

مقایسه سطح هموسیستئین پلاسما در بیماران مبتلا به ترومبوز ورید عمقی با گروه شاهد*مهدی زبیری^{۱*}؛ علیرضا حاجی آبادی^۱؛ منصور رضایی^۲**چکیده**

زمینه: هیپره‌موسیستئینی با بیماری‌های عروقی مرتبط بوده و اخیراً به‌عنوان یکی از عوامل خطر مستقل قابل تعدیل در ایجاد ترومبوآمبولی وریدی معرفی شده است. موارد خفیف آن در ۷-۵ درصد از جمعیت عمومی دیده می‌شود. هدف از این مطالعه، مقایسه سطح هموسیستئین پلاسما در مبتلایان به ترومبوز ورید عمقی (DVT) و گروه کنترل است.

روش‌ها: این مطالعه مورد-شاهدی بین دو گروه ۵۰ نفره با و بدون DVT که از نظر سن، جنس و نمایه توده بدن همسان‌سازی شده بودند صورت گرفت. تشخیص DVT به کمک سونوگرافی داپلر وریدی اندام تحتانی تأیید شده و سطح هموسیستئین پلاسما افراد در شرایط ناشتا اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: میانگین سطح هموسیستئین در گروه‌های شاهد و بیمار به ترتیب $18/06 \pm 7/67$ و $20/48 \pm 10/30$ میکرومول در لیتر (میزان طبیعی ۱۵-۵ میکرومول در لیتر) بود که اختلاف معناداری با هم نداشت ($P=0/185$). ۸ درصد از گروه بیمار و ۴ درصد از گروه کنترل، مقادیر بیش از صدک ۹۵ سطح هموسیستئین (در گروه کنترل بعنوان نقطه برش برای هیپره‌موسیستئینی) را داشتند و OR همسان‌شده ۲/۰۹ (۹۵٪ فاصله اطمینان ۱۱/۹۵-۰/۳۶۵) بود ($P=0/409$). میانگین هموسیستئین پلاسما در افراد مبتلا به فشارخون بالا به‌طور معناداری بالاتر از میانگین بود.

بحث: میانگین هموسیستئین پلاسما دو گروه بالاتر از محدوده نرمال بود اما برخلاف سایر مطالعات، اختلافی بین آن‌ها مشاهده نشد. از طرفی با توجه به پایین بودن سطح هموسیستئین در خانم‌های باردار که معمولاً از مکمل‌های ویتامینی استفاده می‌کنند احتمال وجود عوامل مرتبط با هیپره‌موسیستئینی مثل کمبود ویتامین‌های کوفاکتور را در سطح جامعه مطرح می‌کند. کلیدواژه‌ها: هیپره‌موسیستئینی، ترومبوآمبولی وریدی، عامل خطر.

«دریافت: ۱۳۹۰/۸/۱۴ پذیرش: ۱۳۹۰/۱۲/۹»

۱. گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

۲. عضو مرکز تحقیقات توسعه اجتماعی و ارتقای سلامت و گروه آمارزیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

* عهده‌دار مکاتبات: کرمانشاه، بیمارستان امام رضا (ع)، بخش داخلی، تلفن ۰۳۸۱-۴۲۷۶۳۰۹ Email: mzoberi@kums.ac.ir

* این مقاله منتج از پایان‌نامه دانشجویی آقای علیرضا حاجی آبادی جهت اخذ درجه تخصص رشته داخلی از دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه می‌باشد.

مقدمه

قابل تعدیل در ایجاد ترومبوآمبولی وریدی است (۱). هموسیستئین، اسید آمینه‌ای سولفوردار مشتق از متیونین است که سطح طبیعی آن بین ۱۵-۵ میکرومول در لیتر می‌باشد (۳). هیپره‌موسیستئینی با افزایش بیش از حد هموسیستئین در خون، به‌دنبال اختلال متابولیسم داخل سلولی آن مشخص می‌شود (۴). هموسیستئین در بدن در دو مسیر ترانس سولفوراسیون و متیلاسیون مجدد متابولیزه می‌شود (۵). هیپره‌موسیستئینی ندرتاً به علل ارثی ناشی

ترومبوآمبولی وریدی با شیوع ۱ در ۱۰۰۰ فرد بالغ، بیماری چندفاکتوری است که در آن عوامل خطر ارثی و اکتسابی دخالت دارند (۱). در بیشتر بیماران با فاکتورهای خطر ارثی، ترومبوز بالینی با عوامل پروترومبوتیک اکتسابی مثل حاملگی، مصرف OCP، جراحی، تروما، بی‌حرکتی و هیپره‌موسیستئینی تسریع می‌گردد (۲). هیپره‌موسیستئینی یکی از عامل‌های خطر

بودند. تأیید DVT با استفاده از سونوگرافی داپلر وریدی انجام شد و بیماران مبتلا به اختلالات رماتیسمی و هماتولوژیک از مطالعه حذف شدند. پرسشنامه مشخصات فردی و سوابق بیماری در مورد انتخاب‌شدگان تکمیل گردید. نمونه خون (به مقدار ۱۰ سی‌سی) افراد با CBC طبیعی به صورت هپارینه جهت اندازه‌گیری سطح هموسیستئین پلاسما در شرایط ناشتا (۱۲-۱۰ ساعت) پس از نیم ساعت استراحت اخذ شد و در داخل ظرف حاوی یخ جهت جداسازی سرم به آزمایشگاه منتقل گردید. سرم جداشده در دمای ۲۰- درجه فریز شد. جهت تعیین سطح هموسیستئین پلاسما، نمونه‌ها در سری‌های ۲۰ تایی به روش آزمایشگاهی بیوشیمی two point با کیت هموسیستئین دیازیم (diazime) شرکت هانوور آلمان، توسط دستگاه اتوآنالیزر Hitachi 902 مورد اندازه‌گیری قرار گرفتند. سپس نتایج هر دو گروه بر اساس اطلاعات پرسشنامه و سونوگرافی داپلر و اندازه هموسیستئین پلاسما مشخص گردید. میزان طبیعی ۱۵-۵ میکرومول در لیتر در نظر گرفته شد. مقادیر بیش از ۱۵ میکرومول را هیپره‌موسیستئینی در نظر گرفته شد.

واریانس هموسیستئین در دو گروه با آزمون لون و میانگین آن‌ها با آزمون T مستقل، مقایسه گردید. برای همسان‌سازی دو گروه از نظر فاکتورهای کیفی و مقایسه درصد هیپره‌موسیستئینی از آزمون کای دو (χ^2) و همچنین برای سن و سایر فاکتورهای کمی از آزمون T مستقل استفاده و جهت برآورد خطر نسبی از رگرسیون لجستیک و تعیین odds ratio (OR) استفاده گردید. همچنین OR در دو گروه زنان و مردان به صورت مجزا و ترکیبی محاسبه و با استفاده از تست Breslow-day مقایسه گردید.

یافته‌ها

در هر گروه، ۵۰ نفر (۲۵ زن و ۲۵ مرد) مورد مطالعه قرار گرفتند. میانگین سن در گروه بیمار 50 ± 17 سال و در گروه کنترل 50 ± 16 سال بود ($P=0/100$). میانگین

از نقص ژنتیکی در آنزیم‌های متابولیزه‌کننده هموسیستئین و علل اکتسابی ناشی از کمبودهای تغذیه‌ای ویتامین‌های کوفاکتور، مصرف داروها و بیماری‌ها ایجاد می‌گردد (۳-۵). از سال ۱۹۷۶ ارتباط بین هیپره‌موسیستئینی و بیماری‌های عروقی روشن گردید (۳).

هیپره‌موسیستئینی در بالین به صورت درد عمومی بدن، بیماری‌های قلبی عروقی، ایجاد مکرر لخته خون و آترو اسکروز در عروق بروز می‌نماید و به عنوان یکی از فاکتورهای ریسک ترومبوز وریدی معرفی می‌گردد (۴ و ۶). کمبود CBS (سیستاتیونین بتاستتاز) به عنوان یکی از آنزیم‌های دخیل در متابولیسم هموسیستئین، شایع‌ترین علت ارثی و کمبودهای تغذیه‌ای شامل پیریدوکسین، کوبالامین و فولات نیز شایع‌ترین علت اکتسابی هیپره‌موسیستئینی است (۴).

هیپره‌موسیستئینی شدید نادر بوده ولی موارد خفیف تقریباً ۷-۵ درصد از جمعیت عمومی دیده می‌شود (۵). اخیراً روشن شده است که هیپره‌موسیستئینی خفیف، ریسک فاکتور مستقل در بروز ترمبوآمبولی وریدی است (۵ و ۷).

مصرف کوفاکتورها مثل فولات، پیریدوکسین و کوبالامین، کم‌هزینه و بی‌ضرر بوده و به خوبی روشن شده است که باعث طبیعی شدن سطوح بالای هموسیستئین با هر علت زمینه‌ای می‌شود (۳ و ۷). هدف از این مطالعه مقایسه سطح هموسیستئین پلاسما در افراد مبتلا به ترومبوز ورید عمقی و گروه شاهد است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع مورد-شاهدی بود. با نمونه‌گیری در دسترس و پیاپی، ۵۰ بیمار با DVT (Deep Vein Thrombosis) حاد بستری در بیمارستان امام رضا (ع) کرمانشاه برای گروه بیمار انتخاب شدند. ۵۰ فرد سالم نیز به عنوان گروه شاهد به صورت تصادفی از بین پرسنل و همراهان بیمار انتخاب شدند. این افراد از نظر سن، جنس و اندکس توده بدن با گروه کنترل همسان

گروه بیمار، میزان عمل جراحی و بی‌حرکتی به طور معناداری بالاتر بود (جدول ۱).

میانگین هموسیستئین در افراد چاق ($BMI \geq 30$) $21/2 \pm 9/1$ و در افراد غیرچاق $18/9 \pm 9/1$ میکرومول در لیتر بود ($P=0/365$).

اختلاف معناداری در توزیع هموسیستئین در دو گروه وجود نداشت ($P=0/117$) (جدول ۲).

با در نظر گرفتن صدک ۹۵ سطح هموسیستئین در گروه کنترل، $34/7$ میکرومول در لیتر به‌عنوان نقطه برش برای هیپره‌موسیستئینی مشخص گردید که ۸ درصد گروه بیمار و ۴ درصد گروه کنترل، مقادیر بیش از این مقدار را داشتند ($P=0/678$). OR همسان شده برای DVT در گروه مورد نسبت به گروه شاهد برابر با $2/09$ (95%)

BMI در بیماران $25/35 \pm 3/97 \text{kg/m}^2$ و در گروه کنترل $26/02 \pm 4/35 \text{kg/m}^2$ بود ($P=0/426$).

گروه سنی ۴۰-۵۰ سال بیشترین تعداد را در هر دو گروه داشتند. با در نظر گرفتن هایپرهموسیستئینی خفیف ($30-100$) میکرومول در لیتر) و متوسط ($100-30$) میکرومول در لیتر) میزان هایپرهموسیستئینی در گروه بیمار ۶۴ درصد (مردان ۸۰ و زنان ۴۸٪) و در گروه شاهد ۶۶ درصد (زنان ۶۸ و مردان ۶۴٪) بود.

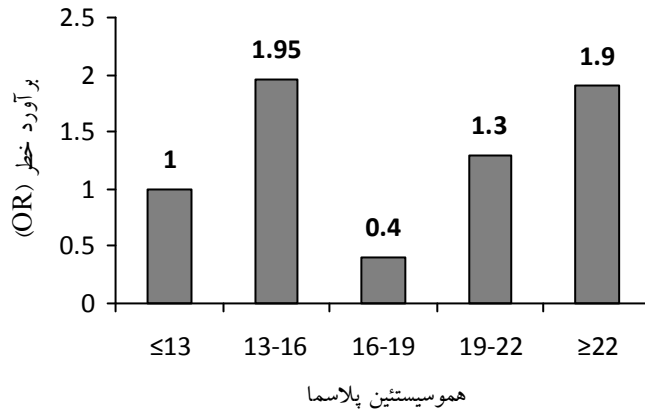
میانگین سطح هموسیستئین پلاسما در گروه بیمار $20/48 \pm 10/30$ و در گروه شاهد $18/06 \pm 7/67$ میکرومول در لیتر بود ($P=0/185$). از نظر داشتن هیپرتانسیون، مصرف دارو، حاملگی، دیابت و ابتلا به بیماری بین دو گروه اختلاف معناداری وجود نداشت (جدول ۱). در

جدول ۱- پراکندگی عوامل خطر در گروه‌های کنترل و بیمار

عوامل خطر	بیمار	کنترل	جمع	P value
سابقه DVT	(۲۸)۱۴٪	(۰)۰٪	(۱۴)۱۴٪	۰/۰۰۱
سابقه هیپرتانسیون	(۲۰)۱۰٪	(۱۶)۸٪	(۱۸)۱۸٪	۰/۶۰۳
مصرف دارو	(۳۸)۱۹٪	(۲۲)۱۱٪	(۳۰)۳۰٪	۰/۰۸۱
سابقه جراحی	(۲۴)۱۲٪	(۰)۰٪	(۱۲)۱۲٪	۰/۰۰۱
حاملگی	(۴)۲٪	(۴)۲٪	(۴)۴٪	۱/۰
بی‌حرکتی	(۳۴)۱۷٪	(۰)۰٪	(۱۷)۱۷٪	۰/۰۰۱
مصرف سیگار	(۳۲)۱۶٪	(۱۶)۸٪	(۲۴)۲۴٪	۰/۰۶۱
دیابت	(۸)۴٪	(۶)۳٪	(۷)۷٪	۱/۰
سابقه بیماری	(۳۰)۱۵٪	(۲۴)۱۲٪	(۲۷)۲۷٪	۰/۴۹۹

جدول ۲- توزیع هموسیستئین پلاسما در گروه‌های کنترل و با ترومبوز

کل	گروه‌ها		هموسیستئین (میکرومول در لیتر)
	کنترل	با ترومبوز	
۱۶(۱۶٪)	۹(۱۸٪)	۷(۱۴٪)	>۱۳
۲۳(۲۳٪)	۹(۱۸٪)	۱۴(۲۸٪)	۱۳-۱۶
۱۷(۱۷٪)	۱۳(۲۶٪)	۴(۸٪)	۱۶-۱۹
۱۶(۱۶٪)	۸(۱۶٪)	۸(۱۶٪)	۱۹-۲۲
۲۸(۲۸٪)	۱۱(۲۲٪)	۱۷(۳۴٪)	≥۲۲
۱۰۰(۱۰۰٪)	۵۰(۱۰۰٪)	۵۰(۱۰۰٪)	کل



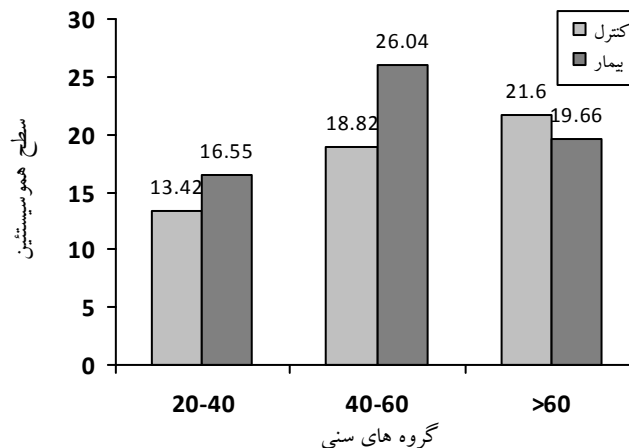
نمودار ۱- برآورد خطر ترمبوز وریدی عمقی بر اساس میزان هموسیستین پلاسما

میانگین هموسیستین پلاسما در افراد دارای فشارخون بالا $10/43 \pm 10/21$ و در سایرین $18/41 \pm 8/64$ میکرومول در لیتر بود ($P=0/043$) و در گروه کنترل، میانگین هموسیستین بین افراد دارای فشارخون بالا ($26/89 \pm 9/55$) و سایرین ($16/38 \pm 6/06$) تفاوت معناداری با هم داشت ($P=0/001$). ولی در گروه بیمار این تفاوت معنادار نبود ($P=0/941$). میانگین هموسیستین پلاسما در خانم‌های حامله $13/42 \pm 4/54$ و در سایرین $19/52 \pm 9/19$ میکرومول در لیتر بود ($P=0/192$). رابطه میزان هموسیستین در گروه‌های مختلف سنی در نمودار ۲ مشاهده می‌شود. تنها میانگین هموسیستین بین زیرگروه‌های ۲۰-۴۰ ($15/6 \pm 7$)

فاصله اطمینان $11/95-0/365$) بود ($P=0/409$). نمودار ۱ نشان می‌دهد که ریسک ایجاد ترمبوز وریدی عمقی با سطوح مختلف هموسیستین ارتباطی ندارد.

با در نظر گرفتن صدک ۹۵ سطح هموسیستین در گروه کنترل، OR برای DVT همراه با هیپره‌موسیستیمی در خانم‌ها $3/273$ (۹۵٪ فاصله اطمینان $0/317-33/83$) و آقایان 1 (۹۵٪ فاصله اطمینان $0/059-16/928$) ($P=1/0$) بود.

میانگین هموسیستین پلاسما در مردان بیمار $21/71 \pm 6/87$ ، زنان بیمار $19/27 \pm 12/90$ ، مردان شاهد $17/84 \pm 7/25$ و زنان شاهد $18/29 \pm 8/22$ میکرومول در لیتر بود که تفاوت معناداری نشان ندادند ($P=0/447$).



نمودار ۲- رابطه سطح هموسیستین با گروه‌های سنی

و مصرف داروهایی مثل تتوفیلین و نیکوتینیک اسید بوده و درصد کمی زمینه ارثی دارد (۱۲ و ۱۳).

میزان پایین سطح هموسیستئین در خانم‌های باردار، شاید به واسطه مصرف مکمل‌های ویتامینی مثل اسید فولیک است که معمولاً استفاده می‌شود. زیرا مکمل‌های ویتامینی، غلظت هموسیستئین را تقریباً در تمام موارد هیپرهومیستئینی و با هر علتی کاهش می‌دهند (۷). میزان هیپرهومیستئینی در بین مردان بیمار بیشتر از بقیه گروه‌ها بود که شاید به دلیل مصرف سیگار و شیوع بیشتر فشارخون (HTN) در ایشان باشد. میانگین سطح هموسیستئین پلاسمای افراد دچار هیپرتانسیون در گروه شاهد و بیمار (۲۶/۲۶ و ۲۰/۲۷ میکرومول در لیتر) نسبت به افراد فاقد هیپرتانسیون (۱۸/۴) بالاتر بود که این امر نشانه ارتباط هیپرتانسیون با هیپرهومیستئینی است.

نتیجه‌گیری

با توجه به عدم تأیید ارتباط هیپرهومیستئینی با ترومبوز ورید عمقی از یک طرف و از طرف دیگر سطح بالای هموسیستئین در گروه‌های مورد و شاهد، ضرورت مطالعه‌ای در خصوص اندازه‌گیری هموسیستئین و سطوح ویتامین‌های B12 و فولات پلازما و همین‌طور ارزیابی پلی‌مورفیسم‌های شایع ژن متیلن تراهدرو فولات ردوکتاز، ضروری به نظر می‌رسد تا بتوان در خصوص اقدامات درمانی کاهش هموسیستئین پاسخی یافت.

و $60 > (21 \pm 9/4)$ از گروه کنترل تفاوت معنادار داشت $(P=0/038)$.

بحث

در این مطالعه، هیپرهومیستئینی تفاوت محسوسی در بین دو گروه نداشت. همچنین هایپرهومیستئینی به عنوان فاکتور ریسک ایجاد DVT تأیید نگردید و افزایش سن و یا نوع جنس نیز تأثیری در تغییر خطرپذیری نداشت، در برخی مطالعات گذشته، کاهش میزان هموسیستئین، نقش برجسته‌ای در کاهش خطر ترومبوآمبولی وریدی نداشته است (۸). در حالی که در مطالعات دیگر هایپرهومیستئینی، فاکتور خطر ثابت شده‌ای برای بیماری‌های قلبی عروقی و آترواسکلروز زودرس و اخیراً ترومبوآمبولی وریدی بوده و خطر ایجاد ترومبوز وریدی عمقی با افزایش سن افزایش یافته و در خانم‌ها بیشتر است (۷، ۹، ۱۰ و ۱۱). این اختلاف شاید به واسطه حجم کم‌تر در نمونه‌ها و زیرگروه‌های سنی آن‌ها در این مطالعه باشد. ارتباط مشخصی بین افزایش سن و افزایش هموسیستئین در این بررسی مشهود بود. این مطالعه، شیوع بالایی از هیپرهومیستئینی را در هر دو گروه نشان می‌دهد. هیپرهومیستئینی در اکثر اوقات ناشی از عوامل اکتسابی مثل کاهش میزان دریافت فولات و ویتامین B12 و مرتبط با عواملی مثل هیپرتانسیون، مصرف سیگار، دیابت، هیپوتیروئیدی، اختلال عملکرد کلیه، مصرف الکل

References

1. Di Micco P, Niglio A, De Renzo A, Lucania A, Di Fiore R, Scudiero O, et al. Congenital and acquired thrombotic risk factors in lymphoma patients bearing upper extremities deep venous thrombosis: a preliminary report. *J Transl Med.* 2004; 2(1): 7.
2. Perna AF, Castaldo P, Ingrosso D, De santo NG. Homocysteine, a new cardio vascular risk factor, is also a powerful uremic toxin. *J Nephrol.* 1999; 12(4): 230-40.
3. Stio F, Guerriero G, Ferri S, Iachetta RP, Scona M, Stio RE, et al. [Hyperhomocysteinemia and thrombosis: clinical case and literature's review (Italian)]. *G Chir.* 2002; 23(10): 372-5.
4. Wuillemin WA, Solenthaler M. [Hyperhomocysteinemia: a risk factor for arterial and venous thrombosis (German)]. *Vasa.* 1999; 28(3): 151-5.
5. Khan S, Dickerman JD. Hereditary thrombophilia. *Thromb J.* 2006; 4:15.
6. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol.* 2007; 44(2): 62-9.
7. den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GM, Briet E, Reitsma PH, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1996; 334(12): 759-62.

8. Ray JG. Hyperhomocysteinemia: no longer a consideration in the management of venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med.* 2008; 14(5): 369-73
9. Dalmau SJ, Ferrer LB, Modesto AV, Guillen DM, Vazquez GR, et al. Total plasma homocysteine levels. Relationship with plasmatic folic acid levels and 677C T polymorphism of 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase. *An Esp Pediatr.* 2002; 56(5): 399-401.
10. Simioni P, Prandoni P, Burlina A, Tormene D, Sardella C, Ferrari V, et al. Hyperhomocysteinemia and deep-vein thrombosis. A case-control study. *Thromb Haemost.* 1996; 76(6):883-6.
11. Hoțoleanu C, Porojan-Iuga M, Rusu ML, Andercou A. Hyperhomocysteinemia: clinical and therapeutical involvement in venous thrombosis. *Rom J Intern Med.* 2007; 45(2):159-64.
12. Karpati I, Balla J, Szoke G, Bereczky Z, Pall D, et al. Frequency of hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients with folic acid supplementation. *Orv Hetil.* 2002 7; 143(27): 1635-40.
13. Vinukonda G, Shaik Mohammad N, Md Nurul Jain J, Prasad Chintakindi K, Rama Devi Akella R. Genetic and environmental influences on total plasma homocysteine and coronary artery disease (CAD) risk among South Indians. *Clin Chim Acta.* 2009; 405(1-2): 127-131.