JOURNAL OF VETERINARY CLINICAL RESEARCH
دوردهم، شماره یک، بهار و تابستان ۱۳۹۸

نقش هموسیستئین در ارزیابی بیماری های قلبی اکتسابی انسان و سگ

زهره خاکی
دانشیار کلینیکال پاتولوژی، گروه علوم درمانگاهی،
دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران
zkhaki@ut.ac.ir

خلاصه

هموسیستئین(Hcy) یک اسید آمینه غیر ضروری است که از متیونین مشتق می گردد. مطالعات زیادی در انسان بیان کرده اند که هموسیستئین یک بایومارکر مفید بیماری های اکتسابی قلبی می باشد. اما متاسفانه ،در ارتباط با هموسیستئین سرم سگ های مبتلا به بیماری های قلبی عروقی ، اطلاعات محدودی وجود دارد. در مقاله حاضر سعی شده است تا نقش هموسیستئین در ارزیابی بیماری های قلبی انسان و سگ بررسی گردد.

پیش گفتار

هموسیستئین (Homocysteine) یا Hcy یک اسید آمینه کوچک غیرضروری سولفوردار است که ماده جانبی حاصل از متابولیسم متیونین است (Rossi و همکاران، ۲۰۰۸). متیونین یکی از اسید های آمینه ضروری است که بدن قادر به ساخت آن نمی باشد و باید از طریق غذا تامین شود. امروزه هموسیستئین به طور گسترده ای بعنوان یک عامل خطر مستقل برای بیمار های عروقی (قلبی ،مغزی و محیطی) در بسیاری از مطالعات انسانی مطرح می باشد(Jacobsen، ۱۹۹۸) و حتی در طی دهه های اخیر نیز در روش های اندازه گیری هموسیستئین پیشرفت های قابل توجهی واقع شده است که نشان دهنده توجه ویژه به نقش این جزء تغذیه ای در سلامت و تندرستی انسان می باشد.به هر حال در سگ در مطالعات محدودی که صورت گرفته است،هنوز به نتایج قطعی دست نیافته اند.

در مقاله حاضر جهت شناخت بهتر هموسیستئین به عنوان یک بایومارکر قلبی به بررسی تاریخچه ، متابولیسم و نقش هموسیستئین در بیماری های قلبی اکتسابی انسان و سگ پرداخته خواهد شد.

تاریخچه هموسیستئین و یافتن ارتباط آن با بیماری عروقی

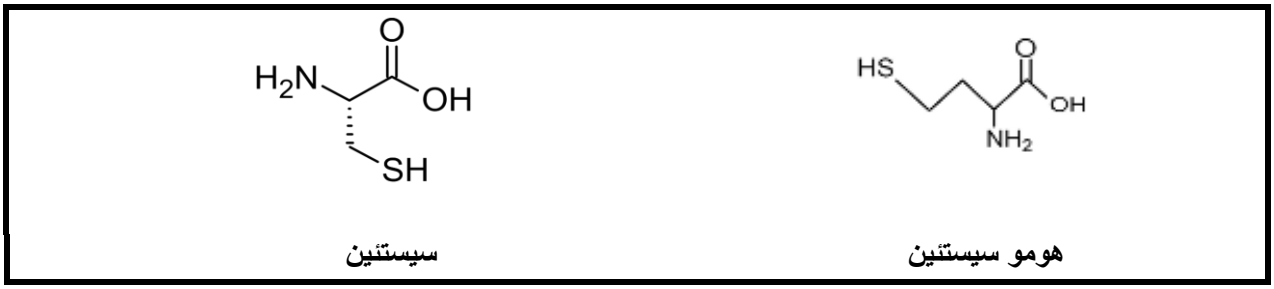
کشف هموسیستئین در سال ۱۹۳۲ توسط Butz و Vigneaud صورت گرفت (Baernstein،۱۹۳٤). اما تا سال ۱۹٦۲ ارتباط آن با بیماری های انسانی مشخص نبود . Carson و Neilدر سال ۱۹٦۲ غلظت های بالای هموسیستئین را در ادرار برخی کودکان دچار عقب ماندگی ذهنی گزارش کردند. در کودکان ذکر شده علاوه بر عقب ماندگی ذهنی ،علائمی همچون جابجایی عدسی چشم ، اختلالات اسکلتی و بیماری های عروقی شدید مشاهده گردید. این کودکان معمولا دچار مرگ زودرس ناشی از ترومبوز سرخرگی گسترده می شدند . همچنین ترومبوز وریدی ، پرولیفراسیون بدخیم انتیمای سرخرگی و تشکیل پلاک نیز در آن ها مشاهده گردید. تحقیقات نشان داد که نقائص آنزیمی نادر مختل کننده متابولیسم هموسیستئین منجر به افزایش مقادیر هموسیستئین در خون و بافت ها و همچنین دفع مقادیر زیادی از آن از طریق ادرار می گردد. هوموسیستینوری اکثرا ناشی از نقص هموژنوس آنزیم Cystathionine β-synthase است . البته امروزه مشخص شده است که بیماران مبتلا به بیماری عروقی و هوموسیستینوری تیپیک ممکن است نقائص آنزیمی دیگری را نیز داشته باشند از آن جمله می توان نقائص آنزیم های Methytransferaseو

Methylenetetrahydrofolate reductase را ذکر نمود (Masser و همکاران ، ۱۹۹۴).
McCully و Wilson(۱۹۷۵) "*تئوری هموسیستئین آترواسکلروزیس*" را بر اساس آزمایش های بافت های اتوپسی بدست آمده از بچه های مبتلا به هموسیستینوری ارائه کردند. به هر حال فقط ظرف ۵ سال هموسیستئین جایگاه خود را بعنوان یکی از ریسک فاکتورهای بیماری های عروقی در میان دیگر عوامل خطرساز همچون چاقی، کلسترول بالا و سیگار کشیدن باز نمود (Jacobsen، ۱۹۹۸). آزمایش های مختلف بر روی حیوانات آزمایشگاهی نشان داد که با تزریق هموسیستئین می توان به سرعت جراحات عروقی را ایجاد کرد. البته تحقیقات نشان داد که جهت درمان انسان ها و حیوانات مبتلا از تجویز پیریدوکسین یا اسید فولیک به تنهایی یا توام می توان استفاده نمود تا برخی از علائم آزمایشگاهی و بالینی بهبود یابد. اثربخشی درمان های فوق،دلیلی آشکاردر نقش احتمالی متابولیسم غیرطبیعی هموسیستئین در ایجاد آترواسکلروزیس و ایجاد علائم بالینی می باشد(Masserو همکاران، ۱۹۹۴).

مطالعات انسانی نشان می دهد که علاوه بر اثرات تخریبی بر روی سیستم قلبی عروقی ، هموسیستئین می تواند بعنوان یک شاخص برای ارزیابی شدت نارسایی قلبی در انسان نیز مطرح باشد(Garg، ۲۰۱۱) و حتی ۱۰% از خطرات بیماریهای عروق کرونر در جوامع انسانی مختلف را می توان به بالا بودن سطح هموسیستئین پلاسما نسبت داد(Welchو Loscalzo، ۱۹۹۸). هر چند در برخی تحقیقات انسانی بیان شده است که تغییرات معنی داری در مقادیر سرمی هموسیستئین انسان های مبتلا به بیماری قلبی در مقایسه با شاهد مشاهده نمی شود(خسروی و همکاران، ۱۳۸۹)

متابولیسم هموسیستئین

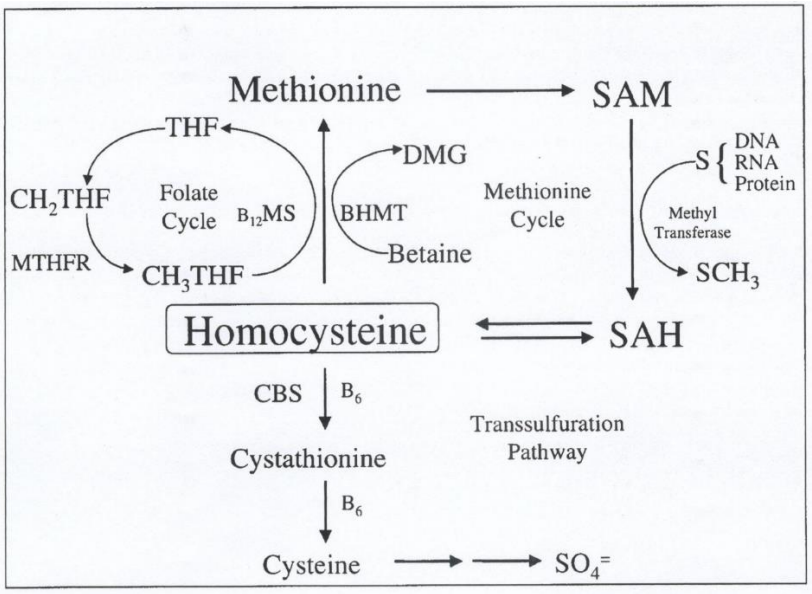
هموسیستئین ($C_4H_9NO_2S$) یک اسید آمینه گوگرد داربا گروه سولفیدریل آزاد است که در ساختمان پروتئین ها حضور ندارد (Cayir و Kozat،۲۰۱۶) و یکی از ۲۰اسید آمینه ضروری بدن نمی باشد از آن جا که هموسیستئین از نظر بیوشیمیایی هومولوگ اسید آمینه سیستئین می باشد به آن هموسیستئین می گویند(شکل یک). تفاوت آن با سیستئین در داشتن یک گروه متیلن-($-CH_2-$) اضافی است. هموسیستئین از طریق مواد غذایی به بدن وارد نمی شود، بلکه همان طور که قبلا نیز متذکر شدیم از طریق بیوسنتز متیونین (اسید آمینه ضروری) در طی چندین مرحله و احتمالا در هر یک از سلول های بدن تولید می شود(Jacobsen، ۱۹۹۸).



هومو سیستئین **سیستئین**

ساختمان شیمیایی هموسیستئین و سیستئین

هموسیستئین از طریق دو ترکیب حد واسط SAM و SAH که به ترتیب مخفف S-denosylmethionine و S-adenosylhomocysteine در مسیر تبدیل متیونین به سیستئین ، تشکیل می گردد(Chen و همکاران، ۲۰۱۲). در چرخه تبدیل متیونین، SAM به عنوان یک ترکیب حد واسط تولید شده و "*پرقدرت ترین دهنده گروه متیل*" در بدن می باشد . واکنش "*متیلاسیون*" برای انجام روندهای بیوشیمیایی بسیار مهمی همانند سنتز فسفولیپیدها ، اسیدهای نوکلئیک ،میانجی های عصبی و تعدیل DNA ضروری است.هموسیستئین تولید شده درداخل بدن در ۲ مسیر عمده ری متیلاسیون و ترانس سولفوراسیون به مصرف می رسد. مسیرهای ری متیلاسیون و ترانس سولفوراسیون در تعادل ظریفی با یکدیگر می باشند.تعادل مابین این ۲ مسیرعمده توسط اثرات فیدبک SAM و همچنین تمایل متفاوت آنزیم های متابولیزه کننده ، نسبت به هموسیستئین حفظ می شود.غلظت مناسب کوفاکتورها و سلامت آنزیم ها برای حفظ سطوح طبیعی هموسیستئین ضروری است . مازاد هموسیستئین تولید شده توسط مسیرهای فوق با انتشار ساده از آن خارج شده و به صورت "هموسیستئین تام " در سرم و پلاسما قابل اندازه گیری می باشد(Medinaو همکاران، ۲۰۰۲).شکل ۲ متابولیسم هموسیستئین را نشان میدهد.



SAM (S- Adenosyl Methionine); SAH (S- Adenosyl Homocysteine)

BHMT (Betaine: Homocysteine Methyl Transferase); DMG (Di Methyl Glycine)

B12 MS (B12 dependent Methionine Synthase); THF (Tetra Hydro Folate)

MTHFR (Methylene Tetra Hydrofolate Reductase); CβS (Cystathionine β-Synthase)

متابولیسم هموسیستئین

عوامل ایجاد کننده هایپرهموسیستئینمی

عوامل دموگرافیک: گزارش ها نشان می دهد که هموسیستئین خون در طی دوره زندگی، با افزایش سن، سیر صعودی می یابد و مقادیر آن در خون مردان از زنان هم سن بیشتر است (Nygard و همکاران ۱۹۹۵). علت این افزایش را احتمالا ارتباط متابولیسم هموسیستئین با استرادیول در مردان می باشد (Mijatovic و دیگران،۱۹۹۸).هموسیستئین خون مردان سیاه پوست نیز به طور معنی داری نسبت به مردان سفید پوست کمتر است (Ubbink و همکاران، ۱۹۹۶).

عوامل اکتسابی : منبع هموسیستئین در جیره غذایی ال – متیونین است . تقریبا تمام مواد غذایی (گوشت ، ماهی ، شیر ، تخم مرغ ،آجیل ، غلات ، میوه و سبزیجات)دارای متیونین می باشند اما غذاهای با منبع حیوانی دارای متیونین بیشتری هستند(Chen و همکاران ، ۲۰۱۰) و کمبود ویتامین های فولات ، B12 و B6 منجر به هایپرهموسیستئینمی و افزایش خطر بیماری قلبی عروقی می شود (Rimm و همکاران، ۱۹۹۸).

بیمارانی که در مراحل انتهایی بیماری کلیوی هستند به دلیل افزایش متوسط هموسیستئین خون در معرض افزایش خطر بیماری های قلبی عروقی می باشند.همچنین گیرنده پیوند قلب نیز افزایش هموسیستئین خون را در حد خفیف تا متوسط نشان می دهد که ممکن است بخشی از آن مربوط به نارسایی کلیه ها باشد. مبتلایان به هایپوتیروتیدیسم درمان نشده نیز منجر به هایپرهموسیستئینمی می گردند (Jacobsen، ۱۹۹۸).

سبک زندگی : در میان عوامل خطرساز همچون سیگار کشیدن و چاقی ، هایپرهموسیستئینمی یک عامل خطرساز جدید و مستقل برای آترواسکلروزیس و بیماری های قلبی عروقی است (O Grady و همکاران،۲۰۰۲).الکلیسم هم می تواند منجر به سوء تغذیه و سوء جذب و هایپر هموسیستئینمی گردد. همچنین مصرف بیش از اندازه قهوه هم می تواند غلظت هموسیستئین خون را افزایش دهد(Jacobsen، ۱۹۹۸).

عوامل ژنتیکی:تحقیقات نشان می دهد که عوامل ژنتیکی در ایجاد هایپرهموسیستئینمی مشاهده شده در بیماران مبتلا به بیماری سرخرگ کرونری بسیار مهم است، بخصوص اگر فاکتورهای ژنتیکی توام با فاکتورهای اکتسابی و محیطی باشد . تا کنون پنجاه مورد از کمبود شدید MTHFR با عوارض عصبی یا عروقی در دهه اول یا دوم زندگی گزارش شده است. اشکالات ذاتی تاثیر گذار بر مراحل مختلف متابولیسم ویتامین B12 (جذب ، انتقال سیستمیک ،انتقال داخل سلولی و تبدیل شدن به شکل کوآنزیم) باعث کاهش فعالیت متیونین سینتاز (MS) و هایپرهموسیستئینمی می گردد .همچنین تا کنون صدها مورد از کمبود CβS توام با هوموسیستینوری در انسان گزارش گردیده است(Jacobsen، ۱۹۹۸).

مقادیر هموسیستئین خون انسان

برخلاف آن که در بسیاری از گزارش های انسانی حد طبیعی هموسیستئین خون بزرگسالان سالم ۱۵-۵ mol µ/L گزارش می شود اما بهتر است که میزان حداکثر طبیعی آن را ۱۰ µmol /L یا حتی پایین تربدانیم زیرا در حقیقت زمانی افزایش غلظت هموسیستئین می تواند مطرح باشد که مقادیر آن۱۰ - ۵ µmol /L باشد(Jacobsen، ۱۹۹۸).

انواع هایپرهموسیستئینمی در مبتلایان به انواع بیماری ها

شدت هایپرهموسیستئینمی	مبتلایان به انواع بیماری ها	هموسیستئین خون mol (µ/L)
خفیف	بیماری سرخرگ کرونری،عروق مغزی و عروق محیطی	۱۵-۲۵
متوسط	صدمه کلیه یا اواخر بیماری کلیوی	۲۵-۵۰
شدید	نقائص ژنتیکی نادر در متابولیسم هموسیستئین	۵۰-۵۰۰

هایپرهموسیستئینمی موقت ، معمولا ۲ ساعت پس از صرف غذا مشاهده می گردد. در صورتی که غذاهای گوشتی مصرف شود ، هایپرهموسیستئینمی موقت متناسب با مصرف پروتئین افزایش می یابد. به همین دلیل برخی توصیه به رعایت ناشتایی به هنگام اندازه گیری هموسیستئین به همراه استفاده از مقادیر مرجع مختص جنس به هنگام بررسی نتایج کرده اند زیرا که اگر غذا بیش از حد دریافت شود منجر به افزایش پیک غلظت هموسیستئین تام پلاسما حتی بیش از حداکثر طبیعی خواهد شد که این حالت در ۴۰ % افراد که اکثر آنها خانم ها هستند مشاهده شده است. (Jacobsen ،۱۹۹۸). علی رغم مطالب فوق، Fokkemaو همکاران در سال ۲۰۰۳ ، در تحقیق خود که بر روی هموسیستئین ناشتا و غیر ناشتا و تاثیر زمان های مختلف نمونه برداری در انسان صورت گرفته است نشان دادند که نیازی به ناشتا بودن ۱۰ ساعته برای ارزیابی هموسیستئین نیست و همچنین تاثیر زمان نمونه برداری هنوز به درستی مشخص نمی باشد.

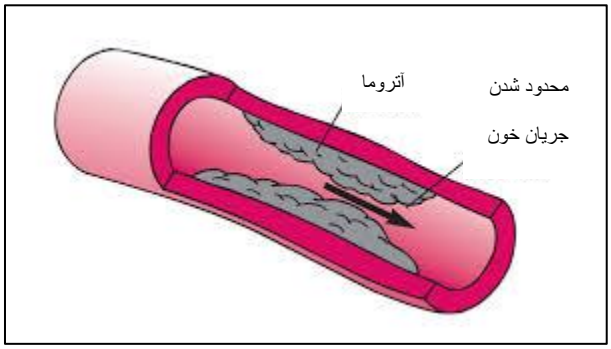
مکانیسم های صدمه عروق خونی

در ارتباط با مکانیسم تاثیرات سوء افزایش هموسیستئین خون ۲ فرضیه وجود دارد:

۱- هموسیستئین احیا شده مستقیما فعالیت سلول عروقی را دگرگون می سازد.

۲- هموسیستئین به صورت غیرمستقیم از طریق اکسیداسیون و تشکیل " *Reactive oxygen species* " در صدمه زدن به عروق نقش دارد، زیرا هموسیستئین احیا شده در داخل بدن اکسیده می شود. بنابراین محصولات هموسیستئین اکسید شده همانند ، هیدروژن پراکسید، رادیکال آنیون سوپراکسید و سایر انواع اکسیژن فعال عوامل صدمه زننده به عروق هستند.همچنین در بسیاری از تحقیقات بر اثر کلی تیول(Thiol) تاکید شده است .

کشت سلول های آئورت انسانی نشان داد که این سلول ها شکل فعال سیستاتیون β- سینتاز (CβS) را بیان نمی کنند.بنابراین نمی توانند از طریق ترانس سولفوراسیون کاتابولیسم هموسیستئین را آغاز کنند و احتمالا به همین دلیل حساسیت بالایی در برابر افزایش خفیف هموسیستئین تام در بیماری های قلبی عروقی دارند(Jacobsen، ۱۹۹۸).به هر حال سطح بالای هموسیستئین خون می‌تواند مستقیماً به آستر رگ‌های عروق کرونر آسیب بزند و موجب ایجاد آتروما بنابراین پلاکهای آترومی حاصل از تجمع ماکروفاژها، کلسترول و کلسیم موجب گرفتگی عروق ناشی از تنگ شدن مجرای درون رگ به علت ضخیم شدن لایه انتیما و تشکیل احتمالی لخته های خون می گردد(Chen و همکاران ، ۲۰۱۰). شکل ۳ آترومای ایجاد شده در عروق و محدود شدن جریان خون را نشان می دهد.



آترومای ایجاد شده در عروق

هموسیستئین در دامپزشکی

گرچه تعداد زیادی تحقیقات بر روی هموسیستئین در طب انسانی صورت گرفته است اما در دامپزشکی در این ارتباط تحقیقات کافی صورت نگرفته است .

Cayir و Kozat (۲۰۱۶) مقادیر هموسیستئین تام پلاسما ۴نژاد سگ Golden Retriever ، Terrier ، German Shepherdو Labrador Retriever را به ترتیب ۶/۱± ۱۱/۴۳ ، ۲/۳۴± ۸/۸۸، ۴/۵۵± ۱۰/۶ و ۳/۸۳± ۹/۴ µmol /L گزارش کردند . هر چند که آن ها مقادیر فوق را به عنوان مقادیر مرجع نژادهای فوق اعلام نمودند اما به دلیل آن که برای اندازه گیری هموسیستئین نژادهای فوق ،فقط از ۱۰ سگ در هر نژاد بهره گرفتند، بنابراین مقادیر فوق را نمی توان مقادیر مرجع نامید.

Rossi و همکاران (۲۰۰۸) با اندازه گیری هموسیستئین در ۸ سگ به ظاهر سالم ،۱۰ سگ دارای بیماری قلبی ، ۴ سگ دارای بیماری کلیوی ، ۶ سگ مبتلا به التهاب ،۷ سگ دارای اختلالات معدی روده ای،۷ سگ دارای تروما ، ۸ سگ مبتلا به نئوپلاسم و ۶ سگ مبتلا به بیماری های دیگر گزارش کردند که مقادیر هموسیستئین در این بیماریها در مقایسه با سگ های سالم در برخی موارد افزایش می یابد اما این افزایش فقط در ارتباط با بیماری های قلبی($p<۰/۰۵$) و در بیماری های کلیوی ($p<۰/۰۰۱$) معنی دار می باشد . آن ها نتیجه گیری کردند که اندازه گیری غلظت هموسیستئین در مونیتورینگ بیماران قلبی و کلیوی سگ ها می تواند پارامتر مهمی محسوب گردد. همچنین تحقیقات آن ها نشان داد که هر چند همولیز و حضور تری گلیسیرید(لیپمی) در خون اثری بر میزان هموسیستئین ندارد اما به هرحال همولیز شدید و لیپمی شدید دقت اندازه گیری هموسیستئین خون را کاهش می دهد. ارزیابی تاثیر زردی در خون و مقادیر هموسیستئین نشان داد که افزایش متوسط بیلی روبین خون می تواند باعث افزایش بسیار معنی دار ،کاذب و غیرقابل اعتماد هموسیستئین گردد.آن ها همچنین هموسیستئین نمونه های پلاسمای هپارینه و دارای EDTA را با سرم مقایسه نمودند . نتایج نشان داد که مقادیر هموسیستئین پلاسمای هپارینه ۳/۲± ۴/۲ ،پلاسمای دارای EDTA ۴ ± ۴/۷ وسرم ۴/۱± ۶/۴ µmol /L می باشد ($p<۰/۰۰۱$).علت این اختلاف معنی دار ،مشخص نشد اما به هرحال نمونه انتخابی برای ارزیابی هموسیستئین خون ، سرم معرفی گردید.به نظر آمده که رقیق شدن پلاسما توسط ماده ضدانعقاد در اینجا نمی تواند مطرح باشد زیرا که کاهش هموسیستئین در پلاسما نسبت به سرم خیلی بیشتر از حد رقت بود. از طرف دیگر گزارش های قبلی که در ارتباط با هموسیستئین پلاسمای انسانی صورت گرفته ، نشان داد که یکی از دلائل افزایش کاذب هموسیستئین ، دیر جدا کردن سرم از گلبول های قرمز است (Andersson و همکاران، ۱۹۹۲).

یکی از روش های مناسب برای اندازه گیری هموسیستئین ، روش آنزیمی- اسپکتروفوتومتری است که Rossi و همکاران (۲۰۰۸)از آن برای اندازه گیری هموسیستئین

تام خون سگ استفاده نمودند . آن ها این روش مرسوم برای تعیین مقادیر هموسیستئین انسانی را برای سگ بسیار مناسب ارزیابی نمودند.

Kakimoto و همکاران (۲۰۱۴) با اندازه گیری هموسیستئین پلاسمای۹۷۲ سگ نژاد بزرگ سالم و مبتلا به بیماری های گوناگون (قلبی ، التهابی ، استخوانی ، مفصل، سیستم عصبی ، نئوپلاستیک، پوستی و کلیوی) جمع آوری شده از ۷ بیمارستان دامپزشکی در ژاپن گزارش کردند که بر خلاف انسان همبستگی و اختلاف آماری معنی دار کمی مابین جنس و مقادیر هموسیستئین وجود دارد.از طرف دیگر وضعیت اخته شدن یا نشدن سگ ها نیز نشان داد که هموسیستئین خون سگ های نر اخته شده با نشده هیچگونه اختلاف آماری معنی داری ندارد. اما در سگ های ماده وضعیت متفاوت بود . بدین ترتیب که در سگ های ماده عقیم شده میزان هموسیستئین پلاسما نسب به ماده های غیرعقیم و همچنین نرها به طور معنی داری بیشتر بود.

قبلا Trisolini و همکاران(۲۰۰۸) گزارش کرده بودند که غلظت Hcy پلاسما به طور معنی داری در سگ های ماده عقیم بیشتر از ماده های غیر عقیم می باشد.در مطالعات انسانی نیز گزارشاتی از افزایش هموسیستئین خون در دوران یائسگی وجود دارد . در زنان یائسه میزان هموسیستئین پلاسما پس از درمان با بتا استرادیول دهیدروسترون کاهش می یابد(Mijatovic و همکاران ،۱۹۹۸). بنابراین به نظر می آید که متابولیسم هموسیستئین در انسان و سگ بوسیله هورمون های جنس ماده نیز تنظیم می گردد.

همچنین تحقیق Kakimoto و همکاران (۲۰۱۴) نشان داد که در میان نژادهای مختلف غلظت های متفاوت Hcy پلاسما مشاهده می گردد .بدین ترتیب که میزان هموسیستئین پلاسما در نژادهای Labrador Retriever بیشتر از Miniature Dachshund ، Chihuahua و Papillon بود . همچنین در نژاد ShibaInuمقادیر هموسیستئین از Miniature Dachshund بیشتر گزارش گردید. ارتباطی ما بین سن و مقادیر هموسیستئین پلاسما مشاهده نگردید.غلظت های مختلف هموسیستئین پلاسما در میان نژادهای مختلف ممکن است ناشی از ارتباط فاکتورهای ژنتیکی با متابولیسم هموسیستئین همانند انسان باشد. بعلاوه ، این نتایج می بایست با احتیاط تفسیر شود زیرا که همه سگ های مورد مطالعه در این تحقیق سالم نبودند.

بررسی هموسیستئین در بیماری های مختلف در تحقیقKakimoto و همکاران (۲۰۱۴) نشان داد که با وجود بالا بودن غلظت های هموسیستئین پلاسمایی سگ های مبتلا به بیماری قلبی ، نئوپلاستیک ، کلیوی و پوستی نسبت به گروه کنترل ،اما این افزایش مقادیر فقط در بیماران پوستی نسبت به کنترل معنی دار است. بدین ترتیب که میانگین هموسیستئین در گروه کنترل۰/۴± ۱۳/۵۴ (با دامنه۵۰/۱ - ۴/۳) و در بیماران پوستی ۲/۳± ۲۰/۳ (با دامنه۴۹/۸ - ۹/۷) µmol /L بود . نتایج تحقیق Kakimoto و همکاران (۲۰۱۴) برخلاف تحقیق Rossi و همکاران(۲۰۰۸) می باشد . تحقیق Rossi و همکاران نشان داده بود که هموسیستئین یک بایومارکر مفید برای اختلالات قلبی وکلیوی است .از طرف دیگر مطالعه Lee و Hyun (۲۰۱۲) بر روی ارزیابی هموسیستئین در ۱۰۱سگ مبتلا به مراحل مختلف نارسایی مزمن دریچه میترال (Chronic mitral valve insufficiency) (CMVI) نشان داد که شدت نارسایی قلبی منتج از CMVI بر خلاف تحقیقات انسانی ارتباطی با مقادیر پلاسمایی هموسیستئین ندارد . در تحقیق خاکی و همکاران در سال ۱۳۹۷ نیز نشان داده شد که میانگین هموسیستئین سرم سگ های مبتلا به بیماری قلبی در مقایسه با سگ های به ظاهر سالم تغییرات معنی داری را نشان نمی دهد.

همچنین گزارشاتی از هایپرهموسیستئینمی در سگ های مبتلا به هایپوتیروئیدیسم وجود دارد. دراین سگ ها کاهش خفیف اسید فولیک خون، ممکن است ناشی از هایپرهموسیستئینمی باشد(Golynski و همکاران ، ۲۰۱۷).

در انسان افزایش تری گلیسرید و کلسترول سرم به عنوان عوامل خطر ساز بیماری های قلبی محسوب میشوند(خسروی و همکاران، ۱۳۸۹) و حتی معتقدند که تاثیر ۵ میکرومول در لیتر افزایش هموسیستئین پلاسما بر خطر بیماری های قلبی عروقی، معادل با اثر ۲۰ mg/dl افزایش کلسترول پلاسماست(Welch و Loscalzo ، ۱۹۹۸). خاکی و همکاران نشان دادند که بر خلاف کلسترول، تنها افزایش چشم گیر تری گلیسرید سرم سگ های مبتلا به بیماری اکتسابی قلبی نسبت به سگ های

سالم معنی دار است (p=۰/۰۳) و همبستگی معنی داری مابین هموسیستئین سرم ، مقادیر کلسترول ، تری گلیسرید (خاکی و همکاران ۱۳۹۷)، CPK وAST سرم وجود ندارد(خاکی و همکاران ،۱۳۹۸). بنابراین براساس تحقیقات موجود،نقش هموسیستئین به عنوان یک عامل خطرساز بیماری های قلبی سگ ها هنوز در هاله ای از ابهام و مورد تردید است ودراین ارتباط تحقیقات بیشتری می بایست صورت گیرد.

منابع

خاکی، زهره؛ شیرانی، داریوش؛ وجهی، علیرضا؛ اصفهانی، مریم(۱۳۹۸). اندازه گیری سطح سرمی هموسیستئین،کلسترول و تری گلیسیریدها در سگ های مبتلا به بیماری های اکتسابی قلبی. .چهارمین کنگره ملی علوم پایه دامپزشکی، ۹-۷ اسفند ماه ،تهران، ایران.

خسروی، افرا ؛ پیمان، هادی؛ سایه میری، کورش؛ ساکی، کوروش؛ رنجبر، رضا(۱۳۸۹).بررسی ارتباط بین سطح سرمی هموسیستئین و لیپوپروتئین (a)با ابتلا به بیماری های قلبی .مجله تحقیقات نظام سلامت ، ۶(۲) ،۳۲۶-۳۳۴.

Andersson A, Isaksson A, Hultberg B (1992): Homocysteine export from erythrocytes and its implication for plasma sampling. *Clinical Chemistry*, 38, 1311-1315.

Baernstein HD (1934).A modification of the method for determining methionine in proteins. *J Biol Chem*, 106,451-56.

Cayir C, Kozat S (2016). Investigation of homocysteine levels in healthy dogs. *J Vet Sci Anim Husb*, 4(3), 305-9.

Chen N, Yang F, Capecci L, Ziyu Gu, Schafer A, Durante W, Yang X ,Wang H.(2010). Regulation of homocysteine metabolism and methylation in human and mouse tissues. *The FASEB Journal*, 24, 2804-17.

Fokkema MR, Gilissen MF, van Doormaal JJ, Volmer M, Kema IP, Muskiet FA (2003).Fasting vs nonfasting plasma homocysteine concentrations for diagnosis of hyper homocysteinemia. *Clinical Chemistry*, 49(5), 818-21.

Garg A (2011).What is the role of alternative biomarkers for coronary heart disease. *Clinical Endocrinology* (Oxford), 75,289-93.

Gołyński M, Lutnicki K, Krumrych W, Szczepanik M, Gołyńska M, Wilkołek P, Adamek Ł, Sitkowski Ł, Kurek Ł (2017). Relationship between total homocysteine, folic acid, and thyroid hormones in hypothyroid dogs. *J Vet Intern Med,* 31(5), 1403-1405.

Jacobsen DW (1998). Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease.*Clinical Chemistry*, 44, 8(B), 1833-43.

Kakimoto T, Iwanaga T, Kanouchi H (2014).Plasma homocysteine concentrations in dogs. *International Journal of Veterinary Medicine:Research & Reports*,2014,141449.

Lee S-G, Hyun C (2012).Evaluation of homocysteine levels in dogs with chronic mitral valve insufficiency. *Veterinary Record*, 171,220.

Masser PA, Taylor LM, Porter JM (1994).Importance of elevated plasma homocysteine levels as a risk factor for atherosclerosis .*Ann Thorac Surg*, 58, 1240-46.

Medina M, Urdiales JL, Amores-Sanchez MI (2002).Roles of Homocysteine in cell metabolism: old and new functions. *Eur J Biochem*, 268, 3871-82.

Mijatovic V, Kenemans P, Jakobs C, Van Baal WM, Peters-Muller ER, Van Der Mooren MJ (1998). A randomized controlled study of the effects of 17beta estradiol-dehydrogesterone on plasma homocysteine in postmenopausal women. *Obstetrics & Gynecology*, 91(3), 432- 436.

Nygard O, Vollset SE, Refsum H, Stensvold I, Tverdal A, Nordrehaug JE, Ueland M, Kvale G (1995).Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile- the Hordaland homocysteine study. *JAMA*, 274, 1526-33.

O GradyH, Kelly C, Bouchier-Hayes D, Leahy A (2002). Homocysteine and occlusive arterial disease. *British Journal of Surgery*, 89,838-44.

Rimm EB, Willet WC, Hu FB, Sampson L, Colditz GA, Manson JE, Hennekens C,Stampfer MJ (1998).Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *JAMA*, 279, 359-64.

Rossi S, Rossi G, Giordano A , Paltrinieri S(2008).Homocysteine measurement by an enzymatic method and potential role of homocysteine as a biomarker in dogs. *The Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 20(5), 644-9.

Trisolini C, Minoia G, Manca R, Rizzo A, Robbe D, Valentini L , Sciorsci RL(2008). Plasma homocysteine levels in cycling, pregnant and spayed bitches. *Animal Reproduction Science*, 108(1-2), 29-36.

Ubbink JB, Delport R, Vermaak WJH (1996).Plasma homocysteine concentrations in a population with a low coronary heart disease. *Am J Clin Nutr*, 62,802-808

Welch GN, Loscalzo J (1998).Homocysteine and atherothrombosis. *N EngL J Med*, 338و1042-50.