal değerleri. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 40, 173-186, 1993.

26. Turgut K: Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis. Genişletilmiş 2. Baskı. s. 367-415. Bahçivanlar Basım Sanayi, 2000.

27. Fowler B: Homocysteine: overview of biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. *Semin Vasc Med*, 5, 77-86, 2005.

28. Guldener VC, Stehouwer CD: Homocysteine metabolism in renal disease. *Clin Chem Lab Med*, 41, 1412-1417, 2003.

29. Henning BF, Riezler R, Tepel M, Langer K, Raidt H, Graefe U, Ziedek W: Evidence of altered homocysteine metabolism in chronic renal failure. *Nephron*, 83, 314-22, 1999.

30. Memişoğlu R, Çayır K, Keleş M, Akçay F: Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda plazma homosistein ve malondialdehit düzeyleri bu parametreler üzerine hemodiyaliz etkisi. *Türk Biyokimya Dergisi*, 29, 282-285, 2004.

31. Arnadottir M, Hultberg B, Nilsson-Ehle P, Thysell H: The effect reduced glomerular filtration rate on plasma total homocysteine concentration. *Scand J Clin Lab Invest*, 56, 41-46, 1996.

32. Friedman AN, Bostom AG, Selhub J, Levey AS, Rosenberg IH: The kidney and homocysteine metabolism. *J Am Soc Nephrol*, 12, 2181-2189, 2001.